
Principle of neural computation

了解帕金森和深部脑刺激: 猴子模型的作用

Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation: Role of monkey models

COLLOQUIUM PAPER

Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation: Role of monkey models

Jerrold L. Vitek and Luke A. Johnson

[+ See all authors and affiliations](#)

PNAS December 26, 2019 116 (52) 26259-26265; first published December 23, 2019;
<https://doi.org/10.1073/pnas.1902300116>

Edited by Robert H. Wurtz, National Institutes of Health, Bethesda, MD, and approved June 6, 2019 (received for review March 11, 2019)

Article

Figures & SI

Info & Metrics

PDF



Article Alerts

Share

Email Article

Citation Tools

Request Permissions

Mendeley

ARTICLE CLASSIFICATIONS

Biological Sciences » Neuroscience



Table of Contents

原著 Jerrold L. Vitek, and Luke A. Johnson

翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

PNAS

<https://www.pnas.org/content/116/52/26259>

Author information

Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation: Role of monkey models

Article history:

Edited by Robert H. Wurtz, National Institutes of Health, Bethesda, MD, and approved June 6, 2019 (received for review March 11, 2019)

Author contributions:

J.L.V. and L.A.J. designed research; J.L.V. and L.A.J. performed research; J.L.V. and L.A.J. contributed new reagents/analytical tools; J.L.V. and L.A.J. analyzed data; J.L.V. wrote the paper; and J.L.V. and L.A.J. edited and revised the paper and figures.

Conflict of interest statement:

J.L.V. serves as a consultant for Medtronic, Boston Scientific, and Abbott and serves on the scientific advisory board for Surgical Information Sciences.

Jerrold L. Vitek^{a,1} and Luke A. Johnson^a

AFFILIATIONS

^aDepartment of Neurology, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455

[†]To whom correspondence may be addressed. Email: vitek004@umn.edu.

摘要 [ABSTRACT]

帕金森氏病 (PD) 是一种进行性神经退行性运动障碍，全世界有 1000 多万患者。在 20 世纪 30 年代和 40 年代，人们对帕金森病的病因和治疗方法知之甚少。为了不顾一切地改善病人的生活，我们切除了神经轴的不同区域。发病率和死亡率是常见的，但一些患者的运动体征改善的病变涉及基底节区或丘脑。随着左旋多巴的发现，药物治疗开始出现，手术方法变得不那么频繁。然而，很快就发现，药物治疗与药物引起的运动障碍和运动波动等副作用有关，手术治疗再次出现。幸运的是，在此期间，对猴子的研究已经开始为了解基底神经节的功能组织奠定基础，随着神经毒素 MPTP 的发现，一个猴子 PD 模型已经开发出来。利用该模型，科学家们描述了 PD 患者基底神经节发生的生理变化，并提出了基底神经节功能和功能障碍的模型。这项工作为脑白质切开术的回归以及随后的脑深部刺激手术提供了理论依据。在这篇文章中，我们描述了这些猴子研究的进化，它们如何提供了帕金森病发展的病理生理学基础的更好的理解，并提供了外科手术的理论基础，探索 DBS 的机制，以及这些研究如何有助于理解帕金森病并促进其手术治疗的发展。

关键词: Parkinson's disease | deep brain stimulation | MPTP | nonhuman primate | basal ganglia

文章导航

1 引言 [INTRODUCTION]	5
2 BGTC 电路与 MPTP 猴 PD 模型的功能解剖	5
3 利用 MPTP 猴模型了解帕金森病病理生理学的研究贡献	6
4 DBS 和猴子研究的作用	8
5 利用 PD 的 Monkey MPTP 模型探索 PD 和 DBS 中 BGTC 网络的下一步	11
6 Conclusion[总结]	12
7 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]	12
8 References[参考文献]	12

1 引言 [INTRODUCTION]

帕金森氏症 (PD) 在美国影响了 100 多万人, 在世界范围内影响了 1000 多万人。其主要运动体征为震颤、运动迟缓、僵硬、步态和平衡障碍。它们存在于不同的患者组合中, 并随时间的严重程度而进展。该病的其他特征可在诊断时出现或在疾病后期出现, 包括各种非运动体征的组合, 如嗅觉受损、便秘、直立性低血压、步态冻结和睡眠障碍。帕金森病最早是由 James Parkinson 于 1817 年在一篇关于震颤性麻痹的文章 (1) 中描述的。随着症状的发展, 病人和医生寻找治疗方法, 许多人绝望地寻求某种形式的治疗, 以减轻他们的症状。这种绝望感导致早期手术干预, 破坏神经轴的不同部分, 试图改善运动体征。Bucy 和 Case(2) 和 Klemme(3) 损伤了皮质, Browder(4) 损伤了内囊, 而 Meyers(5)、Spiegel 等人 (6)、Spiegel 和 Wycis(7)、Fenelon(8)、Guiot 和 Brion(9) 和 Cooper(10) 等人则损伤了丘脑和基底神经节区域。还有一些破坏了椎弓根 (11) 或脊髓 (12) 或切除了后神经根 (13)。许多患者死亡, 其他患者发病严重; 然而, 有少数人有所改善。改善的是丘脑或基底神经节受损部位。

今天的问题有几个方面: 没有理由的目标选择和理解病理生理学基础 PD 运动迹象, 即使可以确定一个精确的位置在基底节和丘脑介导这些汽车没有迹象方法论的方法, 可以一直让外科医生的位置。这导致了 Spiegel 和 Wycis 的立体定向框架的发展 (14)。然而, 用于疼痛、运动障碍和精神疾病患者的早期立体定向框架并没有预期的那么成功, 患者继续遭受不一致的益处和显著的发病率。20 世纪 50 年代, 瑞典神经外科医生 Lars Leksell 开始对 PD 患者进行一系列的苍白球切开术, 逐渐将病变位置从苍白球前背区 (当时传统的靶区) 转移到后腹区。Svennilson 等人 (15) 在对 Leksell 的 81 例苍白球切开术病例的系统回顾中报道, 在接受苍白球后腹区病灶的 20 例患者中, 最后 19 例患者的帕金森病主要运动体征有显著改善。苍白球的这一区域随后将通过猴子的解剖和生理研究确定, 形成苍白球的感觉运动区域 (16)。

尽管在 20 世纪 50 年代苍白球切开术已经证明了一些成功, 随着发现左旋多巴患者明显改善, 而没有相关的病变手术风险, 运动体征大大减弱, 并且在 20 世纪 60 年代开始了药物治疗 (17,18)。尽管当时的想法是问题已经解决了, 但很快就发现, 长期使用左旋多巴会导致运动障碍、运动波动、消退和认知副作用等一系列问题。一些患者实施了药物休假, 这带来了适度的改善, 但对患者来说是有风险和痛苦的, 而且益处是短暂的。

与左旋多巴相关的运动并发症的发展导致了手术治疗在 20 世纪 80 年代的重新流行, Laitinen 等人 (19) 在 1992 年发表了一篇关于 pallidotomy 益处的报告。然而, 现在对这一区域的解剖和生理学的了解与早期手术干预时有所不同。我们已经建立了一个 PD 的猴子模型, 大量关于基底神经节的解剖生理学和相关通路的知识为我们更好地理解 PD 的病理生理学提供了基础。此外, 还发展了成像和更精确的立体定位框架和地图集的新技术。帕金森病的外科治疗现在又开始了, 这在很大程度上是由于多年来致力于理解猴子基底神经节丘脑皮层 (BGTC) 回路的功能组织的基础工作。

2 BGTC 电路与 MPTP 猴 PD 模型的功能解剖

从 20 世纪 30 年代早期手术治疗的报道开始, 当时对 BGTC 电路的解剖组织和功能连接知之甚少, 到 20 世纪 90 年代, 大量关于 BGTC 网络的研究导致了描述基底神经节功能解剖的模型。从 Mahlon DeLong 在 1971 年 (20) 关于苍白球在运动中的作用的开创性研究开始, 经过多年对猴子的解剖学和电生理学研究, 1986 年 Alexander 等人 (16) 从几个功能分离的 BGTC 电路描述了基底神经节。这些回路包括运动回路、动眼肌回路、联想回路和边缘回路, 每个回路都起源于不同的皮层区域, 投射到纹状体、苍白球和丘脑的不同区域, 然后返回到它们产生的皮层区域。在此基础上发展了基底神经节内在回路的模型, 并建立了具有兴奋性和抑

制性连接的直接和间接通路的概念 (21,22)。随后的示踪剂研究进一步定义了运动亚回路 (23) 和超直接通路 (从皮层直接投射到下丘脑核 (STN))(24,25)。

虽然这种基底神经节内在回路的模型是在猴子身上的研究中发展起来的,但它允许了有关多巴胺耗尽状态 (如 PD) 中预测的变化的假说的发展,由于缺乏能忠实再现帕金森表型的动物模型,这些预测几乎没有得到证实。此外,人类的电生理记录无法进行对照。通过 20 世纪 80 年代早期发生的一系列意外事件,一系列患者突然出现了帕金森病的表型。后来发现他们已经服用模拟,1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine (MPPP), 包含 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine 注射 (MPTP 药物), 杂质合成 MPPP 期间创建,这是一种前体药物的有效的神经毒素 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)。一批合成阿片类药物是从友好的毒贩那里获得的,并被注意到含有几乎纯的 MPTP。1983 年 (26 日),《科学》杂志上刊登了 MPTP 的发现和服用该药物的人患上帕金森病的事实,人们立即认识到,该化合物具有彻底改变帕金森病研究领域的巨大潜力。从那时起,多名研究人员开始使用该药物,PNAS(27) 报道了 PD 猴子模型的发展。在给予左旋多巴时,猴子模型显示了 PD 的主要运动体征,除了震颤,包括运动迟缓/运动不正、僵硬、步态和姿势不平衡、冻结和运动障碍。这是一个重大突破,因为现在有了这种疾病的模型。这是否真实反映了人类疾病还有待确定;然而,随后从人类基底神经节的记录与 MPTP 猴子模型中获得的相同 (2831)。当结合以前的解剖和生理研究在猴子的 PD 模型可以开始理解帕金森状态,发生了什么改变电路中,是否有可能有一种方法来调节异常活动改善电动机与 PD 相关迹象。

3 利用 MPTP 猴模型了解帕金森病病理生理学的研究贡献

采用 MPTP 猴 STN PD 电生理记录模型,分为内苍白球 (GPi) 和外苍白球 (GPe) 两组 (29,32,34)。与原始状态相比,这些研究报告了平均放电率的变化,STN 和 GPi 的速率增加,GPe 的速率降低,特异性丧失和被动操作反应的细胞数量增加 (29,33)。基于这些发现,我们提出了一个 PD 的速率模型,其中从壳核到 GPi 的直接途径是不活跃的,而从壳核到 GPe 的间接途径是过度活跃的 (21,22)。该模型假设平均放电率在 PD STN 因此会增加,导致过度 GPi 的激活和抑制丘脑皮层的活动导致帕金森氏症的表现汽车标志 (图 1 A 和 B)。这个假说的重要测试于 1990 年发表在《科学》(35)。

Bergman 等人 (35) 在 MPTP 猴 PD 模型中对 STN 进行 ibotenic 损害,观察到运动迟缓/运动不正和强直明显改善 (图 1C)。MPTP 猴 PD 模型的发展导致了可验证的假设,重新引起了人们的兴趣,并支持了手术治疗 PD 的作用。尽管这些发现非常重要,并且在其他组也得到了证实 (3638),但考虑到患者在涉及该区域的缺血性中风后出现偏瘫的历史,外科医生对于是否对 PD 患者进行丘脑下切开术仍犹豫不决 (3940)。然而,历史上有很多关于 pallidotomy 的试验,尽管它对 PD 运动体征的影响不一致,但基于这些猴子的研究,现在人们已经了解了 GPi 病变 (pallidotomy) 的潜在病理生理学和基本原理。此外,先前在猴子身上的研究结果表明,GPi 的后外侧感觉运动区存在功能分离的回路,这为 Svennilson 的发现提供了一个解释,即后侧 pallidotomy 比经典的前内侧靶更有效。此外,到了 20 世纪 90 年代,随着更先进的 MRI 成像技术和更新的立体定向框架技术的发展,外科医生有了更好的手段来达到目标。因此,pallidotomy 的复兴出现了,Laitinen 等人 (19) 在 1992 年首次报道,在随后的几年里也有许多其他报道 (41,44)。尽管有很多成功的报道,但是也有失败的报道 (45)。虽然一些人报告了显著的改善,但另一些人报告了短暂的好处。在某些情况下,益处几天内就消失了 (46),而在另一些情况下,益处几年之后就消失了 (47,48)。还有一些人认为它改善了一些运动信号,但没有改善其他信号 (49,50)。尽管 MPTP 猴模型中的 muscimol 研究表明,运动体征的改善依赖于苍白球运动区域的失活 (51),但对于苍白球损伤的机制仍存在争议,一些人认为需要包括 GPe(19)。这

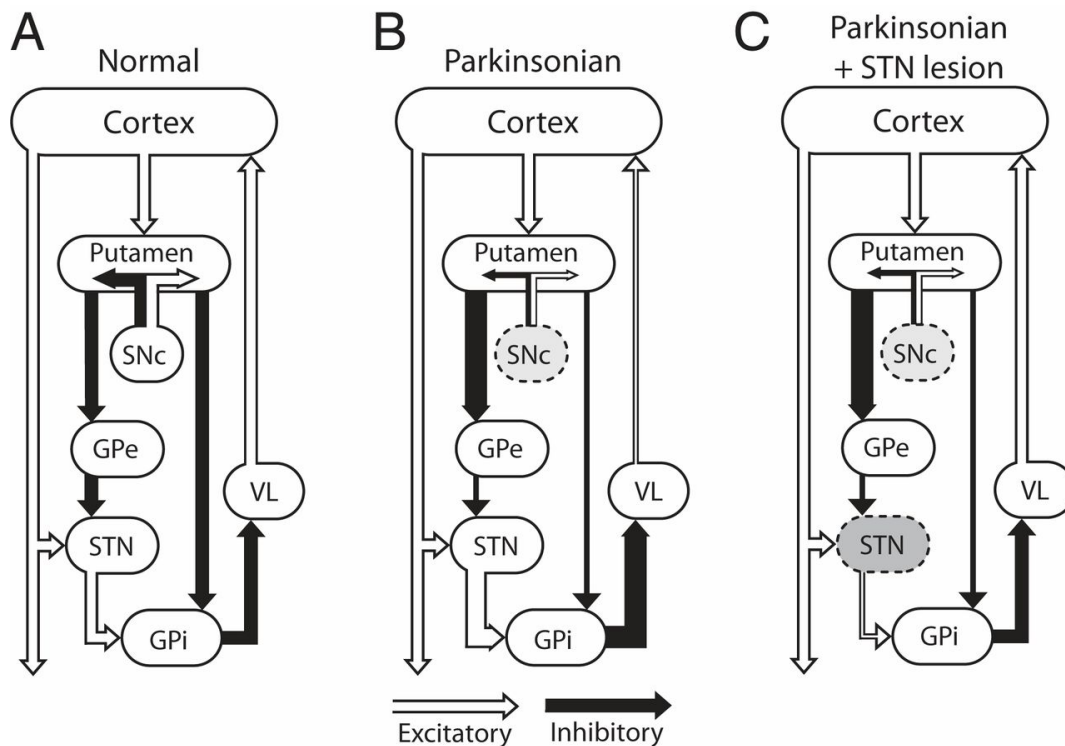


图 1: 对基底神经节丘脑皮层回路的解剖学连接的了解。(一) 正常。开箭头和闭箭头分别是兴奋性连接和抑制性连接。SNc, 黑质, 致密部; VL: 丘脑腹外侧核; GPe: 内部苍白球; GPi: 外苍白球; STN, 丘脑核。(B) MPTP-induced 震颤麻痹。给药神经毒素 MPTP 损伤 SNc 中的多巴胺能细胞, 导致个体投射的整体活性改变。黑质纹状体突起的缺失导致 GPi 活性的增加, 继发于来自 STN 的兴奋性驱动的增加和来自纹状体的直接抑制性输入的减少。这是假设, 过度抑制丘脑皮质电路可能解释帕金森氏运动迹象。(C) STN 病变在帕金森病中的作用。STN 的病变降低了 STN 对 GPi 的兴奋性驱动, 导致 GPi 的平均放电率降低和运动体征的改善 (35)。这些对 mptp 诱发的帕金森病猴子的研究为帕金森病的病理生理学提供了新的见解, 并为帕金森病的手术治疗提供了理论基础。ref.35。经 AAAS 许可改编。

很麻烦，因为在猴子身上的研究已经证明 GPe 损伤会加重 PD 运动症状 (52)。当发表了一例 PD 患者的病例报告时，证实了这一点，该患者接受了 pallidotomy，病情恶化，并且对左旋多巴失去了反应 (53)。患者死亡后，经确认，病变严重影响了 GPe。

在此期间，由于帕金森病是一种进行性疾病，患者的身体两侧都有疾病，因此需要进行双侧 pallidotomy。然而，双侧苍白球切开术的并发症过于频繁，有报道称有认知改变、步态障碍、PD 恶化和/或轻度音障 (54,57)。需要另一种方法，由 Alim Louis Benabid 开发的帕金森病深部脑刺激 (DBS) 被带到手术室 (58)。

4 DBS 和猴子研究的作用

在损伤皮质下结构之前，外科医生会通过少量电流来评估是否对需要治疗的症状有影响。这对于接受丘脑切开术的震颤患者是正确的。其中一名外科医生阿里姆-路易斯·本纳比德 (alimo-louis Benabid) 博士提出，要开发一种对靶脑区域进行刺激的慢性方法，并与业界合作，将 DBS 带入了震颤外科治疗的前沿。在 MPTP 猴模型中进行初步试验后，这种方法逐渐发展为帕金森病的治疗 (59)，并已被考虑用于各种神经和精神疾病的治疗。虽然 DBS 被证明在减轻 PD 相关的运动体征方面是有效的 (60)，但其作用机制尚不清楚。随着 DBS 的出现，以及它对 PD 患者的益处，加上它可以在大脑两侧执行，与损伤相比几乎没有副作用的事实，开始了对它如何工作的机制的探索。由于 DBS 对 PD 运动体征的影响在不同中心和不同患者的中心内存在显著差异，因此这一点显得尤为重要 (61-63)。为了改善临床结果和提供更大的一致性的效果，了解它是如何工作的变得至关重要。

早期对 DBS 机制的研究是在动物模型和 PD 患者身上进行的，并且是基于刺激部位附近的记录 (64-70)。根据观察，苍白球切开术和 DBS 的行为效果相似，病变破坏组织，减少病变结构输出，我们假设 DBS 也必须这样做 (71)。事实上，在植入铅之前的微电极定位过程中对人类进行的早期研究发现，刺激部位附近的神经元活动受到抑制 (64,65)。然而，在受刺激结构的直接区域之外的其他大脑区域发生了什么，尚不清楚，也无法在人类身上进行评估。我们需要一种方法来研究 DBS 如何影响电路中的结构，不仅在 DBS 目标上，而且在 BGTC 网络的其他节点上，也就是投射到刺激部位和从刺激部位接收投射的部位。为了解决这个问题，在 MPTP 猴 PD 模型中开发了一种 DBS 方法，通过植入缩小的 DBS 导线并使用与患者相同的脉冲发生器，该方法与人类的 PD 模型几乎相同 (72)。至关重要的一点是，确保任何生理活动变化的观察都与刺激期间运动体征的改善相关，并设计了评估这些运动体征的方法。最后，需要一种方法，使神经元活动能够在刺激期间录制，而不是在刺激停止后录制 (73)。这项研究的结果让 DBS 社区感到惊讶，因为 STN DBS 导致 GPe 和 GPi 的平均流量增加，这些站点投射到 STN 和接收来自 STN 的投射 (参考 74 和图 2 D)，而不是抑制 STN 的输出。假设的很多，在 STN 刺激期间 GPe 和 GPi 的速率增加，导致只能被解释为刺激部位输出的激活。随着刺激时间的延长，GPi 的增加速率持续 (图 2D)。鉴于速率模型在当时被广泛接受，GPi 中与运动体征改善相关的平均放电速率增加的观察需要对速率模型进行重新评估。此外，治疗性刺激导致刺激同步放电，这在刺激后时间直方图中显示，GPi 中的刺突活动不是随机发生的，而是集中在 STN 刺激脉冲之后的 3.5 ms (图 2B)。与刺激前和刺激后时期相比，刺激产生了更规律的放电模式 (图 2C)，支持基底神经节颞期放电模式的作用，而不仅仅是放电速率，在 PD 的发展和 DBS 的潜在作用机制 (74)。

在猴子模型中记录整个运动回路的神经元活动的的能力，以及组织学上确认 DBS 电极的位置和记录位点的能力，为深入了解 DBS 背后的机制提供了一些在患者中无法获得的信息。目前在 MPTP 猴 PD 模型中进行的大量研究进一步强化了其价值，这些研究继续完善了我们对 DBS 如何工作的理解，并利用这些知识推进了对 PD 患者的治疗。随后的研究报道了 STN、GPi 和 GPe DBS 对整个 BGTC 电路网络活动的影响 (参考文

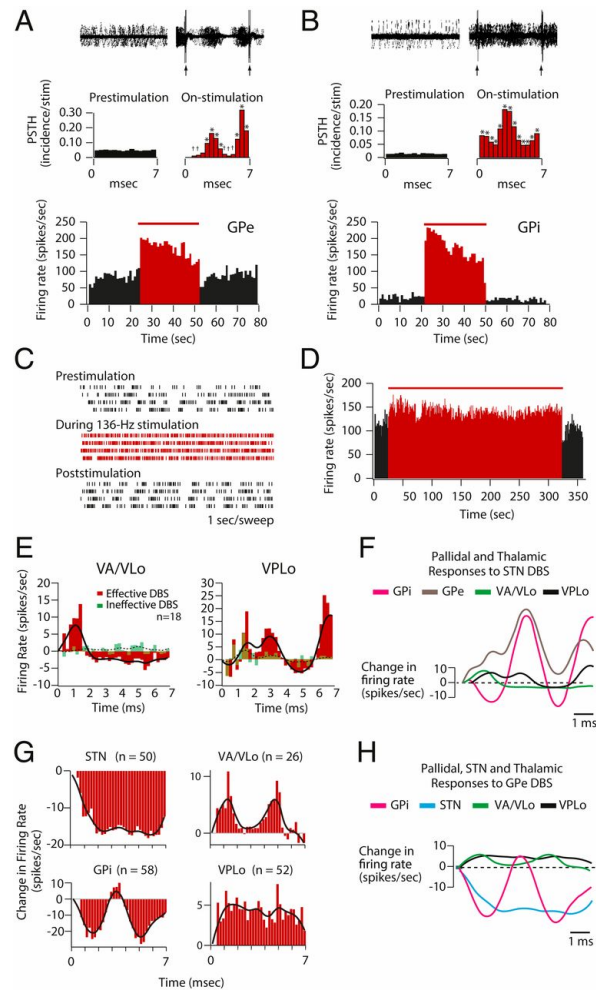


图 2: 深部脑刺激 (DBS) 的作用机制阐明通过猴子的研究。(A 和 B) 刺激下丘脑核 (STN) 时在苍白球 (GPi 和 GPe) 的内部 (A) 和外部 (B) 节段发生的神经元反应的例子。(上图) 描记图显示了在预刺激周期以 10 毫秒间隔触发的 100 次扫描叠加, 以及在刺激期间触发的刺激脉冲。(中) trace 显示了刺激前后时间直方图 (PSTH), 该直方图由刺激前和刺激间连续的 7.0-ms 时间间隔重建而成, 刺激前和刺激间以红色标出。* $P < 0.01$ 显著增加; $P < 0.01$ 显著下降; (Wilcoxon signed-rank 检验)。(下) 图表示在 1-s 箱中计算的平均发射率, 说明了发射率的时间过程。刺激期用红色标出。(C) GPi 神经元活动的栅格图显示, 在 136-Hz, 3.0-V 刺激期间, 放电模式从不规则的峰间间隔变化为高频的规则模式。(D) 延长 136hz STN 刺激期间 GPi 神经元放电率变化的例子。红色示踪图和条形图显示, 刺激 5 分钟期间放电速率持续增加。经参考文献 74 许可改编。(E) VA/VLo(左) 和 VPLo(右) 神经元有效刺激 (灰色) 和无效刺激 (绿色) 的 PSTH。在这些图中, 预刺激放电率被减去, 以反映刺激引起的放电相对于基线的变化。连续线是有效增产措施的平滑下入平均值, 虚线是无效增产措施的平滑下入平均值。无效刺激对 VLo 和 VPLo 的平均放电率变化不大, 而改善运动体征的刺激、有效刺激在平均放电率中诱发了兴奋和抑制变化的时间模式。经参考文献 75 许可改编。(F) 治疗性 STN 刺激期间, pallidal 和丘脑神经元群体的平均 pth, 说明刺激在这些核中唤起复杂的放电活动的时间模式。(G) 治疗性 GPe 刺激时 STN、GPi、VA/VLo 和 VPLo 神经元的 pth。(H) GPe 刺激时, pallidal, STN 和丘脑神经元群体的平均 PSTHs(from G)。改编自文献 78, 经 Elsevier 许可。这些数据支持以下假设: 治疗性脑深部刺激激活了受刺激结构的输出, 改变了基底节丘脑网络中神经元活动的时间模式。

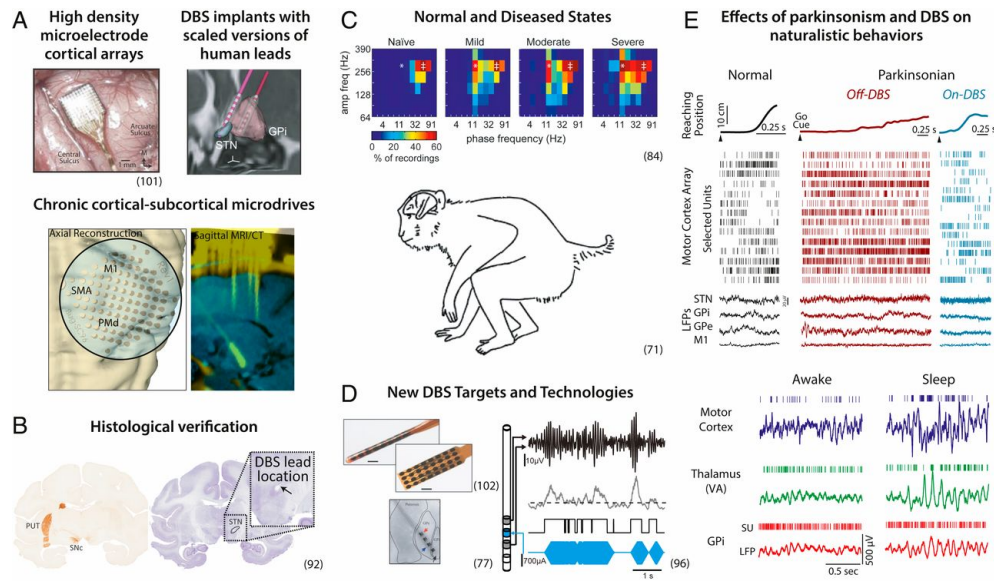


图 3: 利用 MPTP 猴模型探索 PD 影响的脑网络, 理解和改进 DBS 技术。(A) 探索 BGTC 网络活动在人类中不可行的下一步包括高密度微电极阵列和长期植入高通量计数微驱动器, 以记录跨多个节点的大量神经元活动。(左上) 微电极阵列 (96 通道犹他阵列; (贝莱德) 植入手臂区域的初级运动皮层。经参考 102 的许可改编。(右上) 针对 STN 和 GPi 的 DBS 导联重建; 恒河猴大脑的大小适合植入人类铅的比例版本, 可以植入同一动物的多个目标。(左下) 慢性植入带有 96 个独立可移动微电极的微驱动器 (灰质研究), 位于初级运动皮层 (M1)、补充运动区 (SMA) 和背侧运动前皮层 (PMd)。(右下) 术前 MRI 和术后 ct 扫描显示 DBS 导联指向 STN, 微驱动器中的电极子集指向皮质下区域。(B) 组织学验证可确定多巴胺能细胞丢失、植入位置和记录部位。通过左侧颈动脉内注射 MPTP, 猴子的冠状面显示了治疗半球 TH+ 神经元的缺失, 右侧显示了在 STN 中放置 DBS 导联的伪影的位置。改编自参考文献 92, 经爱思唯尔许可。(C) 学科内实验设计。重要的是, MPTP 模型可以滴定, 以探索在同一受试者中正常和逐渐加重的帕金森状态下网络活动的变化。经参考文献 85 的许可适配: 在多种帕金森状态中, 低频振荡相位和高频振荡振幅 (相位振幅耦合, PAC) 之间显著耦合的苍白局部场电位记录的百分比。(四) 新的 DBS 目标和技术。猴子模型非常适合于测试新的刺激和传感 DBS 先导设计 (经许可, 参考文献 103, 2016 IEEE), 探索新的 DBS 靶标 (参考文献 78, 经爱思唯尔许可), 以及开发基于生物标记的闭环 DBS 策略 (参考文献 97, 经爱思唯尔许可)。(左) 刺激和感知 LFP 活性的新先导技术。(右) 对 DBS 的闭环方法的演示。从接触点 1 和 3 记录 LFP 活性, 减去得到双极 LFP 信号, 并带滤波 (9 到 20 Hz) 提取 beta LFP 活性。通过整流和低通滤波开发 beta LFP 包络线 (右侧第二行), 并设置阈值水平触发刺激。第三行控制信号, 第四行开关刺激开关。(E) 帕金森病和 DBS 对 BGTC 网络的影响可以在多种行为状态 (如休息、运动和睡眠) 中进行研究。左边黑色的一栏代表正常状态, 第二栏红色的是帕金森状态, 第三栏蓝色的是 DBS 期间的帕金森状态。最上面的一行是移动时手臂的位置; 接下来的 14 行是 M1 中同时记录的单个细胞, 最下面的 4 行是网络中不同节点的 LFP 活动。下面两列代表清醒和睡眠状态下在运动皮层、丘脑和 GPi 中同时记录的神经元和 LFP 活动。中间的猴子图片是根据参考文献 72 改编的, 得到了爱思唯尔的许可。

献)。有趣的是, 研究已经证明, 尽管 STN、GPi 和 GPe 刺激在运动信号中产生了类似的行为改善, 但可能会对网络产生不同的改变 (74,75,78,82,83), 提示 DBS 的治疗机制可能因靶点和靶点内 DBS 导联位置的不同而不同。

在猴子研究的支持下, 帕金森病越来越被认为是一种网络障碍, 涉及同步振荡活动的改变以及皮质和皮层下大脑区域内部和之间的耦合。在 MPTP 猴 PD 模型中, 已经证实了 pallidal 节段之间的同步性增强, 以及 BGTC 回路中节点内和节点间同步振荡活动的变化 (84,89)。这些猴子研究的独特之处在于, 能够在改变刺激模式和靶点的同时, 检查同一对象正常和疾病状态下的神经元变化, 这在人类身上是不可行的。结合对人类局部场电位 (LFP) 活动的研究, 证明了谱带活动与 PD 严重程度之间的关系, 已经开发出了 PD 的替代模型 (90)。此外, DBS 的新方法正在开发中, 这些新方法侧重于刺激模式, 旨在使低频波段的振荡活动不同步, 同时在与运动体征的长期改善相关的网络中诱导可塑性, 即使停止刺激 (91-93)。其他对人类和猴子的研究集中于开发设备和算法, 以实时感知神经振荡, 并在刺激发出时使用它们触发 (即闭环 DBS)(94,98)。这些新技术和方法有潜力改善病人的结果超出了目前可以达到与传统 DBS, 继续被注射研究 MPTP 药物动力, 使猴子 PD 模型, 仍然可用的最好的模型系统病理生理学和表现型密切并联人类 PD 患者。

值得注意的是, 其他动物模型的研究也有助于我们理解 BGTC 的结构和功能 (见参考文献综述 21、99 和 100)。尽管啮齿动物研究在 BGTC 模型的发展中发挥了重要作用, 但啮齿动物大脑的大小对 DBS 技术的研究提出了一个尺度问题, 而且啮齿动物和灵长类动物解剖结构之间的差异是显著的 (101), 使得从啮齿动物到人类的研究结果很难转化。在猴子身上进行的生理学、解剖学和行为学研究为 BGTC 电路的功能解剖学提供了关键的见解。这些不可能仅仅在啮齿动物或其他非灵长类物种的研究中发现, 因为这些物种之间的行为和大脑解剖结构存在显著差异, 这进一步强调了该模型在理解 PD BGTC 回路相关研究中的价值。

5 利用 PD 的 Monkey MPTP 模型探索 PD 和 DBS 中 BGTC 网络的下一步

图 3 强调了 MPTP 猴模型在探索 PD 影响的脑网络以理解和改进 DBS 技术方面的效用。虽然以前的研究主要集中在 BGTC 回路中单个位点的单细胞记录, 但在 PD 猴子模型中新开发的方法专注于同时记录大量神经元以及网络中多个节点的 LFP 活动 (图 3A)。使用这些方法, 可以检测多种条件, 比较每个受试者网络中从正常到 PD 的变化 (图 3C), 以及使用各种刺激参数从 PD 到 PD + DBS 的变化。我们可以同时记录 DBS 在刺激前、刺激中和刺激后跨多个皮层和皮层下区域对 LFP 和单位活动的影响, 并在大脑不同部位区分 DBS 刺激对行为和网络活动的影响 (图 3E)。此外, 可以通过组织学验证来确认多巴胺能细胞的丢失以及植入位置和记录位点 (图 3B)。这些方法允许探索新的大脑目标和不同的 DBS 方法 (图 3D), 可以很容易地转化为人类, 并应用于其他神经和精神疾病。这些方法已导致更好的理解 DBS 如何影响网络功能, 以及它如何改变皮层下皮质耦合在 PD, 提供了一个描述的警戒级别的变化如何改变网络活动, 并把我们的注意力, PD 的生理生物标志物是动态的, 不是静态的; 它们随时间、网络中的位置以及动物的行为状态而变化 (102)。通过同时记录皮层运动区和非运动区神经元的数量, 我们已经能够观察这些区域在 PD 状态下是如何变化的, 以及在休息和执行运动任务时跨皮层区域的交流是如何被修改的。虽然我们可以密切监测 BGTC 回路的变化, 但这些 empty 猴 PD 模型也允许记录脑干区域的神经元活动和记录位点的组织学确认。桥脚核 (PPN) 在运动中起着重要的作用, 已被探索作为 DBS 的靶点, 以缓解 PD 患者衰弱的步态障碍, 但 STN 或 GPi DBS 往往控制不佳。然而, 对 PPN DBS 在人类中的作用的研究, 在很大程度上由于无法在不引起严重副作用的情况下对这些区域进行详细、彻底的记录, 一直充满了不一致性。那些在人类这一区域进行 DBS 的人不能确定记录

的位置，铅放置的精确位置，或对其他结构的生理影响，因为他们仅限于 DBS 目标的位置。通过对帕金森氏猴子在步态垫上行走时大脑活动的无线记录，人们可以开始了解步态冻结的潜在神经元信号，这是使用 DBS 治疗的关键第一步。猴子模型在解决这些问题上的重要性再怎么强调也不过分。

6 Conclusion[总结]

在猴子身上的研究有助于理解帕金森病发生在大脑中的病理生理变化。对猴子的解剖学、神经生理学和影像学研究极大地帮助我们理解基底神经节回路的功能组织，特别是运动回路的重要性及其在多动和少动障碍中的作用。他们直接导致的开发和改进手术如 pallidotomy 和 DBS 在 STN 和 GPi 帮助成千上万的人通过这种理解与 PD 和其应用到其他运动障碍如肌张力障碍和地震以及精神疾病的发展。通过探索疾病的神经元特征及其与行为的关系，采用人类不可行的技术，我们已经能够实施新的治疗 PD 患者以及其他神经和精神疾病。这些模型提供了以一种严格的方式开发和测试假设的能力，这种方式在人类条件下是不可能的，但对人类来说很容易翻译。PD 和 DBS 只是一个例子，说明猴子研究对我们理解和治疗人类疾病是多么有价值。

7 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]

This work was supported by NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke Grants R01 NS037019, R37 NS077657, and P50 NS098573 (to J.L.V.); Grant R01 NS058945 (to J.L.V. and L.A.J.); and Grant R01 NS110613 (to L.A.J.). Additional support was provided by MnDRIVE (Minnesota's Discovery, Research and Innovation Economy) Brain Conditions Program and an Engdall Philanthropic Donation.

8 References[参考文献]

1. J. Parkinson, *An Essay on the Shaking Palsy* (Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817).
2. P. C. Bucy, T. J. Case, Tremor: Physiologic mechanism and abolition by surgical means. *Arch. Neurol. Psychiatry* 41, 721-746 (1939).
3. R. Klemme, Surgical treatment of dystonia, paralysis agitans, and athetosis. *Arch. Neurol. Psychiatry* 44, 926 (1940).
4. J. Browder, Section of the fibers of the anterior limb of the internal capsule in parkinsonism. *Am. J. Surg.* 75, 264-268 (1948).
5. R. Meyers, The modification of alternating tremors, rigidity, and festination of surgery of the basal ganglia. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 21, 602-665 (1942).
6. E. A. Spiegel, H. T. Wycis, H. W. Baird, 3rd, Long-range effects of electropallidotomy in extrapyramidal and convulsive disorders. *Neurology* 8, 734-740 (1958).
7. E. A. Spiegel, H. T. Wycis, Pallidotomy in chorea. *Arch. Neurol. Psychiatry* 64, 295-296 (1950).
8. F. Fenelon, Neurosurgery of parkinsonian syndrome by direct intervention on the extrapyramidal tracts immediately below the lenticular nucleus. Communication followed by film showing patient before and after intervention. *Rev. Neurol. (Paris)* 83, 437-440 (1950).

9. G. Guiot, S. Brion, Neurosurgery of choreoathetotic and Parkinsonian syndromes. *Sem Hop.* 28, 2095 2099 (1952).
10. I. S. Cooper, Chemopallidectomy: An investigative technique in geriatric parkinsonians. *Science* 121, 217 218 (1955).
11. A. E. Walker, Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. II. Parkinsonian tremor. *J. Nerv. Ment. Dis.* 116, 766 775 (1952).
12. T. J. Putnam, E. Herz, Results of spinal pyramidotomy in the treatment of the parkinsonian syndrome. *Arch. Neurol. Psychiatry* 63, 357 366 (1950).
13. R. Leriche, Ueber chirurgischen Eingriff bei Parkinson scher Krankheit. *Neurol Zeitblaetter* 13, 1093 1096 (1912).
14. E. A. Spiegel, H. T. Wycis, M. Marks, A. J. Lee, Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106, 349 350 (1947).
15. E. Svennilson, A. Torvik, R. Lowe, L. Leksell, Treatment of parkinsonism by stereotatic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr. Scand.* 35, 358 377 (1960).
16. G. E. Alexander, M. R. DeLong, P. L. Strick, Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357 381 (1986).
17. W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wien. Klin. Wochenschr.* 73, 787 788 (1961).
18. G. C. Cotzias, P. S. Papavasiliou, R. Gellene, L-dopa in Parkinson s syndrome. *N. Engl. J. Med.* 281, 272 (1969).
19. L. V. Laitinen, A. T. Bergenheim, M. I. Hariz, Leksell s posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson s disease. *J. Neurosurg.* 76, 53 61 (1992).
20. M. R. DeLong, Activity of pallidal neurons during movement. *J. Neurophysiol.* 34, 414 427 (1971).
21. R. L. Albin, A. B. Young, J. B. Penney, The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366 375 (1989).
22. M. R. DeLong, Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13, 281 285 (1990).
23. J. E. Hoover, P. L. Strick, Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 259, 819 821 (1993).
24. A. Nambu, H. Tokuno, M. Inase, M. Takada, 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 (1997).
25. A. Nambu, M. Takada, M. Inase, H. Tokuno, 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 (1996).
26. J. W. Langston, P. Ballard, J. W. Tetrud, I. Irwin, Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219, 979 980 (1983).
27. R. S. Burns et al., A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl.*

Acad. Sci. U.S.A. 80, 4546 4550 (1983).

28. H. Bergman, T. Wichmann, B. Karmon, M. R. DeLong, The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 507 520 (1994).

29. M. Fillion, L. Tremblay, Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 547, 142 151 (1991).

30. W. D. Hutchison et al., Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson s disease patients. *Neuroreport* 5, 1533 1537 (1994).

31. W. D. Hutchison et al., Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson s disease. *Ann. Neurol.* 44, 622 628 (1998).

32. M. Fillion, L. Tremblay, P. J. Bédard, Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 547, 152 161 (1991).

33. M. Fillion, L. Tremblay, P. J. Bédard, Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res.* 444, 165 176 (1988).

34. W. C. Miller, M. R. DeLong, Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of Parkinsonism in *The Basal Ganglia II, Advances in Behavioral Biology*, M. B. Carpenter, A. Jayaraman, Eds. (Springer, 1987), pp. 415 427.

35. H. Bergman, T. Wichmann, M. R. DeLong, Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436 1438 (1990).

36. T. Z. Aziz, D. Peggs, M. A. Sambrook, A. R. Crossman, Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)- induced parkinsonism in the primate. *Mov. Disord.* 6, 288 292 (1991).

37. J. Guridi et al., Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 119, 1717 1727 (1996).

38. T. Wichmann, H. Bergman, M. R. DeLong, The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 521 530 (1994).

39. J. P. Martin, N. S. Alcock, Hemichorea associated with a lesion of the corpus luyisii. *Brain* 57, 504 516 (1934).

40. J. R. Whittier, Ballism and the subthalamic nucleus (nucleus hypothalamicus; corpus luyis): Review of the literature and study of thirty cases. *Arch. Neurol. Psychiatry* 58, 672 692 (1947).

41. A. M. Lozano et al., Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson s disease. *Lancet* 346, 1383 1387 (1995).

42. M. S. Baron et al., Treatment of advanced Parkinson s disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann. Neurol.* 40, 355 366 (1996).

43. A. E. Lang et al., Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson s disease. *N. Engl. J. Med.* 337, 1036 1042 (1997).

44. J. L. Vitek et al., Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson s disease. *Ann. Neurol.* 53, 558 569 (2003).

45. J. Ghika et al., Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson

s disease: Neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J. Neurosurg.* 91, 313-321 (1999).

46. J. L. Vitek et al., Microelectrode-guided pallidotomy: Technical approach and its application in medically intractable Parkinson s disease. *J. Neurosurg.* 88, 1027-1043 (1998).

47. A. Samii et al., Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson s disease. A 2- year follow-up study. *Brain* 122, 417-425 (1999).

48. P. K. Pal et al., Long term outcome of unilateral pallidotomy: Follow up of 15 patients for 3 years. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 337-344 (2000).

49. F. Johansson, J. Malm, E. Nordh, M. Hariz, Usefulness of pallidotomy in advanced Parkinson s disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 62, 125-132 (1997).

50. H. Narabayashi, N. Miyashita, Y. Hattori, K. Saito, K. Endo, Posteroventral pallidotomy: Its effect on motor symptoms and scores of MMPI test in patients with Parkinson s disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 3, 7-20 (1997).

51. M. S. Baron, T. Wichmann, D. Ma, M. R. DeLong, Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates. *J. Neurosci.* 22, 592-599 (2002).

52. J. Zhang, G. S. Russo, K. Mewes, D. B. Rye, J. L. Vitek, Lesions in monkey globus pallidus externus exacerbate parkinsonian symptoms. *Exp. Neurol.* 199, 446-453 (2006).

53. L. E. Munro-Davies et al., Lateral pallidotomy exacerbates akinesia in the Parkinsonian patient. *J. Clin. Neurosci.* 6, 474-476 (1999).

54. A. E. Lang et al., Posteroventral medial pallidotomy in Parkinson s disease. *J. Neurol.* 246 (suppl. 2), II28-II41 (1999).

55. J. Favre, K. J. Burchiel, J. M. Taha, J. Hammerstad, Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson s disease: Patient assessment. *Neurosurgery* 46, 344-353, discussion 353-355 (2000).

56. M. Merello, S. Starkstein, M. I. Nouzeilles, G. Kuzis, R. Leiguarda, Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson s disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 611-614 (2001).

57. S. G. Parkin et al., Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson s disease: A case series of 115 patients. *Mov. Disord.* 17, 682-692 (2002).

58. A. L. Benabid, P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, J. de Rougemont, Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl. Neurophysiol.* 50, 344-346 (1987).

59. A. Benazzouz, C. Gross, J. Féger, T. Boraud, B. Bioulac, Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 5, 382-389 (1993).

60. P. Krack et al., Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson s disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925-1934 (2003).

61. J. A. Obeso et al.; Deep-Brain Stimulation for Parkinson s Disease Study Group, Deepbrain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson s disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 956-963 (2001).

62. G. Kleiner-Fisman et al., Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.* 21 (suppl. 14), S290 S304 (2006).
63. A. Zaidel, H. Bergman, Y. Ritov, Z. Israel, Levodopa and subthalamic deep brain stimulation responses are not congruent. *Mov. Disord.* 25, 2379 2386 (2010).
64. J. O. Dostrovsky et al., Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J. Neurophysiol.* 84, 570 574 (2000).
65. M. Filali, W. D. Hutchison, V. N. Palter, A. M. Lozano, J. O. Dostrovsky, Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp. Brain Res.* 156, 274 281 (2004).
66. M.-L. Welter et al., Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 61, 89 96 (2004).
67. W. Meissner et al., Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128, 2372 2382 (2005).
68. A. Moran, E. Stein, H. Tischler, K. Belevovsky, I. Bar-Gad, Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 21 (2011).
69. C.-H. Tai et al., Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.* 17, 1820 1830 (2003).
70. Y. R. Wu, R. Levy, P. Ashby, R. R. Tasker, J. O. Dostrovsky, Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov. Disord.* 16, 208 216 (2001).
71. A. L. Benabid et al., Deep brain stimulation of the corpus luyisi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson s disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J. Neurol.* 248 (suppl. 3), III37 III47 (2001).
72. C. M. Elder, T. Hashimoto, J. Zhang, J. L. Vitek, Chronic implantation of deep brain stimulation leads in animal models of neurological disorders. *J. Neurosci. Methods* 142, 11 16 (2005).
73. T. Hashimoto, C. M. Elder, J. L. Vitek, A template subtraction method for stimulus artifact removal in high-frequency deep brain stimulation. *J. Neurosci. Methods* 113, 181 186 (2002).
74. T. Hashimoto, C. M. Elder, M. S. Okun, S. K. Patrick, J. L. Vitek, Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 23, 1916 1923 (2003).
75. W. Xu, G. S. Russo, T. Hashimoto, J. Zhang, J. L. Vitek, Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. *J. Neurosci.* 28, 11916 11924 (2008).
76. M. D. Johnson, J. L. Vitek, C. C. McIntyre, Pallidal stimulation that improves parkinsonian motor symptoms also modulates neuronal firing patterns in primary motor cortex in the MPTP-treated monkey. *Exp. Neurol.* 219, 359 362 (2009).
77. K. W. McCairn, R. S. Turner, Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the parkinsonian primate: Local entrainment and suppression of low-frequency oscillations. *J. Neurophysiol.* 101, 1941 1960 (2009).
78. J. L. Vitek, J. Zhang, T. Hashimoto, G. S. Russo, K. B. Baker, External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulates neuronal activity throughout the basal ganglia thalamic network.

Exp. Neurol. 233, 581 586 (2012).

79. J. Zhang, Z. I. Wang, K. B. Baker, J. L. Vitek, Effect of globus pallidus internus stimulation on neuronal activity in the pedunculopontine tegmental nucleus in the primate model of Parkinson s disease. Exp. Neurol. 233, 575 580 (2012).

80. F. Agnesi, A. Muralidharan, K. B. Baker, J. L. Vitek, M. D. Johnson, Fidelity of frequency and phase entrainment of circuit-level spike activity during DBS. J. Neurophysiol. 114, 825 834 (2015).

81. K. W. McCairn, R. S. Turner, Pallidal stimulation suppresses pathological dysrhythmia in the Parkinsonian motor cortex. J. Neurophysiol 113, 2537 2548 (2015).

82. A. Muralidharan et al., Modulation of neuronal activity in the motor thalamus during GPi-DBS in the MPTP nonhuman primate model of Parkinson s disease. Brain Stimul. 10, 126 138 (2017).

83. J. L. Vitek, T. Hashimoto, J. Peoples, M. R. DeLong, R. A. Bakay, Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. Mov. Disord. 19, 907 915 (2004).

84. A. Devergnas, D. Pittard, D. Bliwise, T. Wichmann, Relationship between oscillatory activity in the cortico-basal ganglia network and parkinsonism in MPTP-treated monkeys. Neurobiol. Dis. 68, 156 166 (2014).

85. A. T. Connolly et al., Modulations in oscillatory frequency and coupling in globus pallidus with increasing parkinsonian severity. J. Neurosci. 35, 6231 6240 (2015).

86. A. Muralidharan et al., Physiological changes in the pallidum in a progressive model of Parkinson s disease: Are oscillations enough? Exp. Neurol. 279, 187 196 (2016).

87. D. Escobar et al., Parkinsonism and vigilance: Alteration in neural oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the basal ganglia and motor cortex. J. Neurophysiol 118, 2654 2669 (2017).

88. J. Wang et al., Network-wide oscillations in the parkinsonian state: Alterations in neuronal activities occur in the premotor cortex in parkinsonian nonhuman primates. J. Neurophysiol. 117, 2242 2249 (2017).

89. A. Devergnas, M. Caiola, D. Pittard, T. Wichmann, Cortical phase amplitude coupling in a progressive model of parkinsonism in nonhuman primates. Cereb. Cortex 29, 167 177 (2019).

90. A. Eusebio, P. Brown, Oscillatory activity in the basal ganglia. Parkinsonism Relat. Disord. 13 (suppl. 3), S434 S436 (2007).

91. O. V. Popovych, P. A. Tass, Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset neuromodulation. Front. Hum. Neurosci. 6, 58 (2012).

92. P. A. Tass et al., Coordinated reset has sustained aftereffects in Parkinsonian monkeys. Ann. Neurol. 72, 816 820 (2012).

93. J. Wang et al., Coordinated reset deep brain stimulation of subthalamic nucleus produces Long-lasting, dose-dependent motor improvements in the 1-methyl-4- phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine non-human primate model of parkinsonism. Brain Stimul. 9, 609 617 (2016).

94. S. Little et al., Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. Ann. Neurol. 74, 449 457 (2013).

95. M. Rosa et al., Adaptive deep brain stimulation in a freely moving Parkinsonian patient. Mov. Disord. 30, 1003 1005 (2015).

96. A. T. Connolly et al., Local field potential recordings in a non-human primate model of Parkinsons disease using the Activa PC + S neurostimulator. *J. Neural Eng.* 12, 066012 (2015).
97. L. A. Johnson et al., Closed-loop deep brain stimulation effects on parkinsonian motor symptoms in a non-human primate Is beta enough? *Brain Stimul.* 9, 892 896 (2016).
98. N. C. Swann et al., Adaptive deep brain stimulation for Parkinson s disease using motor cortex sensing. *J. Neural Eng.* 15, 046006 (2018).
99. S. S. Pappas, D. K. Leventhal, R. L. Albin, W. T. Dauer, Mouse models of neurodevelopmental disease of the basal ganglia and associated circuits. *Curr. Top. Dev. Biol.* 109, 97 169 (2014).
100. P. Calabresi, B. Picconi, A. Tozzi, V. Ghiglieri, M. Di Filippo, Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nat. Neurosci.* 17, 1022 1030 (2014).
101. C. D. Hardman et al., Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: Volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J. Comp. Neurol.* 445, 238 255 (2002).
102. D. Escobar Sanabria et al., Parkinsonism and vigilance: Alteration in neural oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the basal ganglia and motor cortex. *J. Neurophysiol.* 118, 2654 2669 (2017).
103. A. T. Connolly et al., A novel lead design for modulation and sensing of deep brain structures. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 63, 148 157 (2016).