

---

Principle of neural computation

# 引起帕金森氏症状的原因：放电频率、放电模式或动态活动变化？

Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes?

---



Basal Ganglia

Volume 5, Issue 1, March 2015, Pages 1-6





Review

## Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes?

Atsushi Nambu , Yoshihisa Tachibana, Satomi Chiken

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.11.001>

[Get rights and content](#)

Under a Creative Commons license

[open access](#)

---

原著 Atsushi Nambu, Yoshihisa Tachibana, Satomi Chiken  
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

---

Basal Ganglia

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/baga](http://www.elsevier.com/locate/baga)

## Author information

### **Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes?**

Article history:

Received 27 January 2014 Received in revised form 7 November 2014 Accepted 9 November 2014 Available online 15 November 2014

Atsushi Nambu\*, Yoshihisa Tachibana, Satomi Chiken

#### AFFILIATIONS

Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences and Department of Physiological Sciences, Graduate University for Advanced Studies, Myodaiji, Okazaki 444-8585, Japan

Corresponding author at: Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigonaka, Myodaiji, Okazaki 444-8585, Japan. Tel.: +81 564 55 7771.

E-mail address: nambu@nips.ac.jp (A. Nambu).

## 摘要 [ABSTRACT]

基底神经节功能异常会引起帕金森病、肌张力障碍等运动障碍。(1) 放电率模型: 直接和间接通路之间的活动不平衡改变基底神经节输出核的平均放电率, 诱发运动少动或多动性运动障碍; (2) 放电模式: 病变基底神经节的振荡和/或同步活动干扰基底神经节的信息处理, 导致运动症状; (3) 动态活动模式: 神经元通过超直接、直接和间接途径的异常调节, 干扰序列的动态活动变化, 破坏输出核内运动相关抑制与其周围兴奋之间的平衡, 导致运动症状。在这篇综述中, 我们将批判性地讨论这三种模型。

**关键词: Direct and indirect pathways Dystonia Hyperdirect pathway Movement disorder Oscillation Parkinson's disease**

## 文章导航

<b>1 引言 [INTRODUCTION]</b>	<b>5</b>
<b>2 发放率模型</b>	<b>5</b>
2.1 放电率变化的机理	5
2.2 对放电率模型的批评	7
<b>3 放电模式模型</b>	<b>7</b>
3.1 迸发活动	7
3.2 振动活动在震颤频率和 $\beta$ 频段	7
3.3 $\gamma$ 波段的振荡活动	7
3.4 振荡活动机制	7
3.5 对放电模式的批评	8
<b>4 动态行为模型</b>	<b>8</b>
4.1 在动态活动模型中，放电速率和放电模式发生变化	8
4.2 在动态活动模型中需要解决的点	9
<b>5 Conclusion[总结]</b>	<b>9</b>
<b>6 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]</b>	<b>10</b>
<b>7 References[参考文献]</b>	<b>10</b>

## 1 引言 [INTRODUCTION]

帕金森病 (PD) 是一种神经退行性疾病, 以起源于黑质致密部 (SNc) 的黑纹状体多巴胺能 (DAergic) 神经元的进行性丢失为特征。DAergic 神经元的缺失可导致严重的运动和非运动功能障碍, 如运动障碍、震颤、僵直、姿势不稳定、认知障碍和抑郁。有两种主要的假说可以解释帕金森病的病理生理学。首先, 根据 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的 PD 猴 [1] 基底神经节 (BG) 神经元的放电率变化, 提出了放电率模型。这些改变最终导致 BG 输出核, 即苍白球内部段 (GPi) 和黑质网状部 (SNr) 的平均放电率沿 BG 通路增加, 并诱发运动功能障碍。然而, 最近一些使用 mptp 诱导的 PD 猴子的电生理学研究未能检测到 BG 神经元的预期放电率变化 [2-4]。第二, 从 PD 动物和患者记录的单位活动和局部场电位 (LFPs) 显示了 BG 的振荡和同步活动 [3,5 8]。这些放电模式的改变可能引起 BG 的信息处理障碍, 导致运动功能障碍 [5]。这种发射模式模型似乎已经在很大程度上取代了发射速率模型。在本文中, 我们将比较并批判性地讨论这两种模型。此外, 我们希望引入一种新的动态活动模型 [9], 该模型似乎可以更好地解释 PD 的病理生理学, 并可能最终取代前两种模型。

## 2 发放率模型

一项使用 mptp 治疗的 PD 猴子的早期研究表明, 苍白球外段 (GPe) 的活动减少, 而下丘脑核 (STN) 和 GPi[1] 的活动增加。结合 BG 的直接和间接途径模型 [10-13], 帕金森病的病理生理学解释如下 (图 1A)。多巴胺 (DA) 的消耗降低了纹状体直接通路神经元投射到 GPi 的强直性兴奋和纹状体间接通路神经元投射到 GPe 的强直性抑制 [10,12-14]。这两种变化被认为是通过抑制性纹状体-GPi/SNr 直接途径和净兴奋性纹状体-GPe - STN -GPi/SNr 间接途径增加 GPi/SNr 神经元的平均放电率。这种 BG 输出核活动的增加似乎诱导丘脑和皮层神经元活动的减少, 导致运动障碍。在最初的研究之后, 许多研究证实了类似的活性变化: 在 PD 状态下 GPe 的放电率降低, STN 和 GPi 的放电率增加 [15-21]。最近的一项光遗传学研究显示, 促进 PD 小鼠纹状体直接通路神经元可改善运动障碍, 而促进正常小鼠纹状体间接通路神经元可诱导运动障碍 [22]。

放电率模型似乎也适用于表现出非自主运动的多动障碍。多动障碍的神经元活动记录显示 GPi 的活动减少。不随意运动的发展可以解释为抑制 BG 输出到丘脑的结果。在肌张力障碍中, 许多功能性神经外科患者的单细胞记录研究报告 GPe 和 GPi 的放电率较低 [23-26], 尽管一些研究报告发现 PD 患者 [27] 的放电率较高。肌张力障碍动物模型也报道了 GPe 和 GPi[28] 的放电率下降和爆裂放电的出现。此外, 在由电解损伤、化学损伤或 STN 化学失活引起的偏瘫实验模型中 [29 31], 弹道式运动伴随着 GPe 和 GPi 的发射率大幅降低。这是从 STN 到 GPe 和 GPi 的谷氨酸输入减少的结果。向 GPe 注射 GABA 受体阻滞剂也会引起运动障碍 [32,34], 可能是通过增强 GPe-STN 传递抑制 STN。

### 2.1 放电率变化的机理

放电速率模型假设 DA 通过 DA D1 受体 (D1Rs) 对纹状体- GPi 直接通路神经元具有兴奋作用, 通过 D2 受体 (D2Rs) 对纹状体- GPe 间接通路神经元具有抑制作用 (图 1A)。DA 效应最初是在间接测量神经元活性的基础上提出的, 如基因表达、葡萄糖利用和受体结合的改变 [13,35], 并已在电生理学上得到证实 [35,38]。此外, DA 调节皮质纹状体突触可塑性: D1R 信号诱导长期增强, D2R 信号诱导长期抑郁 [35,36,39]。DA 缺失可改变纹状体投射神经元 [40] 上树突棘的密度和形态, 并可能改变皮质纹状体的传递。对其他 BG 结构的 DAergic 投影也可能导致兴奋性的变化 [41,42]。

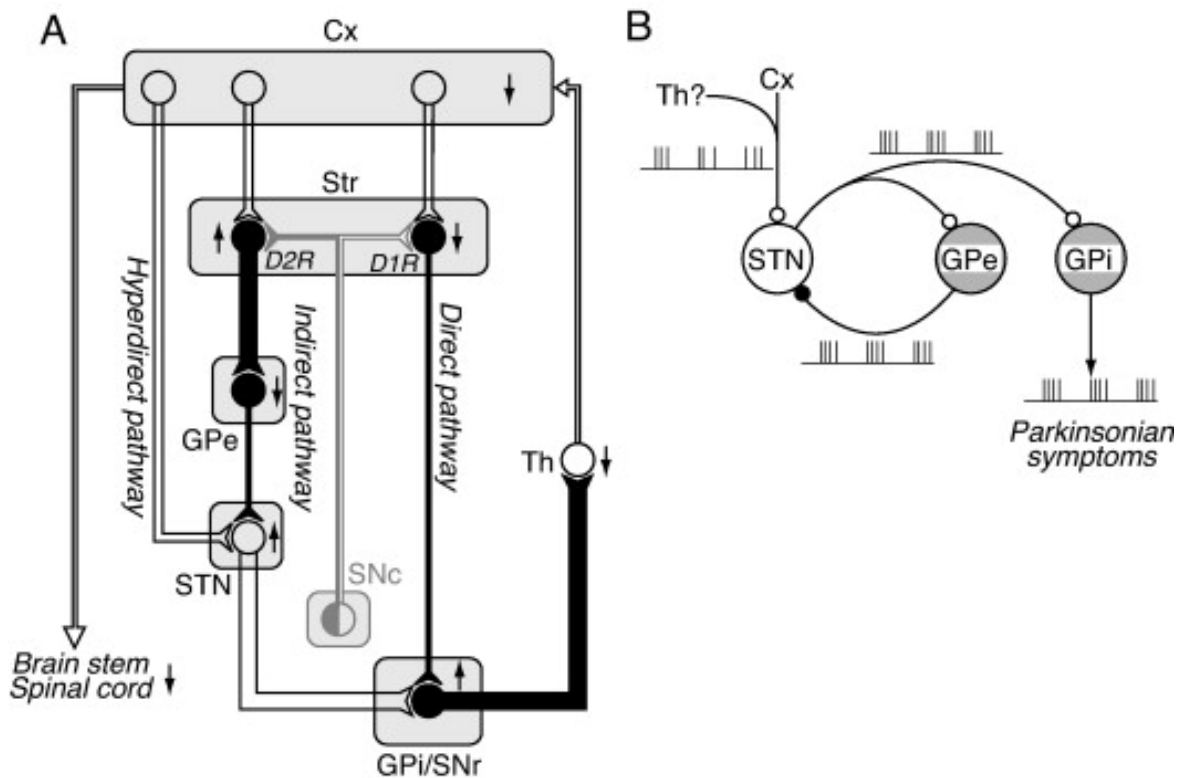


图 1: 解释帕金森病病理生理学的放电速率 (A) 和放电模式 (B) 模型。开放符号和填充符号分别代表兴奋神经元和抑制性神经元。残雪, 大脑皮层; D1R, D2R, 多巴胺 D1 和 D2 受体; GPe 和 GPi, 苍白球的内外节段; SNc 和 SNr, 黑质致密部和网状部; STN, 丘脑核; Str, 纹状体; Th, 丘脑。(A) 由 DeLong[12] 修改而来; (B) 由 Tachibana et al.[46] 修改而来。

## 2.2 对放电率模型的批评

射速模型受到以下批评。(1) 最近的其他研究也报道了 GPe 或 GPi 的放电率没有变化, 或者与模型预测的相反 [2, 4, 43, 46]。(2) 正常猴子的 GPi 失活不会像模型预测的那样导致严重的运动缺陷或非随意运动 [47, 48]。相反, PD 患者的 pallidotomy 可以消除 l-dopa 引起的运动障碍 [49]。然而, 值得注意的是, 在多动障碍中, GPi 神经元的放电率确实如上所述降低了。(3) 丘脑病变不产生运动障碍 [50]。相反, PD 时丘脑切开术可改善 PD 症状 [51]。GPe 的病变不会产生 PD 症状 [21], 而 GPe 的激活会诱发运动障碍 [33, 34]。(4) 发射率的变化不能解释震颤和刚性的机制。(5) GPi 活性似乎通过纹状体-GPi 和纹状体-GPe-STN-GPi 途径增加。然而, 在导致 GPi 活性增加的通路上的序列活性变化尚未被直接证明。

## 3 放电模式模型

放电模式模型表明, BG 的振荡和/或同步放电可能使单个神经元无法处理和传递运动相关信息, 导致适当的动作 [5] 失败 (图 1B)。在 PD 动物和患者的 BG 中记录了异常的放电模式, 如脉冲和振荡。使用深部脑刺激 (DBS) 电极从 PD 患者的 BG 中也记录了振荡 LFPs, 这被认为与大量神经元 [52] 的振荡和同步放电有关。

### 3.1 迸发活动

爆裂是指在短时间内的一系列射击。在正常状态下, GPi、GPe 和 STN 神经元是随机触发的, 通常不是突发触发: GPi 神经元在高频下连续触发, GPe 神经元在高频下暂停触发, STN 神经元在中频范围连续触发。在 mptp 治疗的 PD 猴子和 PD 患者中, burst 神经元增加 [1, 2, 16, 21, 43, 53, 55]。

### 3.2 振动活动在震颤频率和 $\beta$ 频段

如果爆发活动周期性地发生, 它就变成振荡活动。在 PD 动物和患者的 GPe、GPi 和 STN 中有振荡放电的报道 [3, 6, 16, 19, 43, 46, 56]。范围在震颤频率 (4-9 Hz) 和  $\beta$  频率 (10-30 Hz) 波段。STN 灭活 [57] 或 DA 替代疗法 [46, 56] 可改善 PD 症状和振荡性放电。PD 猴 GPe 和 GPi 同时记录的神经元表现出同步振荡 [3, 19, 56, 58], 而正常情况下 GPe/GPi 的相邻对神经元没有相关性。此外, STN、GPi 和皮层之间的振荡放电是同步的 [59, 60]。在 PD 患者中, 使用 DBS 电极也经常观察到振荡 LFP, 特别是  $\beta$  频段的 LFP [7, 8, 61, 64]。药物治疗或立体定向手术改善运动感和强直与抑制  $\beta$  频段振荡 LFPs 有关, 因此被认为是抗运动的 [61]。

### 3.3 $\gamma$ 波段的振荡活动

除了低频活动外, 在高伽玛频率 (>60 Hz) 波段也观察到振荡 LFP。相对于低频频段的活动是抗动力学的,  $\gamma$  频段的活动被认为是促动力学的, 因为  $\gamma$  频段的振荡 LFPs 在 DA 替代治疗中增加, 而在 PD 状态中降低 [61, 62]。

### 3.4 振荡活动机制

BG 振荡很可能是由 BG 内部的局部电路产生的。这种振子最有可能的候选者是 GPe-STN 复合物 (图 1B)。振荡是由 GPe-STN 抑制连接和 STN-GPe 兴奋连接产生的 [46, 65, 67]。DA 可能在去相关神经元活动中

发挥作用, DA 的缺失可能增强 GPe 和 STN 之间的连接, 促进振荡活动 [68-70]。皮质对 STN 的节律性输入也有助于 STN- GPe - GPi 网络 [46] 的振荡活动。皮质- STN 超直接或纹状体- GPe 间接通路的过度活跃可能导致振荡活动的趋势 [69-71]。纹状体内外的可塑性变化也可能增强振荡活动 [40,42]。

### 3.5 对放电模式的批评

用放电模式模型来解释运动感不像用放电速率模型那样简单。此外, 射击模式模型也受到了以下批评。(1) BG 振荡的出现与 PD 症状之间的因果关系值得怀疑。在 MPTP 诱导的猴子慢性 DA 耗竭过程中, 振荡活动并不先于 PD 运动症状 [44] 的出现, 而是随着 PD 运动症状的出现而出现, 否认两者之间存在因果关系。(2) DA 传递的急性中断会诱发僵直, 但不会出现振荡活动, 这与 DA 长期消耗动物不同 [72]。(3) LFP 在 GPi 和 STN 中的确切来源尚不清楚。在皮层中, 锥体神经元的同步兴奋性突触后电位产生开放场电位, 这种开放场电位很容易记录为 LFPs [73]。另一方面, 深核中的神经元, 如 GPi 和 STN, 产生闭场电位, 这在它们的树突状场之外是无法检测到的。因此, LFP 在 GPi 和 STN 中的起源及其与神经元放电的关系需要仔细研究。

## 4 动态行为模型

我们希望提出一种新的动态活动模型, 可以更好地解释 PD 的病理生理学 (图 2) [9,74,75]。根据该模型, 在正常状态下, 信号通过皮质- STN - GPi /SNr 超直接, 皮质纹状体- GPi /SNr 直接通路和皮质纹状体- GPe - STN - GPi /SNr 间接通路导致 GPi /SNr 的动态活性变化, 并仅在选定的时间点释放选定的运动程序, 在选定的运动程序和其他不必要的竞争运动程序之间有明确的边界 (图 2A)。GPi /SNr 神经元接受来自皮层的超直接、直接和间接通路的竞争性顺序输入。通过直接通路的信号解除中枢区域丘脑神经元的抑制, 丘脑神经元与选定的运动程序相关, 而来自前一个超直接和随后的间接通路的信号抑制丘脑神经元, 以明确选定的运动程序的启动和终止 (图 2A, 右)。另一方面, 在周围区域, 通过超直接和间接途径的信号持续抑制丘脑神经元, 丘脑神经元参与其他不必要的竞争运动程序, 而直接途径的贡献很小 (图 2A, 左)。从皮质通过超直接、直接和间接途径向 GPi /SNr 的顺序输入, 已被啮齿动物、灵长类动物和人类患者的 GPi /SNr 的皮质激发兴奋抑制反应有力地证实 [28,31,76-79]。此外, 图 2A 中所示的中心环绕成分是基于解剖研究, 该解剖研究表明, 与抑制性纹状 GPi 纤维相比, 兴奋性 STN GPi 纤维更广泛地树枝化, 终止于更多的近端神经元元件上 [80]。

在 PD 状态下, DA 耗尽通过中心区域的直接途径降低与运动相关的 GPi 抑制, 并通过中心及周围区域的超直接和间接途径促进与运动相关的 GPi 兴奋 (图 2B)。这些变化缩短 (图 2B, 右) 和缩小 (图 2B, 左) 与运动相关的 GPi 抑制, 这导致丘脑和皮层的去抑制减弱, 导致运动感。事实上, mptp 处理后, 运动过程中激活的 GPi 神经元与受抑制的神经元的比例增加了 [81,82]。通过检测 PD 啮齿动物的 GPi /SNr 的皮质诱发反应, 我们发现通过超直接和间接途径活性增加, 而通过直接途径活性降低 [83-85]。此外, 动态活动模型还可以同时解释多动障碍的病理生理学。通过更长更宽的直接途径增强 GPi 中心区域的运动相关抑制, 并通过中心和周围区域的超直接和间接途径减少 GPi 兴奋, 导致丘脑和皮层过度的、不受控制的去抑制 (图 2C)。导致非自主运动 [28,31,78,86]。

### 4.1 在动态活动模型中, 放电速率和放电模式发生变化

GPi 动态活动的改变可能是 PD 的一个基本特征, 而放电速率和放电模式的改变可能只是偶然现象。活动变化通过超直接、直接和间接途径专门调节与运动相关的阶段活动, 但可能不足以调节自发放电率。因此,



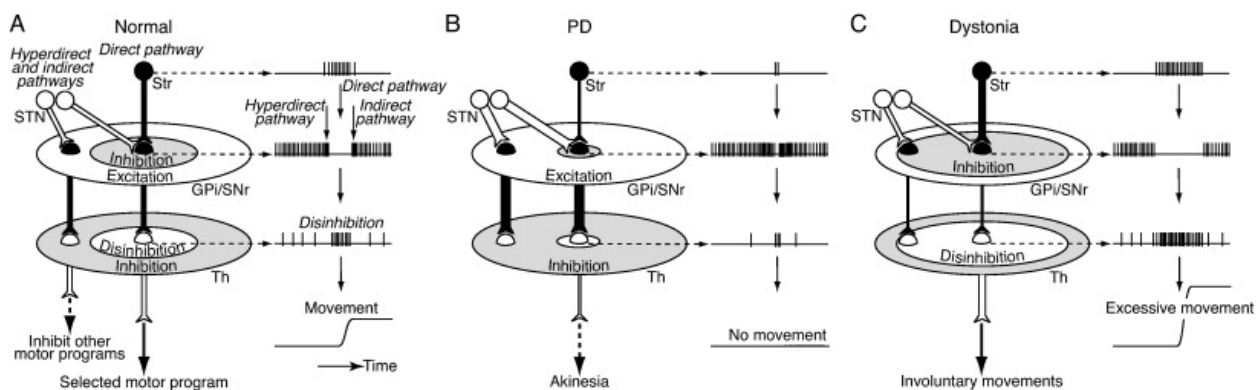


图 2: 动态活动模型解释了正常状态下自主运动的控制 (A), 帕金森病 (PD) 的病理生理学 (B) 和肌张力障碍 (C)。纹状体 (Str) 神经元活动的空间分布 (各图左) 和时间模式 (各图右)。图示运动时的 GPi/SNr 和丘脑 (Th)。从 Nambu[9] 修改而来。

似乎很自然的是, 在平均发射速率中没有观察到明显的变化。此外, 正常情况下, 超直接、直接和间接通路之间的活性平衡有助于适当、及时地激活 BG 神经元, 而不引起振荡。另一方面, 在 PD 条件下, 三条通路之间的活动平衡崩溃, 自发的皮层活动很容易诱发 BG 的振荡活动 [69 71], 这被检测为放电模式的变化。

#### 4.2 在动态活动模型中需要解决的点

动态活动模型可能有以下几点需要解决。(1) GPi 失活并不引起正常状态下的运动障碍, 但 GPi 损伤用于帕金森病运动障碍的治疗仍是矛盾的。然而, 这可以用以下假设来解释: 一定水平的剩余 GPi 活动是诱发非自愿运动所必需的。在 1-dopa 诱发的 PD 运动障碍中, 信号通过超直接、直接和间接途径在 GPi 中诱发一系列的爆发和停顿, 随后在丘脑和皮层中诱发抑制和反弹爆发, 导致不自主运动的表现。(2) 正常状态下丘脑病变不产生运动障碍。这可以解释为小脑输入丘脑可能会补偿运动的开始。(3) 超直接、直接和间接途径引起的 BG 活动变化开始于运动开始的时间, 在正常状态下可能来不及运动开始。这一点应仔细检查 BG 的动态活动变化是否有助于 BG 异常运动的表现。(4) 动态活动模型中的中心环绕成分是假设的, 尚未被证实。尽管一项解剖学研究确实支持这种结构 [80], 但其他研究更倾向于认为 STN GPi 和纹状-GPi 突出具有高度特异性 [87,88]。纹状体衍生的抑制和 STN 衍生的兴奋在皮质刺激下的 GPi 的地形分布需要进一步的研究。(5) 目前尚不清楚自主运动时皮层的激活如何影响 GPi 的活动变化。已经证实, 皮质电刺激确实通过超直接、直接和间接途径在 GPi 中诱导一系列由兴奋-抑制-兴奋组成的反应 [31,77]。作为下一步, 记录行为动物的 GPi 活动是解决这个问题的关键。研究 PD 和多动障碍条件下与运动相关的 GPi 活动也将有助于验证动态活动模型。(6) BG 的输出除了向丘脑的上行投射外, 还下行至脑干, 控制各种类型的行为, 如有节奏的肢体运动和姿势性肌肉张力 [89]。bg 脑干通路对运动障碍症状的贡献仍有待研究。

## 5 Conclusion[总结]

在这篇小综述中, 我们批判性地评估了三个模型来解释运动障碍的病理生理学, 特别是 PD: 放电率、放电模式和动态活动模型。其中, 动态活动模型似乎能更好地解释运动障碍的症状, 并为运动少动和多动障碍提

供统一的机制。为了验证动态活动模型，需要进一步的研究，包括记录 PD 和多动障碍动物模型中与运动相关的 BG 活动。

## 6 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]

This work was supported by CREST (to AN) and Strategic Japanese German Cooperative Programme (to AN) from Japan Science and Technology Agency, a Grant-in-Aid for Scientific Research (A) (26250009) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan (to AN) and The Kato Memorial Trust for Nambyo Research (to YT).

## 7 References[参考文献]

- [1] Miller WC, DeLong MR. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: Carpenter MB, Jayaraman A, editors. The basal ganglia II: structure and functions current concepts. New York: Plenum; 1987. p. 415-27.
- [2] Wichmann T, Bergman H, Starr PA, Subramanian T, Watts RL, DeLong MR. 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.
- [3] 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;20:8559-71.
- [4] Rivlin-Etzion M, Marmor O, Saban G, Rosin B, Haber SN, Vaadia E, et al. Lowpass filter properties of basal ganglia cortical muscle loops in the normal and MPTP primate model of parkinsonism. *J Neurosci* 2008;28:633-49.
- [5] Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998;21:32-8.
- [6] 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;20:7766-75.
- [7] 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;21:1033-8.
- [8] Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:656-64.
- [9] Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18: 595-604.
- [10] Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
- [11] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-71.
- [12] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-5.

- [13] Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma Jr FJ, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990;250:1429-32.
- [14] 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;26:3875-84.
- [15] Fillion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-51.
- [16] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-20.
- [17] Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. High frequency stimulation of the internal globus pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 1996;215:17-20.
- [18] Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C. Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res* 1998;787:157-60.
- [19] Heimer G, Bar-Gad I, Goldberg JA, 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;22:7850-5.
- [20] Wichmann T, Kliem MA, Soares J. Slow oscillatory discharge in the primate basal ganglia. *J Neurophysiol* 2002;87:1145-8.
- [21] Soares J, Kliem MA, Betarbet R, Greenamyre JT, Yamamoto B, Wichmann T. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *J Neurosci* 2004;24: 6417-26.
- [22] Kravitz AV, Freeze BS, Parker PRL, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010;466:622-6.
- [23] Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoke Y, Evatt M, DeLong MR, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999;46:22-35.
- [24] Zhuang P, Li Y, Hallett M. Neuronal activity in the basal ganglia and thalamus in patients with dystonia. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2542-57.
- [25] Starr PA, Rau GM, Davis V, Marks Jr WJ, Ostrem JL, Simmons D, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005;93: 3165-76.
- [26] Tang JK, Moro E, Mahant N, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, et al. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2007;98:720-9.
- [27] Hutchison WD, Lang AE, Dostrovsky JO, Lozano AM. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. *Ann Neurol* 2003;53:480-8.
- [28] Chiken S, Shashidharan P, Nambu A. Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. *J Neurosci* 2008;28:13967-77.
- [29] Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA. Analysis of choreoid hyperkinesia in the Rhesus monkey;

surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1950;92: 293 331.

[30] Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. *J Neurophysiol* 1992;68:1859 66.

[31] Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000;84:289 300.

[32] Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Fillion M. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neuroscience* 1995;65:59 70.

[33] Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Feger J, Francois C, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 2004;127:2039 54.

[34] Bronfeld M, Belevovsky K, Erez Y, Bugaysen J, Korngreen A, Bar-Gad I. Bicuculline- induced chorea manifests in focal rather than globalized abnormalities in the activation of the external and internal globus pallidus. *J Neurophysiol* 2010;104:3261 75.

[35] Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:441 66.

[36] Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* 2007;30:228 35.

[37] Flores-Barrera E, Vizcarra-Chacon BJ, Bargas J, Tapia D, Galarraga E. Dopaminergic modulation of corticostriatal responses in medium spiny projection neurons from direct and indirect pathways. *Front Syst Neurosci* 2011;5:15.

[38] Planert H, Berger TK, Silberberg G. Membrane properties of striatal direct and indirect pathway neurons in mouse and rat slices and their modulation by dopamine. *PLoS ONE* 2013;8:e57054.

[39] Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007;30:211 9.

[40] Villalba RM, Smith Y. Striatal spine plasticity in Parkinson s disease. *Front Neuroanat* 2010;4:133.

[41] Rommelfanger KS, Wichmann T. Extrastriatal dopaminergic circuits of the basal ganglia. *Front Neuroanat* 2010;4:139.

[42] Wichmann T, Smith Y. Extrastriatal plasticity in parkinsonism. *Basal Ganglia* 2013;3:5 8.

[43] 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 33.

[44] Leblois A, Meissner W, Bioulac B, Gross CE, Hansel D, Boraud T. Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive parkinsonism. *Eur J Neurosci* 2007;26:1701 13.

[45] 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 15.

[46] 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 84.

[47] Inase M, Buford JA, Anderson ME. Changes in the control of arm position, movement, and thalamic discharge during local inactivation in the globus pallidus of the monkey. *J Neurophysiol* 1996;75:1087 104.

[48] Desmurget M, Turner RS. Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations

in the posterior internal globus pallidus. *J Neurophysiol* 2008;99:1057-76. [49] Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-Year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996;40:355-66.

[50] Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117(Pt 4):859-76.

[51] Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117(Pt 4):877-97.

[52] Buzsaki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:407-20.

[53] Fillion M. Effects of interruption of the nigrostriatal pathway and of dopaminergic agents on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in the awake monkey. *Brain Res* 1979;178:425-41.

[54] Hutchison WD, Lozano AM, Davis KD, Saint-Cyr JA, Lang AE, Dostrovsky JO. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 1994;5:1533-7.

[55] Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000;96:549-64.

[56] Heimer G, Rivlin-Etzion M, Bar-Gad I, Goldberg JA, Haber SN, Bergman H. Dopamine replacement therapy does not restore the full spectrum of normal pallidal activity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *J Neurosci* 2006;26:8101-14.

[57] Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:521-30.

[58] 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: 1800-5.

[59] Goldberg JA, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, Bergman H. Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J Neurosci* 2004;24:6003-10.

[60] Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:629-37.

[61] Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:357-63.

[62] Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116: 2510-9.

[63] Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord* 2006;21:1566-77.

[64] Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007;30: 357-64.

[65] Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999;400:677-82.

- [66] Mallet N, Pogosyan A, Marton LF, Bolam JP, Brown P, Magill PJ. Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *J Neurosci* 2008;28:14245 58.
- [67] Holgado AJN, Terry JR, Bogacz R. Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus globus pallidus network. *J Neurosci* 2010;30:12340 52.
- [68] Bevan MD, Magill PJ, Terman D, Bolam JP, Wilson CJ. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus external globus pallidus network. *Trends Neurosci* 2002;25:525 31.
- [69] Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci* 2002;22:2963 76.
- [70] Humphries MD, Stewart RD, Gurney KN. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J Neurosci* 2006;26:12921 42.
- [71] 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 83.
- [72] Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P, et al. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* 2008;28:4795 806.
- [73] Sasaki K. Electrophysiological studies on thalamo-cortical projections. *Int Anesthesiol Clin* 1975;13:1 35.
- [74] Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004;143:461 6.
- [75] Nambu A. A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson s disease. *J Neurol* 2005;252(Suppl. 4):IV1 4.
- [76] Maurice N, Deniau JM, Glowinski J, Thierry AM. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticonigral circuits. *J Neurosci* 1999;19:4674 81.
- [77] Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M, Nambu A. Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci* 2008;27:238 53.
- [78] Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Nambu A, et al. Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Mov Disord* 2011;26:469 76.
- [79] Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A. Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci* 2013;33:7583 94.
- [80] Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20:128 54.
- [81] Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE. Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTPtreated monkey. *J Neurophysiol* 2000;83:1760 3.
- [82] Leblois A, Meissner W, Bezard E, Bioulac B, Gross CE, Boraud T. Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci* 2006;24:1201 8.
- [83] Degos B, Deniau JM, Thierry AM, Glowinski J, Pezard L, Maurice N. Neurolepticinduced catalepsy: electrophysiological mechanisms of functional recovery induced by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2005;25:7687 96.
- [84] Dejean C, Gross CE, Bioulac B, Boraud T. Dynamic changes in the cortex basal ganglia network

after dopamine depletion in the rat. *J Neurophysiol* 2008;100: 385-96.

[85] Kita H, Kita T. Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *J Neurosci* 2011;31:10311-22.

[86] Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, et al. Reduced pallidal output causes dystonia. *Front Syst Neurosci* 2011;5:89.

[87] Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 1996;73:335-57.

[88] Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998;86:353-87.

[89] Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res* 2004;50: 137-51.