

抑制在基底神经节中产生和控制帕金森病振荡中的作用

The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the basal ganglia

Arvind Kumar^{1,2}, Stefano Cardanobile^{1,3}, Stefan Rotter^{1,3} and Ad Aertsen^{1,2*}

¹ *Bernstein Center Freiburg, University of Freiburg, Germany*

² *Department of Neurobiology and Biophysics, University of Freiburg, Germany*

³ *Computational Neuroscience, University of Freiburg, Germany*

(translated by zang jie)

摘要: 帕金森病 (PD) 中的运动障碍通常与基底神经节中神经元活动的缓慢振荡和同步性增加有关。然而，人们对这种动态网络功能障碍背后的神经机制知之甚少。在这里，我们表明从纹状体到苍白球外部 (GPe) 的抑制输入强度是控制基底神经节振荡的关键参数。具体来说，在 PD 中观察到的纹状体活动的增加足以释放基底神经节的振荡。这一发现使我们能够对不同的现象提出统一的解释：基底神经节的健康状态没有振荡，多巴胺耗尽状态的振荡和深部脑刺激 (DBS) 下的振荡淬灭。这些新颖的见解帮助我们更好地理解和优化 DBS 协议的功能。此外，研究投射到间接通路的纹状体神经元活动瞬时增加下的模型行为，我们能够解释 PD 患者的运动障碍和 DBS 植入患者的反应抑制降低。

关键词: 基底神经节，帕金森病，振荡，深部脑刺激，尖峰神经网络

1、介绍

帕金森病 (PD) 是一种突出的脑部疾病,其特征是由基底神经节 (BG) 中的多巴胺耗竭引起的一系列运动和认知功能障碍。PD 的一个显著特征是在丘脑下苍白 (STN-GPe) 网络中存在局部场电位的异常振荡 (12-30 Hz, β 波段)

(Brown 和 Williams, 2005 年; Hammond 等人, 2007 年); Eusebio 等人, 2008 年)。这些振荡与运动启动和执行缺陷、静息状态震颤和其他相关症状有因果关系 (Tass 等, 2010)。虽然已经就 STN-GPe 振荡的存在及其与行为病理学的相关性达成共识,但是,这些振荡背后的机制仍存在争议。尽管如此,STN 的高频深部脑刺激 (DBS) 可有效缓解与 PD 相关的运动减退障碍,这是一个经验事实 (Benabid, 2003 年; Coffey, 2009 年)。然而,尽管 DBS 作为一种治疗方案取得了成功,在其他脑部疾病中也是如此 (Krack 等, 2010),但它抑制 PD 中 β 波段振荡的机制仍然知之甚少 (Benabid, 2003; McIntyre 等, 2004; Kringelbach 等, 2007; Nambu, 2008)。

在这里,我们对正常状态下没有振荡、在多巴胺耗尽状态下出现振荡以及 DBS 在抑制 PD 中这些振荡方面的功效提出了统一的解释。使用 STN-GPe 循环的生物学上逼真的大规模尖峰神经网络模型,我们展示了 GPe 神经元的抑制输入强度如何控制其振荡活动。之前已经使用基于抽象放电率的基底神经节模型提出了类似的建议 (Gillies 等, 2002; van Albada 和 Robinson, 2009; van Albada 等, 2009)。我们想强调的是,我们的解释并不依赖于两个群体之间增强的突触耦合的普遍假设 (Magill 等, 2001)。然而,STN 和 GPe 之间增加的功能耦合可能是这些网络中活动改变的原因和结果。在这里,我们探索了在 STN-GPe 网络中获得振荡活动的可能性,而无需明确扩大两个神经元群之间的突触耦合。具体而言,我们表明,如在 PD 中多巴胺耗尽的纹状体中观察到的那样,对上游脑区 GPe 神经元的抑制增加会释放振荡。相比之下,对 STN 神经元的抑制增加会抑制它们。这种对基底神经节功能和功能障碍的新见解也提供了对 DBS 功能的新理解,在这里被用来建议创新和更有效的 DBS 协议。

2、材料和方法

GPe 和 STN 的大规模尖峰网络模型

我们模拟了一个由 3,000 个神经元组成的网络,其中 1,000 个兴奋性神经元分配给 STN 群体,其余 2,000 个抑制性神经元分配给 GPe 群体。神经元被实现为泄漏积分和发射 (LIF) 神经元。神经元的被动属性是从分布中提取的,以将异质性引入网络 (参见表 1 和表 2)。GPe 群体中的神经元接收来自 STN 的兴奋性突触输入 (连接概率 5%; Kita 和 Kitai, 1991) 和来自其他 GPe 神

经元的抑制性突触输入（连接概率 2%；Kita 和 Kitai, 1994；Sadek 等, 2007）。STN 神经元接收来自 GPe 的抑制性连接（连接概率 5%；Bevan 等人, 1997；Baufreton 等人, 2009；参见表 1 和 2）。已发表的文献表明 STN 内只有很少的循环兴奋性连接（Hammond 和 Yelnik, 1983 年；Sato 等人, 2000 年），因此，在我们的模型中，STN 接收来自其他 STN 神经元的兴奋性突触输入，连接概率为 2%。突触输入被建模为瞬态电导变化，使用指数函数。突触权重在表 2 中提供。请注意，模型的结果并不严格依赖于突触强度和其他网络参数的确切值。

表 1|网络模型的表格描述。

NEURAL POPULATIONS			
Sub-thalamic nucleus (STN)	N_{STN}	Leaky IaF neurons (excitatory)	
Globus pallidus (GPe)	N_{GPe}	Leaky IaF neurons (inhibitory)	
CONNECTIVITY			
Name	Source	Target	Pattern
GPe-GPe	GPe	GPe	Random convergent; connection probability $C_{GPe \rightarrow GPe}$, weight $J_{GPe-GPe}$, delay d_{intra}
GPe-STN	GPe	STN	Random convergent; connection probability $C_{GPe \rightarrow STN}$, weight $J_{GPe-STN}$, delay d_{inter}
STN-STN	STN	STN	Random convergent; connection probability $C_{STN \rightarrow STN}$, weight $J_{STN-STN}$, delay d_{intra}
STN-GPe	STN	GPe	Random convergent; connection probability $C_{STN \rightarrow GPe}$, weight $J_{STN-GPe}$, delay d_{inter}
NEURON MODEL			
Name	IaF neuron		
Type	Leaky integrate-and-fire		
Subthreshold dynamics	if $(t > t^* + \tau_{ref}) \tau_m dV/dt = -V + I(t)/C_m$ else $V(t) = V_{reset}$		
Spiking	If $V(t) \geq \Theta$ 1. set $t^* = t$ 2. emit spike with time stamp t^* and set $V(t) = V_{reset}$		
SYNAPSE MODEL			
Type	Conductance bases synapse		
Synaptic current	$I_{syn}(t) = G_{syn}(t)(V_m(t) - E_{syn})$ $V_m(t)$ is membrane potential and E_{syn} is the reversal potential of the synapse		
Synaptic conductance dynamics	$G_{syn}(t) = J \frac{t}{\tau_{syn}} e^{-\frac{t}{\tau_{syn}}}$ for $t \geq 0$ where t is the time of spike and τ_{syn} is synaptic time constant		
BACKGROUND INPUT			
Type	Target	Connection	Description
Poisson generator	N_{STN}	Excitatory	Independent for each neuron, rate ν_{STN} , weight J
Poisson generator	N_{GPe}	Excitatory	Independent for each neuron, rate ν_{GPe} , weight J
STRIATUM INPUT			
Type	Target	Connection	Description
Poisson generator	N_{GPe}	Inhibitory	Independent for each neuron, rate ν_{Str} , weight $J_{Str \rightarrow GPe}$
DBS INPUT			
DBS type	Target	Figure	Description
Poisson type inhibition of STN	N_{STN}	Figures 2E-H	Independent inhibitory input for each STN neuron, rate ν_{DBS}
STN lesion	N_{STN}	Figure 5A-E	Permanent silencing of a fraction of STN neurons
Periodic blanking of axons in STN	N_{STN}	Figure 5F-J	Periodic blanking of the incoming axons in the STN with a frequency f_{stim}
Periodic inhibition of STN	N_{STN}	Figure 5K-O	Periodic inhibitory input to the STN neurons with a frequency f_{stim}
MEASUREMENTS			

STN 中的所有神经元都接收来自皮层的外部兴奋性输入，建模为不相关的泊松尖峰序列。类似地，所有 GPe 神经元都接收不相关的泊松尖峰序列作为输入，以便在 GPe 中实现观察到的基线放电率。丘脑可能是其中一些兴奋性联系的来源。这种输入和突触强度经过调整以获得在健康动物中观察到的 STN (~15 Hz) 和 GPe (~45 Hz; Bergman 等人, 1994 年; Raz 等人, 2000 年) 的真实基线发射率。据报道，STN 和 GPe 神经元在体外充当起搏器，即这些神经元在没有任何外部输入的情况下以近乎周期性的方式突增（Surmeier 等, 2005）。

然而，在健康状态下，在体内，STN 和 GPe 神经元的尖峰不是周期性的（Raz 等，2000），表明起搏器行为被皮质输入覆盖。体内 STN 和 GPe 神经元的这种非周期性尖峰行为通过将这些神经元建模为受泊松型外部输入刺激的整合和激发神经元而被很好地捕捉到。

表 2|仿真参数。

Name	Value	Description
POPULATIONS		
N_{stn}	1,000	Size of STN population
N_{GPe}	2,000	Size of GPe population
CONNECTIVITY		
$C_{GPe \rightarrow GPe}$	0.05	Connection probability from GPe to GPe (Kita and Kitai, 1994; Sadek et al., 2007)
$C_{GPe \rightarrow STN}$	0.02	Connection probability from GPe to STN (Parent and Hazrati, 1995; Bevan et al., 1997; Baufreton et al., 2009)
$C_{STN \rightarrow STN}$	0.02	Connection probability from STN to STN (Hammond and Yelnik, 1983; Sato et al., 2000)
$C_{STN \rightarrow GPe}$	0.05	Connection probability from STN to GPe (Kita and Kitai, 1991)
NEURON MODEL		
g_{leak}	15 nS	Membrane leak conductance
C_m	300 pF	Membrane capacitance
τ_m	20 ms	Resting membrane time constant
Θ	-54 ± 5 mV (uniformly distributed)	Fixed firing threshold
V_0	-70 mV	Resting potential
V_{reset}	V_0	Reset potential
τ_{ref}	2 ms	Absolute refractory period
SYNAPSE MODEL		
τ_{exc}	1.0 ms	Rise time of excitatory conductance
τ_{inh}	10 ms	Rise time of inhibitory conductance
E_{exc}	0 mV	Reversal potential of excitatory synapses
E_{inh}	-80 mV	Reversal potential of inhibitory synapses
$J_{STN-STN}$	1.3 mV	At a holding potential of -70 mV
$J_{STN-GPe}$	1.3 mV	At a holding potential of -70 mV
$J_{GPe-GPe}$	-0.45 mV	At a holding potential of -55 mV
$J_{GPe-STN}$	-0.7 mV	At a holding potential of -55 mV
SYNAPTIC DELAYS		
d_{intra}	2 ms	delay for GPe to GPe (inhibitory) and STN to STN (excitatory) synapses
d_{inter}	5 ms	delay for GPe to STN (inhibitory; Fujimoto and Kita, 1993) and STN to GPe (excitatory; Kita et al., 2005) synapses
INPUT		
ν_{STN}	1500–3250 Hz	Total rate of external Poisson type excitatory input to the STN
ν_{GPe}	2000–3250 Hz	Total rate of external Poisson type excitatory input to the GPe
ν_{str}	0–60 Hz	Firing rate of individual striatal neurons. Each GPe neuron received input from 500 striatum neurons
ν_{DBS}	0–60 Hz	Rate of Poisson type inhibition to the STN. Each STN neuron received only one Poisson input for this purpose

为了获得具有略微不同的持续活动状态（对应于健康状态）的网络，如图 2 所示，我们模拟了具有不同外部输入组合（ ν_{STN} 和 ν_{GPe} ；参见表 2）的 STN-GPe 网络。类似地，为了获得与 PD 状态对应的不同同步程度的网络活动，

如图 5 所示，我们模拟了具有 v STN、 v GPe 和 v Str 不同组合的 STN-GPe 网络（参见表 2）。

尖峰网络模型的详细信息以表格形式提供（参见表 1 和表 2），以方便再现模拟结果。

非周期性刺激方案

对于非周期性刺激，我们首先选择了脉冲传输之间的最小间隔 t 。在每个脉冲之后，我们从可能的值 $\{1, 2, \dots, n\}$ 中选择一个均匀分布的随机整数 γ 并设置下一个脉冲在 γt 之后传送。 t 和 n 都应该选择得足够小，以便有足够多的短间隔发生以抑制振荡 (HFS)，同时避免可能导致夹带 (LFS) 的大间隔。在这里，我们选择 $n=3$ ，并在 5 到 15 ms 之间系统地改变 precision。

GPe 的瞬态刺激

纹状体中表达 D2 型多巴胺受体的神经元投射到 GPe，并被认为代表了任务的抑制 (NoGo 行为；Frank 和 O'Reilly, 2006；Kravitz 等, 2010)。为了了解与来自纹状体的 GPe 的瞬态 NoGo 任务相关的抑制输入的影响，我们将泊松类型的抑制输入注入到一些 GPe 神经元中，持续 20 毫秒。受刺激的 GPe 神经元的分数和抑制强度是有系统地变化的。

网络活动分析

我们使用以下描述符来量化网络活动状态：

平均触发率

单个神经元的放电率被估计为整个模拟期间的平均尖峰计数，不包括初始网络瞬态的前 500 毫秒。然后通过平均网络中所有神经元的激发率获得平均网络激发率。在这里，我们区分周期过程和点过程的速率单位。对于周期性过程，我们使用标准单位“赫兹”（缩写为 Hz），而对于点过程，我们使用单位“贝克勒尔”（缩写为 Bq）。

同步索引

网络中的种群同步性由种群峰值计数的 Fano Factor (FF) 估计 (Kumar et al., 2008)

$$FF[\text{pop}] = \text{Var}[\text{pop}] / E[\text{pop}]. \quad (1)$$

其中 $E[\text{pop}]$ 和 $\text{Var}[\text{pop}]$ 分别表示神经群体尖峰计数的均值和方差。为了获得对种群活动的可靠估计，我们记录了网络中所有神经元的尖峰序列并将它们

的累积活动分箱（分箱宽度 = 5 ms）。独立泊松过程的种群产生 $FF[\text{pop}] = 1$ ，而种群活动的正相关导致 $\text{Var}[\text{pop}]$ 增加，因此， $FF[\text{pop}]$ 增加。

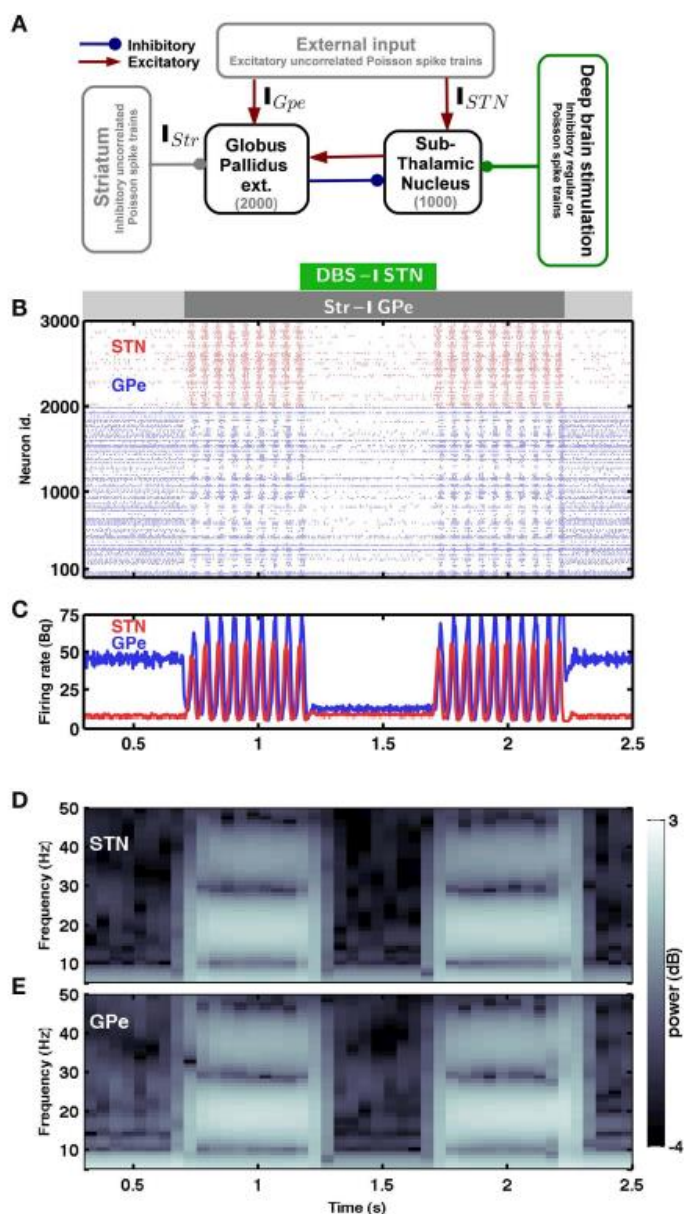


图 1|丘脑下核-苍白球网络中的尖峰活动。(A)STN-GPe 尖峰神经网络模型的方案。(B)STN (红色) 和 GPe (蓝色) 神经元尖峰活动的光栅图。纹状体对 GPe 的抑制强度由浅灰色 (弱) 和深灰色 (强) 水平条表示。绿色水平条表示 STN 的泊松型抑制刺激。(C)STN (红色) 和 GPe (蓝色) 网络的时间分辨群体发射率。(D,E)STN(D)和 GPe(E)种群活动的频谱图。在对 GPe 存在弱纹状体抑制的情况下，网络表现出异步和非周期性活动 (Hauptmann 等, 2009)。纹状体对 GPe (深灰色水平条) 的抑制增加导致 STN-GPe 网络中的同步和 β 波段振荡。这种振荡可以通过抑制具有泊松类型输入 (绿色水平条) 的 STN 网络来消除。一旦 STN 的抑制性刺激被关闭，振荡就会再次出现。

震荡指数

为了估计振荡的强度，我们使用了这样一个事实，即振荡会在种群活动的功率谱密度中引入峰值。因此，我们估计了种群活动的频谱 ($S(f)_{\text{pop}}$)。STN-GPe 网络中的振荡通常仅限于窄频带 (15 - 25 Hz; 图 1C)。因此，我们将振荡指数定义为该频段的相对功率

$$\text{OI}[\text{pop}] = \frac{\int_{15}^{25} S(f)_{\text{pop}} df}{\int_0^{F_s/2} S(f)_{\text{pop}} df} \quad (2)$$

其中 F_s 是指采样频率。为了估计频谱 S_{pop} ，我们使用 $F_s = 1 \text{ kHz}$ 。当网络剧烈振荡时，大部分功率都包含在 15-25 Hz 频带内 (图 2C)，因此，OI 接近于 1。

仿真和数据分析工具

所有的网络模拟都是用 python1 编写的，使用 PyNN2 作为模拟环境 NEST3 的接口。

3、结果

了解基底神经节系统中出现振荡的第一个线索来自 STN-GPe 网络的架构 (图 1A)。STN-GPe 网络是一个稀疏连接的循环网络，STN 由兴奋性神经元组成，而 GPe 则由抑制性神经元组成。此外，两个神经群体分别通过抑制性和兴奋性突触相互耦合。先前关于相互耦合的兴奋性抑制网络的理论工作表明，强烈的反复抑制可以诱导“快速”振荡，这是由抑制性群体的延迟反馈引起的 (Brunel 和 Wang, 2003)，或者，“缓慢”振荡，这还需要抑制性神经元的抑制输入 (Terman 等人, 2002 年; Holgado 等人, 2010 年)。在后一种情况下，振荡频率由有效膜时间常数和突触延迟的相互作用决定，产生的频率通常在 β 范围内。

迄今为止，理论和计算工作都集中在增加 STN 和 GPe 之间相互耦合的功效以解释基底神经节中 PD 相关振荡的作用。然而，在 PD 中，只有间接和微弱的证据表明来自 GPe 神经元的增强投射 (Magill 等, 2001; Shen 和 Johnson, 2005)。此外，循环网络中的振荡可能是耦合改变的原因和结果。相比之下，最近的实验数据表明，事实上，对 GPe 的纹状体抑制输入增加 (Mallet 等人, 2006 年; Liang 等人, 2008 年)，这可能是由于纹状体中增强的谷氨酸能突触 (Smith 等人, 2008 年)。, 2009)，在 PD 中出现多巴胺耗尽状态，或由于对纹状体的皮质输入增加 (Tseng et al., 2001)。此外，在多巴胺耗尽状态下，纹状体中的中等多刺神经元更易兴奋 (Tseng et al., 2001)，并且由于胆碱能神经元的放电率

增加 (Raz et al., 2001), 反复抑制减弱。1996); 这两个发现为 PD 中纹状体活动增加提供了额外的间接证据。因此, 我们研究了在来自纹状体的抑制输入增加的影响下 STN-GPe 网络的动力学。具体来说, 我们探索了 STN-GPe 网络是否可以在不扩大两个神经元群之间的突触耦合的情况下表现出振荡的可能性。

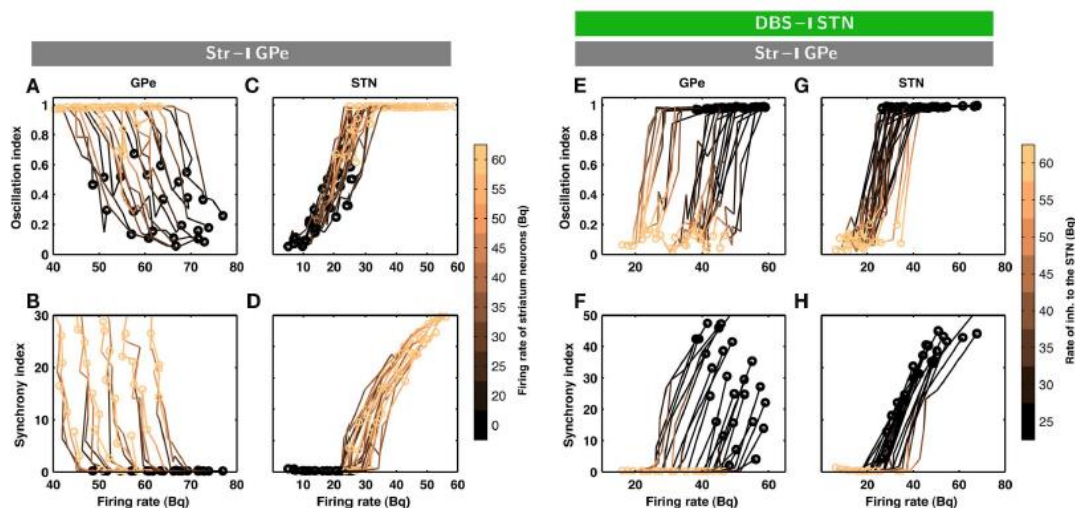


图 2|抑制引起的振荡释放的演变。每条轨迹对应一组不同的网络参数 (见表 2); 从暗色到亮色的变化表示 GPe 神经元的纹状体抑制增加。(A)GPe 网络中针对 GPe 的不同抑制输入水平的振荡指数 (参见材料和方法) 和激发率。请注意, 即使纹状体激发率的小幅增加也足以释放振荡。黑眼圈是指在没有纹状体抑制的情况下 STN-GPe 网络的状态。(B)同步指数 (参见材料和方法) 和 GPe 网络中不同级别的 GPe 抑制输入的发射率。(C)与 A 中的 STN 网络相同。(D)与 B 中的 STN 网络相同。观察到随着抑制输入的增加, STN-GPe 网络中的同步性和振荡都增加, 而 GPe 中的发射率降低而 STN 中的发射率增加。(E-H) 抑制引起的振荡猝灭的演变。每条轨迹对应一组不同的网络参数 (参见表 2); 从暗色到亮色的变化表示对 STN 神经元的泊松型抑制率增加。(E)GPe 网络中针对 STN 的不同抑制输入水平的振荡指数和发射率。黄色圆圈表示在没有纹状体抑制的情况下 STN-GPe 网络的状态。黑眼圈是指具有强烈纹状体抑制的 STN-GPe 网络状态。(F)GPe 网络中针对 STN 的不同抑制输入水平的同步指数和发射率。(G)与(E)中的 STN 网络相同。(H)与(F)中的 STN 网络相同。观察到发射率、同步性和振荡随着 STN-GPe 网络的两个子网络中抑制输入的增加而降低。

纹状体活动在基底神经节网络中释放振荡

基底神经节神经回路的最小解剖结构已经暗示突触输入在塑造网络振荡活动中的关键作用。具体来说, 如果抑制性群体的抑制性输入 (Str 到 GPe) 超过一定水平, 则振荡模式的强度应该增加。因为抑制性群体 (GPe) 的抑制增加会增加兴奋性群体 (STN) 的活性, 这会在耦合的兴奋性-抑制性网络中产生回响。同样, 兴奋性群体 (例如 Ctx 到 STN) 的兴奋性输入的增加也会引起振荡。

STN-GPe 尖峰网络模型的大规模数值模拟结果证实了我们从这些定性考虑中得出的预测（图 1B-E）。在 STN-GPe 网络中出现 vStr 振荡增加后立即出现（图 1B-E；由灰色水平条标记的区域）。我们测试了通过增加纹状体活动（v Str）对具有不同平均激发率和振荡的 STN-GPe 网络抑制 GPe 神经元的影响。事实上，v Str 的逐渐增加增强了此处研究的所有网络的 STN 和 GPe 神经元的振荡幅度（图 2A-D）。与实验数据一致，在所有网络中，振荡的增加分别与 STN 神经元激发率的增加和 GPe 神经元激发率的降低相关（Bergman 等人，1994 年；Raz 等人，2000 年）。最后，我们建议增加的纹状体放电率足以在基底神经节网络中释放振荡，因此，帕金森症状（我们模型中的振荡）与最近的实验结果完全一致（Kravitz 等人，2010），这表明选择性增加 D2 型纹状体神经元的放电率，特别是投射到 GPe，可以诱导小鼠的 PD 症状。

振荡机制

当纹状体活动增加抑制 GPe 神经元时，STN 神经元从抑制中释放，导致 STN 网络中的活动缓慢增加。源自 STN 的兴奋增加导致 GPe 活动在一定延迟后增加，其持续时间由轴突传递、突触转导和树突整合的组合决定。增加 GPe 活动最终能够停止 STN 发射，从而将系统重置为初始状态。因此，在这种机制中，STN 活动领先于 GPe 活动。

这种机制意味着振荡开始伴随着 GPe 神经元活动的减少。或者，对 STN 的强烈皮质兴奋性输入可能会增加 STN 神经元的放电率，从而启动上述振荡过程。

在 GPe 的纹状体增加或基底神经节网络的皮质输入增加的两种情况下，都会出现振荡，因为兴奋性群体 (STN) 中的活动在由 STN 神经元的膜时间常数控制的缓慢时间尺度上建立。总之，STN-GPe 网络中的振荡实际上是兴奋和抑制增加的交替混响，通过对 STN 神经元的兴奋性输入的有效增加来维持。从这个意义上说，它们类似于在整合和激发神经元网络中观察到的“缓慢”振荡（Brunel 和 Wang，2003 年）。

由于高纹状体输出导致 STN 发射率增加，因此可以推测这可能导致从 GPe 到 STN 的有效耦合增加，从而导致振荡。然而，根据布鲁内尔的理论（布鲁内尔，2000 年），这种增加可能导致快速和慢速振荡，也可能导致异步点火。此外，在没有 STN 到 GPe 反馈的情况下，GPe 到 STN 耦合的强度不会随着 STN 发射率在高纹状体输出状态下增加而增加（图 3）。事实上，高 STN 速率耦合强度降低，因此它不是振荡的潜在机制。

STN 和 GPe 网络内的相关性频谱

为了进一步表征 STN-GPe 网络在非振荡和振荡状态下的活动，我们计算了非振荡 ($OI = 0.15$) 和振荡中 STN 和 GPe 神经元对的互相关图的振荡指数 (OI_{cc}) 状态。在这两种状态下，GPe 神经元都表现出广泛的成对相关性分布（分别为 $PwCGPe = 0.27 \pm 0.17$ 和 0.39 ± 0.19 ；图 4A）。相比之下，STN 神经元的成对相关系数分布较窄，非振荡状态下的相关性小（ $PwCSTN = 0.12 \pm 0.08$ ），振荡状态下的成对相关性强（ $PwCSTN = 0.51 \pm 0.08$ ；图 4B）。在非振荡状态下，STN 和 GPe 种群中的互相关图在很大程度上是非振荡的（图 4C、D 蓝色迹线）。在振荡状态下，互相关图也是振荡的（图 4C、D 橙色迹线）。有趣的是，在 GPe 群体中，约 15% 的互相关图显示 $OI_{cc} \leq 0.5$ 。

在 PD 动物模型中，大部分 STN 神经元对显示振荡互相关图（Levy 等人，2002 年），而只有相对少量的 GPe 神经元对（16.7%）显示振荡互相关图（Heimer 等人，2002 年）。乍一看，我们的模型与这些实验数据不一致，因为我们预测 GPe 网络中有大量的振荡互相关图。然而，我们的模型与实验数据的直接比较是不可能的，因为 GPe 活动的振荡指数不可用。显然，振荡互相关图的数量取决于网络活动中振荡的强度。此外，相关出版物没有提供关于互相关强度及其振荡指数的定量数字，这使得直接比较变得困难。

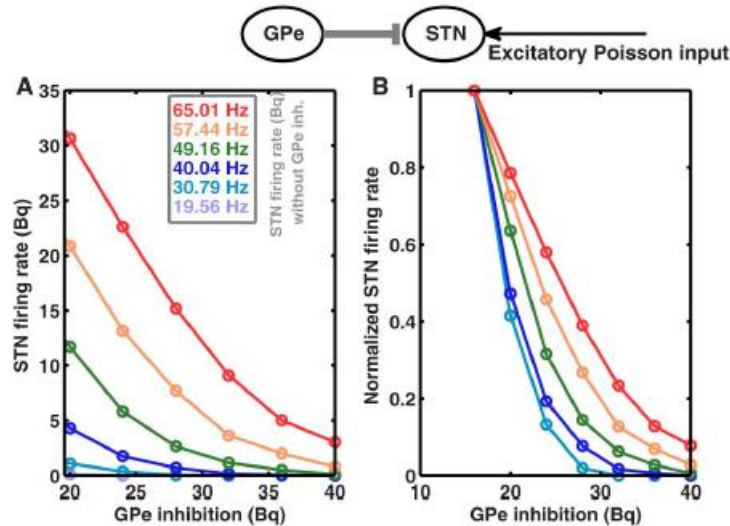


图 3|GPetoSTN 耦合在高纹状体输出状态下没有增加。由单个抑制性突触耦合的单个 GPe 和 STN 神经元的顶部示意图。(A)STN 神经元的放电率作为 GPe 抑制的函数，对于 STN 中的不同基线放电率。通过增加输入泊松尖峰序列的速率，STN 基线发射速率被调整为不同的值。类似地，GPe 尖峰序列被建模为齐次泊松过程。(B)与(A)相同，但标准化为每个 STN 基线发射速率的最大发射速率，以显示 STN 活性的相对降低作为增加 GPe 抑制的函数。

基底神经节网络中振荡的抑制 根据这里提出的网络模型，有不同的方法可以有效地干扰振荡模式。特别是，减少对 STN 神经元的兴奋性输入就足以有效地抑制振荡，因为 STN 神经元活动的增加是振荡的主要原因。为了测试这种一般机制，我们为模型中的所有 STN 神经元提供了额外的抑制性突触输入。事实上，即使是对 STN 神经元微弱的不相关抑制输入也足以抑制振荡（图 1B-E；绿色横条覆盖的区域）。增加对 STN 神经元的额外抑制输入的速率逐渐减弱 STN 和 GPe 神经元的振荡（图 2E-H）。无论振荡的强度如何，这种机制都会在此处研究的所有不同网络中的振荡中淬灭。然而，请注意，尽管这种类型的干扰在减少网络振荡方面有效，但它未能恢复 GPe 神经元放电的健康状态（图 1B-C 和 E-H2）。我们还测试了是否有必要为所有 STN 神经元提供外部抑制输入。对于不同的 STN-GPe 网络，我们系统地增加了接受额外抑制的 STN 神经元的派系。对于某些网络，它足以抑制约 50% 的 STN 神经元（图 6A）以获得 $OI \leq 0.4$ 。平均而言，在 50 Bq 的刺激频率下，需要抑制约 75% 的神经元来抑制振荡（ $OI \leq 0.3$ ；图 6A，黑色迹线）。对于较高的泊松型刺激率，可以减少要刺激的 STN 神经元的比例（图 2D、E）。以前，平均频率为 130 Hz 的伽马分布刺激脉冲已被用于刺激 STN。然而，这种刺激未能缓解运动迟缓的症状（Dorval 等，2010）。从已发表的文献中不清楚非周期性 DBS 是否减少或抑制了振荡（Dorval 等，2010）。我们的模型不够详细，无法重现在运动迟缓期间观察到的特定发射模式。在这里，我们关注 β 振荡，根据我们的模型，它可以在低至 50 Bq 的刺激频率下通过泊松型刺激淬灭。

STN 损伤对振荡的影响

PD 运动症状的最早手术治疗之一是损伤 STN（Dorval 等，2010）。令人惊讶的是，最近有报道称，在 PD 小鼠模型中，通过光遗传学方法选择性沉默一部分 STN 神经元并不足以抑制振荡活动和运动功能障碍（Gradinaru 等，2009）。有趣的是，Gradinaru 等人。(2009) 发现 eNpHR 病毒对约 95% 的 STN 神经元有效，光刺激使 STN 神经元的放电率降低了约 80%。如果我们假设所有 95% 的 eNpHR 感染神经元都有相同的下降，那么 STN 中的总体发射率将是初始发射率的 25%。这表明约 75% 的 STN 神经活动的沉默不足以抑制振荡。为了找出需要刺激多少 STN 神经元来抑制振荡（ $OI \leq 0.3$ ），我们研究了沉默 STN 中随机选择的一小部分神经元如何影响我们模型中的振荡。

通过系统地增加沉默神经元的比例，我们发现在振荡幅度降低到足够小的值（ $OI \leq 0.5$ ；图 5A-D）之前， $> 40\%$ 的 STN 神经元必须完全沉默。沉默足够多的 STN 神经元会减少对 GPe 的兴奋性输入，以至于 GPe 的激发模式仍然主要由纹状体（非振荡）输入主导，因此保持非振荡。相比之下，当只有一小

部分 STN 神经元被沉默时，GPe 神经元仍然接收到足够的兴奋性输入来维持振荡。目前尚不清楚什么水平的振荡指数与没有帕金森症状相容。如果需要非常低的振荡指数，那么 75% 的神经元的沉默将不足以抑制帕金森症状，从而解释了实验结果（Gradinaru 等，2009）。

DBS 功能的最小神经元机制

在过去的二十年中，DBS 已发展成为缓解某些患者 PD 症状的有效临床方法。然而，尽管 DBS 在 PD 和其他几种神经系统疾病中取得了惊人的成功（Benabid, 2003; Kringelbach 等, 2007），但 DBS 功能背后的生物物理和神经元机制仍然知之甚少（Benabid, 2003; McIntyre 等人, 2004 年; Kringelbach 等人, 2007 年; Nambu, 2008 年）。此外，众所周知，虽然 STN 的周期性高频刺激 (HFS) 可有效治疗 PD 症状，但周期性低频刺激 (LFS) 甚至可能加重运动障碍（Eusebio 等人, 2008）。

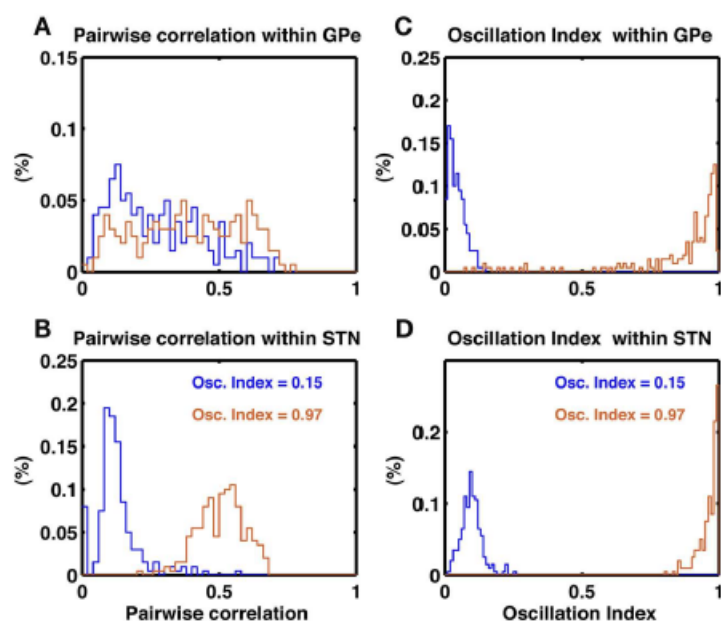


图 4|STN 和 GPe 群体中的成对相关性。(A)在非振荡（蓝色轨迹）和振荡状态（棕色轨迹）中从 100 对独特的 GPe 神经元估计的成对相关直方图。(B)与 (A) 相同，但对于 1000 对独特的 STN 神经元。与 GPe 相比，振荡在 STN 中引起更强的同步（相关性）。(C)GPe 神经元对互相关图的振荡指数。在非振荡状态下，Oicorr 很小（蓝色轨迹）。尽管存在全局振荡，但在振荡状态下，一些神经元对在其互相关图中不显示振荡（棕色轨迹）。(D)与 (C) 相同。与 GPe 网络不同，STN 更多的神经元对在它们的互相关图中显示出振荡（棕色轨迹）。

定期 DBS

为了解周期性刺激有效或无效的神经机制，值得将其视为具有负反馈、表现出周期性活动的抽象动力系统（Bender 和 Orszag, 1999）。在这样的系统中，频率与系统共振频率近似匹配的周期性输入可以将其引入新的振荡模式，可能会增加振荡幅度。相反，如果输入频率远高于谐振频率，则系统将不会被夹带，并且将表现为受周期性输入的时间平均影响。

为了测试这个想法，我们在 STN-GPe 网络的大规模尖峰网络模拟中实施了两种不同的周期性刺激方法。

STN 兴奋性输入的周期性消隐

在这里，我们定期打开和关闭 STN 神经元的兴奋性传入。这相当于轴突重复电刺激进入 STN 的场景，由于适应效应导致这些轴突中的尖峰停止。系统地改变这种周期性消隐的频率以研究其抑制振荡的功效（图 5F-J）。我们发现，这种刺激方案仅能有效抑制刺激频率大于 100 Hz 的振荡（图 5J），这在光栅图（图 5I）和 STN-GPe 的宽带频谱中都很明显网络活动（图 5I）。有趣的是，STN 输入的低频消隐在 STN-GPe 网络活动中产生了刺激频率的谐波，类似于 Deger 等人最近的观察结果。（2010）。低频刺激下谐波的出现可以解释为什么低频 DBS 在许多情况下会损害 PD 患者的运动（Eusebio 等，2008）。最后，即使高达 60% 的 STN 神经元的输入在高频下定期静音，也可以抑制振荡（图 6B）。

STN 神经元的周期性抑制性突触输入

在 DBS 的这个假设实现中，我们以周期性方式向 STN 神经元提供了额外的抑制性突触输入。我们系统地改变了这些输入的频率，以研究其抑制振荡的效果（图 5K-O）。我们还发现，使用该协议，刺激抑制振荡的效果随着刺激频率的增加而增加（图 5O）。然而，与之前的协议不同，它在低频刺激期间没有产生任何谐波（图 5N）。

我们的大规模网络模拟进一步表明，这两种协议在精细频谱组成方面存在差异：虽然周期性消隐引起低频刺激的谐波，但周期性抑制输入增加了更宽频率范围内的功率（比较图 5I、N）。因此，刺激期间 LFP 的测量可用于揭示当前的周期性刺激协议是如何工作的。

用非周期性刺激淬灭振荡 长时间的高频周期性刺激可诱导突触可塑性（Malenka 和 Bear, 2004），这可能会削弱 DBS 在 PD 患者中的疗效。然而，

如上所述，在持续的、周期性的低频刺激下，系统变得随刺激频率而变。因此，我们测试了非周期性刺激是否也可以抑制振荡。

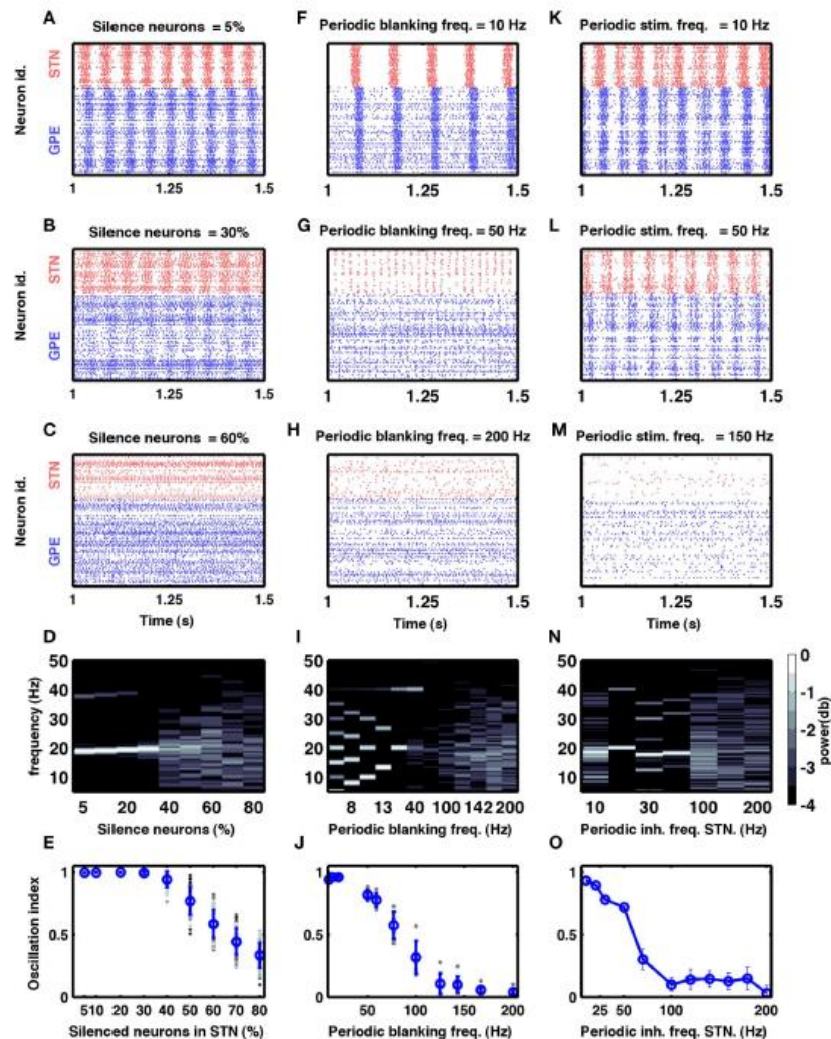


图 5|DBS 的型号。(A-E) 沉默一部分 STN 神经元对 STN-GPe 网络振荡的影响。(A-C) 当一部分 STN 神经元被沉默时，尖峰活动的三个例子，如各自的图上方所示。(D) 作为沉默 STN 神经元分数的函数的 STN 种群活动的频谱。(E) 在 STN 中测量的振荡指数作为 STN 神经元沉默分数的函数。此处和 (J) 中，蓝点和竖线分别代表平均值和 SD，而不同的灰点表示具有不同网络参数的单个模拟（见表 2）。请注意，只有超过 60% 的所有神经元沉默，振荡指数才会降低。然而，即使有 70% 的神经元沉默，一些网络仍然表现出振荡。(F-J) STN 神经元兴奋性传入的周期性消隐对 STN-GPe 网络振荡的影响。(F-H) 当 STN 神经元的传入在相应图上方指示的频率下被消隐时，尖峰活动的三个例子。(I) 作为 STN 神经元兴奋性输入被消隐的函数的 STN 种群活动的频谱。(J) STN 中的振荡指数，作为 STN 神经元兴奋性输入的周期性消隐频率的函数。观察到只有高于 100Hz 的消隐频率才能有效减少网络振荡。(K-O) 周期性抑制 STN 神经元的兴奋性传入对 STN-GPe 网络振荡的影响。(K-M) 当周期性抑制性尖峰活动以各自图上方指示的频率注入 STN 神经元时，STN 神经元的尖峰

活动的三个例子。(N)作为 STN 神经元周期性抑制输入频率的函数的 STN 种群活动的频谱。

(O)STN 中的振荡指数，作为 STN 神经元周期性抑制刺激频率的函数。

例如，我们以随机脉冲间隔的 10 ms 宽消隐脉冲的形式提供非周期性刺激，最大间隔有上限。我们选择这个特定的实现是因为它只是对现有定期协议的微小修改，并且可以很容易地合并到当前可用的 DBS 系统中（参见材料和方法）。

有趣的是，这种类型的非周期性刺激在抑制振荡方面非常有效（图 7A）。事实上，在相同的平均脉搏率下，这种非周期性刺激比周期性刺激更有效。例如，100 Hz 的周期性消隐导致平均振荡指数 ≈ 0.3 ，而在相同平均速率下的非周期性消隐将振荡指数降低到 ≈ 0.1 （比较图 5J 和 7C）。

事实上，这种非周期性协议除了避免夹带 (LFS) 和不需要的可塑性 (HFS) 之外，还有另一个优势。以 100 Hz 或更高频率进行周期性刺激非常耗能。因此，最先进的 DBS 系统的电池寿命仅限于几年（Kringelbach 等，2007）。因此，除了更有效之外，我们提出的非周期性刺激还可以延长电池寿命，从而增加充电和维护间隔——这对于携带电池的患者来说显然是一个优势。

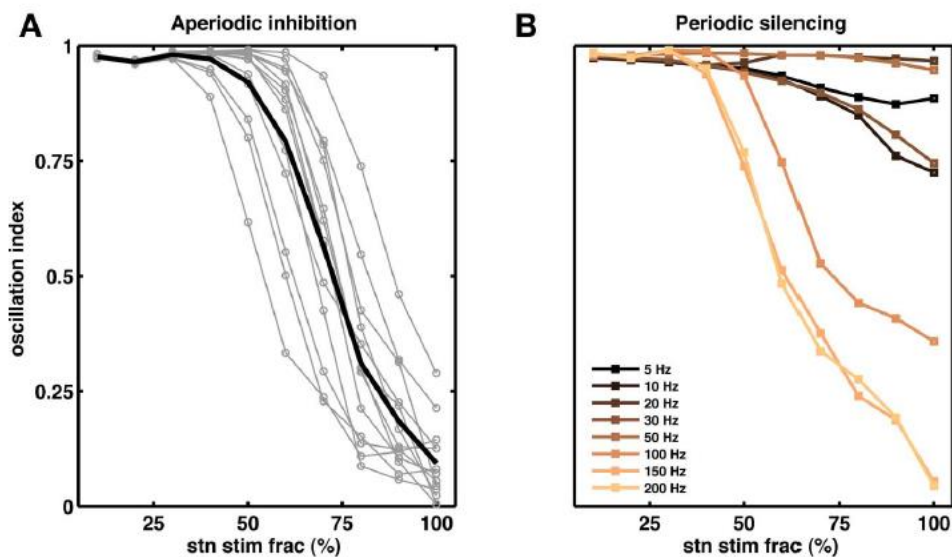


图 6|STN 神经元的部分刺激可以抑制振荡。(A)额外抑制输入对部分 STN 神经元的影响。每条灰线对应一个具有唯一参数集的网络。黑色轨迹是灰色轨迹的平均值。对于所有网络，我们注入了额外的泊松类型抑制输入（50Hz）。模拟结果表明，对于某些网络，即使抑制 50% 的 STN 神经元也足以减少振荡 ($OI \leq 0.3$)，然而，平均而言，应抑制 $\geq 70\%$ 的 STN 神经元以抑制振荡 ($OI \leq 0.3$)。(B) 兴奋性输入对一部分 STN 神经元的周期性沉默（图 5F-J）的影响。在高频 ($\geq 100\text{Hz}$) 下，即使是部分刺激 STN 神经元 ($\geq 50\%$) 也足以减少 STN-GPe 回路中的振荡。

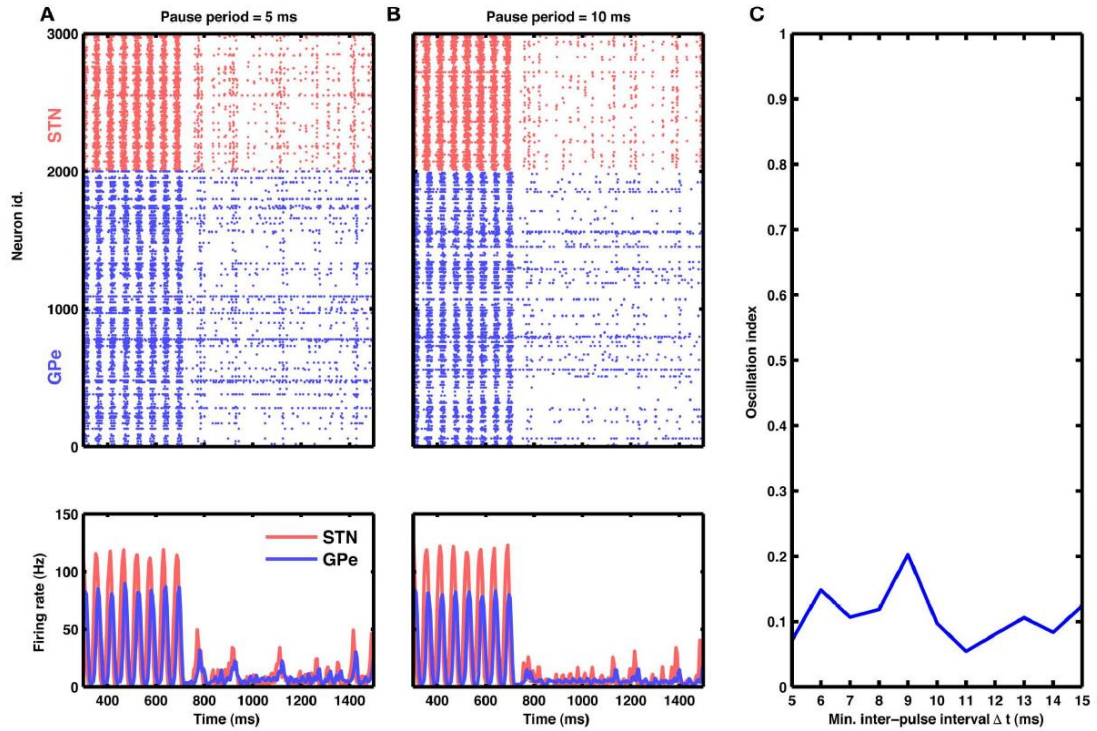


图 7 | 非周期性刺激方案。(A) STN-GPe 网络中 STN (红色) 和 GPe (蓝色) 神经元的尖峰活动 (顶部) 和种群活动 (底部) 光栅。在 750 毫秒时, STN 神经元的输入不定期消隐 10 毫秒。连续的脉冲间隔是从一组有限的可能值中随机选择的: 5、10 和 15 毫秒 (参见材料和方法)。(B) 与 (A) 相同, 但脉冲间隔将大小加倍 (可能的值: 10、20 和 30 毫秒)。(C) 作为最小脉冲间隔函数的振荡指数。观察到这种非周期性刺激在淬灭振荡方面至少与类似的周期性 HFS 一样有效。

STN 神经元兴奋性对振荡的影响

我们的模型表明振荡被释放, 因为对 GPe 神经元的抑制输入增加使 STN 神经元从抑制中释放出来, 反过来, STN 中增加的活动启动了振荡。因此, 原则上, 振荡也可以通过降低 STN 神经元的兴奋性来淬灭。对于这里使用的简单神经元模型, 可以通过改变尖峰阈值方便地操纵神经兴奋性, 但生物学上更现实的神经元模型提供了其他选项来修改兴奋性。事实上, 我们发现可以通过降低 STN 中的神经元兴奋性来有效地抑制振荡 (图 8)。

GPe 网络瞬态抑制的作用

我们的模型表明, 增加的纹状体输出可以诱导 STN-GPe 网络中的振荡。在正常状态下, 投射到 GPe 的纹状体神经元在经典 Go-NoGo 任务中的抑制任务期间被认为是活跃的 (Frank 和 O'Reilly, 2006)。这意味着即使在健康状态下, GPe 也可能从纹状体接收增加的抑制输入, 并且 GPe 抑制的这种瞬时增加可能

引发 STN-GPe 网络中的瞬时振荡。为了测试这种可能性，我们记录了 GPe 网络在受到短(20 毫秒)泊松型抑制输入刺激时的输出。我们改变了受刺激的 GPe 神经元数量和刺激激发率。当基线放电率高(~ 40 Bq)时，如在健康动物中观察到的那样，10% GPe 神经元的刺激足以诱导瞬态振荡(图 9A-C)。一般而言，GPe 响应的振荡强度随着输入强度和受刺激神经元的分数而增加。此外，当基线放电率低(~ 17 Bq)时，如在中多巴胺耗尽的动物中所观察到的，GPe 中抑制诱导的瞬态振荡需要刺激大量神经元(图 9D)。总之，我们建议：

1. 在健康患者中，NoGo 行为是由基底神经节输出的瞬态振荡介导的。
2. 随着 PD 的进展，基底神经节网络中出现自发振荡。来自 GPe 的这种持续抑制信号会损害运动开始。
3. DBS 处理消除了振荡。来自 GPe 的持续振荡信号被淬灭，运动开始可以恢复。
4. 然而，DBS 处理不能在 GPe 中恢复适当的点火率。因此，抑制引起的瞬态振荡更难启动，NoGo 行为受损。

综上所述，上述论点可以为帕金森患者的运动启动障碍和 DBS 植入患者的反应抑制降低提供推定的解释，反映为 NoGo 任务中停止信号反应时间的延长(van den Wildenberg 等，2006)。

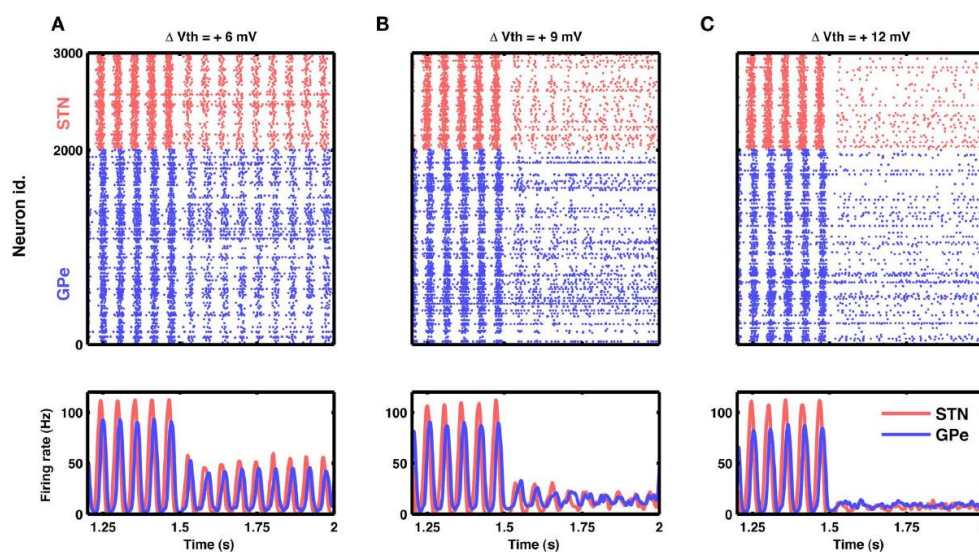


图 8|STN 神经元兴奋性的降低可以抑制振荡。(A)STN (红色) 和 GPe (蓝色) 中尖峰活动(顶部)和种群活动(底部)的栅格。在 1.5 秒时，STN 神经元的兴奋性通过将其尖峰阈值增加 6mV 来降低。这种兴奋性的小幅降低仅使 STN-GPe 振荡衰减了约 50%。(B)与(A)相同，但尖峰阈值增加了 9mV。在这里，振荡的衰减是相当大的，下降到大约 20%。(C)与(A)相同，但尖峰阈值增加了 12mV。现在振荡几乎被消除了，而 STN 和 GPe 都以低发射率保持活跃。

4、讨论

PD 中出现和抑制振荡的神经机制

我们从理论上证明，从上游大脑区域（例如纹状体）到 STN-GPe 网络的抑制性输入足以释放和抑制基底神经节中的振荡。

我们的模型预测，在 STN-GPe 网络中，GPe 抑制性输入的增加和 STN 兴奋性输入的增加都会在基底神经节网络中产生振荡。由于纹状体中表达 D2 的中等多刺神经元的放电率增加，GPe 的抑制输入增加。事实上，一些实验研究报告了纹状体放电率增加的直接（Liang 等人，2008 年；Mallet 等人，2008 年）或间接（Raz 等人，1996 年；Tseng 等人，2001 年）证据在 PD 动物模型中。这种纹状体放电率的增加可能是由纹状体中谷氨酸能突触的增强引起的（Smith 等，2009）。曾等人。（2001）假设纹状体投射神经元功能状态的改变可以促进皮层节律向基底神经节的传递，从而导致 PD 的运动症状。在这里，我们已经表明，纹状体活动的增加会引起基底神经节的振荡。然而，由于纹状体网络的局部变化，纹状体活动没有必要增加。从皮层增加对纹状体的输入也可以增加纹状体的发射率，从而根据“排球效应”在 STN-GPe 网络中引发振荡。因此，我们的模型与这个假设是一致的，并且实际上提供了对它的计算解释。或者，皮层活动的增加也可以增加纹状体的发射率。此外，皮层活动增加意味着 STN 神经元也接受强输入，根据我们的模型，这可能是基底神经节出现振荡的另一个原因。

总之，我们的理论为正常状态下不存在振荡、多巴胺耗尽状态中振荡的起源以及 DBS 在 PD 中的功效提供了统一的解释。

大多数先前的基底神经节振荡模型明确关注 STN 和 GPe 网络之间的相互作用（Terman 等人，2002 年；Humphries 等人，2006 年；Holgado 等人，2010 年）。在这些模型中，STN 和 GPe 之间突触耦合的强度变化（Terman 等人，2002 年；Holgado 等人，2010 年）或时间常数和延迟（Holgado 等人，2010 年）导致了振荡。假设与非振荡状态相比，GPe 的纹状体输入增加了数倍，但是，作者没有详细说明这个问题（Terman 等，2002；Humphries 等，2006；Holgado 等，2010）。另一个模型（Leblois et al., 2006）忽略了 GPe 的作用，并认为直接通路（涉及纹状体和苍白球内部，GPi）和超直接通路（涉及 STN 和 GPi）是诱导基底神经节振荡的关键因素。在那个振荡模型中，间接通路（涉及纹状体、GPe 和 GPi）在振荡的出现中没有发挥作用。

尽管所有这些模型都能够在基底神经节中产生振荡，但支持具有未改变的有效连接的增强突触的证据相当薄弱。事实上，在具有塑性突触的耦合系统中，STN 和 GPe 网络之间有效连接的增加可能是振荡动力学的原因和结果。此外，这些

模型意味着 STN 和 GPe 之间的突触耦合经过仔细调整以避免振荡。非常重要的一点是，这些模型都没有预测或解释投射到 GPe 的纹状体神经元发射率增加的意义，正如在多巴胺耗尽的纹状体中实验观察到的那样。最后，根据之前的模型（Terman et al., 2002; Humphries et al., 2006），DBS 的假定功能是减少 STN 和 GPe 之间的突触耦合，同样，目前也没有实验证据。

或者，Gillies 等人使用基于抽象放电率的模型研究了抑制诱导的基底神经节振荡增加。（2002）以及最近的 van Albada 等人（van Albada 和 Robinson, 2009 年; van Albada 等人, 2009 年）。这些作者就抑制可能在 STN-GPe 网络中的 PD 相关振荡中发挥的作用提出了具体建议。在这里，使用更现实的 STN-GPe 网络模型，我们不仅确认了先前来自抽象模型的建议（Gillies 等人, 2002; van Albada 和 Robinson, 2009; van Albada 等人, 2009）而且还扩展了这些见解了解 DBS 运作的潜在机制。

在这里，考虑到振荡机制，STN 抑制成为抑制振荡的最自然机制。事实上，实验数据表明 DBS 可能会抑制 STN 神经元（Benabid, 2003 年; Kringelbach 等人, 2007 年），因此也会降低 GPe 的放电率。然而，与此同时，一些实验表明，在 DBS 期间，GPe 神经元的放电率不受影响（Moran 等, 2011）或增加（Hashimoto 等, 2003）。根据我们的模型，当 GPe 神经元的放电率降低（通过纹状体中 D2 神经元的活动增加）时，STN-GPe 网络中的振荡就会被释放。因此，通过 DBS 增加 GPe 神经元的放电率来抑制振荡和减轻 PD 症状在没有模型的情况下是一致的。

瞬时振荡的推定功能意义 先前的实验和计算模型表明 STN-GPe 网络可以在基底神经节中施加全局调制信号来影响动作促进和动作抑制（Frank 和 O'Reilly, 2006 年; Frank 等人., 2007）。我们的模型表明，基底神经节间接通路的强烈激活是 PD 中报告的振荡的主要原因。然而，瞬态振荡实际上可能有助于基底神经节的功能计算。在 STN-GPe 网络中，瞬时振荡可以通过 GPe 神经元的阶段性抑制和/或 STN 神经元的阶段性激发来诱导（图 9）。这种相位输入可能会招募间接和/或超直接通路，导致 STN-GPe 网络中的瞬时同步活动和锁相。正如 Frank 等人所建议的那样，需要进一步的理论工作来确定这种瞬态振荡模式是否以及如何能够在动作选择或动作抑制中作为全局调制信号发挥作用。（弗兰克和奥莱利, 2006 年; 弗兰克等人, 2007 年）。

对新颖、更有效的 DBS 协议的建议

除了与理解基底神经节功能和功能障碍的一般相关性之外，我们的模型还提供了一个用于开发和测试创新 DBS 协议的计算框架（Hauptmann 等, 2009）。在这个框架中，我们对 PD 和其他在 STN-GPe 网络中表现出异常振荡活动的

疾病的治疗干预的新策略提出了具体建议：(1) 通过降低 D2 表达的活性可以更有效地淬灭 STN-GPe 振荡。投射到 GPe 的纹状体神经元(图 2A-D)。(2) STN 的非周期性刺激在抑制振荡方面比在相同平均速率下的周期性刺激更有效(图 2E-H 和 7)。(3) 由于振荡可能是由 STN 神经元的去抑制引起的, 降低 STN 神经元的兴奋性也可能有效地抑制振荡(图 8)。在上述新颖的 DBS 协议中, 周期性刺激协议还有望降低 DBS 设备的能耗。只需很少的努力, 就可以使用现有的、临床批准的 DBS 系统来实施。

模型预测和限制

我们的模型表明从皮层到 STN 的兴奋性输入会导致 β 带振荡的增加。这似乎与实验结果不一致, 实验表明当强兴奋性输入到达 STN 时, β 波段振荡会减少, 例如在高冲突决策任务中(Frank 等, 2007)。然而, 与任务相关的活动将通过纹状体和 STN 到达基底神经节。我们尚未研究此类输入将如何相互作用以及它们是否会增强或减弱 β 波段振荡。这还需要了解与输入到基底神经节的任务相关的时空结构。

我们模型在振荡和非振荡状态下的相关性谱与实验测量的帕金森氏症猴子的相关性并不完全匹配(Brunel, 2000; Heimer 等, 2002; Levy 等, 2002)。可用的实验数据没有提供互相关图中的振荡强度和互相关的定量估计, 这使得我们的模型和数据之间的直接比较变得困难。

在 GPe 的短暂刺激下观察到健康状态下的瞬态振荡促使我们提出任务抑制可能涉及瞬态振荡。DBS 很难产生这种瞬态振荡, 因此我们建议 DBS 患者难以控制自己的行为。然而, 这并不能解释 DBS 患者为什么以及如何在高冲突条件下加快他们的决定(Frank 等, 2007)。该模型过于简单, 因此不适合处理复杂任务(如高冲突决策制定)中基底神经节的行为表现。

最后, 我们的简单模型需要扩展以包含更真实的神经元模型, 以解释在多巴胺耗尽状态下观察到的 GPe 神经元爆发增加(Raz 等, 2000)。尽管模型很简单, 但它的功能足以表明

- 纹状体抑制足以产生与 PD 相关的振荡。
- DBS 本质上应该是有效的抑制性的。
- STN-GPe 网络中的瞬态振荡可以在决策中发挥关键作用, 这取决于 GPe 中的基线发射率。

这三个主要结果一起提供了关于基底神经节振荡起源的新见解, 由于深部脑刺激(DBS)引起的淬灭, 并提供了对有或没有的 PD 患者的某些认知缺陷的推定解释 DBS。

5、致谢

我们感谢 Hagai Bergman 和 Izhar Bar-Gad 的有益讨论。所有模拟均使用 NEST 模拟软件 (www.nest-initiative.org) 进行。非常感谢德国联邦教育和研究部 (BMBF 授予 01GQ0420 给 BCCN 弗莱堡、BMBF GW0542 认知和 BMBF 01GW0730 脉冲控制) 的部分资金。

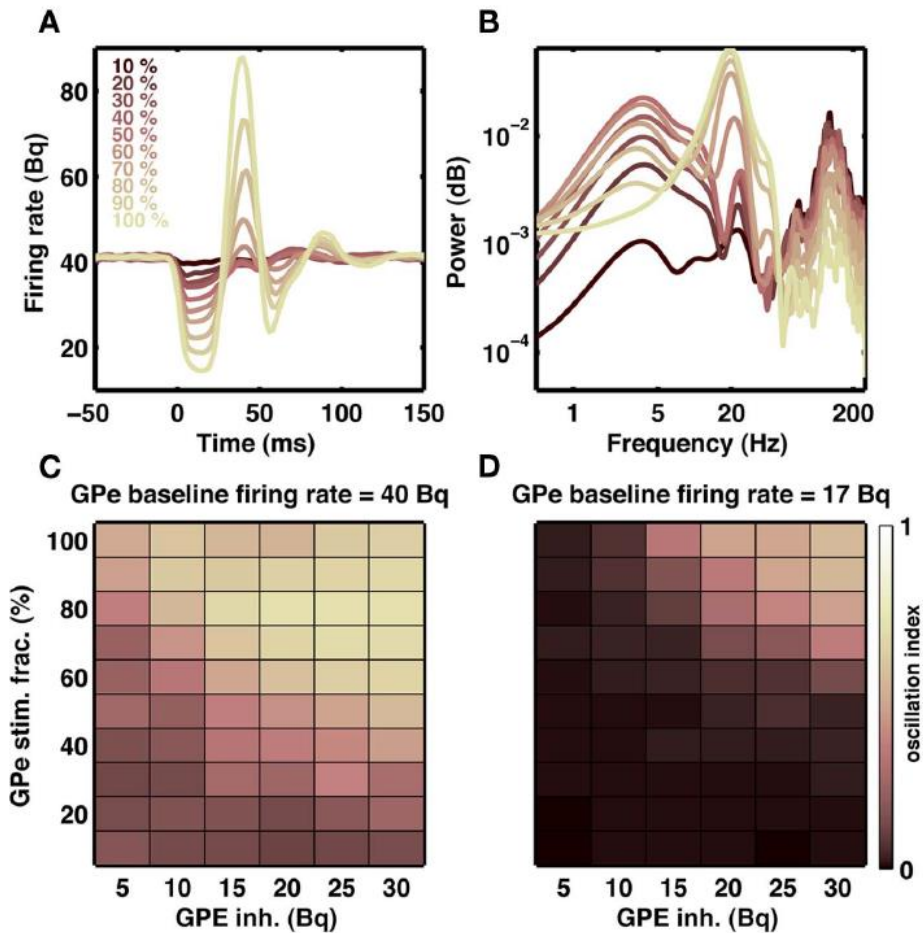


图 9|STN-GPe 环路中的瞬态振荡。(A)对由不同颜色表示的一部分 GPe 神经元的瞬态 (20ms)抑制输入的示例。每条轨迹是 20 次刺激的平均值。瞬态抑制输入在 GPe 网络的种群活动中引起阻尼振荡。(B)(A)中显示的 GPe 活性光谱。即使是 10%的神经元的瞬时抑制也会在 20Hz 下产生微弱但可见的振荡。(C)GPe 的抑制输入强度 (x 轴) 和 GPe 神经元抑制的分数 (y 轴) 对振荡强度的影响。(D)与(C)相同,但在 GPe 网络中具有高基线发射率。只有当 GPe 中的基线活动是对 GPe 的高瞬态抑制输入时,才能启动短暂的持续振荡。

- Striatum inhibition is sufficient to generate oscillations associated with PD.
- DBS should be effectively inhibitory in nature.
- Transient oscillations in the STN-GPe network which can play a crucial role in decision making depend on the baseline firing rate in the GPe.

Together these three main results provide novel insights about the origin of the oscillations in the basal ganglia, their quenching due to deep-brain-stimulation (DBS), and provides a putative

REFERENCES

- Baufreton, J., Kirkham, E., Atherton, J. F., Menard, A., Magill, P. J., Bolam, J. P., and Bevan, M. D. (2009). Sparse but selective and potent synaptic transmission from the globus pallidus to the subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.* 102, 532–545.
- Benabid, A. L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 696–706.
- Bender, C. M., and Orszag, S. M. (1999). *Advanced Mathematical Methods for Scientists and Engineers: Asymptotic Methods and Perturbation Theory*. New York: Springer.
- Bergman, H., Wichmann, T., and DeLong, M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436–1438.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., and DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 507–520.
- Bevan, M. D., Clarke, N. P., and Bolam, J. P. (1997). Synaptic integration of functionally diverse pallidal information in the entopeduncular nucleus and subthalamic nucleus in the rat. *J. Neurosci.* 17, 308–324.
- Brown, P., and Williams, D. (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin. Neurophysiol.* 116, 2510–2519.
- Brunel, N. (2000). Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J. Comput. Neurosci.* 8, 183–208.
- Brunel, N., and Wang, X. J. (2003). What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *J. Neurophysiol.* 90, 415–430.
- Coffey, R. J. (2009). Deep brain stimulation devices: a brief technical history and review. *Artif. Organs* 33, 208–220.
- Deger, M., Moritz, H., Stefano, C., Fatchan, A., and Stefan, R. (2010). Nonequilibrium Non-equilibrium dynamics of stochastic point processes with refractoriness. *Phys. Rev. E* 82, 021129.
- Dorval, A. D., Kuncel, A. M., Birdno, M. J., Turner, D. A., and Grill, W. M. (2010). Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J. Neurophysiol.* 104, 911–921.
- Eusebio, A., Chen, C. C., Lu, C. S., Lee, S. T., Tsai, C. H., Limousin, P., Hariz, M., and Brown, P. (2008). Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 209, 125–130.
- Frank, M. J., and O'Reilly, R. C. (2006). A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol. *Behav. Neurosci.* 120, 497–517.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A., and Moustafa, S. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation and medication in Parkinsonism. *Science* 318, 1309–1312.
- Fujimoto, K., and Kita, H. (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res.* 609, 185–192.
- Gillies, A., Willshaw, D., and Li, Z. (2002). Subthalamic-pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia. *Proc. Biol. Sci.* 269, 545–551.
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M., and Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354–359.
- Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 30, 357–364.
- Hammond, C., and Yelnik, J. (1983). Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience* 8, 781–790.
- Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K., and Vitek, J. L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 23, 1916–1923.
- Hauptmann, C., Roulet, J. C., Niederhauser, J. J., Döll, W., Kirilangic, M. E., Lysyansky, B., Krachkovskiy, V., Bhatti, M. A., Barnikol, U. B., Sasse, L., Bührle, C. P., Speckmann, E. J., Götz, M., Sturm, V., Freund, H. J., Schnell, U., and Tass, P. A. (2009). External trial deep brain stimulation device for the application of desynchronizing stimulation techniques. *J. Neural Eng.* 6, 066003.
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J. A., and Bergman, H. (2002). Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *J. Neurosci.* 22, 7850–7855.
- Holgado, A. J. N., Terry, J. R., and Bogacz, R. (2010). Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *J. Neurosci.* 30, 12340–12352.
- Humphries, M. D., Stewart, R. D., and Gurney, K. N. (2006). A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J. Neurosci.* 26, 12921–12942.
- Kita, H., and Kitai, S. T. (1991). Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res.* 564, 296–305.
- Kita, H., and Kitai, S. T. (1994). The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Res.* 636, 308–319.
- Kita, H., Tachibana, Y., Nambu, A., and Chiken, S. (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.* 25, 8611–8619.
- Krack, P., Hariz, M. I., Baunez, C., Guridi, J., and Obeso, J. A. (2010). Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci.* 33, 474–484.
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., and Kreitzer, A. C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466, 622–626.
- Kringelbach, M. L., Jenkinson, N., Owen, S. L. F., and Aziz, T. Z. (2007). Translational principles of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 623–635.
- Kumar, A., Schrader, S., Aertsen, A., and Rotter, S. (2008). The high-conductance state of cortical networks. *Neural Comput.* 20, 1–43.
- Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., and Hansel, D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J. Neurosci.* 26, 3567–3583.
- Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W. D., Lang, A. E., Lozano, A. M., and Dostrovsky, J. O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 125, 1196–1209.
- Liang, L., DeLong, M. R., and Papa, S. M. (2008). Inversion of dopamine responses in striatal medium spiny neurons and involuntary movements. *J. Neurosci.* 28, 7537–7547.
- Magill, P. J., Bolam, J. P., and Bevan, M. D. (2001). Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience* 106, 313–330.
- Malenka, R. C., and Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44, 5–21.

explanation of certain cognitive deficits in the PD patients with or without DBS.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Hagai Bergman and Izhar Bar-Gad for helpful discussions. All simulations were carried out using the NEST simulation software (www.nest-initiative.org). Partial funding by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF grant 01GQ0420 to the BCCN Freiburg, BMBF GW0542 Cognition, and BMBF 01GW0730 Impulse Control) is gratefully acknowledged.

- Mallet, N., Ballion, B., Le Moine, C., and Gonon, F. (2006). Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of Parkinsonian rats. *J. Neurosci.* 26, 3875–3884.
- Mallet, N., Pogosyan, A., Márton, L. E., Bolam, J. P., Brown, P., and Magill, P. J. (2008). Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *J. Neurosci.* 28, 14245–14258.
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L., and Vitek, J. L. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J. Clin. Neurophysiol.* 21, 40–50.
- Moran, A., Stein, E., Tischler, H., Belevsky, K., and Bar-Gad, I. (2011). Dynamic stereotypic responses of basal ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the Parkinsonian primate. *Front. Syst. Neurosci.* 5:21. doi:10.3389/fnsys.2011.00021
- Nambu, A. (2008). Seven problems on the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18, 595–604.
- Parent, A., and Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res. Rev.* 20, 128–154.
- Raz, A., Feingold, A., Zelanskaya, V., Vaadia, E., and Bergman, H. (1996). Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and Parkinsonian primates. *J. Neurophysiol.* 76, 2083–2088.
- Raz, A., Vaadia, E., and Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J. Neurosci.* 20, 8559–8571.
- Sadek, A. R., Magill, P. J., and Bolam, J. P. (2007). A single-cell analysis of intrinsic connectivity in the rat globus pallidus. *J. Neurosci.* 27, 6352–6362.
- Sato, F., Parent, M., Levesque, M., and Parent, A. (2000). Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J. Comp. Neurol.* 424, 142–152.
- Shen, K. Z., and Johnson, S. W. (2005). Dopamine depletion alters responses to glutamate and GABA in the rat subthalamic nucleus. *Neuroreport* 16, 171–174.
- Smith, Y., Villalba, R., and Raju, D. (2009). Striatal spine plasticity in Parkinson's disease: pathological or not? *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, S156–S161.
- Surmeier, D. J., Mercer, J. N., and Chan, C. S. (2005). Autonomous pacemakers in the basal ganglia: who needs excitatory synapses anyway? *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 312–318.
- Tass, P., Smirnov, D., Karavaev, A., Barnikol, U., Barnikol, T., Adamchic, I., Hauptmann, C., Pawelczyk, N., Maarouf, M., Sturm, V., Freund, H. J., and Bezruchko, B. (2010). The causal relationship between subcortical local field potential oscillations and Parkinsonian resting tremor. *J. Neural Eng.* 7, 16009.
- Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C., and Wilson, C. J. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J. Neurosci.* 22, 2963–2976.
- Tseng, K. Y., Kasanetz, F., Kargieman, L., Riquelme, L. A., and Murer, M. G. (2001). Cortical slow oscillatory activity is reflected in the membrane potential and spike trains of striatal neurons in rats with chronic nigrostriatal lesions. *J. Neurosci.* 21, 6430–6439.
- van Albada, S. J., Gray, R. T., Drysdale, P. M., and Robinson, P. A. (2009). Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. II Dynamics of parkinsonian oscillations. *J. Theor. Biol.* 257, 664–688.
- van Albada, S. J., and Robinson, P. A. (2009). Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I Firing rates in healthy and Parkinsonian states. *J. Theor. Biol.* 257, 642–663.
- van den Wildenberg, W. P. M., van Boxtel, G. J. M., van der Molen, M. W., Bosch, D. A., Speelman, J. D., and Brunia, C. H. (2006). Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 626–636.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 26 May 2011; accepted: 03 October 2011; published online: 24 October 2011.

Citation: Kumar A, Cardanobile S, Rotter S and Aertsen A (2011) The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the basal ganglia. *Front. Syst. Neurosci.* 5:86. doi: 10.3389/fnsys.2011.00086
Copyright © 2011 Kumar, Cardanobile, Rotter and Aertsen. This is an open-access article subject to a non-exclusive license between the authors and Frontiers Media SA, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and other Frontiers conditions are complied with.