

治疗性深部脑刺激可减少帕金森氏病的皮质相位幅度耦合

Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease

Coralie de Hemptinne¹, Nicole C Swann¹, Jill L Ostrem², Elena S Ryapolova-Webb¹,
Marta San Luciano², Nicholas B Galifianakis² & Philip A Starr^{1,3}

¹*Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA.*

²*Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA.*

³*Graduate Program in Neuroscience, University of California, San Francisco, San Francisco, California, USA.*

Correspondence should be addressed to C.d.H. (coralie.dehemptinne@ucsf.edu).

Accepted: 12 March 2015 by nature neuroscience

(translated by zang jie)

摘要：深部脑刺激（DBS）越来越多地用于治疗脑部疾病，但其作用机理仍然未知。在这里，我们使用侵入性皮层录音技术对接受 DBS 植入术的帕金森氏病（PD）患者评估基底节神经节 DBS 对皮层功能的影响。在 PD 患者的原发性运动皮层中，神经元群体的峰值与网络振荡的相位过度同步。这在脑表面记录中表现为 β 节律的相位与宽频活动幅度之间的过分耦合。我们显示，急性治疗性 DBS 减少相位和宽频相互作用的时间与减少帕金森运动的时间相似。我们建议基底节的 DBS 通过减轻运动皮层神经元的过度 β 相位同步来改善皮层功能。

1、引言

DBS 越来越多地用于治疗脑部疾病，但其作用机理仍不清楚。这减缓了更有效且耗能较少的刺激方案的开发。最常见的临床应用是 PD 的丘脑下核 (STN) 的 DBS。PD 中 DBS 机制的大多数生理研究都集中在皮层下核，并提示 DBS 会降低 β 波段 (13 - 30Hz) ²⁻⁸ 的基底神经节振荡活动。然而， β 振荡在皮质水平上的作用以及药物或外科治疗对这种脑节律幅度的影响仍存在争议，因为一些研究表明，与 PD⁸ 成功治疗相关的皮质 β 功效降低而其他的则显示出增长¹⁰。此外，有和没有 PD 的个体之间皮层振荡活动的比较还没有揭示出 β 振荡幅度的差异¹¹⁻¹³。因此，进一步了解 DBS 改善皮层功能的机制可以改善治疗方法。

正常的皮层功能取决于低频节律的相位与宽频活动幅度 (也称为“宽频伽马”，50-200Hz) 之间的耦合，这被认为是种群峰值和突触输入的替代指标¹⁴。相振幅耦合 (PAC) 已被提出作为一种通过协调大脑网络中神经元活动的时序在大脑不同区域之内和之间进行交流的机制。据推测，脑节律通过膜电位的波动来调节神经元集合的兴奋性，从而使神经元突跳的可能性偏向于较慢的节律的特定阶段^[16,17]。PAC 被认为可以动态链接功能相关的皮质区域，这对于任务执行至关重要¹⁸⁻²¹。在运动皮层中，PAC 的减少是运动执行的关键步骤^{22,23}。我们最近发现，PD 与原发运动皮层中 β 振荡的相位和宽频活动幅度之间的夸张耦合相关，可能以一种不灵活的模式限制皮质神经元活动，其结果是运动迟缓和僵硬¹³。我们假设 DBS 通过使皮质 PAC 正常化，释放神经元池来从事与任务相关的活动来发挥其治疗作用。为了测试这一点，我们在 STN 刺激之前，期间和之后，记录了接受 DBS 植入手术的 PD 患者运动皮层的皮质脑电图 (ECoG) 信号。考虑到基底神经节-丘脑皮质回路参与运动准备²⁴⁻²⁶，并且在 STN DBS²⁷ 期间观察到运动准备的促进，我们还研究了 DBS 对运动准备，运动执行和警觉休息条件的影响。我们发现，无论是在静止状态还是在运动任务期间，治疗性刺激都会使高频活动与运动系统中的低频节律脱钩，从而逆转了 PD 中发现的基本网络异常。

2、结果

在静息性 STN 刺激之前，期间和之后，总共 23 名 PD 患者记录了皮质脑电图 (ECoG) 电位。图 1a - c 提供了一个皮质和 STN 电极位置的例子，以及 STN 引线位置与 STN 边界的关系 (由微电极记录确定)。在执行手臂运动任务时，还测试了 23 个中的 12 个 (图 1d, e)。表 1 中提供了临床特征。STN 刺激之前，期间和之后从 PD 患者 (PD5) 的初级运动皮层 (M1) 记录的静息状态 ECoG 电位及其各自的对数功率谱密度的代表性示例如图 2 所示。图 2. 刺激伪影相对于皮

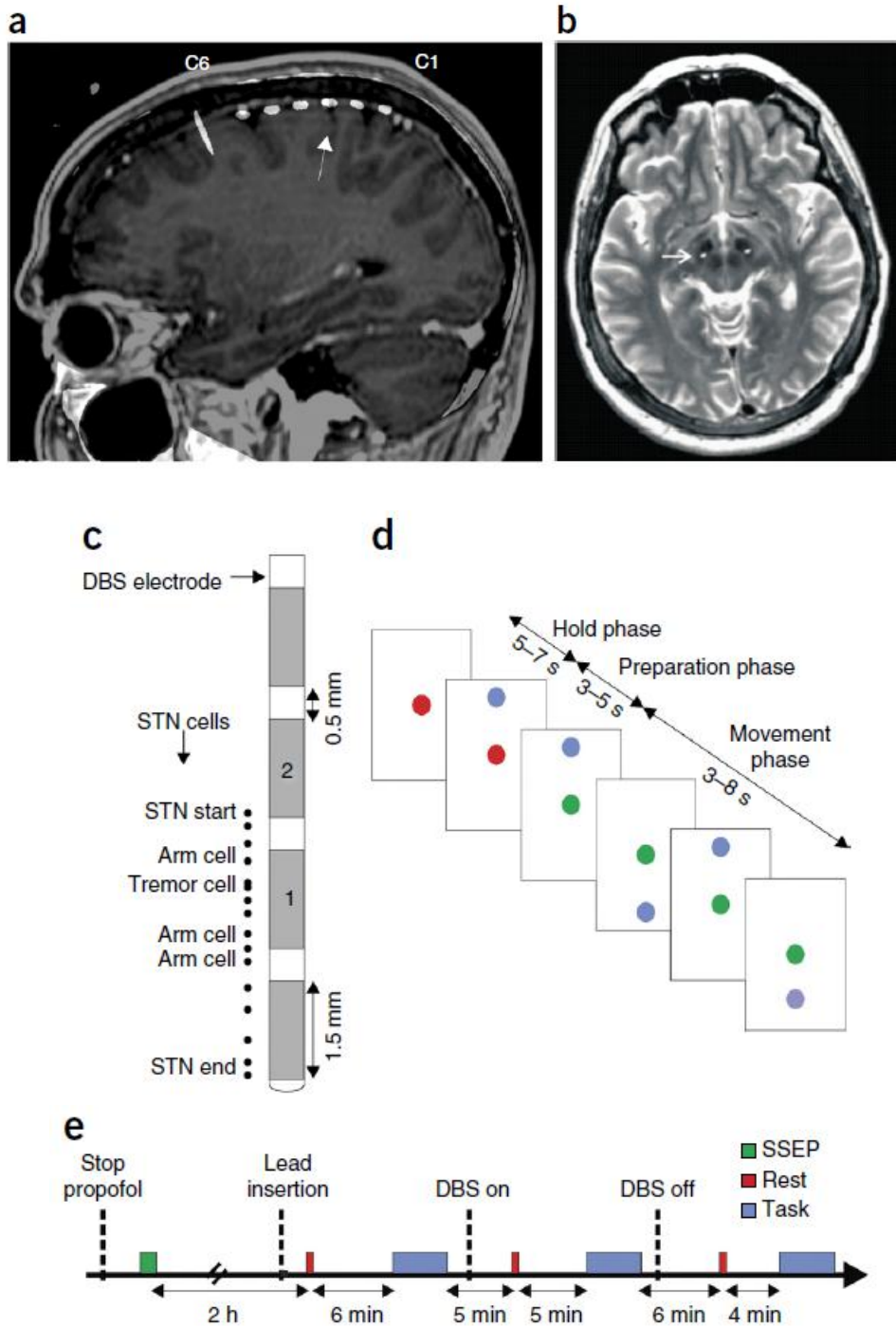


图1 电极的定位，任务和记录的时间表。(a) 硬膜下心电图带的定位。相对于中央沟（白色箭头），ECoG条带的六个接触点（C1-C6）（白色箭头）可以在术中计算机断层扫描与术前磁共振成像（MRI）扫描相结合的矢状旁观上观察到。(b) 在术中计算机断层扫描与术前MRI合并的轴向视图上，将DBS电极的尖端（箭头）定位在STN的底部。(c) 相对于STN微电极记录图的DBS引线的示意图。每个黑点代表一个单元格。“臂细胞”和“震颤细胞”分别表示与手臂运动和震颤频率有关的神经元放电。每个灰色矩形代表一个DBS联系人。(d) 一次手臂运动任务试验。每次试验均以3到5s的保持阶段开始，在此期间，患者

将目光保持在中央的红点上。然后，目标（蓝点）出现在屏幕的上边缘或下边缘（准备阶段）。在中心点变绿（运动阶段）后，患者需要按照指示用食指触摸目标。（e）铅插入，记录和刺激的典型时间表。矩形表示不同的数据收集事件，如下所示：绿色，体感诱发电位（SSEP）；红色，休息；蓝色；手臂运动任务。记录之间的时间显示在水平箭头下方。

质信号较小。正如预期的那样，在 M1ECog 电位，STN 局部场电位（LFP）和 M1-STN 相干性的功率谱密度中发现了一个 β 波段的峰（13 - 30Hz）（图 2）。

2.1、DBS 降低了静止状态 PAC 和刚性

图 3a 显示了代表患者（PD13）在 STN 刺激之前，期间和之后的 PAC。在 50-200Hz 的较宽频谱范围内，通常会称其为“宽频活动”或“宽频伽马”，这是 β 振荡的相位与活动幅度之间的强相互作用。在刺激之前，在每位 PD 患者中观察到相似的 PAC 模式。在 STN 刺激过程中，PAC 强烈降低，在关闭刺激后，PAC 升高。为了量化 DBS 对这种相互作用的影响，在整个 β 波段和宽频活动（13 - 30Hz 相位的频率；50 - 200Hz 振幅的频率）中，针对每个患者在每种刺激条件下计算出的调制指数取平均值。计算每种刺激条件下每位患者的平均耦合度（PAC 平均值），并用于统计组比较（使用非参数检验，得出非正态分布； $P < 0.001$ ，Kolmogorov-Smirnov 检验）。小组分析显示，DBS 期间 PAC 减少（图 3b）。当包括所有患者时，PAC 在 DBS 后 5 分钟内未恢复到基线（符号秩检验， $P = 0.09$ ）。但是，当我们仅纳入术中统一帕金森氏疾病评分量表（UPDRS）评分（ $P = 0.014$ ， $n = 10$ ）的患者时，回到基线 PAC 变得很重要。图 3c 显示了在每种刺激条件下（包括所有患者）计算出的 PAC 箱形图（DBS 对 PAC 的影响，Friedman 检验， $P = 0.003$ ）。DBS 诱导的静止状态 PAC 的减少对分析方法的变化不敏感，包括消除刺激伪影的滤波（补充图 2a - d）以及使用两种替代方法来计算相振幅相互作用（锁相）值和跨频相干；补充图 2e）。效果也特定于初级运动皮层（补充图 1c），并且在打开或关闭 DBS 后 2 - 4s 发生 PAC 改变（补充图 3）。这些结果表明，急性 DBS 引起的 PAC 减少不是由于刺激伪影的存在。

急性 DBS 还减少了帕金森氏运动体征，如术中测得的僵硬评分所反映（UPDRS 项目 22，图 3d，Friedman 测试 $P = 0.0004$ ）。在 DBS 之前（Spearman 相关， $P = 0.014$ ； $r = 0.54$ ）和 DBS 之后（Spearman 相关； $P = 0.04$ ； $r = 0.46$ ），观察到 PAC 平均值与术中刚度评分之间显著相关。未观察到与震颤评分的相关性（符号秩检验：在 $DBSP = 0.51$ 之前， $DBSP = 0.61$ 期间和 $DBSP = 0.89$ 之后）。我们还没有发现刚度降低与 DBS 引起的 PAC 变化之间存在显著的相关性，这可能是由于刚度变化幅度较小（刚度变化 0 - 2）所致。为了解决对运动体征进行无盲评估中固有的偏见问题，我们在随机方案中测试了不同的刺激设置（治疗性和

表 1 患者的人口统计学和临床特征

Patient	Age	Sex	ECoG side	UPDRS III on ^a	UPDRS III off ^a	Stimulation parameters ^b	Score before DBS ^c	Score during DBS ^c	Score after DBS ^c
PD1	54	M	L	23	42	1-2+ 155 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 0	r = 0 t = 0	r = 2 t = 1
PD2	60	M	R	11	34	1-2+ 165 Hz 4V 60 μ s	r = 1 t = 1	r = 0 t = 0	r = 1 t = 0
PD3	54	M	L	9	21	0-2+ 186 Hz 4V 60 μ s	r = na t = 2	r = na t = 1	r = na t = na
PD4	68	M	R	30	50	1-2+ 170 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 1	r = 1 t = 0	r = 2 t = 1
PD5	63	M	R	12	40	1-2+ 213 Hz 4V 60 μ s	r = 1 t = 0	r = 0 t = 0	r = na t = na
PD6	58	F	L	31	52	1-2+ 179 Hz 4V 60 μ s	r = 0 t = 0	r = 0 t = 0	r = 1 t = 0
PD7	57	M	L	10	31	1-2+ 168 Hz 4V 60 μ s	r = 0 t = 1	r = 0 t = 0	r = 0 t = 2
PD8	64	M	L	38	65	1-0+ 146 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 1	r = 1 t = 0	r = 1 t = 0
PD9	63	M	R	32	48	1-2+ 155 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 0	r = 1 t = 0	r = na t = na
PD10	53	M	R	11	30	1-2+ 143 Hz 4V 60 μ s	r = 1 t = 0	r = 0 t = 0	r = 1 t = 0
PD11	64	M	R	20	33	0-3+ 145 Hz 5V 60 μ s	r = 3 t = 1	r = 2 t = 1	r = 2 t = 2
PD12	61	F	L	21	40	1-2+ 138 Hz 4V 60 μ s	r = na t = 1	r = na t = 0	r = na t = na
PD13	64	M	L	23	33	1-2+ 144 Hz 4V 90 μ s	r = 0 t = 0	r = 0 t = 0	r = na t = na
PD14	76	M	L	18	50	0-3+ 130 Hz 4V 60 μ s	r = 1 t = 0	r = 0 t = 0	r = na t = na
PD15	65	F	L	17	30	0-3+ 140 Hz 4V 60 μ s	r = 3 t = 0	r = 2 t = 0	r = 3 t = 0
PD16	56	M	R	24	37	1-2+ 147 Hz 4V 60 μ s	r = 1 t = 1	r = 0 t = 0	r = 1 t = 0
PD17	79	M	R	15	30	1-2+ 141 Hz 4V 60 μ s	r = na t = na	r = na t = na	r = na t = na
PD18	59	M	R	16	47	1-2+ 155 Hz 4V 60 μ s	r = 0 t = 0	r = 0 t = 0	r = 0 t = 1
PD19	74	M	R	27	48	1-2+ 195 Hz 4V 60 μ s	r = 0 t = 0	r = 0 t = 0	r = 0 t = 0
PD20	73	M	R	18	39	1-2+ 213 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 0	r = 1 t = 0	r = na t = na
PD21	67	M	L	31	50	1-2+ 180 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 0	r = 1 t = 0	r = 2 t = 0
PD22	52	M	R	23	33	1-2+ 165 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 2	r = 1 t = 1	r = 2 t = 2
PD23	66	M	L	29	47	1-2+ 180 Hz 4V 60 μ s	r = 2 t = 0	r = 0 t = 0	r = 1 t = 0

非治疗性），并由盲人神经科医生进行了运动评估。这表明 PAC 的大小与症状的严重程度之间存在明确的关系（补充图 4）。此外，为了确定急性术中刺激发生在与慢性治疗性 DBS 相关的环境中，我们将术中使用的刺激参数与长期治疗中使用的刺激参数进行了比较，发现它们的接触选择，强度和频率相似（补充表 1）。

已经显示出药物可以调节 PD^{28,29} 的 STN 中 PAC 发生的频率。因此，为了更好地表征 DBS 对 PAC 的影响，我们还确定了耦合的首选相位（PAC 首选相位），即最大耦合涉及的频率（PAC 相位频率和 PAC 振幅频率）。这些变量均未受到 DBS 的影响（Friedman 检验， $P>0.05$ ；补充表 2），这表明 DBS 在不改变这种耦合所涉及的优选相位或频率的情况下降低了 PAC 的幅度。

2.2、DBS 对静止 PAC 的影响并非仅由于 M1beta 或宽频功率的变化而引起

在所有刺激条件下，受试者的 PAC 和 β 功效之间均存在显著相关性（在 DBS 之前， $P=0.0062$ ， $r=0.56$ ；在 DBS 期间， $P=0.0008$ ， $r=0.66$ ；在 DBS 之后， $P=0.0057$ ， $r=0.56$ ）。由于分析方法的缘故，这种关联是可以预期的：更大的 beta 功率将导致在 PAC 计算中更加精确地估计 beta 相位。为了验证这不是 PAC 改变的唯一原

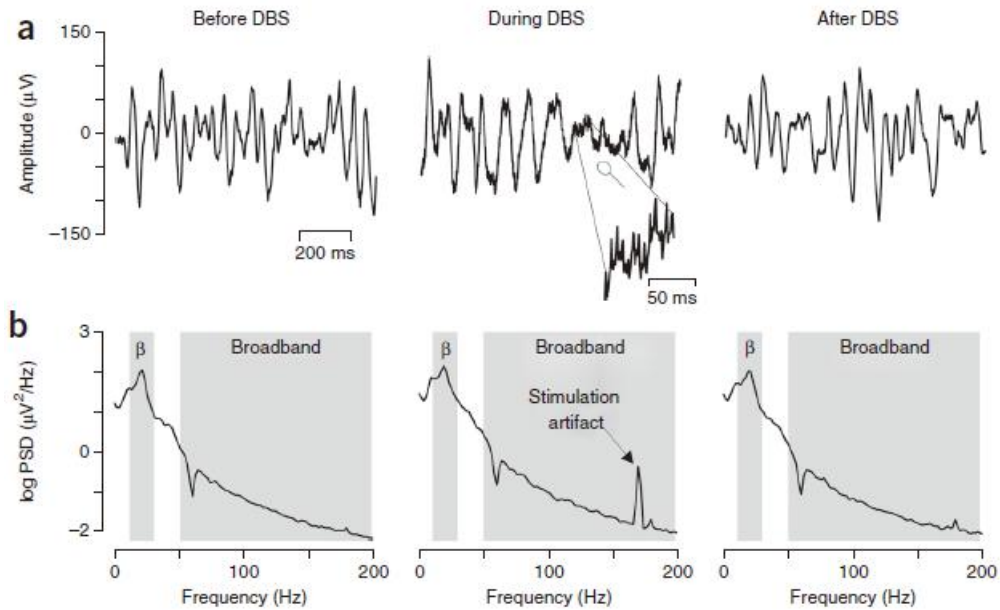


图2 在过滤刺激伪影之前，单个患者中的示例 M1 记录及其频谱特征。(a) 在 STN 刺激之前（左），过程中（中间）和之后的 M1LFP（右）。(b) 在 a 中记录每个记录的功率谱密度。在缩放的 LFP (a, 中) 和相应的对数功率谱密度 (PSD) (箭头; b, 中) 中可以观察到小的刺激伪影。在每种情况下都可以观察到 β 谱带的峰值。灰色矩形表示 Beta 频段和宽带活动。

因,我们进行了更多分析,以检查 DBS 对 β 和宽频活动的影响,检查 DBS 对 PAC 的影响是否是强光谱,以更好地表征 β 谱带峰及其特征。DBS 调制。我们发现,无论刺激条件如何, β 峰的频率 (β 峰频率), 功率 (β 峰) 及其在整个 β 频段 (13 - 30Hz, $\log \beta$) 均相似 (图 4a, Friedman 测试), $P=0.87$; 补充表 2)。即使将 beta 功率分为低 beta (13-20Hz) 和高 beta (20-30Hz 频段; 补充图 5), 也是如此。宽频活动被认为反映了尖峰和突触活动的结合,但没有以功率谱密度的峰值为特征。宽频上的平均对数功率频谱密度不受 DBS 的影响 (图 4b)。 β 屈光度降低的患者 (13 例; 符号秩检验, DBS 之前与 DBS 期间 $P=0.027$) 以及 β 屈光度升高的患者 (10 例) 发现 DBS 期间 PAC 显著降低。; 在 DBS 期间与在 DBS 之后的有序秩检验 $P=0.0034$; 补充图 6) 表明, 尽管 PAC 和 β 功率都相关, 但 DBS 诱导的 PAC 降低并不仅仅与皮质 β 功率降低有关。值得注意的是, 正如之前的报道^[3,5,8,30], 我们确实发现急性 DBS 在大多数情况下会降低 STN β 能量 (补充图 1b), 因此 DBS 对 β 能量的影响在皮质和 STN 之间有所不同。

2.3、运动和 DBS 降低了任务执行期间的 PAC

鉴于治疗干预可能对运动的不同方面产生不同的影响²⁷, 我们还研究了皮质同步化, 同时患者执行了到达运动任务, 这使我们可以区分三个阶段: 保持阶

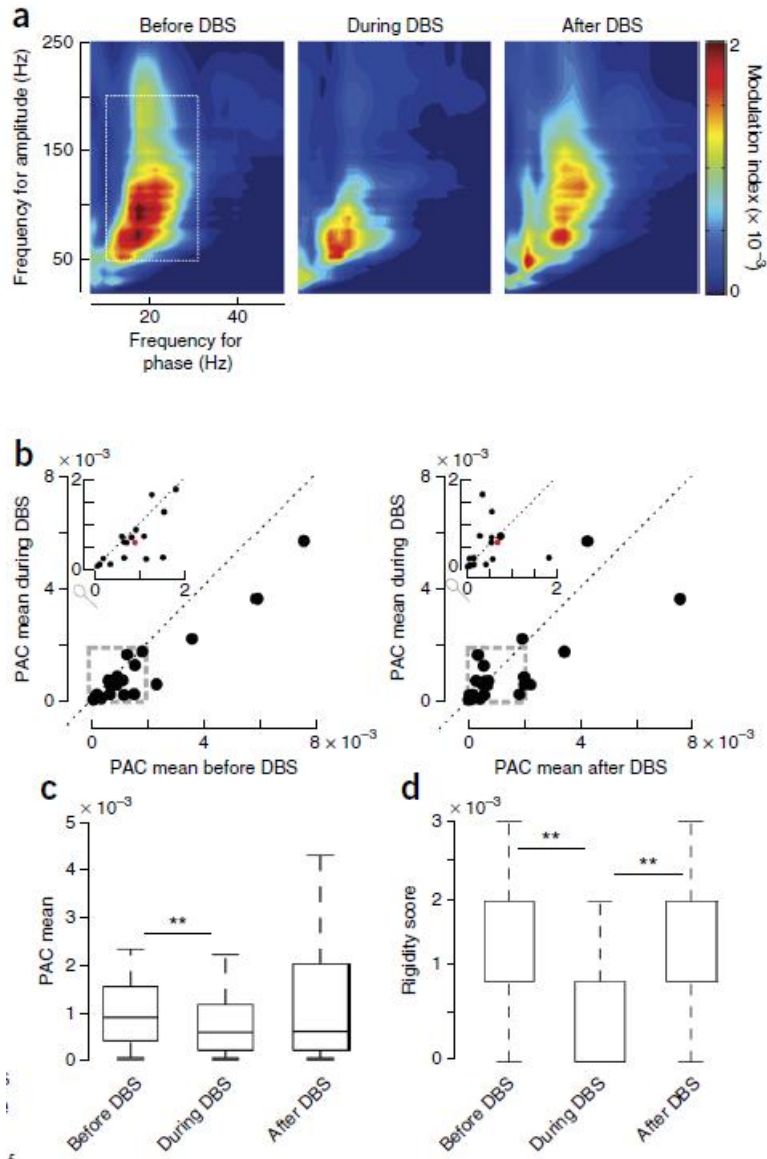


图3 急性治疗性 STN 刺激可减少静止状态下的 PAC。(a) 在 STN 刺激之前(左), 过程中(中) 和术后(右) 在帕金森氏病患者的 M1 中观察到的 PAC 的代表性例子。最暖的颜色代表最强的耦合。白色虚线框(左面板) 显示了平均调制指数以在刺激条件之间产生统计比较的频率范围。(b) 绘制了在 DBS 期间观察到的平均 PAC 与在 DBS 之前(左) 和 DBS 之后(右) 所观察到的平均 PAC。每个点代表一个病人。红点表示从中获得结果的代表患者。灰色虚线矩形显示了插图中绘制的缩放区域。(c) 箱形图显示了 STNDBS 期间 PAC 的显著且部分可逆的减少。(d) 方框图显示了 DBS 对患者僵硬度的可逆治疗效果。在方框图中, 方框表示第 25 和 75 个百分位数, 中线表示中位数, 并且晶须延伸到不认为异常值的最极端数据点 ($1.5 \times$ 四分位数范围)。指出了显著的 P 值(校正多个比较后)。** $P < 0.01$, 符号秩检验。

段，在此阶段中，患者将手放在按钮上看着屏幕上的注视点；准备阶段，目标出现在屏幕上；运动阶段，在此阶段患者触摸屏幕上的目标（图 1c）。在图 5a 中显示了记录在 PD1 的 M1 中的 ECoG 电位和相应的加速度计迹线的示例。任务阶段和刺激条件对单个患者（PD7）中 PAC 的影响如图 5b 所示。PAC 从保持到准备阶段减少了，甚至在执行运动期间进一步减少了。在所有三个阶段中，STNDBS 诱导了 PAC 的进一步减少，在停止刺激后，PAC 的部分恢复了基线。在小组分析中，发现任务阶段的 PAC 明显减少（图 6 和补充表 3；Friedman 检验 $P < 0.001$ ）。STNDBS 在所有三个阶段均显著降低了这种耦合（Friedman 测试 $P < 0.001$ ），并且 DBSPAC 朝 STN 刺激前观察到的值增加（Friedman 测试 $P < 0.001$ ）。在 DBS 期间观察到运动持续时间的减少（从运动开始到运动停止的时间）（以秒为单位的运动持续时间的平均值 \pm sd：在 DBS 之前为 6.1 ± 2.0 ；在 DBS 期间为 5.4 ± 1.6 ；在 DBS 之后为 5.8 ± 2.0 ），表明在任务执行过程中 DBS 对运动迟缓具有可逆的治疗作用。在任务期间，我们没有发现 DBS 引起的反应时间的改善（Friedman 检验 $P = 0.43$ ；DBS 之前与 DBSP 期间的有符号秩检验 $= 0.42$ ；DBS 期间与 DBSP 之后的有符号秩检验 $= 0.20$ ）。这可能与患者疲劳或任务性质有关：为了避免预期的响应，指示患者仅在出现 go 信号后才移动，而在其发出后不要尽可能快地移动。

2.4、在移动任务期间，DBS 对 PAC 的影响不仅是由于 beta 或宽频功率的变化引起的

正如在没有运动障碍的人中充分证明的那样，在运动准备和运动执行过程中都观察到了 β 谱带的强烈下降（图 7a, b）^{23,31}。与运动相关的 β 变化不受刺激条件的影响较大（补充表 4；Friedman 检验 $P = 0.18$ ；DBS 之前与 DBS 之间的有符号秩检验 $P = 0.99$ ；DBS 期间与 DBSP 之后的 $= 0.30$ ）。与运动相关的感觉运动皮层变化的另一个正常特征是宽频功率的增加，这被认为反映了局部皮层的激活^[23,32]。在这里，我们发现运动开始时的宽频功率显著增加，这在所有三种刺激条件下都是相似的（图 7a, c 和补充表 5；Friedman 检验 $P = 0.45$ ，DBS 之前的有序秩检验与 DBS 期间的 $P = 0.27$ ，DBS 期间与 DBS 之后的比较 $P = 0.38$ ）。这些结果表明，在静止状态下，DBS 在运动任务期间不能始终如一地调节 β 或宽频活动，但会降低两个频段之间的相互作用。

3、讨论

为了了解治疗性脑刺激的机制，我们研究了 STNDBS 对处于醒着状态下接受生理指导的 DBS 电极放置的 PD 患者的 M1 的影响。我们发现，在急性治疗

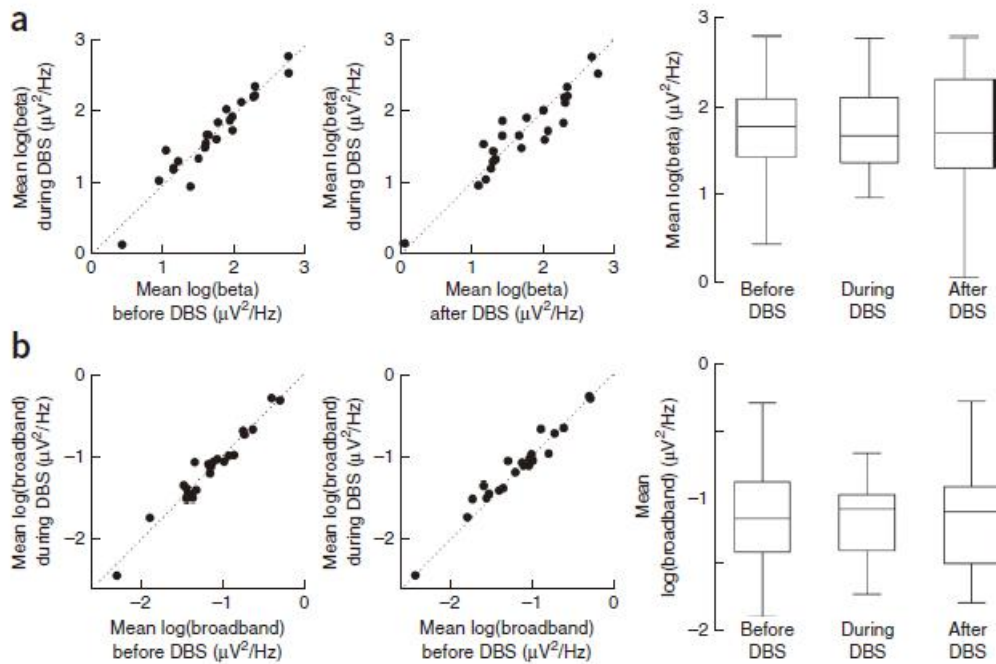


图 4 DBS 不会影响静态功率谱密度。(a) DBS 之前和期间的每个受试者的平均 beta 功效 (左), DBS 之后和 DBS 期间的每个受试者的平均 β 功效 (中), 以及以箱形图表示的分组数据 (右)。与图 3d 相同的约定。(b) 平均宽带功率, 表示方式与 a 相同。

性 DBS 的静止和运动任务的所有要素 (保持, 准备和运动) 期间, β 节律的相位与宽频活动幅度之间的相互作用均降低。尽管 β 宽频 PAC 的大小与 β 振荡的幅度有关, 但只有前者一直受到 DBS 的影响。我们的结果强调了 PD¹³ 中夸大的 PAC 的重要性, 指出了 DBS 的治疗作用的新机制, 并建议将皮质 PAC 措施纳入闭环 DBS 方案的设计中。

3.1、PAC 的衰减

PAC 被认为是在解剖上分散的神经元细胞装配之间进行协调的重要机制, 在运动功能^{22、23} 和认知功能 (如记忆, 学习和注意)^{16、19、21、23、33-35} 中均如此。最近, 我们发现, 与其他不涉及手臂的运动障碍和没有运动障碍的人相比, PD¹³ 的手臂运动皮质中的 β 宽频耦合过多。尽管尚不清楚过量 PAC 的起源, 但最近的研究表明 PD 的这一特征可能是由于多巴胺去皮纹状体无法适当过滤和减弱源自皮质的 β 振荡而引起的。这会导致苍白球内部和 STN³⁶ 的 β 期过度同步, 以及这些基底神经节核与运动皮质之间的过度连贯, 可能导致 M1 尖峰和突触活动异常地增加与 β 节律的相位耦合。这种异常的 PAC 可能将神经元约束为僵化的活动模式, 从而导致帕金森氏运动征象。本研究的结果为皮质 PAC 在 PD 的病理生理中的重要性提供了进一步的证据, 因为改善运动体征的疗法也减少了夸张

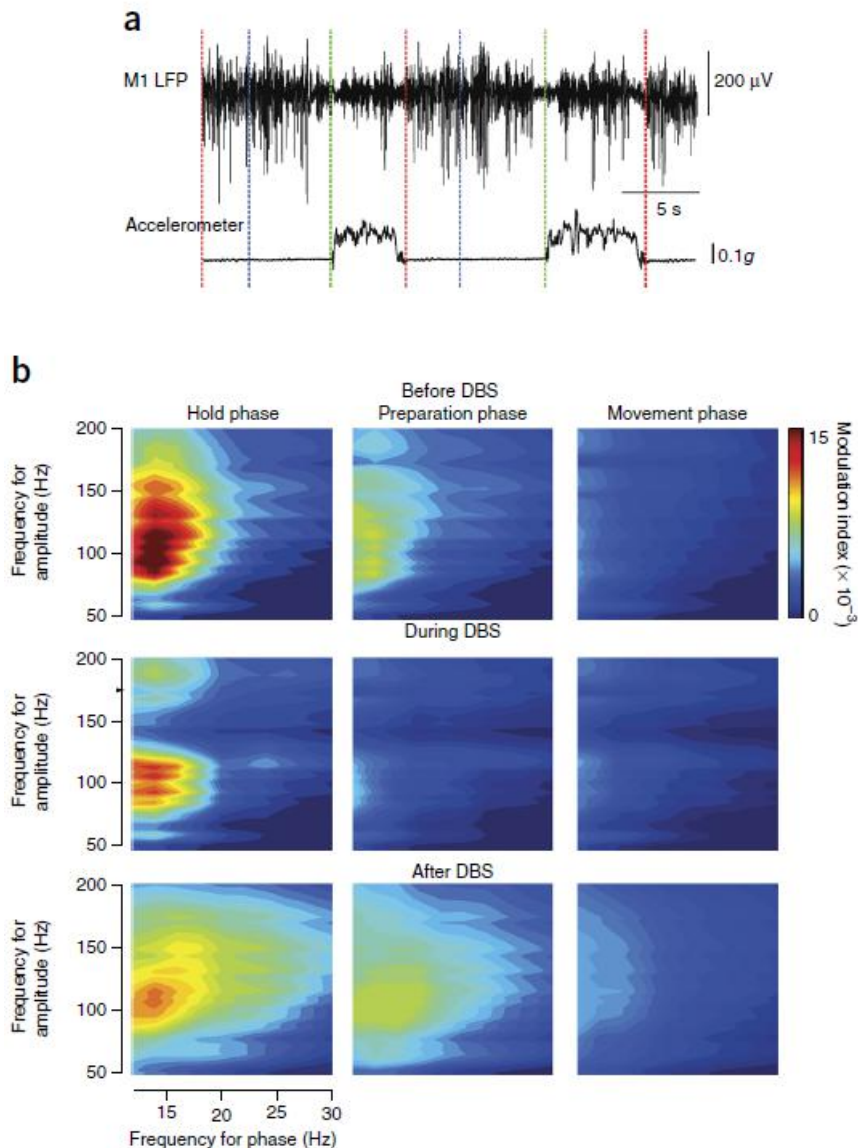


图 5 在一名患者的手臂运动任务中，M1LFP 和 PAC 的示例。(a) 在两次试验中，M1LFP (顶部) 和加速度计 (底部)。垂直虚线表示任务的三个阶段。保持相位，蓝色；准备，绿色；运动。(b) PAC 分为三个阶段 (左，保持，中间，准备，右，运动) 和三个刺激条件 (顶部，DBS 之前；中间，DBS 期间；底部，DBS 之后)。从保持到动作准备到动作执行的 PAC 都会减少，而 DBS 在任务的所有三个阶段都会减少 PAC。

的 PAC，且疗程相似。然而，PAC 与 PD 的特定运动体征和症状之间的因果关系仍有待建立。

3.2、DBS 在与运动相关的 PAC 改变中的作用

在正常状态下的运动皮层中，在运动准备和执行过程中， β -宽频 PAC 会大大降低^{22,23}。高 PAC 状态可能会抑制静止状态的皮质信息处理，并且在运动开始之前停止皮质信息处理可能会导致向活动处理状态的转变²³。我们的结果表明，

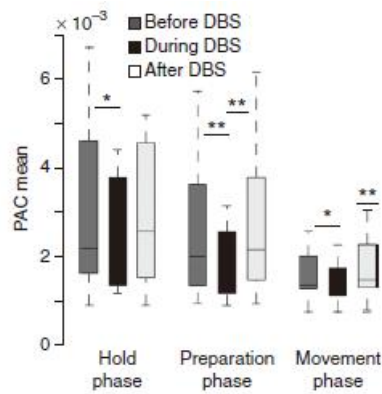


图 6 在手臂运动任务期间，DBS 和运动都会降低 PAC。在 DBS 刺激之前和期间，在任务的三个阶段（保持，准备和移动）中显示了 PAC 平均值。三相用 x 轴表示，而条件用颜色表示：深灰色，在 DBS 之前；黑色，在 DBS 期间；DBS 之后为浅灰色。从保持阶段到运动阶段观察到 PAC 减少，STN 刺激期间 PAC 进一步减少。指出了显著的 P 值(校正多个比较后)。** $P < 0.01$ ，* $P < 0.05$ ；秩检验。与图 3d 相同的规定。

尽管 PD 患者可以完成这一过渡，但 DBS 的治疗促进了这种过渡，DBS 在运动的每个阶段均降低了 PAC。我们建议，在静止状态和运动准备过程中升高的 PAC 与运动能力和刚度有关，而在运动执行过程中升高的 PAC 与运动缓和症相关。慢性 STNDBS 可以通过在所有情况下减少过量的 PAC 来改善这些症状。

DBS 降低 PAC 不仅是由于 β 功率变化引起的，DBS 机制的一个可行假设是抑制基底神经节振荡活动，尤其是在 β 波段（13 - 30Hz）。该假设主要源于 PD 患者 STN 中局部场电位的记录。这些已显示出显著的 β 振荡，其通过治疗药物和治疗性 DBS 的降低与症状改善相关^[2,3,5-8,37]。但是，尚无一致的证据表明，与没有 PD 的受试者或接受 PD 治疗的 PD 患者相比，停药的 PD 患者的运动皮层窄带 β 功率增加^[11,13,38]（尽管宽频活动有所增加）在 PD38 中）。在先前的一项在 PD 中使用 ECoG 的研究中，Whitmer 等^[8]发现，在接受测试的三名患者中，有两名患者的运动皮层急性 STNDBS 期间， β 功率减弱。在这里，在解剖学上相似的电极位置和更大的样本量下，我们发现单个受试者中的 DBS 产生了适度的 β 降低或增加， β 功率没有分组数据的一致变化。我们的研究表明，用 β 相-宽频幅度耦合来测量人群的峰值搏动和突触活动对 β 节律的夹带，可能是衡量帕金森病状态和治疗干预效果的更灵敏的方法。

3.3、夹带皮层下轴突放电并减少皮层 PAC

据认为，DBS 会在靠近刺激电极的轴突中部分夹带动作电位，这可能是受刺激核的传入或传出³⁹⁻⁴¹。STNDBS 诱发的轴突抗峰突刺强烈影响皮层神经元的放电概率，诱导短时间的抑制和激发⁴²⁻⁴⁴。如果以最佳频率出现，这种 DBS 生成的触发概率模式可以通过增加神经元噪声来消除 M1 中 β 相位的尖峰触发的

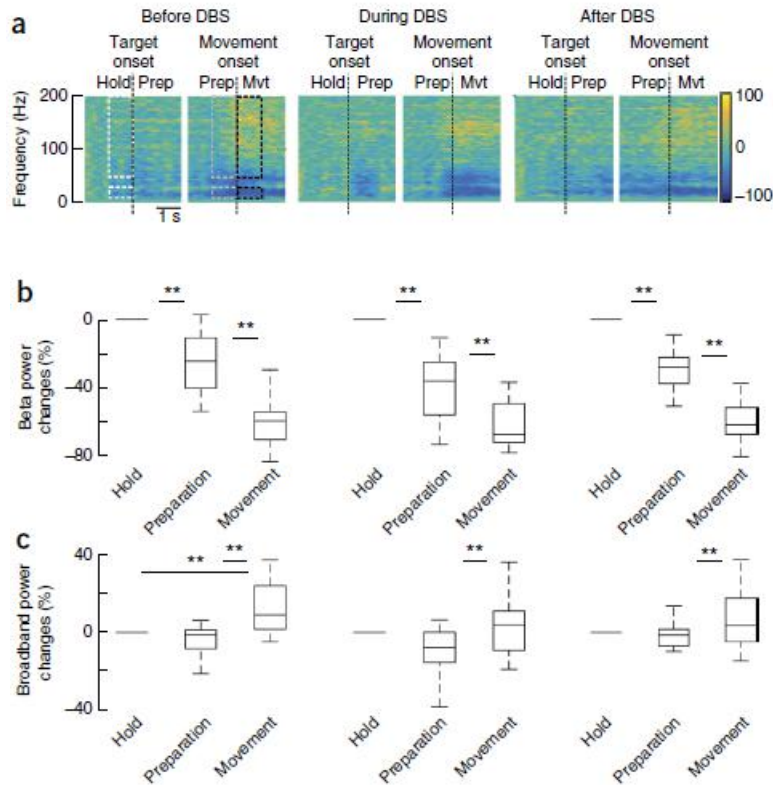


图 7 DBS 之前，之中和之后与运动相关的皮质变化。(a) 在个别患者 (PD7) 中，在 DBS 之前 (左)，期间 (中) 和之后 (右) 观察到与运动 (MVT) 准备 (准备) 和启动相关的皮质变化的典型例子。时间频谱图在目标起始位置 (垂直虚线，左侧频谱图) 或运动起始位置 (垂直虚线，右侧频谱图) 上对齐。在保持期间 (白色矩形)，准备阶段 (灰色矩形) 和运动开始 (黑色矩形) 期间，频谱图在 β 频率 (13 - 30Hz) 和宽带 (100 - 200Hz) 上平均。(b) 箱形图显示了与 DBS 之前 (左)，期间 (中) 和之后 (右) 的运动准备和执行相关的 beta 活动的变化。指示了显著的 P 值。(c) 方框图显示了在 DBS 之前 (左)，期间 (中) 和之后 (右) 与移动准备和执行相关的宽带活动变化。指出了显著的 P 值 (校正多个比较后)。** $P < 0.01$ ；秩检验。与图 3d 相同的约定。

强烈依赖性⁴⁵。这种提议的机制需要通过实际测量单个 M1 单元来验证，因为在这项研究中，我们使用宽频活动作为神经元活动的替代指标。然而，皮质-丘脑下神经元的抗激活可能不是 DBS 减少 PD 中观察到的过度皮质同步的唯一机制，因为 DBS 在缺乏直接皮质连接的其他基底神经节靶标，例如苍白球间质，也有效减轻症状⁴⁶。在 STN 中观察到的刺激诱导的 β 功率降低也可能与皮质 PAC 的减少有因果关系，这是通过经由苍白球内部和运动丘脑将 STN 连接至皮层的多突触途径减少尖峰放电³⁶的 β 夹带引起的。

3.4、改善治疗的意义

DBS 减少皮质 PAC 意味着 PAC 可以用作闭环 DBS 设备的控制信号。这种“智能”DBS 设备可以记录皮层活动，快速计算 PAC，并以计算方式确定如何以最大程度地减少异常网络活动的方式刺激皮层下结构。克服当前疗法的主要局限性，例如开发基于临床医生频繁症状评估的劳动密集型程序，刺激引起的不良反应，闭环 DBS 设备的开发将对运动障碍的治疗产生重要影响，习惯（随时间推移功效降低）和电池寿命短。已经提出了两种替代方法来开发闭环刺激装置，一种使用皮质单细胞活性，另一种使用 STN LFP β 振荡^{47, 48}。在完全植入的闭环系统中实施这些策略可能会受到伤害的风险和前一种方法的皮质单元记录信号稳定性不足的困扰，并且信噪比低且对刺激伪影的敏感性高，后者。我们的工作提出了一种通过在皮质水平上测量神经元同步（使用 PAC）来克服这些问题的策略。这种方法将使用刺激伪影最少的高振幅信号，以及不穿透脑组织的记录电极。该策略也可以推广到其他神经系统或精神疾病。但是，每种潜在的控制策略（皮质神经节和基底神经节）都有其自身的优点和缺点，应加以探讨。

4、局限性

这项研究受到人类术中研究在时间和后勤方面的限制。因此，只收集了简短的记录：在休息状态下 30s 到 1 分钟，在每种 DBS 状态下仅 10 到 20 次手臂运动任务的试验，平均持续 5 分钟。此外，本研究中使用的数据是在将 DBS 导线插入 STN 后收集的，已知这会导致导线尖端周围出现水肿，并可能导致症状改善⁴⁹。手术暴露镇静剂虽然在记录前 1-3 小时停止，但也可能会影响术中记录和工作表现。此外，刺激效果洗入的时间是可变的，并且仅使用一组刺激参数。因此，在大多数患者中可能未达到 DBS 的最大作用。手臂僵硬是对急性术中 DBS 可靠反应的运动征象，但由于术中环境的限制，UPDRS 运动评分以外的僵硬度无法准确表征，并且该评分缺乏推断 PAC 减少与 PAC 减少之间因果关系的敏感性。改善运动功能。出于技术考虑，我们没有研究 DBS 对 STN PAC 的影响。实际上，在 PD 患者的 STN 中观察到的 PAC 涉及非常高的频率（>250Hz），通过应用在线低通滤波器（<100Hz）可以滤除掉这些频率以避免信号饱和。

5、结论

在 PD 中，急性治疗性 DBS 通过减少 β 振荡和宽频活动之间的过度耦合来作用于皮层，不仅在静止时，而且在运动准备和执行过程中。我们的结果支持以下假设：PAC 是帕金森氏状态的生物标志物，可通过开发自适应 DBS 设备来改善 DBS 治疗。

方法

方法和任何相关的参考资料都可以在本文的在线版本中找到。注意：本文的在线版本中提供了任何补充信息和源数据文件。

致谢

感谢参与本研究的患者，感谢 R.Steiner 编写了 iPad 任务，感谢 A.Kreitzer 进行了稿件的严格审查，感谢 S.Miocinovic 进行了症状评估，并感谢 N.Ziman 和 S.Qasim 给予了帮助收集数据。这项研究得到了迈克尔·J·福克斯基金会的资助和美国国立卫生研究院的资助 R01NS069779 的支持。

作者贡献

构思并设计了实验：C.d.H., P.A.S。进行了实验：C.d.H., N.C.S., E.S.R.-W., P.A.S。分析数据：C.d.H。获得患者的同意：C.d.H., N.C.S., E.S.R.-W。已招募的患者和特征化的患者症状：J.L.O., M.S.L., N.B.G。撰写论文：C.d.H., P.A.S。执行手术程序并监督项目：P.A.S。

竞争财务利益

作者宣称没有任何竞争性的经济利益。

可在 <http://www.nature.com/reprints/index.html> 在线获得转载和许可信息。

参考文献

- [1] Benabid, A.L., Chabardes, S., Mitrofanis, J. & Pollak, P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 8, 67–81 (2009).
- [2] 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).
- [3] Kühn, A.A. et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J. Neurosci.* 28, 6165–6173 (2008).
- [4] Ray, N.J. et al. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp. Neurol.* 213, 108–113 (2008).

- [5] 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).
- [6] Rossi, L. et al. Subthalamic local field potential oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.* 76, 512–521 (2008).
- [7] Eusebio, A. et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 569–573 (2011).
- [8] Whitmer, D. et al. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 155 (2012).
- [9] Stoffers, D. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 130, 1847–1860 (2007).
- [10] Melgari, J.M. et al. Alpha and beta EEG power reflects L-DOPA acute administration in parkinsonian patients. *Front. Aging Neurosci.* 6, 302 (2014).
- [11] Litvak, V. et al. Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* 134, 359–374 (2011).
- [12] Hirschmann, J. et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 55, 1159–1168 (2011).
- [13] de Hemptinne, C. et al. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 4780–4785 (2013).
- [14] Manning, J.R., Jacobs, J., Fried, I. & Kahana, M.J. Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *J. Neurosci.* 29, 13613–13620 (2009).
- [15] Suffczynski, P., Crone, N.E. & Franaszczuk, P.J. Afferent inputs to cortical fast-spiking interneurons organize pyramidal cell network oscillations at high-gamma frequencies (60–200 Hz). *J. Neurophysiol.* 112, 3001–3011 (2014).
- [16] Canolty, R.T. & Knight, R.T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.* 14, 506–515 (2010).
- [17] Jacobs, J., Kahana, M.J., Ekstrom, A.D. & Fried, I. Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *J. Neurosci.* 27, 3839–3844 (2007).
- [18] Axmacher, N. et al. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 3228–3233 (2010).
- [19] Canolty, R.T. et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313, 1626–1628 (2006).

- [20] Cohen, M.X., Elger, C.E. & Fell, J. Oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the human medial frontal cortex during decision making. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 390–402 (2009).
- [21] Voytek, B. et al. Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 191 (2010).
- [22] Yanagisawa, T. et al. Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J. Neurosci.* 32, 15467–15475 (2012).
- [23] Miller, K.J. et al. Human motor cortical activity is selectively phase-entrained on underlying rhythms. *PLoS Comput. Biol.* 8, e1002655 (2012).
- [24] Purzner, J. et al. Involvement of the basal ganglia and cerebellar motor pathways in the preparation of self-initiated and externally triggered movements in humans. *J. Neurosci.* 27, 6029–6036 (2007).
- [25] Kühn, A.A. et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 127, 735–746 (2004).
- [26] Williams, D. et al. The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 21, 249–258 (2005).
- [27] Temel, Y. et al. Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance. *Exp. Brain Res.* 169, 389–399 (2006).
- [28] López-Azcárate, J. et al. Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 30, 6667–6677 (2010).
- [29] Özkurt, T.E. et al. High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 229, 324–331 (2011).
- [30] Eusebio, A. et al. Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 209, 125–130 (2008).
- [31] Crone, N.E. et al. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain* 121, 2271–2299 (1998).
- [32] Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B. & Lesser, R.P. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121, 2301–2315 (1998).
- [33] Lakatos, P., Karmos, G., Mehta, A.D., Ulbert, I. & Schroeder, C.E. Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science* 320, 110–113 (2008).

- [34] Tort, A.B. et al. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 20517–20522 (2008).
- [35] Tort, A.B., Komorowski, R.W., Manns, J.R., Kopell, N.J. & Eichenbaum, H. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 20942–20947 (2009).
- [36] Moran, A., Bergman, H., Israel, Z. & Bar-Gad, I. Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain* 131, 3395–3409 (2008).
- [37] Pogosyan, A. et al. Parkinsonian impairment correlates with spatially extensive subthalamic oscillatory synchronization. *Neuroscience* 171, 245–257 (2010).
- [38] Crowell, A.L. et al. Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study. *Brain* 135, 615–630 (2012).
- [39] Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M. & Deisseroth, K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354–359 (2009).
- [40] 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).
- [41] Vitek, J.L., Zhang, J., Hashimoto, T., Russo, G.S. & Baker, K.B. External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulates neuronal activity throughout the basal ganglia thalamic network. *Exp. Neurol.* 233, 581–586 (2012).
- [42] Dejean, C., Hyland, B. & Arbuthnott, G. Cortical effects of subthalamic stimulation correlate with behavioral recovery from dopamine antagonist induced akinesia. *Cereb. Cortex* 19, 1055–1063 (2009).
- [43] Kuriakose, R. et al. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson’s disease. *Cereb. Cortex* 20, 1926–1936 (2010).
- [44] Li, Q. et al. Therapeutic deep brain stimulation in parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* 76, 1030–1041 (2012).
- [45] Voytek, B. & Gazzaley, A. Stimulating the aging brain. *Ann. Neurol.* 73, 1–3 (2013).
- [46] Follett, K.A. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 2077–2091 (2010).
- [47] Little, S. et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 74, 449–457 (2013).

[48] Rosin, B. et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 72, 370–384 (2011).

[49] Koop, M.M., Andrzejewski, A., Hill, B.C., Heit, G. & Bronte-Stewart, H.M. Improvement in a quantitative measure of bradykinesia after microelectrode recording in patients with Parkinson's disease during deep brain stimulation surgery. *Mov. Disord.* 21, 673–678 (2006).