
Principle of neural computation


帕金森病 6-OHDA 损伤大鼠模型中皮层-基底神经节-丘脑网络的生物物理模型

A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease

 SpringerLink

Published: 11 February 2016

A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease

[Karthik Kumaravelu](#), [David T. Brocker](#) & [Warren M. Grill](#) 

Journal of Computational Neuroscience **40**, 207–229 (2016) | [Cite this article](#)

1761 Accesses | **27** Citations | **1** Altmetric | [Metrics](#)

原著 Karthik Kumaravelu David T. Brocker Warren M. Grill
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

Home - Springer
<https://link.springer.com/>

Author information

A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease

Article history:

Received: 1 October 2015 /Revised: 8 December 2015 /Accepted: 3 February 2016

Springer Science+Business Media New York 2016 DOI 10.1007/s10827-016-0593-9

Karthik Kumaravelu¹ David T. Brocker¹ Warren M. Grill^{1,2,3,4}

AFFILIATIONS

¹Department of Biomedical Engineering, Duke University, 136 Hudson Hall, Box 90281, Durham, NC 27708, USA

²Department of Electrical and Computer Engineering, Duke University, Durham, NC, USA

³Department of Neurobiology, Duke University, Durham, NC, USA

⁴Department of Surgery, Duke University, Durham, NC, USA

摘要 [ABSTRACT]

脑深部电刺激 (DBS) 是治疗帕金森病 (PD) 的有效方法。丘脑下丘脑核 (STN) 或内部苍白球 (GPi) 的慢性高频 DBS 可减轻 PD 患者运动迟缓、震颤等运动症状,但其治疗机制尚不完全清楚。我们开发了一个生物物理网络模型,包括封闭环路皮质-基底神经节-丘脑回路,代表健康和帕金森大鼠脑。通过比较皮层 (CTX) 刺激基底神经节 (BG) 核的反应,验证了模型的网络特性。该模型的一个关键涌现特性是产生低频网络振荡。与假定的病理作用相一致的是,与健康状态相比,帕金森状态下模型 BG 神经元的低频振荡被夸大。我们利用该模型量化了不同频率的 STN DBS 抑制 GPi 低频振荡活动的有效性。小于 40Hz 的频率无效,50Hz-130Hz 的频率低频振荡功率逐渐降低,大于 150Hz 的频率饱和。高频 STN DBS 通过刺激和抑制 GPe/GPi 神经元放电抑制 GPe/GPi 的病理振荡,且高频刺激对 GPe/GPi 神经元的影响大于低频刺激。类似于对病理振荡的频率依赖抑制,STN DBS 也将 CTX 刺激引起的异常 GPi 尖峰活动以频率依赖的方式归一化,其中高频最有效。因此,治疗性 HF STN DBS 通过影响更大比例的 BG 输出核神经元的活性,有效地抑制了病理活动。

关键词: Deep brain stimulation . Parkinson s disease . 6-OHDAlesioned rat model . Subthalamic nucleus . Computational model . Pathological oscillatory activity

文章导航

1 引言 [INTRODUCTION]	5
2 方法	5
2.1 CTX 神经元模型	5
2.2 Str 神经元模型	7
2.3 STN 神经元模型	8
2.4 GP 神经元模型	8
2.5 TH 神经元模型	9
2.6 建模的不同状态	9
2.7 结果评价	9
3 模型验证	11
3.1 对 CTX 刺激的 Str 反应	11
3.2 STN 对皮质刺激的反应	11
3.3 GPe 对皮质刺激的反应	11
3.4 GPi 对皮质刺激的反应	11
3.5 模拟神经元放电速率和模式	13
4 结果	13
4.1 低频振荡活动	13
4.2 STN DBS 时的模型神经元放电率	14
4.3 STN DBS 频率依赖抑制 β 频率振荡	17
4.4 CTX 刺激引起的 GPi 异常活动的 STN-DBS 频率依赖正常化	17
5 讨论	20
5.1 CTX 诱导反应在 GPi 中的重要性	20
5.2 6-OHDA 损伤大鼠和帕金森灵长类动物的神经活动	21
5.3 之前的计算模型的 BG 电路	22
5.4 STN DBS 的机理	22
6 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]	23
7 Appendix	23
8 References[参考文献]	23

1 引言 [INTRODUCTION]

帕金森病 (PD) 是由黑质致密部 (SNc) 多巴胺能神经元变性引起的一种神经系统疾病 (Agid 等人, 1987; Hornykiewicz 1998)。帕金森病的主要运动症状是静息性震颤、运动乏力/运动迟缓、强直、姿势不稳定和步态障碍 (Jankovic 等人, 2000; Quinn 等人, 1989 年; Rajput 等人, 2008)。左旋多巴是一种多巴胺前体, 是治疗帕金森病的一线药物。然而, 接受左旋多巴治疗的患者会出现使人衰弱的运动障碍 (Marsden 等人, 1982), 在此之后通常建议进行手术干预。下丘脑核 (STN) 的慢性高频刺激可有效抑制 PD 运动症状 (Moro 等, 2010; Weaver 等人, 2009)。然而, 尽管 STN 深部脑刺激 (DBS) 具有临床效果, 但其机制尚不完全清楚。

6-ohda 损伤的大鼠和 mptp 治疗的非人灵长类动物被广泛用于研究 PD 的病理生理学 (Blesa 和 Przedborski 2014)。虽然帕金森病的动物模型是由共同的机制 (多巴胺能神经元的缺失) 造成的, 但病理生理学基础上的神经元活动有相当大的差异, 包括不同的放电速率、放电模式、对皮质刺激的反应, 不同基底神经节 (BG) 结构的神经元同步 (Kita 和 Kita 2011; Nambu 等人, 2000)。BG 的计算模型在帮助理解 PD 的病理生理学和 DBS 的治疗机制方面起着重要的作用。现有的几个 BG 计算模型的神经活动与 mptp 治疗灵长类动物的神经活动非常吻合 (Hahn 和 McIntyre 2010; Humphries, 和 Gurney 2012; Kang and Lowery 2013; Rubin 和 Terman 2004; So 等人, 2012a), 但目前没有计算模型能够充分代表 6-OHDA 损伤的 PD 大鼠模型。

本研究的目的是建立一个描述 6-OHDA 损伤大鼠帕金森状态的计算模型, 并在验证后, 使用该模型研究 STN DBS 缓解帕金森症状的治疗机制。我们利用 Hodgkin-Huxley 型神经元构建了一个代表皮层-基底节-丘脑皮层闭环回路的生物物理模型, 并利用该模型研究了不同频率的 STN DBS 抑制病理性低频振荡神经活动的有效性。不同 BG 核的病理性低频振荡活动与帕金森病的运动症状相关 (Broker 等人, 2013; Kühn 等人 2008; Levy 等人, 2002), 从而作为 DBS 有效性的一个基于模型的代理。

2 方法

模型包括皮层 (CTX)、纹状体 (Str)、STN、外苍白球 (GPe)、内苍白球 (GPi) 各 10 个单室模型神经元; 或者, 在大鼠中, 同源内足管核 (EP) 和丘脑 (TH) 与模型突触相互连接, 形成功能网络 (图 1a, b)。而所有其他连接遵循基于先前计算模型的结构化/确定性模式 (Rubin and Terman, 2004; 所以等人 2012a)。所有模型方程在附录中提供。仿真在 Matlab R2014a 中实现, 方程采用正演欧拉法求解, 时间步长为 0.01 ms。我们对较短和较长的时间步长 (0.005 ms 和 0.025 ms) 进行了额外的模拟, 模型结果 (峰值振荡频率) 在不同的时间步长上都是稳健的。

2.1 CTX 神经元模型

基于 Izhikevich (Izhikevich 2003) 的模型, 皮层网络由相互连接的规则峰激 (RS) 兴奋神经元和快速峰激抑制中间神经元 (FSI) 组成。模型皮层神经元在静息膜电位下处于静息状态。用以下方法计算出规则的皮质神经元的膜电位 v_{rs} :

$$\frac{dv_{rs}}{dt} = 0.04 * v_{rs}^2 + 5 * v_{rs} + 140 - u_{rs} - I_{ie} - I_{thco}$$

其中 I_{ie} 为从 FSI 到 RS 神经元的突触电流 (每个 RS 神经元接收 4 个 FSI 的突触输入), I_{thco} 为从 TH 接收的突触输入 (每个 RS 神经元接收到一个 TH 神经元的突触输入)。阿尔法突触被用来模拟突触动力学,

$$S = \bar{g}_{syn} * \frac{t - t_d}{\tau} * e^{-\frac{k-t}{\tau}}$$

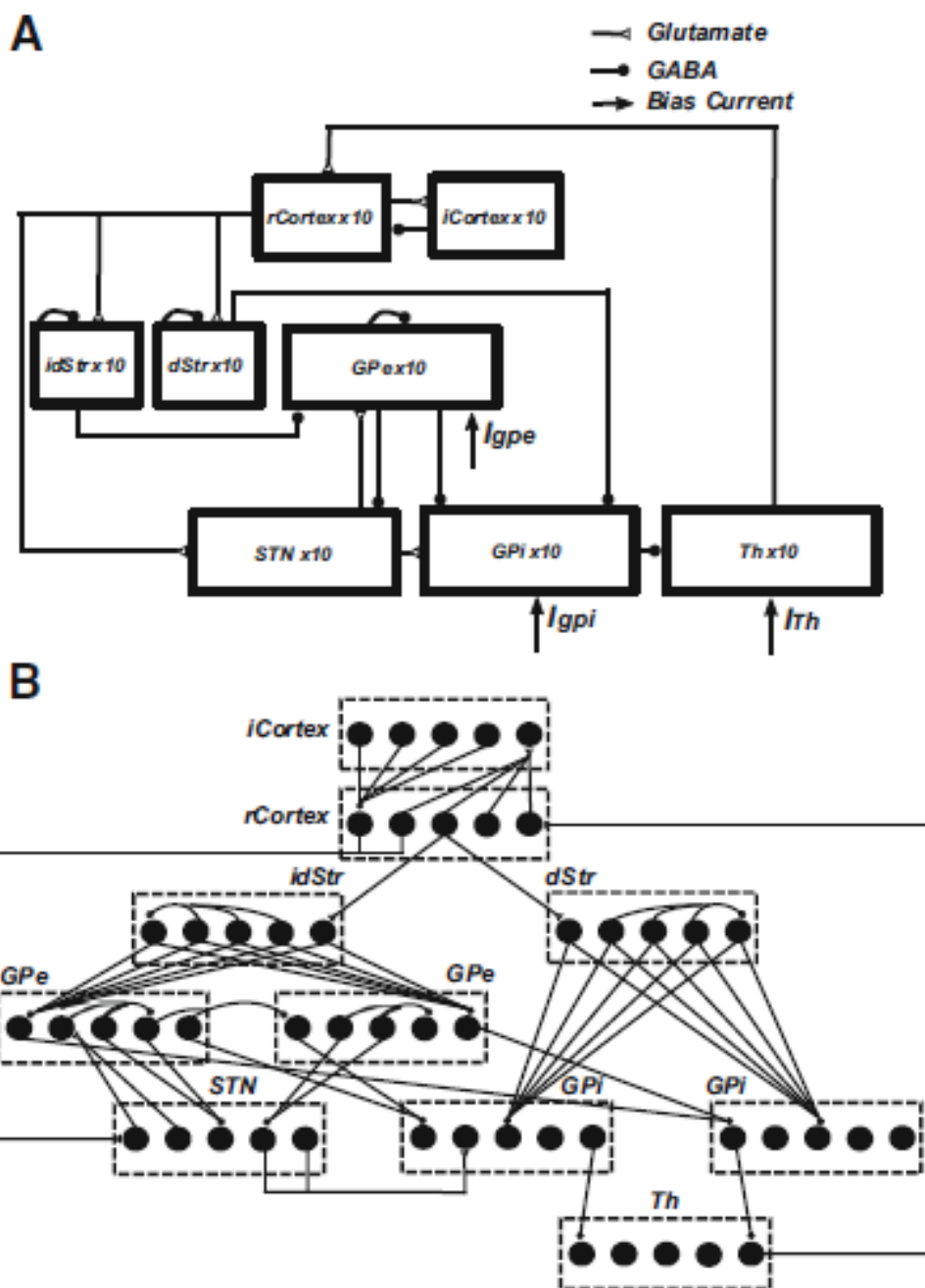


图 1: 皮质-基底神经节-丘脑网络模型。显示网络内部连接的模型示意图。b 网络模型中突触连接的详细信息。每个 rCortex 神经元从一个 TH 神经元接收兴奋性输入，从四个随机选择的 icortex 神经元接收抑制性输入。每个皮质神经元接受来自随机选择的皮质神经元的兴奋性输入。每个 dStr 神经元从一个 rCortex 神经元接收兴奋性输入，从三个随机选择的 dStr 神经元接收抑制性轴索。每个 idStr 神经元从一个 rCortex 神经元接收兴奋性输入，从四个随机选择的 idStr 神经元接收抑制性轴索。每个 STN 神经元分别接受两个 GPe 神经元的抑制性输入和两个 rCortex 神经元的兴奋性输入。每个 GPe 神经元接受来自任意两个其他 GPe 神经元的抑制性轴突侧枝和来自所有 idStr 神经元的抑制性输入。每个 GPi 神经元从两个 GPe 神经元接收抑制输入，从所有 dStr 神经元接收抑制输入。一些 GPe/GPi 神经元接受两个 STN 神经元的兴奋性输入，而另一些则没有。每个 TH 神经元从一个 GPi 神经元接收抑制输入

其中 \bar{g}_{syn} 为最大突触电导, t_d 为突触传递延迟, τ 为时间常数。所有突触传递延迟见表 1。

计算了 fsi 的膜电势 v_{fsi}

$$\frac{dv_{fsi}}{dt} = 0.04 * v_{fsi}^2 + 5 * v_{fsi} + 140 - u_{fsi} - I_{ei}$$

其中 I_{ei} 为 RS 到 FSI 神经元的突触电流 (每个 FSI 接收到 4 个 RS 神经元的突触输入)。在这两个方程中, u 都是状态变量, 表示膜电位的恢复。

Table 1 Synaptic connection parameters

Synaptic connection	Transmission delay (t_d)	Source
CTX-dStr	5.1 ms	(Kita and Kita 2011)
CTX-idStr	5.1 ms	(Kita and Kita 2011)
CTX-STN	5.9 ms	(Kita and Kita 2011)
dStr-GPi	4 ms	(Nakanishi et al. 1987)
idStr-GPe	5 ms	(Kita and Kitai 1991)
STN-GPi	1.5 ms	(Nakanishi et al. 1987)
STN-GPe	2 ms	(Kita and Kitai 1991)
GPe-STN	4 ms	(Fujimoto and Kita 1993)
GPe-GPi	3 ms	(Nakanishi et al. 1991)
GPi-TH	5 ms	(Xu et al. 2008)
TH-CTX	5.6 ms	(Walker et al. 2012)

2.2 Str 神经元模型

中棘神经元 (MSN) 由啮齿动物所有纹状体神经元的 90 – 95% 组成 (Chang and Kitai 1985; Chang 等人, 1982), 直接和间接途径的 MSN 神经元分别受到 D1 和 D2 多巴胺受体的调节 (Nicola 等人, 2000)。纹状体网络包括来自直接和间接通路的中棘神经元 (MSN), 如前所述 (McCarthy 等人, 2011), 它们在静止状态下是静止的。计算了直接和间接单分散二氧化硅薄膜的膜电位 $v_{s\bar{\sigma}}$

$$C_m \frac{dv_{Str}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_m - I_{gaba} - I_{\infty st}$$

其中 I_{Na} , I_K 和 I_l 是电压依赖性的钠、钾离子电流和非特异性泄漏电流, I_m 是乙酰胆碱通过 M1 毒毒学受体调制的外向钾电流, I_{gaba} 是周期性的抑制性突触电流 (每个直接和间接的单分散微球 ns 分别从剩余单分散微球 ns 的 30% 和 40% 接受抑制性轴突侧支 (Tavema 等人, 2008), 使用指数突触建模), I_{costr} 是来自 CTX 的突触输入 (每个 MSN 接收来自一个 RS CTX 神经元的兴奋性输入, 使用阿尔法突触建模)。指数突触模型使用

$$S = \bar{g}_{syn} * e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$$

其中 \bar{g}_{syn} 为最大突触电导, t_d 为突触传输延迟, τ 为时间常数。

2.3 STN 神经元模型

STN 神经元采用以前的模型 (Otsuka 等人, 2004), 自发活跃, 放电率在 2–10 spikes/s 范围内, 这与大鼠在体内观察到的速率相当。计算了 STN 神经元的膜电位 v_{STN} :

$$C_m \frac{dv_{STN}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_a - I_L - I_T - I_{CaK} - I_l - I_{gen} - I_{casn, ampa} - I_{casn, nmda} + I_{dbs}$$

其中 I_{Na} , I_K 和 I_l 是电压门控的钠、钾离子电流和非特定漏电流, I_l 是 l 型钙电流, I_T 是 T 型钙电流, I_{CaK} 是钙依赖的钾电流, 它依赖于细胞内钙浓度。 I_{gesn} 为 GPe 的抑制性突触电流, 其动力学模型采用双指数突触

$$t_p = t_d + \frac{\tau_d^* \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$$

$$f = \frac{1}{-e^{-\frac{(t_p - t_d)}{\tau_r}} + e^{-\frac{(t_p - t_d)}{\tau_d}}}$$

$$S = \bar{g}_{syn} * f * \left(e^{-\frac{t - t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t - u}{\tau_r}} \right)$$

其中, \bar{g}_{syn} 为最大突触电导, t_d 为突触传递延迟, τ_r 为上升时间, τ_d 为衰减时间。 $\tau_r = 1.1$ ms 和 $\tau_d = 7.8$ ms 分别用于 GPe-STN 突触诱导的 IPSCs (Baufreton 等人, 2009)。每个 STN 神经元接受两个 GPe 神经元的抑制输入。模型 STN 神经元包括 AMPA 和 NMDA 谷氨酸受体, AMPA/NMDA 受体比值为 1 (Farries 等人, 2010)。 $I_{cosn, ampa}$ 和 $I_{casn, nmda}$ 分别是由 AMPA-R 和 NMDA-R 介导的 CTX-STN 突触电流 (每个 STN 神经元接受两个皮层神经元的兴奋性输入)。AMPA-R EPSCs 的快速上升 ($\tau_r = 0.5$ ms) 和衰减 ($\tau_d = 2.49$ ms) 时间较短, NMDA-R EPSCs 的 $\tau_r = 2$ ms 和 $\tau_d = 90$ ms 较短。

2.4 GP 神经元模型

GPe 和 GPi/EP 神经元取自之前模型 (So 等人, 2012a)。代表 GPe 的纹状体输入的恒定施加偏置电流被间接单胞微球神经元的突触电流所取代。计算 GPe 神经元的膜电位 (v_{GPe})

$$C_m \frac{dv_{GPe}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{snge, ampa} - I_{snge, nmda} - I_{gege} - I_{strgp} + I_{appgpe}$$

上述离子电流与 STN 神经元类似, 除了增加了高阈值钙电流 I_{Ca} 和缺乏 l 型钙电流。Pallidal 神经元接受来自 STN 的不同的神经支配, 这被认为是啮齿动物 GP 神经元的二分类发射行为的起源 (Mallet 等人, 2008a)。与这一观察结果一致, 该模型包含两种类型的 GPe 神经元, 一些接收来自两个 STN 神经元 ($I_{snge, ampa}$ 的兴奋性输入和 $I_{snge, nmda}$), 而其他则没有 (图 1b)。STN-GPe 突触连接是由 AMPA 和 NMDA 谷氨酸受体介导的 (Götz 等人, 1997)。与 STN NMDA-R 相比, GPe NMDA-R 的衰减时间略快 ($\tau_d = 67$ ms), 尽管两种神经元的上升时间相同。GPe 的 AMPA-R 反应动力学与 STN 反应动力学一致。所有 GPe 神经元接受来自其他两个 GPe 神经元的抑制性轴突侧枝 (I_{gege} (Bolam 等人, 2000))。每个 GPe 神经元从所有间接 Str 单分散细胞中接受抑制性输入, 这些占 GPe 总突触连接的近 80-90% (Sims 等人, 2008)。GPe 神经元接收到恒定偏置电流 I_{appgpe} ($3\mu\text{a}/\text{cm}^2$) 表示所有未被建模的源的净突触输入。

GPi(或, entopeduncular nucleus, EP) 是 BG 的主要输出核。计算了 GPi 神经元的膜电位 v_{GPi} :

$$C_m \frac{dv_{GPi}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{snge, ampa} - I_{gege} - I_{strypi} + I_{appgpi}$$

离子电流类似于上述 GPe 神经元。 I_{gegi} , I_{strgpi} 和 $I_{snngiampa}$ 是来自 GPe 的突触输入, 直接 Str-MSN 和 STN, 分别汇聚到 GPi 神经元 (Kita 2001)。每个 GPi 神经元接受来自两个 GPe 神经元 (I_{gegi}) 和所有直接 Str-msn (I_{strgpi}) 的抑制性输入。STN-GPi 突触连接与 GPe 相似, 一部分 GPi 神经元没有从 STN 接收到任何突触输入 (图 1b), 尽管目前没有实验证据表明在啮齿动物 GP (e) 中发现的两种类型的神经元是否也延伸到 GPi (EP)。STN-GPi 突触动力学仅由 yampa-R 介导, 动力学与 STN-GPe 相同。GPi 神经元也接收到与 GPe 类似的恒定偏置电流 I_{appgpi} ($3\mu A/cm^2$)。模型中 GP 神经元在静息膜电位下处于静止状态。

2.5 TH 神经元模型

TH 神经元从以前的模型中修改 (So 等人, 2012a)。表示感觉运动皮层 (SMC) 输入的 TH 脉冲电流被一个恒定的施加电流 ($I_{appth} = 1.2\mu A/cm^2$) 代替, 表示 TH 小脑输入。计算 TH 神经元的膜电位 v_{Th}

$$C_m \frac{dv_{Th}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_T - I_{gth} + I_{appth}$$

离子电流与上述 GPe 神经元相似。每个 TH 神经元从单个 GPi 神经元 (I_{g^2h}) 接收抑制输入。模型 TH 神经元在静息膜电位时没有自发活动。

2.6 建模的不同状态

我们在大鼠中建立了三种状态的模型, 分别是正常、6-OHDA 损伤 (PD) 和 6-OHDA 损伤 + STN DBS。PD 状态是由纹状体多巴胺神经元的缺失引起的, 通过三种改变来实现正常状态。首先, 在 Str 中, 纹状体多巴胺的丢失伴随着乙酰胆碱水平 (Ach) 的增加 (Ikarashi 等, 1997)。这导致了直接和间接 MSNs 中 M 型钾电流的降低 (Brown 2010; McCarthy 等人, 2011), 并通过将最大电导 g_m 从 $2.6 mS/cm^2$ 降低到 $1.5 mS/cm^2$ 来建模。其次, 多巴胺丢失导致直接 Str MSN 对皮层刺激的敏感性降低 (Mallet 等人, 2006), 模拟方法是将皮质纹状体突触电导 g_{costr} 从 0.07 降低到 $0.026 mS/cm^2$ 。最后, 纹状体多巴胺消耗导致 GPe 内轴突侧链突触强度增加, 导致 GPe 异常放电 (Miguelez 等人, 2012), 这是通过将最大突触电导 g_{gege} 从 0.125 增加到 $0.5 mS/cm^2$ 来模拟的。在所有 STN 模型神经元上施加细胞内电流脉冲, 使每个脉冲诱发一个动作电位, 频率范围为 5-200Hz (振幅 $300 \mu A/cm^2$, 持续时间 0.3 ms)。

2.7 结果评价

PD 伴随着皮层和 BG 的低频振荡活动的增加 (Mallet 等人, 2008a, b; McConnell 等人, 2012)。波段的振荡功率与运动感/运动迟缓相关 (Kühn 等人, 2008), 而 α 波段的振荡可能与震颤相关 (Shaw 和 Liao 2005)。因此, 我们在模型 GPi 中量化了 PD 状态下不同频率的 STN DBS 对低频振荡功率的影响。使用 Chronux 神经信号分析软件包 (www.chronux.org) 进行光谱分析 (滑动 1 秒窗口, 0.1 s 步长和 [3 5] 锥度 [3 为时间带宽积, 5 为锥度数]), MATLAB R2014a。通过对 7-35 Hz 频段内 GPi 峰值次数的谱功率进行积分, 计算出 GPi 的振荡功率。CTX 激活在 GPi 中引起的反应变化可能与 PD 运动症状相关 (Degos 等人, 2005; 基塔和基塔 2011)。因此, 我们也量化了 CTX 刺激引起的 GPi 反应 (长时间抑制) 的强度和持续时间, 并用它作为替代研究 STN DBS 的频率依赖效应。抑制的持续时间是 GPi 激发率比平均激发率更小或更大的时间实例之间的差异。与 GPi 诱发反应中长时间抑制相对应的区域被量化为强度。

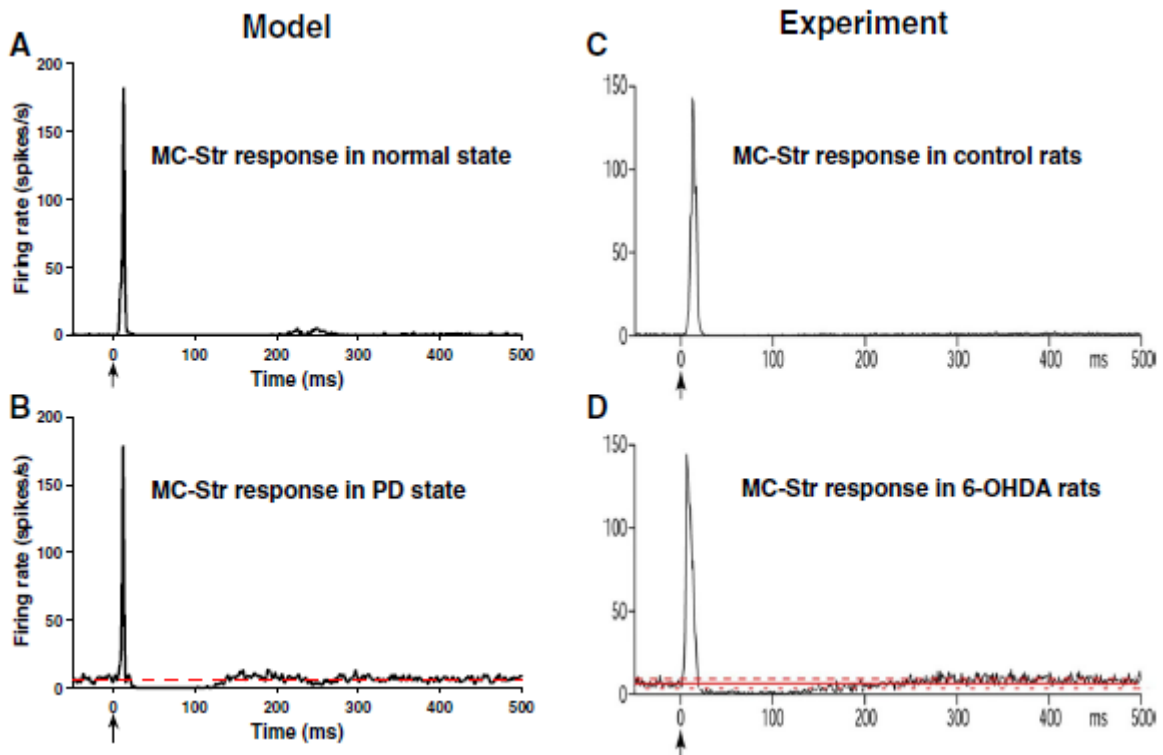


图 2: Str 对 CTX 刺激的反应。a 正常条件下得到的 Str 型 PSTH 在 CTX 刺激后表现出强烈的激发。Str 神经元在正常情况下并不是自发活动的。b PD 状态下获得的 Str 模型 PSTH 在 CTX 刺激后表现为强激发和长时间抑制。在帕金森病期间, Str 神经元表现出增加的自发放电。c, d 实验 PSTH (Kita 和 Kita 2011) 与模型结果吻合良好。红线表示神经元的平均放电速率

3 模型验证

如前所述, 模型参数值是根据独立的实验证据选择的, 但对几个参数的值进行了调整, 以匹配大鼠皮层刺激在基底神经节中引起的反应 (Kita 和 Kita 2011)。GPe 和 GPi 施加电流 (I_{appgpe} , I_{appgpi}) 固定在 ($3 \mu A/cm^2$), 产生 STN 神经元放电率, GPe 和 GPi 神经元放电率与大鼠相似。最大突触电导和离子电导 (g_{gege} , g_{costr} , g_m) 在正常状态和 PD 状态之间增加或减少, 在建模不同状态部分中描述。我们对每个皮层神经元施加阈上刺激脉冲 (持续时间 0.3 ms, 振幅 $300 \mu A/cm^2$, 频率 1HzP), 并使用刺激后时间直方图 (PSTH) 分析正常和 PD 状态下的 Str、STN、GPe 和 GPi 的活性。PSTH 的仓宽为 1ms, 在 10 个神经元上进行了 100 次试验。模型 PSTH 与相似条件下获得的实验结果进行了比较 (Kita 和 Kita 2011)。

3.1 对 CTX 刺激的 Str 反应

CTX 刺激引起了强烈的兴奋性反应模型 Str msn 在正常和 PD 条件, 类似于大鼠诱发反应 (基塔和北区 2011)(图 2)。在 PD 状态, CTX 刺激诱发强烈的激励模型 Str 神经元随后长期 gaba ergic 抑制由于皮质 disfacilitation(图 2 b)。皮质逆易化是由于快速突刺中间神经元抑制了规则突刺兴奋神经元。与正常情况相比, Str 型单胞微球在 PD 状态下表现出更强的放电, 在多巴胺耗散后, 大鼠 MSNs 的平均放电率也出现了增加 (Mallet 等人, 2006; Pang 等人, 2001)。

3.2 STN 对皮质刺激的反应

正常状态下, CTX 刺激分别通过超直接途径激活 AMPA-R 和 NMDA-R, 诱发模型 STN 神经元的早期兴奋和晚期兴奋 (图 3a)。早期和晚期兴奋之间的放电率降低是由于 AMPA-R 和 NMDA-R 激活的时间差异, 而不是突触抑制。在 PD 状态下, CTX 刺激后, 模型 STN 神经元表现出早期和晚期兴奋后延长抑制 (图 3b), 这是由于 GPe 的晚期兴奋增加导致 STN 的晚期抑制。模型 PSTH 与大鼠实验 PSTH 一致 (Kita 和 Kita 2011)(图 3c, d)。

3.3 GPe 对皮质刺激的反应

正常状态下, 模型 GPe 神经元对 CTX 刺激有早期兴奋、短暂抑制、较弱的晚期兴奋 (图 4a)。早期兴奋和短时间抑制分别由 STN 和 Str 介导, 晚期兴奋由 STN 和 Str 共同介导。PD 状态下 GPe 对 CTX 刺激的反应包括早期兴奋、短时间抑制和大幅度、长时间的晚兴奋 (图 4b)。PD 状态下晚期兴奋增加是由于对 Str 单胞微球的延长抑制, 在 PD 状态下表现出更高水平的活性, 使 GPe 神经元解除抑制。模型结果与大鼠 GPe 反应相似 (Kita 和 Kita 2011)(图 4c, d)。

3.4 GPi 对皮质刺激的反应

CTX 刺激在 Str、GPe 和 STN 中引起的反应在 GPi 神经元上集中, 表现出两种主要的反应模式。CTX 刺激使正常状态的模型 GPi 神经元产生早期兴奋、短时间抑制、晚期兴奋或短时间抑制后晚兴奋 (图 5a, c)。GPi 的早期兴奋是由于通过超直接途径激活 STN 神经元。短时间抑制由单分散二氧化硅直接激活介导, 晚期兴奋由单分散二氧化硅通过 GPe 间接激活, 随后 GPi 解除抑制介导。根据是否接受 STN 神经元的输入, GPi 神经元表现出两种反应类型中的一种。

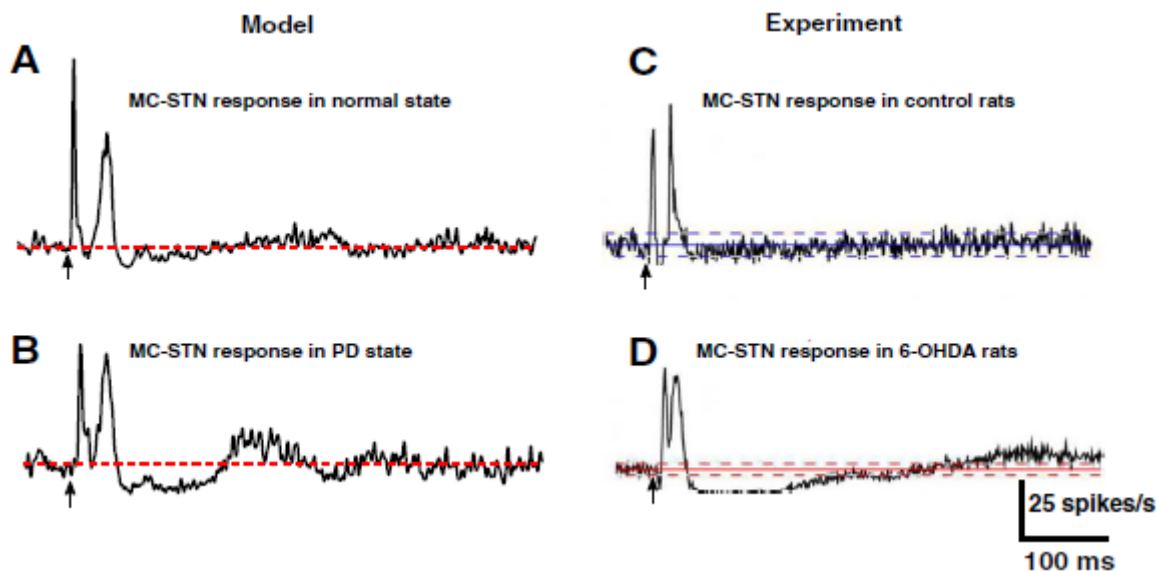


图 3: STN 对 CTX 刺激的反应。正常条件下获得的 STN 型 PSTH 表现为 CTX 刺激后的早期兴奋和晚期兴奋。b PD 状态下获得的 STN 模型 PSTH 表现为 CTX 刺激后的早期兴奋、晚期兴奋和长时间抑制。c, d 模型 PSTH 与实验研究获得的 PSTH 具有可比性 (Kita 和 Kita 2011)。红线和蓝线表示神经元的平均放电速率

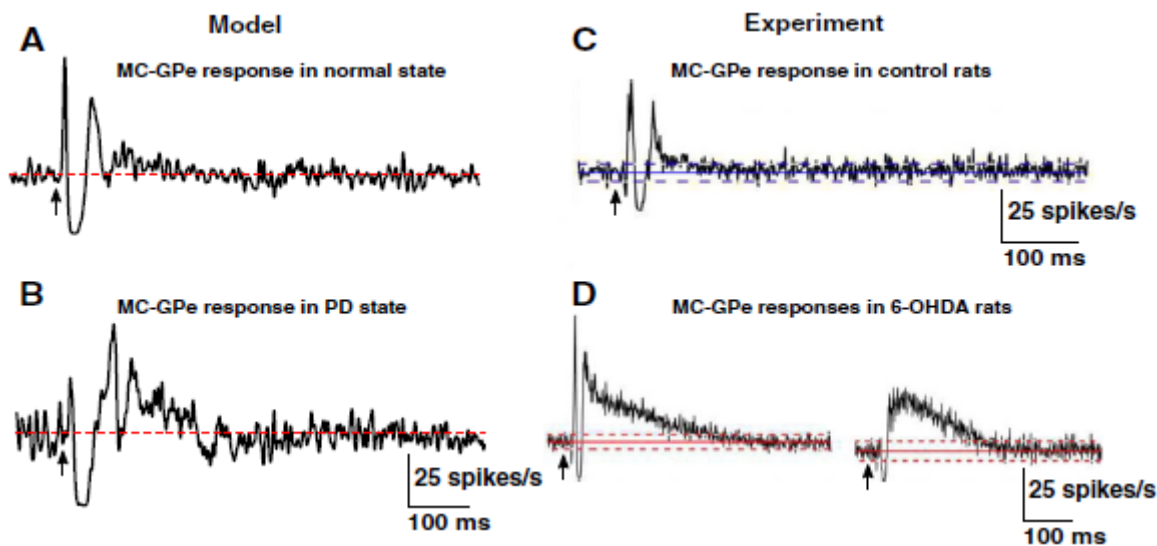


图 4: GPe 对 CTX 刺激有反应。正常条件下得到的 GPe 型 PSTH 在 CTX 刺激后表现为早期兴奋、短期抑制和较弱的晚期兴奋。b PD 状态下获得的 GPe 模型 PSTH 表现为早期弱兴奋、短抑制、CTX 刺激后晚期强兴奋。c, d 模型 PSTH 与实验研究获得的 PSTH 具有可比性 (Kita 和 Kita 2011)。红线和蓝线表示神经元的平均放电速率

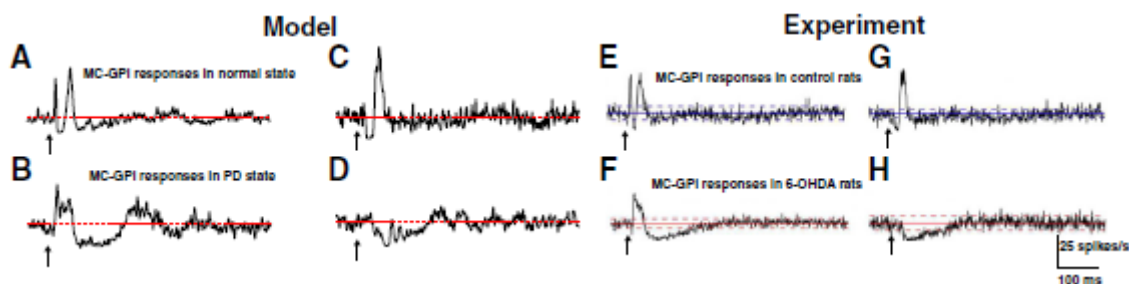


图 5: GPi 对 CTX 刺激有反应。正常条件下得到的 GPi PSTH 模型表现为早期兴奋、短抑制、晚兴奋或 CTX 刺激后的短抑制、晚兴奋。b, d PD 状态下获得的 GPi 模型 pth 表现为早期兴奋和长时间抑制或 CTX 刺激后仅长时间抑制。模型 PSTH 与实验研究获得的 PSTH 具有可比性 (Kita 和 Kita 2011)。红线和蓝线表示神经元的平均放电速率

PD 状态下 GPi 的反应模式与正常状态下有很大的不同。在模型 GPi 神经元中, CTX 刺激可以诱发早期兴奋后较强的长时间抑制或仅长时间抑制 (图 5b, d)。正常状态下的早期短时间抑制被较强的长时间抑制所取代。短时间抑制的缺失是由于在帕金森 (多巴胺耗尽) 状态下, 直接 MSNs 对 CTX 刺激的敏感性降低, 而 GPe 的晚兴奋和 STN 的长时间抑制的增加导致 GPi 的强、长时间抑制。模型结果与在大鼠中测量的 GPi 反应相似 (Kita 和 Kita 2011)(图 5e, f, g 和 h)。

3.5 模拟神经元放电速率和模式

6-OHDA 损伤大鼠的记录显示, 给药 6-OHDA 后, Str MSN 放电率增加 (Kita 和 Kita 2011; Pang 等人, 2001)。同样, 6-OHDA 大鼠 STN 和 GPi 神经元的放电率高于对照组, 而 GPe 神经元损伤后放电率较低 (Hollerman and Grace 1992; Mallet 等人, 2008a)。模型中神经元放电率的变化与实验结果一致 (图 6): 在 PD 条件下, Str、STN 和 GPi 神经元放电率升高, 而 GPe 神经元放电率降低。在 PD 状态下, 模型 STN、GPe 和 GPi 神经元表现出更多的节律性爆发样放电模式 (图 7), 这与实验研究一致 (Kita 和 Kita 2011; Mallet 等人, 2008a)。

4 结果

利用验证的模型, 研究 PD 和 STN DBS 对模型 BG 神经元峰电位和振荡活动的影响。

4.1 低频振荡活动

与正常情况相比, 在 PD 状态下, 模型 BG 神经元在 β 波段 (20Hz) 表现出更多的振荡活动 (图 8a, b 和 c), 这与单侧 6-OHDA 损伤后的实验观察结果一致 (Cruz 等人, 2012)。在 PD 状态下, 模型 STN 和 GPi 神经元在 α 波段 (9Hz) 也表现出低频振荡活动 (图 8a, b 和 c), 类似于 6-OHDA 损伤大鼠的振荡活动 (710Hz) (McConnell 等人, 2012)。我们研究了振荡频率的鲁棒性, 首先通过随机化三个参数的值来修正模型的 PD 状态 (gm;gcostr;Ggege), 第二种方法是将模型神经元之间的连接随机化。计算了 10 次此类试验的光谱功率, 并与 PD 条件下的光谱功率进行了比较。峰值振荡频率在原始参数化、新随机参数集或随机连通性之间没有变

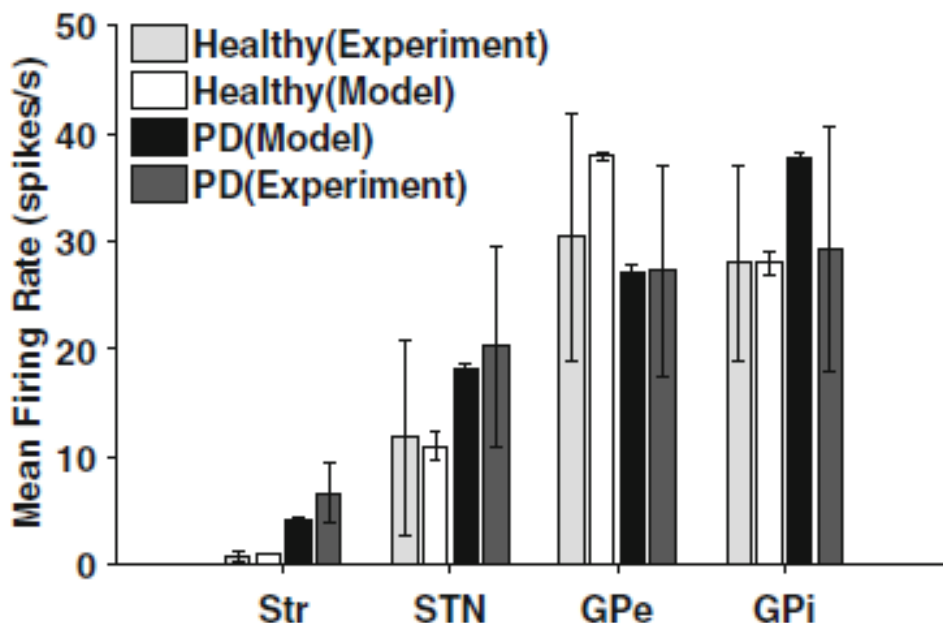


图 6: 模型和实验 (Kita 和 Kita 2011) 神经元在纹状体 (Str), 下丘脑核 (STN), 外苍白球 (GPe) 和内苍白球 (GPi) 正常和 PD 条件下的放电率。模型数据的标准误差条显示了在每个条件下 10 个 10 秒的模拟

化, 尽管谱功率的幅度有所变化 (图 8d-i)。对模型 GPi 神经元峰峰时间的光谱分析显示, 在 PD 状态下, 波段振荡活动的发作中断了 α 振荡活动 (图 9a, b), 这与实验证据相一致, 即在 PD 患者中, 震颤相关振荡的发作使活动去同步 (Levy 等人, 2002)。

将 NMDA 拮抗剂 (顺-4-[磷乙基]-哌啶-2-羧酸) 注入 STN 可抑制 6-OHDA 损伤大鼠的 STN-带振荡 (Pan 等人, 2014)。通过降低超直接通路 NMDA-r 突触电导至零来模拟 NMDA 拮抗剂注入 STN。与实验观察相似, NMDAR 突触电导的降低显著降低了模型 STN 神经元的 β 振荡活动, 但没有改变低频振荡活动 (图 9c, d)。

4.2 STN DBS 时的模型神经元放电率

HF STN DBS 掩盖了 STN 神经元的内在活性, 放电模式更有规律 (图 7)。HF STN DBS 导致更多模型苍白球神经元放电率增加或减少, 比低频 STN DBS (图 10a, b), 与 6-OHDA 损伤大鼠的实验观察结果一致 (McConnell, 2012)。通过 STN-GPe 途径兴奋导致部分 GPe 神经元放电增加, 而通过兴奋 GPe 神经元轴突侧支抑制则降低其他 GPe 神经元放电率。GPi 神经元放电率升高是由于 STN-GPi 通路的激活, 而 GPe 神经元放电率降低是由于 STN-GPe-GPi 通路的兴奋和随后 GPi 神经元的抑制。由于这种极端的反应, 并没有大幅增加的平均发射率模型 GPe 或 GPi 神经元之间的低和高频率 STN DBS (图 10 a, b), 匹配的发射率的变化观察到在 STN DBS 6-OHDA 损伤大鼠 (麦康奈尔 et al . 2012 年)。

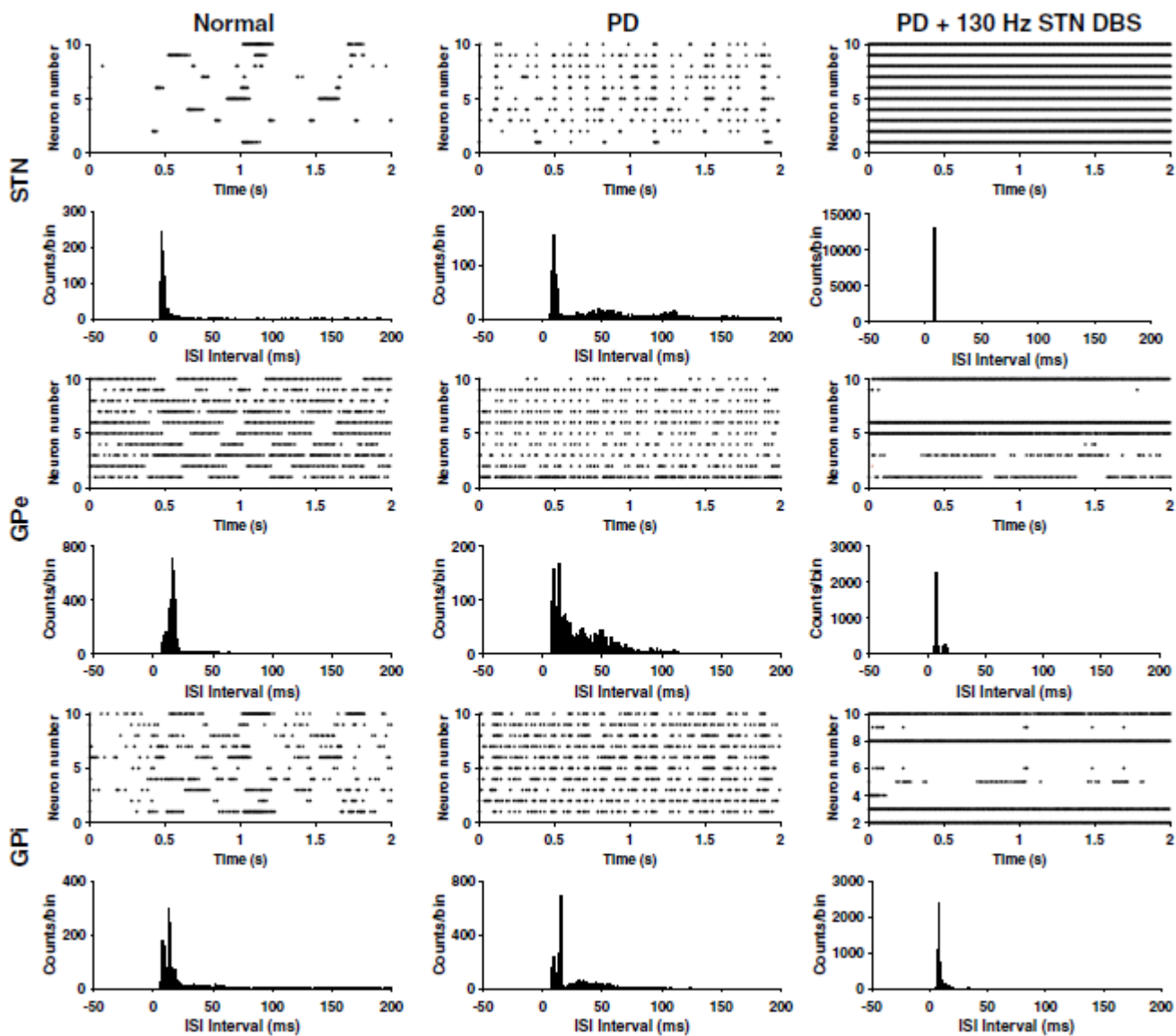


图 7: STN, GPe 和 GPi 神经元的放电模式。130Hz STN DBS 在正常、PD 和 PD 条件下的栅格图和峰间间隔 (ISI) 图。在 PD 状态下, 神经元以更有节奏的脉冲方式放电, 而 130Hz STN DBS 通过刺激或抑制 GPe/GPi 神经元放电来抑制这些脉冲

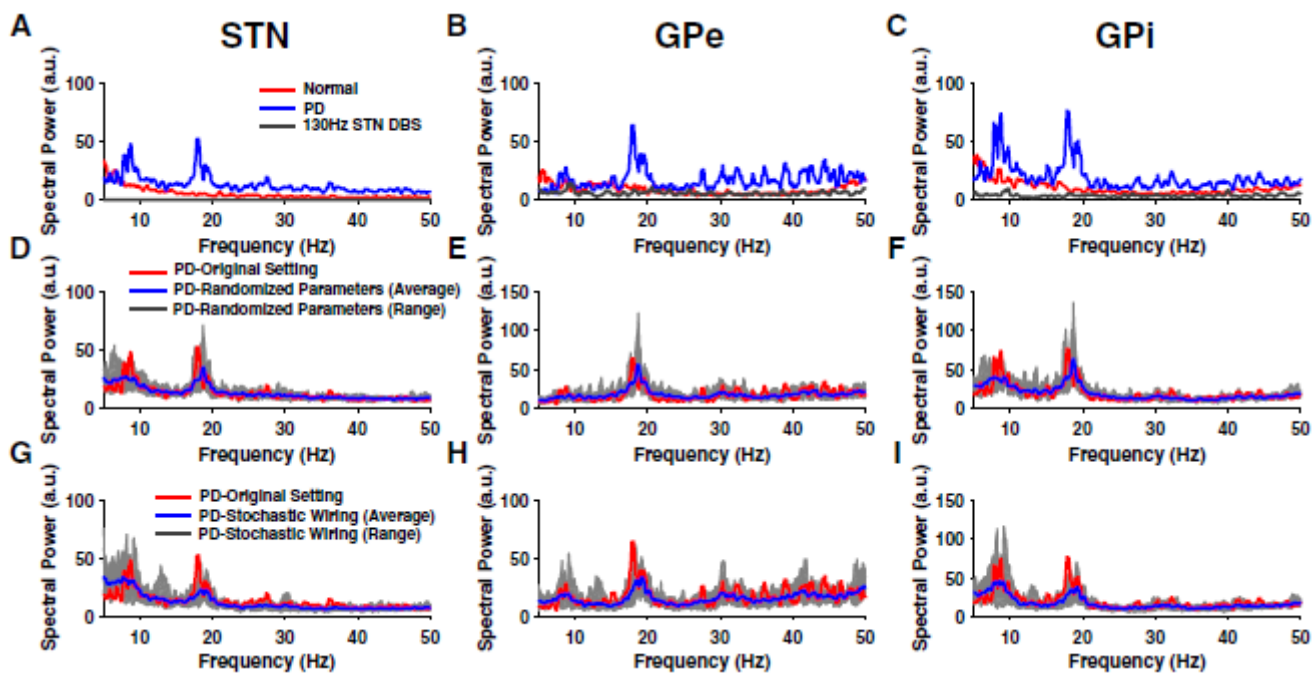


图 8: BG 核的振荡活动。a, b, c 与正常状态 (红色) 相比, 在 PD 条件下 (蓝色) STN, GPe 和 GPi 峰时间的功率谱 (PS) 显示了夸张的振荡活动在 α 和 β 波段。PS 显示在 HF STN DBS (灰色) 期间, 所有 BG 核的病理 α 和 β 振荡受到抑制。d, e, f 在 PD 条件下 STN, GPe 和 GPi 峰值时间的 PS 显示了原始模型参数 (红色) 和随机参数的鲁棒振荡频率- g_m, g_{costr}, g_{gege} 值从表 11(附录) 中列出的均匀分布的平均值。蓝线和灰带分别代表 10 次试验的平均值和范围。在 PD 条件下, STN、GPe 和 GPi 尖峰次数的 g, h, i PS 在原始模型参数 (红色) 和具有随机连通性的模型之间显示出鲁棒的振荡频率。模型神经元接受随机选择的神经元的突触输入。蓝线和灰带分别代表 10 次试验的平均值和范围

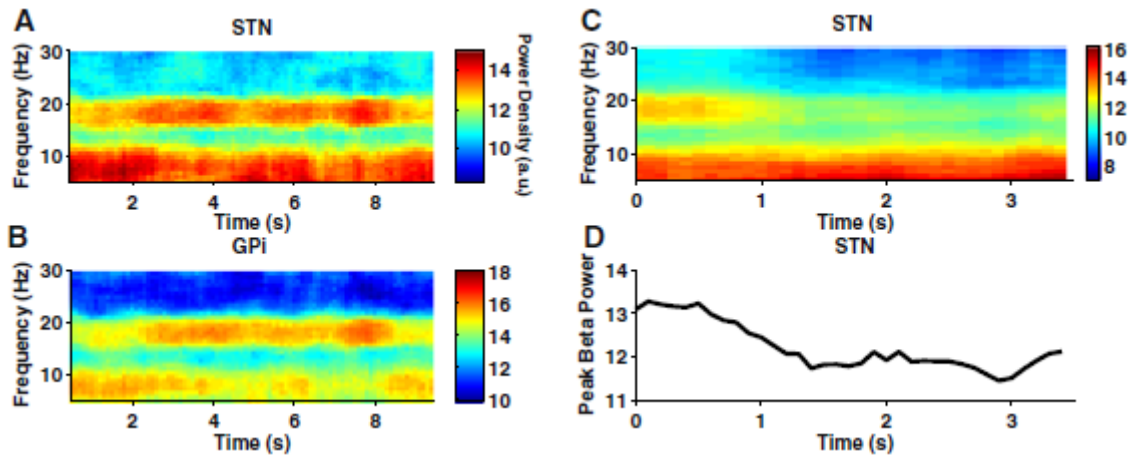


图 9: 模型 BG 神经元 PD 状态下 α 和 β 波段的振荡活动。a, b STN、GPi 峰值时间谱图在 α 和 β 波段均表现出明显的振荡。GPi 振荡活动在 α 波段在 9Hz 被中断周期的贝塔频率振荡在 20Hz。c STN 峰值时间谱图显示, 在 STN 中, NMDA-r 突触电导降低后 (模拟 NMDA 拮抗剂注射) 1 秒时, 抑制了 STN β 波段振荡。NMDA 拮抗剂对 9Hz 的 STN 振荡活性无影响。d 模拟 NMDA 拮抗剂输注 1 秒后, 对数转换的 STN 峰-频带功率降低

4.3 STN DBS 频率依赖抑制 β 频率振荡

刺激频率的行列式的有效性 STN DBS 在减少 PD 症状 6-OHDA 损伤老鼠 (So, 2012 b), 和异常的低频振荡活动的输出核 BG 与 PD 症状在 6-OHDA PD 大鼠模型 (McConnell, 2012)。我们通过计算模型 GPi 神经元在 PD 状态下 DBS 归一化至基线 GPi 功率时的总低频 (7-35Hz) 活动功率来量化 STN DBS 在模型中的有效性。小于 40Hz 的 STN DBS 对模型 GPi 神经元活动的低频功率无明显影响。GPi 低频功率在 50Hz 130Hz 的 DBS 频率范围内逐渐减小, 在大于 150Hz 的 DBS 频率范围内趋于饱和 (图 11)。在 6-OHDA 大鼠中, GPi 低频振荡功率的刺激频率依赖抑制与运动症状的刺激频率依赖抑制相匹配 (Li 等人, 2012; McConnell 等人, 2012; Ryu 等人, 2013)。此外, HF STN DBS 抑制 GPe、STN 和 GPi 神经元的低频振荡, 其水平远低于正常和 PD 状态 (图 8a、b 和 c)。

4.4 CTX 刺激引起的 GPi 异常活动的 STN-DBS 频率依赖正常化

CTX 在 BG 中引起的活动变化可能是 PD 中观察到的运动缺陷的原因 (Degos 等人, 2005)。在 PD 条件下的模型中, CTX 刺激引起 GPi 的异常反应, 其特征是在健康条件下没有早期短抑制, 而在健康条件下没有强而持久的晚期抑制。我们量化了 STN DBS 对模型中 CTX 刺激引起的 GPi 反应的影响。小于 30Hz 的 STN DBS 没有引起 CTX 刺激引起的 GPi 反应的任何实质性变化 (图 12a)。当刺激频率在 45 Hz 至 130 Hz 之间时, 晚期抑制的强度和持续时间均逐渐减少 (图 12a)。在 130Hz STN DBS, GPi 的强度和持续时间的抑制反应 CTX 刺激诱发的 PD 状态非常规范化 (图 12 b, c 和 d)。然而, 高频 STN DBS 没有恢复谷歌价格指数的短期抑制早期由 CTX 刺激所引起的反应在正常情况下 (图 12 b)。

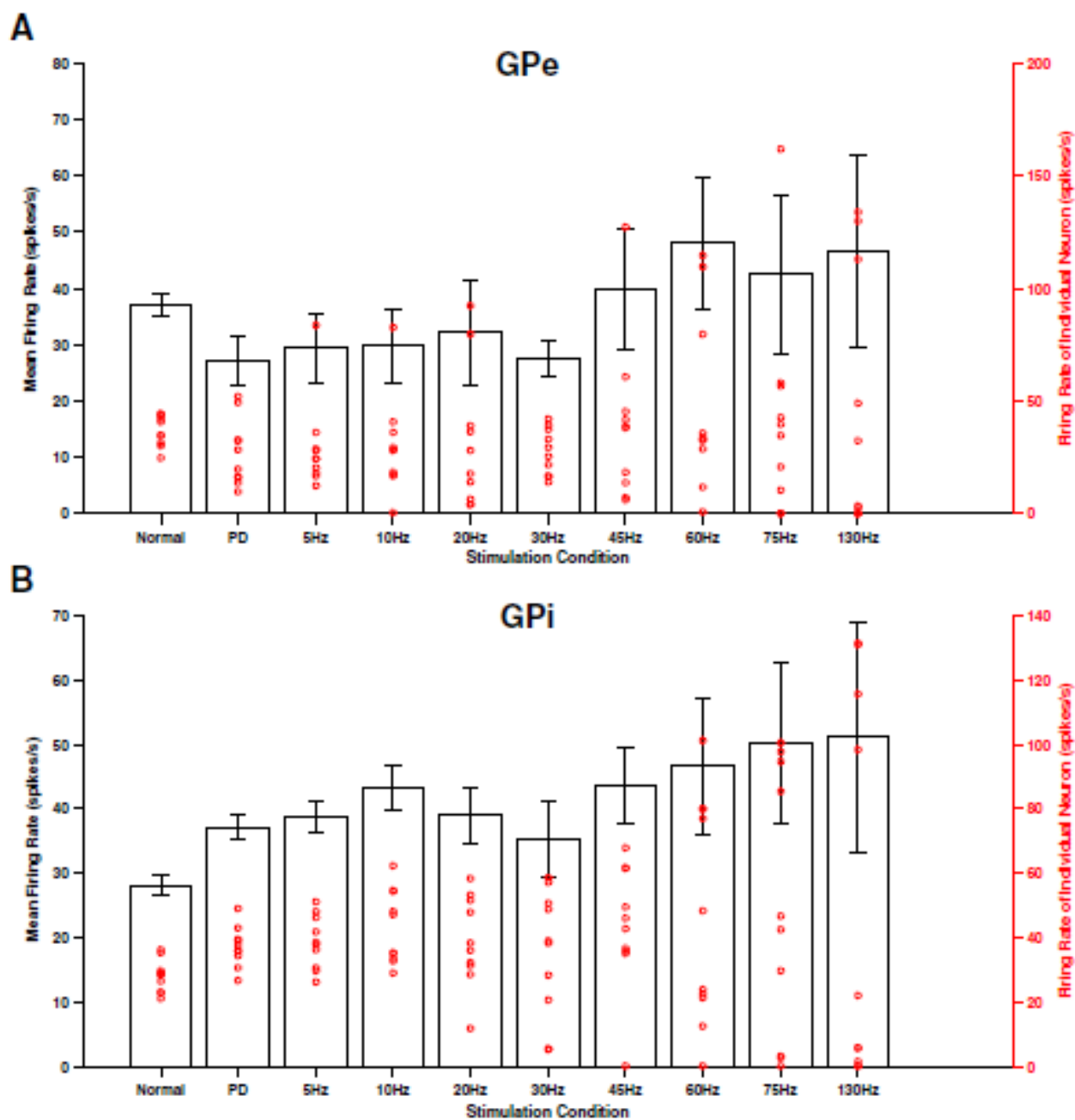


图 10: STN DBS 频率对苍白球神经元放电率的影响。a, b 模型 GPe/GPi 神经元平均 (黑条) 和单个 (红点) 放电率。低频率 STN DBS 与高频 STN DBS 之间, 模型 GPe/GPi 神经元的平均放电率无明显增加。在每个刺激频率下, 10 个神经元的放电率的变化显示了标准误差棒。每个红色圆形标记代表了 GPe 和 GPi 中 10 个神经元的单个神经元的放电率。值得注意的是, HF STN DBS 比 LF STN DBS 影响更多 GPe/GPi 神经元的活性

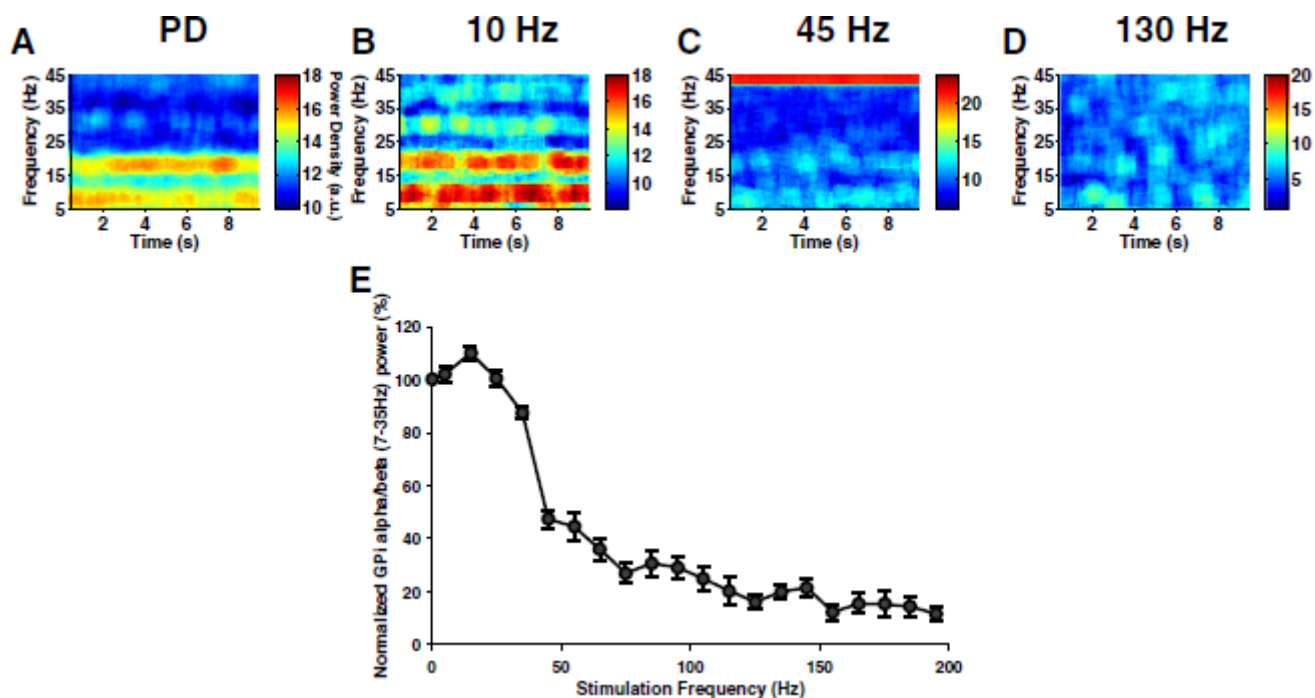


图 11: STN DBS 频率对 GPi 低频振荡活动的影响。a, b, c, d PD 和三种不同 STN DBS 刺激频率 (10 Hz, 45 Hz, 130 Hz) 时 GPi 峰值次数谱图。在 PD 期间, GPi 神经元在 α 和 β 波段都表现出同步的振荡活动。10Hz STN DBS 轻微增加了这种振荡活动。虽然 45Hz STN DBS 降低了 GPi 的振荡活动, 但并没有完全抑制振荡。130Hz STN DBS 完全抑制了 GPi 振荡, 逆转了 PD 症状。e STN DBS 频率对 GPi 模型神经元 7-35Hz 功率的影响。每个刺激频率的 10 个 10 秒模拟显示了标准误差棒

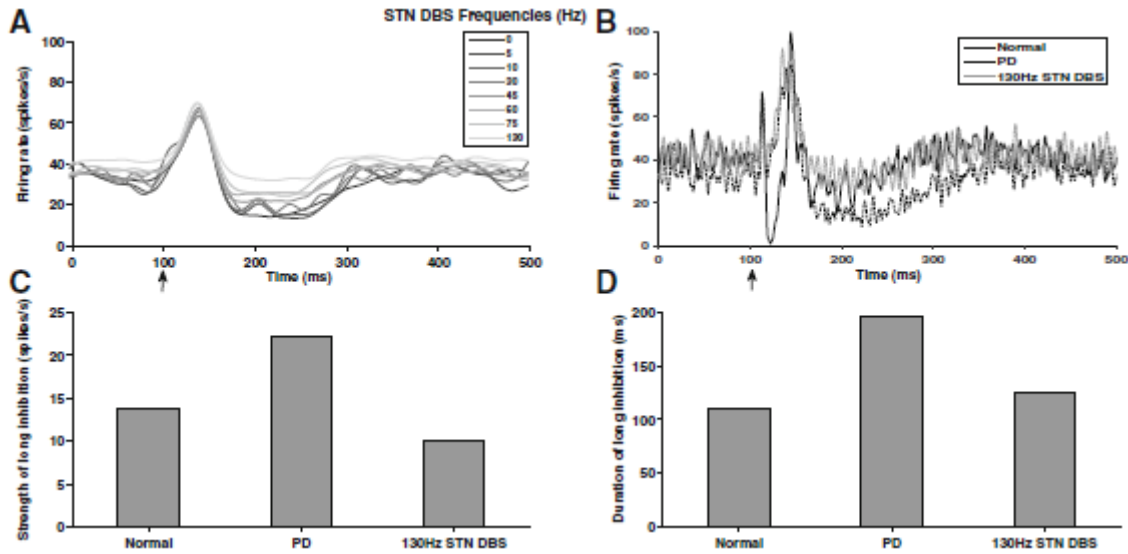


图 12: STN DBS 对 CTX 刺激诱发 GPi 反应的频率依赖效应。在不同 STN DBS 频率下，显示 CTX 刺激的 pth 诱发 GPi 活性。b 正常、PD 和 130Hz STN DBS 条件下显示 CTX 刺激的 pth 诱导 GPi 反应。130Hz STN DBS 有效地将 GPi 反应相对于 PD 增强的晚期抑制归一化。然而，130Hz STN DBS 未能恢复正常条件下 GPi 反应的早期短抑制。箭头表示一个脉冲刺激 CTX 的时间 (100ms)。130Hz STN DBS 降低了 PD 期间被夸大的晚期抑制的强度和持续时间，与正常条件下看到的值相似

5 讨论

在 6-OHDA 损伤的 PD 大鼠模型中，我们建立了皮层-基底节-丘脑回路的计算模型，包括丘脑和皮层之间的闭环连接。经过广泛的验证，证明该模型复制了大量的实验数据，我们使用该模型量化了 STN DBS 对低频振荡活动的影响。通过比较 CTX 刺激 Str、STN、GPe 和 GPi 模型神经元与实验 pth 的反应，验证了模型的有效性。该模型解释了正常状态和 PD 状态之间反应模式的关键差异。第二，正常和 PD 状态下观察到的放电速率和模式与实验研究一致。最后，该模型的两个关键突现特性——跨不同核的振荡活动和刺激频率依赖性的振荡活动抑制也与实验研究相吻合。最后，STN DBS 抑制病理低频信号活动的频率依赖效应，平行于 CTX 刺激在 BG 输出核中引起的异常反应的频率依赖正常化。

5.1 CTX 诱导反应在 GPi 中的重要性

CTX 刺激引起的 GPi 反应组分的时序反映了直接、间接和超直接途径在 BG 正常功能中的重要性。根据 Bcenter-surround 模型，三个 BG 通路的激活顺序具有重要的功能 (Nambu 等人, 2002)。当运动启动时，皮层通过超直接通路对 BG 输出核 (GPi) 产生快速而强烈的兴奋性影响。GPi 的激发，导致 TH 的抑制，被认为否定所有竞争的运动程序。其次，直接通路的皮层激活导致 GPi 的强烈抑制，这可能解除了 TH 的抑制。这允许 CTX 通过 TH 有效地传输选定的电机程序。最后，间接途径的激活再次引起 GPi 的兴奋和 TH 的抑制。其功能含义被认为是不需要的运动程序被抑制，这进一步帮助只传递选定的运动程序。Nambu 和同事在非人类灵长类动物中进行了研究，但他们提出的关于中心环绕模型的假设可能也适用于大鼠，因为在两种动物中，GPi 对 CTX 刺激的反应模式是相似的 (Kita 和 Kita 2011)。

然而,在 6-OHDA 损伤的大鼠中,CTX 刺激引起 GPi 的异常反应,显著差异是直接通路对 CTX 刺激不敏感和间接通路神经元放电增加 (Kita 和 Kita 2011; Mallet 等人, 2006)。这些 CTX- bg 通路正常功能的改变导致模型中 CTX 刺激诱导的 GPi 反应异常。HF STN DBS 通过将间接通路神经元放电增加引起的 CTX 刺激引起的 GPi 反应正常化,部分恢复了模型中 BG 通路的正常功能。然而, HF STN DBS 未能恢复由于直接通路神经元对 CTX 刺激敏感性降低而丢失的成分。因此,我们预测在 6-OHDA 损伤的大鼠中,间接通路神经元放电的增加和这种活性传递到 BG 输出核可能导致 PD 运动症状。

5.2 6-OHDA 损伤大鼠和帕金森灵长类动物的神经活动

在 6-ohda 损伤的大鼠和 mptp 治疗的非人灵长类 PD 模型中,纹状体多巴胺耗损导致间接 Str 单分散细胞放电率增加 (DeLong 1990; Mallet 等人, 2006; Pang 等人, 2001)。这是符合经典的 PD 模型推测 SNc 多巴胺神经元产生抑制作用的间接 Str MSN 和损失抑制导致 PD 症状。在这两种动物模型中同样常见的是,在帕金森状态下, BG 核和 CTX 之间存在夸张的、同步的病态低频振荡活动 (Mallet 等人, 2008a; Raz 等人 2000),有效的 STN DBS 抑制这种活动 (Hammond 等人 2007; McConnell 等人, 2012)。在大鼠和非人类灵长类动物中, CTX 刺激不同 BG 核的反应也相似 (Kita 和 Kita 2011; Nambu 等人, 2000; Tremblay and Filion 1989)。在两个物种中, STN DBS 的下游效应也相似:行为有效的 STN DBS 在大鼠和非人灵长类 GPi/ SNr 神经元中都能激发和抑制兴奋 (Bosch 等人, 2011; Dorval 等人, 2008; Hahn and McIntyre 2010; McConnell 等人, 2012)。其中一个模型预测是存在一个不接受 STN 输入的 GPi 神经元种群。我们决定将啮齿类动物中两种 GPe 神经元的实验观察扩展到 GPi,一种是接受 STN 输入的,另一种是不接受 STN 输入的 (Mallet 等人, 2008a),使模型 GPi 神经元对 CTX 刺激表现出两种不同的反应类型。这些反应类型与实验反应非常吻合 (Kita 和 Kita 2011)。未接受 STN 输入的 GPi 神经元通过 STNGPe- GPi 通路在 HF STN DBS 中受到抑制的可能性更大。因此,在 STN DBS 中观察到的不同 GPi 神经元群体的存在,以及来自 STN 的不同水平的突触输入,可能是异质性 GPi 反应的来源之一。其他可能的来源包括抑制 Str-GPi(直接途径)的激活和传代的 GPe-GPi 纤维 (Bosch 等人, 2011)。

大鼠和非人类灵长类动物之间的一个主要区别是 BG 神经元的放电率。与非人类灵长类动物相比,在正常和帕金森情况下,大鼠的 STN、GPe 和 GPi 神经元的放电率都要低得多 (Wichmann 和 Soares, 2006)。我们的模型充分解释了这一差异,所有模型 BG 神经元在正常和 PD 状态下的平均放电率为 40 spikes/s。放电率的差异可能是 DBS 在动物模型之间频率依赖效应的差异的基础。低频刺激 (50Hz) 足以掩盖和调节模型神经元在低速率放电时的内在活动,而高频刺激 (>100Hz) 对于在高速率放电的神经元中达到类似的效果是必要的 (Grill 等, 2004)。在灵长类动物中,高于 100Hz 的 STN DBS 频率可缓解症状,而低于 50Hz 的频率通常无效 (Fogelson 等人, 2005; Timmermann 等人, 2004)。然而,在大鼠中,STN-DBS 的治疗窗口开始时低至 50Hz,在 130Hz 左右达到峰值 (Li 等人, 2012; Ryu 等人, 2013)。模型中 STN DBS 频率调谐谱与上述大鼠实验研究相似。两种动物模型的另一个主要区别是 GPe 神经元对 HF STN DBS 的反应。行为有效的 STN DBS 在大鼠 GPe 神经元中激发两种兴奋-抑制模式 (McConnell 等人, 2012),而大多数非人类灵长类 GPe 神经元在有效 HF STN DBS 期间是兴奋的 (Dorval 等人, 2008; Hahn and McIntyre 2010)。模型 GPe 神经元在 HF STN DBS 中表现出类似于大鼠实验研究的二分反应。

5.3 之前的计算模型的 BG 电路

研究人员继续使用 BG 的计算模型更好地了解 STN DBS 的治疗机制。最初尝试使用 PD 的经典速率模型来解释 HF STN DBS 的治疗机制 (Albin 等人, 1989)。根据该模型, 多巴胺的消耗导致了一种不平衡, 其特征是直接途径的激活减少, 而间接途径的激活增加。间接通路激活增加导致 GPe 放电率降低, 随后 STN 和 GPi 放电率增加。直接通路激活减少, GPi 的放电率进一步增加。因此, PD 期间过度活跃的 GPi 会增加 TH 的抑制, 从而导致运动迟缓/运动不畅。6-OHDA 大鼠和 mptp 治疗的猴子的 BG 核单个单位记录支持经典速率模型 (Bergman 等人, 1994; Hollerman 和 Grace 1992; Mallet 等人, 2008a; Wichmann and Soares 2006)。然而, 经典的速率模型未能解释 STN DBS 的治疗机制。实验研究结果表明, DBS 激活了受刺激核的传出轴突 (Anderson 等人, 2003; Hashimoto 等人, 2003)。因此, HF STN DBS 可增加 GPi 神经元的放电率。然而, 根据经典的速率模型, HF STN DBS 期间的过度活跃的 GPi 应导致比 PD 期间观察到的更慢的运动状态。这种速率模型的预测与 PD 患者心衰 STN DBS 期间观察到的临床结果相对照。因此, 经典的速率模型并不能令人信服地解释心衰 STN DBS 的治疗效果, 综上所述, 这些观察表明, 要解释心衰 STN DBS 的治疗机制, 不仅需要考虑放电速率, 还需要考虑神经放电模式。

Rubin and Terman (RT) (Rubin and Terman 2004) 开发了 BG 网络的生物物理计算模型。在 PD 状态下, BG 神经元表现出更多的爆发样放电, 这种活动模式也反映在 RT 模型中。然而, 尽管再现了 PD 期间观察到的活动模式, RT 模型并没有再现 STN DBS 对 PD 症状的频率依赖效应 (So 等人, 2012a), 低至 20Hz 的频率在抑制症状的模型代理时是有效的。这与临床观察不一致 (Birdno and Grill, 2008)。因此, 等人 (2012a) 修正了 RT 模型的性质, 以解释 STN DBS 的频率依赖效应。然而, 在修正模型中观察到的 PD 时模型 BG 神经元的放电率和活动模式与 6-OHDA 损伤大鼠不一致。

Kang 和 Lowery 开发了皮质-脑-丘脑回路的生物物理模型, 包括超直接通路, 但不包括纹状体 (Kang 和 Lowery, 2013)。分别用恒定的外加电流对代表纹状体输入 GPi 和 GPe 的直接和间接通路进行建模。该模型的关键预测是根据超直接通路的突触强度在 STN 中出现振荡活动。尽管该模型解释了与 PD 类似的病理振荡活动, 但该模型没有根据任何实验数据进行验证, 振荡是参数调整的结果, 而不是一个验证模型的新兴特性。在 Kang 和 Lowery 模型中, GPi 神经元的放电率 (110 15 spikes/s) 可与灵长类动物相比, 而不是大鼠。我们开发的皮质基底节-丘脑模型在细胞和网络水平上得到了验证, 重现了 6-OHDA 损伤的 PD 大鼠模型的关键实验数据特征。

5.4 STN DBS 的机理

至少有三个部位可能是 PD 的病理低频振荡活动的来源。首先, PD 的皮层神经元表现出同步的 振荡, 在 6-OHDA 损伤大鼠的 CTX 局部场电位中可见 (Mallet 等人, 2008b), 并且有证据表明 CTX 中产生了 节律 (Yamawaki 等人, 2008)。因此, CTX 是 PD 状态中独立于其突触输入的低频振荡的潜在来源。病态低频振荡的第二个可能来源是 Str (McCarthy 等人, 2011), 因为多巴胺丢失导致 Str ACh 的增加足以使 Str 神经元在 8-30Hz 频段产生振荡。最后, 相互连接的 STN-GPe 网络能够在没有任何来自 CTX 或 Str 的突触输入的情况下产生振荡 (Plenz 和 Kital, 1999)。在该模型中, 当超直接通路 NMDA 突触电导降低时, BG 波段振荡活动受到抑制。因此, 模型支持的假设生成 振荡活动通过 STN CTX 进入 BG, 接收 CTX 的强烈兴奋性预测, 从 STN 振荡输入驱动器 GPe GPi 摆动和 频带中观察到 6-OHDA 损伤大鼠 (莫兰 et al. 2011 年)。

无论来源如何, 病理低频振荡活动通过 STN 传播到 GPi, 这可能解释了为什么涉及 STN 的手术干预对缓解 PD 运动症状有效。STN 损伤使其向 GPi 和 GPe 的传出信号沉默, 以致病理性低频振荡活动无法到达

BG 的输出。在模型中, HF STN DBS 通过 STN-GPi 通路刺激部分 GPi 神经元, 通过 STN- gpe -Gpi 通路抑制其他 GPi 神经元, 从而抑制病理性低频振荡。兴奋的 GPi 神经元表现出病理爆发活动减少, 并表现出更规则的放电, 而抑制的 GPi 神经元仅仅没有将病理活动传递给 TH。有效 HF STN DBS 中神经元被抑制和兴奋的比例高于无效 LF STN DBS。因此, HF STN DBS 的治疗作用可能来自于与 LF STN DBS 相比, 通过 STN- gpe 和 STN- gpe - GPi 途径刺激和抑制更多 BG 输出核神经元的能力。STN 被战略性地定位, 能够直接或间接地影响 GPi 神经元。在非人类灵长类动物的 BG 电路计算模型中, GPi 神经元在 STN DBS 中表现出异质反应, 与我们的研究相似 (Humphries 和 Gurney 2012)。作者认为, GPi 兴奋/抑制反应的最佳分布是 STN DBS 有效的必要条件, 并得出 HF STN DBS 比 LF STN DBS 更能产生这些效应。6- ohda 损伤大鼠的行为有效 HF STN DBS 导致与模型中观察到的相似的信噪比神经元兴奋和抑制 (Bosch 等人, 2011)。STN DBS 过程中信噪比神经元的兴奋和抑制分别是由于通过 STN 的 STN 传出信号对信噪比的激活和 GPe 传出信号对信噪比的激活。同样的研究还表明, HF STN DBS 比 LF STN DBS 抑制和兴奋的信噪比神经元数量增加。

6 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]

This work was supported by grants from the US National Institutes of Health (NIH R37 NS040894 and NIH R01 NS079312). The authors would like to thank the Duke Shared Cluster Resource team for computational support.

7 Appendix

所有跨膜电位以 mV 表示, 本征电导和突触电导为 $\text{mS}=\text{cm}^2$, 电流为 $\text{A}=\text{cm}^2$, 时间常数为 msec。所有电池模型的膜电容为 $1 \text{ A}=\text{cm}^2$ 。

8 References[参考文献]

Agid, Y., Javoy-Agid, F., & Ruberg, M. (1987). Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson s disease. *Movement Disorders*, 2(7), 166 230.

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366 375.

Anderson, M. E., Postupna, N., & Ruffo, M. (2003). Effects of highfrequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *Journal of Neurophysiology*, 89(2), 1150 1160.

Baufreton, J., Kirkham, E., Atherton, J. F., Menard, A., Magill, P. J., Bolam, J. P.,& Bevan, M. D. (2009). Sparse but selective and potent synaptic transmission from the globus pallidus to the subthalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 102(1), 532 545.

Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 507 520.

Thalamic neuron model

$$C_m \frac{dv_{Th}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_t - I_{g\ddot{u}h} + I_{appth}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(v_{Th}) - h}{\tau_h(v_{Th})}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_\infty(v_{Th}) - r}{\tau_r(v_{Th})}$$

Table 2 TH neuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_l	$g_l * (v_{Th} - E_l)$		$g_l = 0.05$ $E_l = -70$
I_{Na}	$g_{Na} * m_\infty^3(v_{Th}) * h * (v_{Th} - E_{Na})$	$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{v_{Th} + 37}{4}}}$ $h_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{v_{Th} + 41}{4}}}$ $\tau_h = \frac{1}{a_h(v_{Th}) + b_h(v_{Th})}$ $a_h = 0.128 * e^{-\frac{(v_{Th} + 46)}{h}}$ $b_h = \frac{4}{1 + e^{-\frac{(v_{Th} + 29)}{3}}}$	$g_{Na} = 3$ $E_{Na} = 50$
I_K	$g_K * (0.75 * (1 - h))^4 * (v_{Th} - E_K)$	Same h as in I_{Na}	$g_K = 5$ $E_K = -75$

J Comput Neurosci

Table 2 (continued)

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_t	$g_t * p_\infty^2(v_{Th}) * r * (v_{Th} - E_t)$	$p_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{Th} + 60)}{6.2}}}$ $r_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{Th} + 34)}{4}}}$ $\tau_r = 0.15 * \left(28 + e^{-\frac{(v_{Th} + 25)}{0.3}} \right)$	$g_t = 5$ $E_t = 0$
$I_{g\ddot{u}h}$	$g_{g\ddot{u}h} * (v_{Th} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{t_d}{g_{syn}} * \frac{t_d}{\tau} * e^{-\frac{t_d}{\tau}}$	$g_{g\ddot{u}h} = 0.112$ $E_{syn} = -85$ $g_{syn} = 0.3$ $\tau = 5$ $t_d = 5$ 1 GPi → 1 Th
I_{appth}	1.2		

External globus pallidus neuron model

$$C_m \frac{dv_{GPe}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_t - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{snge,ampa} - I_{snge,nmda} - I_{gege} - I_{strgpe} + I_{appgpe}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{0.1 * (n_{\infty}(v_{GPe}) - n)}{\tau_n(v_{GPe})}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{0.05 * (h_{\infty}(v_{GPe}) - h)}{\tau_h(v_{GPe})}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty}(v_{GPe}) - r}{\tau_r(v_{GPe})}$$

$$\frac{dCA}{dt} = 10^{-4} * (-I_{ca} - I_t - 15 * CA)$$

Table 3 GPe neuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_l	$g_l * (v_{GPe} - E_l)$		$g_l = 0.1$ $E_l = -65$
I_{Na}	$g_{Na} * m_{\infty}^3(v_{GPe}) * h * (v_{GPe} - E_{Na})$	$m_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 57)}{10}}}$ $h_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 58)}{12}}}$ $\tau_h = 0.05 + \frac{0.27}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 40)}{-12}}}$	$g_{Na} = 120$ $E_{Na} = 55$
I_K	$g_K * n^4 * (v_{GPe} - E_K)$	$n_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 50)}{14}}}$ $\tau_n = 0.05 + \frac{0.27}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 40)}{-12}}}$	$g_K = 30$ $E_K = -80$
I_t	$g_t * a_{\infty}^2(v_{GPe}) * r * (v_{GPe} - E_t)$	$a_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 57)}{2}}}$ $r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPe} + 70)}{2}}}$ $\tau_r = 15$	$g_t = 0.5$ $E_t = 0$

Table 3 (continued)

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_{Ca}	$g_{Ca} * s_{\infty}^2(v_{GPe}) * (v_{GPe} - E_{Ca})$	$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{v_{GPe} + 35}{2}}}$	$g_{Ca} = 0.15$ $E_{Ca} = 120$
I_{ahp}	$g_{ahp} * (v_{GPe} - E_k) * \left(\frac{CA}{CA+10}\right)$		$g_{ahp} = 10$ $E_{ahp} = -80$
$I_{snge,ampa}$	$g_{snge,ampa} * (v_{GPe} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{(v_r - t_d)}{\tau_r}} + e^{-\frac{(v_r - t_d)}{\tau_d}}}$ $S = \frac{1}{g_{syn}} * f * \left(e^{-\frac{t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t_d}{\tau_r}}\right)$	$g_{snge,ampa}$ is uniformly distributed with mean = 0.15 $E_{syn} = 0$ $\frac{1}{g_{syn}} = 0.43$ $\tau_r = 0.4$ $\tau_d = 2.5$ $t_d = 2$ 2 STN → 1 GPe
$I_{snge,nmda}$	$g_{snge,nmda} * (v_{GPe} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{(v_r - t_d)}{\tau_r}} + e^{-\frac{(v_r - t_d)}{\tau_d}}}$ $S = \frac{1}{g_{syn}} * f * \left(e^{-\frac{t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t_d}{\tau_r}}\right)$	$g_{snge,nmda}$ is uniformly distributed with mean = 0.001 $E_{syn} = 0$ $\frac{1}{g_{syn}} = 0.43$ $\tau_r = 2$ $\tau_d = 67$ $t_d = 2$ 2 STN → 1 GPe
I_{gge}	$g_{gge} * (v_{GPe} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{1}{g_{syn}} * \frac{t_d}{\tau} * e^{-\frac{t_d}{\tau}}$	$E_{syn} = -85$ $\frac{1}{g_{syn}} = 0.3$ $\tau = 5$ $t_d = 1$ 2 GPe → 1 GPe
I_{srgpe}	$g_{srgpe} * (v_{GPe} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{1}{g_{syn}} * \frac{t_d}{\tau} * e^{-\frac{t_d}{\tau}}$	$g_{srgpe} = 0.5$ $E_{syn} = -85$ $\frac{1}{g_{syn}} = 0.3$ $\tau = 5$ $t_d = 5$ 10 Str → 1 GPe
I_{appgpe}	3		

Internal globus pallidus neuron model

$$C_m \frac{dv_{GPe}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_l - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{snge} - I_{gege} - I_{srgpe} + I_{appgpe}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{0.1 * (n_{\infty}(v_{GPe}) - n)}{\tau_n(v_{GPe})}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{0.05 * (h_{\infty}(v_{GPe}) - h)}{\tau_h(v_{GPe})}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty}(v_{GPe}) - r}{\tau_r(v_{GPe})}$$

$$\frac{dCA}{dt} = 10^{-4} * (-I_{ca} - I_l - 15 * CA)$$

Table 4 GPI neuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_l	$g_l * (v_{GPI} - E_l)$		$g_l = 0.1$ $E_l = -65$
I_{Na}	$g_{Na} * m_{\infty}^3(v_{GPI}) * h * (v_{GPI} - E_{Na})$	$m_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPI} + 37)}{10}}}$ $h_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(v_{GPI} + 58)}{12}}}$ $\tau_h = 0.05 + \frac{0.27}{1 + e^{\frac{-(v_{GPI} + 40)}{-12}}}$	$g_{Na} = 120$ $E_{Na} = 55$
I_K	$g_K * n^4 * (v_{GPI} - E_K)$	$n_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPI} + 30)}{14}}}$ $\tau_n = 0.05 + \frac{0.27}{1 + e^{\frac{-(v_{GPI} + 40)}{-12}}}$	$g_K = 30$ $E_K = -80$
I_t	$g_t * a_{\infty}^3(v_{GPI}) * r * (v_{GPI} - E_t)$	$a_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPI} + 57)}{2}}}$ $r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(v_{GPI} + 70)}{2}}}$ $\tau_r = 15$	$g_t = 0.5$ $E_t = 0$
I_{Ca}	$g_{Ca} * s_{\infty}^2(v_{GPI}) * (v_{GPI} - E_{Ca})$	$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_{GPI} + 35)}{2}}}$	$g_{Ca} = 0.15$ $E_{Ca} = 120$
I_{ahp}	$g_{ahp} * (v_{GPI} - E_k) * \left(\frac{CA}{CA + 10}\right)$		$g_{ahp} = 10$ $E_{ahp} = -80$
I_{sngi}	$g_{sngi} * (v_{GPI} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{\overline{g_{syn}} * \frac{t_d}{\tau} * e^{-\frac{t_d}{\tau}}}{\tau}$	g_{sngi} is uniformly distributed with mean = 0.15 $E_{syn} = 0$ $\overline{g_{syn}} = 0.43$ $\tau = 5$ $t_d = 1.5$ 2 STN → 1 GPi
I_{gsngi}	$g_{gsngi} * (v_{GPI} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{\overline{g_{syn}} * \frac{t_d}{\tau} * e^{-\frac{t_d}{\tau}}}{\tau}$	$g_{gsngi} = 0.5$ $E_{syn} = -85$ $\overline{g_{syn}} = 0.3$ $\tau = 5$ $t_d = 3$ 2 GPe → 1 GPi
I_{strgpi}	$g_{strgpi} * (v_{GPI} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{\overline{g_{syn}} * \frac{t_d}{\tau} * e^{-\frac{t_d}{\tau}}}{\tau}$	$g_{strgpi} = 0.5$ $E_{syn} = -85$ $\overline{g_{syn}} = 0.3$ $\tau = 5$ $t_d = 4$ 10 Str → 1 GPi
I_{appgpi}	3		

Subthalamic nucleus neuron model

$$C_m \frac{dv_{STN}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_a - I_L - I_T - I_{CaK} - I_T - I_{gesn} - I_{cosn,ampa} - I_{cosn,nmda} + I_{dbs}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{(n_\infty(v_{STN}) - n)}{\tau_n(v_{STN})}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(v_{STN}) - h}{\tau_h(v_{STN})}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{(m_\infty(v_{STN}) - m)}{\tau_m(v_{STN})}$$

$$\frac{da}{dt} = \frac{(a_\infty(v_{STN}) - a)}{\tau_a(v_{STN})}$$

$$\frac{db}{dt} = \frac{(b_\infty(v_{STN}) - b)}{\tau_b(v_{STN})}$$

$$\frac{dc}{dt} = \frac{(c_\infty(v_{STN}) - c)}{\tau_c(v_{STN})}$$

$$\frac{dd1}{dt} = \frac{(d1_\infty(v_{STN}) - d1)}{\tau_{d1}(v_{STN})}$$

$$\frac{dd2}{dt} = \frac{(d2_\infty(v_{STN}) - d2)}{\tau_{d2}(v_{STN})}$$

$$\frac{dp}{dt} = \frac{(p_\infty(v_{STN}) - p)}{\tau_p(v_{STN})}$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{(q_\infty(v_{STN}) - q)}{\tau_q(v_{STN})}$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{(r_\infty(v_{STN}) - r)}{\tau_r(v_{STN})}$$

$$\frac{dCa_i}{dt} = -5.18 \cdot 10^{-6} \cdot (I_L + I_T) - (2 \cdot 10^{-3} \cdot Ca_i)$$

Table 5 STN neuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_T	$g_T \cdot (v_{STN} - E_T)$		$g_T = 0.35$ $E_T = -60$
I_{Na}	$g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (v_{STN} - E_{Na})$	$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{STN} + 40)}{8}}}$ $\tau_m = 0.2 + \frac{3}{1 + e^{-\frac{(v_{STN} + 35)}{-0.7}}}$ $h_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{STN} + 55)}{6.4}}}$ $\tau_h = \frac{24.5}{e^{-\frac{(v_{STN} + 50)}{-15}} + e^{-\frac{(v_{STN} + 50)}{16}}}$	$g_{Na} = 49$ $E_{Na} = 60$
I_K	$g_K \cdot n^4 \cdot (v_{STN} - E_K)$	$n_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{STN} + 41)}{14}}}$ $\tau_n = \frac{11}{e^{-\frac{(v_{STN} + 40)}{-40}} + e^{-\frac{(v_{STN} + 40)}{30}}}$	$g_K = 57$ $E_K = -90$
I_l	$g_l \cdot p^2 \cdot q \cdot (v_{STN} - E_{Ca})$	$p_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{STN} + 56)}{6.7}}}$ $\tau_p = 5 + \frac{0.33}{e^{-\frac{(v_{STN} + 27)}{-10}} + e^{-\frac{(v_{STN} + 102)}{15}}}$ $q_\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(v_{STN} + 85)}{3.8}}}$ $\tau_q = \frac{400}{e^{-\frac{(v_{STN} + 50)}{-15}} + e^{-\frac{(v_{STN} + 50)}{16}}}$	$g_l = 5$ $E_{Ca} = 12.84 \cdot \log_{10} \left(\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i} \right)$ $[Ca]_o = 2000$ $[Ca]_i, initial = 0.005 \cdot x$

J Comput Neurosci

Table 5 (continued)

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_{CaT}	$g_{CaT} * r^2 * (V_{STN} - E_k)$	$r_{\infty} = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}-0.17)}{0.08}}}$ $\tau_r = 2$	$g_{CaT} = 1$ $E_k = -90$
I_a	$g_a * d^2 * b * (V_{STN} - E_k)$	$a_{\infty} = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}+45)}{14.7}}}$	$g_a = 5$ $E_k = -90$
I_L	$g_L * c^2 * d1 * d2 * (V_{STN} - E_{Ca})$	$\tau_a = 1 + \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}+40)}{-0.5}}}$ $c_{\infty} = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}+30.6)}{3}}}$ $\tau_c = 45 + \frac{10}{e^{-\frac{(V_{STN}+27)}{-20}} + e^{-\frac{(V_{STN}+50)}{-15}}}$	$g_L = 15$ $E_{Ca} = 12.84 * \log \frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}$ $[Ca]_o = 2000$ $[Ca]_{i,initial} = 0.005$
I_{gesm}	$g_{gesm} * (V_{STN} - E_{syn}) * S$	$d1_{\infty} = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}+60)}{7.5}}}$ $\tau_{d1} = 400 + \frac{500}{e^{-\frac{(V_{STN}+40)}{-15}} + e^{-\frac{(V_{STN}+20)}{-20}}}$ $b_{\infty} = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}+90)}{7.3}}}$ $\tau_b = \frac{200}{e^{-\frac{(V_{STN}+60)}{-30}} + e^{-\frac{(V_{STN}+40)}{-10}}}$ $d2_{\infty} = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_{STN}+0.1)}{0.001}}}$ $\tau_{d2} = 130$	$g_{gesm} = 0.5$ $E_{syn} = -85$ $g_{syn} = 0.3$ $\tau_r = 0.4$ $\tau_d = 7.7$ $t_d = 4$ $2 GPe \rightarrow 1 STN$
$I_{cosm,ampa}$	$g_{cosm,ampa} * (V_{STN} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}}{\tau_d - \tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{(p-t_d)}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_d}{\tau_d}}}$ $S = g_{syn} * f * (e^{-\frac{t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t_d}{\tau_r}})$	$g_{cosm,ampa} = 0.15$ $E_{syn} = 0$ $g_{syn} = 0.43$ $\tau_r = 0.5$ $\tau_d = 2.49$ $t_d = 5.9$ $2 CTX \rightarrow 1 STN$
$I_{cosm,mda}$	$g_{cosm,mda} * (V_{STN} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}}{\tau_d - \tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{(p-t_d)}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_d}{\tau_d}}}$ $S = g_{syn} * f * (e^{-\frac{t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t_d}{\tau_r}})$	$g_{cosm,mda} = 0.003$ $E_{syn} = 0$ $g_{syn} = 0.43$ $\tau_r = 2$ $\tau_d = 90$ $t_d = 5.9$ $2 CTX \rightarrow 1 STN$

Striatum medium spiny neuron model

$$C_m \frac{dv_{Str}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_m - I_{gaba} - I_{costr}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(v_{Str}) * (1-m) - \beta_m(v_{Str}) * m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(v_{Str}) * (1-h) - \beta_h(v_{Str}) * h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v_{Str}) * (1-n) - \beta_n(v_{Str}) * n$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(v_{Str}) * (1-p) - \beta_p(v_{Str}) * p$$

$$\frac{dS}{dt} = G_{gaba}(v_{Str}) * (1-S) - \left(\frac{S}{\tau_{au_i}} \right)$$

Table 6 MSN neuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_l	$g_l * (v_{Str} - E_l)$		$g_l = 0.1$ $E_l = -67$
I_{Na}	$g_{Na} * m^3 * h * (v_{Str} - E_{Na})$	$\alpha_m = \frac{0.32 * (54 + v_{Str})}{1 - e^{\frac{(v_{Str} - 24)}{4}}}$ $\beta_m = \frac{0.28 * (27 + v_{Str})}{-1 + e^{\frac{(v_{Str} + 27)}{5}}}$	$\alpha_h = 0.128 * e^{\frac{(v_{Str} - 30)}{18}}$ $\beta_h = \frac{4}{1 + e^{\frac{(v_{Str} - 27)}{5}}}$ $g_{Na} = 100$ $E_{Na} = 50$
I_K	$g_K * n^4 * (v_{Str} - E_K)$	$\alpha_n = \frac{0.032 * (52 + v_{Str})}{1 - e^{\frac{(v_{Str} - 32)}{5}}}$ $\beta_n = 0.5 * e^{\frac{(v_{Str} - 37)}{40}}$	$g_K = 80$ $E_K = -100$
I_m	$g_m * p * (v_{Str} - E_m)$	$\alpha_p = \frac{3.209 * 10^{-4} * (30 + v_{Str})}{1 - e^{\frac{(v_{Str} - 30)}{9}}}$ $\beta_p = \frac{-3.209 * 10^{-4} * (30 + v_{Str})}{1 - e^{\frac{(v_{Str} + 30)}{9}}}$	$E_m = -100$
I_{gaba}	$g_{gaba} * (v_{Str} - E_{syn}) * S$	$G_{gaba} = 2 * (1 + \tanh \frac{v_{Str}}{4})$	$E_{syn} = -80$ $g_{gaba} = 0.1 / N$ 4 Str → 1 Str (Indir) 3 Str → 1 Str (dir)
I_{costr}	$g_{costr} * (v_{Str} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{g_{syn} * \tau_{td}}{\tau} * e^{-\frac{v_{Str}}{\tau}}$	$g_{costr} = 0.07$ $E_{syn} = 0$ $\bar{g}_{syn} = 0.43$ $\tau = 5$ $t_d = 5.1$ 1 CTX → 1 Str

J Comput Neurosci

Cortical regular spiking projection neuron model

$$\frac{dv_{rs}}{dt} = 0.04*v_{rs}^2 + 5*v_{rs} + 140 - u_{rs} - I_{ie} - I_{thco}$$

$$\frac{du_{rs}}{dt} = a_{rs} * ((b_{rs} * v_{rs}) - u_{rs})$$

if $v_{rs} \geq 30$ mV, then

$$v_{rs} = c_{rs}$$

$$u_{rs} = u_{rs} + d_{rs}$$

Table 7 CTX regular spiking neuron model parameters

Parameter	Value
a_{rs}	0.02
b_{rs}	0.2
c_{rs}	-65
d_{rs}	8

Table 8 CTX Regular Spiking neuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_{ie}	$g_{ie} * (v_{rs} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{1}{g_{syn}} * \frac{t-d}{\tau} * e^{-\frac{t-d}{\tau}}$	$g_{ie} = 0.2$ $E_{syn} = -85$ $\bar{g}_{syn} = 0.43$ $\tau = 5$ $t_d = 1$ 4 FSI \rightarrow 1 RS
I_{thco}	$g_{thco} * (v_{rs} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{1}{g_{syn}} * \frac{t-d}{\tau} * e^{-\frac{t-d}{\tau}}$	$g_{thco} = 0.15$ $E_{syn} = 0$ $\bar{g}_{syn} = 0.43$ $\tau = 5$ $t_d = 5.6$ 1 Th \rightarrow 1 RS

Cortical fast spiking interneuron model

$$\frac{dv_{fsi}}{dt} = 0.04*v_{fsi}^2 + 5*v_{fsi} + 140 - u_{fsi} - I_{ei}$$

$$\frac{du_{fsi}}{dt} = a_{fsi} * ((b_{fsi} * v_{fsi}) - u_{fsi})$$

if $v_{fsi} \geq 30$ mV, then

$$v_{fsi} = c_{fsi}$$

$$u_{fsi} = u_{fsi} + d_{fsi}$$

Table 9 CTX fast spiking interneuron model parameters

Parameter	Value
a_{fsi}	0.1
b_{fsi}	0.2
c_{fsi}	-65
d_{fsi}	2

Table 10 CTX fast spiking interneuron model equations

Current	Equation	Gating variables	Parameters
I_{ei}	$g_{ei} * (v_{fsi} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{1}{g_{syn}} * \frac{t-d}{\tau} * e^{-\frac{t-d}{\tau}}$	$g_{ei} = 0.1$ $E_{syn} = 0$ $\bar{g}_{syn} = 0.43$ $\tau = 5$ $t_d = 1$ 4 RS \rightarrow 1 FSI

Table 11 Healthy and PD state parameters

Conditions	g_{costr} of direct pathway	g_m	g_{gege}
Healthy	0.07	2.6	0.125
PD	0.026	1.5	0.5

References

Agid, Y., Javoy-Agid, F., & Ruberg, M. (1987). Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2(7), 166-230.

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366-375.

Anderson, M. E., Postupna, N., & Ruffo, M. (2003). Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *Journal of Neurophysiology*, 89(2), 1150-1160.

Baufreton, J., Kirkham, E., Atherton, J. F., Menard, A., Magill, P. J., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2009). Sparse but selective and potent synaptic transmission from the globus pallidus to the subthalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 102(1), 532-545.

Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 507-520.

Birdno, M. J., & Grill, W. M. (2008). Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics*, 5(1), 14-25.

Blesa, J., & Przedborski, S. (2014). Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8.

- Birdno, M. J., & Grill, W. M. (2008). Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics*, 5(1), 14-25.
- Blesa, J., & Przedborski, S. (2014). Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8.
- Bolam, J., Hanley, J., Booth, P., & Bevan, M. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, 196(04), 527-542.
- Bosch, C., Degos, B., Deniau, J.-M., & Venance, L. (2011). Subthalamic nucleus high-frequency stimulation generates a concomitant synaptic excitation/inhibition in substantia nigra pars reticulata. *The Journal of Physiology*, 589(17), 4189-4207.
- Brocker, D.T., Swan, B.D., Turner, D.A., Gross, R.E., Tatter, S.B., Miller Koop, M., . . . Grill, W.M. (2013). Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 239, 60-67.
- Brown, D. A. (2010). Muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) in the nervous system: some functions and mechanisms. *Journal of Molecular Neuroscience*, 41(3), 340-346.
- Chang, H., & Kitai, S. (1985). Projection neurons of the nucleus accumbens: an intracellular labeling study. *Brain Research*, 347(1), 112-116.
- Chang, H., Wilson, C., & Kitai, S. (1982). A Golgi study of rat neostriatal neurons: light microscopic analysis. *Journal of Comparative Neurology*, 208(2), 107-126.
- Cruz, A. V., Mallet, N., Magill, P. J., Brown, P., & Averbeck, B. B. (2012). Effects of dopamine depletion on information flow. *PNAS*, 109(44), 18126-18131.
- Degos, B., Deniau, J.-M., Thierry, A.-M., Glowinski, J., Pezard, L., & Maurice, N. (2005). Neuroleptic-induced catalepsy: electrophysiological mechanisms of functional recovery induced by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 25(33), 7687-7696.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281-285.
- Dorval, A. D., Russo, G. S., Hashimoto, T., Xu, W., Grill, W. M., & Vitek, J. L. (2008). Deep brain stimulation reduces neuronal entropy in the MPTP-primate model of Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 100(5), 2807-2818.
- Farries, M. A., Kita, H., & Wilson, C. J. (2010). Dynamic spike threshold and zero membrane slope conductance shape the response of subthalamic neurons to cortical input. *The Journal of Neuroscience*, 30(39), 13180-13191.
- Fogelson, N., Kühn, A.A., Silberstein, P., Limousin, P.D., Hariz, M., Trottenberg, T., . . . Brown, P. (2005). Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 382(1), 5-9.
- Fujimoto, K., & Kita, H. (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Research*, 609(1), 185-192.
- Götz, T., Kraushaar, U., Geiger, J., Lübke, J., Berger, T., & Jonas, P. (1997). Functional properties of AMPA and NMDA receptors expressed in identified types of basal ganglia neurons. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 204-215.

Grill, W. M., Snyder, A. N., & Miocinovic, S. (2004). Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport*, 15(7), 1137-1140.

Hahn, P. J., & McIntyre, C. C. (2010). Modeling shifts in the rate and pattern of subthalamopallidal network activity during deep brain stimulation. *Journal of Computational Neuroscience*, 28(3), 425-441.

Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357-364.

Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K., & Vitek, J. L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 23(5), 1916-1923.

Hollerman, J. R., & Grace, A. A. (1992). Subthalamic nucleus cell firing in the 6-OHDA-treated rat: basal activity and response to haloperidol. *Brain Research*, 590(1), 291-299.

Hornykiewicz, O. (1998). Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology*, 51(2 Suppl 2), S2-S9.

Humphries, M. D., & Gurney, K. (2012). Network effects of subthalamic deep brain stimulation drive a unique mixture of responses in basal ganglia output. *European Journal of Neuroscience*, 36(2), 2240-2251.

Ikarashi, Y., Takahashi, A., Ishimaru, H., Arai, T., & Maruyama, Y. (1997). Regulation of Dopamine D1 and D2 Receptors on Striatal Acetylcholine Release in Rats. *Brain Research Bulletin*, 43(1), 107-115.

Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(6), 1569-1572.

Jankovic, J., Rajput, A. H., McDermott, M. P., & Perl, D. P. (2000). The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 57(3), 369-372.

Kang, G., & Lowery, M. M. (2013). Interaction of oscillations, and their suppression via deep brain stimulation, in a model of the corticobasal ganglia network. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 21(2), 244-253.

Kita, H. (2001). Neostriatal and globus pallidus stimulation induced inhibitory postsynaptic potentials in entopeduncular neurons in rat brain slice preparations. *Neuroscience*, 105(4), 871-879.

Kita, H., & Kita, T. (2011). Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *The Journal of Neuroscience*, 31(28), 10311-10322.

Kita, H., & Kitai, S. (1991). Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Research*, 564(2), 296-305.

Kühn, A.A., Kempf, F., Brücke, C., Doyle, L.G., Martinez-Torres, I., Pogosyan, A., . . . Hariz, M.I. (2008). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *The Journal of Neuroscience*, 28(24), 6165-6173.

Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W. D., Lang, A. E., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain*, 125(6), 1196-1209.

Li, Q., Ke, Y., Chan, D.C., Qian, Z.-M., Yung, K.K., Ko, H., . . . Yung, W.-H. (2012). Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron*, 76(5), 1030-1041.

Mallet, N., Ballion, B., LeMoine, C., & Gonon, F. (2006). Cortical inputs and GABA interneurons

imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *The Journal of Neuroscience*, 26(14), 3875-3884.

Mallet, N., Pogosyan, A., Márton, L. F., Bolam, J. P., Brown, P., & Magill, P. J. (2008a). Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *The Journal of Neuroscience*, 28(52), 14245-14258.

Mallet, N., Pogosyan, A., Sharott, A., Csicsvari, J., Bolam, J. P., Brown, P., & Magill, P. J. (2008b). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(18), 4795-4806.

Marsden, C., Parkes, J., & Quinn, N. (1982). Fluctuations of disability in Parkinson's disease: clinical aspects. *Movement Disorders*. London: Butterworth, 198(1), 96-122.

McCarthy, M., Moore-Kochlacs, C., Gu, X., Boyden, E., Han, X., & Kopell, N. (2011). Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(28), 11620-11625.

McConnell, G. C., So, R. Q., Hilliard, J. D., Lopomo, P., & Grill, W. M. (2012). Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *The Journal of Neuroscience*, 32(45), 15657-15668.

Migueluez, C., Morin, S., Martinez, A., Goillandeau, M., Bezard, E., Bioulac, B., & Baufreton, J. (2012). Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *The Journal of Physiology*, 590(22), 5861-5875.

Moran, R. J., Mallet, N., Litvak, V., Dolan, R. J., Magill, P. J., Friston, K. J., & Brown, P. (2011). Alterations in brain connectivity underlying beta oscillations in Parkinsonism. *PLoS Computational Biology*, 7(8), e1002124.

Moro, E., Lozano, A.M., Pollak, P., Agid, Y., Rehncrona, S., Volkmann, J., . . . Hariz, M.I. (2010). Long term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(5), 578-586.

Nakanishi, H., Kita, H., & Kitai, S. (1987). Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *Brain Research*, 437(1), 45-55.

Nakanishi, H., Kita, H., & Kitai, S. (1991). Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an in vitro slice preparation: response to subthalamic stimulation. *Brain Research*, 549(2), 285-291.

Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., . . . Hasegawa, N. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 289-300.

Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal hyperdirect pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111-117.

Nicola, S. M., Surmeier, D. J., & Malenka, R. C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 185-215.

Otsuka, T., Abe, T., Tsukagawa, T., & Song, W.-J. (2004). Conductance-based model of the voltage-dependent generation of a plateau potential in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, 92(1), 255

264.

Pan, M.-K., Tai, C.-H., Liu, W.-C., Pei, J.-C., Lai, W.-S., & Kuo, C.-C. (2014). Deranged NMDAergic cortico-subthalamic transmission underlies parkinsonian motor deficits. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(10), 4629.

Pang, Z., Ling, G. Y., Gajendiran, M., & Xu, Z. C. (2001). Enhanced excitatory synaptic transmission in spiny neurons of rat striatum after unilateral dopamine denervation. *Neuroscience Letters*, 308(3), 201-205.

Plenz, D., & Kital, S. T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, 400(6745), 677-682.

Quinn, N., Luthert, P., Honavar, M., & Marsden, C. (1989). Pure akinesia due to Lewy body Parkinson's disease: a case with pathology. *Movement Disorders*, 4(1), 85-89.

Rajput, A., Sitte, H., Rajput, A., Fenton, M., Pifl, C., & Hornykiewicz, O. (2008). Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: Clinical and brain biochemical correlation. *Neurology*, 70(16 Part 2), 1403-1410.

Raz, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2000). 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. *The Journal of Neuroscience*, 20(22), 8559-8571.

Rubin, J. E., & Terman, D. (2004). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *Journal of Computational Neuroscience*, 16(3), 211-235.

Ryu, S.B., Bae, E.K., Kim, J., Hwang, Y.S., Im, C., Chang, J.W., . . . Kim, K.H. (2013). Neuronal Responses in the Globus Pallidus during Subthalamic Nucleus Electrical Stimulation in Normal and Parkinson's Disease Model Rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 17(4), 299-306.

Shaw, F.-Z., & Liao, Y.-F. (2005). Relation between activities of the cortex and vibrissae muscles during high-voltage rhythmic spike discharges in rats. *Journal of Neurophysiology*, 93(5), 2435-2448.

Sims, R. E., Woodhall, G. L., Wilson, C. L., & Stanford, I. M. (2008). Functional characterization of GABAergic pallidopallidal and striatopallidal synapses in the rat globus pallidus in vitro. *European Journal of Neuroscience*, 28(12), 2401-2408.

So, R. Q., Kent, A. R., & Grill, W. M. (2012a). Relative contributions of local cell and passing fiber activation and silencing to changes in thalamic fidelity during deep brain stimulation and lesioning: a computational modeling study. *Journal of Computational Neuroscience*, 32(3), 499-519.

So, R. Q., McConnell, G. C., August, A. T., & Grill, W. M. (2012b). Characterizing effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on methamphetamine-induced circling behavior in hemi-Parkinsonian rats. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(5), 626-635.

Taverna, S., Ilijic, E., & Surmeier, D. J. (2008). Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 28(21), 5504-5512.

Timmermann, L., Wojtecki, L., Gross, J., Lehrke, R., Voges, J., Maarouf, M., . . . Schnitzler, A. (2004). Ten Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 19(11), 1328-1333.

Tremblay, L., & Filion, M. (1989). Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in monkeys with

MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research*, 498(1), 17-33.

Walker, H.C., Huang, H., Gonzalez, C.L., Bryant, J.E., Killen, J., Knowlton, R.C., . . . Guthrie, B.L. (2012). Short latency activation of cortex by clinically effective thalamic brain stimulation for tremor. *Movement Disorders*, 27(11), 1404-1412.

Weaver, F.M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W.J., . . . Moy, C.S. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301(1), 63-73.

Wichmann, T., & Soares, J. (2006). Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 95(4), 2120-2133.

Xu, W., Russo, G. S., Hashimoto, T., Zhang, J., & Vitek, J. L. (2008). Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. *The Journal of Neuroscience*, 28(46), 11916-11924.

Yamawaki, N., Stanford, I. M., Hall, S. D., & Woodhall, G. L. (2008). Pharmacologically induced and stimulus evoked rhythmic neuronal oscillatory activity in the primary motor cortex in vitro. *Neuroscience*, 151(2), 386-395.