

## TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GEN POLİMORFİZMİNİN İŞİTSEL OLAYA İLİŞKİN BEYİN POTANSİYELLERİNE ETKİSİ \*

Tolgay ERGENOĞLU, Gonca COŞKUN, Hüseyin BEYDAĞI, H. Yasemin KESKİN, Mehmet Emin ERDAL, Tamer DEMİRALP

**Background and Design.-** Serotonin (5-HT) which is synthesized from tryptophan with tryptophan hydroxylase enzyme is an important neurotransmitter in the central nervous system. Tryptophan hydroxylase (TPH) is the initial step and rate-limiting enzyme in the synthesis of serotonin. Present study investigated whether A218C polymorphism on the seventh intron that is caused by adenin-cytosine transition of TPH gene has an effect on auditory event-related potentials (ERP). Forty-eight healthy male volunteers participated in this study. N100, P200 and P300 potentials elicited with auditory oddball and novelty paradigms. Subjects were grouped according to the A218C polymorphism of TPH gene identified using the PCR method. The differences in amplitude, latency and topographic distribution of ERPs between the genotype groups were tested with repeated measures ANOVA.

**Results.-** The latency of the P200 in response to the oddball targets was longer in C/C genotype than in the A/C genotype group ( $p=0.007$ ). There was also a trend for longer P200 latencies obtained with the novel stimuli of the novelty paradigm for the C/C group ( $p=0.079$ ).

**Conclusion.-** Our results suggest that differentiation in serotonergic activity that results from TPH gene polymorphism may alter auditory ERPs.

Ergenoğlu T, Coşkun G, Beydağı H, Keskin H.Y, Erdal E.M, Demiralp T. The effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on auditory event related brain potentials. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 194-199.

**E**lektroensefalogram (EEG) temelli bir yöntem olan Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP'ler), tekrarlayan uyaranlar ve bu uyaranların işlenmesi ve bağlantılı bilişsel ödevler sırasında EEG'de ortaya çıkan değişimleri yansıtır.<sup>1,2</sup> OİP'ler, yüksek bir zaman çözümüyle sahip olmaları nedeniyle duysal işleme, dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel süreçlerin fizyolojik temellerini ve dinamiklerini incelemede yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ancak OİP'lerin bireyler arasında büyük değişkenlik göstermesi, hem sağlıklı kontrol hem de hasta gruplarında karşılaştırmaları güçleştirmektedir.<sup>3</sup> OİP'ler, yaş, cinsiyet, açlık-tokluk, sıcaklık gibi fizyolojik faktörlerden ve bireyin dikkat ve motivasyonu gibi psikolojik faktörlerden etkilendikleri bilinmektedir.<sup>3-5</sup> Ayrıca aile bireylerinde ve ikizlerde yapılan çalışmalar çok sayıda genetik faktörün EEG ve OİP'lerdeki fenotipik değişkenliğe katkıda bulunduğunu göstermiştir.<sup>6,7</sup> Fakat genom ve OİP'ler arasındaki bu ilişkide rol alan genetik faktörlerin neler oldu-

ğu henüz tam olarak tespit edilememiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar nörotransmitter sistemlerindeki gen polimorfizmlerinin beyin işlevlerini etkileyebileceğini ve davranışsal bir takım sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.<sup>8</sup> Beyinde kritik nörotransmitter yollarını etkileyen bu tip gen varyantları bireyler arasındaki elektrofizyolojik değişkenliğin önemli kaynaklarından biri olabilir.

Triptofan hidroksilaz enzimi ile triptofandan sentezlenen serotonin (5-HT), merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan önemli bir nörotransmitterdir. Ponsta bulunan dorsal rafe çekirdeğindeki nöronlardan kortekse ve limbik yapıları kapsayacak şekilde beyine geniş bir dağılım gösterirken, medullada bulunan ventral rafe çekirdeğindeki nöronlardan ise medulla spinalise doğru projeksiyonla yayılım gösterir.<sup>9</sup>

Triptofan hidroksilaz (TPH), serotonin sentezinin başlangıç ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. TPH enzimi, 11. kromozomda lokalize olan

\***Anahtar Kelimeler:** TPH A218C, olaya ilişkin potansiyeller, P200, P300, triptofan hidroksilaz; **Key Words:** TPH A218C, event related potentials, P200, P300; tryptophan hydroxylase; **Alındığı Tarih:** 5 Temmuz 2005; Yrd. Doç. Dr. Tolgay Ergenoğlu, Uz. Bio. Gonca Coşkun, Prof. Dr. Hüseyin Beydağı: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Mersin; Uz. Tıbbi Bio. H. Yasemin Keskin, Prof. Dr. Tamer Demiralp: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Prof. Dr. Mehmet Emin Erdal: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin; **Yazışma Adresi (Address):** Yrd. Doç. Dr. Tolgay Ergenoğlu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir Kampusu, 33169, Mersin.

<http://www.ccf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s4/054a3.pdf>

11p15.3-p14 gen bölgesi tarafından kodlanır.<sup>10</sup> TPH geni üzerinde yapılan çalışmalarda bu gen bölgesinde 12 tane polimorfizm tanımlanmıştır.<sup>11</sup> TPH A218C polimorfizmi 7. introndaki 218. pozisyonundaki adenin→sitozin dönüşümü ile ortaya çıkan tekli nükleotid değişim polimorfizmidir. TPH A218C gen polimorfizminin major depresyon, şizofreni, intihar girişimi, agresyon, öfke ve serotoninle ilgili davranışlarının düzenlenmesiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir.<sup>12-15</sup> Bu çalışmada, TPH A218C gen polimorfizminin OİP'ler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

### YÖNTEM ve GEREÇLER

Elektroensefalogram kayıtlarının alındığı denek grubu; çalışmaya gönüllü olarak katılan hepsi sağlıklı ve yaş ortalamaları  $21.62 \pm 1.72$  olan 48 sağlıklı erkekten oluşuyordu. Denekler nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı olmayan sağlıklı tıp fakültesi öğrencileriydi. Kayıtlar, elektromanyetik ve ses izolasyonu bulunan 2.5x3x3 m boyutlarında hafifçe aydınlatılmış bir odada alındı. EEG uluslararası 10/20 sistemine göre Oz, O1, O2, Pz, P3, P4, Cz, C3, C4, T3, T4, Fz, F3, F4, Fp1, Fp2 bölgelerine yerleştirilen toplam 16 elektrod bölgesinden her iki kulak memesindeki elektrodların ortalaması referans alınarak unipolar olarak kaydedildi. Kayıt öncesinde tüm elektrod dirençlerinin 30 k $\Omega$ 'un altında olmasına dikkat edildi.

Çalışmada işitsel oddball paradigması ve yenilik (novelty) paradigması kullanıldı. Oddball paradigmasında standart uyaranlar 1000 Hz, hedef uyaranlar ise 2000 Hz frekansında saf seslerdi. Toplam uyaranların (300) %20'ini oluşturan hedef uyaranlar rastgele olarak verildi. Yenilik paradigmasında standart (%60) ve hedef (%20) uyarılara ilave olarak %20 sıklıkla köpek havlaması, cam kırılma sesi, çığlık sesi gibi farklı ve yeni (novel) uyaranlar rastlantısal olarak verildi. Uyaranlar arası süre 2 sn idi. 75 desibel (dB) şiddetindeki sesler özel olarak elektromanyetik yalıtımı yapılmış olan bir kulaklık (Sony MDR-CD 350) aracılığıyla uygulandı. Deneklerden her iki paradigmada da sadece hedef uyarı duyduklarında sağ işaret parmakları ile bir düğmeye basmaları isten-

di. Deneklerden parmak hareketlerinin takibi için elektromiyografi (EMG) ve göz hareketlerinin takibi için elektrookülografi (EOG) kaydı alındı. Nihon Kohden Neurofax 4421 serisi 21 kanallı EEG cihazının biyoelektrik yükselticilerinde güçlendirilen sinyaller analog-sayısal çevirici kart aracılığıyla 256 Hz örnekleme hızıyla bilgisayarın hard diskine off-line analiz için aktarıldı. Çalışmaya katılan deneklerden deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyonu için 7-8 ml venöz kan alınarak, 1 ml %2'lik etilendimetil tetra asetik asit (EDTA) içeren, 15 ml'lik santrifüj tüplerine konuldu. DNA izolasyonuna kadar -20°C'de saklanan bu kanlardan tuz çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı.<sup>16</sup>

Çalışmamızda triptofan hidrosilaz geninin A218C polimorfizmi incelendi. 1024 bp'lik tekli nükleotid değişimi olan bu polimorfizm için belirlenen primerler (Forward 5' TTC CAT CCG TCC TGT GGC TGG TTA 3' ve Reverse 5' TTT GAA CAG CCT CCT CTG AAG CGC 3') kullanılarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemiyle gen bölgesi çoğaltıldı.<sup>12,17</sup> Amplifiye edilen gen bölgesinin uzunluğunu saptamak için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Elde edilen PCR ürünleri UV ışığı altında Vilber Lourmat jel sistemiyle görüntüledi. İncelediğimiz tekli nükleotid değişimini tanıyan Nhe I kesici enzim kullanılarak alel tespiti yapıldı. Kesme işlemi sonunda A aleline sahip gen bölgeleri kesilmezken C aleline sahip gen bölgeleri kesildi. Örneklere ait 1024 bp hizasında tek bir bant varsa A/A; 1024bp, 660 bp ve 364 bp hizasında üç bant varsa A/C; 660 bp ve 364 bp hizasında iki bant varsa C/C olarak genotiplendirme yapıldı.

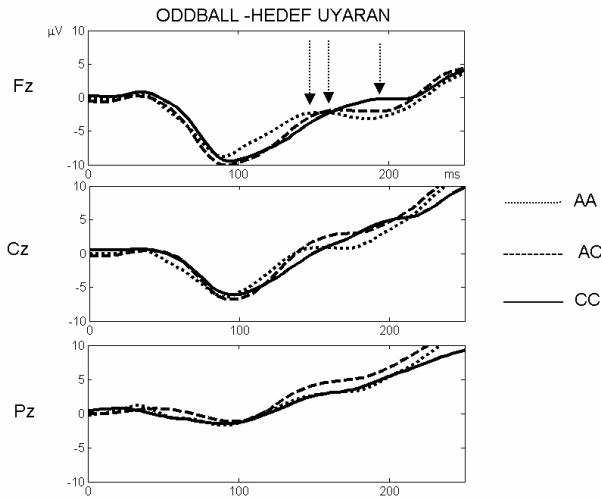
Çalışmaya katılan 48 denekten 16 kanaldan kaydedilen 1.5 sn'lik EEG dilimlerinin artefakt eliminasyonu yapıldıktan sonra N100, P200, P300 (P3a ve P3b) tepelerinin genlik ve latansları ölçüldü. Elde edilen veriler genotip grubu (A/A-A/C-C/C), antero-posterior dağılım (Fz-Cz-Pz-Oz) ve lateral dağılım (sol-orta-sağ) faktörlerini içeren yinelenmiş ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi. Yinelenmiş öl-

çümler için serbestlik derecelerine Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel sonuçlar, orijinal serbestlik dereceleri, F değerleri ve anlamlılık değerleri ile verildi.

## BULGULAR

Genotip analizi sonucunda çalışmaya katılan bireylerden 8 tanesinin A/A (% 16.7), 22 tanesinin A/C (% 45.8) ve 18 tanesinin C/C (% 37.5) genotipinde olduğu saptandı.

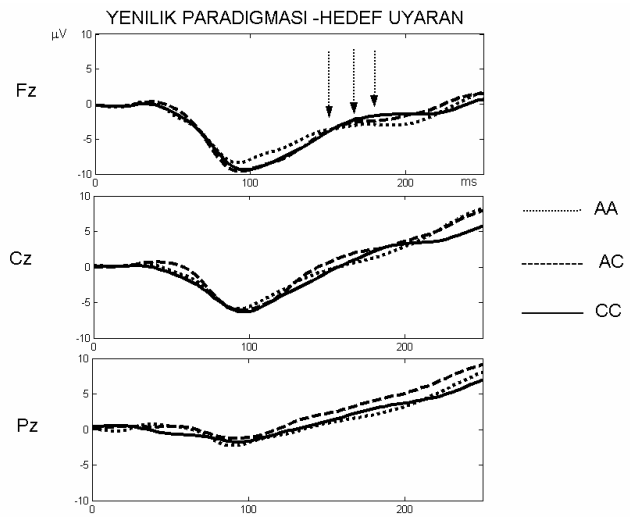
**Şekil 1.** TPH geni A218C polimorfizminin AA, AC ve CC genotipine sahip deneklerin oddball paradigmasının hedef uyarılarına yanıtlarının büyük ortalamalarında orta hat frontal, santral ve pariyetal kanallarda gözlenen N100-P200 kompleksi. Özellikle fronto-santral bölgede P200 latanslarının AA-AC-CC genotipleri için gittikçe uzadığı görülmektedir. P200 latansındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.006$ ).



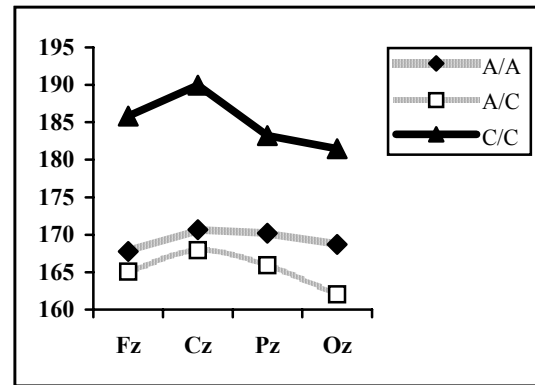
Oddball paradigmasında beklendiği gibi standart uyarılara karşı elde edilen OİP'lerde N100-P200 dalgaları gözlenirken, hedef uyarılara karşı oluşan OİP'lerde ise bunlara ek olarak pariyetal orta hatta maksimuma ulaşan P300 dalgası elde edildi. Novelty paradigmasında ise standart ve hedef uyarılara karşı aynı yanıt paterni elde edilirken, novel uyarılara karşı ise N100-P200 kompleksine ek olarak fronto-santral yayımlı P3a dalgası elde edildi. Her iki paradigmanın tüm uyarı tiplerine karşı elde edilen N100, P200, P300 ve P3a yanıtlarının tepe genlik ve latansları gruplar arasında karşılaştırıldığında, her dört dalganın gen-

liklerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Latanslar incelendiğinde ise her iki paradigmadaki hedef uyarılara karşı elde edilen P200 latansları haricinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Şekil 2.** TPH geni A218C polimorfizminin AA, AC ve CC genotipine sahip deneklerin yenilik paradigmasının hedef uyarılarına yanıtlarının büyük ortalamalarında orta hat frontal, santral ve pariyetal kanallarda elde edilen N100-P200 kompleksi. Özellikle fronto-santral bölgede P200 latanslarının AA-AC-CC genotipleri için gittikçe uzadığı görülmektedir. P200 latansındaki farklar trend düzeyinde ( $p=0.079$ ) olmakla birlikte oddball paradigmasındaki bulguyu desteklemektedir.



**Şekil 3.** TPH A218C polimorfizmine göre sınıflandırılan A/A (n=8), A/C (n=22) ve C/C (n=18) genotipli deneklerde oddball paradigmasındaki hedef uyarılara karşı elde edilen P200 yanıtlarının latans değerleri. C/C grubunun P200 latansı A/C grubundan anlamlı olarak daha uzundu ( $p=0.007$ ).



Oddball paradigmasındaki hedef uyarılara karşı elde edilen P200 latanslarında gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ( $F(2,45)=5.81$ ,  $p=0.006$ ). Post hoc analizler, CC grubunun P200 dalga latansının, AC grubundan anlamlı olarak uzun olduğunu göstermiştir ( $p=0.007$ ) (Şekil 1 ve 3). C/C ve A/C genotipli gruplar arasındaki bu latans farkı, üç uyarın paradigmasındaki hedef uyarılar için de trend düzeyinde gözlenmiştir ( $F(2,45) = 2.68$ ,  $p=0.079$ ) (Şekil 2). AA grubunda P200 latansının AC grubundan daha kısa olmasına karşın AA-AC ve AA-CC karşılaştırmalarında anlamlı fark elde edilmemesinin sebebi AA grubuna düşen denek sayısının düşüklüğü olabilir.

## TARTIŞMA

Serotonerjik sistemin depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, psikoz, şizofreni gibi bilişsel süreçlerin etkilendiği birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>15,18-20</sup> Beyin sapının orta hattında yerleşmiş olan rafe çekirdeklerindeki serotonin içeren nöronlardan beynin birçok bölgesine projeksiyonla iletilirler. Özellikle primer işitsel korteks yoğun serotonerjik innervasyon alır.<sup>9</sup> Serotonin beynin birçok bölgesine yaygın dağılımı ve bilişsel süreçleri etkileyen patolojik koşullarla olan ilişkileri, serotonerjik sistemi etkileyebilecek genetik polimorfizmlerin bireyler arası OİP değişikliklerini açıklamada yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

TPH A218C gen polimorfizminin C alleli ve C/C genotipi intihar davranışı<sup>12</sup>, kişilik bozukluklarında dürtüsel agresif davranışlar<sup>13</sup> ve şizofreni<sup>14</sup> ile ilişkili bulunmuştur. TPH A218C polimorfizminin serotonerjik sistem üzerine etkisi henüz bilinmemektedir. Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde yürütülen pek çok çalışma, impulsif, agresif davranış ve intihar eğiliminin<sup>12-14,19,20</sup> merkezi sinir sisteminde azalmış serotonerjik aktivite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgulardan, dolaylı olarak C alleli yada C/C genotipinin düşük serotonerjik aktiviteye neden olabileceği düşünülebilir.

P200 potansiyelinin temel olarak uyarıların niteliklerinin tespiti ve ayırt edilmesini yan-

sıttığı düşünülmektedir.<sup>21</sup> Çalışmamızda C/C genotipine sahip grupta, her iki paradigmadaki hedef uyarılara karşı P200 latansı uzun bulunmuştur. Bu bulgu, TPH polimorfizminin serotonerjik sistem aracılığıyla P200 potansiyeli üzerine olan etkisinin özellikle aktif uyarın ayırımının gerektiği koşullarda belirginleştiğini göstermektedir. TPH gen polimorfizmine bağlı olarak bireylerin serotonerjik sistem aktivitesindeki oluşabilecek farklılıkların, uyarın ayırımı sürecini etkileyerek P200 latansında değişimlere neden olabileceği görülmektedir. Gallinat ve ark serotonin transporter geni promoter bölgesindeki bir polimorfizmin merkezi serotonerjik nöroiletiyi yansıttığı düşünülen N100/P200 kompleksinin şiddete bağımlılığını etkilediğini göstermişlerdir.<sup>22</sup> İşitsel korteksin yoğun serotonerjik innervasyon aldığı göz önünde bulundurulduğunda, serotonerjik sistemi etkileyen bu tür gen polimorfizmlerinin duysal işlemede değişimlere neden olabileceği açıktır.

Sonuçlar; OİP'lerde bireyler arasında gözlenen farkların bir kısmının temel nörobiyolojik yapıyı oluşturan genetik polimorfizmlerden kaynaklandığını göstermektedir. TPH ile ilgili incelenen polimorfizm bu bağlamda özellikle uyarının ayırt edilmesi sürecini yansıtan P200 potansiyelinin latansını etkilemekte ve normal bireyler arasında anlamlılığa varan farklara yol açmaktadır. Bu sonuçlar bireyin genetik özellikleri göz önüne alınarak yapılacak OİP analizlerinin normal ve patolojik koşullarda OİP'lerde ortaya çıkacak değişimleri daha hassas olarak göstermeye yardımcı olacağını ortaya koymaktadır.

## ÖZET

Triptofan hidroksilaz enzimi ile triptofandan sentezlenen serotonin (5-HT) merkezi sinir sisteminde önemli bir nörotransmitterdir. Triptofan hidroksilaz (TPH), serotonin sentezinin başlangıç ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. Bu çalışmada, TPH geninin 7. intronundaki adeninsitozin dönüşümü sonucu ortaya çıkan A218C polimorfizminin işitsel olaya ilişkin potansiyeller (OİP) üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla 48 sağlıklı erkek gönüllüde

işitsel oddball ve yenilik (novelty) paradigması uygulanarak OİP'ler kaydedilmiştir.

Denekler A218C polimorfizmi açısından üç genotip grubuna ayrılmışlardır. Elde edilen OİP dalgalarının genlik ve latansları ölçülerek gruplar arasındaki farklar ANOVA testiyle analiz edilmiş, A218C polimorfizmine göre C/C genotipli grupta oddball paradigmasındaki hedef uyaranlara karşı P200 yanıtlarının latansının A/C genotipli gruba göre daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0.007$ ). C/C ve A/C genotipli gruplar arasında üç uyaran paradigmasındaki hedef uyaranlar için de istatistiksel olarak trend düzeyinde bir latans farkı saptanmıştır ( $p=0.079$ ).

Sonuçlarımız serotonerjik aktivitede TPH gen polimorfizmine bağlı olarak oluşan değişimlerin işitsel OİP'lerin önemli bir bileşeni olan P200 latansını etkilediğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

- Brandies D, Lehmann D. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: Approaches and applications. *Neuropsychologia* 1986; 24: 151-168.
- Squires NK, Ollo C. Human evoked potential techniques. *Experimental techniques in human neurophysiology*. Ed. HJ Hannay. London, Oxford University Press, 1986; 386-418.
- Polich J. P300 in clinical applications. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*'de Eds. E Niedermeyer, FH Lopes da Silva. 4. Ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1999; 1073-1091.
- Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF. The effects of age on human even-related potentials. *Psychophysiology* 1984; 21: 312-322.
- Regan D. *Evoked Potentials in Psychology, Sensory Physiology and Clinical Medicine*. New York, Wiley 1972; 139-142.
- Van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): a review. *Hum Genet* 1994; 4: 319-330.
- Stassen HH, Lykken D T, Proping P, Bomben G. Genetic determination of the human EEG: survey of recent results on twins reared together and apart. *Hum Genet* 1988; 80: 165-176.
- Goldberg TE, Weinberger DR. Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 325-335.
- Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement and consciousness. *Principles of Neural Science*'de Eds. ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell. 4. Ed. New York, McGraw-Hill, 2000; 889-909.
- Craig SP, Boularand S, Darmon MC, Mallet J, Craig IW. Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3-p14 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 56: 157-159.
- Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D, Nielsen D. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 360-368.
- Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, London JC, Goldman D, Linnoila M. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 593-602.
- New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, Nielsen DA, Silverman J, Mitropoulou V, Siever LJ. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet* 1998; 81: 13-17.
- Paik I, Toh K, Kim J, Lee C. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in Korean population. *Hum Hered* 2000; 50: 365-369.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 603-614.
- Miller SA, Dykes, DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 12-15.
- Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Lilli R, Lorenzi C, Mandelli L, Pisati E, Smeraldi E. Influence of 5-HTTLPR and TPH variants on illness time course in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 217-23.
- Du L, Bakish D, Hrdina PD. Tryptophan hydroxylase gene 218A/C polymorphism is associated with somatic anxiety in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2001; 65: 37-44.
- Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, Fuchs C, Zohar J, Lerer B, Buniak SF, Landa S, Poyurovsky M, Shapira B, Weizman R. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 205-209.
- Hong CJ, Tsai SJ, Wang YC. Association between tryptofan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders. *Schizophr Res* 2001; 49: 59-63.

21. Luck SJ, Hillyard SA. Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search. *Psychophysiology* 1994; 31: 291-308.
  22. Gallinat J, Senkowski D, Wernicke C, Juckel G, Becker I, Sander T, Smolka M, Hegerl U, Rommelspacher H, Winterer G, Herrmann WM. Allelic variants of the functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter gene is associated with auditory cortical stimulus processing. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 530-532.
- \* Bu çalışma Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından BAP TIP F F (TE) 2003-1 kodlu proje ile desteklenmiştir.