

틱장애와 도파민 D2 수용체 유전자와의 연합 연구*

이소영¹⁾ · 조인희²⁾ · 김선미³⁾ · 이민수⁴⁾ · 정한용^{1)†}

Association Study between Tic Disorder and Dopamine D2 Receptor Gene Polymorphism in Korean Population*

Soyoung Irene Lee, M.D., Ph.D.,¹⁾ In Hee Cho, M.D., Ph.D.,²⁾ Seon Mee Kim, M.D., Ph.D.,³⁾ Min-Soo Lee, M.D., Ph.D.,⁴⁾ Han-Yong Jung, M.D., Ph.D.^{1)†}

ABSTRACT

Objectives : The purpose of the present study was to investigate whether the *TaqI* A polymorphism of dopamine receptor D2 gene(DRD2) is associated with Tourette syndrome(TS) and chronic motor tic disorder(CMT) in Korean population.

Methods : DRD2 *TaqI* A RFLP genotyping was carried out with DNA extracted from blood samples of 75 patients with tic disorders(47 with TS and 28 with CMT) and 90 healthy subjects. Genotype and allelic frequencies for the DRD2 gene polymorphisms of the tic disorder group as a whole were compared to those of the control group. Separating the TS group, thereafter, the frequency of genotypes and alleles were compared to those of the controls.

Results : The results demonstrated that genotype and allele distributions for the DRD2 gene polymorphism in the tic disorder as a whole, TS, and control groups were not significantly different.

Conclusion : No association was found for DRD2 gene, TS and CMT. The data suggest that DRD2 gene may not be a useful marker for the prediction of the susceptibility of tic disorder.

KEY WORDS : Tourette syndrome · Chronic motor tic disorder · Gene polymorphism · Receptors, dopamine D2 · *TaqI* RFLP.

*본 연구는 순천향대학교 대학자체 학술연구비의 지원에 이루어진 것임(과제번호: 20010151).

¹⁾순천향대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine Soonchunhyang University, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

²⁾가천의과대학교 정신과학교실

Department of Psychiatry, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

³⁾고려대학교 의과대학 가정의학교실

Department of Family Medicine, College of Medicine Korea University, Guro Hospital, Seoul, Korea

⁴⁾고려대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine Korea University, Anam Hospital, Seoul, Korea

†교신저자 : 정한용, 420-767 경기 부천시 원미구 중동 1174

전화) (032) 621-5017, 전송) (032) 621-5018 E-mail) hanyjung@schbc.ac.kr

서 론

뚜렛증후군(Tourette syndrome, 이하 TS)는 소아기 또는 청소년기 때 운동 틱과 음성 틱이 시작되어 악화와 완화를 반복하며 지속되는 신경행동학적 질병으로 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edition 4(이하 DSM-IV)*¹⁾ 진단 기준에 의하면 18세 이전에 증상이 시작되어 증상이 없는 기간이 3개월 미만이어야 한다. 만성 운동 틱장애(chronic motor tic disorder, 이하 CMT) 혹은 만성 음성 틱장애(chronic vocal tic disorder, 이하 CVT)는 만성 틱장애(chronic tic disorder, 이하 CT)로써 운동 틱과 음성 틱이 각각 한 가지만 1년 이상 나타나는 경우로 TS의 진단 기준에는 부합되지 않는 경우이다. 이와 같이 진단 체계에서는 TS와 CMT 또는 CVT를 구분하고 있으나, 이들 질환이 원인적으로 서로 관련이 있다는 제안이 꾸준히 있어왔다. 아직까지 논란이 있으나,²⁾ TS는 CMT 또는 CVT의 보다 심한 아형으로 이해되고 있다. 가족 및 유전 연구에서 이들 질환은 유전적으로 서로 밀접한 관계가 있는 것으로 나타나고 있다. CT와 TS이 같은 가계 내에서 전달되는 것으로 보고되었고,^{3,4)} TS 환자의 가족력을 조사한 연구⁵⁾에서 가족 내 TS 발병만을 조사한 경우보다 CT까지 포함해서 조사했을 때 질병의 침투도(penetrance)가 더 증가했다고 하였다. 따라서 일종의 소위 TS 유전자가 일과성 틱장애(transient tic disorder), CT, 그리고 TS와 같이 다양하게 표현되는 것으로 이해되고 있다. CT와 TS을 구분해서 다양한 신경심리학적 및 정신사회적 장애, 동시 이환 질환과 같은 변인을 비교한 연구⁶⁾에서도 두 질환 모두 정상군과는 구분되면서 서로간에는 별 차이가 없이 유사하게 나타났다. 이러한 연구 결과들을 종합했을 때 CT와 TS이 공통된 원인인자를 갖는 서로 다른 표현형이며, TS이 CT의 보다 심한 형태의 아형으로 이해된다.

틱장애는 도파민 체계의 결함으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있는데,⁷⁾ 이에 대한 근거로 틱증상이 haloperidol이나 pimozide와 같은 신경이완제와 같은 도파민 수용체 차단제에 의해 효과적으로 조절되고, 그밖에 도파민 합성을 차단하는 alpha-methylpara-tyrosine⁸⁾이나 도파민 신경의 전접합부(presynaptic)에서 도파민의 저장을 차단하는 tetrabenazine⁹⁾에 의해 틱

이 억제되는 현상을 들 수 있다. 도파민 수준을 증가시키는 L-Dopa¹⁰⁾와 도파민 체계를 자극시키는 amphetamine이나 methylphenidate에 의해 틱이 악화되는 현상¹¹⁾이나 투여하던 신경이완제를 줄였을 때 틱이 악화되는 현상¹²⁾ 또한 이를 뒷받침하고 있다. 이로써 틱장애는 후접합부(postsynaptic) 도파민 수용체의 숫자나 친화도가 높아져 전체적으로 도파민에 대한 민감도(sensitivity)가 증가되어 나타나는 현상이라는 가설이 성립 가능하다.

도파민 D2 수용체는 도파민 신경의 후접합부(post-synaptic)에 위치한 수용체로서 주로 중뇌피변연계(mesocorticolimbic) 경로와 관련하여 분포되어 있다.¹³⁾ D2 수용체가 매개하는 신경전달은 사람의 운동을 조절하는데 핵심적인 역할을 하고 또한 보상이나 강화 기전과 관련이 된다. 이러한 도파민 D2 수용체 유전자가 TS와 관련된다는 연구 결과가 Comings 등에 의해 1991년에 처음으로 보고¹⁴⁾되었다. 이들 연구자들은 도파민 D2 수용체 유전자의 *TaqI* A 다형성에 대한 분석 결과, A1 대립유전자(allele)가 TS와 관련이 있으며, 이는 또한 질병의 심한 정도와도 관련된다고 하였다.^{14,15)} 그러나 연관 분석(linkage study)에서 도파민 D2 수용체 유전자와의 연관이 없다는 연구 결과들이 있었고,¹⁶⁻¹⁸⁾ 뒤이은 Gelernter 등의 연구¹⁹⁾에서 이 유전자가 TS의 심한 정도에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 환자 가계를 이용한 연합 연구(family-based association study)에서도 Comings 등의 결과^{14,15)}가 재확인되지 않았고,²⁰⁾ 같은 방식으로 프랑스계 캐나다인들을 대상으로 실시한 분석에서도 A1 대립유전자가 더 많은 경향이 있는 정도로 나타났다.²¹⁾ 그러나 최근에 대만에서 151명의 TS 환자들을 대상으로 이루어진 Lee 등²²⁾의 연합 연구에서는 TS군에서 A1 동형접합체의 빈도가 정상군에 비해 의미 있게 더 많았고, 또한 A1 대립유전자의 비율이 정상군의 것 보다 의미 있게 높았다. 이에 저자들은 도파민 D2 수용체 유전자나 인접한 연결된 유전자가 TS에 대한 취약성을 설명한다고 주장하였다.

이와 같이 도파민 D2 수용체 유전자의 *TaqI* A 제한 효소 분절길이 다형성(restriction fragment length polymorphism, 이하 RFLP)의 TS와의 관련성에 대해서는 아직까지 찬반으로 논란이 되고 있다. 이에 본 저자들은 한국인 TS 그리고 CT 환자와 정상인들을 대상으로 도파민 D2 수용체 유전자의 *TaqI* A 다형성의 빈

도를 조사하여 도파민 D2 수용체 유전자와 틱장애의 유전적 관련을 파악하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

환자군은 2002년 3월부터 2004년 2월까지 순천향 대학교 부속 부천병원과 가천의과대학 부속 인천길병원 정신과 외래에서 DSM-IV¹⁾에 근거하여 TS와 CMT로 진단된 환자 중에 아동이나 청소년의 경우는 부모가 그리고 성인인 경우는 환자 자신이 본 연구에 자발적으로 참여하는 것에 동의한 경우를 대상으로 하였다. 대상군에서 제외기준은 정신지체와 전반적 발달장애를 함께 보이는 경우로 하였고, 과거력이나 현병력에서 뇌손상이나 경련성 질환을 비롯한 기질적 원인이 있거나 약물이나 알코올 문제가 있는 경우도 제외하였다. 그밖에 도파민 체계가 발병기전과 관련이 있을 수 있는 정신분열병, 양극성 장애와 주요우울장애가 있는 경우도 대상군에서 제외하였다. 그 결과 총 75명의 틱장애 환자(TS=47명, CMT=28명)가 연구에 포함되었으며, 이들의 평균 연령은 11.9±5.3세(범위=5~41세)였고, 남녀 구성비는 68 : 7이었다(표 1). 모든 대상은 가계력상 서로 관련이 없었다.

정상 대조군은 같은 기간에 고려대학교 건강의학센터를 방문한 수진자 중에 기초설문조사에서 정신과적 치료 병력이 없는 경우를 대상으로 하였다. 이들 중 본 조사의 대조군에 포함될 수 있는지를 조사하기 위해 추가 면담과 채혈에 자발적으로 응하는 사람 총 145명을 대상으로 하였다. 선별은 일대일 면접 방식으로 진행하였는데 우선 환자군과 동일한 배제 질환에 해당되는지를 조사하였고, 두 번째로 틱장애와 유전학적으로 밀접한 연관이 있는 강박장애²³⁾가 과거에 있었거나 현재 있는지를 조사하였다. 그리고 이와 같은 배제 사유가 본인과 부계측과 모계측 4촌 이내의 친인척과 형제, 자매 또는 자녀 중에 있는 경우는 연구에서 배제하였다. 다음으로

틱과 관련하여서는 눈깜빡거림, 찡그리거나 입을 벌림, 고개 끄덕임, 어깨나 배 또는 상체를 으쓱거리거나 꿈틀 거림, 팔다리의 반복되는 흔들거림이나 꿈틀거림과 같은 운동 틱과 쿵쿵거리거나 헛기침, 혀를 차거나 기타 다른 소리를 반복해서 내는 음성 틱을 대상자에게 직접 시연하여 존재 여부를 조사하였다. 그리고 이와 같은 운동 틱과 음성 틱이 본인과 부계측과 모계측 4촌 이내의 친인척과 형제, 자매 또는 자녀 중에 있는 경우를 제외하였다. 그 결과 145명 중 90명만이 연구에 포함되었으며, 이들의 평균 연령은 48.2±12.7세였고, 남녀 구성비는 75 : 15이었다.

환자군과 대조군의 성별 분포에는 차이가 없었으나, 평균 연령은 환자군에 비해 대조군에서 유의하게 높았다($t=23.0$, $df=163$, $p<0.001$).

2. 유전자 분석

환자군과 대조군으로부터 정맥혈 10cc를 EDTA 시험관에 채혈하여 냉장보관하였다가 24시간 이내에 Wizard DNA 추출 키트(Promega, 미국)를 이용하여 DNA를 추출하였다. 시발체(5'-CCGTCGACGGCTGCGAAGTTGTCTA-3'/5'-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTTCATCA-3')를 사용하여 Genomic DNA를 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR) 시켰다. 사용된 표준 PCR은 100ng의 게놈 DNA가 포함된 25 μ l의 시료에 10pmol의 시발체, 50mM KCl, 10nM Tris-HCl(pH 8.3), 1.5mM MgCl₂, dNTP 각 200 μ mol과 0.3U Taq DNA Polymerase(Takara, 일본)을 같이 넣어서 시행하였다. 자동온도조절기(9000 M Perkin-Elmer, 미국)를 이용하여 증폭하였으며, 95°C에서 첫 5분간 변성을 시킨 후에 95°C에서 30초, 50°C에서 30초, 72°C에서 30초의 3단계를 35주기 반복한 후, 72°C에서 10분간 유지하였다. PCR 산물을 TaqI A 제한효소(New England Biolabs, 미국)로 16시간 반응시킨 후에, 2% agarose gel에서 100bp DNA 분자량 표지자(molecular weight marker, Takara, 일본)과 함께 전기영동하여 절단 양상을 확인하였다. 분석은 환자군과

Table 1. Age and sex of the subjects

Group	n	Age (years)	Male : Female(% of male)
TS+CMT	75	11.9± 5.3	68 : 7(90.7%)
TS only	47	11.6± 4.3	42 : 5(89.4%)
Controls	90	48.2±12.7	75 : 15(83.3%)

TS : Tourette syndrome, CMT : chronic motor tic disorder

대조군 여부를 모르는 연구자에 의해 이루어졌는데, 절단된 산물 중에 310bp 한 개의 band로 나타나는 것을 A1 대립유전자로, 그리고 130bp와 180bp 두 개의 band로 나타나는 것을 A2 대립유전자로 분류하였다. 유전자형(genotype)은 한 개의 310bp band로 나타나는 경우는 A1A1 동형접합체, 310bp, 180bp, 130bp 세 개의 band로 나타나는 경우는 A1A2 이형접합체, 그리고 180bp, 130bp 두 개의 band로 나타나는 경우를 A2A2 동형접합체로 판정하였다.

3. 통계 방법

환자군과 대조군 사이의 유전자형과 대립유전자의 발현 빈도는 χ^2 검증을 통해 분석하였다. 우선 TS와 CMT 전체 틱장애군과 대조군을 비교하였고, 다음으로 환자군 중에서 TS군만을 별도로 대조군과 비교 분석하였다. 유전자형의 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하였다. 통계분석은 SPSS v10.0(SPSS Inc., Chicago, IL, 미국)를 이용하였고, 통계적 유의성 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

환자 및 대조군에서 개인별로 DRD2 유전자의 *TaqI* A 다형성이 분석되었다. 그 결과 나타난 유전자형의 분포는 전체 틱장애군($p=0.55$), TS군($p=0.54$), 그리고 대조군($p=0.61$)에서 모두 Hardy-Weinberg 평형을 위배하지 않았다.

TS와 CMT로 구성된 전체 틱장애군에서 DRD2 유전자형의 빈도는 A1A1, A1A2, A2A2가 각각 17.3%, 56.0%, 26.7%으로, 대조군의 12.2%, 53.3%, 34.4%

와 차이가 없었다(표 2). 전체 틱장애군의 대립유전자의 빈도는 A1과 A2가 각각 45.3%와 54.7%로, 대조군의 38.9%와 61.1% 유의한 차이가 없었다.

TS군만을 별도로 분석하였을 때 A1A1, A1A2, A2A2 유전자형의 빈도가 19.1%, 53.2%, 27.7%로 대조군의 빈도와 차이가 없었고, A1과 A2 대립유전자의 빈도가 45.7%와 54.3%로 역시 대조군의 빈도와 유의한 차이가 없었다.

고 찰

뚜렛증후군을 포함한 틱장애는 도파민계 신경회로가 병태생리학적으로 관여하는 유전성이 강한 질환이다.²⁴⁾ 틱장애와 대조군을 대상으로 한 연합 연구에서 조사된 후보 유전자에는 도파민 수용체(DRD1, DRD2, DRD4, DRD5), 도파민 운반체, 노르아드레날린성(ADRA2a, ADRA2c, Dopamine beta hydroxylase) 그리고 세로토닌 운반체 유전자 등이 있다.²⁵⁾ 실제로 도파민 D2 수용체는 틱장애 연구에 있어 매우 좋은 후보 유전자이다. 그 기능이나 발현되는 부위 때문 만이 아니라 신경이완제의 일차적인 작용 부위에 해당되기 때문이다. DRD2 유전자 다형성 부위 중 *TaqI*으로 소화시켰을 때 분절되는 RFLP 중 A1 대립유전자가 알코올 중독에서 유의하게 높게 나타났다는 보고²⁶⁾가 있는 이래 여러 정신과적 질환에서 이 유전자 부위에 대한 연구가 진행되어 왔다. 아직까지 논란의 여지는 있으나 실제로 A1 대립유전자가 뇌의 낮은 D2 수용체 밀도와 관련이 있다는 연구 결과들도 뒷받침되고 있다.²⁷⁾²⁸⁾

본 연구에서는 TS와 CMT 환자가 이 DRD2 유전자 *TaqI* A 다형성과 관련이 없는 것으로 나타났다. 환자군

Table 2. Frequencies of genotype and alleles of *TaqI* A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene in subjects

Group	n	Genotype ^{a, b}			Allele ^{c, d}	
		A1A1	A1A2	A2A2	A1	A2
TS+CMT ^e	75	13	42	20	68	82
TS only ^f	47	9	25	13	43	51
Controls ^g	90	11	48	31	70	110

a : Comparison of genotype frequencies between patient(TS+CMT) and control groups : $\chi^2=1.589$, $df=2$, $p=0.452$. b : Comparison of genotype frequencies between TS and control groups : $\chi^2=1.457$, $df=2$, $p=0.483$. c : Comparison of allele frequencies between patient(TS+CMT) and control groups : $\chi^2=1.397$, $df=1$, $p=0.237$. d : Comparison of allele frequencies between TS and control groups : $\chi^2=1.198$, $df=1$, $p=0.274$. e : Hardy-Weinberg equilibrium test for patient(TS+CMT) group : $\chi^2=0.45$, $df=2$, $p=0.55$. f : Hardy-Weinberg equilibrium test for TS group : $\chi^2=0.46$, $df=2$, $p=0.54$. g : Hardy-Weinberg equilibrium test for control group : $\chi^2=0.39$, $df=2$, $p=0.61$. TS : Tourette syndrome, CMT : chronic motor tic disorder

중에 보다 심한 형태인 TS만을 별도로 분석하였을 때에도 관련이 없었다. 이러한 결과는 초기의 Comings 등의 연구들¹⁴⁾¹⁵⁾²⁹⁾과 최근 대만인을 대상으로 실시한 Lee 등²²⁾의 연구 결과들을 반박하는 것이다. 특히 Lee 등²²⁾은 *TaqI* DRD2 A1 동형접합체의 경우 A2 동형접합체에 비해 TS가 발병할 odds ratio가 2.253라고 제시하기도 하였다. 그러나 Nothen 등²⁰⁾과 Diaz-Anzaldúa 등²¹⁾의 연구에서는 본 연구와 마찬가지로 이전에 보고된 관련성을 재확인할 수 없었다.

이와 같이 연구 결과들이 일관되지 않게 나타나는 이유는 여러 측면에서 생각해 볼 수 있다. 우선 기본적으로 해당 유전자가 작은 효과를 갖고 있기 때문일 수 있다. 최근 견해로 주된 역할을 하는 단일 유전자 대신 작은 효과를 갖는 여러 유전자들이 복합적으로 작용하여 TS의 발병에 관여하는 것으로 이해되고 있다.²⁵⁾ 다른 이유로 인종학적 다양성(heterogeneity) 때문일 수 있다. 서구에 비해 한국인들은 비교적 유전적으로 동질성을 지닌 것으로 간주된다. 인구 층화(population stratification)가 단점으로 작용하는 환자-대조군 연합 연구의 방법론적인 측면을 고려했을 때 한국인들을 대상으로 실시한 본 연구가 나름의 의의가 있다고 생각된다. 세 번째로 틱장애는 감염과 같은 환경적인 영향, 자가면역학적 영향, 후성학적인 요소(epigenetic factor) 등 유전자와 복잡한 상호작용을 통해 발병할 수 있다. 따라서 보다 포괄적인 연구 방법론이 적용될 필요가 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 연구의 표본 크기가 작고, 둘째, 환자군과 대조군 간에 평균 연령의 차이가 있다는 점이다. 우리나라의 임상 실재에서 틱장애로 병원에 내원하는 경우는 대개 소아 혹은 청소년기 때가 많다. 그런데 DSM-IV의 진단 기준에는 TS와 CMT가 18세 이전에 발병해야 한다고 명시하고 있기 때문에 이를 감안했을 때 아직까지 병발할 가능성이 있는 18세 미만의 아동이나 청소년은 대조군에 포함시킬 수가 없다. 따라서 자연히 환자군과 대조군 사이에는 평균 연령에 차이가 있을 수 밖에 없다. 이에 본 연구에서는 대조군의 높은 연령 때문에 과거에 틱장애가 있었으나 이를 망각하거나 부정할 가능성을 최소화하기 위해 선별 과정에서 소아청소년정신과 의사가 각 틱증상을 직접 시연하여 해당되는 경우 배제하는 방식을 택했다. 셋째, 본 연구는 틱장애군에서 DRD2 유전자 다형성과 연관되어 있는 것으로 보고된 바 있는 강박장애³⁰⁾와 주의력결핍

과잉행동장애³¹⁾ 등과 같은 다른 정신과 질환의 공존을 배제하지 않았다는 점이 제한점으로 생각된다. 마지막으로 설문조사를 통한 가족력에 대한 조사의 한계점을 들 수 있다.

본 연구의 결과는 DRD2 *TaqI* A 다형성이 한국인의 틱장애와는 관련되어 있지 않다는 것을 의미한다. 본 연구를 포함하여 DRD2 유전자와 틱장애의 유전적 관련성을 규명하기 위한 현재까지의 연구 결과들을 종합해 보았을 때 연구에 따라 상반되는 결과가 나타난다는 것을 알 수 있었다. 향후 TS와 CMT를 구분하여 보다 많은 환자와 대조군을 포함한 대단위 연구를 통해 DRD2 유전자와의 관련성을 확인해 보는 과정이 필요하다.

중심 단어 : 뚜렛증후군 · 만성 운동 틱장애 · 유전자 다형성 · 도파민 D2 수용체 · *TaqI* RFLP.

참고문헌

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th edition. Washington DC, American Psychiatric Association Press;1994.
2. Pauls DS. Issues in genetic linkage studies of Tourette syndrome: phenotypic spectrum and genetic model parameters. In: Chase TN, Friedhoff AJ, Cohen DJ, editors. Advances in Neurology: Gilles de la Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology and Treatment. New York: Raven Press 1992;58:151-157.
3. Pauls DL, Pakstis AJ, Kurlan R, Kidd KK, Leckman JF, Cohen DJ, et al. Segregation and linkage analyses of Tourette's syndrome and related disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29:195-203.
4. Hebebrand J, Klug B, Fimmers R, Seuchter SA, Wettker-Schafer R, Deget F, et al. Rates for tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome. J Psychiatr Res 1997;31:519-530.
5. Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. N Engl J Med 1986;315:993-997.
6. Spencer T, Biederman J, Harding M, Wilens T, Faraone S. The relationship between tic disorders and Tourette's syndrome revisited. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995;34:1133-1139.
7. Leckman JF, Riddle MA, Cohen DJ. Pathobiology of Tourette syndrome. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, editors. Tourette syndrome and tic disorder: Clinical understanding and treatment. New York: Wiley & Sons; 1988. p.103-116.

8. Sweet RD, Bruun R, Shapiro E, Shapiro AK. Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette syndrome: Effects of alpha methyl paratyrosine and tetrabenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:857-861.
9. Jankovic J, Glaze DG, Frost JD Jr. Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 1984;4:688-692.
10. Sacks OW. Acquired Tourettism in adult life. In: Friedhoff AJ and Chase TN, editors. *Gilles de la Tourette Syndrome*. New York: Raven Press.
11. Golden GS. The relationship between stimulant medication and tics. *Pediatr Ann* 1988;17:405-406, 408.
12. Singer WD. Transient Gilles de la Tourette syndrome after chronic neuroleptic withdrawal. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:518-521.
13. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004;3:540-545.
14. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-1800.
15. Comings DE. The D2 dopamine receptor and Tourette's syndrome. *JAMA* 1992;267:652.
16. Brett P, Curtis D, Robertson M, Gurling H. Exclusions of the 5-HT1A serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tics, and obsessive-compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 1995;152:437-440.
17. Devor EJ, Grandy DK, Civelli O, Litt M, Burgess AK, Isenberg KE, et al. Genetic linkage is excluded for the D2-dopamine receptor lambda HD2G1 and flanking loci on chromosome 11q22-q23 in Tourette syndrome. *Hum Hered* 1990;40:105-108.
18. Gelernter J, Pakstis AJ, Pauls DL, Kurlan R, Gancher ST, Civelli O, et al. Gilles de la Tourette syndrome is not linked to D2 dopamine receptor. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1073-1077.
19. Gelernter J, Pauls DL, Leckman J, Kidd KK, Kurlan R. D2 dopamine receptor (DRD2) alleles do not influence severity of Tourette's syndrome: results from four large kindreds. *Arch Neurol* 1994;51:397-400.
20. Nothen MM, Hebebrand J, Knapp M, Hebebrand K, Camps A, von Gontard A, et al. Association analysis of the dopamine D2 receptor gene in Tourette syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet* 1994;54:249-252.
21. Diaz-Anzaldúa A, Joobor R, Riviere JB, Dion Y, Lesperance P, Richer F, et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: A family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry* 2004;9:272-277.
22. Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2005;33:272-276.
23. Shavitt RG, Hounie AG, Rosario Campos MC, Miguel EC. Tourette's Syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:471-486.
24. Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 2006;29:175-182.
25. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-1586.
26. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055-2060.
27. Jonsson E, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-296.
28. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syvalahti EK, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-260.
29. Comings DE, Wu S, Chiv C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes-DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996;67:264-288.
30. Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor *TaqI* A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:446-450.
31. Sery O, Drtilkova I, Theiner P, Pitelova R, Staif R, Znojil V, et al. Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:236-240.