

การสื่อสารประสาทโดยสารฮีสตามีนกับ Tourette's Syndrome

เกื้อการุณย์ ครูสง*

Krusong K. Histaminergic neurotransmission and Tourette's Syndrome. Chula Med J 2012 Mar - Apr; 56(2): 219 - 26

Tourette's Syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder, with onset in children. It is characterized by multiple motor and phonic tics. The pathophysiology of TS is not well understood. Previous studies suggested the etiology involving the abnormal dopaminergic neurotransmission, abnormalities in basal ganglia-related circuits and genetics in TS. In 2010, Ercan-Sencicek G, et al has identified a rare functional mutation in the Histidine Decarboxylase (HDC) gene in the family with high density of TS. HDC gene encodes L-Histidine decarboxylase, which is a rate-limiting step enzyme in histamine biosynthesis. HDC was found at high levels in mouse's hypothalamus and striatum. Histamine receptors H2 and H3 are prominent in the striatum. H3 modulates dopamine signalling through dopamine receptors D1 and D2 in the striatum. Taken together, it is possible that the interactions between histamine and dopamine in the striatum contribute to TS.

Keywords: *L-histidine decarboxylase, HDC, histamine, Tourette's syndrome.*

Reprint request: Krusong K. Department of Biochemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 20, 2011.

**เกื้อการุณย์ ครูส่ง. การสื่อประสาทโดยสารฮีสตามีนกับ Tourette's Syndrome.
จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2555 มี.ค. - เม.ย.; 56(2): 219 - 26**

Tourette's Syndrome (TS) เป็นความผิดปกติทางจิตประสาท (*neuropsychiatric disorder*) ที่พบในผู้ป่วยเด็ก โดยมีลักษณะอาการของโรคคือ การแสดงการกระตุกของกล้ามเนื้อหลายบริเวณ (*motor tics*) หรือมีการเปล่งเสียงซ้ำ ๆ กันจากลำคอ หรือจมูก (*phonic tics*) สาเหตุของ TS นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด งานวิจัยหลายชิ้นบ่งชี้ว่า TS มีความเกี่ยวข้องกับ *dopaminergic neurotransmission* การทำงานที่ผิดปกติของเบซัล แกงเกลีย (*basal ganglia*) และพันธุกรรม ในปี 2010 งานวิจัยของ Ercan-Sencicek, G. และคณะ ได้รายงานการค้นพบ การกลายพันธุ์ของยีนฮีสติดีนดีคาร์บอกซีเลส (*Histidine Decarboxylase, HDC*) ชนิดที่พบไม่บ่อยในครอบครัวที่สมาชิกส่วนใหญ่มีอาการของ TS โดยยีน *HDC* จะถอดรหัสให้ แอล-ฮีสติดีนดีคาร์บอกซีเลส (*L-Histidine Decarboxylase, HDC*) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาควบคุมในกระบวนการสังเคราะห์ฮีสตามีน จากการศึกษาการกระจายตัวของ *HDC* ในสมองหนูทดลอง พบว่าเอนไซม์ดังกล่าวมีมากในไฮโปทาลามัส (*hypothalamus*) และสเตรียตัม (*striatum*) ซึ่งในสเตรียตัมนี้ก็มีฮีสตามีน รีเซพเตอร์ (*histamine receptors*) H2 และ H3 อยู่มากเช่นกัน H3 สามารถควบคุมระดับโดปามีน (*dopamine*) ผ่านทาง โดปามีน รีเซพเตอร์ (*dopamine receptors*) D1 และ D2 ในสเตรียตัม จากที่กล่าวมานี้ จึงมีความเป็นไปได้ว่า ปฏิสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีสตามีน และโดปามีนในสเตรียตัม มีความเกี่ยวข้องกับ TS

คำสำคัญ : *L-Histidine Decarboxylase, HDC, ฮีสตามีน, Tourette's Syndrome.*

วัตถุประสงค์ :

เพื่อสรุปความรู้ที่เกี่ยวข้องกับ TS และนำเสนอความเป็นไปได้ที่สาเหตุของ TS เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทฮีสตามีน

Tourette's Syndrome (TS) เป็นความผิดปกติทางจิตประสาท (neuropsychiatric disorder) ที่พบในผู้ป่วยเด็ก โดยมีลักษณะอาการของโรคคือ การแสดงการกระตุกของกล้ามเนื้อหลายบริเวณ (motor tics) หรือมีการเปล่งเสียงซ้ำ ๆ กันจากลำคอ หรือจมูก (phonic tics) The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) ได้ให้หลักการการวินิจฉัยโรค TS ไว้ดังนี้ 1) ผู้ป่วยมีอาการกระตุกของกล้ามเนื้อในหลายบริเวณ (multiple motor tics) ร่วมด้วยการเปล่งเสียงซ้ำ ๆ (one or more phonic tics) โดยอาการทั้ง 2 อย่างนี้ อาจเกิดขึ้นในขณะเดียวกันหรือไม่ก็ได้ 2) tics เกิดขึ้นหลายครั้งใน 1 วัน และมีอาการเกือบทุกวัน หรือมีอาการติดต่อกันมากกว่า 1 ปี โดยไม่มีการขาดหายไปของอาการมากกว่า 3 เดือนติดต่อกัน 3) มีการแสดงอาการของโรคก่อนอายุ 18 ปี 4) อาการที่เกิดขึ้นไม่ใช่ผลข้างเคียงของสารเสพติด หรืออาการของโรค (เช่น Huntington disease หรือ postviral encephalitis) ⁽¹⁾ ลักษณะของอาการมีทั้งแบบ simple motor tics เช่น กระพริบตา สะบัดคอบ ยกไหล่ หรือ complex motor tics เช่น กระโดด ดี แต่ะสิ่งของซ้ำ ๆ การเปล่งเสียง อาจเป็นแบบ simple phonic tics เช่น การส่งเสียงจากลำคอ (throat-clearing) ส่งเสียงจากจมูก (sniffing) ไอ หรือ complex phonic tics เช่น การเปล่งเสียงเป็นคำ อุทาน เปล่งเสียงเป็นคำหยาบ (coprolalia) พูดคำพูดของบุคคลอื่นซ้ำ ๆ (echolalia) ความชุก (prevalence) ของ TS ในกลุ่มประชากรอยู่ระหว่าง 0.3 - 1% และพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง ^(2,3)

TS สามารถพบร่วมกับโรคสมาธิสั้น (attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD), obsessive-compulsive disorder (ODC) และปัญหาทางพฤติกรรมอื่น ๆ ⁽⁴⁻⁶⁾ ในเชิงคลินิกโรค ที่พบร่วมกับ TS มีผลต่อการพยากรณ์ และการตรวจรักษามากกว่าอาการ tics เพียงอย่างเดียว มากกว่า 50% ของผู้ป่วย TS จะเป็นโรคสมาธิสั้น หรือ OCD นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีปัญหาด้านการเรียนรู้ (learning difficulties) การควบคุมความโกรธ

ซึ่งนำไปสู่พฤติกรรมที่ก้าวร้าว ต่อต้านสังคม หรืออาการซึมเศร้า (depression) วิตกกังวล (anxiety disorder) อาการหนึ่งที่น่าเป็นห่วง ในผู้ป่วย TS ก็คือการทำร้ายตัวเอง ซึ่งอาจแสดงออกโดยการกัด ขูด กัด ผิวน้ำของตนเอง

วิธีการรักษา

การรักษา tics ของ TS จะใช้ยาจำพวก alpha adrenergic agonists เช่น clonidine และ guanfacine, antidopaminergic drugs เช่น pergolide, ยาด้านอาการทางจิต เช่น topiramate, การใช้ botulinum toxin และการผ่าตัดแบบ deep brain stimulation ^(6,7) มีรายงานว่า clonidine และ guanfacine ซึ่งเป็น alpha agonists สามารถใช้รักษาอาการกระตุกในระดับต่ำถึงปานกลางได้ดี โดย guanfacine จะเป็นที่ยอมรับใช้มากกว่า เนื่องจากทำให้เกิดอาการข้างเคียง คือ ง่วงนอน น้อยกว่าและสามารถใช้ในปริมาณที่ต่ำกว่า ^(7,8) ยาด้านอาการทางจิต (antipsychotic drugs) ตัวใหม่ ๆ เช่น risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole ก็สามารถใช้ควบคุม tics ในผู้ป่วย TS ได้เช่นกัน ถึงแม้ว่าจะได้ผลไม่ดีเท่ากับยาด้านอาการทางจิตแบบเก่า (classical antipsychotics) ยาอีกตัวที่นิยมใช้ควบคุม tics ก็คือ tetrabenazine ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษา hyperkinetic movement disorder ข้อดีของยาตัวนี้คือ อาการข้างเคียงของยา ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้ มีความเสี่ยงต่อการเกิด tardive dyskinesia ต่ำ และไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม ⁽⁹⁾ นอกจากนี้ การฉีด botulinum toxin บนบริเวณที่เกิด tics เช่น เปลือกตา หรือลำคอ ก็ใช้ได้ผลเช่นกัน ^(10,11) Habit reversal training (HRT) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ช่วยลดอาการ tics ในผู้ป่วย TS ได้ โดยพบว่าได้ผลดีใกล้เคียงกับการใช้ยาด้านอาการทางจิต ⁽¹²⁾

นอกจากการรักษาการเกิด tics แล้ว การควบคุมโรคที่เกิดร่วม เช่น โรคสมาธิสั้น และ OCD ก็มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยพบว่า methylphenidate, clonidine, guanfacine และ atomoxetine ใช้ได้ผลดีกับผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคสมาธิสั้น และมี tics ร่วมด้วย ^(13,14) การรักษา

ผู้ป่วย TS ที่มี OCD ร่วมด้วย นิยมรักษาโดยใช้ cognitive-behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor และยาต้านอาการทางจิตรุ่นใหม่ รวมไปถึง deep brain stimulation ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง

พยาธิกำเนิด

สาเหตุของ TS นั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด งานวิจัยหลายชิ้นบ่งชี้ว่า TS มีความเกี่ยวข้องกับ ความบกพร่องของการทำงานของ basal ganglia-related circuits และ dopaminergic neurotransmission⁽¹⁵⁾ High-resolution magnetic resonance image ของเบซัล แกงเกลีย (basal ganglia) แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วย TS ทั้งเด็ก และผู้ใหญ่มีขนาดของคอเดต นิวเคลียส (caudate nucleus) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ขนาดของเลนทิวคูลาร์ นิวเคลียส (lenticular nucleus) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และผู้ป่วยเด็กที่มี OCD ร่วม ก็มีขนาดที่เล็กลงเช่นกัน⁽¹⁶⁾ โดยพบว่าขนาดของคอเดต นิวเคลียส ในผู้ป่วยเด็กมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ tics และ OCD เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ตอนต้น⁽¹⁷⁾ Functional magnetic resonance imaging แสดงให้เห็นว่า แอคติวิตี้ที่เกิดขึ้นภายในเบซัล แกงเกลีย มีความสัมพันธ์กับความถี่ และความรุนแรงของ tics^(18,19) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย TS ยังมีปริมาณ parvalbumin และ choline acetyltransferase cholinergic interneurons ในคอเดต นิวเคลียส และพูทาเมน (putamen) ลดลงกว่า 50-60%^(20,21) ความผิดปกติของ dopaminergic neurotransmission ก็อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของ TS เช่นกัน⁽²²⁾ โดยจะเห็นได้ว่า antidopaminergic drugs สามารถใช้รักษาอาการ tics ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้พบการเพิ่มจำนวนของ dopamine receptors และระดับ intrasynaptic dopamine release ที่สูงในผู้ป่วย TS^(23,24) หลักฐานเหล่านี้บ่งชี้ให้เห็นว่า TS เกี่ยวข้องกับความผิดปกติที่เกิดขึ้นใน cortical-striatal-thalamic-cortical circuitry

เป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายว่า ปัจจัยทางพันธุกรรมมีความเกี่ยวข้องกับ TS⁽²⁵⁻²⁷⁾ ดังนั้นการหายีนที่

เป็นสาเหตุของ TS อาจนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพได้ มีรายงานว่ายีน *SLITRK1* (SLIT and NTRK-like family, member 1) มีเกี่ยวข้องกับ Tourette's Syndrome โดยพบมิวเทชัน var321 บนบริเวณ 3'UTR ของยีน *SLITRK1*⁽²⁸⁾ การศึกษาต่อมาพบว่า หนูที่ถูก knockout ยีนดังกล่าวมี anxiety phenotype และมีระดับ noradrenergic neurotransmission ที่เพิ่มสูงขึ้น⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ ยังพบว่ายีน *SLITRK1* มีการแสดงออกใน cortical-striatal circuitry ซึ่งเป็นบริเวณที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ TS⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตาม เมื่อได้ทำการวิเคราะห์ *SLITRK1* var321 ในผู้ป่วย TS กว่า 1,000 ราย ไม่พบความเชื่อมโยงระหว่าง variant ดังกล่าวกับ TS⁽³¹⁾

เนื้อหาวิชา

ยีนฮิสติดีนดีคาร์บอกซีเลส (*Histidine Decarboxylase, HDC*) กับ Tourette's Syndrome

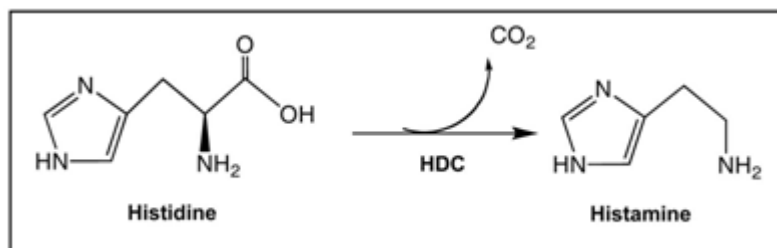
Ercan-Sencicek A และคณะ⁽³²⁾ ได้วิเคราะห์ linkage ของครอบครัวที่สมาชิกในครอบครัวจำนวนมาก ถูกบ่งชี้ว่าเป็น TS โดยบิดา และบุตรทั้ง 8 คน มีอาการของ TS ในขณะที่มารดาและครอบครัวทางฝั่งมารดา ปลอดภัยจาก TS, tics และ OCD ในจำนวนนี้บิดาและบุตรทั้ง 3 คน มีอาการของ OCD ร่วมด้วย จากการวิเคราะห์พบมิวเทชัน (heterozygous G-to-A transition mutation) บนนิวคลีโอไทด์ตำแหน่งที่ 951 บน exon 9 ของยีน ฮิสติดีนดีคาร์บอกซีเลส (*Histidine Decarboxylase, HDC*) ในบิดา และบุตรทั้งหมดที่เป็น TS โดยไม่พบมิวเทชันดังกล่าว ในมารดา มิวเทชันที่เกิดขึ้นทำให้เกิด stop codon บนยีน *HDC* ส่งผลให้ได้โปรตีน *HDC* ที่ไม่สมบูรณ์ (*W317X*) เมื่อทำการตรวจสอบ coding region ของยีน *HDC* ในผู้ป่วย TS 720 คน และกลุ่มควบคุม 360 คน ไม่พบ variant ดังกล่าว และเมื่อทำการจีโนไทป์โครโมโซมกว่า 12,000 ตัวอย่าง จากกลุ่มตัวอย่างที่มีความหลากหลายทางเชื้อชาติก็ไม่พบ variant ดังกล่าว เช่นกัน จะเห็นได้ว่า *W317X* เป็น rare variant

HDC (E.C.4.1.1.22) เป็นเอนไซม์เร่งปฏิกิริยาควบคุม (rate-limiting step enzyme) ในกระบวนการสังเคราะห์ฮิสตามีน (รูปที่ 1) เริ่มแรก HDC ที่ถูกถอดรหัสจะมีขนาดประมาณ 74 กิโลดาลตัน จากนั้นจะถูกตัดทางด้านปลายคาร์บอกซิล ได้เป็นหลายไอโซฟอร์ม โดยไอโซฟอร์ม ของ HDC ที่มีแอกติวิตีสูงสุด มีขนาด 54 กิโลดาลตัน HDC ทำงานในรูปแบบโฮโมไดเมอร์ (110 กิโลดาลตัน) ประกอบด้วยส่วนที่สำคัญคือ 1) pyridoxal 5' -phosphate (PLP) domain 2) PEST domains 3) ER2 domain (รูปที่ 2) โดยบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์จะอยู่ในส่วน PLP domain ส่วน PEST domains มีหน้าที่ในการควบคุมการสลายตัว (degradation) ของเอนไซม์ และ ER2 domain เป็นส่วน intracellular targeting domain ⁽³³⁾

มิวเทชัน W317X ที่เกิดขึ้น จะส่งผลให้ได้ โปรตีน HDC ที่ไม่สมบูรณ์ ประกอบด้วยกรดอะมิโนเพียง 316 ตัว และมีขนาดประมาณ 35 กิโลดาลตัน โดยโปรตีนกลายดังกล่าว จะขาดส่วนของ PLP domain ซึ่งเป็นบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ไป จากการศึกษาพบว่าโปรตีน HDC ขนาด 35 กิโลดาลตัน (W317X) ดังกล่าวไม่สามารถทำงานได้ (inactive) และเมื่อทำการผสม wild-type HDC และ mutant HDC (W317X) ในอัตราส่วนต่าง ๆ กัน แล้ววัดปริมาณฮิสตามีนที่เกิดขึ้น พบว่าเมื่อปริมาณ W317X เพิ่มขึ้นจะทำให้ได้ปริมาณฮิสตามีนลดลง ⁽³²⁾ ดังนั้นจึงคาดว่าผู้ป่วย TS ที่มีมิวเทชัน W317X บนยีน

HDC จะมีระดับฮิสตามีนในสมองต่ำกว่าบุคคลทั่วไป จากผลของ dominant negative effect ของ mutant HDC นั้นเอง งานวิจัยนี้บ่งชี้ว่า ระดับฮิสตามีนอาจมีความเกี่ยวข้องกับ TS

ฮิสตามีน ถูกผลิตจากเซลล์ประสาท (neurons) ในบริเวณ posterior hypothalamus ของสมอง โดยฮิสตามีนมีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมการตื่นตัว ความหิว cognition การเรียนรู้ และพฤติกรรมอื่น ๆ ⁽³⁴⁾ การผลิตฮิสตามีน ขึ้นอยู่กับการทำงานของเอนไซม์ HDC เมื่อวิเคราะห์ การกระจายตัวของ HDC ในสมองสัตว์กัณฑ์ (rodents) พบว่า HDC มีมากในสมองส่วนไฮโปทาลามัส และสไตรเอตัม ⁽³⁵⁾ ในขณะที่ฮิสตามีน รีเซพเตอร์ (histamine receptors) H2 และ H3 ก็มียู่มากในสไตรเอตัมเช่นกัน ^(36 - 38) อาจกล่าวได้ว่า สไตรเอตัมนั้นเป็นบริเวณที่มีความสำคัญ ต่อเมทาบอลิซึมของฮิสตามีน นอกจากนี้ H3 ยังสามารถควบคุมระดับโดปามีน (dopamine) ได้ โดยทำหน้าที่เป็น presynaptic receptor บน non-histaminergic neurons และ postsynaptic receptor ควบคุมโดปามีน ผ่านทาง D1 และ D2 ในสไตรเอตัม จากงานวิจัยที่ผ่านมาบ่งชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่าง TS กับ dopaminergic neurotransmission ^(22 - 24) ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่า HDC มีความเกี่ยวข้องกับ TS ผ่านความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮิสตามีน และโดปามีน ในสไตรเอตัม



รูปที่ 1. กระบวนการสังเคราะห์ฮิสตามีนที่เร่งปฏิกิริยาโดย HDC



รูปที่ 2. องค์ประกอบของ HDC (74 กิโลดาลตัน)

เนื่องจาก มีวเทชั่น W317X ของยีน *HDC* พบ น้อยมาก และหายากในกลุ่มประชากร งานวิจัยอื่น ๆ เช่น การศึกษาพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับ TS (TS-relevant behaviours) ในหนูทดลองที่ไม่มียีน *HDC* (*HDC* knockout mice), PET scan ในผู้ป่วย ที่มีมีวเทชั่นดังกล่าว อาจช่วยยืนยันความเกี่ยวข้องของระหว่างยีน *HDC* กับ TS ได้

สรุป

สาเหตุของ TS นั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการ ศึกษาทางพันธุศาสตร์พบว่า *HDC* อาจมีความเกี่ยวข้องกับ TS โดย *HDC* เป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาคอมคุมใน กระบวนการสังเคราะห์ฮีสตามีน และพบมากในสมอง ส่วนไฮโปทาลามัส และสเตรเอตัม อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน *HDC* ที่พบ (W317X) พบน้อยมาก ในกลุ่มประชากร หลักฐานงานวิจัยอื่น ๆ จึงมีความสำคัญ เพื่อยืนยันความเกี่ยวข้องของระหว่างยีน *HDC* กับ TS นอกจากนี้ การศึกษาปฏิสัมพันธ์ ระหว่างระดับฮีสตามีนและ โดปามีนในเบซัล แกงเกลีย อาจนำไปสู่ความเข้าใจ TS มากยิ่งขึ้น

อ้างอิง

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed.: DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994: 100-105
2. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6 - 17 years-United States, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009 Jun; 58(21): 581-5
3. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res* 2009 Dec; 67(6): 475-83
4. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001 Oct; 345(16): 1184-92
5. Bloch M, State M, Pittenger C. Recent advances in Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol* 2011 Apr; 24(2): 119-25
6. Jankovic J, Kurland R. Tourette syndrome: Evolving concepts. *Mov Disord* 2011 May; 26(6): 1149-56
7. Shprecher D, Kurland R. The management of tics. *Mov Disord* 2009 Jan; 24(1): 15-24
8. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E, Arnsten AF, Cohen DJ, Lechman JF. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001 Jul; 158(7): 1067-74
9. Ondo WG, Jong D, Davis A. Comparison of weight gain in treatments for Tourette syndrome: tetrabenazine versus neuroleptic drugs. *J Child Neurol* 2008 Apr; 23(4): 435-7
10. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 2000 Aug; 57(8): 1190-93
11. Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001 Mar; 56 (5): 605-10
12. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, Ginsburg GS, Decherbach T, Dziura J, Levi-Pearl S, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 May; 303(19): 1929-37
13. Fabiano GA, Pelham WE Jr, Coles EK, Gnagy EM,

- Chronis-Tuscano A, O'Connor BC. A meta-analysis of behavioural treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2009 Mar; 29(2): 129-40
14. Allen Aj, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffrey BL, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005 Dec; 65(12):1941-49
15. Lechman JF, Bloch MH, Smith ME, Larabi D, Hampson M. Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010 Aug; 20(4): 237-47
16. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Apr; 60(4): 415-24
17. Bloch MH, Lechman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 2005 Oct; 65(8): 1253-8
18. Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Aug; 57(8): 741-8
19. Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, Lechman JF, Gore JC. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Apr; 55(4): 326-33
20. Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, Schwartz ML, Leckman JF, Vaccarino FM. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Sep; 102(37): 13307-12
21. Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, Vaccarino FM. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 2010 Feb; 518(3): 277-91
22. Singer HS. Tourette's syndrome: from behavior to biology. *Lancet Neurol* 2005 Mar; 4(3): 149-59
23. Minzer K, Lee O, Hong JJ, Singer HS. Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *J Neurol Sci* 2004 Apr; 219(1-2): 55-61
24. Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan AS, Brasic JR, Zhou Y, Grace AA, Wong DF. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 2002 Aug; 159(8): 1329-36
25. Kidd KK, Prusoff BA, Cohen DJ. Familial pattern of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1980 Dec; 37(12): 1336-9
26. Paul DL, Cohen DJ, Heimbuch R, Detlor J, Kidd KK. Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 1981 Oct; 38(10): 1091-3

27. Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985 Aug; 42(8): 815-20
28. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, Matthews CA, Pauls DL, Rasin MR, Gunel M, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005 Oct; 310(5746): 317-20
29. Katayama KYK, Yamada K, Ornthanalai VG, Inoue T, Ota M, Murphy NP, Aruga J. Slitrk1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Mol Psychiatry* 2008 Feb; 15(2): 177-84
30. Stillman AA, Krsnik Z, Sun J, Rasin MR, State MW, Sestan N, Louvi A. Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of SLITRK1 in brain circuits implicated in Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 2009 Mar; 513(1): 21-37
31. Scharf JM, Moorjani P, Fagerness J, Platko JV, Illmann C, Galloway B, Jenike E, Stewart SE, Pauls DL. Lack of association between SLITRK1var321 and Tourette syndrome in a large family-based sample. *Neurology* 2008 Apr; 70(16 Pt 2): 1495-6
32. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, Bilguvar K, O'Roak BJ, Mason CE, Abbott T, Gupta A, King RA, Pauls DL, et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2010 May; 362(20):1901-8
33. Fleming JV, Wang TC. Amino- and carboxy-terminal PEST domains mediate gastrin stabilization of rat L-Histidine decarboxylase isoforms. *Mol Cell Biol* 2000 Jul; 20(13): 4932-47
34. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in nervous system. *Physiol Rev* 2008 Jul; 88(3): 1183-241
35. Krusong K, Ercan-Sencicek AG, Xu M, Ohtsu H, Anderson GM, State MW, Pittenger C. High levels of histidine decarboxylase in the striatum of mice and rats. *Neurosci Lett* 2011 May; 495(2): 110-14
36. Vizuete ML, Traiffort E, Bouthenet ML, Ruat M, Souil E, Tardivel-Lacombe J, Schwartz JC. Detailed mapping of the histamine H2 receptor and its gene transcripts in guinea-pig brain. *Neuroscience* 1997 Sep; 80(2): 321-43
37. Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J, Lingneau X, Schwartz JC, Arrang JM. A detailed mapping of the histamine H(3) receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience* 2002; 114(1): 173-93
38. Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Schwartz JC. A detailed autoradiographic mapping of histamine H3 receptors in rat brain areas. *Neuroscience* 1993 Jan; 52(1): 169-89