

اختلالات رفتاری در بیماری پارکینسون



استاد محترم: سرکارخانم دکتر اسلامی
دانشجویان: الهه سادات حجازی، امیرعباس کاکاوند
کارشناسی ارشد ژنتیک واحد علوم پزشکی تهران

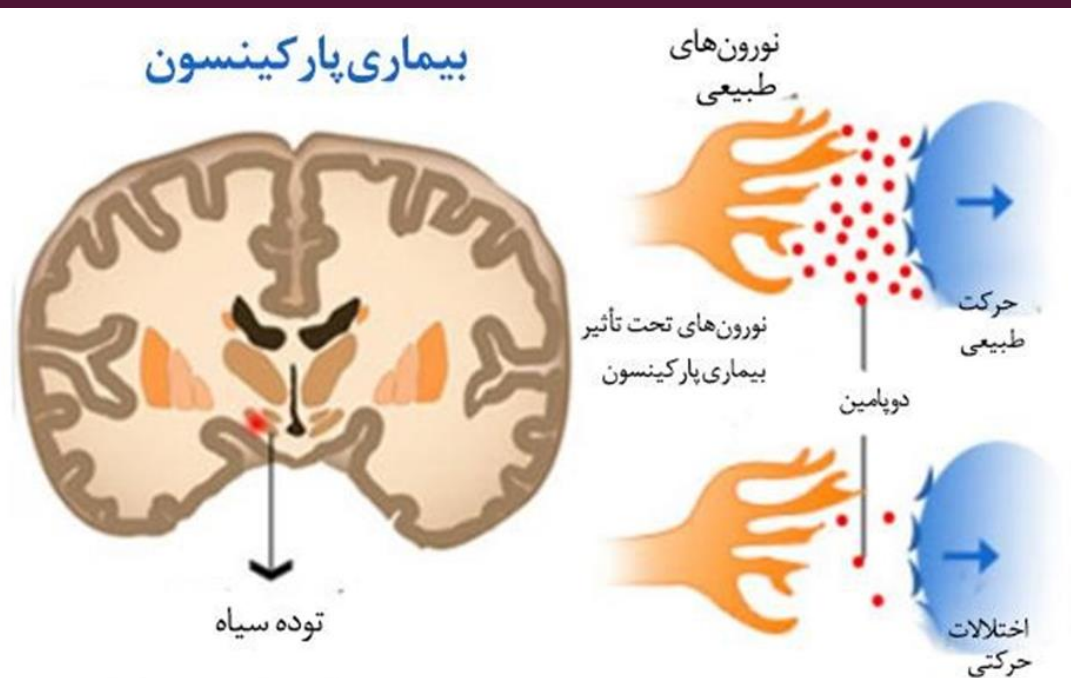
اسفند ۱۴۰۰

سرفصل مطالب

- پارکینسون چیست؟
- تاریخچه
- پاتوفیزیولوژی
- علائم
- تشخیص بالینی
- ژن ها
- پیشگیری
- دارو
- درمان های نوین
- منابع



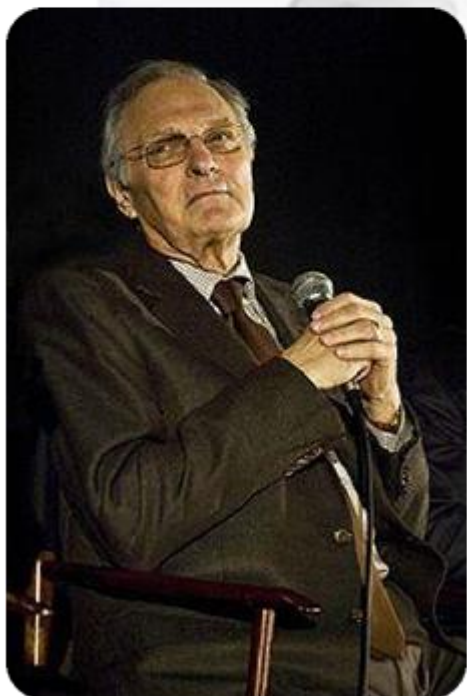
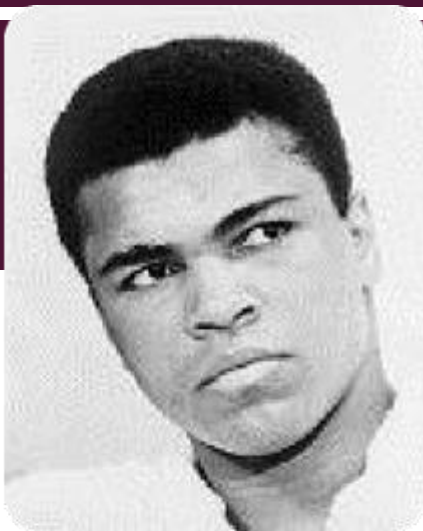
پارکینسون چیست؟



- (PD) Parkinson's Disease
- اختلال پیش رونده دستگاه عصبی مرکزی
- عمدتاً سیستم حرکتی بدن دچار مشکل میشود
- لرزش، خشکی بدن، آرام‌شدن حرکات، و دشواری در راه رفتن
- نشانه‌های شناختی و رفتاری
- افسردگی، اضطراب و فقدان علاقه و هیجان، زوال عقل، مشکلاتی در خوابیدن و سیستم حواس
- از آنجایی که این بیماری به دلیل اختلال ژن‌های تولیدکننده انتقال‌دهنده عصبی ویکسری از پروتئین‌های موجود در مغز این بیماری ایجاد میشود. نه تنها بر قسمت کنترل حرکات بدن در مغز تأثیر می‌گذارد بلکه در قسمت‌هایی از مغز که مربوطه کنترل برخی از رفتار هستند نیز تأثیر می‌گذارد.

تاریخچه

- بیماری پارکینسون برای نخستین بار توسط دانشمند بریتانیایی،
- جیمز پارکینسون Parkinson James در سال ۱۸۱۷ میلادی
- محمد علی کلی بوکسور مشهور
- مایکل جی. فاکس بازیگر
- دیویس فینی دوچرخه سوار المپیک
- آلن آlda بازیگر
- زنده یاد محسن قاضی مرادی



پاتوفیزیولوژی

- مرگ سلول‌های عقده‌های قاعده‌ای مغز که تا ۷۰ درصد نورون‌های تولید کننده دوپامین در توده سیاه مغز را تا پایان زندگی بیمار نابود می‌کند.
- همچنین در بیماری پارکینسون، آلفا-سینوکلئین دچار تاشدگی اشتباه می‌شوند و به دیگر آلفا-سینوکلئین‌ها چسبیده و کپه کپه می‌شوند.
- سلول‌های مغز قادر به حذف این کپه‌ها نیستند، بنابراین به سلول‌های مغز آسیب می‌زند.
- پنج مسیر عمده در مغز وجود دارند که سایر بخش‌های مغز را به عقده‌های قاعده‌ای متصل و فعالیت‌ها را هدایت می‌کنند. هر پنج مسیر در بیماری پارکینسون متأثر می‌شوند.
- نواحی جزیره‌ای که تحت تأثیر رسوب آلفا-سینوکلئین قرار دارند و احتمالاً به اختلالات در حوزه‌های شناختی و رفتاری/عاطفی مربوط می‌شوند.



علائم

- شامل عاظم حرکتی و غیر حرکتی که علائم رفتاری نیز جز این دسته هستند. مادر این کنفرانس به عاظم رفتاری میپردازیم.

- بی تفاوتی، بیقراری، بیش جنس گرایی، حرکات کلیشه ای، قمار پاتولوژیک، سوء استفاده از داروهای ضد پارکینسون و اختلالات رفتاری خواب REM روان پریشی ها و توهمات، افسردگی و

اختلالات اضطرابی و مشکلات در شناخت و تجربه هیجان ها

- این عاظم می تواند از مراحل اولیه بیماری، گاهی حتی قبل

از ظهور عاظم حرکتی رخ دهد. که احتمالاً در رابطه با کاهش

دوپامین در گانگلیون های پایه و یا اختلال در عملکرد سایر

سیستم های انتقال دهنده عصبی است، و برخی دیگر ممکن

است بعداً ایجاد شوند

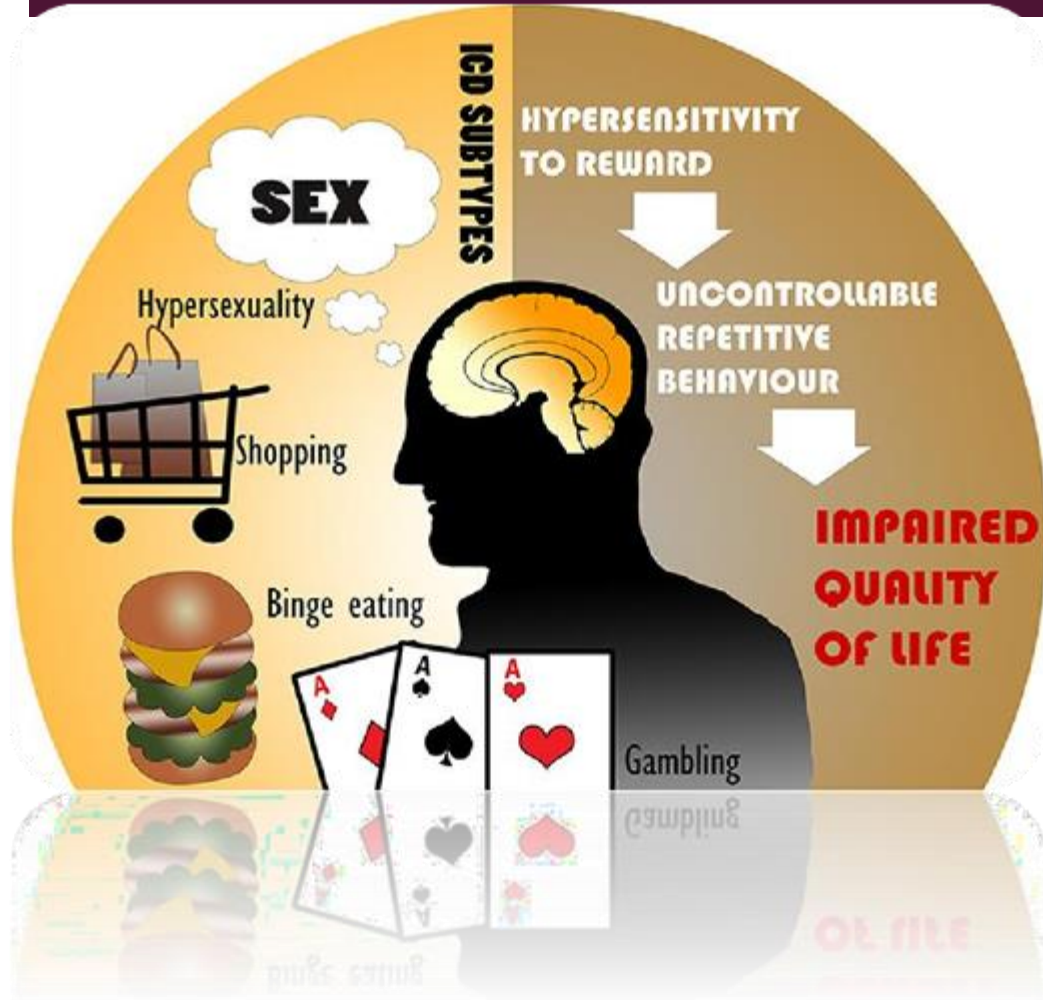


بی تفاوتی

- بی تفاوتی یا آنهدونیا رami توان به از دست دادن انگیزه، و ناتوانی از تجربه کردن لذت تعریف کرد.
- در حدود ۱۶ تا ۴۰ درصد مبتلایان پارکینسون بین بی تفاوتی و افسردگی، ارتباط مکرر وجود دارد. با این حال همیشه این دو وضعیت را در بیماران PD از یکدیگر جدا در نظر گرفت
- متابولیسم کاهش یافته در جسم مخطط، مخچه، و لوب های جلوی پیشانی، تمپورال، جداری و لیمبیک
- آتروفی در لوب های فرونتال و جداری، اینسولا و هسته اکومبنس چپ
- کاهش اتصال عملکردی بین نواحی مخطط چپ و پیشانی



اختلالات کنترل تکانه IMPULSE CONTROL DISORDERS



■ اختلالات کنترل تکانه ICD تظاهرات رفتاری تکراری و اجباری است که بر عملکرد اجتماعی تأثیر می‌گذارد.

■ شایع‌ترینش شامل قمار بیمارگونه، خرید اجباری، رفتار جنسی بیش از حد، و پرخوری است.

■ رفتارهای دیگر مرتبط با اختلال در کنترل تکانه شامل، مصرف کنترل نشده دوزهای بالای داروهای پارکینسون، اختکار، یا استفاده بیش از حد از اینترنت.

ICD در حدود 2۰ درصد از بیماران مبتال به PD وجود دارد، ICD می‌تواند از مراحل اولیه بیماری در بیماران جدید وجود داشته باشد، اما به نظر می‌رسد شیوع آنها پس از شروع داروهای دوپامینرژیک افزایش می‌یابد.

ناهنجاری‌های ساختاری در قشر سینگولیت قدامی و اوربیتوفرونتال در بیماران مبتال به PD با شدت ICD همبستگی مثبت دارد.

افسردگی و اضطراب



- افسردگی در 20 تا 35 درصد مبتالیان پارکینسون
- تعادل و تغییر در سطح دوپامین، سروتونین و هورمون‌های نوراپی‌نفرین به عنوان علت اصلی
- علت دیگر، ناتوانی و مشکلات جسمی است که به خاطر خود بیماری
- برخی از عواملی که ریسک بروز افسردگی در بیماران پارکینسون را افزایش می‌دهد عبارتست از بروز بیماری در سن زیر 50 سال، تاریخچه افسردگی، مشکلات حرکتی شدید و ...
- 30 تا 40 درصد در برخی منابع 60 درصد مبتالیان پارکینسون دچار اضطراب
- افراد مبتلا به پارکینسون بیش از سایرین دچار حمله پانیک می‌شوند.
- علل بالقوه آن : سطح غیرطبیعی گاما آمینوبوتیریک اسید و شرم یا ترس به خاطر خود بیماری یا عاظم آن.
- برخی از عواملی که ریسک بروز اضطراب در بیماران پارکینسون را افزایش می‌دهد : بروز بیماری در سن زیر 50 سال.

روان پریشی و توهم

- بازه‌ای بین 26 تا 83 درصد مبتالان پارکینسون
 - توهمات بیمار ممکن است خفیف باشد مثال حس کند کسی به سرعت از کنارش رد می شود یا کسی/چیزی کنار یا پشت سرش ایستاده اما در موارد شدید، بیمار دچار توهمات کامل و واضح دیداری و افکار پارانوئیا می شود
- روان پریشی اکنون بخشی جدایی ناپذیر از بیماری پارکینسون محسوب می شود.
- پاتولوژی نهفته مغز یا تغییر در ناقل های عصبی یا گیرنده های آنها
- تراکم بالای اجسام لویی و همچنین پالک ها و گره ها در نواحی مختلف در سراسر مغز در بیمار ان مبتال به PD دارای توهمات، از جمله در نواحی پیشانی، جداری و گیجگاهی، به ویژه آمیگدال و پاراهیپوکامپ، یافت شده است.
- آلفاسینوکلئین قشر مغز می تواند یک عامل تعیین کننده اصلی برای شروع روان پریشی در PD باشد.



اختلال در پردازش احساسات

- توانایی استنباط حالت عاطفی افراد دیگر برای تعامل اجتماعی بسیار مهم است. جسم مخطط شکمی و هسته ساب تالاموس، ارتباطات مهمی با مناطقی مانند قشر اوربیتوفرونتال و آمیگدال دارند که در تشخیص احساسات چهره نقش دارند.
- در بیماران مبتلا به PD، از دست دادن عصب دوپامینرژیک در جسم مخطط شکمی، هسته ساب تالاموس و سایر ساختارهای عقده‌ای پایه ممکن است باعث نقص در توانایی تشخیص احساسات، به ویژه ترس و انزجار شود.
- شناخت عواطف منفی ابتدا مختل می‌شود و سپس این اختلال به احساسات مثبت گسترش می‌یابد. ارتباط قوی بین PD و کمبودهای خاص در تشخیص احساسات، از صورت و صدا، به ویژه در رابطه با احساسات منفی است.
- بیماران حتی در مراحل اولیه بیماری عملکرد کمتری نسبت به افراد سالم دارند.
- اختلال در توانایی شناسایی و توصیف احساسات خود در بیماران مبتلا به PD



اختلال خواب



- اختلال خواب یکی از شاخصه‌های بیماری پارکینسون است و ممکن است بر اثر مصرف دارو بدتر شود.
- عالئم اختلال خواب ممکن است به صورت خواب‌آلودگی در روز از جمله حملات ناگهانی خواب شبیه به نارس کولپسی، اختلال در حرکت‌تند چشم در خواب، یابی خوابی ظاهر شود.
- اختلال در رفتاری حرکت سریع چشم در خواب در مبتلایان پارکینسون گاهی باعث می‌شود به خودشان یا کسی که کنارشان می‌خوابد آسیب بزنند و ممکن است سال‌ها پیش از ایجاد علایم حرکتی یا شناختی پارکینسون آغاز شود

تشخیص بالینی بیماری پارکینسون ژنتیکی

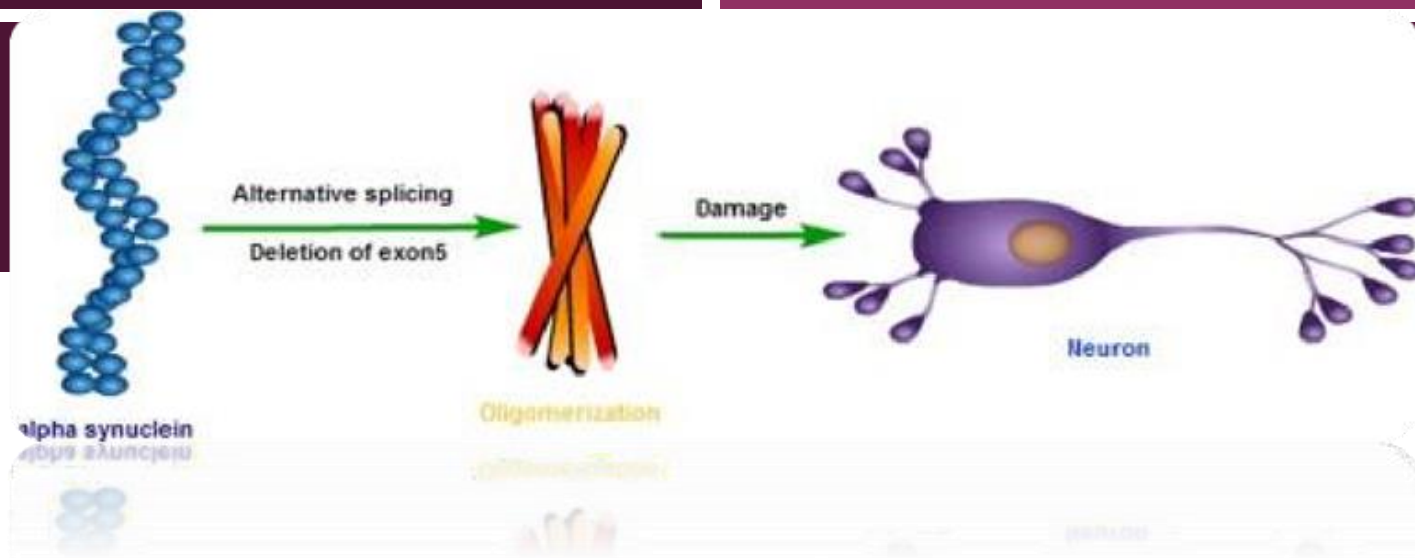
- زمانی که بیماری با احتمال ابتلا به یک شکل تکرّنی از بیماری پارکینسون را ارزیابی میکنیم، علاوه بر سابقه خانوادگی به اطلاعات بیشتری از جمله سن شروع، توزیع علائم، دوره بیماری، پاسخ به درمان، محل زندگی و خویشاوندی نیاز است. برای اثبات سابقه خانوادگی اغلب معاینه نورولوژیک دقیق بستگان درجه اول و دوم که ممکن است علی رغم وجود علائم خفیف، به ظاهر سالم باشند، الزم است. تفاوت های فنوتیپی خفیفی بین اشکال ژنتیک متفاوت وجود دارد. برای مثال، در ناقلین جهش های PARKIN کالاسن شروع پایینتر، پیشرفت بیماری کندتر و علائم متقارنتر است. این افراد از همان ابتدا دچار دیستونی و تندی بازتاب های وتری هستند و به مقادیر کم لوودوپا پاسخ میدهند. شایان ذکر است که جهش در برخی از ژنها، مانند SNCA یا A231P ممکن است با علائم غیر معمول بیشتری، مانند دمانس شدید، علائم حرکتی پیرامیدال، سیر سریعتر بیماری و کاهش طول مدت زندگی، تظاهر کند. با وجود این موارد، تنها بر اساس علائم بالینی نمیتوان به صورت قطع، ژن بیماری را مشخص کرد.





ژن های مرتبط با بیماری

- تا کنون، جهش ژنتیکی در حداقل ۱۱ اتوزوم غالب و ۹ اتوزوم مغلوب شناخته شده که در ایجاد پارکینسون موثرند. ژن های غالب اتوزومال شامل هستند VPS35 و RIC3، CHCHD2، TMEM230، EIF4G1، HTRA2، GIGYF2، LRRK2، UCHL1، PARK3، SNCA، VPS13C و اتوزومال مغلوب PRKN، PINK1، PARK7، ATP13A2، PLA2G6، FBXO7، DNAJC6، SYNJ1.
- برخی ژن ها مربوط به ژن های جنسی هستند یا الگوهای وراثتی ناشناخته دارند از جمله PARK12، PARK10.
- حدود ۵ درصد مبتلایان پارکینسون، دچار جهش در ژن GBA1 هستند. این جهش در افراد عادی کمتر از ۱ درصد است. در صورت وجود این جهش، ریسک ابتالا به پارکینسون 20 تا 30 برابر است.
- جهش ژن SNCA پروتئین مرتبط با آن آلفا-سینوکلئین، ماده اصلی تشکیل دهنده جسم لویی است که در مغز مبتلایان پارکینسون جمع می شود.
- جهش در SNCA، LRRK2 و GBA جزو عوامل ریسکزا در ایجاد پارکینسون انفرادیست.



SNCA

- ژن SNCA رمزگذار پروتئین- α سینوکلئین و اولین ژنی است که ارتباط آن با بیماری پارکینسون خانوادگی مشخص شد. جهش های این ژن بسیار نادرند و نفوذ آن ممکن است در حد ۳۳% باشد. بیماران دچار جهش در ژن SNCA
- علایم مشخصی از قبیل دمانس زودرس، اختلال عملکرد اتونومیک و مرگ زودرس دارند.
- پروتئین SNCA به وفور در نورونها دیده می شود و احتمال در بلوغ و زیگولهای پیش سیناسپسی نقش دارد و به عنوان یک هماهنگ کننده منفی آزاد شدن نوروترانسمیتر عمل میکند. این پروتئین در هسته و انتهای
- پیش سیناسپسی عصب قرار دارد. ممکن است فرایندهای التهابی نیز در آسیب زایی نقش داشته باشد. شواهدی دال
- بر نقش SNCA در پارکینسون تک گیر نیز دیده شده است

■ **E3 N یوبیکوئیتین لیگاز**

- جهشهای هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب در این ژن با بیماری پارکینسون ارثی مرتبط اند و یک علت نسبتاً شایع ۱۰-۲۰ % از موارد بیماری پارکینسون با شروع زودرس زیر ۴۰ سال را تشکیل میدهند. تغییرات در **PARKIN** در تمام ژن دیده میشود و حذف یا دوپلیکاسیون یک یا چند اگزون در بیشتر از ۵۰٪ موارد گزارش شده است. این افراد دچار بیماری پارکینسون کالسیک هستند، اما سن شروع بیماری در آنها پایینتر، سیر بیماری کندتر و پاسخ به لوودوپا مداوم و عالی است. پارکین در نورونها وجود دارد و به عنوان یک لیگاز وابسته به یوبیکوئیتین در تخریب پروتئوزومی پروتئینهای هدف نقش دارد.

■ **PINK1**

- فراوانی جهشهای **PINK1** در بیمارانی بانژادهای مختلف ۱-۸٪ گزارش شده است. رمزگذار یک پروتئین کیناز واقع در میتوکندری است که در سرتاسر مغز انسان وجود دارد. نقش محافظت نورون دارد و این عمل را با فسفوریالسیون برخی از پروتئینهای میتوکندری انجام میدهد. جهش در این ژن باعث کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری در شرایط تنش میشود.

■ **DJ1**

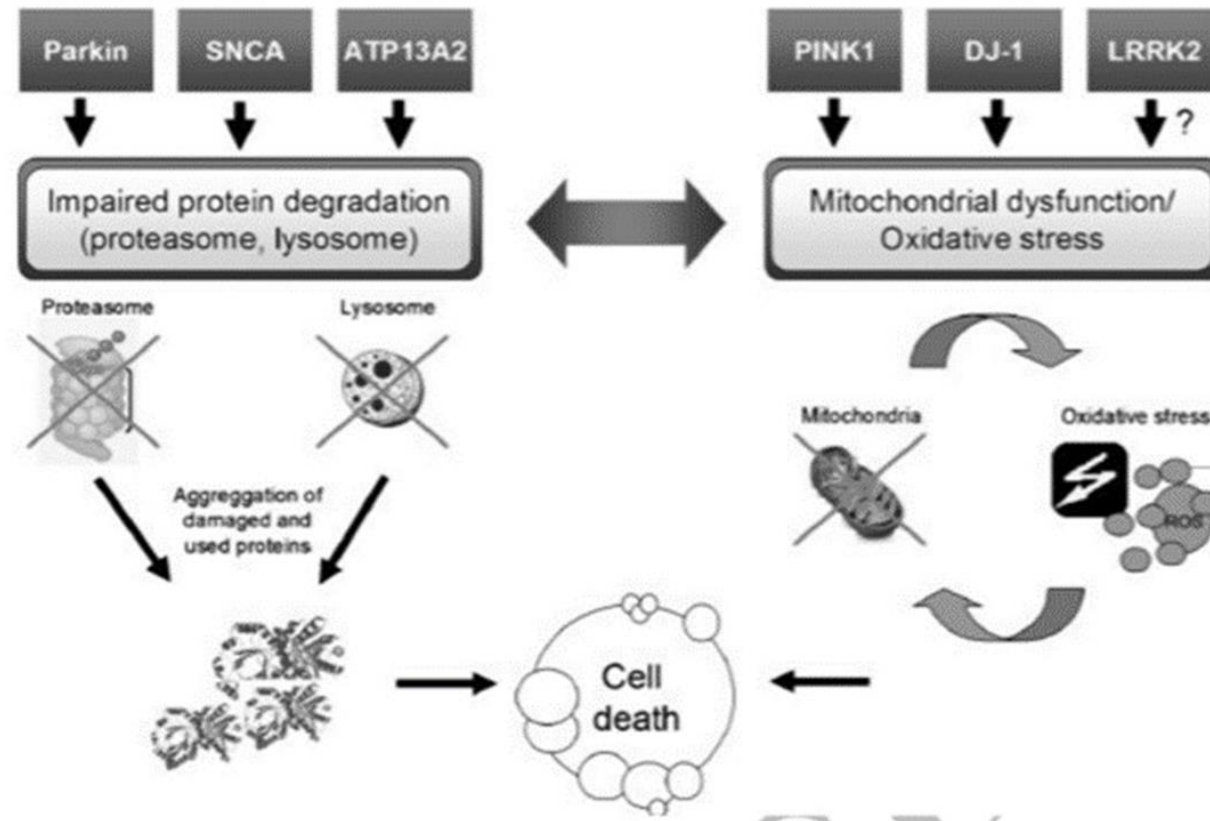
- مسؤول کمتر از ۲% موارد بیماری پارکینسون زودرس است. به عنوان یک گیرنده تنش اکسیداتیو درون سلولی عمل میکند و نقش محافظت نورونی دارد

■ LRRK2

- جهش در ژن LRRK2 به عنوان شایعترین علت ژنتیک بیماری پارکینسون شناخته شده است ولی نفوذ این ژن کم است.
- یک ژن بزرگ و شامل ۵۱ اگزون است.
- مسئول ۴۰٪ پارکینسون در نژاد عرب و ۲۰٪ موارد بیماری در نژاد یهودیان اشکنازی است.
- پروتئین LRRK2 یک پروتئین سیتوپلاسمی با بخشهای مختلف است و در اجسام لویی نیز یافت میشود.
- این پروتئین به عنوان یک پروتئین کیناز عمل میکند و جهش آن باعث تقویت فعالیت فسفریالسیون و باعث تخریب نورون میشود

■ ATP13A2

- پروتئین ATP13A2 ده حوزه دارد. همه جهش های شناخته شده، مستقیم یا غیر مستقیم، بر اجزاء بین غشایی تأثیر میگذراند.
- عمدتاً در بافت مغز دیده میشود. نکته جالب اینکه سطوح mRNA این پروتئین در نورونهای دوپامینرژیک
- ماده سیاه مغز در بیماران ۱۰ برابر افراد شاهد بود.



- شمای ساده‌ای از درگیری اشکال تکثری بیماری پارکینسون که نشان دهنده اختلال در تجزیه‌پر و تثبیت بعلت
- نقص در راه‌لیزوزومی یا پروتئوزومی می‌باشد. همچنین چندین شکل تکثری با نقص در عملکرد میتوکندری
- همراه هستند که باعث استرس اکسیداتیو می‌شوند

نقش پیچیده تر ژن های درگیر در بیماری پارکینسون تک ژنی

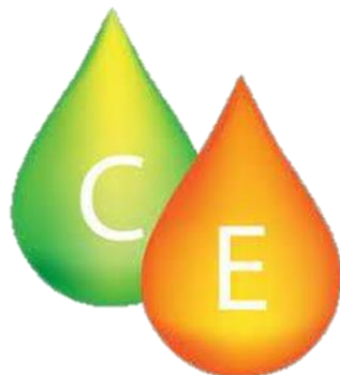
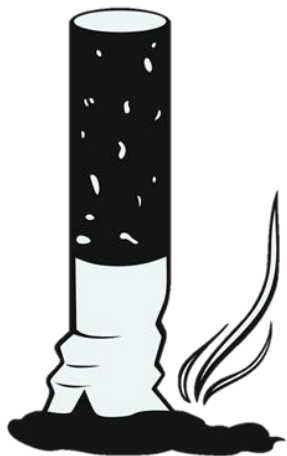
- همچنان که پیشتر ذکر شد، اشکال تک ژنی تنها در تعداد کمی از بیماران
- مبتال به بیماری پارکینسون دیده میشود. نکته جالب توجه اینکه در تعداد کمی از بیماران بیش از یک ژن معیوب دیده شده
- است. مثال در یک بیمار جهش در هر دو ژن DJ1 و PINK1 دیده شد.
- سه بیمار اسپانیایی نیز دچار جهش در هر دو ژن LRRK2 و PARKIN بودند.
- مفاهیم ساده مندلی، مانند توراث اتوزومی غالب و مغلوب را نمیتوان برای بیماری پیچیده ای مانند بیماری پارکینسون به کار
- برد. این فکر وجود دارد که جهشهای هتروزیگوت در ژنهای مغلوب در شرایط خاصی ممکن است باعث ایجاد بیماری پارکینسون
- شود، یعنی یک عامل مستعد کننده نقش دارد.
- **جهش های هتروزیگوت PINK1 و PARKIN**
- تأثیر جهش های هتروزیگوت بر روی ناقلین یک اثر ناتوان کننده نیست، اما این افراد در خطر ابتال به بیماری پارکینسون هستند.
- بیماری در افراد دارای یک آلل جهش یافته ۱۰ سال دیرتر از افراد دارای دو آلل جهش یافته بروز می کند

بررسی ژنتیک

- غربالگری برای جهش بسیاری از اشکال تکثری بیماری پارکینسون در دسترس است. اما بررسی های ژنتیکی برای بیماری پارکینسون با مشکلات فراوانی مواجه است.
- یکی از مشکلات، فقدان عالمیت شاخص بالینی برای افتراق اشکال ژنتیکی از موارد غیر ژنتیکی بیماری پارکینسون است.
- همچنین تفسیر نتایج بررسی های ژنتیکی با توجه به موضوعاتی از قبیل کاهش نفوذ، جهش های ژن های غالب، نقش نامشخص جهش های هتروزیگوت در ژن های مغلوب و تظاهرات متفاوت بیماری و تأثیر ژن های مستعد کننده و عوامل محیطی، بسیار پیچیده است.
- همچنین نتیجه منفی یک آزمایش به طور کامل جهش را رد نمی کند و حساسیت و ویژگی بسیاری از آزمایش ها چندان بالا نیست.
- به علاوه، نتایج بر نوع درمان تأثیر نمی گذارد و در حال حاضر، روش محافظت نورونی برای بیماری وجود ندارد. از طرف دیگر، بررسی ژن های پارکینسون از نظر فنی بسیار مشکل و پرهزینه است

پیشگیری

- ورزش در میانسالی ممکن است ریسک ابتلا به پارکینسون در سال‌های بعد را کاهش بدهد.
- به نظر می‌رسد که کافئین و مصرف نوشیدنی‌های کافئین‌دار مانند قهوه نیز ریسک ابتلا به پارکینسون را کاهش می‌دهد. کسانی که از سیگار یا تنباکو بی‌دود استفاده می‌کنند نیز
- نسبت به افراد غیر سیگاری ریسک کمتری برای ابتال به پارکینسون دارند و هر چه مصرف تنباکو بیشتر بوده باشد، احتمال ابتالی آنها به پارکینسون نیز کمتر است.
- علت اصلی این تأثیر هنوز ناشناخته است. اینکه مصرف تنباکو ممکن است واقعاً فرد را از پارکینسون محافظت کند یا شاید عاملی ناشناخته وجود داشته باشد که هم ریسک پارکینسون را افزایش بدهد و هم باعث بیزاری از تنباکو یا آسان‌تر کردن آن بشه.
- آنتی‌اکسیدان‌هایی از قبیل ویتامین C و ویتامین E

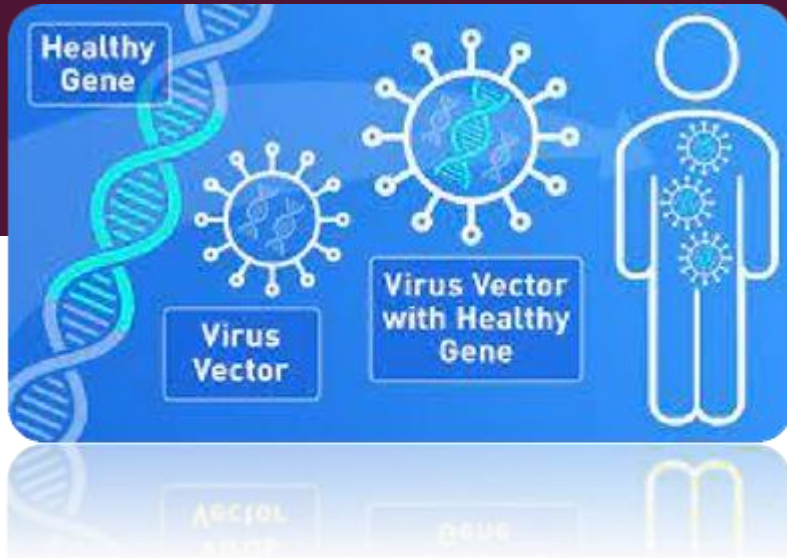


درمان

- لوودوپا طی ۴۰ سال گذشته شایع ترین درمان پارکینسون بوده است
- بازدارنده های COMT می توانند در ترکیب با لوودوپا/کاریبی دوپا استفاده شوند.

- آگونیست های دوپامین عبارتند از بروموکریپتین، پرگولید،
- پرامیپکسول، روپینیرول، کابرگولین، آپومرفین و لیسوراید.
- بازدارنده های B-MAO عبارتند از سافینامید، سلژیلین و راساگیلین
- جراحی
- جراحی برای پارکینسون رami توان به دو گروه اصلی تقسیم کرد:
- ضایعه ای و تحریک عمقی مغز
- توانبخشی
- پیشنهاد می شود که بیماران پارکینسون برنامه ورزش داشته باشند.
- برخی شواهد نشان داده اند که مشکلات گفتاری یا حرکتی می تواند با
- توانبخشی بهبود یابد
- مراقبت تسکینی
- مراقبت تسکینی نوعی مراقبت پزشکی خاص برای افراد
- مبتال به بیماری های شدید از جمله پارکینسون است.
- هدف از این نوع مراقبت، ارتقای کیفیت زندگی بیمار
- مبتال به پارکینسون و خانواده او، و تسکین عاظم، درد و
- استرس بیمار است.





درمان های نوین

- ژن درمانی برای تعدادی از اختلالات در آزمایشات بالینی در مغز انسان به کار گرفته شده است و ممکن است به عنوان راهی برای درمان بیماری پارکینسون باشد.
- سه استر اثری اصلی استفاده شده است: افزایش سنتز دوپامین، بیان عوامل
- تغذیه ای (تجویز فاکتور رشد برای مهار تخریب عصبی) و تعدیل عصبی از طریق بیان آنزیم.
- ژن ها از طریق ناقل های ویروسی تحویل داده می شوند و در سلول های عصبی مغز در نواحی مرتبط با PD پارکینسون مانند جسم مخطط بیان می شوند. این روش های انتقال ژن پتانسیل بیان طولانی مدت را دارند و ممکن است فقط یک بار انتقال داده شوند.
- آزمایشات بالینی ایمنی را نشان داده و مطالعات در حال انجام است.
- تعدادی از ویروس های مختلف به عنوان ناقل برای ژن درمانی در انسان، این ناقل ها شامل آدنو ویروس، ویروس های مرتبط با آدنو که به آنها AAV میگویند، لننتی ویروس و ویروس هرپس است

- 1. Klein C, Schlossmacher MG. The genetics of Parkinson disease: implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(3):136-46.
- 2. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:29-52.
- 3. Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol* 2006;59(3):449-58.
- 4. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68(5):326-37.
- 5. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003;54(2):176-85.
- 6. Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;59(2):298– 309.
- 7. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, et al. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. *Neurology* 2007;68(12):916-22.
- 8. Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, et al. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005;77(5):685-93.
- 9. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carrier. *Ann Neurol* 2005;58(3):411-22.
- 10. Clark LN, Wang Y, Karlins E, et al. Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease. *Neurology* 2006;67(10):1786–91.

- 11. Pridgeon JW, Olzmann JA, Chin LS, et al. PINK1 Protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. PLoS Biol 2007;5(7):e172.
- 12. Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(24):9103-8.
- 13. Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun 2006;345(3):967-72.
- 14. Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. Am J Hum Genet 2005;76(4):672-80.
- 15. Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, et al. Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. Neurology 2004;62(9):1619-22.
- 16. Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A, et al. The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity. Hum Mol Genet 2006;15(2):223-32.
- 17. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. Mov Disord 2005;20(10):1264-71.
- 18. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. Neurology 2007;68(19):1557-62.

