

# Şizofrenili Hastalarda Serotonin Taşıyıcı Gen Polimorfizmi

Dr. Hasan Herken<sup>1</sup>, Dr. M. Emin Erdal<sup>2</sup>, Dr. Koray Esgi<sup>1</sup>, Dr. Ömer Barlas<sup>3</sup>,  
Dr. Nurten Erdal<sup>4</sup>, Dr. Şükrü Aynacıoğlu<sup>5</sup>

## ÖZET:

ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA SEROTONİN TAŞIYICI GEN POLİMORFİZMİ

**Amaç:** Serotonin taşıyıcı (5-HTT) gen, polimorfik yapıda bir gen olup serotoninin taşınmasındaki rolü nedeniyle psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında (5-HTT) geninin transkripsiyonel kontrol bölgesindeki (5-HTT gene-linked polymorphic region) (5-HTTLPR) varyantının polimorfizmi ile şizofreniye yatkınlık ve hastalığın klinik alt grupları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya, 122 şizofreni tanısı konmuş hasta ve 121 sağlıklı gönüllü kontrol alınmıştır. Şizofren tanısı DSM-IV kriterlerine göre konulmuştur. 5-HTT gen polimorfizmi, çalışma grubundan alınan periferik kan lökositlerden elde edilen DNA'larda polimeraz zincir reaksiyonu tekniği kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Genotip ve allel dağılımı şizofreni ve kontrol grubu arasında 5-HTT genini 5-HTTLPR varyantı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca hasta grubunda 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantı ile hastaların hastaneye yatış sıklıkları, hastalığın klinik alt tipi ve süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** Bu bulgularımız 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantının şizofreniye yatkınlık oluşturmada önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Ayrıca 5-HTT geninin polimorfizmi ile, şizofreni kliniği ve alt tipleri ile arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

**Anahtar sözcükler:** serotonin taşıyıcı gen, şizofreni, polimorfizm, 5-HTTLPR

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:230-234

## ABSTRACT:

SEROTONIN TRANSPORTER GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**Objective:** The serotonin transporter (5-HTT) gene is considered to be the promising candidate for genetic involvement in psychiatric disorders owing to its role in the regulation of serotonergic neurotransmission. This gene shows genetic polymorphism. In this study, the relationship between the frequency of the different alleles of the 5-HTTLPR variant of the 5-HTT gene and the severity of the clinical symptoms of schizophrenic patients was investigated.

**Method:** We studied the 5-HTTLPR variant of the 5-HTT gene in 243 subjects of whom 122 were unrelated and strictly met DSM-IV criteria for schizophrenia and 121 were healthy and unrelated controls. Severity of the clinical symptoms of the schizophrenic patients was assessed by attending psychiatrists with respect to their hospitalization rates. The variations of the 5-HTTLPR were analyzed by polymerase chain reaction amplification of high molecular weight chromosomal DNA.

**Results:** The analysis of genotype distribution for 5-HTTLPR polymorphism showed no significant differences between schizophrenia patient and healthy controls. In addition there was no relationship between clinical subgroups, hospitalization rates, duration of illness and 5-HTTLPR polymorphism.

**Conclusion:** Our findings indicated that the 5-HTTLPR variant of the 5-HTT gene seemed not to be a susceptibility factor for schizophrenia. In addition, there was no relationship between clinical symptomatology and prognosis and 5-HTTLPR polymorphism.

**Key words:** serotonin transporter gene, schizophrenia, polymorphism, 5-HTTLPR

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:230-234

## GİRİŞ

Serotonin taşıyıcı (5-HTT) geni şu ana kadar, anksiyete, depresyon, şizofreni, nörotizm, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğu içeren major psikiyatrik bozukluklarda (1-4), fibromyalji ve migrende (5,6) çalışılmıştır.

5-HTT geni 17'nci kromozomun q 11.2 bölgesinde yerleşir. Genin transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region) (5-HTTLPR) 44 baz çiftlik fonksiyonel bir çıkarma/ekleme (delesyon/insersiyon) polimorfizm bölgesi bulunmuştur (7).

5-HTT geninin 5' promotor bölgesinde 44 baz

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, <sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, <sup>4</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD, <sup>5</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD

\*Bu yazı, 9. Anadolu Psikiyatri Günlerinde sözel bildiri olarak sunulan geniş çalışmanın bir kısmıdır.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Hasan Herken: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Gaziantep  
Fax: +90 (342) 336 55 05 Tel: +90 (342) 336 54 00,365 E mail: hasanherken@hotmail.com.

Kabul tarihi: 12.11.2001

çiftlik çıkarma/ekleme polimorfizminin kısa (S) ve uzun (L) alelleri bulunmaktadır. Bu, 5-HTTLPR polimorfizmi "GC-rich" bölgesinin 20-23 tekrar ünitesiyle meydana gelmektedir. S ve L alelleri ayrı ayrı 14 ve 16 tekrar alelini içermektedir. (1,7). S aleli, serotonin taşıyıcı genin transkripsiyonel etkinliğinin azalmasıyla ilişkili olup serotoninin kullanıma hızını düşürmektedir. Uzun form olan L aleli ise tam tersi bir etki oluşturmaktadır. (1,8). Bu özelliği nedeni ile S alelini taşımanın, çeşitli psikiyatrik bozukluklara yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir (9).

Serotonin taşıyıcı geninin fonksiyonel polimorfizmi, major depresyon ve bipolar bozukluk ile ilişkili bulunmuştur(8). Ayrıca ikincil intronun (İntron 2) 17 baz çiftlik bir bölgenin 9,10 veya 12 defa tekrar etmesiyle oluşan (Variable Number of Tandem Repeat) VNTR polimorfik bölgesinin major depresif bozuklukla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (10,11). Ancak daha sonraki çalışmalar, bu sonuçları tekrarlamada yetersiz kalmıştır (12,13). Bu gen daha çok otizm (3,14), ağır alkolizm (15), anksiyete bozuklukları (4), mevsimsel affektif bozukluk (2), fibromiyalji (5,16) ve migren (6,17) ile ilişkili bulunmuştur. Serotonin taşıyıcı geninin şizofreni ile ilişkisi net bir şekilde ilişkisi ortaya konulabilmiş değildir. Stöber ve ark. (18) ve Serreti ve ark. (19) 5-HTT gen polimorfizmi ile şizofreni arasında bir ilişki olmadığını belirtirken, Kaiser ve ark. (20) 5-HTT geninin VNTR varyantında bulunan 9 alelinin rezidüel alttıple ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Fakat 5-HTT geninin VNTR polimorfizminin fonksiyonel etkisi halen bilinmemektedir.

Bu çalışmada, 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantının şizofreniyle ilişkisinin araştırılması ve bu genin polimorfizmi ile hastalığın seyri ve klinik alt tipleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Adana Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi psikiyatri polikliniklerine başvuran 122 hasta (43 kadın ve 79 erkek- yaş ortalaması  $34.2 \pm 9.8$  yıl, hastalık süresi ortalaması  $9.71 \pm 7.6$  yıl-) ve 121 sağlıklı denek üzerinde yapılmıştır. Tanılar DSM-IV ölçütlerine göre (21) iki ayrı psikiyatri uzmanı tarafından konulmuştur. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı kaydedilmiş, beraberinde olası mental gerilik veya ilaç bağımlılığı, somatik ve nörolojik hastalıklar, psikiyatrik bozukluğa neden olabilecek hastalığı olanlar (hipotiroidizm, pozitif toksikolojik bulgu-

lar) çalışmadan dışlanmıştır. Sağlıklı 121 denek ile kontrol grubu (39 kadın ve 82 erkek - yaş ortalaması  $32.7 \pm 8.3$  yıl) oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması, cinsiyet ve ailede ruhsal hastalık öyküsü sıklığı bakımından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (hasta grubunda ailede ruhsal hastalık hikayesi bulunan/bulunmayan oranı 26/96 iken; bu oran kontrol grubunda 23/98 idi). Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan psikiyatri uzmanları, hastalara ait serotonin taşıyıcı geninin genotiplerini bilmeme gizliliğine uymuşlardır.

Çalışmayla ilgili bilgilendirilerek onamları alınan 243 gönüllü olgudan (122 şizofrenik hasta ve 121 sağlıklı kontrol grubu) analiz için alınan 5 ml EDTA'lı kan örnekleri kullanılmıştır. DNA, fenol/kloroform standart ekstraksiyon yöntemine göre elde edilmiştir. Hastalığın şiddeti ve prognozu, hastaneye yatış sayısı değerlendirilmiştir. 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantı Herken ve ark. (9)'nın tanımladığı yöntem ile yapılmıştır.

5-HTT geninin transkripsiyonel kontrol bölgesindeki 'insersiyon/delesyon' polimorfizmi (5-HTTLPR) F 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3' ve R 5'-GAGG-GACTGAGCTGGACAACCAC-3' primerleri kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile belirlenmiştir. PZR ortamı "GC-rich" PZR sistemi (Roche Molecular Biochemicals) ile 20-100 ng DNA, 100  $\mu$ mdNTPs, 20 pmol primer (F ve R'nin herbirinden), 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> kullanılarak distile su ile 50  $\mu$ l'ye tamamlanarak gerçekleştirilmiştir. PZR şartları ise; 1 siklus 95.5 °C'de 3 dk ile denatürasyon, sonra 35 siklus, 95.5 °C'de 1 dk denatürasyon, 60 °C'de 1 dk primer bağlanma (annealing) ve 72 °C'de 1 dk sentez (extension), en son 1 siklus 72 C'de 7 dk son sentez kademelerinde gerçekleştirilmiştir. PZR ürünleri; 0.5  $\mu$ gr/ml ethidium bromide içeren %2'lik agarose jelde 100 voltta elektroforez işleminden sonra bir jel görüntüleme sistemiyle (Vilber Lourmat), 484 bp'lik ürün S ve 528 bp'lik ürün L formu olarak değerlendirilmiştir. XL, XXL ve LJ alellere rastlanmamıştır. Buna göre genotipler L/L, L/S ve S/S olarak belirlenmiştir. 5-HTTLPR polimorfizmi için genotipleme işlemi sırasında aleller belirlenirken örneklerin yanında DNA işaretleyicisi (100 bp DNA ladder, MBI fermentaz) kullanılarak elektroforez işlemi gerçekleştirilmiştir.

**İstatistiksel Analiz:** Şizofreni ve 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantı ile arasındaki ilişkide anlamlılık limiti 0,05 olarak kabul edilmiştir. Hastaların hastalık

**Tablo 1. 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantının hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımı**

	L/L		S/L		S/S		Toplam
	N	%	N	%	N	%	
Kontrol	36	29,8	47	38,8	38	31,4	121
Hasta	28	23	61	50	33	27	122
Toplam	64	26,3	108	44,4	71	29,2	243

$\chi^2 = 3.163$   $p=0.206$  S/S: Short/Short S/L: Short/ Long L/L: Long/Long

**Tablo 2. 5-HTTLPR varyantı ile şizofreninin alttipleri arasındaki ilişki**

	L/L		S/L		S/S	
	N	%	N	%	N	%
Paranoid	12	21.1	30	52.6	15	26.3
Rezidüel	7	24.1	14	48.3	8	27.6
Dezorganize	7	24.1	16	15.0	7	23.3
Ayrılaşmamış	2	33.3	1	16.7	3	50.0
Toplam	28	23.0	61	50.0	33	27.0

$\chi^2 = 3.22$   $p=0.78$  S/S: Short/Short S/L: Short/ Long L/L: Long/Long

**Tablo 3. Hastaneye yatış sayısı ve hastalık süreleri ile 5-HTTLPR varyantının genotip dağılımları arasındaki ilişki**

	L/L	S/L	S/S
Yatış sayısı*	2.66+1.2	2.5+1.4	2.8+1.4
Hastalık süresi**	3.34+5.6	6.01+8.1	4.91+7.3

\*F:0,38 sd:2,241 p:0.68 \*\*F:2,686 sd:2,241 p:0.074

süreleri ve yatış sıklığı ile genotipleri arasındaki ilişki tek yönlü varyans analizi ile, hasta ve kontrol grupları arasındaki genotip yapıları arasındaki ilişki ise ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile irdelenmiştir.

## BULGULAR

Şizofreni tanılı 122 hasta ve 121 sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılımı bakımından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $\chi^2 = 3.163$   $p=0.206$ ).

Hasta ve normal kontrol grubunda 5-HTTLPR genotip dağılımı Tablo 1'de, şizofreni alttipleri ile genotip dağılımı arasındaki ilişki Tablo 2'de verilmiştir. Ayrıca 5-HTTLPR'nin genotiplerine göre hastaneye yatış sayısı ve hastalık süresi ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantının genotip dağılımı bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması, bu genin şizofreniye yatkınlık oluşturmada major bir oynamadığını düşündürmektedir. 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantının kısa alelinin (S) transkripsiyon düzeyinin düşük serotonin taşıma aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (7). S alelini taşıyanların, homozigot L/L alelini taşıyanlara göre daha yüksek nörotizm skorları aldıkları saptanmıştır (1). Fakat son zamanlarda elde edilen veriler birbiri ile çelişmektedir. Evans ve ark. (22), Ball ve ark. (23) 5-HTTLPR polimorfizmi ile nörotizm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ileri sürerken, Flory ve ark. (24) ise böyle bir ilişkinin olmadığını belirtmektedirler. Diğer yandan afektif bozukluklarda S alelinin yüksek sıklıkta bulunduğu öne sürülmektedir (7,8,18). 5-HTT genindeki fonksiyonel polimorfizmin, duygudurum bozukluklarında ve özellikle mevsimsel duygudurum bozukluğunda önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (25,26,27).

İkincil introndaki 17 bp VNTR, polimorfik bölge, bipolar bozuklukla ilişkili bulunmuştur (11). 10 tekrar (repeat) alelinin frekansının bipolar afektif bozukluklar, major depresyon, ve melankolide kontrol grubuna göre anlamlı ve yüksek olduğu bulunmuştur

(11). Öte yandan Rees ve arkadaşları 12 tekrar alelini bipolar bozukluklu hastalarda anlamlı ve yüksek bulmuşlardır (28).

Çalışmada hastaneye yatış sıklığı ve hastalık süresi ile 5-HTT gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada hastaneye yatış sıklığının hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini düşünmüştük. Fakat hastaların geriye dönük olarak hangi ilaçları ve ne kadar süre ve düzende kullandıklarının bilinmemesi, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu durum çalışmanın önemli bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Yine de hastaneye yatış sıklığı hastalık şiddetini değerlendirmede bir ölçüt olabilir. Çalışmada hastaneye yatış sıklığı ile bahsi geçen polimorfizm arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç Serretti ve ark. (19)'nın sonuçları ile uyumludur.

Ball ve ark. (23), Stöber ve ark. (18) Serretti ve ark. (19), Lesch ve ark. (29) ve Kaiser ve ark. (20)'nin raporları birleştirildiğinde, şizofreni ve 5-HTT gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin ortaya konmasında hala şüpheli noktalar vardır.

Sonuç olarak bu çalışmadaki kanıtlar 5-HTT geninin 5-HTTLPR varyantı ile şizofreniye yatkınlık arasında bir ilişkinin olduğu veya hastalığın semptomatolojisini etkilediği görüşünü desteklemektedir. Serotonin taşınmasında etkili olan 5-HTTLPR ve VNTR varyantları arasındaki intramoleküler ilişkinin araştırılmasına gereksinim bulunmaktadır. Serotonin taşıyıcı geninin polimorfizminin şizofrenideki etki ve fonksiyonlarını, antipsikotik tedaviye yanıt ve şizofreni semptomatolojisi ile ilişkisini araştıran daha kapsamlı klinik çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar:

1. Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sobol SZ, Greenberg B, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531.
2. Lenzinger E, Neumeister A, Praschak-Reider N, Fuchs K, Gerhard E, Willeit M, Sieghart W, Kasper SF, Hornik K, Aschauer HN. Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene. *Psychiatry. Res* 1999; 22:85:241-246.
3. Klauck SM, Pautska F, Benzer A, Lesh KP, and Pautska A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism. *Human Molecular Genetics*, 1997; 6:13:2233-2235.
4. Ohara K, Suzuki Y, Ochiani M, Tsukamoto T, Tani K, A variable-number tandem repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23:55-65.
5. Gürsoy S, Erdal ME, Herken H, Alaşehirli B, Madenci E. Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mental healthy subset of fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology* (yayınlanmak üzere kabul edilmiştir)
6. Yılmaz M, Erdal ME, Herken H, Çataloluk O, Barlas Ö, Bayazit Y. Significance of the serotonin transporter gene polymorphism in migraine. *J of Neurological Science* 2001; 186:27-30.
7. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996 ; 66:2621-2624.
8. Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D. A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene : possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1:453-460.
9. Herken H, Erdal ME, Mutlu N, Barlas Ö, Cataloluk O, Öz F, Güray E. Possible association of TMJ and dysfunction with a polymorphism in the serotonin transporter gene. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120:308-13.
10. Ogilvie A, Battersby S, Bubb V, Fink G, Harmar A, Goodwin G, Smith C. Polymorphism of serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347:731-733.
11. Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, Hirose T, Nanko S. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic, difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1997; 2:457-62.
12. Hoche MR, Wendel B, Grunewald I, Chiarani P, Levy N, Morris-Rosendahl D, Macher JP, Sander T, Crocq MA. Serotonin transporter gene polymorphism are not associated with susceptibility to mood disorders. *Am J Med Genet* 1998; 7:1-3.

13. Mender de Olivera JR, Otta PA, Vallado H, Laurina V, Elkir H, Lofer B, Vasquez L, Gentil V, Passos-Bueno MR, Zatz M. Analysis of a novel functional polymorphism within the promotor region of the serotonin transporter gene (5HTT) in Brazilian patients affected by bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998; 81(8):225-227.
14. Cook EH, Courchesne R, Lard C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, Haas R, Courchesne E and Leuethal BL. Evidence of linkage between the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet* 1998; 103:319-322.
15. Hammuoni S, Payer A, Faure JD, Balmes JL, Benard JY, Hussen M, Ferrand JP, Martin JP, Daoust M. Does the short variant of the serotonin linked polymorphism region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol* 1999; 17:107-112.
16. Offenbacher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Scoeps P, and Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:2482-2488.
17. Ogilvie AD, Russel MB, Dhall P, Battersby S, Ulrich V, Smith CA, Goodwin GM, Harmor AJ, Olesen J. Altered allelic distribution of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalgia* 1998; 18:23-26.
18. Stöber G, Jatzke S, Heils A, Junkunz G, Fuchs E, Knapp M, Riederer P, Lesch KP. Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional insertion/deletion variant in the promotor of serotonin transporter gene. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248:82-86.
19. Serreti A, Catalona M, Smeraldi E. Serotonin transporter gene is not associated with symptomatology of schizophrenia. *Schizophrenic Research* 1999; 35:33-39.
20. Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, Henneken M, Dettling M, Müller-Oerlinghausen B, Uebelhack R, Roots I and Brockmöller J. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but association of the 17-bp VNTR with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6:179-185.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. IV.* Press, Washington. The American Psychiatric Association, 1994.
22. Evans E, Battersby S, Ogilvie AD, Harman A, Nutt D, Goodwin G. Association of short alleles of a VNTR of the serotonin transporter gene with anxiety symptoms in presenting after deliberate self harm. *Neuropsychopharmacol* 1997; 36:439-449.
23. Ball D, Hill L, Freeman B, Eley TC, Strelau J, Riemann R, Spinath FM, Angleitner A, Plomin R. The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport* 1997; 8:1301-4.
24. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE, Dent KM, Peters DG, Muldoon MF. Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry* 1999; 4:93-6.
25. Collier DA, Sham PC. The unusual suspects: tyrosine hydroxylase and the serotonin transporter in affective disorders. *Mol Psychiatry* 1998; 3:103-105.
26. Rosental NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK. Role of the serotonin transporter repeat length polymorphism (5HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:175-177.
27. Furlong RA, Ho L, Walsch C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphism in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Gen (Neuropsychiatr Gen)* 1998; 81(1):58-63.
28. Rees M, Norton N, Jones L, Mc Candless F, Scourfield J, Holmans P, Moorhead S, Feldman E, Sadler S, Cole T, Redman K, Farmer A, Mc Guffin p, Owen Mj, Craddock N. Association studies of bipolar disorders at the human serotonin transporter gene. *Mol psychiatry* 1997; 2:398-402.
29. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL and Riederer P. organization of the human serotonin transporter gene. *J Neurol Transmission (Gen.sect)* 1994; 95:157-162.