
Principle of neural computation

帕金森的细胞和突触功能障碍: 走出纹状体

Cellular and SynAptic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Stepping Out of the Striatum

The screenshot shows the article page for "Cellular and Synaptic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Stepping Out of the Striatum" in the journal "cells". On the left, there is a sidebar with the "cells" logo, buttons for "Submit to this Journal", "Review for this Journal", and "Edit a Special Issue", and an "Article Menu" with options like "Abstract", "Open Access and Permissions", "Share and Cite", "Article Metrics", "Related Articles", and "Order Article Reprints". The main content area includes the article title, authors (Nicolas Mallet, Lorena Delgado, Marine Chazalon, Cristina Miguelez, and Jérôme Baufreton), their affiliations, and a list of keywords. On the right, there are social media sharing icons and a vertical list of article versions.

原著 Nicolas Mallet, Lorena Delgado, Marine Chazalon,
Cristina Miguelez and Jérôme Baufreton
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

Cells | An Open Access Journal from MDPI
<https://www.mdpi.com/journal/cells>

Author information

Cellular and SynAptic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Stepping Out of the Striatum

Article history:

Received: 31 July 2019; Accepted: 29 August 2019; Published: 29 August 2019

Cells 2019, 8, 1005; doi:10.3390/cells8091005 www.mdpi.com/journal/cells

Nicolas Mallet^{1,2}, Lorena Delgado^{1,2,3}, Marine Chazalon⁴, Cristina Miguelez³ and Jérôme Baufreton^{1,2}

AFFILIATIONS

¹Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, F-33000 Bordeaux, France

²CNRS UMR 5293, Institut des Maladies Neurodégénératives, F-33000 Bordeaux, France

³Department of Pharmacology, University of the Basque Country (UPV/EHU), 48940 Leioa, Spain

⁴Laboratory of Neurophysiology, ULB Neuroscience Institute, Université Libre de Bruxelles, 1070 Brussels, Belgium

*Correspondence: jerome.baufreton@u-bordeaux.fr; Tel.: +33-643-067-084; Fax: +33-556-986-182

摘要 [ABSTRACT]

基底神经节 (BG) 是一组相互连接的皮层下核集合，参与多种功能，从运动编程和执行到程序性学习、认知和情绪。黑质致密部 (SNc) 的中脑多巴胺能神经元主要受其变性影响。这种退化导致 BG 网络的细胞和突触功能障碍，这是帕金森病运动症状出现的原因。多巴胺 (DA) 的调节及其对纹状体微电路的影响已经被广泛研究，由于 DA 神经支配其他 BG 核的离散性质，其在纹状体外的作用被认为是微不足道的。然而，越来越多的证据支持胞外 DA 对细胞兴奋性和突触传递的功能性调节。在这篇综述中，我们将讨论正常和病理情况下纹状体外 DA 调节的功能相关性。

关键词: Globus pallidus; subthalamic nucleus; substantia nigra; dopamine; pacemaking; neuronal excitability; GABAergic transmission; neuronal oscillations

文章导航

1 引言 [INTRODUCTION]	5
2 纹状体外核 (ESN) 神经元具有共同的特征	5
2.1 ESN 神经元是快速放电的自主起搏器	5
2.2 GABA 能传递能有效地塑造 ESN 神经元的活动	6
2.3 ESN 接受功能性多巴胺能神经支配	6
3 苍白球 (GP)	6
3.1 GP 中的神经元多样性	6
3.2 GP 神经元起搏的离子电导	7
3.3 多巴胺对 GP 神经元固有兴奋性的调节	7
3.4 ESN 神经元是快速放电的自主起搏器	7
3.5 多巴胺对 GP 中 GABA 能传递的调节作用	7
3.6 GP 中星形细胞依赖性 GABA 能抑制的改变	8
4 底丘脑核 (STN)	8
4.1 多巴胺对 STN 神经元兴奋性的调节	8
4.2 DA 耗尽啮齿动物 STN 自主起搏的改变	9
4.3 实验性帕金森病模型中苍白球-丘脑底传递的增强	9
4.4 帕金森病实验模型中皮质-下丘脑通路的缺失	9
5 黑质网状部 (SNr)	10
5.1 黑质网状部的神经元多样性	10
5.2 SNr 神经元起搏的离子电导	10
5.3 多巴胺对 SNr 神经元固有兴奋性的调节	10
5.4 帕金森病实验模型 SNr 神经元 GABA 能和谷氨酸传递的改变	11
6 脚内核 (EPN)	11
6.1 EPN 的解剖组织和细胞多样性	11
6.2 EPN 神经元的自主起搏	12
6.3 多巴胺对 EPN 中 GABA 能和谷氨酸传递的调节	12
7 帕金森病期间基底神经节神经动力学异常的细胞和突触功能障碍的后果	12
8 结束语	15
9 Others	15
10 References[参考文献]	15

1 引言 [INTRODUCTION]

基底节 (BG) 参与多种功能, 包括运动编程和执行、程序性学习、认知和情绪 [1,2]。来自黑质致密部 (SNc) 的中脑多巴胺 (DA) 神经元提供的多巴胺能神经支配通过调节 BG 网络各阶段的细胞和突触特性, 在控制 BG 功能中发挥重要作用。在过去的几十年里, 纹状体微电路的 DA 调制已经被广泛研究, 并有助于更好地理解健康和疾病状态下的纹状体功能 (综述, 见 [3,4])。中脑 DA 神经元的变性和随后在 BG 中 DA 的丢失触发了细胞和突触的改变, 被认为是帕金森病 (PD) 运动症状的出现的原因。纹状体 (STR) 的多巴胺能神经支配被认为比 BG 的其他部位更为密集。然而, 越来越多的证据支持离散的、功能性的纹状体外核 (ESN) 多巴胺能神经支配的存在, 即丘脑下核 (STN)、苍白球内外节段 (GPi 和 GPe) 和黑质网状部 (SNr)[5]。根据这一证据, DA 对 ESN 采取的行动最近才被调查, 是本综述的重点。在简要描述 BG 网络组织之后, 我们将讨论最近的发现, 支持 DA 在健康和疾病条件下的纹状体外的功能作用。

仪式被棘覆盖, 因此称为刺状投射神经元 (SPN)。其余 5% 的 STR 由几种 GABA 能和胆碱能中间神经元组成 [6,7]。SPN 具有被棘覆盖的树突, 因此称为刺状投射神经元 (SPN)。其余 5% 的 STR 由几种 GABA 能和胆碱能中间神经元组成 [6,7]。SPNs 产生两条途径, 直接或间接地将皮层信息传递到 BG 的输出。直接通路的 SPNs (dSPNs) 表达多巴胺 D1 受体 (D1Rs), 主要以单突触方式激活 SNr 和 GPi 的 BG 输出神经元 (啮齿动物的内足核, EPN)。另一方面, 间接通路 (iSPNs) 的 SPNs 表达多巴胺 D2 受体 (D2Rs), 并通过 GPe(啮齿动物称为苍白球, GP) 和 STN 的多突触途径投射到 BG 输出。正如 BG[8] 的解剖学-功能模型所预测的那样, 实验表明, 这两种通路对运动执行 [9] 施加相反的控制 (图 1)。这一直接和间接通路功能相反的观点受到了一项研究的挑战, 该研究表明, 在运动启动 [10] 之前, iSPNs 和 dSPNs 都是共同激活的。这种协调的活动被解释为 dSPN 激活代表了一个选择/激活一个期望动作的过程, 同时激活 iSPN 提供了替代/不希望动作 [11] 的整体抑制。除了这两条通路外, BG 网络中还存在多个环路, 如高直接皮质-下丘脑通路 [12], 相互连接的 GP-STN 环路 [13], 苍白球-纹状体通路 [14,15], 以及 GP 中来自 dSPN 的桥接侧链 [16,17]。当然有助于 BG 网络的正常和病理操作 (图 1)。

本综述的目的和范围是对目前有关 DA 在健康状态和 PD 中调节 ESN 活性的文献进行全面综述。

2 纹状体外核 (ESN) 神经元具有共同的特征

2.1 ESN 神经元是快速放电的自主起搏器

与 SPN 相比, 回声状态网络神经网络的一个显著特征是它们能够以完全自主的方式激发动作电位 (APs)(即, 在缺乏兴奋性突触输入的情况下)。虽然一些电压依赖和电压不依赖的电导有助于维持 ESN 神经元的膜电位去极化, 但持续的钠和 K_v3 家族钾通道似乎在 GP、STN、EPN 和 SNr 神经元持续高速率激活 APs 的能力中发挥了关键作用 [18-23]。因为它们的超极化电位很高 [24,25], SPNs 需要接收汇聚的兴奋性输入以激发 APs, 并通过 BG 网络向下传递信息 [26-29]。相反, 由于 ESN 网络是自主的起搏器, 它们的峰值活动与兴奋性输入无关 [30]。因此, 这些神经元的信息编码和传递更多地依赖于它们的放电频率和模式的变化, 而不是峰值活动本身。

2.2 GABA 能传递能有效地塑造 ESN 神经元的活动

神经元起搏的另一个有趣的优势是, 相对于传入输入, AP 时间相关的新特性 [31-33]。除了 STN(网络中唯一的谷氨酸核) 外, 大多数 ESN 都是抑制核。因此, GABA 能传递通过激活嗜电性 $GABA_A$ 和代谢性 $GABA_B$ 受体, 无疑是最有效的控制神经元放电的系统, 并诱导其放电速率和模式发生深刻变化 [33,35]。膜电位的超极化重置 ESN 神经元起搏活动并激活电压门控通道。这些通道的激活或失活将在抑制后暂时改变 ESN 神经元的固有兴奋性 [21,36,38], 导致复杂的活性序列。这些突触抑制输入和电压门控通道之间的相互作用有助于在健康和病理状态下不同细胞核内部和之间出现短暂相关和同步的活动 (见第 7 节)。

2.3 ESN 接受功能性多巴胺能神经支配

在大脑中, STR 是由 SNc[39] 产生的多巴胺能输入的主要受体。纹状体微电路的多巴胺能调节已经被很好地描述, 并且是许多综述的主题 [40,41], 所以这里不进行讨论。即使相比之下, ESN 的多巴胺能神经支配与 STR 相比显得微不足道, 但有几条证据支持功能性纹状体外多巴胺能神经支配。利用光镜和电子显微镜已经在 GP 和 STN 中检测到多巴胺能纤维和突触 [42-45]。使用快速扫描伏安法 [43], 在电刺激多巴胺能输入后, 也测量了 STN 中的 DA 释放。此外, DA 受体在所有 ESN 中都有表达 (综述见 [46]), 多巴胺能受体激动剂和拮抗剂在不同 ESN 中的局部应用会影响这些细胞核的神经元活动 [47-50]。这些数据表明 DA 通过调节细胞兴奋性和突触传递参与了 ESN 的正常功能。

3 苍白球 (GP)

3.1 GP 中的神经元多样性

尽管解剖/免疫组化和功能/电生理学研究表明, GP 核具有一定的多样性, 但长期以来, GP 被认为是 BG 间接通路中的一个简单的接力核 [51-57]。最近的研究揭示了 GP 的分子 [58,59] 和功能复杂性 [60-62]。根据特定分子标记的表达和电生理特性已经鉴定出了几种细胞类型 [63-66]。即使还没有一个统一的命名法 [67], 两个主要的神经元簇正在从单细胞 RNA 图谱 [59] 中出现。第一个簇由所谓的原型 GP 神经元组成, 它们投射到下游核 (STN、SNr 和 EPN), 但也投射到 STR[63,68,69]。这些神经元表达转录因子 (TF) Nkx2.1, 并在体外表现出规律性的快速放电 [63,64]。这一群体占小鼠和大鼠 GP 神经元总数的 70% 以上, 还包括一个亚组, 约 34 个原型 GP 神经元, 除了 Nkx2.1 外, 还表达钙结合蛋白 parvalbumin (PV)[63,70]。第二簇由 arky pallidal GP 神经元组成, 这在 Mallet 及其同事 [14] 的开创性研究中得到了描述。这种细胞类型, 代表 15-28% 的 GP 神经元, 取决于研究的物种 [64,70], 其特征是 TF FoxP2 选择性表达和低而不规则的放电。arkypallidal 神经元的主要特征是它们对 STR 的独家和大量的轴突投射, 这当然构成了 [14] 核 GABA 的主要外部来源。这里值得注意的是, 所有 arky pallidal 神经元都共同表达 TF NPas-1, 但该标记对该神经元群体并不是特异性的, 因为它也存在于一小部分原型 GP 神经元中 [64,65,70]。

在麻醉下, DA 完整 (DI) 和 DA 缺失 (DD) 大鼠的体内原型神经元和 arky pallidal 神经元的活动已被描述 [63,71]。在麻醉的啮齿动物中, 原型神经元是 DD 受影响最严重的群体, 与 DI 大鼠相比, 原型神经元活动出现停顿, 导致平均放电率降低 [63]。一些研究表明, 这些暂停的出现是由于 iSPN 的放大驱动 [72-74], 可能是因为 iSPN 优先向原型神经元发送投射 [75]。总之, 这些观察结果与 BG[8] 解剖功能模型预测的 GP 神经元活性低下相吻合。相比之下, arky pallidal 神经元的活动似乎较少受到 DD 的影响, 因为只有它们的相位

耦合增加, 而没有显著改变它们的放电率或模式 [63]。体内 GP 神经元活动的这些变化可能是由于其固有兴奋性的变化和/或其传入突触输入驱动的变化 (在 3.4 和 3.5 节讨论)。

3.2 GP 神经元起搏的离子电导

在啮齿动物和非人类灵长类动物体内, GP 神经元表现出大范围的放电活动和频率 (0 至 100 Hz)[57,76-78]。分离神经元培养和脑切片中 GP 神经元的记录表明, 这种放电的变化与个体 GP 神经元表达的电压门控电导的类型和密度相关 [53,79]。尽管存在这些个体差异, 但有一部分电压门控通道在 GP 神经元的自主起搏中起着关键作用。GP 神经元重复发射 APs 主要依赖于持续的钠和超极化激活的环核苷酸门限值阳离子 (HCN) 通道 [21,80], 它在阈下电位下使膜电位去极化。GP 神经元放电的规律性和精确性受钙激活的 SK 通道和 HCN 通道的控制 [81], 而 kv3 家族钾通道促进这些神经元的尖峰复极, 使 [22] 高频放电。

3.3 多巴胺对 GP 神经元固有兴奋性的调节

DA 对 GP 神经元兴奋性的调节已被各种技术所证实, 表明核内存在多巴胺能纤维和受体 [42,44,82], DA 的释放 [83-85], 电压门控离子通道的多巴胺能调节 [86], 以及体内神经元的兴奋性 [87]。有趣的是, D2 受体 mRNA 存在于所有类型的苍白球神经元中, 与苍白球-丘脑底细胞相比, 苍白球-纹状体神经元表达更高水平的 D2 转录物 [54,55]。这表明 DA 对原型和浅灰色 GP 神经元的介导调节。因此, DD 可能优先抑制 GP 神经元群的内在兴奋性。DA 对 GP 神经元兴奋性的调节作用尚不清楚, 目前只有一项研究表明 DA 对 GP 神经元电压门控电导有直接作用。在这项研究中, 作者发现 D2Rs 以蛋白激酶 C (PKC) 依赖的方式抑制 CaV2.2 (N 型) 通道 [86]。这一结果表明 D2R 激活降低了 GP 神经元的兴奋性 (但见第 4.1 节)。

3.4 ESN 神经元是快速放电的自主起搏器

此外, 一些 GP 神经元在 DD 后失去了自主起搏 [88]。GP 神经元起搏丧失的机制涉及 CaV1.3 (I 型) 钙通道依赖的 HCN2 通道下调 [88]。似乎 GP 神经元兴奋性的改变也优先影响 npas1 表达的苍白纹状体神经元。事实上, 在 DD 小鼠中, 原型神经元的主要亚群 PV+ 神经元的放电率仍然未受影响 [89]。因此, 这些结果表明, 在体内观察到的 PV+ GP 神经元活性模式的变化 [63,71] 依赖于 iSPNs 活性的变化。事实上, iSPNs 的过度活跃促进了原型细胞活动的暂停 [72-74]。有趣的是, Npas1 GP 神经元兴奋性降低的同时, 这些神经元提供的苍白球-纹状体 GABA 能抑制在所有纹状体神经元亚型中均增加 [89], 提示存在一种代偿机制。

3.5 多巴胺对 GP 中 GABA 能传递的调节作用

GP 神经元接收 GABA 的两个主要来源: 外部输入来自 iSPNs 和 dSPNs 的部分侧支 [16,17,90] 和内部输入来自局部轴突侧支 [91]。纹状体-苍白球的输入主要集中在 GP 神经元的近端和远端树突上 [92], 而在 GP 神经元的躯体和近端树突上发现了苍白球-苍白球抑制突触 [91]。就其特性而言, 纹状体-苍白球突触的特点是短期易化 (STF)[93,94], 其强度由过多的 G 蛋白偶联受体 (GPCR)[95-102] 调节, 其中包括突触前 D2Rs, 它降低了 GABA 释放的可能性 [93,103]。相比之下, 苍白球-苍白球突触的特征是短期抑郁 (STD)[93,94,104], 不受突触前 D2 样受体的调节 [93]。GABA 能传递也受到突触后 D4Rs 的调控, D4Rs 通过抑制蛋白激酶 A (PKA) 活性来降低 GABA 介导的电流振幅 [105]。在纹状体-苍白球连接中观察到的成对脉冲易化提示该突触具有较低的初始释放概率。然而, 为了更好地理解这些突触的释放动力学, 需要对单一 iSPN-GP 连接的完

整描述。另一方面,对 GP 神经元的配对记录显示,尽管连接稀疏 (1%;[91,104]) 和 STD,单一的苍白球-苍白球传递通过氯离子驱动力、突触总和和不完全的 STD 的共同作用,能够降低突触后放电率 [104]。这种稀疏的连接结合轴突局部侧索的相对准确性,肯定有助于在健康条件下体内记录的 GP 神经元的不相关活动 [78]。

3.6 GP 中星形细胞依赖性 GABA 能抑制的改变

GP 是 BG 中星形胶质细胞密度最高的细胞核 [106],提示这些胶质细胞在调节 GP 运动功能中发挥重要作用。事实上,小鼠的自愿运动可以激发星形胶质细胞结构的可塑性。这包括突触周星形胶质细胞过程 (PAP)[107],这是一种动态元件,被认为通过清除神经递质和向突触间隙释放胶质递质来调节突触传递 [108-110]。GP 星形胶质细胞表达 GAT-3 GABA 转运体 [111,112],主要定位于 PAPs[107]。它们还表达多种离子性和 GPCR 受体,包括 *dar*,表明 DA 以某种方式调节细胞内信号。钙成像实验表明,在正常条件下,D3R 激活会引起细胞内 Ca^{2+} 波的减少,而 DD 则相反 [113]。我们还观察到 DD 与 GP 星形细胞增多有关 [106],提示 PD 星形细胞功能障碍。最近的两项研究阐明了明显的星形细胞信号通路损伤可促进 GP 中 GABA 能传递的增加。在第一项研究中,作者证实 DD 后 GP 星形胶质细胞的谷氨酸释放减少,这抑制了突触前 mGluR3 的活性,进而增加了纹状体-苍白球突触的 GABA 释放 (图 2)[113]。另一项研究表明,DD 还可以诱导 GP 星形胶质细胞中 GAT-3 的表达减少,导致周围细胞外 GABA 水平的升高和摄取减少,促进了非融合性 GABAR 介导的强直性抑制的激活 (图 2)[114]。星形胶质细胞谷氨酸释放和 GAT-3 摄取活性似乎都受到 D2 样家族受体的调控,这表明 DD 条件下这些受体受到的刺激减少导致了细胞外 GABA 浓度的增加 [115] 和 GP 神经元中 GABA 能传递的增加。总的来说,GP 神经元在体内的低活性似乎是电路水平上的几种收敛机制的结果,包括 iSPNs 的高活性 [72,73],但在局部,随着 GP 兴奋性的降低和 GABA 能突触和突触外传递的失调 [92,113,114](图 4)。在 DD 动物中,通过 HCN2 过表达来恢复 GP 的自主起跳并不能重建运动功能 [88]。有趣的是,由于 GP 星形胶质细胞在调节 GABA 能传递中发挥关键作用,通过操纵星形胶质细胞功能恢复 GP 的正常抑制水平似乎是一种有吸引力和有前景的治疗策略,以减少 PD 运动症状。

4 底丘脑核 (STN)

4.1 多巴胺对 STN 神经元兴奋性的调节

由于 STN 神经元放电模式的改变被认为是 PD 的电生理标志,DA 对 STN 神经元活动的调节一直是众多研究的重点。STN 神经元主要在细胞膜上表达 D2/3Rs 和 D5Rs[116,117]。目前,我们对 DA 作用于 STN 神经元的大多数知识来自于 DA 本身或急性脑切片中 D1-和 D2 样受体家族激动剂的外源性应用。应用低浓度的 DA 或 D2 样受体激动剂喹吡罗诱导膜电位去极化和 STN 神经元自发放电率的增加 [43,116,118]。D2 样多巴胺能受体的兴奋性作用是由 $Ca_v2.2$ (n 型) 钙通道电流的 $G_{j/o}\beta\gamma$ 亚基抑制介导的。这种抑制降低了 $Ca_v2.2$ 通道功能耦合与小电导 Ca^{2+} 依赖 K^+ (SK_{Ca}) 通道,促进膜去极化,增加 STN 神经元放电 [116](图 3A)。另一方面,D5R 的激活作用取决于 STN 神经元放电方式的不同 [119]。当 STN 神经元的膜电位处于超极化状态时,APs 爆发,D5R 激活增强 $Ca_v1.3$ 钙通道电流,延长爆发持续时间 [120](图 3A)。当 STN 神经元的膜电位去极化时,这些神经元以一种强直性的方式激发单个 APs,D5R 通过激活环核苷酸门控非阳离子通道增加其激发率 [121]。因此,有人提出,D2Rs 通过设置 STN 的去极化水平来控制活动模式 (强直性或突发性),而 D5Rs 则加强每一种放电模式 [118]。

4.2 DA 耗尽啮齿动物 STN 自主起搏的改变

人们普遍认为, PD 的 STN 过度活跃, 并且 STN 神经元的活动是由节律性和同步的 APs 爆发组成的 [122]。这种病理活动可能有几个起源, 例如 STN 中的 DA 丢失, 导致 STN 神经元的兴奋性改变或 BG 网络的改变。体外研究表明, 在 DD 啮齿动物中, STN 神经元的兴奋性被强烈下调 [123,124], 但其潜在机制尚不清楚, 直到最近的研究证实, 在 PD 的神经毒性和遗传小鼠模型中, STN 神经元自主起搏功能缺失 [125]。这种兴奋性的丧失似乎有一个网络来源, 因为它是由 iSPNs 对 GP 神经元的驱动增加触发的, 导致 STN 神经元解除抑制和 NMDAR 过度激活, 最终增加 K_{ATP} 通道 [125]。确实, 有报道称 DD [126] 后这些通道的表达增加, 从而产生足够的膜电位 hyper 极化以沉默 STN 神经元 [125]。另一项研究表明, DD 改变了 STN 中 HCN2 通道的表达谱, 也有助于实验性 PD 中 BG 的病理活动 [127]。

4.3 实验性帕金森病模型中苍白球-丘脑底传递的增强

GP 为 STN 提供 GABA 的主要来源。单个 GP 轴突形成稀疏的突触钮扣簇, 分布在 STN 的不同功能区域 [128]。平均而言, GP 轴突在体和 STN 神经元的近端树突上至少有 6 个突触接触。因此, 每个 GP 神经元都提供了强大的体细胞抑制, 这是非常有效的重置 STN 神经元的自主活动 [128]。GP 神经元以高速率激发 APs [70,129], 这种活性升高以活动依赖的方式影响以 STD 为特征的 GP-STN 输入的有效性 [130,131]。GP-STN 输入受到突触前 D2/3Rs 的调节, 降低了 GABA 的释放概率, 从而降低了这种连接的强度。有趣的是, DA 将 GP-STN 突触从低通滤波器转换为带通滤波器 [131], 有利于信息传输 [132]。在 DD 条件下, GP-STN 的 GABA 能传递由于 GP-STN 突触的结构修饰而大大增强, 每个 bouton 形成更多的活性区域 [133](图 3B)。最近, Chu 和他的同事 [134] 揭示了 GABA 能突触增殖的机制。在这项研究中, 他们发现 GABA 能长期增强 (LTP) 涉及到过度激活 NMDA 受体, 从而触发 STN 神经元的一氧化氮生成和释放, 激活突触前蛋白激酶 G (PKG), 增加 GABA 释放的概率, 2) 细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 激活 CaMKII α 途径, 增加 GABA 能 GP-STN 突触后侧的 GABA 受体插入 [134](图 3B)。

4.4 帕金森病实验模型中皮质-下丘脑通路的缺失

皮质-下丘脑 (Cx-STN) 投影在解剖学上有很好的描述。Cx-STN 突触主要分布在 STN 神经元树突远端 [135,136]。最近对 Cx-STN 谷氨酸突触的功能特性进行了描述。在 STN 神经元静息电位周围, Cx-STN 突触后兴奋性电流 (EPSC) 主要由 AMPAR 介导的电流组成, 其中含有少量 NMDA 成分 [134,137]。有趣的是, 有研究表明, Cx-STN 输入的强度受 DA 的控制, 更具体地说, 受突触后 D5Rs 的控制, 该 D5Rs 通过 pka 依赖的细胞内途径抑制 AMPAR 介导的 EPSC [137]。另一项研究也表明, 突触前 D2Rs 通过减少谷氨酸释放来调节 AMPA 电流 [138]。综上所述, 这些数据表明 Cx-STN 突触传递受 DA 的调节, 因此, 该通路可能在 PD 中被改变。确实, 已有研究表明, 在 DD 啮齿动物中, Cx-STN 神经支配减弱 [139-141], 但 Cx-STN 谷氨酸输入缺失的机制仍有待确定。有人提出 M1 运动皮层深部脑刺激 (DBS) 对运动症状的缓解 [142,143] 依赖于剩余 Cx-STN 传入输入的 Cx-STN 功能连接的恢复 [141]。

5 黑质网状部 (SNr)

5.1 黑质网状部的神经元多样性

与 EPN 一起, SNr 是基底神经节的输出核之一。与其他 BG 细胞核一样, SNr 被认为是一个均匀的细胞核, 细胞差异更多地基于地形神经支配模式, 而不是神经元多样性。虽然众所周知, SNr 的主要靶点是丘脑 [144], 但基于轴突投射靶点, 已经识别出多达四种神经元类型。I 型细胞特异地投射到丘脑, II 型神经元靶向丘脑、上丘和桥脚被盖核, III 型细胞投射到导水管周围灰质和丘脑, IV 型神经元投射到中脑深部核和上丘 [145,146]。除了这种长轴突树枝化, SNr 神经元也是高度平行化的 [145,147], 即使在强激活的情况下, 大多数神经元也能接收到强大的抑制性突触输入 [148,149]。

在 SNr 中, GABA 能投射神经元是最大的细胞群, 但在核尾状区也存在离散的多巴胺能神经元簇 [150]。大多数 GABA 能神经元在 SNr 中表达 PV [151,152], 少数细胞亚群表达 calretinin [153,154]、一氧化氮合酶或乙酰胆碱转移酶 [150,155]。这些细胞在它们的神经化学成分和它们的地形和形态特征。因此, 在喙侧 SNr 中, GABA 能细胞较大, 并含有 PV 和一氧化氮合酶。在尾部位置, 大多数小细胞只表达 PV, 而在喙内侧部分, 它们主要是小细胞, 含有钙视黄素、一氧化氮合酶或 PV [150]。在受体表达方面, 绝大多数 pv 阳性神经元还显示 GABAA 受体 1 亚基和 GABAB 受体异构体亚基中至少一个 (GABABR2) [156,157]。此外, PV 和 calbindin 共定位的细胞也表达嘌呤能受体 P2 [158]。

神经化学分析清楚地区分了三种不同类型的细胞含量, 但 GABA 能细胞的电生理特征及其与神经化学谱的相关性尚未完全发展。pv 阳性细胞与高放电频率有关 [159], 但这一特征似乎不是细胞特异性的。的确, 含钙视网膜素的细胞与 pv 阳性细胞具有相似的投射靶点、局部分枝、形态和电生理特征 [160]。最近的研究描述了 SNr 中 GABA 能细胞的四种亚型, 它们的电生理特征复杂, 并根据动物的姿态和运动而变化 [161,162]。

5.2 SNr 神经元起搏的离子电导

和其他 esn 一样, SNr 神经元是自主活动的。这种有规律的脉冲传递一种有效的强直抑制驱动力到运动丘脑核 [163-165]。SNr 神经元中重复性 AP 的产生主要由阈下缓慢失活的 NaV 通道支持, 而 SK 通道对于维持这些神经元自主起搏的精确度至关重要 [18]。HCN 也存在于 SNr 细胞中, 但在与起搏活动相关的电位范围内不被激活。研究还表明, 漏导对去极化电位下 SNr 神经元的维持至关重要 [166,167]。一项分子和电生理学研究表明, 瞬时受体电位通道家族 (TRPC3) 通道在 SNr 神经元中表达, 并参与其去极化静息电位 [167]。然而, 另一项研究表明, 这些通道基因缺失后, SNr 神经元的自发放电不受影响 [166], 质疑这些通道参与 SNr 神经元的起搏。这种差异可以解释为缺乏一种非特异性阳离子通道的特异性阻滞剂, Zhou 和他的同事使用这种阻滞剂来显示 TRPC3 通道参与了 SNr 神经元的去极化电位。此外, 最近的一项研究发现, SNr 神经元表达钠泄漏通道 NALCN, 而 NALCN 的基因缺失会损害这些神经元的自发放电 [168]。由于 NALCN 的活性强烈依赖于糖酵解, 这种代谢途径的改变可显著损害 SNr 神经元的自主起搏 [166-168], 并导致该核的病理活动。与其他 ESN 一样, Kv3 通道对于 SNr 神经元高频激发 AP 是必不可少的, 因为它们 AP 去极化后提供了膜电位的快速复极 [169]。下面的综述 [170] 对控制神经元兴奋性的离子机制进行了广泛的描述。

5.3 多巴胺对 SNr 神经元固有兴奋性的调节

多巴胺能对 SNr 的调节是通过 SNc 神经元树突的 DA 非常规释放来实现的 (回顾, 见 [171]), 这构成了超短的多巴胺能通路。原位杂交和免疫组化研究表明, 多种 dar 在 SNr 中表达。最强烈的标记是 D1R, 特别

是在黑纹末梢。D4Rs 和 D5Rs 存在于 SNr 中,但主要存在于核周 [172-176],D1/D5Rs 存在于 SNr 神经元和星形胶质细胞中 [177]。D1 样激动剂刺激 SNr 神经元,这种调节是由 pka 依赖性的 TRPC3 通道增强介导的,TRPC3 通道使 SNr 神经元去极化 [178]。有趣的是,通过人工提高环境 DA 水平来模拟这种昆虫,这支持了其生理和功能的相关性 [178]。此外,急性阻断 d1 样和 D2 样受体可诱导 SNr 神经元超极化,并使 [47] 从强直性正常放电转变为不规则或突发放电。这种药理学操作类似于麻醉 [179-182] 和清醒 [183] DD 啮齿动物体内记录的 SNr 神经元活动。在体外尚不清楚 DD 下 SNr 变化的细胞机制。DA 缺失直接影响 SNr 神经元的固有电导,这将是一个值得深入研究的问题。

5.4 帕金森病实验模型 SNr 神经元 GABA 能和谷氨酸传递的改变

解剖学研究表明,单个 SNr 神经元从 dSPN、GP 和 STN 接收汇聚的信号(文献综述 [184]),支持 BG 输出核的强大整合功能。与 GP 一样,苍白质和纹状体 GABA 能输入分别与 SNr 神经元的体细胞/近端树突和远端树突形成对称突触 [185-187]。除了它们的亚细胞位置,这两个 GABA 能突触也有不同的特性。纹状体-黑质 (STR-SNr) IPSCs 表现为 STF,而苍白体-黑质 (GP-SNr) 突触表现为 STD [188]。这两个突触在 DAR 的突触前控制方面也不同。D4R 激活会降低 GP-SNr 突触传递 [189,190],而 STR-SNr GABA 释放会被 d1r 激活 [189,191-193]。由于 DA 对 STR-SNr 和 GP-SNr 突触的作用相反,因此 DA 在 SNr 神经元接受的体细胞和树突状抑制输入之间保持一定的平衡,其具体功能尚不清楚。DD 对 GP-SNr 突触传递的影响尚不清楚,但已经对 STR-SNr 突触进行了研究 [194]。在他们的研究中,作者报道 DD 导致 STR-SNr IPSC 振幅的强烈增加,并表明 GABAB 受体功能失调性和突触前 GABA 释放概率减少的丢失是这种传播增强的原因 [194]。

STN 是 SNr 的兴奋性输入的主要提供者,并且 STN-SNr 突触的特性已经被很好地描述了。电刺激 STN 轴突触发单突触 EPSCs [195,196],而同样类型的刺激在 STN 本身传递产生复杂的 EPSCs [197,198],这些复杂的 EPSCs 被认为是通过激活 STN 局部轴突侧支而产生的 [197,199]。STN-SNr 突触末端均存在 D1Rs 和 D2Rs, D1Rs 激活增强, D2Rs 激活降低 STN-SNr EPSC 振幅 [196]。另一方面,复杂的 EPSCs 被证明可以促进 SNr 神经元的突发放电 [197,200],但它通过激活 D2 样受体而减少 [200]。在 STN-SNr 中,只有长期抑郁 (LTD) 被报道。LTD 的诱导需要突触后 D1R 的激活,并通过 NMDR 依赖的 AMPARs 内吞表达,使 EPSC 振幅降低近 50% [195]。与皮质-纹状体突触相比,这一机制代表了该突触的一个特殊特征 [201],但与 STR 一样,DD 完全消除了 STN-SNr LTD [195],支持了 STN-SNr 突触突触传递增加有助于 SNr 神经元的病理活动的假设。突触后密度的 da-谷氨酸相互作用障碍被认为是主要精神疾病的关键决定因素 [202,203],并可能被强调为 STN-SNr 突触的潜在分子靶点,以恢复正常水平的 SNr 神经元活动。

总的来说,有令人信服的证据表明,STR-SNr 和 STN-SNr 突触传递强度均受 DA 调控,并在实验 PD 中呈病理增强。

6 脚内核 (EPN)

6.1 EPN 的解剖组织和细胞多样性

除了 SNr 外,EPN 是 BG 的另一个输出核。早期解剖学研究表明,EPN 在吻侧和尾侧有细分,前者在生长抑素阳性 (SOM+) 神经元中富集,后者由 pv 表达神经元组成 [151,204,205]。最近,第三个神经元群体, SOM 和 PV 均为阴性 [206]。这三个种群的比例分别为 28% (PV+/SOM-)、46% (PV-/SOM+) 和 25% (PV-/SOM-)。另外的分子谱分析证实了这三种神经元亚型的存在,并明确了它们的分子特征 [207]。也有研究

表明, EPN 以富 PV 核和贫 PV 壳的方式组织 [206]。逆行示踪研究表明 SOM+ EPN 神经元投射到外侧缰 (Lhb)[208,209], 而 PV+ EPN 神经元支配运动丘脑 [151,208]。此外, Lhb-和丘脑-投射 EPN 神经元由苍白球和纹状体神经元亚类直接支配 [207,208]。EPN 丘脑神经元受 PV+ GP 神经元和基质 SPN 支配, EPN-Lhb 神经元接受 PV-GP 神经元和质粒 SPN 的输入, 提示这两种 EPN 细胞类型属于不同功能网络的一部分。事实上, 已经有人提出丘脑-投射 EPN 神经元控制运动程序选择, 而 Lhb-投射 EPN 神经元参与运动结果的评价 [208]。

6.2 EPN 神经元的自主起搏

无论是麻醉还是清醒的啮齿动物, EPN 神经元在体内都能高速放电 [210]。像其他 ESN 一样, 这种高放电可能依赖于 EPN 神经元的内在特性。确实, EPN 神经元在体外是自发活跃的 [211], 但这些神经元中负责自主起搏器的通道的特性尚不清楚, 也从未研究过 DA 对其兴奋性的调节。根据它们的放电模式和体外特性, 我们描述了两种 EPN 神经元 [211,212]。I 型 EPN 神经元自发活跃, 膜超极化时产生凹陷, 超极化电流注射结束时产生反弹爆发, 分别表达 HCN 和 $C_{a_v}3$ 型钙通道。II 型 EPN 神经元不是自主活动的。它们有较低的 HCN 通道表达和钾 A-型电流, 在电流超极化脉冲的末端产生一个缓慢的去极化斜坡 [211]。有趣的是, 大多数 I 型 EPN 神经元, 而不是 II 型 EPN 神经元在纹状体的电刺激下表现出 GABA 能的 IPSCs[212], 这表明这两种细胞类型存在差异神经支配。需要进行分子和电生理相关研究, 以确定 Lhb-投射和丘脑-投射 EPN 神经元是否具有特定的电生理特征。据我们所知, DA 对 EPN 神经元兴奋性的调节作用以及 DD 对 EPN 神经元兴奋性的直接影响尚未被研究。

6.3 多巴胺对 EPN 中 GABA 能和谷氨酸传递的调节

与 SNr 一样, EPN 也接受来自纹状体直接通路、GP 和 STN 的汇聚输入 [185,213]。苍白球-脚内核 (GP-EPN) 和纹状体-脚内核 (STR-EPN) 突触表现出与 STR-SNr 和 GP-SNr 突触相同的特性, 即 STF 和 STD[214]。

在 EPN 中已经发现了所有 DAR 亚型 [215,216]。它们的突触前分布似乎与 SNr 非常相似:GP-EPN 终端存在 D2 样受体, 而 STR-EPN 突触存在 D1Rs[215,216]。DA 对这两个通路的调节似乎也遵循 SNr 中描述的原则, D2 样受体抑制 GP-EPN 的传输, 而 STR-EPN 的输入则被 D1Rs 增强 [215,217]。DD 对这些突触的影响尚未得到验证, 但可以推测 DD 会促进 GP-EPN 突触, 抑制 STR-EPN 突触, 从而导致 EPN 中直接和间接途径 GABA 能输入的不平衡。

STN 向 EPN 发送谷氨酸投射物 [218]。STN-EPN 突触显示 spike-timing dependent LTD[219], 这与 SNr 一样, 可以被视为调节 STN 对 BG 输出影响的一种适应性机制。

7 帕金森病期间基底神经节神经动力学异常的细胞和突触功能障碍的后果

一个有待解决的关键方面是确定 DA 丢失后发生的不同分子/突触改变与网络水平记录的病理 BG 活动之间的联系。这种知识的缺乏提出了一些重要的问题, 需要对这些问题进行评估, 以便更好地理解在 DD 状态下 BG 活动是如何变得功能失调的。尤其重要的是, 确定突触修饰是 PD 神经元网络功能障碍的原因, 还是相反的原因。此外, 能够确定突触与网络改变对帕金森运动症状的各自贡献, 可能有助于设计新的治疗策略, 更精确地针对帕金森病的病理生理过程。这些都不是微不足道的问题, 特别是考虑到这些变化是否真的是

病原性的, 代偿性的, 或其他 (尚未定义) 神经元变化的副产物的判断分歧。该领域面临的另一个挑战是, PD 运动障碍背后的网络异常仍然是一个谜。事实上, 虽然传统的 BG 电路对病理生理组织的看法有突出贡献的燃烧速度变化来解释运动能力损伤出现在 PD [220], 其他神经元的活动, 如放电模式的变化 (182,221-224), 或增加神经元同步 (77,78,225,226), 也与帕金森病有关 [227-229]。目前尚不清楚这些变化是否构成 PD 的病理生理学基础, 但它们的存在与 PD 运动迟缓和强直评分呈正相关 [230], 可用于区分 PD 状态 [231]。在这里, 我们将简要回顾 DD 后发生的主要神经网络变化, 支持或反对它们对 PD 病理生理学贡献的论点, 以及这些网络变化可能是如何被这篇综述中描述的突触改变所影响的。

首先, 考虑到放电率的改变, 有研究表明, DA 的缺失导致纹状体投射神经元活动失衡, 导致 iSPN 多活动和 dSPN 低活动 [73,232,234]。iSPN 活性的增加诱导了沿间接途径的级联放电率变化: GP 神经元的活性明显降低 [14,71,235,236], STN 神经元的活性增加 [221,237]。这些改变导致 BG 输出核 SNr/EPN 的增加 [224,238], 转化为丘脑-皮层运动回路的过度抑制 [239]。一些研究使用细胞类型特异性光遗传学 [9,240,241] 或药物遗传学 [134,242] 操作来重现 PD 中的放电率变化, 这是支持放电率变化的致病因素的最令人信服的证据。特别地, iSPNs 的特异性兴奋诱导了模仿 PD 运动状态的运动减少 [9,134,242], 而 dSPNs 的激活则减少了 PD 模型小鼠的运动缺陷并诱发了运动 [9]。此外, iSPN 光刺激中 SNr 输出活性的增加与运动抑制之间建立了直接联系 [240], 从而支持了 BG 输出对运动控制产生抑制影响的观点 [146]。纹状体神经元的放电率在 DA 缺失后改变的时间尚不清楚, 但可能是很快的。的确, 在 6-OHDA 注射 75 分钟后, iSPNs 中 c-fos 信使 RNA 的表达增加了。c-fos 是一种神经元反应标志物, 常被用作神经元活性的相关指标 [243]。这个时机与 DA 损失平行 [244]。因此, 我们有理由认为, 间接通路上的放电率改变发生在突触重组之前 (在 DA 丢失后, 突触重组可能以更长的时间尺度出现)。这种假设支持这样一种观点, 即 DD 状态下观察到的一些突触变化可能本质上是纠正性的, 弥补了间接通路中建立的异常放电率活动。有鉴于此, iSPNs 中谷氨酸突触的选择性缺失 [245], 纹状体快速突触中间神经元与 iSPNs 连接的增加 [246] 和 GP 与 STN 神经元连接的数量 [133] 和强度的增加 [133,134] 可能代表间接通路的整体内稳态变化, 旨在平衡 iSPNs 活性的增加。同样, 在啮齿动物和猴子 PD 模型中, 皮质-STN 兴奋性输入的强突触抑制 [139,140] 也可能是限制 STN 过动的适应性变化, 并在终末期, BG 输出对丘脑-皮层和脑干回路产生负面影响。如果运动皮层 DBS 通过破坏病理活动和促进皮质 [247] 信息传递而不是简单地起作用, 那么运动皮层 DBS 通过恢复 Cx-STN 通路的功能 (见 4.4 节) 与适应性减少该通路以对抗 STN 过动之间的明显差异就可以解释了增加 Cx-STN 突触传递。然而, 尽管所有的实验证据都认为 BG 的整体放电率改变在实验性帕金森病中有重要贡献, 但仍不清楚它们是否代表帕金森病的唯一致病原因 [248,250]。此外, 许多实验结果直接挑战了速率模型的预测。例如, 虽然 MPTP 治疗的猴子的记录清楚地证实了 STN 放电过度活动 [221,235], 但由速率模型描述的纹状体放电活动的变化却更加矛盾。事实上, 虽然一项研究描述了纹状体神经元放电的显著增加 [251], 但另一项研究则报道没有变化 [235]。此外, DD 小鼠的记录显示, STN 神经元的自主特性降低, 当 STN 化学激发恢复时, 可以改善 DD 小鼠的运动功能障碍 [125]。鉴于 PD 的运动恢复通常是通过抑制 [252] 或减少 [238] STN 神经元放电获得的, 这些结果完全出乎意料, 与速率模型预测的 STN 活性增加时的运动抑制效果相反。另一个挑战速率模型的实验证据是 DD 小鼠的 SNr 放电输出是低活性而不是多活性 [183]。综上所述, 在不同的帕金森病动物模型 (大鼠、小鼠、猴子) 中, BG 回路各节点的放电率变化方向可能并不一致, 因此, 其他神经元的变化可能更可靠地导致帕金森病的运动功能障碍。

β 频段 (12-35Hz) 同步振荡活动的异常表达一直是帕金森病患者中最显著的神经元变化之一, 并与帕金森病的运动障碍/运动迟缓综合征有关 [253,254]。因此, β 振荡表达水平与运动缺陷之间的相关性已在 PD 的 α -药物状态下描述 [255] (但参见 [256])。此外, 通过 β 频率的外部刺激施加异常 β 同步会减慢健康受试者

[257] 和帕金森病受试者 [258] 的运动速度, 这表明存在致病作用 (尽管这种刺激方案可能改变了神经元放电水平, 但这在运动摄动中并未得到解释)。产生这种异常 β 同步的神经回路是什么? 理论上, 任何具有延迟负反馈特性的网络都可以产生振荡活动 [259], 并且由于 BG 的组织主要由并联反馈回路组成, 因此许多 BG 电路可能产生 β 振荡 [260-262]。最初有人提出异常的 BG 同步是 GP-STN 网络的一个突发特性 [263], 但这项工作是在器官型培养中进行的, 到目前为止, 没有在体内证据表明 GP-STN 网络能够在没有皮层的情况下维持同步的节律活动 [222,264]。其他提出的 β 振荡电路发生器有皮层 [265]、纹状体 [266]、STR-GP 网络 [267] 和超直接环路 [268]。一个有影响的假设表明, β 振荡在生理水平上在皮层产生, 通过超直接通路在 BG 电路中传播, 在那里它们被相互连接的 GP-STN 微电路异常放大 [265,269,270]。确实有充分的理由表明 GP-STN 网络参与体内和体外振荡活动的维持和传播 [13,14,71,271,272]。尽管如此, 这些介电电路元件的特殊贡献从未用可逆的和更高时间分辨率的光遗传学工具进行过测试。要考虑的一个方面是在 DA 丢失之后产生异常 β 同步的定时, 因为它揭示了关于其贡献和与发射速率或突触修饰的相互作用的重要特征。有趣的是, 在 PD 大鼠模型中, β 振荡在损伤后 4 天以上才被检测到, 10 天后达到表达的平台。这种缓慢的发电时间尺度与 DA 传输丢失或阻塞后数小时内出现的快速运动缺陷形成对比 [237,273,274]。同样, 在出现 BG 同步振荡活动之前, 猴子和大鼠在慢性 MPTP 或 6-OHDA 治疗后出现帕金森病相关的运动症状 [250,275]。综上所述, 这表明 β -同步振荡可能是通过长期的适应性变化产生的, 这种变化比放电频率的变化慢, 但可能与突触改变的时间平行。这可能突出了这两种活动之间的关系, 但目前尚不清楚其中一种活动是否是另一种活动的结果。类似地, 放电频率的改变和神经元同步性的改变之间的联系也从未被研究过。我们在这里提出的假设, 即帕金森病的 GP 放电率改变触发了有利于 GP 神经元同步化的不适应修饰。事实上, 在正常动物中, GP 神经元的放电主要受其自主起搏器特性的控制, 由于通道密度的变化, 这些特性在神经元间是互穿的 [53,79]。GP 神经元固有特性和轴突侧支相互抑制引起的主动去相关机制在正常情况下阻止了神经元的同步 [226,276]。这说明正常情况下 GP 内 GABA 能的控制主要由 GP 神经元完成。相反, PD 中 DA 的丢失导致 iSPN 放电的增加, 使 GP-GABAergic 控制从内源性 (即 GP) 向外源性 (即 STR) 转换。GABA 传递的这种变化无疑是 GP 神经元在分子和突触水平上产生不适应变化的根源, 这种不适应变化有利于 GP 神经元同步振荡活动的产生。由于 GP 神经元具有关键的二分法结构, 可分为原型神经元和长石球神经元 [14], 因此这种异常的振荡活动可传播到整个 BG 电路。在这个方案中, 异常的网络同步是由细胞和突触水平的不适应变化引起的, 是间接通路中放电频率扰动的结果。值得一提的是, 在 PD 动物模型中, 如 6-OHDA 损伤的大鼠 [237,247,277-279] 和 MPTP 治疗的猴子 [235,280] 中检测到了这种异常 β 同步, 但在 6-OHDA 或-突触核蛋白小鼠 [183,281] 中没有检测到这种异常 β 同步, 这就提出了它们对 PD 病理生理学的贡献的问题。事实上, 未来的研究将必须精确地定义间期神经元活动的特定行为贡献, 以及它们如何影响帕金森病的运动症状。

STN 或 GPi DBS 对于缓解 PD 运动症状具有很高的疗效, 广泛认为 DBS 通过破坏运动皮层/BG 回路的病理振荡活动来达到治疗作用 [282,283]。考虑到 BG 复杂的解剖连通性和可能伴随的 STN-DBS 局部和远处病变 [247,284-286], 高频刺激破坏病理活动并恢复运动功能的机制仍存在高度争议。由于已知轴突对电刺激比胞体更敏感 [287], 而且在 PD 模型中, 整个 ESN 突触在病理上增强, 因此可以推测 STN-DBS 对突触传递和神经递质释放的影响更大, 而不是对神经元兴奋性的影响。这使得他们能够重新建立 BG 内部的信息传输和电机程序的执行。除了已经完成的工作 [142], 基于光生学的 DBS 协议的未来发展必将有助于更好地理解 STN-DBS 在网络中的位置, 以及通过何种精确机制 (s) 恢复 PD 的运动功能。

8 结束语

在这篇文献综述中，我们强调了 BG 的每一个回声状态系统都接受一个功能性 DA 神经支配，该神经支配既控制突触后兴奋性，也控制其传导突触输入的力度。在帕金森病中，除了纹状体中所描述的改变外，由 SNc 神经元缺失引起的纹状体外多巴胺降低一定参与了 BG 网络的病理生理活动。根据过去几十年积累的所有证据，我们认为 DA 的丢失导致了 ESN 神经元固有兴奋性和 ESN 突触之间的失衡，有利于后者。在所有回声状态网络中，自主起搏降低，而突触传递增强，导致回声状态网络从本质驱动的振荡活动切换到突触驱动的活动模式，这促进了 PD 中 BG 网络的超同步振荡活动 (图 4B)。

9 Others

Funding: This research was funded by the French Agence Nationale de la Recherche (grants 08-JCJC-0087, 2014-CE13-0024-01 and 2015-CE37-0006), the Eurorégion Aquitaine-Euskadi (Neurosciences grant number 9), the University of the Basque Country (LD joint doctoral grant), the Association France Parkinson (SNR-PARK grant), the Spanish Government (SAF2016-77758-R [AEI/FEDER, UE]), and the LABEX BRAIN ANR-10-LABX-43 grant (MC post-doctoral grant). The University of Bordeaux and the Centre National de la Recherche Scientifique provided infrastructure support.

Acknowledgments: We are also grateful to Patricia Gongal for language assistance on the manuscript. The present review is based on a systematic review of the literature using Pubmed and BioRxiv. Our objective was to cite the latest research articles available in the literature as well as citing some older and pioneer experimental work when discussing key concept in the fields. When discussing specific points that have already been covered by review article(s), we have attempted to cite the most relevant and informative reviews.

Conflicts of Interest: The authors declare no competing financial interests.

10 References[参考文献]

1. Graybiel, A.M. The basal ganglia: Learning new tricks and loving it. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005, 15, 638-644.
2. Packard, M.G.; Knowlton, B.J. Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002, 25, 563-593.
3. Surmeier, D.J.; Graves, S.M.; Shen, W. Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014, 29, 109-117.
4. Zhai, S.; Shen, W.; Graves, S.M.; Surmeier, D.J. Dopaminergic modulation of striatal function and Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2019, 126, 411-422.
5. Smith, Y.; Kiehl, J.Z. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 2000, 23, S28-S33.
6. Tepper, J.M.; Bolam, J.P. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004, 14, 685-692.

7. Tepper, J.M.; Koós, T.; Ibanez-Sandoval, O.; TecuAPetla, F.; Faust, T.W.; Assous, M. Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons: Update 2018. *Front. Neuroanat.* 2018, 12, 91.
8. Albin, R.L.; Young, A.B.; Penney, J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989, 12, 366 375.
9. Kravitz, A.V.; Freeze, B.S.; Parker, P.R.L.; Kay, K.; Thwin, M.T.; Deisseroth, K.; Kreitzer, A.C. Regulation of parkinsonian motor behaviors by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010, 466, 622 626.
10. Cui, G.; Jun, S.B.; Jin, X.; Pham, M.D.; Vogel, S.S.; Lovinger, D.M.; Costa, R.M. Concurrent Activation of Striatal Direct and Indirect Pathways During Action Initiation. *Nature* 2013, 494, 238 242.
11. Mink, J.W. The Basal Ganglia and involuntary movements: Impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch. Neurol.* 2003, 60, 1365 1368.
12. Nambu, A.; Tokuno, H.; Hamada, I.; Kita, H.; Imanishi, M.; Akazawa, T.; Ikeuchi, Y.; Hasegawa, N. Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *J. Neurophysiol.* 2000, 84, 289 300.
13. Bevan, M. Move to the rhythm: Oscillations in the subthalamic nucleus external globus pallidus network. *Trends Neurosci.* 2002, 25, 525 531.
14. Mallet, N.; Micklem, B.R.; Henny, P.; Brown, M.T.; Williams, C.; Bolam, J.P.; Nakamura, K.C.; Magill, P.J. Dichotomous Organization of the External Globus Pallidus. *Neuron* 2012, 74, 1075 1086.
15. Mallet, N.; Schmidt, R.; Leventhal, D.; Chen, F.; Amer, N.; Boraud, T.; Berke, J.D. Arky pallidal cells send a Stop signal to Striatum. *Neuron* 2016, 89, 308 316.
16. Cazorla, M.; De Carvalho, F.D.; Chohan, M.O.; Shegda, M.; Chuhma, N.; Rayport, S.; Ahmari, S.E.; Moore, H.; Kellendonk, C. Dopamine D2 Receptors Regulate the Anatomical and Functional Balance of Basal Ganglia Circuitry. *Neuron* 2014, 81, 153 164.
17. Kawaguchi, Y.; Wilson, C.; Emson, P. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *J. Neurosci.* 1990, 10, 3421 3438.
18. Atherton, J.F.; Bevan, M.D. Ionic Mechanisms Underlying Autonomous Action Potential Generation in the Somata and Dendrites of GABAergic Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons In Vitro. *J. Neurosci.* 2005, 25, 8272 8281.
19. Beurrier, C.; Bioulac, B.; Hammond, C. Slowly Inactivating Sodium Current (I_{NAP}) Underlies Single-Spike Activity in Rat Subthalamic Neurons. *J. Neurophysiol.* 2000, 83, 1951 1957.
20. Bevan, M.D.; Wilson, C.J. Mechanisms Underlying Spontaneous Oscillation and Rhythmic Firing in Rat Subthalamic Neurons. *J. Neurosci.* 1999, 19, 7617 7628.
21. Chan, C.S.; Shigemoto, R.; Mercer, J.N.; Surmeier, D.J. HCN2 and HCN1 Channels Govern the Regularity of Autonomous Pacemaking and SynAPtic Resetting in Globus Pallidus Neurons. *J. Neurosci.* 2004, 24, 9921 9932.
22. Baranauskas, G.; Tkatch, T.; Nagata, K.; Yeh, J.Z.; Surmeier, D.J. Kv3.4 subunits enhance the repolarizing efficiency of Kv3.1 channels in fast-spiking neurons. *Nat. Neurosci.* 2003, 6, 258 266.
23. Wigmore, M.A.; Lacey, M.G. A Kv3-like persistent, outwardly rectifying, Cs⁺-permeable, K⁺ current in rat subthalamic nucleus neurones. *J. Physiol.* 2000, 527, 493 506.

24. Nisenbaum, E.; Wilson, C. Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurosci.* 1995, 15, 4449 4463.
25. Nisenbaum, E.S.; Xu, Z.C.; Wilson, C.J. Contribution of a slowly inactivating potassium current to the transition to firing of neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurophysiol.* 1994, 71, 1174 1189.
26. Pidoux, M.; Mahon, S.; Deniau, J.M.; Charpier, S. Integration and propagation of somatosensory responses in the corticostriatal pathway: An intracellular study in vivo. *J. Physiol.* 2011, 589, 263 281.
27. Plotkin, J.L.; Day, M.; Surmeier, D.J. SynAPTically driven state transitions in distal dendrites of striatal spiny neurons. *Nat. Neurosci.* 2011, 14, 881 888.
28. Reig, R.; Silberberg, G. Multisensory Integration in the Mouse Striatum. *Neuron* 2014, 83, 1200 1212.
29. Sippy, T.; LAPray, D.; Crochet, S.; Petersen, C.C. Cell-Type-Specific Sensorimotor Processing in Striatal Projection Neurons during Goal-Directed Behavior. *Neuron* 2015, 88, 298 305.
30. Surmeier, D.J.; Mercer, J.N.; Chan, C.S. Autonomous pacemakers in the basal ganglia: Who needs excitatory synAPses anyway? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005, 15, 312 318.
31. Bevan, M.D.; Magill, P.J.; Hallworth, N.E.; Bolam, J.P.; Wilson, C.J. Regulation of the Timing and Pattern of Action Potential Generation in Rat Subthalamic Neurons In Vitro by GABA-A IPSPs. *J. Neurophysiol.* 2002, 87, 1348 1362.
32. Farries, M.A.; Wilson, C.J. Phase response curves of subthalamic neurons measured with synAPTic input and current injection. *J. Neurophysiol.* 2012, 108, 1822 1837.
33. Wilson, C.J. Active Decorrelation in the Basal Ganglia. *Neuroscience* 2013, 250, 467 482.
34. Bevan, M.D.; Hallworth, N.E.; Baufreton, J. GABAergic control of the subthalamic nucleus. *Prog. Brain Res.* 2007, 160, 173 188.
35. Chan, C.S.; Surmeier, D.J.; Yung, W.-H. Striatal Information Signaling and Integration in Globus Pallidus: Timing Matters. *Neurosignals* 2005, 14, 281 289.
36. Bevan, M.D.; Wilson, C.J.; Bolam, J.P.; Magill, P.J. Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 2000, 83, 3169 3172.
37. Hallworth, N.E.; Bevan, M.D. Globus Pallidus Neurons Dynamically Regulate the Activity Pattern of Subthalamic Nucleus Neurons through the Frequency-Dependent Activation of PostsynAPTic GABAA and GABAB Receptors. *J. Neurosci.* 2005, 25, 6304 6315.
38. Kim, J.; Kita, H. Short-term plasticity shAPes activity pattern-dependent striato-pallidal synAPTic transmission. *J. Neurophysiol.* 2013, 109, 932 939.
39. Matsuda, W.; Furuta, T.; Nakamura, K.C.; Hioki, H.; Fujiyama, F.; Arai, R.; Kaneko, T. Single Nigrostriatal Dopaminergic Neurons Form Widely Spread and Highly Dense Axonal Arborizations in the Neostriatum. *J. Neurosci.* 2009, 29, 444 453.
40. Surmeier, D.J.; Carrillo-Reid, L.; Bargas, J. Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits and assemblies. *Neuroscience* 2011, 198, 3 18.
41. Surmeier, D.J.; Plotkin, J.; Shen, W. Dopamine and synAPTic plasticity in dorsal striatal circuits controlling action selection. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2009, 19, 621 628.

42. Cossette, M.; Levesque, M.; Parent, A. Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neurosci. Res.* 1999, 34, 51 54.
43. Cragg, S.J.; Baufreton, J.; Xue, Y.; Bolam, J.P.; Bevan, M.D. SynAPTic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 20, 1788 1802.
44. Debeir, T.; Ginestet, L.; François, C.; Laurens, S.; Martel, J.-C.; Chopin, P.; Marien, M.; Colpaert, F.; Raisman-Vozari, R. Eect of intrastriatal 6-OHDA lesion on dopaminergic innervation of the rat cortex and globus pallidus. *Exp. Neurol.* 2005, 193, 444 454.
45. Hassani, O.-K.; François, C.; Yelnik, J.; Féger, J. Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res.* 1997, 749, 88 94.
46. Rommelfanger, K.S.;Wichmann, T. Extrastriatal Dopaminergic Circuits of the Basal Ganglia. *Front. Neuroanat.* 2010, 4, 139.
47. Cáceres-Chávez, V.A.; Hernández-Martinez, R.; Pérez-Ortega, J.; Herrera-Valdez, M.A.; Aceves, J.J.; Galarraga, E.; Bargas, J. Acute dopamine receptor blockade in substantia nigra pars reticulata: A possible model for drug-induced Parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 2018, 120, 2922 2938.
48. Hassani, O.-K.; Féger, J. Eects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: An electrophysiological and c-Fos study. *Neuroscience* 1999, 92, 533 543.
49. Mamad, O.; Delaville, C.; Benjelloun, W.; Benazzouz, A. Dopaminergic Control of the Globus Pallidus through Activation of D2 Receptors and Its Impact on the Electrical Activity of Subthalamic Nucleus and Substantia Nigra Reticulata Neurons. *PLOS ONE* 2015, 10, e0119152.
50. Zhu, Y.-C.; Xue, Y.; Diao, H.-L.; Chen, H.; Liu, H.-Y.; Han, X.-H.; Chen, L. Direct modulation of firing activity by dopamine D2 like receptors in the globus pallidus of both normal and parkinsonian rats. *Sheng li xue bao [Acta Physiol. Sin.]* 2016, 68, 699 707.
51. Cooper, A.; Stanford, I. Calbindin D-28k positive projection neurones and calretinin positive interneurons of the rat globus pallidus. *Brain Res.* 2002, 929, 243 251.
52. Cooper, A.J.; Stanford, I.M. Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neurone in vitro. *J. Physiol.* 2000, 527, 291 304.
53. Günay, C.; Edgerton, J.R.; Jaeger, D. Channel Density Distributions Explain Spiking Variability in the Globus Pallidus: A Combined Physiology and Computer Simulation Database APproach. *J. Neurosci.* 2008, 28, 7476 7491.
54. Hoover, B.; Marshall, J. Further characterization of preproenkephalin mRNA-containing cells in the rodent globus pallidus. *Neuroscience* 2002, 111, 111 125. [CrossRef] 55. Hoover, B.R.; Marshall, J.F. Molecular, chemical, and anatomical characterization of globus pallidus dopamine D2 receptor mRNA-containing neurons. *SynAPse* 2004, 52, 100 113.
56. Kita, H.; Kitai, S. Intracellular study of rat globus pallidus neurons: Membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res.* 1991, 564, 296 305.
57. Bugaysen, J.; Bronfeld, M.; Tischler, H.; Bar-Gad, I.; Korngreen, A. Electrophysiological Characteristics of Globus Pallidus Neurons. *PLOS ONE* 2010, 5, e12001. [CrossRef] [PubMed] 58. Nóbrega-Pereira, S.; Gelman, D.; Bartolini, G.; Pla, R.; Pierani, A.;Marín, O. Origin and Molecular Specification of Globus

Pallidus Neurons. *J. Neurosci.* 2010, 30, 2824 2834.

59. Saunders, A.; Macosko, E.Z.; Wysoker, A.; Goldman, M.; Krienen, F.M.; De Rivera, H.; Bien, E.; Baum, M.; Bortolin, L.; Wang, S.; et al. Molecular Diversity and Specializations among the Cells of the Adult Mouse Brain. *Cell* 2018, 174, 1015 1030.

60. Assaf, F.; Schiller, Y. A chemogenetic Approach for treating experimental Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019, 34, 469 479.

61. Mastro, K.J.; Zitelli, K.T.; Willard, A.M.; Leblanc, K.H.; Kravitz, A.V.; Gittis, A.H. Cell-Specific Pallidal Intervention Induces Long-Lasting Motor Recovery in Dopamine Depleted Mice. *Nat. Neurosci.* 2017, 20, 815 823.

62. Tian, J.; Yan, Y.; Xi, W.; Zhou, R.; Lou, H.; Duan, S.; Chen, J.F.; Zhang, B. Optogenetic Stimulation of GABAergic Neurons in the Globus Pallidus Produces Hyperkinesia. *Front. Behav. Neurosci.* 2018, 12, 185.

63. Abdi, A.; Mallet, N.; Mohamed, F.Y.; Sharott, A.; Dodson, P.D.; Nakamura, K.C.; Suri, S.; Avery, S.V.; Larvin, J.T.; Garas, F.N.; et al. Prototypic and Arkypallidal Neurons in the Dopamine-Intact External Globus Pallidus. *J. Neurosci.* 2015, 35, 6667 6688.

64. Abrahao, K.P.; Lovinger, D.M. Classification of GABAergic neuron subtypes from the globus pallidus using wild-type and transgenic mice. *J. Physiol.* 2018, 596, 4219 4235.

65. Hernandez, V.M.; Hegeman, D.J.; Cui, Q.; Kever, D.A.; Fiske, M.P.; Glajch, K.E.; Pitt, J.E.; Huang, T.Y.; Justice, N.J.; Chan, C.S. Parvalbumin+ Neurons and Npas1+ Neurons Are Distinct Neuron Classes in the Mouse External Globus Pallidus. *J. Neurosci.* 2015, 35, 11830 11847.

66. Mastro, K.J.; Bouchard, R.S.; Holt, H.A.K.; Gittis, A.H. Transgenic Mouse Lines Subdivide External Segment of the Globus Pallidus (GPe) Neurons and Reveal Distinct GPe Output Pathways. *J. Neurosci.* 2014, 34, 2087 2099.

67. Hegeman, D.J.; Hong, E.S.; Hernández, V.M.; Chan, C.S. The External Globus Pallidus: Progress and Perspectives. *Eur. J. Neurosci.* 2016, 43, 1239 1265.

68. Fujiyama, F.; Nakano, T.; Matsuda, W.; Furuta, T.; Udagawa, J.; Kaneko, T. A single-neuron tracing study of arkypallidal and prototypic neurons in healthy rats. *Brain Struct. Funct.* 2016, 221, 4733 4740.

69. Saunders, A.; Huang, K.W.; Sabatini, B.L. Globus Pallidus Externus Neurons Expressing parvalbumin Interconnect the Subthalamic Nucleus and Striatal Interneurons. *PLOS ONE* 2016, 11, e0149798.

70. Dodson, P.D.; Larvin, J.T.; Duell, J.M.; Garas, F.N.; Doig, N.M.; Kessar, N.; Duguid, I.C.; Bogacz, R.; Butt, S.J.; Magill, P.J. Distinct Developmental Origins Manifest in the Specialized Encoding of Movement by Adult Neurons of the External Globus Pallidus. *Neuron* 2015, 86, 501 513.

71. Mallet, N.; Pogosyan, A.; Márton, L.F.; Bolam, J.P.; Brown, P.; Magill, P.J. Parkinsonian Beta Oscillations in the External Globus Pallidus and Their Relationship with Subthalamic Nucleus Activity. *J. Neurosci.* 2008, 28, 14245 14258.

72. Kita, H.; Kita, T. Role of Striatum in the Pause and Burst Generation in the Globus Pallidus of 6-OHDA-Treated Rats. *Front. Syst. Neurosci.* 2011, 5, 42. [CrossRef] [PubMed]

73. Sharott, A.; Vinciati, F.; Nakamura, K.C.; Magill, P.J. A Population of Indirect Pathway Striatal

Projection Neurons Is Selectively Entrained to Parkinsonian Beta Oscillations. *J. Neurosci.* 2017, 37, 9977-9998.

74. Zold, C.L.; Ballion, B.; Riquelme, L.A.; Gonon, F.; Murer, M.G. Nigrostriatal lesion induces D2-modulated phase-locked activity in the basal ganglia of rats. *Eur. J. Neurosci.* 2007, 25, 2131-2144.

75. Yuan, X.S.; Wang, L.; Dong, H.; Qu, W.M.; Yang, S.R.; Cherasse, Y.; Lazarus, M.; Schimann, S.N.; d Exaerde, A.K.; Li, R.X.; et al. Striatal adenosine A2A receptor neurons control active-period sleep via parvalbumin neurons in external globus pallidus. *ELife* 2017, 6, e29055.

76. Fillion, M.; Tremblay, L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 1991, 547, 140-144.

77. Raz, A.; Frechter-Mazar, V.; Feingold, A.; Abeles, M.; Vaadia, E.; Bergman, H. Activity of Pallidal and Striatal Tonicly Active Neurons Is Correlated in MPTP-Treated Monkeys But Not in Normal Monkeys. *J. Neurosci.* 2001, 21, RC128.

78. Raz, A.; Vaadia, E.; Bergman, H. Firing Patterns and Correlations of Spontaneous Discharge of Pallidal Neurons in the Normal and the Tremulous 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Vervet Model of Parkinsonism. *J. Neurosci.* 2000, 20, 8559-8571.

79. Deister, C.A.; Dodla, R.; Barraza, D.; Kita, H.; Wilson, C.J. Firing rate and pattern heterogeneity in the globus pallidus arise from a single neuronal population. *J. Neurophysiol.* 2013, 109, 497-506.

80. Mercer, J.N.; Chan, C.S.; Tkatch, T.; Held, J.; Surmeier, D.J. Nav1.6 Sodium Channels Are Critical to Pacemaking and Fast Spiking in Globus Pallidus Neurons. *J. Neurosci.* 2007, 27, 13552-13566.

81. Deister, C.A.; Chan, C.S.; Surmeier, D.J.; Wilson, C.J. Calcium-activated SK channels influence voltage-gated ion channels to determine the precision of firing in globus pallidus neurons. *J. Neurosci.* 2009, 29, 8452-8461.

82. Araki, K.Y.; Sims, J.R.; Bhide, P.G. Dopamine receptor mRNA and protein expression in the mouse corpus striatum and cerebral cortex during pre- and post-natal development. *Brain Res.* 2007, 1156, 31-45.

83. Fuchs, H.; Hauber, W. Reverse microdialysis of ionotropic glutamate receptor agonists in the rat globus pallidus increased extracellular dopamine. *Neurosci. Lett.* 2003, 343, 37-40.

84. Hauber, W.; Fuchs, H. Dopamine release in the rat globus pallidus characterised by in vivo microdialysis. *Behav. Brain Res.* 2000, 111, 39-44.

85. Meszaros, J.; Cheung, T.; Erler, M.M.; Kang, U.J.; Sames, D.; Kellendonk, C.; Sulzer, D. Evoked transients of pH-sensitive fluorescent false neurotransmitter reveal dopamine hot spots in the globus pallidus. *eLife* 2018, 7, e42383.

86. Stefani, A.; Spadoni, F.; Martorana, A.; Lavaroni, F.; Martella, G.; Sancesario, G.; Bernardi, G. D2-mediated modulation of N-type calcium currents in rat globus pallidus neurons following dopamine denervation. *Eur. J. Neurosci.* 2002, 15, 815-825.

87. NAPIer, T.C.; Simson, P.E.; Givens, B.S. Dopamine electrophysiology of ventral pallidal/substantia innominata neurons: Comparison with the dorsal globus pallidus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, 258, 249-262.

88. Chan, C.S.; Glajch, K.E.; Gertler, T.S.; Guzman, J.N.; Mercer, J.N.; Lewis, A.S.; Goldberg, A.B.; Tkatch, T.; Shigemoto, R.; Fleming, S.M.; et al. HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in

models of Parkinson s disease. *Nat. Neurosci.* 2011, 14, 85 92.

89. Glajch, K.E.; Kever, D.A.; Hegeman, D.J.; Cui, Q.; Xenias, H.S.; Augustine, E.C.; Hernandez, V.M.; Verma, N.; Huang, T.Y.; Luo, M.; et al. Npas1+ Pallidal Neurons Target Striatal Projection Neurons. *J. Neurosci.* 2016, 36, 5472 5488.

90. Mizutani, K.; Takahashi, S.; Okamoto, S.; Karube, F.; Fujiyama, F. Substance P eects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus. *Brain Struct. Funct.* 2017, 222, 4089 4110.

91. Sadek, A.R.; Magill, P.J.; Bolam, J.P. A Single-Cell Analysis of Intrinsic Connectivity in the Rat Globus Pallidus. *J. Neurosci.* 2007, 27, 6352 6362.

92. Ingham, C.A.; Hood, S.H.; Mijster, M.J.; Baldock, R.A.; Arbuthnott, G.W.; Baldock, R. Plasticity of striatopallidal terminals following unilateral lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway: A morphological study. *Exp. Brain Res.* 1997, 116, 39 49.

93. Miguez, C.; Morin, S.; Martinez, A.; Goillandeau, M.; Bezard, E.; Bioulac, B.; Baufreton, J. Altered pallido-pallidal synAptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson s disease. *J. Physiol.* 2012, 590, 5861 5875. [CrossRef] [PubMed]

94. Sims, R.E.; Woodhall, G.L.; Wilson, C.L.; Stanford, I.M. Functional characterization of GABAergic pallidopallidal and striatopallidal synAPses in the rat globus pallidus in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 2008, 28, 2401 2408.

95. Charara, A.; Smith, Y.; Parent, A. Glutamatergic inputs from the pedunculopontine nucleus to mid-brain dopaminergic neurons in primates: Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin anterograde labeling combined with postembedding glutamate and GABA immunohistochemistry. *J. Comp. Neurol.* 1996, 364, 254 266.

96. Chen, L.; Chan, S.C.Y.; Yung, W.H. Rotational behavior and electrophysiological eects induced by GABA(B) receptor activation in rat globus pallidus. *Neuroscience* 2002, 114, 417 425.

97. Engler, B.; Freiman, I.; Urbanski, M.; Szabo, B. Eects of exogenous and endogenous cannabinoids on GABAergic neurotransmission between the caudate-putamen and the globus pallidus in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 316, 608 617.

98. Kaneda, K.; Kita, H. SynAptically Released GABA Activates Both Pre- and PostsynAptic GABABReceptors in the Rat Globus Pallidus. *J. Neurophysiol.* 2005, 94, 1104 1114.

99. Stanford, I.M.; Cooper, A.J. PresynAptic mu and delta opioid receptor modulation of GABAA IPSCs in the rat globus pallidus in vitro. *J. Neurosci.* 1999, 19, 4796 4803. [CrossRef] [PubMed] 100. Matsui, T.; Kita, H. Activation of group III metabotropic glutamate receptors presynAptically reduces both GABAergic and glutamatergic transmission in the rat globus pallidus. *Neuroscience* 2003, 122, 727 737.

101. Ogura, M.; Kita, H. Dynorphin Exerts Both PostsynAptic and PresynAptic Eects in the Globus Pallidus of the Rat. *J. Neurophysiol.* 2000, 83, 3366 3376.

102. Valenti, O.; Marino, M.J.; Wittmann, M.; Lis, E.; DiLella, A.G.; Kinney, G.G.; Conn, P.J. Group III Metabotropic Glutamate Receptor-Mediated Modulation of the Striatopallidal SynAPse. *J. Neurosci.* 2003, 23, 7218 7226.

103. Cooper, A.J.; Stanford, I.M. Dopamine D2 receptor mediated presynAptic inhibition of striatopallidal GABA(A) IPSCs in vitro. *Neuropharmacology* 2001, 41, 62 71.

104. Bugaysen, J.; Bar-Gad, I.; Korngreen, A. Continuous Modulation of Action Potential Firing by a

Unitary GABAergic Connection in the Globus Pallidus In Vitro. *J. Neurosci.* 2013, 33, 12805 12809.

105. Shin, R.-M.; Masuda, M.; Miura, M.; Sano, H.; Shirasawa, T.; Song, W.-J.; Kobayashi, K.; Aosaki, T. Dopamine D4 receptor-induced postsynaptic inhibition of GABAergic currents in mouse globus pallidus neurons. *J. Neurosci.* 2003, 23, 11662 11672.

106. Charron, G.; Doudniko, E.; Canron, M.H.; Li, Q.; Vega, C.; Marais, S.; Baufreton, J.; Vital, A.; Olié, S.H.; Bezard, E. Astrocytosis in parkinsonism: Considering tripartite striatal synapses in physiopathology? *Front. Aging Neurosci.* 2014, 6, 258.

107. Tatsumi, K.; Okuda, H.; Morita-Takemura, S.; Tanaka, T.; Isonishi, A.; Shinjo, T.; Terada, Y.; Wanaka, A. Voluntary Exercise Induces Astrocytic Structural Plasticity in the Globus Pallidus. *Front. Cell. Neurosci.* 2016, 10, 366.

108. Allen, N.J.; Barres, B.A. Neuroscience: Glia More than just brain glue. *Nature* 2009, 457, 675 677.

109. Halassa, M.M.; Fellin, T.; Takano, H.; Dong, J.-H.; Haydon, P.G. Synaptic Islands Defined by the Territory of a Single Astrocyte. *J. Neurosci.* 2007, 27, 6473 6477.

110. Volterra, A.; Meldolesi, J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005, 6, 626 640.

111. Galvan, A.; Hu, X.; Smith, Y.; Wichmann, T. Localization and function of GABA transporters in the globus pallidus of parkinsonian monkeys. *Exp. Neurol.* 2010, 223, 505 515.

112. Jin, X.-T.; Pare, J.-F.; Smith, Y. Differential localization and function of GABA transporters, GAT-1 and GAT-3, in the rat globus pallidus. *Eur. J. Neurosci.* 2011, 33, 1504 1518.

113. Cui, Q.; Pitt, J.E.; Pamukcu, A.; Poulin, J.-F.; Mabrouk, O.S.; Fiske, M.P.; Fan, I.B.; Augustine, E.C.; Young, K.A.; Kennedy, R.T.; et al. Blunted mGluR Activation Disinhibits Striatopallidal Transmission in Parkinsonian Mice. *Cell Rep.* 2016, 17, 2431 2444. [CrossRef] [PubMed]

114. Chazalon, M.; Paredes-Rodriguez, E.; Morin, S.; Martinez, A.; Cristóvão-Ferreira, S.; Vaz, S.; Sebastião, A.; Panatier, A.; Boué-Grabot, E.; Miguez, C.; et al. GAT-3 Dysfunction Generates Tonic Inhibition in External Globus Pallidus Neurons in Parkinsonian Rodents. *Cell Rep.* 2018, 23, 1678 1690.

115. Ochi, M.; Koga, K.; Kurokawa, M.; Kase, H.; Nakamura, J.; Kuwana, Y. Systemic administration of adenosine A2A receptor antagonist reverses increased GABA release in the globus pallidus of unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats: a microdialysis study. *Neuroscience* 2000, 100, 53 62.

116. Ramanathan, S.; Tkatch, T.; Atherton, J.F.; Wilson, C.J.; Bevan, M.D. D2-Like Dopamine Receptors Modulate SKCaChannel Function in Subthalamic Nucleus Neurons Through Inhibition of Cav2.2 Channels. *J. Neurophysiol.* 2008, 99, 442 459.

117. Svenningsson, P.; Le Moine, C. Dopamine D1/5 receptor stimulation induces c-fos expression in the subthalamic nucleus: Possible involvement of local D5 receptors. *Eur. J. Neurosci.* 2002, 15, 133 142.

118. Baufreton, J.; Zhu, Z.-T.; Garret, M.; Bioulac, B.; Johnson, S.W.; Taupignon, A.I. Dopamine receptors set the pattern of activity generated in subthalamic neurons. *FASEB J.* 2005, 19, 1771 1777.

119. Beurrier, C.; Congar, P.; Bioulac, B.; Hammond, C. Subthalamic Nucleus Neurons Switch from Single-Spike Activity to Burst-Firing Mode. *J. Neurosci.* 1999, 19, 599 609.

120. Baufreton, J.; Garret, M.; Rivera, A.; De La Calle, A.; Gonon, F.; Dufy, B.; Bioulac, B.; Taupignon, A. D5 (Not D1) Dopamine Receptors Potentiate Burst-Firing in Neurons of the Subthalamic Nucleus by

Modulating an L-Type Calcium Conductance. *J. Neurosci.* 2003, 23, 816 825.

121. Loucif, K.C.; Wilson, C.L.; Baig, R.; Lacey, M.G.; Stanford, I.M. Functional interconnectivity between the globus pallidus and the subthalamic nucleus in the mouse brain slice. *J. Physiol.* 2005, 567, 977 987.

122. Levy, R.; Hutchison, W.D.; Lozano, A.M.; Dostrovsky, J.O. High-frequency Synchronization of Neuronal Activity in the Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients with Limb Tremor. *J. Neurosci.* 2000, 20, 7766 7775.

123. Wilson, C.; Cash, D.; Galley, K.; Chapman, H.; Lacey, M.; Stanford, I.M. Subthalamic nucleus neurones in slices from 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mice show irregular, dopamine-reversible firing pattern changes, but without synchronous activity. *Neuroscience* 2006, 143, 565 572.

124. Zhu, Z.; Bartol, M.; Shen, K.; Johnson, S.W. Excitatory effects of dopamine on subthalamic nucleus neurons: In vitro study of rats pretreated with 6-hydroxydopamine and levodopa. *Brain Res.* 2002, 945, 31 40.

125. McIver, E.L.; Atherton, J.F.; Chu, H.-Y.; Cosgrove, K.E.; KondAPalli, J.; Wokosin, D.; Surmeier, D.J.; Bevan, M.D. Maladaptive Downregulation of Autonomous Subthalamic Nucleus Activity following the Loss of Midbrain Dopamine Neurons. *Cell Rep.* 2019, 28, 992 1002.e4.

126. Shen, K.-Z.; Johnson, S.W. Chronic dopamine depletion augments the functional expression of K-ATP channels in the rat subthalamic nucleus. *Neurosci. Lett.* 2012, 531, 104 108.

127. Yang, C.; Zhang, J.-R.; Chen, L.; Ge, S.-N.; Wang, J.-L.; Yan, Z.-Q.; Jia, D.; Zhu, J.-L.; Gao, G.-D. Decreased HCN2 expression in STN contributes to abnormal high-voltage spindles in the cortex and globus pallidus of freely moving rats. *Brain Res.* 2015, 1618, 17 28.

128. Baufreton, J.; Kirkham, E.; Atherton, J.F.; Menard, A.; Magill, P.J.; Bolam, J.P.; Bevan, M.D. Sparse but Selective and Potent Synaptic Transmission From the Globus Pallidus to the Subthalamic Nucleus. *J. Neurophysiol.* 2009, 102, 532 545.

129. Urbain, N.; Gervasoni, D.; Soulière, F.; Lobo, L.; Rentero, N.; Windels, F.; Astier, B.; Savasta, M.; Fort, P.; Renaud, B.; et al. Unrelated course of subthalamic nucleus and globus pallidus neuronal activities across vigilance states in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2000, 12, 3361 3374.

130. Atherton, J.F.; Menard, A.; Urbain, N.; Bevan, M.D. Short-term depression of external globus pallidus-subthalamic nucleus synaptic transmission and implications for patterning subthalamic activity. *J. Neurosci.* 2013, 33, 7130 7144.

131. Baufreton, J.; Bevan, M.D. D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus. *J. Physiol.* 2008, 586, 2121 2142.

132. Abbott, L.F.; Regehr, W.G. Synaptic computation. *Nature* 2004, 431, 796 803. [CrossRef] [PubMed]

133. Fan, K.Y.; Baufreton, J.; Surmeier, D.J.; Chan, C.S.; Bevan, M.D. Proliferation of external globus pallidus-subthalamic nucleus synapses following degeneration of midbrain dopamine neurons. *J. Neurosci.* 2012, 32, 13718 13728.

134. Chu, H.-Y.; Atherton, J.F.; Wokosin, D.; Surmeier, D.J.; Bevan, M.D. Heterosynaptic Regulation of External Globus Pallidus Inputs to the Subthalamic Nucleus by the Motor Cortex. *Neuron* 2015, 85, 364 376.

135. Bevan, M.D.; Francis, C.M.; Bolam, J.P. The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: Convergence with GABA-positive terminals. *J. Comp. Neurol.* 1995, 361, 491 511.
136. Mathai, A.; Smith, Y. The Corticostriatal and Corticosubthalamic Pathways: Two Entries, One Target. *So What? Front. Syst. Neurosci.* 2011, 5, 64.
137. Froux, L.; Le Bon-Jego, M.; Miguez, C.; Normand, E.; Morin, S.; Fioramonti, S.; Barresi, M.; Frick, A.; Baufreton, J.; Taupignon, A. D5 dopamine receptors control glutamatergic AMPA transmission between the motor cortex and subthalamic nucleus. *Sci. Rep.* 2018, 8, 8858.
138. Shen, K.-Z.; Johnson, S.W. Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurons in vitro. *J. Physiol.* 2000, 525, 331 341.
139. Chu, H.-Y.; McIver, E.L.; Kovaleski, R.F.; Atherton, J.F.; Bevan, M.D. Loss Of Hyperdirect Pathway Cortico-Subthalamic Inputs Following Degeneration Of Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron* 2017, 95, 1306 1318.e5.
140. Mathai, A.; Ma, Y.; Paré, J.-F.; Villalba, R.M.; Wichmann, T.; Smith, Y. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain* 2015, 138, 946 962.
141. Wang, Y.-Y.; Wang, Y.; Jiang, H.-F.; Liu, J.-H.; Jia, J.; Wang, K.; Zhao, F.; Luo, M.-H.; Luo, M.-M.; Wang, X.-M. Impaired glutamatergic projection from the motor cortex to the subthalamic nucleus in 6-hydroxydopamine-lesioned hemi-parkinsonian rats. *Exp. Neurol.* 2018, 300, 135 148.
142. Gradinaru, V.; Mogri, M.; Thompson, K.R.; Henderson, J.M.; Deisseroth, K. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science* 2009, 324, 354 359.
143. Sanders, T.H.; Jaeger, D. Optogenetic Stimulation Of Cortico-Subthalamic Projections Is Sufficient To Ameliorate Bradykinesia In 6-OHda Lesioned Mice. *Neurobiol. Dis.* 2016, 95, 225 237.
144. Kha, H.T.; Finkelstein, D.I.; Tomas, D.; Drago, J.; Pow, D.V.; Horne, M.K. Projections from the substantia nigra pars reticulata to the motor thalamus of the rat: Single axon reconstructions and immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 2001, 440, 20 30.
145. Cebrián, C.; Parent, A.; Prensa, L. Patterns of axonal branching of neurons of the substantia nigra pars reticulata and pars lateralis in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2005, 492, 349 369.
146. Hikosaka, O. GABAergic output of the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 2007, 160, 209 226.
147. Deniau, J.; Mailly, P.; Maurice, N.; Charpier, S. The pars reticulata of the substantia nigra: A window to basal ganglia output. *Prog. Brain Res.* 2007, 160, 151 172.
148. Brown, J.; Pan, W.-X.; Dudman, J.T. The inhibitory microcircuit of the substantia nigra provides feedback gain control of the basal ganglia output. *eLife* 2014, 3, e02397.
149. Higgs, M.H.; Wilson, C.J. Unitary synaptic connections among substantia nigra pars reticulata neurons. *J. Neurophysiol.* 2016, 115, 2814 2829.
150. González-Hernández, T.; Rodríguez, M. Compartmental organization and chemical profile of dopaminergic and GABAergic neurons in the substantia nigra of the rat. *J. Comp. Neurol.* 2000, 421, 107 135.
151. Rajakumar, N.; Elisavich, K.; Flumerfelt, B.A. Parvalbumin-containing GABAergic neurons in the basal ganglia output system of the rat. *J. Comp. Neurol.* 1994, 350, 324 336.

152. Reiner, A.; Anderson, K.D. Co-occurrence of gamma-aminobutyric acid, parvalbumin and the neurotensin-related neuropeptide LANT6 in pallidal, nigral and striatal neurons in pigeons and monkeys. *Brain Res.* 1993, 624, 317 325.
153. Liang, C.-L.; Sinton, C.; German, D. Midbrain dopaminergic neurons in the mouse: Co-localization with Calbindin-D28k and calretinin. *Neuroscience* 1996, 75, 523 533.
154. McRitchie, D.; Hardman, C.; Halliday, G.; Halliday, G. Cytoarchitectural distribution of calcium binding proteins in midbrain dopaminergic regions of rats and humans. *J. Comp. Neurol.* 1996, 364, 121 150.
155. Martínez-Murillo, R.; Villalba, R.; Montero-Caballero, M.I.; Rodrigo, J. Cholinergic somata and terminals in the rat substantia nigra: An immunocytochemical study with optical and electron microscopic techniques. *J. Comp. Neurol.* 1989, 281, 397 415.
156. Ng, T.K.; Yung, K.K. Distinct cellular distribution of GABA(B)R1 and GABA(A)alpha1 receptor immunoreactivity in the rat substantia nigra. *Neuroscience* 2000, 99, 65 76.
157. Ng, T.K.; Yung, K.K. Subpopulations of neurons in rat substantia nigra display GABA(B)R2 receptor immunoreactivity. *Brain Res.* 2001, 920, 210 216.
158. Amadio, S.; Montilli, C.; Picconi, B.; Calabresi, P.; Volonté, C. MAPping P2X and P2Y receptor proteins in striatum and substantia nigra: An immunohistological study. *Purinergic Signal.* 2007, 3, 389 398.
159. Rodríguez, M.; González-Hernández, T. Electrophysiological and Morphological Evidence for a GABAergic Nigrostriatal Pathway. *J. Neurosci.* 1999, 19, 4682 4694.
160. Lee, C.R.; Tepper, J.M. Morphological and physiological properties of parvalbumin- and calretinin-containing gamma-aminobutyric acidergic neurons in the substantia nigra. *J. Comp. Neurol.* 2007, 500, 958 972.
161. Barter, J.W.; Castro, S.; Sukharnikova, T.; Rossi, M.A.; Yin, H.H. The role of the substantia nigra in posture control. *Eur. J. Neurosci.* 2014, 39, 1465 1473.
162. Barter, J.W.; Li, S.; Sukharnikova, T.; Rossi, M.A.; Bartholomew, R.A.; Yin, H.H. Basal Ganglia Outputs MAP Instantaneous Position Coordinates during Behavior. *J. Neurosci.* 2015, 35, 2703 2716.
163. Bodor, Á.L.; Giber, K.; Rovó, Z.; Ulbert, I.; Acsády, L. Structural Correlates of Efficient GABAergic Transmission in the Basal Ganglia-Thalamus Pathway. *J. Neurosci.* 2008, 28, 3090 3102.
164. Kase, D.; Uta, D.; Ishihara, H.; Imoto, K. Inhibitory synaptic transmission from the substantia nigra pars reticulata to the ventral medial thalamus in mice. *Neurosci. Res.* 2015, 97, 26 35.
165. Kuramoto, E.; Fujiyama, F.; Nakamura, K.C.; Tanaka, Y.; Hioki, H.; Kaneko, T. Complementary distribution of glutamatergic cerebellar and GABAergic basal ganglia afferents to the rat motor thalamic nuclei. *Eur. J. Neurosci.* 2011, 33, 95 109.
166. Lutas, A.; Birnbaumer, L.; Yellen, G. Metabolism Regulates the Spontaneous Firing of Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons via KATP and Nonselective Cation Channels. *J. Neurosci.* 2014, 34, 16336 16347.
167. Zhou, F.-W.; Matta, S.G.; Zhou, F.-M. Constitutively Active TRPC3 Channels Regulate Basal Ganglia Output Neurons. *J. Neurosci.* 2008, 28, 473 482.
168. Lutas, A.; Lahmann, C.; Soumillon, M.; Yellen, G. The leak channel NALCN controls tonic firing and glycolytic sensitivity of substantia nigra pars reticulata neurons. *eLife* 2016, 5, e15271.

169. Ding, S.; Matta, S.G.; Zhou, F.M. Kv3-like potassium channels are required for sustained high-frequency firing in basal ganglia output neurons. *J. Neurophysiol.* 2011, 105, 554–570.
170. Zhou, F.-M.; Lee, C.R. Intrinsic and integrative properties of substantia nigra pars reticulata neurons. *Neuroscience* 2011, 198, 69–94.
171. Rice, M.E.; Patel, J.C. Somatodendritic dopamine release: Recent mechanistic insights. *Philos. Trans. R. Soc. B: Biol. Sci.* 2015, 370, 20140185.
172. Ciliax, B.J.; Nash, N.; Heilman, C.; Sunahara, R.; Hartney, A.; Tiberi, M.; Rye, D.B.; Caron, M.G.; Niznik, H.B.; Levey, A.I. Dopamine D5 receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *SynAPse* 2000, 37, 125–145.
173. Khan, Z.; Gutierrez, A.; Martín, R.; Penafiel, A.; Rivera, A.; De La Calle, A.; Khan, Z. Dopamine D5 receptors of rat and human brain. *Neuroscience* 2000, 100, 689–699.
174. Kliem, M.A.; Pare, J.-F.; Khan, Z.U.; Wichmann, T.; Smith, Y. Ultrastructural localization and function of dopamine D1-like receptors in the substantia nigra pars reticulata and the internal segment of the globus pallidus of parkinsonian monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 2010, 31, 836–851.
175. Mrzljak, L.; Bergson, C.; PAPPy, M.; Hu, R.; Levenson, R.; Goldman-Rakic, P.S. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature* 1996, 381, 245–248.
176. Rivera, A.; Trías, S.; Peñafiel, A.; Narváez, J.A.; Díaz-Cabiale, Z.; Moratalla, R.; De La Calle, A. Expression of D4 dopamine receptors in striatonigral and striatopallidal neurons in the rat striatum. *Brain Res.* 2003, 989, 35–41.
177. Nagatomo, K.; Suga, S.; Saitoh, M.; Kogawa, M.; Kobayashi, K.; Yamamoto, Y.; Yamada, K. Dopamine D1 Receptor Immunoreactivity on Fine Processes of GFAP-Positive Astrocytes in the Substantia Nigra Pars Reticulata of Adult Mouse. *Front. Neuroanat.* 2017, 11, 182.
178. Zhou, F.-W.; Jin, Y.; Matta, S.G.; Xu, M.; Zhou, F.-M. An ultra-short dopamine pathway regulates basal ganglia output. *J. Neurosci.* 2009, 29, 10424–10435.
179. Lobb, C.; Jaeger, D. Bursting activity of substantia nigra pars reticulata neurons in mouse parkinsonism in awake and anesthetized states. *Neurobiol. Dis.* 2015, 75, 177–185.
180. Seeger-Armbruster, S.; von Ameln-Mayerhofer, A. Short- and long-term unilateral 6-hydroxydopamine lesions in rats show different changes in characteristics of spontaneous firing of substantia nigra pars reticulata neurons. *Exp. Brain Res.* 2013, 224, 15–24.
181. Wang, Y.; Zhang, Q.J.; Liu, J.; Ali, U.; Gui, Z.H.; Hui, Y.P.; Chen, L.; Wang, T. Changes in firing rate and pattern of GABAergic neurons in subregions of the substantia nigra pars reticulata in rat models of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2010, 1324, 54–63.
182. Wichmann, T.; Soares, J. Neuronal Firing Before and After Burst Discharges in the Monkey Basal Ganglia Is Predictably Patterned in the Normal State and Altered in Parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 2006, 95, 2120–2133.
183. Willard, A.M.; Isett, B.R.; Whalen, T.C.; Mastro, K.J.; Ki, C.S.; Mao, X.; Gittis, A.H. State transitions in the substantia nigra reticulata predict the onset of motor deficits in models of progressive dopamine depletion in mice. *eLife* 2019, 8, e42746.
184. Smith, Y.; Bevan, M.D.; Shink, E.; Bolam, J.P. Microcircuitry of the direct and indirect pathways

of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998, 86, 353 387.

185. Bolam, J.P.; Smith, Y. The striatum and the globus pallidus send convergent synAPtic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: A double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *J. Comp. Neurol.* 1992, 321, 456 476.

186. Von Krosigk, M.; Smith, Y.; Bolam, J.P.; Smith, A. SynAPtic organization of GABAergic inputs from the striatum and the globus pallidus onto neurons in the substantia nigra and retrorubral field which project to the medullary reticular formation. *Neuroscience* 1992, 50, 531 549.

187. Bolam, J.P.; Smith, Y.; Ingham, C.A.; von Krosigk, M.; Smith, A.D. Convergence of synAPtic terminals from the striatum and the globus pallidus onto single neurones in the substantia nigra and the entopeduncular nucleus. *Prog. Brain. Res.* 1993, 99, 73 88.

188. Connelly, W.M.; Schulz, J.M.; Lees, G.; Reynolds, J.N.J. Dierential Short-Term Plasticity at Convergent Inhibitory SynAPses to the Substantia Nigra Pars Reticulata. *J. Neurosci.* 2010, 30, 14854 14861.

189. Galarraga, E.; Aceves, J.J.; Rueda-Orozco, P.E.; Hernandez-Martinez, R.; Bargas, J. Bidirectional plasticity in striatonigral synAPses: A switch to balance direct and indirect basal ganglia pathways. *Learn. Mem.* 2011, 18, 764 773.

190. Erlij, D.; Acosta-García, J.; Rojas-Márquez, M.; González-Hernández, B.; Escartín-Perez, E.; Aceves, J.; Florán, B. Dopamine D4 receptor stimulation in GABAergic projections of the globus pallidus to the reticular thalamic nucleus and the substantia nigra reticulata of the rat decreases locomotor activity. *Neuropharmacology* 2012, 62, 1111 1118.

191. Acosta-García, J.; Hernández-Chan, N.; Paz-Bermúdez, F.; Sierra, A.; Erlij, D.; Aceves, J.; Florán, B. D4 and D1 dopamine receptors modulate [3H]GABA release in the substantia nigra pars reticulata of the rat. *Neuropharmacology* 2009, 57, 725 730.

192. Chuhma, N.; Tanaka, K.F.; Hen, R.; Rayport, S. Functional Connectome of the Striatal Medium-Spiny Neuron. *J. Neurosci.* 2011, 31, 1183 1192.

193. Radnikow, G.; Misgeld, U. Dopamine D1 receptors facilitate GABAA synAPtic currents in the rat substantia nigra pars reticulata. *J. Neurosci.* 1998, 18, 2009 2016.

194. Borgkvist, A.; Avegno, E.M.; Wong, M.Y.; Kheirbek, M.A.; Sonders, M.S.; Hen, R.; Sulzer, D. Loss of Striatonigral GABAergic PresynAPtic Inhibition Enables Motor Sensitization in Parkinsonian Mice. *Neuron* 2015, 87, 976 988.

195. Dupuis, J.P.; Feyder, M.; Miguez, C.; Garcia, L.; Morin, S.; Choquet, D.; Hosy, E.; Bezard, E.; Fisone, G.; Bioulac, B.H.; et al. Dopamine-Dependent Long-Term Depression at Subthalamo-Nigral SynAPses Is Lost in Experimental Parkinsonism. *J. Neurosci.* 2013, 33, 14331 14341.

196. Ibanez-Sandoval, O.; Hernández, A.; Florán, B.; Galarraga, E.; TAPIa, D.; Valdiosera, R.; Erlij, D.; Aceves, J.; Bargas, J.; Hernandez-Cortes, A. Control of the Subthalamic Innervation of Substantia Nigra Pars Reticulata by D1and D2Dopamine Receptors. *J. Neurophysiol.* 2006, 95, 1800 1811.

197. Ammari, R.; Lopez, C.; Bioulac, B.; Garcia, L.; Hammond, C. Subthalamic nucleus evokes similar long lasting glutamatergic excitations in pallidal, entopeduncular and nigral neurons in the basal ganglia slice. *Neuroscience* 2010, 166, 808 818.

198. Shen, K.-Z.; Johnson, S.W. Subthalamic stimulation evokes complex EPSCs in the rat substantia nigra pars reticulata in vitro. *J. Physiol.* 2006, 573, 697-709.
199. Gouty-Colomer, L.A.; Michel, F.J.; Baude, A.; Lopez-Pauchet, C.; Dufour, A.; Cossart, R.; Hammond, C. Mouse subthalamic nucleus neurons with local axon collaterals. *J. Comp. Neurol.* 2018, 526, 275-284.
200. Shen, K.-Z.; Johnson, S.W. Regulation of polysynaptic subthalamonigral transmission by D2, D3 and D4 dopamine receptors in rat brain slices. *J. Physiol.* 2012, 590, 2273-2284.
201. Dupuis, J.P.; Bioulac, B.H.; Baufreton, J. Long-term depression at distinct glutamatergic synapses in the basal ganglia. *Rev. Neurosci.* 2014, 25, 741-754.
202. De Berardis, D.; Fornaro, M.; Valchera, A.; Cavuto, M.; Perna, G.; Di Nicola, M.; Serafini, G.; Carano, A.; Pompili, M.; Vellante, F.; et al. Eradicating Suicide at Its Roots: Preclinical Bases and Clinical Evidence of the Efficacy of Ketamine in the Treatment of Suicidal Behaviors. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2888.
203. Tomasetti, C.; Iasevoli, F.; Buonaguro, E.F.; De Berardis, D.; Fornaro, M.; Fiengo, A.L.C.; Martinotti, G.; Orsolini, L.; Valchera, A.; Di Giannantonio, M.; et al. Treating the Synapse in Major Psychiatric Disorders: The Role of Postsynaptic Density Network in Dopamine-Glutamate Interplay and Psychopharmacologic Drugs Molecular Actions. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 135.
204. Hontanilla, B.; Parent, A.; Heras, S.D.L.; Giménez-Amaya, J.M. Distribution of calbindin D-28k and parvalbumin neurons and fibers in the rat basal ganglia. *Brain Res. Bull.* 1998, 47, 107-116.
205. Hontanilla, B.; Parent, A.; Giménez-Amaya, J.M. Parvalbumin and calbindin D-28k in the entopeduncular nucleus, subthalamic nucleus, and substantia nigra of the rat as revealed by double-immunohistochemical methods. *Synapse* 1997, 25, 359-367.
206. Miyamoto, Y.; Fukuda, T. Immunohistochemical study on the neuronal diversity and three-dimensional organization of the mouse entopeduncular nucleus. *Neurosci. Res.* 2015, 94, 37-49.
207. Wallace, M.L.; Saunders, A.; Huang, K.W.; Philson, A.C.; Goldman, M.; Macosko, E.Z.; McCarroll, S.A.; Sabatini, B.L. Genetically distinct parallel pathways in the entopeduncular nucleus for limbic and sensorimotor output of the basal ganglia. *Neuron* 2017, 94, 138-152.e5.
208. Stephenson-Jones, M.; Yu, K.; Ahrens, S.; Tucciarone, J.M.; Van Huijstee, A.N.; Mejia, L.A.; Penzo, M.A.; Tai, L.-H.; Wilbrecht, L.; Li, B. A basal ganglia circuit for evaluating action outcomes. *Nature* 2016, 539, 289-293.
209. Vincent, S.R.; Brown, J.C. Somatostatin immunoreactivity in the entopeduncular projection to the lateral habenula in the rat. *Neurosci. Lett.* 1986, 68, 160-164.
210. Benhamou, L.; Cohen, D. Electrophysiological characterization of entopeduncular nucleus neurons in anesthetized and freely moving rats. *Front. Syst. Neurosci.* 2014, 8.
211. Nakahishi, H.; Kita, H.; Kitai, S. Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties. *Brain Res.* 1990, 527, 81-88.
212. Kita, H. Neostriatal and globus pallidus stimulation induced inhibitory postsynaptic potentials in entopeduncular neurons in rat brain slice preparations. *Neuroscience* 2001, 105, 871-879.
213. Bevan, M.D.; Clarke, N.P.; Bolam, J.P. Synaptic Integration of Functionally Diverse Pallidal Information in the Entopeduncular Nucleus and Subthalamic Nucleus in the Rat. *J. Neurosci.* 1997, 17, 308

324.

214. Lavian, H.; Korngreen, A. Inhibitory short-term plasticity modulates neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 2016, 43, 870 884.

215. Lavian, H.; Almog, M.; Madar, R.; Loewenstern, Y.; Bar-Gad, I.; Okun, E.; Korngreen, A. Dopaminergic Modulation of SynAPTic Integration and Firing Patterns in the Rat Entopeduncular Nucleus. *J. Neurosci.* 2017, 37, 7177 7187.

216. Lavian, H.; Loewenstern, Y.; Madar, R.; Almog, M.; Bar-Gad, I.; Okun, E.; Korngreen, A. Dopamine receptors in the rat entopeduncular nucleus. *Brain Struct. Funct.* 2018, 223, 2673 2684.

217. Ferre, S.; O Connor, W.T.; Svenningsson, P.; Bjorklund, L.; Lindberg, J.; Tinner, B.; Stromberg, I.; Goldstein, M.; Ogren, S.O.; Ungerstedt, U.; et al. Dopamine D1 receptor-mediated facilitation of GABAergic neurotransmission in the rat strioentopeduncular pathway and its modulation by adenosine A1 receptor-mediated mechanisms. *Eur. J. Neurosci.* 1996, 8, 1545 1553.

218. Nauta, H.J.W.; Cole, M. Efferent projections of the subthalamic nucleus: An autoradiographic study in monkey and cat. *J. Comp. Neurol.* 1978, 180, 1 16.

219. Gorodetski, L.; Zeira, R.; Lavian, H.; Korngreen, A. Long-term plasticity of glutamatergic input from the subthalamic nucleus to the entopeduncular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2018, 48, 2139 2151.

220. DeLong, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990, 13, 281 285.

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

222. Magill, P.; Bolam, J.P.; Bevan, M.; Magill, P. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus globus pallidus network. *Neuroscience* 2001, 106, 313 330.

223. Tseng, K.Y.; Kasanetz, F.; Kargieman, L.; Pazo, J.H.; Murer, M.; A Riquelme, L. Subthalamic nucleus lesions reduce low frequency oscillatory firing of substantia nigra pars reticulata neurons in a rat model of Parkinson s disease. *Brain Res.* 2001, 904, 93 103.

224. Wichmann, T.; Bergman, H.; Starr, P.A.; DeLong, M.R.; Watts, R.L.; Subramanian, T. 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.* 1999, 125, 397 409.

225. Goldberg, J.A.; Boraud, T.; Maraton, S.; Haber, S.N.; Vaadia, E.; Bergman, H. 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.* 2002, 22, 4639 4653.

226. Nini, A.; Feingold, A.; Slovlin, H.; Bergman, H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 1995, 74, 1800 1805.

227. Ellens, D.J.; Leventhal, D.K. Electrophysiology of Basal Ganglia and Cortex in Models of Parkinson Disease. *J. Park. Dis.* 2013, 3, 241 254. 228. Nelson, A.B.; Kreitzer, A.C. Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014, 37, 117 135.

229. Plotkin, J.L.; Goldberg, J.A. Thinking Outside the Box (and Arrow): Current Themes in Striatal Dysfunction in Movement Disorders. *Neuroscientist* 2018, 1073858418807887.

230. Sharott, A.; Gulberti, A.; Zittel, S.; Jones, A.A.T.; Fickel, U.; Münchau, A.; Köppen, J.A.; Gerlo, C.; Westphal, M.; Buhmann, C.; et al. Activity Parameters of Subthalamic Nucleus Neurons Selectively Predict Motor Symptom Severity in Parkinson s Disease. *J. Neurosci.* 2014, 34, 6273 6285.
231. Sanders, T.H.; Clements, M.A.;Wichmann, T. Parkinsonism-related features of neuronal discharge in primates. *J. Neurophysiol.* 2013, 110, 720 731.
232. Ketzef, M.; Spigolon, G.; Johansson, Y.; Bonito-Oliva, A.; Fisone, G.; Silberberg, G. Dopamine Depletion Impairs Bilateral Sensory Processing in the Striatum in a Pathway-Dependent Manner. *Neuron* 2017, 94, 855 865.e5.
233. Mallet, N.; Ballion, B.; Le Moine, C.; Gonon, F. Cortical Inputs and GABA Interneurons Imbalance Projection Neurons in the Striatum of Parkinsonian Rats. *J. Neurosci.* 2006, 26, 3875 3884.
234. 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.; et al. Diametric neural ensemble dynamics in parkinsonian and dyskinetic states. *Nature* 2018, 557, 177 182.
235. Deains, M.; Iskhakova, L.; Katabi, S.; Haber, S.N.; Israel, Z.; Bergman, H. Subthalamic, not striatal, activity correlates with basal ganglia downstream activity in normal and parkinsonian monkeys. *eLife* 2016, 5, e16443.
236. Heimer, G.; Bar-Gad, I.; Goldberg, J.A.; Bergman, H. 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.* 2002, 22, 7850 7855.
216. Lavian, H.; Loewenstern, Y.; Madar, R.; Almog, M.; Bar-Gad, I.; Okun, E.; Korngreen, A. Dopamine receptors in the rat entopeduncular nucleus. *Brain Struct. Funct.* 2018, 223, 2673 2684.
217. Ferre, S.; O Connor, W.T.; Svenningsson, P.; Bjorklund, L.; Lindberg, J.; Tinner, B.; Stromberg, I.; Goldstein, M.; Ogren, S.O.; Ungerstedt, U.; et al. Dopamine D1 receptor-mediated facilitation of GABAergic neurotransmission in the rat strioentopeduncular pathway and its modulation by adenosine A1 receptor-mediated mechanisms. *Eur. J. Neurosci.* 1996, 8, 1545 1553.
218. Nauta, H.J.W.; Cole, M. Eerent projections of the subthalamic nucleus: An autoradiogrAPHic study in monkey and cat. *J. Comp. Neurol.* 1978, 180, 1 16.
219. Gorodetski, L.; Zeira, R.; Lavian, H.; Korngreen, A. Long-term plasticity of glutamatergic input from the subthalamic nucleus to the entopeduncular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2018, 48, 2139 2151.
220. DeLong, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990, 13, 281 285. [CrossRef] 221. Bergman, H.; Wichmann, T.; Karmon, B.; DeLong, M.R. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 1994, 72, 507 520.
222. Magill, P.; Bolam, J.P.; Bevan, M.; Magill, P. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus globus pallidus network. *Neuroscience* 2001, 106, 313 330.
223. Tseng, K.Y.; Kasanetz, F.; Kargieman, L.; Pazo, J.H.; Murer, M.; A Riquelme, L. Subthalamic nucleus lesions reduce low frequency oscillatory firing of substantia nigra pars reticulata neurons in a rat model of Parkinson s disease. *Brain Res.* 2001, 904, 93 103.
224. Wichmann, T.; Bergman, H.; Starr, P.A.; DeLong, M.R.; Watts, R.L.; Subramanian, T. 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.* 1999, 125, 397-409.

225. Goldberg, J.A.; Boraud, T.; Maraton, S.; Haber, S.N.; Vaadia, E.; Bergman, H. 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.* 2002, 22, 4639-4653.

226. Nini, A.; Feingold, A.; Sloviter, H.; Bergman, H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 1995, 74, 1800-1805.

227. Ellens, D.J.; Leventhal, D.K. Electrophysiology of Basal Ganglia and Cortex in Models of Parkinson Disease. *J. Park. Dis.* 2013, 3, 241-254.

228. Nelson, A.B.; Kreitzer, A.C. Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014, 37, 117-135.

229. Plotkin, J.L.; Goldberg, J.A. Thinking Outside the Box (and Arrow): Current Themes in Striatal Dysfunction in Movement Disorders. *Neuroscientist* 2018, 1073858418807887.

230. Sharott, A.; Gulberti, A.; Zittel, S.; Jones, A.A.T.; Fickel, U.; Münchau, A.; Köppen, J.A.; Gerlo, C.; Westphal, M.; Buhmann, C.; et al. Activity Parameters of Subthalamic Nucleus Neurons Selectively Predict Motor Symptom Severity in Parkinson's Disease. *J. Neurosci.* 2014, 34, 6273-6285.

231. Sanders, T.H.; Clements, M.A.; Wichmann, T. Parkinsonism-related features of neuronal discharge in primates. *J. Neurophysiol.* 2013, 110, 720-731.

232. Ketzef, M.; Spigolon, G.; Johansson, Y.; Bonito-Oliva, A.; Fisone, G.; Silberberg, G. Dopamine Depletion Impairs Bilateral Sensory Processing in the Striatum in a Pathway-Dependent Manner. *Neuron* 2017, 94, 855-865.e5.

233. Mallet, N.; Ballion, B.; Le Moine, C.; Gonon, F. Cortical Inputs and GABA Interneurons Imbalance Projection Neurons in the Striatum of Parkinsonian Rats. *J. Neurosci.* 2006, 26, 3875-3884.

234. 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.; et al. Diametric neural ensemble dynamics in parkinsonian and dyskinetic states. *Nature* 2018, 557, 177-182.

235. Deans, M.; Iskhakova, L.; Katabi, S.; Haber, S.N.; Israel, Z.; Bergman, H. Subthalamic, not striatal, activity correlates with basal ganglia downstream activity in normal and parkinsonian monkeys. *eLife* 2016, 5, e16443.

236. Heimer, G.; Bar-Gad, I.; Goldberg, J.A.; Bergman, H. 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.* 2002, 22, 7850-7855.

258. Chen, C.C.; Litvak, V.; Gilbertson, T.; Kühn, A.; Lu, C.S.; Lee, S.T.; Tsai, C.H.; Tisch, S.; Limousin, P.; Hariz, M. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2007, 205, 214-221.

259. Ermentrout, B.; Pascal, M.; Gutkin, B. The Effects of Spike Frequency Adaptation and Negative Feedback on the Synchronization of Neural Oscillators. *Neural Comput.* 2001, 13, 1285-1310.

260. Pavlides, A.; Hogan, S.J.; Bogacz, R. Computational Models Describing Possible Mechanisms for

- Generation of Excessive Beta Oscillations in Parkinson s Disease. *PLoS Comput. Boil.* 2015, 11, e1004609.
261. Rubin, J.E. Computational models of basal ganglia dysfunction: The dynamics is in the details. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017, 46, 127-135.
262. Shouno, O.; Tachibana, Y.; Nambu, A.; Doya, K. Computational Model of Recurrent Subthalamo-Pallidal Circuit for Generation of Parkinsonian Oscillations. *Front. Neuroanat.* 2017, 11, 366.
263. Plenz, D.; Kital, S.T. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999, 400, 677-682. [CrossRef] [PubMed]
264. Magill, P.J.; Bolam, J.P.; Bevan, M.D. Relationship of Activity in the Subthalamic Nucleus Globus Pallidus Network to Cortical Electroencephalogram. *J. Neurosci.* 2000, 20, 820-833.
265. Brittain, J.S.; Brown, P. Oscillations and the basal ganglia: Motor control and beyond. *NeuroImage* 2014, 85, 637-647.
266. McCarthy, M.M.; Moore-Kochlacs, C.; Gu, X.; Boyden, E.S.; Han, X.; Kopell, N. Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011, 108, 11620-11625.
267. Corbit, V.L.; Whalen, T.C.; Zitelli, K.T.; Crilly, S.Y.; Rubin, J.E.; Gittis, A.H. Pallidostriatal Projections Promote Oscillations in a Dopamine-Depleted Biophysical Network Model. *J. Neurosci.* 2016, 36, 5556-5571.
268. Leblois, A.; Boraud, T.; Meissner, W.; Bergman, H.; Hansel, D. Competition between Feedback Loops Underlies Normal and Pathological Dynamics in the Basal Ganglia. *J. Neurosci.* 2006, 26, 3567-3583.
269. Nambu, A.; Tachibana, Y. Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia: Some considerations based on our recent work. *Front. Syst. Neurosci.* 2014, 8.
270. Tachibana, Y.; Iwamuro, H.; Kita, H.; Takada, M.; Nambu, A. Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur. J. Neurosci.* 2011, 34, 1470-1484.
271. Baufreton, J.; Atherton, J.F.; Surmeier, D.J.; Bevan, M.D. Enhancement of Excitatory Synaptic Integration by GABAergic Inhibition in the Subthalamic Nucleus. *J. Neurosci.* 2005, 25, 8505-8517.
272. Terman, D.; Rubin, J.E.; Yew, A.C.; Wilson, C.J. Activity Patterns in a Model for the Subthalamo-pallidal Network of the Basal Ganglia. *J. Neurosci.* 2002, 22, 2963-2976.
273. Degos, B.; Deniau, J.M.; Chavez, M.; Maurice, N. Chronic but not acute dopaminergic transmission interruption promotes a progressive increase in cortical beta frequency synchronization: Relationships to vigilance state and akinesia. *Cereb. Cortex* 2009, 19, 1616-1630.
274. Galati, S.; Stanzione, P.; D Angelo, V.; Fedele, E.; Marzetti, F.; Sancesario, G.; Procopio, T.; Stefani, A. The pharmacological blockade of medial forebrain bundle induces an acute pathological synchronization of the cortico subthalamic nucleus globus pallidus pathway. *J. Physiol.* 2009, 587, 4405-4423.
275. Leblois, A.; Meissner, W.; Bioulac, B.; Gross, C.E.; Hansel, D.; Boraud, T. Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* 2007, 26, 1701-1713.
276. Bar-Gad, I.; Heimer, G.; Ritov, Y.; Bergman, H. Functional Correlations between Neighboring Neurons in the Primate Globus Pallidus Are Weak or Nonexistent. *J. Neurosci.* 2003, 23, 4012-4016.
277. Avila, I.; Parr-Brownlie, L.C.; Brazhnik, E.; Castaneda, E.; Bergstrom, D.A.; Walters, J.R. Beta

frequency synchronization in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat. *Exp. Neurol.* 2010, 221, 307-319.

278. Brazhnik, E.; McCoy, A.J.; Novikov, N.; Hatch, C.E.; Walters, J.R. Ventral Medial Thalamic Nucleus Promotes Synchronization of Increased High Beta Oscillatory Activity in the Basal Ganglia Thalamocortical Network of the Hemiparkinsonian Rat. *J. Neurosci.* 2016, 36, 4196-4208.

279. Sharott, A.; Magill, P.J.; Harnack, D.; Kupsch, A.; Meissner, W.; Brown, P. Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005, 21, 1413-1422.

280. Deains, M.; Iskhakova, L.; Katabi, S.; Israel, Z.; Bergman, H. Longer oscillatory episodes reliably identify pathological subthalamic activity in Parkinsonism. *Mov. Disord.* 2018, 33, 1609-1618.

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

282. Guridi, J.; Alegre, M. Oscillatory activity in the basal ganglia and deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2017, 32, 64-69.

283. McConnell, G.C.; So, R.Q.; Hilliard, J.D.; Lopomo, P.; Grill, W.M. Effective deep brain stimulation suppresses low frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *J. Neurosci.* 2012, 32, 15657-15668.] 284. Hammond, C.; Ammari, R.; Bioulac, B.; García, L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2008, 23, 2111-2121.

285. Hammond, C.; Bergman, H.; Brown, P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007, 30, 357-364.

286. Wichmann, T.; DeLong, M.R. Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin: Restoring Function or Functionality? *Neurotherapeutics* 2016, 13, 264-283.

287. Ranck, J.B. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res.* 1975, 98, 417-440.