

深入了解脑深部刺激的机制

Insights into the mechanisms of deep brain stimulation

Keyoumars Ashkan¹, Priya Rogers², Hagai Bergman³ and Ismail Ughratdar⁴

¹*King's College Hospital, Department of Neurosurgery, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK.*

²*Guy's, King's and St Thomas, School of Medicine, Great Maze Pond, London SE1 9RT, UK.*

³*The Hebrew University of Jerusalem, Department of Medical Neurobiology, Hadassah Medical School, P.O.B. 12272, Jerusalem 91120, Israel.*

⁴*Queen Elizabeth Hospital Birmingham, Department of Neurosurgery, Mindelsohn Way, Birmingham B15 2TH, UK.*

Correspondence to K.A. k.ashkan@nhs.net

Accepted: 2017 by Nature

(translated by zang jie)

摘要：尽管在各种神经病学条件下长期广泛地使用了深部脑刺激（DBS），但其潜在的作用机制仍然难以捉摸。越来越多的证据表明，DBS 通过多模式机制发挥作用，而这种机制不仅限于抑制和激发基底神经节回路。DBS 也似乎在可变的时间跨度内起作用—例如，对震颤的影响是立竿见影的，而对肌张力障碍的影响则是在数周内出现的—假如是针对大型网络。回顾 DBS 在疼痛和强迫症中的应用的研究表明，轴突纤维直接参与了治疗，而非灰质。在本综述中，我们将利用临床和实验数据来检验提出用于解释 DBS 效果的各种假设。与其他几位专家达成共识，我们建议对“深层大脑刺激”一词进行修改。可能更准确的术语“深部大脑神经调节”，因为其作用方式跨越了可变时间段内的多种治疗效果，而不仅限于“刺激”基底神经节脑中枢。诸如“电神经网络调制”之类的术语可能适用于“深层神经结构不是主要目标”的应用。

关键点：

- 深部脑刺激（DBS）是一种行之有效的功能性神经外科技术，可用于治疗多种神经系统疾病，但其疗效的基础机制尚不清楚
- 由于 DBS 最初用于帕金森病（PD），因此，我们目前对这项技术的大部分理解都来自与 PD 相关的研究；但是，从其他情况也获得了见解，包括肌张力障碍，顽固性疼痛和精神疾病
- 在 DBS 可以治疗的情况下，症状改善的时间过程和模式差异很大
- 有关 DBS 机制的最初观点基于经典的“速率模型”，其中 PD 的运动症状归因于基底神经节神经元放电率的改变
- 最近的观察表明，DBS 通过多种机制起作用，包括迅速的神经调节作用，突触可塑性和长期的神经元重组。
- 考虑到这种复杂性，建议将术语从深度大脑“刺激”更改为深度大脑“神经调节”

1、引言

深度脑刺激（DBS）是一种行之有效的功能性神经外科技术，可用于治疗多种神经系统疾病¹。1987年，Alim Louis Benabid及其同事证明，在帕金森病（PD）患者中，DBS不仅微弱地切除了消融手术的有益效果，而且如果刺激的不良影响明显，还具有可调节性和可逆性。从那时起，该技术为运动过度障碍，疼痛，癫痫和某些神经精神疾病的外科治疗开辟了新领域。

尽管广泛使用DBS，但尚不清楚支撑其疗效的机制。对这些机制的最初观点是基于经典的“速率模型”，其中PD的运动症状归因于基底神经节神经元放电速率的改变。该模型的预测结合DBS的临床效果模仿了损伤技术的观察结果，为DBS抑制过度活动的基底神经节以减轻这些运动症状提供了支持。随后提出了其他假设，使研究人员改变了他们对基底神经节—丘脑—皮层组织的生理学的认识。更好地了解DBS的潜在机制将可以对手术方法进行微调，以最大程度地受益并减少不良反应。

在本综述中，我们将从临床和研究模型中获得的见解，并提出各种解释该干预措施效果的假设，来探讨建议作为支持DBS的机制。最后，我们建议更改术语以更好地反映DBS的多种作用，而不仅仅是刺激基底节。

2、从帕金森病所学到的

PD是一种神经退行性疾病，其中黑质致密部（SNc）的多巴胺能神经元丢失。随后发生的多巴胺损失会破坏纹状体回路的功能，并导致通过基底神经节的所谓直接和间接途径失衡。因此，基底节输出目标的活动（例如苍白球（GPi）和黑质网状组织（SNr））的活动也被改变，导致运动障碍和经典的“帕金森氏三联征”——运动障碍，僵硬和震颤——以及姿势和步态缺陷以及认知和情感障碍³⁻⁵。由于DBS最初用于PD中，所以我们目前对这种技术的大部分理解都来自与PD相关的研究。

对帕金森氏症动物和患者进行的局部场电势（LFP）和突波活动研究已经确定了典型的病理性神经元放电模式，例如“爆发”和异常的Beta振荡（13 - 35Hz）活动。结果表明，GPi和丘脑下核（STN）^{6,7}的发放率增加，而苍白外球（GPe）⁷的发放率下降。Beta振荡在GPi，GPe，STN和SNr⁸中尤为突出。此外，正常情况下，这些原子核的放电在PD⁹中变得超同步。已经显示，爆发现象的发生率和频率增加与PD⁹中症状的严重程度密切相关，并且这些病理模式已取代了传统的观点，即仅在PD中会影响神经元放电速率。

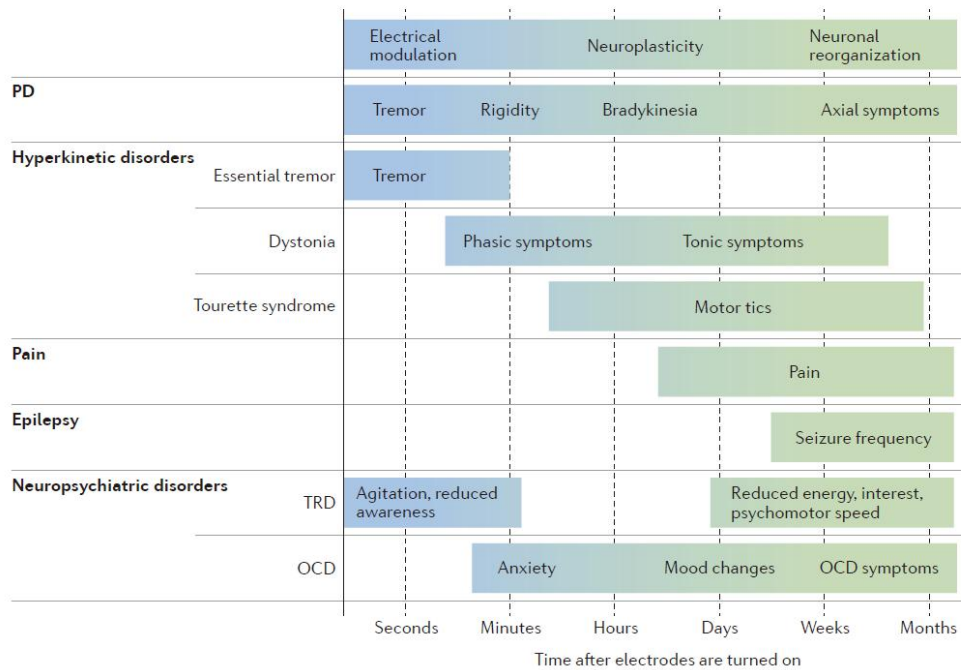


图 1 深度大脑刺激的时机。对数标度显示了患者深部脑刺激电极接通以治疗一系列疾病后症状改善的模式。OCD, 强迫症; TRD, 抗抑郁治疗。改编自 Herrington 等 (2016)⁷³。

这些发现对 PD 的影响是深远的。对 PD 中 STN 中神经元放电速率和模式的理解, 以及对该核在基底神经节生理学和病理生理学中的关键作用的认识, 导致其成为 PD^{10,11} 中首选的手术靶标。DBS 可能会通过破坏基底神经节功能电路的异常同步, 实现“功能”的正常化和恢复而不是实际修复病理性基底神经节系统来实现其治疗效果¹²。

尚不清楚 DBS 如何发挥其治疗作用。然而, DBS 机制和 PD 病理生理学的进步形成了相互依存的关系, 据此, 我们理解的每一次进步都迫使研究人员重新评估当前的模型。一个这样的例子是利用 beta 波段活性作为生物标记物来设计闭环 DBS 系统, 该系统可以提供更多的生理和有效的治疗方法¹³。

3、从其他条件所学到的

DBS 适应症的扩展为我们提供了对潜在机制的重要见解。在 DBS 可以治疗的疾病中, 症状的时程和症状改善方式差异很大 (图 1): 震颤和僵硬通常在数分钟内就可缓解, 而运动迟缓可能要花费数小时, 而运动障碍可能要花费数小时, 而难产或抑郁的情绪改变要花费数月解决¹⁴。考虑到这些不同的时间框架, 有人提出了 DBS 治疗应被调整为针对不同大脑核产生的特定症状的集合, 而不考虑潜在的疾病。这些观察结果可能反映出 DBS 通过多种治疗机制起作用, 而不仅

仅是通过抑制或激发局部刺激的轴突起作用。因此，将这种疗法视为一种多模式神经调节技术，而不是简单地刺激局部轴突，似乎是可行的。

在肌张力障碍患者中，DBS 被认为可改善皮质可塑性，这可能解释了在这些患者中观察到的逐步改善。肌张力障碍的潜在功能障碍似乎源于基底神经节对皮质运动通路的异常调节。抑制性皮层，脑干和脊柱连接的活动不足¹⁵；皮质的过度可塑性¹⁶。已有研究表明，GPi 的 DBS 有助于皮层可塑性的正常化，随着神经重组的形成，症状在数月内逐渐减少^[16,17]。

半个多世纪以来，DBS 已被用于治疗顽固性疼痛。在这种情况下，PAG 和 PVG 只是低频 DBS 的两个目标。认为 PAG 的 DBS 增强了内源性阿片样物质的释放并增强了丘脑腹后核的表达¹⁸，而 PVG 的 DBS 则通过加强被动应对机制以及迷走神经输出²⁰来调节自主功能¹⁹。Pereira 等人在 2013 年通过记录局部电场电位并在刺激 PAG 和 PVG²⁰期间将阿片类药物阻断剂纳洛酮与盐水一起注入证实了这些反应。这些观察结果表明，DBS 的治疗机制更为广泛，可能使“刺激”一词不足形容。

DBS 也已在精神疾病中得到了早期应用。一个例子是难治性强迫症 (OCD)，其中高频刺激 (HFS)²²⁻²⁵后，焦虑，强迫思维和礼节行为的发生率有所降低。与 DBS 用于治疗运动障碍或疼痛相反，认为 DBS 用于精神疾病的机制是通过修饰白质物质而不是灰质物质来体现的，其针对性是特定的物质，例如前路脑室尾部如果是 OCD²⁶，则为内囊四肢。因此，DBS 在治疗精神疾病中的作用机制可能类似于内部电惊厥疗法，激活多个白质束，而不是针对特定灰质核的典型 DBS²⁷。这种机制上的差异可以解释为什么治疗精神疾病要比治疗运动障碍需要更高的 DBS 电压。

也有人认为，在内囊腹侧前臂的 DBS 期间，电流散布到正下方的伏隔核 (NAc) 的外壳，至少部分负责了精神疾病的有益作用²⁸。NAc 处于杏仁核复合体，基底神经节，腹中丘脑复合体和前额叶皮层回路之间的中心位置，该回路的多巴胺功能障碍与 OCD²⁹有关。因此，NAc 还可作为治疗强迫症的有效 DBS 靶标。但是，神经影像研究表明，NAcDBS 的治疗作用涉及纹状体多巴胺释放的增加²⁹，进一步扩大了 DBS 的治疗机制范围。

4、研究模型

几种方法，包括细胞外记录，场电势记录和功能成像研究，已被用于研究 DBS 的细胞效应。

细胞外记录允许分析位于细胞外空间的电极的单个或多个动作电位。记录电极周围的动作电位和突触电流的频率和幅度³⁰。

LFP 可以使用脑电图或 EEG 或从 DBS 电极本身进行测量，用于比较不同行为状态（包括健康状态和患病状态）下记录信号的频谱含量。涉及功能性 MRI（fMRI）³¹，单光子发射 CT³² 和 PET³² 的功能成像研究也已用于评估大脑活动和代谢。最近开发了一种实时生物发光成像技术，可以研究小鼠的炎症，轴突和神经发生以及脑刺激。尽管此技术尚未用于探究更深的大脑结构，但它有潜力在将来实现进一步的实时体内分析。

研究 PD 的 DBS 的技术已在多种病理模型中进行了试验，包括小鼠，灵长类，离体和体外模型以及人类患者。人体研究在很大程度上受到道德问题的限制，例如很难从健康个体那里获得足够的控制数据。相比之下，可将大量健康对照数据用于动物研究。然而，动物的电生理研究通常依赖于利用神经毒素产生多巴胺能细胞损失的模型，该模型仅部分地重现了 PD³⁰ 的病理生理。其他挑战包括生产适合小型动物但仍类似于人类设备的大脑刺激仪。此外，小动物的神经元行为可能无法直接转化为人类模型^[11,34]。例如，在 DBS 的振荡频率研究中，发现人类神经元振荡的 β 谱带与一些动物研究中报道的频率不同^[35,36]。尽管存在这些局限性，但正如以下各节所述，研究模型已使我们对 PD 和 DBS 角色的理解得以扩展。

5、DBS 机制：当前假设

5.1、经典速率模型

有关 DBS 机制的最初假说称为“抑制假说”，它假设 STN 和/或 GPi 中过度活跃的基底神经节神经元被 DBS 阻断，这与经典的速率模型一致。该模型假设帕金森病状态下的多巴胺耗竭最终导致 STN 和 GPi 的放电率增加，并导致丘脑性放电和运动障碍减少。这个想法与观察结果一致，即 DBS 的临床效果类似于解剖损伤和生理失活的效果（例如，由 GABA 激动剂引起的效果）³⁷。然而，旨在支持该模型的研究因其设计上的局限性而受到阻碍，例如未能解释刺激性伪³⁸⁻⁴⁰。当使用新的计算机算法消除这些假象时，与抑制假设相反，急性 DBS 显示出 STN 体细胞活性增加，随后刺激停止后活性急剧下降⁴¹。

观念不断发展，并提出了许多有争议的假设。这些假想者试图解决神经元是被刺激还是被抑制，神经元的哪些部分被调节，是否会刺激传入或传出的轴突，DBS 是否具有局部或更多全身作用，神经元或神经胶质细胞是否受到影响以及

神经元是否受到影响。疗效可以在急性或慢性的时间范围内维持。我们在下面探讨其中一些假设。

5.2、局部效应与全局效应

早期研究基于这样的假设，即主要位于植入电极上的活性与 DBS⁴¹ 的治疗功效直接相关。但是，对 DBS 下游效应的进一步研究证实了一种更全身性的机制，涉及到刺激部位传入和传出的轴突的激发⁴²⁻⁴⁴。在啮齿动物和人体研究中，都注意到下游结构中神经递质的释放增加^[45-48]。

在动物和正在接受 DBS 的人类中进行的功能成像研究提供了其他证据，表明 HFS 会局部和系统地刺激轴突，从而导致神经递质增加和第二次从轴突释放传递物^{39, 45, 49, 50}。但是，由于功能磁共振成像中的大量噪声成分，必须谨慎解释这些结果。

5.3、超速率模型

人类和灵长类动物 PD 模型的证据表明，GPe 和丘脑腹外侧核的放电率降低，STN 和 GPi 的放电增加。但是，各种观察都与这些速率模型相矛盾，特别是在解释肌张力障碍或运动障碍的病理生理时。1999 年，Jerrold Vitek 及其同事报道了肌张力障碍患者的放电率降低，而且更重要的是 GPe 和 GPi 的放电模式不规则，导致了基底神经节功能的另一种模型⁵²。

干扰理论。Benabid 和同事们首先描述了干扰的概念⁵³。作者推测，通过 DBS 刺激传出轴突会在轴突上施加时间锁定的高频规则放电模式。DBS 脉冲之间的短暂间隔可能会阻止神经元恢复其自发的基线活动，包括在 PD 患者中观察到的病理学模式。根据该假设，DBS 不会减少神经放电，而是会引起病理性网络活动的调节，从而引起网络范围的变化。

爆发。已知 GPi 活动在 PD 中变得不规则，而 HFS 可以通过标准化这些病理性突发振荡模式来起作用。在计算仿真实验中，Rubin 和 Terman 表明，STN DBS 之后 GPi 放电的调节允许正常的丘脑反应^[54]。每秒大约 130 个脉冲的高频 DBS 被认为与基底神经节-丘脑-皮层系统的平均生理振荡频率产生共振，从而说明了高频 DBS 的治疗效果，同时为低频 DBS 的不利影响提供了解释^{41, 55, 56}。

破坏性病理振荡。正常情况下，在正常运行的神经网络中检测到的振荡被认为可以促进空间上不同的神经元群体之间的动态交流和可塑性。皮层，基底节细胞，丘脑和小脑之间的感觉运动回路中的病理性 β 带振荡活动被认为是 PD 的运动症状的原因，因为正常的 β 振荡可能有助于维持“状态”（停止）行为。因此，

过度的 β 振动可能会导致运动障碍或运动迟缓，DBS 可能会破坏并抑制 β 波段振动，从而降低运动迟缓和僵硬程度⁵⁷⁻⁶⁴。Little 等人在概念验证研究中直接证明了这种现象。在八名 PD13 患者中。与传统的连续或随机刺激相反，在这些个体中，响应于 β 振荡活动而进行 STN 刺激时，症状改善了 50%。但是，鉴于自然 β 波动与运动有关，闭环策略是否会在非卧床患者中提供相似的结果还有待观察⁶⁵。

5.4、细胞角度

在细胞水平上，DBS 直接激活星形胶质细胞以及神经元，从而导致释放各种神经胶质递质，例如谷氨酸，丝氨酸和 ATP⁶⁶。一旦受到刺激，星形胶质细胞就会促进神经元放电的调节⁶⁷。星形胶质细胞也直接影响脑血流量，通过介导神经血管偶联而引起神经元活动的增加或减少⁶⁸。PET 研究证实了这一发现⁶⁹。

已显示，腹侧丘脑的 HFS 发生后腺苷水平增加，这是因为星形胶质细胞中的 ATP 在细胞外空间分解为腺苷。在一项研究中，Bekar 等人。在小鼠皮层中发现电极周围腺苷水平升高后，观察到的震颤水平降低了⁷⁰。因此，腺苷可能通过促进神经元抑制来促进 HFS 的疗效。此外，DBS 后通常观察到的“微损伤”效应，即在开始 HFS 之前放置电极后观察到症状改善，也被认为是星形胶质细胞介导的⁶⁸。这种微损伤的作用，再加上脑血流的调节，可能解释了 DBS⁶⁸ 的一些全局性机制。

神经保护。分泌黑质多巴胺的神经元的神经保护是 PD 治疗的最终目标。越来越多的证据表明，DBS 对多巴胺能细胞具有保护作用，这进一步增加了 DBS 的作用机制。灵长类动物研究表明，在 STN DBS⁷¹ 之后，最多可保留 24% 的多巴胺能神经元，而一项啮齿动物研究表明，对 GPi 的反应是神经胶质细胞源性神经营养因子（一种具有神经保护特性的蛋白质）水平提高了 30%。因此，DBS⁷² 可能为通常会在疾病过程中退化的多巴胺能细胞提供神经保护，从而希望 DBS 不仅是一种治疗工具，而且能够减缓病理过程的发展⁷³。显然，人类研究对于验证这种潜力至关重要。

电作用。电作用描述了细胞通过电场向 DBS 电流（进而向病理性大脑）的迁移，可能提供神经保护和恢复⁷⁴。DBS 对转录因子和基因表达的影响可能解释了电的潜在机制：脑血流量增加和神经发生可能在分子水平上增强神经可塑性⁷⁵。在人类验尸研究中已经注意到，DBS 后神经增殖增强。此外，HFS 可能减少小胶质细胞活化的不利影响，从而增强神经可塑性⁷⁷。尽管这种对神经可塑性的影响可能会增加 DBS 的整体作用，但它不可能是主要的贡献者，因为已证明 DBS

可立即改善 PD⁷⁸ 的运动症状。该领域的研究仅限于皮质刺激而不是皮质下 DBS，因此必须做进一步的工作来研究更深的大脑结构中的这种现象。

5.5、从基底神经节到皮质

最近的研究表明，急性 DBS 通过减少 β 振荡与宽带活动性之间的过度耦合，对皮层产生了显著影响¹⁴。因此，尽管 DBS 电流的传递部位位于基底神经节，但其神经调节作用机制似乎至少部分地在皮质远端（反右或正射）介导。这种现象与肌张力障碍特别相关，在肌张力障碍中，皮质可塑性的变化被认为是 DBS¹⁶ 治疗效果的基础。

6、术语：是时候改变了？

医学是一个不断发展的领域。随着新知识的出现，我们经常发现自己会修改过去的假设，并发明新的术语以更好地反映我们当前对现实的看法。因此，心脏病学中的“无脉冲电活动”和呼吸医学中的“慢性阻塞性肺疾病”等词已分别取代了“机电分离”和“慢性阻塞性气道疾病”。同样，鉴于人们对 DBS 的机制的理解日益深入，我们建议将传统术语改为“深层脑神经调节”（缩写为 DBN），因为其作用方式跨越了可变期间的一系列治疗作用时间，并且不限于“刺激”基底神经节脑中枢。

“深层大脑刺激”一词需要重新思考的想法并不新鲜：许多团体表示，术语更改的时机已经到来。批评源于当前术语过于笼统的观念，在某些情况下会产生误导。现在，“刺激”目标涵盖了广泛的结构，不仅包括深层大脑核，还包括连接皮质，皮层下和深层大脑网络的白色纤维束。此外，涌现了许多有关 DBS 可能作用机理的文献，包括抑制作用和兴奋作用。

最早建议改变术语的研究人员是 Michael Okun 和 Genko Oyama，他们提出了术语“电神经网络调节”（ENM）⁷⁹。尽管此术语可更好地描述 DBS 的作用机制，但它相当笼统，可用于其他功能性干预措施，例如迷走神经或脊髓刺激，它们在局部和远端均具有相似的“网络的皮层丘脑效应”。我们认为，“深层脑神经调节”一词明确定义了大脑内硬件的特定物理位置，从而使该程序与其他功能性神经外科程序有所区别，同时保留了更具反射性和全方位的术语“神经调节”，认识到作用机制超越了刺激。

7、结论

自从 Alim Louis Benabid 首次应用 DBS 以来，包括 Andres Lozano, Cameron McIntyre, Jerrold Vitek, Michael Okun 和 Genko Oyama 在内的数个权威机构都在努力揭示其底层机制。最终，探索 DBS 作用机制的困难反映了在理解脑部生理学和病理生理学方面的挑战。实验和假设是基于这样的假设，即当前的生理模型是准确的，并且如果结果未能证实这些模型，则必须重新评估我们的脑生理学，病理生理学和 DBS 作用机理。尽管实验技术极大地扩展了我们的知识，并允许最终采用新技术来改进和改善治疗方法，但确切地说，DBS 如何发挥其作用尚不清楚。

未来的工作应采用基于系统的方法，将转录因子的上调与神经发生，星形胶质细胞作用，脑血流量增加和电趋于性的分子发现联系起来。探索的另一种潜在途径是 DBS 与其他疗法的结合。例如，初步研究正在研究基因治疗和 DBS⁸⁰ 的联合作用。

当代研究证实，DBS 不仅通过局部的兴奋和抑制机制起作用，而且还通过大量的局部和偏远因素起作用。这种复杂性反映在不同症状对 DBS 的响应随时间变化的特征差异中（图 1）。这些观察结果支持 DBS 的机制是多因素的理论，包括直接的神经调节作用，突触可塑性和长期的神经元重组。鉴于这种观点的转变，我们建议将术语从深部大脑“刺激”更改为深部大脑“神经调节”，以更准确地反映当代证据。

with other therapies; for example, preliminary studies are investigating the combined effects of gene therapy and DBS⁸⁰.

Contemporary research confirms that DBS acts not just via local excitatory and inhibitory mechanisms, but through a plethora of local and remote factors. This complexity is reflected in the characteristic variance in the response of different symptoms to DBS over

time (FIG. 1). These observations support the theory that the mechanisms of DBS are multifactorial and include immediate neuromodulatory effects, synaptic plasticity, and long-term neuronal reorganization. In light of this shifting view, we propose a change in the terminology from deep brain 'stimulation' to deep brain 'neuromodulation' to more accurately reflect the contemporary evidence.

- National Institute for Health and Care Excellence. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *NICE* <https://www.nice.org.uk/guidance/igp/19> (2003).
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. & de Rougemont, J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl. Neurophysiol.* **50**, 344–346 (1987).
- Pollack, P., Gaio, J. M. & Perret, J. Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Rev. Prat.* **39**, 647–651 (in French) (1989).
- Albin, R. L., Young, A. B. & Penney, J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* **12**, 366–375 (1989).
- Wichmann, T., DeLong, M. R., Guridi, J. & Obeso, J. A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 1032–1041 (2011).
- Magill, P. J., Bolam, J. P. & Bevan, M. D. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus–globus pallidus network. *Neuroscience* **106**, 313–330 (2001).
- Soares, J. *et al.* Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *J. Neurosci.* **24**, 6417–6426 (2004).
- Weinberger, M. *et al.* Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* **96**, 3248–3256 (2006).
- Sharott, A. *et al.* Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* **34**, 6273–6285 (2014).
- DeLong, M. & Wichmann, T. Deep brain stimulation for movement and other neurologic disorders. *Ann. NY Acad. Sci.* **1265**, 1–8 (2012).
- Defains, M. *et al.* Subthalamic, not striatal, activity correlates with basal ganglia downstream activity in normal and parkinsonian monkeys. *eLife* **5**, 4854 (2016).
- Wichmann, T. & DeLong, M. R. Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: restoring function or functionality? *Neurotherapeutics* **13**, 264–283 (2016).
- Little, S. *et al.* Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann. Neurol.* **74**, 449–457 (2013).
- de Hemptinne, C. *et al.* Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase–amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* **18**, 779–786 (2015).
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Hallett, M. & Thompson, P. D. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* **121**, 1195–1212 (1998).
- Tisch, S. *et al.* Pallidal stimulation modifies after-effects of paired associative stimulation on motor cortex excitability in primary generalised dystonia. *Exp. Neurol.* **206**, 80–85 (2007).
- Krauss, J. K., Yianni, J., Lohr, T. J. & Aziz, T. Z. Deep brain stimulation for dystonia. *J. Clin. Neurophysiol.* **21**, 18 (2004).
- Wu, D., Wang, S., Stein, J. F., Aziz, T. Z. & Green, A. L. Reciprocal interactions between the human thalamus and periaqueductal gray may be important for pain perception. *Exp. Brain Res.* **232**, 527–534 (2014).
- Boccard, S. G., Pereira, E. A. & Aziz, T. Z. Deep brain stimulation for chronic pain. *J. Clin. Neurosci.* **22**, 1537–1543 (2015).
- Pereira, E. A. *et al.* Elevated gamma band power in humans receiving naloxone suggests dorsal periaqueductal and periventricular gray deep brain stimulation produced analgesia is opioid mediated. *Exp. Neurol.* **239**, 248–255 (2013).
- Knyazev, G. G. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **36**, 677–695 (2012).
- Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J. & Meyerson, B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive–compulsive disorder. *Lancet* **354**, 1526 (1999).
- Abelson, J. L. *et al.* Deep brain stimulation for refractory obsessive–compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* **57**, 510–516 (2005).
- Anderson, D. & Ahmed, A. Treatment of patients with intractable obsessive–compulsive disorder with anterior capsular stimulation. *J. Neurosurg.* **98**, 1104–1108 (2003).
- Aouizerate, B. *et al.* Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive–compulsive disorder and major depression. *J. Neurosurg.* **101**, 682–686 (2004).
- Huff, W. *et al.* Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive–compulsive disorder: outcomes after one year. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **112**, 137–143 (2010).
- Lavano, A. *et al.* Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: review of the literature. *Brain Disord. Ther.* **4**, 168 (2015).
- Sturm, V. *et al.* The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive–compulsive- and anxiety-disorders. *J. Chem. Neuroanat.* **26**, 293–299 (2003).
- Figee, M. *et al.* Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive–compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* **75**, 647–652 (2014).
- Galvan, A., Devergnas, A. & Wichmann, T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia–thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front. Neuroanat.* **9**, 5 (2015).
- Min, H.-K. *et al.* Deep brain stimulation induces BOLD activation in motor and non-motor networks: an fMRI comparison study of STN and EN/GPi DBS in large animals. *Neuroimage* **63**, 1408–1420 (2012).
- Lozano, A. M. & Hallett, M. Preface. Discovery of electricity. *Handb. Clin. Neurol.* **116**, ix–x (2013).
- Arsenault, D. *et al.* A novel combinational approach of microstimulation and bioluminescence imaging to study the mechanisms of action of cerebral electrical stimulation in mice. *J. Physiol.* **593**, 2257–2278 (2015).
- Martić-Kehl, M. I., Schibli, R. & Schubiger, P. A. Can animal data predict human outcome? Problems and pitfalls of translational animal research. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **39**, 1492–1496 (2012).
- Stein, E. & Bar-Gad, I. Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Exp. Neurol.* **245**, 52–59 (2013).
- Beck, M. H. *et al.* Short- and long-term dopamine depletion causes enhanced beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop of parkinsonian rats. *Exp. Neurol.* **286**, 124–136 (2016).
- Pahapill, P. A. *et al.* Tremor arrest with thalamic microinjections of muscimol in patients with essential tremor. *Ann. Neurol.* **46**, 249–252 (2001).
- Benazzouz, A. *et al.* Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* **99**, 289–295 (2000).
- Dostrovsky, J. O. *et al.* Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J. Neurophysiol.* **84**, 570–574 (2000).
- Montgomery, E. B. Jr. Effect of subthalamic nucleus stimulation patterns on motor performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **11**, 167–171 (2005).
- Montgomery, E. B. Jr & Gale, J. T. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci. Biobehav. Rev.* **32**, 388–407 (2008).
- Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K. & Vitek, J. L. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* **23**, 1916–1923 (2003).
- Stefani, A. *et al.* Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann. Neurol.* **57**, 448–452 (2005).
- Montgomery, E. B. Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin. Neurophysiol.* **117**, 2691–2702 (2006).
- Windels, F. *et al.* Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 4141–4146 (2000).
- Perlmutter, J. S. *et al.* Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology* **58**, 1388–1394 (2002).
- Lanotte, M. M. *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **72**, 53–58 (2002).
- Vitek, J. L., Hashimoto, T., Peoples, J., DeLong, M. R. & Bakay, R. A. Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. *Mov. Disord.* **19**, 907–915 (2004).
- Montgomery, E. B. Jr & Baker, K. B. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol. Res.* **22**, 259–266 (2000).
- Jech, R. *et al.* Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **16**, 1126–1132 (2001).
- Knight, E. J. *et al.* Motor and nonmotor circuitry activation induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Mayo Clin. Proc.* **90**, 773–785 (2015).
- Vitek, J. L. *et al.* Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann. Neurol.* **46**, 22–35 (1999).
- Benabid, A. L., Benazzouz, A. & Pollak, P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* **17**, S73–S74 (2002).
- Rubin, J. E. & Terman, D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J. Comput. Neurosci.* **16**, 211–235 (2004).
- Rizzone, M. *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **71**, 215–219 (2001).
- Gale, J. T. *Basis of Periodic Activities in the Basal Ganglia–Thalamic–Cortical System of the Rhesus Macaque* (Kent State Univ., 2004).
- Wingeier, B. *et al.* Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* **197**, 244–251 (2006).
- Kühn, A. A. *et al.* Increased beta activity in dystonia patients after drug-induced dopamine deficiency. *Exp. Neurol.* **214**, 140–143 (2008).
- Bronte-Stewart, H. *et al.* The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. *Exp. Neurol.* **215**, 20–28 (2009).
- Zaidel, A., Spivak, A., Grieb, B., Bergman, H. & Israel, Z. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain* **133**, 2007–2021 (2010).
- Giannicola, G. *et al.* The effects of levodopa and ongoing deep brain stimulation on subthalamic beta oscillations in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* **226**, 120–127 (2010).
- Eusebio, A. *et al.* Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 569–573 (2011).

63. Davidson, C. M., de Paor, A. M. & Lowery, M. M. Application of describing function analysis to a model of deep brain stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **61**, 957–965 (2014).
64. McIntyre, C. C., Chaturvedi, A., Shamir, R. R. & Lempka, S. F. Engineering the next generation of clinical deep brain stimulation technology. *Brain Stimul.* **8**, 21–26 (2015).
65. Quinn, E. J. *et al.* Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation. *Mov. Disord.* **30**, 1750–1758 (2015).
66. Hamilton, N. B. & Attwell, D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat. Rev. Neurosci.* **11**, 227–238 (2010).
67. Vedam-Mai, V. *et al.* Deep brain stimulation and the role of astrocytes. *Mol. Psychiatry* **17**, 124–131 (2011).
68. Fenoy, A. J., Goetz, L., Chabardes, S. & Xia, Y. Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? *CNS Neurosci. Ther.* **20**, 191–201 (2014).
69. Tawfik, V. L. *et al.* Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery* **67**, 367–375 (2010).
70. Bekar, L. *et al.* Adenosine is crucial for deep brain stimulation mediated attenuation of tremor. *Nat. Med.* **14**, 75–80 (2014).
71. Wallace, B. A. *et al.* Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* **130**, 2129–2145 (2007).
72. Ho, D. X., Tan, Y. C., Tan, J., Too, H. P. & Ng, W. H. High-frequency stimulation of the globus pallidus interna nucleus modulates GFR α 1 gene expression in the basal ganglia. *J. Clin. Neurosci.* **21**, 657–660 (2014).
73. Herrington, T. M., Cheng, J. J. & Eskandar, E. N. Mechanisms of deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* **115**, 19–38 (2016).
74. Jahanshahi, A., Schönfeld, L.-M., Lemmens, E., Hendrix, S. & Temel, Y. *In vitro* and *in vivo* neuronal electrotaxis: a potential mechanism for restoration? *Mol. Neurobiol.* **49**, 1005–1016 (2014).
75. Kádár, E. *et al.* High-frequency stimulation of the ventrolateral thalamus regulates gene expression in hippocampus, motor cortex and caudate–putamen. *Brain Res.* **1391**, 1–13 (2011).
76. Vedam-Mai, V. *et al.* Increased precursor cell proliferation after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a human study. *PLoS ONE* **9**, e88770 (2014).
77. Vedam-Mai, V., Baradaran-Shoraka, M., Reynolds, B. A. & Okun, M. S. Tissue response to deep brain stimulation and microlesion: a comparative study. *Neuromodulation* **19**, 451–458 (2016).
78. Wolz, M. *et al.* Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 994–997 (2012).
79. Okun, M. S. & Oyama, G. Mechanism of action for deep brain stimulation and electrical neuro-network modulation (ENM) [Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* **53**, 691–694 (2013).
80. Rowland, N. C. *et al.* Combining cell transplants or gene therapy with deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **30**, 190–195 (2014).

Author contributions

P.R., H.B. and I.U. researched data for the article. K.A. and P.R. discussed the content. K.A., P.R. and I.U. wrote the article. K. A., H.B. and I.U. reviewed and edited the manuscript before submission.

Competing interests statement

The authors declare no competing interests.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.