

OLGU SUNUMU CASE REPORT

DOI: 10.31609/jpmrs.2020-73766

İnme ve Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Gelişen Parkinsonizm

Parkinsonism Developing After Stroke and Traumatic Brain Injury

Ömer Faruk ÜNELLİ^a, Zeynep CANDAN^a, Tuğba ÖZSOY ÜNÜBOL^a,
Adem ERBİROL^a, Figen YILMAZ^b

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Vasküler tıkanma veya kanama nedeniyle beyin bir bölgesinde ani ve kalıcı hasar oluşması inme olarak tanımlanır. Travmatik hasar, demiyelizan lezyonlar, tümörler, apseler gibi başka fokal beyin hasarı sebepleri de inme benzeri semptomlar oluştursa daimi tanımına girmezler. İnme fokal güçsüzlük, duyu kaybı, konuşma ve dil bozukluğu, görme kaybı gibi çeşitli semptomlara neden olur. Ortaya çıkan bu nörolojik kayıpların yanında nörodegeneratif hastalıklara da neden olabilir. Travmatik beyin hasarı (TBH) hafif nörolojik bulgulardan koma ve ölüme kadar geniş bir yelpazede prezente olabilen, yapısal ve fonksiyonel eksikliğe yol açabilen kompleks bir klinik tablo olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. TBH sonrası hastaların sadece %25'i uzun dönemde fonksiyonel bağımsızlığını kazanabilmektedir. TBH'ı nda gelişen değişiklikler primer ve sekonder hasar mekanizmaları ile açıklanabilir. Primer hasar akut dönemde mekanik olarak serebral dokunun etkilenmesiyle; sekonder hasar ise bunu takip eden süreç içerisinde moleküler ve hücresel kaskadların doku hasarına, atrofiye ve hücre ölümüne neden olması ile oluşmaktadır. Bu sebepten TBH'n ın nörodegeneratif hastalıklarla yakından bir ilişkisi bulunmaktadır. Parkinson, epileptik nöbet, demans, Alzheimer, kranial sinir hasarı gibi önemli derecede nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir. TBH tüm nörodegeneratif hastalıklar için ayrı bir risk faktörü olup parkinsonizm riskini de önemli ölçüde artırmaktadır. Sekonder parkinsonizm basal gangliyon ve bağlantılarını etkileyen travmatik, toksik, enfeksiyöz, metabolik ve yapısal nedenlerin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Sekonder parkinsonizm; tremor, bradikinezi rijidite ve postural instabilite gibi kardinal bulgulardan bir veya daha fazlası bulunan ve potansiyel nedeni tanımlanabilen bir parkinsonizm çeşitidir. Fonksiyonel yaşama geri dönüşün oldukça zor olduğu bu hastalarda, Parkinson hastalığının medikal tedavisinin yanında uygulanan rehabilitasyon yaklaşımlarının parkinsonizmin tüm motor semptomlarının iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hastaların erken dönemden itibaren eğitimi, aktif yaşamaları, fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarına katılmaları fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi açısından önemlidir. İnme ve TBH tedavisi ve rehabilitasyonunun başarıya ulaşması için eşlik eden komplikasyonların ortadan kaldırılması gerekmektedir.

ABSTRACT Sudden and permanent damage to one area of the brain due to vascular occlusion or bleeding is defined as a stroke. Although other causes of focal brain injury, such as traumatic damage, demyelinating lesions, tumors, abscesses, also produce stroke-like symptoms, they do not fall under the definition of stroke. Stroke causes various symptoms such as focal weakness, loss of sensation, speech and language impairment, vision loss. In addition to these neurological losses, it can cause neurodegenerative diseases. Traumatic brain injury (TBI) is an important cause of morbidity and mortality in the world, which can present in a wide range from mild changes to coma and death. After traumatic brain injury, only 25% of patients can gain long-term functional independence. Traumatic brain injury causes significant neurological complications such as seizure, dementia, Alzheimer's, and cranial nerve injury. TBI is a separate risk factor for neurodegenerative diseases and increases the risk of Parkinsonism. In order for stroke and TBI treatment and rehabilitation to be successful, concomitant complications should be eliminated. Parkinsonism may occur as a result of traumatic, toxic, infectious, metabolic and structural causes affecting basal ganglia and their connections. Secondary Parkinsonism is a type of Parkinsonism whose potential cause can be identified with one or more cardinal signs such as tremor, bradykinesia rigidity and postural instability. Physical activity has an important role in the improvement of all motor symptoms of Parkinsonism. Early education of patients is important in terms of their active lives, participation in physiotherapy programs, development of independence, physical functionality and quality of life.

Anahtar Kelimeler: Parkinsonizm; inme; travmatik beyin hasarı; rehabilitasyon; hareket bozukluğu

Keywords: Parkinsonism; stroke; traumatic brain injury; rehabilitation; movement disorder

Correspondence: Ömer Faruk ÜNELLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD,
İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: funelli@hotmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

Received: 24 Jan 2020

Received in revised form: 09 May 2020

Accepted: 18 May 2020

Available online: 28 May 2020

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

Vasküler tıkanma veya kanama nedeniyle beynin bir bölgesinde ani ve kalıcı hasar oluşması inme olarak tanımlanır. Travmatik hasar, demiyelizan lezyonlar, tümörler, apseler gibi başka fokal beyin hasarı sebepleri de inme benzeri semptomlar oluştursa da inme tanımına girmezler. İnme fokal güçsüzlük, duyu kaybı, konuşma ve dil bozukluğu, görme kaybı gibi çeşitli semptomlara neden olur. Ortaya çıkan bu nörolojik kayıpların yanında nörodejeneratif hastalıklara da neden olabilir. Travmatik beyin hasarı(TBH) hafif nörolojik bulgulardan koma ve ölüme kadar geniş bir yelpazede prezente olabilen, yapısal ve fonksiyonel eksikliğe yol açabilen kompleks bir klinik tablo olup önemli bir morbitide ve mortalite nedenidir.¹ TBH sonrası hastaların sadece %25'i uzun dönemde fonksiyonel bağımsızlığını kazanabilmektedir. TBH'ında gelişen değişiklikler primer ve sekonder hasar mekanizmaları ile açıklanabilir. Primer hasar akut dönemde mekanik olarak serebral dokunun etkilenmesiyle; sekonder hasar ise bunu takip eden süreç içerisinde moleküler ve hücre ölümüne neden olması ile oluşmaktadır. Bu sebepten TBH'nın nörodejeneratif hastalıklarla yakından bir ilişkisi bulunmaktadır.² Parkinson, epileptik nöbet, demans, Alzheimer, kranial sinir hasarı gibi önemli derecede nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir.³ TBH tüm nörodejeneratif hastalıklar için ayrı bir risk faktörü olup parkinsonizm riskini de önemli ölçüde artırmaktadır.⁴ Sekonder parkinsonizm basal gangliyon ve bağlantılarını etkileyen travmatik, toksik, enfeksiyöz, metabolik ve yapısal nedenlerin sonucu olarak ortaya çıkabilir.⁵ Sekonder parkinsonizm; tremor, bradikinezi rijidite ve postural instabilite gibi kardinal bulgulardan bir veya daha fazlası bulunan ve potansiyel nedeni tanımlanabilen bir parkinsonizm çeşitidir. Fonksiyonel yaşama geri dönüşün oldukça zor olduğu bu hastalarda, Parkinson hastalığının medikal tedavisinin yanında uygulanan rehabilitasyon yaklaşımlarının parkinsonizmin tüm motor semptomlarının iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hastaların erken dönemden itibaren eğitimi, aktif yaşamaları, fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarına katılımları fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi açısından önemlidir.⁶ İnme ve TBH tedavisi ve rehabilitasyonunun başarıya ulaşması için eşlik eden

komplikasyonların ortadan kaldırılması gerekmektedir.

İnme ve TBH sonrası gelişebilecek parkinsonizme dikkat çekmek amacıyla bu konudaki literatürler ışığında parkinsonizm rehabilitasyonunu irdelerek TBH sonrası parkinsonizm bulguları gelişen 2 hastamızı sunmayı istedik.

VAKA 1

Daha öncesinde nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan, sık konstipasyon şikayeti çeken, 37 yaşında erkek hasta, yaklaşık 10 ay önce zorlu defekasyon sonrası anlamsız konuşma, kusma ve bilinç kaybı gelişmesi üzerine acil servise getirilmiş. Glaskow koma skorunun 5 olması üzerine entübe edilmiş. Çekilen beyin MRG (manyetik rezonans görüntüleme)'da sağ talamusta korona radiataya uzanan geniş ekspansiyonlu hiperdens akut hematoma alanı, lateral ventrikül yayılımı ve üçüncü ventriküle bası görülmesi üzerine hastaya acil şartlarda eksternal ventriküler drenaj uygulanmış. Serebral anjiyografisinde anevrizma ve arteriovenöz malformasyon saptanmamış üzerine ek bir girişim düşünülmemiş ve hastaya trakeostomi ve perkutan endoskopik gastrostomi açılarak hasta yoğun bakım ünitesinde takibe alınmış. Altmış gün kadar yoğun bakım takibinde kalan hastaya bu sırada ventrikiloperitoneal şant sistemi takılmış; durumunun stabil seyretmesiyle palyatif bakım ünitesine nakledilmiş. Palyatif bakım ünitesinde kliniğimizden istenilen konsültasyon nedeniyle değerlendirilen hastanın tonusu flask, kas güçleri de tüm anahtar kaslar için 1/5 olarak değerlendirilmiş. Hastaya uygun pozisyonlama, günlük eklem hareket açıklığı egzersizlerini içeren rehabilitasyon programı düzenlenmiş ve bilateral istirahat AFO'su önerilmiş.

Hasta olay tarihinden 7 ay sonra rehabilitasyon amaçlı kliniğimize başvurduğunda genel durumu iyi-orta, bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyon orta düzeyde bozulmuştu. Sol üst ve alt ekstremitede daha belirgin olmak üzere tüm anahtar kasları 3/5 değerinde kas gücüne sahipti. Spastisite mevcut değildi. Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru 28'di. Ambulasyon durumu Fonksiyonel Ambulasyon Skalasına (FAS) göre seviye 0 idi. Hastada idrar ve gayta inkontinansı mevcuttu, mesane için daimi sonda uygu-

lanmıştı. PEG ile beslenen hastanın yutma fonksiyonu ve gag refleksi vardı, sıvı ve yarı katı gıdaları iyi tolere edebiliyor tam katı gıdalarda yutma güçlüğü çekiyordu. Yatak içi dönmesi ve desteksiz oturma dengesi olmayan hastanın postural instabilitesi, bradimimisi, yavaşlamış konuşması, bradikinezi, belirgin bilateral dişli çark fenomeni mevcuttu. Bu bulgularla parkinsonizm ön tanısı ile nöroloji kliniğine danışılan hasta sekonder parkinsonizm olarak değerlendirildi. Hastanın medikal tedavisine Levodopa 100mg + Benserazid 25mg (3x0,5 tb/ gün) ve domperidon 10mg (3x1 tb/ gün) eklendi. Bunun yanında kas güçlerini artırmaya yönelik aktif ve rezistif egzersizler, postürü daha iyi hale getirmek için postür egzersizleri, denge için denge egzersizleri çalıştırıldı, hipotansiyona yönelik tilt-table eğitimi, siyolere için yutmasını hatırlatıcı çalışmalar, ritmik uyarılar eşliğinde yürüme eğitimi verildi. PEG çıkarılıp, oral beslenmesine başlandı. Daimi sonda çekildi, mesane kontrolü istemli kontrollü hale geldi. Hastanın takiplerinde istemli harekete başlama süresi ve verilen komutu yerine getirme süresi kısaldı. Rehabilitasyona katılımı arttı. Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru birinci ayın sonunda 39'a, ambulasyon düzeyi FAS'a göre seviye 1 (2. seviye bağımlı)'e yükseldi.

VAKA 2

67 yaşında erkek hasta yaklaşık 10 ay kadar önce araç içi trafik kazası sebebiyle bilinci kapalı şekilde getirildiği acil serviste glaskow koma skoru 4 olması üzerine entübe edilmiş. Yapılan beyin BT/MR görüntülemesinde yaygın travmatik subaraknoid kanama ve kontüzyonel hemoraji alanları, subdural hemoraji zemininde minimal dens alanlar ve serebral ödem saptanmış. Yoğun bakım ünitesine interne edilen hastanın kontrol beyin tomografisinde sağ frontotemporopariyetel subdural hematoma sekonder sola şift olması üzerine acil olarak cerrahiye alınmış. Hematom boşaltılıp postoperatif yakın takip ve tedavi amaçlı beyin cerrahisi yoğun bakıma alınmış. 30 gün bilinci kapalı ve entübe şekilde yoğun bakımda takip edilen hasta vitalleri stabil, bilinci açık hale gelince palyatif servise nakledilmiş. Kliniğimizden istenilen konsültasyon sonucunda hastanın muayenesinde sol üst ekstremitede aktif hareketin olmadığı, sol alt eks-

tremitede global olarak 2/5, sağ alt ve üst ekstremitede global olarak 3/5 değerinde kas gücü olduğu saptanmış. Hastaya ekstremitelere yönelik aktif-rezistif egzersizler, sol üst ekstremiteye omuz-kol askısı ve pasif egzersizler önerilmiş. Yirmisekiz gün palyatif serviste kalan hasta, haliyle taburcu edilmiş.

Olay tarihinden 5 ay sonrasında hasta servisi-mize rehabilitasyon amaçlı yatırıldı. Muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, oryante olan hastanın sağ üst ve alt ekstremita kas güçleri 4/5 değerinde, sol üst ve alt ekstremita 3/5 değerindeydi. Boyun sağ lateral fleksiyon ve sağ rotasyon pozisyonunda durma eğilimindeydi. Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru 32 idi. Gayta ve idrar istemli kontrol-lüydü. Bağımsız ambulasyonu olmayan hasta gövdesi fleksiyon pozisyonunda, bir kişinin maksimum yardımı ile yürümekteydi. FAS'a göre seviye 1 (2. seviye bağımlı) ambulasyonu mevcuttu. Hareketlerinde yavaşlama, bradikinezi ve bradimimi gözlenen hastanın sol üst ekstremitesinde dişli çark fenomeni mevcuttu. Bu bulgularla parkinsonizm ön tanısı ile istenilen nöroloji konsültasyonu sonucunda, olay tarihinin yakın olması nedeniyle kesin bir tanıya varılamamakla birlikte 3 aylık takip sonunda semptomların sürmesi halinde antiparkinsoniyel tedaviye başlanabileceği bildirildi. Rehabilitasyon programına alınan hastaya boyun EHA ve germe egzersizleri, denge ve postür egzersizleri, yürüme egzersizleri, konuşma terapisi solunum egzersizleri ve tilt-table eğitimi eklenen hastanın birinci ay değerlendirilmesi sonrası fonksiyonel bağımsızlık ölçeği skoru 67'ye yükseldi. Ambulasyonu FAS'a göre seviye 3 (gözetime bağımlı)'e yükseldi.

TARTIŞMA - SONUÇ

Parkinsonizmin kardinal bulguları tremor, bradikinezi ve rijiditiden oluşmaktadır. Bir diğer bulgu postural instabilite olup hastalığın seyri boyunca geç açığa çıktığı için diagnostik kriter olarak sınıflandırılmamaktadır.⁷⁻¹⁰ Bu hastalardaki motor semptomların ciddiyeti ise mortalitenin bağımsız belirleyicisidir.¹¹ Sunulan bu iki hastamızın oluşan hareket bozukluklarına parkinsonizm bulguları da eklenmişti. Fizik muayene, görüntüleme ve konsültasyonlar sonucunda hastalarda (inme ve TBH) sekonder parkinsonizm bulguları tespit edildi. Medikal tedavilerinde ve nö-

rolojik rehabilitasyon programlarında travmatik beyin hasarı sonrası gelişen sekonder parkinsonizm nedeniyle düzenlemeler yapıldı. Kas gücünü arttırmaya yönelik aktif ve rezistif egzersizler, EHA egzersizleri, ritmik uyaranlar eşliğinde yürüme eğitimi, hipotansiyon için tilt-table eğitimi, siyolere için yutmasını hatırlatıcı uyaranlar, konuşma tedavileri ve iş uğraşı terapisi uygulamaları hastaların tedavisine eklendi. İki hastanın da bağımsızlığında, fonksiyonel ambulasyonunda iyileşmeler gözlemlendi.

Parkinsonizm; inme ve TBH sonrası görülen medikal sorunlardan biri olup hastanın günlük yaşamını ve rehabilitasyon sürecini olumsuz etkilemektedir. Parkinsonizm, sebebi ne olursa olsun beyin hasarlı hastaların tümünde dikkat edilmesi gereken ve hareket bozukluklarına yol açan bir durum olarak akla gelmelidir.¹² Benzer olgu sunumlarında yavaş gelişen supratentorial kronik lezyonlar ve kronik subdural hematomların parkinsonizme yol açtığı örneklenmiştir. Bununla birlikte akut intraserebral ve ekstraserebral kanamalarda hareket bozuklukları ve semptomlar parkinsonizmle daha az ilişkilendirilmiştir.¹³⁻¹⁵ Akut parkinsonizmin altında yatan mekanizma presinaptik ve postsinaptik dopaminerjik yolların hasarlanması olabilir. Turjanski ve arkadaş-

ları sağ MCA anevrizma rüptüründen 4 hafta sonrası parkinsonizm geliştiren bir vakayı sunmuşlardır.¹⁶ Başka bir çalışmada ise hiponatremi tedavisi sonrası pontin miyelinolizis gelişen hastada dopaminerjik ilaçlara cevap veren akut parkinsonizm tablosunu sunmuşlardır.¹⁷ Literatürde organofosfat zehirlenmesi sonucu 5 ayrı hastada akut sekonder parkinsonizm gelişmiş, ve eroin kullanımını takiben 2 hafta içinde simetrik akinetik rijitlik parkinsonizm vakası da bildirilmiştir.^{18,19}

Sonuç olarak, hareket bozukluklarına yaklaşıırken, parkinsonizmin eşlik edebileceği tüm durumlar için gözden geçirilmesinin ve hastalığın tedavisi önündeki en büyük engellerden birinin kaldırılması olabileceği akılda tutulmalıdır. Sekonder parkinsonizmde seçilecek uygun medikal tedavi ve rehabilitasyon ile hastaların dizabilitesinin azalabileceği, günlük yaşam aktiviteleri ve bağımsızlıklarında iyileşme gözlenebileceği gözden kaçırılmamalıdır. Erken tanı ve etkili stratejiler geliştirebilmek için özellikle travma sonrası oluşan primer ve sekonder mekanizmaların potansiyel hücre hasarına yol açtığı unutulmamalıdır.²⁰ İlerleyen süreç içerisinde hasar mekanizmasının daha da aydınlatılmasıyla bu riskleri azaltabilecek potansiyel hedefler geliştirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Galgano, M., Toshkezi, G., Qiu, X., Russell, T., Chin, L., & Zhao, L.-R. (2017). Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplantation*, 26(7), 1118–1130.
2. Impellizzeri D, Campolo M, Bruschetta G, et al. Traumatic Brain Injury Leads to Development of Parkinson's Disease Related Pathology in Mice. *Front Neurosci*. 2016;10:458. Published 2016 Oct 13. doi:10.3389/fnins.2016.00458.
3. Meghan O. Blaya, Joseph M. Wasserman, Andrew A. Pieper, Thomas J. Sick, Helen M. Bramlett, W. Dalton Dietrich, Neurotherapeutic capacity of P7C3 agents for the treatment of Traumatic Brain Injury, *Neuropharmacology*, Volume 145, Part B, 2019.
4. Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Goldman, S., Tanner, C. M. and Yaffe, K. (2015), Traumatic brain injury in later life increases risk for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 77: 987-995.
5. Parkinsonism, Movement Disorders in Childhood, Harvey S. Singer, Jonathan W. Mink, Donald L. Gilbert, Joseph Jankovic, Elsevier 2010. .
6. Borriore P, Tranchita E, Sansone P, Parisi A. Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation. *World J Methodol*. 2014;4(3):133–143. Published 2014 Sep 26. doi:10.5662/wjm.v4.i3.133. .
7. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181.
9. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992; 7:2.
10. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53:245.
11. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75:1270.
12. Janice C. Wong & Lili-Naz Hazrati (2013) Parkinson's disease, parkinsonism, and traumatic brain injury, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 50:4-5, 103-106.
13. Leenders KL, Findley LJ, Cleaves L. PET before and after surgery for tumor-induced parkinsonism. *Neurology* 1986;36: 1074-1078.
14. Nicholson AN, Turner EA. Parkinsonism produced by parasagittal meningiomas. *J Neurosurg* 1964;21: 104-113.

-
15. Hageman ATM, Horstink MWIM. Parkinsonism due to a SUBdural hematoma. *Mov Disord* 1994;9: 107-108. .
16. Turjanski, N. , Pentland, B. , Lees, A. J. and Brooks, D. J. (1997), Parkinsonism associated with acute intracranial hematomas: An [18F]dopa positron-emission tomography study. *Mov. Disord.*, 12: 1035-1038. doi:10.1002/mds.870120630.
17. John TM, Jacob CN, Xavier J, Kondanath S, Ittycheria CC, Jayaprakash R. A case of acute onset parkinsonism. *Qatar Med J.* 2013;2013(2):29–32. Published 2013 Dec 23. doi:10.5339/qmj.2013.12.
18. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication Five cases. Mohit H. Bhatt, Mikhail A. Elias, Ami K. Mankodi *Neurology* Apr 1999, 52 (7) 1467
19. Acute parkinsonism with corresponding lesions in the basal ganglia after heroin abuse Walter Mätzler, Thomas Nägele, Thomas Gasser, Rejko Krüger *Neurology* Feb 2007, 68 (6) 414;
20. Cruz-Haces M, Tang J, Acosta G, Fernandez J, Shi R. Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener.* 2017;6:20. Published 2017 Jul 11. doi:10.1186/s40035-017-0088-2.

ARTICLE IN PRESS