

人类基底神经节活动的振荡性质：与帕金森病病理生理学的关系

Oscillatory Nature of Human Basal Ganglia Activity: Relationship to the Pathophysiology of Parkinson's Disease

Peter Brown, MD*

*Sobell Department of Neurophysiology and Movement Disorders, Institute of
Neurology, Queen Square, London, United Kingdom*

(translated by zang jie)

摘要：帕金森病基底节生理学的改变可能由两个因素组成，神经元放电率的增加和神经元之间放电同步模式的变化。最近的研究结果表明，在<30 Hz 和>60 Hz 的人类丘脑下丘脑-苍白球-丘脑-皮质回路中存在两种主要的同步活动模式。这些振荡由任务动态和系统地调节，从而表明在运动中的功能作用。更重要的是，这两种频率模式受到运动的反向影响，与相反的动作一致，并根据多巴胺能活动的主要水平差异表达。有人认为，这些模式之间的平衡决定了基底神经节 - 丘脑皮质投射对皮层运动区域的影响。较低频率的振荡促进了皮层运动区域的缓慢空闲节律，而高频同步则恢复了伽马波段中与任务相关的动态皮层整体活动。© 2002 运动障碍协会

关键词：振荡；丘脑底核；苍白球；帕金森病；耦合

基底神经节在人类运动的调节中发挥着重要作用，这在帕金森病（PD）中表现得尤为明显，在这种情况下，纹状体的多巴胺能神经支配导致运动缺乏和缓慢。当前基底神经节作用假设的核心是将这个复杂系统分为两个不同的通路，受多巴胺能去神经支配的反向影响，并且对运动有相互影响¹⁻⁵。然而，这种解剖学受限的理论失败了解释为什么对苍白球内部（GPi）进行损伤或刺激自相矛盾地改善运动障碍，而对 GPi 或其丘脑投射部位的相同干预对运动功能没有明显的有害影响⁶⁻⁸。当前解剖图的失败基底节功能完全解释功能性神经外科手术在 PD 中的疗效的研究重点关注基底节中神经元放电的模式^{6,9-11}。这里，核心假设是帕金森病中的基底节活动涉及异常同步，并且在苍白球流出水平上没有活性比嘈杂的输出更可取⁶。为了支持上述观点，对 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetr 的研究经脱氢吡啶（MPTP）治疗的灵长类动物和帕金森病患者发现，除了放电率增加外，丘脑下核（STN）和 GPi 的神经元有爆裂和异常同步的趋势¹²⁻¹⁸。

从这个角度来看，默认的假设是同步本质上是一种病态现象。然而，考虑到在随后的投射目标上同步输出的卓越突触后功效和基底神经节神经元的频率-电流关系的非线性，正常功能的基底神经节似乎不太可能不利用这种机制，这可能会进一步增加输入在特定频段的显着性¹⁹。在这里，我回顾了当前关于基底神经节同步振荡的知识，特别强调了 PD 患者的发现。这些振荡的功能，无论是有害的还是其他的，都是未知的，也不太可能是单一的。尽管如此，作者将发展这样一个主题，即它们的净效应可以被描述为本质上是抗或促动力的，并推测它们可能如何促成帕金森病的病理生理学。总体而言，在基底神经节中确定了三个主要的振荡频带，10Hz、11 至 30Hz（ β 频带）和 60Hz（高伽马频带）；每个都可能与大脑皮层运动区的活动相关（图 1A），并将依次考虑。

1、低于 10HZ 的振荡

在成熟大鼠器官型皮层-纹状体-STN-GPe 培养物²⁰和麻醉大鼠中检测到 STN 中的神经元和苍白球外部（GPe）中的神经元同步的极低频率（约 1Hz）振荡²¹。这些观察结果用于强调 STN-GPe 电路中振荡相互作用的潜力。然而，来自猴子和接受功能性神经外科手术的患者的记录表明，基底神经节细胞核内部和之间的同步往往在警觉状态下以更高的频率发生。微电极单元（神经元）研究^{5, 13, 16, 18, 22-26}表明 STN 和 GPi 中的放电倾向于以三种模式发生，即不规则、突发和振荡²⁷。其中，只有振荡模式是伴随着神经元之间建立和强烈的同步趋势。这种同步放电主要发生在 3 至 10Hz 的帕金森静止和动作性震颤的频率下，并且在未经治疗的帕金森状态中更为突出。非振荡（即分组放电之间的时间不固定）爆发期间神经元之间的同步程度尚不清楚，现有证据支持这种模式在帕金森患者

接受多巴胺激动剂阿扑吗啡治疗时实际上增加^{17,27}。事实上，在运动障碍²⁷、瘫痪肌¹⁰、和全身性肌张力障碍¹¹期间爆发可能特别突出，这表明涉及肌张力障碍运动的病理生理学，而不是运动迟缓本身的机械作用。STN 和 GPi 活动之间以及这些细胞核或其丘脑投射部位与皮层之间的一致性（耦合）已在震颤和爆裂的频率范围内得到证实，强调这些放电模式可能对皮质下皮质网络产生深远的影响²⁸⁻³⁰。

STN 活动似乎导致 GPi 中震颤频率²⁹和 GPi 丘脑投射部位的活动，即丘脑腹前部，先于皮质活动²⁸。因此，现有证据将与运动皮质区域的净驱动一致通过 GPi-丘脑-皮质通路的震颤频率（图 1A）。然而，必须强调的是，迄今为止所使用的技术仅给出了一个频带内的整体耦合方向的图像，并不排除信息流占主导地位的双向耦合。另一个有待解决的问题是，在没有震颤的帕金森状态下，STN 和 GPi 内 3 到 10Hz 的同步振荡在多大程度上可能会被发现。当然，有证据表明，以震颤频率发射的人类 STN 和 GPi 单元仅显示锁定到外周震颤的瞬时周期³¹，并且有一份报告称，在没有临床震颤的患者中出现这种振荡²⁷。这个问题对于以下问题很重要：如果将低频 STN 和 GPi 同步仅限于震颤患者，那么试图根据这些频率的同步来解释运动迟缓的理论（见下文）将无法解释那些 25%左右的患者的现象。无震颤的 PD 患者³²

2、11 - 30HZ 的振荡

尽管微电极研究表明，在 30Hz 以下频率的同步不太可能在健康、警觉的猴子的苍白球中成为一种强烈现象¹⁵，但猴子苍白球确实在 30Hz 以下的频率下显示出明显的同步趋势。用 MPTP 治疗¹⁵PD 患者的微电极研究也证明了 STN^{18,26}和 GPi²⁷中单个单位在 11 至 30Hz 下的同步，特别是在震颤患者中。苍白球活动的某些同步可能与纹状体紧张性活跃神经元在帕金森病状态下的更大影响有关³³。此外，在 STN 和 GPi 之间的局部场电位（LFP）中发现了 11 到 30Hz 的同步振荡，以及这些结构和皮层，尤其是辅助运动区（SMA），在接受功能性神经外科手术的帕金森病患者中^{30,34}。这种 LFP 记录通常直接从刺激的大电极中进行，术后，在植入和随后的手术之间的间隔中。-连接到皮下刺激器。神经元放电的时间与 LFP 的波动密切相关，因此，可以将其用作神经元放电同步的替代标记^{35,36}，由 LFP 中的振荡与单个单元中的振荡之间的耦合证明支持³⁷和远处位置 LFP 之间耦合的突触后效应²⁹。

在多巴胺相对缺乏的情况下，STN、GPi 和大脑皮层之间 11 至 30Hz 的 LFP 振荡和相同频率的相关相干性更大，并且在随意运动之前和期间减少^{29,37,38}。大

部分皮质活动与 STN 和 GPi 在 11 到 30Hz 波段（图 1A）驱动这些皮层下结构。30,34STN 活动也与自愿收缩期间的肌电图(EMG)一致。在这里 EMG 导致 STN, 可能是通过外周再传入和从投射到锥体束的皮质神经元向 STN 的必然放电的组合³⁴。

总之，STN 和 GPi 表现出在 11 到 30Hz 以及震颤频率下同步的趋势。然而，前者很可能是由皮层的运动区域驱动的，可能代表某种形式的必然放电。它在未经治疗的帕金森病状态中最为显着。有趣的是，动物模型表明，多巴胺能去神经支配的一种作用是使 STN 更容易受到节律性皮质输入的影响³⁹。

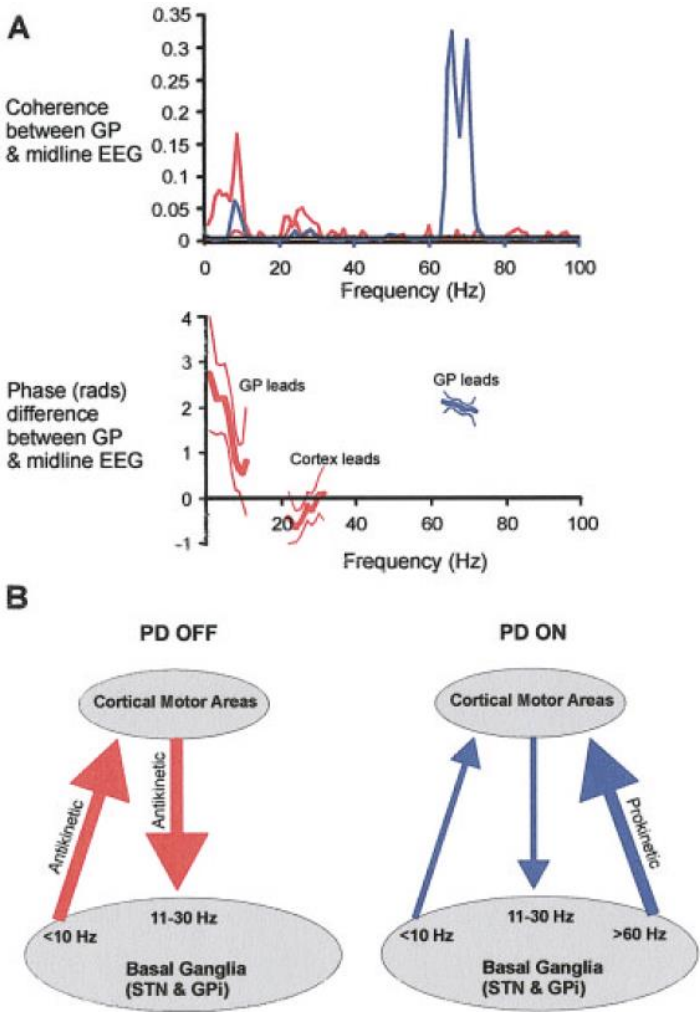


图 1.苍白球（GP）和皮质之间的振荡耦合。A：帕金森病（PD）患者在停用药物（红色，GP 接触 12 和 23）和重新使用左旋多巴后（蓝色，GP 接触 23）中辅助运动皮层区域的 GP 和脑电图（EEG）之间的耦合）。请注意，药物治疗后，GP 和皮质之间的耦合（相干性）主要由 10Hz 和 20 至 30Hz 的活动支配。GP 分别以 10Hz 和 20 至 30Hz 的频率领先和落后于皮质。当出现 60Hz 的强耦合时，左旋多巴后这些耦合会降低。GP 在后者中领先皮质。光谱中的细线是 95% 的置信限。B：振荡基底神经节-皮质相互作用的示意图总结。

箭头显示了每个频段中连接的主要方向。STN，丘脑底核；GPi，GP 内部。

11 到 30Hz 的耦合发现也可能被证明在功能性神经外科手术中是有用的。那些在记录时与中线脑电图 (EEG) 在 β 波段中表现出最高相干性的 STN 大电极接触位点与在高频电刺激时产生最佳临床效果的那些位点密切对应³⁴。解剖学研究表明, 虽然初级运动皮层投射到输出到 GPe 的 STN 部分, 但辅助运动区投射到输出到 GPi 的 STN 部分⁴⁰。因此, β 振荡活动的存在与中线脑电图 (可能来自辅助运动区) 相一致可能是一个有用的标记, 表明大电极的相关接触跨越了投射到 GPi 的 STN 部分, 并且可能在高频刺激下产生良好的临床结果。

3、大于 60HZ 的振荡

迄今为止, 在微电极研究中尚未证明 STN 或 GPi 中单个单元在高频下的同步。然而, 在 STN 和 GPi 之间的 LFP 以及这些结构和皮质, 尤其是 SMA 中发现了同步高频振荡, 但仅在 PD 患者接受左旋多巴治疗后^{29,30,38}, 如图 1A 所示。术中微电极单个单元和术后大电极 LFP 研究之间的区别可能在于后者的敏感性更高^{34,41} 以及在手术期间难以完全记录患者并因此可能出现运动障碍。

STN、GPi 和皮层之间的相干性往往发生在 60 到 80Hz 左右, 尽管也可能发生两倍于该频率的相干性²⁹。这种高频相干性在自主运动之前和期间增加³⁸。因此, 苍白球和 STN 内的元素形成一个动态功能网络, 在正常的多巴胺能驱动存在的情况下, 在高伽马波段的频率下共振。大部分 STN 和 GPi 活动加上该带中的皮质活动引导皮质³⁰。基于解剖学考虑的可能路径是通过 GPi/黑质网状部和丘脑⁴²。

帕金森病患者多巴胺能活动恢复后高伽马波段同步的起源尚不清楚。有趣的是, 最近在没有明显运动异常的癫痫患者的运动区⁴³ 和健康受试者的头皮^{44,45} 的硬膜下记录中发现了类似频率的 EEG 同步^{44,45}。皮层和丘脑底活动, 这种同步在自定节奏运动期间或之前达到最大。因此, 高伽马波段中的振荡相互作用可能与健康人的生理相关。这个想法得到了最近在大鼠 STN 的 LFP 中类似振荡的演示的支持⁴⁶。

4、帕金森病中皮质下驱动的异常皮质节律的后果

在与运动皮层区域活动相结合的基底神经节振荡中, 有两种可能被认为本质上是抗运动的。第一种在缺乏足够的多巴胺能刺激时最大, 发生在震颤频率 (3-10Hz) 下。以相似频率刺激猫的苍白球和内带核 (内侧苍白球的同源物) 会导致皮质运动区 α 频率的 EEG 大规模同步, 并逐渐减慢并最终停止自发运动。

⁴⁷⁻⁵⁰ 在人类 STN 区域进行低频刺激后，临时报告了类似的效果，51,52 与 3 至 10Hz 的基底神经节振荡同步的基本抗运动效果一致。

GPi 中这种异常的、低频的、同步的振荡活动及其输入 STN 能否通过丘脑在帕金森病中将运动皮层保持在低频运动抑制状态⁷? 特定神经元中的神经元非特异性丘脑核在去极化时倾向于以伽马频率振荡⁵³，并且 GPi 过度活跃和帕金森氏病中的低频爆发可能会减少这些快速振荡及其对皮层的作用。这可能是由 GABA 诱导的丘脑皮质神经元的超极化和低阈值钙通道的失活引起的，触发与苍白球放电同步并锁相的极高频动作电位的短爆发，与来自网状核 thal-ami 的阶段性 GABA 能输入可能会驱动睡眠纺锤波⁵⁴。结果将是 3 到 10Hz 频率的皮层活动普遍同步。

本质上可能是抗运动的第二种基底神经节活动是在 11 到 30 赫兹。尽管 STN/GPi 和皮质之间在 11 到 30Hz 之间的净耦合的方向性反对基底神经节对皮质的直接影响，但这种输入可能会抑制基底神经节中的促动力高伽马振荡。因此，这两个波段中的任务和药物引起的变化通常是相互的³⁸，如图 2 所示。这种抗运动作用将与观察结果一致，即以 30Hz 左右的频率刺激猫的苍白球和内足核导致冻结运动⁴⁷⁻⁵⁰。

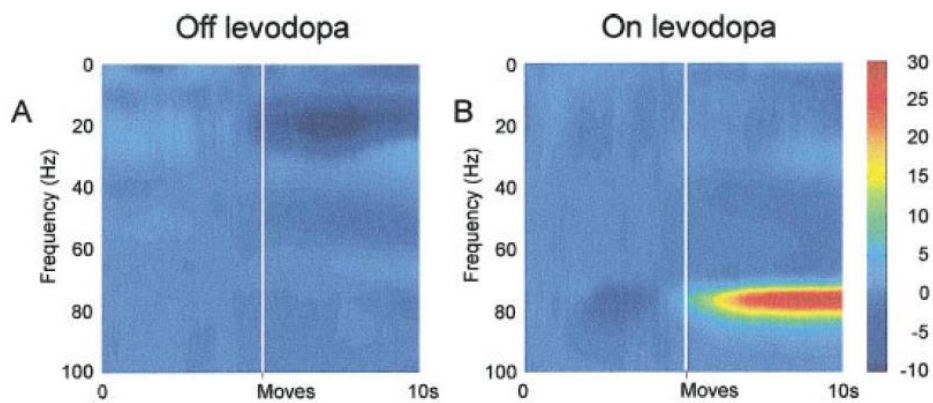


图 2. 帕金森病患者在左旋多巴和左旋多巴上进行的手持式操纵杆自定步调运动期间 STN 和 GPi 之间的相干性变化，两个结构中都植入了宏电极。相关性变化已在运动开始（垂直线）附近平均（n24）。动作持续 300 到 500 毫秒，每 12 到 25 秒重复一次。治疗结束后，在运动前开始的大约 20Hz 处的耦合减少。左旋多巴给药后，运动前开始的 60Hz 耦合增加。经牛津大学出版社许可转载³⁸

相比之下，以 60Hz 同步的基底神经节活动在本质上可能被认为是促动力的。因此，在左旋多巴治疗后，当运动迟缓得到改善并在随意运动之前增加时，在 PD 中发现它。³⁸ 以 60Hz 频率刺激 STN 或 GPi 的抗帕金森病作用进一步表明了促动力作用⁵⁵⁻⁵⁷。然而，多巴胺能刺激恢复后发生的振荡不太可能与自主运动的

执行直接相关，因为它们在休息和运动期间发生。相反，它们可能与在执行域中运作的注意力过程有关，通过丘脑作用于伽马波段中的皮质-皮质相互作用^{7,58}。具体而言，有人认为后者的相互作用提供了一种促进机制，因此，选择和绑定那些分布的皮层活动对于迅速和成功地执行运动是必要的^{7,59}，尽管在运动控制的高阶方面的高频同步作用仍然是推测性的^{60,61}。支持这种注意假设的一个原因是 STN 中 60Hz 活动消失并伴有困倦²⁹。观察到 60Hz 活动在强直性自主收缩期间减少²⁹但在运动期间增加³⁸也证明与皮质运动伽马活动密切相关正如皮质驱动运动神经元所表达的那样，表现出平行变化^{62,63}。

上述关于基底神经节活动在高伽马范围内的促动力作用的推测得到了猫的一些旧研究结果的证实。以如此高的频率刺激苍白球和内足核（分别相当于灵长类动物的 GPe 和 GPi）会导致运动皮层区域的 EEG 不同步^{47,49}，这种现象与 γ 中皮层-皮层相互作用增加有关⁶⁴更重要的是，同样的高频刺激能够逆转基底神经节低频刺激的运动迟缓效应⁴⁸。

那么，这些不同的同步模式如何影响运动呢？首先，抗帕金森病药物的低频同步将通过其对皮层的影响涉及锥体神经元，随后以低频驱动肌肉，表现为帕金森病的休息和动作性震颤。这反过来又会导致肌肉激活的次优未融合模式，从而减慢随意动作的开始并降低收缩强度⁶³。其次，通过低频驱动和可能性在低频同步振荡中捕获皮质活动。基底神经节的 11 至 30Hz 皮质输入对 60Hz 模式的抑制可防止 γ 波段中的皮质-皮质相互作用，从而导致运动迟缓^{7,59}。在这种情况下，人们会预测运动迟缓和运动区域的皮层活动未能转移到更高频率，无论是否有向脊髓的主要投射。这种机制在复杂运动中尤其明显，这在帕金森病中尤其困难，并且已在帕金森病受试者在左旋多巴和左旋多巴下执行手动跟踪或组合和顺序运动任务中得到证实^{65,66}。

另一方面，60Hz 的基底神经节振荡可能是促动力的，因为它们促进了伽马波段中的运动皮层相互作用。这将包括锥体神经元，以便恢复对肌肉的高频皮质驱动，逆转由于未融合的收缩引起的任何运动迟缓和虚弱。最近的脑磁图研究为以下假设提供了强有力的支持：基底神经节在存在足够多巴胺能刺激的情况下运作，从空闲频率中释放运动皮层活动，并促进 β 和 γ 范围内的皮质运动振荡⁶⁷。然而，PD 中多巴胺能神经元的退化包括黑质致密部和腹侧被盖区，导致大脑皮层纹状体和运动区的继发性多巴胺耗竭⁶⁸。因此，证明 STN 刺激具有与左旋多巴对皮质肌肉活动的影响类似，这在证实多巴胺能对皮质节律性的影响是通过涉及纹状体的通路介导的，从而介导 STN⁶⁹。

5、对功能性神经外科的影响

基底神经节中不同的节律活动模式能在多大程度上帮助解释帕金森病功能性神经外科手术的矛盾结果？迄今为止，这种治疗的疗效很难根据基底神经节的已知生理学来解释。有两种手术技术，GPi 或 STN 损伤和通过植入的大电极高频刺激相同部位^{55-57,70}。GPi 局灶性病变应破坏基底神经节向运动皮层的主要输出并消除它们的贡献到正常的随意运动。因此，预计病变会损害运动表现，但在帕金森病中则相反。另一方面，频率超过 60Hz 的刺激效应与局灶性病变之间的相似性可能表明前者通过去极化阻滞或其他一些阻滞机制诱导虚拟病变起作用⁵⁶。曾经，人类 GPi 神经元在帕金森病中以大约 85 到 140Hz 的频率放电，这表明神经元更有可能被高频刺激驱动而不是被阻断^{16,17,25}。

如果我们假设丘脑下丘脑-苍白球回路的低频和高频模式分别损害和促进运动功能是正确的，那么这些矛盾的观察结果就可以调和。在这种情况下，低频活动（30Hz）可以通过外源性多巴胺能刺激或 GPi 或 STN 的局灶性破坏而受到有益效果的阻断。同时，高频治疗性刺激任一核可能会人为地驱动促动力回路，该回路通常需要多巴胺能刺激才能以最佳模式共振。共振可以通过以 60 到 80Hz 或其倍数的基频人工驱动系统来实现。深部脑刺激似乎在频率>60Hz 时有效⁵⁶，但需要仔细研究以确认是否有一些高频可优先有效克服帕金森症，特别是运动迟缓。

6、结论

认识到基底神经节活动可能在多个频带中同步，每个频带具有不同的功能意义，进一步了解 PD 的病理生理学，并可能解决功能性手术引起的一些悖论。图 1B 是本综述中提出的 PD 中振荡基底神经节-胶质细胞-皮质相互作用的简单示意图总结。然而，对振荡如何导致运动及其紊乱的完整机械理解还有一段路要走。

7、参考文献

- [1] Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366–376.
- [2] Alexander GE, Crutcher ME. Functional architecture of the basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266–271.
- [3] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281–285.
- [4] Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:751–758.
- [5] Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998;21:32–38.
- [6] Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117:877–878.
- [7] Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998;351:1801–1804.
- [8] Bar-Gad I, Bergman H. Stepping out of the box: information processing in the neural networks of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:689–695.
- [9] Obeso JA, Rodriguez MC, DeLong MR. Basal ganglia pathophysiology; a critical review. *Adv Neurol* 1997;74:3–18.
- [10] Suarez JJ, et al. Pallidotomy for hemiballismus: efficacy and characteristics of neuronal activity. *Ann Neurol* 1997;42:807–811.
- [11] Vitek JL, et al. Neural activity in the basal ganglia in patients with generalised dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999;46:22–35.
- [12] Fillion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142–151.
- [13] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507–520.
- [14] Sterio D, Beric A, Dogali M, Fazzini E, Alfaro G, Devinsky O. Neurophysiological properties of pallidal neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994;35:586–591.
- [15] Nini A, Feingold A, Slovin 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.
- [16] Hutchison WD, Lozano AM, Tasker AE, Dostrovsky JO. Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Exp Brain Res* 1997;113:557–563.

- [17] Merello M, Balej J, Delfino M, Cammarota A, Betti O, Leiguarda. Apomorphine induces changes in GPi spontaneous outflow in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:45–49.
- [18] Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 2000;20:7766–7775.
- [19] Bevan MD, Wilson CJ. Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J Neurosci* 1999;19:7617–7628.
- [20] Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999; 400:677–682.
- [21] Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *J Neurosci* 2000;20:820–833.
- [22] Taha JM, Favre J, Baumann TK, Burchiel KJ. Tremor control after pallidotomy in patients with Parkinson's disease: correlation with microrecording findings. *J Neurosurg* 1997;86:642–647.
- [23] Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: tremor related activity in functionally identified cells. *Brain* 1994;117:531–543.
- [24] Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic “tremor cells” with the 3–6 Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988;8:754–764.
- [25] Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000;96:549–564.
- [26] Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J Neurosci* 2002;22:2855–2861.
- [27] Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Sime E, Hutchison WD, Lozano AM. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2001;86:249–260.
- [28] Volkmann J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, Ribary U, Llinas R. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology* 1996;46:1359–1370.

[29] Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21: 1033–1038.

[30] Williams D, Tijssen M, van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H, Brown P. Dopamine dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in the human. *Brain* 2002;125:1558–1569.

[31] Hurtado JM, Gray CM, Tama LB, Sigvardt KA. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1674–1679.

[32] Elble R, Koller W. Tremor. Baltimore: John Hopkins University Press; 1990. Raz A, Frechter-Mazar V, Feingold A, Abeles M, Vaadia E, Bergman H. Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in MPTP-treated monkeys but not in normal monkeys. *J Neurosci* 2001;21:RC128.

[33] Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships on Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:378–388.