
Principle of neural computation

帕金森病的回路机制

Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease

Neuron

Volume 101, Issue 6, 20 March 2019, Pages 1042-1056





Review

Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease

Matthew M. McGregor^{1,2}, Alexandra B. Nelson^{1,2,3,4} 

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>

[Get rights and content](#)

Under an Elsevier user license

[open archive](#)

原著 Matthew M. McGregor and Alexandra B. Nelson
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

Neuron | Journal | ScienceDirect.com by Elsevier
<https://www.sciencedirect.com/journal/neuron>

Author information

Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease

Article history:

Volume 101, Issue 6, 20 March 2019, Pages 1042-1056

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>

Matthew M. Mc Gregor^{1,2} and Alexandra B. Nelson^{1,2,3,4,*}

AFFILIATIONS

¹Neuroscience Graduate Program, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

²Department of Neurology, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

³Weill Institute for Neurosciences, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

⁴Kavli Institute for Fundamental Neuroscience, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

*Correspondence: alexandra.nelson@ucsf.edu

摘要 [ABSTRACT]

帕金森病 (PD) 是一种复杂的多系统神经退行性疾病。它是仅次于阿尔茨海默病的第二常见的神经退行性疾病，大约 1% 的 60 岁以上成年人受其影响。诊断遵循疾病的一个或多个核心运动特征的发展，包括震颤、运动减慢 (运动迟缓) 和强直。然而，还有许多其他的运动和非运动疾病表现。许多 PD 症状直接由神经变性引起；另一些则是由幸存神经元的异常活动模式驱动的。后一种现象，即 PD 回路功能障碍，是一个值得深入研究的领域，因为它可能是我们在面对 (目前) 不可逆神经退行性变时治疗许多疾病症状的基础。本文将讨论帕金森病的主要临床特征及其神经回路功能障碍的基础。我们将首先回顾重要的疾病症状和一些负责的神经病理学。然后，我们将描述基底神经节-丘脑皮层回路，PD 相关回路功能障碍的主要位点，以及影响其研究的一些模型。我们将回顾与 PD 相关的网络活动变化，将发现细分为那些涉及神经元的速率、节奏或同步。最后，我们提出了该领域和新发展领域的一些关键的遗留问题。

文章导航

1 帕金森病的临床特征	5
1.1 运动特性	5
1.2 行为表征	5
1.3 认知症状	5
1.4 自主症状	6
2 帕金森病的神经退行性变模式	6
3 基底神经节的解剖学和回路模型	7
3.1 并联回路模型	7
3.2 经典模型	7
3.3 Center-Surround 模型	8
4 基于速率的帕金森病模型	10
4.1 病理生理学	10
4.2 在人类和非人灵长类动物中的观察	10
4.3 操纵人类和非人灵长类动物	10
4.4 观察在啮齿动物	11
4.5 操作在啮齿动物	12
5 帕金森病的模式神经活动	12
5.1 迸发和同步	12
5.2 β 振荡	14
6 帕金森基底神经节回路功能分离缺失	15
7 认知帕金森病症状的基底神经节机制	16
8 未来方向	17
9 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]	18
10 REFERENCES	18

1 帕金森病的临床特征

1.1 运动特性

帕金森病 (PD) 的核心或经典运动特征包括震颤、运动迟缓和强直, 但还有许多其他运动症状, 包括步态和平衡改变、眼球运动控制、说话和吞咽以及膀胱控制。在 PD 患者中, 运动迟缓表现为运动幅度、运动速度和开始运动困难的减少。它可以影响许多肌肉群的自主控制, 包括眼部肌肉 (导致眼跳启动缓慢)、言语肌肉 (导致说话更柔和和有时含糊不清) 和肢体肌肉 (导致灵活性降低)。患者描述在精细运动任务如纽扣、书写和使用器具方面的困难。震颤是可变的: 大多数 (但不是所有) 患者都有震颤, 通常出现在单手或双手, 但也可能出现在腿或头部。手震颤通常出现在休息时, 在随意运动时减弱, 由手腕周围频率为 5hz 的节律性运动组成。许多核心运动症状对多巴胺前体左旋多巴或多巴胺激动剂多巴胺替代疗法有反应。

随着疾病的发展, 步态和平衡能力受损等额外的运动特征会发展, 从而导致残疾。步态变慢, 步长缩短, 步履蹒跚, 同时姿势反射受损, 导致不稳定和跌倒; 这些损伤仅对多巴胺替代疗法有部分反应。语言和吞咽通常在病程的后期受到影响。言语变得软弱, 有时难以理解, 吞咽障碍会导致哽咽发作、流口水, 最终导致吸入性肺炎。这些症状很少对多巴胺能药物有反应。虽然运动症状在临床诊断中很有用, 但人们越来越认识到帕金森病的许多非运动特征, 其中许多特征对标准的药物治疗无效。帕金森病的非运动特征出现在经典运动症状出现之前和之后, 增加残疾, 降低生活质量。它们可以分为行为类、认知类和自主类。

1.2 行为表征

行为症状, 如情绪和睡眠障碍, 出现在帕金森病的整个过程中, 也可能是当前治疗的主要并发症。焦虑或抑郁往往在典型的运动症状出现前几年就出现了 (Faivre 等人, 2019), 这表明这些症状是由潜在的疾病过程驱动的, 而不是应对疾病。大约 40% 的患者存在焦虑 (Pontone 等人, 2009), 而抑郁影响约 40% - 50% 的 PD 患者, 这取决于抑郁的定义 (Reijnders 等人, 2008)。幸运的是, 这些症状通常可以用同样的抗抑郁药物治疗非帕金森病患者。

帕金森病还表现为多种睡眠变化, 包括失眠和睡眠和觉醒周期的改变。最早发展的是快速眼动睡眠行为障碍, 这种现象指的是病人身体上的梦境, 在睡眠中抽搐, 抓住他们的床伴, 或者从床上掉下来。在健康的个体中, 脑干回路在快速眼动睡眠 (睡眠弛缓) 期间导致瘫痪。这一过程在许多 PD 或其他共核病患者中出现错误 (St Louis 等人, 2017), 通常在运动症状出现多年前就存在 (Postuma 等人, 2009; Galbiati 等人, 2019)。

多巴胺替代疗法可以缓解一些行为症状, 如冷漠或快感缺乏, 但也可能在易感个体中产生新的行为症状。两种与多巴胺替代疗法相关的行为现象是冲动控制障碍 (ICD) 和多巴胺失调综合征 (DDS)。在 ICD 中, 患者冲动或强迫性地从事奖赏寻求行为, 如赌博、电子游戏、购物、饮食、色情或其他性活动 (Weintraub 等人, 2010)。DDS 是一种相关的疾病, 患者对多巴胺能药物 (多巴胺激动剂或左旋多巴) 产生成瘾行为, 服用剂量大于处方, 次数更多, 并伴有依赖/戒断型症状 (Giovannoni 等人, 2000)。

1.3 认知症状

认知能力下降是帕金森病最严重的致残特征之一, 尽管一些认知能力的改变甚至在诊断时就很明显 (Williams-Gray 等人, 2007; Aarsland 等人, 2009), 临床上显著的认知障碍通常在几年后出现, 并随着时间的推移稳步发展。虽然最初 PD 被认为是一种运动障碍, 没有显著的认知成分, 但纵向研究表明, 基本上所有 PD 患者最终都会发展为痴呆 (Hely 等人, 2008)。历史上, 帕金森病和相关的共核病路易体痴呆是根据认知缺陷的时

间和严重程度来区分的 (帕金森病晚期较轻, 路易体痴呆早期较明显)。然而, 对疾病症状和死后大脑病理学的更详细研究表明, 这些疾病可能是单一谱系的一部分, 具有相同的认知特征 (Jellinger, 2018)。

帕金森病的症状和几乎每个认知领域的可测量的下降已经被报道, 但缺陷可以细分为多巴胺依赖 (通过多巴胺替代疗法缓解或加剧) 和非依赖性 (Sethi, 2008)。依赖多巴胺的认知症状往往出现得更早, 包括注意力、处理速度、设置转换和语言流畅性方面的缺陷 (Robbins 和 Cools, 2014)。与多巴胺无关的认知障碍倾向于在较晚的时候积累, 包括情景记忆和视觉空间功能的缺陷。在晚期疾病中, 幻觉和幻觉等视觉现象经常出现, 不幸的是, 多巴胺替代疗法会使其恶化 (Sethi, 2008)。帕金森病认知缺陷通常采用胆碱酯酶抑制剂治疗 (Pagano 等人, 2015), 这可能有助于补偿帕金森病中胆碱能基底前脑神经元的严重损失 (Muller 和 Bohnen, 2013)。

1.4 自主症状

PD 患者还会出现与自主神经系统功能障碍相关的症状, 包括便秘、性功能障碍、尿路症状和尿失禁、直立性低血压和体温调节改变。一些症状, 如便秘, 经常早于运动症状的出现, 而另一些症状, 如直立性低血压和尿失禁, 往往在疾病的后期阶段变得明显。这些症状往往对多巴胺替代疗法没有反应, 或由它恶化 (例如, 直立性低血压)。这些关键的 PD 症状根源于疾病的功能解剖。了解 PD 的一些神经病理特征, 包括受神经退行性变影响的区域, 有助于我们了解哪些症状可以直接由细胞丢失来解释, 哪些症状可能由回路功能障碍引起。

2 帕金森病的神经退行性变模式

虽然帕金森病是一种神经退行性疾病, 但一些疾病症状可能与神经元缺失直接相关, 而另一些症状似乎是由存活神经元的异常活动或连接引起的。这里我们将简要讨论帕金森病的神经退行性特征。功能组件将在后面详细讨论。

与临床症状一样, 帕金森病的神经病理学是高度异质性的, 但患者有一些共同特征。帕金森病的病理标志是路易小体, 它含有蛋白质 α -突触核蛋白。路易尸体在死后大脑的不同区域被发现, 通常 (但不总是) 伴有与症状负担相对应的神经退行性细胞丧失 (Surmeier 等人, 2017)。路易体沉积和神经退行性变最常见的部位是中脑、黑质致密部 (SNc) 的多巴胺能神经元, 以及邻近的腹侧被盖区 (VTA)。多巴胺神经元的缺失及其向纹状体的投射被认为是产生帕金森病核心运动症状的原因, 并与一些认知和行为特征有关。多巴胺能信号的慢性丢失被认为触发许多细胞和电路的改变, 详细内容将在本综述的后面部分。

脑干核中也广泛存在神经退行性变, 包括迷走神经背运动核等自主神经区域、桥柄核等运动核以及蓝斑和中中隔等神经调节核 (Seidel 等人, 2015)。去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能投射与多巴胺能投射变化的时间可能存在显著差异 (Espay 等人, 2014)。事实上, 在对 PD 患者的尸检免疫组化研究中, 纹状体中血清素信号可能增强 (be dard 等人, 2011), 这与左旋多巴治疗的帕金森患者、猴子和大鼠的研究中所见的血清素能芽 (Rylander 等人, 2010) 一致。5-羟色胺和去甲肾上腺素能神经元的缺失可能对其投射靶点的突触连接和功能产生二次影响, 就像多巴胺能投射的缺失深刻地改变了纹状体和额叶皮层的连接和功能。这些领域的临床-病理相关性尚不清楚, 但对 PD 患者的正电子发射断层扫描 (PET) 研究表明, PD 患者的抑郁与 5-羟色胺能神经元的缺失相关 (Pagano 等人, 2017), 或 5-羟色胺能和去甲肾上腺素能信号的缺失与睡眠障碍、情绪障碍、和 PD 的认知缺陷 (Espay 等人, 2014; Politis 和 Niccolini, 2015)。边缘区和新皮层区神经退行性变在帕金森病中很常见, 并与认知能力下降密切相关 (Horvath 等人, 2013), 尽管许多老年患者伴有阿尔茨海默病病理 (Irwin 等人, 2017)。

虽然 PD 患者的神经退行性变模式解释了疾病的许多方面，但一些关键的临床特征，包括核心运动症状(震颤、运动迟缓和强直)，被怀疑是由存活神经元的异常活动模式引起的。

3 基底神经节的解剖学和回路模型

了解驱动 PD 电机症状的电路机制需要了解受影响的电路组件及其功能。在这里，我们回顾了基底神经节的解剖学和几个突出的回路模型，基底神经节是一组相互连接的皮层下核，多巴胺丢失后其功能障碍在帕金森病的运动症状中起着关键作用。这些模型极大地简化了基础解剖，并且每个模型都强调基底神经节功能的不同方面。在后面的章节中，我们将讨论在多巴胺丢失后基底神经节活动的变化。

3.1 并联回路模型

平行回路模型(图 1)描述了信息如何通过解剖和功能上不同的通道穿过基底神经节。基底神经节的初级输入核，纹状体，整合了来自皮层和丘脑(中央正中和旁旁, CM-PF)的谷氨酸输入和来自中脑区域(包括 VTA 和 SNc)的多巴胺输入(Moore and Bloom, 1978)。早期解剖工作表明，纹状体的大体亚区接收来自不同输入区域的谷氨酸和多巴胺能神经支配，这些亚区向下游基底节核的输出往往保持分离，导致平行回路模型的发展(Alexander 等人, 1986)。该模型提出，不同类型的信息(感觉运动、联想、边缘)在基底神经节丘脑-皮层回路中平行流动。在最简单的层面上，该模型将纹状体分为三个大区域:腹侧纹状体，尾状核和连合前壳核，以及连合后壳核(图 1)。腹侧纹状体由伏隔核和嗅结节组成，接收来自边缘区域的谷氨酸输入，主要由 VTA 的多巴胺神经元控制。尾状核和连合前壳核接受来自 SNc 的多巴胺输入和来自联合区域的谷氨酸输入。连合后壳核也接收来自 SNc 的多巴胺能输入，但从皮质的感觉运动区域接收更多的输入。值得注意的是，在啮齿动物中，背侧纹状体是连续的，背内侧部分接收更多的联想输入，背外侧接收更多的感觉运动输入。

在所有纹状体亚区，GABA 能输出神经元，被称为中棘神经元(MSNs，也称为棘投射神经元或 SPNs)，直接或间接地投射到基底神经节输出核、苍白球内部部(GPi，在啮齿类动物中被称为内柄核)和黑质网状部(SNr)。间接投射通过苍白球外 pars(GPe)和下丘脑核(STN)的 GABA 能神经元连接传递到 GPi 和 SNr。GPi 和 SNr 投射抑制脑干运动中心或丘脑的腹前(VA)和腹侧(VL)(Parent and Parent, 2004)。边缘、联想和感觉运动通道出现在纹状体输入水平，但部分通过下游基底神经节结构被保留。在皮层层面上，通道特异性信息可能会在重新进入基底神经节回路时与其他通道相互干扰(Calzavara 等人, 2007; Frank, 2011)。因此，虽然许多大脑区域和功能受到 PD 的影响，但支配纹状体运动区域的 SNc 多巴胺神经元的优先丢失(Bernheimer 等人, 1973)可能部分解释了运动缺陷的早期突出。帕金森病非运动基底神经节通道如何受到影响，以及这些变化是否与认知和行为症状有关，仍是一个需要进一步研究的关键领域。

3.2 经典模型

基底神经节功能的经典模型对多巴胺如何促进运动输出以及中脑多巴胺神经元的缺失如何导致帕金森病运动症状的回路水平变化的理解具有关键性的影响。开发于 20 世纪 80 年代末和 90 年代初(Albin 等人, 1989; Alexander 和 Crutcher, 1990; DeLong, 1990)，经典模型根据其投射目标将纹状体单胞微球 ns 分为直接和间接途径 MSNs(图 2)。直接途径 MSNs(dMSNs)直接投射到基底节输出(GPi/SNr)，并表达 gaolf 耦合的 d1 样多巴胺受体(Gerfen 等人, 1990; Herve 等人, 1995; Deng 等人, 2006)。因此，直接通路的激活被认为可以减少基底神经节的输出，解除丘脑的抑制并促进运动。相反，间接途径的 MSNs(iMSNs)通过 GPe 和

STN 间接投射到基底神经节输出，并表达 gi 偶联的 d2 样多巴胺受体 (Gerfen 等人, 1990; Herve 等人, 1995; Deng 等人, 2006)。这一通路的激活被认为会增加基底神经节的输出，抑制丘脑并抑制运动。重要的是，假设多巴胺对这两个群体有相反的作用，增加 dMSN 的活性和减少 iMSN 的活性。根据这个模型，多巴胺能信号的净效应是通过抑制基底神经节从 GPi 输出来促进运动。在帕金森病中，多巴胺丢失被预测在纹状体水平上导致两条通路之间的活动不平衡。假设过度的间接途径活性可以抑制 GPe 的放电，增加 STN 的活性，并驱动 GPi 介导的丘脑抑制的增加。同时，直接通路放电的减少被认为解除了 GPi 神经元的抑制，进一步抑制丘脑和皮层。该经典模型产生了关于帕金森氏病中基底神经节放电率变化的可检验预测，并作为后续基底神经节功能模型的基础。

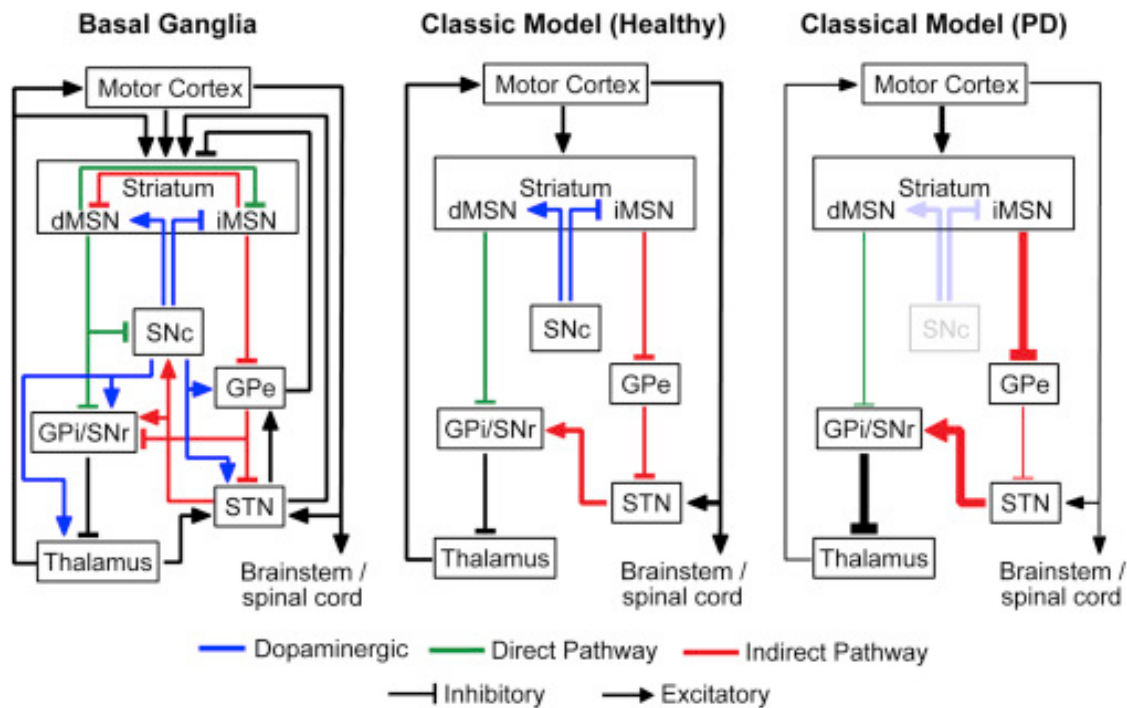


图 1: 经典模型 (中) 通过强调多巴胺在直接和间接通路活动和运动输出中的作用，简化了基底神经节的连接 (左)。在健康状态下 (中)，从 SNc 到纹状体的多巴胺 (蓝色) 激活了直接途径 (绿色)，抑制了间接途径 (红色) 的 MSNs。这种作用减少了 GPi 的输出，释放了对丘脑和皮层的抑制，促进了运动。在帕金森病中 (右图)，SNc 多巴胺的缺失导致直接途径的活性低下和间接途径的活性亢进，从而导致过量的 GPi 输出。因此，对丘脑和皮层的过度抑制会导致对运动的抑制。改编自 DeLong(1990)。

3.3 Center-Surround 模型

越来越多的证据表明基底神经节不仅在动作启动中起重要作用，而且在动作选择中起重要作用。我们使用术语中心环绕模型来指代最先由 Mink (Mink 和 Thach, 1993; Mink, 1996)，但随后由多个调查人员开发。中心环绕模型为基础输出如何控制动作选择和塑造运动缺陷提供了一个概念框架 (Nambu, 2005)。该模型的基本概念是，为了执行一个动作，必须同时抑制其他类似或相互竞争的动作。在该模型中，直接皮层-STN 的激活投射出超直接通路 (Monakow 等人, 1978)，产生 GPi 放电的广泛增加，进而抑制丘脑和皮层抑制竞争行

为 (图 3)。同时, 纹状体 dMSN 的激活会局部抑制 GPi, STN 的激发也是由纹状体 iMSNs 释放 GPe 介导的抑制作用形成的。在经过提示停止任务训练的啮齿动物中发现了超直接通路和纹状体输出在指导动作选择方面的相互作用的证据 (Schmidt 等人, 2013)。中心环绕模型和经典模型对帕金森病的基底神经节活动做出了类似的预测: 过度的 STN 和 GPi 活动, 以及一些 dMSN 和 GPe 的活动减少。然而, 尽管古典模型强调反对反应的直接和间接通路 MSN 多巴胺, center-surround 模型突出了这两个通路的互补功能运动起始和行动选择, 一个概念符合证据表明 dMSNs 和 iMSNs co-activate 在行动启动 (Cui, 2013)。中心环绕的概念也可以在基底神经节回路的不同层次上得到再现, 这不仅体现在节点之间的发散和汇聚, 还体现在节点内部的横向连接和活动的结果模式。这些连接也可能是 PD 相关电路功能障碍的有效衬底。

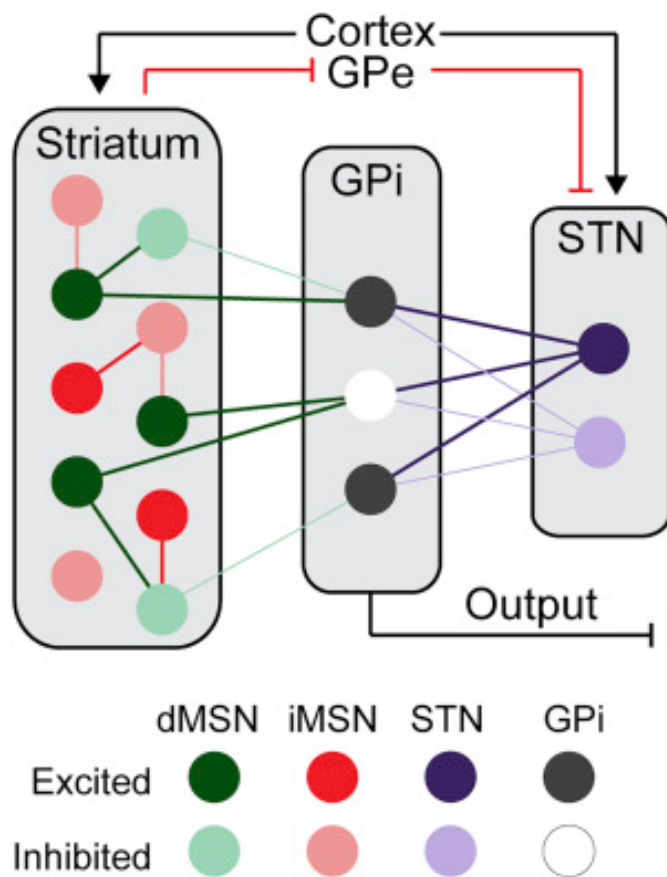


图 2: 基底节中心-环绕模型皮层输入激活 STN 神经元 (紫色), 广泛激活 GPi 神经元 (黑色), 抑制作用。同时, 皮质输入到纹状体激活 iMSNs, 通过 GPe 塑造 STN 活动, 以及 dMSNs(绿色) 聚合和抑制 GPi 神经元子集, 以允许选择性执行运动。在纹状体水平, 单胞微球间的抑制性连接可能有助于概念上相似的中心-环绕模式。

4 基于速率的帕金森病模型

4.1 病理生理学

虽然神经元活动的特征有很多，但基底神经节功能的许多模型的一个基本假设是，信息编码在单个神经元的放电率中。在这里，我们探索了基底神经节放电率的变化与帕金森运动缺陷之间的联系，包括从帕金森患者以及帕金森非人灵长类和啮齿动物模型获得的观察和干预证据。值得注意的是，虽然这些研究强调了与帕金森病相关的放电频率变化的发现，但许多研究也考虑了放电模式和同步性的变化，这将在后面的部分讨论。

4.2 在人类和非人灵长类动物中的观察

从使用非人灵长类疾病模型的研究中获得了基于速率的基底节区功能模型的重要证据 (图 4)。(Burns 等人, 1983) 和非人灵长类的多巴胺能变性 (Burns 等人, 1983) 为探索多巴胺缺失如何改变神经活动提供了一个关键工具。最初的研究使用传入终端活动的代谢评估表明 iMSNs、STN 和 GPi 的激活增加 (Crosman 等人, 1985; Mitchell 等人, 1986) 和 GPe 和丘脑的激活减少 (Schwartzman 和 Alexander, 1985)。后来，帕金森灵长类和人类的细胞外单个单位记录显示，GPi 神经元的平均放电增加，这表明帕金森运动缺陷可能是由于基底神经节输出过多 (Filion 和 Tremblay, 1991; Hutchison 等人, 1994; Boraud 等人, 1996, 1998; Heimer 等人, 2002)，尽管在 SNr 中没有观察到类似的变化 (Wichmann 等人, 1999)。与 GPi 放电升高一致，在 STN 中也观察到放电速率增加 (Bergman 等人, 1994; Benazzouz 等人, 2002)。此外，研究发现，在帕金森灵长类动物中，STN 中 GPe 神经元和强直性 GABA 的放电均减少 (Boraud 等人, 1998; Filion 和 Tremblay, 1991; 海默等人, 2002; Soares 等人, 2004)。总之，这些发现支持了基底神经节功能的经典模型。

值得注意的是，iMSN 和 dMSN 放电的变化主要来自下游核的记录。经典模型预测 iMSN 增加和 dMSN 激活减少。然而，来自人类和非人类灵长类动物的证据是相互矛盾的，显示出 MSN 发射的显著增加 (Liang 等人, 2008; Singh 等人, 2016) 或没有变化 (Deffains 等人, 2016)。最近对啮齿动物的研究可能会澄清这一情况 (见下文)。

经典模型预测，增加的基底神经节输出会导致丘脑和皮层的过度抑制，导致运动的缺乏。与这些预测一致的是，帕金森氏灵长类动物初级运动皮层的放电率降低 (Pasquereau 和 Turner, 2011; Pasquereau 等人, 2016)。然而，据报道，在 VA 和 VL 丘脑水平上，帕金森灵长类动物的基线兴奋率没有变化 (Pessiglione 等, 2005)，尽管有报道称帕金森猫 (Schneider 和 Rothblat, 1996) 和帕金森患者 (Molnar 等, 2005) 的基线兴奋率有所下降。因此，非人灵长类动物和 PD 患者的基底神经节、丘脑和皮质的比率变化方向性地支持了经典模型的预测。然而，正如后面讨论的，对帕金森病和健康动物基底神经节的操作表明，活动的其他变化可能导致帕金森病运动缺陷。

4.3 操纵人类和非人灵长类动物

为了支持基底神经节兴奋与帕金森运动症状 (如运动迟缓) 之间的因果关系，研究人员采取了两种广泛的方法: (1) 测量治疗操作前后的生理参数，如多巴胺能剂或深部脑刺激 (DBS) 和 (2) 药物失活或电路节点的电解/化学损伤。在 MPTP 灵长类模型建立之前，已知基底神经节病变可减轻 PD 的运动缺陷。GPi 病变可降低 PD 患者的强直 (Narabayashi 等人, 1956; Cooper 和 Bravo, 1958)，后来在帕金森灵长类动物中复制了这个结果 (Baron 等人, 2002)。多巴胺能药物也能降低 GPi 放电 (尽管 STN 或 GPe 放电没有明显变化) (Boraud 等人, 1998; Filion 等人, 1991; Levy 等人, 2001) 在帕金森非人灵长类动物和帕金森患者中的研究。左旋多

巴治疗的出现减少了外科病变的使用,但在 20 世纪 90 年代初,当发现经 MPTP 治疗的灵长类动物中 STN 病变也可以缓解运动症状时,人们的兴趣再次上升 (Bergman 等人, 1990; Wichmann 等人, 1994),接着是 STN 和 GPi DBS 的发展 (Aziz 等人, 1991; Benazzouz 等人, 1993; Limousin 等人, 1995)。虽然电刺激可能会对目标结构的活性产生复杂的影响,但高频 DBS 最初被假设为减少目标结构的输出,在功能上作为一种可逆损伤 (参见 Chiken 和 Nambu, 2016 年综述)。基于这一假设,这些发现支持了经典模型的预测,即 STN 多动导致 PD 运动症状 (Bergman 等人, 1990; Wichmann 等人, 1994)。然而,病变和 DBS 的疗效也支持假设这些干预干扰异常活动传播的替代模型。事实上,一些研究表明 DBS 抑制刺激位点附近的细胞体 (Meissner 等人, 2005; Moran 等人, 2011),但其他人发现了目标结构输出增加的证据,包括 STN DBS 期间 GPi 发射增加 (Reese 等人, 2011; McConnell 等人, 2012)。此外,在非人类灵长类动物和 PD 患者中,许多研究都提出了疑问,如经典模型预测的异常放电率是否是 PD 运动症状的因果机制。例如,在健康动物中,运动输出不受 GPe 和 GPi 损伤的影响或减少 (见 Nambu 等人, 2015 综述),这表明这些区域的比率变化不足以导致 PD 运动缺陷。因此,虽然观察到的放电率变化似乎与经典的速率模型一致,但对帕金森病和健康动物基底神经节的操作表明,其他活动指标,如模式和同步性,在驱动 PD 运动症状中发挥作用。

4.4 观察在啮齿动物

在健康和帕金森氏啮齿动物的电生理学记录在很大程度上支持帕金森氏灵长类动物的记录,显示多巴胺消耗后多个基底神经节核的放电率变化。遗传学、大规模电生理学和光学方法的进步使 (1) 细胞类型特异性和 (2) 大集合记录能够揭示个体区域内的异质反应。在非人灵长类动物中,大多数研究人员使用了基于毒素的模型,以中脑多巴胺神经元为靶点,如 6-羟基多巴胺 (6-OHDA)。与灵长类研究一致,帕金森啮齿动物的证据是可变的增加 STN 发射,如经典模型预测。虽然一些使用单单位记录的研究观察到放电率增加 (Kreiss 等人, 1997),但其他研究没有观察到变化 (Delaville 等人, 2015)。在 STN 中,活动模式的变化似乎更加一致 (见下一节)。细胞类型特异性调控 STN 神经元以缓解帕金森运动症状也指向模式活动的中心作用。

清醒的帕金森氏大鼠的 GPe 单位记录显示基线兴奋度下降 (Pan 和 Walters, 1988),与灵长类动物 (Filion 和 Tremblay, 1991; Boraud 等人, 1996)。在麻醉的帕金森大鼠中, GPe 放电也减少 (Mallet 等人, 2008)。该研究和随后的研究进一步区分了两种 GPe 神经元,它们的放电率和皮质振荡的同步性在帕金森状态中有所不同:投射到 STN 的原型神经元和发送抑制投射回纹状体的 arky pallidal 神经元 (Mallet 等人, 2008, 2012)。与 GPe 作用的经典模型预测一致,在健康动物中,原型和 arky pallidal 神经元的激活都与运动停止有关 (Mallet 等人, 2016),尽管最近在帕金森啮齿动物中的研究表明 GPe 亚群可能发挥不同的作用 (见下文)。

虽然对帕金森氏非人类灵长类动物的研究在纹状体活动的变化方面存在分歧,但对啮齿类动物的研究表明 iMSN 和 dMSN 活动的双向变化与经典模型一致。在麻醉的帕金森大鼠中,与健康动物相比,反向识别的 dMSN 表现出放电减少,而推测的 iMSNs 表现出放电升高 (Mallet 等人, 2006; Kita 和 Kita, 2011)。最近,在自由运动的帕金森小鼠中,光学和反向识别的 iMSNs 和 dMSNs 的单单位记录同样显示了发射率的双向变化 (Ryan 等人, 2018; Sagot 等人, 2018)。值得注意的是, iMSN 和 dMSN 的放电都失去了与运动的正常相关性, iMSN 的放电在静止期特别增强。另一项最近在帕金森小鼠中进行的研究使用双光子钙成像来测量数千个 MSNs 的活动,得出了类似的观察结果 (Parker 等人, 2018)。在多巴胺丢失后,纹状体水平的可塑性发生了许多变化 (Surmeier 等人, 2010; Villalba 和 Smith, 2018),未来的工作可能旨在将路径特异性的变化与可能导致 PD 运动症状的活动改变联系起来。总之,这样的结果突出了帕金森啮齿动物的效用,通过将活动变化与可能对帕金森运动症状有不同贡献的离散种群联系起来,可以扩展从人类和灵长类动物的发现。

4.5 操作在啮齿动物

帕金森病的啮齿动物模型提供了一个基因平台，将放电过程中电路水平和细胞类型特异性的变化与运动输出联系起来。基底神经节核最近被用于光遗传学或化学遗传学的研究，包括 STN、GPe 和纹状体。当我们考虑这些区域的操作如何与放电率变化相关时，重要的是要记住，其他测量神经元活动的方法也不可避免地受到干扰。

在 PD 的啮齿动物模型中进行操作，为 STN 放电对运动缺陷的贡献和 DBS 的治疗机制提供了关键的见解。在帕金森灵长类动物中，STN 的损伤和失活可以改善 PD 模型中啮齿类动物的运动缺陷 (Klockgether 和 Turski, 1990; Piallat 等, 1996; Henderson 等人, 1999)。高频 STN DBS 可导致类似行为效应的发现，导致了 DBS 通过功能失活发挥作用的假设。为了直接验证这一假设，Gradinaru 和其他光遗传抑制帕金森大鼠兴奋性 STN 神经元 (Gradinaru 等人, 2009)，这令人惊讶地对行为没有影响 (尽管值得注意的是，最近的一项研究观察到，光 STN 抑制改善了运动感; 尹等人, 2014)。然而，皮质-STN 终端的光学激活 (可能在电刺激时被激活) 可以有力地逆转帕金森缺陷 (Gradinaru 等人, 2009)。这些发现导致了一种假设，即 STN DBS 可能通过反向激活改变皮层活动，而不是通过改变基底神经节输出来缓解运动缺陷。

经典模型预测多巴胺丢失后 GPe 放电减少，增强 GPe 放电应减轻运动症状。虽然 GPe 的单单位记录和化学发生激活支持了第一个预测 (Assaf 和 Schiller, 2018)，但最近的一项研究使用 GPe 内亚种群的光发生刺激描绘了一幅更复杂的画面 (Mastro 等人, 2017)。在严重帕金森氏症小鼠中，GPe 神经元的整体光激活未能挽救运动缺陷，但与表达 Lim 同源盒 6 的小鼠相比，表达 parvalbumin 的 GPe 神经元的光激活产生了持续的运动改善。总之，这些数据表明，不同的 GPe 输出在调节帕金森行为中发挥着不同的作用。

利用光遗传学和化学遗传学研究了 dMSNs 和 iMSNs 对运动输出和其他大脑区域的影响。与经典模型一致，dMSN 的光遗传和化学遗传激活增加了健康小鼠的运动能力，挽救了帕金森运动缺陷，而 iMSN 激活减少了运动能力，促进了冷冻 (Kravitz 等人, 2010; Alcacer 等人, 2017)。与这些发现一致的是，dMSN 刺激增加了皮质和丘脑的活动，iMSN 刺激减少了皮质和丘脑的活动 (Oldenburg 和 Sabatini, 2015; Lee 等人, 2016)，尽管在其他下游区域也观察到双向活动变化 (Freeze 等人, 2013; 李等人, 2016)。总之，对啮齿类动物的操作突出了导致 PD 运动缺陷的活动变化和足以缓解它们的活动变化之间的区别。然而，由于多重操作似乎足以逆转 PD 运动缺陷，未来的工作可能需要确定哪些活动变化需要引起运动缺陷。

5 帕金森病的模式神经活动

在帕金森病患者和动物模型中，基底神经节-丘脑皮质回路的放电率明显改变，大量证据表明帕金森病的特征是单细胞放电模式的显著改变和回路节点之间的同步性。事实上，许多研究人员对 PD 运动症状背后的静态速率变化提出了质疑，并假设模式变化是核心。尽管越来越多的证据表明这种活动发生了变化，但研究人员现在正试图确定这种活动模式是否真的导致了 PD 的不同症状。许多实验都一致认为模式是一个关键的因果机制，但有一些数据表明，在啮齿动物和非人灵长类动物模型中，这些模式活动的标记物并不总是与运动损伤相关 (Leblois 等人, 2007; Muralidharan 等人, 2016)。

5.1 迸发和同步

单个神经元的破裂和神经元之间的同步是帕金森病和帕金森病动物模型中常见的两种现象 (Bevan 等人, 2002; 图 4)。破裂可能反映了神经元内在特性或突触输入的变化，以及 pd 相关的局部和长程连通性的变化，

可能是基底节回路结构局部场电位 (LFP) 变化的关键因素。虽然在基底神经节回路的许多核中, 这些测量方法的变化已被报道, 但它们对 PD 症状的功能贡献仍不清楚。在基底神经节输出水平上, 一些研究小组发现 PD 患者 GPi 神经元的爆发活动发生了改变 (Hutchison 等人, 1994; Starr 等人, 2005), 以及帕金森非人灵长类 (Miller 和 DeLong, 1988; Boraud 等人, 1998; Muralidharan 等人, 2016)。在 PD 患者和帕金森非人灵长类动物的 GPe 和 STN 中也观察到破裂 (Bergman 等人, 1994; Soares 等人, 2004)。运动皮层也被确认为帕金森氏症猴子的异常模式活动 (McCairn 和 Turner, 2015)。虽然在正常情况下有时会发现丘脑爆裂, 但 PD 患者的运动丘脑中似乎有更多的爆裂神经元 (Magnin 等人, 2000)。同一组观察到在中央内侧/束旁 (CM-PF) 丘脑中爆发的神经元, 其活动与患者的震颤相对应。尽管研究还很少, 但有一组研究发现, 帕金森氏非人灵长类中约一半的纹状体投射神经元 (主要是假定的 dMSN) 有不规则和突发性放电 (Singh 等人, 2015)。

	Healthy	Parkinsonian	Citations
Striatum			
dMSNs			(Kita & Kita 2011; Mallet 2012; Parker 2018; Ryan 2018; Sagot 2018)
iMSNs			
GPe			
Proto			(Pan 1988; Fillion 1991; Boraud 1998; Heimer 2002; Soares 2004; Mallet 2008, 2012, 2016)
Arky			
STN			(Bergman 1994; Benazzouz 2002)
GPi			(Miller 1988; Fillion 1991; Hutchison 1994; Boraud 1996, 1998; Heimer 2002; Starr 2005; Muralidharan 2016)
SNr			(Wichmann 1999)
Thalamus		?	(Schneider 1996; Pessiglione 2005; Magnin 2000; Molanar 2005)
M1 Cortex			(Pasquereau 2011, 2016; McCairn 2015)

图 3: 在基底节区、丘脑和皮层中观察到的健康和帕金森氏病的模式和速率变化的示意图描述。Arky arkypalidal; 原型, 原型; M1, 初级运动皮层。

就像发放率一样, 将发放率与帕金森氏运动缺陷联系起来一直是一个挑战。在药物治疗或 DBS 前后测量爆发量是一种方法。然而, 这些处理也可能改变速率、同步和振荡 (见下文), 使解释复杂化。多巴胺替代疗法可减少帕金森非人灵长类的纹状体爆裂、GPe 和 GPi, 同时改善运动功能 (Fillion 等人, 1991; Singh 等人, 2015); 在使用左旋多巴的人类患者的 GPi 中也有类似的观察 (Boraud 等人, 1998 年)。此外, 在大鼠 PD 模型中, STN 电刺激在校准减少突发放电时缓解了运动迟缓, 但在使用类似方案增加突发放电时却没有缓解 (Tai 等人, 2012)。同一组明确测试了 STN 神经元脉冲与振荡是否会产生运动迟缓, 发现脉冲是关键的部分 (Pan 等人, 2016)。然而, 在帕金森氏非人类灵长类动物的其他实验中, 治疗性 DBS 在基底神经节输出和运动皮层水平上降低了同步性, 而不是激发率或爆发率 (McCairn 和 Turner, 2009, 2015)。

细胞间的同步化是单细胞活性的另一个关键改变。这种同步有几个潜在的神经基质，包括局部连接的改变和共享的突触输入。在 PD 患者和动物模型中，多个同时的单单位记录或单单位活动与 LFP 之间的同步性已经被测量 (Shimamoto 等, 2013)，并且被广泛观察并与症状严重程度密切相关 (Hammond 等, 2007)。在接受 DBS 的 PD 患者的 STN 中可以看到同步放电 (Levy 等人, 2000)，在帕金森灵长类动物的单个运动皮层神经元中也可以看到同步放电 (Goldberg 等人, 2002)。然而，此类研究的一个关键警告是，感觉运动输入可能会触发同步活动。例如，许多 PD 患者存在的震颤，可能是由节律和同步性异常引起或引起的。虽然很少动物模型显示震颤 (mptp 治疗的非洲绿猴除外)，但 PD 患者的记录显示，只有在震颤患者中 GPe、GPi 和 SNr 神经元之间存在同步，并且在震颤频率上振荡 (Levy 等人, 2002)。

5.2 β 振荡

来自人类患者和动物模型的综合证据表明，帕金森病伴随着多个基底神经节回路节点的 LFP 的变化，这在其他地方已被广泛综述 (Hammond 等人, 2007; Brittain 等人, 2014)。大多数证据支持这种 LFP 在 PD 症状中的作用是相关的，但在过去几年里，越来越多的人对确定这些变化是偶发的还是因果的感兴趣。在帕金森患者中，无论是帕金森状态下还是多巴胺替代治疗后，都可以在术中进行 STN 和 GPi 的微电极 LFP 记录。此外，DBS 设备本身可以用于获取 LFP 记录，这允许类似的术后 LFP 测量。最后，最近的 DBS 设备具有慢性记录功能 (Quinn 等人, 2015; Swann 等人, 2018)，这样就可以在手术室外测量患者的 LFP 信号。其中一些设备是为闭环刺激设计的，使用皮层中的电生理信号来触发 STN 刺激，允许在两个位置进行 LFP 测量，例如运动皮层 (通过电皮质描记术) 和 STN (通过 DBS 设备)。

与对照组相比，PD 患者的 STN 的 LFP 测量始终显示出更高的 β 频率范围 (8-35Hz，但通常在 20Hz 左右) (Brown 等人, 2001)。事实上，STN LFP β 功率与帕金森症状如运动迟缓和强直 (Kuhn 等人, 2009) 密切相关，并在多巴胺替代疗法 (Giannicola 等人, 2013) 和基底神经节 DBS (Quinn 等人, 2015) 中降低。这种 LFP 信号不仅可以在单个电路节点上看到，而且这些节奏也可以在大脑的各个区域同步。然而，在健康个体的正常运动过程中， β 振荡也会出现在许多区域 (Engel 和 Fries, 2010)，所以 β -range LFP 功率在本质上并没有什么病态。然而，最近的研究表明，beta 发作的持续时间对帕金森病更有特异性 (Deffains 等人, 2018)。类似的 LFP 振荡活动在帕金森氏综合症的非人类灵长类动物中也被发现，尽管在啮齿动物模型中的证据有些不太一致。在清醒行为的帕金森氏大鼠中，增强的贝塔范围功率频率更高 (约为 35 Hz)，但在 STN (Delaville 等人, 2015)、SNr (Avila 等人, 2010; Brazhnik 等人, 2014)、丘脑 (Brazhnik 等人, 2016) 和运动皮层 (Brazhnik 等人, 2012)。在麻醉的帕金森大鼠中，皮质激活导致 GPe 的-range LFP 功率增加，单个 GPe 单位经常伴随着这种节律 (Mallet 等人, 2008)。在帕金森小鼠中观察到的 β 振荡较少，大多数报告来自麻醉动物，这可能与自由活动的动物不同 (Lobb 和 Jaeger, 2015)。虽然模型表明 β 振荡可能起源于纹状体 (McCarthy 等人, 2011)，但在帕金森小鼠中，纹状体 β 振荡增加只被报道过一次，在轻度帕金森小鼠中，这与运动有关，而不是在静止时 (Chen 等人, 2018)。灵长类动物、大鼠和小鼠之间记录的差异可能是由于不同的记录配置 (麻醉、头部固定、自由活动)、症状学，或者可能是跨物种电路节点之间连接的复杂性或密度。然而，由于所有这些 PD 模型都表现出运动迟缓，在清醒行为的帕金森小鼠中缺乏已证实的 β 是令人困惑的，可能会对其在运动迟缓中的因果关系提出质疑。

直接测试在不同频率范围内改变 LFP 功率是否会导致帕金森病是一项挑战。部分困难在于，LFP 变化在人类患者和帕金森氏症猴子中最为明显，而这些地方可用的具体干预技术较少。此外，调节 LFP 能量的努力通常需要改变一组神经元的整体峰值活动和/或同步。然而，研究人员试图测试 β 振荡的变化是否会导致帕金森病。首先，研究人员比较了治疗干预前后的神经活动特征。如上所述，非人灵长类的 DBS 研究已经取

得了各种各样的结果，但在一些研究中，速率变化似乎相对较小，而同步性和 β 振荡则显著减少 (McCairn 和 Turner, 2009)。在大鼠实验中，在治疗效果的同时，治疗也降低了 β -range LFP 功率 (Brazhnik 等人, 2014)。其次，一些人试图通过经颅电流刺激，在健康人体中诱发 β 振荡，以测试这种操作是否会引发运动迟缓 (Krause 等人, 2014; Pogosyan 等人, 2009)。此外，有证据表明，低频的 STN DBS(这可能会增强 STN 或连接结构中的 β 振荡活动) 可能会加重运动迟缓 (Timmermann 等人, 而对啮齿类动物的低频超直接通路神经元进行更具体的刺激会加重运动迟缓 (Gradinaru 等人, 2009)。另一种检查不同放电模式和/或 LFP 振荡的因果作用的方法是观察 PD 的替代模型。一组比较了 α -synuclein 过表达模型的 SNr 活性，该模型再现了 PD 的许多运动和非运动特征，但没有显示与基于毒素的模型中看到的相同的多巴胺能细胞损失。他们在过表达模型中发现了更微妙的放电率变化，如果有的话，在 PD 模型中 β 振荡减少而不是增强 (Lobb 等人, 2013)。总之，这项工作开始解决这个问题: 增加的 β 振荡是否是 PD 因果网络变化的一部分。

6 帕金森基底神经节回路功能分离缺失

感觉运动通道、联想通道和边缘通道是基底神经节功能分离的一种形式 (图 1)。在每个通道中，信息似乎被进一步分离，例如，通过特定的躯体感觉或运动地图。尽管在帕金森患者中对基于速率或模式的简单变化的研究较少，但感觉反应或动作的异常定位可能是另一种主要形式的 PD 电路功能障碍。患者的慢性记录、清醒行为的帕金森非人灵长类动物的高密度记录以及自由活动的帕金森啮齿动物的钙成像的出现 (Barbera 等, 2016; Klaus 等人, 2017; Markowitz 等人, 2018) 使得对给定电路节点中多个神经元的这些地图进行更详细的调查成为可能。

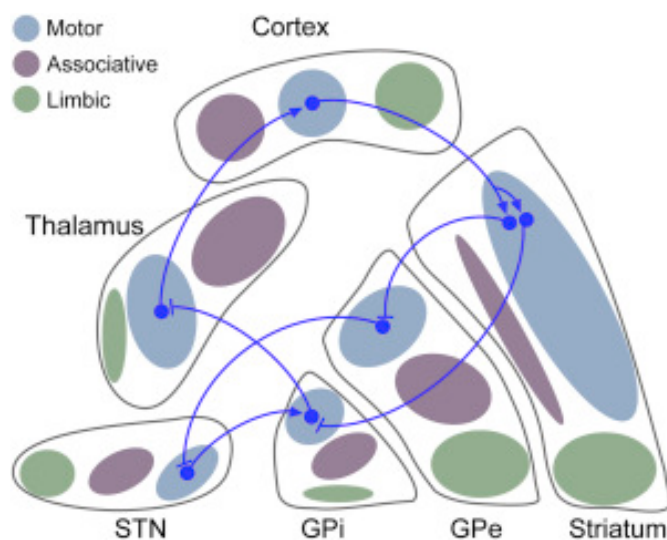


图 4: 基底节区边缘 (绿色)、联想 (紫色) 和感觉运动 (蓝色) 的平行回路模型来自兴奋性 (箭头) 皮层传入信号, 平行分布于纹状体区域。这些通道的解剖分离保存在基底节核下游。例如, 来自感觉运动纹状体的抑制投射 (平箭头) 直接或中间通过 GPe 和 STN 支配 GPi 的感觉运动区域。来自 GPi 的感觉运动区域的投射刺激运动丘脑, 运动丘脑再投射回皮质的感觉运动区域。

虽然有证据表明在基底神经节回路的几个层次上存在躯体定位和运动定位, 但支持这些定位 (和动作选

择) 的确切细胞和突触结构尚不清楚。然而, 一些研究已经在单单位记录中检查了基底神经节神经元的感受区, 并在帕金森动物中观察到了变化。在大鼠和猫的纹状体中, 对体感刺激作出反应的单元簇大小缩小, 空间特异性降低 (Rothblat 和 Schneider, 1995; Cho 等人, 2002)。同样, 虽然健康灵长类动物的大多数 GPi 神经元对一种被动关节运动有反应, 但帕金森动物的大多数神经元对多种关节运动有反应 (Boraud 等人, 2000)。在运动丘脑层面的结果已经被证明是可变的。单个单位对体感刺激的反应性增加 (Pessiglione 等人, 2005), 尽管没有变化 (Kiss 等人, 2003), 甚至下降 (Schneider and Rothblat, 1996) 也有报道。感受野的变化表明, 与多巴胺相关的突触连接的变化可能导致行动选择的缺陷。这些变化背后的细胞和突触底物可能包括基底神经节核之间或单个核内连接的改变。最近, 纹状体 iMSN 兴奋性的改变已经被证明可以双向调节从 dMSNs 到 GPe 的侧支投射密度, 这表明结构可塑性可能随纹状体活动的变化而变化 (Cazorla 等人, 2014)。此外, 纹状体内 MSNs 之间的侧向连接受到多巴胺的有效调节 (Dobbs 等, 2016), 在帕金森小鼠中, iMSN-iMSN 或 dMSN-dMSN 对之间侧向连接的可能性显著降低, 而 iMSNs 与 dMSNs 之间的连接基本没有发生 (Taverna 等, 2008)。这些变化可能有助于解释在体内观察到的纹状体信息处理的差异。然而, 基底神经节内感觉运动映射和连接的改变如何影响 PD 运动症状的活动模式, 仍有待探索。

7 认知帕金森病症状的基底神经节机制

如上所述, 一些 PD 认知症状与皮质和高级认知区域的原发性神经变性有关。然而, 鉴于 PD 的一些认知特征 (1) 是由多巴胺替代疗法调节的, (2) 可以在基于毒素的动物模型 (不存在皮层神经变性) 中观察到, 这些特征可能是由异常的神经活动介导的。异常的神经活动可能存在于通过基底神经节回路的认知/联想或行为/边缘流中, 进而导致在认知 (糟糕的设置转换和基于奖励的学习) 和行为 (抑郁, 冷漠) 领域中受损的行为选择类现象。尽管这一理论尚未得到广泛的研究, 但有迹象表明, 基底核核的背外侧运动部分和运动皮层也出现了一些相同的损伤 (Kish 等人, 1988; Carriere 等人, 2014) 和额叶皮层的认知部分 (Wang 等人, 2017; Chung 等人, 2018)。然而, 在帕金森大鼠中, 初级运动皮层的高 β -范围振荡活动在对认知功能重要的前额皮质区域远没有那么显著 (Delaville 等人, 2015)。一些研究直接测量了患者在进行更多认知任务时的回路活动。在一项这样的研究中, 研究人员将 STN LFP 振荡的变化与快速认知任务的表现相关联 (Siegert 等人, 2014)。另一项最近的研究测量了 PD 患者在反应抑制任务期间的慢性记录中的 STN LFP, 显示了 STN 振荡活动和任务表现之间的相关性 (Hell 等, 2018)。这些类型的研究相对较少, 但可能提供有关回路变化如何导致认知缺陷的重要信息。迄今为止, 尚不清楚是相同的神经信号导致了认知和行为障碍, 还是不同的生理现象介导了这些症状。同样, 胆碱能基底前脑神经元的丧失可能对其正常的突触目标 (包括许多更高的认知区域) 产生深远的神经调节作用。PD 患者对抗胆碱能药物的认知副作用特别敏感, 对胆碱酯酶抑制剂也反应迅速, 这一事实支持了这样一种观点, 即 PD 的某些认知特征也与胆碱能信号丧失介导的异常神经活动有关。

在啮齿动物或非人灵长类动物模型中, 很少有研究试图将帕金森认知缺陷与回路功能障碍联系起来。一个主要的障碍是, 基于毒素的模型产生相当深刻的运动功能障碍, 而在大多数认知分析的结果是运动。然而, 其他模型显示了进行此类研究的潜力。在非人类灵长类动物中, 一些研究小组发现, 在低剂量 mptp 治疗的灵长类动物中, 有少量或没有运动缺陷的 PD-like 额叶模式的认知缺陷 (Schneider 和 Kovelowski, 1990)。有趣的是, 在这种类型的模型中 (和许多患者一样), 左旋多巴的剂量虽然极大地改善了运动症状, 但并没有改善 (甚至可能恶化) 认知表现 (Schneider 等人, 2013)。Mito-Park 小鼠模型, 复制了几个运动的, 非运动的和人类 PD 的病理特征, 可能同样有用。在早期的时间点 (在出现明显的运动损伤之前), Mito-Park 小鼠表现出巴恩斯迷宫和新物体识别 (视觉空间学习和记忆测试) 的缺陷 (Li 等人, 2013)。在帕金森病动物模型中, 也有证

据表明非多巴胺能回路改变与认知功能障碍之间的关系。在小鼠 α -synuclein 过表达模型中: 在一项广泛的行为研究中, 研究人员发现了许多与 PD 患者类似的认知缺陷: 逆转学习、习惯学习和视觉空间记忆 (Magen 等人, 2012), 其中一些可能与皮质胆碱能缺陷有关。这些 PD 相关认知缺陷模型可能是一个很好的平台, 可以更直接地将电路变化与认知缺陷联系起来。

8 未来方向

人类和动物模型的神经监测技术的最新进展, 为收集伴随帕金森症状的神经活动模式的更多和更有代表性的数据提供了一个重要的机会。在患者中, 有机会探测多个大脑区域的神经活动。例如, 为闭环刺激开发的实验性 DBS 系统也被用于监测 PD 患者术中和长期的运动皮层和 STN 活动 (Swann 等, 2018)。这种方法有助于建立神经活动与特定疾病症状之间的关系 (Swann 等人, 2016)。在动物模型中, 现在的工具允许在一个特定的大脑区域同时对数百个神经元进行电记录, 也允许在行为过程中对多个大脑区域进行电记录。基因编码钙指标和电压传感器的发展使更大的单细胞数据集变得容易, 尽管这些指标的时间特性目前无法与传统电生理学相媲美, 以确定单细胞之间的紧密同步。在啮齿动物和非人灵长类动物中 (Galvan 等人, 2017), 光遗传学和化学遗传学工具的使用允许更直接的测试是否特定的活动模式 (速率、模式或同步性的变化) 介导帕金森病的临床特征。

1. 突触连接和放电速率或模式的低水平变化如何促成更高水平的现象, 如神经元或大脑区域之间的同步和特定频率的局部场电位振荡? 将细胞和突触的观察与基底神经节丘脑皮层环路不同节点的 LFP 疾病相关变化联系起来是一个重要的基础科学问题, 但也将有助于在 PD 领域的这两个层次的广泛分析工作之间建立桥梁。

2. 发作频率、模式或同步性的变化会导致疾病症状吗? 这可能需要更复杂的观察研究 (更详细地观察神经活动和行为变化的时间) 和因果操纵研究来完全解决这个问题。新技术允许高通量计数电生理学, 以及允许同时对数十到数百个神经元进行生理测量的深度成像方法, 将极大地促进观察研究。尽管像光遗传学这样的工具在这方面无疑是有用的, 但我们应该谨慎地使用它们来模拟健康或疾病相关的活动 (这是由该领域几十年的工作所提供的信息), 而不是在神经回路上强加新的活动速率或模式。否则, 结果可能难以解释。

3. 我们治疗帕金森病的主要疗法是如何起作用的? 正在进行的研究涉及目前的治疗方法, 如口服药物 (左旋多巴, 多巴胺激动剂) 或 DBS, 在患者和动物模型中, 也可能让我们了解哪些回路变化导致或与疾病症状相关。研究者可能会发现多种治疗机制, 从而指导新疗法的发展。

4. 局部放电的电机和非电机方面有共同或不同的电路机制吗? 迄今为止, 对帕金森病非运动方面的机制研究还很有限, 主要是因为识别和量化这些症状方面存在挑战。然而, 帕金森病患者慢性动态记录的出现, 现在允许记录神经活动与认知任务表现或与患者在家中出现的症状一致。此外, 啮齿类动物高认知功能高通量测试的改进, 将允许对患者和非人灵长类动物观察性研究产生的假设进行更具侵入性的测试。

5. 回路功能在连接和神经活动水平上的变化是否不仅是病理生理学的特征, 而且是持续发病机制的一个贡献者? 历史上, 大多数 PD 研究被分为两个分支: 发病机制 (关注神经变性的细胞和分子机制) 和病理生理学 (关注介导症状的回路机制)。然而, 这两个过程可能是交织在一起的。活动可能是神经退行性变的关键因素 (Surmeier, 2018), 突触连接可能是疾病传播的机制 (Braak 等人, 2003)。

研究进展的关键是研究人类患者、非人类灵长类动物、啮齿动物甚至帕金森病细胞模型的研究人员之间的交流和合作。我们这些研究动物模型的人需要确定哪些问题可以用我们现有的工具 (包括动物模型本身) 来回答, 哪些问题应该放在一边, 直到工具改进, 或者哪些问题最好由我们研究患者的同事来回答。此外, 随着

每一组科学家在解开 PD 的回路机制方面取得进展，将这些发现与其他模型中的发现进行对比，并最终与疾病本身进行对比，这将是重要的。

9 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]

We thank members of the Nelson laboratory for critical feedback on the manuscript. M.M.M. is funded by the National Science Foundation Graduate Fellowship. A.B.N. is the Richard and Shirley Cahill Endowed Professor in Parkinson s Disease Research and is funded by the Parkinson s Foundation (PDF-JFA-1688) and NINDS (1R01NS101354).

10 REFERENCES

Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B., and Alves, G.; Norwegian ParkWest Study Group (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 72, 1121-1126.

Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366-375.

Alcacer, C., Andreoli, L., Sebastianutto, I., Jakobsson, J., Fieblinger, T., and Cenci, M.A. (2017). Chemo-genetic stimulation of striatal projection neurons modulates responses to Parkinson s disease therapy. *J. Clin. Invest.* 127, 720-734.

Alexander, G.E., and 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., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357-381.

Assaf, F., and Schiller, Y. (2018). A chemogenetic approach for treating experimental Parkinson s disease. *Mov. Disord.* <https://doi.org/10.1002/mds.27554>.

Avila, I., Parr-Brownlie, L.C., Brazhnik, E., Castaneda, E., Bergstrom, D.A., and Walters, J.R. (2010). Beta frequency synchronization in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat. *Exp. Neurol.* 221, 307-319.

Aziz, T.Z., Peggs, D., Sambrook, M.A., and Crossman, A.R. (1991). 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.

Barbera, G., Liang, B., Zhang, L., Gerfen, C.R., Culurciello, E., Chen, R., Li, Y., and Lin, D.T. (2016). Spatially compact neural clusters in the dorsal striatum encode locomotion relevant information. *Neuron* 92, 202-213.

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

Beard, C., Wallman, M.J., Pourcher, E., Gould, P.V., Parent, A., and Parent, M. (2011). Serotonin and dopamine striatal innervation in Parkinson s disease and Huntington s chorea. *Parkinsonism Relat. Disord.*

17, 593-598.

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

Benazzouz, A., Breit, S., Koukhsie, A., Pollak, P., Krack, P., and Benabid, A.-L. (2002). Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 17 (Suppl 3), S145-S149.

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

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

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., and Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 20, 415-455.

Bevan, M.D., Magill, P.J., Terman, D., Bolam, J.P., and Wilson, C.J. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.* 25, 525-531.

Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., and Gross, C. (1996). High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci. Lett.* 215, 1720.

Boraud, T., Bezard, E., Guehl, D., Bioulac, B., and 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.

Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., and Gross, C.E. (2000). Ratio of inhibited to activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey. *J. Neurophysiol.* 83, 1760-1763.

Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197-211.

Brazhnik, E., Cruz, A.V., Avila, I., Wahba, M.I., Novikov, N., Ilieva, N.M., McCoy, A.J., Gerber, C., and Walters, J.R. (2012). State-dependent spike and local field synchronization between motor cortex and substantia nigra in hemiparkinsonian rats. *J. Neurosci.* 32, 7869-7880.

Brazhnik, E., Novikov, N., McCoy, A.J., Cruz, A.V., and Walters, J.R. (2014). Functional correlates of exaggerated oscillatory activity in basal ganglia output in hemiparkinsonian rats. *Exp. Neurol.* 261, 563-577.

Brazhnik, E., McCoy, A.J., Novikov, N., Hatch, C.E., and Walters, J.R. (2016). Ventral medial thalamic nucleus promotes synchronization of increased high beta oscillatory activity in the basal ganglia-thalamocortical network of the hemiparkinsonian rat. *J. Neurosci.* 36, 4196-4208.

Brittain, J.-S., Sharott, A., and Brown, P. (2014). The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur. J. Neurosci.* 39, 1951-1959.

Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., and Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 21, 1033-1038.

- Burns, R.S., Chiueh, C.C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Jacobowitz, D.M., and Kopin, I.J. (1983). 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. USA* 80, 4546-4550.
- Calzavara, R., Maily, P., and Haber, S.N. (2007). Relationship between the corticostriatal terminals from areas 9 and 46, and those from area 8A, dorsal and rostral premotor cortex and area 24c: an anatomical substrate for cognition to action. *Eur. J. Neurosci.* 26, 2005-2024.
- Carriere, N., Besson, P., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Delmaire, C., and Devos, D. (2014). Apathy in Parkinson s disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov. Disord.* 29, 897-903.
- Cazorla, M., de Carvalho, F.D., Chohan, M.O., Shegda, M., Chuhma, N., Rayport, S., Ahmari, S.E., Moore, H., and Kellendonk, C. (2014). Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron* 81, 153-164.
- Chen, L., Lei, L., and Xu, Q. (2018). Neuronal activity pattern defects in the striatum in awake mouse model of Parkinson s disease. *Behav. Brain Res.* 341, 135-145.
- Chiken, S., and Nambu, A. (2016). Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? *Neuroscientist* 22, 313-322.
- Cho, J., Duke, D., Manzano, L., Sonsalla, P.K., and West, M.O. (2002). Dopamine depletion causes fragmented clustering of neurons in the sensorimotor striatum: evidence of lasting reorganization of corticostriatal input. *J. Comp. Neurol.* 452, 24-37.
- Chung, J.W., Burciu, R.G., Ofori, E., Coombes, S.A., Christou, E.A., Okun, M.S., Hess, C.W., and Vailancourt, D.E. (2018). Beta-band oscillations in the supplementary motor cortex are modulated by levodopa and associated with functional activity in the basal ganglia. *Neuroimage Clin.* 19, 559-571.
- Cooper, I.S., and Bravo, G. (1958). Chemopallidectomy and chemothalamectomy. *J. Neurosurg.* 15, 244-250.
- Crossman, A.R., Mitchell, I.J., and Sambrook, M.A. (1985). Regional brain uptake of 2-deoxyglucose in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the macaque monkey. *Neuropharmacology* 24, 587-591.
- Cui, G., Jun, S.B., Jin, X., Pham, M.D., Vogel, S.S., Lovinger, D.M., and Costa, R.M. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494, 238-242.
- Deffains, M., Iskhakova, L., Katabi, S., Haber, S.N., Israel, Z., and Bergman, H. (2016). Subthalamic, not striatal, activity correlates with basal ganglia downstream activity in normal and parkinsonian monkeys. *eLife* 5, e16443.
- Deffains, M., Iskhakova, L., Katabi, S., Israel, Z., and Bergman, H. (2018). Longer b oscillatory episodes reliably identify pathological subthalamic activity in Parkinsonism. *Mov. Disord.* 33, 1609-1618.
- Delaville, C., McCoy, A.J., Gerber, C.M., Cruz, A.V., and Walters, J.R. (2015). Subthalamic nucleus activity in the awake hemiparkinsonian rat: relationships with motor and cognitive networks. *J. Neurosci.* 35, 6918-6930.
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*

13, 281–285.

Deng, Y.-P., Lei, W.-L., and Reiner, A. (2006). Differential perikaryal localization in rats of D1 and D2 dopamine receptors on striatal projection neuron types identified by retrograde labeling. *J. Chem. Neuroanat.* 32, 101–116.

Dobbs, L.K., Kaplan, A.R., Lemos, J.C., Matsui, A., Rubinstein, M., and Alvarez, V.A. (2016). Dopamine regulation of lateral inhibition between striatal neurons gates the stimulant actions of cocaine. *Neuron* 90, 1100–1113.

Engel, A.K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 156–165.

Espay, A.J., LeWitt, P.A., and Kaufmann, H. (2014). Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov. Disord.* 29, 1710–1719.

Faivre, F., Joshi, A., Bezard, E., and Barrot, M. (2019). The hidden side of Parkinson's disease: studying pain, anxiety and depression in animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 96, 335–352.

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

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

Frank, M.J. (2011). Computational models of motivated action selection in corticostriatal circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 381–386.

Freeze, B.S., Kravitz, A.V., Hammack, N., Berke, J.D., and Kreitzer, A.C. (2013). Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *J. Neurosci.* 33, 18531–18539.

Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., and Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med. Rev.* 43, 37–46.

Galvan, A., Stauffer, W.R., Acker, L., El-Shamayleh, Y., Inoue, K.I., Ohayon, S., and Schmid, M.C. (2017). Nonhuman primate optogenetics: recent advances and future directions. *J. Neurosci.* 37, 10894–10903.

Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma, F.J., Jr., and Sibley, D.R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429–1432.

Giannicola, G., Rosa, M., Marceglia, S., Scelzo, E., Rossi, L., Servello, D., Menghetti, C., Pacchetti, C., Zangaglia, R., Locatelli, M., et al. (2013). The effects of levodopa and deep brain stimulation on subthalamic local field low-frequency oscillations in Parkinson's disease. *Neurosignals* 21, 89–98.

Giovannoni, G., O Sullivan, J.D., Turner, K., Manson, A.J., and Lees, A.J.L. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 423–428.

Goldberg, J.A., Boraud, T., Maraton, S., Haber, S.N., Vaadia, E., and 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.

- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M., and Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354 359.
- Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson s disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 30, 357 364.
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J.A., and Bergman, H. (2002). Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *J. Neurosci.* 22, 7850 7855.
- Hell, F., Taylor, P.C.J., Mehrkens, J.H., and Bo tzel, K. (2018). Subthalamic stimulation, oscillatory activity and connectivity reveal functional role of STN and network mechanisms during decision making under conflict. *Neuroimage* 171, 222 233.
- Hely, M.A., Reid, W.G.J., Adena, M.A., Halliday, G.M., and Morris, J.G.L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson s disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 23, 837 844.
- Henderson, J.M., Annett, L.E., Ryan, L.J., Chiang, W., Hidaka, S., Torres, E.M., and Dunnett, S.B. (1999). Subthalamic nucleus lesions induce deficits as well as benefits in the hemiparkinsonian rat. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2749 2757.
- Herve , D., Rogard, M., and Le vi-Strauss, M. (1995). Molecular analysis of the multiple Golf a subunit mRNAs in the rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 32, 125 134.
- Horvath, J., Herrmann, F.R., Burkhard, P.R., Bouras, C., and Ko vari, E. (2013). Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson s disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 864 868, discussion 864.
- Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Davis, K.D., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E., and Dostrovsky, J.O. (1994). Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson s disease patients. *Neuroreport* 5, 1533 1537.
- Irwin, D.J., Grossman, M., Weintraub, D., Hurtig, H.I., Duda, J.E., Xie, S.X., Lee, E.B., Van Deerlin, V.M., Lopez, O.L., Kofler, J.K., et al. (2017). Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 16, 55 65.
- Jellinger, K.A. (2018). Dementia with Lewy bodies and Parkinson s diseasedementia: current concepts and controversies. *J. Neural Transm. (Vienna)* 125, 615 650.
- Kish, S.J., Shannak, K., and Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson s disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N. Engl. J. Med.* 318, 876 880.
- Kiss, Z.H.T., Davis, K.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M., Hu, B., and Dostrovsky, J.O. (2003). Kinaesthetic neurons in thalamus of humans with and without tremor. *Exp. Brain Res.* 150, 85 94.
- Kita, H., and Kita, T. (2011). Role of striatum in the pause and burst generation in the globus pallidus of 6-OHDA-treated rats. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 42.
- Klaus, A., Martins, G.J., Paixao, V.B., Zhou, P., Paninski, L., and Costa, R.M. (2017). The spatiotemporal organization of the striatum encodes action space. *Neuron* 96, 949.
- Klockgether, T., and Turski, L. (1990). NMDA antagonists potentiate antiparkinsonian actions of L-dopa in monoamine-depleted rats. *Ann. Neurol.* 28, 539 546.

Krause, V., Wach, C., Sudmeyer, M., Ferrea, S., Schnitzler, A., and Pollok, B. (2014). Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 928.

Kravitz, A.V., Freeze, B.S., Parker, P.R.L., Kay, K., Thwin, M.T., Deisseroth, K., and Kreitzer, A.C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466, 622–626.

Kreiss, D.S., Mastropietro, C.W., Rawji, S.S., and 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.

Kuhn, A.A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brucke, C., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp. Neurol.* 215, 380–387.

Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., and Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219, 979–980.

Leblois, A., Meissner, W., Bioulac, B., Gross, C.E., Hansel, D., and Boraud, T. (2007). Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* 26, 1701–1713.

Lee, H.J., Weitz, A.J., Bernal-Casas, D., Duffy, B.A., Choy, M., Kravitz, A.V., Kreitzer, A.C., and Lee, J.H. (2016). Activation of direct and indirect pathway medium spiny neurons drives distinct brain-wide responses. *Neuron* 91, 412–424.

Levy, R., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., and 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.

Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., Sime, E., Hutchison, W.D., and Lozano, A.M. (2001). Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 86, 249–260.

Levy, R., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2002). Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J. Neurosci.* 22, 2855–2861.

Li, Q., Ke, Y., Chan, D.C.W., Qian, Z.-M., Yung, K.K.L., Ko, H., Arbutnot, G.W., and Yung, W.-H. (2012). Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* 76, 1030–1041.

Li, X., Redus, L., Chen, C., Martinez, P.A., Strong, R., Li, S., and O'Connor, J.C. (2013). Cognitive dysfunction precedes the onset of motor symptoms in the MitoPark mouse model of Parkinson's disease. *PLoS ONE* 8, e71341.

Liang, L., DeLong, M.R., and Papa, S.M. (2008). Inversion of dopamine responses in striatal medium spiny neurons and involuntary movements. *J. Neurosci.* 28, 7537–7547.

Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Broussolle, E., Perret, J.E., and Benabid, A.-L. (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 10, 672–674.

Lobb, C.J., and Jaeger, D. (2015). Bursting activity of substantia nigra pars reticulata neurons in mouse

parkinsonism in awake and anesthetized states. *Neurobiol. Dis.* 75, 177-185.

Lobb, C.J., Zaheer, A.K., Smith, Y., and Jaeger, D. (2013). In vivo electrophysiology of nigral and thalamic neurons in alpha-synuclein-overexpressing mice highlights differences from toxin-based models of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 110, 2792-2805.

Magen, I., Fleming, S.M., Zhu, C., Garcia, E.C., Cardiff, K.M., Dinh, D., De La Rosa, K., Sanchez, M., Torres, E.R., Masliah, E., et al. (2012). Cognitive deficits in a mouse model of pre-manifest Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 35, 870-882.

Magnin, M., Morel, A., and 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., and Gonon, F. (2006). Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J. Neurosci.* 26, 3875-3884.

Mallet, N., Pogosyan, A., Marton, L.F., Bolam, J.P., Brown, P., and Magill, P.J. (2008). Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *J. Neurosci.* 28, 14245-14258.

Mallet, N., Micklem, B.R., Henny, P., Brown, M.T., Williams, C., Bolam, J.P., Nakamura, K.C., and Magill, P.J. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 74, 1075-1086.

Mallet, N., Schmidt, R., Leventhal, D., Chen, F., Amer, N., Boraud, T., and Berke, J.D. (2016). Arky-pallidal cells send a stop signal to striatum. *Neuron* 89, 308-316.

Markowitz, J.E., Gillis, W.F., Beron, C.C., Neufeld, S.Q., Robertson, K., Bhagat, N.D., Peterson, R.E., Peterson, E., Hyun, M., Linderman, S.W., et al. (2018). The striatum organizes 3D behavior via moment-to-moment action selection. *Cell* 174, 44-58.e17.

Mastro, K.J., Zitelli, K.T., Willard, A.M., Leblanc, K.H., Kravitz, A.V., and Gittis, A.H. (2017). Cell-specific pallidal intervention induces long-lasting motor recovery in dopamine-depleted mice. *Nat. Neurosci.* 20, 815-823.

McCairn, K.W., and Turner, R.S. (2009). 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.

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

McCarthy, M.M., Moore-Kochlacs, C., Gu, X., Boyden, E.S., Han, X., and Kopell, N. (2011). Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 11620-11625.

McConnell, G.C., So, R.Q., Hilliard, J.D., Lopomo, P., and Grill, W.M. (2012). Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *J. Neurosci.* 32, 15657-15668.

Meissner, W., Leblois, A., Hansel, D., Bioulac, B., Gross, C.E., Benazzouz, A., and Boraud, T. (2005). Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128, 2372-2382.

Miller, W.C., and DeLong, M.R. (1988). Parkinsonian symptomatology. An anatomical and physiological

analysis. *Ann. N Y Acad. Sci.* 515, 287-302.

Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50, 381-425.

Mink, J.W., and Thach, W.T. (1993). Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 950-957.

Mitchell, I.J., Cross, A.J., Sambrook, M.A., and Crossman, A.R. (1986). Neural mechanisms mediating 1-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in the monkey: relative contributions of the striatopallidal and striatonigral pathways as suggested by 2-deoxyglucose uptake. *Neurosci. Lett.* 63, 61-65.

Molnar, G.F., Pilliar, A., Lozano, A.M., and 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.

Monakow, K.H., Akert, K., and Kunzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp. Brain Res.* 33, 395-403.

Moore, R.Y., and Bloom, F.E. (1978). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. *Annu. Rev. Neurosci.* 1, 129-169.

Moran, A., Stein, E., Tischler, H., Belevsky, K., and Bar-Gad, I. (2011). Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 21.

Muller, M.L.T.M., and Bohnen, N.I. (2013). Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 13, 377.

Muralidharan, A., Jensen, A.L., Connolly, A., Hendrix, C.M., Johnson, M.D., Baker, K.B., and Vitek, J.L. (2016). Physiological changes in the pallidum in a progressive model of Parkinson's disease: are oscillations enough? *Exp. Neurol.* 279, 187-196.

Nambu, A. (2005). A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 252 (Suppl 4), IV1-IV4. Nambu, A., Tachibana, Y., and Chiken, S. (2015). Cause of parkinsonian symptoms: firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia* 5, 1-6.

Narabayashi, H., Okuma, T., and Shikiba, S. (1956). Procaine oil blocking of the globus pallidus. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry* 75, 36-48.

Oldenburg, I.A., and Sabatini, B.L. (2015). Antagonistic but not symmetric regulation of primary motor cortex by basal ganglia direct and indirect pathways. *Neuron* 86, 1174-1181.

Pagano, G., Rengo, G., Pasqualetti, G., Femminella, G.D., Monzani, F., Ferrara, N., and Tagliati, M. (2015). Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 767-773.

Pagano, G., Niccolini, F., Fusar-Poli, P., and Politis, M. (2017). Serotonin transporter in Parkinson's disease: a meta-analysis of positron emission tomography studies. *Ann. Neurol.* 81, 171-180.

Pan, H.S., and 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.

Pan, M.-K., Kuo, S.-H., Tai, C.-H., Liou, J.-Y., Pei, J.-C., Chang, C.-Y., Wang, Y.-M., Liu, W.-C.,

- Wang, T.-R., Lai, W.-S., and Kuo, C.C. (2016). Neuronal firing patterns outweigh circuitry oscillations in parkinsonian motor control. *J. Clin. Invest.* 126, 4516–4526.
- Parent, M., and Parent, A. (2004). The pallidofugal motor fiber system in primates. *Parkinsonism Relat. Disord.* 10, 203–211.
- Parker, J.G., Marshall, J.D., Ahanonu, B., Wu, Y.-W., Kim, T.H., Grewe, B.F., Zhang, Y., Li, J.Z., Ding, J.B., Ehlers, M.D., and Schnitzer, M.J. (2018). Diametric neural ensemble dynamics in parkinsonian and dyskinetic states. *Nature* 557, 177–182.
- Pasquereau, B., and Turner, R.S. (2011). Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: differential effects on the spontaneous activity of pyramidal tract-type neurons. *Cereb. Cortex* 21, 1362–1378.
- Pasquereau, B., DeLong, M.R., and Turner, R.S. (2016). Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: altered encoding of active movement. *Brain* 139, 127–143.
- Pessiglione, M., Guehl, D., Rolland, A.-S., Francois, C., Hirsch, E.C., Fénelon, J., and Tremblay, L. (2005). Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits. *J. Neurosci.* 25, 1523–1531.
- Piallat, B., Benazzouz, A., and Benabid, A.L. (1996). Subthalamic nucleus lesion in rats prevents dopaminergic nigral neuron degeneration after striatal 6-OHDA injection: behavioural and immunohistochemical studies. *Eur. J. Neurosci.* 8, 1408–1414.
- Pogosyan, A., Gaynor, L.D., Eusebio, A., and Brown, P. (2009). Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr. Biol.* 19, 1637–1641.
- Politis, M., and Niccolini, F. (2015). Serotonin in Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 277, 136–145.
- Pontone, G.M., Williams, J.R., Anderson, K.E., Chase, G., Goldstein, S.A., Grill, S., Hirsch, E.S., Lehmann, S., Little, J.T., Margolis, R.L., et al. (2009). Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 1333–1338.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., and Montplaisir, J.Y. (2009). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov. Disord.* 24, 2225–2232.
- Quinn, E.J., Blumenfeld, Z., Velisar, A., Koop, M.M., Shreve, L.A., Trager, M.H., Hill, B.C., Kilbane, C., Henderson, J.M., and Bronte-Stewart, H. (2015). Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 30, 1750–1758.
- Reese, R., Leblois, A., Steigerwald, F., Potter-Nerger, M., Herzog, J., Mehdorn, H.M., Deuschl, G., Meissner, W.G., and Volkmann, J. (2011). Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. *Exp. Neurol.* 229, 517–521.
- Reijnders, J.S.A.M., Ehrt, U., Weber, W.E.J., Aarsland, D., and Leentjens, A.F.G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 183–189, quiz 313.
- Robbins, T.W., and Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov. Disord.* 29, 597–607.
- Rothblat, D.S., and Schneider, J.S. (1995). Alterations in pallidal neuronal responses to peripheral sensory and striatal stimulation in symptomatic and recovered parkinsonian cats. *Brain Res.* 705, 1–14.
- Ryan, M.B., Bair-Marshall, C., and Nelson, A.B. (2018). Aberrant striatal activity in parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia. *Cell Rep.* 23, 3438–3446.e5.
- Rylander, D., Parent, M., O'Sullivan, S.S., Dovero, S., Lees, A.J., Bezard, E., Descarries, L., and Cenci,

M.A. (2010). Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann. Neurol.* 68, 619-628.

Sagot, B., Li, L., and Zhou, F.-M. (2018). Hyperactive response of direct pathway striatal projection neurons to L-dopa and D1 agonism in freely moving parkinsonian mice. *Front. Neural Circuits* 12, 57.

Schmidt, R., Leventhal, D.K., Mallet, N., Chen, F., and Berke, J.D. (2013). Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat. Neurosci.* 16, 1118-1124.

Schneider, J.S., and Kovelowski, C.J., 2nd (1990). Chronic exposure to low doses of MPTP. I. Cognitive deficits in motor asymptomatic monkeys. *Brain Res.* 519, 122-128.

Schneider, J.S., and Rothblat, D.S. (1996). Alterations in intralaminar and motor thalamic physiology following nigrostriatal dopamine depletion. *Brain Res.* 742, 25-33.

Schneider, J.S., Pioli, E.Y., Jianzhong, Y., Li, Q., and Bezard, E. (2013). Levodopa improves motor deficits but can further disrupt cognition in a macaque Parkinson model. *Mov. Disord.* 28, 663-667.

Schwartzman, R.J., and Alexander, G.M. (1985). Changes in the local cerebral metabolic rate for glucose in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) primate model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 358, 137-143.

Seidel, K., Mahlke, J., Siswanto, S., Krüger, R., Heinsen, H., Auburger, G., Bouzrou, M., Grinberg, L.T., Wicht, H., Korf, H.W., et al. (2015). The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Pathol.* 25, 121-135.

Sethi, K. (2008). Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov. Disord.* 23 (Suppl 3), S521-S533.

Shimamoto, S.A., Ryapolova-Webb, E.S., Ostrem, J.L., Galifianakis, N.B., Miller, K.J., and Starr, P.A. (2013). Subthalamic nucleus neurons are synchronized to primary motor cortex local field potentials in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 33, 7220-7233.

Siebert, S., Herrojo Ruiz, M., Brücke, C., Huebl, J., Schneider, G.-H., Ullsperger, M., and Kühn, A.A. (2014). Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease. *Cortex* 60, 103-120.

Singh, A., Liang, L., Kaneoke, Y., Cao, X., and Papa, S.M. (2015). Dopamine regulates distinctively the activity patterns of striatal output neurons in advanced parkinsonian primates. *J. Neurophysiol.* 113, 1533-1544.

Singh, A., Mewes, K., Gross, R.E., DeLong, M.R., Obeso, J.A., and Papa, S.M. (2016). Human striatal recordings reveal abnormal discharge of projection neurons in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 9629-9634.

Soares, J., Kliem, M.A., Betarbet, R., Greenamyre, J.T., Yamamoto, B., and Wichmann, T. (2004). Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *J. Neurosci.* 24, 6417-6426.

St Louis, E.K., Boeve, A.R., and Boeve, B.F. (2017). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Mov. Disord.* 32, 645-658.

Starr, P.A., Rau, G.M., Davis, V., Marks, W.J., Jr., Ostrem, J.L., Simmons, D., Lindsey, N., and Turner,

R.S. (2005). Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson s disease and normal macaque. *J. Neurophysiol.* 93, 3165 3176.

Surmeier, D.J. (2018). Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson s disease. *FEBS J.* 285, 3657 3668.

Surmeier, D.J., Shen, W., Day, M., Gertler, T., Chan, S., Tian, X., and Plotkin, J.L. (2010). The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits. In *Brain Research*, Chapter 8, A. Bjorklund and M.A. Cenci, eds. (Elsevier), pp. 148 167.

Surmeier, D.J., Obeso, J.A., and Halliday, G.M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 101 113.

Swann, N.C., de Hemptinne, C., Miocinovic, S., Qasim, S., Wang, S.S., Ziman, N., Ostrem, J.L., San Luciano, M., Galifianakis, N.B., and Starr, P.A. (2016). Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson s disease. *J. Neurosci.* 36, 6445 6458.

Swann, N.C., de Hemptinne, C., Miocinovic, S., Qasim, S., Ostrem, J.L., Galifianakis, N.B., Luciano, M.S., Wang, S.S., Ziman, N., Taylor, R., and Starr, P.A. (2018). Chronic multisite brain recordings from a totally implantable bidirectional neural interface: experience in 5 patients with Parkinson s disease. *J. Neurosurg.* 128, 605 616.

Tai, C.H., Pan, M.K., Lin, J.J., Huang, C.S., Yang, Y.C., and Kuo, C.C. (2012). Subthalamic discharges as a causal determinant of parkinsonian motor deficits. *Ann. Neurol.* 72, 464 476.

Taverna, S., Ilijic, E., and Surmeier, D.J. (2008). Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson s disease. *J. Neurosci.* 28, 5504 5512.

Timmermann, L., Wojtecki, L., Gross, J., Lehrke, R., Voges, J., Maarouf, M., Treuer, H., Sturm, V., and Schnitzler, A. (2004). Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson s disease. *Mov. Disord.* 19, 1328 1333.

Villalba, R.M., and Smith, Y. (2018). Loss and remodeling of striatal dendritic spines in Parkinson s disease: from homeostasis to maladaptive plasticity? *J. Neural Transm.* (Vienna) 125, 431 447.

Wang, Z., Liang, S., Yu, S., Xie, T., Wang, B., Wang, J., Li, Y., Shan, B., and Cui, C. (2017). Distinct roles of dopamine receptors in the lateral thalamus in a rat model of decisional impulsivity. *Neurosci. Bull.* 33, 413 422.

Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G.R., and Lang, A.E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 67, 589 595.

Wichmann, T., Bergman, H., and DeLong, M.R. (1994). 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.

Wichmann, T., Bergman, H., Starr, P.A., Subramanian, T., Watts, R.L., and 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-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C.E.G., Robbins, T.W., and Barker, R.A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson s disease cohort. *Brain* 130, 1787 1798.

Yoon, H.H., Park, J.H., Kim, Y.H., Min, J., Hwang, E., Lee, C.J., Suh, J.K., Hwang, O., and Jeon, S.R. (2014). Optogenetic inactivation of the subthalamic nucleus improves forelimb akinesia in a rat model of Parkinson disease. *Neurosurgery* 74, 533-540, discussion 540-541.