

---

# Ruhsal Hastalıklar ve Genetik

**Dr. İbrahim ATEŞ\*, Prof. Dr. Ercan ABAY\***

## Özet

*Ruhsal hastalıkların genetiği üzerine yapılan çalışmalar, son yıllarda moleküler genetik alanında kaydedilen gelişmelerle hız kazanmıştır. Bu yazıda, ruhsal hastalıkların genetik yönünü açığa çıkarmak için yapılan çalışmalar, bu çalışmalarda kullanılan yöntemler ve bazı ruhsal hastalıkların genetik özelliklerinden söz edilmiştir. Genetik danışma konusuna da değinilmiştir.*

PSİKİYATRİ DÜNYASI 2001;5:24-29

Son yıllarda, moleküler genetik alanında kaydedilen önemli gelişmeler, bazı hastalıklara yatkınlık oluşturan bazılardan da sorumlu olan genlerin genetik çalışmalarla belirlenmesini olanaklı hale getirmiştir. Bu doğrultuda hastalık genlerinin konumunu haritalandırmak için bağlantı ve ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Diabetes mellitus ve Alzheimer hastalığı gibi karmaşık hastalıklarda bile genetik bağlamında hastalığı anlamamızı kolaylaştıracak ilerlemeler kaydedilmiştir. Yakın gelecekte bazı psikiyatrik bozukluklara yatkınlık sağlayan genlerin belirlenmesine de kesin gözüyle bakılmaktadır.

Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda şizofreni, bipolar bozukluk, ünipolar

depresyon, panik bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, kişilik bozuklukları ve alkolizm gibi birçok psikiyatrik bozuklukta genetik yatkınlığın bulunduğu kanıtlanmıştır. Moleküler genetik çalışmalarla hastalıklardan sorumlu olan genler lokalize edilmeye çalışılmakta ve hastalıkların genetik temelleri araştırılmaktadır.

Bu konudaki ilerlemeler sayesinde hem tedavi, hem de korunma konusunda gelişmeler sağlanacak, ayrıca biyolojik sistemlerin normal işlevlerini anlamamız kolaylaşacaktır. Üzerinde çalışılması nisbeten kolay tek gen hastalıklarına nadiren rastlanmakta, buna karşın diabet, koroner arter hastalığı, ruhsal hastalıklar gibi karmaşık genetik yönü olan hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. Bu yaygın hastalıklar üzerinde çalışılması ne yazık ki daha da güç olmaktadır. Bu nedenle, önümüzdeki yıllarda en büyük gelişmeler bu karmaşık genetik bozuklukların anlaşılması konusunda olacaktır.

---

\* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, EDİRNE

### Genetikte kullanılan bazı araçlar ve teknikler

Restriksiyon endonükleazlar olarak bilinen enzimler, DNA'yı özgül baz zinciri veya tanıma bölgelerinden kesen enzimlerdir. Bu yolla insan DNA'sı, sonunda bilinen zincirleri olan, 1000-10000 baz çifti uzunluğunda parçalara ayrılabilir. Ligazlar, sonlarında tamamlayıcı zincirler bulunan DNA parçalarını birleştirebilen enzimlerdir. Bu şekilde özgül DNA segmentleri diğer DNA segmentlerinden uzaklaştırılıp yeniden konumlandırılabilir. DNA segmentleri bakteriyel plazmid gibi bir vektöre eklenebilir ve bu vektör bakteri içine girerek, sonradan eklenen DNA segmentini de içeren milyonlarca bakteri kolonisini üretmek için çoğalır. Ortaya çıkan moleküller farklı bir kaynaktan DNA içerdiği için "rekombinant DNA molekülleri" olarak bilinir. Bu moleküllerden orijinal DNA segmentinin birçok kopyası bir restriksiyon enzimi ile geri çekilir. Bu işlem "klonlama" olarak bilinir. Gelişmeler sonucu, herhangi bir DNA parçasının baz sırası eldeki kimyasal tekniklerle belirlenebilmektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonu, moleküler genetik alanında oldukça sık kullanılan bir tekniktir. Bu teknik sayesinde, DNA materyali içerisinde ilgi duyulan zincir seçilerek çoğaltılabilir. 5000 baz çiftinden daha uzun zincirler bile seçilerek 105 - 106 kat çoğaltılabilmektedir. Bu tekniğin kullanılabilmesi için, ilgi duyulan zincirin yanında bulunan zincirin bilinmesi gereklidir, ancak bu şekilde çoğalacak bölgeyi tanımlayan özgül oligonükleotid primerleri inşa edilebilir.

İnsan popülasyonlarında DNA zincirleri içerisinde çeşitli değişkenlikler bulunmaktadır. Genler içerisinde meydana gelen bu değişkenlikler normal polimorfizmler ya da hastalıklara neden olan mutasyonlar olabilir. En sık değişkenlikler ise, genomun önemli bir bölümünü oluşturmasına rağmen, herhangi bir protein kodlamayan DNA kısımlarında ortaya çıkar. Genel olarak, bu bölgedeki değişkenliklerin hastalıkla ilişkisi yoktur, ancak genetik belirteç olarak kullanılırlar. Bu belirteçler de, bağlantı ve ilişki çalışmaları ile hastalık genlerinin genomdaki konumlarının belirlenmesinde kullanılmaktadırlar. Bu çalışmalarda, belirteç ile hastalık genlerinin yakınlığı gösterilmeye çalışılır.

Günümüzde en yaygın kullanılan DNA belirteçleri "mikrosatellitler" de denen "basit zincir tekrarları"dır. Bu yapılar DNA zincirlerinin tekrarlayan birim-

lerinden oluşur. "Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri" de bir başka sık kullanılan belirteç sınıfını oluşturmaktadır. Bunlar genellikle "Southern Blotting" adı verilen daha zahmetli bir yöntem ile ölçülürler.

İnsan genomunun haritası hazırlanırken ara bir safhada suret haritalar oluşturulmaktadır. Bu haritalar içerisinde "anlamli zincir uçları" adı verilen özel DNA zincirleri bulunmaktadır. Bu zincirler ise, reverse transkriptaz enzimi kullanılarak, hücresel mRNA moleküllerinin komplementer DNA'ya çevrilmesi ile elde edilirler. Her anlamli zincir ucu bir genin bir kısmına tekabül eder. Anlamli zincir uçları sayesinde, bir hastalık genine bağlantılı olan herhangi bir belirtecin komşuluğundaki genler tanımlanabilir.

DNA zincirlerinin genom üzerindeki konumlarını belirlemek için, "floresan in situ hibridizasyon" adı verilen yöntem de kullanılmaktadır. Bu yöntemde bir DNA zinciri floresan boya ile işaretlenerek, direkt mikroskopisi ile görüntülenebilmektedir.

Bütün bu yöntemler sayesinde elde edilen gelişmeler "İnsan Genom Projesi" adı altında yürütülen çalışmalar kapsamında kaydedilmektedir. Geline nokta umut vericidir. Büyük bir olasılıkla da, insan genlerinin hemen hemen hepsi çok yakın bir gelecekte tanımlanacaktır.

### Basit Mendelyan geçişli bozukluklar için haritalama

Basit genetik bozukluklara nadir rastlanır ve bu bozukluklar basit Mendelyan kalıtım kalıbı gösterirler. Örnek olarak, otozomal resesif geçen ve her 2000 doğumda bir bireyi etkileyen kistik fibrozis ve otozomal dominant geçen ve her 10000 doğumda bir bireyi etkileyen Huntington hastalığı verilebilir. Moleküler genetik teknikleri bu bozukluklarda başarı ile uygulanabilmektedir.

**İşlevsel klonlama:** Tek gen hastalıklarında bir genin kodlanmasında ya da kontrol zincirlerinde mutasyonlar ile hastalık ortaya çıkar ve genin protein ürününün yapısında bir değişim meydana gelir. Biyokimyasal temeli bilinen bir hastalıkta, ilgili proteini kodlayan gen araştırılarak, sorumlu geni belirlemek mümkündür. "İşlevsel klonlama" olarak bilinen bu yaklaşım, fenilketonüri ve hemofili gibi hastalıklardaki genleri belirlemek için kullanılır.

**Pozisyonel klonlama:** Birçok hastalıkta biyokimyasal temel bilinmez ve işlevsel klonlama mümkün olmaz. Böyle hastalıklarda pozisyonel klonlama yaklaşımı başarılı olmaktadır. Bu yöntemde, hastalık patofizyolojisi ile ilgili bilgi olmaksızın, sadece genetik teknikler kullanılarak ilgili genin genomik yerleşimi belirlenir. İlk evre, birçok hastalık olgusunun bulunduğu geniş pedigrilerde DNA belirteçlerinin kullanıldığı "bağlantı analizleri"dir. Öncelikle birçok belirteç incelenir ve etkilenen aile bireyleri arasında belirteçlerin rastlantısal olmayan paylaşımını saptamak için istatistiksel analizler yapılır. Etkilenen bireylerde belirteç ve hastalık allellerinin beraber bulunması "genetik bağlantı" olarak adlandırılır ve sorumlu genin belirteçe yakın yerleştiğini gösterir. Öncül bir belirleme sonrasında, bölgedeki ek belirteçler üzerinde çalışılır ve hastalık geni daha kesin olarak belirlenmeye çalışılır. Yeterli aile materyali bulunuyorsa, hastalık geni 1-2 cM içinde lokalize edilebilir.

Sonraki evrede; hastalıktan sorumlu genleri saptamak için, bu bölgede DNA direkt olarak incelenir. Bu evre "fiziksel haritalama" olarak bilinir. Çeşitli yöntemler kullanılarak genler tanımlanır ve gendeki mutasyonun patojenik olup olmadığı hasta ve kontrollerin kıyaslanması ile belirlenir.

### **Kompleks bozuklukları haritalama**

Kompleks bozukluklar yaygındır ve aile içi kümelenme gösterirler. Basit bir kalıtım kalıbı göstermezler ve çoğul genler ve çevresel etkenlerin beraber etkileşimleri ile ortaya çıkarlar. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı 90 yaşına dek %15; tip 1 diabetes mellitus %0.4; bipolar bozukluk ve şizofreni %1 yaşam boyu yaygınlık ile bu bozukluklara örnek olarak verilebilir. Kompleks kalıtım şekli bulunan hastalıklarda etkili olan genetik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Olası genetik mekanizmalar şunlardır:

**1. Epistazis:** Çoğul hastalık genleri hastalığa duyarlılığı belirlemek için etkileşirler. Bipolar bozuklukta ve şizofrenide öne sürülen bir modeldir.

**2. Lokus heterojenitesi:** Birçok hastalık geninden herhangi birinin tek başına hastalık oluşturabilmesidir. Örneğin, retinitis pigmentosa en azından 14 farklı lokusun herhangi birinde mutasyon sonucu ortaya çıkabilir. Şizofreni ve bipolar bozukluk için de heterojenite modelleri ileri sürülmüştür.

**3. Allelik heterojenite:** Tek bir hastalık lokusunda, farklı allel çiftleri ile çok sayıda allel bulunur ve farklı fenotipler ortaya çıkar. Böyle bir model bipolar bozukluk için önerilmiştir.

**4. Dinamik mutasyon:** Tek bir hastalık lokusunda bir hastalığa ait allel bir nesilden diğerine aktarılırken mutasyona uğrar. Frajil X sendromu, bipolar bozukluk ve şizofreni için önerilmiştir.

**5. Orijin etkiler:** Bir allelin ifadesi onun ana-baba orijinine bağlıdır. Örnek olarak, Prader-Willi Sendromu ve Angelman Sendromu'ndan sorumlu olan kromozom 15q11-q13 verilebilir. Anneye ait kromozomal materyalin eksikliğinde Angelman Sendromu, babaya ait kromozomal materyalin eksikliğinde Prader-Willi Sendromu ortaya çıkar. Bipolar bozukluk için önerilmiştir.

**6. Mitokondriyal gen mutasyonu:** Hastalıktan sorumlu mutasyon nükleer genomda değil, mitokondriyal genomda bulunur. Mitokondriiler sadece anneden kalıtıldığından, anneye ait bir kalıtım kalıbıdır. Bipolar bozuklukta önerilmiştir.

Olası genetik mekanizmalar yukarıda listelenmiştir, ancak elbette birden çok mekanizma da tek bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Tek gen bozuklukları ile ilgili çalışmalarda önemli başarılar elde edildikten sonra, gözler kompleks bozukluklarla ilgili çalışmalara çevrilmiştir. Basit bozukluklarda genotip ile fenotip arasında direkt bir ilişki bulunurken, kompleks bozukluklarda böyle bir ilişki gözlenmez. Kompleks bozukluklarda aynı genotip şans, çevre veya diğer genlerin etkileşimi sonucu farklı fenotiplerle sonuçlanabilir ya da farklı genotipler aynı fenotiplerle sonuçlanabilir.

**Bağlantı çalışmaları:** Bağlantı analizlerinde bir hastalığın bilinen bir genetik belirteçe bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır. Bir hastalık geni ile bir genetik belirteç birbirine ne kadar yakın yerleşmişse, sonraki nesillere birlikte aktarılma olasılıkları da o kadar yüksek olur. Önceleri ABO, rhesus gibi eritrosit antijenleri ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi belirteçler kullanılırken, moleküler genetik alanında kaydedilen gelişmeler sonrasında DNA belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. "Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri" ve "polimeraz zincir reaksiyonu"nun kullanıma girmesi ile DNA belirteçlerinin sayısı hızla artmıştır. İnsan genomunun her bölgesi için DNA belirteçleri geliştirilmiştir.

**İlişki çalışmaları:** Bu çalışmalar bağlantı çalışmalarından daha kolay yapılırlar. Örneğin, araştırmacı bağımsız 100 şizofren hasta ve 100 kişilik kontrol grubu üzerinde çalışır ve her bir grupta genetik belirteç sıklığını kıyaslar. Örneğin, kontrol grubunun %10'unda O kan grubu bulunurken, şizofren grubun %50'sinde O kan grubu saptanırsa, anlamlı bir sonuç elde edilmiş olur ve 9. kromozom üzerindeki ABO lokusuna yakın bir şizofreni geninin varlığından söz edilebilir. İlişki çalışmalarının bir üstünlüğü, bağlantı çalışmalarında sadece büyük örneklerde saptanabilecek olan, nispeten küçük etki gösteren genleri de saptayabilmesidir. Bir dezavantajı ise, sadece gene çok yakın olan belirteçlerin saptanabilmesidir.

### **Bazı psikiyatrik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar**

**Şizofreni:** Düşünce akışı ve içeriği, algılama, duygulanım, kendilik algısı, sosyal ilişkiler ve psikomotor davranışlarda bozulmalarla belirli bir bozukluk olan şizofreni üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, şizofrenide genetik geçiş kesinleşmiş gibidir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile genetik geçiş kesinleştirildikten sonra, sıra bu genetik geçişin ne şekilde gerçekleştiğini belirlemeye gelmiştir ve bu nedenle moleküler genetik çalışmaları üzerine odaklanılmıştır. Kalıtım şekli karmaşıktır ve büyük olasılıkla birçok genin birlikte etkileşiminden ibarettir. Yatkınlığa neden olan lokusların sayısı ve lokuslar arası etkileşimin derecesi bilinmemekle beraber, yalnızca tek bir lokusun sorumlu olmadığı açık olarak bilinmektedir.

İlk kez İngiltere ve İzlanda'daki soyağaçlarında 5. kromozomun uzun kolu ile bağlantı kurulmuştur, ancak bunu izleyen çalışmalarda böyle bir bağlantının olmadığı yönünde sonuçlar da bulunmuştur. İkinci olarak, 6. kromozomun kısa kolu ile bağlantı bildirilmiştir, ancak bu bağlantı da sonraki çalışmaların birçoğunda doğrulanamamıştır. Kromozom 8p ile bağlantı bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Kromozom 3p, 9p ve 20p ile bağlantılar da bildirilmiş, ancak hiçbirisi benzeri ardıl çalışmalarla desteklenmemiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda en güçlü bağlantılar 6. ve 8. kromozomlar üzerindeki lokuslarla kurulmuştur, ancak hiçbir bağlantı yeterince doğrulanmamıştır.

**Bipolar bozukluk:** Manik ya da hem manik hem de depresif ataklarla belirli olan bipolar bozukluk,

duygudurum bozukluklarıdır. Toplumdaki yaygınlığı %1'e yakın olarak bulunan bu bozuklukla ilgili yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda, genetik geçiş kanıtlanmıştır. Ancak, geçişin ne şekilde olduğu ve hangi genlerin etkili olduğu halen anlaşılamamıştır. Genetik heterojenitenin bulunması, yani birden fazla genin bu bozukluğun oluşumunda etkili olması, sorumlu olan genin bulunamamasının nedeni olarak gösterilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, en güçlü bağlantılar kromozom 18p, 18q ve 21q ile kurulmuştur. 4, 5, 6, 10, 12, 16, 22. kromozomlar ve X kromozomu ile de bağlantılar bildirilmesine karşın, henüz bu kromozomlarla ilişkileri yeterince doğrulanmamıştır.

**Depresyon:** Çökkün duygudurum, ilgi kaybı, zevk alamama, uykusuzluk ya da çok uyuma, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, enerji kaybı, değersizlik ve suçluluk duyguları, konsantre olmada güçlük, ölüm ve özkıyım düşünceleri gibi belirtileri bulunan depresyonun genetik yönünü ortaya çıkarmak için yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, unipolar depresyon etiyojisinde genetik komponentin bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Genetik geçiş karmaşıktır ve basit Mendelyan geçiş kalıbı izlenmez. Unipolar depresyon ile kromozom 17q üzerindeki serotonin transporter genindeki polimorfizm arasında bir ilişki bildirilmiştir, ancak izleyen iki çalışma bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Ayrıca, dopamin D4 reseptör geni ile depresyon arasında zayıf bir ilişki saptayan bir çalışma da bulunmaktadır.

**Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu:** Çocuklukta başlayan ve dikkatsizlik, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik ile belirli bir bozukluktur. Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında genetik geçiş belirlenmiştir. Dikkat - eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile 11q üzerindeki dopamin D<sub>2</sub> reseptör geninin bir alleli, 5p üzerindeki dopamin transporter lokusunun bir alleli, 11p üzerindeki dopamin D<sub>4</sub> reseptör geninin bir alleli ve 22q arasında ilişki bildirilmiştir, ancak bu sonuçları doğrulayan çalışmalar eksiktir.

**Obsesif-kompulsif bozukluk:** Bireyin işlevselliğini önemli ölçüde bozan obsesyon ya da kompulsyonlarla belirli bir bozukluk olan obsesif-kompulsif bozukluk ile D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptör genleri ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör genleri arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır. Son zamanlarda yürütülen bir çalışmada

ise, sadece erkeklerde 22q üzerindeki COMT geninin bir alleli ile ilişki bulunmuştur.

**Panik bozukluğu:** Tekrarlayıcı ve beklenmedik panik atakların varlığı ile belirli bir bozukluk olan panik bozukluğunda genetik geçiş bulunmaktadır. Geçiş şekli bilinmemekle birlikte, tam olarak penetran olmayan bir ana gen ve değişken etkileri bulunan bir çok genin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. 16. kromozomun uzun kolu ile bağlantı saptanmış, ancak sonraki çalışmalarda bu bağlantı doğrulanmamıştır. Ayrıca, 20p ile bağlantı ve 17q ile ilişki bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

### Genetik Danışma

Psikiyatrik hastalıklarda karmaşık bir genetik geçiş biçiminin bulunması nedeniyle, herhangi bir hastalığın herhangi bir bireyde gelişme riskini önceden kestirmek mümkün değildir. O nedenle, danışma amacıyla başvuran aile üyelerine, aile çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda bilgi verilmesi şimdilik en uygun yoldur. Aile üyelerinin verecekleri kararlarda yönlendirici olunmamalı, sadece bu kişiler eğitime çalışmalıdır. Gerçek amaç; sözkonusu hastalıkla ilgili doğru bilgi vermek, danışanın hastalığın gelişme riskini ve olası sonuçlarını anlamasına yardımcı olmak ve bilgilendirilmiş bir durumda karar vermesini sağlamak olmalıdır. Son kararın danışan tarafından verilmesi gerektiği özellikle vurgulanmalıdır. Danışanların çoğu, etkilenmemiş bireyler iseler kendilerinde ya da çocuklarında hastalığın gelişme riskini öğrenmek isterler. Böyle bir durumda, aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen bilgiler kullanılmalıdır. Örneğin, çocuk sahibi olmayı planlayan, ancak eşlerden birinin anne ya da babasında şizofreni bulunan çiftte, çocuklarının her

birinde %3 ya da genel popülasyonun üç katı kadar şizofreni gelişme riskinin bulunduğu şeklinde bilgi verilmelidir.

### Sonuç

Günümüzde bağlantı ve ilişki çalışmaları, yatkınlığa neden olan genleri saptamak amacıyla oldukça sık yapılmaktadır. Nispeten büyük etkisi bulunan genler saptandıkça, araştırmalar daha büyük gruplarla yapılan, daha küçük etki gösteren genleri saptamaya yönelik çalışmalar yönüne kayacaktır. Bu nedenle, gruplar arası iletişimin ve işbirliğinin geliştirilmesi gerekmektedir. Son yıllarda, son derece hızlı ve ucuz otomatik genotipleme yöntemleri geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Bu gelişme de, bu konudaki ilerlemeye önemli katkılarda bulunacaktır. Ayrıca, yeni moleküler yöntemler de kullanıma girecek ve ilerlemeyi hızlandıracaktır. Örneğin, "temsili fark analizi" (representational difference analysis) ya da "genom yanlış eşleştirme taraması" (genome mis-match scanning) gibi tüm genom çıkarma yöntemleri, tek bir reaksiyonla genomdaki tüm lokusları aynı anda araştırma yeterliliğine sahip olacak şekilde geliştirilmektedir.

Hiçbir laboratuvar ya da patolojik tanısal test bulunmadığından ve hastalıkların patofizyolojileri hakkında çok az şey bilindiğinden, psikiyatrik bozukluklarda genetik geçiş biçimini belirlemek oldukça güç olmaktadır. Ancak, modern tanı sistemlerinin kullanıma girmesi ile bu güçlükler kısmen aşılmıştır. Bu nedenle, önümüzdeki yıllarda, özellikle işlevsel psikozlar için yatkınlığa neden olan genlerin tanımlanmasına iyimser bakılmaktadır. Bu konuda elde edilecek bulgular, korunma ve tedavide gelişmeleri beraberinde getirecek ve belki de işlevsel psikozlar için ilk kez etyoloji temeline dayanan tanı sistemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

### Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Bassett AS, Honer WG (1994) Evidence for anticipation for schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 54: 864-870.
2. Collins FS (1992) Positional Cloning: let's not call it reverse anymore. *Nat Genet*, 1: 3-6.
3. Craddock N, Khodel V, Van Eerdewegh P et al. (1995) Mathematical limits of multilocus models: the genetic transmission of bipolar disorder. *Am J Hum Genet*, 57: 690-702.
4. Hall JG (1990) Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. *Am J Hum Genet*, 46: 857-873.
5. Lander ES, Schork NJ (1994) Genetic dissection of complex traits. *Science*, 265: 2037-2048.
6. McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MC et al. (1994) *Psychiatric Genetics*. London, Gaskell.
7. McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA et al. (1993) Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 53: 385-390.
8. McMahon FJ, Stine OC, Myers DA et al. (1995) Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 56: 1277-1286.
9. Risch N (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet*, 46: 222-228.
10. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B-S et al. (1989)

- Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 245: 1059-1065.
11. Sandkuyl LA, Ott J (1989) Affective disorders: evaluation of a three-allele model accounting for clinical heterogeneity. *Genet Epidemiol*, 6: 265-269.
  12. Sham P (1996) Genetic epidemiology. *Br Med Bull*, 52.
  13. Strachan T (1992) *The Human Genome*. Oxford, Bios Scientific Publishers.
  14. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72: 871-883.
  15. Tsuang MT, Faraone SV (1990) *The Genetics of Mood Disorders*. Baltimore, The Johns Hopkins University Press.