

基底神经节-丘脑皮质系统的平均场建模 I. 健康状态 和帕金森状态下的放电率

Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I. Firing rates in healthy and parkinsonian states

S. J. van Albada^{a,b} P. A. Robinson^{a,b,c}

^a*School of Physics, The University of Sydney New South Wales 2006, Australia*

^b*The Brain Dynamics Centre, Westmead Millennium Institute Westmead Hospital and
Western Clinical School of the University of Sydney Westmead, New South Wales
2145, Australia*

^c*Faculty of Medicine, The University of Sydney New South Wales 2006, Australia*

(translated by zang jie)

摘要: 帕金森症会导致基底神经节-丘脑-皮质系统 (BGTCs) 的各种电生理变化, 通常包括丘脑底核 (STN) 和输出核的放电率升高, 以及苍白球外部节段 (GPe) 的活性降低。这些速率变化已根据直接/间接途径模型进行了定性解释, 涉及不同纹状体种群对输出核和 GPe 的预测。尽管这些人群部分重叠, 但证据表明多巴胺耗竭会不同地影响皮质-纹状体-苍白球两个苍白球段的连接强度。多巴胺损失也可能降低纹状体的信噪比, 降低皮质-纹状体耦合和纹状体激发阈值。此外, 黑质纹状体变性可能导致继发性变化, 包括 GPe 侧向抑制减弱, 中皮层多巴胺损失可能会降低皮层内兴奋, 尤其是抑制。这里给出了 BGTCs 的平均场模型, 其中包含基于生理学和解剖学的结构和参数估计。由于上面列出的多巴胺损失的可能影响, 模型速率的变化与实验进行了比较。我们的结果表明, 更强的间接途径, 可能与减弱的直接途径相结合, 与经验证据相符。然而, 改变的皮质纹状体连接强度可能不仅仅对经常发现的显著增加的 STN 活动负责。较低的 STN 激发阈值、较弱的皮质内抑制和较强的纹状体 GPe 抑制有助于解释 STN 率相对较大的增加。减少的 GPe-GPe 抑制和较低的 GPe 触发阈值可以解释经常观察到的 GPe 速率相对较小的下降。皮质、GPe 和 STN 的变化有助于使皮质速率正常化, 这也与实验一致。该模型将基底神经节与现有的丘脑-运动皮层模型整合到一个统一的框架中, 该模型已经解释了广泛的电生理现象。一篇配套论文讨论了组合系统的动力学和振荡。

1、简介

基底神经节与多种运动和认知障碍有关，包括帕金森病（PD）、亨廷顿病和精神分裂症（Bar-Gad 等人，2003 年；Goldman-Rakic 和 Selemon，1990 年；Gray 等，1991；Graybiel，1990；Haber 和 Gdowski，2004；Swerdlow 和 Koob，1987；Walters 等，2007；Waters 等，1988）。在 PD 中，黑质致密部（SNc）中多巴胺能神经元的退化导致基底神经节-丘脑皮质系统（BGTCs）组件中强直和阶段性神经元放电的变化。许多研究详细描述了帕金森综合征引起的放电模式变化，以及这些模式产生的途径和机制的建议（Bar-Gad 等，2003；Bergman 和 Deuschl，2002）。一个有影响力的提议是 Albin 等人的直接/间接途径模型。（1989），它假设通过两个纹状体神经元群表达不同的途径，这些神经元表达 D1 类或 D2 类多巴胺受体。表达 D1 的神经元单突触地投射到苍白球内部段（GPi）和黑质网状部（SNr），产生直接通路，而表达 D2 的神经元通过苍白球外部段多突触地投射到这些输出核（GPe）和丘脑底核（STN），形成间接通路。通过增强通过 D2 细胞的传输并减少通过 D1 细胞的传输，黑质纹状体多巴胺能神经元的退化将降低该模型中 GPe 的激发率，并增加 STN 和输出核的速率。这会放大输出核对丘脑的抑制作用，导致帕金森症状，如运动不能和震颤。直接/间接通路模型后来被修改为包括所谓的超直接通路，在认识到 STN 直接从皮层接收输入后，形成了基底神经节的另一个主要输入站（Nambu 等，2000）。直接、间接和超直接途径如图 1 所示。

基于生理学的数学模型不仅可以定性研究电生理现象，还可以定量研究电生理现象，从而更好地阐明潜在机制。大多数对基底神经节的计算研究都考虑了神经元网络。特曼等人。（2002）提出了一个由 STN 和 GPe 形成的网络模型，它在多巴胺耗尽时显示 <1Hz 或 4-6Hz 振荡，具体取决于网络架构和连接强度。Rubin 和 Terman（2004）描述了一个神经网络模型，其中还包括 GPi 和丘脑，并说明了 STN 的高频刺激如何促进帕金森病患者丘脑的信号传输。基底神经节功能的特定方面，例如视觉注意力（Jackson 等，1994）和决策阈值调整（Lo 和 Wang，2006）也已在计算研究中得到解决。勒布洛伊斯等人。（2006）提出了一个神经网络模型，可以解释损失

动作选择并预测多巴胺耗竭后超直接回路中~7-10Hz 振荡的出现。在早期工作的详细模型中（Gurney 等人，2001a,b；Humphries 和 Gurney，2001 年），Humphries 等人。（2006）再现了在具有黑质纹状体病变的麻醉大鼠的 STN 和苍白球（GP；GPe 的啮齿动物同源物）中观察到的增强的~1Hz 活动，以及健康状态下的伽马带活动。

本文的目的是描述完整 BGTCs 的生理上合理的平均场模型，该模型可以再现 PD 的放电率特征，并具有相对于非帕金森病情况的实际参数变化。平均场模型优于神经网络模型，它可以预测神经元集合的大规模特性，并直接评估它们对群体之间连接强度的依赖。此外，平均场模型具有相对较少的参数，并且可以针对更多的种群和连接实施，而不会导致一组过于复杂的方程或过多的计算需求。因此，更容易获得数值和分析结果。现有的平均场模型已成功用于描述对脑电图 (EEG) 有贡献的丘脑皮层振荡，从而预测皮层频率和波数谱 (O'Connell et al., 2002; Robinson et al., 2001a)、相干性和相关性 (Robinson, 2003)、癫痫发作的电生理学 (Breakspear et al., 2006; Robinson et al., 2002)、诱发反应电位和稳态诱发电位 (Kerret al., 2008; Robinson et al., 2001b)，并随着唤醒而变化 (Robinson 等, 2005)。这项研究为将丘脑皮质系统和基底神经节整合到一个统一的框架中迈出了第一步。

我们的模型通过估计 BGTCs 中大量连接的强度，并研究平均触发率对这些连接强度的依赖性，增加了现有模型。探讨了经典直接/间接通路模型中不存在的一些预测的影响，并讨论了 STN 在帕金森病中显著多动的可能原因。参数和发射率的估计基于对实验文献的广泛审查。黑质纹状体多巴胺能去神经支配的放电率变化是 BGTCs 电生理学的一个方面，仍有待定量解释，因此具有关键的科学兴趣。此外，稳态是分析动力学和振荡的重要基础，这是一篇配套论文的主题 [VanAlbada 等人 (2009)；以下简称论文二]。

像基底神经节这样复杂的系统模型几乎不可能包含所有相关数据，尤其是在经常有新发现的情况下。因此，我们试图从大量可用数据中提取主要发现，同时提供一个框架，允许在未来对基底神经节结构、活动和功能进行更详细的建模。

我们模型的生理背景在第二节中介绍。2.3 节详细介绍了模型方程和多巴胺耗竭的可能影响。然后使用该模型来推导 BGTCs 在正常状态和帕金森病状态下的放电率。4. 如上所述，这些结果为论文 II 中的动力学和振荡分析奠定了基础。

2、生理背景

本节描述了我们模型所基于的 BGTCs 的生理背景，这使我们能够将模型的预测与实验结果进行比较。2.1 节详细介绍了基底神经节核、其丘脑投射部位和大脑皮层之间的主要功能联系。第 2.2 节专门讨论在正常状态和 PD 中各种组件的点火率。

2.1 基底节的功能连接

构成基底神经节的主要结构是纹状体（尾状核、壳核和腹侧纹状体）、苍白球（内部和外部节段和腹侧苍白球）、黑质（致密部、网状部和外侧部）和丘脑底核。它们是通路系统的一部分，其中一些形成闭环，将基底神经节与大脑皮层和丘脑连接起来。通过基底神经节的信息流被描述为遵循三个平行的、大部分独立的通路（感觉运动、联合和边缘系统），这些通路可以进一步细分为与运动功能和认知的不同方面有关的躯体组织通路或通路(亚历山大等 al.,1986; Alexander 和 Crutcher,1990)。BGTCS 的主要功能连接如图 1 所示。

SNc 及其内侧延伸，腹侧被盖区（VTA），向纹状体发送重要的多巴胺能投射（Gerfen, 1992; Haber 等, 2000; Hanley 和 Bolam, 1997）。来自皮层的兴奋性输入也主要到达纹状体的基底神经节；感觉运动输入更具体地终止于壳核，壳核也接收一些关联输入（Percheron 等, 1984）。纹状体被组织成“补丁”和“基质”隔室，它们根据生化标记及其详细来源和活动目标进行区分（Gerfen 等, 1987）。超过 90%的纹状体神经元是中等多刺神经元（Yelnik 等, 1991），可以根据它们的区室起源和它们主要表达的多巴胺受体类别（D1 或 D2）进行分类。这些分类有部分重叠：贴片和基质都包含 D1 和 D2 受体，尽管相对受体密度可能因区室而异（Joyce 等, 1988）。具有 D1 型受体的神经元共表达肽强啡肽和 P 物质；D2 细胞富含脑啡肽（Gerfen 等, 1990）。根据经典的直接和间接通路模型（Albin 等, 1989; Alexander 和 Crutcher, 1990），D1 神经元主要投射到输出核 GPi 和 SNr，而 D2 神经元主要投射到 GPe。纹状体冲动通过从纹状体到输出核的直接通路对丘脑和皮层产生整体兴奋作用，并通过 GPe 和 STN 通过间接通路对输出核产生抑制作用（参见图 1）。

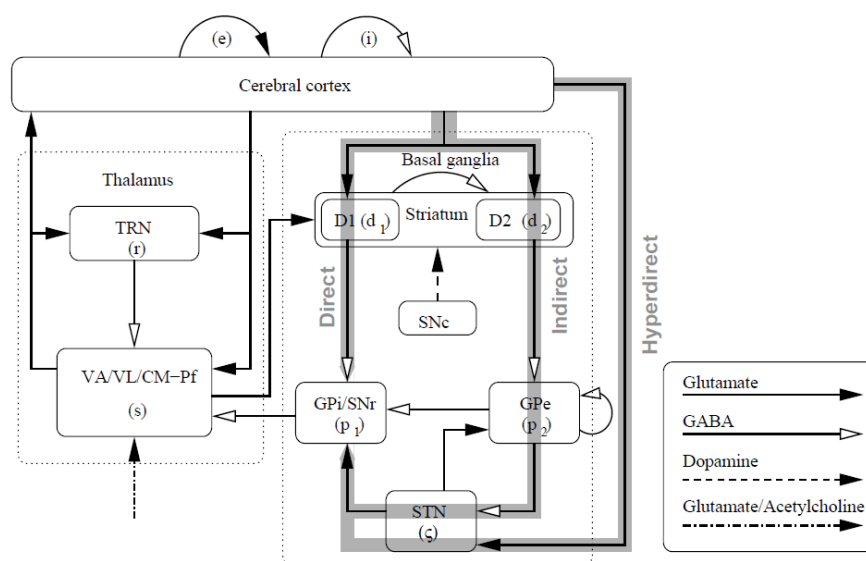


图 1: BGTCS 的主要功能连接。外部输入主要从脑干到达丘脑。实心箭头代表兴奋性投射，开放箭头代表抑制性投射。括号中给出了对应于每个组件的下标，灰色箭头表示直接、间接和超直接途径。

在直接/间接通路模型中, SNc 将主要促进皮质纹状体向 D1 细胞的传递并抑制向 D2 细胞的传递, 因此多巴胺损失将有利于间接通路。由于发现 D1 和 D2 受体之间的分离不完整 (Aizman 等人, 2000; Inase 等人, 1997; Surmeier 等人, 1992, 1996), 以及同时表达两者的神经元, 这种简化的观点受到了质疑。受体类型投射到两个苍白球段 (L'evesque 和 Parent, 2005 年; Nadjar 等人, 2006 年; Wu 等人, 2000 年)。文献中报道的 D1 和 D2 类受体的共定位程度从几乎没有 (Hersch 等人, 1995 年; LeMoine 和 Bloch, 1995 年) 到 20-35% (Inase 等人, 1997 年; Lester 等人, 1993; Meador-Woodruffetal., 1991), 大约一半 (Surmeieretal., 1996), 或者几乎所有的中等刺神经元 (Aizmanetal., 2000)。其中一些差异可能是由于原位杂交技术对 mRNA 扩增后检测到的低水平 mRNA 缺乏敏感性 (LeMoine 和 Bloch, 1995), 这表明即使在这些受体同时出现的细胞中, 一种类型通常占主导地位。因此, 我们假设显著比例的纹状体神经元表达大部分 D1 或 D2 类多巴胺受体。

尽管有纹状体轴突的侧支, 但许多研究还表明, 直接和间接途径中的投射至少可以部分区分。在 PD 大鼠模型中, 纹状体神经元显示编码 D2 受体和脑啡肽的 mRNA 表达增加, 而纹状体神经元显示 D1 受体和 P 物质的 mRNA 减少 (Gerfen 等, 1990)。在亨廷顿病中, 纹状体投射到 GPe 比投射到 GPi 更脆弱 (Deng 等, 2004; Reiner 等, 1988; Walker, 2007)。在一项对小鼠脑切片的研究中, Day 等人。(2006) 发现缺乏多巴胺会导致纹状体神经元上树突棘的严重丢失, 但不会导致纹状体黑质神经元。因此, 我们假设对输出核和 GPe 的投影部分隔离。然而, 我们的模型提供了一个总体框架, 其中可以合并两种可能性 (隔离或重叠), 并且可以探索这些可能性之间的差异。

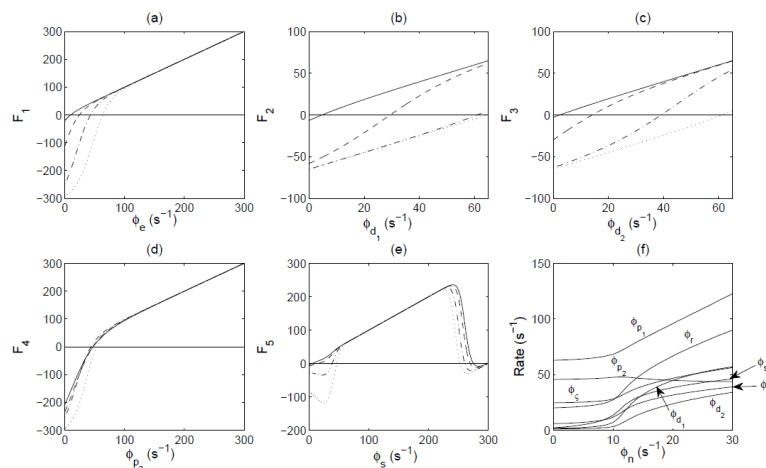


图 2: BGTCS 的平衡发放率。(a)-(d) ϕ_e 、 ϕ_{d1} 、 ϕ_{d2} 和 ϕ_{p2} (F1-F4 的零点) 不同丘脑的平衡值。实心, $\phi_s=10s^{-1}$; 虚线, $\phi_s=30s^{-1}$; 虚线, $\phi_s=50s^{-1}$; 虚线, $\phi_s=70s^{-1}$ 。(e) 不同外部输入 ϕ_n 的 ϕ_s (F5 的零点) 的平衡值。实心, $\phi_n=5s^{-1}$; 虚线, $\phi_n=10s^{-1}$; 点划线, $\phi_n=20s^{-1}$; 虚线, $\phi_n=30s^{-1}$ 。(f) 低触发率固定点对 ϕ_n 的依赖性。

除了中等多刺神经元之外，纹状体还包含各种类型的中间神经元，包括占纹状体约 1-5% 的胆碱能强直神经元（Aosaki 等人，1995 年；Kawaguchi 等人，1995 年；Kimura 等人，1984 年）和 GABA 能抑制中间神经元，它们仅占纹状体群体的一小部分但具有很强的影响（Bolam 等，2000；Koo's 和 Tepper，1999）。此外，中等多刺神经元具有局部轴突侧支，GABA 通过它在静止时发挥去极化作用，但在接近尖峰阈值时产生超极化作用（Plinz，2003；Taverna 等，2004）。因此，中等多刺神经元之间的横向连接将通过强大的皮质输入来调节纹状体的发射率。

在灵长类动物中，SNr 和 GPi 是独立回路的一部分，具有不同的目标区域和活动源（Ilinsky 等，1993）。SNr 主要接收来自尾状核的输入，尾状核传递来自前额叶皮层的关联信息以及来自额叶眼区的输入。它主要将 GABA 能投射发送到丘脑腹侧前核（VAmc）的大细胞部分，并参与控制眼球运动（Parent 和 Hazrati，1995）。另一方面，GPi 主要通过壳核接收来自运动前皮质和初级运动皮质的输入，并将其主要传递到丘脑腹外侧核（VL）（Haber and Gdowski，2004）。尽管存在这些差异，GPi 和 SNr 经常被建模为单一结构，因为它们的输入和输出密切相关，以及细胞学 and 功能的相似性（Alexander 和 Crutcher，1990；Bar-Gad 等，2003）。由于对剩余基底神经节核的电生理学研究通常不能区分联想和感觉运动区域，因此在实践中很难区分 GPi 和 SNr 的输入。因此，我们将这些细胞核建模为单个组合结构，尽管对多巴胺能细胞损失的反应在 GPi 中更为明显（Mitchell 等人，1986 年；Wichmann 等人，1999 年）。

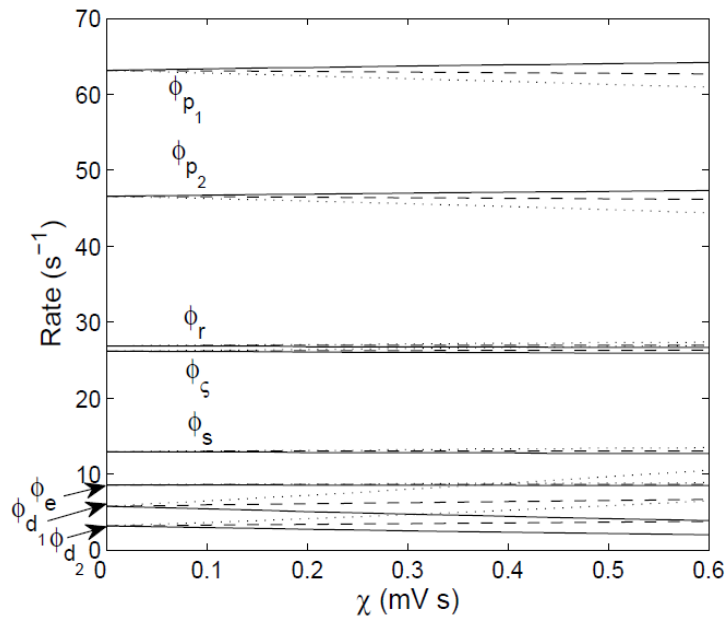


图 3：由于纹状体 SNR 降低导致的发射率变化。方程中的参数 $h(17)$ 取为 5s^{-1} （实线）、 10s^{-1} （虚线）或 15s^{-1} （虚线）。线组从 $\chi=0\text{mVs}$ 开始。

除了腹侧前核（VA）和 VL，基底神经节输出核的靶位点已在着丝束旁复合体（CM-Pf）中确定（Kim 等人，1976 年；Parent 等人，2001 年）。VA、VL 和 CM-Pf 中的神经元主要将轴突送回纹状体的基质区室（Carpenter,1981；Gonzaloetal., 2002；McFarland 和 Haber,2000；Parent,1990；Ragsdale 和 Graybiel, 198；Sadikot 等人，1992 年）。研究表明，这些预测的影响是令人兴奋的（Haber 和 Gdowski, 2004 年；Sadikot 等人，1992 年）。

GPe 向 STN 发送一个重要的抑制性投射，它反过来激发 GPe 和输出核（Hamada 和 DeLong, 1992；Kita 等，1983；Parent 和 Hazrati, 1995；Shink 等，1996）。然而，GPe、GPi 和 STN 之间的连接模式因大约三分之一的 GPe 神经元在 GPi 细胞体或近端树突上形成突触的直接投射而变得复杂（Hazrati 等人，1990 年；Sato 等人，2000 年；Shink 和 Smith, 1995 年；Smith 等人，1994 年）。这些预测来自轴突也分支到 STN 和有时 SNr（Satoetal.,2000）。除了纹状体和 STN 的大量神经支配外，GPe 还通过局部轴突侧支广泛连接，这可能会发挥强大的抑制作用，因为它们终止于细胞体和近端树突（Kita, 1994；Nambu 和 Llin´as, 1997；Ogura 和 Bei, 2000）。

正如引言中所讨论的，STN 形成了基底神经节的附加输入站。cortico-STN 投射起源于初级运动皮层（M1）和躯体感觉和前运动皮层，包括辅助运动区（SMA）（Afsharpour,1985；Nambuetal.,1996,1997,2000；ParentandHazrati,1995）。因为 STN 主要通过直接投射到 GABA 能输出核来影响丘脑，所以这条通路对丘脑靶点的总体影响是抑制性的。

丘脑和皮质内部和之间的连接构成了基底神经节-丘脑-皮质系统。这些连接遵循先前仅涉及丘脑和皮层的脑电活动模型（Rennie 等，1999；Robinson 等，1997、2001a、2003a、2005）。丘脑网状核（TRN）对中继核发挥强大的抑制作用，从中接收兴奋性输入。TRN 和中继核都受到谷氨酸能皮层神经元的密集支配。在皮质内，我们的模型包括兴奋性皮质皮质和抑制性局部回路神经元。最后，主要从脑干到达丘脑的感觉刺激被建模为外部输入。

2.2 正常状态和帕金森状态下的放电率数据

本节概述了在正常和帕金森病状态下基底神经节核及其丘脑和皮质目标的平均放电率，以便与第 4 节中的建模结果进行比较。在 PD 立体定向手术期间进行了一些关于基底神经节的放电率和模式的研究。然而，大多数研究使用两种著名的帕金森病动物模型中的一种。在猴子中，通过使用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）（DeLong,1990）损伤黑质纹状体神经元来获得与人类帕金森病最相似的症状。根据物种的不同，这可能导致运动不能、运动迟缓和/或频率

为4-8Hz的静止性震颤。另一种广泛使用的范例是PD的6-羟基多巴胺(6-OHDA)啮齿动物模型(Ungerstedt,1968)。

猴子的初级运动和躯体感觉皮层中神经元的平均放电率约为 $5-20s^{-1}$ ，具体取决于活动水平(Wannier等,1991)。一些研究发现，MPTP或6-OHDA诱发的帕金森症的皮质率保持不变(Dejean等人,2008年;Goldberg等人,2002年)，而帕金森症状与运动皮质活动的异常时间组织有关(Brown,2000;Goldbergetal.,2002;Saleniusetal.,2002)。另一方面，对PD患者的fMRI研究发现，通常与纹状体共同激活的皮质区域的激活受损(Monchi等,2004年,2007年)，一项PET研究表明，在与健康受试者相比，运动任务的表现会降低(Jenkins等,1992)。

大多数纹状体中等多刺神经元以 $0.5-2s^{-1}$ 的低速率自发放电(DeLong等人,1983年;Haber和Gdowski,2004年;Kimura等人,1996年)。然而，Kiyatkin和Rebec(1999)报告了清醒大鼠纹状体放电率的高度偏态分布，一小部分快速尖峰神经元的平均速率高达 $\sim 6s^{-1}$ 。这与Goldberg等人记录的猴子的比率相匹配。

(2002)。对6-OHDA损伤的大鼠进行的几项研究表明，相对于健康大鼠，纹状体神经元的活性升高(Chen等,2001;Kish等,1999;Tseng等,2001;Walters等,2007)，这可能是由于纹状体神经元的活动大幅增加而纹状体神经元的活动减少较小(Mallet等,2006)。

在PD患者的壳核中也记录了相对较高的平均放电率，约为 $10s^{-1}$ (Magnin等,2000)。另一方面，一项研究报告了尾状核的放电率。随着MPTP病变，rons从 $\sim 6s^{-1}$ 减少到 $\sim 4s^{-1}$ (Yoshida,1991)，而另一项研究发现没有变化(Goldberg等,2002)。

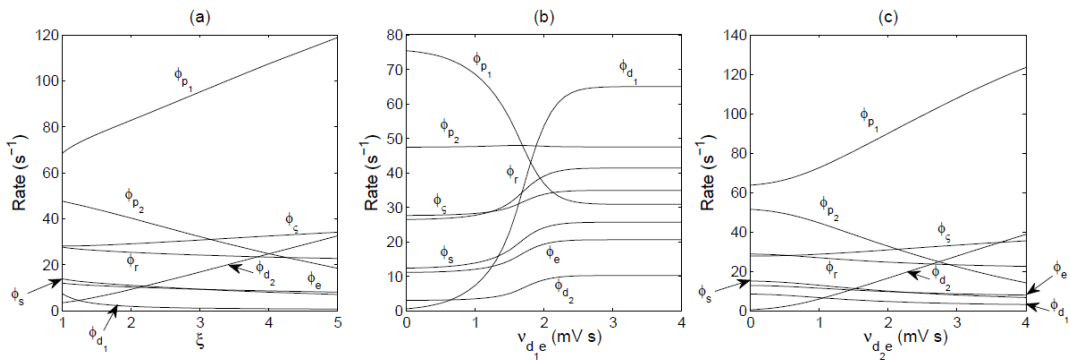


图 4: 通过增加 v_{d2e} 和减少 v_{d1e} 来模拟多巴胺损失时的放电率变化。(a) v_{d2e} 乘以 v_{d1e} 除以相同因子 ξ 时的比率。(b) 比率与 v_{d1e} 。(c) 比率与 v_{d2e} 。

灵长类动物的正常 GPi 放电率在 $60-90s^{-1}$ 范围内，在猴子进行 MPTP 治疗后增加约 $10-20s^{-1}$ (Filion 和 Tremblay, 1991; Heimer 等, 2002; Yoshida, 1991)。与这些结果一致，通过应用多巴胺激动剂阿扑吗啡使多巴胺水平正常化会降低

PD 患者 GPi 神经元的平均放电率 (Merello 等, 1999)。另一方面, 一些研究发现 GPi 的平均放电率没有显著变化 (Bergman 等, 1994; Wichmann 等, 1999) 或其啮齿动物同系物, 内足核 (EP) (Robledo 和 Feger, 1991)。在一项研究中, PD 患者 GPi 神经元的平均放电频率仅为 59s^{-1} (Sterio 等, 1994), 另一项研究 (Hutchison 等, 1994) 发现 PD 中 GPi 神经元的平均放电频率患者为 67s^{-1} , 与正常猴子报告的平均比率没有不同。然而, GPi 的后腹侧部分显示活动增加 (平均速率 82s^{-1})。这表明多巴胺损失增加了 GPi 感觉运动部分的放电率, 而其他部分相对不受影响。马格宁等人。(2000) 同样区分了作为一个整体的 GPi, 它在 PD 患者中的放电率为 91s^{-1} , 而 GPi 的内部部分, 它在 PD 中的放电率为 91s^{-1} 患者, 以及 GPi 的内部部分, 在 114s^{-1} 时出院。

正常猴子的 SNr 神经元以与 GPi 神经元 ($50 - 70\text{s}^{-1}$) 相当的平均速率放电 (DeLong 等人, 1983 年; Schultz, 1986 年)。然而, 与其他细胞核相比, 信噪比受多巴胺损伤的影响较小。例如, PD 患者 SNr 神经元的平均放电率为 71s^{-1} (Hutchison et al., 1998), 与正常猴子非常接近。在 Walters 等人的一项研究中。(2007), 6-OHDA 损伤大鼠的 SNr 神经元在损伤后 7-10 天显示平均放电率无显著降低。麦克劳德等人 (1990) 测量了 6-OHDA 治疗后 SNr 神经元平均放电率的短期下降 (<10 天后), 但放电率在 >6 个月后恢复正常。另一方面, Benazzouz 等人。(2000) 和 Burbaud 等人。(1995) 记录了在 SNc 损伤数周后大鼠 SNr 的放电率显著升高。Wichmann 等人报告的信噪比发射率和模式的变化。(1999) 不如 GPi 中的那些明显, 并且没有观察到 SNr 发射率的显著变化。

根据放电特性, GPe 神经元可分为两大类 (DeLong, 1971; Fillion 和 Tremblay, 1991; Sterio 等, 1994): 大约 85% 的 GPe 神经元表现出高频率的活动爆发, 其间穿插着长间隔沉默持续了几秒钟。这些神经元的平均放电率为 55s^{-1} 。剩下的 15% 是缓慢放电的神经元, 偶尔会爆发, 平均速率为 10s^{-1} 。关于 GPe 率变化的报道存在矛盾, 一些研究发现黑质纹状体病变降低了约 $10-20\text{s}^{-1}$ (Boraud 等人, 1998 年; Fillion 和 Tremblay, 1991 年; Heimer 等人, 2002 年; Pan 和 Walters, 1988), 而其他人没有检测到显著变化 (Goldberg 等人, 2002 年; Hutchison 等人, 1994 年; Magill 等人, 2001 年; Walters 等人, 2007 年)。据报道, 耐药 PD 患者的平均 GPe 放电率为 $40-60\text{s}^{-1}$ (Hutchison 等人, 1994 年; Magnin 等人, 2000 年; Sterio 等人, 1994 年)。

猴子的 STN 细胞表现出自发的强直活动, 以大约 $20 - 30\text{s}^{-1}$ 的速度发射, 通常成对或三胞胎 (DeLong 等人, 1985 年; Georgopoulos 等人, 1983 年)。据报道, 多巴胺能病变使该速率增加 7s^{-1} (Bergman 等, 1994)。与这些发现一致, PD 患者的 STN 神经元具有相对较高的放电率 (Benazzouz 等人, 2002 年;

Hutchison 等人, 1998 年), 而 Levy 等人。(2000) 测量了显示震颤相关活动 ($53s^{-1}$) 的 STN 细胞的中位放电率高于 PD 患者的非震颤相关细胞 ($43s^{-1}$)。在 6-OHDA 治疗的大鼠中观察到平均 STN 放电率增加 $4-6s^{-1}$ (Kreiss 等人, 1997 年; Walters 等人, 2007 年), 尽管一些研究发现没有变化甚至减少 4 周后的放电率 (Hollerman 和 Grace, 1992; Ni 等, 2001a)。

PD 患者丘脑苍白球接收区的放电时间为 $7-8s^{-1}$, 而特发性震颤或疼痛患者为 $18-19s^{-1}$ (Molnar 等, 2005)。由于基底神经节被认为不参与疼痛或特发性震颤的病理生理学, $18-19s^{-1}$ 的速率可能代表正常的丘脑活动, 表明 PD 中接受苍白球的丘脑区域的活动减少。在 MPTP 治疗的猫 (Schneider 和 Rothblat, 1996) 中发现了丘脑活动的显著降低, 但在猴子中没有发现 (Pessiglione 等, 2005)。然而, 对 6-OHDA 治疗的大鼠和 MPTP 治疗的猴子进行的代谢研究强烈指出帕金森症中丘脑基底神经节接收区活动减退 (Gnanalingham 等人, 1995 年; Palombo 等人, 1988 年; Rolland 等人等, 2007)。

在清醒的猫中, TRN 的平均放电率约为 $20-30s^{-1}$, 这与唤醒水平呈正相关, 因此与中继核的活动呈正相关 (Steriade 等, 1986)。Raeva 和 Lukashev (1987) 在立体定向手术期间对患有运动障碍的受试者测量了 TRN 神经元的活动, 这些受试者中的大多数是帕金森病患者。他们发现了三种放电模式不同的细胞, 它们的总体平均放电速率约为 $10s^{-1}$ 。尽管关于多巴胺损失导致的 TRN 活性变化的信息有限, 但这可能被视为 TRN 在 PD 中活性低下的间接证据。

表 1 总结了正常状态下 BGTCs 组分的平均放电率和帕金森症的变化。我们没有报告许多大鼠研究的控制率, 因为它们是在全身麻醉下对动物进行的, 这导致显著低于自由移动条件的发射率 (Benazzouz 等人, 2000 年; Kreiss 等人, 1997 年; Pan 和 Walters, 1988 年; Rohlf 等人, 1997 年)。大多数细胞核无法获得人体对照数据, 因为立体定向手术仅在临床病例中进行。

3、模型制定及初步分析

为了获得控制图 1 中系统的动力学的易处理模型, 我们使用平均场公式, 其中神经元属性在空间上进行了平均。然后, 动力学由一组方程控制, 这些方程将神经元群的平均放电率与细胞体电位的变化相关联, 而细胞体电位的变化又由输入脉冲的平均速率触发。这种方法基于对皮质丘脑系统电生理学模型的早期工作 (Rennie 等, 1999; Robinson 等, 1997、2001a、2003a、2005)。3.1 节详细介绍了模型的基本方程。处于警觉、睁眼状态的健康成年人的参数值在 Sec3.2 中估计。并用于评估 Sec3.3 中的不动点。在 3.4 节我们回顾了模拟多巴胺耗竭的可能方法。

3.1 基本方程

该模型的第一个组成部分是描述神经元群体对细胞体电位变化的平均反应。每个群体 a 的平均放电率 $Q_a(V_a)$ 被认为是最大可达到的放电率 Q_{\max} 乘以膜电位 V_a 高于阈值电位 x 的神经元比例。等效地，每个神经元的响应可以用 Heaviside 阶跃函数 $H(V_a - x)$ 乘以 Q_{\max} 来表示，并且填充率由该响应乘以激发阈值的分布 $p(x)$ 的积分给出，

$$Q_a(V_a) = Q_a^{\max} \int_{-\infty}^{\infty} H(V_a - x)p(x)dx, \quad (1)$$

产生累积分布函数，对于高斯分布，它是误差函数。然而，触发阈值的确切分布是未知的，这使我们能够使用非常相似的 sigmoidal 函数

$$Q_a(r, t) \equiv S_a[V_a(t)] = \frac{Q_a^{\max}}{1 + \exp[-(V_a(t) - \theta_a)/\sigma']}, \quad (2)$$

为了分析方便。这里， θ_a 是所考虑的总体的平均阈值潜力。将 (2) 拟合到误差函数，我们发现 σ' 是触发阈值高斯分布标准偏差的 $3/\pi$ 倍 (Wright 和 Liley, 1995)。在缺乏有关基底神经节中激发阈值标准偏差的详细信息的情况下，我们将所有群体的 σ' 设置为相等。当 V_a 从 $-\infty$ 到 ∞ 时，函数 (2) 从 0 平滑增加到 Q_{\max} 。

由于传入活动引起的平均细胞体电位的变化取决于每个 a 型接收神经元的 b 型传入轴突突触 N_{ab} 的平均数量，以及每个传入脉冲的细胞体电位的典型时间积分变化。定义 $\nu_{ab} = N_{ab}s_{ab}$ ， a 型神经元平均细胞体电位的变化因此建模为 (Robinson 等, 2004)

$$D_{\alpha\beta}(t)V_a(t) = \sum_b \nu_{ab}\phi_b(t - \tau_{ab}), \quad (3)$$

$$D_{\alpha\beta}(t) = \frac{1}{\alpha\beta} \frac{d^2}{dt^2} + \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta}\right) \frac{d}{dt} + 1. \quad (4)$$

其中， $\phi_b(t - \tau_{ab})$ 是输入脉冲率， τ_{ab} 表示信号从 b 型到 a 型神经元的轴突时间延迟， α 和 β 是细胞体电位的衰减和上升速率 (我们假设 $\alpha < \beta$ 不失一般性)。微分算子 $D_{\alpha\beta}(t)$ 是传入信号的树突和突触整合的生理现实表示 (Rennie 等人, 2000 年; Robinson 等人, 1997 年)。由于通过它们的信号的差分延迟，突触和树突减弱了高频活动，形成了一个有效的低通滤波器，其截止频率介于 α 和 β 之间。通常， α 和 β 可以取决于发送神经元和接收神经元，但是为了限制参数的数量，我们将这些参数对所有群体都视为相等，特别是因为 α 和 β 的值与稳态无关，这是当前论文的主要焦点。未来的工作可能会对不同的人群使用不同的上升和衰减率，例如 Rennie 等人所做的。(2000)。

在之前的许多作品中，神经元活动被建模为以波浪状的方式沿着皮层传播 (Bressloff, 2001; Bressloff 等, 2003; Jirsa 和 Haken, 1996, 1997; Nunez, 1995)，基于一致的实验观察局部皮层刺激后的此类活动波 (Burns, 1951; Chervin 等, 1988; Golomb 和 Amitai, 1997; LopesdaSilva 和 StormvanLeeuwen, 1978; Nunez, 1974; Prechtl 等, 1997; Rubino 等 al.,2006; Schiffetal., 2007; Wuetal.,1999; Xuetal.,2007)。特征轴突范围和传播速度的估计表明，这种波在人类皮层的尺度上受到显著抑制 (Robinson 等, 2001b, 2004; Wright 和 Liley, 1995)。Robinson 等人推导出了阻尼波方程。(1997) 使用在远距离呈指数衰减的皮质皮质纤维的范围分布。忽略与当前上下文无关的空间导数，该方程简化为

$$\frac{1}{\gamma_a^2} \left[\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma_a \frac{\partial}{\partial t} + \gamma_a^2 \right] \phi_a(t) = Q_a(t), \quad (5)$$

3.2 参数值

在继续分析不动点之前，我们在此讨论如何根据已知生理学选择参数值。我们模型中可以通过实验相对较好地测量的参数包括轴突传导时间和神经元群的最大放电率。可以根据实验确定的投影密度、神经递质类型和突触位置来估计各种连接的相对强度。此外，合理的参数应该在多巴胺丢失的预期变化之前和之后产生现实的稳态放电率。在本节中，我们使用来自一系列研究的证据来约束我们模型的参数值，从而得出表 2 中给出的标称值。请注意，本研究的结果与轴突或树突延迟无关，但列出这些值是为了论文 II 中的完整性和使用。

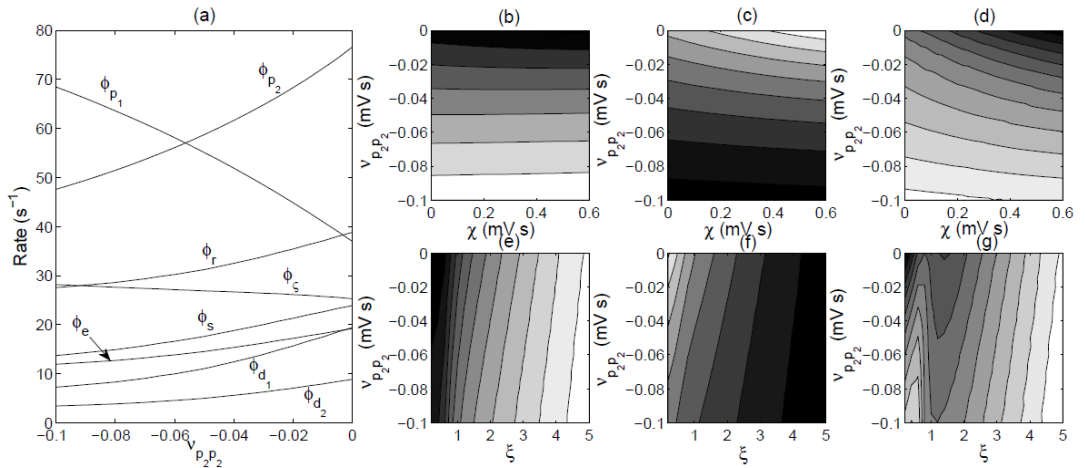


图 5：稳态放电率对 GPe 中的侧向抑制的敏感性。(a) 苍白球率和 STN 率的变化，更小 $|p_2p_2|$ 与帕金森症相反。(b)–(d) 从左到右：GPI/SNr、GPe 和 STN 速率作为 p_2p_2 和纹状体 SNR 的函数的等高线图，其中 $h=10s^{-1}$ [cf. 方程式(17)和(18)]。(e)–(g) 从左到右：GPI/SNr、GPe 和 STN 速率作为 p_2p_2 函数的等高线图以及直接和间接途径。较浅的色调对应较高的比率。

神经元群之间的传导延迟可以使用逆向或有时顺向激活、尖峰触发平均或互相关分析来估计 (Nowak 和 Bullier, 1997)。此类研究的结果始终包括轴突传播时间, 但可能也包括发送和/或接收群体的树突和突触延迟以及神经元整合时间, 具体取决于所使用的方法。考虑到这一点很重要, 因为树突和突触的延迟和整合时间可能与轴突传播时间一样长或更长 (Nowak 和 Bullier, 1997)。此外, 需要注意确定平均或特征延迟而不是尽可能短的延迟, 因为前者与正在进行的振荡更相关。

在小鼠、兔子、猫和猴子中使用尖峰时间和相关性测量的轴突延迟范围为 0.1 至 5 毫秒 (丘脑皮质投射) 和 1 至 30 毫秒 (皮质丘脑投射), 缩放这些值后预计会有更长的延迟人脑大小 (罗伯茨和罗宾逊, 2008 年)。正如那篇论文中所述, 正在进行的皮质丘脑振荡取决于许多纤维的传导速度的加权平均值, 这进一步增加了与大多数实验研究中发现的值相比的延迟, 这些值通常选择最短的。根据适合失神发作动力学的模型 (Roberts 和 Robinson, 2008 年), 我们将完整循环的轴突传播时间分为 35ms 的丘脑皮质轴突延迟和 50ms 稍长的皮质丘脑延迟。EEG 的 alpha 节律是由轴突延迟为 85ms 的皮质丘脑回路中的共振引起的假设已经导致与一系列电生理现象的数据非常一致 (O'Connor 等人, 2002 年; Robinson 等人 al., 2001a; Robinson, 2003; Breakspear 等, 2006; Kerr 等, 2008)。

一些研究表明, 皮质下丘脑通路的作用比通过直接或间接通路传播更快 (Bar-Gad 等, 2003)。总皮质-纹状体-苍白球和皮质-下丘脑-苍白球延迟可以从健康猴子对皮质激活的 GPe 反应模式推断出来, 包括 8-11ms 后的兴奋、15-19ms 后的抑制和第二次兴奋在 26-32 毫秒后, 由于 STN 的去抑制 (Kita 等人, 2004 年; Nambu 等人, 2000 年; Yoshida 等人, 1993 年)。由于我们假设突触和树突整合时间为 6-8 毫秒 (峰值时间) (Destexhe 和 Sejnowski, 2001 年; Hestrin 等人, 1990 年), 这意味着皮质下丘脑和 STN-GPe 轴突延迟是每个仅约 1 毫秒。从 GPe 到 STN 的相互延迟也是 1ms (Nambu et al., 2000)。根据上述研究, 2ms 的皮质纹状体轴突延迟和 1ms 的纹状体轴突延迟导致 GPe 激发在大约 8ms 后开始, 19ms 后抑制, 28ms 后第二次激发。在大鼠脑切片制备中, EP 神经元对 GP 刺激的突触后反应的潜伏期约为 3-6 毫秒 (Kita, 2001), 表明轴突潜伏期为 1ms。Anderson 和 Turner (1991) 测量了在 GPi 刺激后通常 <4ms 的清醒猴子接受苍白球的丘脑神经元活动的减少, 尽管一些细胞显示出更长的潜伏期。在麻醉的大鼠中, 由刺激丘脑内侧膝状体引起的纹状体尖峰的平均潜伏期为 4 毫秒 (Clugnet 等, 1990)。通过注意到 4ms 的值包括纹状体整合时间, 我们可以粗略地将其转换为人类 2ms 的轴突延迟, 但另一方面, 人类的延迟可能比大鼠稍长 (例如

比较皮质下丘脑轴突加上树突和突触延迟 4.5 毫秒，Maurice 等人，1998 年，猴子延迟 6 毫秒，Nambu 等人，2000 年）。

Voloshin 和 Prokopenko (1978) 测量了猫的 TRN 神经元对 VL 刺激的顺向和逆向反应延迟。由于多突触通路的可能贡献，数据的解释变得复杂，但 2ms 似乎是对单突触轴突延迟的足够近似。

许多研究提供了基底神经节中神经元的静息膜电位、放电阈值和最大放电率的估计值。大多数数据来自对啮齿动物的研究，但这些数据提供了最接近人类价值的近似值，而这些数据通常不易获得。由于确定这些数量的生物物理学在不同物种之间可能非常相似，因此我们假设使用啮齿动物的数据是合理的。皮质规则尖峰神经元的最大放电速率为 $250s^{-1}$ (McCormick et al., 1985)，而一类皮质丘脑快节奏爆发神经元可以激发高达 $400s^{-1}$

在爆发或强直模式。这些群体并不是严格区分的，因为新皮质神经元可以根据传入活动将它们的放电特性从规律的尖峰改变为快速有节奏的爆发和快速尖峰 (Steriade 等，1998)。皮质抑制中间神经元的最大速率与锥体神经元的最大速率相同 ($300-600s^{-1}$)，为了简单起见，我们设置 $Q_{max}=Q_{max}=300s^{-1}$ (参见第 3.3 节)。在清醒、自由活动的大鼠中记录的纹状体神经元的最大速率约为 $65s^{-1}$

(Kiyatkin 和 Rebec, 1999)。STN 的高频刺激可以引起放电，在恒河猴的 GPI 细胞中达到约 $200s^{-1}$ (Hashimoto 等，2003)，而在大鼠切片制备中发现 EP 神经元以高达 $300s^{-1}$ 的速率放电 (Nakanishi 等，1990)。我们认为 $Q_{max}=250s^{-1}$ 是一个足够的近似值。在豚鼠 GP 中鉴定出的三种类型的神经元中，最丰富的类型具有接近 $200s^{-1}$ 的最大放电率 (Nambu 和 Llin'as, 1997)。另一方面，Cooper 和 Stanford (2000) 记录了大鼠 GP 中三种神经元的活动，加权平均最大放电率为 $380s^{-1}$ 。我们假设一个中间值并让 $Q_{max}=300s^{-1}$ 。大鼠中的 STN 神经元可以以高达约 $500s^{-1}$ 的速率放电 (Kita 等人，1983 年；Nakanishi 等人，1987 年)。最后，低阈值 Ca^{2+} 电流可以导致丘脑神经元在 $300s^{-1}$ 时激发高频脉冲 (Destexhe 和 Sejnowski, 2003)，而丘脑网状神经元可以在高达 $500s^{-1}$ 时激发高频脉冲 (Raeva 和 Lukashev, 1987)。

阈值 θ 是膜去极化，此时种群以最大速率的一半 [cf. 等式 (2)]。基于对生理现实范围的广泛探索，我们选择了能够为我们模型中的所有神经元群体提供现实稳态放电率的值；这些值列在表 2 中。STN 和苍白球神经元被认为具有低阈值电位，而相对沉默的纹状体神经元的阈值较高。请注意，对于 Q^{max} ，高最大发射率和低阈值 θ 对 (相对较低的) 稳态发射率具有非常相似的影响，因为

$$\frac{Q^{max}}{1 + e^{-(V-\theta)/\sigma'}} \approx Q^{max} e^{(V-\theta)/\sigma'}, \quad (6)$$

这意味着将 $\delta\theta$ 添加到 θ 相当于用 $Q^{\max}e^{(V-\theta/\sigma)}$ 替换 Q^{\max} 。因此，触发阈值和最大触发速率可能都小于或都大于此处使用的值，从而使动态基本保持不变。我们还选择了生理范围内的近似连接强度，发现现实发射率的要求将连接强度限制在相对较窄的子范围内。罗宾逊等人（2004）得出的 v_{es} 和 v_{se} 值满足两个实验限制，并在纯皮质丘脑模型中给出了真实的放电率。啮齿动物新皮质的体外（Gil 等人，1999 年；Thomson，1997 年）和体内（Bruno 和 Sakmann，2006 年）的实验表明，单个丘脑皮质和兴奋性皮质内刺激具有大约 $10\text{-}20\mu\text{V}$ 的时间积分反应 s 。然而，应该调整 ses 以减少重复刺激时丘脑皮质突触中递质释放的可能性（Gil 等，1999），以及连续突触后电位的小于累加效应（Bruno 和 Sakmann，2006）。如果我们假设后一种调整产生大约 $12\mu\text{Vs}$ 的平均统一响应，释放概率为 40%， $N_{es}=85$ （Bruno 和 Sakmann，2006），我们得到 $v_{es}=0.4\text{mVs}$ 。该值与 Robinson 等人一致。（2004），尽管那篇论文假设了一个小得多的单一反应 ses 和相应地每个皮质神经元的突触数量更多。对猫膝皮质纤维的研究表明，每个丘脑神经元的皮质起源突触数量远远超过每个皮质神经元的丘脑皮质突触数量（Budd，2004；Peters 和 Payne，1993）。皮质丘脑纤维显示成对脉冲易化，但通常不能引起显著的兴奋性突触后电位（EPSP）（Golshani 等，2001；Granseth 和 Lindström，2003）。与视网膜原性 EPSP 相比，单一皮质丘脑 EPSP 的振幅较小，时间积分响应约为 $12\mu\text{Vs}$ （Turner 和 Salt，1998），类似于丘脑皮质末端的响应。这与大量的皮质丘脑突触相结合，但失败率很高，以产生近似的突触强度 $v_{se}=0.8\text{mVs}$ 。我们假设 $v_{sr}=0.4\text{mVs}$ ，接近 Robinson 等人的值。（2004）。虽然皮层中抑制性神经元比兴奋性神经元少，但抑制性投射的突触强度更大，例如 $|v_{ei}| > |v_{ee}|$ 。

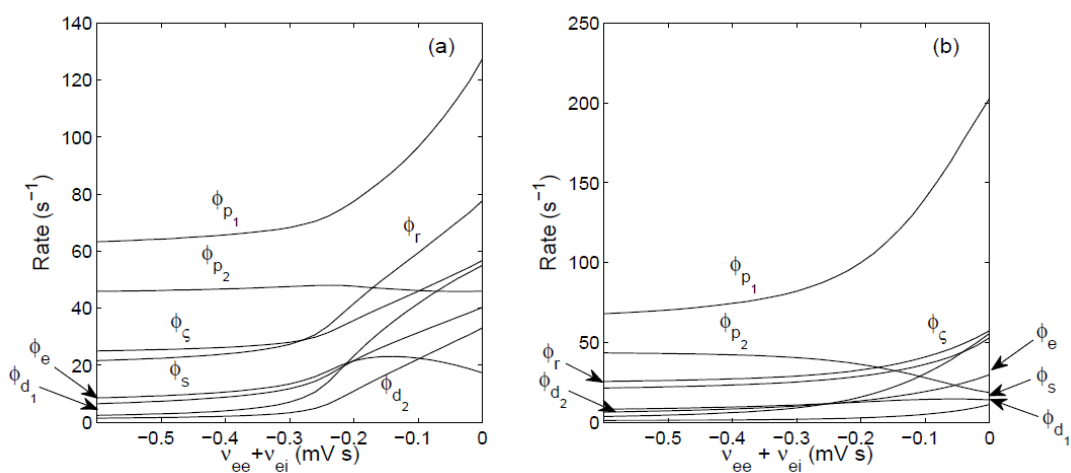


图 6：稳态放电率对皮质内连接强度的敏感性。由于随机连接近似（参见第 3.3 节），速率仅取决于总和 $v_{ee} + v_{ei}$ 。（a）相对于健康状态的变化。（b） $v_{d1e}=0.5\text{mVs}$ ， $v_{d2e}=1.4\text{mVs}$ 状态的变化。

v_{re} 的精确估计很难从文献中获得。虽然已经估计由于 60% 的 TRN 终端来自皮质 (Liu 和 Jones, 1999), 因此不容易获得每个 TRN 神经元突触总数的估计值。在小鼠脑切片中, TRN 神经元对皮质冲动的单一突触后反应是丘脑中继神经元的 2-3 倍, 后者具有较高的递质释放失败率 (~68%), 表明生成 $s_{se} < s_{re}$ 。然而, 中继神经元的成对脉冲促进可能部分抵消这种效应 (Golshani 等, 2001)。更重要的是, 皮质输入对中继和 TRN 神经元的相对影响取决于警觉状态 (Steriade 等, 1986)。在困倦或慢波睡眠期间, TRN 对皮质刺激作出反应, 发出脉冲波, 这意味着 v_{re} 相对较大, 而 TRN 神经元在专注清醒和 REM 睡眠期间处于紧张状态, 这意味着 v_{re} 值较低 (Steriade, 2001)。建模结果证实了这一点, 这表明皮质-网状丘脑和直接皮质丘脑通路的综合影响在睡眠状态下是抑制性的, 但在醒来时是兴奋性的 (Robinson 等, 2002)。因此, 我们模拟了一种警觉清醒状态, 其中直接皮质丘脑连接比皮质-网状丘脑连接更重要, 设置 $v_{re}=0.15mVs$ 。

尽管纹状体神经元中每单位时间的大量突触事件表明皮质纹状体输入的高度收敛 (Blackwell 等, 2003), 但皮质纹状体投射的强度受到纹状体神经元相对较低的平均放电率的限制 (参见第 2.2 节)。皮质纹状体神经元每个纹状体细胞形成大约 5000 - 15000 个突触, 但每个突触都有微弱的影响 (Wilson, 1995)。一项免疫组织化学研究发现, 同侧初级运动皮层对 D1 表达细胞的支配比 D2 表达细胞更强 (Hersch 等, 1995)。因此, 我们假设每个突触的强度为 $0.1\mu Vs$, 每个纹状体 D1 细胞有 10000 个突触, 每个 D2 细胞有 7000 个突触, 这给出 $v_{d1e}=1.0mVs$ 和 $v_{d2e}=0.7mVs$ 。

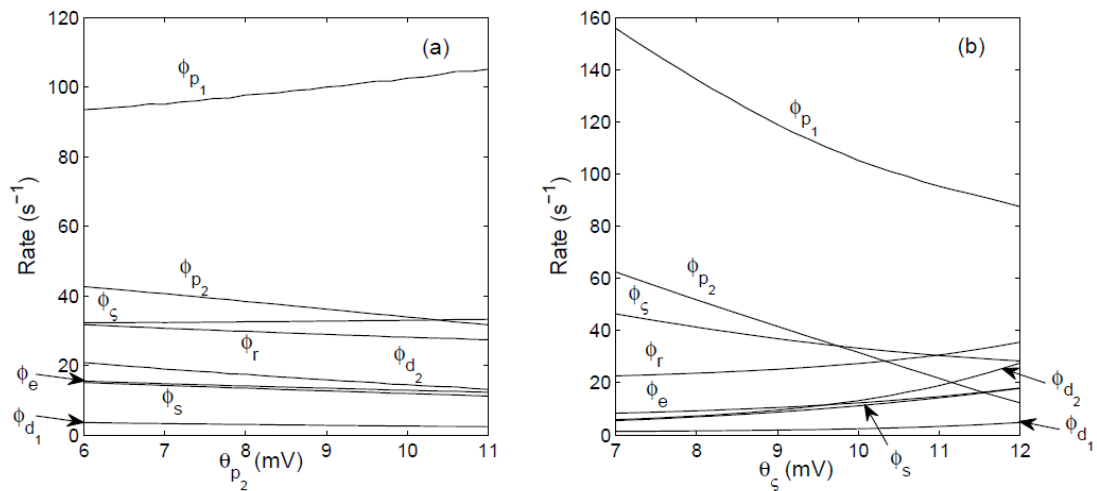


图 7: 稳态触发速率对 STN 和 GPe 触发阈值的敏感性, 其中 $v_{d1e}=0.5mVs$, $v_{d2e}=1.4mVs$, $v_{ee}=v_{ie}=1.4mVs$, $v_{ei}=v_{ii}=-1.6mVstotalk$ 模拟和中皮层多巴胺耗竭。(a)对 θ_{p2} 的依赖。(b)对 θ_{σ} 的依赖。

由于输出核中神经元的高放电率，稳态对 v_{sp1} 非常敏感。为了使丘脑不被输出核过度抑制，我们假设连接强度相对较小 $v_{sp1}=0.03mVs$ 。松鼠猴的丘纹纹投影被描述为“巨大的”（Sadikot 等，1992），但这项研究没有量化其相对于其他投影的强度或范围。对大鼠的研究表明，它远不如皮质纹状体投射重要（Groves 等，1995）。Sidib'e 和 Smith（1996）发现层内丘脑神经元优先支配输出到 GPi 而不是 GPe 的纹状体神经元，因此我们让 $v_{d1s}=0.1mVs$ 和 $v_{d2s}=0.05mVs$ 。证据表明 $v_{p2d2} > v_{p1d1}$ ，来自一项研究，其中示踪剂的顺行运输注射到初级运动皮层的手臂区域，标记的 GPe 细胞是 GPi 细胞的 10 倍（Strick 等，1995）。Shink 和 Smith（1995）提出了纹状体突触在两个苍白球段上的更对称分布，尽管 GPe 的神经支配似乎仍然比 GPi 强。对 GPe 和 STN 之间相互联系的研究表明，GPe 对 STN 施加强大的抑制控制（Shink 等人，1996 年；Smith 等人，1990a），而 STN 强烈地激发 GPe（Cheruel 等人，1996 年；Nambu 等人，2000 年；Shink 等人，1996 年）。然而，模型结果表明，鉴于稳定性标准（参见论文 II）和 GPe 相对较高的发射速率（参见第 2.2 节），GPe 对 STN 速率的影响可能比反之更弱。和 4）。STN 似乎非常均匀地支配两个苍白球段（Parent 和 Hazrati，1995；Smith 等，1990b），因此我们假设这些预测具有相同的强度。GPe 产生的 GPi 突触少于来自纹状体的 GPi 突触，尽管 GPe 可能通过与 GPi 细胞的核周和近端树突形成接触而发挥强大的作用（Shink 和 Smith，1995；Smith 等，1994）。尽管如此，我们假设直接苍白球预测比其他预测弱，因为否则高 GPe 率将与更高的 GPi 率不兼容（参见第 2.2 和 4 节）。最后，给定输入 ϕ_n ，从脑干到丘脑的投影连接强度 v_{sn} 被限制在一个相对较窄的范围内，因为大的值会导致不切实际的高皮质、丘脑和纹状体率。

3.3 固定点

假设恒定输入 ϕ_n 获得的模型方程的稳定不动点对应于系统稳定下来的解，除非受到扰动。定点方程是通过设置方程中的导数获得的。（3） - （5）归零。用上标（0）表示方程（5）定点值，

$$\phi_a^{(0)} = Q_a^{(0)}, \quad (7)$$

其中，当代入方程（3）并使用方程（2）给出

$$S_a^{-1} \left(\phi_a^{(0)} \right) = \sum_b \nu_{ab} \phi_b^{(0)}. \quad (8)$$

实施等式（8）对于所有九个神经元群体，给出了一组可以通过数值求解的定点放电率 $\phi^{(0)}$ 的超越方程。通过施加随机连接近似简化了这些方程，其中皮层内突触的数量与发送和接收神经元数量的乘积成正比（Braitenberg 和 Schuz，1998 年；Robinson 等人，2001a；Wright 和 LiLi，1995 年）。在连接强度 $v_{ab}=N_{absab}$

中，符号 N_{ab} 表示来自每个类型 a 神经元的类型 b 神经元的突触数量，因此在随机连接近似中仅取决于传入群体 b 。如果我们进一步假设单一突触强度 s_{ab} 独立于接收群体，我们得到

$$\nu_{ee} = \nu_{ie}, \quad \nu_{ei} = \nu_{ii}, \quad \nu_{es} = \nu_{is}. \quad (9)$$

对于 $\theta_e = \theta_i$ (参见第 3.2 节)，这特别意味着皮质兴奋性和抑制性放电率场的定点值 e_i 相等，因为相同的方程是 $\phi(0)$ 和 $\phi_{ei}(0)$ 。

实际上，可以通过考虑五个函数的同时零点来确定不动点

$$F_1(\phi_e) = \phi_e - S_e[(\nu_{ee} + \nu_{ei})\phi_e + \nu_{es}\phi_s], \quad (10)$$

$$F_2(\phi_{d_1}) = \phi_{d_1} - S_{d_1}(\nu_{d_1e}\phi_e + \nu_{d_1d_1}\phi_{d_1} + \nu_{d_1s}\phi_s), \quad (11)$$

$$F_3(\phi_{d_2}) = \phi_{d_2} - S_{d_2}(\nu_{d_2e}\phi_e + \nu_{d_2d_2}\phi_{d_2} + \nu_{d_2s}\phi_s), \quad (12)$$

$$F_4(\phi_{p_2}) = \phi_{p_2} - S_{p_2}[\nu_{p_2d_2}\phi_{d_2} + \nu_{p_2p_2}\phi_{p_2} + \nu_{p_2s}S_s(\nu_{se}\phi_e + \nu_{sp_2}\phi_{p_2})], \quad (13)$$

$$F_5(\phi_s) = \phi_s - S_s(\nu_{se}\phi_e + \nu_{sp_1}\phi_{p_1} + \nu_{sr}\phi_r + \nu_{sn}\phi_n). \quad (14)$$

3.4 多巴胺耗竭建模

众所周知，多巴胺在突触前和突触后调节皮质纹状体传递 (Calabresi 等, 2000)。然而，对这些影响的观察是复杂的，有时是自相矛盾的。例如，多巴胺在低浓度时可能会促进谷氨酸诱导的活性，但在高浓度时会产生抑制作用 (Hu 和 White, 1997)。D1 和 D2 受体的联合激活可能对纹状体神经元具有超加和效应，多巴胺耗竭后两种受体类型的上调可能影响皮质纹状体传递 (Hu 等, 1990)。

然而，一些研究结果在不同研究中是相对一致的。当纹状体神经元处于超极化状态时，多巴胺似乎主要通过 D1 受体产生抑制作用 (Nicola 和 Malenka, 1998)，但当它们已经处于激活状态时，则具有促进作用 (Hernández-López 等人, 1997 年; Nicola 等人, 2000 年)。这种通过 D1 激活的促进作用可能主要影响 NMDA 受体介导的传递 (Cepeda 等人, 1998 年; Levine 等人, 1996 年)。与这些观察结果一致，一些研究人员提出多巴胺增加纹状体中的信噪比 (SNR)，使中等多刺神经元仅对强输入敏感 (Nicola 等人, 2004 年; O'Donnell, 2003 年)。多巴胺降低纹状体活动的基础水平，但增强对谷氨酸的阶段性反应的发现支持了这一点 (Kiyatkin 和 Rebec, 1996)。为了模拟多巴胺丢失后 SNR 的降低，Leblois 等人 (2006) 建议降低纹状体神经元的放电阈值以及与 D1 和 D2 表达神经元的皮质纹状体连接强度。他们假设阈值和连接强度几乎与多巴胺水平呈线性关系。我们用

$$\begin{aligned} \theta_{d_1}^{\text{new}} &= \theta_{d_1} - h\chi; & \theta_{d_2}^{\text{new}} &= \theta_{d_2} - h\chi, \\ \nu_{d_1e}^{\text{new}} &= \nu_{d_1e} - \chi; & \nu_{d_2e}^{\text{new}} &= \nu_{d_2e} - \chi, \end{aligned}$$

其中我们考虑 $h=5$ 、 10 和 $15s^{-1}$ ，并且 χ 在 0 到 $0.6mVs$ 之间。请注意，为简单起见， $D1$ 和 $D2$ 神经元的有效阈值近似相等，尽管它们的内在属性在实践中可能不同（Moyer 等人，2007）。

与上述可能性相反，多巴胺损失也可能减少通过 $D1$ 表达细胞的传播并增强通过 $D2$ 表达细胞的传播。为支持这种可能性，许多研究表明，在 $D2$ 受体激活后，谷氨酸能受体（尤其是 AMPA 受体）的兴奋抑制（Hsu 等人，1995 年；Levine 等人，1996 年；Toan 和 Schultz,1985；Umemiya 和 Raymond,1997）。此外，Mallet 等人。（2006）发现在多巴胺耗尽后纹状体神经元的自发活动和反应性增加，而纹状体黑质神经元变得不那么活跃。Mallet 和同事认为，这种不平衡可能会因快速尖峰 GABA 能中间神经元的前馈抑制而加剧，这会缩小纹状体神经元中皮质输入整合的时间窗口，并扩大纹状体神经元中的时间窗口，导致不适当的间接通路中信号的总和。这种可能性可以通过同时增加引起间接通路的皮质纹状体预测的强度和减少引起直接通路的预测的强度来建模。在缺乏关于这些连接强度变化的相对大小的详细信息的情况下，我们减少了 v_{d1e} 并以相同的因子 ξ 增加 v_{d2e} 。我们还考虑了调制 v_{d1e} 和 v_{d2e} 的独立影响。当然，直接和间接途径的多巴胺消耗差异调制程度受到 $D1$ 和 $D2$ 类受体分离程度以及纹状体投射到 GPI/SNr 和 GPe 的分离的限制。然而，在直接和间接途径之间只有部分区别的情况下，可能会发生差异调制。

纹状体中强啡肽的释放减少和脑啡肽的释放增加被认为代表了对抗慢性多巴胺耗竭影响的补偿机制（Augood 等，1989；Betarbet 和 Greenamyre，2004；Engber 等，1992）。例如，强啡肽似乎抑制纹状体中多巴胺的释放，并对抗 $D1$ 受体刺激对纹状体神经元的影响（Steiner 和 Gerfen，1998）。因此，强啡肽的丧失会增强表达 $D1$ 的神经元对剩余多巴胺的敏感性。强啡肽和脑啡肽也可能影响 GPe 的纹状体输入以及苍白球内抑制（Ogura 和 Kita，2000；Stanford 和 Cooper，1999）。脑啡肽似乎通过阿片受体在突触前发挥作用，抑制纹状体和苍白球内末端的 GABA 释放（Maneuf 等，1994；Stanford 和 Cooper，1999），降低相应的连接强度。这些效应可能会因投射到两个苍白球段的神经元的轴突侧支失去强啡肽而部分抵消（Ogura 和 Kita，2000）。此外，直接多巴胺能传入的丧失通过突触前 $D2$ 受体的作用促进了纹状体- GPe 末端的 GABA 释放（Floran 等人，1997 年；Querejeta 等人，2001 年）。假设纹状体传输受多巴胺损失的影响比受脑啡肽的影响更大，我们将 PD 建模为纹状体- GPe 抑制增加。 GPe 中脑啡肽比强啡肽的普遍性表明苍白球内抑制的强度降低。这与 Terman 等人的建议一致。（2002）多巴胺能去神经支配削弱了 GPe 中的横向连接，尽管他们假设脑啡肽和强啡肽发挥协同作用而不是相反作用。降低的强啡肽水平也可能通过阻断膜钾电导来使

GPe 神经元去极化 (Ogura 和 Kita, 2000), 我们通过降低相应的阈值电位进行建模。

几条证据表明 STN 过度活跃不仅是由 GPe 发射减少引起的。例如, GPe 损伤仅导致 STN 率略有增加 (Hassani 等, 1996), 谷氨酸能传递的阻断抑制了氟哌啶醇诱导的运动不能的大鼠的 STN 过度活动 (Miwa 等, 1998)。

脑啡肽水平升高可能会通过 μ -阿片受体抑制 GABA 能突触传递, μ -阿片受体在人类 STN 中以高浓度表达 (Peckys 和 Landwehrmeyer, 1999; Raynor 等, 1995), 尽管脑啡肽也抑制兴奋性传递 (Shen 和约翰逊, 2002 年)。对大鼠的研究表明, 丘脑束旁核 (Orioux et al., 2000) 和/或脚桥核 (PPN) (Breit et al., 2001, 2006; Orioux et al., 2000) 的兴奋增强可能导致帕金森综合征 STN 过度活跃。用 6-OHDA 治疗的大鼠 STN 中的细胞外钾水平升高, 这可能是由于电导率的变化和清除延迟, 从而增加了该细胞核的活性 (Strauss 等, 2008)。此外, 谷氨酸的细胞外浓度增加 (Fujikawa 等人, 1996), 而 GABA 的浓度降低 (Engblom 等人, 2003 年), 这是由于更高的细胞外钾水平。我们通过降低平均阈值电位来模拟 PD 中 STN 神经元的过度兴奋性。

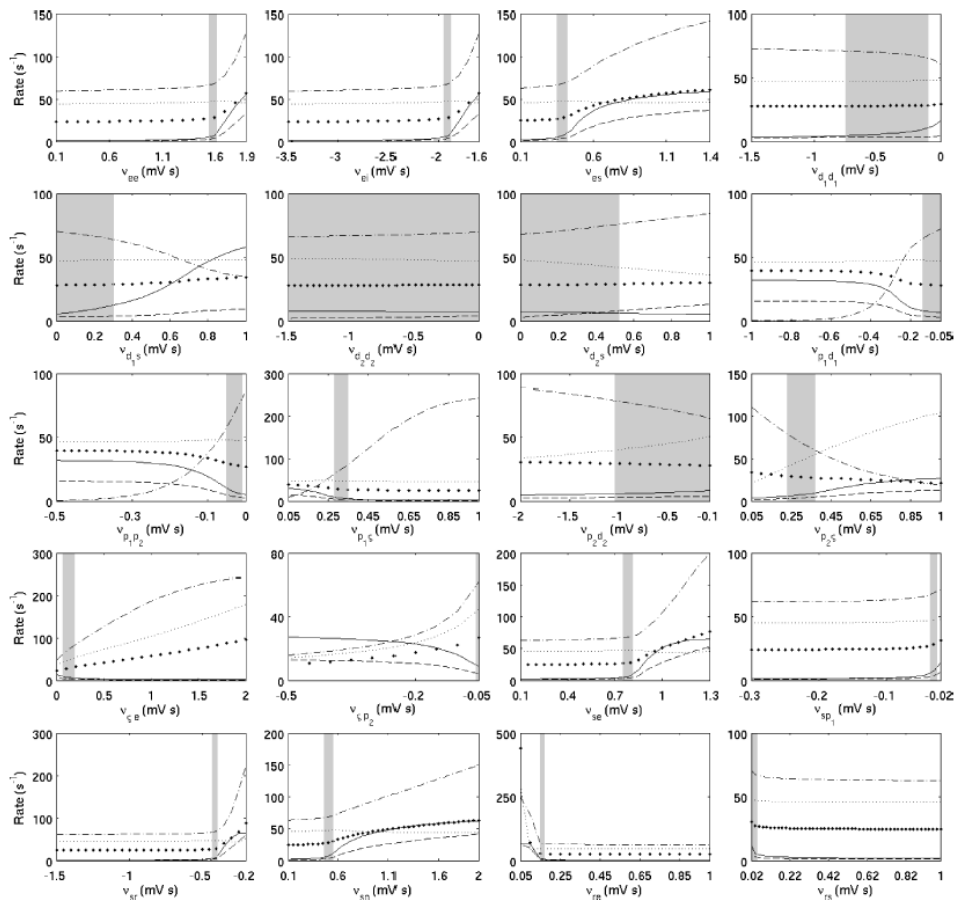


图 8: 稳态点火速率对连接强度 v_{ab} 的敏感性。阴影区域表示所有神经元群体在健康状态下产生真实放电率的参数范围。实线, ϕ_{d1} ; 虚线, ϕ_{d2} ; 虚线, ϕ_{p1} , 虚线, ϕ_{p2} ; 大点, ϕ_{s} 。

额叶，包括前额叶皮层、SMA 和 M1，从 SNc、VTA 和红斑后区域接收显著的多巴胺能神经支配（Gaspar 等，1992；Williams 和 Goldman-Rakic，1993）。由于来自 GABA 能中间神经元的突触输入增强，多巴胺对前额锥体细胞放电的主要影响是抑制性的（Gulledge 和 Jaffe，2001；Sesack 和 Bunney，1989；Zhou 和 Hablitz，1999）。Gulledge 和 Jaffe (2001) 认为这是因为中间神经元释放 GABA 增强，独立于它们的尖峰率，这意味着突触强度 v_{ei} 和 v_{ii} 增加。多巴胺还使中间神经元更容易受到来自锥体细胞的兴奋性输入的影响，显然不会影响它们的放电阈值或 EPSP 的幅度（Gao 和 Goldman-Rakic，2003）。这种机制在我们的模型中没有精确的等价物，但可以通过增加的突触强度 v_{ie} 来近似。此外，在体外 D1 受体激活后，内在电流的变化增加了大鼠前额叶皮层锥体神经元的兴奋性（Thurley 等，2008），这可能对 v_{ee} 产生积极影响。这表明我们可以通过降低突触强度 v_{ee} 、 v_{ie} ，尤其是 $|v_{ei}|$ 来部分地模拟 PD。和 v_{ii} ，与在 PD 患者停用药物后经颅磁刺激观察到的皮质内抑制减少一致（Ridding 等，1995）。

因此，我们通过以下五种方式模拟黑质纹状体变性的影响：

(I)、根据方程，通过降低触发阈值和皮质纹状体连接强度来模拟纹状体 SNR 的降低。（17）和（18）；

(II)、增加 v_{d2e} 和减少 v_{d1e} 单独或以相同的因子 ξ ，与直接/间接通路模型一致；

(III)、减少 GPe 中的侧抑制，它模仿增强的脑啡肽水平；

(IV)、减弱皮层相互作用以捕获内在皮层多巴胺的损失；

(V)、较强的间接和较弱的直接通路的组合（ $v_{d1e}=0.5mVs$ ， $v_{d2e}=1.4mVs$ ），减少苍白球内抑制（ $v_{p2p2}=-0.07mVs$ ），较弱的皮质内耦合（ $v_{ee}=v_{ie}=1.4mVs$ ， $v_{ei}=v_{ii}=-1.6mVs$ ），较低的 STN 和 GPe 激发阈值（ $\theta_{p2}=8mV$ ， $\theta_{\zeta}=9mV$ ），以及更强的条纹状 GPe 投影（ $v_{p2d2}=0.5mVs$ ）。我们将与这些参数对应的状态称为“完全帕金森状态”。

4、结果

我们现在描述将模型方程应用于图 1 中描述的连接系统的结果。与表 2 中的参数值相对应的稳态放电率，刺激水平为 $10s^{-1}$ ，列在列中表 3 中的 a。如果将平均纹状体率视为 $(\phi_{d1} + \phi_{d2})/2$ （参见表 1），那么对于健康个体而言，所有比率都在生理现实范围内。以 Sec.1 中列出的五种方式对多巴胺损失进行建模时，会推导出放电率的变化。

模拟降低信噪比的参数变化的影响

无论纹状体激发阈值和皮质纹状体连接强度变化的相对大小如何,通过增加 χ [cf.方程式 (17) 和 (18)]对平均点火率几乎没有影响(参见图 3)。表 3 的 b 列中列出了 $h=10s^{-1}$ 和 $\chi=0.6mVs$ 的代表性速率。在 Leblois 等人的模型中。(2006) 缺乏间接途径,但其中多巴胺损失也通过近似降低的 SNR 进行建模,GPi 中的静息活动也随着多巴胺水平的降低而变化不大,而皮质活动则显示出小幅增加。Leblois 等人的模型。(2006) 与我们的不能直接比较,因为它包含一组不同的连接,在直接路径中形成单独的流,但在超直接路径中具有从 STN 到 GPi 的漫射投影。此外,它考虑了具有高于阈值的线性响应函数的单个神经元、一种不同形式的树突/突触滤波器函数,以及除纹状体以外的每个给定种群中不同神经元的相同激发阈值,而 sigmoid 函数 (2) 来自于触发阈值的分布。然而,他们(故意)在 SNR 降低的情况下平均活动的微小变化与我们的结果非常吻合。

较强的间接和较弱的直接途径的影响

v_{d2e} 的同时增加和 v_{d1e} 以相同的因子 ξ 减少会导致燃烧率的变化,这与经验结果的横截面平均值非常吻合[cf.图 4 (a) 和表 1]: GPe 和丘脑率降低,而 STN 和 GPi/SNr 率升高。因为 D2 率的增加大于 D1 率的减少,所以整体纹状体率略有增加。图 4 (b) 和 4 (c) 表明这些变化主要通过间接途径实现,因为较弱的 v_{d1e} 降低了 ϕ_{ζ} 、 ϕ_{d1} 和 ϕ_{d2} ,几乎不影响 ϕ_{p2} 。将间接通路的强度加倍,同时将直接通路的强度降低相同的因子 ($v_{d1e}=0.5mVs$ 和 $v_{d2e}=1.4mVs$) 导致表 3 的 c 列中的速率。

这些变化的大小是相当现实的,输出核的速率变化相对较大,皮质、丘脑和平均(在 D1 和 D2 种群中)纹状体速率的变化较小(参见第 2.2 节),但 STN 活性的增加小于基于经验证据的预期,而 GPe 活性的降低则相当大。尽管我们的模型预测 GPe 病变会增加剩余完整 GPe 神经元的比率(参见论文 II),但预计病变会降低总 GPe 输出。因此,我们发现 GPe 输出相对较大的下降仅略微增强 STN 发射与 Hassani 等人报道的 GPe 病变的结果一致。(1996),并证实了其他兴奋机制对第 2 节中提到的 STN 率的影响。3.4.

苍白球内抑制减弱的影响

图 5 (a) 显示了 GPe 中侧向抑制减弱的结果。对苍白球和 STN 率的影响与 PD 中预期的相反,这与脑啡肽水平增加与慢性多巴胺耗竭的假定代偿作用一致。图 5 (b) - (d) 说明了减弱的苍白球内抑制和降低的 SNR [$h=10s^{-1}$ 在方程中的组合。(17)]分别影响 GPi/SNr、GPe 和 STN 速率。减弱的直接通路和增强的间接通路的相应结果如图 1 和图 2 所示。5 (e) - (g)。 $|v_{p2p2}|$ 的减少随着 ξ 的增加,导致帕金森病率达到更慢。表 3 的 d 列包含 $v_{p2p2}=-0.03mVs$ 的稳态放电

速率，其中 $x = 0\text{mVs}$ 和 $\xi = 1$ 。 $v_{d1e} = 0.5\text{mVs}$ 、 $v_{d2e} = 1.4\text{mVs}$ 和 $v_{p2p2} = 0.03\text{mVs}$ 在 e 列中给出。

皮质相互作用减弱的影响

由于中皮层通路的退化，内在皮层多巴胺的损失预计会降低皮层内耦合，尤其是抑制强度。由于随机连接近似（参见第 3.3 节），稳态发射率仅取决于总和 $v_{ee} + v_{ei}$ ，而不是单个连接强度。各种成分的放电率对这个总和的敏感性如图 6 所示。可以看出，中皮层多巴胺的损失有助于使黑质纹状体损伤后的皮层率正常化，并进一步增加 STN 率。对 GPe 速率的影响取决于直接和间接通路的相对强度：如果 SNc 完整，它与中皮层多巴胺损失几乎保持不变，但随着 SNc 损伤后中皮层多巴胺损失而降低（以 $v_{d1e} = 0.5\text{mVs}$ 建模 $v_{d2e} = 1.4\text{mVs}$ ）。

$v_{ee} = v_{ie} = 1.4\text{mVs}$ 和 $v_{ei} = v_{ii} = -1.6\text{mVs}$ 的速率列在表 3 的 f 列中，相应的值也列在 g 列中，其中 $v_{d1e} = 0.5\text{mVs}$ 和 $v_{d2e} = 1.4\text{mVs}$ 。

GPe 和 STN 触发阈值和 striato-GPe 投影的影响

除上述变化外，黑质纹状体变性可能导致 STN 和 GPe 激发阈值降低以及 $|v_{p2d2}|$ 增加，如第 2 节所述。3.4. 放电率随 θ_{p2} 和 θ_{ζ} 的变化如图 7 所示，其中通过 $v_{d1e} = 0.5\text{mVs}$ 、 $v_{d2e} = 1.4\text{mVs}$ 、 $v_{ee} = v_{ie} = 1.4\text{mVs}$ 和 v_{ei} 考虑了黑质纹状体和中皮层多巴胺损失 $v_{ii} = -1.6\text{mVs}$ 。 θ_{p2} 的减少使 SNc 病变改变的所有速率正常化，纹状体 D2 细胞除外。除了增加 GPe 速率之外，较小的 θ_{ζ} 具有相反的效果。总之，较低的 STN 和 GPe 激发阈值限制了 GPe 率的下降，抵消了中皮层多巴胺损失引起的皮质丘脑和纹状体率的增加，并有助于解释 STN 率相对较大的增加。

图 8 显示了稳态放电率对剩余连接强度的敏感性，所有其他参数都保持在表 2 中的值不变。阴影区域表示在健康状态下为所有神经元群体产生实际放电率的参数范围（参见第 2.2 节）。可以看出，更强的 striato-GPe 投影导致 STN 和 GPi/SNr 率的更大增加，以及 GPe 率的更大下降。因此，GPe 速率的变化一方面取决于 v_{p2d2} 、 v_{d1e} 、 v_{d2e} 、 v_{ee} 和 v_{ei} 的相对变化，另一方面取决于 θ_{p2} 和 θ_{ζ} 的相对变化，这与实验结果的范围一致（Boraud 等，1998；Filion 和 Tremblay，1991；Goldberg 等，2002；Heimer 等，2002；Hutchison 等，1994；Magill 等，2001；Pan 和 Walters，1988；Walters 等，2007）。完全帕金森病状态的平衡率在表 3 的 h 列中给出。

剩余预测的影响

我们现在考虑未包含在经典直接/间接途径模型中的各种预测的影响。放电率对局部纹状体抑制不是高度敏感（参见图 8）。完全去除它（ $v_{d1d1} = v$

$d2d2=0mVs$) 会略微增加除 GPe 和输出核以外的所有速率, 它们会降低 (表 3 第 i 列)。表 3 的 j 列给出了 $v d1d1=v d2d2=0mVs$ 在完全帕金森状态下的稳态解。比较 a 列和 h 列之间的差异以及 i 列和 j 列之间的差异, 表明较大的 $|v d1d1|$ 和 $|v d2d2|$ 有助于减轻由于多巴胺耗竭引起的所有速率的变化。将 $v d1s$ 增加到 $0.3mVs$ 可预见地会导致更高的 D1 速率, 同时也会增加除 GPi/SNr 以外的所有其他速率 (k 列)。将丘脑-D2 投影的强度增加到 $v d2s=0.3mVs$ 会降低 GPe 速率, 从而导致 STN 速率略高、GPi/SNr 活性升高以及皮质丘脑靶标的抑制 (第 l 列)。为了评估 GPe-GPi/SNr 投影的影响, 我们让 $v p1p2=0mVs$ 。这会降低除输出核 (第 m 列) 之外的所有速率。更强的 STN-GPe 投影 ($v p2=0.4mVs$) 大大增加了 GPe 速率, 导致输出核活性降低, 从而增加皮质丘脑和纹状体速率 (第 n 列)。通过为 STN 提供更强的驱动力, 更大的 $v\zeta$ 增加了 STN 及其目标核的速率。结果, 丘脑活动受到抑制, 从而降低了皮质和纹状体的速率。表 3 的 o 列列出了 $v\zeta=0.2mVs$ 的速率。

5、总结与讨论

我们制定了基底神经节-丘脑皮质系统 (BGTCS) 的平均场模型, 该模型可产生具有生理学合理范围内参数的现实稳态放电率, 并考虑了以前模型中排除的许多预测。对健康和帕金森病 (PD) 参数值和放电率的估计是基于对实验文献的广泛审查。在导出稳态表达式后, 我们探索了多巴胺损失对基底神经节核、丘脑和皮层平均放电率的影响。评估了一系列连接强度对这些燃烧率变化的影响。该模型基于 Rennie 等人先前的工作, 为研究相互连接的基底神经节、丘脑和皮层的电生理学提供了一个框架。(1999); 罗宾逊等人。(1997、2001a、2003a、2005)。此外, 它为分析 PD 中的动力学和振荡奠定了基础, 如论文 II (VanAlbada 等, 2009) 所述。我们的主要结果如下:

(i) 纹状体 D1 神经元的皮质投射强度降低, 而纹状体 D2 神经元的皮质投射强度同时增加, 如直接/间接通路模型 (Albin 等, 1989; Alexander 和 Crutcher, 1990), 导致 GPi/SNr 和 STN 率升高, GPe 和丘脑率降低, 这与许多 PD 动物模型实验研究的结果一致。然而, 单独更强的间接途径, 没有直接途径的调制, 可能足以近似经验结果。因此, 我们的结果并不基于直接和间接途径之间的完全分离。另一方面, 更强的皮质纹状体对 D1 和 D2 细胞的投射, 以及纹状体激发阈值的同时降低, 选择模仿纹状体信噪比的降低, 不会导致预期的速率变化。这与 Leblois 等人的研究结果一致。(2006), 但与该研究相反, 我们从实验文献和我们的工作中得出结论, 多巴胺损失通常会导致放电率发生显著变化。请注意, 我们的结果表明, D1 和 D2 种群的皮质纹状体连接强度降低和纹状体放电阈值

的组合并不能充分反映多巴胺损失后的生理变化,但这并不排除多巴胺作为对比度增强剂的可能性(Nicola 等等, 2004)。多巴胺的这种作用可能是由内在特性的变化介导的,其重要性仅次于突触特性的变化(Moyer 等, 2007)。

(ii) 除了皮质纹状体耦合的变化外,PD 中的其他几种连接强度和激发阈值也可能发生变化。中皮层多巴胺的损失预计会减少皮层内的兴奋,尤其是抑制(Gao 和 Goldman-Rakic, 2003; Gullledge 和 Jaffe, 2001; Sesack 和 Bunney, 1989; Thurley 等, 2008; Zhou 和 Hablitz, 1999)。增强的脑啡肽释放可能导致 GPe 的侧向抑制减弱(Stanford 和 Cooper, 1999; Terman 等, 2002),而强啡肽的可用性降低预计会降低 GPe 激发阈值(Ogura 和 Kita, 2000)。SNc 损伤后更高水平的细胞外钾会增加 STN 的兴奋性(Strauss 等, 2008)。此外,直接多巴胺能神经支配的丧失会刺激纹状体-GPe 末端的 GABA 释放,从而增加相应的连接强度(Floran 等, 1997; Querejeta 等, 2001)。建模结果表明,皮质内和苍白球内抑制的降低以及 GPe 激发阈值的降低有助于解释在具有黑质纹状体病变的猴子和大鼠中观察到的皮质率没有降低(Dejean 等人, 2008 年; Goldberg 等人, 2002 年)。

(iii) 建模结果表明皮质纹状体耦合强度的变化不仅仅对 PD 动物模型中观察到的 STN 活性的显著增加负责(Bergman 等, 1994; Kreiss 等, 1997; Walters 等, 2007)。减少皮质内抑制、更强的纹状体-GPe 投射和更低的 STN 激发阈值都有助于 STN 过度活跃。在前两种情况下,STN 活动的增加与 GPe 速率的进一步降低有关,而较低的 STN 激发阈值会增加这两种速率。除了兴奋性增加之外,来自丘脑束旁核(Orieuxetal.,2000)和/或 PPN(Breitetal.,2001,2006; Orieuxetal.,2000)的输入改变也可能起到一定的作用。在 STN 多动中的作用。在这些研究中发现 PPN 对 STN 过度活跃的明显贡献是矛盾的,因为 PPN 接收来自 GPi 的重要抑制输入(Yelnik, 2002),它在 PD 中过度活跃。此外,PPN 病变已被证明会导致灵长类动物出现类似于 PD 的症状(Aziz 等人,1998 年;Kojima 等人,1997 年)。Orieux 等人的研究。(2000)和 Breit 等人。(2001,2006)在大鼠中进行,结果可能无法推广到人类情况,因为 PD 伴随着 PPN 的显著神经元损失(Pahapill 和 Lozano, 2000 年; Zweig 等人, 1989 年),其中在大鼠模型中未观察到。STN 还接收直接的多巴胺能投射,这可能有助于 PD 中 STN 活性的变化(Blandini 等人, 2000 年; Brown 等人, 1979 年; Flores 等人, 1999 年; Hassani 等人, 1997 年; Lavoie 等人等, 1989)。大鼠体内研究表明多巴胺抑制 STN 放电(Campbell 等, 1985),而 Kreiss 等。(1997)发现多巴胺增强了完整动物的 STN 活性,但在 SNc 损伤后降低了其活性。然而,在实验(Loucif 等人, 2008 年; Mintz 等人, 1986 年; Ni 等人, 2001b; Zhu 等人, 2002 年)和建

模研究中，更频繁地报告了主要的促进作用（汉弗莱斯等人，2006年）。因此，内在多巴胺的丧失不太可能导致 PD 中 STN 放电增加。

(iv) 我们的模型提供了 BGTCS 中连接强度的许多近似界限，并显示了各种预测的强度如何解释研究之间的比率差异。参数估计是一项艰巨的任务，因为可用数据并未涵盖基底神经节电生理学的所有相关方面，而且研究之间经常存在不一致。然而，我们的主要结果足够稳健，它们适用于大部分生理现实范围。在解释上述结果时，应考虑许多条件。首先，我们必须简化基底神经节连接，忽略例如从 GPe 到纹状体和 TRN 的投影（Gandia 等人，1993 年；Hazrati 和 Parent，1991 年；Kita 等人，1999 年），来自纹状体，STN，和 PPN 到 SNc（Gerfen，1992；Jiménez-Castellanos 和 Graybiel，1989；Lavoie 和 Parent，1994），以及从丘脑到 STN（Gonzalo 等，2002；Orioux 等，2000）。此外，从 SNc 到 GPi、GPe、STN 和 TRN 的直接多巴胺能神经支配似乎在 GPi 中最强（Anaya-Martinez 等，2006；Jan 等，2000；Lavoie 等，1989；Smithetal.,1989），可能会被纳入未来的研究。尽管其中一些预测可能会显著影响其目标的活性，但很难从文献中确定它们的相对影响。例如，除了皮层的主要神经支配、与丘脑中继核的相互联系以及来自 GPe 的输入之外，TRN 还接收来自不同脑干和基底前脑结构的输入

（Cornwall 等，1990）。为了使模型易于处理，我们假设皮质和丘脑刺激是 TRN 活动的主要决定因素。类似的论点也适用于上面列出的其他预测。

我们的大部分分析也基于简化假设，即每个基底神经节核都可以被视为一个单元，其中神经元具有共同的输入和输出水平。然而，研究表明，每个核由连接模式略有不同的区域组成。将基底神经节通路划分为感觉运动回路、联想回路和边缘回路就是最明显的例子。此外，据报道，部分 STN 专门投射到 GPi 或 GPe（Gonzalo 等人，2002 年；Parent 等人，1989 年）。在 GPi 中，Parent 等人。（2001）区分了终止于 VA、CM-Pf 和 PPN 的位于中央的神经元，以及支配外侧缰核的更多位于外围的神经元。此外，直接和间接途径的特定神经元结构可能允许通过直接途径集中激发丘脑，并在皮层刺激时通过间接途径包围抑制（Haber 和 Gdowski，2004）。在我们的模型提供的框架内，可以相对容易地评估基底神经节的额外投影或更详细的连接模式的影响。论文 II 中详细探讨了当前模型的动态。

致谢

我们感谢 S.C.O'Connor 提供的有用意见，以及 R.T.Gray, C.J.Rennie, P.M.Drysdale 和 J.M.Clearwater 提供有用的评论和讨论。这项工作得到了澳大利亚研究委员会、澳大利亚政府的奋进国际研究生研究奖学金和悉尼大学的国际研究生奖学金的支持。

Location	Normal rate (s ⁻¹)				PD patients	MPTP-treated monkeys	6-OHDA-treated rats
	<i>Humans</i>	<i>Monkeys</i>	<i>Cats</i>	<i>Rats</i>			
Cortex		5–20 ^{ab}		2–5 ^c	↓ ^{def}	— ^a	— ^c
Striatum		4–7 ^{ag}		1–7 ^{ch}	↑ ⁱ	↓ ^g , — ^a	↑ ^{klm}
GPI		60–90 ^{nopq}		15–20 ^c	↑/— ^r	↑ ^{gpst} , — ^{uv}	— ^w
SNr		50–70 ^{xy}			— ^z	— ^w	↑ ^{AB} , ↓/— ^{mC}
GPe		40–70 ^{noqD}		35–45 ^E	— ^r	↓ ^{qst} , — ^a	↓ ^E , — ^m
STN		20–30 ^{oF}		8–11 ^G	↑ ^{zEH}	↑ ^u	↑ ^{mG} , — ^I , ↓ ^J
Relay nuclei	10–20 ^K				↓ ^K	↓ ^{LMN} , — ^O	↓ ^N
TRN			20–30 ^P		↓ ^Q		

Table 1: Average firing rates of the BGTCS in the healthy state, and changes with respect to this state in PD patients (compared with normal rates in monkeys, humans, or cats, as available), in MPTP-treated monkeys, and in rats treated with 6-OHDA. In the rows for GPI and GPe, changes in firing rates in rats refer to the rodent homologs of these structures, the entopeduncular nucleus (EP) and the globus pallidus (GP). Changes reflect averages; the reaction to loss of dopamine may differ in individual cases. ↑, elevated; —, no change; ↓, reduced. References: *a*, Goldberg et al. (2002); *b*, Wannier et al. (1991); *c* Dejean et al. (2008); *d*, Jenkins et al. (1992); *e* Monchi et al. (2004); *f* Monchi et al. (2007); *g*, Yoshida (1991); *h*, Kiyatkin and Rebec (1999); *i*, Magnin et al. (2000); *j* Chen et al. (2001); *k* Kish et al. (1999); *l*, Tseng et al. (2001); *m*, Walters et al. (2007); *n*, DeLong (1971); *o*, Georgopoulos et al. (1983); *p*, Kimura et al. (1996); *q*, Heimer et al. (2002); *r*, Hutchison et al. (1994); *s*, Filion and Tremblay (1991), *t*, Boraud et al. (1998); *u*, Bergman et al. (1994); *v*, Wichmann et al. (1999); *w*, Robledo and Feger (1991); *x*, DeLong et al. (1983); *y*, Schultz (1986); *z*, Hutchison et al. (1998); *A*, Benazzouz et al. (2000); *B*, Burbaud et al. (1995); *C*, MacLeod et al. (1990); *D*, DeLong et al. (1985); *E*, Pan and Walters (1988); *F*, Benazzouz et al. (2002); *G*, Kreiss et al. (1997); *H*, Levy et al. (2000); *I*, Hollerman and Grace (1992); *J*, Ni et al. (2001a); *K*, Molnar et al. (2005); *L*, Palombo et al. (1988); *M*, Gnanalingham et al. (1995); *N*, Rolland et al. (2007); *O*, Pessiglione et al. (2005); *P*, Steriade et al. (1986); *Q*, Raeva and Lukashev (1987).

Table 2. Model parameters for healthy adults in the alert, eyes-open state

Quantity	Symbol	Value	Unit	References
Corticocortical axonal range	r_e	80	mm	Nunez, 1995; O'Connor et al. (2002), Robinson (2003)
Cortical damping rate	γ_e	125	s^{-1}	Robinson et al. (2004), Rowe et al. (2004)
Synaptodendritic Decay rate	α	160	s^{-1}	Destexhe and Sejnowski (2001), Hestrin et al. (1990)
Rise rate	β	640	s^{-1}	Destexhe and Sejnowski (2001), Hestrin et al. (1990)
Axonal delay				
es, is	τ_{es}, τ_{is}	35	ms	Roberts and Robinson (2008), Robinson et al. (2004), Rowe et al. (2004)
d_1e, d_2e	τ_{d_1e}, τ_{d_2e}	2	ms	Kimura et al. (1996), Nambu et al. (2000)
d_1s, d_2s	τ_{d_1s}, τ_{d_2s}	2	ms	Clugnet et al. (1990)
p_1d_1	$\tau_{p_1d_1}$	1	ms	Kimura et al. (1996), Nambu et al. (2000)
p_1p_2	$\tau_{p_1p_2}$	1	ms	Kita (2001)
$p_1\varsigma$	$\tau_{p_1\varsigma}$	1	ms	Nambu et al. (2000)
p_2d_2	$\tau_{p_2d_2}$	1	ms	Kimura et al. (1996), Nambu et al. (2000)
$p_2\varsigma$	$\tau_{p_2\varsigma}$	1	ms	Nambu et al. (2000)
ςe	$\tau_{\varsigma e}$	1	ms	Bar-Gad et al. (2003), Maurice et al. (1998), Nambu et al. (2000)
ςp_2	$\tau_{\varsigma p_2}$	1	ms	Nambu et al. (2000)
se, re	τ_{se}, τ_{re}	50	ms	Roberts and Robinson (2008), Robinson et al. (2004), Rowe et al. (2004)
sp_1	τ_{sp_1}	3	ms	Anderson and Turner (1991), Uno et al. (1978)
sr, rs	τ_{sr}, τ_{rs}	2	ms	Voloshin and Prokopenko (1978)
Maximum firing rate				
Cortex	Q_e^{\max}, Q_i^{\max}	300	s^{-1}	McCormick et al. (1985), Steriade et al. (1998)
Striatum	$Q_{d_1}^{\max}, Q_{d_2}^{\max}$	65	s^{-1}	Kiyatkin and Rebec (1999)
GPe/SNr	$Q_{p_1}^{\max}$	250	s^{-1}	Hashimoto et al. (2003), Nakanishi et al. (1987)
GPe	$Q_{p_2}^{\max}$	300	s^{-1}	Cooper and Stanford (2000), Nambu and Llinás (1997a)
STN	Q_{ς}^{\max}	500	s^{-1}	Kita et al. (1983), Nakanishi et al. (1987)
Relay nuclei	Q_s^{\max}	300	s^{-1}	Destexhe and Sejnowski (2003)
TRN	Q_r^{\max}	500	s^{-1}	Raeva and Lukashev (1987)
Firing threshold				
Cortex	θ_e, θ_i	14	mV	} From numerical exploration (see caption)
Striatum	$\theta_{d_1}, \theta_{d_2}$	19	mV	
GPe/SNr	θ_{p_1}	10	mV	
GPe	θ_{p_2}	9	mV	
STN	θ_{ς}	10	mV	
Relay nuclei	θ_s	13	mV	
TRN	θ_r	13	mV	

Most of our analysis has also been based on the simplifying assumption that each of the basal ganglia nuclei can be treated as a unit in which neurons have common levels of inputs and outputs. However, studies indicate that each nucleus consists of territories with slightly different connectivity patterns. The division of basal ganglia pathways into sensorimotor, associative, and limbic circuits is the most obvious example of this. In addition, parts of the STN have been reported to project specifically to either GPi or GPe (Gonzalo et al., 2002; Parent et al., 1989). Within the GPi, Parent et al. (2001) distinguished between centrally located neurons which terminate in VA, CM-Pf, and PPN, and more peripherally located neurons which innervate the lateral habenula. Moreover, the specific neuronal architectures of the direct and indirect pathways may allow focused excitation of the thalamus via the direct route, and surround inhibition via the indirect route upon cortical stimulation (Haber and Gdowski, 2004). Within the framework provided by our model, the influences of additional projections or more detailed connectivity patterns of the basal ganglia can be assessed with relative ease. The dynamics of the present model is explored in detail in Paper II.

Acknowledgments

We thank S.C. O'Connor for helpful inputs, and R.T. Gray, C.J. Rennie, P.M. Drysdale, and J.M. Clearwater for useful comments and discussions. This work was supported by the Australian Research Council, an Endeavour International Postgraduate Research Scholarship from the Australian government, and an International Postgraduate Award from the University of Sydney.

References

- Afsharpour, S., 1985. Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 236, 14–28.
- Aizman, O., Brismar, H., Uhlén, P., Zettergren, E., Levey, A.I., Forsberg, H., Greengard, P., Aperia, A., 2000. Anatomical and physiological evidence for D₁ and D₂ dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat. Neurosci.*, 3, 226–230.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.*, 12, 366–375.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.*, 13, 266–271.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, 9, 357–381.
- Anaya-Martinez, V., Martinez-Marcos, A., Martinez-Fong, D., Aceves, J., Erij, D., 2006. Substantia nigra compacta neurons that innervate the reticular thalamic nucleus in the rat also project to striatum or globus pallidus: implications for abnormal motor behavior. *Neuroscience*, 143, 477–486.
- Anderson, M.E., Turner, R.S., 1991. Activity of neurons in cerebellar-receiving and pallidal-receiving areas of the thalamus of the behaving monkey. *J. Neurophysiol.*, 66, 879–893.
- Aosaki, T., Kimura, M., Graybiel, A.M., 1995. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J. Neurophysiol.*, 73, 1234–1252.
- Augood, S.J., Emson, P.C., Mitchell, I.J., Boyce, S., Clarke, C.E., Crossman, A.R., 1989. Cellular localisation of enkephalin gene expression in MPTP-treated cynomolgus monkeys. *Mol. Brain Res.*, 6, 85–92.
- Aziz, T.Z., Davies, L., France, S., 1998. The role of descending basal ganglia connections to the brain stem in Parkinsonian akinesia. *Br. J. Neurosurgery*, 12, 245–249.

- Bar-Gad, I., Morris, G., Bergman, H., 2003. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog. Neurobiol.*, 71, 439–473.
- Benazzouz, A., Gao, D.M., Ni, Z.G., Piallat, B., Bouali-Benazzouz, R., Benabid, A.L., 2000. 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.
- Benazzouz, A., Breit, S., Koudsie, A., Pollak, P., Krack, P., Benabid, A.L., 2002. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease. *Mov. Disord.*, 17 (Suppl. 3), S145–S149.
- Bergman, H., Deuschl, G., 2002. Pathophysiology of Parkinson’s disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov. Disord.*, 17 (Suppl. 3), S28–S40.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., DeLong, M.R., 1994. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.*, 72, 507–520.
- Betarbet, R., Greenamyre, J.T., 2004. Regulation of dopamine receptor and neuropeptide expression in the basal ganglia of monkeys treated with MPTP. *Exp. Neurol.*, 189, 393–403.
- Blackwell, K.T., Czubayko, K.T., Plenz, D., 2003. Quantitative estimate of synaptic inputs to striatal neurons during up and down states in vitro. *J. Neurosci.*, 23, 9123–9132.
- Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., Martignoni, E., 2000. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson’s disease. *Prog. Neurobiol.*, 62, 63–88.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A.C., Bevan, M.D., 2000 Synaptic organisation of the basal ganglia *J. Anat.*, 196, 527–542.
- Boraud, T., Bezard, E., Guehl, D., Bioulac, B., Gross, C., 1998. Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res.*, 787, 157–160.
- Braitenberg, V., Schüz, A., 1998. *Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity*, second ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Breakspear, M., Roberts, J.A., Terry, J.R., Rodrigues, S., Mahant, N., Robinson, P.A., 2006. A unifying explanation of primary generalized seizures through nonlinear brain modeling and bifurcation analysis. *Cereb. Cortex*, 16, 1296–1313.
- Breit, S., Bouali-Benazzouz, R., Benabid, A.-L., Benazzouz, A., 2001. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway induces an increase of neuronal activity of the pedunculopontine nucleus, which is reversed by the lesion of the subthalamic nucleus in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, 14, 1833–1842.
- Breit, S., Lessmann, L., Unterbrink, D., Popa, R.C., Gasser, T., Schulz, J.B., 2006. Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *Eur. J. Neurosci.*, 24, 2275–2282.
- Bressloff, P.C., 2001. Traveling fronts and wave propagation failure in an inhomogeneous neural network. *Physica D*, 155, 83–100.
- Bressloff, P.C., Folias, S.E., Prat, A., Li, Y.-X., 2003. Oscillatory waves in inhomogeneous neural media. *Phys. Rev. Lett.*, 91, 178101.1–4.
- Brown, P., 2000. Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms. *Prog. Neurobiol.*, 60, 97–108.
- Brown, L.L., Makman, M.H., Wolfson, L.I., Dvorkin, B., Warner, C., Katzman, R., 1979. A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and adjacent intrapeduncular area. *Science*, 206, 1416–1418.

- Bruno, R.M., Sakmann, B., 2006. Cortex is driven by weak but synchronously active thalamo-cortical synapses. *Science*, 312, 1622–1627.
- Budd, J.M.L., 2004. How much feedback from visual cortex to lateral geniculate nucleus in cat: a perspective. *Visual Neurosci.*, 21, 487–500.
- Burbaud, P., Gross, C., Benazzouz, A., Coussemaeq, M., 1995. Reduction of apomorphine-induced rotational behaviour by subthalamic lesion in 6-OHDA lesioned rats is associated with a normalization of firing rate and discharge patterns of pars reticulata neurons. *Exp. Brain Res.*, 105, 48–58.
- Burns, B.D., 1951. Some properties of isolated cerebral cortex in the unanaesthetized cat. *J. Physiol.*, 112, 156–175.
- Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Marfia, G.A., Pisani, A., Sancesario, G., Bernardi, G., 2000. Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.*, 61, 231–265.
- Campbell, G.A., Eckardt, M.J., Weight, F.F., 1985. Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain Res.*, 333, 261–270.
- Carpenter, M.B., 1981. Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrating systems. In: *Handbook of Physiology*, vol. 2. American Physiological Society, Bethesda, MD, pp. 947–995.
- Cepeda, C., Colwell, C.S., Itri, J.N., Chandler, S.H., Levine, M.S., 1998. Dopaminergic modulation of NMDA-induced whole cell currents in neostriatal neurons in slices: contribution of calcium conductances. *J. Neurophysiol.*, 79, 82–94.
- Chen, M.-T., Morales, M., Woodward, D.J., Hoffer, B.J., Janak, P.H., 2001. In vivo extracellular recording of striatal neurons in the awake rat following unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Exp. Neurol.* 171, 72–83.
- Cheruel, F., Dormont, J.F., Farin, D., 1996. Activity of neurons of the subthalamic nucleus in relation to motor performance in the cat. *Exp. Brain Res.*, 108, 206–220.
- Chervin, R.D., Pierce, P.A., Connors, B.W., 1988. Periodicity and directionality in the propagation of epileptiform discharges across neocortex. *J. Neurophysiol.*, 60, 1695–1713.
- Clugnet, M.-C., LeDoux, J.E., Morrison, S.F., 1990. Unit responses evoked in the amygdala and striatum by electrical stimulation of the medial geniculate body. *J. Neurosci.*, 10, 1055–1061.
- Cooper, A.J., Stanford, I.M., 2000. Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neurone in vitro. *J. Physiol.*, 527, 291–304.
- Cornwall, J., Cooper, J.D., Phillipson, O.T., 1990. Projections to the rostral reticular thalamic nucleus in the rat. *Exp. Brain Res.*, 80, 157–171.
- Cox, C.L., Huguenard, J.R., Prince, D.A., 1997. Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 8854–8859.
- Day, M., Wang, Z., Ding, J., An, X., Ingham, C.A., Shering, A.F., Wokosin, D., Ilijic, E., Sun, Z., Sampson, A.R., Mugnaini, E., Deutch, A.Y., Sesack, S.R., Arbuthnott, G.W., Surmeier, D.J., 2006. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat. Neurosci.*, 9, 2006.
- Dejean, C., Gross, C.E., Bioulac, B., Boraud, T., 2008. Dynamic changes in the cortex-basal ganglia network after dopamine depletion in the rat. *J. Neurophysiol.*, 100, 385–396.
- DeLong, M.R., 1971. Activity of pallidal neurons during movement. *J. Neurophysiol.*, 34, 414–427.
- DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, 13, 281–285.

- DeLong, M.R., Crutcher, M.D., Georgopoulos, A.P., 1983. Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *J. Neurosci.*, 3, 1599–1606.
- DeLong, M.R., Crutcher, M.D., Georgopoulos, A.P., 1985. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.*, 53, 530–543.
- Deng, Y.P., Albin, R.L., Penney, J.B., Young, A.B., Anderson, K.D., Reiner, A., 2004. Differential loss of striatal projection systems in Huntington’s disease: a quantitative immunohistochemical study. *J. Chem. Neuroanat.*, 27, 143–164.
- Destexhe, A., Sejnowski, T.J., 2001. *Thalamocortical Assemblies: How Ion Channels, Single Neurons, and Large-Scale Networks Organize Sleep Oscillations*. Oxford University Press, Oxford.
- Destexhe, A., Sejnowski, T.J., 2003. Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiol. Rev.*, 83, 1401–1453.
- Engber, T.M., Boldry, R.C., Kuo, S., Chase, T.N., 1992. Dopaminergic modulation of striatal neuropeptides: differential effects of D₁ and D₂ receptor stimulation on somatostatin, neuropeptide Y, neurotensin, dynorphin and enkephalin. *Brain Res.*, 581, 261–268.
- Engblom, A.C., Johansen, F.F., Kristiansen, U., 2003. Actions and interactions of extracellular potassium and kainate on expression of 13 γ -aminobutyric acid type A receptor subunits in cultured mouse cerebellar granule neurons. *J. Biol. Chem.*, 278, 16543–16550.
- Erişir, A., Van Horn, S.C., Bickford, M.E., Sherman, S.M., 1997. Immunocytochemistry and distribution of parabrachial terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat: a comparison with corticogeniculate terminals. *J. Comp. Neurol.*, 377, 535–549.
- Filion, M., Tremblay, L., 1991. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.*, 547, 142–151.
- Floran, B., Floran, L., Sierra, A., Aceves, J., 1997. D2 receptor-mediated inhibition of GABA release by endogenous dopamine in the rat globus pallidus. *Neurosci. Lett.*, 237, 1–4.
- Flores, G., Liang, J.J., Martinez-Fong, D., Quirion, R., Aceves, J., Srivastava, L.K., 1999. Expression of dopamine receptors in the subthalamic nucleus of the rat: characterization using reverse transcriptase polymerase chain reaction and autoradiography. *Neuroscience*, 91, 549–556.
- Fujikawa, D.G., Kim, J.S., Daniels, A.H., Alcaraz, A.F., Sohn, T.B., 1996. *In vivo* elevation of extracellular potassium in the rat amygdala increases extracellular glutamate and aspartate and damages neurons. *Neuroscience*, 74, 695–706.
- Gandia, J.A., De Las Heras, S., García, M., Giménez-Amaya, J.M., 1993. Afferent projections to the reticular thalamic nucleus from the globus pallidus and the substantia nigra in the rat. *Brain Res. Bull.*, 32, 351–358.
- Gao, W.-J., Goldman-Rakic, P.S., 2003. Selective modulation of excitatory and inhibitory microcircuits by dopamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 2836–2841.
- Gaspar, P., Stepniewska, I., Kaas, J.H., 1992. Topography and collateralization of the dopaminergic projections to motor and lateral prefrontal cortex in owl monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 325, 1–21.
- Gentet, L.J., Ulrich, D., 2003. Strong, reliable and precise synaptic connections between thalamic relay cells and neurones of the nucleus reticularis in juvenile rats. *J. Physiol.*, 546, 801–811.
- Georgopoulos, A.P., DeLong, M.R., Crutcher, M.D., 1983. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.*, 3, 1586–1598.
- Gerfen, C.R., Herkenham, M., Thibault, J., 1987. The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J. Neurosci.*, 7, 3915–3934.

- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J. Jr., Sibley, D.R., 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 250, 1429–1432.
- Gerfen, C.R., 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.*, 15, 133–139.
- Gil, Z., Connors, B.W., Amitai, Y., 1999. Efficacy of thalamocortical and intracortical synaptic connections: quanta, innervation, and reliability. *Neuron*, 23, 385–397.
- Gnanalingham, K.K., Milkowski, N.A., Smith, L.A., Hunter, A.J., Jenner, P., Marsden, C.D., 1995. Short and long-term changes in cerebral [¹⁴C]-2-deoxyglucose uptake in the MPTP-treated marmoset: relationship to locomotor activity. *J. Neural Transm.*, 101, 65–82.
- Goldberg, J.A., Boraud, T., Maraton, S., Haber, S.N., Vaadia, E., Bergman, H., 2002. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson’s disease. *J. Neurosci.*, 22, 4639–4653.
- Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., 1990. New frontiers in basal ganglia research. *Trends Neurosci.*, 13, 241–244.
- Golomb, D., Amitai, Y., 1997. Propagating neuronal discharges in neocortical slices: Computational and experimental study. *J. Neurophysiol.*, 78, 1199–1211.
- Golshani, P., Liu, X.-B., Jones, E.G., 2001. Differences in quantal amplitude reflect GluR4-subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98, 4172–4177.
- Gonzalo, N., Lanciego, J.L., Castle, M., Vázquez, A., Erro, E., Obeso, J.A., 2002. The parafascicular thalamic complex and basal ganglia circuitry: further complexity to the basal ganglia model. *Thal. Rel. Syst.*, 1, 341–348.
- Granseth, B., Lindström, S., 2003. Unitary EPSCs of corticogeniculate fibers in the rat dorsal lateral geniculate nucleus in vitro. *J. Neurophysiol.*, 89, 2952–2960.
- Gray, J.A., Feldon, J., Rawlins, J.N.P., 1991. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav. Brain Sci.*, 14, 1–19.
- Graybiel, A.M., 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.*, 13, 244–254.
- Groves, P.M., Garcia-Munoz, M., Linder, J.C., Manley, M.S., Martone, M.E., Young, S.J., 1995. Elements of the intrinsic organization and information processing in the neostriatum. In: Houk, J., Davis, J., Beiser, D. (Eds.), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, pp. 51–96.
- Gullledge, A.T., Jaffe, D.B., 2001. Multiple effects of dopamine on layer V pyramidal cell excitability in rat prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 86, 586–595.
- Gurney, K., Prescott, T.J., Redgrave, P., 2001a. A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol. Cybern.*, 84, 401–410.
- Gurney, K., Prescott, T.J., Redgrave, P., 2001b. A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol. Cybern.*, 84, 411–423.
- Haber, S.N., Gdowski, M.J., 2004. The basal ganglia. In: Paxinos, G., Mai, J. (Eds.), *The Human Nervous System*. Elsevier, pp. 676–738.
- Haber, S.N., Fudge, J.L., McFarland, N.R., 2000. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci.*, 20, 2369–2382.

- Hamada, I., DeLong, M.R., 1992. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. *J. Neurophysiol.*, 68, 1859–1866.
- Hanley, J.J., Bolam, J.P., 1997. Synaptology of the nigrostriatal projection in relation to the compartmental organization of the neostriatum in the rat. *Neuroscience*, 81, 353–370.
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Okun, M.S., Patrick, S.K., Vitek, J.L., 2003. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.*, 23, 1916–1923.
- Hassani, O.-K., Mouroux, M., Féger, J., 1996. Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience*, 72, 105–115.
- Hassani, O.-K., François, C., Yelnik, J., Féger, J., 1997. Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res.*, 749, 88–94.
- Hazrati, L.-N., Parent, A., 1991. Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey. *Brain Res.*, 550, 142–146.
- Hazrati, L.-N., Parent, A., Mitchell, S., Haber, S.N., 1990. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res.*, 533, 171–175.
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J.A., 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.
- Hernández-López, S., Bargas, J., Surmeier, D.J., Reyes, A., Galarraga, E., 1997. D₁ receptor activation enhances discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca²⁺ conductance. *J. Neurosci.*, 17, 3334–3342.
- Hersch, S.M., Ciliax, B.J., Gutekunst, C.-A., Rees, H.D., Heilman, C.J., Yung, K.K.L., Bolam, J.P., Ince, E., Yi, H., Levey, A.I., 1995. Electron microscopic analysis of D1 and D2 dopamine receptor proteins in the dorsal striatum and their synaptic relationships with motor corticostriatal afferents. *J. Neurosci.*, 15, 5222–5237.
- Hestrin, S., Sah, P., Nicoll, R.A., 1990. Mechanisms generating the time course of dual component excitatory synaptic currents recorded in hippocampal slices. *Neuron*, 5, 247–253.
- Hollerman, J.R., Grace, A.A., 1992. Subthalamic nucleus cell firing in the 6-OHDA-treated rat: basal activity and response to haloperidol. *Brain Res.*, 590, 291–299.
- Hsu, K.-S., Huang, C.-C., Yang, C.-H., Gean, P.-W., 1995. Presynaptic D₂ dopaminergic receptors mediate inhibition of excitatory synaptic transmission in rat neostriatum. *Brain Res.*, 690, 264–268.
- Hu, X.-T., Wachtel, S.R., Galloway, M.P., White, F.J., 1990. Lesions of the nigrostriatal dopamine projection increase the inhibitory effects of D₁ and D₂ dopamine agonists on caudate-putamen neurons and relieve D₂ receptors from the necessity of D₁ receptor stimulation. *J. Neurosci.*, 10, 2318–2329.
- Hu, X.-T., White, F.J., 1997. Dopamine enhances glutamate-induced excitation of rat striatal neurons by cooperative activation of D₁ and D₂ class receptors. *Neurosci. Lett.*, 224, 61–65.
- Humphries, M.D., Gurney, K.N., 2001. A pulsed neural network model of bursting in the basal ganglia. *Neural Networks*, 14, 845–863.
- Humphries, M.D., Stewart, R.D., Gurney, K.N., 2006. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J. Neurosci.*, 26, 12921–12942.

- Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Davis, K.D., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E., Dostrovsky, J.O., 1994. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *NeuroReport*, 5, 1533–1537.
- Hutchison, W.D., Allan, R.J., Opitz, H., Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., Lozano, A.M., 1998. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 44, 622–628.
- Ilinsky, I.A., Tourtellotte, W.G., Kultas-Ilinsky, K., 1993. Anatomical distinctions between the two basal ganglia afferent territories in the primate motor thalamus. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 60, 62–69.
- Inase, M., Li, B.-M., Tanji, J., 1997. Dopaminergic modulation of neuronal activity in the monkey putamen through D1 and D2 receptors during a delayed Go/Nogo task. *Exp. Brain Res.*, 117, 207–218.
- Jackson, S.R., Marrocco, R., Posner, M.I., 1994. Networks of anatomical areas controlling visuospatial attention. *Neural Networks*, 7, 925–944.
- Jan, C., François, C., Tandé, D., Yelnik, J., Tremblay, L., Agid, Y., Hirsch, E., 2000. Dopaminergic innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients. *Eur. J. Neurosci.*, 12, 4525–4535.
- Jenkins, I.H., Fernandez, W., Playford, E.D., Lees, A.J., Frackowiak, R.S.J., Passingham, R.E., Brooks, D.J., 1992. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann. Neurol.*, 32, 749–757.
- Jiménez-Castellanos, J., Graybiel, A.M., 1989. Compartmental origins of striatal efferent projections in the cat. *Neuroscience*, 32, 297–321.
- Jirsa, V.K., Haken, H., 1996. Field theory of electromagnetic brain activity. *Phys. Rev. Lett.*, 77, 960–963.
- Jirsa, V.K., Haken, H., 1997. A derivation of a macroscopic field theory of the brain from the quasi-microscopic neural dynamics. *Physica D*, 99, 503–526.
- Joyce, J.N., Lexow, N., Bird, E., Winokur, A., 1988. Organization of dopamine D1 and D2 receptors in human striatum: receptor autoradiographic studies in Huntington's disease and schizophrenia. *Synapse*, 2, 546–557.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., Emson, P.C., 1995. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.*, 18, 527–535.
- Kerr, C.C. and Rennie, C.J., Robinson, P.A., 2008. Physiology-based modeling of cortical auditory evoked potentials. *Biol. Cybern.*, 98, 171–184.
- Kim, R., Nakano, K., Jayaraman, A., Carpenter, M.B., 1976. Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, 169, 263–290.
- Kimura, M., Rajkowski, J., Evarts, E., 1984. Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 4998–5001.
- Kimura, M., Kato, M., Shimazaki, H., Watanabe, K., Matsumoto, N., 1996. Neural information transferred from the putamen to the globus pallidus during learned movement in the monkey. *J. Neurophysiol.*, 76, 3771–3786.
- Kish, L.J., Palmer, M.R., Gerhardt, G.A., 1999. Multiple single-unit recordings in the striatum of freely moving animals: effects of apomorphine and D-amphetamine in normal and unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res.*, 833, 58–70.

- Kita, H., 1994. Parvalbumin-immunopositive neurons in rat globus pallidus: a light and electron microscopic study. *Brain Res.*, 657, 31–41.
- Kita, H., 2001. Neostriatal and globus pallidus stimulation induced inhibitory postsynaptic potentials in entopeduncular neurons in rat brain slice preparations. *Neuroscience*, 105, 871–879.
- Kita, H., Chang, H., Kitai, S., 1983. Pallidal inputs to subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res.*, 264, 255–265.
- Kita, H., Tokuno, H., Nambu, A., 1999. Monkey globus pallidus external segment neurons projecting to the neostriatum. *NeuroReport*, 10, 1467–1472.
- Kita, H., Nambu, A., Kaneda, K., Tachibana, Y., Takada, M., 2004. Role of ionotropic glutamatergic and GABAergic inputs on the firing activity of neurons in the external pallidum in awake monkeys. *J. Neurophysiol.*, 92, 3069–3084.
- Kiyatkin, E.A., Rebec, G.V., 1996. Dopaminergic modulation of glutamate-induced excitations of neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of awake, unrestrained rats. *J. Neurophysiol.*, 75, 142–153.
- Kiyatkin, E.A., Rebec, G.V., 1999. Striatal neuronal activity and responsiveness to dopamine and glutamate after selective blockade of D1 and D2 dopamine receptors in freely moving rats. *J. Neurosci.*, 19, 3594–3609.
- Kojima, J., Yamaji, Y., Matsumura, M., Nambu, A., Inase, M., Tokuno, H., Takada, M., Imai, H., 1997. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci. Lett.*, 226, 111–114.
- Koós, T., Tepper, J.M., 1999. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.*, 2, 467–472.
- Kreiss, D.S., Mastropietro, C.W., Rawji, S.S., Walters, J.R., 1997. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson’s disease. *J. Neurosci.*, 17, 6807–6819.
- Lavoie, B., Parent, A., 1994. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J. Comp. Neurol.*, 344, 210–231.
- Lavoie, B., Smith, Y., Parent, A., 1989. Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J. Comp. Neurol.*, 289, 36–52.
- Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., Hansel, D., 2006. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J. Neurosci.*, 26, 3567–3583.
- Le Moine, C., Bloch, B., 1995. D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J. Comp. Neurol.*, 355, 418–426.
- Lester, J., Fink, S., Aronin, N., DiFiglia, M., 1993. Colocalization of D₁ and D₂ dopamine receptor mRNAs in striatal neurons. *Brain Res.*, 621, 106–110.
- Lévesque, M., Parent, A., 2005. The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 11888–11893.
- Levine, M.S., Li, Z., Cepeda, C., Cromwell, H.C., Altemus, K.L., 1996. Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse*, 24, 65–78.

- Levy, R., Hutchison, D., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 2000. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J. Neurosci.*, 20, 7766–7775.
- Liu, X.-B., Jones, E.G., 1999. Predominance of corticothalamic synaptic inputs to thalamic reticular nucleus neurons in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 414, 67–79.
- Lo, C.-C., Wang, X.-J., 2006. Cortico-basal ganglia circuit mechanism for a decision threshold in reaction time tasks. *Nat. Neurosci.*, 9, 956–963.
- Lopes da Silva, F.H., Storm van Leeuwen, W., 1978. The cortical alpha rhythm in dog: the depth and surface profile of phase. In: Brazier, M.A.B., Petsche, H. (Eds.), *Architectonics of the Cerebral Cortex*. Raven, New York, pp. 319–333.
- Loucif, A.J.C., Woodhall, G.L., Sehrlirli, U.S., Stanford, I.M., 2008. Depolarisation and suppression of burst firing activity in the mouse subthalamic nucleus by dopamine D1/D5 receptor activation of a cyclic-nucleotide gated non-specific cation conductance. *Neuropharmacology*, 55, 94–105.
- MacLeod, N.K., Ryman, A., Arbuthnott, G.W., 1990. Electrophysiological properties of nigrothalamic neurons after 6-hydroxydopamine lesions in the rat. *Neuroscience*, 38, 447–456.
- Magill, P.J., Bolam, J.P., Bevan, M.D., 2001. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience*, 106, 313–330.
- Magnin, M., Morel, A., Jeanmonod, D., 2000. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience*, 96, 549–564.
- Mallet, N., Ballion, B., Le Moine, C., Gonon, F., 2006. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J. Neurosci.*, 26, 3884–3875.
- Maneuf, Y.P., Mitchell, I.J., Crossman, A.R., Brotchie, J.M., 1994. On the role of enkephalin cotransmission in the GABAergic striatal efferents to the globus pallidus. *Exp. Neurol.*, 125, 65–71.
- Maurice, N., Deniau, J.-M., Glowinski, J., Thierry, A.-M., 1998. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits. *J. Neurosci.*, 18, 9539–9546.
- McCormick, D.A., Connors, B.W., Lighthall, J.W., Prince, D.A., 1985. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J. Neurophysiol.*, 54, 782–806.
- McFarland, N.R., Haber, S.N., 2000. Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *J. Neurosci.*, 20, 3798–3813.
- Meador-Woodruff, J.H., Mansour, A., Healy, D.J., Kuehn, R., Zhou, Q.J., Bunzow, J.R., Akil, H., Civelli, O., Watson, S.J.Jr., 1991. Comparison of the distributions of D1 and D2 dopamine receptor mRNAs in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 5, 231–242.
- Merello, M., Balej, J., Delfino, M., Cammarota, A., Betti, O., Leiguarda, R., 1999. Apomorphine induces changes in GPi spontaneous outflow in patients with Parkinson’s disease. *Mov. Disord.*, 14, 45–49.
- Mintz, I., Hammond, C., Féger, J., 1986. Excitatory effect of iontophoretically applied dopamine on identified neurons of the rat subthalamic nucleus. *Brain Res.*, 375, 172–175.
- Mitchell, I.J., Cross, A.J., Sambrook, M.A., Crossman, A.R., 1986. Neural mechanisms mediating 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the monkey: relative contributions of the striatopallidal and striatonigral pathways as suggested by 2-deoxyglucose uptake. *Neurosci. Lett.*, 63, 61–65.

- Miwa, H., Nishi, K., Fuwa, T., Mizuno, Y., 1998. Postural effects of unilateral blockade of glutamatergic neurotransmission in the subthalamic nucleus on haloperidol-induced akinesia in rats. *Neurosci. Lett.*, 252, 167–170.
- Molnar, G.F., Pilliar, A., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 2005. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain. *J. Neurophysiol.*, 93, 3094–3101.
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R.B., Worsley, K., Dagher, A., 2004. Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 24, 702–710.
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., and Strafella, A.P., 2007. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, 130, 233–244.
- Moyer, J.T., Wolf, J.A., Finkel, L.H., 2007. Effects of dopaminergic modulation on the integrative properties of the ventral striatal medium spiny neuron. *J. Neurophysiol.*, 98, 3731–3748.
- Nadjar, A., Brotchie, J.M., Guigoni, C., Li, Q., Zhou, S.-B., Wang, G.-J., Ravenscroft, P., Georges, F., Crossman, A.R., Bezard, E., 2006. Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: a call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *J. Neurosci.*, 26, 8653–8661.
- Nakanishi, H., Kita, H., Kitai, S.T., 1987. Electrical membrane properties of rat subthalamic neurons in an in vitro slice preparation. *Brain Res.*, 437, 35–44.
- Nakanishi, H., Kita, H., Kitai, S.T., 1990. Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties. *Brain Res.*, 527, 81–88.
- Nambu, A., Llinás, R., 1994. Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *J. Neurophysiol.*, 72, 1127–1139.
- Nambu, A., Llinás, R., 1997. Morphology of globus pallidus neurons: its correlation with electrophysiology in guinea pig brain slices. *J. Comp. Neurol.*, 377, 85–94.
- Nambu, A., Yoshida, S., Jinnai, K., 1988. Projection on the motor cortex of thalamic neurons with pallidal input in the monkey. *Exp. Brain Res.*, 71, 658–662.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., Tokuno, H., 1996. Dual somatotopical 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.*, 16, 2671–2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Inase, M., Takada, M., 1997. Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci. Lett.*, 239, 13–16.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., Hasegawa, N., 2000. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurophysiol.*, 84, 289–300.
- Ni, Z.-G., Bouali-Benazzouz, R., Gao, D.-M., Benabid, A.-L., Benazzouz, A., 2001a. Time-course of changes in firing rates and firing patterns of subthalamic nucleus neuronal activity after 6-OHDA-induced dopamine depletion in rats. *Brain Res.*, 899, 142–147.
- Ni, Z.-G., Bouali-Benazzouz, R., Gao, D.-M., Benabid, A.-L., Benazzouz, A., 2001b. Intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine induces changes in the firing rate and pattern of subthalamic nucleus neurons in the rat. *Synapse*, 40, 145–153.
- Nicola, S.M., Malenka, R.C., 1998. Modulation of synaptic transmission by dopamine and norepinephrine in ventral but not dorsal striatum. *J. Neurophysiol.*, 79, 1768–1776.

- Nicola, S.M., Surmeier, D.J., Malenka, R.C., 2000. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Ann. Rev. Neurosci.*, 23, 185–215.
- Nicola, S.M., Hopf, F.W., Hjelmstad, G.O., 2004. Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine? *Cell Tissue Res.*, 318, 93–106.
- Nowak, L.G., Bullier, J., 1997. The timing of information transfer in the visual system. In: Rockland, K., Kaas, J., Peters, A. (Eds.), *Cerebral Cortex*, vol. 12. Plenum Press, New York, pp. 205–241.
- Nunez, P.L., 1974. Wave-like properties of the alpha rhythm. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 21, 473–483.
- Nunez, P.L., 1995. *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford University Press, Oxford.
- O'Connor, S.C., Robinson, P.A., Chiang, A.K.I., 2002. Wave-number spectrum of electroencephalographic signals. *Phys. Rev. E*, 66, 061905.1–061905.12.
- O'Donnell, P., 2003. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur. J. Neurosci.*, 17, 429–435.
- Ogura, M., Kita, H., 2000. Dynorphin exerts both postsynaptic and presynaptic effects in the globus pallidus of the rat. *J. Neurophysiol.*, 83, 3355–3376.
- Orioux, G., François, C., Féger, J., Yelnik, J., Vila, M., Ruberg, M., Agid, Y., Hirsch, E.C., 2000. Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 97, 79–88.
- Pahapill, P.A., Lozano, A.M., 2000. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 123, 1767–1783.
- Palombo, E., Porrino, L.J., Bankiewicz, K.S., Crane, A.M., Kopin, I.J., Sokoloff, L., 1988. Administration of MPTP acutely increase glucose utilization in the substantia nigra of primates. *Brain Res.*, 453, 227–234.
- Pan, H.S., Walters, J.R., 1988. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway decreases the firing rate and alters the firing pattern of globus pallidus neurons in the rat. *Synapse*, 2, 650–656.
- Parent, A., 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.*, 13, 254–258.
- Parent, A., 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.
- Parent, A., Smith, Y., Filion, M., Dumas, J., 1989. Distinct afferents to internal and external pallidal segments in the squirrel monkey. *Neurosci. Lett.*, 96, 140–144.
- Parent, M., Levesque, M., Parent, A., 2001. Two types of projection neurons in the internal pallidum of primates: single-axon tracing and three-dimensional reconstruction. *J. Comp. Neurol.*, 439, 162–175.
- Peckys, D., Landwehrmeyer, G.B., 1999. Expression of mu, kappa, and delta opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a ³³P *in situ* hybridization study. *Neuroscience*, 88, 1093–1135.
- Percheron, G., Yelnik, J., François, C., 1984. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J. Comp. Neurol.*, 227, 214–227.
- Pessiglione, M., Guehl, D., Rolland, A.-S., François, C., Hirsch, E.C., Féger, J., 2005. Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits. *J. Neurosci.*, 25, 1523–1531.

- Peters, A., Payne, B.R., 1993. Numerical relationships between geniculocortical afferents and pyramidal cell modules in cat primary visual cortex. *Cereb. Cortex*, 3, 69–78.
- Plenz, D., 2003. When inhibition goes *incognito*: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends Neurosci.*, 26, 436–443.
- Prechtl, J.C., Cohen, L.B., Pesaran, B., Mitra, P.P., Kleinfeld, D., 1997. Visual stimuli induce waves of electrical activity in turtle cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 7621–7626.
- Querejeta, E., Delgado, A., Valdiosera, R., Erlij, D., Aceves, J., 2001. Intrapallidal D_2 dopamine receptors control globus pallidus neurons activity in the rat. *Neurosci. Lett.*, 300, 79–82.
- Raeva, S.N., Lukashev, A.O., 1987. Characteristics of background unit activity in the nucleus reticularis of the human thalamus. *Neurophysiology*, 19, 335–343.
- Ragsdale, C.W.Jr., Graybiel, A.M., 1988. Multiple patterns of striatal innervation in the cat. In: Bentivoglio, M., Spreafico, R. (Eds.), *Cellular Thalamic Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, pp. 261–267.
- Raynor, K., Kong, H., Mestek, A., Bye, L.S., Tian, M., Liu, J., Yu, L., Reisine, T., 1995. Characterization of the cloned human μ opioid receptor. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 272, 423–428.
- Reiner, A., Albin, R.L., Anderson, K.D., D’Amato, C.J., Penney, J.B., Young, A.B., 1988. Differential loss of striatal projections neurons in Huntington’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 5733–5737.
- Rennie, C.J., Robinson, P.A., Wright, J.J., 1999. Effects of local feedback on dispersion of electrical waves in the cerebral cortex. *Phys. Rev. E*, 59, 3320–3329.
- Rennie, C.J., Wright, J.J., Robinson, P.A., 2000. Mechanisms of cortical electrical activity and emergence of gamma rhythm. *J. Theor. Biol.*, 205, 17–35.
- Ridding, M.C., Inzelberg, R., Rothwell, J.C., 1995. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson’s disease. *Ann. Neurol.*, 37, 181–188.
- Roberts, J.A., Robinson, P.A., 2008. Modeling absence seizure dynamics: Implications for basic mechanisms and measurement of thalamocortical and corticothalamic latencies. *J. Theor. Biol.*, 253, 189–201.
- Robinson, P.A., 2003. Neurophysical theory of coherence and correlations of electroencephalographic signals. *J. Theor. Biol.*, 222, 163–175.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Wright, J.J., 1997. Propagation and stability of waves of electrical activity in the cerebral cortex. *Phys. Rev. E*, 56 (1), 826–840.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Wright, J.J., Bahramali, H., Gordon, E., Rowe, D.L., 2001a. Prediction of electroencephalographic spectra from neurophysiology. *Phys. Rev. E*, 63, 021903.1–021903.18.
- Robinson, P.A., Loxley, P.N., O’Connor, S.C., Rennie, C.J., 2001b. Modal analysis of corticothalamic dynamics, electroencephalographic spectra, and evoked potentials. *Phys. Rev. E*, 63, 041909.1–041909.13.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Rowe, D.L., 2002. Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures. *Phys. Rev. E*, 65, 041924.1–041924.9.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Rowe, D.L., O’Connor, S.C., Wright, J.J., Gordon, E., Whitehouse, R. W., 2003a. Neurophysical modeling of brain dynamics. *Neuropsychopharmacology*, 28 (Suppl. 1), 74–79.
- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Rowe, D.L., O’Connor, S.C., 2004. Estimation of multiscale neurophysiologic parameters by electroencephalographic means. *Hum. Brain Mapp.*, 23, 53–72.

- Robinson, P.A., Rennie, C.J., Rowe, D.L., O'Connor, S.C., Gordon, E., 2005. Multiscale brain modelling. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 360, 1043–1050.
- Robledo, P., Feger, J., 1991. Acute monoaminergic depletion in the rat potentiates the excitatory effect of the subthalamic nucleus in the substantia nigra pars reticulata but not in the pallidal complex. *J. Neural Transm.*, 86, 115–126.
- Rohlf, A., Nikkah, G., Rosenthal, C., Rundfeldt, C., Brandis, A., Samii, M., Löscher, W., 1997. Hemispheric asymmetries in spontaneous firing characteristics of substantia nigra pars reticulata neurons following a unilateral 6-hydroxydopamine lesion of the rat nigrostriatal pathway. *Brain Res.*, 761, 352–356.
- Rolland, A.-S., Herrero, M.-T., Garcia-Martinez, V., Ruberg, M., Hirsch, E.C., François, C., 2007. Metabolic activity of cerebellar and basal ganglia-thalamic neurons is reduced in parkinsonism. *Brain*, 130, 265–275.
- Rubin, J.E., Terman, D., 2004. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J. Comp. Neurosci.*, 16, 211–235.
- Rubino, D., Robbins, K.A., Hatsopoulos, N.G., 2006. Propagating waves mediate information transfer in the motor cortex. *Nat. Neurosci.*, 9, 1549–1557.
- Sadikot, A.F., Parent, A., Smith, Y., Bolam, J.P., 1992. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relations to striatal heterogeneity. *J. Comp. Neurol.*, 320, 228–242.
- Salenius, S., Avikainen, S., Kaakola, S., Hari, R., Brown, P., 2002. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain*, 125, 491–500.
- Sato, F., Lavallée, P., Lévesque, M., Parent, A., 2000. Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *J. Comp. Neurol.*, 417, 17–31.
- Schiff, S.J., Huang, X., Wu, J.-Y., 2007. Dynamical evolution of spatiotemporal patterns in mammalian middle cortex. *Phys. Rev. Lett.*, 98, 178102.1–4.
- Schneider, J.S., Rothblat, D.S., 1996. Alterations in intralaminar and motor thalamic physiology following nigrostriatal dopamine depletion. *Brain Res.*, 742, 25–33.
- Schultz, W., 1986. Activity of pars reticulata neurons of monkey substantia nigra in relation to motor, sensory, and complex events. *J. Neurophysiol.*, 55, 660–677.
- Sesack, S.R., Bunney, B.S., 1989. Pharmacological characterization of the receptor mediating electrophysiological responses to dopamine in the rat medial prefrontal cortex: A microiontophoretic study. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 248, 1323–1333.
- Shen, K.-Z., Johnson, S.W., 2002. Presynaptic modulation of synaptic transmission by opioid receptor in rat subthalamic nucleus *in vitro*, 2002. *J. Physiol.*, 541, 219–230.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 357, 1695–1708.
- Shink, E., Smith, Y., 1995. Differential synaptic innervation of neurons in the internal and external segments of the globus pallidus by the GABA- and glutamate-containing terminals in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.*, 358, 119–141.
- Shink, E., Bevan, M.D., Bolam, J.P., Smith, Y., 1996. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, 73, 335–357.
- Sidibé, M., Smith, Y., 1996. Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.*, 365, 445–465.

- Smith, Y., Lavoie, B., Dumas, J., Parent, A., 1989. Evidence for a distinct nigropallidal dopaminergic projection in the squirrel monkey. *Brain Res.*, 482, 381–386.
- Smith, Y., Bolam, J.P., Von Krosigk, M., 1990a. Topographical and synaptic organization of the GABA-containing pallidsubthalamic projection in the rat. *Eur. J. Neurosci.*, 2, 500–511.
- Smith, Y., Hazrati, L.-N., Parent, A., 1990b. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J. Comp. Neurol.*, 294, 306–323.
- Smith, Y., Wichmann, T., DeLong, M.R., 1994. Synaptic innervation of neurones in the internal pallidal segment by the subthalamic nucleus and the external pallidum in monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 343, 297–318.
- Stanford, I.M., Cooper, A.J., 1999. Presynaptic μ and δ opioid receptor modulation of GABA_A IPSCs in the rat globus pallidus *in vitro*. *J. Neurosci.*, 19, 4796–4803.
- Steiner, H., Gerfen, C.R., 1998. Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp. Brain Res.*, 123, 60–76.
- Steriade, M., 2001. The GABAergic reticular nucleus: A preferential target of corticothalamic projections. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 3625–3627.
- Steriade, M., Domich, L., Oakson, G., 1986. Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in states of vigilance. *J. Neurosci.*, 6, 68–81.
- Steriade, M., Timofeev, I., Dürmüller, N., Grenier, F., 1998. Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz) spike bursts. *J. Neurophysiol.*, 79, 483–490.
- Steriade, M., Timofeev, I., Grenier, F., 2001. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J. Neurophysiol.*, 85, 1969–1985.
- Sterio, D., Berić, A., Dogali, M., Fazzini, E., Alfaro, G., Devinsky, O., 1994. Neurophysiological properties of pallidal neurons in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 35, 586–591.
- Strauss, U., Zhou, F.-W., Henning, J., Battfeld, A., Wree, A., Köhling, R., Haas, S.J.-P., Benicke, R., Rolfs, A., Gimsa, U., 2008. Increasing extracellular potassium results in subthalamic neuron activity resembling that seen in a 6-hydroxydopamine lesion. *J. Neurophysiol.*, 99, 2902–2915.
- Strick, P.L., Dum, R.P., Picard, N., 1995. Macro-organization of the circuits connecting the basal ganglia with the cortical motor areas. In: Houk, J., Davis, J., Beiser, D. (Eds.), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, pp. 117–130.
- Surmeier, D.J., Eberwine, J., Wilson, C.J., Cao, Y., Stefani, A., Kitai, S.T., 1992. Dopamine receptor subtypes colocalize in rat striatonigral neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 10178–10182.
- Surmeier, D.J., Song, W.-J., Yan, Z., 1996. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J. Neurosci.*, 16, 6579–6591.
- Swerdlow, N.R., Koob, G.F., 1987. Dopamine, schizophrenia, mania and depression – toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav. Brain Sci.*, 10, 197–207.
- Taverna, S., van Dongen, Y.C., Groenewegen, H.J., Pennartz, C.M.A., 2004. Direct physiological evidence for synaptic connectivity between medium-sized spiny neurons in rat nucleus accumbens *in situ*. *J. Neurophysiol.*, 91, 1111–1121.
- Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C., Wilson, C.J., 2002. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J. Neurosci.*, 22, 2963–2976.

- Thomson, A.M., 1997. Activity-dependent properties of synaptic transmission at two classes of connections made by rat neocortical pyramidal axons in vitro. *J. Physiol.*, 502, 131–147.
- Thurley, K., Senn, W., Lüscher, H.-R., 2008. Dopamine increases the gain of the input-output response of rat prefrontal pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.*, 99, 2985–2997.
- Toan, D.L., Schultz, W., 1985. Responses of rat pallidum cells to cortex stimulation and effects of altered dopaminergic activity. *Neuroscience*, 15, 683–694.
- Tseng, K.Y., Kasanetz, F., Kargieman, L., Riquelme, L.A., 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.
- Turner, J.P., Salt, T.E., 1998. Characterization of sensory and corticothalamic excitatory inputs to rat thalamocortical neurones in vitro. *J. Physiol.*, 510, 829–843.
- Umemiya, M., Raymond, L.A., 1997. Dopaminergic modulation of excitatory postsynaptic currents in rat neostriatal neurons. *J. Neurophysiol.*, 78, 1248–1255.
- Ungerstedt, U., 1968. 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 5, 107–110.
- Uno, M., Ozawa, N., Yoshida, M., 1978. The mode of pallido-thalamic transmission investigated with intracellular recording from cat thalamus. *Exp. Brain Res.*, 33, 493–507.
- Van Albada, S.J., Gray, R.T., Drysdale, P.M., Robinson, P.A. Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. II. Dynamics of electrophysiological changes in Parkinson's disease. *J. Theor. Biol.*, 257, 664–688.
- Voloshin, M.Y., Prokopenko, V.F., 1978. Neuronal responses of the reticular and anterior ventral thalamic nuclei to stimulation of the thalamic ventrolateral nucleus and motor cortex. *Neurophysiology*, 10, 336–342.
- Walker, F.O., 2007. Huntington's disease. *Lancet*, 369, 218–228.
- Walters, J.R., Hu, D., Itoga, C.A., Parr-Brownlie, L.C., Bergstrom, D.A., 2007. Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine. *Neuroscience*, 144, 762–776.
- Wannier, T.M.J., Maier, M.A., Hepp-Reymond, M.-C., 1991. Contrasting properties of monkey somatosensory and motor cortex neurons activated during the control of force in precision grip. *J. Neurophysiol.*, 65, 572–589.
- Waters, C.M., Peck, R., Rossor, M., Reynolds, G.P., Hunt, S.P., 1988. Immunocytochemical studies on the basal ganglia and substantia nigra in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Neuroscience*, 25, 419–438.
- Wichmann, T., Bergman, H., Starr, P.A., Subramanian, T., Watts, R.L., DeLong, M.R., 1999. 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.*, 125, 397–409.
- Williams, S.M., Goldman-Rakic, P.S., 1993. Characterization of the dopaminergic innervation of the primate cortex using a dopamine-specific antibody. *Cereb. Cortex*, 3, 199–222.
- Wilson, C.J., 1995. The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons. In: Houk, J., Davis, J., Beiser, D. (Eds.). *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, pp. 29–50.
- Wright, J.J., Liley, D.T.J., 1995. Simulation of electrocortical waves. *Biol. Cybern.*, 72, 347–356.
- Wu, J.-Y., Guan, L., Tsau, Y., 1999. Propagating activation during oscillations and evoked responses in neocortical slices. *J. Neurosci.*, 19, 5005–5015.

- Wu, Y., Richard, S., Parent, A., 2000. The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci. Res.*, 38, 49–62.
- Xu, W., Huang, X., Takagaki, K., Wu, J.-Y., 2007. Compression and reflection of visually evoked cortical waves. *Neuron*, 55, 119–129.
- Yelnik, J., 2002. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov. Disord.*, 17 (Suppl. 3), S15–S21.
- Yelnik, J., François, C., Percheron, G., Tandé, D., 1991. Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. *J. Comp. Neurol.*, 313, 273–294.
- Yoshida, M., 1991. The neuronal mechanism underlying parkinsonism and dyskinesia: differential roles of the putamen and caudate nucleus. *Neurosci. Res.*, 12 (1), 31–40.
- Yoshida, S., Nambu, A., Jinnai, K., 1993. The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkeys. *Brain. Res.*, 611, 170–174.
- Zhou, F.-M., Hablitz, J.J., 1999. Dopamine modulation of membrane and synaptic properties of interneurons in rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, 81, 967–976.
- Zhu, Z.T., Bartol, M., Shen, K.Z., Johnson, S.W., 2002. Excitatory effects of dopamine on subthalamic nucleus neurons: in vitro study of rats pretreated with 6-hydroxydopamine and levodopa. *Brain Res.*, 945, 31–40.
- Zweig, R.M., Jankel, W.R., Hedreen, J.C., Mayeux, R., Price, D.L., 1989. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 26, 41–46.