

闭环深部脑刺激在改善帕金森氏症方面具有优势

Closed-Loop Deep Brain Stimulation Is Superior in

Ameliorating Parkinsonism

Boris Rosin,^{1,*} Maya Slovik,¹ Rea Mitelman,^{1,2} Michal Rivlin-Etzion,^{1,2} Suzanne N. Haber,³ Zvi Israel,⁴ Eilon Vaadia,^{1,2,5} and Hagai Bergman^{1,2,5}

¹*Department of Medical Neurobiology (Physiology), The Institute for Medical Research Israel-Canada, The Hebrew University-Hadassah Medical Association School of Medicine and Hadassah University Hospital, Jerusalem 91120, Israel*

²*The Interdisciplinary Center for Neural Computation, Givat Ram Campus, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91904, Israel*

³*Department of Pharmacology and Physiology, School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, Rochester, NY 14642, USA*

⁴*Center for Functional & Restorative Neurosurgery, The Hebrew University-Hadassah Medical Association School of Medicine and Hadassah University Hospital, Jerusalem 91120, Israel*

⁵*The Edmond & Lily Safra Center for Brain Sciences, Givat Ram Campus, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91904, Israel*

*Correspondence: boris.rosin@mail.huji.ac.il

Accepted: 2011 by Neuron

(translated by zang jie)

摘要：连续高频深部脑刺激（DBS）是用于晚期帕金森氏病（PD）管理的广泛使用的疗法。但是，DBS效应的潜在机制仍然是神秘的，并且是正在进行辩论的主题。在这里，我们提出并测试PD的1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）灵长类动物模型的PD的闭环刺激策略。应用苍白质闭环刺激可导致基底神经节（BG）放电速率和模式改变之间的分离，从而提供对PD病理生理学的见解。此外，与标准开环DBS和匹配的控制刺激范例相比，皮质-苍白球闭环刺激对运动障碍以及皮质和苍白球放电模式的影响显著更大。因此，通过调节病理振荡活动而不是BG皮质网络的放电速率，闭环DBS范式可以提供对晚期PD的更有效管理。这样的策略有可能在另外的脑部疾病中有效，其中可以识别病理性神经元放电模式。

1、引言

帕金森氏病 (PD) 是一种高度虚弱的, 普遍存在的神经退行性疾病, 以运动和非运动症状为特征 (van Rooden 等, 2011), 前者主要包括肌肉僵硬, 4 - 7 Hz 的静止震颤和运动障碍 (Zaidel 等 2009 年)。患有晚期 PD 的人类患者经常接受 DBS 治疗, 这可以减轻疾病的运动症状 (Benabid 等, 2009; Bronstein 等, 2011; Weaver 等, 2009)。该程序包括植入多触点大电极, 通常在苍白球 (GPi) 的内部或丘脑下核中植入 (STN; Follett 等人, 2010; Moro 等人, 2010), 并施加恒定的高电压。-频率 (约 130 Hz) 刺激。刺激参数 (例如, 频率, 脉冲宽度和强度) 由训练有素的临床医生确定, 初始编程可能需要长达 6 个月的时间才能获得最佳结果 (Bronstein 等人, 2011; Volkmann 等人 (2006 年)。随后, 在患者去神经病学诊所就诊时, 每 3 到 12 个月间断地调整刺激参数 (Deuschl 等, 2006)。刺激程序编程的目的是调整 DBS 参数, 以便在临床改善的最大化与刺激引起的副作用的最小化之间实现更新的最佳平衡。在临床调整之间, 参数通常保持不变, 因此产生的刺激不适用于应对 PD 的动态特性。确实, PD 患者和经 MPTP 处理的灵长类动物的 BG 神经元放电和帕金森氏运动症状均比调整 DBS 治疗所提供的动力学快得多 (Brown, 2003; Deuschl 等, 2006; Hammond 等, 2007; Moro 等, 2006; Raz 等, 2000)。此外, 已显示更频繁的参数调整可提高 DBS 的效率 (Frankemolle 等, 2010; Lee 等, 2010; Moro 等, 2006)。这突出显示了对自动和动态系统的需求, 该系统可以不断调整刺激以适应进行中的神经元放电。近年来, 帕金森氏病脑中病理放电模式的作用已成为疾病病理生理学的关键 (Eusebio 和 Brown, 2007; Hammond 等, 2007; Kuhn 等, 2009; Tass 等, 2010; Vitek, 2008; Weinberger 等, 2009; Wichmann 和 DeLong, 2006; Zaidel 等, 2009)。因此, 这种自动系统应旨在破坏神经元放电的这些病理特征 (例如模式, 速率) (Feng 等, 2007; Tass, 2003)。

在了解 PD 的病理生理学以及 DBS 带来临床改善的机制方面已经付出了巨大的努力。关于 PD 的病理生理, 在很多情况下都描述了 PD 患者的基底神经节以及 MPTP 处理的灵长类动物的基底神经节和初级运动皮层 (M1) 的间歇性神经元振荡 (Goldberg 等, 2002; Hurtado et al, 2005; Kuhn et al, 2009; Levy et al., 2002; Raz et al, 2000), 但是这些振荡作为 PD 运动症状的神经元相关因素的作用仍然存在 (Hammond 等, 2007; Leblois 等, 2007; Lozano 和 Eltahawy, 2004; McIntyre 等, 2004; Tass 等, 2010; Vitek, 2002; Weinberger 等, 2009)。在经 MPTP 处理的灵长类动物中, 这种振荡活动似乎集中在不同的频带, 包括震颤频带 (4-7 Hz, θ 频带) 和双震颤频带 (9-15 Hz, α 频带; Bergman 等人) (1994;

Raz 等, 2000)。先前研究 DBS 对正在进行的神经元放电模式的影响的研究尚无定论, 有些研究指向可能是病理性神经元模式的破坏 (Bar-Gad 等, 2004; Carl-son 等, 2010; Deniau 等), 2010; McCairn 和 Turner, 2009), 而其他人则提出局灶抑制 (Dostrovsky 等, 2000; Lafreniere-Roula 等, 2010)。因此, 更好地了解 PD 病理生理学, DBS 发挥其临床作用的机制以及两者之间的相互作用对于设计更好的治疗策略显然至关重要。

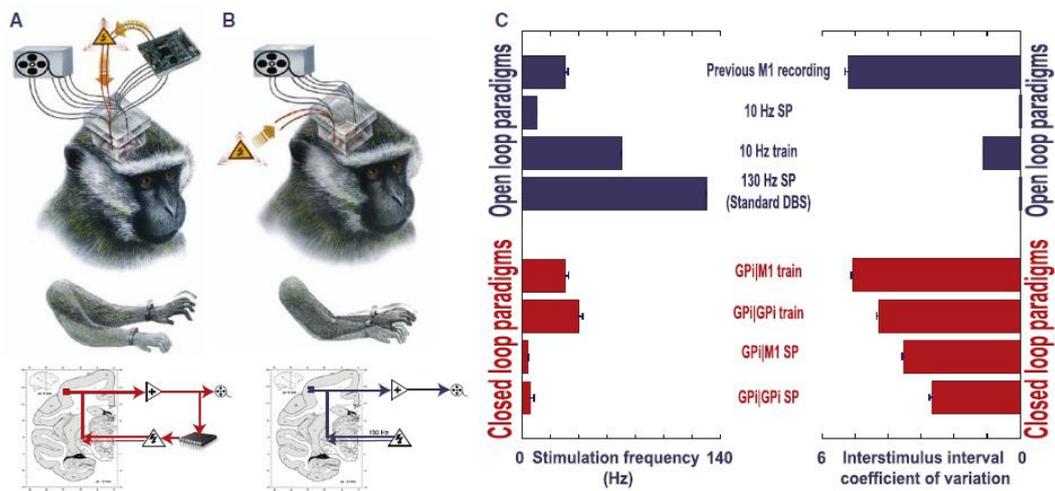


图 1. 不同的刺激范例及其特征

(A) 闭环实验范例的示意图。六个记录电极 (2 个 GPi, 4 个 M1) 的模拟信号被放大并馈入数据采集系统和数字信号处理 (DSP) 芯片, 该芯片使用这些通道之一作为触发识别的参考。识别触发后, 由用户设置的延迟 (本研究中为 80 ms) 通过两个刺激电极 (GPi) 传递刺激 (单脉冲或串)。

(B) 标准开环 130 Hz GPi DBS 实验范例的示意图。不管正在进行的神经元活动如何, 刺激均按照预定方案通过刺激电极传递。数据采集 设置与闭环范例中的一样。

(C) 各种刺激范例的刺激间隔的刺激频率 (Hz; 左柱状图) 和变系数 (CV, 标准偏差除以平均值; 右柱状图)。开环范例以蓝色显示, 闭环范例以红色显示。误差线表示 SEM。除了比较 GPtrainjM1 闭环范例和基于以前的 M1 录音控制范例的非自适应刺激时, 所得刺激频率的差异具有统计学意义 (单向 ANOVA, $p < 0.01$, Bonferroni 调整)。从灵长类动物的大脑地图转载的“灵长类动物的大脑地图: 猕猴的结构, 中村 H。”, 2000 年版权所有, 经 Elsevier 许可, 转载了子图 A 和 B 中的冠状截面图像。

在本文中, 我们测试了帕金森氏病的 MPTP 模型中实时适应性 (闭环) 深部脑刺激的几种新颖范例。我们显示, 某些闭环范例比标准 DBS 和其他匹配的开环范例更好地改善了帕金森氏运动障碍并减少了异常的皮质基底神经节放电。此外, 其他闭环范例差异地调节放电速率和振荡活动, 因此提供了直接的证据, 表明 DBS 改善了 PD 运动障碍是通过破坏异常的皮质-基底神经节振荡而不是通过调节放电速率来实现的。

2、结果

2.1、实验范式

目前的研究是通过系统应用神经毒素 MPTP 对两只帕金森氏症的非洲绿猴进行的（参见在线补充信息；实验程序）。所有程序均按照希伯来大学动物护理指南进行。我们在应用各种刺激范例之前，之中和之后，从 GPi 和 M1（分别为 n 和 127 个神经元和 210 个神经元）记录下来，并研究了刺激对几个结果参数的影响。这些参数包括神经振荡活动，苍白放电率和灵长类动物的“运动”，这是对其肢体运动的评估（实验程序）。

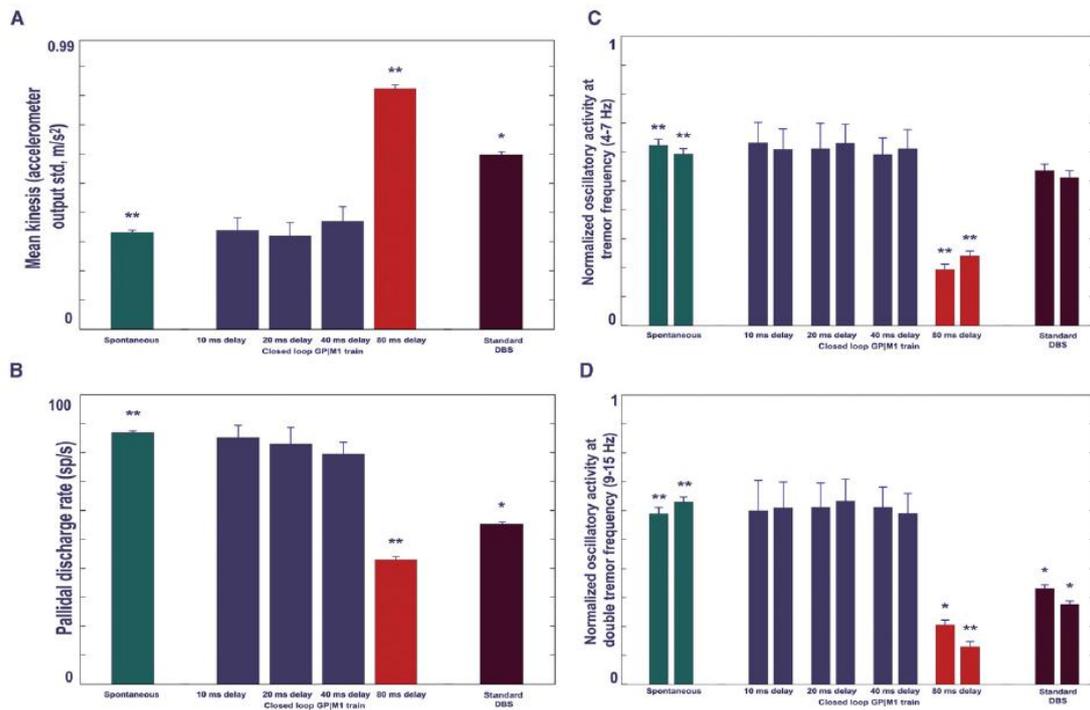


图 2. 闭环 GPtrainjM1 范例中的延迟操纵对运动学和神经输出参数的影响。初步实验中的延迟操作显示，在通过 GPtrainjM1 闭环 DBS 改善输出参数方面，与其他延迟（蓝色柱）和标准连续 130 Hz DBS（深红色柱）相比，优胜 80 毫秒（红色柱）。（A）运动。（B）苍白放电率。（三）震颤频率的振荡活动。（D）双震颤频率振荡活动。在（C）和（D）中：对于每个刺激范例，显示两列，一个列用于 M1 活性（左列），另一个列于 GPi 活性（右列）；比较仅在结构内进行。在所有面板中，分别针对 10、20 和 40 毫秒的延迟，n = 2、3、3；对于 80 ms 的延迟，n = 45；对于标准 DBS，n = 47。列的顺序为自发（绿色），10 ms，20 ms，40 ms 延迟（蓝色），80 ms 延迟（红色）GPtrainjM1 闭环范例，标准 DBS（深红色）。误差线表示 SEM。标记为*的列与所有标记为*或**的列相比，p < 0.05 有显著差异；标记为**的列与所有其他标记为**的列相比，p < 0.01 显著不同（单向方差分析，对 Bonferroni 进行了多次比较调整）。

为了提供自适应的（即，使用基于正在进行的神经元放电的算法）刺激，我们构建了一个实验装置，在该装置中，记录的电极模拟信号的副本被转移到专用的 DSP（数字信号处理）芯片上（图 1A）。这允许基于在线实时算法基于从任何记录电极获得的信号来启动刺激。我们将这组刺激范例称为“闭环”刺激范例，

因为它们实质上在所涉及的两个结构之间创建了一个反馈回路（例如，图 1A，底部）。这与当今广泛用于治疗晚期 PD 的非自适应系统形成对照，在这种系统中，无论进行中的活动如何，都根据预先定义的脚本执行刺激（图 1B）。

在本研究中选择的范例是在预定或固定的潜伏时间（80 毫秒）后，通过一对 GPi 电极通过一对 GPi 电极传递单个脉冲或短串（130 Hz 时的 7 个脉冲），从 GPi 或 M1。对于每个闭环刺激会话，选择两个解剖目标。首先是参考结构，从该结构中检测到刺激的触发因素。在这项研究中，触发始终是参考结构中的峰值，即 M1 或 GPi。第二个是受刺激的结构，刺激被传递到该结构，在本研究中始终为 GPi。在所有试验中，刺激信号都是通过 GPi 内的两个电极施加的，无论正在进行的活动如何（开环范式，例如标准的连续 130 Hz DBS），或者在确定正在进行的活动触发因素之后（闭环-循环范例）。在整篇文章中，我们使用以下表示法：由一系列脉冲组成的刺激用下标“火车”表示；下标“sp”表示由单个电流脉冲组成的刺激。因此，闭环范例的完整描述包括解剖目标（参考结构和受刺激结构）和刺激模式，并表示为[STIMULATED pattern REFERENCE]（例如[GPtrainjM1]，其中 GPi 是受刺激的部位，M1 是参考站点）。

通过大量的初步实验，我们确定了一组自适应或闭环刺激范例的成功参数。在检测到参考结构的峰值后 80 毫秒施加选定的刺激。选择延迟的原因有很多。主要是使刺激与下一个双震颤振荡（约 12.5 Hz）重合，前提是参考尖峰是 GPi 中前一个脉冲的一部分（当后者用作参考时）。此外，皮质基底神经节循环的神经元振荡放电状态通常伴随着皮质基底神经节同步化（见下文）。因此，如果系统以这种病理同步方式进行操作，则这种延迟也会使该刺激与以 M1 为参考的 GPi 振荡脉冲一致。此外，在初步实验中，我们尝试应用较短的延迟，从而产生了明显较差的结果（图 2 和图 S1）。由于这项工作的主要目的是比较开环和闭环范式，因此我们选择专注于初步实验中发现的最佳闭环范式，并通过尽可能多的开环范式对其进行控制。将闭环刺激策略的应用结果与标准 DBS（连续 130 Hz SP GPi 刺激）和其他几种控制开环策略进行了比较。

2.2、闭环抑制了苍白球放电速率和振荡，同时改善了 MPTP 引起的运动障碍

我们记录了在应用 GPtrainjM1 闭环刺激模式之前，之中和之后的 45 个 GPi 神经元的活动（图 1A）。图 3A - 3C 显示了具有代表性的苍白神经元对该刺激方案的反应。与刺激之前（图 3A）和之后（图 3C）所做的记录相比，在 GPtrainjM1 闭环刺激过程中（图 3B），该神经元的放电速率显著降低。除了大幅降低放电速率外，神经元的放电模式也得到了修改，并且振荡活动实际上被取消了（图 3D）。从对侧肢体加速计记录痕迹可以看出，肢体运动障碍已基本缓解（图 3E）。

在灵长类动物的所有四个肢中都观察到了对运动障碍的影响，与刺激相反的一侧表现出比同侧更大的改善百分比（图 S2）。由此产生的运动主要表现出比 MPTP 引起的 4-7 Hz 震颤更低的频率和明显更高的振幅（图 5B-5D），证明运动学上的计算出的增加并不是由于静息震颤的增加。以光栅图（图 3E，顶部轨迹和图 3F）显示的刺激模式具有相对较低的平均频率，并且高度不规则，包含较长的时期，在此期间未应用刺激。与没有应用刺激的自发记录相比，在运动水平上对运动障碍（图 5A）和对神经元放电（图 6B, 7C 和 7D）的影响在统计学上均显著。在试验之间，刺激施加对结局参数的影响是可重现的（图 S3），并且在实验过程中，随着时间的推移，刺激没有明显的适应性（图 S4）。

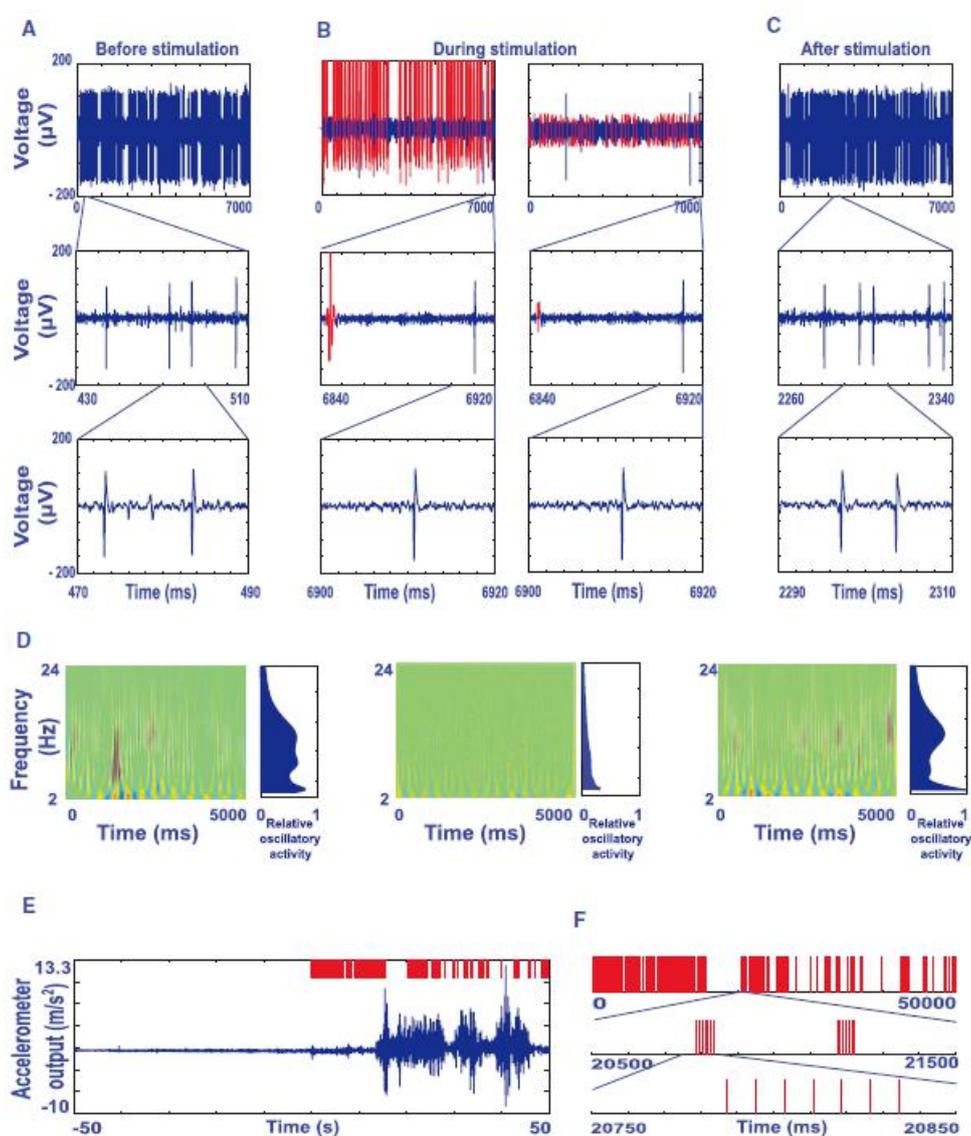


图 3. 具有 80ms 延迟的闭环 GPtrainjM1 刺激导致并发降低苍白球放电率，破坏苍白球振荡活动和减轻运动障碍。（A - C）应用闭环 GPtrainjM1 刺激范式（传递七个刺激的过程）之前（A），期间（B）和之后（C）的 GPi 神经元峰活动的 7s 模拟轨迹示例到由 M1 尖峰触发的 GPi，延迟=80ms）。模拟数据在 250 至 5000Hz 之间进行过滤（Butterworth4 极软件过滤

器)。刺激伪影以红色显示 (B, 左列), 以及移除伪影模板后的残留伪影 (B, 右列)。具有较高时间分辨率的插图 (第二行和第三行) 显示了整个刺激过程和相邻的自发记录中单峰波形的稳定性。

(D) 通过小波频谱图描绘并随时间显示频率的振荡活动, 蓝色至红色表示活动强度。显示了在应用刺激范式之前 (左列), 过程中 (中列) 和之后 (右列) 的活动频谱图。随时间 (每个频谱图右侧) 平均的功率估计与该神经元在整个记录中的最大振荡功率有关。

(E) 运动学估计: 来自加速度计的模拟记录的 100s 长轨迹, 固定在与刺激电极对侧的灵长类动物肢体上, 刺激开始前 50s, 刺激期间 50s。刺激光栅在上方轨迹中以红色显示。

(F) 刺激模式的特征: 高度不规则的刺激模式和低刺激率。

2.3、标准 (开环 130 Hz) GPi DBS 减少了苍白的振荡和运动障碍, 但程度不及 GPtrainjM1 闭环 DBS

为了比较闭环刺激范例与标准 GPi DBS 方案 (恒定 130 Hz 单脉冲 GPi 刺激) 的影响, 我们记录了在应用 GPi DBS 之前, 期间和之后 47 个 47 神经的活动 (图 1B)。代表性的苍白神经元对标准 DBS 的反应如图 4B 所示。与施加闭环 GPtrainjM1 刺激的结果相比 (图 3), 该神经元仅表现出适度的放电速率降低。同样, 神经元的放电模式变化不明显, 如先前所述 (Johnson 等, 2009; McCairn 和 Turner, 2009), 在应用标准 DBS 时, 其放电状态仍然呈突发性和振荡性 (图 4D)。同样与先前的报道 (Boraud 等, 1996; Johnson 等, 2009) 相一致, 在应用标准 DBS 期间, 灵长类的运动障碍得到了缓解 (图 4E), 尽管程度比在使用 GPtrainjM1 的过程中有所减轻。闭环刺激 (图 3E 和图 S2)。总体而言, 与自发活动相比, 在应用标准 DBS 期间, GPi 神经元的平均放电速率 (图 6B) 以及在双震颤频带的 M1 和 GPi 振荡活动 (图 7D) 降低了。平均运动学估计值增加 (图 5A)。再次, 刺激在试验结果上对结果参数的影响是可重现的 (图 S5)。

正如预期的那样, 在应用 GPtrainjM1 闭环 DBS 期间传递的刺激频率明显低于标准 DBS 期间的刺激频率 (30.185 ± 2.41 对 130.007 ± 0.0004 Hz, 图 1C, 单向方差分析, $p < 0.01$)。此外, 刺激的不规则性明显增加 (刺激间隔时间的变化系数为 5.0605 ± 0.067 与 $0.0003 \pm 1.6 * 10^{-5}$, 单向方差分析, $p < 0.01$, 图 1C)。然而, 尽管在 GPtrainjM1 模式下刺激频率降低了, 但是在闭环刺激下, GPi 的放电速率明显低于标准的 130 Hz 开环 GPi DBS (图 6B, 红色与深红色的条形; 一个)。方差分析, $p < 0.05$)。当比较两个范式在震颤和双震颤频率下的归一化振荡活动时, 闭环策略导致两个频带的功率降低更大。在皮质和苍白神经元群体中都是如此 (单向方差分析, 震颤频段为 $p < 0.01$, 双震颤频段为 $p < 0.05$; 分别为图 7C 和 7D)。

2.4、闭环 DBS 的优越性归因于其自适应性

接下来，我们开始确保闭环刺激方法的明显成功确实是由于其自适应特性。由于从触发检测到将刺激间隔设置为 80 ms 可能会在正在进行的活动中引起双震颤频率节律，因此我们使用开环范式控制了这种节律的应用效果。我们在火车（七个脉冲 130 Hz 的列车内频率）和单脉冲（sp）模式下都应用了 GPi 非自适应 10 Hz 刺激，并在应用这些非自适应 10 Hz 刺激范例期间分别记录了 44 和 35 个苍白神经元。这些开环刺激方案的应用对记录的神经元活动或运动没有明显影响（图 5-7）。

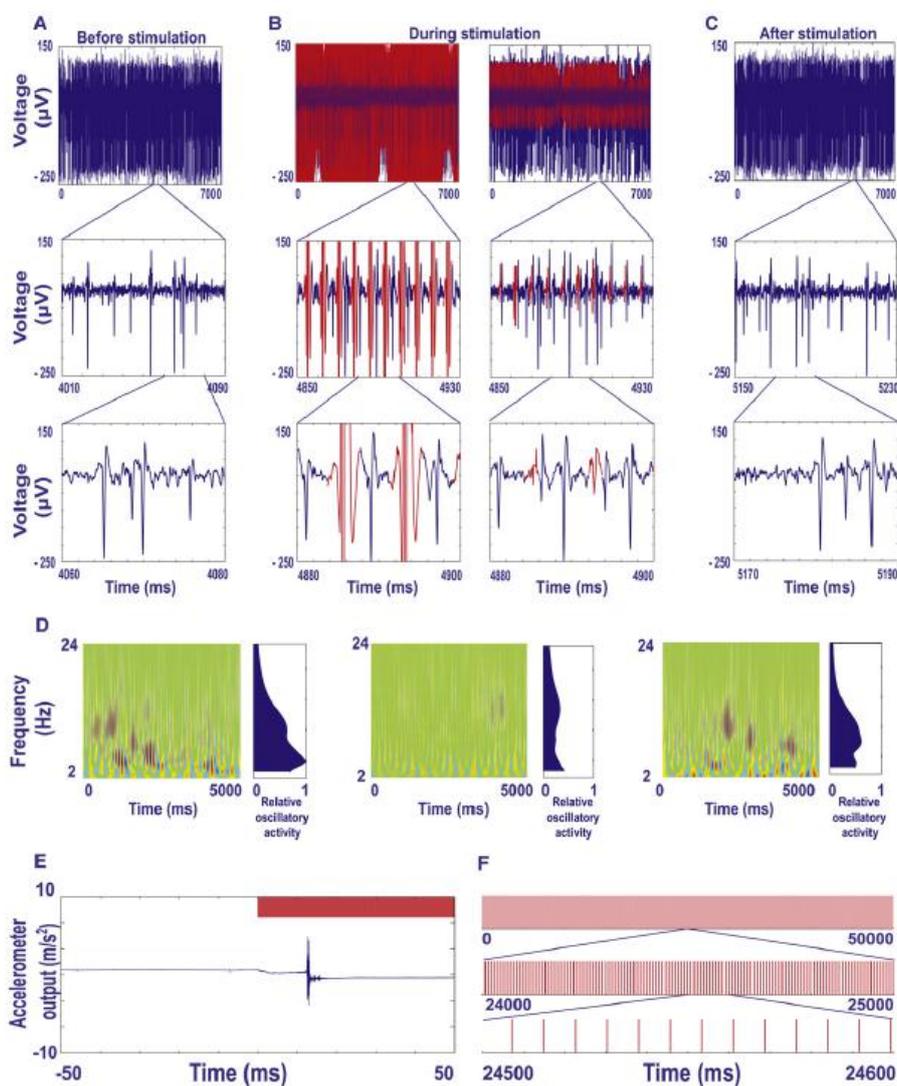


图 4. 标准的 130Hz 单脉冲非自适应 DBS 仅会中等程度地影响睑板放电率，睑板振荡活动和灵长类动物的运动障碍 (A - C) 在应用标准 DBS 之前，期间和之后，GPi 神经元的突跳活动。子图 B (左列和右列)：分别删除刺激伪影模板之前和之后的数据。(D) 振荡活动的小波频谱图显示。(E) 运动学估计。(F) 刺激模式的特征：高度规则的刺激模式，具有 130Hz 的高刺激率。适用与图 3 中相同的约定和方法。

应用 GPtrainjM1 自适应算法后，刺激模式的另一个特性是刺激模式的不规则性（图 1C 和 3F）。最近的研究表明，增加开环 DBS 的刺激不规则性会降

低其有益的临床效果（Baker 等，2011； Dorval 等，2010）。尽管如此，当前研究中采用的闭环 DBS 范式实现的射击频率降低和运动学改善仍然可能是由于刺激不规则或对皮质活动不规则的重新平衡。如果真是这样，那就可以避免对 DBS 系统的闭环体系结构的需求。因此，我们基于先前获得的皮层记录（即，与刺激施加期间正在进行的活动无关）施加了刺激模式。如预期的那样，该刺激模式的平均变异性等于 GPtrainjM1 闭环范式的变异性（图 1C）。从自发会议期间测得的值（图 5-7）。

2.5、苍白的闭环范式揭示了放电率和模式之间的分离

从其他闭环范例中获得了另一个结果：GPtrainjGP, GPspjGP 和 GPspjM1（分别为 $n = 52$ 、 41 和 47 个苍白细胞）。与自发数据相比，后两个范式（在此范式中，我们传递了一个刺激脉冲，而不是一连串的七个刺激）没有导致统计参数的显着变化（图 5-7）。但是，在检查 GPtrainjGP 结果时，我们发现与自发记录相比，苍白质放电率降低了（图 6，青色）。出乎意料的是，运动学估计值也降低了（即，灵长类的运动能力恶化，图 5）。尽管 GPi 放电速率降低，但运动能力仍显着恶化，可能是由于在两次震颤频率下皮质振荡活动显着增强（图 7D，青色）。这些差异在总体水平上具有统计学意义（分别为 $p < 0.05$ 和 $p < 0.01$ ，单向方差分析，图 5-7），表明皮质基底神经节网络中放电速率与放电模式之间存在明显的分离。

3、讨论

在这项研究中，我们得出了一种新颖的实时自适应方法，用于治疗以可识别的神经活动病理模式为特征的脑部疾病。这种类型的刺激本质上在两个神经元结构之间创建了一个反馈环，使用在参考结构中检测到的触发器作为反馈环输入，并将反馈环输出传递给受刺激的结构（图 1A）。因此，我们将这种刺激称为“闭环”刺激。我们证明，在 MPTP 处理的灵长类动物中，基于 M1 正在进行的活动 GPi 闭环刺激比标准的连续（开环）高频 GPi DBS 范例在减轻帕金森氏运动症状方面更有效。此外，与标准 DBS 相比，闭环 DBS 还伴随着苍白球和初级运动皮层的振荡活动大大降低。因此，当前的研究可以作为闭环刺激范式在一般脑部疾病尤其是 PD 的治疗中的“概念证明”。此外，我们的结果表明，与运动相关的运动（帕金森氏病的主要症状）的发生，皮质基底神经节环的振荡活动比其放电速率的变化更重要。因此，本研究还为 PD 的潜在病理生理学和适应症提供了见解，为 DBS 闭环研究和利用的未来方向指明了方向。

3.1、皮质-基底神经节网络中的放电速率与放电模式

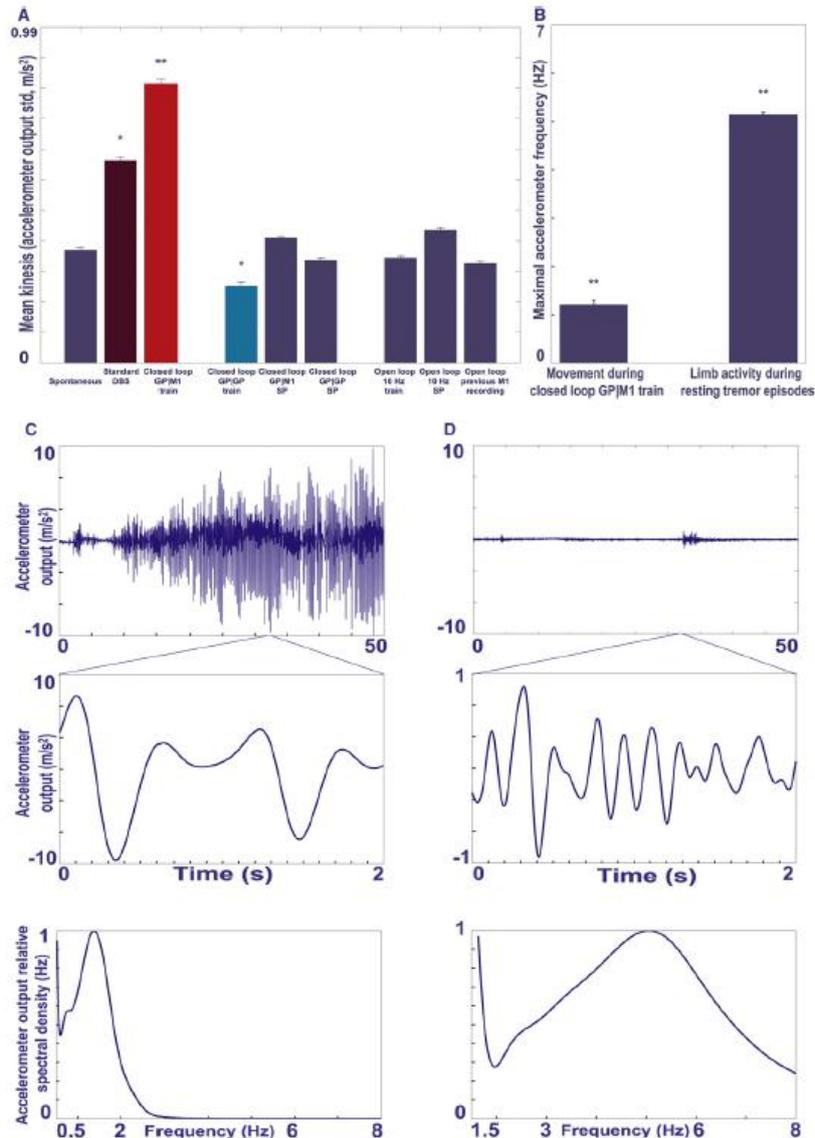


图 5. 各种刺激范例对灵长类动物运动的影响

(A) 在应用不同刺激范例期间和静止时的运动学估计。运动学定义为从加速度计的三个运动轴记录的模拟轨迹的平均标准偏差，该加速度计固定在与刺激部位相对的肢体上。在使用标准 DBS（深红色条），闭环 GPtrainjM1（红色条）和闭环 GPtrainjGP（青色条）的过程中，观察到了显著差异（与自发运动相比）。

(B) 手臂自愿和非自愿运动的频谱分析：每次试验都测量肢体运动频谱密度函数最大值的频率。显示了在应用闭环 GPtrainjM1 刺激期间（左列）和在自发性静息震颤期间（右列）的种群结果，每组 40s 长。在子图 A 和 B 中：误差线表示 SEM。*与所有其他列相比， $p < 0.05$ 具有统计学意义。**与所有其他列相比， $p < 0.01$ 具有统计学意义的差异，但带有单个星号的除外。所有比较均采用单向方差分析；在适当的情况下，对 Bonferroni 进行了多次比较调整。

(C 和 D) 在 GPtrainjM1 刺激应用 (C) 期间和自发包含震颤发作 (D) 的自发记录中，从与刺激电极对侧的手臂开始的两段 50s 长的加速度计记录显示在上排面板中。(C) 和 (D) 的中间行面板中的两个第二个长插图显示了加速度计迹线的不同时间特性（请注意插图的 Y 刻度不同）。下排面板指示在上排中描绘的迹线的功率谱，每个谱线都与所检查频率范围的最大功率有关。

以前的皮质基底神经节网络模型已经强调了 BG 神经元放电速率的变化在 PD 症状产生中的作用 (Albin 等, 1989; Bergman 等, 1990), 这种观点现在被认为是不完整 (Hammond 等, 2007; Wichmann 和 DeLong, 2006)。确实, 标准 DBS 和 GPtrainjM1 闭环刺激的应用都改善了灵长类动物的运动缺陷(图 5A), 同时降低了苍白球的排出率 (图 6B)。但是, 这种改进也与振荡活动的减少相吻合 (图 7C 和 7D)。虽然在标准 DBS 应用期间振荡活动的减少仅限于双震颤频率振荡, 但在闭环 GPtrainjM1 范例中震颤频率也发生于震颤频率。此外, 在 GPtrainjM1 范例的应用过程中, GPi 双震颤频率振荡活动的减少更为明显 (图 7D)。值得注意的是, 在应用标准 DBS 和闭环 GPtrainjM1 之前或期间, 苍白细胞的振荡活性与苍白细胞的排出速率无关, 这提示了这两种现象背后的独立机制 (图 S6 和 S7)。这些结果与最近的报道一致, 后者表明独立的机制可能是人类 PD 患者大多数 GPi 神经元的爆发放电和振荡活动的基础 (Chan 等, 2011)。因此, 这些发现表明, 与最近的其他研究一致 (Eusebio 和 Brown, 2007; Hammond 等, 2007; Kuhn 等, 2009; Tass 等, 2010; Vitek, 2008; Weinberger 等, 2009; Wichmann 和 DeLong, 2006; Zaidel 等, 2009), 放电模式的变化, 特别是帕金森氏皮质-基底神经节环的振荡活动的变化, 至少同样有可能发挥关键作用在 PD 病理生理中的作用以及苍白胶排出率的变化。

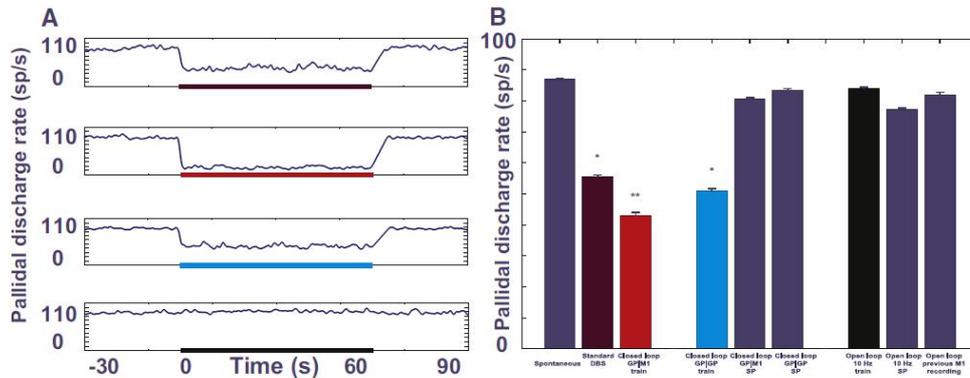


图 6. 各种刺激范例对苍白放电率的影响

子图 (A) 中的面板显示了在使用标准 DBS (深红色), 闭环 GPtrainjM1 (红色), 应用标准 DBS (深红色), 闭环 GPtrainjGP (青色) 和开环 10Hz 突发 (黑色)。刺激时期由横坐标上的色线表示, 颜色与子图 B 中的适当总体相匹配。

(B) 在每个刺激范例的应用过程中记录的整个神经元群体的放电速率以峰值/秒给出。对记录的刺激伪影的停滞时间进行了校正。GPtrainjM1 (红色条) 和标准 DBS (深红色条) 施用过程中的苍白率有统计学差异。闭环 GPtrainjM1 (红色条) 和 GPtrainjGP (青色条) 应用期间的 GPi 放电率也显著不同。与自发活动相比, 唯一产生 GPi 放电率差异的刺激范例是标准 DBS, 闭环 GPtrainjGP 和闭环 GPtrainjM1。误差线表示 SEM。*除非另有说明, 与所有其他列相比, $p < 0.05$ 具有统计学显著性差异。**与所有其他列相比, $p < 0.01$ 具有统计意义的差异, 但带有单个星号的除外。使用单向方差分析进行比较, Bonferroni 进行了多次比较调整。

GPtrainjGP 闭环应用（在检测到 GPi 尖峰后 80 ms 进行 GPi 短链刺激）的结果大大加强了上述建议。GPi 放电速率的降低与对 GPi 振荡的信号影响甚至 M1 双重震颤振荡活动的增加之间的分离实际上伴随着运动能力的恶化。这表明，对于 PD 的临床症状的发展，出院方式的改变实际上可能比出院率的改变更为关键。在开环和闭环 DBS 会话期间，振荡活动的调制在幅度和方向上均与帕金森氏运动症状的变化一致，这一事实构成了一个强有力的论据，支持了这些振荡在 PD 病理生理中的有害作用。同样重要的是，这表明异常帕金森氏振荡活动的减少实际上可能是星展银行发挥作用并带来相关临床改善的潜在机制。此外，我们发现在应用标准 DBS 和闭环 GPtrainjM1 之前的苍白细胞振荡活动与刺激过程中运动能力的改善之间存在显著相关性。这与刺激之前的苍白球排出率形成对比，后者与任何一种刺激所引起的运动能力改善均无显著相关性（图 8）。

3.2、闭环 DBS 的可能机制

当试图提出一种闭环优于开环范例的病理生理机制时，必须考虑到帕金森氏皮质基底节神经节环内发生的各种放电模式。特别令人感兴趣的是正常大脑活动所缺乏的模式，例如循环内的瞬时神经元振荡活动（图 7）和循环组件之间的神经元同步。对整个皮质-基底神经节环的动力学研究经常报告了环内和环间成分同步和振荡活动的出现（Brown, 2003; Cassim 等, 2002; Eusebio 和 Brown, 2009; Goldberg 等, 2002、2004; Hammond 等, 2007; Heimer 等, 2002; Mallet 等, 2008; Raz 等, 1996, 2000; Weinberger 等, 2009）。此外，已经有人提出，苍白球和皮层的同步神经元振荡活动与帕金森氏症的运动缺陷有关（Levy 等, 2002; Timmermann 等, 2003）。两种结构之间的相干性被证明是动态的，并且是与状态有关的（Lalo 等, 2008; Magill 等, 2004）。

然而，神经元振动和帕金森氏运动症状（包括休息和动作震颤）之间的某种直觉联系受到了挑战（Hammond 等, 2007; Leblois 等, 2007; Lozano 和 Eltahawy, 2004; Tass 等, 2010; Vitek, 2002; Weinberger 等, 2009）。例如，尽管帕金森氏静止性震颤主要发生在 4-7 Hz 频带，但在人类 PD 患者（Hutchison 等, 2004）和动物模型（Bergman 等, 2004）中，在几个特征频带中观察到了振荡神经元活动。（1994; Gubellini 等, 2009）。我们的研究为这些振荡的病理学作用提供了有力的支持，因为直接针对这种活动的刺激（在特定频段，双震颤频段，约 9-15 Hz）比标准 DBS 可以更好地减轻帕金森氏运动症状。

考虑到皮质放电模式在 PD 的病理生理中的核心作用，基于 M1 的闭环刺激在改善所有输出参数方面最成功的事实也许并不令人惊讶。M1 是皮质基底神经节环路的主要组成部分之一，尽管 GPi（和 SNr）是基底神经节网络的主要输

出核，但 M1 是通过皮质脊髓和皮质脑干道的主要输出（Albin 等等人，1989；Alexander 等，1986；Alexander and Crutcher, 1990；Bergman 等，1990；Mink, 1996）。此外，M1 对 STN 的直接投影（Nambu 等人，2000 年）使其成为未来 STN 闭环刺激中的参考结构的理想选择。M1 已经牵涉到帕金森病性大脑活动的许多方面，例如振荡放电和与苍白球活动的瞬时同步（Cassim 等，2002；Goldberg 等，2002）。如我们的初步研究（图 2 和图 S1）所示，当使用 80 ms 延迟而不是其他延迟的明显无效时，这种在双震颤振荡时期的同步可能是 GPtrainjM1 成功的基础。在与 M1 中的双震颤频率同步的振荡爆发期间向 GPi 传递的刺激会破坏苍白球的这种病理活动，并通过 M1 本身的丘脑。另一方面，当不存在这种同步时，GPtrainjM1 刺激对苍白放电的影响将不那么显著。实际上，由于 GP 刺激可以激活传出的 GPi 轴突，同时抑制它们的躯体（Johnson 和 McIntyre, 2008），因此该机制也可以解释 GPtrainjGP 在应用过程中运动能力的恶化。GPi 传出轴突的这种激活本质上可以在 GPtrainjGP 刺激过程中通过在先前的 GPi 尖峰/爆发后 80 ms 激活 GPi 目标来诱发双震颤频率振荡，即使后者最初与振荡活动无关。

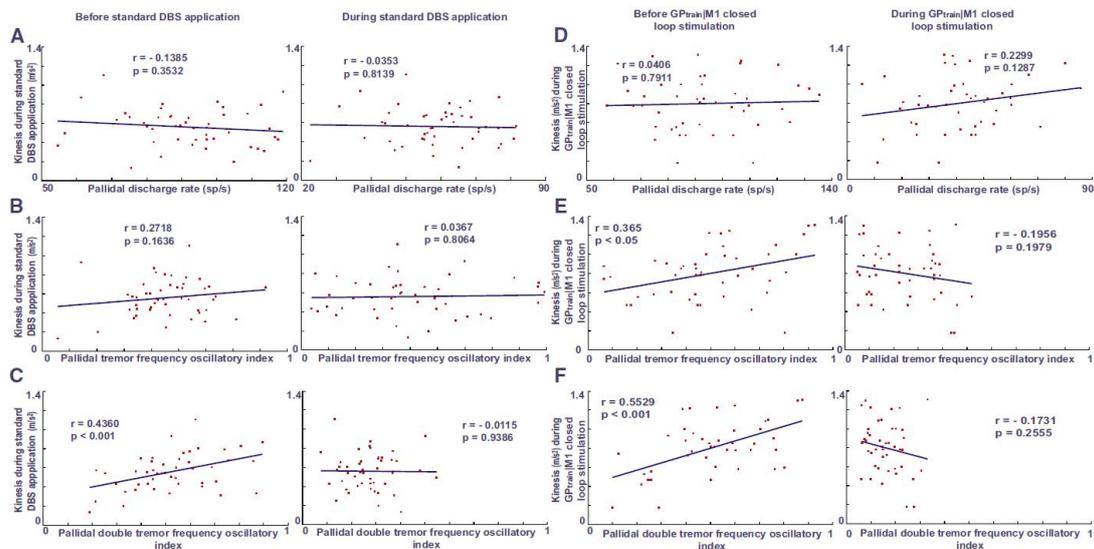


图 8. 在应用标准 DBS 和闭环 GPtrainjM1 期间的临床改善与刺激应用前的 PaI 神经双震颤频率活动显著相关，但与 PaI 神经放电率无关在灵长类动物运动之前，使用标准 DBS (A - C) 和闭环 GPtrainjM1 (DF) 之前 (左列) 和期间 (右列) 的苍白放电率和振荡活动的影响。通过计算相关参数和运动学之间的相关系数来检验效果。A 和 D) 放电率。(B 和 E) 震颤频率振荡指数。(C 和 F) 双震颤频率振荡指数。对于所有面板: r, 相关系数; p, p 值; 线, 线性回归。对于标准 DBS, n=47; 对于闭环 GPtrainjM1, n=45。

当前大多数 BG 网络模型都假设 BG 活动具有竞争动态性（Frank 等，2007；Mink, 1996），甚至具有活跃的去关联（Bar-Gad 等，2000；Parush 等，2011）。因此，这些模型会在出现破坏这些解相关的同步活动时预测 BG 网络的信息处理

质量较差。此外，皮质活动的大规模同步可以作为运动障碍的基础（Brown, 2006）。由于同步和振荡趋于同时发生，因此影响一个的操作会影响另一个，因此本研究中的闭环刺激也可能破坏同步。但是，先前的研究表明，振荡和同步性可以独立存在（Heimer 等, 2006）。由于理论研究证明了针对同步活动的闭环系统的合理性（Popovych 等人, 2005; Tass, 2003），因此需要进一步的实验研究。

3.3、闭环深部脑刺激：局限性和未来方向

本研究中建议的闭环方法可能不限于 PD。对几种神经系统和精神疾病的动物模型所做的工作表明，出现了可识别的病理学模式（Uhlhaas 和 Singer, 2006 年）。有些人与 PD 中看到的模式明显相似。精神分裂症是一种高度普遍且极易使人衰弱的精神病（Uhlhaas and Singer, 2010）。首先需要在动物模型中尝试使用闭环方法治疗其他脑部疾病，其中对 MPTP 灵长类动物模型的研究大大促进了 PD 的研究（Langston 等, 1984; Redmond 等, 1985 年）。

我们没有进行全面的研究来确定关闭 DBS 循环的最佳参数。闭环 GPtrainjGP 刺激应用（延迟 80 毫秒）期间运动障碍的加重可能归因于对 GPi 中正在进行的振荡活动的积极反馈，对刺激延迟的进一步操作可能会确定针对神经痛的工作方案。基于 GPi 的反馈范例。将相同的位置用于参考和刺激无疑会降低手术的复杂性（Rouse 等人, 2011）。而且，由于 PD 患者表现出的神经元振荡活动比 MPTP 处理的灵长类动物具有更高的频率（ β 波段，约 15 - 35 Hz），因此在尝试闭合治疗时应选择最适合这些频率的延迟。人类 PD 患者的环刺激（de Solages 等, 2010; Eusebio 和 Brown, 2009; Hammond 等, 2007; Kuhn 等, 2009; Mallet 等, 2008; Weinberger 等, 2009; Zaidel 等, 2009）。应该进行进一步的研究，以确保 PD 和人类 PD 患者实验模型中不同闭环参数的安全性和最大功效。这些研究应研究改变用作刺激参考和刺激位置的神经位置的影响（例如 GPi 与 STN; Follett 等人, 2010; Moro 等人, 2010）。另外，应控制激发场的空间形状（McIntyre 等, 2009; Mikos 等, 2011）。由于单个单位的记录随着时间的推移往往会变得不稳定，因此用于触发确定的神经信号也应该有所变化（局部场电位，多单位活动，尖峰或猝发检测）。特别是，帕金森氏症患者大脑中的局部电位已显示出与苍白球的刺激活动同步（Goldberg 等, 2004; Moran 和 Bar-Gad, 2010），因此似乎是未来使用的系统的绝佳候选者长时间（图 S8）。最后，应检查多巴胺替代疗法（例如 1-DOPA）对闭环 DBS 效果的影响，因为实际上所有晚期 PD 患者均接受与 DBS 并行的各种多巴胺替代疗法。

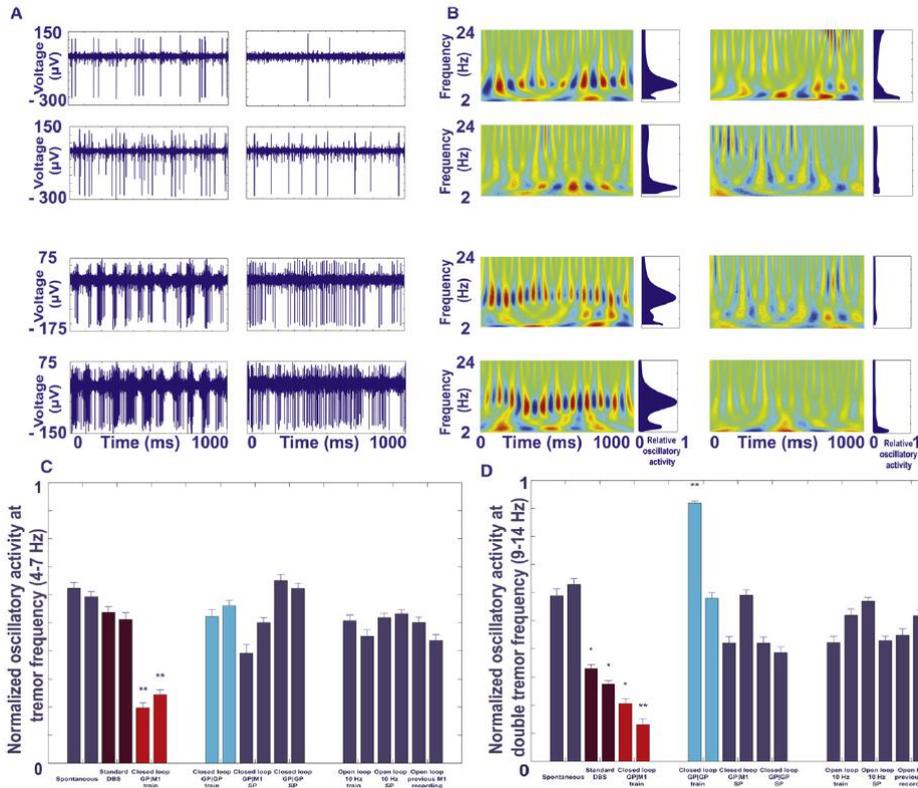


图 7. 各种刺激范例对 M1 和 GPi 子图中正在进行的振荡放电的影响 A 和 B 证明了 PD 的灵长类 MPTP 模型在 M1 和 GPi 中的振荡活动是间歇性的。

(A) 在神经元振荡（左列）期间和停止期间，从 M1（顶部两幅图）和 GPi（底部两幅图）获得的四个电极记录的模拟迹线（过滤后的 250-5000Hz 带通）。此活动（右列）。从顶部起第二条走线的电极（位于 M1 中）在震颤频率范围（4 - 7Hz）处表现出振荡活动，而其他电极在双震颤频率范围（9 - 14Hz）处表现出振荡活动。

(B) 在子图 A 中的模拟迹线中描绘的活动的小波频谱图。频谱图以频率（y 轴）作为时间（x 轴）的函数显示，颜色范围从蓝色到红色；编码从低到高的活动强度。相对于每个特定记录中的最大振荡活动，计算了随时间平均的振荡功率估计值，并显示在每个频谱图的右侧。

子图 C 和 D 汇总了总体结果。
(C) 在震颤频率范围（4 - 7Hz）中的振荡活动。对于每个刺激范例，显示两列，一列用于 M1 活动（左列），一列用于 GPi 活动（右列）。仅在结构内进行比较（即，仅将皮质活性与皮质活性进行比较，GPi 活性与 GPi 活动进行比较）。

(D) 在双震颤频率范围（9 - 14Hz）中的标准化振荡活动。适用与子图 C 中相同的约定。

(C) 和 (D) 中的误差线表示 SEM。

4、结论

在本文中，我们证明了帕金森氏病的皮质基底神经节环显示出可观察性和可控性（Lathi, 2004; Nise, 2007），因此可以通过闭环刺激策略进行调节。事实证明，这种策略在减轻实验性帕金森病的主要运动症状和破坏帕金森氏皮层-基底神经节环路的振荡放电模式方面均优于标准 DBS。因此，我们希望在不久的将来，我们将看到基于针对大脑活动的不同病理学方面的各种闭环范式的 DBS

策略的新时代 (Batista 等, 2010; Feng 等, 2007; Batista 等, 2007)。Stanslaski et al., 2009; Tass, 2003)。这样的策略不仅对 PD 的治疗具有潜力, 而且对于其他神经系统疾病也具有潜力, 在这些神经疾病中, 可以识别出清晰的脑活动病理模式 (Uhlhaas 和 Singer, 2006)。

5、实验步骤

动物

实验是在两只非洲绿猴 (*Cercopithecus aethiops aethiops*) 上进行的, 这些猴子是通过全身应用神经毒素 MPTP 制成帕金森氏症的 (补充信息)。所有程序均按照希伯来大学动物护理指南和美国国立卫生研究院护理和使用实验动物的指南进行。

神经元数据

在所有刺激类型的应用过程中, 我们记录了 127 个苍白神经和 210 个皮质神经元。在这项研究中, 仅使用实验者判断为神经元正确地位于上述结构内的神经元, 方法是使用补充实验规程, 数据收集中所述的方法。仅当神经元表现出自发记录期间动作电位波形, 放电速率和持续不应期的稳定性时, 才考虑对其进行捕获 (Hill 等人, 2011)。

实时闭环刺激

我们构建了一个定制的实时刺激器, 该刺激器能够基于正在进行的大脑活动中发生的预定触发来提供当前刺激。引言中给出了本研究中使用的刺激范例的完整描述。所有脉冲均为阴极-阳极双相方电流脉冲, 每个脉冲中通过两个微电极传递的电流总振幅等于 80 mA, 每个相持续时间等于 200 ms。识别触发后 80 毫秒内进行刺激。在此 80 毫秒的时间偏移和火车/刺激传递时间内检测到的其他尖峰被忽略。由于灵长类动物 MPTP 研究的时间限制以及 80 ms 延迟的明显成功, 我们没有进一步追求其他延迟, 并且 80 ms 延迟的现有数据量不足以进行可靠的统计分析 (图 2)。

结果参数与分析

我们通过评估各种范例对几种结局参数的影响来评估各种范例的结果: 神经振荡活动, 苍白放电率以及对灵长类动物的肢体运动“运动”的评估。灵长类动物的四肢。汇总数据以平均值 \pm SEM 表示。使用单向方差分析进行比较, 并在适当的情况下对 Bonferroni 进行多次比较调整。

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Abraham Solomon (Department of Ophthalmology, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel), Genela Morris (Department of Neurobiology, University of Haifa, Israel), Ahmed Moustafa (Center for Molecular and Behavioral Neuroscience, Rutgers University, NJ), Harry Xenias (Center for Molecular and Behavioral Neuroscience, Rutgers University, NJ), Eden Chlammac (School of Computer Science, Tel Aviv University, Israel), and Timothy Denison (Medtronic Technology, MN) for reviewing early versions of this manuscript; Mati Joshua (Department of Clinical Neurobiology, The Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel) for suggestions in experimental design; Alpha-Omega Engineering (Nazareth, Israel) for providing the DSP used in the experiments; Tuvia Kurz for the primate illustrations in Figure 1; and Esther Singer for English editing. This study was supported by the Netherlands friends of the Hebrew University (HUNA) "Fighting against Parkinson," the Vorst family, and Dekker foundation grants. Authors' contributions: B.R. assembled the experimental setup and wrote the necessary software; B.R. and H.B. designed the experimental paradigm; E.V. performed the primate surgeries, together with M.R.-E (first primate) and Z.I. (second primate); H.B. and B.R. served as anesthesiologist and an assistant in the surgeries, respectively; B.R., M.S., R.M., and M.R.-E performed the experiments; S.N.H. performed the histological analysis; and B.R. and H.B. conducted the analysis and wrote the manuscript. All authors discussed the results, reviewed the manuscript, and made their comments.

Accepted: August 29, 2011

Published: October 19, 2011

REFERENCES

- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* *12*, 366–375.
- Alexander, G.E., and Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* *13*, 266–271.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* *9*, 357–381.
- Baker, K.B., Zhang, J., and Vitek, J.L. (2011). Pallidal stimulation: Effect of pattern and rate on bradykinesia in the non-human primate model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* *237*, 309–313.
- Bar-Gad, I., Havazelet-Heimer, G., Goldberg, J.A., Rupp, E., and Bergman, H. (2000). Reinforcement-driven dimensionality reduction—a model for information processing in the basal ganglia. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* *11*, 305–320.
- Bar-Gad, I., Elias, S., Vaadia, E., and Bergman, H. (2004). Complex locking rather than complete cessation of neuronal activity in the globus pallidus of a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated primate in response to pallidal microstimulation. *J. Neurosci.* *24*, 7410–7419.
- Batista, C.A., Lopes, S.R., Viana, R.L., and Batista, A.M. (2010). Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. *Neural Netw.* *23*, 114–124.
- Benabid, A.L., Chabardes, S., Torres, N., Piallat, B., Krack, P., Fraix, V., and Pollak, P. (2009). Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective. *Prog. Brain Res.* *175*, 379–391.
- Bergman, H., Wichmann, T., and DeLong, M.R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* *249*, 1436–1438.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., and DeLong, M.R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* *72*, 507–520.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., and Gross, C. (1996). High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci. Lett.* *215*, 17–20.
- Bronstein, J.M., Tagliati, M., Alterman, R.L., Lozano, A.M., Volkmann, J., Stefani, A., Horak, F.B., Okun, M.S., Foote, K.D., Krack, P., et al. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch. Neurol.* *68*, 165.
- Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *18*, 357–363.
- Brown, P. (2006). Bad oscillations in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* *27–30*.
- Carlson, J.D., Cleary, D.R., Cetas, J.S., Heinricher, M.M., and Burchiel, K.J. (2010). Deep brain stimulation does not silence neurons in subthalamic nucleus in Parkinson's patients. *J. Neurophysiol.* *103*, 962–967.
- Cassim, F., Labyt, E., Devos, D., Defebvre, L., Destée, A., and Derambure, P. (2002). Relationship between oscillations in the basal ganglia and synchronization of cortical activity. *Epileptic Disord.* *4* (Suppl 3), S31–S45.
- Chan, V., Starr, P.A., and Turner, R.S. (2011). Bursts and oscillations as independent properties of neural activity in the parkinsonian globus pallidus internus. *Neurobiol. Dis.* *41*, 2–10.
- de Solages, C., Hill, B.C., Koop, M.M., Henderson, J.M., and Bronte-Stewart, H. (2010). Bilateral symmetry and coherence of subthalamic nuclei beta band activity in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* *221*, 260–266.
- Deniau, J.M., Degos, B., Bosch, C., and Maurice, N. (2010). Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur. J. Neurosci.* *32*, 1080–1091.
- Deuschl, G., Herzog, J., Kleiner-Fisman, G., Kubu, C., Lozano, A.M., Lyons, K.E., Rodriguez-Oroz, M.C., Tamma, F., Tröster, A.I., Vitek, J.L., et al. (2006). Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov. Disord.* *21* (Suppl 14), S219–S237.
- Dorval, A.D., Kuncel, A.M., Birdno, M.J., Turner, D.A., and Grill, W.M. (2010). Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J. Neurophysiol.* *104*, 911–921.
- Dostrovsky, J.O., Levy, R., Wu, J.P., Hutchison, W.D., Tasker, R.R., and Lozano, A.M. (2000). Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J. Neurophysiol.* *84*, 570–574.
- Eusebio, A., and Brown, P. (2007). Oscillatory activity in the basal ganglia. *Parkinsonism Relat. Disord.* *13* (Suppl 3), S434–S436.
- Eusebio, A., and Brown, P. (2009). Synchronisation in the beta frequency-band—the bad boy of parkinsonism or an innocent bystander? *Exp. Neurol.* *217*, 1–3.
- Feng, X.J., Greenwald, B., Rabitz, H., Shea-Brown, E., and Kosut, R. (2007). Toward closed-loop optimization of deep brain stimulation for Parkinson's disease: concepts and lessons from a computational model. *J. Neural Eng.* *4*, L14–L21.
- Follett, K.A., Weaver, F.M., Stern, M., Hur, K., Harris, C.L., Luo, P., Marks, W.J., Jr., Rothlind, J., Sagher, O., Moy, C., et al; CSP 468 Study Group. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* *362*, 2077–2091.
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., and Sherman, S.J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* *318*, 1309–1312.
- Frankemolle, A.M., Wu, J., Noecker, A.M., Voelcker-Rehage, C., Ho, J.C., Vitek, J.L., McIntyre, C.C., and Alberts, J.L. (2010). Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain* *133*, 746–761.
- Goldberg, J.A., Boraud, T., Maraton, S., Haber, S.N., Vaadia, E., and Bergman, H. (2002). Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* *22*, 4639–4653.
- Goldberg, J.A., Rokni, U., Boraud, T., Vaadia, E., and Bergman, H. (2004). Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J. Neurosci.* *24*, 6003–6010.

- Gubellini, P., Salin, P., Kerkerian-Le Goff, L., and Baunez, C. (2009). Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models: from molecule to complex behavior. *Prog. Neurobiol.* *89*, 79–123.
- Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* *30*, 357–364.
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J.A., and Bergman, H. (2002). Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *J. Neurosci.* *22*, 7850–7855.
- Heimer, G., Rivlin, M., Israel, Z., and Bergman, H. (2006). Synchronizing activity of basal ganglia and pathophysiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 17–20.
- Hill, D.N., Mehta, S.B., and Kleinfeld, D. (2011). Quality metrics to accompany spike sorting of extracellular signals. *J. Neurosci.* *31*, 8699–8705.
- Hurtado, J.M., Rubchinsky, L.L., Sigvardt, K.A., Wheelock, V.L., and Pappas, C.T. (2005). Temporal evolution of oscillations and synchrony in GPI/muscle pairs in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* *93*, 1569–1584.
- Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., Walters, J.R., Courtemanche, R., Boraud, T., Goldberg, J., and Brown, P. (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J. Neurosci.* *24*, 9240–9243.
- Johnson, M.D., and McIntyre, C.C. (2008). Quantifying the neural elements activated and inhibited by globus pallidus deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* *100*, 2549–2563.
- Johnson, M.D., Vitek, J.L., and McIntyre, C.C. (2009). Pallidal stimulation that improves parkinsonian motor symptoms also modulates neuronal firing patterns in primary motor cortex in the MPTP-treated monkey. *Exp. Neurol.* *219*, 359–362.
- Kühn, A.A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp. Neurol.* *215*, 380–387.
- Lafreniere-Roula, M., Kim, E., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Hodaie, M., and Dostrovsky, J.O. (2010). High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Exp. Brain Res.* *205*, 251–261.
- Lalo, E., Thobois, S., Sharott, A., Polo, G., Mertens, P., Pogosyan, A., and Brown, P. (2008). Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J. Neurosci.* *28*, 3008–3016.
- Langston, J.W., Irwin, I., and Langston, E.B. (1984). A comparison of the acute and chronic effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in humans and the squirrel monkey. *Neurology* *34* (Suppl. 1), 268.
- Lathi, B.P. (2004). *Linear Systems and Signals* (New York: Oxford University Press).
- Leblois, A., Meissner, W., Bioulac, B., Gross, C.E., Hansel, D., and Boraud, T. (2007). Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* *26*, 1701–1713.
- Lee, J.Y., Jeon, B.S., Paek, S.H., Lim, Y.H., Kim, M.R., and Kim, C. (2010). Reprogramming guided by the fused images of MRI and CT in subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* *112*, 47–53.
- Levy, R., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2002). Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J. Neurosci.* *22*, 2855–2861.
- Lozano, A.M., and Eltahawy, H. (2004). How does DBS work? *Suppl. Clin. Neurophysiol.* *57*, 733–736.
- Magill, P.J., Sharott, A., Bolam, J.P., and Brown, P. (2004). Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J. Neurophysiol.* *92*, 2122–2136.
- Mallet, N., Pogosyan, A., Sharott, A., Csicsvari, J., Bolam, J.P., Brown, P., and Magill, P.J. (2008). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J. Neurosci.* *28*, 4795–4806.
- McCairn, K.W., and Turner, R.S. (2009). Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the parkinsonian primate: local entrainment and suppression of low-frequency oscillations. *J. Neurophysiol.* *101*, 1941–1960.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., and Vitek, J.L. (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.* *115*, 1239–1248.
- McIntyre, C.C., Frankenmolle, A.M., Wu, J., Noecker, A.M., and Alberts, J.L. (2009). Customizing deep brain stimulation to the patient using computational models. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* *2009*, 4228–4229.
- Mikos, A., Bowers, D., Noecker, A.M., McIntyre, C.C., Won, M., Chaturvedi, A., Foote, K.D., and Okun, M.S. (2011). Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency. *Neuroimage* *54* (Suppl 1), S238–S246.
- Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* *50*, 381–425.
- Moran, A., and Bar-Gad, I. (2010). Revealing neuronal functional organization through the relation between multi-scale oscillatory extracellular signals. *J. Neurosci. Methods* *186*, 116–129.
- Moro, E., Poon, Y.Y., Lozano, A.M., Saint-Cyr, J.A., and Lang, A.E. (2006). Subthalamic nucleus stimulation: improvements in outcome with reprogramming. *Arch. Neurol.* *63*, 1266–1272.
- Moro, E., Lozano, A.M., Pollak, P., Agid, Y., Rehncrona, S., Volkmann, J., Kulisevsky, J., Obeso, J.A., Albanese, A., Hariz, M.I., et al. (2010). Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *25*, 578–586.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., and Hasegawa, N. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurophysiol.* *84*, 289–300.
- Nise, N.S. (2007). *Design via state space*. In *Control Systems Engineering* (Hoboken, NJ: John Wiley and Sons), pp. 636–690.
- Parush, N., Tishby, N., and Bergman, H. (2011). Dopaminergic balance between reward maximization and policy complexity. *Front Syst Neurosci* *5*, 22.
- Popovych, O.V., Hauptmann, C., and Tass, P.A. (2005). Effective desynchronization by nonlinear delayed feedback. *Phys. Rev. Lett.* *94*, 164102.
- Raz, A., Feingold, A., Zelanskaya, V., Vaadia, E., and Bergman, H. (1996). Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *J. Neurophysiol.* *76*, 2083–2088.
- Raz, A., Vaadia, E., and Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J. Neurosci.* *20*, 8559–8571.
- Redmond, D.E., Jr., Roth, R.H., and Sladek, J.R., Jr. (1985). MPTP produces classic parkinsonian syndrome in African green monkeys. *Soc. Neurosci. Abstr.* *11*, 166.
- Rouse, A.G., Stanslaski, S.R., Cong, P., Jensen, R.M., Afshar, P., Ullestad, D., Gupta, R., Molnar, G.F., Moran, D.W., and Denison, T.J. (2011). A chronic generalized bi-directional brain-machine interface. *J. Neural Eng.* *8*, 036018.
- Stanslaski, S., Cong, P., Carlson, D., Santa, W., Jensen, R., Molnar, G., Marks, W.J., Jr., Shafquat, A., and Denison, T. (2009). An implantable bi-directional brain-machine interface system for chronic neuroprosthesis research. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* *2009*, 5494–5497.
- Tass, P.A. (2003). A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. *Biol. Cybern.* *89*, 81–88.
- Tass, P., Smirnov, D., Karavaev, A., Barnikol, U., Barnikol, T., Adamchic, I., Hauptmann, C., Pawelczyk, N., Maarouf, M., Sturm, V., et al. (2010). The causal relationship between subcortical local field potential oscillations and Parkinsonian resting tremor. *J. Neural Eng.* *7*, 16009.

- Timmermann, L., Gross, J., Dirks, M., Volkmann, J., Freund, H.J., and Schnitzler, A. (2003). The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 126, 199–212.
- Uhlhaas, P.J., and Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52, 155–168.
- Uhlhaas, P.J., and Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 100–113.
- van Rooden, S.M., Colas, F., Martínez-Martín, P., Visser, M., Verbaan, D., Marinus, J., Chaudhuri, R.K., Kok, J.N., and van Hilten, J.J. (2011). Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 51–58.
- Vitek, J.L. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov. Disord.* 17 (Suppl 3), S69–S72.
- Vitek, J.L. (2008). Deep brain stimulation: how does it work? *Cleve. Clin. J. Med.* 75 (Suppl 2), S59–S65.
- Volkmann, J., Moro, E., and Pahwa, R. (2006). Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 21 (Suppl 14), S284–S289.
- Weaver, F.M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W.J., Jr., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D., Moy, C.S., et al; CSP 468 Study Group. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301, 63–73.
- Weinberger, M., Hutchison, W.D., and Dostrovsky, J.O. (2009). Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Exp. Neurol.* 219, 58–61.
- Wichmann, T., and DeLong, M.R. (2006). Basal ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 21–25.
- Zaidel, A., Arkadir, D., Israel, Z., and Bergman, H. (2009). Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr. Opin. Neurol.* 22, 387–393.