

Tourette Sendromunun Nörobiyolojisi



Dilek ÜNAL¹, Devrim AKDEMİR²

ÖZET

Tourette Sendromu (TS), çocukluk çağında sık görülen, uzun süreli motor ve vokal tiklerle karakterize, nörogelişimsel bir bozukluktur ve etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda TS olan kişilerin farklı bir nörobiyolojik yapıya sahip olduğu görülmüştür. Bu gözden geçirme yazısında, TS ile ilgili yazın taranarak hastalığın etiyolojisinin ve patofizyolojisinin araştırılmasına yönelik çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla PubMed veri tabanında elektronik arama yapılmıştır. 1985-2015 yılları arasında yayınlanan makalelerden yararlanılmış, özellikle son yıllardaki araştırma ve gözden geçirme çalışmalarının incelenmesine ağırlık verilmiştir. Anahtar sözcükler olarak tik bozuklukları, Tourette Sendromu, nörobiyoloji, genetik, nörogörüntüleme ve hayvan modelleri kullanılmıştır. Çalışmalara göre, TS oluşumunda genetik yatkınlık hipotezinin öncelikli olduğu düşünülse de, TS ile ilişkisi kesinleşmiş bir genetik bozukluk saptanamamıştır. TS'de kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devrelerle ilgili olduğu düşünülen bozukluk; postmortem ve beyin görüntüleme çalışmalarıyla heterojen hasta gruplarında ve hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. Dolayısıyla, patofizyolojide en çok üzerinde durulan hipotez bu devrelerdeki dopaminerjik iletim bozukluğu olmuştur. Bununla birlikte, bulgular bozukluğun nörogelişimsel olduğu yönündeki hipotezi de doğrulamıştır. Sonuç olarak, TS etiyolojisinin anlaşılabilmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. TS nörobiyolojisiyle ilgili elde edilecek veriler, yalnızca TS'ye ışık tutmakla kalmayacak, aynı zamanda hastalığın tedavi seçenekleriyle ilgili çalışmalar için de yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Tik bozuklukları, Tourette Sendromu, nörobiyoloji, genetik, nörogörüntüleme, hayvan modelleri

GİRİŞ

Tourette Sendromu (TS), en az bir yıl süren motor ve vokal tiklerle karakterize, çocukluk çağında binde 4-6 sıklığında görülen nörogelişimsel bir bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). TS'nin fenotipik görünümü basit motor tiklerden, oldukça karmaşık tiklere ve psikiyatrik eşhastalanımlara kadar uzanmaktadır. Tikler tipik olarak 4-6 yaşlarında başlamakta, 10-12 yaşlarında en şiddetli düzeyine ulaşmakta,

SUMMARY

Neurobiology of Tourette Syndrome

Tourette Syndrome (TS) is a neurodevelopmental disorder characterized by chronic motor and vocal tics. Although it is a common disorder in childhood, the etiology of Tourette Syndrome has not been fully elucidated yet. Studies, -conducted so far- have revealed differences in neurobiological structures of individuals who suffer from Tourette Syndrome. The objective of this review is to assess etiological and pathophysiological studies in the Tourette Syndrome literature. An electronical search was conducted in PubMed database using the keywords tic disorders, Tourette Syndrome, neurobiology, genetics, neuroimaging and animal models. Research and review studies published between 1985 and 2015, with a selection preference towards recent publications, were reviewed. According to the studies, genetic predisposition hypothesis is considered as a priority. However, a precise genetic disorder associated with Tourette Syndrome has not been found. The evidence from postmortem and neuroimaging studies in heterogenous patient groups and animal studies supports the pathological involvement of cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuits in Tourette Syndrome. Consequently, the most emphasized hypothesis in the pathophysiology is the dopaminergic dysfunction in these circuits. Furthermore, these findings of the animal, postmortem and neuroimaging studies have confirmed the neurodevelopmental hypothesis of Tourette Syndrome. In conclusion, more studies are needed to understand the etiology of the disorder. The data obtained from neurobiological studies of the disorder will not only shed light on the way of Tourette Syndrome, but also guide studies on its treatment options.

Keywords: Tic disorders, Tourette Syndrome, neurobiology, genetics, neuroimaging, animal models

ergenlik döneminde azalmakta ve erken erişkinlik döneminde hastaların üçte birinde kaybolmaktadır. TS'nin başlangıç yaşı ve belirtilerin seyri, hastalığın gelişimsel bir bozukluk olduğunu desteklemektedir. TS, sıklıkla diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikte görülür ve eşlik eden hastalıklar prognozu önemli ölçüde belirlemektedir (Bloch ve Leckman 2009).

Çocukluk çağında oldukça sık görülen hastalığın etiyolojisi ve patofizyolojisiyle ilgili bilenenler halen sınırlıdır. Bu çalışmada, TS ile ilgili yazın taranarak hastalığın etiyolojisinin

Geliş Tarihi: 05.05.2015 - **Kabul Tarihi:** 18.11.2015

¹Uzm., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı, Bülent Ecevit Üniv. Tıp Fak., Zonguldak. ²Doç., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı, Hacettepe Üniv., Ankara.

Dr. Dilek Ünal, e-posta: dilekunal.beu@gmail.com

doi: 10.5080/u13640

araştırılmasına yönelik çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma için Pubmed veri tabanında elektronik arama yapılmıştır. 1985-2015 yılları arasında yayınlanan makalelerden yararlanılmış, özellikle son yıllardaki araştırma ve gözden geçirme çalışmalarının incelenmesine ağırlık verilmiştir. Anahtar sözcükler olarak tik bozuklukları, Tourette Sendromu, nörobiyoloji, genetik, nörogörüntüleme, hayvan modelleri kullanılmıştır.

ETİYOLOJİ

1. Genetik Etkenler

TS, karmaşık genetik geçişe sahip ve yüksek oranda kalıtılabilen bir hastalıktır. TS olan kişilerin birinci derece akrabalarında TS ve diğer tik bozukluklarının görülme sıklığı oldukça yüksektir (State 2010). Monozigotik ikizlerde % 77, dizigotik ikizlerde % 23 oranında görülen konkordans, genetik etkilerin etiyojideki önemini ortaya çıkarmıştır (Price ve ark. 1985). Aile çalışmaları genetik geçişin major etkili tek bir gen ile ilgili olmadığını göstermiş, TS ve diğer birliktelik gösteren nörogelişimsel bozuklukların oluşumu için risk oluşturan pek çok genetik lokusun karmaşık bir geçişe sebep olduğu savunulmaya başlanmıştır (O'Rourke ve ark. 2009). Son zamanlarda yapılan bir aile çalışması da birliktelikleri çok sık görülen TS, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)'nin ortak bir genetik etiyojijiyi paylaştığını desteklemektedir (O'Rourke ve ark. 2011).

Karmaşık bir genetik geçişe sahip olduğu tahmin edilen hastalıklarda, hasta bireylerin DNA'larındaki bireysel farklılıkların (polimorfizmlerin) hastalık riskini artırarak, kümülatif etki ile hastalık oluşturabilecekleri düşünülmektedir. Bu polimorfizmler Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP) ve Kopya Sayısı Farklılıkları (CNV) olarak adlandırılmaktadır (Battaloğlu ve Başak 2010). TS ile ilişkili nörobiyolojik yollarda görevli olduğu düşünülen nörotransmitterlerden yola çıkılarak bu sistemleri ilgilendiren çok sayıda aday gen çalışmaları yapılmıştır. SNP'lerin ele alındığı, örneklemelerin büyüklüğü ve etnik kökeni farklı olan bu çalışmalarda birbiriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar arasında en sık tekrarlanan ilişki gösterilebilen genler, *DRD2* (dopamin reseptörü D2), *MAO-A* (monoamin oksidaz-A) ve *DAT1* (dopamin taşıyıcısı-1) ile ilişkili olanlardır (Paschou 2013). CNV çalışmalarından ilkinde *NRXN1* (nöreksin 1) ve *CTNNA3* (katenin, alfa 3) genleri işaret edilmiştir (Sundaram ve ark. 2010). Yakın zamanda yapılan iki CNV çalışması, TS'nin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu ve diğer nörogelişimsel bozukluklar ile

genetik etiyojisinin örtüştüğü görüşünü desteklemiştir. Bunlardan ilki *NRXN1* ve *COL8A1* (kollajen, tip VIII, alfa 1) genlerinde iki CNV tanımlanmış ve DEHB ve/veya OKB eşhastalanımı olan TS olan hastalarda, diğer gelişimsel psikopatolojilerde olduğu gibi kontrol grubuna göre yüksek oranda geniş CNV'ler görüldüğünü bildirmiştir (Nag ve ark. 2013). İkinci çalışma ise diğer gelişimsel psikopatolojilerle birlikte görülen TS'de yüksek oranda geniş patojenik CNV'ler bulunduğunu göstermiştir (McGrath ve ark. 2014).

Karmaşık genetik geçişi olan hastalıklar için tanımlanan SNP'ler ve CNV'ler arttıkça, ilerleyen teknolojiyle birlikte tüm genomun incelenmesi olanaklı hale geldikten sonra, genom çapı genetik ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) hızla artmıştır. GWAS ile yüksek sayıda (>1000) hasta/kontrol örneği kullanarak, bir milyon SNP ve CNV eşzamanlı olarak test edilebilmekte ve etkisi küçük olan genler tanımlanabilmektedir (Battaloğlu ve Başak 2010). TS olan hastalarda yapılan ilk GWAS sonucunda, en yüksek sinyal *COL27A1* (kollajen tip XXVII, alfa 1) geninde görülmüş ancak genom boyu anlamlılık düzeyine ulaşan bir varyant tespit edilememiştir. Ayrıca önceki aday gen çalışmalarında anlamlı bulunan gen sonuçları tekrar edilememiştir (Scharf ve ark. 2013). Bu çalışmanın örneklemini ve ayrı bir OKB'li hasta grubunun GWAS sonuçlarını analiz eden bir çalışmada TS ve OKB'nin ortak genetik etiyojisine dikkat çekilmiştir (Davis ve ark. 2013). TS ile ilişkili GWAS çalışmalarında 2p kromozomu üzerinde genom boyu anlamlılık düzeyine erişen tek bir gen loküsü saptanmıştır (Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics 2007). Genom boyu anlamlılık düzeyine ulaşan sonuçları olan başka çalışmalar da olmasına karşın (Paschou ve ark. 2014), bunlardan sadece birinin işaret ettiği genin işlev bozukluğuna ilişkin mekanizma aydınlatılabilmmiştir (Ercan-Şencicek ve ark. 2010). Riskli bulunan *HDC* (histamin dekarboksilaz) gen bölgesinde tek bir nadir kodlama mutasyonu sonucunda prematür bir terminasyon kodonu (W317X) oluşmakta ve histamin biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan L-histidin dekarboksilaz enzimini sentezleyen *HDC* geninde işlevsel bozukluğa yol açmaktadır. Oluşan mutant proteinin bozuklukla ilişkili olduğu in vitro çalışmalarla da gösterilmiştir (Castellan Baldan ve ark. 2014). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ilk TS GWAS sonuçları yeniden analiz edildiğinde, astrositlerin sinaptik işlevi desteklemelerini sağlayan glikoliz ve glutamat metabolizmasında görevli 33 gen ile TS patogenezi arasında ilişki gösterilmiştir (de Leeuw ve ark. 2015).

Hasta kişilerdeki translokasyon, duplikasyon veya delesyon gibi kromozomal farklılıklara yol açan değişikliklerin saptanabildiği sitogenetik çalışmalarda TS ile bazı kromozomal bozuklukların ilişkisi gösterilmiştir. Bir TS olgusunda yedinci kromozomda de novo duplikasyon sonucunda *IMMP2L* (iç mitokondrial membran proteini 2L) geninde oluşan işlevsel bozukluk gösterilmiştir (Petek ve ark. 2001). Biri ailesel,

diğerleri de novo olguları inceleyen dört ayrı çalışmada 18q22 bölgesi işaret edilmiştir (State 2010). Bunlara ek olarak üç TS olgusunda, TS ile birlikte diğer gelişimsel bozukluklarla da ilişkilendirilen 7q35-q36 üzerinde 2p21-p23 insersiyonu sonucu *CNTNAP2* (kontaklin ilişkili protein 2) geninde işlevsel bozukluk olduğu gösterilmiştir (Verkerk ve ark. 2003). TS olan iki ayrı ailede ekzon 4-6 delesyonları sonucu *NLGN4X* (nöroligin 4, X-bağımlı) geninde (Lawson-Yuen ve ark. 2008) ve 13. kromozomda de novo inversiyon sonucu *SLITRK1* (SLIT ailesi membran proteini, 1) geninde (Abelson ve ark. 2005) işlevsel bozukluklar olabileceği ortaya konmuştur.

2. ÇEVRESEL ETKENLER

TS oluşumunda genetik etkenler kadar çevresel etkenlerin de rolü olduğu görüşü, neonatal hipoksinin TS tik belirtilerinin şiddetini yordadığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Ancak, bu bulgu sonraki bazı çalışmalarda tekrarlanamamış ve prenatal-perinatal risk etkenlerinden gebelikte sigara içimi ile düşük doğum ağırlığı en çok tekrarlanan anlamlı etkenler olmuştur (Chao ve ark. 2014). Bunlara ek olarak yazında sezeryanla doğumun da risk etkenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (Cubo ve ark. 2014). Hayvan çalışmalarında gelişimsel hipoksinin kortekste internöron kaybına yol açtığı gösterilmiştir (Fagel ve ark. 2009). Çevresel etkenlerin striatumda parvalbumin ekspresyon eden veya kolinerjik internöronlar üzerinde seçici etkisi olduğunu düşündürülen postmortem çalışmalar da vardır. Genetik ve çevresel etkenlerin birbiriyle etkileşerek bu nöronlarda hasar oluşturduğu düşünülmektedir (Kataoka ve ark. 2010).

TS oluşumunda sözü geçen çevresel etkenlerden bir diğeri de androjen etkisi altında kalmaktır. TS'nin daha çok erkeklerde görülmesi, fetal gelişimin duyarlı dönemleri boyunca androjenik steroidlerin varlığının hastalığın gelişiminde rol oynuyor olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir (Alexander ve ark. 2004). Yazında eksitatuar aminoasitlerin hem santral sinir sistemi hem de seks hormonları üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak, aşırı miktarda eksitatuar aminoasitler içeren hazır yiyecek/içecekler tüketme ile TS ilişkisine dikkat çekilse de (Zou ve ark. 2011), bu konuda kesinleşmiş kanıtlar yoktur.

Hipotalamusun ısı düzenleme bozukluğunun TS oluşumunda çevresel etkenlerden biri olabileceği düşünülmektedir (Kessler 2004). Yazında çevresel ısı değişikliği ve vücut ısısı değişikliğinin tikleri geçici olarak arttırdığı gösterilmiştir. Bu durumun hipotalamustaki dopamin ile ilişkili yollar aracılığıyla terlemedeki artışla ilgili olduğu belirtilmektedir (Scahill ve ark. 2001).

Son yıllarda çevresel etkenler arasında en çok gündeme gelen postenfeksiyöz otoimmünitedir. Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections, PANDAS)

prepubertal çocuklarda A grubu Beta Hemolitik Streptokok (AGBHS) farenjitini izleyen tik ve/veya OKB belirtileri, kore ve hastalık döneminde antistreptokokal immün yanıtın serolojik olarak gösterilebildiği olgularda tanımlanmıştır. AGBHS'lerin genetik olarak yatkın bireylerde otoimmünite yoluyla nöropsikiyatrik belirtiler oluşturabileceği hipotezi savunulmuştur (Mell ve ark. 2005). Yazında bu hipotezi destekleyen yayınlar olduğu gibi (Cengel Kültür ve ark. 2009), AGBHS enfeksiyonuyla PANDAS arasındaki ilişkiyi doğrulamayan yayınlar da gündeme gelmiştir (Leckman ve ark. 2011). TS olan kişilerin daha sık AGBHS enfeksiyonu geçirdiğini ve antistreptolizin-O (ASO) titrelerinin yüksek olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Martino ve ark. 2011). Son zamanlarda araştırmacılar özellikle AGBHS enfeksiyonları sonrasında oluşan olgularda disgamaglobulinemi ve immunglobulin G3 (IGG3) düşüklüğü saptamış ve bu bulgunun otoimmüniteye yol açmış olabileceğini düşünmüşlerdir (Bos-Veneman ve ark. 2011). Olgu sunumları, TS etiyojisinde Borelya burgdorferi, Mikoplazma pnömoni, Klamidya pnömoni, Toksoplazma gondi, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü, nezleyle yol açan bazı virüsler gibi başka enfeksiyöz etkenlerin de rol oynadığını göstermektedir (Hoekstra ve ark. 2013).

Yazında TS'deki immün yanıt farklılıklarına işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. TS tanısı konan hastaların beyin-omurilik sıvılarında patolojik IgG oligoklonal bantları gösterilmiş ve B hücreli immün cevap aracılı kan beyin bariyeri hasarı olduğu düşünülmüştür (Wenzel ve ark. 2011). Ayrıca TS olan bireylerde T hücre düzenleyicilerinin azlığı da T hücre aracılı otoimmünite hipotezi için kanıt oluşturmaktadır (Kawikova ve ark. 2007). TS olan hastaların interlökin 12 (IL-12) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) düzeylerinin başlangıçta ve belirtilerin alevlenmesi sırasında kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiş ve TS oluşumunda abartılı hücre aracılı immün yanıtla işaret edilmiştir (Leckman ve ark. 2005). Postmortem bir çalışmada da TS olan dört hastanın beyininde IL-2 ve kemotaktik faktör 1 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (Morer ve ark. 2010). Ayrıca, natural killer hücre işlevi ve viral immün yanıt düzenlenmesindeki (Lit ve ark. 2009) ve mikroglia işlevindeki değişiklikleri gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Chen ve ark. 2010). Patojenik otoantikörlerle ilgili olarak aday otoantikörler gösterilmiş, ancak bunlarla TS arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır (Hoekstra ve ark. 2013).

Etiyolojide önemi vurgulanan diğer bir etken de psikososyal strestir. Olumsuz yaşam olaylarının tiklerin şiddetini erişkinlerde arttırdığı, ancak çocuklarda değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir (Hoekstra ve ark. 2004). Başka bir boylamsal çalışmada, şu anki psikososyal stresin yaştan bağımsız olarak kısa dönemde tik şiddetini arttırdığı, geçirilmiş stresin ise OKB ve tik belirtilerinden çok depresyon belirtileri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (Lin ve ark. 2007). Yine aynı grubun yaptığı diğer bir çalışmada ise, AGBHS enfeksiyonlarının, şu

anki psikososyal stresin ileri dönemdeki tik ve OKB belirtilerinin şiddetiyle ilgili yordama gücünü arttırdığı gösterilmiştir (Lin ve ark. 2010).

PATOFİZYOLOJİ

1. Hayvan Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular

TS ile ilişkilendirilen etiyolojik etkenler hayvan modelleri üzerinden de araştırılmıştır. Genetik, çevresel, farmakolojik ve immünolojik etkileri taklit eden müdahalelerle oluşturulan hayvan modellerinden etiyolojiye ilişkin değerli bilgiler elde edilmiştir.

a) Genetik Model Örnekleri

D1CT-7 transgenik faresinde (dopamin D1 reseptörü promotor bölgesi ile kolera toksini a1 alt biriminin füzyonuyla oluşturulan transgenik model) kompulsif davranışlar ve ekstremite-kafa atım hareketleri postnatal 16. günden itibaren gözlemlenmiş ve bu modeldeki atım hareketlerinin klonidin ve DRD2 antagonistleriyle yatıştığı görülmüştür (Nordstrom ve Burton 2002). D1CT-7 transgenik faresi, TS'nin davranışsal belirtilerini taklit edebilmesi ve farmakolojik ajanlara cevap verebilmesi açısından iyi bir modeldir. Buna karşın modelde oluşturulan genetik değişiklik normalde canlılarda gözlenebilen bir değişiklik olmadığı için, modellenen etiyolojik etkenin hastalık oluşturma mekanizmasını taklit edebilme becerisi olarak bilinen modelin yapısal geçerliliği halen sorgulanmaktadır (Swerdlow ve Sutherland 2005).

DAT-knock down mutant farelerde, striatal dopaminerjik nöronlarda dopamin taşıyıcısı (DAT) ekspresyonu azaltılmıştır. DAT'ın asıl görevi dopamin gerialımını sağlamak olduğundan bu farelerin ekstraselüler dopamin düzeyleri normalin % 170'idir. Bu hayvanlarda aşırı hareketlilik ve stereotipik hareketler gözlenmektedir (Zhuang ve ark. 2001). Bu model tiklerden çok TS'deki OKB belirtileri için açıklayıcı bir model olmuştur (Berridge ve ark. 2005).

HDC-knock out mutant fareler, histaminerjik sinyalizasyonda önemli rolü olan histidin dekarboksilaz enzimiyle ilgili genetik değişikliğin ailesel TS ile olan ilişkisinin gösterilmesinden (Ercan-Şenççek ve ark. 2010) yola çıkılarak, *Hdc* (histamin dekarboksilaz) genlerinin inaktive edilmesiyle, histidin dekarboksilaz eksikliğini taklit etmek üzere oluşturulmuş modellerdir. Bu farelerde spontan stereotipiler gözlenmemekte ancak TS'de olduğu gibi striatumda artmış dopamin düzeyleri bulunmaktadır. Bu da amfetaminle indüklenen stereotipilerde artışa neden olmaktadır. (Castellan Baldan ve ark. 2014). Bundan yola çıkılarak histaminin TS oluşumunda direkt değil modülatör etkisi olduğu görüşü savunulmuştur (Ellender ve ark. 2011).

NLGN3 (nöroligin-3) mutant fareler de *NLGN4* (nöroligin-4) ile TS ilişkisi (Lawson-Yuen ve ark. 2008) gösterildikten sonra, nöroliginin postsinaptik hücre adhezyonunda,

sinaptik plastisitede ve dopaminerjik iletimde modülatör etkisinden ve otizm etiyolojisinde yer aldığı düşünülen (Ju ve ark. 2014) bir molekül olmasından yola çıkılarak geliştirilmiştir. Bu farelerde artmış tekrarlayıcı hareketler gözlenmektedir ve bunun da dopamin D1 reseptörü taşıyan orta boy dikensi nöronların sinaptik inhibisyonu üzerinde görülen seçici bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Rothwell ve ark. 2014).

MAO-knock out (monoamin oksidaz geninin ifadesi engellenmiş) ve hipomorfik fareler (Bortolato ve ark. 2011), *CNTNAP2* (kontaklin ilişkili protein 2) mutant fareler (Penagarikano ve ark. 2011), *SLITRK1* (SLIT ailesi membran proteini, 1) mutant fareler (Katayama ve ark. 2010), diğer insan çalışmalarındaki aday genlerden yola çıkılarak oluşturulmuş bazı genetik hayvan modelleridir.

b) Çevresel Etiyoloji Modelleri

Obstetrik komplikasyonlar (Boksa 2004) ve annenin sigara içimiyle pek çok gelişimsel bozukluğun ilişkilendirilmesinden yola çıkılarak aynı patofiziyojyiyi taklit etmeye dayalı oluşturulan hayvan modellerinin (Yochum ve ark. 2014) Tourette Sendromu etiyolojisini modellemek için özgül olarak kullanılabilirliği halen tartışmalıdır.

c) Farmakolojik Modeller

Psikostimulanların dopaminerjik iletimi arttıran etkisinden yararlanılarak rodentlerde tik benzeri hareketlerin oluşumu sağlanmış ve bu model sayesinde bazal gangliyon (BG) ile tik ve stereotipik davranış ilişkisine yönelik pek çok kanıt elde edilmiştir (Canales ve Graybiel 2000). Beklendiği üzere, dopamin reseptörleri üzerinden ters etki yaratan ajanlar bu modellerdeki belirtilerde düzelleme sağlamıştır (Gilbert ve ark. 2013). *Cynomolgus* türü makak maymunlarında gamma aminobütirik asit A reseptörü (GABA-A) antagonisti bikukulin kullanılarak putamende bölgesel disinhibisyon ve bunun sonucunda özellikle yüz bölgesinde motor tikler oluşturulmuştur (McCairn ve ark. 2009). Bu çalışma bölgesel aksiyon potansiyeli ile salınan dopamin ve tiklerin ilişkisini göstermiştir.

Serotonin reseptörü (5HT2A) agonisti 2,5-dimethoxy-4-iodophenyl-2-aminopropane (DOI) uygulamasıyla farelerin kafalarında sallanmalar oluşturulmuş (Dursun ve Handley 1996) ve sıçanlarda bunların antipsikotik uygulamasıyla düzeldiği gösterilmiştir (Kohnomi ve ark. 2008). Sirazolin, isimli bir alfa 1 adrenerjik reseptör agonistinin, sıçanlarda ön uyarıcı aracılı inhibisyon eksikliği yarattığı, nükleus akkumbensta D1 ve D2 dopamin reseptörlerinde aktivasyonla stereotipik hareketler oluşturduğu ve bunun klonidinle düzeldiği de gösterilmiştir (Swerdlow ve ark. 2006). TS'ye özgü olmayan bu modelin, ön uyarıcı aracılı inhibisyonun sensörimotor kapılamada görevli olması ve tiklerin oluşumunda

sensörimotor kapılama kusuru olabileceği düşüncesi nedeniyle, TS'de de modellemede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Swerdlow ve Sutherland 2006).

d) Otoimmün Modeller

Otoimmün modeller arasında pasif antikörlerin rodent striatumuna taşınması ile oluşturulan modelle ilişkili sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda TS olan hastaların serumundan elde edilen antikörler ile hayvanlarda epizodik stereotipik hareketlerin arttığı gösterilirken (Liu ve ark. 2008), diğerlerinde aynı sonuçlar elde edilememiştir (Singer ve ark. 2005). Bir başka otoimmün model AGBHS ile fareyi immünize ederek otoantikör oluşturmaktır. Modelle yapılan bir çalışmada farenin serebellumu, globus pallidus ve talamusuna karşı otoantikörler ile davranışsal anormallikler ve serebellar çekirdeklerdeki IgG birikim kümeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (Hoffman ve ark. 2004).

2. Görüntüleme Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular

a) Anatmik Çalışmalar

Çalışmalardan edinilen genel kanı, diğer nörogelişimsel bozukluklarda olduğu gibi TS'de de nörogelişimin aksadığı ve oluşan yapısal bozuklukların anormal beyin gelişimini gösterdiği yönündedir.

i) Korteks

Yazında TS tanısı konan hastaların kortekslerinde primer bir işlev bozukluğunu, yapısal değişiklikleri ve bunların belirtilerle ilişkili olduğunu gösteren önemli kanıtlar vardır, ancak bunun tersini işaret eden çok daha az sayıda çalışma da bulunmaktadır.

Bazı çalışmalar TS olan hastaların total beyin hacimlerinin yanında özellikle kortekslerinde ve kortekslerinin bazı bölgelerinde kayıp olduğuna işaret ederken (Hong ve ark. 2002), pediatrik hasta grubunun beyin morfolojisinde bir değişiklik olmadığını gösteren çalışma da vardır (Roessner ve ark. 2009). TS olan çocuklar ile yapılan bir kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) analizinde kontrol grubuna göre dorsal prefrontal ve parietookspital bölge hacminde artış ve inferior oksipital bölge hacminde azalma gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe prefrontal hacim farkının azalması, tikler üzerinde prefrontal kontrolün artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Peterson ve ark. 2001). Tedavi almayan ve eşlik eden hastalığı olmayan erkek hastaların değerlendirildiği bir çalışmada prefrontal, frontal, sensörimotor ve ön singulat bölgelerde değişiklikler bulunmuştur (Müller-Vahl ve ark. 2009). Sensörimotor kortekste inceleme ile tik şiddetinde artış arasında ilişki gösterilmiştir (Sowell ve ark. 2008). Fahim ve arkadaşları (2009) TS olan çocuklarda özellikle pre ve postsantral girusta kortekste incelemeyle işaret etmiştir. Erkeklerde kızlara göre kortikal incelenin daha belirgin olduğunu, yaşla birlikte incelenin arttığını göstermişlerdir. Erişkinler ile yapılan bir çalışmada, tik öncesindeki

duyusal algıların şiddetiyle, sensörimotor korteks hacmindeki artış ilişkilendirilmiştir. Kortikal inceleme ve hacim değişikliklerinin en azından motor, frontal ve parietal kortekste çocukluk çağında görüldüğü ve bu değişikliklerin erişkinliğe kadar devam edebileceği vurgulanmıştır (Draganski ve ark. 2010). TS fenotiplerinde kortikal incelenin yeri ile klinik belirtiler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Worbe ve ark. 2010). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, TS olan hastaların kortekslerinde süperior, inferior ve internal frontal sulkuslarının, pre ve postsantral giruslarının derinliğinin daha az olduğu ve gri cevher kalınlıklarının azalmış olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, tik şiddeti ile sensörimotor, temporal, dorsolateral prefrontal ve orta singulat kortikal alanlardaki sulkus değişikliklerinin ilişkisi ve ek OKB belirtileri olan hastalarda olfaktör, temporal ve insular sulkuslarda değişiklikler gösterilmiştir. Özetle, beyin sulkuslarındaki bu yapısal değişiklikler, TS'nin anormal beyin gelişimiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar olarak sunulmuştur (Muellner ve ark. 2015). TS'de subkortikal beyaz cevher ve sağ frontal bölgede değişikliklere ilişkin kanıtlar da vardır (Kates ve ark. 2002). Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)'de korpus kallozum ve beyaz cevherde mikroyapısal değişiklikler bulunmuştur (Jackson ve ark. 2011). Buna karşılık, TS olan ve ilaç almayan çocukları, eşhastalanım ve yaştan bağımsız olarak kontrollerle karşılaştırıp, beyaz veya gri cevherde bir fark bulmayan çalışmalar da vardır (Jeppesen ve ark. 2014). İnterhemisferik bağlantılarla ilgili anormallikler korpus kallozumdaki hacimsel değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Cavanna ve ark. 2010, Roessner ve ark. 2011). Bununla birlikte Transkraniyal Manyetik Stimulasyon (TMS) ve DTG ile sağ ve sol el motor alanları arasında anormal yapısal ve işlevsel bağlantılar gösterilmiştir (Margolis ve ark. 2006, Baumer ve ark. 2010). TS olan erişkin hastalarda DTG ile hemisfer içi iletim gözden geçirilmiş ve tiklerle ilişkisi daha önceden gösterilmiş olan korteks-bazal gangliyon arasındaki devrelerde ve yürütücü işlevlerde görevli frontal lob kortikal bölgeleri arasındaki devrelerde iletim bozukluğu gözlenmiştir. Bu iletim bozukluğuna neden olan yapısal değişiklik gösteren bölgelerle tik şiddeti arasındaki ters ilişki de ortaya konmuştur. Bu bulgular, TS etiolojisindeki beyin immatüresitesi hipotezini desteklemiştir (Cheng ve ark. 2014). İlaçsız ve eşhastalanımı olmayan bir grup erişkin TS tanısı konmuş hastada yapılan DTG çalışmasında ise hastalarda prefrontal bölge, talamus ve putamende iletim bozukluğuna yol açan mikroyapısal beyaz cevher değişiklikleri ve kompanzasyonda görevli olduğu düşünülen singulat girus yapısal değişiklikleri dikkat çekmiştir (Müller Vahl ve ark. 2014).

ii) Subkortikal Yapılar

TS olan hastalarda subkortikal yapılarla ilgili bulgular çok çelişkilidir. Gösterilen hacim kayıplarının o alanı işaret eden bir işlevsel bozukluğa işaret edebileceği gibi, o alanın içinde bulunduğu bir iletim ağı bozukluğuna da işaret edebileceği düşünülmektedir.

BG ve talamus gibi subkortikal yapılarda değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar vardır (Wang ve ark. 2007). Bazı çalışmalarda sol hemitalamusta hacim artışı (Lee ve ark. 2006), bazılarında talamusta her iki tarafta hacim azalması ve DTG ile mikroyapısal değişiklikler bulunmuştur (Makki ve ark. 2008). En geniş örnekleme sahip, karıştırıcıların iyi kontrol edildiği MRG çalışmasında, talamusta % 5 hacim kaybı saptanmıştır (Miller ve ark. 2010). BG'ye bakıldığında, kaudat çekirdek hacmindeki azalma tekrarlayan şekilde gösterilmiştir (Bloch ve ark. 2005, Makki ve ark. 2008). Uzunlamasına bir çalışmada, TS olan hastaların kaudat hacimleri ile TS ve OKB belirtileri arasında ters ilişkisi bulunmuştur (Bloch ve ark. 2005).

iii) Diğer Beyin Bölgeleri ile İlgili Bulgular

Dopamin ile ilişkili lezyonların tiklere neden olmasından yola çıkılarak, orta beyin ve periakvaduktal gri cevherin TS etiolojisinde rol alabileceği düşünülmüş ve bu hipotez voksel tabanlı morfometri (VBM) tekniğiyle hastalarda orta beyin gri cevherinin artmış olduğu gösterilerek desteklenmiştir (Garraux ve ark. 2006). MRG'de saptanan orta beyindeki geniş perivasküler boşluklar stereotipik davranışlarla ilişkilendirilmiştir (Da'vila ve ark. 2010). Kortikoserebellar devrelerde bozukluk hipotezi serebellum hacminde ve gri cevherli crus I ile VI, VIIIB, VIIIA lobüllerinde hacim azalması kanıtlarıyla güçlenmiştir (Tobe ve ark. 2010). Çocuklarda serebellumda hacim değişikliği olmadığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Hong ve ark. 2002). MRG'de hipokampus ve amigdala hacimlerindeki değişiklikler (Peterson ve ark. 2007) ve DTG'de difüzyon farklılıkları (Neuner ve ark. 2011) limbik sistemin etiyojideki rolünü gündeme getirmektedir. Bu hipotez çocuklarda daha büyük, erişkinlerde daha küçük hipokampus ve amigdala hacimlerinin dirençli tiklerle birlikte olduğunun gösterilmesiyle destek bulmuştur (Peterson ve ark. 2007).

Bu çalışmalar ışığında, TS ile ilişkilendirilen nöroanatomik yapıların bazal gangliyon, prefrontal korteks (PFK) ve bu yapıları içeren KSTK devreler olduğu görülmektedir. Frontal korteks ve subkortikal yapıları birbirine bağlayan KSTK paralel devreler, TS ve eşlik eden gelişimsel bozuklukların anlaşılmasında önemli bir rol oynamıştır. Klasik hareket bozuklukları modellerinde, BG'nin kortikal uyarılabilirliği değiştirerek davranış üzerinde etkisinin olduğu, bunu da direkt yolla globus pallidus interna (GPi) üzerinden veya multisinaptik indirekt yolla globus pallidus eksterna (GPe) ve subtalamik çekirdek (STN) üzerinden yapabildiği savunulmaktadır (Mink 2003). Bu modele göre hiperkinetik bozukluklar BG inhibitör çıktısının azalması ve kortikal uyarılabilirliğin artmasıyla oluşmaktadır. Ancak tiklerin özgülüğünü açıklamakta bu hipotez yetersiz kalmıştır ve hareket seçiminde BG'nin rolünün olduğu, bazı hareketlerin kolaylaşmasına izin verirken, yarışacak diğer motor

hareketlerin baskılandığı görüşü ön plana geçmiştir (Mink 2003). Buna göre tikler, striatumda GPi üzerinden inhibisyon yapan bir grup nöronun, kortikal nöron gruplarında disinhibisyon ve aşırı uyarılma oluşturması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Albin ve Mink 2006).

b) İşlevsel Çalışmalar

i) İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) Çalışmaları

fMRG ile tik oluşumuyla birlikte suplementer motor alan ve primer motor kortekste artmış motor aktivite olduğu (Hampson ve ark. 2009), bilişsel kontrolle ilişkili beyin bölgelerinde ise tik oluşumundan önce aktivite başladığı gösterilmiştir (Bohlhalter ve ark. 2006). TS olan erişkinlerde spontan tikler ile uyarılmış tikler sırasındaki beyin aktiviteleri karşılaştırıldığında, spontan tikler sırasında ilgili alanlarda aşırı derecede motor aktivite ve verilen görevi kontrol eden bölgelerde azalmış aktivite gösterilmiştir (Wang ve ark. 2011). Çocuk ve erişkinlerin katıldığı bir çalışmada, hastalardan göz kırpmatikini engellemeleri istendiğinde, TS olan kişilerde olmayan kişilere oranla frontal korteks ve striatumda yüksek düzeyde aktivite gözlenmiştir (Mazzone ve ark. 2010). Serrien ve arkadaşları (2002), TS tanısı konan erişkin hastalarda sekonder motor alanların tik olmadan da aktif olduğunu ve motor bir görev sırasında bu bölgelerin aktivitesinin baskılanmadığını göstermişlerdir.

Tik oluşumunda BG'nin yanı sıra PFK'nin de eşit derecede rolünün olduğu düşünülmektedir. Tiklerin istemli olarak baskılanabilmesi, bu bölgenin BG'nin otomatik görevleri üzerindeki kontrol etkisini göstermektedir. Korteksten gelen efferent nöronlar striatumda orta boy dikensi nöronların (MSN) dendritlerine, striozom ve matriks olarak adlandırılan, yapısal olarak benzer ancak nörokimyasal olarak farklı iki bölgeye uzanmaktadır. Bu bölgeler aldıkları kortikal girdilere göre farklılaşmaktadır. Striozomal MSN'ye uzanan nöronlar limbik ve prelimbik girdiler alırken, matriksteki MSN'ye uzanan nöronlar ipsilateral motor ve duyuşsal motor korteksten, aynı zamanda karşı primer motor korteksten girdi almaktadır (Leckman ve ark. 2010). Böylece striatumdaki bazı MSN'nin cevabında kortikal algısal uyarılar etkili olabilmektedir. Normalde matriksteki MSN'lerde metabolik aktivite, striozoma göre daha fazladır. Ancak bu denge herhangi bir nedenle değiştiğinde tiklerin ortaya çıkma olasılığı artmaktadır (Canales ve Graybiel 2000). Özetle, striatumda matriks-striozom dengesindeki değişikliklerin tik oluşumuyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Leckman 2002).

TS olan hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında, TS olan hastaların kortiko-bazal gangliyon iletim ağlarında işlevsel organizasyon bozukluğu olduğu, iletim ağlarının daha kısa olduğu ve bazı iletim yapılacak temel anatomik bölgelere iletim yapılmadığı için daha çok sayıda ve daha güçlü işlevsel

bağlantıları olduğu görülmüştür. Premotor, sensörimotor, paryetal, singulat korteks ile medyal talamusta kortiko-bazal gangliyon iletim ağlarındaki işlevsel anormalliklerle tik şiddeti arasında gösterilen ilişki de dikkat çekmiştir. Tiklerin karmaşıklığı, sensörimotor, insula ve putamendeki yardımcı iletim ağlarındaki işlevsel anormalliklerle ilişkili bulunmuştur. Eşlik eden OKB belirtilerinin şiddetinin orbitofrontal ve prefrontal dorsolateral kortekste işlevsel değişikliklerle ilişkisi de gösterilmiştir. Bu sonuçlar, kortiko-bazal gangliyon iletim ağlarındaki işlevsel bozuklukların beyin gelişiminde aksama yarattığını düşündürmüştür, yazarlar bunu işlevsel immatürite olarak ifade etmişlerdir (Worbe ve ark. 2012). Yine Worbe ve arkadaşları (2015), serebral korteks, BG ve talamus arasındaki nöronal yollarda beyaz cevher anormallikleri saptamışlardır. Özellikle striatum ve talamusun, primer motor ve sensöryel korteks, parasentral lobül, yardımcı motor ve duyu korteksleri üzerinde iletimi güçlendirdiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada güçlenmiş iletim, yaş, ilaç kullanım durumu ve cinsiyetten bağımsız olarak tik şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kadınlarda daha belirgin olmak üzere, TS olan hastaların kortikostriatal yollarında beyaz cevherde aksonal mikroyapısal anormallikleri işaret eden bulgular elde edilmiştir. Bu beyaz cevher değişikliklerinin de anormal beyin gelişimi sonucu oluştuğu düşünülmüştür. TS'de beyin işlevselliğinde farklılığa dikkat çeken bu çalışmaların tersi yönünde bulguları olan çalışmalar da yazında bulunmaktadır. Debes ve arkadaşları (2011), TS olan hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında yürütücü işlev testleri sırasında kortikal bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır.

Başka bir çalışmada substansiya nigra ve ventral tegmentumdaki aktivite ile tiklerin şiddeti arasında ilişki gösterilerek dopamin sisteminin etiyolojideki rolüne işaret edilmiş, aynı zamanda tik şiddetiyle bilişsel performans, eşlik eden DEHB ve OKB belirtileri arasında ilişki gösterilmiştir (Baym ve ark. 2008). Geniş örneklemlili fMRI çalışmalarında frontostriatal bağlantılar ve frontoparyetal bağlantılarda yaşla ilişkili anormallikler gösterilmiş, TS olan hastaların normal maturasyon süreçlerini izlemedikleri öne sürülmüştür (Marsh ve ark. 2007, Church ve ark. 2009). Bu bulgular ışığında, TS'nin gelişimsel bir bozukluk olduğu görüşü desteklenmiştir.

BG, PFK ve KSTK devrelerdeki değişiklikler pek çok nörotransmitter sistemini ilgilendirse de, dopaminerjik işlev bozukluğunun bunlar içinde öne çıktığı görülmektedir (Gilbert ve ark. 2006). Dopamin antagonistlerinin tikleri baskılaması ve agonistlerinin tikleri arttırmasından yola çıkılarak öne sürülen bu hipotez yapılan görüntüleme çalışmaları (Liu ve ark. 2010) ve postmortem çalışmalar (Yoon ve ark. 2007) ile destek bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, tiklerin oluşumuna neden olan dopaminerjik iletimdeki problemin BG'deki tonik ve fazik dopamin salıverilmesinin düzenlenmesiyle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Tikleri olan bireylerde dopamin taşıyıcısının fazla aktivite

gösterdiği ve uyarıya aşırı yanıt veren bir fazik dopamin salıverilmesi olduğu belirtilmiştir (Buse ve ark. 2013). Bu tonik-fazik salıverilmesiyle ilgili hipotez, korteks veya striatum için geçerlidir. Çoğu nörotransmitter ilişkili çalışma striatuma odaklansa da, azalmış kortikal reseptör bağlama potansiyelleri, artmış dopamin salıverilmesini gösteren pozitron emisyon tomografisi (PET) bulguları ve postmortem kortikal dopaminerjik sistem sorunları, striatum dışındaki dopaminerjik iletim bozukluğuna işaret etmektedir (Steeves ve ark. 2010, Yoon ve ark. 2007).

ii) Transkraniyal Manyetik Stimulasyon (TMS) Çalışmaları

KSTK devrelerin inhibitör kontrolündeki bozukluk TMS ile gözden geçirilmiştir. TS olan hastalarda motor eşik değerlerin normal olduğu ancak kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun azaldığı ve kortikal sessiz sürenin kısaldığı gösterilmiştir (Ziemann ve ark. 1997). Çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada kortikal sessiz süre erişkinlere benzer şekilde kısa bulunmuş ancak azalmış kortikal inhibisyona yönelik veriler tekrarlanamamıştır (Moll ve ark. 1999). Farklı yaşlarda hastaların katıldığı bir çalışmada ise, kısa aralıklı intrakortikal inhibisyondaki azalma ile tiklerin şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada kısa aralıklı intrakortikal inhibisyondaki azalma ile DEHB belirtilerinin şiddeti arasında ilişki de gösterilmiş ve bu ilişkinin tik şiddetiyle olan ilişkisinden daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Gilbert ve ark. 2004). Çift uyarım ölçümlerinden olan kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon terimi ile, koşullayıcı uyarım ile 1-6 milisaniye sonra verilen test uyarımının oluşturduğu yanıtın baskılanması ifade edilmektedir. GABA-A aracılı kortikal sinaptik inhibisyonu gösterdiği düşünülmektedir. Kortikal sessiz süre ise, istemli olarak kasılan bir kasın karşı taraf motor korteksine verilen bir uyarım sonrası, Elektromiyografi (EMG) aktivitesinin baskılandığı süredir. Bu süre, GABA-B reseptörü aracılı inhibitör aktiviteyi gösterir (Yıldız ve ark. 2015). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise anormal beyin gelişimini vurgulayan anormal kortikal ve beyin kökü sinaptik plastisitesi gösterilmiştir (Suppa ve ark. 2011). Başka bir çalışmada anormal kortikal yardımcı alan plastisitesine ilişkin elde edilen bulgular dikkat çekmiştir (Martin-Rodriguez ve ark. 2015). Anormal plastisite ile bu beyin alanlarının tekrarlı uyarımına rağmen, motor uyarı eşik değeri ölçümlerinde değişiklik olarak görülebilecek olan inhibitör ve uyarıcı aktivitenin gözlenememesi ifade edilmektedir.

iii) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Çalışmaları

PET çalışmalarında tikler sırasında PFK, premotor ve primer motor korteks, ön singulat korteks, putamen ve kaudat çekirdekte aktivasyon gözlenmiştir (Stern ve ark. 2000). Bazı PET çalışmalarında sensörimotor kortekste aktivite artışıyla birlikte bölgesel kan akımında değişiklikler ve striatum ile talamusta

aktivite azalması gözlenmiştir (Braun ve ark. 1993). Ayrıca TS'de GABAerjik sistem bozukluğunu araştıran ve sonucunda bilateral ventral striatum, globus pallidus, talamus, amigdala, sağ insulada bilateral GABA-A reseptörü bağlanmasında azalmayı ve bilateral substansiya nigra, sol periaquaduktal gri cevher, sağ posterior singulat korteks, bilateral serebellumda artışı göstererek, BG ve talamus disinhibisyonu hipotezini işaret eden çalışmalar da vardır (Lerner ve ark. 2012).

Tik etiolojisinde BG'de GABAerjik ve kolinerjik internöron kaybının etkili olduğu da postmortem çalışmalarda gösterilmiştir (Kalanithi ve ark. 2005, Kataoka ve ark. 2010). Bu striatal internöronların dopamin sinyalizasyonu üzerinde modülatör etkisinin olduğu ve inhibisyonadaki azalmanın, dopaminerjik iletimin disinhibisyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Ellender ve ark. 2011).

Glutamatın KSTK yollarındaki rolü ve dopaminerjik sistemle bağlantısı TS etiolojisinde glutamatın önemli olabileceğini düşündürmektedir (Harris ve Singer 2006). Genetik çalışmalardan elde edilen kanıtlar (Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics 2007, Adamczyk ve ark. 2010) ve globus pallidus ile substansiya nigra azalmış glutamat düzeylerinin gösterilmesi TS gelişiminde glutamatın rolünü desteklemektedir (Anderson ve ark. 1992).

TS'de değişik klinik görünümünün olabilesinden dolayı, hastalığın birden fazla nörotransmitter sistemi ya da bir ikincil mesajcı sistem bozukluğundan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Singer ve Minzer 2003). Serotonin düzenleyici etkisindeki farklılık, serotonin taşıyıcısı seviyelerindeki düşüklük ve artmış serotonin 2a reseptörü bağlanma düzeyine bakılarak öne sürülmektedir (Wong ve ark. 2008). PET çalışmalarında kortikal ve subkortikal bölgelerde triptofan metabolizmasında anormallikler gösterilmiştir (Behen ve ark. 2007). Serotonin ve norepinefrinin tik oluşumuna katkısını araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve bu nörotransmitterler daha çok TS'ye eşlik eden durumlarla ilişkilendirilmişlerdir (Udvardi ve ark. 2013).

Bunun dışında son olarak TS'nin tüm nörotransmitter sistemlerini etkileyen bir hastalık olabileceğinden yola çıkılarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) gibi bir ikincil mesajcı sistemle ilgili bozukluk olabileceği düşünülmüş ve bazı beyin bölgelerinde cAMP'nin azalması bu hipotezi desteklemiştir (Singer ve ark. 1991). Ancak, bu bulgu sonraki çalışmalarda tekrarlanamamıştır (Singer ve ark. 1995).

SONUÇ

TS ile ilgili uzun yıllardır süren çalışmalar sonucunda henüz çok az bilgiye ulaşılabilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile TS patogenezi, tam olarak kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, en çok kanıt toplayan hipotez KSTK

devrelerdeki dopaminerjik iletim bozukluğu olmuştur. Bu yollarda yapısal MRG çalışmaları ile işaret edilen nöral yapılarıdaki anatomik farklılıkların ve işlevsel görüntüleme çalışmaları ile gösterilen aktivasyonun, tik oluşumunda doğrudan rolü olabileceği gibi, tik oluşumu sırasında ortaya çıkan dengeleyici nöral aktivite ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Postmortem çalışmalarda kaudat çekirdek ve putamende seçilmiş bir grup internöron kaybının gösterilmesi, inhibisyonun azalmasıyla uyarılabilirliğin artması sonucunda tiklerin oluşumuyla ilgili olan bu hipotezi güçlendirmiştir. TS etiolojisini araştırmak amacıyla yapılan işlevsel nörogörüntüleme, postmortem ve genetik çalışmalardan ve hayvan çalışmalarından, dopaminerjik sistem ve onu kontrol eden nörotransmitter sistemlerine işaret eden tekrarlayan bulgular elde edilmiştir. TS olan kişilerde dopaminin taşınması, salıverilmesi ve aktivitesi ile ilgili farklılıklar olduğu artık bilinmektedir (Buse ve ark. 2013).

Boylamsal çalışmalarda kortikal ve subkortikal yapılarda yaşla birlikte incelleme görülmesi hastalığın nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu desteklemiştir (Felling ve Singer 2011). Çevresel etkenlerin nöral sistemde oluşturduğu yapısal değişikliklerin genetik yatkınlığı olan bireylerde bu şekilde ortaya çıktığı yönündeki görüşler artmıştır (Kalanithi ve ark. 2005, Kataoka ve ark. 2010).

TS ile ilişkili genetik çalışmalar, araştırmacıları otozomal dominant tek bir gen geçişi hipotezinden uzaklaştırıp, riskli allellerin etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir genetik geçiş görüşüne yakınlaştırmıştır. Teknolojik gelişmelerle birlikte geniş örneklemli GWAS ve nadir varyant çalışmaları hız kazanmıştır. Bunlar içerisinde tedavide en fazla umut kaynağı olan bulgu genetik çalışmalar ve in vivo hayvan çalışmaları ile gösterilen histamin sentezindeki bozukluktur (Ercan-Sencicek ve ark. 2010, Castellan Baldan ve ark. 2014). Bu gelişme, histamin agonistleri ile ilgili klinik ilaç çalışmalarını başlatmıştır.

TS etiolojisini araştıran çalışmalarda, yaş ve klinik belirtiler açısından heterojen hasta gruplarının alınması, örneklem küçüğü olması, araştırma sırasında ilaç kullanımı, hayvan modellerinin yapısal geçerliliğinin halen sorgulanması gibi yöntemsel kısıtlılıklar nedeniyle net sonuçlara ulaşılamadığı düşünülmektedir. Farklı disiplinlerin bir arada çalıştığı, risk altındaki bireylerin ya da homojen hasta gruplarının seçildiği, çok yönlü değerlendirmeleri içeren çok daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Gelecekte yapılacak çalışmaların nörogelişimsel bozukluğun oluşumuna paralel olarak boylamsal olması ve epigenetik değişiklikleri içermesi ve bu çalışmaların hayvan çalışmaları ve hücre düzeyindeki çalışmalarla da onaylanması gerekmektedir. TS nörobiyolojisiyle ilgili elde edilecek kanıtlar, yaşam kalitesini önemli derecede bozan bu hastalığın tedavi seçenekleriyle ilgili çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ ve ark. (2005) Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 310:317-320.
- Adamczyk A, Gause CD, Sattler R ve ark. (2010) Genetic and functional studies of a missense variant in a glutamate transporter, SLC1A3, in Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 21:90-97.
- Albin RL, Mink JW (2006) Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 29:175-182.
- Alexander GM, Peterson BS (2004) Testing the prenatal hormone hypothesis of tic-related disorders: gender identity and gender role behavior. *Dev Psychopathol* 16:407-420.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Baskı, Washington: American Psychiatric Association.
- Anderson GM, Pollak ES, Chatterjee D ve ark. (1992) Postmortem analysis of subcortical monoamines and amino acids in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 58:123-133.
- Baumer T, Thomalla G, Kroeger J ve ark. (2010) Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 25:2828-2837.
- Battaloğlu E, Başak AN (2010) Kompleks Hastalık Genetiği: Güncel Kavramlar ve Nörolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genomik Yöntemler. *Klinik Gelişim Dergisi* 23:128-133.
- Baym CL, Corbett BA, Wright SB ve ark. (2008) Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain* 131:165-179.
- Behen M, Chugani HT, Juha'sz C (2007) Abnormal brain tryptophan metabolism and clinical correlates in Tourette syndrome. *Mov Disord* 22:2256-2262.
- Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR ve ark. (2005) Sequential superstereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyperdopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC Biol* 3: 4.
- Bloch MH, Leckman JF, Zhu H ve ark. (2005) Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 65:1253-1258.
- Bloch MH, Leckman JF (2009) Clinical course of Tourette Syndrome. *J Psychosom Res* 67:497-501.
- Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S ve ark. (2006) Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: An event-related functional MRI study. *Brain* 129:2029-2037.
- Boksa P (2004) Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 45:1-17.
- Bortolato M, Shih JC (2011) Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *Int Rev Neurobiol* 100:13-42.
- Bos-Veneman NG, Olieman R, Tobiasova Z ve ark. (2011) Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain Behav Immun* 25:532-538.
- Braun AR, Stoetter B, Randolph C ve ark. (1993) The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* 9:277-291.
- Buse J, Schoenfeld K, Munchau A ve ark. (2013) Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1069-1084.
- Canales JJ, Graybiel AM (2000) A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci* 3:377-83.
- Castellan Baldan L, Williams KA, Gallezot JD ve ark. (2014) Histidine decarboxylase deficiency causes Tourette syndrome: paralel findings in humans and mice. *Neuron* 81:77-90.
- Cavanna AE, Stecco A, Rickards H ve ark. (2010) Corpus callosum abnormalities in Tourette syndrome: an MRI-DTI study of monozygotic twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:533-535.
- Cengel-Kültür SE, Cöp E, Kara A ve ark. (2009) The relationship between group A beta hemolytic streptococcal infection and psychiatric symptoms: a pilot study. *Turk J Pediatr* 51:317-324.
- Chao TK, Hu J, Pringsheim T (2014) Prenatal risk factors for Tourette syndrome: A systematic review. *BMC Pregnancy Child birth* 14:53.
- Chen SK, Tvrdik P, Peden E ve ark. (2010) Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell* 141:775-785.
- Cheng B, Braass H, Ganos C ve ark. (2014) Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *NeuroImage Clin* 4:174-181.
- Church JA, Wenger KK, Dosenbach NU ve ark. (2009) Task control signals in pediatric Tourette syndrome show evidence of immature and anomalous functional activity. *Front Hum Neurosci* 3:38.
- Cubo E, Hortigu'ela M, Jorge-Roldan S ve ark. (2014) Prenatal and Perinatal Morbidity in Children with Tic Disorders: A Mainstream School-based Population Study in Central Spain. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 4:272.
- Da'vila G, Berthier ML, Kulisevsky J ve ark. (2010) Structural abnormalities in the substantia nigra and neighbouring nuclei in Tourette's syndrome. *J Neural Transm* 117:481-488.
- Davis LK, Yu D, Kenan CL ve ark. (2013) Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *Genet* 9:1-14.
- de Leeuw C, Goudriaan A, Smit AB ve ark. (2015) Involvement of astrocyte metabolic coupling in Tourette syndrome pathogenesis. *Eur J Hum Genet* 11:1519-22.
- Debes NM, Hansen A, Skov L ve ark. (2011) A functional magnetic resonance imaging study of a large clinical cohort of children with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 26:560-569.
- Draganski B, Martino D, Cavanna AE ve ark. (2010) Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain* 133:3661-3675.
- Dursun SM, Handley SL (1996) Similarities in the pharmacology of spontaneous and DOI-induced head-shakes suggest 5HT2A receptors are active under physiological conditions. *Psychopharmacology (Berl)* 128:198-205.
- Ellender TJ, Huerta-Ocampo I, Deisseroth K ve ark. (2011) Differential modulation of excitatory and inhibitory striatal synaptic transmission by histamine. *J Neurosci* 31:15340-15351.
- Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK ve ark. (2010) L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 362:1901-1908.
- Fagel DM, Ganar Y, Cheng E ve ark. (2009) Fgfr1 is required for cortical regeneration and repair after perinatal hypoxia. *J Neurosci* 29:1202-1211.
- Fahim C, Yoon U, Das S ve ark. (2009) Somatosensory-motor bodily representation cortical thinning in Tourette: Effects of tic severity, age and gender. *Cortex* 46:750-760.
- Felling RJ, Singer HS (2011) Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci* 31:12387-12395.
- Garraux G, Goldfine A, Bohlhalter S ve ark. (2006) Increased midbrain gray matter in Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 59:381-385.
- Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G ve ark. (2004) Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord* 19:416-25.
- Gilbert DL, Christian BT, Gelfand MJ ve ark. (2006) Altered mesolimbocortical and thalamic dopamine in Tourette syndrome. *Neurology* 67:1695-1697.
- Gilbert DL, Budman CL, Singer HS ve ark. (2014) D1 receptor antagonist, ecopipam, for treatment of tics in Tourette syndrome. *Clin Neuropharmacol* 37:26-30.
- Hampson M, Tokoglu F, King RA ve ark. (2009) Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry* 65:594-599.
- Harris K, Singer HS (2006) Tic disorders: neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology. *J Child Neurol* 21:678-689.
- Hoekstra PJ, Steenhuis MP, Kallenberg CG ve ark. (2004) Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients: a prospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 65:426-431.
- Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ ve ark. (2013) Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1040-1049.
- Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K ve ark. (2004) A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A -hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci* 24:1780-1791.

- Hong KE, Ock SM, Kang MH ve ark. (2002) The segmented regional volumes of the cerebrum and cerebellum in boys with Tourette syndrome. *J Korean Med Sci* 17:530-536.
- Jackson SR, Parkinson A, Jung J ve ark. (2011) Compensatory neural reorganization in Tourette syndrome. *Curr Biol* 21:580-585.
- Jeppesen JJ, Debes NM, Simonsen HJ ve ark. (2014) Study of medication-free children with Tourette Syndrome do not show imaging abnormalities. *Mov Disord* 29:1212-1216.
- Ju A, Hammerschmidt K, Tantra M ve ark. (2014) Juvenile manifestation of ultrasound communication deficits in the neuroigin-4 null mutant mouse model of autism. *Behav Brain Res* 270:159-64.
- Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y ve ark. (2005) Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:13307-13312.
- Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H ve ark. (2010) Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 518:277-291.
- Katayama K, Yamada K, Ornthanalai VG ve ark. (2010) Slitrk1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Mol Psychiatry* 15:177-184.
- Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH ve ark. (2002) MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 116:63-81.
- Kawikova I, Leckman JF, Kronig H ve ark. (2007) Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with Tourette syndrome: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 61:273-8.
- Kessler AR (2004) Effects of medications on regulation of body temperature of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 19:220-224.
- Kohnomi S, Suemaru K, Kawasaki H ve ark. (2008) Effect of aripiprazole on 5-HT₂ receptor-mediated wet-dog shake responses and disruption of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Sci* 106:645-50.
- Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S ve ark. (2008) Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet*, 16:614-618.
- Leckman JF (2002) Tourette's syndrome. *Lancet* 360:1577-86.
- Leckman JF, Katsovich L, Kawikova I ve ark. (2005) Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry* 57:667-673.
- Leckman JF, Bloch MH, Smith ME ve ark. (2010) Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20:237-247.
- Leckman, JF, King RA, Gilbert DL ve ark. (2011) Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:108-118.
- Lee JS, Yoo SS, Cho SY ve ark. (2006) Abnormal thalamic volume in treatment-naive boys with Tourette syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113: 64-67.
- Lerner A, Bagic A, Simmons JM ve ark. (2012) Widespread abnormality of the gammaaminobutyric acidergic system in Tourette syndrome. *Brain* 135: 1926-1936.
- Lin H, Katsovich L, Ghebremichael M ve ark. (2007) Psychosocial stress predicts future symptom severities in children and adolescents with Tourette syndrome and/or obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 48:157-166.
- Lin H, Williams KA, Katsovich L ve ark. (2010) Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and/ or obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 67:684-691.
- Lit L, Enstrom A, Sharp FR ve ark. (2009) Age-related gene expression in Tourette syndrome. *J Psychiatr Res* 43:319-330.
- Liu H, Dong F, Meng Z ve ark. (2010) Evaluation of Tourette's syndrome by (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT/CT imaging. *Ann Nucl Med* 24:515-521.
- Liu X, Wang Y, Li D ve ark. (2008) Transplantation of rat neural stem cells reduces stereotypic behaviors in rats after intrastriatal microinfusion of Tourette syndrome sera. *Behav Brain Res* 186:84-90.
- Makki MI, Behen M, Bhatt A ve ark. (2008) Microstructural abnormalities of striatum and thalamus in children with Tourette syndrome. *Mov Disord* 23:2349-2356.
- Margolis A, Donkervoort M, Kinsbourne M ve ark. (2006) Interhemispheric connectivity and executive functioning in adults with Tourette syndrome. *Neuropsychology* 20:66-76.
- Marsh R, Zhu H, Wang Z ve ark. (2007) A developmental fMRI study of selfregulatory control in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 164:955-966.
- Martín-Rodríguez JF, Ruiz-Rodríguez MA, Palomar FJ ve ark. (2015) Aberrant cortical associative plasticity associated with severe adult Tourette syndrome. *Mov Disord* 30:431-435.
- Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M ve ark. (2011) The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 53:951-957.
- Mazzone L, Yu S, Blair C ve ark. (2010) An fMRI study of frontostriatal circuits during the inhibition of eye blinking in persons with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 167:341-349.
- McCairn KW, Bronfeld M, Belevsky K ve ark. (2009) The neurophysiological correlates of motor tics following focal striatal disinhibition. *Brain* 132:2125-2138.
- McGrath LM, Yu D, Davis L ve ark. (2014) A cross-disorder, genome-wide copy number variation analysis of Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53:910-919.
- Mell LK, Davis RL, Owens D (2005) Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder. Tourette's syndrome and tic disorder. *Pediatrics* 116:56-60.
- Miller AM, Bansal R, Hao X ve ark. (2010) Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 67:955-964.
- Mink JW (2003) The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 60:1365-1368.
- Moll GH, Wischer S, Heinrich H ve ark. (1999) Deficient motor control in children with tic disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 272:37-40.
- Morer A, Chae W, Henegariu O ve ark. (2010) Elevated expression of MCP-1, IL-2 and PTPN-1 in basal ganglia of Tourette syndrome cases. *Brain Behav Immun* 24:1069-1073.
- Morris G, Arkadir D, Nevet A ve ark. (2004) Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43:133-143.
- Muellner J, Schüpbach M, Delmaire C ve ark. (2015) Altered structure of cortical sulci in Gilles de la Tourette Syndrome: Further support for abnormal brain development. *Mov Disord* 30:655-661.
- Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J ve ark. (2009) Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxelbased morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neurosci* 10:47.
- Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T ve ark. (2014) Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci* 15:6.
- Nag A, Bochukova EG, Kremeyer B ve ark. (2013) CNV analysis in Tourette syndrome implicates large genomic rearrangements in COL8A1 and NRXN1. *PLoS One* 8(3):e59061.
- Neuner I, Kupriyanova Y, Stoßcker T, Huang R, Posnansky O, Schneider F, Shah NJ (2011) Microstructure assessment of grey matter nuclei in adult Tourette patients by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett* 487:22-26.
- Nordstrom EJ, Burton FH (2002) A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry* 7:617-625, 524.
- O'Rourke JA, Scharf JM, Yu D ve ark. (2009) The genetics of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res* 67:533-545.
- O'Rourke JA, Scharf JM, Platko J ve ark. (2011) The familial association of tourette's disorder and ADHD: the impact of OCD symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:553-560.
- Paschou P (2013) The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1026-1039.

- Paschou P, Yu D, Gerber G ve ark. (2014) Genetic Association Signal Near NTN4 in Tourette Syndrome. *Ann Neurol* 76:310-315.
- Penagarikano O, Abrahams BS, Herman EI ve ark. (2011) Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell* 147:235-246.
- Petek E, Windpassinger C, Vincent JB ve ark. (2001) Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 68:848-858.
- Peterson BS, Leckman JF (1998) The temporal dynamics of tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 44:1337-1348.
- Peterson BS, Staib L, Scahill L ve ark. (2001) Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 58:427-440.
- Peterson BS, Choi HA, Hao X ve ark. (2007) Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 64:1281-1291.
- Price RA, Kidd KK, Cohen DJ ve ark. (1985) A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 42:815-820.
- Roessner V, Overlack S, Baudewig J ve ark. (2009) No brain structure abnormalities in boys with Tourette's syndrome: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 24:2398-403.
- Roessner V, Overlack S, Schmidt-Samoa C ve ark. (2011) Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naïve boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *J Child Psychol Psychiatry* 52:306-314.
- Rothwell PE, Fuccillo MV, Maxeiner S ve ark. (2014) Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly impair striatal circuits to boost repetitive behaviors. *Cell* 158:198-212.
- Scahill L, Lombroso PJ, Mack G ve ark. (2001) Thermal sensitivity in Tourette syndrome: preliminary report. *Percept Mot Skills* 92:419-432.
- Scharf JM, Yu D, Mathews CA ve ark. (2013) Genome-wide association study of Tourette's syndrome. *Mol Psychiatry* 18:721-728.
- Serrien DJ, Nirkho AC, Loher TJ ve ark. (2002) Movement control of manipulative tasks in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 125:290-300.
- Singer HS, Hahn IH, Moran TH (1991) Abnormal dopamine uptake sites in post-mortem striatum from patients with Tourette syndrome. *Ann Neurol* 30:558-562.
- Singer HS, Dickson J, Martinie D ve ark. (1995) Second messenger systems in Tourette's syndrome. *J Neurol Sci* 128:78-83.
- Singer HS, Minzer K (2003) Neurobiology of Tourette syndrome: concepts of neuroanatomical localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev* 25 (Suppl.) 70-84.
- Singer HS, Mink JW, Loiselle CR ve ark. (2005) Microinfusion of antineuronal antibodies into rodent striatum: failure to differentiate between elevated and low titers. *J Neuroimmunol* 163:8-14.
- Sowell ER, Kan E, Yoshii J ve ark. (2008) Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci* 11:637-639.
- State MW (2010) The genetics of child psychiatric disorders: focus on autism and Tourette syndrome. *Neuron* 68:254-269.
- Steeves TD, Ko JH, Kideckel DM ve ark. (2010) Extrastriatal dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 67:170-181.
- Stern E, Silbersweig DA, Chee KY ve ark. (2000) A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 57:741-748.
- Sundaram SK, Huq AM, Wilson BJ ve ark. (2010) Tourette syndrome is associated with recurrent exonic copy number variants. *Neurology* 74:1583-1590.
- Suppa A, Belvisi D, Bologna M ve ark. (2011) Abnormal cortical and brain stem plasticity in Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 26:1703-1710.
- Swerdlow NR, Bongiovanni MJ, Tochen L ve ark. (2006) Separable noradrenergic and dopaminergic regulation of prepulse inhibition in rats: implications for predictive validity and Tourette syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 186:246-5.
- Swerdlow NR, Sutherland AN (2006) Preclinical models relevant to Tourette syndrome. *Adv Neurol* 99:69-88.
- Tobe RH, Bansal R, Xu D ve ark. (2010) Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol* 67:479-487.
- Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (2007) Genome scan for Tourette disorder in affected-sibling-pair and multigenerational families. *Am J Hum Genet* 80:265-272.
- Udvardi PT, Nespoli E, Rizzo F ve ark. (2013) Nondopaminergic neurotransmission in the pathophysiology of Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol* 112:95-130.
- Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M ve ark. (2003) CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics* 82:1-9.
- Wang L, Lee DY, Bailey E ve ark. (2007) Validity of large-deformation high dimensional brain mapping of the basal ganglia in adults with Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 154:181-90.
- Wang Z, Maia TV, Marsh R ve ark. (2011) The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 168:1326-1337.
- Wenzel C, Wurster U, Müller-Vahl KR (2011) Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid in patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 26:343-346.
- Worbe Y, Gerardin E, Hartmann A ve ark. (2010) Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 133:3649-3660.
- Worbe Y, Hartmann A, Malherbe C ve ark. (2012) Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 135:1937-1946.
- Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S ve ark. (2015) Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 138:472-482.
- Yıldız Mİ, Temuçin Ç, Ertuğrul A (2015) The relationship of the change in symptoms and cognitive functions with the change in cortical inhibition parameters measured by transcranial magnetic stimulation: An eight-week follow-up study. *Turk Psikiyatri Derg* 26:161-171.
- Yochum C, Doherty-Lyon S, Hoffman C ve ark. (2014) Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. *Exp Neurol* 254:45-52.
- Yoon DY, Gause CD, Leckman JF ve ark. (2007) Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J Neurol Sci* 255:50-56.
- Zhuang X, Oosting RS, Jones SR ve ark. (2001) Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:1982-1987.
- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997) Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154:1277-1284.
- Zou LP, Wang Y, Zhang LP ve ark. (2011) Tourette syndrome and excitatory substances: is there a connection? *Childs Nerv Syst* 27:793-802.