

帕金森病中丘脑底核与苍白球之间的多巴胺振荡依赖性

Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease

Peter Brown,¹ Antonio Oliviero,² Paolo Mazzone,³ Angelo Insola,³ Pietro Tonali,² and Vincenzo Di Lazzaro²

¹*Medical Research Council Human Movement and Balance Unit, Institute of Neurology, London WC1N 3BG, United Kingdom,*

²*Institute of Neurology, Università Cattolica, 00168 Rome, Italy*

³*Operative Unit of Functional and Stereotactic Neurosurgery, Centro Traumatologico Ortopedico, "A. Alesini" Hospital, 00145 Rome, Italy*

(translated by zang jie)

摘要: 在帕金森病中，基底神经节细胞核内部和之间的同步程度未知。这个问题很重要，因为同步将增加后续投射目标的突触后功效。我们同时记录了帕金森氏病神经外科手术后四名清醒患者的苍白球内部 (GPi) 和丘脑底核 (STN) 的局部电位 (LP)。记录了两名患者的双侧核，因此总共进行了 6 个同侧 GPi-STN LP 记录。在没有药物治疗的情况下，GPi 和 STN 内的功率和相干性主要由频率为 >30 Hz 的活动决定。用多巴胺前体左旋多巴处理降低了低频活动，并在 70 Hz 处产生了新的峰值。这在 STN 和 GPi 的功率谱以及这些神经核之间的相干性中很明显。根据频带和外源性多巴胺能刺激的存在，神经核之间的相位关系以复杂的方式变化。苍白球和 STN 之间确实发生了活动同步，其模式严重依赖于多巴胺能活动的水平。

关键词: 苍白球内部；丘脑底核；连贯性；同步；帕金森病；多巴胺。

对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)治疗的灵长类动物和帕金森病患者的研究发现,放电率增加,并且神经元的神经元有簇发放倾向。苍白球内部(GPi)和丘脑底核(STN)(Filion 和 Tremblay, 1991; Bergman 等, 1994; Sterio 等, 1994; Hutchison 等, 1997a, 1998; Merello 等, 1999)。这些变化可能会影响丘脑和脑中基底神经节的投射目标,尽管不如通过同步这些细胞核发出的放电来增加神经元活动的突触后功效。有一些证据表明 MPTP 治疗的灵长类动物 GPi 内的神经元放电同步(Nini 等, 1995),但迄今为止,没有证据表明帕金森病患者存在显著同步。

在这里,我们通过从接受严重帕金森病功能性神经外科手术的患者的基底神经节记录,在存在和相对不存在多巴胺能刺激的情况下,寻找人类 GPi 和同侧 STN 内部和之间的同步。患者在停用和重新开始使用多巴胺前体左旋多巴治疗后被记录下来,左旋多巴会提高帕金森大脑中多巴胺及其代谢物的水平,而去甲肾上腺素或血清素没有显著变化(Scatton 等, 1983)。为了避免与手术相关的时间限制,我们在术后从大电极的不同接触处记录局部电位(LP),而不是使用术中微电极记录单个神经元的动作电位。双极接触的使用增加了仅记录局部电位的可能性,因为在接触对中的一个接触附近产生的活动比在远处产生并被两个接触拾取的活动更可能产生偏转。我们通过证明连续双极接触对之间累积密度估计的极性反转,进一步证实了记录电位的局部生成。

LP 是一组神经元同步活动的产物。在大脑皮层中,神经元放电的时间与局部场电位(LFP)的波动密切相关(Creutzfeldt 等人, 1966 年; Frost, 1968 年),并且类推地,我们考虑了 GPi 和 STN 是这些细胞核中神经元放电同步的替代标志物。通过寻找 GPi 和 STN 之间的一致性来检查该标记的有效性,因为存在后者表明 GPi 中的 LFP 振荡被锁定到 STN 中的突触后效应,反之亦然。

材料和方法

病人和手术。所有四名患者(平均年龄为 59 岁;范围为 49-64 岁;两名女性;平均病程为 17 年;范围为 9-27 岁)在知情同意的情况下参与。他们的平均联合帕金森病评定量表(UPDRS)运动评分分别为 66(范围为 48-80)和 20(范围为 11-38)。在记录期间,患者平均每日服用 770 毫克左旋多巴(范围为 400 - 1500 毫克)和单次剂量 200 毫克。独立于实验并且对任何结果视而不见,对治疗时和非治疗时的 UPDRS 评分以及不同大电极接触处的刺激功效进行了评估。

先前已经描述了刺激的手术程序和有益的临床效果(Siegfried 和 Lippitz, 1994 年; Limousin 等人, 1995 年; Starr 等人, 1998 年)。在 GPi 和 STN 被非遥测心室造影识别后插入宏电极,并在受试者清醒时使用微电极记录和微刺激进

行定位。接触点 0 尖端的坐标为距患者中线 19-24mm、中连合点前 2mm、前连合(AC)-后连合(PC)线下方 6mm，用于 Gpi，以及 STN 距中线 12 毫米、中连合点 0 毫米、AC-PC 线下方 4-5 毫米。术后使用磁共振成像(MRI)确认宏电极位置。苍白球和 STN 中的大电极是 3387 和 3389 型（美敦力神经科，明尼苏达州明尼阿波利斯市），具有四个铂铱圆柱表面（直径 1.27 毫米，长度 1.5 毫米），中心距为 3 毫米和 2 毫米，分别。接触 0 是最尾端的，接触 3 是最靠前的。据估计，苍白球电极的触点 0 - 2 可能在 GPi 中，而 STN 电极的只有触点 0 和/或 1 在 STN 中。然而，在死前无法确定宏电极接触的确切位置。以临床有效频率和强度对大电极进行术后刺激，既不会导致视觉或躯体感觉反应，也不会导致肌肉激活。

记录。受试者仰卧，并在休息时记录，同时他们进行腕伸肌的等长收缩，以保持腕关节从主要位置背屈 30°。前臂在旋前得到支撑，手腕伸展不受限制。在每项任务中，来自 GPi 和 STN 宏电极的 LP 与对侧腕伸肌 EMG 同时记录。EMG 用双极 9 毫米直径的 Ag-AgCl 电极拾取。在线监测 EMG 活动的程度，并提供口头反馈，以便在服药和停用药物时匹配活动。从每个宏电极的相邻四个触点(0-1、1-2 和 2-3)记录深部大脑活动。EMG 在 10 - 300Hz 下进行带通滤波并放大(1000)。LP 和 EEG 以 1 - 300Hz 的频率被过滤并放大(100 - 500,000)。信号以 1kHz 进行采样，并使用自定义编写的程序在线记录和监控。

分析。对等长的非重叠部分执行快速傅立叶变换（Halliday 等，1995）。结果在截面上取平均值，自动光谱、交叉光谱和从这种相干性在 0 - 200Hz 范围内确定。对于四种情况（左旋多巴时的休息和强直性自主收缩）中的每一种，总共有 1027 个节段（来自每个受试者的每对核的平均值为 178 个）。使用的段长度为 1024 点，频率分辨率为 0.98Hz。使用对数(log10)变换来稳定自动光谱的方差。通过使用 Fisher 变换在每个频率处变换相干性的平方根（称为相干性的复值函数），将相干性的方差归一化。这导致每个记录的恒定方差值由 $1/2L$ 给出，其中 L 是用于计算相干性的段长度数。然后使用 2 检验来检验原始记录在每个频率下的相干值相等的假设（Amjad 等人，1997 年）。由于进行了多重比较，在 Bonferroni 校正后计算了自动光谱、相干光谱和 2 光谱的置信限(CL)。仅在那些显示 STN 和 GPi 之间显着一致性的频率上分析相位。在通过线性回归拟合直线后，根据相位估计的斜率计算两个信号之间的恒定时间滞后。仅当段中包含的连续数据点数等于或大于 8 时，才从梯度计算时滞，线性关系占方差的 80%。不同斜率的分量似乎经常不止一种。各个分量的限制由拟合到所有连续绘制点的最佳拟合二阶或三阶多项式的转折点定义。多项式占方差的 80%，并且每个模型阶数具有相同或超过 8 个数据点。相位分析的结果有助于表明在特定频带上哪个核首先处于活动状态。然而，95%CL 通常很大，因此无法推断结构之间的精确时间

差异，特别是因为双极电极可能会降低相位信息（Mima 和 Hallett, 1999）。也不应假设此处报告的滞后和导联仅反映传导延迟。

累积密度，相当于信号之间的互相关，是从交叉频谱的逆傅立叶变换计算的。连续双极接触对之间累积密度估计的极性反转用于确定振荡活动的来源。仅评估高于 Bonferroni 校正 95%CL 的累积密度峰值。

结果

GPI 和 STNLPs

4 名患有特发性帕金森病的患者在基底神经节中同时手术植入巨电极后 3-8 天接受了研究，在植入和随后皮下重新路由至内部刺激器之间的时期内（图 1）。由于在研究过程中双侧植入，两名患者被记录两次。这导致从总共六个 GPI 和六个 STN 中采样 LP。在停用抗帕金森病药物过夜后和摄入左旋多巴 1.5 小时后，记录每位患者在休息时和对侧前臂伸肌强直性自主收缩期间的情况。图 2 显示了在 GPI 和 STN 中拾取的原始 LP 信号及其频率内容随时间变化的代表性示例。治疗结束后，来自两个核的记录均以频率低于 30Hz 的振荡活动为主（图 2a）。摄入左旋多巴后，当 STN 中出现急剧调谐的活动带时，这些振荡会在 70Hz 处出现（图 2b）。在所有受试者中都看到了类似的特征。治疗后，其中两名患者在 140Hz 处也显示出较小的 STN 峰值，这是 70Hz 处主要活动的谐波（图 2c）。一名患者在左旋多巴后记录期间变得昏昏欲睡，随后 70Hz 振荡大大减弱（图 2d）。

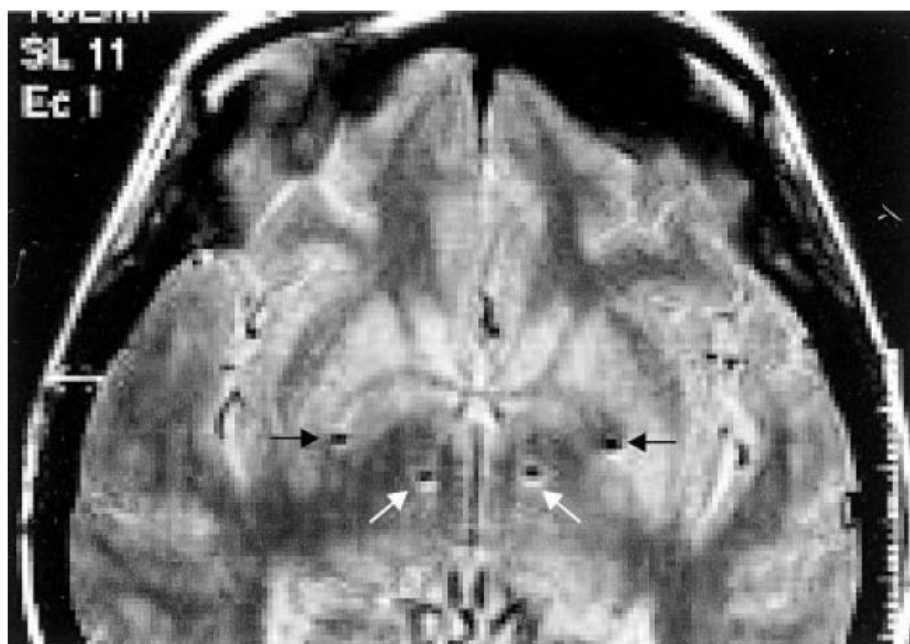


图 1. 帕金森氏病患者植入左、右苍白球和 STN 后的 T1 加权磁共振轴位观。显示了最深接触 (0) 的位置，位于双侧 STN（白色箭头）和 GPI（黑色箭头）中。右侧的刻度以厘米为单位。

左旋多巴的 STN-GPi 相干性

图 3 和图 5 说明了在不同治疗状态下对侧手腕在静止和强直伸展过程中的功率、相干性和相位谱，用于从宏电极触点 STN12 和 GPi12 记录的活动，汇集所有受试者。选择这些接触是因为它们至少包括一对接触中的一个接触，在每个患者的高频刺激下产生最佳的临床改善，并且彼此之间也表现出最高的一致性。在休息时，停用抗帕金森病药物后，在 STN12 和 GPi12 处记录的 LP 之间的相干性表现出两个峰值（图 3B）。第一个相对较小，以 6Hz 为中心。如图 3E 中的净负相位斜率所示，STN 在此频率下引导 GPi。第二个峰值要大得多，并且集中在 20Hz 处。在此频率下，高达 25% 的活动在 GPi 和 STN 之间同步。如图 3E 中的净正斜率所示，GPi 使 STN 超过了这个频带。累积密度估计显示 GPi 和 STN 中接触 1 处的极性反转（图 4A），表明该接触处出现振荡，而不是从其他地方进行的体积。在 GPi 的情况下，它大到足以容纳几个大电极接触，这个结果暗示了细胞核内的一些功能性体位，并且与表明人类 GPi 中体位的其他证据一致（Bejjani 等人，1997 年；Krack 等人 al.,1998）。

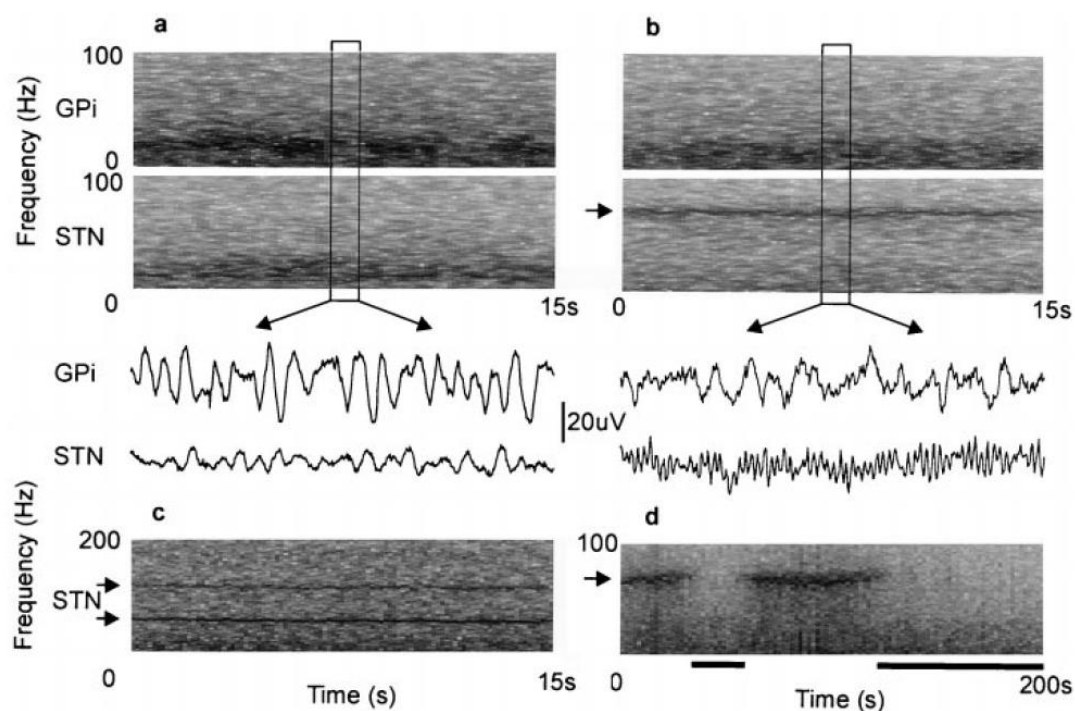


图 2. 在静止状态下在 GPi12 和 STN12/01 中拾取的原始 LP 信号及其频率内容随时间的变化。a, 关闭处理，来自两个核的记录均以频率低于 30 Hz 的活动为主。b, 摄入左旋多巴后的同一患者。低频活动减少，STN 中出现一个急剧调谐的活动带，频率为 \square 70 Hz（箭头）。在 a 和 b 中，相应 LP 的 1 秒段显示在频率超声图下方。c, 另一位患者在治疗时记录，显示在 70 和 140 Hz 下 STN 的活动（箭头）。d, 在左旋多巴治疗期间昏昏欲睡的患者。当警觉但不昏昏欲睡时（用黑条表示，定义为闭眼和低电压活动缓慢以及脑电图消失），出现在 70 Hz 处的活动峰值（箭头）。

左旋多巴引起的强直收缩期间的图片相似（图 5C），除了 STN12 和 GPi12 之间的相干性不那么高（图 6C，由 2 测试证实）并且相位不确定（图 5E）。累积密度估计再次显示 GPi 和 STN 中触点 1 的极性反转（数据未显示）。

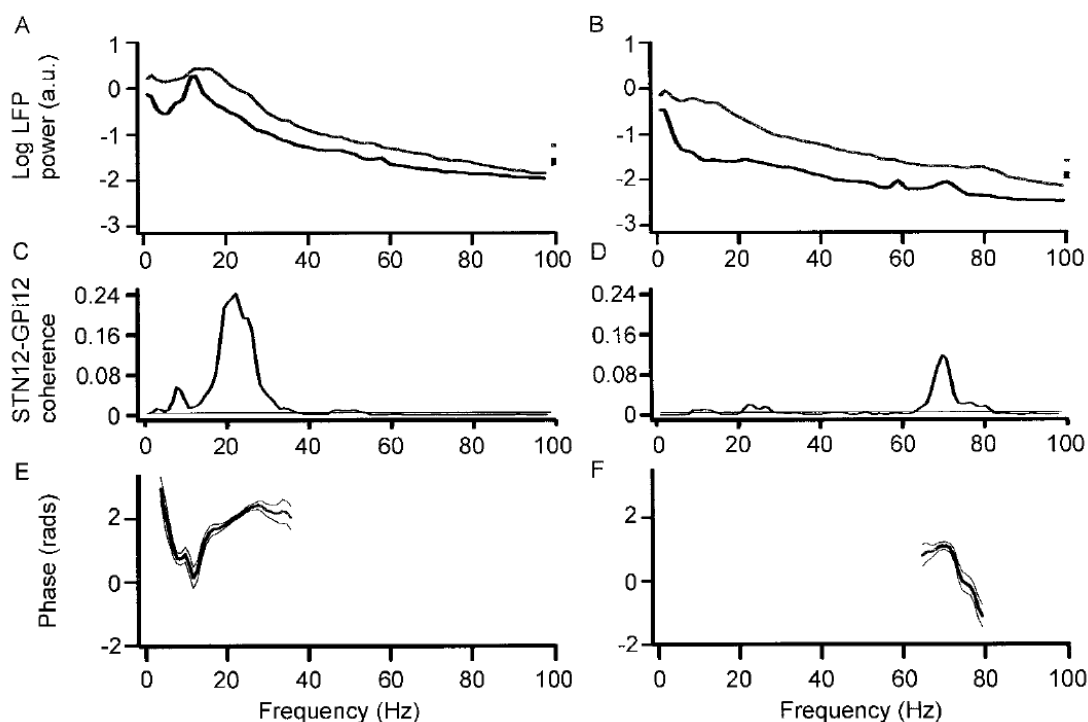


图 3. LP 功率的自动光谱 (A、B)、STN12 和 GPi12 之间的相干光谱 (C、D) 以及退出 (A、C、E) 或恢复 (B、D、F) 的左旋多巴。从四名帕金森病患者（超过 6 次实验会话）的所有静息记录中汇总的数据。停用药物后，STN12 和 GPi12 之间在 6 和 20 Hz 下具有相干性。相位回归分析表明，STN 从 3.9 到 11.7 Hz (r^2 0.853; p 0.0004) 使 GPi 领先 50 19 毫秒，而 GPi 从 11.35 Hz 到 11.35 赫兹 (p 0.0004) 领先 STN 20 5 毫秒 (p 27 0.0001)。应该注意的是，这些和随后的时间差异的 95% 置信限制是广泛的，尽管它们从未包含零。当 STN12 的自谱图 (B) 和相干谱图 (D) 中出现 70 Hz 的峰值时，低频活性在治疗时会降低。STN 领先 GPi 31 6 毫秒 ($r^2=0.928$; $p=0.0001$)。在此图和图 5 中，当满足材料和方法中定义的测量标准时，相位以黑色（而不是灰色）显示，箱大小为 0.98 Hz，功率谱中的垂直条和细线为 95% CL，在相干谱和相位谱。

左旋多巴后的 STN-GPi 一致性

左旋多巴后情况大不相同。后者对改善帕金森症有效（见材料和方法）。在 STN12 和 GPi12 的静息和强直活动功率期间，LP 在 30Hz 以下的频率处下降，而在 70Hz 的 LP 中出现新的峰值（图 3B、5B）。与此同时，STN12 和 GPi12LP 之间的相干性在 20Hz 时显著降低，而在 70Hz 时相干性增加（图 3B、5B）。在合并数据或单个数据中，STN12 和 GPi12 以上 90Hz 之间没有显著的一致性。通过对合并数据进行的 2 检验证实了左旋多巴和非左旋多巴相干谱之间的差异（图 6A、B）。因此，在用左旋多巴治疗后，GPi 和 STN 中活动的同步转移到更高的

频率。STN 倾向于在这些较高频率上相位领先 GPi，如图 3F 和 5F 中的净负梯度所示。治疗后，累积密度估计显示 GPi 和 STN 中接触 1 处 70Hz 活动的极性反转，表明这些核内出现快速振荡（图 4B），尽管在强直腕伸展期间，还有一个额外的缓慢没有相位反转并且可能代表来自更远源的体积传导的波（数据未显示）。左旋多巴后，STN12 和 GPi12LPs 在 70Hz 时的相干性在休息时比在手腕强直伸展时更大（图 6D，参见 2 测试）。请注意，在静止状态下，在休止时的相干性小峰值 6Hz 比服用左旋多巴后更大（图 6A），停药后比使用强直性腕伸展时更大（图 6C），与震颤保持一致相关现象。

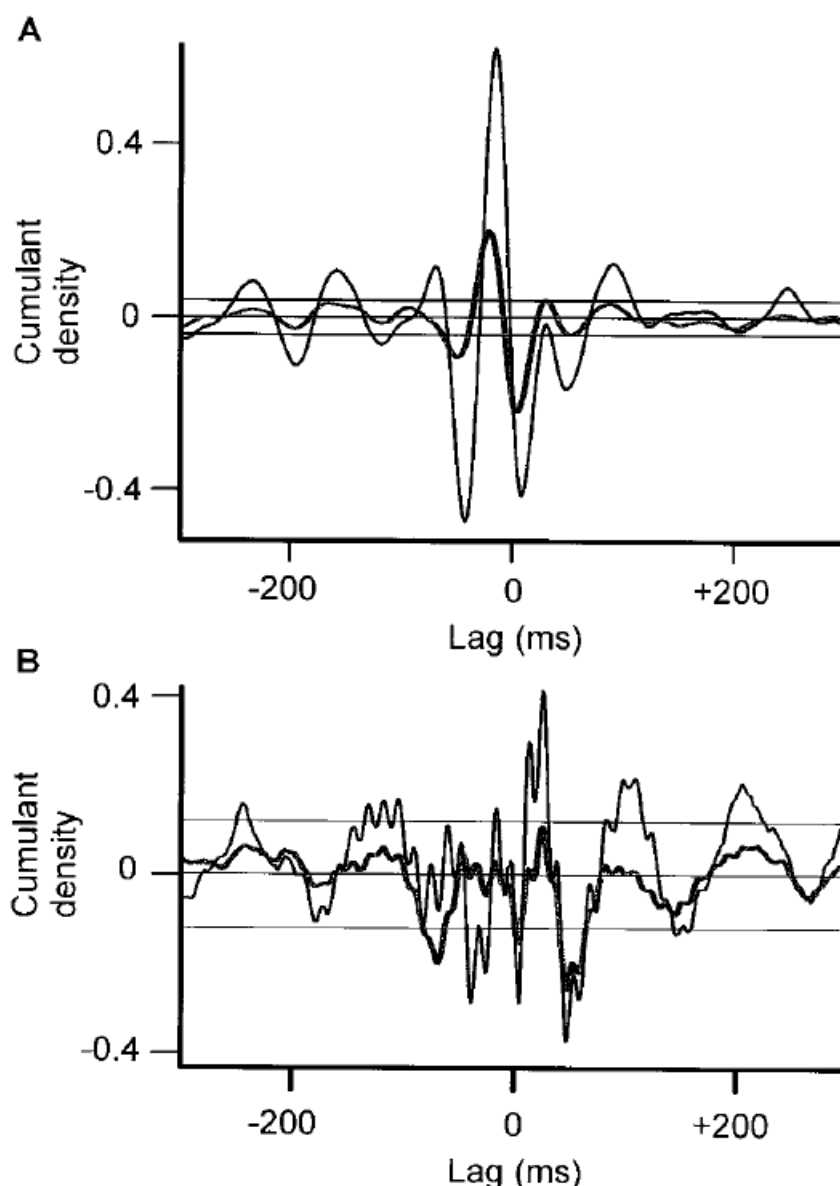


图 4. 休息时记录的左旋多巴停药 (A) 和重新加入左旋多巴 (B) 后的累积密度估计值。黑色和粗灰线分别从 STN12 - GPi12 和 STN01 - GPi12 计算。STN01 - GPi12 已反转。对于 A 中的慢活动和 B 中明显的快速 (70 Hz) 活动，波的紧密叠加表明 STN 中触点 1 周围的极性反转。水平线是 95% CL。

讨论

我们的结果显示，在未治疗和治疗的帕金森病患者中，GPI 和 STN 内部和之间的振荡活动性质发生了显著变化。两个细胞核中的左旋多巴 LP 以低频活动为主，并且在 6 和 20Hz 时两个信号之间具有一致性。相反，在用足以改善帕金森综合征的左旋多巴剂量治疗后，这种低频同步减弱，取而代之的是 70Hz 的同步。功率变化与相干性变化的方向相同，因此后者不能归因于信号非线性分量的变化。左旋多巴对苍白质-STN 振荡的这些显著影响可能是通过将黑质致密部投射到壳核然后投射到 STN 或直接通过多巴胺能黑质致密部-STN 投射来发挥作用的 (Parent 和 Hazrati, 1995)。与后者一致，已知在大鼠中直接离子电渗疗法应用多巴胺后，STN 的整体电生理活性会增加 (Cambell 等, 1985)。

低频和高频活动的起源

根据其立体定向坐标、术后 MRI 和每个部位高频刺激的抗帕金森病效应，大电极部位被认为在 GPI 和 STN 内。此外，累积密度估计的相位反转表明，接触 GPI12 和 STN12 记录的活动是在本地产生的，而不是通过来自更远源的体积传导获得的。

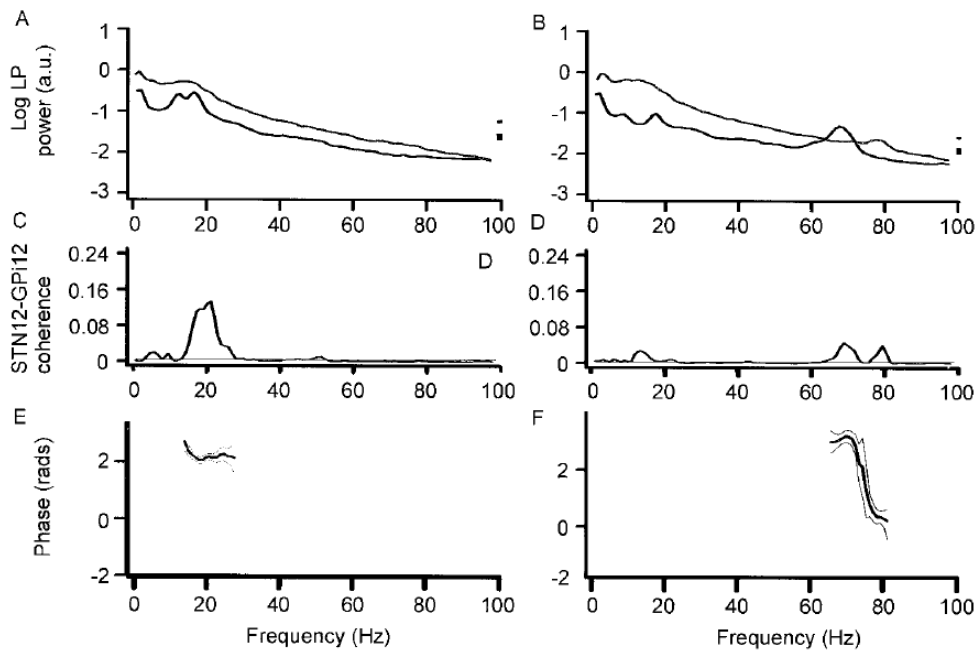


图 5. LP 功率的自动光谱 (A、B)、STN12 和 GPI12 之间的相干光谱 (C、D) 以及退出 (A、C、E) 或恢复 (B、D、F) 的左旋多巴。从四名帕金森病患者 (超过 6 次实验) 中对侧手腕强直伸展的所有记录汇总的数据。停止用药后，STN12 和 GPI12 之间在 20 Hz 下具有一致性。STN 和 GPI 之间的时间差异不确定，最佳拟合线仅占方差的 17%。在 STN12 的自谱 (B) 和相干谱 (D) 中，当出现在 70 Hz 的峰值时，低频活性在治疗时降低。相位回归分析表明，STN 从 69.3 到 82.0 Hz 领先 GPI 47.9 毫秒 ($r^2 0.910$; $p 0.0001$)。

支持 15Hz 以上同步振荡的网络（代表此处记录的大部分活动）是模糊的。迄今为止，还没有关于 GPi 和 STN 内部或之间的单个单元的互相的这种振荡活动的报告。然而，最近对器官共培养的研究表明，STN-苍白球网络可以支持有节奏的活动，尽管频率低于 4Hz（Pln 和 Kital, 1999）。皮层（Magill 等, 2000; Nambu 等, 2000）和皮层下影响，例如来自纹状体（Ryan 和 Clark, 1992）、丘脑（Bevan 等, 1995; Smith 等, 1998）的影响,和 pedunculo pontine 核(Inglis 和 Winn,1995), 可能会进一步修改这种先天节律性。

GPi 和 STN 之间的相位关系

GPi 和 STN 之间的相位关系有多种解释。然而，我们会选择根据基底神经节的当前模型来查看它们（Albin 等, 1989; Alexander 和 Crutcher, 1990; Parent 和 Hazrati, 1995; Ches-selet 和 Delfs, 1996; Smith 等.,1998）。停用左旋多巴后，GPi 中的活性领先于 STN 中的 20Hz。这与苍白球外部(GPe)共同驱动 STN 和 GPi 一致（STN 的传导和神经元延迟比 GPi 长）。同样在左旋多巴之外，在 STN 中在 6Hz 下的活性导致 GPi 中的活性，并且可能有助于在未经治疗的帕金森病中假设来自 GPi 的低频输出同步（Brown 和 Marsden, 1998 年）。

多巴胺能刺激极大地改变了功能连接的模式。STN 和 GPi 之间的振荡相互作用主要是在 70Hz 下的活动，其中 STN 引导 GPi，而低于 30Hz 的活动大大减少。这将与治疗时 STN 以高频驱动 GPi 一致，通过直接 STN-GPi 预测或通过 STN-GPe-GPi 途径。

以上很可能不是 GPi 和 STN 之间唯一的交互；有些可能涉及异步和非振荡活动以及通过 LP 的频率分析进行的逃逸检测。尽管如此，上面确定的连接可能在数量上很重要，因为同步输入的突触后效应大于异步输入的突触后效应。

低于 30Hz 的病理同步效应

在多巴胺能输入不足的情况下，如未经治疗的帕金森病，丘脑-苍白球网络似乎更受青睐，其以低于 30Hz 的频率振荡。似乎有两个主要影响。首先，STN 领先 GPi 的频率为 4 - 10Hz 的振荡。这些振荡可能与猴子（Bergman 等人, 1994 年, 1998 年）和帕金森病患者（Hutchinson 等人, 1997b; Taha 等人, 1997 年; Magnin 等人）的微电极单元研究报告的震颤有关.,2000)。当然，在我们的一个案例中，在服用药物后出现剧烈的静止性震颤，震颤频率下 STNLP 和 EMG 之间存在一致性。第二次振荡活动发生在范围内，峰值集中在 20Hz 处。这里 GPi 相位导致 STN。这两种活动都可能破坏正常的运动功能（Wichmann 和 DeLong, 1996)。人工驱动猫的苍白球(HasslerandDieckmann,1967;Dieckmann,1968)或人工驱动人类 STN(Demeretetal.,1999)会导致或加剧帕金森病，这表明低频率

的自发同步频率可能导致帕金森病的异常运动模式 (Brown 和 Marsden, 1998)。这个假设值得进一步研究, 因为它可能有助于解释功能性神经外科手术的一些矛盾效应 (见下文)。

70Hz 同步的影响

我们的结果意味着苍白球和 STN 内的元素形成一个功能网络, 通常在正常多巴胺能驱动存在的情况下, 以 70Hz 的频率共振。这种节律对于自主运动的最佳组织很重要, 这在可能在网络内引起共振的频率上刺激相同核的抗帕金森病效应强烈表明, 在或接近 70Hz 或其二次谐波的基频 (Siegfried 和 Lippitz, 1994; Limousin 等, 1995; Starr 等, 1998)。然而, 重新建立多巴胺能刺激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活动期间发生。因此, 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带中的皮质-皮质相互作用 (Hassler, 1980; Brown 和 Marsden, 1998)。支持这一点的是一名患者的 70Hz 活动消失并伴有嗜睡, 尽管人们可能预期在强直性自主收缩期间相同的活动会增加而不是减少。或者, 70Hz 活动可以作为运动命令的载体节奏。单个功率谱和相干谱中明显的高频活动的窄带性质将特别适合于载波函数。

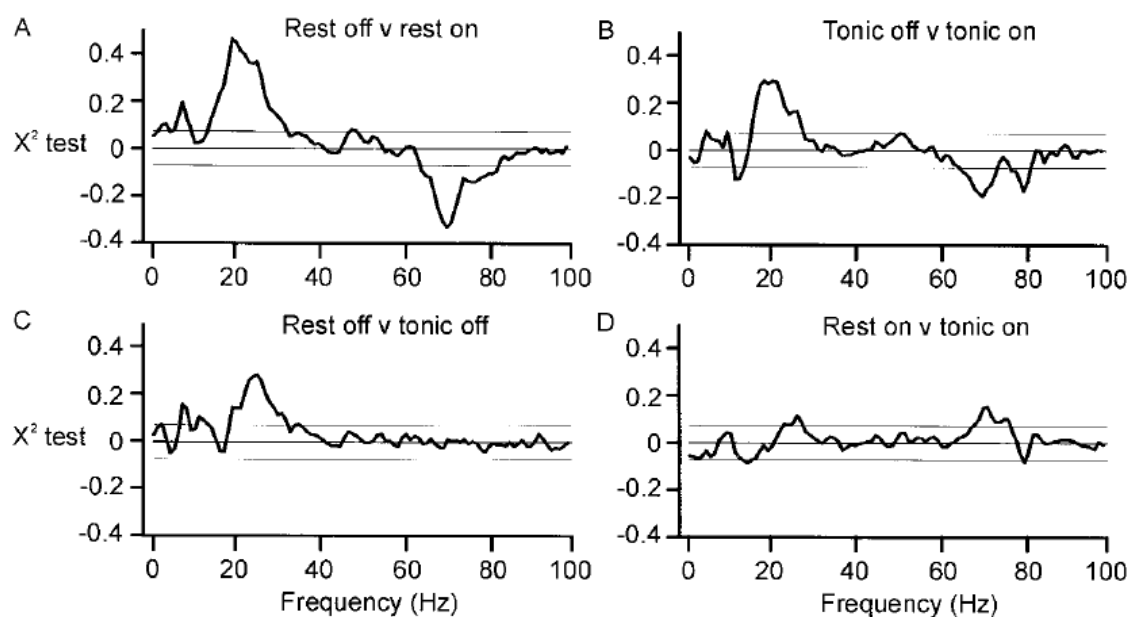


图 6. A, 左旋多巴静息状态和静息状态的合并相干性比较。 B, 左旋多巴和左旋多巴强直腕伸展期间汇集相干性的比较。在 A 和 B 中, 分别在关闭和开启左旋多巴时的 20 和 70 Hz 时相干性更强。 C, 比较休息时和停用左旋多巴时强直腕伸展期间的汇集相干性。在 6 和 20 Hz 时, 静止状态的相干性更大。 D, 左旋多巴治疗后休息时和强直手腕伸展期间的汇集相干性的比较。在 70 Hz 时, 静止时的相干性更大。

对功能性神经外科的影响

目前的发现可能有助于解释帕金森病功能性神经外科手术的矛盾结果。迄今为止，这种治疗的功效难以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 的损伤以及通过植入的大电极高频刺激相同部位（Siefried 和 Lippitz, 1994; Limousin 等, 1995; Gill 和 Heywood, 1997; Starr 等, 1998）。GPi 的局灶性病变应破坏基底神经节向运动皮层的主要输出，并消除它们对正常随意运动的贡献。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 50Hz 的刺激效应与局灶性病变之间的相似性可能意味着前者通过去极化阻滞诱导虚拟病变起作用（Limousin 等, 1995）。然而，在帕金森病中，人类 GPi 神经元以 85-140Hz 的频率放电，这表明神经元件更有可能被高频刺激驱动而非阻断（Hutchison 等, 1997a; Merello 等, 1999 年; Magnin 等人, 2000 年）。

如果我们假设丘脑下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，那么这些自相矛盾的观察结果可以与当前的发现相协调。在这种情况下，可以通过外源性多巴胺能刺激或 GPi 或 STN 的局部破坏来阻断低频活动并产生有益效果。与此同时，高频治疗性刺激任一核可能会人为地驱动一个通常需要多巴胺能刺激才能以最佳模式共振的电路。

参考文献

- [1] Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366–376.
- [2] Alexander GE, Crutcher ME (1990) Functional architecture of the basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266–271.
- [3] Amjad AM, Halliday DM, Rosenberg JR, Conway BA (1997) An extended difference of coherence test for comparing and combining several independent coherence estimates: theory and application to the study of motor units and physiological tremor. *J Neurosci Methods* 73:69–79.
- [4] Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, Pidoux B, Cornu P, Marsault C, Agid Y (1997) Pallidal stimulation for Parkinson's disease: two targets? *Neurology* 49:1564–1569.
- [5] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72:507–520.
- [6] Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E (1998) Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 21:32–38.
- [7] Bevan MD, Francis CF, Bolam JP (1995) The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 361:491–511.
- [8] Brown P, Marsden CD (1998) What do the basal ganglia do? *Lancet* 351:1801–1804.
- [9] Cambell GA, Eckardt MJ, Weight FF (1985) Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain Res* 333:261–270.
- [10] Chesselet MF, Delfs JM (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 18:417–422.
- [11] Creutzfeldt OD, Watanabe S, Lux HD (1966) Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20:1–18.
- [12] Demeret S, Bejjani B-P, Arnulf I, Damier P, Gervais D, Houeto JL, Pridoux B, Agid Y (1999) Low frequency subthalamic stimulation worsens parkinsonian symptoms. *Neurology* [Suppl 2] 52:A406.
- [13] Dieckmann G (1968) Cortical synchronised and desynchronised responses evoked by stimulation of the putamen in cats. *J Neurol Sci* 7:385–391.

- [14] Fillion M, Tremblay L (1991) Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 547:142–151.
- [15] Frost JD (1968) EEG-intracellular potential relationships in isolated cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24:434 – 443.
- [16] Gill SS, Heywood P (1997) Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 350:1224.
- [17] Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA, Farmer SF (1995) A framework for the analysis of mixed time series/point process data: theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* 64:237–278.
- [18] Hassler R (1980) Brain mechanisms of intention and attention with introductory remarks on other volitional processes. *Prog Brain Res* 54:585– 614.
- [19] Hassler R, Dieckmann G (1967) Arrest reaction, delayed inhibition and unusual gaze behaviour resulting from stimulation of the putamen in awake unrestrained cats. *Brain Res* 5:504 – 508.
- [20] Hutchison WD, Levy R, Dostrovsky JO, Lozano AM, Lang AE (1997a) Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol* 42:767–775.
- [21] Hutchison WD, Lozano AM, Tasker AE, Dostrovsky JO (1997b) Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Exp Brain Res* 113:557–563.
- [22] Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Lozano AM (1998) Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44:622– 628.
- [23] Inglis WL, Winn P (1995) The pedunculopontine tegmental nucleus. Where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 47:1–29.
- [24] Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF, Koudsie A, Benabid AL (1998) Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 43:180 –192.
- [25] Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995) Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345:91–95.
- [26] Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD (2000) Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *J Neurosci* 20:820 – 833.

- [27] Magnin M, Morel A, Jeanmond D (2000) Single unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 96:549–564.
- [28] Merello M, Balej J, Delfino M, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R (1999) Apomorphine induces changes in GPi spontaneous outflow in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 14:45–49.
- [29] Mima T, Hallett M (1999) Corticomuscular coherence: a review. *J Clin Neurophysiol* 16:501–511.
- [30] Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84:289–300.
- [31] Nini A, Feingold A, Sloviter H, Bergman H (1995) 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* 74:1800–1805.
- [32] Parent A, Hazrati L-N (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of the subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 20:128–154.
- [33] Plenz D, Kital ST (1999) A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400:677–682.
- [34] Ryan LJ, Clark KB (1992) Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain Res Bull* 29:319–327.
- [35] Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y (1983) Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 275:321–328.
- [36] Siegfried J, Lippitz B (1994) Bilateral chronic electrostimulation of ventro-posterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35:1126–1130.
- [37] Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353–387.
- [38] Starr PA, Vitek J, Bakay RAE (1998) Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 43:989–1015.
- [39] Sterio D, Beric A, Dogali M, Fazzini E, Alfaro G, Devinsky O (1994) Neurophysiological properties of pallidal neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 35:586–591.

[40] Taha JM, Favre J, Baumann TK, Burchiel KJ (1997) Tremor control after pallidotomy in patients with Parkinson's disease: correlation with micro-recording findings. *J Neurosurg* 86:642–647.

[41] Wichmann T, DeLong MR (1996) Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 6:751–758.

