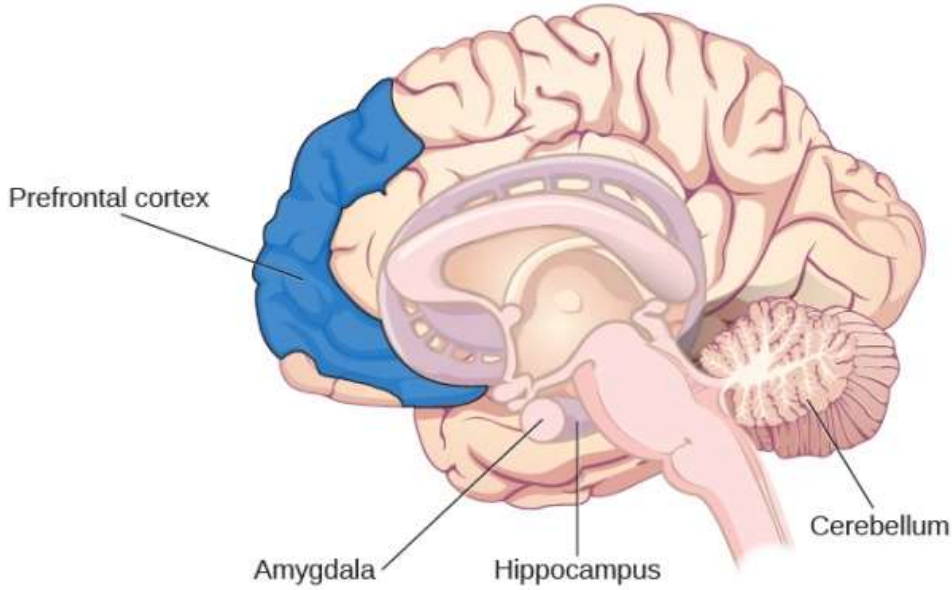


BEYİN ve DMD

DMD Aileleri Derneği, Ocak 2021

1. GİRİŞ

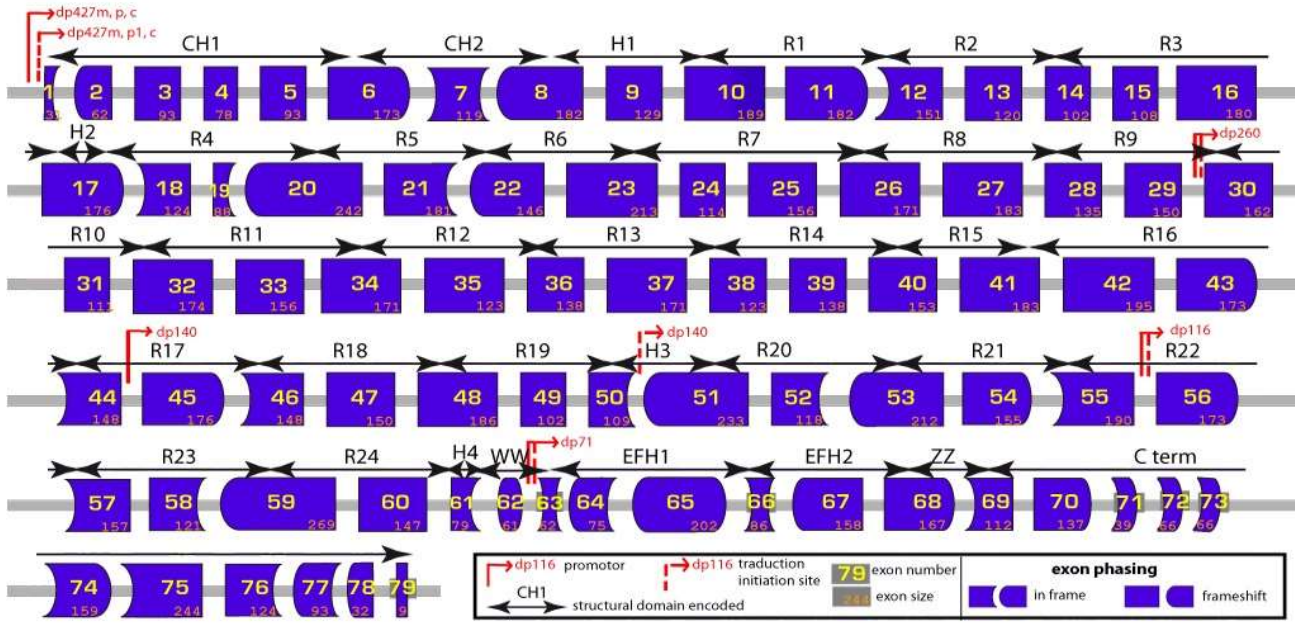
Duchenne musküler distrofisi (DMD), distrofin proteini eksikliğine bağlı olarak kas zayıflığına ve yıkımına neden olan genetik geçişli ve ilerleyici bir hastalıktır. Distrofin geninde gerçekleşen bir mutasyon sonucu, kasların bütünlüğünü sağlamakla görevli olan distrofin proteini sentezlenemez ve kaslar zayıflamaya başlar. Kasların bu şekilde zayıflaması ile hastalık, 3 yaş civarında hareketlerde zorlanma ile belirti veren, 10'lu yaşlarda yürüme kaybı ile devam eden, 18 - 20 yaşlarında kalp ve solunum problemlerinin artması nedeniyle yaşamı tehdit eden bir seyirde ilerler. DMD'li hastalarda her zaman ilk dikkati çeken fiziksel aksaklıklar olsa da distrofin eksikliği beyin fonksiyonlarını da etkiler.



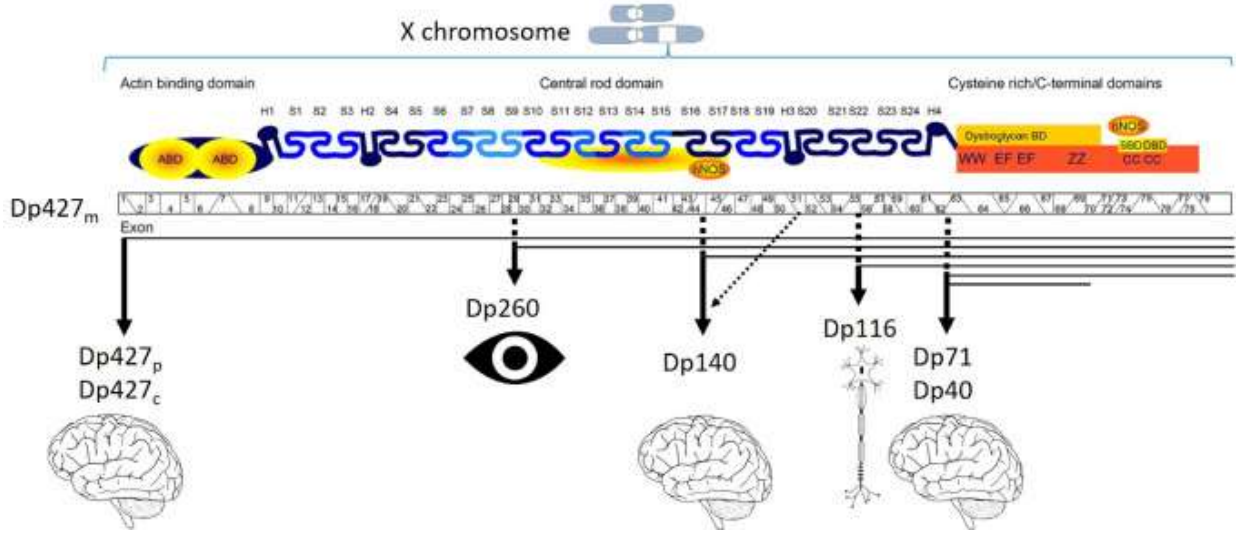
Distrofin proteini, çeşitli dokular ve iskelet kası dışında, beynin hipokamp ve amigdala adı verilen dış tabakasının bölümlerinde ve beynin arkasındaki serebellumda bulunur. Bu yazıda, distrofinin yokluğunun veya bozulmasının CNS (Central Nerve System / Merkezi Sinir Sistemi) üzerindeki etkisi, yol açtığı gelişimsel bozukluklar ve bunlarla ilgili alınabilecek önlemlerden bahsedilecektir.

2. DMD'NİN BEYİN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

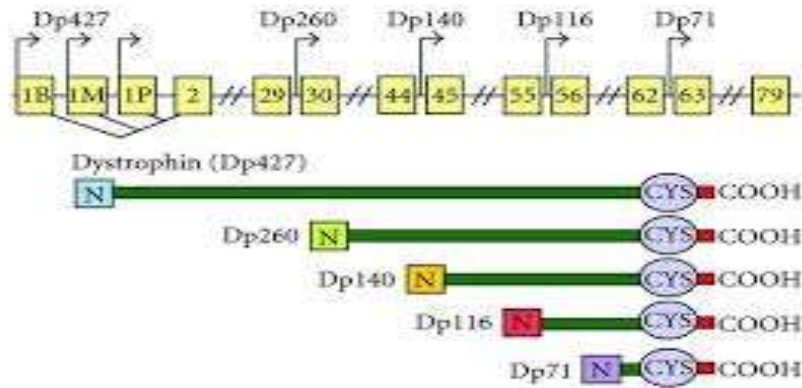
İnsanın DNA'sı kromozomlardan ve genlerden oluşur. Her gen, farklı bir protein yapmak için talimatlar içerir ve bu proteinler vücudun yapı taşlarıdır. Distrofin geni, içerdiği 79 ekzon ile insandaki en uzun genlerdendir. Vücudun farklı bölgelerinde, farklı şekillerde çalışır ve birbirinden biraz farklı protein formları oluşturabilir. Bu farklı formlara izoform denir. Hücelere hangi izoformların oluşturulacağını söyleyen talimatlar intronlarda ve genin başlangıcındaki ve sonundaki DNA kodunda yer alır (Muntoni et al. 2003).



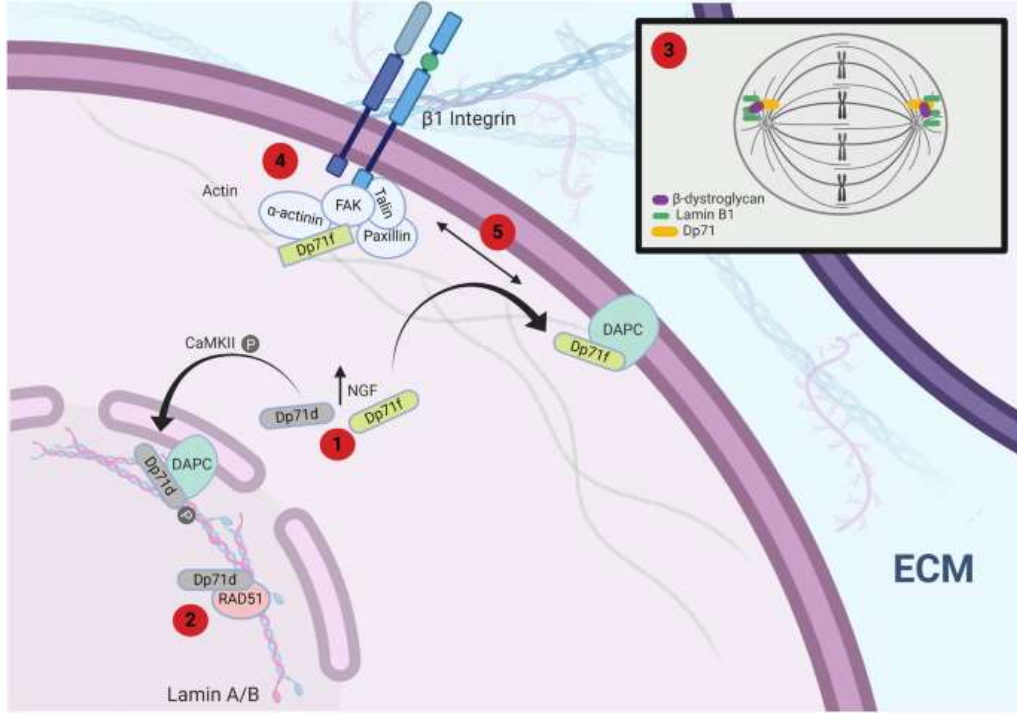
Bu izoformlara, kiloDalton (moleküler boyutun bir ölçüsü) ile ölçülebilen, boyutuna göre karşılıklı olarak gelen bir sayı verilir. Kasta bulunan en büyük tam uzunluktaki distrofine Dp427m ('m' kas içindir) adı verilir. Aynı büyüklükte iki protein de beyinde üretilebilir, bunlar DP427c ('c' korteks içindir - beyin dış tabakasıdır) ve Dp427p'dir ('p' Purkinje içindir - beyindeki beyincik olarak adlandırılan bir hücre türü) (Aartsma-Rus et al. 2006). Ayrıca beyin, göz, sinirler, böbrekler ve karaciğer dahil olmak üzere vücudun organlarında küçük distrofin izoformları da üretilir. Daha kısa olan Dp260 ve Dp116 izoformları, birincil olarak sırasıyla retina ve periferik sinirde bulunur. Dp140 izoformunun ekspresyon bölgeleri ve ekleme varyantları hakkında çok sınırlı bilgi vardır. 3,5 aylık bir fetüs ve 60 yaşındaki bir beyin üzerinde yapılan bir çalışmada, Dp140 izoformunun ağırlıklı olarak fetal yaşam evrelerinde oluşturulduğunu ifade edilir. Son olarak, Dp71 izoformu merkezi sinir sisteminde (CNS) daha yüksek seviyelerdedir (Doorenweerd ve Mahfouz, 2017).



DMD'de distrofin genindeki mutasyonun yeri, bu küçük proteinlerden hangisinin tutulduğunu veya kaybolduğunu belirler. Mutasyon genin başlangıcına yakınsa (ekzon 1'e daha yakın), en büyük protein (Dp427) kaybedilecek, ancak daha küçük izoformlar yine de ilgili organlarında yapılabilecektir. Bununla birlikte, mutasyon genin sonuna doğru ise, daha küçük formların tamamı veya neredeyse tamamı da kaybolacaktır (Maresh ve Muntoni, 2017). DMD'li tüm erkek çocukların öğrenme ve davranış güçlükleri yaşama riski yüksektir, ancak beyin izoformlarının çoğunun veya tamamının kaybolmasına neden olan mutasyon olanlar için, öğrenme güçlüğü olasılık riski özellikle artmıştır. Mesela, Dp140 izoformlarından yoksun hastalar, korunmuş Dp140'a göre tüm nöropsikolojik testlerde (genel bilişsel yetenekler, sözel bellek, dikkat ve yürütücü işlevler) daha kötü performans gösterdi. Etkilenen izoformlar ile bilişsel gelişim arasındaki ilişki, sadece Dp427'yi kaçıran hastalara kıyasla Dp140'ı kaçıran hastalarda nörogelişimsel bozuklukların daha yüksek seviye ile desteklenmektedir. Bu grup ayrımı, gelişimsel bölümlerle değerlendirildiği gibi dört yaşın altında bile tespit edilebiliyordu. Son olarak, görüntüleme, Dp140'ı kaçıran hastalarda daha derin olan, aynı yaşta uygun sağlıklı kontrollere kıyasla gri madde hacminin azaldığını ve beyaz cevher mikro yapısının değiştiğini göstermiştir (Ricotti, V. et al. 2015) .



İzoformların en küçüğü olan Dp71, birçok organda bulunuyor fakat beyinde bulunan ana distrofin türüdür. Tam uzunluktaki distrofinin iskelet kasında yaptığı gibi, Dp71 beyindeki distrofin ile ilişkili protein komplekslerinde lokalize olur. Ancak iskelet kasının aksine; beyinde, Dp71, farklı hücre altı lokalizasyonları ve çeşitli hücresel fonksiyonlara sahip birçok izoformu üretmek için alternatif olarak birleştirilir. Bunlar arasında nöronal farklılaşma, adezyon, hücre bölünmesi ve uyarıcı sinaps organizasyonu ile nükleer iskele ve DNA onarımı gibi nükleer fonksiyonlar bulunur (Naidoo and Anthony, 2019).



Dp140 izoformu gibi, Dp71 de doğumdan önce oluşmaktadır ve bunun yanı sıra beyin ile vücudun geri kalanı arasındaki kan-beyin bariyeri olarak bilinen koruyucu bariyerin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. (Doorenweerd et al. 2014). Dp71 ayrıca beyindeki sinir hücrelerine su ve diğer maddelerin girip çıkmasını sağlayan proteinlerle etkileşime girer (Perroner and Vaillend, 2010).

Bunu ele alarak, bu özenle dengelenmiş sistemler bozulursa, beynin sinir hücrelerinin düzgün çalışmalarını bozacağını tahmin edebiliriz. Ekzon 63'ten sonra, Dp71 ekspresyonunun sonlandırılmasıyla sonuçlanan, DMD mutasyonu olan tüm hastaların en şiddetli etkilenenler olduğu görülmektedir. 63 ekzonundan sonra bulunan mutasyonlar nadirdir ve Dp71'in yanı sıra diğer tüm beyin DMD gen ürünlerini de etkiler. Bugüne kadar bildirilen Dp71 ekspresyonunu bozan mutasyonları olan tüm bireylerin ciddi zihinsel bozukluğu olduğu, hatta otizm gibi beyin komorbiditelerinin Duchenne tanısından önce geldiği bilinmektedir (Ricotti, 1999).

Farklı mutasyonlara sahip olan 81 DMD ve BMD hastası üzerinde Ricotti ve arkadaşları tarafından yapılan büyük bir çalışmada, mutasyonlar sadece tam uzunluktaki distrofini etkilediğinde hastaların %15'inde zihinsel engel görülürken, Dp71'i etkileyen mutasyonları olan bireylerin %64'ünün zihinsel engele sahip olduğunu, buna karşılık Dp260, Dp140 ve Dp116'yı etkileyen mutasyonlarında bu oranın %25 olduğunu bildirdiler. Dp71 bozucu mutasyonlara sahip grup aynı zamanda en ciddi şekilde etkilenen çalışma belleğine ve en yüksek Sosyal İletişim Bozukluğu Kontrol Listesi (SCDC) puanına sahipti. Şiddetli zihinsel engelli bir DMD bireyin otopsi raporu, prefrontal korteksin bir çok katmanında olağandışı çok odaklı küçük nodüller bulunan atrofik bir beyin ortaya çıkardı. Nodüller astrositik kökenliydi ve erken beyin gelişimi sırasındaki değişikliklerin bir sonucu olduğuna inanılıyordu. Diğer çalışmalar da DMD grupların arasında beyin atrofisi olduğunu bildirmiştir (Yoshioka et al. 2020).

Özetle, distrofin geni, sadece kas iskeletinde olmayıp aynı zamanda beyinde farklı şekillerde hareket eden birçok farklı distrofin izoformu oluşturmaktadır ve bu izoformların hangilerin kaydedildiği ve hangilerinin kaybolduğu, mutasyonun DMD geninde nerede olduğuna bağlıdır. Özellikle genin sonuna doğru mutasyonu olan erkek çocuklar, beyinde daha yapısal değişiklikler ve daha yüksek bilişsel işlev bozukluğu yaşama eğilimindedirler; bu da demek oluyor ki, küçük izoformun tam uzunluktaki proteine göre daha önemli rol oynamaktadır.

3. DMD'LİLERDE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Distrofin yokluğundan etkilenen Merkezi Sinir Sistemi çeşitli gelişimsel bozuklukların oluşmasına sebep olmaktadır. DMD'li çoğu birey zihinsel engelli olmamakla birlikte, bilişsel bozulma riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Davranışsal araştırmalar, DMD erkek çocuklarının bilişsel bir bozukluğa ve daha düşük bir IQ'ya (ortalama 85) sahip olduğunu göstermiştir. Tam Ölçekli Zeka testi (FSIQ) sürekli olarak normal popülasyon ortalamasının altında rapor edilir ve Duchenne gruptaki zihinsel engellilik seviyeleri yaklaşık %19 ile %35 arasında değişir. Duchenne'li hastalarda genel popülasyona kıyasla epilepside bildirilen bir artış vardır ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) gibi beyinle ilişkili diğer sorunlar da görülür. Depresyon, Anksiyete (aşırı tepki, odaklanmamış bir huzursuzluk ve endişe hissi) ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)'si olan hastaların yaklaşık üçte birinde genel pediatrik popülasyona göre daha yüksek prevalansa sahip içselleştirme bozuklukları bildirilmiştir. Dışsallaştırma sorunları DMD hastalarının %15'inde ebeveyn raporları aracılığıyla bildirilmiştir ve diğer çalışmalar, DMD grupların %32'sine kadar bir DEHB tanısı ortaya koymaktadır (Naidoo and Anthony, 2019). Ayrıca retrospektif

incelemeleri ve ebeveyn raporlarından, DMD'li çocukların yüzde 3 ila 19'unun otizm spektrum bozukluğuna sahip olabileceğini göstermiştir.

Comorbidity	Approximate prevalence (%)
Intellectual disability	19–35
Epilepsy	2–12
Autism	20
Internalising problems	24–34
Depression	17–27
Anxiety	24–29
OCD	5–14
Externalising problems	15
ADHD	12–32
Reading disability	40–50

Ricotti'nin çalışmasında, erkek çocukların öte birinden fazlası en az iki nörolojik durumla başvurulduğu ve Battini ve arkadaşları zihinsel yetersizliği olmayan hastalarda bile bilişsel bozukluğun belirgin olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde ilerleyen bozukluk olan Spinal Musküler Atrofisi (SMA) olan bireyler, DMD için tanımlanan okuma ve öğrenme güçlüklerini göstermezler, bu da DMD'deki bilişsel bozukluğun motor engelliliğe bağlı olmadığını düşündürür (Naidoo ve Anthony, 2019). Bir ocuğun beyinle ilgili bir bozukluğu varsa, başka bir hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir, bu da farklı semptomların örtüşmesini gösterir. Araştırmalar, erkek çocukların öte birinden fazlasının bu sorunlardan hiçbirine sahip olmadığını (yüzde 37), yaklaşık dörtte birinin (yüzde 26) bir beyin sorununa sahip olduğunu ve geri kalan yüzde 37'nin bu sorunlardan iki veya daha fazlasına sahip olduğunu buldu (Ricotti et al. 2016).

Çalışma belleği (Working Memory), bize verilen bilgiyi akılda tutarak ve aynı anda o bilgiyi kullanarak bir görevi yerine getirmemizi sağlayan zihin işlevidir. DMD'li çocukların kısa süreli çalışma belleğinde (rneğin öykü hatırlama, dizi aralığı ve işitsel anlama) bozukluklar olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Yüksek oranda okuma güçlüğü (disleksi), yazma (disgrafi) sorunu ve konuşma gecikmesi ile birlikte matematik beceri (diskalkuli) sorunları da görülür. Bu eksiklikler genellikle akademik başarıyı etkiler.

Çalışma belleği

- İşlevi
 - Zihnin çalışma alanıdır
 - Bilginin bilinçli ve aktif işlenmesini sağlar
- Kapasitesi
 - Sınırlı 7 +/- 2
- Süre
 - Kısa (~30s)
- Bilinçli düşüncenin akışı
 - Büyük miktarda bilgi akışı sözkonusudur

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), otizm, depresyon, anksiyete, kısa süreli çalışma belleğindeki bozukluklarının sonucu olan okuma güçlüğü (disleksi), yazma (disgrafi) sorunu, konuşma gecikmesi ve matematik beceri (diskalkuli) sorunları, çeşitli araştırma yollarıyla tespit edilmektedir. Çalışma belleğindeki sorunları tespiti için Sayı Dizileri Testi (Digit Span Test) yapılır; bir dizi sözlü veya ters sırayla dinlemeleri ve tekrarlamaları istendiğinde, DMD'li çocuklar, kardeşlerine veya diğer nöromusküler bozukluklar olan çocuklara kıyasla yaşlarına göre beklenenden daha kötü performans gösterirler.

İnsanlarda, tekrarlanan hareketler bir süre sonra beyin tarafından düşünülmezsizin omurilik tarafından otomatik olarak yönetilirken, DMD'lilerde bu kısımda, zayıf olan çalışma bellek yüzünden sorunlar görülür. İşleyen bellek ile ilgili bu zorluğun, karmaşık dil anlama zorluklarından ayrı olarak anlaşılması zordur, çünkü her iki görevde de sözlü bilgiye katılma, onu işleme ve sonra doğru yanıt verme becerisi gereklidir. Gerçek hayatta da sözlü talimatlara çocuk yanıt vermiyor veya doğru yanıt vermiyor olarak ortaya çıkar ve bu da 'denemiyor', 'umursamıyor' veya 'dinlemiyor' görüntüsü verebilir. Halbuki bu çocukların sınırlı depolama alanı vardır, öyle ki, tek tek parçaları anlayabildikleri halde, uzun ifadeler anlamayabilirler. DMD'li çocuklar genelleştirilmiş bir dil kapasitesi eksikliğine sahip değillerdir. Kısa, adım adım sözlü talimatlar ve açık ifadeler kullanılması iletişim sorunlarının önlenmesine yardımcı olabilecek basit bir müdahale olabilir. Ayrıca tekrar eden ifadeler ve açıklamalar da etkili bir yol olabilir (Hinton, 2018).

Okumada ise harflerin arka arkaya dizip ve fonetik bir vurgu ile okumak hızlı bir düşünsel süreç olduğundan bununla ilgili sorun yaşayan çocuğun tedavisi için doktor, aile ve okul arasında işbirliğine ihtiyaç vardır. Yazmadaki sorunların sadece çalışma bellek ile ilişkili olmayıp el ve parmak gücünün yetersizliğinden de kaynaklanabilir. Bu nedenle, çocuklarda ince motor becerisi geliştiren aktivitelere erkenden başlanmalıdır.

DMD'deki davranışsal ve nörogelişimsel bozuklukların genişliği acil tedavi ve terapötik müdahaleyi garanti eden bir "DMD nöropsikiyatrik sendromunun" varlığını ortaya koymaktadır. Genellikle bilişsel eksikliklerle ilişkili olan bu çocukların psikolojik destek ve gerekli görülürse duyu bütünleme terapilerin alınması olumlu etki yapar. Uzman onayı ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ilaçları, anksiyete ve depresyon ilaçları da kullanılmaktadır.

DMD'li bireyde büyüdükçe depresif belirtilerin sahip olma riski de artmaktadır. Bu durumda, ebeveynler ve öğretmenler ona hastadan çok çocuk muamelesi yaparak, karşılaştığı zorluklar konusunda açık olarak, sosyal imkanlarını en üst düzeye çıkararak, zevk aldığı etkinliklere katılarak ve güçlü yönlerini vurgulayarak, bu çocuklardaki depresyon riskini en aza indirebilirler. Aslında, DMD'li çocuklar arasında dayanıklılığa bakan araştırmalar, daha iyi sosyal ağlara sahip olan ve daha fazla faaliyete katılanların depressif belirtilere sahip olma olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir (Fee ve Hinton, 2011). Yani bu çocuğun hayatında neyin ilgisini çektiğine, neyin doğru gittiğine odaklanarak evde destekleyici bir atmosfer sağlamak önemlidir.

4. EKZON ATLAMA ÇALIŞMALARININ BİLİŞSEL YÖNDEN ETKİSİ

Distrofin genindeki mutasyondan kaynaklanan bozuklukların sadece kas iskeletinde değil aynı zamanda beyinde de olumsuz etki yaratabildiğinden bahsettik. Ekzon atlama çalışmaları, mutasyonlu veya komşu ekzonların çıkarılması sonucu, tam uzunlukta proteinden daha kısa olmasına rağmen hala önemli fonksiyonları sürdürebilen nitelikte distrofin oluşturmayı amaçlar.

İnsanlarda halihazırda kullanılmakta olan ekzon atlama terapileri, kan-beyin bariyerini geçemedikleri için beyni hedefleyemezler. Bu nedenle, insan beyinde etkili olup olmayacaklarını bilinmemektedir (Maresh ve Muntoni, 2018). Fakat bu tedavide kullanılan mevcut çıplak AON'lar kalbe girmese veya kan-beyin bariyerini önemli ölçüde geçmese de, daha gelişkin molekül olan tcDNA-AON'ların sistemik dağıtımının iskelet kaslarında, kalpte ve daha az oranda beyinde distrofinin yüksek derecede kurtarılmasını sağladığı görülmüştür. Sonuçlar, ilk kez, DMD model farelerde kardiyo-solunum fonksiyonlarında fizyolojik bir iyileşme ve davranış özelliklerinde bir düzeltme olduğunu göstermektedir. Bu, tcDNA-AON kimyasını özellikle DMD ve diğer nöromusküler bozuklukları olan veya tüm vücut tedavisi gerektiren ekzon atlama terapi için uygun olan hastalara gelecekteki potansiyel bir tedavi olabilir (Goyenvalle et al.2015). Tedavi olmaksızın bu fareler, insanlardaki benzer problemlerle karşılaştırabileceğimiz çeşitli davranışlar sergiler. Bunlar değişken sosyal davranış ve korkuya abartılı bir tepkiyi içerir. Tüm fareler tehdit altında hissettiklerinde 'donar', ancak DMD'li farelerde bu yanıt normalden çok daha uzun sürer. Genç farelere ekzon atlama terapisi

verildiğinde, bu anormal donma tepkisi birkaç haftalık tedaviden sonra tamamen normale döndü (Goyenvalle et al.2015).

Fakat gelecekteki bütün bu klinik çalışmalar gözle görülür sonuç verene kadar DMD'li çocuklarda bulunan öğrenme ve davranış sorunların erken teşhis edilerek uygun müdahaleler ve tedaviler ile tümü ele alınabilir ve iyileştirme yoluna koyulabilir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak, DMD hastası çocuklarda distrofin genindeki mutasyon sonucu kaslar için gerekli protein üretilmez. Bu proteinin yokluğu sadece iskelet kaslarını değil, aynı zamanda beyni de etkilemektedir. Distrofin eksikliği sonucu DMD'lilerin beyin yapısında ve işlevinde sağlıklı bireylere kıyasla değişiklikler olduğu gösterilmektedir. Beyin yapısının değişikliğinde distrofinde bulunan izoformlar önemli rol oynar. Mutasyonun bulunduğu yere bağlı olarak bu izoformların hangilerinin işlevine devam ettiği, hangilerinin işlevini kaybettiği belirlenir. Mutasyon, distrofin geninin ilk kısımlarındayken sadece uzun distrofin izoformunda kayıp yaşanır. Mutasyon genin sonlarına doğru gerçekleşirse, kendinden daha uzunlar dahil olmak üzere kısa distrofin izoformları da kaybedilir. Beyinde ne kadar çok distrofin izoformu kaybedilirse, bilişsel işlev bozukluğu da o kadar artar, olası öğrenme ve davranış sorunları daha sık görülür. DMD'li çocuklarda IQ testlerinde performans dağılımı daha düşüktür ve %30'unun IQ'su 70'in altındadır. Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), otizm, depresyon, anksiyete, zayıf kısa süreli çalışma belleği DMD'li çocuklarda en çok görülen gelişimsel bozukluklardır. Bu alanlarda sorun görüyorsanız, büyüyünce düzelir veya atlatır diye düşünerek beklemeye geçmeyiniz. Ne kadar erken destek alınırsa gelişim o kadar rahat sağlanabilir.

6. REFERANSLAR

- Aartsma-Rus PhD, A., Van Deutekom PhD, J., Fokkema BSc, I., Van Ommen PhD, G., Den Dunnen PhD, J. (2006) 'Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule' <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.20586>
- Goyenvalle , A., Griffith , G., Babbs , A., Samir El Andaloussi , S., Ezzat , K., Avril , A., Branislav Dugovic , B., Chaussonot , R., Ferry, A., Voit , T., Amthor , H., Claudia Bühr , C., Schürch , S., A Wood , M., Davies , K., Vaillend , C., Christian Leumann , C., Garcia, L. (2015) 'Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon-skipping tricyclo-DNA oligomers' <https://www.nature.com/articles/nm.3765>
- Doorenweerd, N., Mahfouz, A., Putten, M., Kaliyaperumal, R., Hoen, P., Hendriksen, J., Aartsma-Rus, A., Verschuuren, N., Niks, J., Reinders, M., Kan, H., and Lelieveldt, B. (2017) 'Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy' <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626779/>
- Fee, R., Hinton, V. (2011) 'Resilience in Children Diagnosed With a Chronic Neuromuscular Disorder' https://journals.lww.com/jrnldb/Abstract/2011/11000/Resilience_in_Children_Diagnosed_With_a_Chronic.3.aspx
- Hinton, V. (2017) 'What are the Learning and behavior risks in DMD?' A Guide to Duchenne Muscular Dystrophy: Information and Advice for Teachers and Parents, 42-60.
- Maresh, K., and Muntoni, F. (2017) 'Why some children with DMD have learning and behaviour difficulties' A Guide to Duchenne Muscular Dystrophy: Information and Advice for Teachers and Parents, 22-42.
- Muntoni, F., Torelli, S., Ferlini, A. (2003) 'Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes.' [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(03\)00585-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(03)00585-4/fulltext)
- Naidoo, M., ve Anthony, K. (2019) 'Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy' <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060961/>
- Ricotti, V. (1999) 'Ocular and neurodevelopmental features of Duchenne muscular dystrophy: a signature of dystrophin function in the central nervous system' https://www.researchgate.net/publication/278794051_Ocular_and_neurodevelopmental_features_of_Duchenne_muscular_dystrophy_a_signature_of_dystrophin_function_in_the_central_nervous_system
- Ricotti, V., Mandy, W., Scoto, M., Pane, M., Deconinck, N., Messina, S., Mercuri, E., Skuse, D., Muntoni, F. (2016) 'Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations' <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dmcn.12922>
- Yoshioka M, Okuno T, Honda Y, Nakano Y (1980) 'Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy'. Arch Dis Child 55:589-594