

基底神经节运动障碍的深层脑刺激：恢复功能还是功能性的？

Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality?

Thomas Wichmann^{1,2} & Mahlon R. DeLong¹

¹*Department of Neurology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA*

²*Yerkes National Primate Research Center, Emory University, Atlanta, GA, USA*

Accepted: 08 March 2016 by Neurotherapeutics

(translated by zang jie)

摘要：深部脑刺激（DBS）对于基底神经节起源的运动减退和运动亢进症都非常有效。DBS 的临床应用部分是经验性的，基于对这些疾病的先前外科消融治疗的经验，并且部分是由数十年前的科学发现推动的。在这篇综述中，我们认为基底神经节的解剖学和功能概念与我们对 DBS 机制的理解以及我们目前对两种最常见的 DBS 治疗病症（帕金森氏病和肌张力障碍）的病理生理学的理解有关。最后，我们讨论了 DBS 在运动障碍患者恢复功能中所提出的作用机制。各种疾病的体征和症状似乎是由基底神经节输出中标志性无序活动引起的，这破坏了丘脑皮层和脑干网络的活动。现有证据表明，DBS 的作用在很大程度上取决于靶向基底神经节-丘脑皮层运动回路特定节点（即丘脑下核和苍白球内部）的感觉运动部分。几乎没有证据表明运动障碍患者的 DBS 恢复了正常的基底神经节功能（例如，他们在运动或强化学习中的作用）。相反，高频 DBS 似乎以更可容忍的模式代替了异常的基底神经节输出，这有助于恢复下游网络的功能。

关键词：帕金森氏病；肌张力障碍；深层大脑刺激；振荡；同步性；病理生理学；基底神经节回路

1、引言

神经外科医师于 1930 年代首次采用消融手术将基底节作为运动障碍的靶标，并有越来越多的证据表明基底节的病理学与运动异常以及对基底节和皮层下层解剖结构的了解日益紧密相关结构[1]。在 1950 年代和 1960 年代，广泛治疗了苍白球（苍白球切开术）和丘脑（丘脑切开术），以治疗帕金森氏病（PD），肌张力障碍和各种形式的震颤。然而，左旋多巴在 1960 年代中期成功用于 PD 疗法，这意味着功能性立体定向手术几乎完全灭绝，除了用于医学上难以治疗的震颤的丘脑置换术以外。

在 1990 年代初期，苍白球切开术作为 PD 疗法的复兴部分是由于需要针对未预料到且常常致残的左旋多巴引起的运动并发症（严重的运动波动和运动障碍）提供更有效的治疗。其他因素是对基底神经节疾病的病理生理学的日益了解，包括运动障碍中基底神经节功能电路模型和电路功能障碍的发展以及新近引入的 1-甲基-1,2,3,6-苯基-的研究。四氢吡啶（MPTP）灵长类帕金森病模型[2]。总的来说，这些进步为复兴烧蚀程序提供了明确的理由和动力。Laitinen 等人的报告。[3]在 1990 年代初期，苍白球切开术对帕金森氏症和左旋多巴引起的副作用均具有显著益处，这极大地促进了这种方法的重新使用。

然而，回到烧蚀手术是短暂的。从 1990 年代后期开始，病变策略逐渐被高频深部脑刺激（DBS）所取代，后者是一种可逆且可调节的神经调节形式，被认为具有较低的侵入性，但同样有效[4]。DBS 的使用源于 Benabid 等人的开创性著作。[5]报告说，丘脑的星展系统是一种有效的震颤治疗方法，导致丘脑置换术的发生。据报道，在帕金森综合症的 MPTP 灵长类动物模型中，帕金森病与 STN 消融逆转后，DBS 成功应用于海底核（STN）[6]，导致其广泛用于治疗 PD，并且，后来，肌张力障碍。DBS 目前已获得美国食品和药物管理局的批准，可用于患有震颤，PD，肌张力障碍和强迫症的患者。DBS 还被研究用于许多其他神经系统疾病和神经精神疾病，包括癫痫病，阿尔茨海默氏病，图雷特综合症和难治性抑郁症[7]。

DBS 的引入和电生理技术的使用指导 DBS 电极的放置，也提供了独特的机会来了解有关疾病的病理生理学以及 DBS 起作用的机制的更多信息。在这篇综述中，我们首先考虑了基底神经节回路和 circuit 功能障碍的相关解剖学和功能概念，然后讨论了目前最常使用 DBS，PD 治疗的两种基底神经节运动障碍的病理生理学知识。和肌张力障碍，以及 DBS 在治疗这些及相关疾病中的作用机制。

2、基底神经节回路的功能/解剖学

基底神经节是一个高度分离的平行皮层-皮层下回路的重要组成部分，涉及大脑皮层，基底神经节和腹侧丘脑[8, 9]。回路已被分组并大致命名为 **Bmotor**, **Boculomotor**, **Bprefrontal** 和 **Blimbic**, 反映了它们起源和返回的额叶皮质区域的感知功能。这些回路中的功能障碍通常与广泛反映其所服务的皮质区域功能的体征和症状有关。我们将在这里只限于描述运动回路各节点的连通性（不讨论神经内处理），因为当它们的功能障碍传播到脑干和丘脑的下游靶标时，会导致它们的体征和症状。运动障碍，包括运动不足（例如 PD）和运动过度（例如肌张力障碍，舞蹈症，弹道病或运动性抽动）。

在整个皮层下运动过程中，运动回路（图 1 中包含）保持其体位组织和神经元特异性，反映出高度的地形投影[8, 10]。该电路起源于中央前后的多个感觉运动区，包括运动皮质（MC），运动前皮质，扣带回运动区和辅助运动区。这些区域主要投射到纹状体，即纹状体的感觉运动部分[8, 10]，终止于两个不同的纹状体中等棘突状投射神经元（MSN）种群，继而又将投射发送到球状体的外部苍白球（GPe），或苍白球（GPi）和黑质网状黑质（SNr）的内部节段，即基底神经节的两个输出核。单突触纹状体投射到 GPi/SNr 称为直接途径，而将纹状体通过 GPe 和 STN 连接到 GPi/SNr 的投射称为间接途径（见图 1）。除 STN 的连接外，基底节的所有连接均具有抑制作用。另一个向基底神经节的皮质输入，**Bhyperdirect** 途径，通过拓扑图投影将 STN 的相应功能域直接连接到额叶皮层区域与 GPi/SNr（图 1）[11, 12]。

来自输出核 GPi/SNr 的投影被发送到丘脑部分，终止于前腹外侧丘脑核（VL_a）和腹前核的大细胞部分，以及尾椎板层内核，即着丝粒体和束旁核（CM/Pf）。虽然 CM/Pf 投影大部分是 pallido - CM/Pf-纹状体反馈系统的一部分（请参见下文），但 VL_a 的皮质投影会封闭运动回路，将传出信号发送到各个中央前运动场，MC，SMA，运动前皮质和扣紧马达区域。将它们的轴突发送到丘脑的相同 GPi 和 SNr 神经元也投射到脑干，主要终止于小足弓形核和顶盖。

基底神经节输出的主要特征是 GPi 和 SNr 中的 γ -氨基丁酸（GABA）能神经元在丘脑和脑干中具有音调活性，并抑制了它们的投射目标。因此，基底节神经节运动回路被认为控制了丘脑和脑干网络[13-16]，而进补和相抑制的水平取决于 GPi/水平上直接，间接和超直接途径的相互作用。

内在的基底神经节通路排列成直接/间接和超直接通路的方式被纳入对基底神经节功能的几种解释中，包括这些通路可能在动作选择中起作用的假设[例如，15、17-19]，运动参数的缩放比例[20]，以及一般意义上的“运动动机”或动作 **Bvigor**[21]，以及动作的成本/收益方面[21、22]。

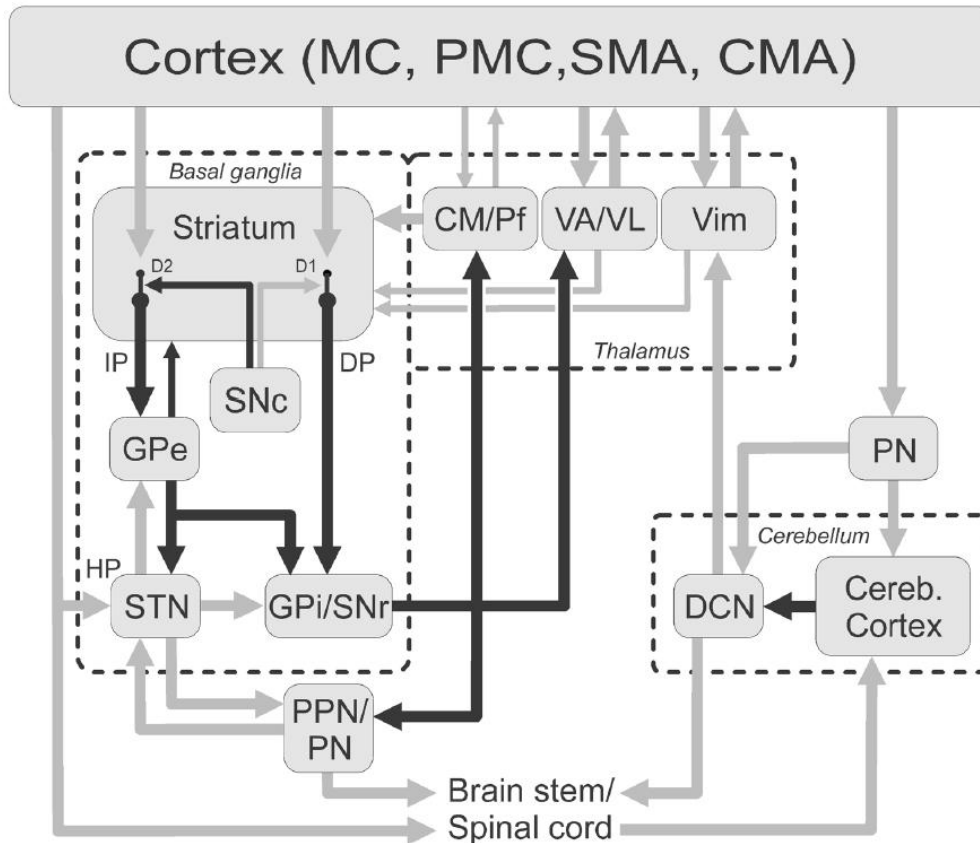


图1 皮质下皮质运动回路黑色箭头表示抑制性连接；灰色箭头表示兴奋性联系。基底神经节，丘脑和小脑被标记。CM/Pf=丘脑的着丝粒和丘脑束旁核；塞雷布皮质=小脑皮质；CMA=扣带电动机区域；DCN=小脑深核；DP=直接途径；D1=D1 样多巴胺受体亚型；D2=D2 样多巴胺受体亚型；GPe=苍白球的外部部分；GPi=苍白球的内部部分；HP=超直接途径；IP=间接途径；MC=运动皮层；PMC=运动前皮质；PN=脑桥核；PPN=足桥骨核；SMA=辅助运动面积；SNc=黑质致密粉；SNr=黑质网状黑质；STN=丘脑下核；VA/VL=丘脑的腹侧前核和腹侧核。Wichmann2015年 [339]

长期以来，基底神经节在行动选择中的作用一直被认为是这些细胞核的基本作用之一[23]。从某种意义上说，最常使用的是基底神经节通过选择最佳反应并阻止竞争反应而对特定情况采取最适当的行动[24]。最近的光遗传学研究支持直接通路激活促进运动，而间接通路激活降低运动的一般概念[25-27]。该总体框架可能具有病理生理相关性（见下文），因为运动障碍性疾病（例如PD）与基底神经节输出增加有关，而运动过度性疾病（例如肌张力障碍或舞蹈病）与基底神经节输出异常低有关[15, 16]。

除了影响直接和间接途径外，大脑皮层还可以通过超直接皮质下丘脑途径影响基底神经节输出。尽管比间接途径要稀疏得多，但超直接投影已受到越来越多的关注。通过避开纹状体，它可以为皮层输入提供机制，以较短的延迟影响GPi

和 SNr 输出，从而在需要对外部和内部触发快速响应的情况下提供帮助[17, 19, 28 - 41]。

重要的是要指出，上述关于基底神经节运动功能的某些假设，尤其是基底神经节在运动开始中的作用，很难与许多现有数据相吻合。联合在灵长类动物中的单细胞/行为研究发现，神经元活动与整个运动电路节点中的（训练的）肢体运动有关，特别是与运动幅度/速度有关，在神经元活动方面有高度特定的变化，但是，观察到的放电滞后变化 MC 的活动性改变[42-45]和（反驱体识别出的）皮质-丘脑神经元的激活滞后于邻近皮质的皮质到脑干和脊髓的投射[46, 47]。而且，在苍白球切开术后，正常的灵长类和 PD 或肌张力障碍的个体中，损害 GPi 感觉运动区的运动回路输出的损伤[48]对反应时间几乎没有影响，尽管运动减慢是一个原因。一致的发现[49 - 52]。当然，可以说基底神经节可能在内部运动的发起中起更直接的作用。然而，在进行苍白球切开术的人或在 GPi 发生较大的双侧病变的动物中缺乏明显的缺陷并不支持这一点。总的来说，这些发现与运动回路在运动的发起和选择中的作用相抵触，并支持对运动的速度和振幅或运动力的更普遍的影响。

GPi 的电机电路部分到丘脑的苍白质接收区和脑干的投影可能具有不同的功能。关于灵长类动物病变的研究发现，腹侧丘脑区域的基底神经节的药理（短暂）失活导致内部或外部触发运动的数量减少以及反应时间增加（取决于注射剂位置），对任务外的自发运动没有明显影响[53]。较大的双侧永久性病变中断了基底神经节接收区域并保留了小脑接收区域，导致运动学习受损，而对自发运动没有显著影响，为基底神经节-丘脑皮质成分在神经系统中的作用提供了证据运动学习[54]。相比之下，灵长类动物在 PPN 水平上的干预似乎对自发行为的影响更为明显，从而导致运动障碍/运动迟缓[55]。针对患者中针对 VL_a 和 PPN 的功能性手术的效果在下面提到。

如上所述，来自丘脑和黑藻的突起的侧支也以地形特定的方式指向丘脑的层内核，即 CM/Pf（见图 1）。CM/Pf-纹状体系统被认为为基底神经节提供了感觉和显着信息，这可能有助于程序和强化学习以及动作选择（见下文）[56, 57]。CM 病变，即 CM/Pf 的运动部分，在缓解 MPTP 治疗的灵长类动物的运动障碍/运动迟缓方面几乎没有或没有作用[58]，尽管据报道 PD 患者 CM 的 DBS 对运动障碍有好处。在有限的研究中[59]。

基底神经节输出投影到丘脑的侧支也到达 PPN（图 1）[60-73]。STN 向 PPN 发送更适度的谷氨酸能投射[74-76]。PPN 是一个非常异质的结构，由一个小趾侧唇蜜（PPN_c）和前侧齿骨零食组成。胆碱能细胞在 PPN_c 中占主导地位，但 PPN_c

和胃前部消化道也含有大量的 GABA 能或谷氨酸能神经元[77-79]。PPN 中各个神经元组的输入和输出关系尚未精确确定,但已知核会引起对基底神经节,丘脑,基底前脑,网状结构和脊髓的投射[69, 74, 80 - 93],因此,它同时是扩展的基底神经节家族核的一部分[74],以及下降的基底神经节输出的管道。尽管(灵长类)PPN 的某些部分与步态和平衡的控制有关,因为与生理学上确定的中脑机车区域重叠,并且可能还有其他运动功能,但对该核的功能却知之甚少。下面)。

尽管长期以来人们一直认为基底神经节和小脑皮质下网络是隔离的,但是越来越多的证据表明基底神经节与小脑之间存在高度特异性的解剖学联系和生理相互作用([94]; 见图 1)。因此,似乎在运动和非运动功能的正常传导下,基底神经节和小脑都参与并相互作用,并且在某些运动障碍中它们共享病理活动,例如帕金森氏震颤和某些类型的肌张力障碍[95-98]。

基底神经节网络受到几种神经调节剂的影响。其中,多巴胺对纹状体传播的影响在所有基础神经节功能模型以及 PD 和肌张力障碍的拟议病理生理机制中均起着核心作用。多巴胺从黑质致密部的突起末端在纹状体和运动回路的其他节点释放,并通过促进直接通路的 MSNs 上皮质层的传递来调节基底神经节输出神经元的活性。并抑制间接途径的 MSNs 上的皮质层传播([99-102]; 图 1)。纹状体多巴胺释放的净作用似乎是减少基底神经节输出到丘脑和其他靶标。根据经典电路模型,这将导致整体运动增加。相反,如在 PD 中所见,纹状体多巴胺释放的减少导致运动的减少。多巴胺对基底神经节-丘脑皮质网络的所有其他节点也有影响。多巴胺在纹状体外侧部位的特定作用尚不清楚[103]。

由于突触的可塑性和重塑,纹状体多巴胺的释放在程序和强化学习中起着作用[例如 104-108]。就程序学习而言,尾状核的 $B_{associative}$ 部分似乎参与了学习的早期阶段,而当动物执行先前习得的运动序列时, B_{motor} 参与更为明显[109-118]。关于多巴胺在强化学习中作用的假设与发现多巴胺神经元与奖励任务中的(正)预测错误有关而发现的发现紧密相关[119-125]。黑质致密性致密神经元还通过起源于外侧 ha 管的连接重新获得有关阴性预测错误的信息[126-131]。

3、帕金森病和肌张力障碍的病理生理学

3.1、帕金森症

PD 是一种进行性多系统神经退行性疾病,会影响中枢神经系统和周围神经系统的许多区域[132],并导致过多的运动和非运动体征和症状。然而,PD 的主

要运动特征构成了所谓的帕金森综合症（包括运动障碍/运动迟缓，震颤和肌肉僵硬），是疾病初期的最主要方面。它们起因于基底神经节中的多巴胺损失，特别是壳核的感觉运动部分。在疾病的后期阶段，还会出现其他体征和症状，尤其是步态和平衡问题以及认知障碍。普遍认为，平衡问题是 PPN 属于中脑运动区域的部分变性和/或胆碱能细胞群变性的结果[例如 90、133-139]。认知障碍可能是由多种因素引起的，包括多巴胺的大量丢失扩展至基底神经节的非运动部分，以及病理扩散至额叶前皮质区域[132]。

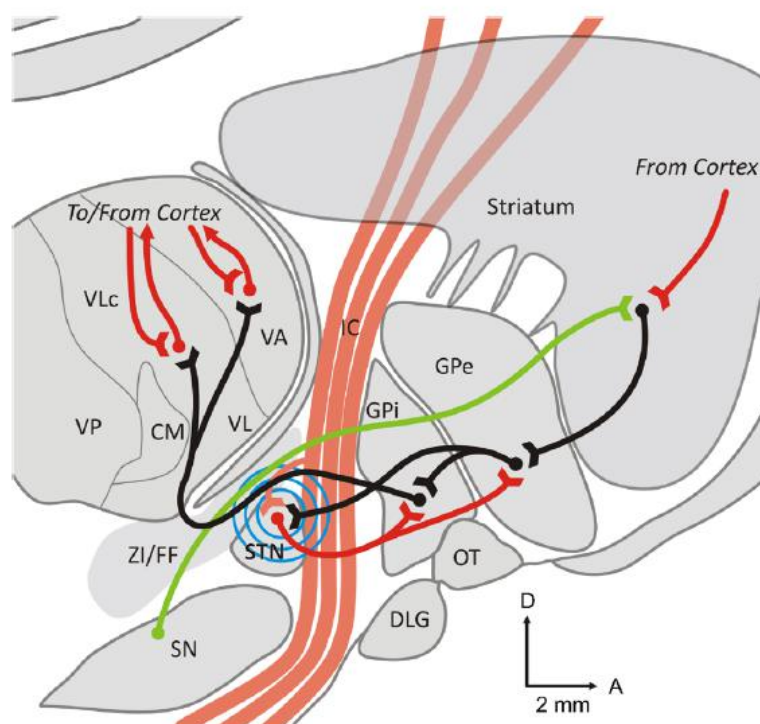


图 2 受丘脑底核（STN）刺激影响的主要解剖途径，可能有助于皮质诱发电位的产生。兴奋性（谷氨酸能）途径显示为红线，抑制性（ γ -氨基丁酸-能量）连接显示为黑线，调节性多巴胺能纤维显示为绿线。蓝色圆圈表示 STN 电刺激的扩散。CM=丘脑的着丝粒核；DLG=外侧膝状体；FF=福雷尔领域；IC=内部胶囊；GPe=外苍白节；GPi=内部苍白节；OT=视束；Put=putamen；SN=黑质；VA=丘脑腹侧前核；VL=丘脑腹外侧核；ZI=透明带 Devergnas 和 Wichmann2011 [298] 的图片，经允许使用

帕金森病（如上定义）对多巴胺的前体左旋多巴的给药高度敏感。如上所述，长期使用多巴胺能替代疗法可能会产生严重的副作用，尤其是高度破坏性的运动障碍和不可预测的 Boff 时间和运动波动的出现。这些问题以及药物难治性震颤是在 PD 中使用 DBS 的主要因素。

在（非运动障碍）MPTP 处理的猴子中进行灵长类动物的早期研究强调了改变纹状体最高线途径整体活动的重要性。建议进行代谢研究[140, 141]，微电极

记录研究被证实，GPe 中神经元放电减少，STN 中活性增加，导致对基底神经节输出核 GPi，和 SNr[142-145]，都强烈暗示着 PD 病理生理学中间接途径活动的增加。基于这一证据，建立了模型，认为运动障碍/运动迟缓是由 GPi 的过度抑制输出引起的[13、15、16]，并强调了 GPi 输出增加在运动不足中的作用和输出减少在运动过度症中的作用。

然而，后来人们认识到，基底神经节活动模式的改变可能至少与改变帕金森病患者运动征象的速率改变一样重要[146]。在这些异常中，神经元放电的异常爆发和振荡波动尤为明显[147-152]。可以在动物和 PD 患者的 GPi，SNr，STN 和 MC 中单个神经元活性的电生理记录中鉴定出振荡活性[153]。STN 和 GPi 中爆发性放电的细胞比例在帕金森病中也大大增加[143，144，152，154，155]。最后，自发放电中与帕金森氏症有关的一个非常重要的变化是相邻神经元之间的同步水平异常[144，152]。尚不明确知道帕金森病如何发生诸如猝发放电，振荡放电或异常同步性的变化，尽管纹状体外基底神经节的纹状体输出改变，外苍白质的侧支抑制改变[156]或改变。丘脑下睑板连接网络中突触的强度和形态（见下文和[157，158]）可能有助于基底神经节输出核中的相关振荡活动[152，159，160]。

显然，在皮质基底神经节运动回路的节点中，神经元种群中的同步振荡活动有助于发现 PD 患者以及 PD 患者的局部场电位（LFP）记录中的功率谱变化。在该疾病的动物模型中[161]。LFP 信号反映膜电位波动，亚阈值（突触电势）和阈值上限（与加标相关）。LFP 的幅度取决于其起源的神经组织电活动的时间对齐程度，这一认识使 LFP 信号的记录和分析成为探索电路级同步的重要工具。

植入的 DBS 电极也可以用于记录这些情况下的患者的电信号这一事实，是引入 DBS 技术的主要科学好处之一，我们对帕金森氏症和其他神经疾病的病理生理学的思考产生了重大影响精神疾病。PD 患者的 LFP 记录，尤其是 STN 和 GPi 的背外侧运动区域，已证明在非药物状态下在 10 - 25Hz（ β ）范围内振荡，而在非药物状态下在 60 - 80Hz（ γ ）范围内振荡。左旋多巴治疗状态[152，162]。认为过强的 β 波段 LFP 振荡表明 PD 中电路内神经元的失步过程失败，这可能有助于疾病的运动功能减退。这导致了这样的提议，即 β 波段的 LFP 振荡具有抗运动性，并且与刚性和运动迟缓密切相关[163]，而 γ 波段的振荡（失步的迹象）被认为是运动的[162]。对于静止或 *Bidling* 状态， β 振荡被认为是正常的。它们随着运动发作的减少可能在允许运动发生中起作用。可以想象，增加或持续的 β 波段振荡可能会扰乱运动的启动和执行，或者可能反映出运动启动的根本障碍，甚至可能是一种补充机制[164]。

没有证据表明 LFP 振荡本身会影响电机性能。在 PD 患者中发现具有更大幅度的 LFP 信号可能只是反映了系统处于同步性增强状态的事实[152]。类似的警告适用于最近描述的发现，即在相同位置上，伽马波段振荡的幅度与 β 波段活动的相位之间增加了耦合[165]。这一发现可能对应于单个细胞活动的同步突发（占宽带伽马频带峰值），其时间反映了潜在的 β 节奏（占 β 频带范围内明显的活动夹带）。

尽管试图将体征和症状归因于 PD 中神经元活动或 LFP 的特定异常，但基底神经节活动的多种变化中的任何变化对帕金森病发展的（因果）重要性仍然不确定，因为它们并不总是在动物中发现帕金森氏症模型或帕金森病人类模型，如果发生，往往会在动物模型中的帕金森病征兆发展后期出现，[158-161]。

除多巴胺丢失（但可能与此有关）之外，基底神经节的变化也可能导致基底神经节的活性变化。这些包括越来越多的基底神经节的慢性形态变化，影响这些结构中的谷氨酸能和 GABA 能传递。例如，在帕金森氏症和 PD 患者的动物模型中已证实了谷氨酸能突触的可塑性，影响了皮层，角质层和丘脑下丘脑通路[166-173]。最近的研究表明，GPe 内的 GABA 能侧支具有额外的可塑性，而且丘脑下丘脑投射可能与异突触体内稳态调节有关，后者由皮质下丘脑突触中的 N-甲基-D-天冬氨酸受体激活而驱动[157, 158, 174]。许多变化可以在多巴胺耗竭模型中识别出的事实强烈表明，它们是多巴胺丢失的晚期后果，影响多巴胺丰富的大脑区域（如纹状体）以及直接多巴胺输入很少的大脑区域（例如 STN 或丘脑）。尚不清楚这些晚期形态变化是否可逆。

基底节以外的脑结构在 PD 运动表现中的作用仍不确定。传统的脱节术着重于通过基底神经节-丘脑皮质投射来传递异常活动模式。但是，如上所述，现有证据表明，GPi 预测丘脑在运动学习中比在运动执行中更重要。相反，针对 PPN 的干预措施在动物实验中显示出显著的运动效应[55]。因此，正常灵长类动物的 PPN 失活减少了手臂，躯干和腿的身体运动[142-146]，而 PPN 注射 GABA-A 受体拮抗剂或低频刺激 PPN 可以减轻动物的运动性运动障碍。猴子，大概是通过增加 PPN 活性来实现的[146-156]。这些发现表明，基底神经节的下降投射到脑干的可能性可能比通常所假定的在运动障碍/运动迟缓和运动的病理生理学中发挥更大的作用。PPN 的某些部分是脑干运动区域的一部分，这一事实提示了 PPN 在步态和平衡的轴向控制以及运动障碍患者的这些功能异常中的特殊作用[90, 137, 138]，以及该区域 PPN 神经元在 PD 中退化的发现[133-136]。

最后，小脑流出途径似乎也参与了 PD 的病理生理学方面，特别是震颤[95, 175, 176]，正如影像学研究[177]所暗示，并发现与疾病的其他体征不同帕金森

病性震颤可以通过针对丘脑小脑接收部分的外科手术有效治疗[178, 179]。尽管多巴胺的丧失在某种程度上与震颤的表达有关,但这种帕金森氏征通常比其他帕金森氏征对多巴胺替代疗法的敏感性低,并且与记录在 LFP 信号中的 LFP 信号的 β 波段功率没有强烈关系。基底神经节[163]。

3.2、肌张力障碍

肌张力障碍是一种异质性高动力运动障碍,其特征是持续或间歇性肌肉收缩导致异常,经常重复的运动,姿势或两者兼而有之。肌张力障碍通常是由自愿行动引起或加重的,并与肌肉溢出活化有关[180]。激动剂和拮抗肌的共同收缩是很常见的。肌张力障碍可以根据是否存在相关的临床表现来分类,以区分双歧性肌张力障碍和合并的肌张力障碍,其中肌张力障碍是其他疾病如 PD 的组成部分。在成年人中,局灶性肌张力障碍是常见的,而在儿童和年轻人中,遗传性肌张力障碍的遗传形式较为常见,例如特发性扭转肌张力障碍[DYT1;181]。

对孤立的全身性和局部手性肌张力障碍的生理研究表明,GABA 能抑制广泛丧失,包括皮层,脑干和脊髓,感觉运动统合异常,突触可塑性异常[182]。某些形式的难产性神经痛显然与基底神经节功能障碍有关。例如,肌张力障碍可能是由于多巴胺能传递受到干扰而造成的,而多巴胺能传递被认为会强烈影响基底神经节的活动性[183]。因此,在使用多巴胺受体阻滞剂治疗的正常个体中,肌张力障碍可能会急性发展或延迟发展(迟发性肌张力障碍),或者可能是多巴胺代谢紊乱的其他疾病的征兆,例如 PD,左旋多巴反应性肌张力障碍或 DYT1[184 - 189]。在用多巴胺能神经毒素 MPTP 治疗的猴子中也观察到了短暂性肌张力障碍[190 - 192]。

在灵长类动物模型中的研究表明,肌张力障碍与壳聚糖-GPe 连接的活性降低,GPe 释放对 STN 和 GPi 的抑制作用增强有关[193, 194]。根据药理学研究,直接途径的纹状体神经元的活性似乎比引起肌张力障碍的间接途径的纹状体神经元的活性相对增加[195, 196],而接受该疗法的患者的单细胞记录研究功能性神经外科治疗已证明 GPe 和 GPi 的放电率均较低[197-202],这与上述 PD 改变(GPi 放电率通常会升高)不同。肌张力障碍患者 GPi 的低频放电与其他运动亢进性疾病类似,包括舞蹈病/弹道病和运动性抽动[197, 203, 204]。其他研究表明,基底节或丘脑中单细胞和 LFP 活动中出现了低频振荡[200, 201, 205 - 207],与 PD 中的发现相当。孤立性肌张力障碍患者的 MC 皮质电图记录显示,与 PD 患者相比, β 波段振荡的相位与伽马波段振荡幅度之间的耦合较小。

在某些类型的肌张力障碍中，也可累及小脑，单独或与基底节异常有关[96, 98, 209, 210]。例如，常染色体显性遗传 DYT1 和 DYT6 肌张力障碍的基因携带者表现出小脑连接的功能障碍。DYT1 的渗透率较低（约 30%），可能是由于丘脑皮质突起的其他异常所致，在这些情况下可能是保护性的[97, 211 - 213]。怀疑某些形式的肌张力障碍会出现微妙的结构性小脑病理[214]。小肌和基底神经节回路在肌张力障碍发展中的相互作用通过旨在复制遗传性快速发作的肌张力障碍帕金森病[RDP]的病理生理学的实验来建议。210]。

4、DBS

4.1、植入与编程

接受 PD 或肌张力障碍的 DBS 治疗的候选人接受神经影像学指导的刺激性导线置于 STN 或 GPi 中，然后进行电子宏观刺激以评估临床反应以及感觉和运动阈值。在放置和测试 DBS 引线之前，一些小组使用微电极记录和绘制目标区域的地图，因为正确的放置对于 DBS 的成功至关重要。通常在锁骨下区域同时或随后植入类似于心脏起搏器的内部脉冲发生器（IPG），并将其连接到电极 [215]。当前可用的电极包含 4 个单独的触点，间距为 0.5 或 1.5mm。IPG 的编程通常在电极植入后的 2-4 周内进行，使用遥测系统，临床医生可以通过该遥测系统远程选择用于刺激的特定电极触点，用于单极或双极刺激的电极配置以及参数，包括-ing 频率，脉冲宽度和刺激幅度。目前有几个小组正在致力于改进电极和脉冲发生器的设计。这些努力中的一些在下面提到。

4.2、在 PD 中使用 DBS

DBS 目前用于治疗 PD 患者，由于副作用的发生，其症状和体征无法通过药物令人满意地控制。对于帕金森氏病，在 30 至 100Hz 之间刺激感觉运动 STN 或 GPi 相对无效，而使用 2 - 4V 的刺激幅度和 60 - 90 μ s 的脉冲宽度，则可在 100Hz 及以上获得好处。现有数据表明，PD 患者的 STN 和 GPiDBS 均可缓解震颤，僵硬和运动迟缓[216-221]，并可能改善某些患者的步态和姿势控制[222]。

尽管 STN 最常用于 PD，但 GPi 和 STNDBS 在 PD 的基本特征方面均具有可比的优点。STN 与 GPi 靶向的优缺点存在争议[223]，并且这些方法中任一方法的副作用和并发症的相对发生率一直是值得讨论的焦点[215, 224]。这些程序之间的差异部分可以通过 STN 和 GPi 之间的解剖差异来解释。如图 2 所示，STN 被主要的纤维系统包围，并通过超直接路径从皮质接收直接输入。STN 比 GPi 小得多，这会无意激活非运动区域和外在纤维系统，并产生副作用。运动，缝合

和边缘区域在该核中的更大的邻近度和潜在的重叠（与更大的 GPi 相比），导致了一个事实，即与 GPiDBS 相比，此位置的 DBS 更有可能产生非运动效应[225]。这些程序之间的另一个（无法解释的）区别是，使用 STNDBS 而非 GPiDBS 治疗的患者通常可以降低左旋多巴的剂量。

其他几个靶点已用于治疗 PD 患者。神经外科医生之间普遍达成共识，丘脑腹侧中间核（Vim）的 DBS 对震颤非常有效（但其他帕金森氏征则无效）。Vim 从小脑获得了强大的投入，而在此位置使用 DBS 进行震颤控制的有效性是支持小脑参与震颤病理生理学的一个有力论据。目前正在研究 PPNDBS[226-239]单独或与 STN 或 GPiDBS 联合使用，以治疗对左旋多巴无反应的步态冻结，平衡障碍和跌倒的晚期 PD 患者。PPN 的 DBS 在低刺激频率下已被证明是最有效的 [240]。然而，有效的 PPN 刺激位点的位置仍存在争议[例如 231、241]。其他人群以 PD[7、59]患者为目标，治疗不透明带和 CM，特别是针对震颤或运动障碍。

4.3、DBS 用于肌张力障碍

有强有力的证据支持使用 GPi DBS 来治疗孤立的全身性或节段性肌张力障碍以及宫颈肌张力障碍患者[242, 243]。刺激参数通常与 PD 相同，尽管有些患者也可能对低频响应。越来越多的证据支持使用 GPiDBS 治疗迟发性肌张力障碍或肌阵挛性肌张力障碍[244-254]。在继发于结构性脑损伤的肌张力障碍中观察到较少且不一致的益处[255]。在先导研究中还发现其他位置的 DBS，特别是 STN，对孤立的肌张力障碍有效[256-262]。与 GPiDBS 相比，STNDBS 可能具有肌张力障碍改善更快，刺激参数减少的优势[257]。虽然已有关于全身性肌张力障碍的丘脑炎的既往史，但丘脑 DBS 尚未用于该适应症，可能是因为 GPi 和 STNDBS 成功，尽管丘脑 DBS（靶向 Vim 或丘脑腹侧腹核）是成功的。正在探索肌张力障碍的病灶形式，例如作家的抽筋[263-265]。

4.4、响应的时程

基底神经节疾病的体征和症状对 DBS 的反应时间不同[266]。从直觉上看似乎很清楚，对 DBS 迅速响应的体征和症状必须通过正在进行的网络活动的调节来介导，而在较长时间延迟后响应的体征和症状可能是突触可塑性与突触活性或形态逐渐重塑的结果。最引人注目的是在 STN 中用丘脑 DBS 治疗原发性震颤和用 DBS 进行 PD 的 PD 静息震颤所需的时间非常短（几秒钟）。将 DBS 输送至 STN 或 GPi 时，PD 的阑尾僵硬和运动迟缓反应同样迅速。

在时间谱的另一端，GPiDBS 对广泛性肌张力障碍的作用可能需要数天才能开始，而数月才能达到最大作用，这表明短期和长期可塑性可能发挥了作用

[261]。运动引起的肢体肌张力障碍的反应比固定的姿势性肌张力障碍更快。还值得注意的是，苍白球切开术和肌张力障碍的 DBS 都存在延迟的时间反应，这强烈表明，在两种情况下，作用机制都可能涉及皮质和脑干机制的长期塑性重塑。DBS 关闭后，症状的恢复通常反映了发病时间的过程[267, 268]。

4.5、DBS 行动机制

考虑到复杂的解剖学连通性以及基底神经节运动回路的节点内外的电流 DBS 电极对电刺激的相对广泛的影响，DBS 的作用机理仍然存在争议也就不足为奇了。早期发现，STN 或 GPi 的 DBS 产生的临床益处与在这些部位的震颤和 PD 的损害显著相似，最初表明 DBS 可能通过抑制刺激区域的神经元发挥作用 [269-271]。这种观点得到了证明的证实，即实验动物和 PD 患者中 STN 和 GPi 刺激部位附近的某些神经元确实受到抑制[272 - 275]，可能是由于去极化阻滞或神经胶质的释放。从传入终末到刺激区域的 GABA[276-280]。

后来在灵长类动物和患者中进行的电生理记录研究表明，DBS 实际上具有多种作用，这些作用可能与距刺激部位的距离以及所研究的电极和神经元的空间方向不同[276, 277]。已知轴突比细胞体对刺激更敏感[276, 277, 281 - 283]，因此高频 DBS 可能会改变从给定区域出现的轴突的活性（这在 STN 和 GPeDBS 中特别显示[283, 284]），从而导致功能性阻止信息（无论是病理性的还是正常的）通过受刺激区域的传播，而不会导致组织沉默。术语“双格式病变” [285] 总结了这种效果。DBS 产生信息性病变的概念为 DBS 对各种运动不足和运动亢进疾病同样有效这一事实提供了解释。

DBS 产生信息性病变的观点的支持来自对 GPi 神经元对 MC 的电刺激的诱发反应的研究[279]。在完整的动物中，这种刺激会触发某些 GPi 神经元的三相反应模式，这被认为是通过超直接，直接和间接途径的顺序作用介导的[286]。由于 GABA 能抑制细胞体，发现 GPiDBS 抑制了这种刺激诱导的反应[279]。

然而，最近关于清醒的灵长类动物的研究提供了一些证据，表明在 STN 或苍白的 DBS 期间，基底神经节输出核（GPi）的生理性与感觉运动相关的放电可能至少部分得以维持[266, 287]。这些研究表明，DBS 可以作为 B 选择性过滤器，允许在刺激区域内神经元活动进行一些与感觉运动相关的调节，同时消除病理性低频神经元活动模式的传播。

有关 DBS 对运动学习的影响的（有限的）文献也支持 DBS 不能完全破坏基底神经节活动的结论。与 STN 或 GPi 的 DBS 会破坏这一重要的基底神经节功能的预期相反，事实上，GPiDBS 和 STNDBS 被证明可以改善运动序列学习任务或

奖励性决策学习任务的性能[288 - 291]]。伴随的正电子发射断层扫描研究表明，DBS 后的改善与额叶前额叶或额叶皮质神经节-丘脑皮质环的活动增强有关 [288, 291]。

DBS 的另一种作用机制可能是它破坏了神经元放电的同步性。MPTP 处理的猴子的研究表明了这一点[292]。最近的报道提供了另外的证据，即在临床上有效的高刺激频率下，病理性低频振荡在基底神经节丘脑皮层回路的各节之间减少或解耦[293, 294]。因此，已经发现在经 MPTP 处理的猴子中，治疗有效的 STNDBS 改变了运动丘脑神经元活动的振荡活动的模式和力量，从而导致更规律的射击方式和爆发活动的显著变化[295]。最近在此类动物中进行的其他研究表明，GPiDBS 的临床有效水平也影响皮质神经元的放电速率和节律性[296, 297]。

如图 2 所示，由于 STNDBS 的位置和与附近结构和光纤系统的距离，可以通过多种机制产生效果。因此，STNDBS 通过利用核的感觉运动区域中的接触，可以刺激不透明带中附近的苍白丘脑纤维和小脑丘脑纤维，并可以消极地激活 GPe 的传入（抑制）GPi 的抵押品。STNDBS 也可能直接激活黑质纹状体[298]，但这在 PD 的治疗中不太可能相关，因为 PD 中该途径的变性。

从 STN 刺激部位传播的刺激也可能激活附近的皮质脊髓或皮质球纤维。还发现，STN 刺激可通过皮下丘脑途径的抗峰激活直接影响皮质神经元[298-301]。实际上，啮齿类动物的光遗传学研究表明，运动皮层输入的前驱激活可能是 STNDBS 的临床作用的原因[299, 302]。基于非潜伏性皮层诱发电位[298, 301, 303-305]，虽然在非人类灵长类动物和患者中也已显示出抗皮质刺激[298, 301, 303-305]，但尚不清楚它们在对 STN 的整体行为反应中起什么作用运动障碍患者的 DBS。在 GPiDBS[297, 298]的情况下，抗蠕动作用不太可能发挥显著作用，它可以实现与 STNDBS 相同的运动结果。最后，最近一项关于 STNDBS 的啮齿动物研究表明，STNDBS 还可参与小脑活动以改善帕金森病性运动症状[306]。

研究表明，DBS 可以改变在运动障碍患者中观察到的一些电生理学异常。例如，PD 患者的 STNDBS 可以抑制基底神经节的 β 波段振荡，并降低 MC 的 β 波段相位和伽马波段幅度之间的上述病理耦合[307-310]。GPiDBS 还可以降低 GPi 和 MC 中的 β 波段振荡[297, 311]。这些发现表明，DBS 可能通过破坏非正常的皮层同步来发挥其某些作用。临床 DBS 效果反映在疾病严重程度的电生理指标变化上的事实可能变得实际上是相对的，因为它可以允许使用闭环控制设计动态调整 DBS（请 参见下文）。

根据动物研究，星展银行可能会影响生长因子（例如脑源性神经营养因子）的释放，进而促进神经可塑性，神经发生或神经保护作用[312-316]。目前，尽管有最近的研究表明，DBS 具有改善疾病的作用，但是从人类文献来看，DBS 尚无强有力的证据[317]。

5、讨论

事实证明，DBS 的使用是运动障碍和其他神经系统疾病的主要临床进展，已经帮助超过 15 万名患者更好地控制了疾病的体征和症状，并改善了他们的生活质量。但是，尽管进行了深入的研究，但 DBS 的使用仍然在很大程度上是经验性的。在这里，我们就 DBS 的临床效果和可能的作用机理总结了一些总结的经验教训。

5.1 去除异常基底神经节输出足以治疗基底神经节起源的运动障碍的症状和体征

STN 或 GPi 中基底神经节运动回路的消融和功能失活的经验表明，病理输出的中断可以有效地恢复 PD 和肌张力障碍及其他运动亢进性疾病的运动功能。尽管 DBS 对受刺激的大脑区域显然具有多种作用，但显然 DBS 的临床益处并非 DBS 诱导的正常基底神经节或大脑功能恢复的结果。无论是通过诱导双畸形病变还是作为 B 选择性过滤器，DBS 似乎都可以克服病理性基底神经节活动对下游靶标的影响。DBS 诱导的基底节丘脑皮层网络中的活动可能更稳定，从而使正常的短期和长期可塑性在 DBS 部位的下游发生。

GPi 或 STNDBS 对低动力和高动力疾病均有效的事实类似于苍白球切开术对这些疾病的临床经验。这增强了这样的印象，即干预的实际效果（病变或 DBS）可能并不重要，只要大脑下游区域的活动从病理性基底神经节输出中释放出来并达到有助于改善临床状态的新平衡。

5.2 基础神经节协助（或干扰）活动

其他脑区

前面讨论的必然结果是，运动障碍的体征和症状不一定代表或反映了基底神经节的正常运动功能，而是由病理性基底神经节输出所导致的目标丘脑皮层和脑干网络功能障碍。电机电路。实际上，基底神经节临床疾病中运动异常的多种临床表现似乎给基底神经节参与正常运动功能的作用和程度提供了极大的夸张和歪曲，如前所述。

苍白球切开术或丘脑切开术（或基底神经节或丘脑的 DBS）打断基底神经节输出可减轻运动障碍的体征和症状，并对患者和实验动物的运动产生适度影响的发现被称为立体定向手术的悖论[^][318]。临床上可识别的苍白球切开术的损害似乎只是轻微的运动迟缓和强化学习的轻微破坏[51, 318 - 320]。如上所述，现有证据表明 GPiDBS 或 STNDBS 不会破坏程序学习，甚至可能会改善程序学习[288-291]。在运动障碍患者中不存在明显的运动障碍和基底节输出的手术中断，在正常情况下不会否定基底节的更重要功能。可以在脊椎动物进化的最早阶段识别出基底神经节，并且这些结构的进化扩展反映了大脑皮层的进化，这一事实是其生物学重要性的间接证据[23, 321]。但是，Bparadox 提出，基底神经节对运动的贡献可能主要是辅助性的，而不是必需的，并且其损失可以由整个系统补偿而几乎没有赤字。基底节可以病变而无重大功能后果的说法很悖论，这可能只是我们未能认识到基底节疾病的临床特征不能代表或反映基底节的实际功能，而无法理解。传播异常的基底神经节活动所导致的下游网络功能障碍。

5.3、同步水平异常可能是导致运动障碍，运动障碍和肌张力障碍的根本性电生理异常

DBS 电极用于人类和许多动物研究的记录目的[44, 152, 322 - 326]强调了许多已识别的电疾病标记物（例如，振荡爆裂或相位振幅）同步神经元放电的异常水平可能会导致整个皮质基底神经节回路的 β 波段振荡增加，从而解释这种现象。对正常基底神经节的研究表明，邻近的神经元倾向于独立激发（例如，[44、45]），也许在细胞水平上持续存在，这在宏观解剖学水平上显然是电路分离[8、10]。在动物模型和 PD 患者的许多基底神经节区域中单细胞放电的交叉相关性增加的发现，以及在特定功率谱范围内 LFP 振幅增加，表明正常的放电独立性水平降低了。帕金森州[44, 322, 323, 325, 326]。有效的抗帕金森病疗法，包括左旋多巴替代和 DBS，可将 LFP 幅度降低至更正常的水平，并至少在某些大脑区域降低神经元的异常同步性[参见，例如 152、297、327]。

对帕金森氏症动物模型以及患有 PD 的患者的研究表明，帕金森氏症与 LFP 信号功率谱的峰值相关。这些光谱峰的位置似乎在不同物种之间有所不同，范围从频率的 θ 范围到低伽玛范围[328]。这些峰的确切光谱位置可能根本不像存在一个（低频）峰那样重要，这表明存在异常同步的活动模式，这可能会中断皮层和脑干操作。这种同步最容易通过频谱方法来研究，但是尚不清楚破坏性同步在本质上是否必须是振荡的。对于将来的研究，将精力集中在频谱 LFP 峰的研究上，而将更多的精力放在单细胞放电的相关性上，可能会很有成果。还需要强调的是，如果神经元之间的同步性是帕金森氏症（和肌张力障碍）的重要组成部分，

则这些疾病可能会对特定地使电路活动不同步的 DBS 机制产生有利的响应（请参见下文）。

5.4、神经调节的技术发展和未来

当前的 DBS 技术本质上已经有 25 年的历史了。工程师已经开发出可提供恒定刺激电流（而不是常规的恒定刺激电压）的 IPG，现在正在开发脉冲发生器，将允许使用更灵活的可编程刺激方案，例如，使用模式刺激代替当前可用的恒定频率刺激[329, 330]。希望有更大的灵活性，因为已经证明间歇或不规则刺激与连续刺激同等甚至更有效[329, 331]，并且可以帮助保留植入设备的电池寿命。相关的工作是开发刺激器，该刺激器将允许使用刺激参数，这些参数可能会通过刺激模式（在预定的时间序列中）涉及被刺激区域中的多个触点来刺激电路活动（例如 332、333）（例如，协调的复位刺激）。关于本文提到的疾病，该方法已在 MPTP 治疗的猴子和 PD 患者的初步研究中成功使用[333, 334]。在患者研究中，在 3 天的时间内每天进行 2 次简短的协调复位刺激。这导致抗帕金森病效应持续数天。在为期 3 天的试验期内，患者的 STN 中的 β 频段功率逐渐降低。

设备开发还试图解决这样一个事实，即随着时间的推移，基底神经节疾病的症状体征不一定稳定。尽管可以通过对现有设备进行重复（重新）编程来解决严重性缓慢变化的问题，但当前的技术并不容易弥补短期的波动。因此，闭环自适应刺激装置的产生是一种主要的发展目标，这种刺激是一种根据患者的残疾水平动态调整刺激参数的刺激。这项工作中最紧迫的科学和工程问题是需要找到用于疾病严重程度的可靠生物标记，并且植入的设备必须能够检测到它们并相应地调整其输出。在鼓励对帕金森氏灵长类动物的研究中，表明 MC 皮质神经元放电模式触发的 STNDBS 比常规 DBS 更有效地治疗了帕金森病[335]，随后的人体研究表明，STNDBS 可以被控制通过记录在 STN 中的 LFP 信号[336]。尚未解决的主要问题包括进一步优化控制信号的检测和提取，证明这些信号与疾病征兆和症状之间关系的稳定性，以及明显需要最大程度地减少控制系统中附加传感电路的电池消耗。新设备。

新电极的进一步开发也正在进行中，其目的是通过沿电极轴[337, 338]使用多个触点，使电场的形成和控制更加精确，以更好地控制意外扩散并优化电流形状。显然，必须使用额外的电极触点的自由度必须与由此产生的更复杂的编程要求相平衡。

6、结论

DBS 的引入对运动障碍和其他神经精神疾病的治疗产生了重大影响，并导致人们对这些疾病的病理生理学有了更好的了解。对神经网络的关注和 DBS 的作用机理以各种新形式的靶标和多种神经精神疾病的刺激形式为进一步探索开辟了广阔的领域。

DBS 尽管比消融的侵入性小，但是仍然是侵入性的过程，需要长期的护理和维护。而且，尽管对于诸如肌张力障碍和帕金森氏症的多巴胺反应性特征的非进行性疾病非常有效，但这是一种纯对症治疗。尽管当前的技术正在取得重大的改进和进步，但其他形式的神经调节可能变得很重要，特别是光遗传学和化学遗传学的刺激方法。两种技术都具有特定于细胞的优势（通过使用特定于细胞的启动子），并且具有较低的侵入性，因此可以产生类似于 DBS 的优势，但副作用更少。然而，这两种技术仍然存在主要的生物学障碍。希望开发出侵入性更强，更有效的神经调节形式，但显然，DBS 将会得到显著改善，并且不太可能在不久的将来被取代。

Acknowledgments The writing of this article was supported by National Institute of Health grants P50-NS071669 (Udall Center grant), and P51-OD011132 (Yerkes Center base grant), and a grant by the American Parkinson's Disease Association to the Emory APDA Advanced Research Center.

Required Author Forms Disclosure forms provided by the authors are available with the online version of this article.

References

- Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery* 1997;41:1169-80.
- Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1032-1041.
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
- Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation. *Handb Clin Neurol* 2013;116:63-71.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-406.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-1438.
- Hariz M, Blomstedt P, Zrinzo L. Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Mov Disord* 2013;28:1784-1792.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000;31:236-250.
- Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993;259:819-821.
- Hartmann-von Monakow K, Akert K, Kunzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 1978;33:395-403.
- Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996;16:2671-2683.
- Deniau JM, Chevalier G. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* 1985;334:227-233.
- Chevalier G, Vacher S, Deniau JM, Desban M. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. I. The striato-nigral influence on tecto-spinal/tecto-diencephalic neurons. *Brain Res* 1985;334:215-226.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-375.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology* 1996;50:381-425.
- Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:595-604.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-117.
- Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci* 1983;3:1586-1598.
- Mazzoni P, Hristova A, Krakauer JW. Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci* 2007;27:7105-7116.
- Hwang EJ. The basal ganglia, the ideal machinery for the cost-benefit analysis of action plans. *Front Neural Circuits* 2013;7:121.
- Grillner S, Robertson B, Stephenson-Jones M. The evolutionary origin of the vertebrate basal ganglia and its role in action selection. *J Physiol* 2013;591:5425-5431.
- Mink JW, Thach WT. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3:950-957.
- Bateup HS, Santini E, Shen W, et al. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14845-14850.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, et al. (eds). *Optogenetic dissection of basal ganglia circuit function in normal and parkinsonian mice*. IBAGS X; 2010; Long Branch, NJ, USA.
- Freeze BS, Kravitz AV, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC. Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *J Neurosci* 2013;33:18531-18539.
- Verbruggen F, Logan GD. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:647-661.
- Liddle EB, Scerif G, Hollis CP, et al. Looking before you leap: a theory of motivated control of action. *Cognition* 2009;112:141-158.
- Band GP, van Boxtel GJ. Inhibitory motor control in stop paradigms: review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychol (Amst)* 1999;101:179-211.
- Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2006;26:2424-2433.
- Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:631-646.
- Kuhn AA, Williams D, Kupsch A, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735-746.
- Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *J Neurosci* 2007;27:11860-11864.
- Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* 2008;18:178-188.
- Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci* 2008;28:7209-7218.
- Eagle DM, Baunez C. Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:50-72.
- Baunez C, Humby T, Eagle DM, Ryan LJ, Dunnett SB, Robbins TW. Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *Eur J Neurosci* 2001;13:1609-1616.
- Baunez C, Nieoullon A, Amalric M. In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci* 1995;15:6531-6541.

40. Baunez C, Robbins TW. Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci* 1997;9:2086-2099.
41. Hikosaka O, Isoda M. Brain mechanisms for switching from automatic to controlled eye movements. *Prog Brain Res* 2008;171:375-382.
42. Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR. The primate globus pallidus: Neuronal activity related to direction of movement. *Exp Brain Res* 1987;68:491-505.
43. Turner RS, Anderson ME. Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *J Neurophys* 1997;77:1051-1074.
44. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophys* 1994;72:494-506.
45. Jaeger D, Gilman S, Aldridge JW. Neuronal activity in the striatum and pallidum of primates related to the execution of externally cued reaching movements. *Brain Res* 1995;694:111-127.
46. Turner RS, DeLong MR. Corticostriatal activity in primary motor cortex of the macaque. *J Neurosci* 2000;20:7096-7108.
47. Bauswein E, Fromm C, Preuss A. Corticostriatal cells in comparison with pyramidal tract neurons: contrasting properties in the behaving monkey. *Brain Res* 1989;493:198-203.
48. DeLong MR, Alexander GE, Mitchell SJ, Richardson RT. The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res* 1986;64:161-174.
49. Turner RS, Desmurget M. Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20:704-716.
50. Wichmann T, DeLong MR. Deep-brain stimulation for neurologic and psychiatric disorders. In: Steiner H, Tseng KY (eds). *Handbook of basal ganglia structure and function. handbook of behavioral neuroscience*. London: Academic Press (Elsevier); 2010. pp. 659-681.
51. Obeso JA, Jahanshahi M, Alvarez L, et al. What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamicotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009;220:283-292.
52. Mink JW, Thach WT. Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J Neurophys* 1991;65:330-351.
53. van Donkelaar P, Stein JF, Passingham RE, Miall RC. Temporary inactivation in the primate motor thalamus during visually triggered and internally generated limb movements. *J Neurophys* 2000;83:2780-2790.
54. Canavan AG, Nixon PD, Passingham RE. Motor learning in monkeys (*Macaca fascicularis*) with lesions in motor thalamus. *Exp Brain Res* 1989;77:113-126.
55. Nandi D, Jenkinson N, Stein J, Aziz T. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease: primate studies. *Br J Neurosurg* 2008;22(Suppl. 1):S4-S8.
56. Galvan A, Smith Y. The primate thalamostriatal systems: Anatomical organization, functional roles and possible involvement in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 2011;1:179-189.
57. Fisher SD, Reynolds JN. The intralaminar thalamus—an expressway linking visual stimuli to circuits determining agency and action selection. *Front Behav Neurosci* 2014;8:115.
58. Lanciego JL, Rodriguez-Oroz MC, Blesa FJ, et al. Lesion of the centromedian thalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Mov Disord* 2008;23:708-715.
59. Stefani A, Peppe A, Pierantozzi M, et al. Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian-parafascicularis complex. *Brain Res Bull* 2009;78:113-118.
60. Cebrian C, Parent A, Prensa L. Patterns of axonal branching of neurons of the substantia nigra pars reticulata and pars lateralis in the rat. *J Comp Neurol* 2005;492:349-369.
61. Beckstead RM. Long collateral branches of substantia nigra pars reticulata axons to thalamus, superior colliculus and reticular formation in monkey and cat. Multiple retrograde neuronal labeling with fluorescent dyes. *Neurosci* 1983;10:767-779.
62. Kha HT, Finkelstein DI, Pow DV, Lawrence AJ, Horne MK. Study of projections from the entopeduncular nucleus to the thalamus of the rat. *J Comp Neurol* 2000;426:366-377.
63. Spann BM, Grofova I. Nigropedunculopontine projection in the rat: an anterograde tracing study with phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L). *J Comp Neurol* 1991;311:375-388.
64. Grofova I, Zhou M. Nigral innervation of cholinergic and glutamatergic cells in the rat mesopontine tegmentum: light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical studies. *J Comp Neurol* 1998;395:359-379.
65. Steininger TL, Rye DB, Wainer BH. Afferent projections to the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. I. Retrograde tracing studies. *J Comp Neurol* 1992;321:515-543.
66. Parent A, Mackey A, Smith Y, Boucher R. The output organization of the substantia nigra in primate as revealed by a retrograde double labeling method. *Brain Res Bull* 1983;10:529-537.
67. Harnois C, Filion M. Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Exp Brain Res* 1982;47:277-285.
68. Parent A, DeBellefeuille L. Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. *Brain Res* 1982;245:201-213.
69. Moon-Edley S, Graybiel AM. The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. *J Comp Neurol* 1983;217:187-215.
70. DeVito JL, Anderson ME. An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Exp Brain Res* 1982;46:107-117.
71. Shink E, Sidibe M, Smith Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *J Comp Neurol* 1997;382:348-363.
72. Parent M, Levesque M, Parent A. The pallidofugal projection system in primates: evidence for neurons branching ipsilaterally and contralaterally to the thalamus and brainstem. *J Chem Neuroanat* 1999;16:153-165.
73. Parent M, Levesque M, Parent A. Two types of projection neurons in the internal pallidum of primates: single-axon tracing and three-dimensional reconstruction. *J Comp Neurol* 2001;439:162-175.
74. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci* 2004;27:585-588.
75. Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 1990;294:306-323.
76. Parent A, Smith Y. Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Res* 1987;436:296-310.
77. Jones BE, Beaudet A. Distribution of acetylcholine and catecholamine neurons in the cat brainstem: a choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1987;261:15-32.
78. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1994;344:190-209.
79. Rye DB, Saper CB, Lee HJ, Wainer BH. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol* 1987;259:483-528.

80. Inglis WL, Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995;47:1-29.
81. Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol* 1991;36:363-389.
82. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767-1783.
83. Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: Efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci* 1983;10:725-765.
84. Sherman D, Fuller PM, Marcus J, et al. Anatomical location of the mesencephalic locomotor region and its possible role in locomotion, posture, cataplexy, and parkinsonism. *Front Neurol* 2015;6:140.
85. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 1994;344:210-231.
86. Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP. Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain Res Rev* 2008;58:265-271.
87. Rye DB, Lee HJ, Saper CB, Wainer BH. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *J Comp Neurol* 1988;269:315-341.
88. Vincent SR. The ascending reticular activating system—from aminergic neurons to nitric oxide. *J Chem Neuroanat* 2000;18:23-30.
89. Grofova I, Keane S. Descending brainstem projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat. *Anat Embryol (Berl)* 1991;184:275-290.
90. Garcia-Rill E, Simon C, Smith K, Kezunovic N, Hyde J. The pedunculopontine tegmental nucleus: from basic neuroscience to neurosurgical applications: arousal from slices to humans: implications for DBS. *J Neural Transm* 2011;118:1397-1407.
91. Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, et al. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg* 2007;107:814-820.
92. Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage* 2007;37:694-705.
93. Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013;80:1148-1155.
94. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:8452-8456.
95. Hallett M. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(Suppl. 1):S118-S122.
96. Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neurosci* 2014;260:23-35.
97. Niethammer M, Carbon M, Argyelan M, Eidelberg D. Hereditary dystonia as a neurodevelopmental circuit disorder: Evidence from neuroimaging. *Neurobiol Dis* 2011;42:202-209.
98. Neychev VK, Fan X, Mitev VI, Hess EJ, Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain* 2008;131:2499-2509.
99. Gerfen CR. Dopamine receptor function in the basal ganglia. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:S162-S177.
100. Murer MG, Tseng KY, Kasanetz F, Belluscio M, Riquelme LA. Brain oscillations, medium spiny neurons, and dopamine. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:611-632.
101. Tseng KY, Kasanetz F, Kargieman L, Riquelme LA, Murer MG. Cortical slow oscillatory activity is reflected in the membrane potential and spike trains of striatal neurons in rats with chronic nigrostriatal lesions. *J Neurosci* 2001;21:6430-6439.
102. Wilson CJ, Kawaguchi Y. The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci* 1996;16:2397-2410.
103. Rommelfanger KS, Wichmann T. Extrastriatal dopaminergic circuits of the basal ganglia. *Front Neuroanat* 2010;4:139.
104. Yin HH, Mulcare SP, Hilario MR, et al. Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat Neurosci* 2009;12:333-341.
105. Graybiel AM. Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:359-387.
106. Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:638-644.
107. Pennartz CM, Berke JD, Graybiel AM, et al. Corticostriatal interactions during learning, memory processing, and decision making. *J Neurosci* 2009;29:12831-12838.
108. Kubota Y, Liu J, Hu D, et al. Stable encoding of task structure coexists with flexible coding of task events in sensorimotor striatum. *J Neurophysiol* 2009;102:2142-2160.
109. Miyachi S, Hikosaka O, Lu X. Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res* 2002;146:122-126.
110. Nakahara H, Doya K, Hikosaka O. Parallel cortico-basal ganglia mechanisms for acquisition and execution of visuomotor sequences - a computational approach. *J Cogn Neurosci* 2001;13:626-647.
111. Rand MK, Hikosaka O, Miyachi S, et al. Characteristics of sequential movements during early learning period in monkeys. *Exp Brain Res* 2000;131:293-304.
112. Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, et al. Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* 1999;22:464-471.
113. Hikosaka O, Miyashita K, Miyachi S, Sakai K, Lu X. Differential roles of the frontal cortex, basal ganglia, and cerebellum in visuomotor sequence learning. *Neurobiol Learn Mem* 1998;70:137-149.
114. Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karadi Z, Rand MK. Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res* 1997;115:1-5.
115. Restivo L, Frankland PW. Shifting to automatic. *Front Integr Neurosci* 2010;4:1.
116. Ashby FG, Turner BO, Horvitz JC. Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends Cogn Sci* 2010;14:208-215.
117. Steele CJ, Penhune VB. Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *J Neurosci* 2010;30:8332-8341.
118. Swett BA, Contreras-Vidal JL, Birn R, Braun A. Neural substrates of graphomotor sequence learning: a combined fMRI and kinematic study. *J Neurophysiol* 2010;103:3366-3377.
119. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003;299:1898-1902.
120. Waelti P, Dickinson A, Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 2001;412:43-48.
121. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebr Cortex* 2000;10:272-284.
122. Schultz W, Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:473-500.
123. Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1998;1:304-309.
124. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593-1599.
125. Mirenowicz J, Schultz W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 1996;379:449-451.

126. Matsumoto M, Hikosaka O. Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci* 2009;12:77-84.
127. Wickens J. Toward an anatomy of disappointment: reward-related signals from the globus pallidus. *Neuron* 2008;60:530-531.
128. Matsumoto M, Hikosaka O. Negative motivational control of saccadic eye movement by the lateral habenula. *Prog Brain Res* 2008;171:399-402.
129. Hikosaka O, Sesack SR, Lecourtier L, Shepard PD. Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J Neurosci* 2008;28:11825-11829.
130. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature* 2007;447:1111-1115.
131. Ji H, Shepard PD. Lateral habenula stimulation inhibits rat mid-brain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 2007;27:6923-6930.
132. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
133. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:5976-5980.
134. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 2010;120:2745-2754.
135. Rinne JO, Ma SY, Lee MS, Collan Y, Roytta M. Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:553-557.
136. Pienaar IS, Elson JL, Racca C, Nelson G, Turnbull DM, Morris CM. Mitochondrial abnormality associates with type-specific neuronal loss and cell morphology changes in the pedunculopontine nucleus in Parkinson disease. *Am J Pathol* 2013;183:1826-1840.
137. Alam M, Schwabe K, Krauss JK. The pedunculopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. *Brain* 2011;134:11-23.
138. Garcia-Rill E, Hyde J, Kezunovic N, Urbano FJ, Petersen E. The physiology of the pedunculopontine nucleus: implications for deep brain stimulation. *J Neural Transm* 2015;122:225-235.
139. Muller ML, Bohnen NI. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:377.
140. Crossman AR, Mitchell IJ, Sambrook MA. Regional brain uptake of 2-deoxyglucose in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the macaque monkey. *Neuropharmacol* 1985;24:587-591.
141. Schwartzman RJ, Alexander GM. Changes in the local cerebral metabolic rate for glucose in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) primate model of Parkinson's disease. *Brain Res* 1985;358:137-143.
142. Filion M, Tremblay L, Bedard PJ. Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res* 1988;444:165-176.
143. Miller WC, DeLong MR. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: Carpenter MB, Jayaraman A (eds) *The basal ganglia II*. New York: Plenum Press; 1987. pp. 415-427.
144. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophys* 1994;72:507-520.
145. Wichmann T, Bergman H, Starr PA, Subramanian T, Watts RL, DeLong MR. Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Exp Brain Res* 1999;125:397-409.
146. Galvan A, Devergnas A, Wichmann T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front Neuroanat* 2015;9:5.
147. Wichmann T, Soares J. Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *J Neurophys* 2006;95:2120-2133.
148. Zirh TA, Lenz FA, Reich SG, Dougherty PM. Patterns of bursting occurring in thalamic cells during parkinsonian tremor. *Neurosci* 1998;83:107-121.
149. Urbain N, Rentero N, Gervasoni D, Renaud B, Chouvet G. The switch of subthalamic neurons from an irregular to a bursting pattern does not solely depend on their GABAergic inputs in the anesthetic-free rat. *J Neurosci* 2002;22:8665-8675.
150. Chan V, Starr PA, Turner RS. Bursts and oscillations as independent properties of neural activity in the parkinsonian globus pallidus internus. *Neurobiol Dis* 2011;41:2-10.
151. Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord* 2006;21:1566-1577.
152. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007;30:357-364.
153. Pasquereau B, Turner RS. Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: differential effects on the spontaneous activity of pyramidal tract-type neurons. *Cereb Cortex* 2011;21:1362-1378.
154. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-151.
155. Wichmann T, DeLong MR. Basal ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 200;70:21-25.
156. Miguez C, Morin S, Martinez A, et al. Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Physiol* 2012;590:5861-5875.
157. Chu HY, Atherton JF, Wokosin D, Surmeier DJ, Bevan MD. Heterosynaptic regulation of external globus pallidus inputs to the subthalamic nucleus by the motor cortex. *Neuron* 2015;85:364-376.
158. Fan KY, Baufreton J, Surmeier DJ, Chan CS, Bevan MD. Proliferation of external globus pallidus-subthalamic nucleus synapses following degeneration of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci* 2012;32:13718-13728.
159. Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci* 2002;22:2963-2976.
160. Bevan MD, Magill PJ, Terman D, Bolam JP, Wilson CJ. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci* 2002;25:525-531.
161. Lourens MA, Meijer HG, Contarino MF, et al. Functional neuronal activity and connectivity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2013;124:967-981.
162. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2510-2519.
163. Feng H, Zhuang P, Hallett M, Zhang Y, Li J, Li Y. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type. *Int J Neurosci* 2015:1-10.
164. Dupre KB, Cruz AV, McCoy AJ, et al. Effects of L-dopa priming on cortical high beta and high gamma oscillatory activity in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2016;86:1-15.
165. de Hemptinne C, Ryapolova-Webb ES, Air EL, et al. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:4780-4785.

166. Ingham CA, Hood SH, Taggart P, Arbutnot GW. Plasticity of synapses in the rat neostriatum after unilateral lesion of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *J Neurosci* 1998;18:4732-4743.
167. Day M, Wang Z, Ding J, et al. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat Neurosci* 2006;9:251-259.
168. Deutch AY. Striatal plasticity in parkinsonism: dystrophic changes in medium spiny neurons and progression in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006:67-70.
169. Raju DV, Ahern TH, Shah DJ, et al. Differential synaptic plasticity of the corticostriatal and thalamostriatal systems in an MPTP-treated monkey model of parkinsonism. *Eur J Neurosci* 2008;27:1647-1658.
170. Villalba RM, Smith Y. Striatal spine plasticity in Parkinson's disease. *Front Neuroanat* 2010;4:133.
171. Villalba RM, Smith Y. Differential structural plasticity of corticostriatal and thalamostriatal axo-spinous synapses in MPTP-treated Parkinsonian monkeys. *J Comp Neurol* 2011;519:989-1005.
172. Villalba RM, Smith Y. Differential striatal spine pathology in Parkinson's disease and cocaine addiction: a key role of dopamine? *Neurosci* 2013;251:2-20.
173. Mathai A, Ma Y, Pare JF, Villalba RM, Wichmann T, Smith Y. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain* 2015;138:946-962.
174. Chu H-Y, Bevan MD. Long-term potentiation of external globus pallidus-subthalamic nucleus synapses following activation of motor cortical inputs. *Soc Neurosci Ann Meeting Abstr* 2013;270:13.
175. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(Suppl. 1):S85-S86.
176. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:696-709.
177. Mure H, Hirano S, Tang CC, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage* 2011;54:1244-1253.
178. Klein JC, Barbe MT, Seifried C, et al. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology* 2012;78:787-795.
179. Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:694-699.
180. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-873.
181. Ozelius LJ, Hewett J, Kramer P, et al. Fine localization of the torsion dystonia gene (DYT1) on human chromosome 9q34: YAC map and linkage disequilibrium. *Genome Res* 1997;7:483-494.
182. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* 2013;28:958-967.
183. Wichmann T. Commentary: Dopaminergic dysfunction in DYT1 dystonia. *Exp Neurol* 2008;212:242-246.
184. Augood SJ, Hollingsworth Z, Albers DS, et al. Dopamine transmission in DYT1 dystonia: a biochemical and autoradiographical study. *Neurology* 2002;59:445-448.
185. Balcioglu A, Kim MO, Sharma N, Cha JH, Breakefield XO, Standaert DG. Dopamine release is impaired in a mouse model of DYT1 dystonia. *J Neurochem* 2007;102:783-788.
186. Zhao Y, Decuyper M, Ledoux MS. Abnormal motor function and dopamine neurotransmission in DYT1 DeltaGAG transgenic mice. *Exp Neurol* 2008;210:719-730.
187. Pisani A, Bernardi G, Ding J, Surmeier DJ. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci* 2007;30:545-553.
188. Pisani A, Martella G, Tschertner A, et al. Altered responses to dopaminergic D2 receptor activation and N-type calcium currents in striatal cholinergic interneurons in a mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiol Dis* 2006;24:318-325.
189. Sciamanna G, Bonsi P, Tassone A, et al. Impaired striatal D2 receptor function leads to enhanced GABA transmission in a mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiol Dis* 2009;34:133-145.
190. Perlmutter JS, Tempel LW, Black KJ, Parkinson D, Todd RD. MPTP induces dystonia and parkinsonism. Clues to the pathophysiology of dystonia. *Neurology* 1997;49:1432-1438.
191. Tabbal SD, Mink JW, Antenor JA, Carl JL, Moerlein SM, Perlmutter JS. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced acute transient dystonia in monkeys associated with low striatal dopamine. *Neurosci* 2006;141:1281-1287.
192. Ma Y, Hu X, Jinnah HA, Galvan A, Smith Y, Wichmann T. Induction of abnormal movements by MPTP treatment in infant rhesus monkeys. *Soc Neurosci Abstr* 2010.
193. Mitchell II, Luquin R, Boyce S, et al. Neural mechanisms of dystonia: evidence from a 2-deoxyglucose uptake study in a primate model of dopamine agonist-induced dystonia. *Mov Disord* 1990;5:49-54.
194. Hantraye P, Riche D, Maziere M, Isacson O. A primate model of Huntington's disease: behavioral and anatomical studies of unilateral excitotoxic lesions of the caudate-putamen in the baboon. *Exp Neurol* 1990;108:91-104.
195. Gerlach J, Hansen L. Clozapine and D1/D2 antagonism in extrapyramidal functions. *Br J Psychiatr* 1997;17(Suppl.):34-37.
196. Casey DE. Dopamine D1 (SCH 23390) and D2 (haloperidol) antagonists in drug-naive monkeys. *Psychopharmacol (Berlin)* 1992;107:18-22.
197. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999;46:22-35.
198. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 3):S49-S62.
199. Lenz FA, Suarez JI, Metman LV, et al. Pallidal activity during dystonia: somatosensory reorganization and changes with severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:767-770.
200. Zhuang P, Li Y, Hallett M. Neuronal activity in the basal ganglia and thalamus in patients with dystonia. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2542-2557.
201. Starr PA, Rau GM, Davis V, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophys* 2005;93:3165-3176.
202. Tang JK, Moro E, Mahant N, et al. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. *J Neurophys* 2007;98:720-729.
203. Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. *J Neurophysiol* 1992;68:1859-1566.
204. Zhuang P, Hallett M, Zhang X, Li J, Zhang Y, Li Y. Neuronal activity in the globus pallidus internus in patients with tics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1075-1081.
205. Lenz FA, Jaeger CJ, Seike MS, et al. Thalamic single neuron activity in patients with dystonia: dystonia-related activity and somatic sensory reorganization. *J Neurophys* 1999;82:2372-2392.
206. Silberstein P, Kuhn AA, Kupsch A, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003;126:2597-2608.
207. Chen CC, Kuhn AA, Hoffmann KT, et al. Oscillatory pallidal local field potential activity correlates with involuntary EMG in dystonia. *Neurology* 2006;66:418-420.
208. Miocinovic S, de Hemptinne C, Qasim S, Ostrem JL, Starr PA. Patterns of cortical synchronization in isolated dystonia compared with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2015;72:1244-1251.
209. Jinnah HA, Hess EJ. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology* 2006;67:1740-1741.

210. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nat Neurosci* 2011;14:357-365.
211. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, et al. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci* 2009;29:9740-9747.
212. Carbon M, Niethammer M, Peng S, et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: Genotype-related features of dystonia. *Neurology* 2009;72:2097-2103.
213. Ulug AM, Vo A, Argyelan M, et al. Cerebellothalamocortical pathway abnormalities in torsinA DYT1 knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:6638-6643.
214. Prudente CN, Pardo CA, Xiao J, et al. Neuropathology of cervical dystonia. *Exp Neurol* 2013;241:95-104.
215. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2010;68:165-171.
216. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009;65:586-595.
217. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009;256:1321-1329.
218. Locke MC, Wu SS, Foote KD, et al. Weight changes in subthalamic nucleus vs globus pallidus internus deep brain stimulation: results from the COMPARE Parkinson disease deep brain stimulation cohort. *Neurosurgery* 2011;68:1233-1237.
219. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-2091.
220. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012;79:55-65.
221. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37-44.
222. Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin* 2015;45:371-388.
223. Williams NR, Foote KD, Okun MS. STN vs. GPi deep brain stimulation: translating the rematch into clinical practice. *Mov Disord Clin Pract* 2014;1:24-35.
224. Castrioto A, Moro E. New targets for deep brain stimulation treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1319-1328.
225. Castrioto A, Lhomme E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2014;13:287-305.
226. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1877-1881.
227. Nosko D, Ferraye MU, Fraix V, et al. Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:674-679.
228. Mazzone P, Insola A, Sposato S, Scarnati E. The deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Neuromodulation* 2009;12:191-204.
229. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1596-1607.
230. Mazzone P, Sposato S, Insola A, Dilazzaro V, Scarnati E. Stereotactic surgery of nucleus tegmenti pedunculopontine. *Br J Neurosurg* 2008;22(Suppl. 1):S33-S40.
231. Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:205-214.
232. Khan S, Mooney L, Plaha P, et al. Outcomes from stimulation of the caudal zona incerta and pedunculopontine nucleus in patients with Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2011;25:273-280.
233. Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. *Neurosurgery* 2011;69:1248-1253.
234. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2015;11:98-110.
235. Moro E, Hamani C, Poon YY, et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:215-224.
236. Mazzone P, Paoloni M, Mangone M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in idiopathic Parkinson's disease: effects on gait initiation and performance. *Gait Posture* 2014;40:357-362.
237. Khan S, Javed S, Mooney L, et al. Clinical outcomes from bilateral versus unilateral stimulation of the pedunculopontine nucleus with and without concomitant caudal zona incerta region stimulation in Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2012;26:722-725.
238. Khan S, Gill SS, Mooney L, et al. Combined pedunculopontine-subthalamic stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78:1090-1095.
239. Schrader C, Seehaus F, Capelle HH, Windhagen A, Windhagen H, Krauss JK. Effects of pedunculopontine area and pallidal DBS on gait ignition in Parkinson's disease. *Brain Stim* 2013;6:856-859.
240. Hamani C, Moro E, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus as a target for deep brain stimulation. *J Neural Transm* 2011;118:1461-1468.
241. Mazzone P, Sposato S, Insola A, Scarnati E. The clinical effects of deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in movement disorders may not be related to the anatomical target, leads location, and setup of electrical stimulation. *Neurosurgery* 2013;73:894-906.
242. Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Curr Opin Neurol* 2015;28:423-436.
243. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-1990.
244. Sako W, Goto S, Shimazu H, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord* 2008;23:1929-1931.
245. Capelle HH, Blahak C, Schrader C, et al. Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Mov Disord* 2010;25:1477-1481.
246. Chang EF, Schrock LE, Starr PA, Ostrem JL. Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:304-310.
247. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009;73:53-58.
248. Shaikh AG, Mewes K, DeLong MR, et al. Temporal profile of improvement of tardive dystonia after globus pallidus deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:116-119.
249. Rughani AI, Lozano AM. Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord* 2013;28:282-287.
250. Rocha H, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Vaz R. Early deep brain stimulation in patients with myoclonus-dystonia syndrome. *J Clin Neurosci* 2016 Jan 22 [Epub ahead of print].
251. Kurtis MM, San Luciano M, Yu Q, et al. Clinical and neurophysiological improvement of SGCE myoclonus-dystonia with GPi deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:149-152.

252. Gruber D, Kuhn AA, Schoenecker T, et al. Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2010;25:1733-1743.
253. Beukers RJ, Contarino MF, Speelman JD, Schuurman PR, Booij J, Tijssen MA. Deep brain stimulation of the pallidum is effective and might stabilize striatal D(2) receptor binding in myoclonus-dystonia. *Front Neurol* 2012;3:22.
254. Welter ML, Grabli D, Vidailhet M. Deep brain stimulation for hyperkinetic disorders: dystonia, tardive dyskinesia, and tics. *Curr Opin Neurol* 2010;23:420-425.
255. Fox MD, Alterman RL. Brain Stimulation for Torsion Dystonia. *JAMA Neurol* 2015;72:713-719.
256. Pastor-Gomez J, Hernando-Requejo V, Luengo-Dos Santos A, Pedrosa-Sanchez M, Sola RG. [Treatment of a case of generalised dystonia using subthalamic stimulation]. *Rev Neurol* 2003;37:529-531.
257. Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:207-214.
258. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001;86:405-412.
259. Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2006;104:502-505.
260. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 2005;20:377-380.
261. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 2011;76:870-878.
262. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 2007;107:29-36.
263. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007;107:977-982.
264. Cho CB, Park HK, Lee KJ, Rha HK. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:52-55.
265. Asahi T, Koh M, Kashiwazaki D, Kuroda S. Stereotactic neurosurgery for writer's cramp: report of two cases with an overview of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92:405-411.
266. Agnesi F, Connolly AT, Baker KB, Vitek JL, Johnson MD. Deep brain stimulation imposes complex informational lesions. *PLoS One* 2013;8:e74462.
267. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003;60:78-81.
268. Ruge D, Cif L, Limousin P, et al. Longterm deep brain stimulation withdrawal: clinical stability despite electrophysiological instability. *J Neurol Sci* 2014;342:197-199.
269. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95.
270. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:672-674.
271. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-2249.
272. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophys* 2000;84:570-574.
273. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004;156:274-281.
274. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 2004;61:89-96.
275. Meissner W, Leblois A, Hansel D, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 2005;128:2372-2382.
276. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2004;21:40-50.
277. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:623-635.
278. Lee KH, Chang SY, Roberts DW, Kim U. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg* 2004;101:511-517.
279. Chiken S, Nambu A. High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 2013;33:2268-2280.
280. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S63-S68.
281. Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res* 1975;98:417-440.
282. Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 3):S69-S72.
283. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003;23:1916-1923.
284. Vitek JL, Zhang J, Hashimoto T, Russo GS, Baker KB. External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulates neuronal activity throughout the basal ganglia thalamic network. *Exp Neurol* 2012;233:581-586.
285. Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 2004;15:1137-1140.
286. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophys* 2000;84:289-300.
287. Zimmnik AJ, Nora GJ, Desmurget M, Turner RS. Movement-related discharge in the macaque globus pallidus during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2015;35:3978-3989.
288. Fukuda M, Ghilardi MF, Carbon M, et al. Pallidal stimulation for parkinsonism: improved brain activation during sequence learning. *Ann Neurol* 2002;52:144-152.
289. van Wouwe NC, Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves reward-based decision-learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2011;5:30.
290. Wilkinson L, Beigi M, Lagnado DA, Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus selectively improves learning of weakly associated cue combinations during probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2011;25:286-294.
291. Mure H, Tang CC, Argyelan M, et al. Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: evidence for treatment-specific network modulation. *J Neurosci* 2012;32:2804-2813.
292. Wilson CJ, Beverlin B, 2nd, Netoff T. Chaotic desynchronization as the therapeutic mechanism of deep brain stimulation. *Front Syst Neurosci* 2011;5:50.
293. Moran A, Stein E, Tischler H, Bar-Gad I. Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate. *Neurobiol Dis* 2012;45:583-590.
294. McConnell GC, So RQ, Hilliard JD, Lopomo P, Grill WM. Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency

- network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *J Neurosci* 2012;32:15657-15668.
295. Xu WD, Russo GS, Hashimoto T, Zhang JY, Vitek JL. Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. *J Neurosci* 2008;28:11916-11924.
 296. Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC. Pallidal stimulation that improves parkinsonian motor symptoms also modulates neuronal firing patterns in primary motor cortex in the MPTP-treated monkey. *Exp Neurol* 2009;219:359-362.
 297. McCairn KW, Turner RS. Pallidal stimulation suppresses pathological dysrhythmia in the parkinsonian motor cortex. *J Neurophysiol* 2015;113:2537-2548.
 298. Devergnas A, Wichmann T. Cortical potentials evoked by deep brain stimulation in the subthalamic area. *Front Syst Neurosci* 2011;5:30.
 299. Li S, Arbutnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J Neurophys* 2007;98:3525-3537.
 300. Hanajima R, Ashby P, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Single pulse stimulation of the human subthalamic nucleus facilitates the motor cortex at short intervals. *J Neurophys* 2004;92:1937-1943.
 301. Kuriakose R, Saha U, Castillo G, et al. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2010;20:1926-1936.
 302. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009;324:354-359.
 303. Ashby P, Paradiso G, Saint-Cyr JA, Chen R, Lang AE, Lozano AM. Potentials recorded at the scalp by stimulation near the human subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol* 2001;112:431-437.
 304. MacKinnon CD, Webb RM, Silberstein P, et al. Stimulation through electrodes implanted near the subthalamic nucleus activates projections to motor areas of cerebral cortex in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2005;21:1394-1402.
 305. Eusebio A, Pogosyan A, Wang S, et al. Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain* 2009;132:2139-2150.
 306. Sutton AC, O'Connor KA, Pilitsis JG, Shin DS. Stimulation of the subthalamic nucleus engages the cerebellum for motor function in parkinsonian rats. *Brain Struct Funct* 2015;220:3595-3609.
 307. Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2009;215:20-28.
 308. Eusebio A, Thevathasan W, Doyle Gaynor L, et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:569-573.
 309. Eusebio A, Cagnan H, Brown P. Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease? *Front Integr Neurosci* 2012;6:47.
 310. de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2015;18:779-786.
 311. McCairn KW, Turner RS. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the parkinsonian primate: local entrainment and suppression of low-frequency oscillations. *J Neurophys* 2009;101:1941-1960.
 312. Spieles-Engemann AL, Steece-Collier K, Behbehani MM, et al. Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic factor in the nigrostriatal system and primary motor cortex. *Journal of Parkinson's disease* 2011;1:123-136.
 313. Spieles-Engemann AL, Collier TJ, Sortwell CE. A functionally relevant and long-term model of deep brain stimulation of the rat subthalamic nucleus: advantages and considerations. *Eur J Neurosci* 2010;32:1092-1099.
 314. Spieles-Engemann AL, Behbehani MM, Collier TJ, et al. Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis* 2010;39:105-115.
 315. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2007;130:2129-2145.
 316. Temel Y, Visser-Vandewalle V, Kaplan S, et al. Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain Res* 2006;1120:100-105.
 317. Vedam-Mai V, Gardner B, Okun MS, et al. Increased precursor cell proliferation after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a human study. *PLoS One* 2014;9:e88770.
 318. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:877-897.
 319. Desmurget M, Turner RS. Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations in the posterior internal globus pallidus. *J Neurophys* 2008;99:1057-1076.
 320. Desmurget M, Turner RS. Motor sequences and the basal ganglia: kinematics, not habits. *J Neurosci* 2010;30:7685-7690.
 321. Parent A. Comparative neurobiology of the basal ganglia. New York: John Wiley & Sons 1986.
 322. Raz A, Vaadia E, Bergman H. 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* 2000;20:8559-8571.
 323. Raz A, Frechter-Mazar V, Feingold A, Abeles M, Vaadia E, Bergman H. Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in mptp-treated monkeys but not in normal monkeys. *J Neurosci* 2001;21:RC128.
 324. Goldberg JA, Boraud T, Maraton S, Haber SN, Vaadia E, Bergman H. 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* 2002;22:4639-4653.
 325. Goldberg JA, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, Bergman H. Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J Neurosci* 2004;24:6003-6010.
 326. Heimer G, Rivlin M, Israel Z, Bergman H. Synchronizing activity of basal ganglia and pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:17-20.
 327. Heimer G, Bar-Gad I, Goldberg JA, Bergman H. 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* 2002;22:7850-7855.
 328. Stein E, Bar-Gad I. beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Exp Neurol* 2013;245:52-59.
 329. Brocker DT, Swan BD, Turner DA, et al. Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2013;239:60-67.
 330. Brocker DT, Grill WM. Principles of electrical stimulation of neural tissue. *Handb Clin Neurol* 2013;116:3-18.
 331. Birdno MJ, Kuncel AM, Dorval AD, Turner DA, Gross RE, Grill WM. Stimulus features underlying reduced tremor suppression with temporally patterned deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 2012;107:364-383.
 332. Popovych OV, Tass PA. Control of abnormal synchronization in neurological disorders. *Frontiers in neurology* 2014;5:268.
 333. Adamchic I, Hauptmann C, Barnikol UB, et al. Coordinated reset neuromodulation for Parkinson's disease: Proof-of-concept study. *Mov Disord* 2014;29:1679-1684.
 334. Tass PA, Qin L, Hauptmann C, et al. Coordinated reset has sustained aftereffects in Parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 2012;72:816-820.

-
335. Rosin B, Slovik M, Mitelman R, et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 2011;72:370-384.
336. Little S, Pogoyan A, Neal S, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;74:449-457.
337. Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014;137:2015-2026.
338. Keane M, Deyo S, Abosch A, Bajwa JA, Johnson MD. Improved spatial targeting with directionally segmented deep brain stimulation leads for treating essential tremor. *J Neural Eng* 2012;9:046005.
339. Wichmann T. Pathophysiologic basis of movement disorders. In: Niranjana A, Lunsford LD, Richardson M (eds). *Controversies in movement disorders*. Progress in neurological surgery. Basel (Switzerland): S. Karger AG; 2016 (in press).