Anatomical, Physiological, Pathological, and Genetic Changes in Parkinson's Disease

Mohammad Hossein Karimzadeh[1], Sadegh Shirian[1], Paria Heidari[1], Behnam Bakhtiari Moghadam[2*]

[1]Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[2]Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: **30 July 2025** ***Revised:*** **15 Sep 2025** ***Accepted:*** **24 Sep 2025**

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD), the second most common neurodegenerative disorder, is associated with extensive changes at the anatomical, physiological, and pathological levels. Anatomically, the selective destruction of dopaminergic neurons in the substantia nigra compacta and the reduction of dopamine levels in the striatum are the main features of this disease. This degeneration occurs in a progressive and heterogeneous manner, leading to involvement of other brain regions, including the basal ganglia, locus coeruleus, and cerebral cortex. Structural changes, such as temporal lobe atrophy and white matter dysfunction, are also associated with the progression of cognitive impairment in these patients. From a physiological perspective, PD is associated with dysfunction of feedback neural circuits, particularly the corticostriatal-thalamocortical loop. Decreased dopamine leads to hyperactivity of the indirect pathway and motor inhibition, while dysfunction of other neurotransmitter systems, such as serotonin, acetylcholine, and glutamate, contributes to the development of motor and non-motor symptoms. Studies have shown that oxidative stress and neuroinflammation caused by microglia activation contribute to the progression of the disease. At the pathological level, the accumulation of alpha-synuclein protein in the form of Lewy bodies is the main indicator of the disease. In addition, abnormal accumulation of iron in the substantia nigra and increased oxidative stress are contributing factors in neuronal degeneration. Genetic mutations, particularly in the SNCA and LRRK2 genes, also play a role in the pathogenesis of the disease. ***Conclusion:*** Understanding these changes could help develop new diagnostic and therapeutic strategies, including deep brain stimulation, iron chelating agents, and gene therapy. However, further research is needed to understand the complex interactions between these mechanisms and to design multimodal interventions. This comprehensive review emphasizes the importance of examining the multidimensional nature of PD and finding effective strategies for its management.

Keywords:

1. Nerve Degeneration
2. Cognitive Dysfunction
3. Neurotransmitter Agents
4. Oxidative Stress
5. alpha-Synuclein

***Corresponding Author:** Behnam Bakhtiari Moghadam

Email: *behnam2373@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

تغییرات آناتومیکی، فیزیولوژیکی، پاتولوژیکی و ژنتیکی در بیماری پارکینسون

محمد حسین کریم زاده[1]، صادق شیریان[1]، پریا حیدری[1]، بهنام بختیاری مقدم[2]*

[1]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
[2]گروه بهداشت و کنترل کیفی مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۸ مرداد ۱۴۰۴ | اصلاحیه: ۲۴ شهریور ۱۴۰۴ | پذیرش: ۲ مهر ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون (PD)، دومین اختلال نورودژنراتیو شایع، با تغییرات گسترده‌ای در سطوح آناتومیکی، فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی همراه است. از نظر آناتومیکی، تخریب انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه متراکم و کاهش سطح دوپامین در جسم مخطط از ویژگی‌های اصلی این بیماری هستند. این تخریب به صورت پیشرونده و ناهمگن رخ می‌دهد و منجر به درگیری سایر نواحی مغز، از جمله گانگلیون‌های قاعده‌ای، لوکوس سرولئوس و قشر مغز می‌شود. تغییرات ساختاری، مانند آتروفی لوب گیجگاهی و اختلال عملکرد ماده سفید، نیز با پیشرفت اختلال شناختی در این بیماران مرتبط هستند. از دیدگاه فیزیولوژیکی، پارکینسون با اختلال عملکرد مدارهای عصبی بازخوردی، به ویژه حلقه قشری- تالاموکورتیکال، مرتبط است. کاهش دوپامین منجر به بیش‌فعالی مسیر غیرمستقیم و مهار حرکتی می‌شود، در حالی که اختلال در عملکرد سایر سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی، مانند سروتونین، استیل کولین و گلوتامات، در ایجاد علائم حرکتی و غیرحرکتی نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ناشی از فعال شدن میکروگلیا در پیشرفت بیماری نقش دارند. در سطح پاتولوژیک، تجمع پروتئین آلفا- سینوکلئین به شکل اجسام لوی شاخص اصلی بیماری است. علاوه بر این، تجمع غیرطبیعی آهن در جسم سیاه و افزایش استرس اکسیداتیو از عوامل مؤثر در تخریب عصبی هستند. جهش‌های ژنتیکی، به ویژه در ژن‌های SNCA و LRRK2، نیز در پاتوژنز بیماری نقش دارند. **نتیجه‌گیری:** درک این تغییرات می‌تواند به توسعه استراتژی‌های تشخیصی و درمانی جدید، از جمله تحریک عمقی مغز، عوامل کیلیت‌ساز آهن و ژن‌درمانی، کمک کند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک تعاملات پیچیده بین این مکانیسم‌ها و طراحی مداخلات چندوجهی مورد نیاز است. این بررسی جامع بر اهمیت بررسی ماهیت چندبعدی پارکینسون و یافتن استراتژی‌های مؤثر برای مدیریت آن تأکید می‌کند.

واژه‌های کلیدی:

۱- دژنراسیون عصبی
۲- اختلال شناختی
۳- عوامل انتقال دهنده عصبی
۴- استرس اکسیداتیو
۵- آلفا-سینوکلئین

*نویسنده مسئول: بهنام بختیاری مقدم

پست الکترونیک: *behnam2373@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD[1]) به‌عنوان دومین اختلال نورودژنراتیو شایع پس از بیماری آلزایمر، نخستین بار در سال ۱۸۱۷ توسط جیمز پارکینسون، پزشک انگلیسی، در رساله معروفش با عنوان "مقاله درباره فلج لرزان" توصیف شد (۱). این بیماری که در ابتدا تنها به‌عنوان یک اختلال حرکتی شناخته می‌شد، امروزه به‌عنوان یک بیماری سیستمیک و چند وجهی شناخته می‌شود که تقریباً تمام جنبه‌های عملکرد عصبی و حتی غیرعصبی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد . از منظر اپیدمیولوژیک، بیماری پارکینسون یک چالش جهانی در حوزه سلامت عمومی به شمار می‌آید (۲). بر اساس آخرین آمار سازمان جهانی بهداشت (WHO[2])، حدود ۶/۲ میلیون نفر در سراسر جهان با این بیماری زندگی می‌کنند و پیش‌بینی می‌شود این تعداد تا سال ۲۰۳۰ به بیش از ۹ میلیون نفر افزایش یابد (۵-۳). شیوع این بیماری با افزایش سن به طور قابل توجهی بالا می‌رود؛ به گونه‌ای که تقریباً ۱ درصد از جمعیت بالای ۶۰ سال و تا ۴ درصد از جمعیت بالای ۸۰ سال را مبتلا می‌کند. نکته قابل توجه این است که اگرچه بیماری پارکینسون عمدتاً به‌عنوان یک بیماری سالمندی شناخته می‌شود، حدود ۵-۱۰ درصد موارد به شکل زودرس (قبل از ۵۰ سالگی) و حتی جوانی (قبل از ۴۰ سالگی) بروز می‌کنند (۶).

بیماری پارکینسون با تظاهرات بالینی متنوعی همراه است که می‌توان آن‌ها را به دو دسته اصلی تقسیم کرد: علائم حرکتی کلاسیک (کندی حرکات، لرزش در حالت استراحت، سفتی عضلانی و اختلالات وضعیتی و راه رفتن) و علائم غیرحرکتی (اختلالات شناختی و زوال عقل، افسردگی و اضطراب، اختلالات خواب، اختلالات اتونومیک، اختلالات بویایی و دردهای نوروپاتیک) . بار اقتصادی و اجتماعی بیماری پارکینسون بسیار سنگین است. مطالعات نشان می‌دهند که هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم مرتبط با این بیماری در کشورهای توسعه‌یافته به طور متوسط ۲-۳ برابر درآمد سرانه سالانه است. علاوه بر این، تأثیرات روانی- اجتماعی بیماری بر بیماران و مراقبان آن‌ها عمیق بوده و اغلب منجر به کاهش کیفیت زندگی، انزوای اجتماعی و مشکلات خانوادگی می‌شود (۹-۶).

در سطح مولکولی، بیماری پارکینسون به‌عنوان یک اختلال چندعاملی[3] شناخته می‌شود که در آن تعامل پیچیده‌ای بین عوامل ژنتیکی و محیطی وجود دارد . حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از موارد این بیماری به صورت خانوادگی و با الگوی توارث غالب یا مغلوب بروز می‌کنند، در حالی که اکثریت قریب به اتفاق موارد (۸۵ تا ۹۰ درصد) به شکل پراکنده[4] هستند . تحقیقات ژنتیکی منجر به شناسایی بیش از ۲۰ لوکوس ژنی مرتبط با پارکینسون شده است که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به SNCA (ژن کدکننده آلفا-سینوکلئین[5])، LRRK2 (کیناز غنی از لووسین[6])، PARK2 (پارکین[7])، PINK1 و DJ-1 اشاره کرد (۸،۱۰). از منظر پاتوفیزیولوژیک، بیماری پارکینسون با چندین فرآیند اصلی مرتبط است که شامل اختلال در هموستاز پروتئین (به ویژه تجمع آلفا- سینوکلئین)، اختلال عملکرد میتوکندری و تولید انرژی، استرس اکسیداتیو و آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد، اختلال در سیستم اتوفاژی- لیزوزوم و التهاب عصبی همراه با فعال شدن میکروگلیا می‌باشد . یکی از ویژگی‌های پاتولوژیک این بیماری، وجود اجسام لویی (Lewy bodies) در نورون‌های باقی‌مانده است. این اجسام انکلوزیون سیتوپلاسمی عمدتاً از پروتئین آلفا- سینوکلئین فیبریلار تشکیل شده‌اند و حضور آن‌ها به‌عنوان یکی از معیارهای اصلی تشخیص پاتولوژیک بیماری محسوب می‌شود (۱۰).

ویژگی نوروپاتولوژیک اصلی بیماری پارکینسون، تخریب انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه[8] (SNpc) است (۱۱). این نورون‌ها که مسئول تولید دوپامین هستند، به تدریج با پیشرفت بیماری از بین می‌روند و این امر منجر به کاهش ۶۰ تا ۸۰ درصدی در سطح دوپامین استریاتال می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که تخریب نورونی در پارکینسون از الگوی خاصی پیروی می‌کند: ابتدا نورون‌های دوپامینرژیک در قسمت ونترولترال SNpc تحت تأثیر قرار می‌گیرند و سپس مناطق پشتی و میانی درگیر می‌شوند (۱۲). در مراحل پیشرفته، نواحی دیگر ساقه مغز و حتی قشر مغز نیز ممکن است دچار آسیب شوند (۱۵-۱۳).

درک عمیق تغییرات آناتومیک، فیزیولوژیک و پاتولوژیک در بیماری پارکینسون می‌تواند به تشخیص زودهنگام و دقیق‌تر بیماری، فهم بهتر مکانیسم‌های بیماری‌زایی، شناسایی اهداف درمانی جدید، توسعه استراتژی‌های پیشگیری برای افراد در معرض خطر، ارزیابی دقیق‌تر پاسخ به درمان و پیشرفت بیماری و طراحی مداخلات شخصی‌سازی شده بر اساس ویژگی‌های هر بیمار کمک شایانی نماید . با توجه به اهمیت بیماری پارکینسون و ضرورت شناخت روندهای دخیل در آن، این مقاله به مرور جامع این تغییرات در سطوح مختلف می‌پردازد و جدیدترین یافته‌های علمی در این زمینه را بررسی

[1] Parkinson's Disease
[2] World health organization
[3] Multifactorial
[4] Sporadic
[5] Gene encoding alpha-synuclein
[6] Leucine-rich kinase
[7] Parkin
[8] Pars compacta of substantia nigra

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

می‌کند. امید است که این مرور به درک بهتر بیماری و توسعه راهکارهای نوین تشخیصی و درمانی یاری رساند.

۱- تغییرات آناتومیک در بیماری پارکینسون

مهم‌ترین تغییر آناتومیک در پارکینسون، از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه (SNpc) است که منجر به کاهش ۶۰ تا ۸۰ درصدی سطح دوپامین در جسم مخطط (استریاتوم) می‌شود (۱۷، ۱۶). مطالعات نشان می‌دهد که این تخریب نورونی به صورت ناهمگون رخ می‌دهد؛ به طوری که نورون‌های دوپامینرژیک در قسمت ونترولترال SNpc زودتر از مناطق دورسال تحت تأثیر قرار می‌گیرند . این الگوی تخریب با پیشرفت علائم حرکتی مانند برادیکینزی و رعشه در حالت استراحت همخوانی دارد. اگرچه جسم سیاه کانون اصلی آسیب در پارکینسون است، اما مطالعات جدید نشان می‌دهند که این بیماری یک اختلال چندسیستمی است که مناطق مختلفی از سیستم عصبی مرکزی و محیطی را درگیر می‌کند (۱۸).

در این بیماری، هسته‌های قاعده‌ای شامل جسم مخطط (کودیت و پوتامن) که دریافت‌کننده اصلی نورون‌های دوپامینرژیک هستند، دچار اختلال عملکرد می‌شوند. ناحیه لوکوس سیرولئوس که به‌عنوان منبع اصلی نوراپینفرین در مغز شناخته می‌شود، در مراحل پیشرفته بیماری آسیب می‌بینند. هسته دورسال واگ نیز یکی از اولین مناطقی است که در مراحل اولیه بیماری تحت تأثیر قرار می‌گیرد و ممکن است با علائم غیرحرکتی مانند اختلالات گوارشی مرتبط باشد (۱۹).

محدوده آناتومیک هیپوکامپ در بیماری پارکینسون آسیب دیده و تغییرات ساختاری در این ناحیه با اختلالات شناختی و حافظه در بیماران پارکینسونی مرتبط است (۲۰). قشر مغز نیز از دیگر نواحی متاثر از بیماری است و در مراحل پیشرفته، تجمع اجسام لویی در نواحی قشری منجر به زوال عقل می‌شود. تصور می‌شود که قشر اینسولار عملکرد شبکه‌های شناختی مانند شبکه پیشانی- جداری (FPN)[9] و حالت پیش فرض DMN[10] را هماهنگ می‌کند. قشر اینسولار که با معماری سلولی پیچیده‌ای مشخص می‌شود، به اینسولای قدامی شکمی (VAI)[11] که در پردازش احساسات و عملکردهای خودکار نقش دارد، اینسولای قدامی پشتی (dAI)[12] که در کنترل شناختی نقش دارد و اینسولای خلفی (PI)[13] که مربوط به درک حالات درونی است، تقسیم می‌شود. هر زیرناحیه اینسولار با مجموعه‌ای از اتصالات ترجیحی مشخص می‌شود: VAI به نواحی لیمبیک، dAI به طیف وسیعی از نواحی لیمبیک و قشری، و PI به نواحی قشری شنوایی و حسی- پیکری، که همگی عملکردهای مختلفی را انجام می‌دهند (۲۱).

مناطق خاص آناتومیکی دچار آتروفی

افرادی که به مرحله اختلال شناختی خفیف در بیماری پارکینسون (PD-MCI)[14] پیشرفت کرده بودند، در ابتدای مطالعه کاهش حجم قابل‌توجهی در ناحیه گیجگاهی راست نشان دادند. در پیگیری‌های بعدی، آتروفی گسترده‌ای در این نواحی مشاهده شد. کاهش معنی‌دار حجم متوسط این نواحی با نتایج آزمون‌های شناختی همبستگی داشت. شواهد قوی حاکی از آن است که آتروفی در ناحیه گیجگاهی نقش مهمی در اختلال عملکردهای شناختی ایفا می‌کند (۲۲). این یافته، که با مطالعات پیشین نیز هماهنگ است، به‌طور فزاینده‌ای از این دیدگاه حمایت می‌کند که کاهش حجم ناحیه گیجگاهی ممکن است نشانگری مهم برای پیش‌بینی تبدیل به PD-MCI در آینده باشد. با این حال، تاکنون مطالعه‌ای به‌طور خاص روند پیش‌رونده آتروفی را در فرایند تبدیل به PD-MCI بررسی نکرده است (۲۳). در این مطالعه، ما تعامل معنی‌داری بین گروه و زمان در ناحیه لوب پیشانی فوقانی یافتیم؛ به‌طوری‌که افراد مبتلا به PD-MCI در مقایسه با افراد غیرمبتلا، دچار آتروفی پیشرونده در این ناحیه بودند.

آتروفی گیجگاهی به‌عنوان یک نشانگر زیستی

شواهد متعدد و قوی حاکی از آن است که آتروفی ناحیه گیجگاهی می‌تواند به اختلال در حوزه‌های مختلف شناختی منجر شود (۲۵، ۲۴). به علاوه، مطالعه‌ای توسط Mak و همکاران نشان داد که آتروفی ناحیه گیجگاهی می‌تواند تا ۱۸ ماه پیش از بروز علائم بالینی PD-MCI رخ دهد (۲۶). این نتایج که به‌طور قابل توجهی با یافته‌های دیگر مطالعات همخوانی دارند، به‌روشنی از این نظریه پشتیبانی می‌کنند که کاهش حجم ناحیه گیجگاهی می‌تواند یک نشانگر پیش‌آگهی دهنده مهم برای تبدیل به PD-MCI در آینده باشد (۳۱-۲۷).

ناهنجاری‌های ریزساختاری ماده سفید

مطالعات تصویربرداری با روش تصویربرداری انتشاری تانسور (DTI)[15] نشان داده‌اند که بیماران پارکینسونی دارای اختلال در شاخص‌های DTI در دسته‌های ماده سفید مغز هستند؛ از جمله جسم پینه‌ای[16]، ناحیه

[9] Fronto-parietal network
[10] Default mode 0network
[11] Ventro-anterior insula
[12] Anterio-dorsal insula
[13] Posterior insula
[14] Mild cognitive impairment in Parkinson's disease
[15] Diffusion Tensor Imaging
[16] Corpus callosum

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

کمربندی[17] و دسته‌های فرونتو-پریتال (۳۴-۳۲). نتایج یک فراتحلیل مبتنی بر مطالعات DTI نشان داد که بیماران مبتلا به پارکینسون در مقایسه با افراد سالم، دارای کاهش ناهمسانگردی کسری[18] (FA) و افزایش ضریب نفوذ متوسط[19] (MD) در نواحی ماده سیاه (SN)، جسم پینه‌ای و قشر کمربندی هستند؛ که نشان‌دهنده آسیب میکروساختاری در این نواحی است (۴۰-۳۵).

آسیب‌پذیری ماده سفید سطحی (SWM[20])

ماده سفید سطحی (SWM) که به‌طور مستقیم در زیر قشر مغز قرار دارد، شامل فیبرهای U شکل کوتاه است که نواحی مجاور قشر مغز را از طریق شیارهای قشری به یکدیگر متصل می‌کند (۴۳-۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که آکسون‌های موجود در SWM نسبت به آکسون‌های ماده سفید عمقی (DWM) دارای لایه‌های میلین کمتری هستند و همچنین این نواحی آخرین بخش‌هایی از مغز هستند که فرایند میلین‌سازی در آن‌ها کامل می‌شود (۴۹-۴۳). این ویژگی‌ها موجب افزایش انعطاف‌پذیری SWM شده‌اند، اما در عین حال، این ناحیه را به شدت مستعد آسیب و فرآیندهای بیماری‌زا می‌سازند (۵۱، ۵۰).

۲- تغییرات فیزیولوژیک در بیماری پارکینسون

تحقیقات الکتروفیزیولوژیک نشان داده‌اند که بیماری پارکینسون با تغییرات عمیق در عملکرد مدارهای عصبی بازخوردی همراه است. در حالت طبیعی، دوپامین آزاد شده از نورون‌های SNpc فعالیت دو مسیر اصلی در جسم مخطط را تنظیم می‌کند:
۱- مسیر مستقیم:(D1 receptor-mediated) که اثر تحریکی بر حرکت دارد (۵۳، ۵۲)
۲- مسیر غیرمستقیم:(D2 receptor-mediated) که اثر مهاری بر حرکت دارد (۵۳، ۵۲).
در بیماری پارکینسون، کاهش دوپامین منجر به بیش فعالی مسیر غیرمستقیم و کم فعالی مسیر مستقیم می‌شود که نتیجه نهایی آن افزایش فعالیت هسته ساب‌تالامیک[21] (STN) و بخش داخلی گلوبوس پالیدوس[22] (GPi) است (۵۴). این تغییرات فیزیولوژیک به‌صورت بالینی به شکل علائم حرکتی کلاسیک مانند برادیکینزی، رعشه و سفتی عضلات ظاهر می‌شود (۵۵). اگرچه کاهش دوپامین ویژگی اصلی پارکینسون است، مطالعات جدید نشان می‌دهند که سیستم‌های نوروترانسمیتری دیگری نیز دچار اختلال می‌شوند که شامل:
سروتونین: کاهش سطح سروتونین در هسته رافه با افسردگی و اختلالات خواب در بیماران مرتبط است (۵۶).

استیل کولین: افزایش نسبی فعالیت کولینرژیک در جسم مخطط به دلیل کاهش دوپامین ممکن است در ایجاد رعشه نقش داشته باشد (۵۷).

گلوتامات: افزایش فعالیت گلوتاماترژیک از STN به GPi در پاتوفیزیولوژی علائم حرکتی دخیل است (۵۸).

GABA: تغییرات در سیستم گابانرژیک در گلوبوس پالیدوس و سابستنشیا نایگرا پارس رتیکولاتا مشاهده شده است (۵۹).

مطالعات تجربی اخیر بر روی مدل‌های حیوانی پارکینسون نشان داده‌اند که نیتریک اکساید (NO) نقش دوگانه‌ای در پاتوفیزیولوژی بیماری پارکینسون ایفا می‌کند (۶۰). از یک سو، NO در غلظت‌های فیزیولوژیک به عنوان یک نوروترانسمیتر و گشادکننده عروق عمل می‌کند، اما در غلظت‌های بالا می‌تواند با تشکیل پراکسی نیتریت و رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو را افزایش دهد و به نورون‌ها آسیب برساند (۶۲، ۶۱). تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی ممکن است با تعدیل سطح NO در هیپوکامپ و جسم مخطط، اثرات محافظتی در برابر پیشرفت بیماری داشته باشند (۶۲-۶۴).

ناکارآمدی حلقه کورتیکواستریاتال-تالاموکورتیکال[23] در بیماری پارکینسون

حلقه کورتیکواستریاتال- تالاموکورتیکال (CSTC) یک شبکه عصبی است که قشر مغز، جسم مخطط، تالاموس و هسته‌های قاعده‌ای را به یکدیگر متصل می‌کند و در تنظیم حرکات، رفتار و عملکردهای شناختی نقش کلیدی ایفا می‌کند (۶۵). در بیماری پارکینسون (PD)، ناکارآمدی این حلقه به دلیل کاهش دوپامین در جسم سیاه و اختلال در تعادل مسیرهای عصبی، منجر به بروز علائم حرکتی و غیرحرکتی می‌شود
حلقه CSTC شامل دو مسیر اصلی است
۱- مسیر مستقیم (تحریکی، وابسته به گیرنده‌های D1) که حرکت را تسهیل می‌کند
۲- مسیر غیرمستقیم (مهاری، وابسته به گیرنده‌های D2) که حرکت را مهار می‌کند
در بیماری پارکینسون، تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه (SNpc) باعث کاهش دوپامین در جسم مخطط می‌شود. این کاهش دوپامین، فعالیت مسیر مستقیم را تضعیف و مسیر غیرمستقیم را بیش‌فعال می‌کند که نتیجه آن افزایش فعالیت مهاری هسته‌های خروجی قاعده‌ای، مانند بخش داخلی گلوبوس پالیدوس و سابستنشیا نایگرا پارس رتیکولاتا است (۶۶). این عدم

[17] Cingulate
[18] Fractional Anisotropy
[19] Mean Diffusivity
[20] Superficial white matter
[21] Subthalamic nucleus
[22] Globus pallidus intrna
[23] Corticostriatal-thalamocortical loop

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

تعادل منجر به کاهش تحریک تالاموس و در نهایت، مهار قشر حرکتی می‌شود که به‌صورت بالینی به شکل برادیکینزی، سفتی عضلانی و رعشه ظاهر می‌گردد (۶۷).

علاوه بر علائم حرکتی، ناکارآمدی حلقه CSTC در نواحی غیرحرکتی، مانند حلقه‌های پیشانی- استریاتال، با اختلالات شناختی (مانند نقص در عملکرد اجرایی) و علائم روانپزشکی (مانند افسردگی و اضطراب) مرتبط است (۶۸). مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات در اتصالات عملکردی بین قشر پیش‌پیشانی و جسم مخطط در بیماران مبتلا به (PD-MCI) همبستگی دارد (۶۹).

تصویربرداری عملکردی ام.آر.آی [۲۴](fMRI) و تصویربرداری انتشاری تنسور (DTI) نشان‌دهنده اختلال در اتصالات حلقه CSTC در بیماران پارکینسونی هستند. کاهش اتصال عملکردی بین جسم مخطط و قشر حرکتی اولیه و همچنین افزایش فعالیت غیرطبیعی در هسته سابتالامیک (STN) در بیماران با علائم حرکتی شدید مشاهده شده است (۷۰). به علاوه، تغییرات میکروساختاری در ماده سفید مرتبط با حلقه CSTC، مانند کاهش ناهمسانگردی کسری (FA) در دسته‌های فرونتو- استریاتال، با شدت علائم حرکتی و شناختی همبستگی دارد. به‌طور کلی، ناکارآمدی حلقه CSTC به‌عنوان یک نشانگر پاتوفیزیولوژیک در بیماری پارکینسون، در تشخیص افتراقی و پایش پیشرفت بیماری کاربرد دارد (۷۱).

ارزیابی اختلال در حلقه CSTC و درمان‌های موجود

تصویربرداری عملکردی و الکتروفیزیولوژی (مانند نوسانات بتا در هسته سابتالامیک) می‌توانند شدت اختلال در حلقه کورتیکواستریاتال- تالاموکورتیکال (CSTC) را ارزیابی کنند و به تمایز بیماری پارکینسون از سایر سندرم‌های پارکینسونی کمک نمایند (۷۲). از نظر درمانی، تحریک عمقی مغز [۲۵](DBS) در هسته سابتالامیک یا گلوبوس پالیدوس داخلی با هدف تعدیل فعالیت غیرطبیعی این حلقه به‌کار می‌رود و بهبود قابل‌توجهی در علائم حرکتی ایجاد می‌کند. داروهای دوپامینرژیک، مانند لوودوپا، نیز با بازگرداندن تعادل دوپامین در جسم مخطط، عملکرد حلقه CSTC را بهبود می‌بخشند (۷۳). با این حال، اثرات این درمان‌ها بر علائم غیرحرکتی محدود است، که نشان‌دهنده نیاز به رویکردهای درمانی چندوجهی است. رویکردهای نوین، مانند تحریک غیرتهاجمی مغز (مانند تحریک جریان مستقیم فراجمجمه‌ای [۲۶](tDCS) و مداخلات شناختی- رفتاری، نیز در حال بررسی هستند تا اتصالات حلقه CSTC را در نواحی شناختی تقویت کنند (۷۴، ۷۵).

نقش میکروگلیا و التهاب پایدار در پاتوفیزیولوژی PD

فعال‌سازی پایدار و التهابی میکروگلیا که با اصطلاح میکروگلیوزیس شناخته می‌شود، در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله بیماری پارکینسون، نقش دارد (۷۶). در این وضعیت، میکروگلیاها به شکل آمیبی در می‌آیند و ظرفیت فاگوسیتوزی آن‌ها افزایش می‌یابد (۷۷). این سلول‌ها به‌شدت واکنش‌پذیر بوده و با بیان گسترده مولکول‌های التهابی مانند واسطه‌های پیش‌التهابی، گونه‌های فعال اکسیژن و گیرنده‌هایی نظیر TLR2 که در شناسایی آنتی‌ژن‌ها نقش دارند، همراه هستند (۷۸).

۳- تغییرات پاتولوژیک در بیماری پارکینسون

شاخص‌ترین تغییر پاتولوژیک در بیماری پارکینسون، وجود اجسام لویی در نورون‌های باقی‌مانده است که عمدتاً از پروتئین آلفا- سینوکلئین تشکیل شده‌اند. در حالت طبیعی، آلفا- سینوکلئین در سیناپس‌ها حضور داشته و در انتقال سیناپسی نقش دارد، اما در بیماری پارکینسون، این پروتئین دچار تغییرات کونفورماسیونی شده و به‌صورت الیگومرهای سمی تجمع می‌یابد (۷۹). مطالعات ژنتیکی نشان داده‌اند که جهش در ژن کدکننده آلفا- سینوکلئین (SNCA) می‌تواند منجر به اشکال ارثی بیماری پارکینسون شود (۸۰). تحقیقات بیوشیمیایی نشان می‌دهند که نورون‌های دوپامینرژیک به‌ویژه به استرس اکسیداتیو حساس هستند؛ زیرا دوپامین خود می‌تواند به ترکیبات سمی مانند کوینون‌ها اکسید شود، متابولیسم دوپامین منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن [۲۷](ROS) می‌شود و همچنین وجود آهن در جسم سیاه می‌تواند واکنش‌های فنتون را کاتالیز کند (۸۱). آنالیزهای هیستوپاتولوژیک و مولکولی همچنین کاهش بیشتر نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه و آسیب به سیستم دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون را نشان داده است. مطالعات روی مدل‌های تجربی بیماری پارکینسون نشان داده‌اند که افزایش مالون دی آلدهید (MDA) به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش گلوتاتیون (GSH) به‌عنوان آنتی‌اکسیدان اصلی در استریاتوم، از نشانه‌های استرس اکسیداتیو در این بیماری است. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مانند دیوسجنین ممکن است اثرات محافظتی در برابر نورودژنراسیون داشته باشند (۸۲). شواهد جدید نشان می‌دهند که التهاب عصبی نقش مهمی در پاتوژنز

[24] Functional MRI
[25] Deep brain stimulation
[26] Transcranial direct current stimulation
[27] Reactive oxygen species

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

بیماری پارکینسون ایفا می‌کند. فعال شدن میکروگلیا و آزاد شدن سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 می‌تواند به تخریب بیشتر نورون‌ها دامن بزند (۸۴، ۸۳).

افزایش بیان پروتئین GFAP و تجمع آهن در بیماری پارکینسون

افزایش بیان پروتئین GFAP (پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال[28]) به‌عنوان نشانگر آستروگلیوز، در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون مشاهده شده است (۸۵).

تجمع آهن در بیماری پارکینسون

تجمع غیرطبیعی آهن در مغز، به‌ویژه در جسم سیاه یکی از ویژگی‌های پاتولوژیک کلیدی در بیماری پارکینسون (PD) است (۸۶). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح آهن در بخش متراکم جسم سیاه (SNpc) با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و پیشرفت بیماری همبستگی دارد (۸۷). آهن به دلیل توانایی کاتالیز کردن واکنش‌های فنتون، منجر به تولیدROS و تشدید استرس اکسیداتیو می‌شود که به آسیب نورونی دامن می‌زند (۸۸).

تجمع آهن در بیماری پارکینسون به اختلال در هموستاز آهن، از جمله افزایش بیان پروتئین‌های انتقال‌دهنده آهن (مانند ترانسفرین) و کاهش پروتئین‌های ذخیره‌کننده آهن (مانند فریتین) نسبت داده می‌شود (۸۹). این عدم تعادل، آهن آزاد را افزایش می‌دهد که با متابولیسم دوپامین ترکیب شده و کوینون‌های سمی تولید می‌کند (۹۰). همچنین، آهن با پروتئین آلفا- سینوکلئین برهم‌کنش کرده و تجمع آن را به‌صورت الیگومرهای سمی تسهیل می‌کند که در تشکیل اجسام لویی نقش دارد (۹۱).

مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که تجمع آهن ابتدا در نواحی ونترولترال SNpc رخ می‌دهد و با پیشرفت بیماری به سایر مناطق گسترش می‌یابد (۹۲). تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI[29]) با تکنیک‌های حساس به آهن، مانند T2 و نقشه‌برداری حساسیت کمی (QSM)[30]، امکان شناسایی تجمع آهن در جسم سیاه را با دقت بالا فراهم کرده است (۹۳).

QSM به‌ویژه به‌عنوان ابزاری غیرتهاجمی برای پایش تغییرات آهن در مراحل اولیه بیماری و تمایز پارکینسون از سایر سندرم‌های پارکینسونی (مانند آتروفی چندسیستمی) مورد توجه قرار گرفته است (۹۴). افزایش سیگنال آهن در SNpc به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص زودهنگام و ارزیابی پیشرفت بیماری پیشنهاد شده است (۹۵).

هدف‌گیری تجمع آهن به‌عنوان یک استراتژی درمانی نوظهور در پارکینسون مورد بررسی قرار گرفته است. عوامل کلاته‌کننده آهن[31]، مانند دفریپرون، در کارآزمایی‌های بالینی فاز دوم اثرات محافظتی بر نورون‌های دوپامینرژیک نشان داده‌اند. این ترکیبات با کاهش آهن آزاد، استرس اکسیداتیو و تشکیل آلفا-سینوکلئین پاتولوژیک را مهار می‌کنند. با این حال، چالش‌هایی مانند عوارض جانبی (مانند آگرانولوسیتوز) و نیاز به دوزبندی دقیق، کاربرد بالینی این داروها را محدود کرده است. رویکردهای مکمل، مانند استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها یا مداخلات غیر دارویی (مانند ورزش)، نیز می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از آهن، اثرات محافظتی داشته باشند (۹۶).

۴- تغییرات ژنتیکی در بیماری پارکینسون

شایع‌ترین علت ژنتیکی بیماری پارکینسون، جهش در ژن (LRRK2[32]) است که با نام مستعار PARK8 شناخته می‌شود. این جهش‌ها عمدتاً در افرادی که بیماری آن‌ها با تأخیر شروع می‌شود، یعنی بالای ۵۰ سال، شناسایی شده‌اند (۹۷). رایج‌ترین انواع این جهش‌ها شامل G2019S، R1441C، R1441G و R1441H هستند که منجر به اختلال در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف نظیر بیان ترانس‌ژن‌ها، سنتز پروتئین‌ها و عملکرد سیستم لیزوزومی می‌شوند و در نهایت به مرگ و تخریب نورون‌های دوپامینرژیک منجر می‌گردند (۹۸).

در حال حاضر، ژن‌درمانی با هدف اصلاح مسیرهای مولکولی دخیل در بیماری پارکینسون، به‌ویژه جهش‌های موجود در ژن‌های SNCA، LRRK2 و GBA در حال بررسی است (۹۹). رویکردهای ژن‌درمانی شامل استفاده از ویروس‌های آدنو مرتبط (AAV)[33] برای انتقال ژن‌های درمانی به مغز می‌باشند (۱۰۰). برای مثال، کارآزمایی‌های بالینی فاز اول با استفاده از AAV برای افزایش بیان گلوکوسربروزیداز (GCase)[34] در بیماران دارای جهش‌های GBA نتایج اولیه امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند (۱۰۱). همچنین، سرکوب بیان آلفا-سینوکلئین از طریق RNA تداخلی (RNAi)[35] یا اصلاح ژن‌های معیوب با استفاده از تکنیک‌های CRISPR در مدل‌های پیش‌بالینی موفقیت‌آمیز بوده و اکنون در حال انتقال به کارآزمایی‌های انسانی هستند (۱۰۲). علاوه بر این، تصویربرداری در زمان واقعی با استفاده از MRI برای هدایت دقیق انتقال بردارهای ژنی به نواحی

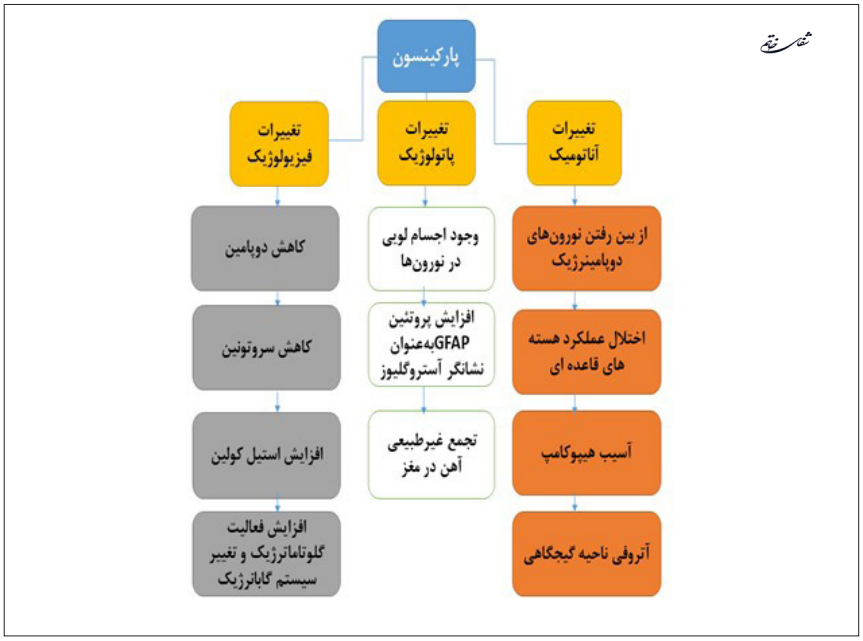
[28] Glial fibrillary acidic protein
[29] Magnetic resonanc imaging
[30] Quantitative Susceptibility Mapping
[31] Iron Chelators
[32] Leucine-rich repeat kinase 2
[33] Adeno-associated virus
[34] Glucocerebrosidase
[35] Interfering RNA

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

هـدف ماننـد پوتامـن نیـز در حـال توسـعه اسـت (۱۰۳).

نتیجه‌گیری

بیمـاری پارکینسـون یـک اخـتلال پیچیده اسـت کـه تغییرات چندلایـه‌ای را در سـطوح آناتومیـک، فیزیولوژیـک و پاتولوژیک بـه همـراه دارد . در سـطح آناتومیـک، تخریـب انتخـابی نورون‌هـای دوپامینرژیـک در SNpc و درگیـری پیشـرونده سـایر سـاختارهای عصـبی مشـاهده می‌شـود. تغییـرات فیزیولوژیـک شـامل اخـتلال در مدارهـای عصـبی بازخـوردی،



تصویر ۱– تصویر اینفوگرافیک از تغییرات فیزیولوژیک، پاتولوژیک و آناتومیک در بیماری پارکینسون

تغییـر در سیسـتم‌های نوروترانسـمیتری مختلـف و اخـتلال در سیگنالینـگ نیتریـک اکسـاید اسـت. در سـطح پاتولوژیـک، تشـکیل اجسـام لـویی، اسـترس اکسیداتیـو و التهـاب عصـبی از ویژگی‌هـای بـارز بیمـاری هسـتند. درک ایـن تغییـرات نـه تنهـا بـه روشـن شـدن پاتوژنـز بیمـاری کمـک می‌کنـد بلکـه زمینـه را بـرای توسـعه راهبردهـای درمـانی جدیـد ماننـد تحریـک عمـقی مغـز (DBS)، درمان‌هـای آنتی‌اکسیـدانی و مـداخلات ورزشی فراهـم می‌سـازد. تحقیقـات آینـده بایـد بـر تعامـل پیچیـده بیـن ایـن سـطوح مختلـف و توسـعه روش‌هـای مداخلـه‌ای چنـد وجـهی تمرکـز کننـد.

منابع

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nature Reviews Disease Primers. 2017; 3: 17013.

2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Movement Disorders. 2014; 29(13): 1583-90.

3. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. Journal of Parkinson's Disease. 2018; 8(s1): S3-S8.

4. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the effects of water-and fat-soluble vitamins in Alzheimer's and Parkinson's diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(3): 95-109.

5. Mahya S, Ai J, Shojae S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, Shirian S. Berberine loaded chitosan nanoparticles encapsulated in polysaccharide-based hydrogel for the repair of spinal cord. International Journal of Biological Macromolecules. 2021; 182: 82-90.

6. Yang W, Hamilton JL, Kopil C, Beck JC, Tanner CM, Albin RL, et al. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. NPJ Parkinson's Disease. 2020; 6: 15.

7. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. Parkinsonism & Related Disorders. 2016; 22: 104-8.

8. Shahverdi Shahraki M, Sourani Z, Behdarvand F, Modarres Mousavi M, Shirian S. The potency of biomarkers for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(2): 91-103.

9. Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Saberi H, Norouzi-Javidan A, Mousavi SM, Derakhshan MA, et al. Comparison of capability of human bone marrow mesenchymal stem

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

cells and endometrial stem cells to differentiate into motor neurons on electrospun poly (ε-caprolactone) scaffold. Molecular Neurobiology. 2016; 53: 5278-87.

10. Modarres Mousavi S M, Alipour F, Lotfollahzadeh S, Mousazadeh F, Hosseini H, Hosseinkhani S, et al. Behavioral Outcomes and Histopathological Alterations in a Rotenone-induced Parkinson's Disease Model: A Comparative Study of L-Dopa and Apomorphine. J Rep Pharm Sci. 2025; 13(1): e162472.

11. Cherian A, Thomas B, Varghese AM, Prabhakar AT, Pandian JD. Genetics of Parkinson's disease. Acta Neurologica Belgica. 2020; 120(6): 1297-1305.

12. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's syndrome. Annual Review of Pathology. 2023; 18: 95-121.

13. Jafarimanesh MA, Ai J, Shojaei S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, Shirian S. Sustained release of valproic acid loaded on chitosan nanoparticles within hybrid of alginate/chitosan hydrogel with/without stem cells in regeneration of spinal cord injury. Progress in Biomaterials. 2023; 12(2): 75-86.

14. Javdani M, Habibi A, Shirian S, Kojouri GA, Hosseini F. Effect of selenium nanoparticle supplementation on tissue inflammation, blood cell count, and IGF1 levels in spinal cord injury-induced rats. Biological Trace Element Research. 2019; 187: 202-11.

15. Doshmanziari M, Shirian S, Kouchakian MR, Moniri SF, Jangnoo S, Mohammadi N, et al. Mesenchymal stem cells act as stimulators of neurogenesis and synaptic function in a rat model of Alzheimer's disease. Heliyon. 2021; 7(9).

16. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. The Lancet. 2016; 386(10004): 896-912.

17. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's syndrome. Annual Review of Pathology. 2023; 18: 95-121.

18. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain. 2016; 139(Pt 8): 2106-17.

19. Christopher L, Koshimori Y, Lang AE, Criaud M, Strafella AP. Uncovering the role of the hippocampus in the pathophysiology of Parkinson's disease. Neurobiology of Disease. 2019; 130: 104514.

20. Mak E, Su L, Williams GB, Firbank MJ, Lawson RA, Yarnall AJ, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. Brain. 2016; 139(Pt 10): 2656-67.

21. Buccilli B, Sahab-Negah S, Shirian S, Gorji A, Ghadiri MK, Ascenzi BM. The telencephalon: Amygdala and claustrum. In: From anatomy to function of the central nervous system. 2025 (pp. 429-451). Academic Press.

22. Namkung H, Kim SH, Sawa A. The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. Trends in Neurosciences. 2017; 40(4): 200-07.

23. Caspell-Garcia C, Welch JJ, Lang AE, Litvan I, Weiner WJ, Dickson DW, et al. Longitudinal cortical atrophy in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a PPMI study. Movement Disorders. 2020; 35(9): 1583-91.

24. Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE, et al. Neuroimaging and cognitive correlates of Parkinson's disease with mild cognitive impairment. Neurology. 2018; 90(15): e1318-e1327.

25. Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank MJ, Blamire AM, et al. Longitudinal whole-brain atrophy and ventricular enlargement in nondemented Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2017; 55: 78-90.

26. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, Mejia-Constain B, Lafontaine AL, Chouinard S, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. Human Brain Mapping. 2016; 37(10): 3649-61.

27. Foo H, Mak E, Chander RJ, Ng A, Au WL, Sitoh YY, et al. Associations between neocortical atrophy and cognitive impairment in Parkinson's disease: a longitudinal study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2017; 88(1): 20-7.

28. Compta Y, Pereira JB, Ríos J, Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Martí MJ. Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a longitudinal study. Parkinsonism & Related Disorders. 2016; 29: 63-9.

29. Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, Jiménez-Urbieta H, Rodriguez-Oroz MC. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2016; 31(6): 861-81.

30. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

progression. Brain. 2017; 140(7): 1959-76.

31. Atkinson-Clement C, Pinto S, Eusebio A, Coulon O. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. NeuroImage: Clinical. 2017; 16: 98-110.

32. Bledsoe IO, Stebbins GT, Merkitch D, Goldman JG. White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology. 2018; 91(24): e2244-e2255.

33. Zhang Y, Wu G, De Witte S, Baeken C. Altered microstructural properties of superficial white matter in patients with Parkinson's disease. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. 2025; 10(3): 267-275.

34. Taylor KI, Sambataro F, Boess FG, Weiller E, Schneider F, Wolf N, et al. Progressive decline in gray and white matter integrity in de novo Parkinson's disease: An analysis of longitudinal Parkinson Progression Markers Initiative data. Frontiers in Aging Neuroscience. 2018; 10: 318.

35. Deng X-Y, Wang L, Yang T-T, Li R, Yu G. A meta-analysis ofDiffusion tensor imaging of substantia nigra in patients with Parkinson's disease. Scientific Reports. 2018; 8: 2941.

36. Wen M-C, Heng HSE, Lu Z, Xu Z, Chan LL, Tan EK, et al. White matter microstructural characteristics in newly diagnosed Parkinson's disease patients. Frontiers in Neurology. 2020; 11: 748.

37. Georgiopoulos C, Warntjes JBM, Dizdar N, Zachrisson H, Engström M, Haller S, et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease studied with diffusion tensor and magnetization transfer imaging. Journal of Parkinson's Disease. 2017; 7(2): 301-311.

38. Mishra AK, Mishra SK, Sairam S, Yatham P, Chan P, Roy A, et al. White matter abnormalities in Parkinson's disease: A detailed assessment of DTI metrics. Neuroradiology. 2020; 62(7): 841-850.

39. Chen YS, Chen HL, Lu CH, Chen MH, Chou KH, Tsai NW, et al. Reduced fractional anisotropy in patients with Parkinson's disease: A diffusion tensor imaging study. Frontiers in Neurology. 2017; 8: 532.

40. Gu L, Hong Z, Chen H, Wang Y, Zhang Y, Wang J, et al. White matter tracts alterations in Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder: A fixel-based analysis. Brain Imaging and Behavior. 2020; 14(5): 1728-1738.

41. Nazeri A, Chakravarty MM, Rotenberg DJ, Rajji TK, Rathi Y, Michailovich OV, et al. Superficial white matter as a novel substrate of age-related cognitive decline. Neurobiology of Aging. 2016; 38: 146-159.

42. Phillips OR, Joshi SH, Squitieri F, Sanchez-Castaneda C, Narr K, Shattuck DW, et al. Major superficial white matter tracts in the adult human brain: A diffusion tensor imaging study. NeuroImage: Clinical. 2016; 11: 145-153.

43. Grydeland H, Walhovd KB, Tamnes CK, Westlye LT, Fjell AM. Intracortical myelin links with performance variability across the human lifespan: Results from T1- and T2-weighted MRI myelin mapping and diffusion tensor imaging. The Journal of Neuroscience. 2016; 36(47): 12011-12022.

44. Wu Y, Sun D, Wang Y, Wang Y, Ou S. Segmentation of the subcortical structures and superficial white matter in fixed human brain using diffusion MRI. Magnetic Resonance Imaging. 2016; 34(7): 909-916.

45. Vidal-Piñeiro D, Walhovd KB, van der Kouwe AJW, Benner T, Fjell AM, Fischl B. Reduced myelination and increased cortical thickness in superficial white matter in aging. Cerebral Cortex. 2020; 30(4): 2476-2488.

46. Yeatman JD, Wandell BA, Mezer AA. Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. Nature Communications. 2016; 7: 12872.

47. Liu H, Yang Y, Xia Y, Zhu W, Leak RK, Wei Z, et al. Aging of cerebral white matter. Ageing Research Reviews. 2017; 34: 64-76.

48. Huntenburg JM, Bazin PL, Margulies DS. Large-scale gradients in human cortical organization. Trends in Cognitive Sciences. 2018; 22(1): 21-31.

49. Guevara M, Román C, Guevara P, Valenzuela R, Duclap D, Mangin JF. Superficial white matter: A review on the dMRI analysis and microstructural modeling. NeuroImage. 2020; 223: 117323.

50. Galvan A, Devergnas A, Wichmann T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in Parkinson's disease. Frontiers in Neuroanatomy. 2016; 10: 104.

51. McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. Neuron. 2019; 101(6): 1042-1056.

52. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

striatal projection systems by dopamine. Annual Review of Neuroscience. 2016; 34: 441-66.

53. Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. Nature. 2016; 494(7430): 238-242.

54. Chu HY, McIver EL, Kovaleski RF, Atherton JF, Bevan MD. Loss of hyperdirect pathway cortico-subthalamic inputs following degeneration of midbrain dopamine neurons. Neuron. 2017; 95(6): 1306-1318.e5.

55. Albin RL, Leventhal DK. The missing, the short, and the long: Levodopa responses and dopamine actions. Annals of Neurology. 2017; 82(1): 4-19.

56. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. Behavioural Brain Research. 2016; 277: 136-145.

57. Ztaou S, Amalric M. Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. Neurochemistry International. 2019; 126: 1-10.

58. Wang YY, Wang Y, Jiang HF, Liu JH, Jia J, Wang K, et al. Impaired glutamatergic projection from the motor cortex to the subthalamic nucleus in 6-hydroxydopamine-lesioned hemi-par Lutimate 0.7.0.4 parkinsonian rats. Experimental Neurology. 2018; 300: 135-148.

59. Luan Y, Tang D, Wu H, Gu W, Wu Y, Cao JL, et al. Reversal of hyperactive subthalamic circuits differentially mitigates pain hypersensitivity phenotypes in parkinsonian mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2020; 117(18): 10045-054.

60. Tsou YH, Shih CT, Ching YH, Huang JY, Chang KY, Chen PH, et al. Treadmill exercise protects against MPTP-induced dopaminergic neuronal loss through upregulation of the KEAP1-NRF2 pathway. Free Radical Biology and Medicine. 2020; 159: 25-37.

61. Pierfelice J, Kontson K. Nitric oxide signaling in the basal ganglia: a possible target for Parkinson's disease. Neural Regeneration Research. 2023; 18(9): 1941-942.

62. Aguiar AS Jr, Lopes SC, Tristão FS, Rial D, de Oliveira G, da Cunha C, et al. Exercise improves cognitive impairment and dopamine metabolism in MPTP-treated mice. Neurotoxicity Research. 2016; 29(1): 118-125.

63. Palasz E, Niewiadomski W, Gasiorowska A, Mietz L, Niewiadomska G. Exercise-induced neuroprotection and recovery of motor function in animal models of Parkinson's disease. Frontiers in Neurology. 2019; 10: 1143.

64. Afsartala Z, Hadjighassem M, Shirian S, Ebrahimi Barough S, Gholami L, Parsamanesh G, et al. The effect of collagen and fibrin hydrogels encapsulated with adipose tissue mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of spinal cord injury in a rat model. Iranian Journal of Biotechnology. 2023; 21(3): e3505.

65. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual Review of Neuroscience. 2016; 39: 1-28.

66. Neumann WJ, Horn A, Ewert S, Huebl J, Brucke C, Schneider GH, et al. A localized pallidal physiomarker in Parkinson's disease. Annals of Neurology. 2020; 87(3): 337-347.

67. Tinkhauser G, Pogosyan A, Little S, Beudel M, Herz DM, Tan H, et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. Brain. 2017; 140(4): 1053-1067.

68. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. Nature Reviews Neurology. 2017; 13(4): 217-231.

69. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Antonini A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease: A systematic review. Movement Disorders Clinical Practice. 2016; 3(4): 325-336.

70. Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. Brain. 2017; 140(11): 2968-981.

71. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? Brain. 2016; 135(Pt 11): 3206-26.

72. Okun MS, Foote KD, Wu SS, Ward HE, Bowers D, Rodriguez RL, et al. A trial of scheduled deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. The New England Journal of Medicine. 2016; 375(10): 1001-11.

73. Broen MPG, Narayen NE, Moonen AJM, Kuijf ML, Dujardin K, Marsh L, et al. Nonmotor symptoms and cognitive decline in Parkinson's disease: a longitudinal study. Neurology. 2016; 87(14): 1483-92.

74. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2016; 311(16): 1670-83.

75. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. The New England Journal of Medicine. 2016; 374(6): 610-22.

76. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. Nature Reviews Immunology. 2022; 22(11): 657-673.

77. Subramaniam SR, Federoff HJ. Targeting microglial activation states as a therapeutic avenue in Parkinson's disease. Frontiers in Aging Neuroscience. 2017; 9: 176.

78. Badanjak K, Fixemer S, Smajić S, Skupin A, Grünewald A. The contribution of microglia to the pathogenesis and progression of Parkinson's disease. Glia. 2021; 69(10): 2271-288.

79. Hughes CD, Choi ML, Ryten M, Hopkins L, Drews A, Botía JA, et al. Picomolar concentrations of oligomeric alpha-synuclein sensitize TLR4 to play an initiating role in Parkinson's disease pathogenesis. Acta Neuropathologica. 2019; 137(1): 103-120.

80. Cherian A, Thomas B, Varghese AM, Prabhakar AT, Pandian JD. Genetics of Parkinson's disease. Acta Neurologica Belgica. 2020; 120(6): 1297-1305.

81. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease. 2016; 3(4): 461-491.

82. Zhang Y, Zhang Y, Li J, Zhang Y, Zhang X, Chen J, et al. Diosgenin protects against MPTP-induced Parkinson's disease-like symptoms in mice by increasing antioxidative defense. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022; 2022: 6513438.

83. Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos M. Microglia in Parkinson's disease. Acta Neuropathologica. 2021; 142(4): 629-52.

84. Kam TI, Hinkle JT, Dawson TM, Dawson VL. Microglia and neuroinflammation: What place in Parkinson's disease? Journal of Neuroinflammation. 2020; 17(1): 166.

85. Joers V, Tansey MG, Murray NE, Emborg ME. Neuroinflammation in Parkinson's disease: From gene to clinic. International Review of Neurobiology. 2023; 172: 287-331.

86. Wang JY, Zhuang QQ, Xu L, Wang Y, Yang J, Peng H, et al. Iron and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Molecular Neurobiology. 2018; 55(4): 2918-929.

87. Langley J, He N, Huddleston DE, Chen S, Yan P, Yacoub E, et al. Reproducible detection of nigral iron deposition in Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping. NeuroImage: Clinical. 2020; 26: 102204.

88. Weinreb O, Mandel S, Youdim MB, Amit T. Targeting dysregulation of brain iron homeostasis in Parkinson's disease by iron chelators. Free Radical Biology and Medicine. 2016; 97: 585-598.

89. Sun Y, Pham AN, Waite TD. The effect of dopamine oxidation on neuromelanin and iron in the substantia nigra: relevance to Parkinson's disease. Chemical Research in Toxicology. 2018; 31(8): 743-752.

90. Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. Progress in Neurobiology. 2017; 155: 96-119.

91. Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, Devos D, Duce JA, Devedjian JC. TheeнThe role of iron and alpha-synuclein interplay in synucleinopathies. Movement Disorders. 2021; 36(7): 1515-528.

92. He N, Ling H, Ding B, Huang J, Zhang Y, Zhang Z, et al. Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping. Human Brain Mapping. 2016; 36(11): 4407-420.

93. Du G, Lewis MM, Sica C, Kong L, Huang X. Magnetic resonance imaging T2* and quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease and parkinsonisms. Movement Disorders. 2018; 33(6): 888-897.

94. Sjöström H, Granberg T, Westman E, Svenningsson P. Quantitative susceptibility mapping differentiates between parkinsonian disorders. Parkinsonism & Related Disorders. 2017; 44: 92-97.

95. Thomas GEC, Leyland LA, Schrag A, Lees AJ, Acosta-Cabronero J, Weil RS. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020; 91(4): 418-425.

96. Devos D, Moreau C, Danel M, Mansuy J, Defebvre L, Bordet R, et al. Iron chelation in Parkinson's disease: an update on clinical trials. Movement Disorders. 2021; 36(7): 1507-1514.

97. Kluss JH, Mamais A, Cookson MR. LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease. Biochemical Society Transactions. 2019; 47(2): 651-661.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]

98. Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges and hopes. Nature Reviews Neurology. 2020; 16(2): 87-99.

99. Hitti FL, Yang AI, Gonzalez-Alegre P, Baltuch GH. Gene therapy for Parkinson's disease: from bench to bedside. Nature Reviews Neurology. 2021; 17(8): 466-484.

100. Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, Howard K, Ralph GS, Mason S, et al. Long-term follow-up of a phase I/II study of ProSavin, a lentiviral vector gene therapy for Parkinson's disease. Human Gene Therapy Clinical Development. 2018; 29(3): 148-155.

101. Migdalska-Richards A, Schapira AHV. Gene therapy for Parkinson's disease: prospects and challenges. Movement Disorders. 2016; 31(12): 1795-1804.

102. Kantor B, Tagliafierro L, Gu J, Zamora ME, Ilich E, Grenier C, et al. Downregulation of SNCA expression by targeted editing of DNA methylation: a potential strategy for precision therapy in PD. Molecular Therapy. 2018; 26(11): 2638-2649.

103. He X, Hedde PN, Abrahamsson S, Sharon G, Cho CE, Lee JE, et al. Real-time MRI guidance for intra-arterial drug delivery in a nonhuman primate stroke model. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2019; 50(3): 699-707.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-12-02]