

VU Research Portal

A Slow Progressive MPTP Marmoset Model for Idiopathic Parkinson's Disease

Franke, S.K.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Franke, S. K. (2016). *A Slow Progressive MPTP Marmoset Model for Idiopathic Parkinson's Disease: Behaviour, Pathology and Proteomics*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

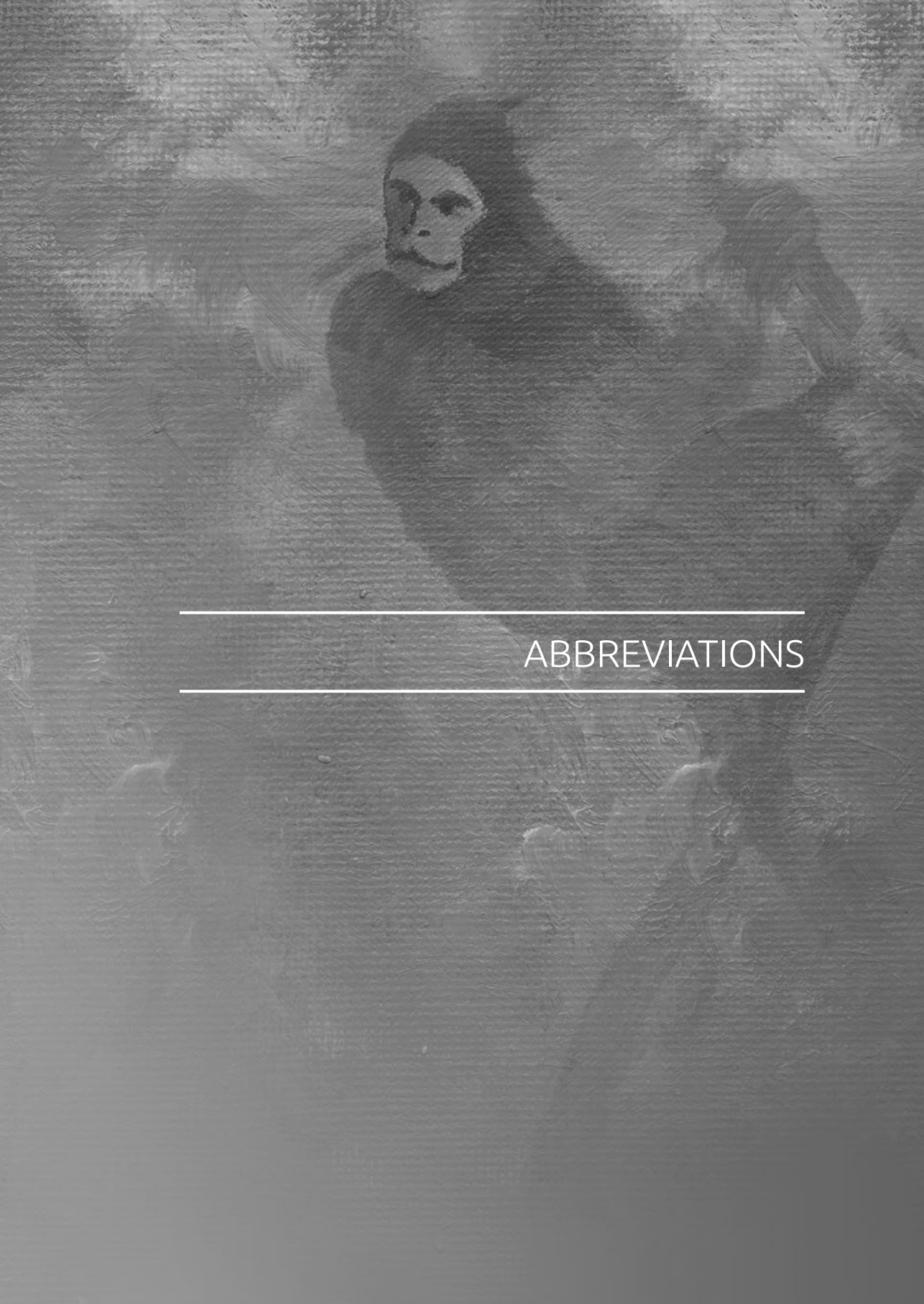
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



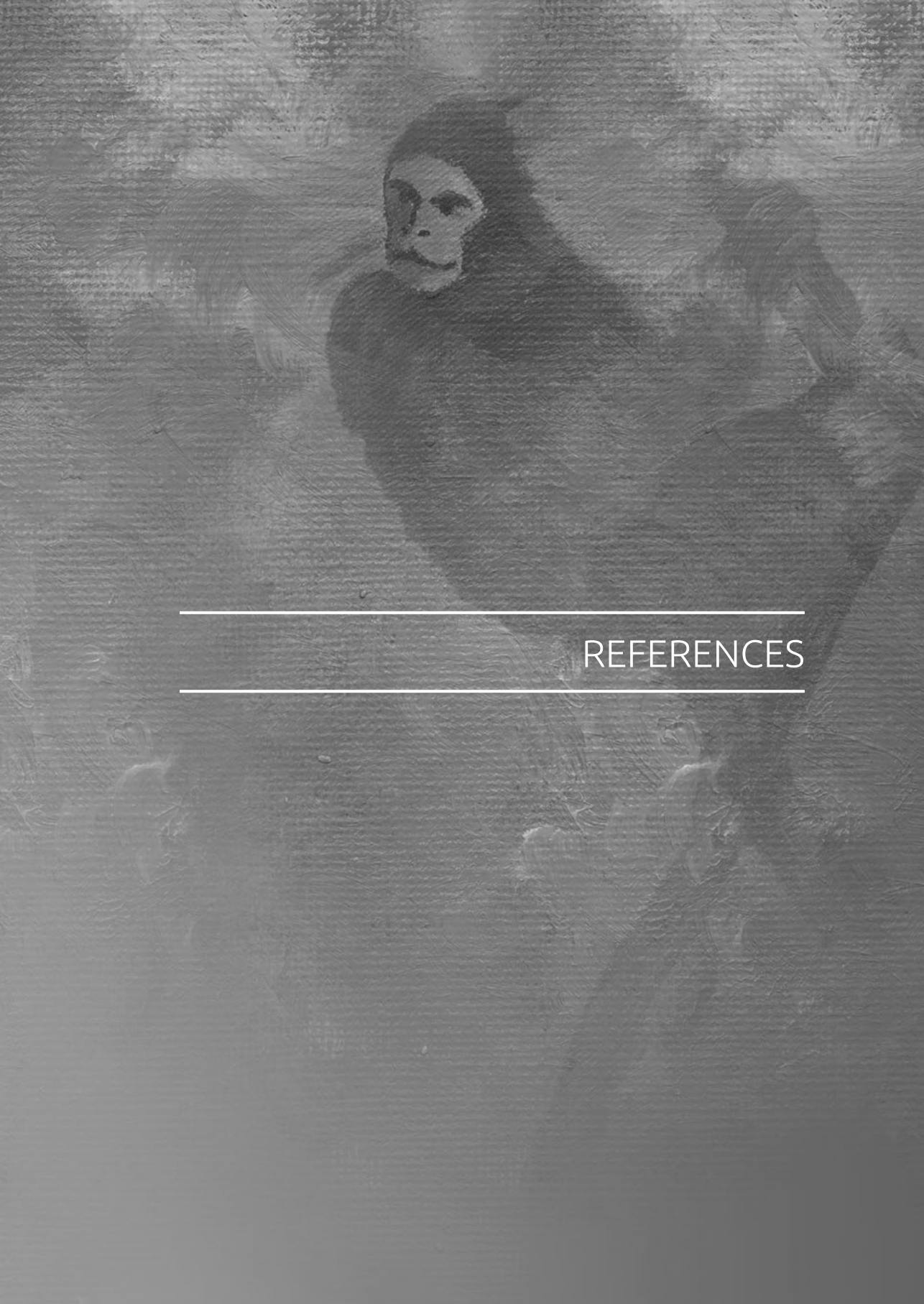
ABBREVIATIONS

ABBREVIATIONS

| Abbreviations | Explanation |
|----------------------|---|
| 5-HIAA | 5-hydroxyindole-3-acetic acid |
| 5-HT | Serotonin |
| 6-OHDA | 6-Hydroxydopamine |
| BPRC | Biomedical Primate Research Centre |
| CN | Caudate nucleus |
| CNS | Central nervous system |
| COMT | Catechol-O-methyl transferase |
| CoV | Coefficient of Variation |
| CS | Clinical score |
| DA | Dopamine |
| DAT | Dopamine transporter |
| DBS | Deep brain stimulation |
| DDA | Data dependent acquisition |
| DOPAC | 3,4-dihydroxyphenylacetic acid |
| FASP | Filter aided sample preparation |
| FASP/SWATH | Filter aided sample preparation combined with sequential window acquisition of all theoretical fragment-ion spectra |
| FDR | False discovery rate |
| GO | Gene Ontology |
| HEC | Hand eye coordination |
| HPLC | High pressure liquid chromatography |
| HPLC-ECD | High pressure liquid chromatography coupled to electro chemical detection |
| HR | High responders |
| HTT | Human threat test |
| HVA | Homovanillic acid |
| IGD | In-gel digestion |
| IGD/DDA | In-gel digestion followed by data dependant acquisition |
| L-Dopa | L-dihydroxy-phenylalanine |
| LC | Liquid chromatography |
| LFQ | Label free quantification |
| LPS | Lipopolysaccharide |
| LR | Low responders |
| MAO-B | Monoamine oxidase-B |
| MPTP | 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine |
| MS | Mass spectrometer |
| NA | Noradrenalin |
| PD | Parkinson's disease |
| PSI | Z-Ile- Glu(OBut)-Ala-Leu-al |
| RBD | REM-sleep behaviour disorder |
| ROS | Reactive oxygen species |
| SAM | Significance Analysis of Microarrays |

ABBREVIATIONS

| | |
|-------|---|
| SEM | Standard error of the mean |
| SN | Substantia nigra |
| SWATH | Sequential window acquisition of all theoretical fragment-ion spectra |
| TH | Tyrosine hydroxylase |
| UPS | Ubiquitin proteasome system |



REFERENCES

REFERENCES

1. Abou-Sleiman PM, Muqit MMK, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 7: 207-19, 2006.
2. Alafuzoff I, Parkkinen L. Staged pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 20, Supplement 1: S57-S61, 2014.
3. Albanese A, Granata R, Gregori B, Piccardi MP, Colosimo C, Tonali P. Chronic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine to monkeys: behavioural, morphological and biochemical correlates. *Neuroscience* 55: 823-32, 1993.
4. Alberio T, Fasano M. Proteomics in Parkinson's disease: An unbiased approach towards peripheral biomarkers and new therapies. *Journal of Biotechnology* 156: 325-337, 2011.
5. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology* 215: 403-410, 1990.
6. Amor S, Peferoen LA, Vogel DY, Breur M, van der Valk P, Baker D, van Noort JM. Inflammation in neurodegenerative diseases - an update. *Immunology* 142: 151-66, 2014.
7. Arike L, Valgepea K, Peil L, Nahku R, Adamberg K, Vilu R. Comparison and applications of label-free absolute proteome quantification methods on Escherichia coli. *Journal of Proteomics* 75: 5437-5448, 2012.
8. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits* 7: 152, 2013.
9. Bardou I, Kaercher RM, Brothers HM, Hopp SC, Royer S, Wenk GL. Age and duration of inflammatory environment differentially affect the neuroimmune response and catecholaminergic neurons in the midbrain and brainstem. *Neurobiol Aging* 35: 1065-73, 2014.
10. Bezdard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends in Neurosciences* 26: 215-221, 2003.
11. Box GEP, Draper NR. *Empirical model-building and response surfaces* New York: Wiley; 1987. xiv, 669 p. p.

REFERENCES

12. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24: 197-211, 2003.
13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-54, 1976.
14. Bruderer R, Bernhardt OM, Gandhi T, Miladinović SM, Cheng L-Y, Messner S, Ehrenberger T, Zanotelli V, Butscheid Y, Escher C, Vitek O, Rinner O, Reiter L. Extending the Limits of Quantitative Proteome Profiling with Data-Independent Acquisition and Application to Acetaminophen-Treated Three-Dimensional Liver Microtissues. *Molecular & Cellular Proteomics* 14: 1400-1410, 2015.
15. Burga A, Lehner B. Predicting phenotypic variation from genotypes, phenotypes and a combination of the two. *Current Opinion in Biotechnology* 24: 803-809, 2013.
16. Butterfield DA, Gu L, Domenico FD, Robinson RAS. Mass spectrometry and redox proteomics: Applications in disease. *Mass Spectrometry Reviews* 33: 277-301, 2014.
17. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci* 17: 1022-1030, 2014.
18. Caudle WM, Bammler TK, Lin Y, Pan S, Zhang J. Using 'omics' to define pathogenesis and biomarkers of Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics* 10: 925-942, 2010.
19. Caudle WM, Zhang J. Glutamate, excitotoxicity, and programmed cell death in parkinson disease. *Experimental Neurology* 220: 230-233, 2009.
20. Cerovic M, d'Isa R, Tonini R, Brambilla R. Molecular and cellular mechanisms of dopamine-mediated behavioral plasticity in the striatum. *Neurobiology of Learning and Memory* 105: 63-80, 2013.
21. Chahrour O, Cobice D, Malone J. Stable isotope labelling methods in mass spectrometry-based quantitative proteomics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.
22. Chang RY, Etheridge N, Nouwens AS, Dodd PR. SWATH analysis of the synaptic proteome in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2015.

23. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, National Institute for Clinical E. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5: 235-45, 2006.
24. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 255 Suppl 5: 33-8, 2008.
25. Chen N, Koopmans F, Gordon A, Paliukhovich I, Klaassen RV, van der Schors RC, Peles E, Verhage M, Smit AB, Li KW. Interaction proteomics of canonical Caspr2 (CNTNAP2) reveals the presence of two Caspr2 isoforms with overlapping interactomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 1854: 827-833, 2015.
26. Cohen J. Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science* 1: 98-101, 1992.
27. Cook C, Petrucelli L. A critical evaluation of the ubiquitin–proteasome system in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1792: 664-675, 2009.
28. Cox J, Mann M. MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. *Nat Biotech* 26: 1367-1372, 2008.
29. Cox JT, Kronewitter SR, Shukla AK, Moore RJ, Smith RD, Tang K. High Sensitivity Combined with Extended Structural Coverage of Labile Compounds via Nano electrospray Ionization at Subambient Pressures. *Analytical Chemistry* 86: 9504-9511, 2014.
30. Dass B, Iravani MM, Jackson MJ, Engber TM, Galdes A, Jenner P. Behavioural and immunohistochemical changes following supranigral administration of sonic hedgehog in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmosets. *Neuroscience* 114: 99-109, 2002.
31. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39: 889-909, 2003.
32. Davenport MD, Tiefenbacher S, Lutz CK, Novak MA, Meyer JS. Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen Comp Endocrinol* 147: 255-61, 2006.
33. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 302: 819-22, 2003.

REFERENCES

34. De Iuliis A, Grigoletto J, Recchia A, Giusti P, Arslan P. A proteomic approach in the study of an animal model of Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta* 357: 202-209, 2005.
35. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 525-35, 2006.
36. De Rosa A, Carducci C, Carducci C, Peluso S, Lieto M, Mazzella A, Saccà F, Brescia Morra V, Pappatà S, Leuzzi V, De Michele G. Screening for dopa-responsive dystonia in patients with scans without evidence of dopaminergic deficiency (SWEDD). *Journal of Neurology* 261: 2204-2208, 2014.
37. Deleidi M, Gasser T. The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 70: 4259-4273, 2013.
38. Demartini DR, Schilling LP, da Costa JC, Carlini CR. Alzheimer's and Parkinson's diseases: An environmental proteomic point of view. *Journal of Proteomics* 104: 24-36, 2014.
39. Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 247 Suppl 5: V33-48, 2000.
40. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med* 62: 132-44, 2013.
41. Dibble LE, Foreman KB, Addison O, Marcus RL, LaStayo PC. Exercise and Medication Effects on Persons With Parkinson Disease Across the Domains of Disability: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 39: 85-92, 2015.
42. Do J, Kim J-I, Bakes J, Lee K, Kaang B-K. Functional roles of neurotransmitters and neuromodulators in the dorsal striatum. *Learning & Memory* 20: 21-28, 2013.
43. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, McLean P. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. *Acta Neuropathologica* 124: 153-172, 2012.
44. Emborg ME. Evaluation of animal models of Parkinson's disease for neuroprotective strategies. *J Neurosci Methods* 139: 121-43, 2004.
45. Erro R, Schneider SA, Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015.

46. Eschbach J, Danzer KM. α -Synuclein in Parkinson's Disease: Pathogenic Function and Translation into Animal Models. *Neurodegenerative Diseases* 14: 1-17, 2014.
47. Eslamboli A. Marmoset monkey models of Parkinson's disease: which model, when and why? *Brain Res Bull* 68: 140-9, 2005.
48. Espay AJ, LeWitt PA, Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: The case for noradrenergic enhancement. *Movement Disorders* 29: 1710-1719, 2014.
49. Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011: 708404, 2011.
50. Ferris MJ, España RA, Locke JL, Konstantopoulos JK, Rose JH, Chen R, Jones SR. Dopamine transporters govern diurnal variation in extracellular dopamine tone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111: E2751-E2759, 2014.
51. Festing MFW. Inbred Strains Should Replace Outbred Stocks in Toxicology, Safety Testing, and Drug Development. *Toxicologic Pathology* 38: 681-690, 2010.
52. Field A. *Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics*: Sage Publications Ltd.; 2013. 952 p.
53. Fifel K, Vezoli J, Dzahini K, Claustrat B, Leviel V, Kennedy H, Procyk E, Dkhissi-Benyahya O, Gronfier C, Cooper HM. Alteration of daily and circadian rhythms following dopamine depletion in MPTP treated non-human primates. *PLoS One* 9: e86240, 2014.
54. Fine A, Reynolds GP, Nakajima N, Jenner P, Marsden CD. Acute administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine affects the adrenal glands as well as the brain in the marmoset. *Neuroscience Letters* 58: 123-126, 1985.
55. Fornai F, di Poggio AB, Pellegrini A, Ruggieri S, Paparelli A. Noradrenaline in Parkinson's disease: from disease progression to current therapeutics. *Curr Med Chem* 14: 2330-4, 2007.
56. Fox SH, Visanji N, Reyes G, Huot P, Gomez-Ramirez J, Johnston T, Brotchie JM. Neuropsychiatric behaviors in the MPTP marmoset model of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 37: 86-95, 2010.
57. Franco-Iborra S, Vila M, Perier C. The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at? *The Neuroscientist*, 2015.

REFERENCES

58. Franke SK, van Kesteren RE, Wubben JAM, Hofman S, Paliukhovich I, van der Schors RC, van Nierop P, Smit AB, Philippens IHCHM. Progression and recovery of Parkinsonism in a chronic progressive MPTP-induction model in the marmoset without persistent molecular and cellular damage. *Neuroscience* 312: 247-259, 2016.
59. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* 21: 482-93, 2006.
60. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5: 424-32, 2006.
61. Gaig C, Valldeoriola F, Gelpi E, Ezquerro M, Llufríu S, Buongiorno M, Rey MJ, Martí MJ, Graus F, Tolosa E. Rapidly progressive diffuse lewy body disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2011.
62. Gaki G, Papavassiliou A. Oxidative Stress-Induced Signaling Pathways Implicated in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *NeuroMolecular Medicine* 16: 217-230, 2014.
63. Garrido-Gil P, Rodríguez-Pallares J, Domínguez-Meijide A, Guerra MJ, Labandeira-García JL. Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells. *Exp Neurol* 250: 384-96, 2013.
64. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 34: 441-66, 2011.
65. Gillet LC, Navarro P, Tate S, Röst H, Selevsek N, Reiter L, Bonner R, Aebersold R. Targeted Data Extraction of the MS/MS Spectra Generated by Data-independent Acquisition: A New Concept for Consistent and Accurate Proteome Analysis. *Molecular & Cellular Proteomics* 11, 2012.
66. Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology* 35: 370-384, 2014.
67. Gionfriddo MR, Greenberg AJ, Wahegaonkar AL, Lee KH. Pathways of Translation: Deep Brain Stimulation. *Clinical and translational science* 6: 497-501, 2013.
68. Glaab E, Schneider R. Comparative pathway and network analysis of brain transcriptome changes during adult aging and in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 74: 1-13, 2015.

69. Gnanalingham KK, Milkowski NA, Smith LA, Hunter AJ, Jenner P, Marsden CD. Short and long-term changes in cerebral [14C]-2-deoxyglucose uptake in the MPTP-treated marmoset: relationship to locomotor activity. *J Neural Transm Gen Sect* 101: 65-82, 1995.
70. Gnanalingham KK, Milkowski NA, Smith LA, Hunter AJ, Jenner P, Marsden CD. Short- and long-term changes in striatal and extrastriatal dopamine uptake sites in the MPTP-treated common marmoset. *Eur J Pharmacol* 277: 235-41, 1995.
71. Gregorich ZR, Ge Y. Top-down Proteomics in Health and Disease: Challenges and Opportunities. *Proteomics* 14: 1195-1210, 2014.
72. Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, Horne MK, Paxinos G, Halliday GM. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J. Comp. Neurol.* 445: 238-55, 2002.
73. Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015.
74. Hauw J-J, Hauser-Hauw C, De Girolami U, Hasboun D, Seilhean D. Neuropathology of sleep disorders: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 70: 243-52, 2011.
75. Hol EM, van Leeuwen FW, Fischer DF. The proteasome in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: lessons from ubiquitin B+1. *Trends in Molecular Medicine* 11: 488-495, 2005.
76. Hurley M, Jackson M, Smith L, Rose S, Jenner P. Proteomic Analysis of Striatum from MPTP-Treated Marmosets (*Callithrix jacchus*) with L-DOPA-Induced Dyskinesia of Differing Severity. *Journal of Molecular Neuroscience* 52: 302-312, 2014.
77. Ibáñez C, Cifuentes A, Simó C. Chapter Four - Recent Advances and Applications of Metabolomics to Investigate Neurodegenerative Diseases. In: *International Review of Neurobiology*. edited by Michael JH. Academic Press; 2015. pp. 95-132.
78. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5: 572-7, 2006.
79. Jafari S, Etmnan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders* 28: 1222-1229, 2013.

REFERENCES

80. Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol* 256 Suppl 3: 270-9, 2009.
81. Jenner P. From the MPTP-treated primate to the treatment of motor complications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15 Suppl 4: S18-23, 2009.
82. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle JV, Brooks D. Parkinson's Disease – the Debate on the Clinical Phenomenology, Aetiology, Pathology and Pathogenesis. *Journal of Parkinson's Disease* 3: 1-11, 2013.
83. Jenner P, Zeng BY, Smith LA, Pearce RK, Tel B, Chancharme L, Moachon G. Antiparkinsonian and neuroprotective effects of modafinil in the mptp-treated common marmoset. *Exp Brain Res* 133: 178-88, 2000.
84. Jung T, Catalgol B, Grune T. The proteasomal system. *Mol Aspects Med* 30: 191-296, 2009.
85. Kaplan JR, Manuck SB, Fontenot MB, Mann JJ. Central nervous system monoamine correlates of social dominance in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Neuropsychopharmacology* 26: 431-43, 2002.
86. Kellie JF, Higgs RE, Ryder JW, Major A, Beach TG, Adler CH, Merchant K, Knierman MD. Quantitative measurement of intact alpha-synuclein proteoforms from post-mortem control and Parkinson's disease brain tissue by intact protein mass spectrometry. *Sci Rep* 4: 5797, 2014.
87. Kilbourn MR, Sherman P, Abbott LC. Reduced MPTP neurotoxicity in striatum of the mutant mouse tottering. *Synapse* 30: 205-10, 1998.
- 87a. Kobayashi R, Takahashi-Fujigasaki J, Shiozawa S, Hara-Miyauchi C, Inoue T, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. α -Synuclein aggregation in the olfactory bulb of middle-aged common marmoset. *Neuroscience Research*, 2016.
88. Kohu K, Yamabe E, Matsuzawa A, Onda D, Suemizu H, Sasaki E, Tanioka Y, Yagita H, Suzuki D, Kametani Y, Takai T, Toyoda A, Habu S, Satake M. Comparison of 30 immunity-related genes from the common marmoset with orthologues from human and mouse. *Tohoku J Exp Med* 215: 167-80, 2008.
89. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, Halliday GM, Bartus RT. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 136: 2419-31, 2013.

90. Korecka JA, Eggers R, Swaab DF, Bossers K, Verhaagen J. Modeling early Parkinson's disease pathology with chronic low dose MPTP treatment. *Restor Neurol Neurosci* 31: 155-67, 2013.
91. Korzan WJ, Forster GL, Watt MJ, Summers CH. Dopaminergic activity modulation via aggression, status, and a visual social signal. *Behav Neurosci* 120: 93-102, 2006.
92. Koutsilieri E, Riederer P. Excitotoxicity and new antiglutamatergic strategies in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 13, Supplement 3: S329-S331, 2007.
93. Kreitzer AC. Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annu Rev Neurosci* 32: 127-47, 2009.
94. Kuroiwa H, Yokoyama H, Kimoto H, Kato H, Araki T. Biochemical alterations of the striatum in an MPTP-treated mouse model of Parkinson's disease. *Metab Brain Dis* 25: 177-83, 2010.
95. Laird NM, Ware JH. Random-Effects Models for Longitudinal Data. *Biometrics* 38: 963-974, 1982.
96. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219: 979-80, 1983.
97. Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 46: 598-605, 1999.
98. Larson ET, Summers CH. Serotonin reverses dominant social status. *Behav Brain Res* 121: 95-102, 2001.
99. Larson P. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics* 11: 465-474, 2014.
100. Lebouvier T, Tasselli M, Paillusson S, Pouclet H, Neunlist M, Derkinderen P. Biopsable neural tissues: toward new biomarkers for Parkinson's disease? *Front. Psychiatry* 1: 128, 2010.
101. Lenselink AM, Rotaru DC, Li KW, van Nierop P, Rao-Ruiz P, Loos M, van der Schors R, Gouwenberg Y, Wortel J, Mansvelder HD, Smit AB, Spijker S. Strain Differences in Presynaptic Function: proteomics, ultrastructure, and physiology of hippocampal synapses in DBA/2J and C57BL/6J mice. *Journal of Biological Chemistry* 290: 15635-15645, 2015.

REFERENCES

102. Lester D. A neurotransmitter basis for Eysenck's theory of personality. *Psychological Reports* 64: 189-190, 1989.
103. Licker V, Cote M, Lobrinus JA, Rodrigo N, Kovari E, Hochstrasser DF, Turck N, Sanchez JC, Burkhard PR. Proteomic profiling of the substantia nigra demonstrates CNBP2 overexpression in Parkinson's disease. *J Proteomics* 75: 4656-67, 2012.
104. Licker V, Kovari E, Hochstrasser DF, Burkhard PR. Proteomics in human Parkinson's disease research. *J Proteomics* 73: 10-29, 2009.
105. Licker V, Turck N, Kovari E, Burkhardt K, Cote M, Surini-Demiri M, Lobrinus JA, Sanchez JC, Burkhard PR. Proteomic analysis of human substantia nigra identifies novel candidates involved in Parkinson's disease pathogenesis. *Proteomics* 14: 784-94, 2014.
106. Lieber B, Taylor B, Appelboom G, McKhann G, Connolly ES, Jr. Motion Sensors to Assess and Monitor Medical and Surgical Management of Parkinson's Disease. *World Neurosurgery*.
107. Lindstrom MJ, Bates DM. Newton—Raphson and EM Algorithms for Linear Mixed-Effects Models for Repeated-Measures Data. *Journal of the American Statistical Association* 83: 1014-1022, 1988.
108. Liu Y, Zhou Q, Tang M, Fu N, Shao W, Zhang S, Yin Y, Zeng R, Wang X, Hu G, Zhou J. Upregulation of alphaB-crystallin expression in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 36: 1686-1691.
109. Luk KC, Lee VMY. Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 20, Supplement 1: S85-S87, 2014.
110. Maes E, Landuyt B, Mertens I, Schoofs L. Interindividual variation in the proteome of human peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 8: e61933, 2013.
111. Mehanna R, Moore S, Hou JG, Sarwar AI, Lai EC. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 20: 530-534, 2014.
112. Mena NP, Urrutia PJ, Lourido F, Carrasco CM, Nunez MT. Mitochondrial iron homeostasis and its dysfunctions in neurodegenerative disorders. *Mitochondrion* 21C: 92-105, 2015.
113. Miller-Butterworth CM, Kaplan JR, Shaffer J, Devlin B, Manuck SB, Ferrell RE. Sequence variation in the primate dopamine transporter gene and its relationship to social dominance. *Mol Biol Evol* 25: 18-28, 2008.

114. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch Arztebl Int* 107: 684-91, 2010.
115. Molloy MP, Brzezinski EE, Hang J, McDowell MT, VanBogelen RA. Overcoming technical variation and biological variation in quantitative proteomics. *Proteomics* 3: 1912-9, 2003.
116. Mounayar S, Boulet S, Tande D, Jan C, Pessiglione M, Hirsch EC, Feger J, Savasta M, Francois C, Tremblay L. A new model to study compensatory mechanisms in MPTP-treated monkeys exhibiting recovery. *Brain* 130: 2898-914, 2007.
117. Murgatroyd C, Spengler D. Genetic Variation in the Epigenetic Machinery and Mental Health. *Current Psychiatry Reports* 14: 138-149, 2012.
118. Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterol Motil* 20: 741-9, 2008.
119. Nayyar T, Bubser M, Ferguson MC, Neely MD, Goodwin JS, Montine TJ, Deutch AY, Ansah TA. Cortical serotonin and norepinephrine denervation in parkinsonism: Preferential loss of the beaded serotonin innervation. *The European journal of neuroscience* 30: 207-216, 2009.
120. Nogueira F, Domont G. Survey of Shotgun Proteomics. In: *Shotgun Proteomics*. edited by Martins-de-Souza D. Springer New York; 2014. pp. 3-23.
121. Nomoto M, Kita S, Iwata SI, Kaseda S, Fukuda T. Effects of acute or prolonged administration of cabergoline on parkinsonism induced by MPTP in common marmosets. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 717-21, 1998.
122. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 72: 893-901, 2012.
123. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, Hirsch EC, Farrer M, Schapira AH, Halliday G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 16: 653-61, 2010.
124. Ordureau A, Sarraf Shireen A, Duda David M, Heo J-M, Jedrychowski Mark P, Sviderskiy Vladislav O, Olszewski Jennifer L, Koerber James T, Xie T, Beausoleil Sean A, Wells James A, Gygi Steven P, Schulman Brenda A, Harper JW. Quantitative Proteomics Reveal a Feedforward Mechanism for Mitochondrial PARKIN Translocation and Ubiquitin Chain Synthesis. *Molecular Cell* 56: 360-375.

REFERENCES

125. Ozgul S, Kasap M, Akpinar G, Kanli A, Güzel N, Karaosmanoglu K, Baykal AT, Iseri P. Linking a compound-heterozygous Parkin mutant (Q311R and A371T) to Parkinson's disease by using proteomic and molecular approaches. *Neurochemistry International*.
126. Pain S, Gochard A, Bodard S, Gulhan Z, Prunier-Aesch C, Chalon S. Toxicity of MPTP on neurotransmission in three mouse models of Parkinson's disease. *Exp Toxicol Pathol* 65: 689-94, 2013.
127. Pal R, Alves G, Larsen JP, Moller SG. New insight into neurodegeneration: the role of proteomics. *Mol Neurobiol* 49: 1181-99, 2014.
128. Palazzi X, Bordier N. *The Marmoset Brain in Stereotaxic Coordinates*; 2008. 64 p.
129. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 223-36; discussion 222, 2002.
130. Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 1792: 722-9, 2009.
131. Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian EH, Pandya DN. The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex* 48: 46-57, 2012.
132. Philippens IH, Melchers BP, Roeling TA, Buijnzeel PL. Behavioral test systems in marmoset monkeys. *Behav Res Methods Instrum Comput* 32: 173-9, 2000.
133. Philippens IH, Vanwersch RA. Neurofeedback training on sensorimotor rhythm in marmoset monkeys. *Neuroreport* 21: 328-32, 2010.
134. Philippens IH, Wubben JA, Finsen B, t Hart BA. Oral treatment with the NADPH oxidase antagonist apocynin mitigates clinical and pathological features of parkinsonism in the MPTP marmoset model. *J Neuroimmune Pharmacol* 8: 715-26, 2013.
135. Pifl C, Hornykiewicz O, Blesa J, Adánez R, Cavada C, Obeso JA. Reduced noradrenaline, but not dopamine and serotonin in motor thalamus of the MPTP primate: relation to severity of Parkinsonism. *Journal of Neurochemistry* 125: 657-662, 2013.
136. Pifl C, Hornykiewicz O, Giros B, Caron MG. Catecholamine transporters and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity: studies comparing the cloned human noradrenaline and human dopamine transporter. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 277: 1437-1443, 1996.

137. Pifl C, Schingnitz G, Hornykiewicz O. Effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on the regional distribution of brain monoamines in the rhesus monkey. *Neuroscience* 44: 591-605, 1991.
138. Pinheiro J, Bates D. Unconstrained parametrizations for variance-covariance matrices. *Statistics and Computing* 6: 289-296, 1996.
139. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Bloch DA, Leimpeter A, McGuire V, Nelson LM. Effect of Reproductive Factors and Postmenopausal Hormone Use on the Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuroepidemiology* 27: 117-121, 2006.
140. Porras P, Duesbury M, Fabregat A, Ueffing M, Orchard S, Gloeckner CJ, Hermjakob H. A visual review of the interactome of LRRK2: Using deep-curated molecular interaction data to represent biology. *Proteomics* 15: 1390-1404, 2015.
141. Postuma RB. Prodromal Parkinson's disease - Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism Relat Disord* 20 Suppl 1: S1-4, 2014.
142. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Naini AB, Jakowec M, Petzinger G, Miller R, Akram M. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. *J Neurochem* 76: 1265-74, 2001.
143. Ragonese P, D'Amelio M, Salemi G, Aridon P, Gammino M, Epifanio A, Morgante L, Savettieri G. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology* 62: 2010-4, 2004.
144. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Research Reviews* 14: 19-30, 2014.
145. Rolinski M, Szewczyk-Krolkowski K, Tomlinson PR, Nithi K, Talbot K, Ben-Shlomo Y, Hu MT. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014.
146. Rommelfanger KS, Weinshenker D. Norepinephrine: The redheaded stepchild of Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 74: 177-90, 2007.
147. Rommelfanger KS, Weinshenker D, Miller GW. Reduced MPTP toxicity in noradrenergic transporter knockout mice. *Journal of Neurochemistry* 91: 1116-1124, 2004.
148. Rose S, Nomoto M, Jackson EA, Gibb WR, Jaehning P, Jenner P, Marsden CD. Age-related effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment of common marmosets. *Eur J Pharmacol* 230: 177-85, 1993.

REFERENCES

149. Rose S, Nomoto M, Jenner P, Marsden CD. Transient depletion of nucleus accumbens dopamine content may contribute to initial akinesia induced by MPTP in common marmosets. *Biochem Pharmacol* 38: 3677-81, 1989.
150. Russ H, Mihatsch W, Gerlach M, Riederer P, Przuntek H. Neurochemical and behavioural features induced by chronic low dose treatment with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset: implications for Parkinson's disease? *Neurosci Lett* 123: 115-8, 1991.
151. Saeed A, Sharov V, White J, Li J, Liang W, Bhagabati N, Braisted J, Klapa M, Currier T, Thiagarajan M. TM4: a free, open-source system for microarray data management and analysis. *Biotechniques* 34: 374, 2003.
152. Schenkman M, Hall DA, Baron AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther* 92: 1395-410, 2012.
153. Schmidt N, Ferger B. Neurochemical findings in the MPTP model of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108: 1263-82, 2001.
154. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell and Tissue Research* 318: 215-224, 2004.
155. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol* 120: 131-43, 2010.
156. Schulz-Schaeffer WJ. Is Cell Death Primary or Secondary in the Pathophysiology of Idiopathic Parkinson's Disease? *Biomolecules* 5: 1467-79, 2015.
157. Schumacher-Schuh AF, Rieder CR, Hutz MH. Parkinson's disease pharmacogenomics: new findings and perspectives. *Pharmacogenomics* 15: 1253-71, 2014.
158. Seibyl J, Russell D, Jennings D, Marek K. Neuroimaging over the course of Parkinson's disease: from early detection of the at-risk patient to improving pharmacotherapy of later-stage disease. *Semin Nucl Med* 42: 406-14, 2012.
159. Shah A, Garzon-Muvdi T, Mahajan R, Duenas VJ, Quiñones-Hinojosa A. Animal models of neurological disease. *Adv Exp Med Biol* 671: 23-40, 2010.

160. Shi M, Movius J, Dator R, Aro P, Zhao Y, Pan C, Lin X, Bammler TK, Stewart T, Zabetian CP, Peskind ER, Hu S-C, Quinn JF, Galasko DR, Zhang J. Cerebrospinal Fluid Peptides as Potential Parkinson Disease Biomarkers: A Staged Pipeline for Discovery and Validation. *Molecular & Cellular Proteomics* 14: 544-555, 2015.
161. Shively CA, Grant KA, Ehrenkaufer RL, Mach RH, Nader MA. Social stress, depression, and brain dopamine in female cynomolgus monkeys. *Ann N Y Acad Sci* 807: 574-7, 1997.
162. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 6: 193-222, 2011.
163. Smeyne RJ, Jackson-Lewis V. The MPTP model of Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 134: 57-66, 2005.
164. Snow BJ, Vingerhoets FJG, Langston JW, Tetrud JW, Sossi V, Calne DB. Pattern of dopaminergic loss in the striatum of humans with MPTP induced parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68: 313-316, 2000.
165. Song L, Langfelder P, Horvath S. Random generalized linear model: a highly accurate and interpretable ensemble predictor. *BMC Bioinformatics* 14: 5, 2013.
166. Steiger MJ, Thompson PD, Marsden CD. Disordered axial movement in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 61: 645-648, 1996.
167. Su X, Federoff HJ. Immune Responses in Parkinson's Disease: Interplay between Central and Peripheral Immune Systems. *BioMed Research International* 2014: 9, 2014.
168. Tamashiro KL, Nguyen MM, Sakai RR. Social stress: from rodents to primates. *Front Neuroendocrinol* 26: 27-40, 2005.
169. The Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium. The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution. *Nat Genet* 46: 850-857, 2014.
170. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol* 71: 499-504, 2014.
171. Triplett JC, Zhang Z, Sultana R, Cai J, Klein JB, Büeler H, Butterfield DA. Quantitative expression proteomics and phosphoproteomics profile of brain from PINK1 knockout mice: insights into mechanisms of familial Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 133: 750-765, 2015.

REFERENCES

172. Tusher VG, Tibshirani R, Chu G. Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98: 5116-5121, 2001.
173. Ulusoy A, Di Monte D. α -Synuclein Elevation in Human Neurodegenerative Diseases: Experimental, Pathogenetic, and Therapeutic Implications. *Molecular Neurobiology* 47: 484-494, 2013.
174. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology* 157: 1015-1022, 2003.
175. van der Staay FJ, Arndt S, Nordquist R. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions* 5: 11, 2009.
176. van Dijk KD, Teunissen CE, Drukarch B, Jimenez CR, Groenewegen HJ, Berendse HW, van de Berg WDJ. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: a pathogenetically based approach. *Neurobiology of Disease* 39: 229-41, 2010.
177. van Vliet SAM, Vanwersch RAP, Jongsma MJ, van der Gugten J, Olivier B, Philippens IHCHM. Neuroprotective effects of modafinil in a marmoset Parkinson model: behavioral and neurochemical aspects. *Behav Pharmacol* 17: 453-62, 2006.
178. Vegh MJ, de Waard MC, van der Pluijm I, Ridwan Y, Sassen MJ, van Nierop P, van der Schors RC, Li KW, Hoelijmakers JH, Smit AB, van Kesteren RE. Synaptic proteome changes in a DNA repair deficient *ercc1* mouse model of accelerated aging. *J Proteome Res* 11: 1855-67, 2012.
179. Végh MJ, Heldring CM, Kamphuis W, Hijazi S, Timmerman AJ, Li KW, van Nierop P, Mansvelder HD, Hol EM, Smit AB, van Kesteren RE. Reducing hippocampal extracellular matrix reverses early memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2: 76, 2014.
180. Verhave N. *Modeling early stage Parkinson's disease in mice and marmoset*; 2011. 1-138 p.
181. Verhave PS, Jongsma MJ, Van den Berg RM, Vis JC, Vanwersch RA, Smit AB, Van Someren EJ, Philippens IH. REM sleep behavior disorder in the marmoset MPTP model of early Parkinson disease. *Sleep* 34: 1119-25, 2011.
182. Verhave PS, Vanwersch RAP, van Helden HPM, Smit AB, Philippens IHCHM. Two new test methods to quantify motor deficits in a marmoset model for Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 200: 214-9, 2009.

183. Vezoli J, Dzahini K, Costes N, Wilson CRE, Fifel K, Cooper HM, Kennedy H, Procyk E. Increased DAT binding in the early stage of the dopaminergic lesion: A longitudinal [¹¹C]PE2I binding study in the MPTP-monkey. *NeuroImage* 102, Part 2: 249-261, 2014.
184. Vezoli J, Fifel K, Leviel V, Dehay C, Kennedy H, Cooper HM, Gronfier C, Procyk E. Early presymptomatic and long-term changes of rest activity cycles and cognitive behavior in a MPTP-monkey model of Parkinson's disease. *PLoS One* 6: e23952, 2011.
185. Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 4: 365-375, 2003.
186. Vingerhoets FJ, Burkhard PR. [Resistance to treatment in movement disorders]. *Rev Med Suisse* 8: 926-9, 2012.
187. Vowinckel J, Capuano F, Campbell K, Deery M, Lilley K, Ralser M. *The beauty of being (label)-free: sample preparation methods for SWATH-MS and next-generation targeted proteomics*, 2013.
188. Wang X, Zhang B. Integrating Genomic, Transcriptomic, and Interactome Data to Improve Peptide and Protein Identification in Shotgun Proteomics. *Journal of Proteome Research* 13: 2715-2723, 2014.
189. Waters CM, Hunt SP, Jenner P, Marsden CD. An immunohistochemical study of the acute and long-term effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the marmoset. *Neuroscience* 23: 1025-39, 1987.
190. Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJE, Zuidema SU, Munneke M, Koopmans RTCM, Bloem BR. Parkinson Disease in Long Term Care Facilities: A Review of the Literature. *Journal of the American Medical Directors Association* 15: 90-94, 2014.
191. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care* 14: S40-8, 2008.
192. Whitfield LS, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. Rapid sequence evolution of the mammalian sex-determining gene SRY. *Nature* 364: 713-5, 1993.
193. Whitworth SR, Loftus AM, Skinner TC, Gasson N, Barker RA, Bucks RS, Thomas MG. Personality Affects Aspects of Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease via Psychological Coping Strategies. *Journal of Parkinson's Disease* 3: 45-53, 2013.
194. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 92: 381-97, 2014.

REFERENCES

195. Wisniewski JR, Zougman A, Nagaraj N, Mann M. Universal sample preparation method for proteome analysis. *Nat Meth* 6: 359-362, 2009.
196. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21: 655-79, 2011.
197. Wolthuis OL, Groen B, Busker RW, van Helden HP. Effects of low doses of cholinesterase inhibitors on behavioral performance of robot-tested marmosets. *Pharmacol Biochem Behav* 51: 443-56, 1995.
198. Wolthuis OL, Groen B, Philippens IH. A simple automated test to measure exploratory and motor activity of marmosets. *Pharmacol Biochem Behav* 47: 879-81, 1994.
199. Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci* 4: 139-147, 2003.
200. Wu R-M, Mohanakumar KP, Murphy DL, Chiueh CC. Antioxidant Mechanism and Protection of Nigral Neurons Against MPP+ Toxicity by Deprenyl (Selegiline). *Annals of the New York Academy of Sciences* 738: 214-221, 1994.
201. Xiong Y, Zhang Y, Iqbal J, Ke M, Wang Y, Li Y, Qing H, Deng Y. Differential expression of synaptic proteins in unilateral 6-OHDA lesioned rat model-A comparative proteomics approach. *Proteomics* 14: 1808-19, 2014.
202. Yanowitch R, Coccaro EF. Chapter 7 - The Neurochemistry of Human Aggression. In: *Advances in Genetics*. edited by Robert Huber DLB, Patricia B. Academic Press; 2011. pp. 151-169.
203. Yilmazer-Hanke DM. Morphological correlates of emotional and cognitive behaviour: insights from studies on inbred and outbred rodent strains and their crosses. *Behavioural Pharmacology* 19: 403-434, 2008.
204. Yodyingyud U, de la Riva C, Abbott DH, Herbert J, Keverne EB. Relationship between dominance hierarchy, cerebrospinal fluid levels of amine transmitter metabolites (5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid) and plasma cortisol in monkeys. *Neuroscience* 16: 851-8, 1985.
205. Yong-Kee CJ, Warre R, Monnier PP, Lozano AM, Nash JE. Evidence for Synergism Between Cell Death Mechanisms in a Cellular Model of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Neurotoxicity Research* 22: 355-364, 2012.

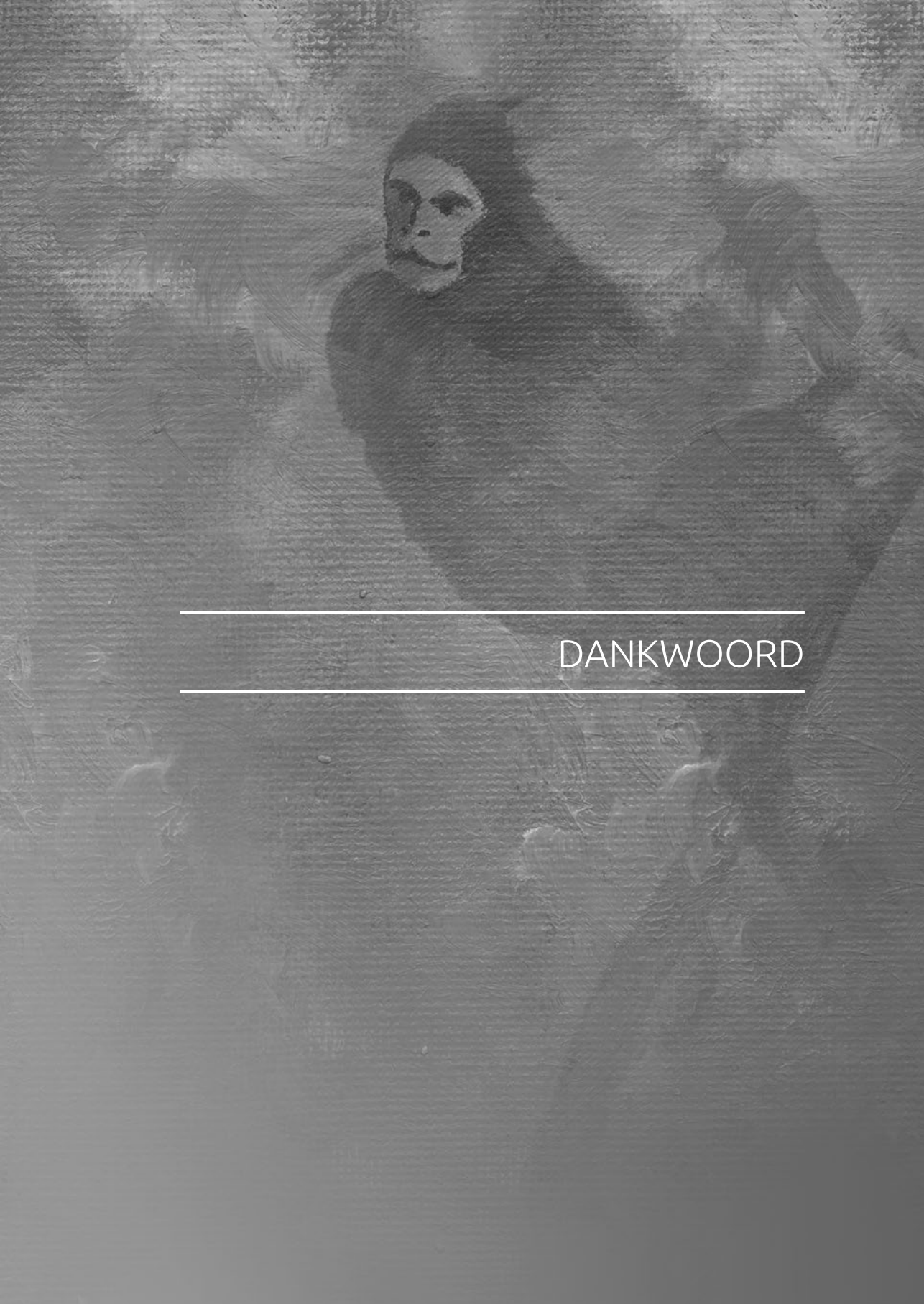
206. Zeng BY, Iravani MM, Lin ST, Irifune M, Kuoppamaki M, Al-Barghouthy G, Smith L, Jackson MJ, Rose S, Medhurst AD, Jenner P. MPTP treatment of common marmosets impairs proteasomal enzyme activity and decreases expression of structural and regulatory elements of the 26S proteasome. *Eur J Neurosci* 23: 1766-74, 2006.
207. Zhang Y, Fonslow BR, Shan B, Baek M-C, Yates JR. Protein Analysis by Shotgun/Bottom-up Proteomics. *Chemical reviews* 113: 2343-2394, 2013.
208. Zhang Z, Li G, Szeto SSW, Chong CM, Quan Q, Huang C, Cui W, Guo B, Wang Y, Han Y, Michael Siu KW, Yuen Lee SM, Chu IK. Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on in vitro and in vivo models of Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine* 84: 331-343, 2015.
209. Zhao X, Li Q, Zhao L, Pu X. Proteome analysis of substantia nigra and striatal tissue in the mouse MPTP model of Parkinson's disease. *Proteomics Clin Appl* 1: 1559-69, 2007.
210. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, Lanotte M, Lopiano L. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 58: 218-23, 2007.



ABOUT THE AUTHOR

ABOUT THE AUTHOR

Sigrid Karen Franke was born on the 7th of July, in Ermelo. She obtained her bachelors degree in Zoology at the Institute of Life Sciences and Chemistry in Utrecht after completing her internship with dr. Maarten van de Buuse at the Mental Health Research Institute, Melbourne, Australia, on chronic use of antipsychotics. Thereafter she acquired her masters' degree in Neuroscience at Utrecht University. Her first masters-internship was completed at the Utrecht University with dr. Erik Aarnoutse and dr. Richard van Wezel on working memory in non-human primates. The second internship for her masters' degree was completed at Solvay Pharmaceuticals under the supervision of dr. Lotte de Groote on neurochemical profiling of impulsivity. Subsequently, she worked for three years as a research assistant at Abbot Healthcare (formerly known as Solvay Pharmaceuticals) on neurochemical profiling of drugs involved in schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's disease. Then she accepted a PhD-position under the supervision of prof dr. Smit, dr. van Kesteren and dr. Philippens in a joined project between the Center for Neurogenomics and Cognitive research in Amsterdam and the Biomedical Primate Research Centre in Rijswijk. Her project consisted of behavioural, cellular and molecular effects in the slow progressive MPTP model in the marmoset monkey.



DANKWOORD

DANKWOORD

Net als ieder proefschrift is ook dit boek een gevecht geweest met een bijpassende haat-liefde verhouding tot onderzoek. Gekenmerkt door de continue drang naar het willen weten hoe de materie in elkaar zit en het plezier van het uitvoeren van experimenten, afgewisseld door de obstakels die inherent zijn aan wetenschap, onderzoek, statistiek en publiceren. De afgelopen jaren zijn een turbulente tijd geweest en ik ben dankbaar dat ik deze kan afsluiten met het boek dat voor jullie ligt. Uiteraard heb ik dit niet alleen kunnen doen en zijn er velen die mij gaandeweg hebben geholpen, (bij)gestuurd en gevormd.

Allereerst wil ik Guus Smit en Ronald Bontrop bedanken voor de mogelijkheid om mijn doctorstitel te halen bij jullie instituten. Naar mijn gevoel heb ik het beste van twee werelden meegekregen en dat bestempel ik als zeer waardevol voor mijn toekomst.

De leescommissie, bedankt dat jullie ieder met jullie eigen expertise de tijd hebben genomen om dit werk te lezen.

Guus Smit, dank je wel dat je in mij de potentie zag om dit project tot een succes te maken. Je bezit de kracht om mensen te motiveren en te laten inzien dat alles mogelijk is. Maar als ik dan achter mijn eigen bureau zat vroeg ik me meermaals af 'Maar hoe dan?'. Toch is alles goed gekomen en ik ben dankbaar voor de rol die jij daarin heb gespeeld als mijn promotor.

Ingrid, ik weet niet waar ik moet beginnen om jou te bedanken, je hebt mij op zoveel verschillende vlakken bijgestaan! Bedankt dat je mijn project staande hebt gehouden op een moment dat dit nodig was, ik weet dat dit niet makkelijk is geweest. Ik waardeer al je praktische en wetenschappelijke input voor dit proefschrift. Maar het meest waardevol vind ik, dat je me geleerd hebt om op andere manieren naar dingen te kijken. Je impulsieve uitspattingen en out-of-the-box denken hebben mijn horizon verbreed.

Ronald van Kesteren, jouw nooit aflatende scherpzinnigheid hebben mij een beter wetenschapper gemaakt. Ik bewonder jouw kritische kijk op wetenschap en je mogelijkheden om verbanden te leggen, daar waar anderen dat niet kunnen. Ik heb veel geleerd van al jouw input op de experimenten, analyses maar bovenal op het schrijfwerk. Nog steeds sta ik versteld hoe jij met een enkel woordje, of kleine aanpassing de boodschap zoveel duidelijker en sterker kan maken.

Sam, mijn dank is bijzonder groot dat je zo 'out-of-the-blue' in mijn project bent gesprongen. Ik heb bewondering voor je vaardigheden en hoe je de gebruikte testen en procedures zo snel eigen hebt gemaakt. Zonder al jouw uren in PG zou ik de data niet hebben gehad om dit boek te vullen. Dank je wel dat je alles zo goed gedocumenteerd hebt, al was jouw handschrift ontcijferen in het labjournaal soms wel een puzzel ;-).

Jacqueline, dank je wel voor alle coupes die je hebt gesneden, genummerd, ingepakt, gekleurd en geteld hebt. Het is een enorme klus geweest en ik ben erg blij dat jouw constante manier van werken het onderzoek heeft aangevuld. Linda, bedankt voor de cortisol metingen die je hebt gedaan. Raquel bedankt voor al het werk dat je aan de homepage activity hebt gedaan.

DANKWOORD

Bert, dank je wel voor je kritische noten, zowel op het eindresultaat als het proces gaandeweg.

Frans en Frances, dank jullie voor jullie expertise en inspanning m.b.t. tot de HPLC-metingen. Dit heeft een zeer belangrijke bijdrage geleverd aan het interpreteren van de overige onderzoeksresultaten.

Lieve BPRC-ers, zoals iemand ooit tegen mij zij; 'BPRC is net de Tros, de grootste familie van Nederland' en zo heb ik dat ook ervaren. Iedereen, zonder uitzondering, heeft me altijd heel welkom laten voelen. Zowel tijdens mijn aanwezigheid, maar misschien nog wel meer tijdens mijn afwezigheid. Bedankt voor jullie gezelligheid, de goede zorgen en de leuke uitjes.

Uiteraard zijn er een aantal personen die een extra dikke dank-je-wel verdienen. In het bijzonder, de mensen van Immunobiologie: Yolanda, Anwar, Bert, Krista, Michel Vierboom, Nikkie, Nicole, Jordan, Guus Barends, Elia, Jacqueline, Sam en de roterende studenten die er zijn geweest. Ondanks dat ik weinig met immunologie te maken heb gehad, was het fijn om bij jullie groep te horen. Het maakt niet uit wat je expertise is; het proces van onderzoek en de juiste vragen stellen komt in elk vakgebied voor.

Ook de mensen van het Animal Science Department, die met alle liefde en kunde voor de dieren hebben gezorgd, bedank ik. Dag in dag uit, ook buiten kantooruren konden we een beroep op jullie doen. In het bijzonder gaat mijn dank uit naar Fred. Bedankt voor al het werk dat je voor deze studies verricht hebt, en voor al je gezelligheid tijdens de wachttijden van de experimenten. Het OK-team bestaande uit Leo, Merhei, Christa en Jaco die alle operaties en wat daar bij kwam kijken vakkundig wisten te voltooien, ben ik veel dank verschuldigd.

De jongens van Doxx; Alexander, Saxwin, Pascal, Marten, Robbert-Jan, Sietse en Billy, dank voor al jullie ondersteuning op het digitale vlak. Zonder jullie was het niet mogelijk geweest om op afstand zoveel werk te verzetten. Bedankt voor het meedenken en faciliteren van alle IT-toestanden.

Ed, dank je wel voor al je hulp met 'R' om de gedragsdata te verwerken. Je hebt een basis en enthousiasme gelegd om grote datasets te leren hanteren. Als ik even niet meer zag welke punt of komma ik nu weer verkeerd had gezet, kon ik altijd bij je terecht.

Henk, bedankt voor al je grafische hulp en het verzorgen van de diverse posters en figuren. Francisca, dank je voor de mooie layout en vormgeving van dit proefschrift.

Het proteomics gedeelte uitgevoerd bij de VU had niet plaats gevonden zonder de volgende mensen. Iryna, bedankt voor alle samples die je hebt opgewerkt en alle dingen die je me geleerd hebt in het lab. Roel, bedankt voor alle metingen op de MS en alle uitleg die daar bij kwam kijken. Pim, ik kan niet eens alle keren tellen dat je me hebt geholpen met de data analyse. Sorry dat ik altijd zo kwam binnen vallen en van die ingewikkelde dingen wilde.... Melissa, dank voor alle Western Blotjes die je hebt gedaan. Het waren er vele en ik denk dat we met recht kunnen zeggen dat je nu wel weet hoe je moet blotten. Nikhil, Frank en Ka Wan bedankt voor het werk aangaande de SWATH; zonder jullie had ik geen hoofdstuk 5 gehad.

Een warm hart draag ik een ieder toe die met mij een kamer heeft gedeeld zowel op de VU als bij het BPRC. Thnx roomies: Anne-Lieke, Céline, Danaï, Leanne, Mariette, Mariana, Ning, Sarah, Loek, Jordan & Paul. Jullie hebben mijn leven zoveel leuker gemaakt; You made my life so much more fun!

Verder bedank ik alle andere mensen van de VU voor hun hulp op het lab en de gezelligheid op de labuitjes, feestjes, BBQ's en congressen: Brigitte, Sophie, Karen, Pryanka, Miguel, Demir, Clara, Maija, Sonja, Titia, Sabine, Maarten, Elena, Joerg, Loek, Joost, Desiree, Michel, Yvonne, Mark, Bart, Marlene, Rob, Wiep, Judith, Anna, Natasha, Remco, Riejanne, Anya, Marion, Rolinka, Nina, Andrea, Hylke, Ruud, mensen van FGA, mensen van Sylics en eenieder die ik vergeten ben te noemen.

Lieve meiden, jullie hebben één voor één plekje in mijn hart veroverd. Jullie zijn meer dan collega's geweest en ik hoop dan ook dat onze toekomst met elkaar verbonden blijven. Esther, met jouw optimisme en energie weet je altijd de boel op te fleuren. Maar ook voor serieuze zaken kan ik bij jou terecht. Leanne, als student heb ik je zien binnenkomen en je bent de constante rustige, kalme factor in onze kamer en binnen het CNCR. Als jij in paniek raakt dan ga ik me pas echt zorgen maken! Mariëtte, ongeveer tegelijk zijn we begonnen en samen hebben we ons naar het einde toe gebuffeld. Bedankt voor al je gezelligheid en de goede gesprekken. Danaï, with your kindness, humour and warmth, you always made my day!!

En natuurlijk mijn paranimfen, bedankt voor jullie support en regel. Céline, onze #WSWCGS maakten me altijd weer aan het lachen. Jouw andere kijk op het leven verrast mij en dat ervaar ik als bijzonder, leerzaam en verfrissend. Anne-Lieke, wat herken ik me in jou en daarom voel ik me zo verbonden met je. Ik bewonder je gedrevenheid en de wil om te slagen, en weet ook zeker dat dit je gaat lukken.

Ook wil ik alle mensen bedenken die voor de broodnodige ontspanning zorgen in mijn leven. Mijn cachevriendjes, Niels, Dick, Mario, Bob, Mieke, Arjan Timmerman, Arjan Eecen en Stella. Het is altijd een avontuur om met jullie op pad te zijn. We weten nooit wat ons te wachten staat, maar het is gegarandeerd altijd gezellig met jullie!

Claire, Maria en Lianne, met veel plezier sla ik elke week een balletje met jullie onder de deskundige begeleiding van Teresa.

Lieve Sylvia en Meggie, jullie waren even van mijn radar verdwenen, maar ik ben blij dat jullie er weer zijn, alsof jullie nooit zijn weggeweest!

Tot slot, zijn er een aantal mensen die buiten de werksetting een bijzondere en belangrijke bijdrage leveren aan mijn bestaan.

Lieve Margriet, je bent mijn 'tweelingzus van een andere moeder'. Ik heb bewondering en ontzag voor jou en de manier hoe jij het leven invult. Je bent een grote inspiratie voor me geweest en zal dat ook altijd blijven. Dank je wel dat ik lief en leed met je kan delen. Nadia, dank je wel voor 'het er gewoon zijn' in de breedste zin van het woord. Jij geeft 'gewoon' een bijzonder karakter.

Maria, ik ben blij dat onze paden elkaar hebben gekruist. Uit een ongewone situatie is een bijzondere vriendschap ontstaan die ik koester. Naast je gezelligheid en sportieve inzet, waardeer ik vooral jouw respectvolle kijk op eigenlijk alles om je heen.

Teun, jouw nuchtere en heldere blik in het algemeen en op mijn leven in het bijzonder beïnvloeden me meer dan je kunt vermoeden. Dank je wel voor deze helderheid die je schept in mijn wereld, zowel zakelijk als privé. Bedankt dat er altijd een plekje bij jou en Michel is als dat nodig is, en natuurlijk voor alle Kaffee und Kuchen! Michel bedankt voor al je warmte en liefde, als geen ander kan ik me opladen aan jouw energie.

Sarah, Daphne, Olivia, Tijmen en Stefan, jullie hebben me meer gemotiveerd dan jullie nu kunnen begrijpen. Met jullie pure kijk naar de wereld zie ik wat echt belangrijk is en voor welke generatie we een betere, veiligere en gezondere wereld proberen te creëren. Ik ben heel dankbaar dat ik deel mag uitmaken van jullie levens.

Niels, je bent mijn grote broer waar ik onverminderd tegenop kijk. Onze onschuldige 'competitie' samen met Katka heeft mij ongemerkt veel geholpen. Belangrijker was het, dat ik alle stress, frustraties en successen met jullie kon delen die komen kijken bij dit hele gedoe. Nog even volhouden, jouw boekje komt er ook aan! Katka, "Ďakujem" voor het prachtige schilderwerk dat je hebt gemaakt voor de kaft van dit boek. Ik bewonder jouw creatieve geest en doorzettingsvermogen. Ik hoop dat je tweede doctors titel je brengt wat je ervan verwacht.

Inge, ik ben dankbaar dat ik je mijn zus mag noemen. Je nooit aflatende steun en eerlijke oordeel hebben mij meer dan eens overeind gehouden. Ik koester onze momenten samen. Dennis, door de jaren heen ben ik je steeds meer gaan waarderen. Jouw humor en eerlijkheid zetten de zaken altijd in perspectief, niet altijd wat ik wil horen, maar zeker altijd verfrissend!

Lieve pap en mam, jullie zorg en aandacht hebben mij gemaakt tot wie ik ben. Ik ben trots dat ik jullie dochter ben en in zo'n warm nest ben opgegroeid. Bedankt voor alles wat jullie me hebben meegegeven om me staande te houden in het leven.