
Principle of neural computation

帕金森氏病深部脑刺激不同靶点研究的计算 模型方法

A computational modelling approach to investigate different targets in deep
brain stimulation for Parkinson's disease

 Springer Link

Published: 14 June 2008

A computational modelling approach to investigate different targets in deep brain stimulation for Parkinson's disease

[Marco Pirini](#), [Laura Rocchi](#), [Mariachiara Sensi](#) & [Lorenzo Chiari](#) 

Journal of Computational Neuroscience **26**, Article number: 91 (2009) | [Cite this article](#)

798 Accesses | 45 Citations | 3 Altmetric | [Metrics](#)

原著 Marco Pirini, Laura Rocchi, Mariachiara Sensi, Lorenzo Chiari
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

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

Author information

A computational modelling approach to investigate different targets in deep brain stimulation for Parkinson's disease

Article history:

Received: 30 July 2007 / Revised: 18 March 2008 / Accepted: 13 May 2008 / Published online: 14 June 2008

Springer Science + Business Media, LLC 2008

Marco Pirini & Laura Rocchi & Mariachiara Sensi & Lorenzo Chiari

AFFILIATIONS

Biomedical Engineering Unit, Department of Electronics, Computer Science & Systems, Università di Bologna,
Viale Risorgimento 2, 40136 Bologna, Italy

e-mail: lorenzo.chiari@unibo.it

摘要 [ABSTRACT]

本文通过基底节计算模型，研究了深部脑刺激 (DBS) 在丘脑底核 (STN)、苍白球内部 (GPi) 和苍白球外部 (GPe) 不同靶区对帕金森病 (PD) 的不同网络效应。在 Rubin 和 Terman (J comput Neurosci 16:211-235, 2004) 提出的基底神经节系统 (basal ganglia system, BGS) 模型的基础上，建立了一个基于细胞的基底神经节系统 (BGS) 模型。原始 Rubin 和 Terman 模型能够再现 STN、GPi、GPe 和丘脑-皮层 (TC) 传递细胞的生理和病理活动。在本研究中，我们引入了 BGS 直接通路的表征，允许一个更完整的框架来模拟 DBS，并解释其在 BGS 中的网络效应。我们的结果表明，DBS 在 STN 中可以在功能上恢复 TC 接力活性，而在 GPe 和 GPi 中 DBS 分别可以在功能上过度激活和抑制 TC 接力活性。我们的结果与 DBS 网络效应的实验和临床证据一致。

关键词: Computational model . Basal ganglia . Parkinson's disease . Deep brain stimulation

文章导航

1 引言 [INTRODUCTION]	5
2 方法	6
2.1 软件工具	6
2.2 eRTM 的特点	6
2.3 生理和 PD 状态	7
2.4 结果测量和模拟	8
3 结果	9
3.1 DBS 网络效应的定性评价	9
3.1.1 DBS 目标位置:STN	9
3.1.2 DBS 目标位置:GPe	9
3.1.3 DBS 目标位置:GPi	9
3.1.4 生理病理状态和 DBS 期间的丘脑活动	11
3.2 派生的方法: 对 $g_{GPe-GPi}$ 和 $g_{GPi-Thalamus}$ 参数对 eRTM 输入输出关系的敏感性分析	11
3.3 派生的结果: 对 $g_{GPe-GPi}$ 和 $g_{GPi-Thalamus}$ 参数对 eRTM 输入输出关系的敏感性分析	15
3.4 DBS 网络效应:DBS 频率的影响	15
4 讨论	15
4.1 结果评价	15
4.1.1 $g_{GPe-GPi}$ 、 $g_{GPi-Thalamus}$ 和刺激位点的输入输出关系和 DBS 网络效应	15
4.1.2 DBS 网络效应是刺激部位和频率的函数	17
4.2 仿真结果和实验证明	20
4.3 eRTM 中的 AS 理论和 GPi 的纹状体输入的 PD 修饰	20
4.4 DBS 位点: 临床结果与模拟结果	24
4.5 eRTM 模型的局限性	24
5 结论	27
6 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]	27
7 References[参考文献]	28

1 引言 [INTRODUCTION]

基底神经节系统 (BGS) 是由四个大脑核组成的一组, 它从整个大脑皮层接收信息, 主要通过丘脑投射到额叶皮层。核包括纹状体、黑质 (进一步分为致密部: SNc 和网状部: SNr)、丘脑下丘脑核 (STN) 和苍白球 (进一步分为内部: GPi 和外部: GPe)。纹状体和 STN 被认为是 BGS 的输入端口, 而 GPi 和 SNr 是 BGS 投射到丘脑和脑干靶点的输出端口 (DeLong 和 Wichmann 2007)。

帕金森病 (PD) 是一种具有主要运动症状的退行性疾病, 与 SNc 中多巴胺能细胞的丢失相关。帕金森病的特征是运动障碍、运动迟缓、僵直、频率在 4 到 7Hz 之间的静息性震颤以及其他运动和姿势障碍 (Bergman 和 Deuschl 2002)。

丘脑切除手术或 GPi、基于左旋多巴 (L-dopa) 的药物治疗和深部脑刺激 (DBS) 已被证明是治疗 PD 的有效方法 (Perlmutter 和 Mink, 2006)。DBS 是一种通过植入 BGS 或丘脑的电极进行的慢性电刺激。DBS 电极提供高频率 (通常为 100 脉冲/秒) 的连续电脉冲序列 (Perlmutter 和 Mink, 2006)。

GPi 和 STN 已被确定为 BGS 中 DBS 改善晚期 PD 患者轴向和主要症状的位点 (Burchiel 等人, 1999; 横山等人 1999; Ostergaard 和 Sunde 2006)。定量研究表明, STN-和 GPi-DBS 改善了晚期 PD 患者安静姿势的稳定性 (Rocchi 等人, 2002; Maurer 等人 2003; Rocchi 等人, 2004), 并增加稳态步态的步长和速度 (Faist 等人, 2001; defbvre 等人 2002; Rizzone 等人 2002; Ferrarin 等, 2004)。STN-DBS 被认为比 GPi-DBS 具有更高的运动障碍副作用风险 (Krack 等人, 1999); 因此, 主要患有 1-多巴诱导的运动障碍的患者通常被导向 GPi-DBS (Perlmutter 和 Mink, 2006)。

最近对患者预后的分析 (Weaver 等人, 2005; Follett 等人, 2005) 强调了接受 STN-DBS 和 GPi-DBS 的帕金森患者术后在运动功能和日常生活活动方面均有相当的改善。在一项为期 4 年的多中心随访研究中, 接受 STN-DBS 和 GPi-DBS 的 PD 患者在许多 PD 的主要特征方面都有显著改善, 如震颤、强直、运动迟缓和震颤 (Rodriguez-Oroz 等人, 2005)。

尽管缺乏直接比较 DBS 不同靶点的数据, 许多临床医生已经认为 STN 是 PD 的首选靶点, 尽管 GPi (GPe) 可能同样有效 (Vitek 等人, 2004; Anderson 等人, 2005)。虽然比较, 盲实验研究正在进行中, 以比较不同的 DBS 目标, 我们在本文中打算通过 BGS 的计算建模方法来阐明这个问题。

到目前为止, 大多数理论和计算模型已经被提出来解释 BGS 在中枢神经系统中的作用和 BGS 的病理行为 (主要是 PD)(参见 Humphries 等人, 2006; Leblois 等人, 2006; DeLong 和 Wichmann 2007 最新和完整的建模框架, 并简要回顾了之前提出的模型)。

BGS 在中枢神经系统 (CNS) 的执行功能中起着关键作用。简单地说, 关于 BGS 最被接受的理论 (动作选择理论) 认为, BGS 表现为竞争的运动和/或认知计划之间的选择系统 (Mink 1996; Beiser 等人, 1997; Berns 和 Sejnowski 1998; 雷德格雷夫等人 1999; Brown 等人, 2004; Nambu 2004; DeLong 和 Wichmann 2007)。在大多数模型的行为选择机制在英国地质调查局, 选择激活纹状体和随后的执行所选计划和抑制竞争的计划是通过所谓的直接执行 (纹状体 GPi 丘脑) 和间接 (纹状体-GPe-STN-GPi-丘脑) 通路。

在受 PD 影响的受试者中, BGS 核区的神经活动严重改变, 无论是神经群体的平均放电率和放电模式 (Raz 等人, 2000; Brown 等人, 2001; Bergman 和 Deuschl 2002); 提出了几种局部放电的理论模型和计算模型。这些模型中的大多数为 PD 提供了以下解释:(a) 直接途径和间接途径的平均活动的变化 (DeLong 1990; Albin 等人, 1995); (b) BGS 核放电模式的改变 (Terman 等人, 2002; Rubin 和 Terman 2004), (c) 纹状体选择性损伤 (Mink 1996; Humphries 等人, 2006); (d) 先前框架的混合 (Bar-Gad 等人, 2003; Humphries 等人, 2006; DeLong 和 Wichmann 2007)。

DBS 的治疗作用机制尚不完全清楚 (见 Montgomery Jr 和 Baker 2000; Benabid 等人, 2002; Dostrovsky 和 Lozano 2002; Vitek, 2002; McIntyre 等人, 2004; Perlmutter 和 Mink 2006 年对所有假设机制的完整回顾)。简而言之, 这个问题涉及三个问题: (1) DBS 如何影响靶区神经元活动 (局部 DBS 效应)? (2) 局部 DBS 效应如何影响中枢神经系统其他结构的神经元活动 (网络 DBS 效应)? (3) 网络 DBS 效应为何具有治疗作用?

据作者所知, BGS 模型从未用于比较 DBS 在 BGS 中不同靶点的网络效应。为了实现这一目标, 我们需要一个令人信服的 BGS 模型: (a) 关于 BGS 的生理和病理 (PD) 功能的理论, (b) 关于局部 DBS 效应的理论。

本文提出的模型遵循 Rubin 和 Terman (2004) 的种子模型 (RTM)。RTM 是 BGS 的一个模型, 包括 STN、GPi、GPe 和丘脑。每个细胞核都由霍奇金-赫胥黎细胞模型的种群来表示。

Rubin 和 Terman 通过 RTM 提供了关于 BGS 的生理病理功能和 STN-DBS 的网络效应的理论。在 RTM 中, 丘脑是一个简单的中继站, 其生理作用是忠实地响应来自感觉运动皮层 (SMC) 的输入。丘脑细胞也接受 GPi 细胞的抑制性输入。在 RTM 的生理状态下, GPi 活性是紧促的, 在 GPi 细胞亚群之间不相关, 不破坏丘脑接力活动。在 RTM 的 PD 状态下, GPi 活性在 GPi 细胞亚群之间是阶段性的和相关的, 并破坏丘脑接力活动。PD GPi 活性来源于上游 PD STN 和 GPe 活性。STN 和 GPe 种群按相互耦合的体系结构排列。在 PD 的 RTM, 削弱 intra-GPe 连接和一个增广纹状体抑制 GPe 把 GPe 和 STN 活动: (a) 同步振荡 (GPe 和 STN 细胞显示爆发动作电位 (ap) 4-7Hz) 和 (b) 相关 GPe 和 STN 的亚种。

Rubin 和 Terman 假设了局部 DBS 效应的一个非常简单的表象。在 RTM 中, 每个 DBS 脉冲在每个 STN 细胞中引发一个 AP。这一假设的局限性将在第 4 节中进一步讨论。

在 DBS 期间, 病理的、阶段性的 STN 活动被异常的、与 DBS 脉冲训练同步的规律性活动所取代。STN 活性的正规化带来了 GPe 和 GPi 活性的正规化。Rubin 和 Terman 假设 STN-DBS 在 RTM 中的主要网络效应是稳定 GPi 抑制输入到丘脑, 恢复丘脑接力活动。这一结论与 McIntyre 等人 (2004) 和 DeLong 和 Wichmann (2007) 提出的 DBS 网络效应理论相一致。

虽然详细建模了 BGS 的间接途径, 但 RTM 没有提供直接途径的任何表示。没有考虑到 GPi 的纹状体输入。因此, 没有纹状体功能控制 GPi 活动, 随后, 丘脑接力活动的模型。在 RTM 中, 丘脑细胞在生理状态中的作用仅仅是响应 SMC 的输入。相反, BGS 的动作选择理论认为, 丘脑接力活动由 BGS 控制, 只有在执行所选择的运动或认知计划时才会被动态释放。因此, 我们决定改进 RTM, 包括 GPi 的纹状体输入表征, 从而也包括 BGS 的直接通路。我们认为, 这个更完整的 BGS 模型可能有助于更好地理解 DBS 的网络效应。

本研究的目的是: (a) 通过使用 RTM 和 eRTM 的扩展版本, 更好地了解 STN-、GPi-和 GPe-DBS 的不同网络效应; (b) 将 STN-、GPi-和 GPe-DBS 的结果与临床和实验证据进行比较。

2 方法

2.1 软件工具

在 PC 平台 (奔腾 IV 2GHz, 1GB RAM) 上, 用 Matlab 7.04 和 Simulink 6.1 实现了 eRTM。

2.2 eRTM 的特点

图 1 所示的 eRTM 主要通过模型中引入直接途径来扩展 RTM。在下面, 为了清晰起见, 我们将简单地将我们使用的模型称为 eRTM。

eRTM 通过四种 HH 单室细胞模型对 STN、GPe、GPi 和丘脑进行建模。因此，每个单元格由一组微分方程表示。eRTM 由 16 个 STN、16 个 GPe、16 个 GPi 和两个丘脑皮层 (TC) 中继细胞组成。eRTM 认为:(a) 抑制连接纹状体 GPi(代表直接通路)、纹状体-GPe、GPe-GPe、GPe-STN、GPe-GPi 和 GPi 丘脑;(b) 兴奋连接 STN-GPe、STN-GPi 和丘脑-皮质。

每个 STN、GPe 和 GPi 群体被分为两组，每组 8 个细胞。每个 GPe 细胞从它自己组中随机选择的 3 个细胞接收抑制性输入，从整个 STN 群体中随机选择的 3 个 STN 细胞接收兴奋性输入。每个 STN 细胞接受来自 GPe 中匹配组中选择的三个 GPe 细胞的抑制输入。因此，从功能的角度来看，GPe 填充 (而不是 STN 填充) 被划分为两个平行通道。这种连通性设计旨在反映 BGS 细胞核中观察到的真实连通性 (GPe) 或假设的真实连通性 (STN) (Bar-Gad 等人, 2003)。每个 GPi 细胞从相应的 GPe 神经元接收抑制性输入，从相应的 STN 神经元接收兴奋性输入。每个 TC 细胞接受 8 个 GPi 细胞的抑制输入。下面的分析将考虑上述连接方案的单一实现。

纹状体向 GPe 和 GPi 的输入用恒电流直接注入 GPe 和 GPi 细胞来表示。

皮质向 TC 细胞的兴奋性输入由一系列直接注入 TC 细胞的正的矩形电流脉冲表示。随后脉冲之间的时间间隔从泊松分布中选择，强制最小间隔为 10 毫秒，并确定为 $10 \log(\text{ran}(1))/0.03$ 毫秒，其中 $\text{ran}(1)$ 是从 $[0,1]$ 均匀分布中选择的随机数 (如 Rubin 和 Terman 2004)。

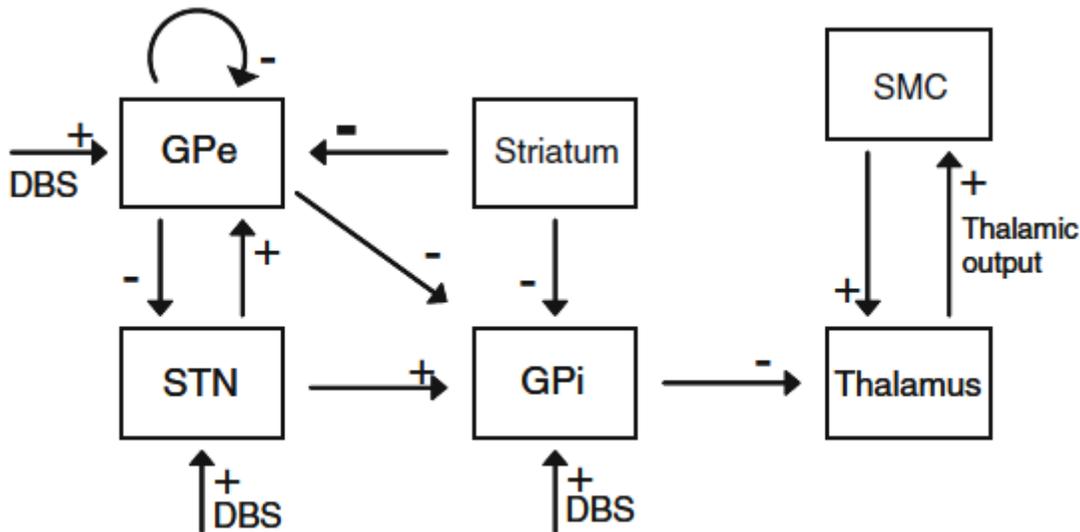


图 1: eRTM 模型中的结构和连接。STN 丘脑下核，GPe 苍白球外部，GPi 苍白球内部，SMC 感觉运动皮层，DBS 脑深部刺激。在我们的模拟中，DBS 可在 STN、GPe 或 GPi 中应用

2.3 生理和 PD 状态

Rubin 和 Terman(2004) 使用两个参数来模拟 eRTM 的生理和 PD 状态: (1) 对 GPe 细胞的间接纹状体电流 (正常状态下 $I_{Striatum-GPe} = 0pA/\mu m^2$, PD 状态下 $I_{Striatum-GPe} = 4pA/\mu m^2$) 和 (2)GPe 内抑制突触电导 (正常状态下 $g_{GPe-GPe} = 0.3nS/\mu m^2$, PD 状态下 $g_{GPe-GPe} = 0nS/\mu m^2$)。通过将模型置于正确的 PD 动态状态 (见 3.1.4 节和图 4)，参数变化被证明是多巴胺耗竭的一个良好的现象学模型，但出于未知原因，因为我们目前没有数据支持这些变化。纹状体对 GPe 的电流增加符合 PD 的模型，即由于纹状体中 D2 受体的

激活减少, BGS 间接通路中的兴奋性输入反应增加 (DeLong 和 Wichmann,2007)。Rubin 和 Terman(2004) 在 PD 状态下 GPe 内抑制突触电导的下降是由一些大鼠实验结果引起的 (Stanford 和 Cooper 1999;Ogura and Kita,2000)。这些结果表明, 事实上, 脑啡肽和抗啡肽在 GP(啮齿动物 GPe 的功能同源) 的 GABA 能终端上起突触前作用, 以减少 GABA 的释放, 而 Rubin 和 Terman 含蓄地假设 pd 相关多巴胺能去神经后, 纹状体对 GP 的抑制水平增加可能与脑啡肽和抗啡肽的释放呈正相关。但是, 应当指出, 迄今为止还没有提供任何结果来支持上述假设。

值得一提的是, 在用于在正常和 PD 状态之间切换 eRTM 的一组参数中, 我们没有包括到 GPi 的纹状体电流 ($I_{Striatum-GPi}$)。鉴于 PD 模型提出, 由于纹状体 D1 受体激活减少, 对 BGS 直接通路的兴奋性输入的反应降低, 这种忽视似乎存在争议。然而, 由于我们旨在包括 eRTM 中的行为选择理论和当前 $I_{Striatum-GPi}$ 是这样做的关键参数 (如下面所示), 我们更倾向于定义的 PD 状态 eRTM 作为一个国家仅显示病理活动产生的间接途径。在 4.3 和 4.4 节中介绍和讨论了直接途径和涉及 $I_{Striatum-GPi}$ 的病理特征。在 eRTM 中, DBS 被建模为一列矩形的正电流脉冲, 直接注入到目标部位的细胞中。这种 DBS 造型是相当简单的, 因为在现实中神经元细胞外刺激的反应非常不同于其细胞内刺激 (见第 4 节)。DBS 的脉冲幅度设置为 $400 \text{ pA}/\mu\text{m}^2$, STN、GPi、GPe 刺激时, 脉冲长度分别为 0.15、0.3、1.2 ms。这些值保证了目标结构中 DBS 脉冲和 APs 之间的 1:1 比例。DBS 总是在 eRTM 的 PD 状态进行测试。

2.4 结果测量和模拟

我们为给定的 DBS 目标和参数定义了两种结果度量:

1. GPi 的平均放电率 (MFR), 计算为 16 个 GPi 细胞的平均放电率 (阈值法显示 APs; 阈值设置为 20 mV)。
2. 效果评分百分比 (ES%), 定义为丘脑对 SM 皮质输入的正确反应的百分比 (在 2 个 TC 细胞上平均)。丘脑 AP 被认为是正确的, 如果它发生在 6 毫秒后的 SMC 输入。总结 ES% 是在 25 次模拟中计算的 ES% 的平均值。

我们还定义了一个额外的参数来监测 GPi 细胞在生理和 PD 状态下活动的同步性程度, 即同步性指数 (SI)。对于每一个 GPi 细胞 i ($i=1, \dots, 16$), 我们采用阈值法 (阈值设置为 20 mV) 检测 APs, 并简单地通过连续的、不重叠的窗口 (每个 30 ms) 计算 APs 的激活函数。然后, 计算每对激活函数的相关系数 (有意义的激活函数个数 $N_P = n(n-1)/2, n=16$), 并与 $\alpha = 0.05$ (Matlab 中的函数 `corrcoef`; 有关相关统计测试的详细信息, 请参阅 Matlab 文档)。SI 的计算方法为显着相关的配对数 (NS) 与总配对数 (NP) 之比。需要指出的是, 在检验显著相关时, 我们没有纠正假阳性 (即第 I 类错误), 人们天真地以为每次模拟会发现 $0.05 \times 120 = 6$ 。然而, 预期的假阳性率 ($(falseN_S)/N_P$) 是一个常数, 因为:(a) 所有参与模拟相同数量的比较, 从时间序列长度相同 (30 ms windows / (1), 和 (b) 我们已经假定正态分布对动作电位计算通过 Matlab 中的 `corrcoef` 假定值的函数。因此, 如果预期的假阳性率是一个常数, 那么在正常和 PD 模拟之间的 SI 分数是可比较的, 因为两个 SI 分数应该大致相同的错误。无论如何, 未来的 SI 分数应用将考虑对假阳性的纠正。利用 eRTM 进行了仿真研究:

(a) 在生理病理状态和 DBS 期间, 纹状体直接输入 GPi 的作用。不同的 $I_{Striatum-GPi}$ 值 (从 13 到 $3 \text{ pA}/\mu\text{m}^2$, 见附录) 在 1 s 内进行测试。抑制电流的正、去极化值没有生理意义。我们在分析包括他们只是为了完整性和来控制细胞如果 GPi 的静止膜电位 ($I_{moreGPi}$ 任意设定的参数, 见附件) 是校准在合理的水平上进一步允许包含的理论模型 ($I_{Striatum-GPi}$ 直接 $I_{moreGPi}$, 见附录)。在这些模拟中, DBS 频率被设置为 120 Hz。

(b) DBS 频率的作用。分别检测不同频率 (30、60、90、120、150、180 Hz) 和不同刺激部位 (GPi、GPe、STN) 1 s。 $I_{Striatum-GPi}$ 被假定为 0,5 和 11 $pA/\mu m^2$ (为了对该变量的范围进行采样)。

结果测量的计算抛弃了模拟的前 300ms, 以允许消除初始瞬态阶段。

3 结果

3.1 DBS 网络效应的定性评价

在 eRTM 中, STN-、GPe-和 GPi-DBS 的定性网络效应将在下面的小节中说明。考虑代表性 STN、GPe 和 GPi 细胞的活性。在这些模拟中, 我们保持了与 Rubin 和 Terman(2004) 有关 GPi 和丘脑连接的参数不变: $g_{STN-GPi} = 0.3nS/\mu m^2$, $g_{GPe-GPi} = 1nS/\mu m^2$, $g_{GPi-Thalamus} = 0.08nS/\mu m^2$, $I_{Striatum-GPi} = 0pA/\mu m^2$ 。

3.1.1 DBS 目标位置:STN

STN-DBS 的网络效应如图 2(a) 所示。

对于 30Hz 的 DBS, STN 细胞的响应比例为 1:1。GPe 细胞被 STN 细胞激发, 以 DBS 频率发射。由此产生的网络对 GPi 细胞的贡献导致它们在突发模式下以三组 ap 以 30Hz 的突发频率触发。

120Hz DBS 时, STN 和 GPe 细胞仍以 1:1 的比例在 DBS 刺激下放电; 注意到 STN APs 持续时间和振幅减小。GPe 活性的总抑制大于 STN 活性的总激发, GPi 细胞被抑制 GPe 活性完全抑制。

180Hz DBS 时, STN 细胞按 1:1 比例放电, 但每 2 次 DBS 刺激中有 1 次发生在前一次 DBS 脉冲引起的 AP 的不应期。随后降低的 AP 不能驱动 GPe AP 和 GPe 细胞在 90Hz 下放电。在任何情况下, STN APs 都不能驱动 GPi APs, 120Hz DBS 对 GPi 细胞仍有抑制作用。

3.1.2 DBS 目标位置:GPe

GPe-DBS 的网络效应如图 2(b) 所示。

对于 30Hz 的 DBS, GPe 和 GPi 细胞在 90Hz 时调节其活性, 而在 15Hz 时驱动 STN 活性。

120Hz 和 180Hz 的 DBS 刺激 GPe 细胞以 1:1 的比例放电。因此, STN 和 GPi 细胞完全被强直的、高频的 GPe 活性抑制。

3.1.3 DBS 目标位置:GPi

GPi-DBS 的网络效应如图 3 所示。

GPi-DBS 未改变上游、病理 STN 和 GPe 活性。

30 和 120Hz 的 DBS 使 GPi 细胞对刺激的反应比例为 1:1。注意由上游的病理 GPe 和 STN 活动导致的残余相模式。

180Hz 的 DBS 导致了上游 GPe 和 STN 活动导致的 GPi 相位活动的完全覆盖。

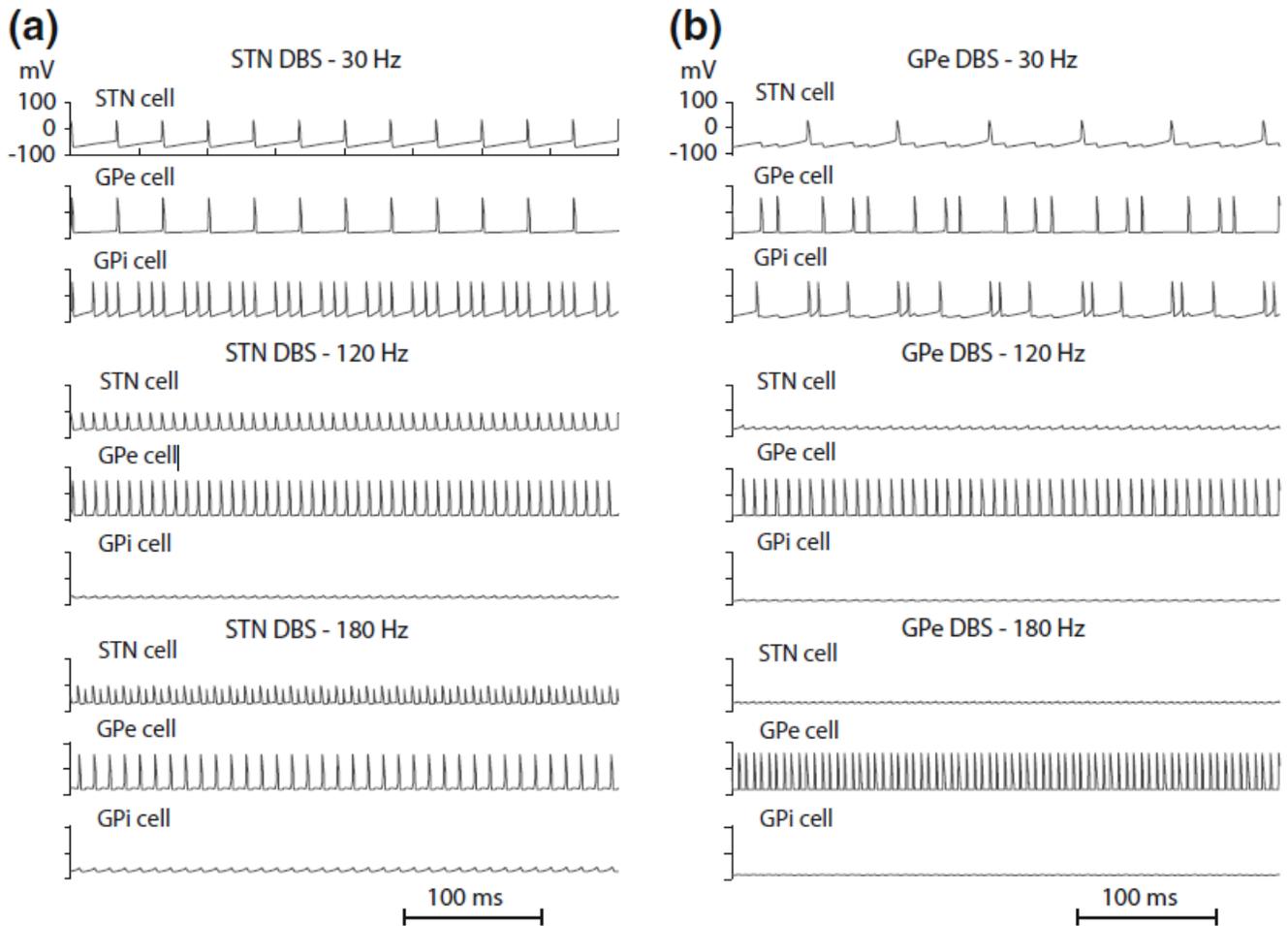


图 2: 在 STN- (a) 和 GPe- (b) DBS 过程中, 一个 STN、一个 GPe 和一个 GPi 细胞的膜电位。30,120,180Hz 的 DBS 刺激。

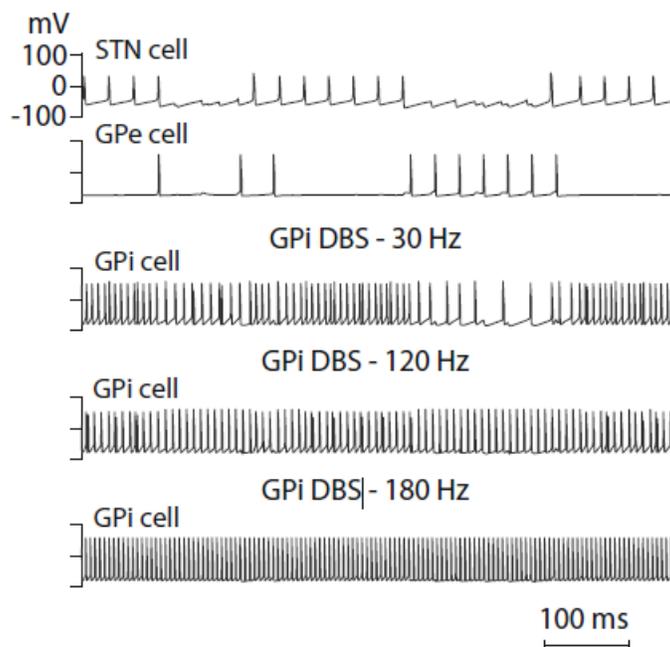


图 3: 在 30,120,180Hz 的 GPi DBS 过程中, 一个 STN, 一个 GPe 和一个 GPi 细胞的膜电位。由于在 eRTM 中, GPi DBS 不改变 STN 和 GPe 活性模式, 所以 STN 和 GPe 细胞只显示一次。

3.1.4 生理病理状态和 DBS 期间的丘脑活动

图 4 显示了 eRTM 不同状态下的丘脑活动和 GPi 抑制作用:(a) 生理的, (b) 病理的 (PD), (c) STN-/GPe-DBS 在 120 Hz, (d) GPi- DBS 在 120 Hz。

在生理状态下, GPi 对 TC 细胞的抑制作用就像白噪声, 它的水平不会破坏 TC 接力活动。

在 PD 状态下, GPi 细胞的阶段性活性导致 TC 细胞的阶段性抑制作用。这一贡献的高活性阶段的振幅高到足以抑制 TC 接力活动, 并在接下来的低活性阶段增强 TC 反弹破裂 (参见 Rubin 和 Terman 2004, 关于 TC 细胞反弹破裂现象的解释)。

STN-和 GPe-DBS 将 GPi 丘脑的贡献稳定在一个低水平 (由于在这些模拟中 STN-和 GPe-DBS 的 GPi 活性都等于 0, 所以提供了一组输出)。接着是 TC 继电器活动的功能恢复。

GPi- DBS 稳定高水平的 GPi 丘脑贡献。接着是 TC 接力活动的功能性抑制。

需要指出的是, 我们发现 STN-DBS 对 GPi-MFR 和 TC 活性水平的影响对 100 - 150 Hz 的 DBS 频率是相当敏感的, 尽管为了清晰起见, 我们至今没有提到这一点。这将在第 4 节中进一步讨论。

3.2 派生的方法: 对 $g_{GPe-GPi}$ 和 $g_{GPi-Thalamus}$ 参数对 eRTM 输入输出关系的敏感性分析

对 STN-和 GPe-DBS 网络效应的定性结果表明, STN- GPi 和 GPe GPi 连接的相对权重可能对 STN-和 GPe-DBS 的下游效应起到调节作用。事实上, 在最近的一项关于 RTM 模型的研究中 (Pascual 等人, 2006), 研究人员消除了 GPe 与 GPi 的联系, 从而允许 STN- DBS 期间的 STN 活动驱动 GPi 活动。Rubin 和 Terman(2004) 发现 STN-DBS 过程中 STN 活性驱动 GPi 细胞活性, 但频率低于 DBS 频率。

从上述定性结果中出现的另一个临界点是, 当 $I_{Striatum-GPi} = 0pA/\mu m^2$ 时, 生理状态中的 TC 接力活性

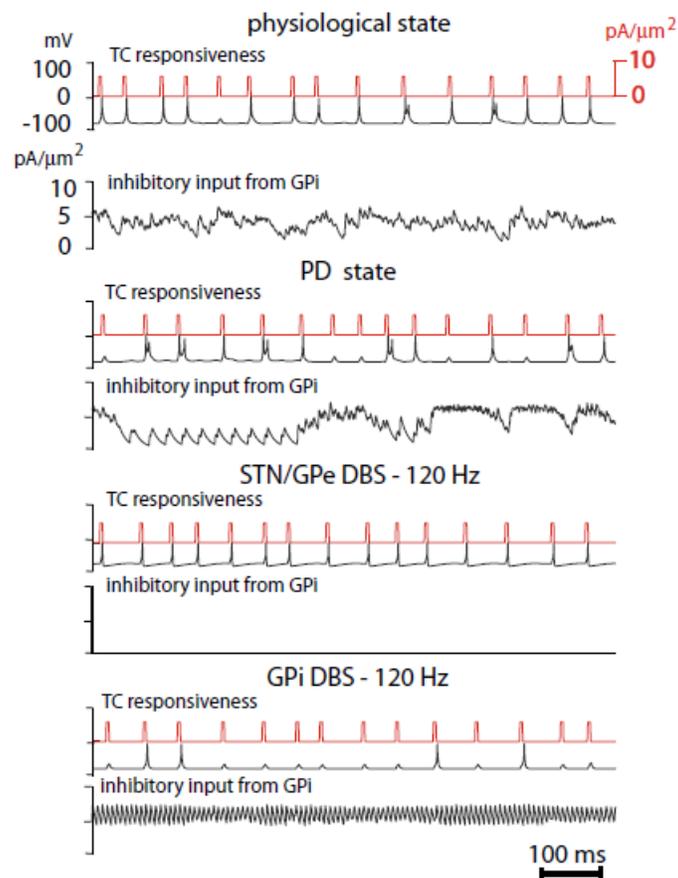


图 4: 在四种不同条件下, 一个丘脑-皮层 (TC) 中继细胞对 SMC 输入 (上面板) 和 GPi 层抑制输入 (下面板) 的响应的膜电位。从上到下: 生理、PD、STN/GPe DBS-120Hz、GPi DBS-120Hz

基本被激活。这一结果与 AS 场景不一致，因为纹状体的激活 ($I_{Striatum-GPi}$ 为负值) 会抑制 GPi，进一步增强 TC 接力活性。为了使 eRTM 与 AS 理论相一致 (主要在生理状态下)， $I_{Striatum-GPi} = 0 pA/\mu m^2$ 时，TC 接力活性应被抑制，并随着 $|I_{Striatum-GPi}|$ 的增加而逐渐增强。值得注意的是，在这种情况下，GPi 丘脑抑制电导可能起重要作用。

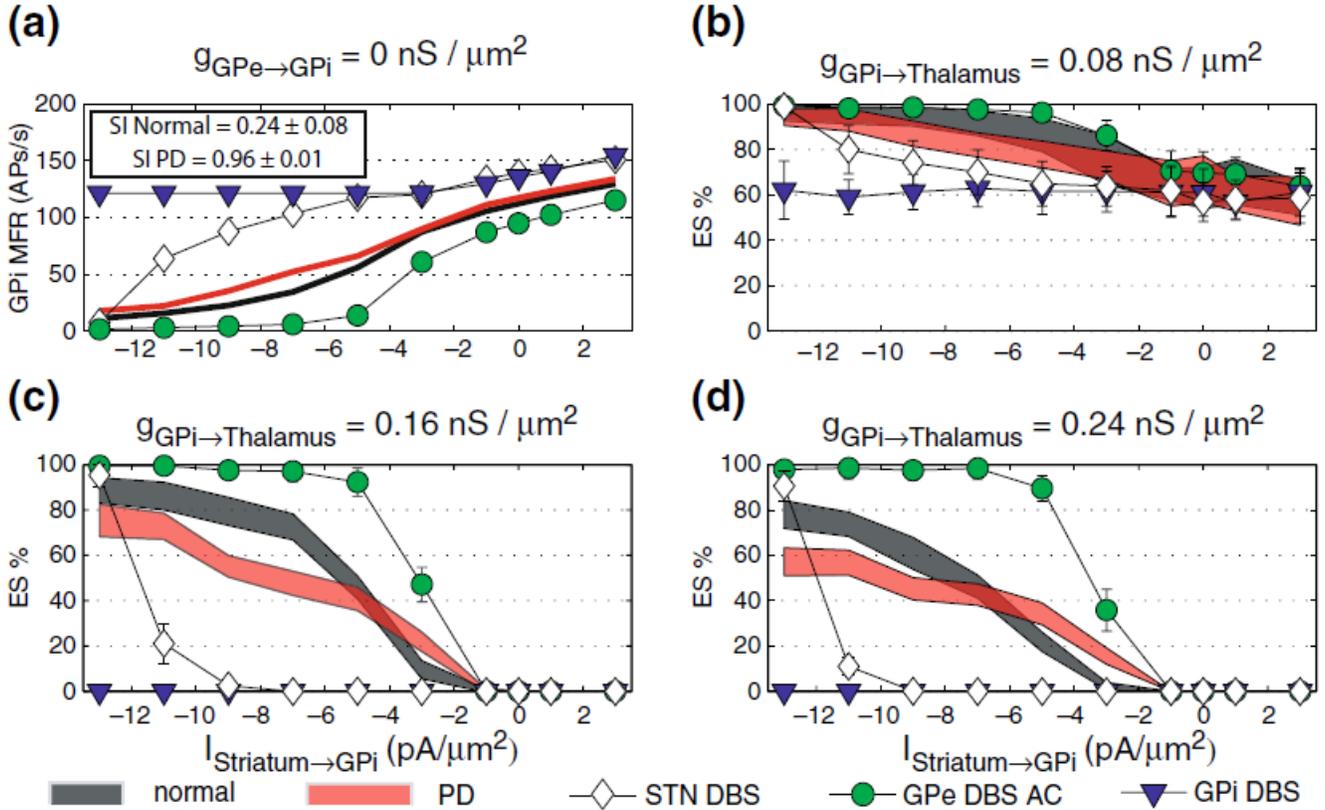


图 5: 在 eRTM 的不同状态和 $I_{Striatum-GPi}$ 的不同值下，不同 $g_{GPi-Thalamus}$ ((b), (c), 和 (d)) 的 GPi 平均发射率 (MFR) (a)，同步指数值 (a)，平均 SD) 和有效性评分百分比 (ES%)。 (b)、(c) 和 (d) 中的误差柱指的是均值 SD。在 DBS 频率为 120 Hz, $g_{GPe-GPi} = 0 nS/\mu m^2$ 时得到上述结果

有这些问题，我们决定进行一个初步的参数敏感性分析 $g_{GPe-GPi}$ $g_{GPi-Thalamus}$ 和纹状体之间的输入输出关系输入谷歌价格指数 (输入) 和 TC 接力活动 (输出)(离开不变上游 STN / GPe 模块 eRTM 和 gSTN GPi 参数)。我们测试了模型的以下状态:(a) 生理状态，(b) PD 状态，(c) STN-DBS 在 120 Hz，(d) GPe-DBS 在 120 Hz，和 (e) GPi-DBS 在 120 Hz。两个参数的测定值分别为:(a) $g_{GPe-GPi}$ 为 0、0.3、0.5、0.7 和 1 $nS/\mu m^2$; (b) $g_{GPi-Thalamus}$ 为 0.08、0.16 和 0.24 $nS/\mu m^2$ (RTM 中原始值: $g_{GPe-GPi} = 1 nS/\mu m^2$; $g_{GPi-Thalamus} = 0.08 nS/\mu m^2$)。该分析的目的在于确定这两个参数的最优值，以便 (a) 适当地将 AS 理论整合到 eRTM 中，(b) 进而更好地解释 DBS 对不同目标的网络效应。模型的状态、模拟、 $I_{Striatum-GPi}$ 的值和结果度量的定义、运行和确定如章节 2.3 和 2.5 所述。

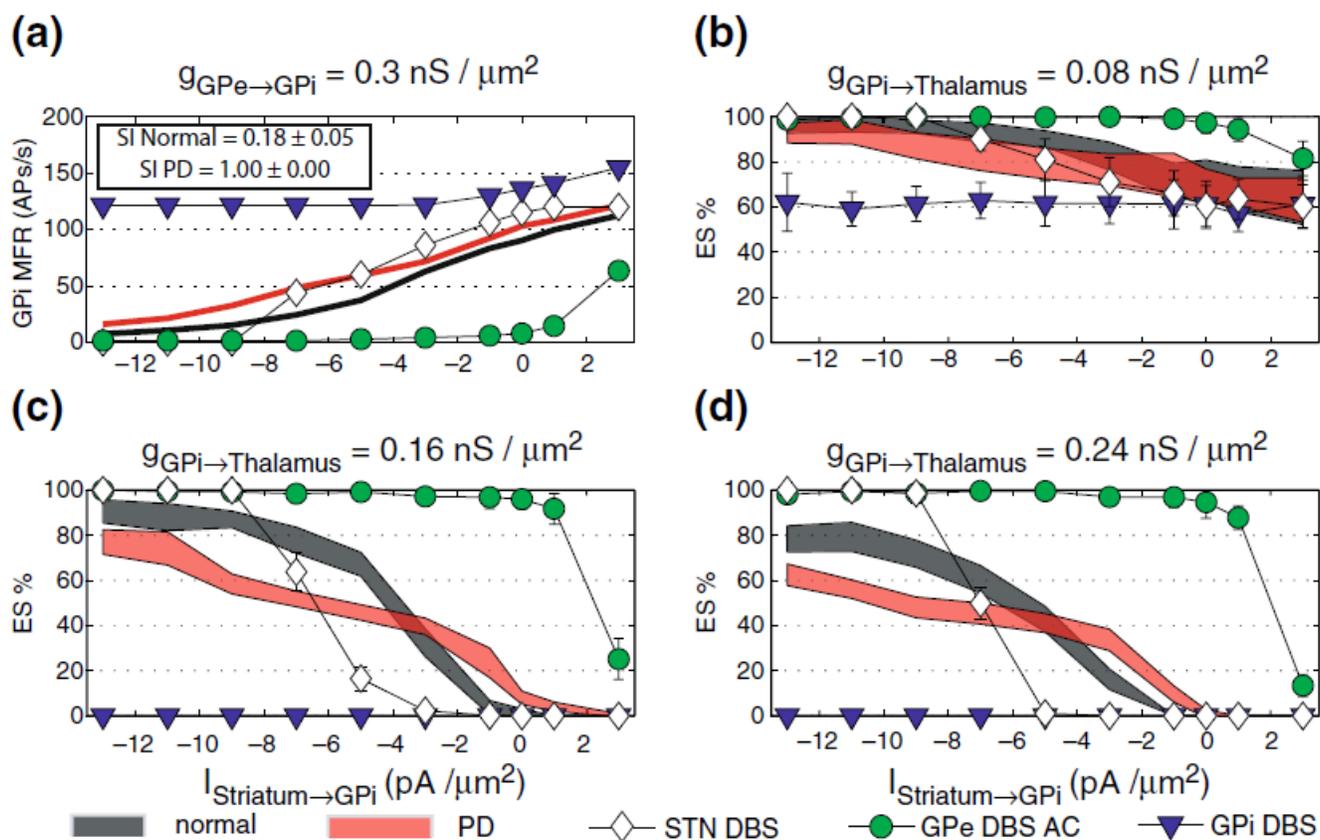


图 6: 在 eRTM 的不同状态和 $I_{Striatum-GPi}$ 的不同值下, 不同 $g_{GPi-Thalamus}$ ((b), (c), 和 (d)) 的 GPi 平均发射率 (MFR) (a), 同步指数值 (a), 平均 SD) 和有效性评分百分比 (ES%)。 (b)、(c) 和 (d) 中的误差柱指的是均值 SD。在 DBS 频率为 120 Hz, $g_{GPe-GPi} = 0.3 \text{ nS} / \mu\text{m}^2$ 的条件下得到上述结果

3.3 派生的结果: 对 $g_{GPe-GPi}$ 和 $g_{GPi-Thalamus}$ 参数对 eRTM 输入输出关系的敏感性分析

图 5、6、7、8 和 9 显示了敏感性分析的结果, 每一个都是给定 $g_{GPe-GPi}$ 值的结果。在每个图中, 面板 (a) 显示了 eRTM 五种状态下的 GPi- mfr, 作为 $I_{Striatum-GPi}$ 和生理病理状态 SI 的函数 (SI 作为均值标准差, 因为 $I_{Striatum-GPi}$ 的不同值产生了不同的值)。图 (b)、(c) 和 (d) 显示 ES% 是 $I_{Striatum-GPi}$ 对 $g_{GPi-Thalamus}$ 不同值 (分别为 0.08、0.16 和 $0.24nS/\mu m^2$) 的函数。

3.4 DBS 网络效应: DBS 频率的影响

图 10 显示了不同靶点的 eRTM 生理病理状态的 GPi-MFR(左图) 和 ES%(右图) 作为 DBS 频率的函数。在这些模拟中, $g_{GPe-GPi}$ 被设置为 $0.5 nS/\mu m^2$, $g_{GPi-Thalamus}$ 被设置为 $0.16 nS/\mu m^2$ (这一选择的合理性见第 4 节)。我们测试了三种不同的 $I_{Striatum-GPi}$ 值 (0, 5 和 $11 pA/\mu m^2$)。

4 讨论

4.1 结果评价

4.1.1 $g_{GPe-GPi}$ 、 $g_{GPi-Thalamus}$ 和刺激位点的输入输出关系和 DBS 网络效应

在动作选择理论中, 直接途径的作用是与间接和超直接途径协同驱动最佳和选择性激活 TC 继电器。因此, 在纹状体中选择涉及该 TC 中继的动作之前, 特定 TC 细胞中的中继活动是不存在的。纹状体对 GPi 的抑制输入增加, 导致 GPi 活性降低, 随后从选定的 TC 继电器的抑制中释放出来。

eRTM 中引入了变量 $I_{Striatum-GPi}$ (见附录), 对 GPi 的纹状体输入进行直接通路建模, 从而成为 eRTM 所建模的控制系统的输入变量。GPi- MFR 和 ES% 可作为 eRTM 的输出变量。这里用来模拟纹状体输入到 GPi (GPi 细胞的简单恒定电流) 的方法不能完全捕获其对 GPi 的局部效应, 但可以近似其对 BGS 的网络效应。如图 5、6、7、8、9 所示:

(a) 当 $I_{Striatum-GPi}$ 从 $13pA/\mu m^2$ 变为 $3pA/\mu m^2$ 时, 所有 eRTM 测试配置和 g_{GPe} 测试值的 GPi- mfr(面板 (a)) 均单调增加。

(b) 所有 $g_{GPe-GPi}$ 的测试值, PD 状态的平均 SI(图 (a)) 都远高于生理状态。这一结果表明, eRTM 的 STN-GPe 模块将 PD 模式传播到 GPi 的能力对于 GPe-GPi 连接强度的变化是健壮的。

(c) $g_{GPe-GPi}$ 从 0 增加到 $1 nS/\mu m^2$ 后, 在 eRTM 的所有测试状态下, GPi- mfr 曲线都趋于较低的值, 这与 eRTM 的抑制性质相对应。与生理病理状态相比, (a) 在 GPi-DBS 状态 (GPi-DBS 确保 GPi 在 DBS 频率上的先验激活) 和 (b) 在 GPe-DBS 状态 (GPe-DBS 确保 GPi 的稳定和强大抑制, 除了 $g_{GPe-GPi} = 0$ 的情况), 这种效应较弱。在生理状态下, GPi-MFR 范围从 [12 130] 移动到 [4/80]APs/s, 在 PD 状态下, GPi-MFR 范围从 [18 135] 移动到 [15 100]APs/s。这种效果在 STN-DBS 状态下要强得多, 这一点已经在第 3.1.1 节中部分介绍并在第 3.2 节中讨论。将 $g_{GPe-GPi}$ 从 0 移动到 $1nS/\mu m^2$, STN-DBS 后 GPe 间接抑制 GPi 的作用逐渐超过 STN 直接激发。

(d) 当 $I_{Striatum-GPi}$ 从 $13pA/\mu m^2$ 移动到 $3pA/\mu m^2$ 时, 所有 eRTM 和 $g_{GPe-GPi}$ 和 $g_{GPi-Thalamus}$ 测试值的 ES% ((b)、(c)、(d) 面板) 均单调下降 (或保持稳定)。

(e) 看着 eRTM 的生理状态, 0.16 和 $0.24nS/\mu m^2$ 的值 $g_{GPi-Thalamus}$ 是适当的值, 因为这些值的直流 $I_{Striatum-GPi}$ 调制 ES% 从 10% ($I_{Striatum-GPi} = 0pA/\mu m^2$) 到 90% ($I_{Striatum-GPi} = 13pA/\mu m^2$) 的大部分

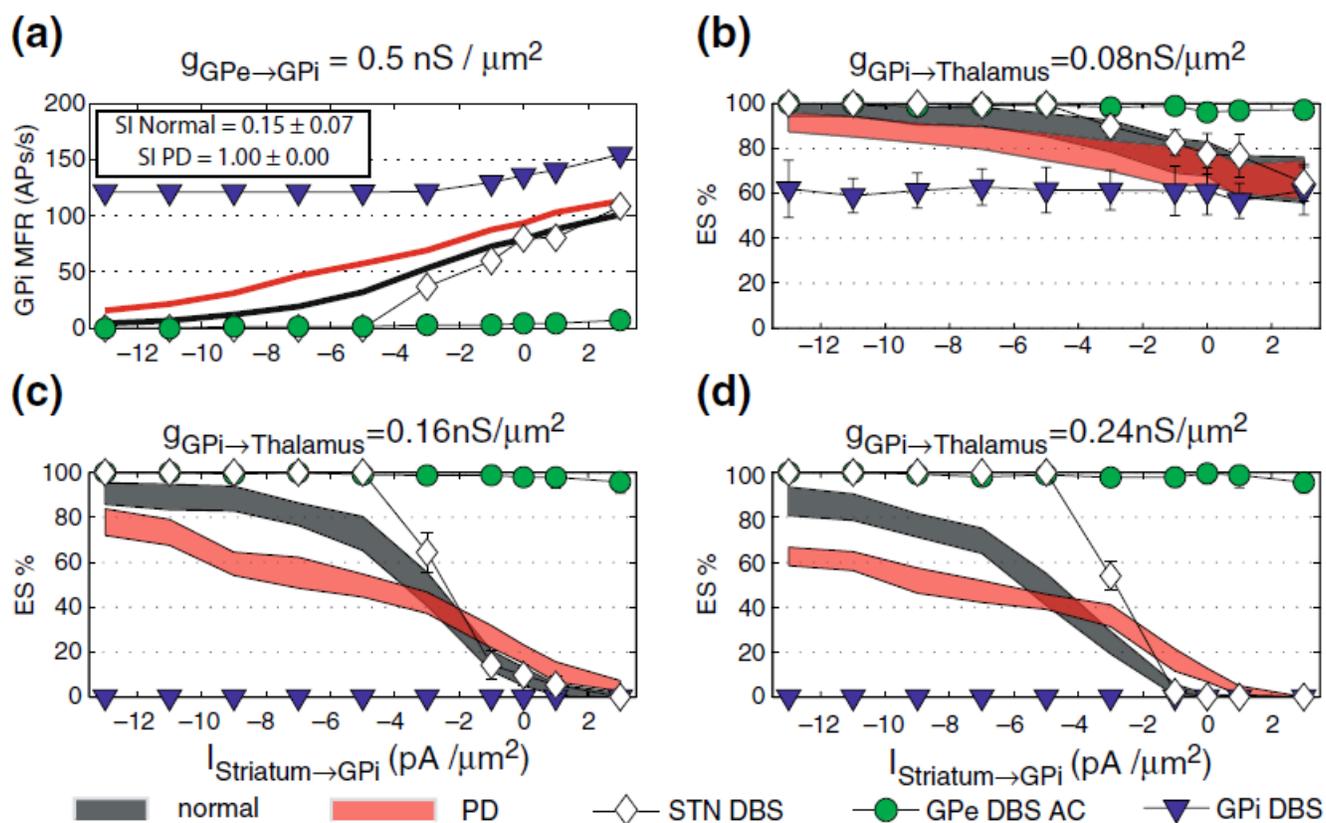


图 7: 在 eRTM 的不同状态和 $I_{Striatum-GPi}$ 的不同值下, 不同 g_{GPi} 丘脑 ((b), (c), 和 (d)) 的 GPi 平均发射率 (MFR) (a), 同步指数值 (a), 平均 SD 和有效性评分百分比 (ES%)。面板 (b)、(c) 和 (d) 中的误差条指的是平均标准差。在 DBS 频率为 120 Hz, $g_{GPe-GPi} = 0.5 \text{ nS} / \mu\text{m}^2$ 的条件下得到上述结果

$g_{GPe-GPi}$ 的价值观, 在协议的理论。相比之下, $g_{GPe-Thalamus} = 0.08nS/\mu m^2$ 值不适合将 AS 理论纳入模型 (对于 $g_{GPe-GPi}$ 的每个测试值, $I_{Striatum-GPi} = 0pA/\mu m^2$ 的 ES% 过高)。

(f) (e) 点所描述的控制机制在 PD 状态下被部分破坏, ES% 的增长比生理状态慢得多。与生理曲线相比, $I_{Striatum-GPi}$ 值的 PD 曲线显示了一个较宽范围内的下降斜率, 导致 (1) 在 $|I_{Striatum-GPi}|$ 值高时 TC relay 的不完全激活, (2) 值低时 $|I_{Striatum-GPi}|$ 的不完全抑制。我们的研究表明, 在 eRTM 框架下: (a) PD 状态下控制机制的破坏本身并不是与生理状态相比 G_{Pi} - MFR 值增加的结果 (事实上, 在大多数情况下, 生理状态和 PD 状态的 ES% 曲线相互交叉, 而 G_{Pi} - mfr 曲线则没有) 和 (b) PD 状态下控制机制的破坏也可能来自于 G_{Pi} 细胞之间的同步性的增加 (反映在 SI 值的增加), 从而证实了 Rubin 和 Terman(2004) 在更广泛的情况下的结果。

(g) 在 G_{Pi} -DBS 状态和 G_{Pe} -DBS 状态下 (几乎所有 $I_{Striatum-GPi}$ 值的 ES% 曲线都接近于 0), (e) 点描述的控制机制被完全破坏。 G_{Pi} -DBS 状态下的 ES% 值仅在 $g_{GPe-Thalamus}$ 较低的值时不同于 0。 ES% G_{Pe} -RTM 状态中的值是不同的从 100 年只有低 $|I_{Striatum-GPi}|$ 值和低 $g_{GPe-GPi}$ 值 0)(这两个因素使得 G_{Pi} -MFR 不同。因此, G_{Pi} -DBS 导致 TC 继电器的功能抑制活动, 而 G_{Pe} -DBS 导致功能性 over-activation。

(h) 在 STN-DBS 过程中可能恢复了 (e) 点所描述的控制机制。这种功能恢复的条件是选择一个合适的 $g_{GPe-GPi}$ 值 (STN-DBS 中 ES% 曲线严格下降部分的位置对 $g_{GPe-GPi}$ 非常敏感, 原因已在 (c) 点解释)。还需要注意的是, STN-和 G_{Pe} -DBS 状态的 ES% 曲线比其他任何状态都更陡峭。

由于 (e) 和 (h) 所解释的原因, 我们选择 $g_{GPe-GPi} = 0.5nS/\mu m^2$ 和 $g_{GPe-Thalamus} = 0.16nS/\mu m^2$ 进行分析和讨论。从图 7(c) 可以看出, 这一选择 (a) 使 As 理论在 eRTM 中得到了适当的整合, (b) 为 STN-DBS 的临床效果提供了合适的解释 (后者将在以下部分进一步讨论和论证)。

4.1.2 DBS 网络效应是刺激部位和频率的函数

仿真结果 (图 10) 表明

(a) G_{Pe} -和 G_{Pi} -DBS 调节 G_{Pi} -MFR 的水平可能导致 TC 接力活性的功能过度激活 (G_{Pe} - DBS) 或功能抑制 (G_{Pi} -DBS)。对于完全或不完整的 TC 对 SMC 刺激的极化效应 (1) 随着 DBS 频率的增加而单调增加, (2) 仅由纹状体对 G_{Pi} 的抑制水平部分调节。

(b) 频率 STN- DBS 对 G_{Pi} - MFR 和 TC 响应的网络效应不太容易解释, 因为 STN 与 G_{Pi} 之间的失合 (STN G_{Pi} 和 STN G_{Pe} G_{Pi}) 连接。

STN-DBS 允许的整体复苏纹状体控制每个测试 DBS 的 TC 响应频率 ($I_{Striatum-GPi}$ 设置为 $0pA/\mu m^2$ ES% 曲线接近于 0 和 100, 分别, 因此定性恢复之间的关系 ES% 和 $I_{Striatum-GPi}$ 发现在正常状态)。通过 $I_{Striatum-GPi} = 5pA/\mu m^2$ 时的 G_{Pi} - mfr 和 ES% 曲线可以看出, DBS 频率对回收率影响较大。30Hz DBS 时, STN 细胞对 DBS 刺激的反应比例为 1:1。 G_{Pe} 细胞被 STN 细胞激发, 以 DBS 频率发射。由此产生的网络对 G_{Pi} 细胞的贡献导致它们以 60Hz 的频率发射 (两个 AP 对应一个 STN AP)。在 60Hz、90Hz 和 120Hz 时, STN 和 G_{Pe} 细胞在 DBS 刺激下仍以 1:1 的比例放电。然而, 随着 DBS 频率的增加, STN APs 持续时间和振幅减小, 导致 (a) 对 G_{Pe} 活性的总抑制逐渐覆盖对 STN 活性的总激发, (b) G_{Pe} 活性在 120 Hz 时对 G_{Pi} 细胞完全抑制。在 150Hz 的 DBS 中, 有 1 / 2 的 DBS 刺激发生在 STN 细胞的不应期, 导致 STN APs 减少, 足够强的驱动 G_{Pi} APs 而不是 G_{Pe} APs, 从而允许 G_{Pi} 活性在 75Hz。180Hz DBS 时, STN 和 G_{Pe} 细胞在 DBS 刺激下仍分别以 1:1 和 1:2 的比例放电。然而, STN APs 的持续时间和振幅减少, 使 G_{Pe} 活性更有效地抑制 G_{Pi} 细胞, 在 45Hz 发射。

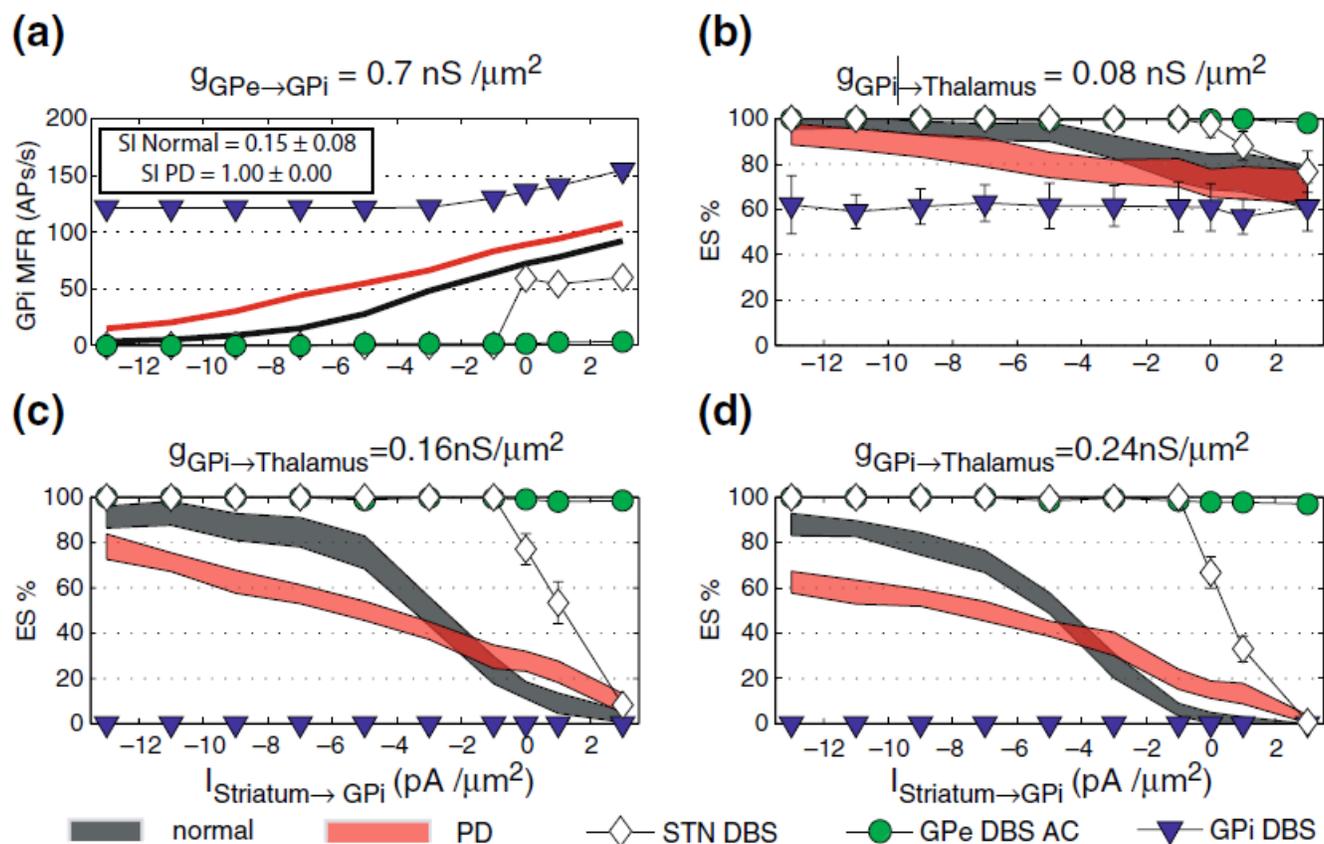


图 8: 在 eRTM 的不同状态和 $I_{Striatum-GPi}$ 的不同值下, 不同 $g_{GPi-Thalamus}$ ((b), (c), 和 (d)) 的 GPi 平均发射率 (MFR) (a), 同步指数值 (a), 平均 SD) 和有效性评分百分比 (ES%)。 (b)、(c) 和 (d) 中的误差柱指的是均值 SD。DBS 频率为 120 Hz, $g_{GPe-GPi} = 0.7 \text{ nS} / \mu m^2$

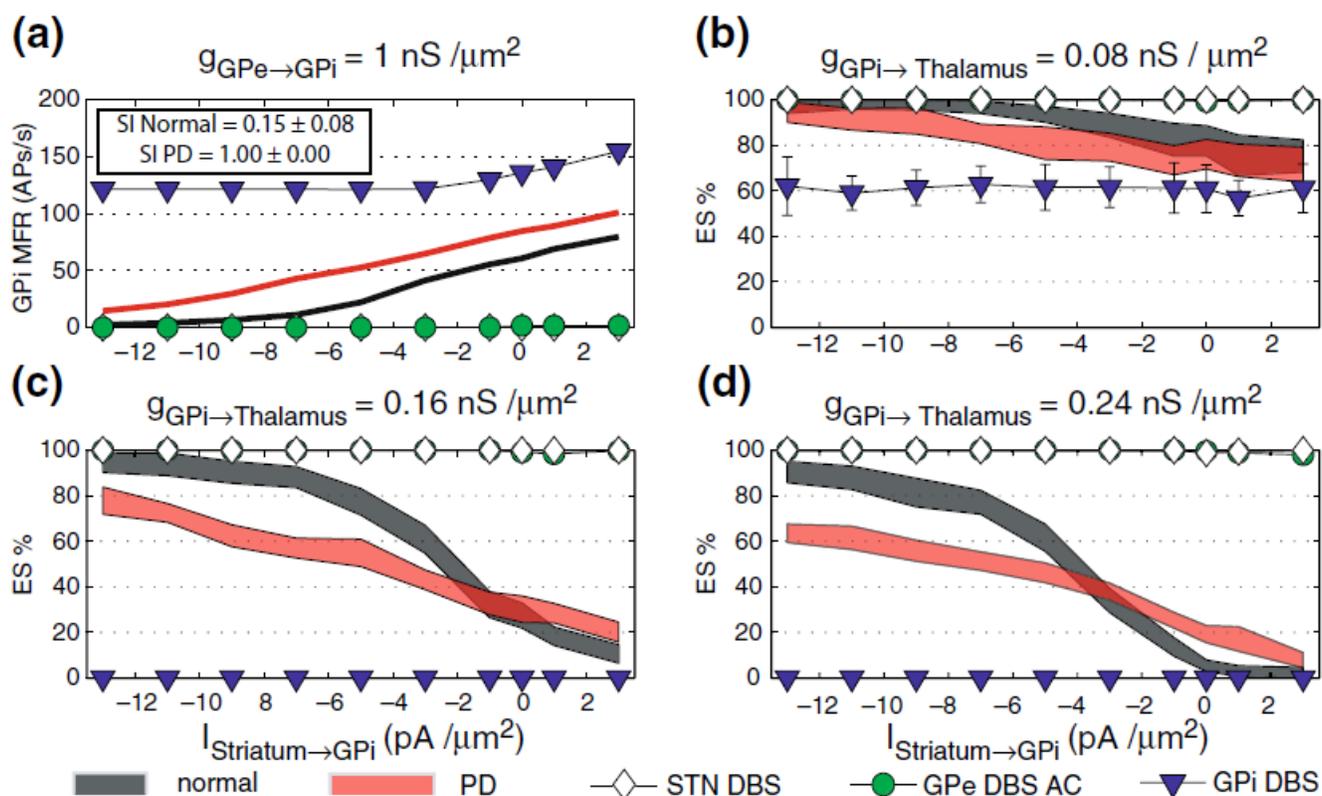


图 9: 在 eRTM 的不同状态和 $I_{Striatum-GPi}$ 的不同值下, 不同 g_{GPi} 丘脑 ((b), (c), 和 (d)) 的 GPi 平均发射率 (MFR) (a), 同步指数值 (a), 平均 SD) 和有效性评分百分比 (ES%)。 (b)、(c) 和 (d) 中的误差柱指的是均值 SD。在 DBS 频率为 120 Hz, $g_{GPe-GPi} = 1.0nS/\mu m^2$ 的条件下得到上述结果

4.2 仿真结果和实验证明

DBS 频率在帕金森病治疗中起着重要作用。通常, 小于 100Hz 的频率被认为会加重 PD 症状, 而大于 100Hz 的频率已被证明有治疗益处 (Perlmutter 和 Mink, 2006)。低频 GPe-和 GPi-DBS(例如, 30 和 60 Hz) 不足以驱动纹状体对 TC 传递活动的控制向功能过度激活 (GPe- DBS) 或功能抑制 (GPi-DBS)。Lowfrequency STN-DBS 相反足以驱动功能恢复的控制机制, 但是, 有趣的是, 只有高频 STN-DBS(90、120 和 180Hz, 除了 150 Hz) 能够恢复控制机制在有限范围的 $I_{Striatum-GPi}$ ($[05]pA/\mu m^2$, 而不是 $[0, 11]pA/\mu m^2$)。Istriatum GPi 的有限范围可能与 PD 有关, 如 4.3 和 4.4 节所述。但是, 我们在目前的工作中没有进一步深化这一点。

模拟结果与通过微透析和细胞外记录程序在人体和猴子上获得的 DBS 网络效应的实验结果一致。PD 患者的微透析证据表明, STN- DBS 增加了 STN 活性 (Stefani 等人, 2005), 增强了 STN 驱动的 GPi 兴奋, 同时降低了 GPi 靶向的丘脑前腹侧运动核 (丘脑核之一) 的 GABA 胞外浓度 (Stefani 等人, 2006)。我们的模拟结果证实了这些推测, 表明 STN- DBS 过程中 STN 的激活和 GPi 的抑制同时发生。确实, $I_{Striatum-GPi}$ 的生理范围内, STN-DBS 状态下的 GPi- mfr 值低于正常或 PD 状态下 (图 7(a))。请注意, $g_{GPe-GPi}$ 的值低于 $0.5nS/\mu m^2$ 将不允许这个结果 (图 5(a) 和 6(a))。

我们的发现也与 Kita 及其同事 (Kita 等人, 2005) 在未接受 mptp 治疗的猴子身上获得的结果一致。在他们的工作中, STN 的单脉冲和高频刺激 (110 Hz) 在 GPe 神经元中引起强烈的兴奋反应, 而在 GPi 神经元中引起主要的抑制反应。他们的数据表明, 在 GPe 中 STN GPe 的兴奋性反应主导着 STN GPe 的 GPe 复发性抑制, 而在 GPi 中 STN GPe 的 GPi 抑制反应主导着 STN GPe 的兴奋性反应。

Hashimoto et al.(2003) 和 Kita et al.(2005) 讨论了 STN 和 GPi 之间的双突触连接的作用, 他们都观察到每次 STN- DBS 脉冲后 GPi 细胞的兴奋和抑制交替出现。利用 eRTM 对 120 Hz 时 STN-DBS 网络效应的模拟结果与 Hashimoto 等 (2003) 得到的结果有显著差异。他们的结果表明, 在 136Hz 时 STN-DBS 期间, GPi-MFR 显著增加。通过将 DBS 频率从 120 Hz 增加到 150 Hz, 在 eRTM 中获得了与 Hashimoto 等人 (2003) 的结果相比较的结果 (图 10)。即使我们没有进行一个完整的输入输出分析,DBS 频率,GPi-MFR 值与 $I_{Striatum-STN-DBSGPi} = 5pA/\mu m^2$ (图 10) 表明 GPi-MFR STN-DBS 状态中的值会高于正常或 PD 的一系列 $I_{Striatum-GPi}$ 值。

模拟结果显示, GPi-DBS 作用于:(a) 将 GPi 丘脑抑制稳定在与 DBS 频率相同的水平, (b) 随着 DBS 频率的增加逐步抑制 TC 细胞 (180 Hz 完全抑制)。这些结果与 Anderson 等人 (2003) 在 mptp 处理猴子的细胞外记录研究中得出的结果一致, 100Hz 的 GPi-DBS 抑制或降低了大多数下游丘脑细胞的活动。

4.3 eRTM 中的 AS 理论和 GPi 的纹状体输入的 PD 修饰

已有研究认为 PD 发病后黑质纹状体多巴胺的减少可通过两种方式影响 BGS 的直接通路: (1) 由纹状体 D1 受体介导的对 GPi 的纹状体输入净减少 (DeLong 1990 和 Albin 等人, 1995) 和/或 (2) 缺乏纹状体选择性, 伴随不受控制的 BGS 通道激活扩散, 而不参与选择作用。第一种假设 (对 PD 中纹状体输入 GPi 的基础水平/范围的修改) 与 eRTM 是兼容的, 如下所示 (eRTM 已经考虑了两个通道, 分别有 8 个 GPi 细胞和 1 个 TC 细胞)。第二种假设 (缺乏纹状体选择性) 需要通过在 eRTM 中添加纹状体模块来进一步改进模型。

我们通过模拟 eRTM 中两个通道的动态 ON - OFF 开关, 初步探讨了第一个假设。图 11 显示了这个实验。通过对属于该通道的 8 个 GPi 细胞 (每个通道仅显示一个) 的纹状体电流的动态激活, 每个通道交替地开关 ON/OFF。因此, 属于通道的 TC 细胞对 SMC 输入的中继活动被允许/抑制。图 11 模拟了 eRTM 的正常状态, 并使用了 $I_{Striatum-GPi}$ 的一个广泛的生理范围 ($[0 11]pA/\mu m^2$)。在图 12 中, 我们进行了模拟分析,

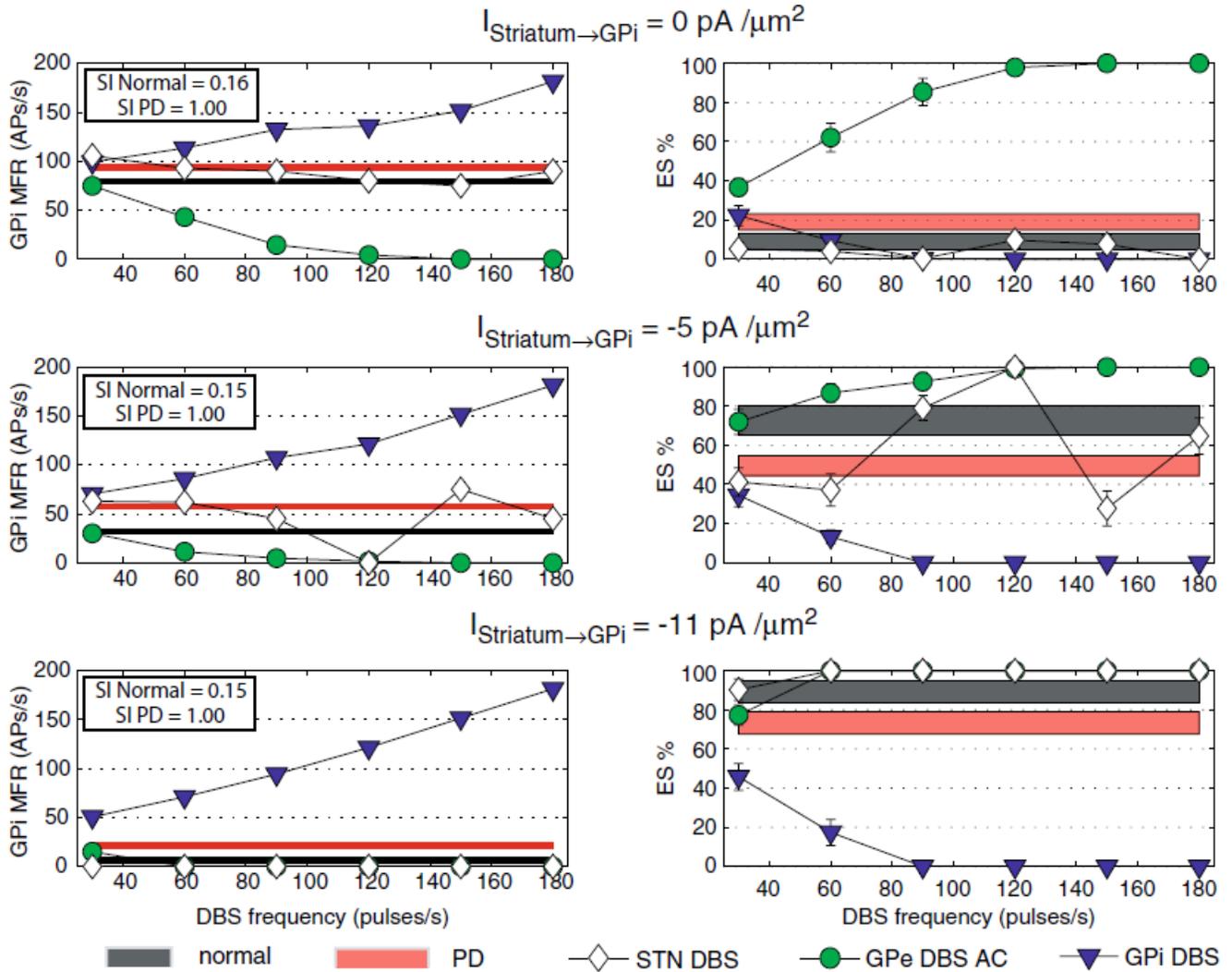


图 10: GPi 的平均发射率 (MFR)、同步指数值 (左图) 和效果评分百分比 (ES%)(右图), 在不同的 eRTM 状态下评估, 不同的 DBS 频率值, 以及不同的 $I_{Striatum-GPi}$ 值 (上图: $0\text{pA}/\mu\text{m}^2$; 中间面板: $5\text{pA}/\mu\text{m}^2$; 下面板: $11\text{pA}/\mu\text{m}^2$)。 $g_{GPe-GPi} = 0.5\text{nS}/\mu\text{m}^2$, $g_{GPi-Thalamus} = 0.16\text{nS}/\mu\text{m}^2$

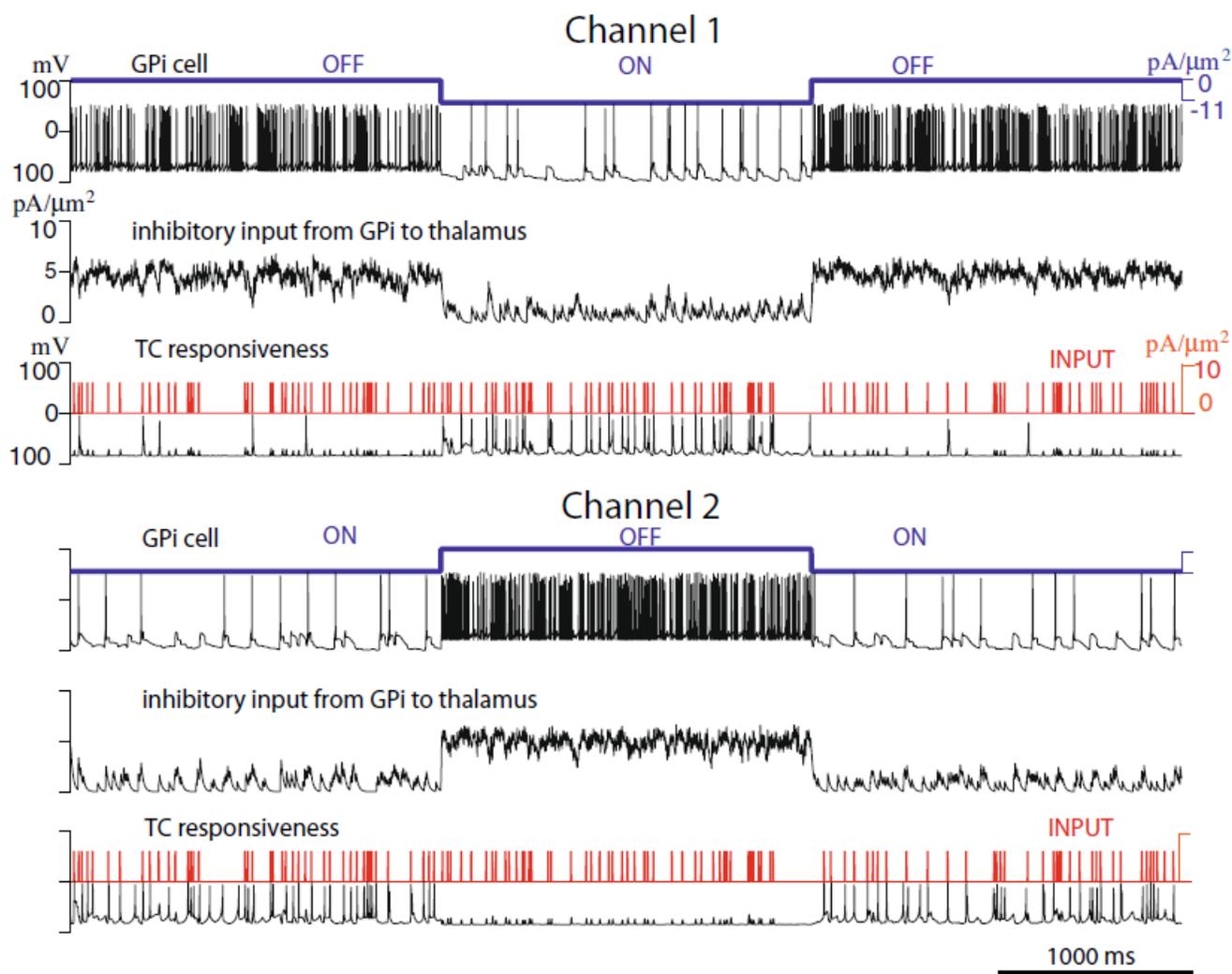


图 11: 膜电位的 GPi 细胞 (黑色) 为了应对动态纹状体控制 (蓝色)(上部面板), 抑制输入从 GPi TC 继电器单元 (中间板), 和一个 TC 细胞的膜电位 (黑色) 响应 SMC 输入 (红色) 在两个不同的渠道 eRTM(下图)。这些结果是在 eRTM 正常状态下获得的, $g_{GPe-GPi} = 0.5nS/\mu m^2$, $g_{GPi-Thalamus} = 0.16nS/\mu m^2$, 纹状体对照的范围为 $[011]pA/\mu m^2$

但在 eRTM 的 PD 状态下, $I_{Striatum-GPi}$ 的范围更窄 ($[0.5]pA/\mu m^2$), 从而模拟了 BGS 间接和直接路径下的 PD。注意, 由于 GPi 细胞的爆发活动, 纹状体对 TC 接力活动的控制被破坏。图 13 显示了相同的实验, 但 STN-DBS 在 120 Hz。即使 $I_{Striatum-GPi}$ 仍在 $[0.5]pA/\mu m^2$ 范围内, 纹状体对 TC 接力活性的控制也完全恢复。

图 11、12 和 13 定性动态实验显示:(a) 的兼容性理论与 eRTM, (b) 的静态结果已经显示在图 7 中 (c) 和 (c) 的短期过渡阶段 GPi -生产者 和 TC 接力活动对动态变化的纹状体 GPi 的输入。

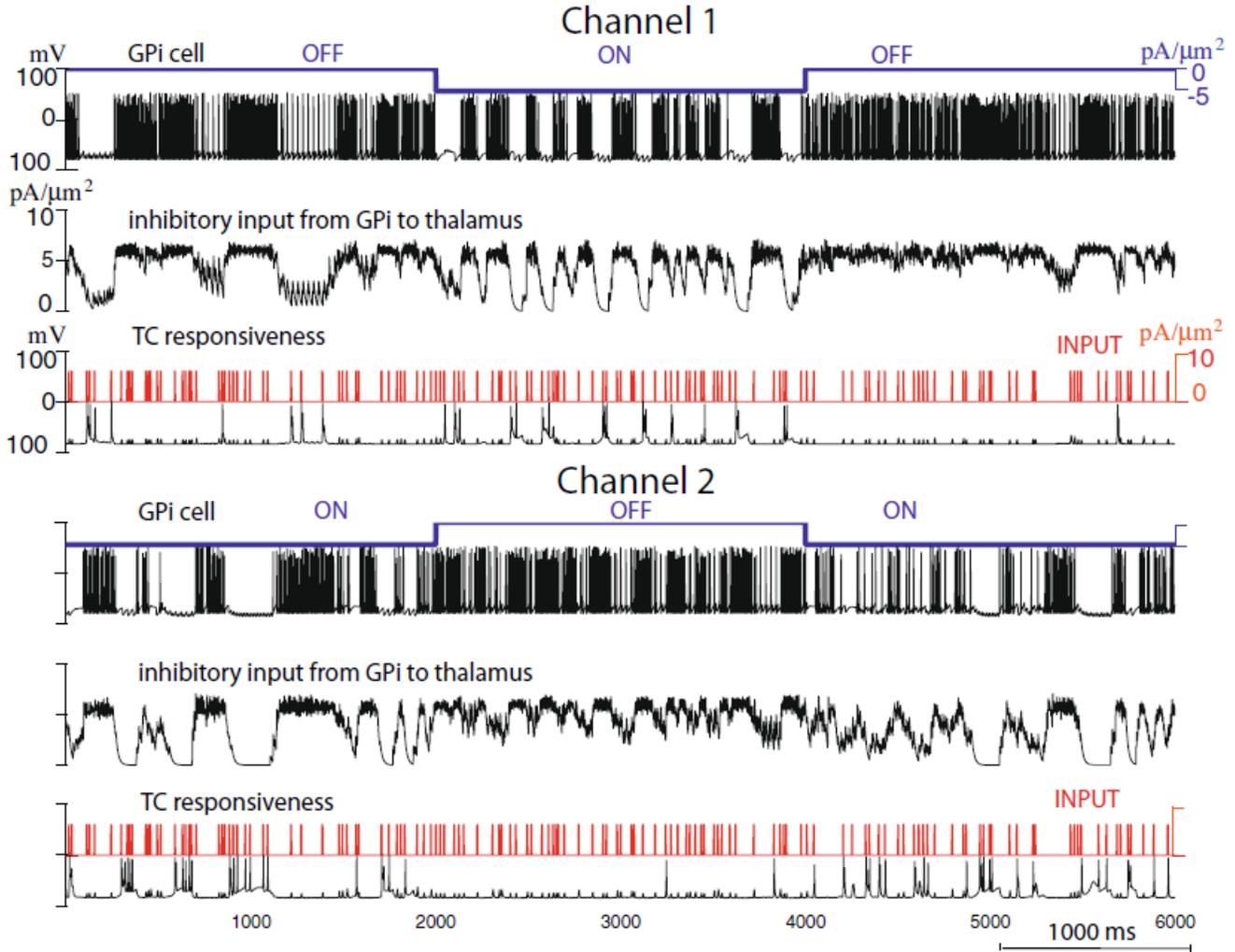


图 12: 膜电位的 GPi 细胞 (黑色) 为了应对动态纹状体控制 (蓝色)(上部面板), 抑制输入从 GPi TC 继电器单元 (中间板), 和一个 TC 细胞的膜电位 (黑色) 响应 SMC 输入 (红色) 在两个不同的渠道 eRTM(下图)。这些结果是在 eRTM 的 PD 状态下获得的, $g_{GPe-GPi} = 0.5nS/\mu m^2$, $g_{GPi-Thalamus} = 0.16nS/\mu m^2$, 纹状体对照的范围为 $[0.5]pA/\mu m^2$

充分了解 DBS 的治疗效果应该考虑到左旋多巴的伴随药物治疗。eRTM 允许建立 L-dopa 消耗的模型, 假设 L-dopa 的作用只是增加 GPi 的基础水平/范围 (关于这个问题的讨论的定性元素将在下一节介绍)。L-dopa 对纹状体选择性的影响需要进一步改进 eRTM 模型。

4.4 DBS 位点: 临床结果与模拟结果

在临床实践中, DBS 治疗 PD 的首选手术目标是 STN (Weaver 等人, 2005; Follett 等人, 2005)。然而, 随机研究的结果 (Burchiel 等人, 1999; Anderson 等人, 2005; Rodriguez-Oroz 等人, 2005; Weaver 等人, 2005; Follett 等人, 2005) 最近表明 STN 和 GPi 都是有效的 DBS 靶点, 这引起了人们对 GPi 作为 PD DBS 靶点的新兴趣 (Okun and Foote 2005), 并引发了其他随机研究 (Follett 等人, 2005; Weaver 等人, 2005)。

如前所述, 我们的模拟方法: (a) 概述了三种不同的网络效应, 可以与 STN, GPe, GPi-DBS 和 (b) 定性允许的造型作为机制 (在正常和 PD eRTM 状态), 左旋多巴的假设他们的消费行为通过修改基础水平/ GPi 的纹状体电流范围。因此, 在 eRTM 中, 我们可以将 (a) PD 的运动性和运动性方面与丘脑反应性差 (由于 PD 状态加上到 GPi 的纹状体电流范围减少) 联系起来; (b) PD 运动障碍事件到给定通道 OFF 状态下的非零丘脑激活和 GPi 活性间接通路诱导的相位噪声; (c) 消耗左旋多巴对纹状体电流到 GPi 范围的静态增加有好处; (d) 与左旋多巴消耗有关的运动障碍事件与 GPi 的基础水平/范围纹状体电流的动态、不受控制的改变有关 (导致丘脑不受控制的激活)。

我们将在这里阅读使用 eRTM 从模拟结果的临床文献提供一些元素作为 STN 的独特, GPe, GPi 目标或作为常见的一部分专家临床判断决定手术目标为一个特定的 PD 患者的首选。

我们在 GPi-DBS 中观察到的高频率 GPi-DBS 对 TC 接力活动的功能性抑制可能是熟练外科医生在 GPi-DBS 中观察到的运动障碍的更大控制的原因。在帕金森病晚期, 由于左旋多巴的消耗而引起的纹状体多巴胺 (以及由此引起的纹状体向 GPi 的输入) 的广泛而迅速的波动是否被这种功能抑制所中和? 我们的研究表明, GPi 对于大多数帕金森病多动体征受损的患者是一个理想的靶点。

eRTM 并没有阐明为什么 GPi-DBS 完全抑制 TC 接力活动会给 PD 患者带来临床益处。然而, 大脑皮层 BGS 丘脑皮层回路并不是中枢神经系统中专门用于运动控制的独特解剖和功能回路。其他回路, 主要是小脑丘脑皮层, 参与运动控制和共同控制丘脑活动。Lewis 等人 (2007 年) 最近在一项对帕金森病临床不一致双胞胎的功能磁共振成像研究中显示, 尽管有一定程度的功能分离, 但这两个回路在功能上是相关的, 特别是受帕金森病和左旋多巴消耗的影响。我们可以推测, 一个有规律的, 紧直性的 GPi 输出 (由 GPi-DBS 强迫) 比一个不规则的, 突发的输出更少地干扰其他控制丘脑活动的电路, 从而导致临床效益。然而, 这一假设仍有待于在一个更完整的电机控制模型中进行检验, 该模型应包括上述其他电路。

一些 STN-DBS 和 GPi-DBS 的比较研究表明, 接受 GPi-DBS 的患者仍比接受 STN-DBS 的患者接受更大的每日 L-dopa 剂量 (Anderson 等人, 2005; Ostergaard and Sunde 2006)。我们观察到, 由于高频 STN-DBS, 纹状体控制 TC 中继活动的功能恢复可能是 STN-DBS 患者左旋多巴需求减少的原因。

与 GPi-DBS 相比, STN-能更好地改善运动迟缓 (Ostergaard 和 Sunde 2006)。基于我们的研究结果, 我们假设 STN 刺激可以加速运动的执行, 对于大多数因 PD 运动减退症状而受损的患者, STN 可能是一个理想的靶点。

最后, 研究发现, 与 GPi-DBS 相比, GPe-DBS 可改善运动迟缓和运动不畅, 而且 GPe-DBS 比 GPi-DBS 诱发更多运动障碍事件 (Vitek 等人, 2004)。这个观察结果与由于 GPe-DBS 而始终处于激活状态的丘脑一致。图 14 是上面讨论的要点的简介。

4.5 eRTM 模型的局限性

为了建立更可控、更大的 BGS 网络模型, 我们认为 RTM 和 eRTM 的未来改进应该考虑更简单的单细胞模型, 最终从目前在 eRTM 中使用的那些模型中衍生出来。其他限制将在下面讨论。

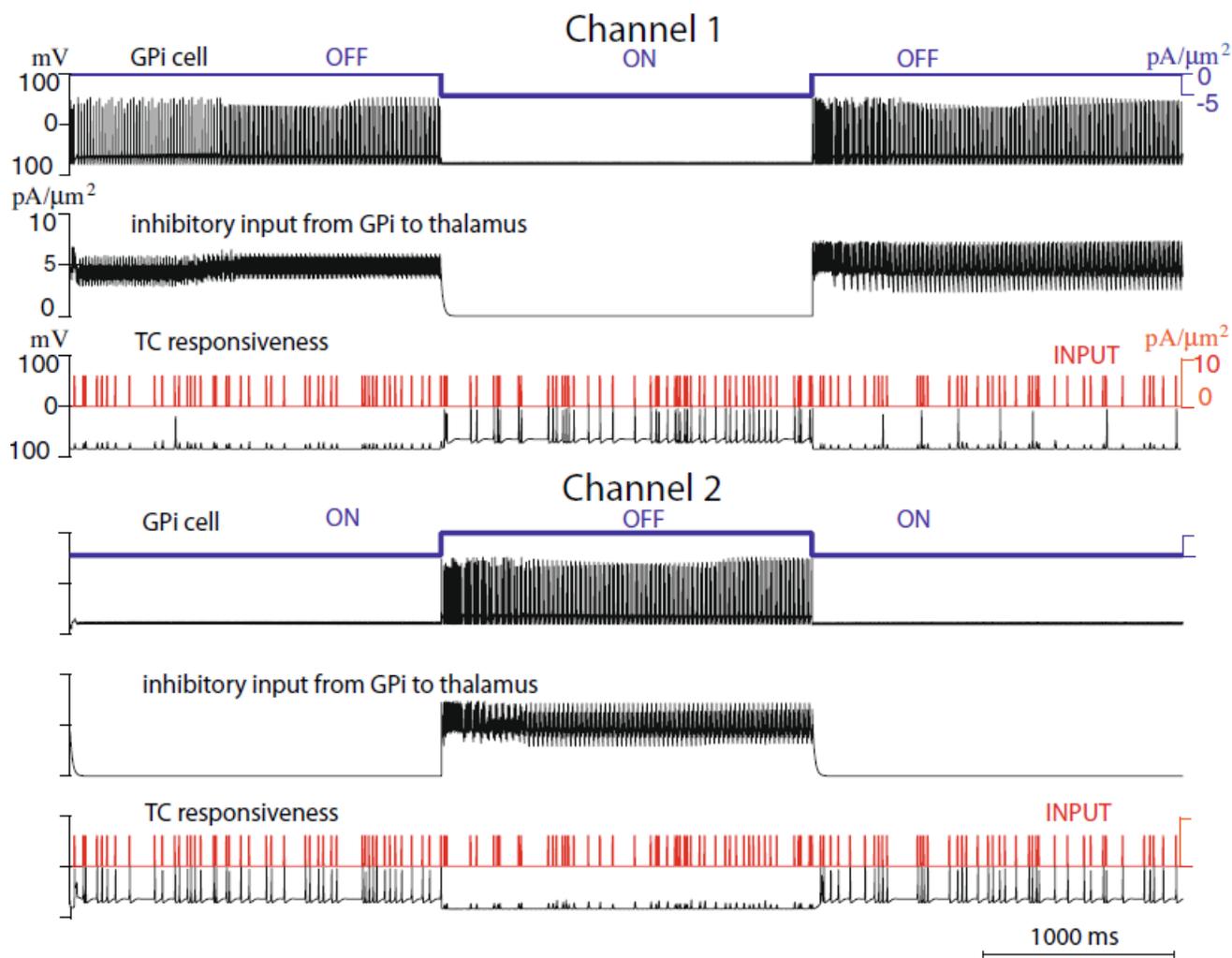


图 13: 膜电位的 GPI 细胞 (黑色) 为了应对动态纹状体控制 (蓝色)(上部面板), 抑制输入从 GPI TC 继电器单元 (中间板), 和一个 TC 细胞的膜电位 (黑色) 响应 SMC 输入 (红色) 在两个不同的渠道 eRTM(下图)。这些结果是在 eRTM 的 STN-DBS 状态下获得的, DBS 频率为 120 Hz, $g_{GPe-GPi} = 0.5nS/\mu m^2$, $g_{GPe-Thalamus} = 0.16nS/\mu m^2$, 纹状体对照的范围为 $[0]5pA/\mu m^2$

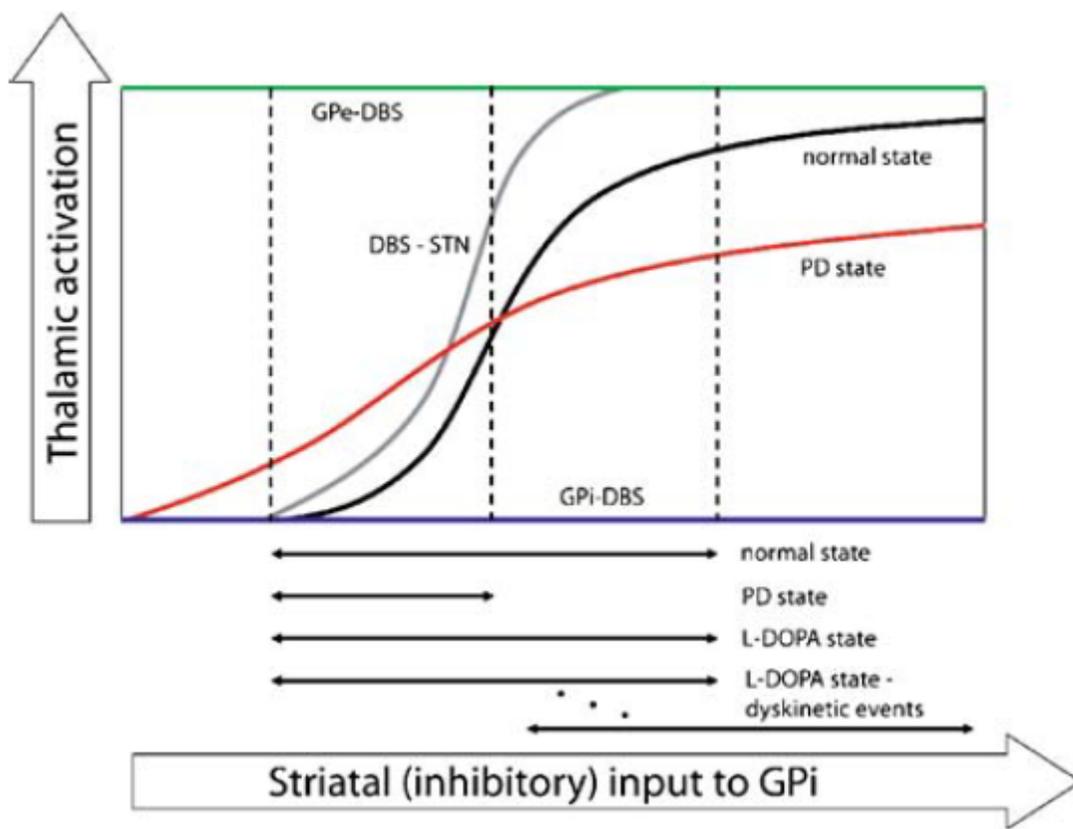


图 14: eRTM 中单个通道可能的输入输出关系的示意图表示。定量 (源自模拟) 和定性 (源自讨论) 特性都已被报告。图中描述了我们关于 GPi 纹状体输入基础水平/范围的静态 (模拟 PD 和 L-dopa 消耗) 和动态 (模拟 L-dopa 引起的运动障碍) 修改的假设

(a) eRTM 包含一种单室细胞表示。因此, 已经提出了一系列广泛的现象 (见 Benabid 等人 2002; Lozano 等人, 2002; 和 McIntyre 等人, 2004) 来解释无法用 eRTM 进一步研究的细胞外刺激的局部效应。这些现象包括: (1) 不同电极到神经元距离的差异效应, (2) 对体细胞、树突和轴突的差异效应, (3) 突触激活/抑制效应, (4) 神经递质耗竭, (5) AP 的反向传播。(a) Rubin 和 Terman 假设 DBS 的主要局部效应是 DBS 脉冲增强靶核的放电, 并通过在靶核细胞中注入电流来模拟 DBS 脉冲。我们保持了这种简化, 即使我们发现, 在大多数 DBS 构型中 (随着极性和刺激类型的不同而变化), DBS 脉冲可能抑制躯体和树突状树, 同时刺激传出轴突 (参见 McIntyre 等人, 2004)。由于 DBS 的主要网络效应是由 eRTM 的传出轴突介导的, 我们认为 Rubin 和 Terman 提出的关于 DBS 局部效应的理论是可以接受的。然而, McIntyre 等人 (2004) 的研究结果极大地限制了对 eRTM 框架中 DBS 脉冲持续时间和振幅变化的敏感性分析, 因为在细胞外和细胞内刺激方案中, 这些参数之间没有直接关系 (McIntyre 等人, 2004)。这一考虑解释了为什么我们没有重复 Rubin 和 Terman 的原始论文以及 Feng 等人 (2007) 最近关于 RTM 的工作中对这些 DBS 参数进行的灵敏度分析。

(b) RTM 不考虑 BGS 生理病理功能中任何可能的信息功能编码。通过在 eRTM 中加入一些行为选择理论的特征 (直接路径), 这项工作已经取得了改进。行为选择机制仅在直接途径中建模, 而它也可能涉及间接和超直接途径 (如 Humphries 等人, 2006 和 Leblois 等人, 2006 所建模的)。直接途径是第一个被确定为行为选择机制的候选神经基质, 因为它在其涉及的核之间显示出清晰的漏斗状通道分离。未来还需要改进, 以便包括以下功能表征: (1) 间接途径 (存在于 eRTM, 但仅用于解释从生理状态到 PD 状态的转变), (2) 超直接途径, 以及 (3) 纹状体选择性。

(c) 本文显示的结果只适用于 eRTM 中连通性方案的单个实现, 如 (Rubin 和 Terman 2004)。而我们怀疑 (基于提供的分析和结果特曼 et al. 2002 年) 中获得的结果的定性性质的生理和 PD 州 eRTM 健壮的变化其底层网络 (特别是在相互连接的 STN 和 GPe 的数量), 然而, 我们应该通过进一步的分析来证实这一假设。

5 结论

我们建立了 BGS 的计算模型, 即 eRTM, 通过对直接路径的建模和对两个连接参数的一些调整, 整合了行动选择理论。然后, 我们使用 eRTM 比较 STN-、GPe- 和 GPi-DBS 对 PD 的不同网络效应。我们的研究表明 (a) STN-DBS, (b) GPe-DBS 和 (c) GPi-DBS 可能有三种完全不同的网络效应: (a) 功能恢复, (b) 功能过度激活, 和 (c) TC 中继活性的功能抑制。

我们的结果与 STN-和 GPi-DBS 的实验证据一致, 与 STN-、GPe-和 GPi-DBS 的少数临床对比证据一致。我们进一步表明, 即使是一个简单的改进 (直接通路的造型) 的 RTM 对行为选择理论框架显著增加的力量模型 (a) 的能力来解释临床和实验证据和 (b) 可能进一步可用性作为一个独特的框架来解释除了 DBS 的网络效应外, 还包括 DBS 与左旋多巴的混合网络效应。

6 ACKNOWLEDGMENTS[致谢]

The authors would like to thank Jonathan E. Rubin from the University of Pittsburgh and David Terman from the Ohio State University for their help in implementing their model, Mauro Ursino and Stefano Severi from the University of Bologna for helpful discussions on network and single-cell models, and two anonymous reviewers for their precious hints and suggestions.

7 References[参考文献]

- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1995). The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 18, 63-64.
- 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, 1150-1160.
- Anderson, V. C., Burchiel, K. J., Hogarth, P., Favre, J., & Hammerstad, J. P. (2005). Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 62, 554-560.
- Bar-Gad, I., Morris, G., & Bergman, H. (2003). Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Progress in Neurobiology*, 71, 439-473.
- Beiser, D. G., Hua, S. E., & Houk, J. C. (1997). Network models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 185-190.
- Benabid, A. L., Benazzous, A., & Pollak, P. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 17, S73-S74.
- Bergman, H., & Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement Disorders*, 17, S28-S40.
- Berns, G. S., & Sejnowski, T. J. (1998). A computational model of how the basal ganglia produce sequences. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 108-121.
- Brown, J. W., Bullock, D., & Grossberg, S. (2004). How laminar frontal cortex and basal ganglia circuits interact to control planned and reactive saccades. *Neural Networks*, 17, 471-510.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 21, 1033-1038.
- Burchiel, K. J., Anderson, V. C., Favre, J., & Hammerstad, J. P. (1999). Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: Results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery*, 45, 1375-1382.
- Defebvre, L. J. P., Krystkowiak, P., Blatt, J. L., Duhamel, A., Bourriez, J. L., Perina, M., et al. (2002). Influence of pallidal stimulation and levodopa on gait and preparatory postural adjustments in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17, 76-83.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement-disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13, 281-285.
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64, 20-24.
- Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 17, S63-S68.
- Faist, M., Xie, J., Kurz, D., Berger, W., Maurer, C., Pollak, P., & Lucking, C. H. (2001). Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 1590-1600.
- Feng, X. J., Shea-Brown, E., Greenwald, B., Kosut, R., & Rabitz, H. (2007). Optimal deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A computational study. *Journal of Computational Neuroscience*, 23,

265 282.

Ferrarin, M., Rizzone, M., Lopiano, L., Recalcati, M., & Pedotti, A. (2004). Effects of subthalamic nucleus stimulation and L-dopa in trunk kinematics of patients with Parkinson s disease. *Gait & Posture*, 19, 164 171.

Follett, K., Weaver, F., Stern, M., Marks, W., Hogarth, P., Holloway, K., Bronstein, J., Duda, J., Horn, S., & Lai, E. (2005). Multisite randomized trial of deep brain stimulation. *Archives of Neurology*, 62, 1643 1644.

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. *Journal of Neuroscience*, 23, 1916 1923.

Humphries, M. D., Stewart, R. D., & Gurney, K. N. (2006). A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 26, 12921 12942.

Kita, H., Tachibana, Y., Nambu, A., & Chiken, S. (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of Neuroscience*, 25, 8611 8619.

Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Benazzouz, A., Deuschl, G., & Benabid, A. L. (1999). From off-period dystonia to peak-dose chorea The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain*, 122, 1133 1146.

Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., & Hansel, D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 26, 3567.

Lewis, M. M., Slagle, C. G., Smith, A. B., Truong, Y., Bai, P., McKeown, M. J., et. al., (2007). Task specific influences of Parkinson s disease on the striato-thalamo-cortical and cerebellothalamo- cortical motor circuitries. *Neuroscience*, 147, 224 235.

Lozano, A. M., Dostrovsky, J., Chen, R., & Ashby, P. (2002). Deep brain stimulation for Parkinson s disease: Disrupting the disruption. *Lancet Neurology*, 1, 225 231.

Maurer, C., Mergner, T., Xie, J., Faist, M., Pollak, P., & Lucking, C. H. (2003). Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson s disease. *Brain*, 126, 1146 1163.

McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L., & Thakor, N. V. (2004). Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *Journal of Neurophysiology*, 91, 1457 1469.

Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50, 381 425.

Montgomery Jr, E. B., & Baker, K. B. (2000). Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurological Research*, 22, 259 266. Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*, 143, 461 466.

Ogura, M., & Kita, H. (2000). Dynorphin exerts both postsynaptic and presynaptic effects in the globus pallidus of the rat. *Journal of Neurophysiology*, 83, 3366 3376.

Okun, M. S., & Foote, K. D. (2005). Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Archives of Neurology*, 62, 533 536.

Ostergaard, K., & Sunde, N. A. (2006). Evolution of Parkinson s disease during 4 years of bilateral deep

brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement Disorders*, 21, 624-631.

Pascual, A., Modolo, J., & Beuter, A. (2006). Is a computational model useful to understand the effect of deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Journal of Integrative Neuroscience*, 5, 541-559.

Perlmutter, J. S., & Mink, J. W. (2006). Deep brain stimulation. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 229-257.

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

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. *Journal of Neuroscience*, 20, 8559-8571.

Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: A vertebrate solution to the selection problem. *Neuroscience*, 89, 1009-1023.

Rizzone, M., Ferrarin, M., Pedotti, A., Bergamasco, B., Bosticco, E., Lanotte, M., et al., (2002). High-frequency electrical stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Kinetic and kinematic gait analysis. *Neurological Sciences*, 23, S103-S104.

Rocchi, L., Chiari, L., Cappello, A., Gross, A., & Horak, F. B. (2004). Comparison between subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for postural performance in Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 19, 172-183.

Rocchi, L., Chiari, L., & Horak, F. B. (2002). Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73, 267-274.

Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J. L., Pollak, P., Rejholec, S., et al., (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 128, 2240-2249.

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, 211-235.

Stanford, I. M., & Cooper, A. J. (1999). Presynaptic μ and δ opioid receptor modulation of GABA_A IPSCs in the rat globus pallidus in vitro. *Journal of Neuroscience*, 19, 4796-4803.

Stefani, A., Fedele, E., Galati, S., Pepicelli, O., Frasca, S., Pierantozzi, M., et al., (2005). Subthalamic stimulation activates internal pallidus: Evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Annals of Neurology*, 57, 448-452.

Stefani, A., Fedele, E., Galati, S., Raiteri, M., Pepicelli, O., Brusa, L., Pierantozzi, M., Peppe, A., Pisani, A., & Gattoni, G. (2006). Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: Biochemical evidence. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 70, 401-408.

Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C., & Wilson, C. J. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 22, 2963-2976.

Vitek, J. L. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation: Excitation or inhibition. *Movement Disorders*, 17, S69-S72.

Vitek, J. L., Hashimoto, T., Peoples, J., DeLong, M. R., & Bakay, R. A. E. (2004). Acute stimulation

in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. *Movement Disorders*, 19, 907-915.

Weaver, F., Follett, K., Hur, K., Ippolito, D., & Stern, M. (2005). Deep brain stimulation in Parkinson disease: A metaanalysis of patient outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 103, 956-967.

Yokoyama, T., Sugiyama, K., Nishizawa, S., Yokota, N., Ohta, S., & Uemura, K. (1999). Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson s disease. *Neurosurgery*, 45, 41-47.