

# 丘脑底核的高频刺激消除了计算模型中的病理性丘脑节律性

## High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model

JONATHAN E. RUBIN<sup>1</sup> and DAVID TERMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Department of Mathematics and Center for the Neural Basis of Cognition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260, USA*

<sup>2</sup> *Department of Mathematics, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA*

**摘要：**丘脑底核（STN）或苍白球内部段（GPi）的深部脑刺激（DBS）最近被认为是减轻与帕金森病相关的运动症状的重要干预形式，但其有效性的机制仍然存在未知。使用计算模型，本文考虑了 DBS 通过用强直、高频放电代替病理性节律性基底神经节输出工作的假设。在我们对帕金森病的模拟中，从 GPi 到丘脑的节律性抑制损害了丘脑皮层中继（TC）细胞对去极化输入（例如感觉运动信号）的反应能力。对 STN 的高频刺激使 GPi 放电规律化，尽管 GPi 对丘脑的抑制频率和幅度增加了，但这恢复了 TC 的反应性。我们在简化模型中进行了正常、帕金森和 DBS 状态下 TC 中继能力机制的数学相平面分析。该分析突出了我们在这些不同条件下在 TC 细胞中观察到的低阈值钙 T 电流去失活的差异。还讨论了涉及皮质中丘脑信号收敛的替代方案，并陈述了与这些结果相关的预测，包括在帕金森病状态下某些 TC 细胞中发生节律性簇发放以及 DBS 对其的迅速抑制。这些结果证明了 DBS 如何通过提高目标细胞的发放率而不是关闭神经细胞来工作。

**关键词：**深部脑刺激、基底神经节、帕金森病

# 1、介绍

丘脑底核（STN）或苍白球内部段（GPi）的深部脑刺激（DBS）最近在治疗帕金森病（PD）和其他神经系统疾病（最近的评论和结果参见 Olanow, 2000; Benabid, 2001b, c; Gross, 2001; 帕金森病研究组的深部脑刺激, 2001; Pollak, 2002）。然而, DBS 背后的基本机制仍然是个谜。尚不知道 DBS 是否会增强或抑制给定结构内的神经元活动, DBS 作用于这些区域内的哪些神经元, 或者神经元的几何形状和方向如何调节 DBS 产生的电场影响。这些问题对任何寻求确定 DBS 如何改善运动症状的人来说都是一项艰巨的挑战。

之所以认为 DBS 的主要作用是抑制神经元活动, 有几个原因。一种观点是, 由于 DBS 的临床效果与消融手术的临床效果相似, 因此这些治疗的潜在机制必须相似 (Benazzouz, 2000; Olanow, 2000, 2001; Benabid, 2001c)。实验研究表明, 在 PD 中, 基底神经节的输出核, 例如 GPi, 变得过度活跃 (Filion 和 Tremblay, 1991; Wichmann, 1999), 从而增加了发送到丘脑的抑制水平。这反过来可能会抑制丘脑将感觉运动信号传递到皮层。消融手术显然消除了这种过度活动; 实际上, 这就是通常对其工作原理给出的解释。以此类推, 人们可能会期望 STN 或 GPi 的 DBS 以某种方式具有抑制作用, 从而降低了 GPi 增加的活性。这种抑制作用可能通过多种机制产生 (Obeso, 2000; Benabid, 2001c, d; Beurrier, 2001; Levy, 2001; Wu, 2001)。

然而, 最近的各种实验对这一观点提出了质疑, 通过证明高频刺激 (HFS) 导致刺激区域的活动增强 (Garcia, 2003) 或下游效应与增强的突触输出一致来自受刺激区域 (Paul, 2000; Windels, 2000; Anderson, 2003; Hashimoto, 2003)。这导致了一个理论上的难题, 因为如果 DBS 的作用是增强神经元活动, 那么如何解释 DBS 的有益效果完全不清楚。如上所述, PD 与 GPi 的增加有关。如果 DBS 增强活动, 那么 DBS 将进一步增加 GPi 神经元的放电。假设 DBS 可以通过进一步增加 GPi 放电来改善由 GPi 放电增加引起的运动症状, 这似乎是矛盾的。本文的目的是通过一个计算模型来证明为什么这实际上并不矛盾, 而是所涉及细胞特性的自然结果。

重要的是要注意上述论点是根据神经元的发放率来表述的。几位作者指出, 神经元活动的模式 (而不仅仅是发放率) 可能很重要 (Bergman, 1994; Nini, 1995; Magnin, 2000; Montgomery, 2000; Obeso, 2000; Raz, 2000; Brown, 2001; Terman, 2001、2002)。特别是, 许多实验研究表明, STN 和 GPi 中的神经元在帕金森病状态期间显示出更高水平的同步和发放活动 (Bergman, 1994; Nini, 1995; Magnin, 2000; Raz, 2000; Brown, 2001)。我们使用计算模型表明, 虽然 GPi 的同步和模式化输出 (对应于帕金森病状态) 可能会破坏丘脑传递去极化 (例如, 感觉运动) 输入、GPi 的高频、强直输出 (对应于 DBS) 可能会恢复丘脑中继能力。

我们考虑基底神经节的三种状态。在“正常”状态下，GPi 的输出是不规则且不相关的。这对丘脑细胞的影响很小；特别是，丘脑能够准确地传输去极化信号。在“帕金森”状态下，GPi 神经元以 3-8Hz 的震颤频率发放动作电位。发放在 GPi 神经元亚群之间同步。由此产生的对丘脑细胞的影响是显著的，丘脑不再能够忠实地传递去极化信号。最后，我们模拟 STN 神经元的 DBS。我们假设 DBS 为 STN 神经元提供高频、兴奋性输入。我们发现这种输入导致 STN 神经元活动增加，进而发放 GPi 细胞，诱导它们以高频强调发放。我们的主要结果是，这可以恢复丘脑忠实地传递其感觉运动输入的能力。

## 2、材料和方法

### 2.1 网络模型

网络模型由四个神经元结构组成；分别为丘脑、STN、GPe 和 GPi。网络架构如图 1 所示。丘脑接收来自 GPi 和兴奋性输入的突触抑制，我们认为这与感觉运动活动有关。GPi 和 GPe 都接收来自 STN 的兴奋性输入，GPe 接收对应于来自纹状体的输入的施加电流。此外，GPe 神经元之间存在苍白球间抑制，GPi 受到来自 GPe 的抑制。最后，STN 也受到来自 GPe 的抑制，并且在一些模拟中，它也由与高频刺激（即 DBS）相对应的周期性施加电流驱动。连接性和细胞数量的精确细节在附录中进行了描述。

### 2.2 每种细胞类型的模型

在这里，我们描述了每种细胞类型的计算模型。这些都是以前建模研究中使用的基于单室电导的生物物理模型。模型中非线性函数的精确形式和参数值在附录中给出。

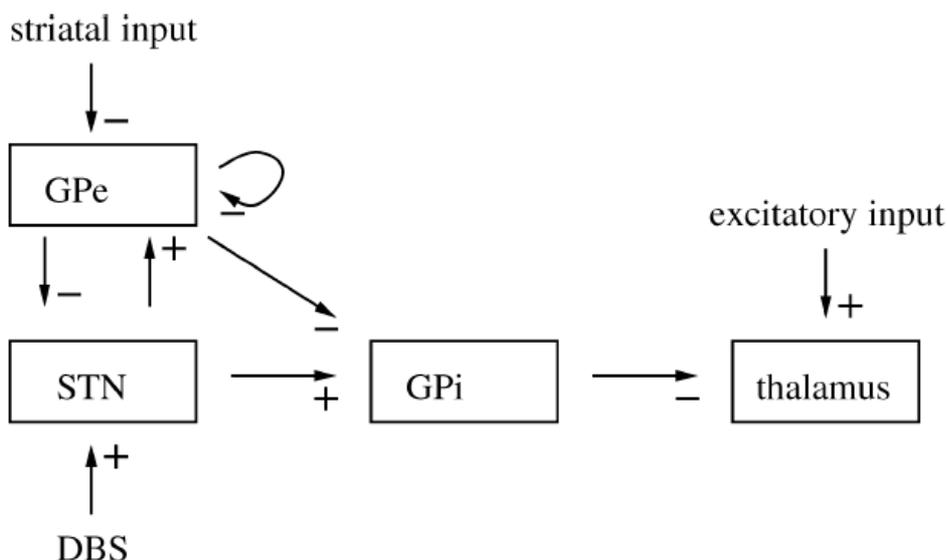


图 1.模型网络中包含的结构。带有-符号的箭头表示抑制性突触连接和输入，而带有+符号的箭头表示兴奋性突触连接和输入。DBS 表示深部脑刺激，在我们的一些模拟中应用于 STN。

我们将分别用下标或上标 Th、Sn、Ge 和 Gi 表示与丘脑、STN、GPe 和 GPi 内的细胞相对应的变量和函数。从结构  $\alpha$  到结构  $\beta$  的突触电流表示为  $I_{\alpha \rightarrow \beta}$ 。这些电流的详细信息在附录中进行了描述。

**丘脑神经元。** 丘脑细胞被建模为：

$$\begin{aligned} C_m v'_{Th} &= -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Gi \rightarrow Th} + I_{SM} \\ h'_{Th} &= (h_{\infty}(v_{Th}) - h_{Th}) / \tau_h(v_{Th}) \\ r'_{Th} &= (r_{\infty}(v_{Th}) - r_{Th}) / \tau_r(v_{Th}). \end{aligned} \quad (1)$$

这里， $I_L = g_L[v_{Th} - E_L]$ ， $I_{Na} = g_{Na}m_{\infty}^3(v_{Th})h_{Th}[v_{Th} - E_{Na}]$  和  $I_K = g_K[0.75(1-h_{Th})]^4[v_{Th} - E_{Na}]$  分别是泄漏、钠和钾尖峰电流，方括号表示乘法。请注意，我们在钾电流的表达式中使用了标准减少，这将模型的维度减少了一个变量（Rinzel, 1985）。在所有细胞模型中，我们假设膜电容  $C_m$  是 1。当前  $I_T = g_T p_{\infty}^2(v_{Th})r_{Th}[v_{Th} - E_T]$  是低阈值钙电流。该模型是 Sohal (2002) 的模型的简化。请注意，这些模型的 TC 单元在没有输入的情况下处于静止状态。

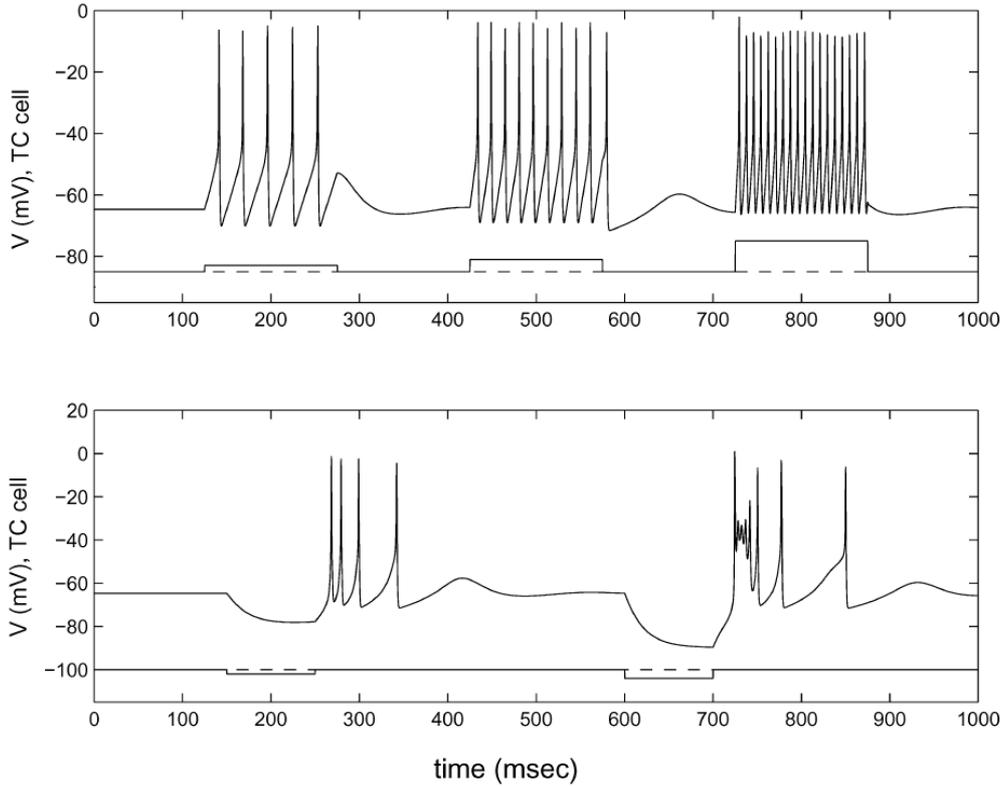


图 2. TC 对去极化（顶部）和超极化（底部）输入脉冲的响应。请注意，这里的 TC 单元在没有输入的情况下处于静止状态。除了 TC 电压轨迹之外，还显示了输入，为了可见性而进行了移位。输入  $I_{Gi \rightarrow Th}$ （以  $\text{pA}/\mu\text{m}^2$  为单位）为 2、5、10（顶部）和 -0.5、-1（底部）。

$I_{SM}$  代表对丘脑的感觉运动输入，并被建模为以下形式的周期性阶跃函数

$$\begin{aligned} I_{SM} &= i_{SM} H(\sin(2\pi t / \rho_{SM})) \\ &\times [1 - H(\sin(2\pi(t + \delta_{SM}) / \rho_{SM}))]. \end{aligned} \quad (2)$$

这里,  $H$  是 Heaviside 阶跃函数, 使得  $H(x)=0$  如果  $x<0$  且  $H(x)=1$  如果  $x>0$ 。注意  $\rho_{SM}$  是  $I_{SM}$  的周期,  $i_{SM}$  是幅度,  $\delta_{SM}$  是持续时间的积极投入。在一些模拟中, 我们将噪声引入  $I_{SM}$ , 以消除其周期性。

图 2 展示了丘脑神经元的放电特性。在图中,  $I_{Gi\rightarrow Th}=0$  和  $I_{SM}=\text{常数}$ , 除了几次电流注入。从图 2 可以看出, 丘脑细胞不是自发活跃的。此外, 如顶部面板所示, 它们以连续尖峰响应去极化输入。更大的施加电流引起更快的响应。图 2 下图表明, 丘脑细胞在从持续的超极化电流中释放后会发出强烈的反弹发放 (Zhan, 1999)。更大的超极化电流导致更强的反弹。在接下来的内容中, 超极化电流将对应于来自 GPi 的输入, 而反弹脉冲对应于震颤样振荡, 这可能会破坏通过丘脑的感觉运动输入的流动。

对于图 3, 我们假设  $I_{Gi\rightarrow Th}$  是常数并且  $I_{SM}$  是由方程 (2) 给出的周期函数。在图 3A 中, 我们取  $I_{Gi\rightarrow Th}=0$ , 在图 3B 中, 我们取  $I_{Gi\rightarrow Th}=-1$ , 对应于来自 GPi 的超极化输入。我们注意到, 如果  $I_{Gi\rightarrow Th}=0$ , 那么丘脑细胞在输入强度和频率的广泛范围内忠实地遵循周期性输入  $I_{SM}$ 。这种感觉运动输入将被传递到皮层。

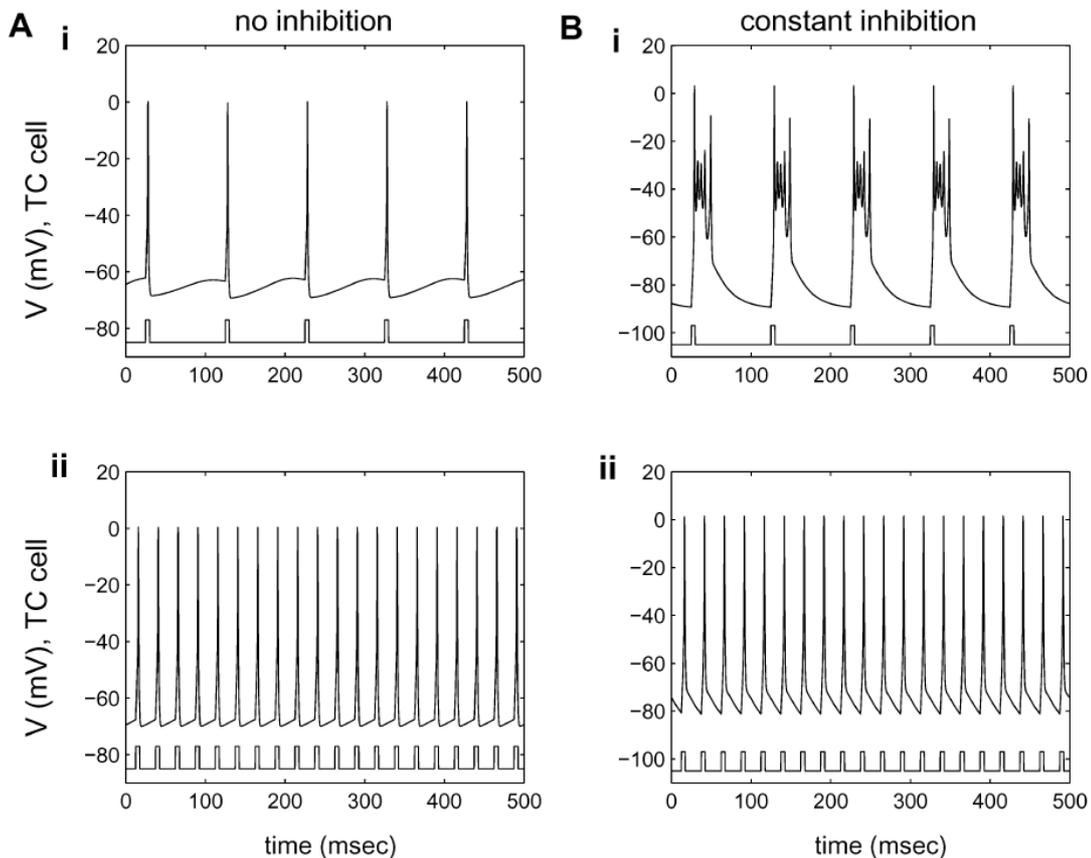


图 3. TC 对去极化输入周期性刺激的反应。A: 在没有抑制输入的情况下的反应。B: 对恒定抑制电流的反应, 这可能导致簇发放。这里,  $I_{Gi\rightarrow Th}=-1$ 。单个型号的 TC 单元可以在很宽的输入频率范围内忠实响应; 显示了 10Hz (Ai 和 Bi) 和 40Hz (Aii 和 Bii) 输入。

如果  $I_{Gi \rightarrow Th} = -1$ ，则丘脑响应取决于  $I_{SM}$  的频率。如果  $I_{SM}$  速度慢，丘脑细胞会以发放性活动作出反应，如果  $I_{SM}$  足够快，则以单一动作电位作出反应。这在图 3B 中示出；在顶部（图 3Bi）和底部（图 3Bii）图中， $I_{SM}$  的频率分别为 10Hz 和 40Hz。我们注意到丘脑细胞的突发反应并不代表感觉运动输入到皮层的忠实中继。

为了理解为什么丘脑响应取决于  $I_{SM}$  输入的频率，我们注意到超极化输入  $I_{Gi \rightarrow Th}$  倾向于使丘脑  $I_T$  电流失活。如果  $I_{SM}$  足够慢，那么  $I_T$  有足够的时间充分灭活，以便丘脑细胞以发放性活动作出反应。如果  $I_{SM}$  太快，那么  $I_T$  就没有足够的时间来充分灭活，丘脑细胞仅以一个短暂的动作电位作出反应。

**STN 神经元。** STN 神经元的电压方程的形式为：

$$C_m v'_{Sn} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{Ge \rightarrow Sn} + I_{DBS}. \quad (3)$$

该模型是在 Terman (2002) 中引入的。我们进行了一些参数调整，使 STN 细胞显示出更类似于体内观察到的放电模式。附录中给出了模型中许多参数和非线性函数的详细描述。请注意， $I_{DBS}$  表示由于应用的高频刺激而产生的输入。这将在结果中进一步讨论。

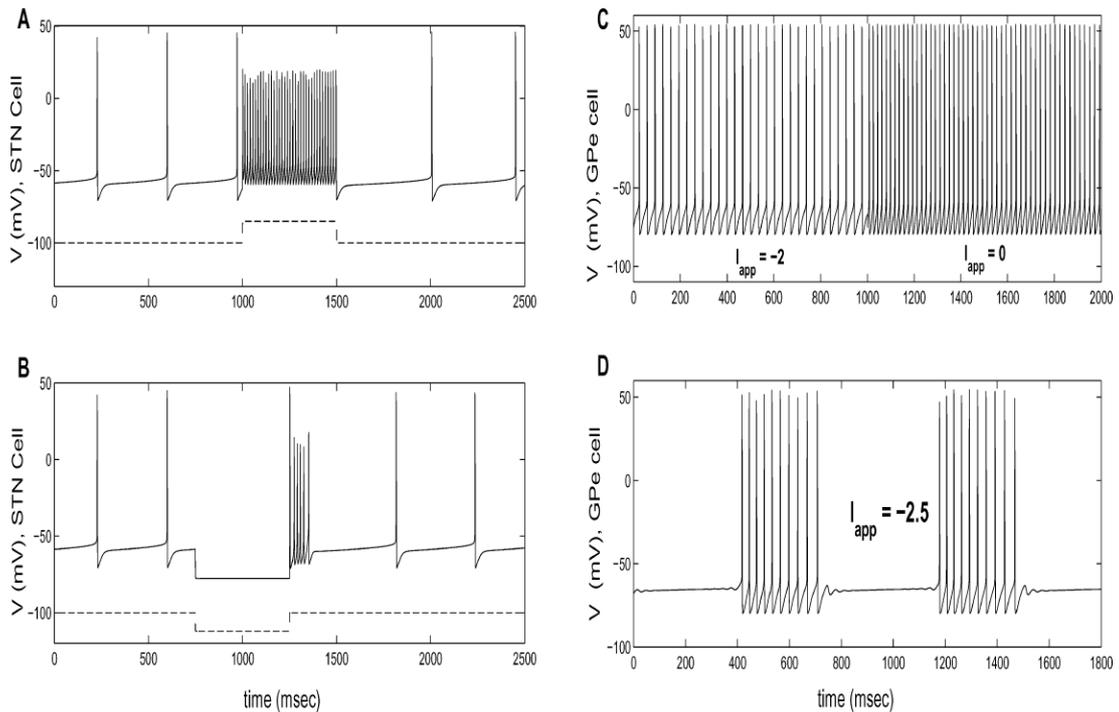


图 4. 不同施加电流水平下 STN 和 GPe 神经元的电压轨迹。A 和 B: STN 神经元以大约 3Hz 的固有频率激发，并在更高的输入下显示出高频持续激发（如升高的虚线所示）。此处， $I_{app} = 50$ 。请注意，在关闭升高的输入后，在后续触发之前存在较长的延迟。在 B 中，观察 STN 细胞在从超极化电流释放后反弹发放 ( $I_{app} = -30$ )。C 和 D: GPe 神经元在正输入下发出快速的周期性尖峰。在 D 中，观察 GPe 细胞在施加小的负电流时会发出尖峰脉冲。

图 4A 和 B 显示了模型 STN 神经元的发放特性。这些细胞本质上是几赫兹，并表现出具有足够兴奋性输入的高频持续发放。它们还在持续发放后恢复尖峰和从超极化电流释放后强烈反弹发放之前显示出延长的延迟。

**GPe 和 GPi 神经元。** GPe 神经元的电压方程为：

$$C_m v'_{Ge} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{Sn \rightarrow Ge} - I_{Ge \rightarrow Ge} + I_{app} \quad (4)$$

Terman (2002) 也引入了该模型。和 STN 模型一样，已经进行了轻微的参数调整以反映体内发放模式。这里， $I_{app}$  是一个常数，代表来自纹状体的输入。我们对 GPi 神经元建模与 GPe 神经元非常相似，使用形式 (4) 的电压方程，但将 Ge 替换为 Gi；然而，我们将某些参数重新归一化以反映 GPi 神经元比 GPe 更快的事实 (DeLong, 1971; Fillion 和 Tremblay, 1991; Raz, 2000; Hashimoto, 2003)。此外，GPe 和 GPi 细胞接收不同水平的纹状体输入 (Gerfen 和 Wilson, 1996)。我们还假设 GPi 细胞对其他 GPi 细胞没有抑制作用，而是 GPe 细胞对 GPi 细胞的抑制作用。因此，方程 (4) 中的  $I_{Ge \rightarrow Ge}$  被 GPi 单元的  $I_{Gi \rightarrow Gi}$  代替。

图 4C 和 D 说明了单个 GPe 神经元的发放特性。这些细胞可以在施加足够的电流时产生快速的周期性尖峰。当受到小的恒定超极化电流以及持续发放后的 AHP 时，它们也会显示出活动的发放。在我们的网络模型中，阶段性 GPi 发放需要从 GPe 到 GPi 的阶段性抑制输入，正如此类发放所传递的那样，以中断 GPi 的强直发放，否则来自 STN 的兴奋性输入将有助于支持。

### 2.3. 突触电流

在每种情况下，从结构  $\alpha$  到结构  $\beta$  的突触电流  $I_{\alpha \rightarrow \beta}$  给出为

$$I_{\alpha \rightarrow \beta} = g_{\alpha \rightarrow \beta} [v_\alpha - E_{\alpha \rightarrow \beta}] \sum_j s_\alpha^j.$$

这里， $g_{\alpha \rightarrow \beta} > 0$  是最大突触电导， $E_{\alpha \rightarrow \beta} > 0$  是突触反转电位。总和超过突触前细胞。每个突触变量  $s_\alpha^j$  满足以下形式的一阶微分方程

$$s'_\alpha = A_\alpha [1 - s_\alpha] H_\infty(v_\alpha - \theta_\alpha) - B_\alpha s_\alpha. \quad (5)$$

$H_\infty$  是 Heaviside 阶跃函数的平滑近似。注意  $A_\alpha$  和  $B_\alpha$  控制突触时间进程；这些不仅仅是瞬时开关。

### 2.4. 噪音

在一些模拟中，我们在感觉运动输入之间的时间间隔中引入了噪声。我们考虑从均匀分布中选择的时间间隔，最小间隔为 35 毫秒，最大间隔为 80 毫秒，从泊松分布中选择，

强制最小间隔为 10 毫秒。后者是通过将每个间隔持续时间计算为  $10 - \log(\text{ran}(1)) / .03$  来实现的，其中  $\text{ran}(1)$  是从  $[0, 1]$  上的均匀分布中选择的随机数。

我们计算了一个误差指数来衡量细胞对感觉运动输入做出反应的可靠性和准确性。指数 0 对应于最佳性能，其中没有错误。这对应于每个感觉运动输入的一个输出尖峰。错误指数于错误总数除以输入刺激总数。计算两种类型的错误：误报和未命中。误报包括没有相应刺激的尖峰以及响应单个刺激的多个尖峰。未命中是指在刺激后 10 毫秒内未能做出反应。

## 2.5. 模拟

使用软件 XPP (Ermentrout, 2002) 在个人计算机上进行模拟。所使用的数值方法是自适应步长四阶 Runge-Kutta 方法 (XPP 中的 QualSt.RK4)，典型时间步长为 0.1 毫秒。

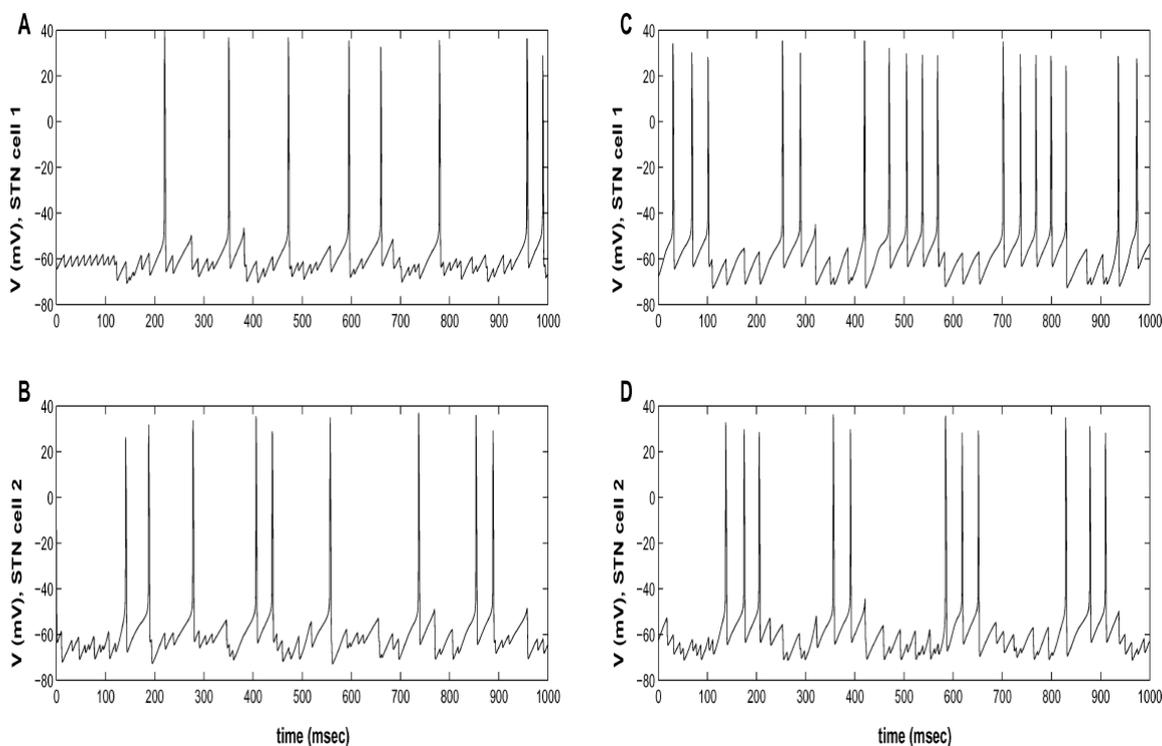


图 5. 正常和帕金森病状态。A 和 B：在正常状态下，STN 神经元不规则地放电，不同神经元的活动之间几乎没有相关性。C 和 D：在帕金森病状态期间，每个 STN 神经元都以周期性的类似颤抖的方式发射。整个 STN 神经元群体分成两个簇；每个簇内的神经元是同步的，不同簇中的神经元异相发放。

此处显示了来自每个集群的一个 STN 神经元。GPe 细胞以类似的方式发放。

## 3、结果

### 3.1. 正常状态和帕金森状态

我们的主要目标是研究丘脑细胞在“正常”和“帕金森病”状态下如何对兴奋性信号做出反应，可能代表感觉运动输入。在这里，我们定义了每个状态的含义。

正如 Plenz 和 Kitai (1999) 所示, STN 和 GPe 神经元形成一个兴奋/抑制网络, 可以在没有其他结构输入的情况下振荡。在 Terman (2002), 我们描述了几种不同类型的活动模式, 这些活动模式可能由孤立模型 STN/GPe 网络生成 (但对 GPe 的纹状体具有恒定水平的  $I_{app}$  抑制), 并详细描述了活动模式如何取决于参数。我们证明该网络可以产生不规则的异步活动和同步的类似震颤的活动, 如图 5 所示。我们注意到, 图 5 中显示的两种模式都是为具有完全相同架构的网络生成的。为了从不规则模式切换到同步模式, 我们增加了  $I_{app}$  并减少了  $g_{Ge \rightarrow Ge}$ 。这些参数分别对应于纹状体输入到 GPe 和苍白球间抑制的水平。请注意, 实验结果表明, 在帕金森病条件下, 纹状体对 GPe 的抑制增加 (例如, Albin, 1989), 而苍白内抑制 (Stanford, 1999; Ogura, 2000) 减少。

所谓“正常状态”, 我们的意思是选择参数, 以便 STN/GPe 网络产生图 5 左侧面板中所示的不规则图案。“帕金森状态”, 我们的意思是选择参数使得 STN/GPe 网络产生更规律的同步活动, 如图 5 右侧面板所示。这些定义基于实验结果, 揭示了正常与帕金森病条件下的相应模式 (Bergman, 1994; Nini, 1995; Magnin, 2000; Raz, 2000; Brown, 2001)。

### 3.2. DBS 关闭

图 6 和图 7 分别说明了在没有 DBS 时, 在正常和帕金森病状态下全网络的行为。在正常状态下, 丘脑忠实地响应兴奋性感觉运动输入。在这种情况下, 来自 GPi 的不相关、不规则输入虽然频率很高, 但不会干扰丘脑中继。向图中所示的 TC 单元发送输入的典型 GPi 单元的发放模式出现在图的中间行。在正常状态下从 GPi 到 TC 的突触输入测量显示在图 9A 中。

另一方面, 在帕金森病状态下, 丘脑不再能够忠实地传递感觉运动输入。GPi 的同步突发输出出现在足以影响丘脑活动, 这清楚地反映在图 7 中的丘脑反应和图 9B 中的突触输入时间过程中。从图 7 的顶部两行注意, 丘脑反应性在强烈 GPi 活动的阶段尤其受到损害。此处的相位 GPi 发放主要是由相位 GPe 发放形成的, 也如图 7 所示, 没有它, GPi 细胞会更加紧张地发放。

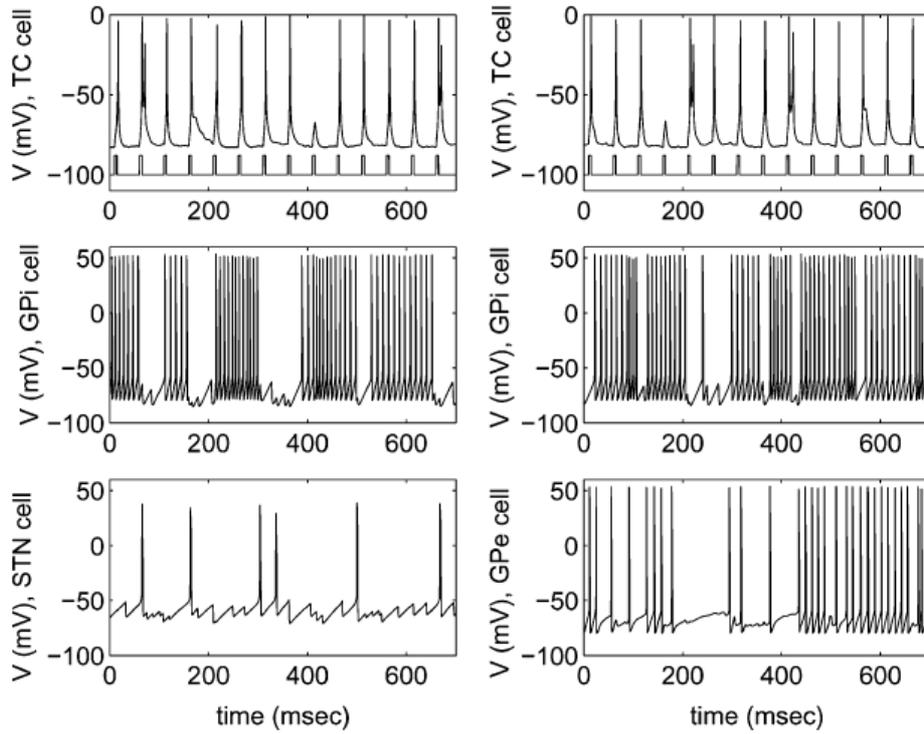


图 6.正常状态下两个典型 TC 细胞（顶部）、GPi 细胞（中间）以及 STN 和 GPe 细胞（底部）的电压轨迹。在上图中，感觉运动输入模式显示在 TC 电压下方。TC 细胞忠实地将此输入传输到皮层。

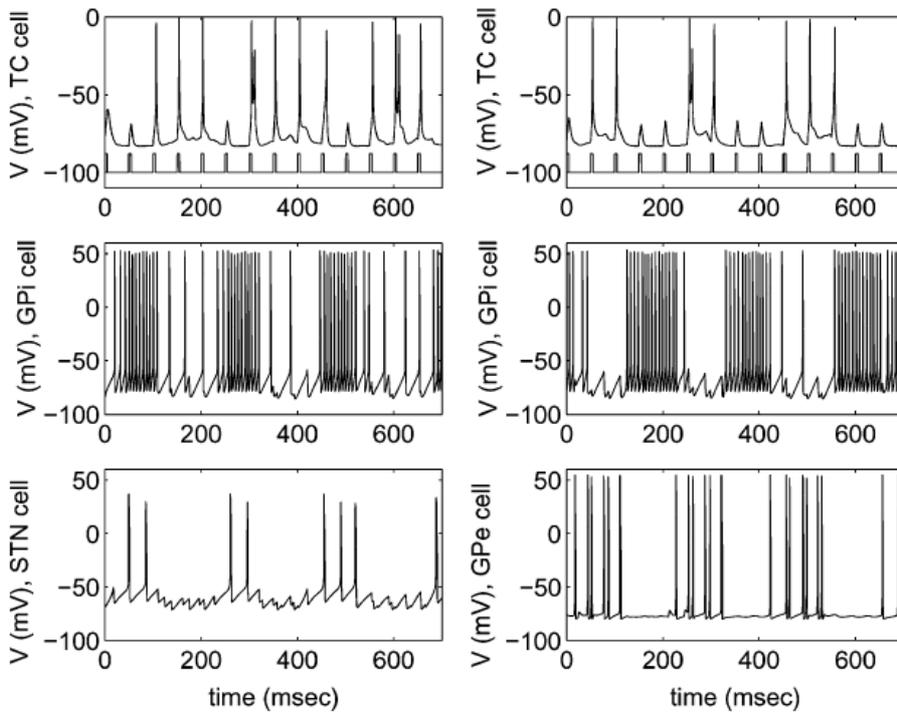


图 7.处于帕金森病状态的两个典型 TC 细胞（顶部）、GPi 细胞（中间）以及 STN 和 GPe 细胞（底部）的电压轨迹。在上图中，感觉运动输入模式显示在 TC 电压下方。TC 细胞无法忠实地将此输入中  
继到皮层。

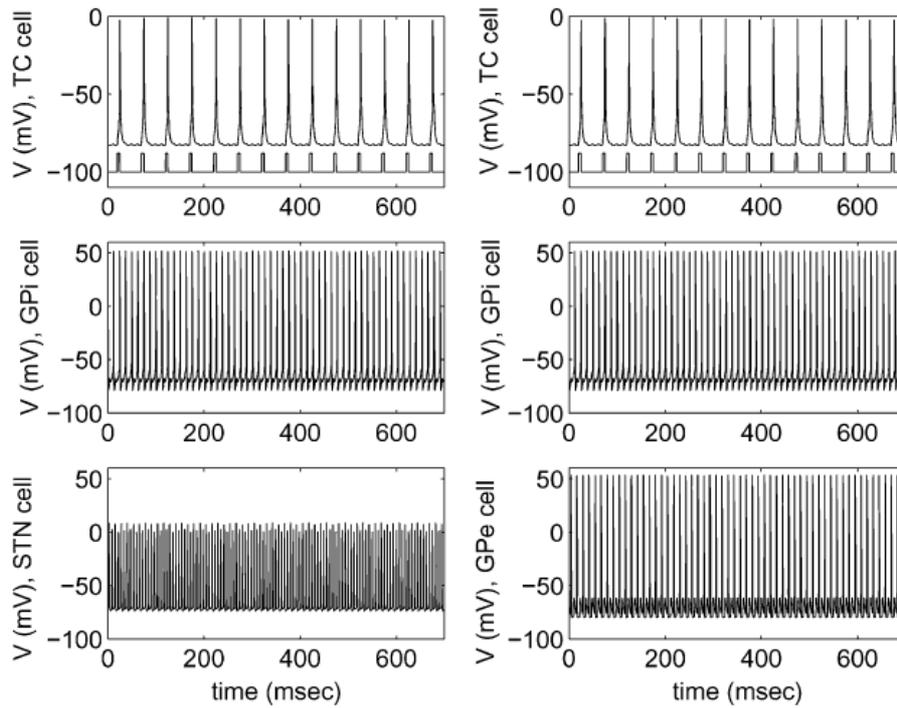


图 8. 应用 DBS 的两个典型 TC 细胞（顶部）、GPi 细胞（中间）以及 STN 和 GPe 细胞（底部）的电压曲线。在上图中，感觉运动输入模式显示在 TC 电压下方。虽然网络参数被设置为在没有 DBS 的情况下产生帕金森状态，但 DBS 的存在恢复了 TC 细胞对皮层输入的忠实中继。

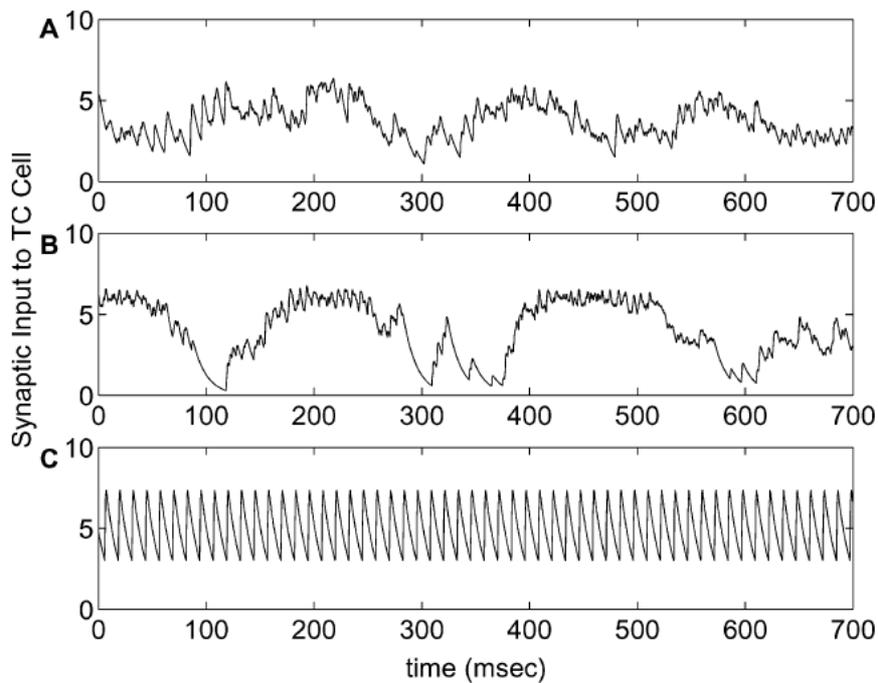


图 9. 在正常 (A)、帕金森 (B) 和 DBS (C) 模拟中，TC 细胞从 GPi 接收的总突触输入。突触输入被计算为投射到 TC 细胞的八个 GPi 细胞上的突触电导的总和。

### 3.3. DBS

我们现在介绍 STN 的深部脑刺激（DBS）。我们将此建模为

$$I_{DBS} = i_D H(\sin(2\pi t/\rho_D)) \times [1 - H(\sin(2\pi(t + \delta_D)/\rho_D))], \quad (6)$$

其中  $i_D$  对应于刺激幅度， $\rho_D$  对应于刺激周期， $\delta_D$  对应于每个脉冲的持续时间。在图 8 中，使用与图 7 所示的帕金森状态模拟相同的参数，但应用 DBS，其中  $i_D=200$ ， $\rho_D=6$  毫秒， $\delta_D=0.6$  毫秒。请注意，DBS 完全恢复了丘脑传递感觉运动信息的能力。从 GPi 到 TC 的相应输入如图 9C 所示。如果 DBS 被移除，那么很快就会重现图 7 中看到的忠实中继的损伤。

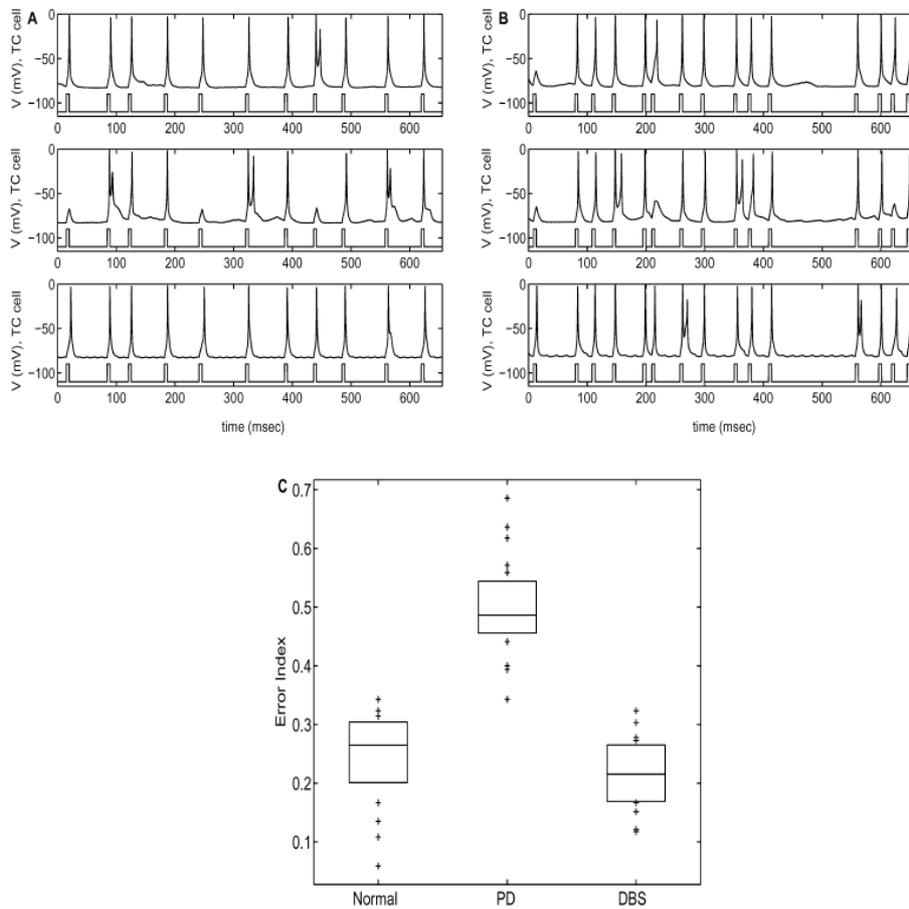


图 10. 丘脑对嘈杂的感觉运动输入的反应。A 和 B: TC 电压与时间的关系，输入模式显示在下方。A: 在正常（顶部）、帕金森病（中）和 DBS（底部）条件下从均匀分布中选择的输入之间的时间间隔的结果。B: 在相同的三个条件下，泊松分布的时间间隔结果。在 A 和 B 中的每一个中，为了比较的公平性，所有三个条件都显示了相同的噪声输入。C: 在三种不同条件下产生的相对错误数，具有统一的刺激间隔，基于每种条件下的 20 次试验，每次 2000 毫秒。方框显示了每种情况下 20 次试验的错误指数的中位数、第 25 个百分位数和第 75 个百分位数水平，而标记显示了发生的异常值。

### 3.4. 鲁棒性

相对于输入时间过程中的噪声，在正常、帕金森病和 DBS 条件下对感觉运动刺激的差分 TC 响应是稳健的。在图 10A 和 B 中，我们显示了典型 TC 细胞的电压示例，以及在这三种条件下，在输入之间的时间间隔中引入随机性之后接收到的输入模式。在图 10A 中，我们显示了时间间隔选自最小间隔 35 毫秒和最大间隔 80 毫秒的均匀分布的结果。图 10B 显示了从泊松分布中选择的时间间隔的结果，强制最小间隔为 10 毫秒（参见第 2 节）。在所有情况下，帕金森病都会导致 TC 细胞丢失峰值和过度发放，而 DBS 可以恢复 TC 对受帕金森病影响的感觉运动输入的反应性。

在图 10C 中，TC 发放反映 TC 单元输入模式的程度在均匀输入间隔分布下被量化。对于每个网络状态，箱线图是从 20 次每次 2000 毫秒的试验中生成的。正常情况实际上通常产生最少的未命中，但它比 DBS 情况产生更大的误差指数，因为它具有响应单个刺激而发放多个尖峰的更多实例（如在图中所示）图 10A 中的示例）。有趣的是，如果 DBS 的强度变得太强（数据未显示）或输入频率变得太大，则 DBS 在嘈杂输入条件下的性能会下降。

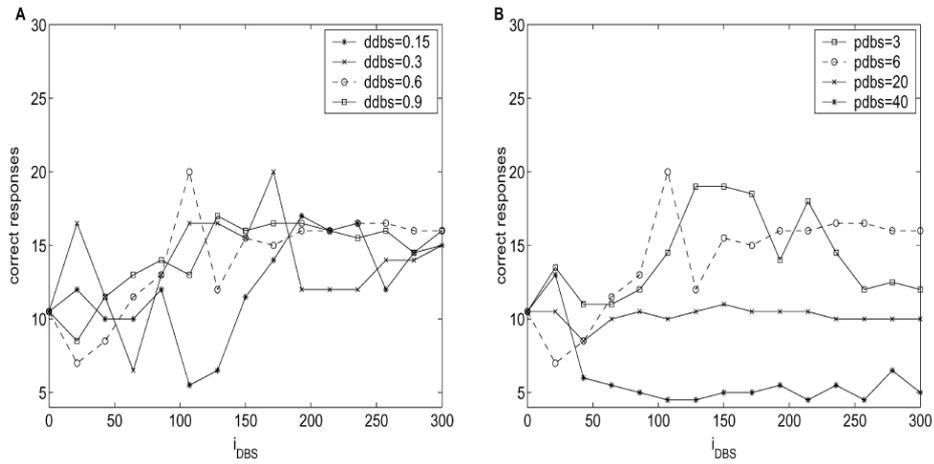


图 11. 丘脑细胞对不同 DBS 参数的感觉运动输入的反应。A 和 B: 平均丘脑正确响应，可能总数为 20，显示为 DBS 幅度 ( $i_{DBS}$ ) 的函数。A: DBS 刺激持续时间 (ddbs, 以毫秒为单位) 是变化的, pdbs=6 毫秒。B: DBS 周期 (pdbs, 以毫秒为单位) 是变化的, ddbs=0.6 毫秒。请注意, pdbs=6 毫秒和 ddbs=0.6 毫秒的情况在两个图中都显示为带有“o”数据点的虚线。

我们还测试了 DBS 对不同级别的 DBS 频率、幅度和脉冲宽度的影响。代表性结果显示在图 11 中。对于方程 (6) 中的各种 DBS 参数，我们绘制了正确响应的数量（最大 20）：即一秒钟内 20Hz 兴奋性感觉运动输入到达丘脑的数量，由 (2) 方程给出。正确的反应被定义为丘脑细胞发出的单个尖峰信号；当细胞簇发放或发放失败时，结果不计算在内。结果平均超过两个丘脑细胞以产生每个数据点。当 DBS 的幅度足够大时，DBS 在很宽的

DBS 输入持续时间（即脉冲宽度）和频率范围内改善了感觉运动输入的丘脑继电器，尽管为了清楚起见我们省略了图 11 中的大部分相应曲线。

Rizzone (2001) 在运动症状的临床评估方面，系统地研究了 DBS 的有效性与刺激持续时间和速率的关系。简而言之，他们发现增加刺激速率（即减少周期）或增加刺激持续时间会降低获得临床益处所需的刺激幅度，尽管并非所有结果都具有统计学意义。图 11 显示，在我们的结果中，正确响应的峰值确实出现在较低的  $i_{DBS}=i_D$  时，因为  $ddb_s = \delta_D$  从 0.15 增加到 0.3 到 0.6 毫秒，尽管在足够高的刺激强度下，即使很小的 DBS 持续时间也会产生一些效果。此外，如果刺激频率变得太低，DBS 的功效会显著下降，尽管这种依赖性是非单调的。有趣的是，相对于未受刺激的情况，在相当低的频率（ $\rho_D = p_{DBS} = 40$  毫秒，对应于 25Hz）下的刺激实际上会降低丘脑中继能力。这是因为帕金森样 STN 和 GPe 发放在 25Hz 刺激下仍然发生，但它们变得更长，导致从 GPi 到 TC 细胞的强抑制阶段延长。

## 4、分析

### 4.1. 介绍

我们使用几何相平面方法来深入了解上一节中介绍的数值结果。在此分析中，我们考虑了一个模型丘脑细胞如何对抑制性 GPi 和兴奋性感运动输入的组合做出反应。我们考虑三类 GPi 输入；这些应称为正常病例、帕金森病例和 DBS 病例。

为清晰起见，我们首先考虑满足简化版本的式 (1) 的丘脑细胞模型：

$$\begin{aligned} v' &= -(I_L + I_T)/C_{Th} - I_{Gi \rightarrow Th} + I_{SM} \\ w' &= \phi(w_\infty(v) - w)/\tau_h(v) \end{aligned} \quad (7)$$

在这里，我们去掉了依赖变量中的下标 Th，并将 T 电流失活变量写为 w。另一种表示法如 (1) 中所示。除非另有说明，否则感觉运动输入  $I_{SM}$  由 (2) 给出，周期为  $\rho_{SM} \approx 50$  毫秒，持续时间为  $\delta_{SM} \approx 7$  毫秒。我们将 GPi 输入建模为

$$I_{Gi \rightarrow Th} = g_{Gi \rightarrow Th} s_{Gi} [v - E_{Gi \rightarrow Th}] \quad (8)$$

其中  $s_{Gi} = s_{Gi}(t)$  是规定的时间相关函数。为方便起见，我们引入符号  $s(t) \equiv s_{Gi}(t)$ 。我们将看到，这种简化的丘脑模型产生了与全网络模型产生的丘脑响应在性质上相似的响应。

我们根据全网络模拟中从 GPi 到丘脑的抑制模式选择  $s(t)$  的形式，如图 9 所示。对于正常情况，我们取  $s(t)$  为较小的正数。也就是说，我们假设在正常情况下，GPi 对丘脑活动的影响随时间大致恒定。这是因为 GPi 神经元以不规则且不相关的方式发放。请注意，图 9 的顶部面板显示了仅 8 个不相关的 GPi 输入到 TC 细胞的总突触电导；随着 GPi 数量的增加，不规则的发放将转化为近似恒定的突触输入。

对于帕金森病例，我们取  $s(t)$  为周期性方波，如下给出

$$s(t) = H(\sin(2\pi t/\rho_I))[1 - H(\sin(2\pi(t + \delta_I)/\rho_I)] \quad (9)$$

周期  $\rho_I \approx 400$  毫秒，持续时间  $\delta_I \approx 150$  毫秒。在这里，我们假设在帕金森病的情况下，GPI 的输出与类似震颤的频率同步，如图 7 中间所示，并产生有节奏的抑制发放，如图 9 所示。请注意，虽然我们在本节中略微夸大了周期  $\rho_I$  和持续时间  $\delta_I$  以演示，但在更短的  $\rho_I$ 、 $\delta_I$  中有相同的效果发生，如图 7 和 9 所示。

最后，对于 DBS 情况，我们采用  $s(t)$  是正常数，与正常情况一样，但幅度更大。在这里，我们假设 DBS 导致 GPI 的连续强直发放和大致恒定的、升高的抑制，分别如图 8 和图 9 的中间所示。

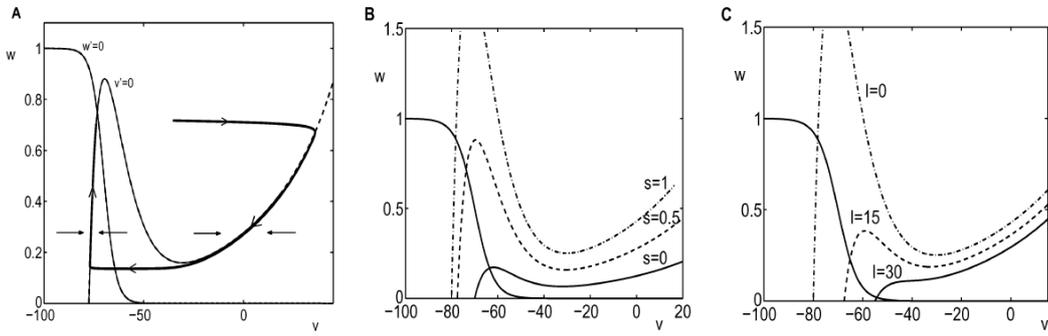


图 12. 简化丘脑模型的零值线。A: 零斜线的细箭头说明 (7) 的解被吸引到  $v$  零斜线的左右分支。粗体曲线显示了对去极化输入的响应。该轨迹在其大部分持续时间内遵循  $v$ -零值线，并在前往两个零值线  $s$  相交的静止状态的途中。沿着这条轨迹的箭头显示了  $v$  和  $w$  随着时间的推移演变的方向。B:  $w$ -零值线与 3 个不同的  $v$ -零值线  $s$  一起显示， $g_{Gi \rightarrow Th}=0.8$  和  $I^*=0$ ，每个对应于不同的  $s^*$  值（实线： $s^*=0$ ，虚线： $s^*=0.5$ ，虚线： $s^*=1$ ）。C:  $w$ -零值线与 3 个不同的  $v$ -零值线  $s$  一起显示， $g_{Gi \rightarrow Th}=0.8$  和  $s^*=1$ ，每个对应于不同的  $I^*$  值（实线： $I^*=30$ ，虚线： $I^*=15$ ，点划线： $I^*=0$ ）。

## 4.2. 相平面——恒定输入

非耦合模型丘脑细胞满足 (7) 中给出的一对一阶常微分方程。相平面为理解解的性质和分析解如何依赖于不同的输入组合提供了一种强大的方法。我们首先假设丘脑细胞的两个输入都是恒定的且与时间无关，从而引入这种方法。也就是说，这里我们假设  $I_{SM} \equiv I^*$ ，而  $I_{Gi \rightarrow Th}$  由 (8) 给出，其中  $s_{Gi} \equiv s^*$ ，尽管  $I_{Gi \rightarrow Th}$  仍然依赖于  $v$ 。接下来，我们考虑随时间变化的感觉运动和苍白球输入的情况。

首先假设  $I^*=0$  和  $s^*=0.5$ 。该系统的相平面如图 12 所示。 $v$  零值线，即  $v=0$  处的曲线，是一条三次曲线，而  $w$  零值线，其中  $w=0$ ，是一条减小的曲线随着  $v$  的增加；这些在图 12A 中用虚线表示。如图 12A 中的细箭头所示，当  $\varphi$  小时，从  $v$ -零值线开始的 (7) 的解最初被吸引到  $v$ -零值线的左右分支。两条零线相交处还有一个吸引点。这对应于细胞的静止状态 ( $I^*=0$  和  $s^*=0.5$ )，所有轨迹都趋向于该状态。我们将在整个分析过程中做出生物

学上准确的假设，即  $\phi$  是一个小参数。也就是说， $w$ ，对应于  $I_T$  电流的去激活，在比膜电位  $v$  更慢的时间尺度上演变。根据这个假设，我们将分析的 (7) 的解决方案大部分时间都花在  $v$ -零线附近。

图 12A 中的粗曲线显示了细胞对虚拟输入的反应，该输入将细胞从静止状态去极化到  $-40\text{mV}$  的电压，这是通过模拟 (7) 产生的，具有小的、正的  $\phi$ 。在第一电压快速增加，尽管从图中看不出增加的速度。接下来，有一个活跃阶段，在此期间，随着  $T$  电流的失活，电压与  $w$  一起缓慢下降。在活动阶段，轨迹靠近三次  $v$  零值线的右分支。最终，解接近  $v$ -零值线的右侧。此时， $w$  趋于平稳，而  $v$  继续衰减。最后， $T$  电流开始失活，使得  $w$  增加（并且  $v$  也略微增加）。最后一个阶段是静默期，在静默期，轨迹靠近  $v$ -零值线的左分支。请注意，尽管当  $\phi > 0$  时，解实际上不能位于  $v$  零值线上，但轨迹仍然分别非常靠近三次零值线静默相和活动相的左分支和右分支。在下文中的解指位于各种零线上的解。

我们接下来考虑相平面如何相对于  $I^*$  和  $s^*$  变化。这两个常数都出现在  $v$  方程中，所以改变它们会改变  $v$ -零值线。 $w$ -零值线不会随着这些参数的变化而改变。图 12B 和 C 中显示了不同  $I^*$  和  $s^*$  值的  $v$ -零值线。请注意，增加  $I^*$  会降低  $v$ -零值线，而增加  $s^*$  会提高  $v$ -零值线。这反映了  $I^*$  对应于兴奋性输入，而  $s^*$  代表抑制性突触输入的事实。还请注意式 (8)  $s^*$  乘以  $v$  依赖项 ( $v - E_{Gi} \rightarrow Th$ ) in the  $v$  方程；因此， $s^*$  的减少和  $I^*$  的增加对  $v$ -零值线的影响并不完全相同。

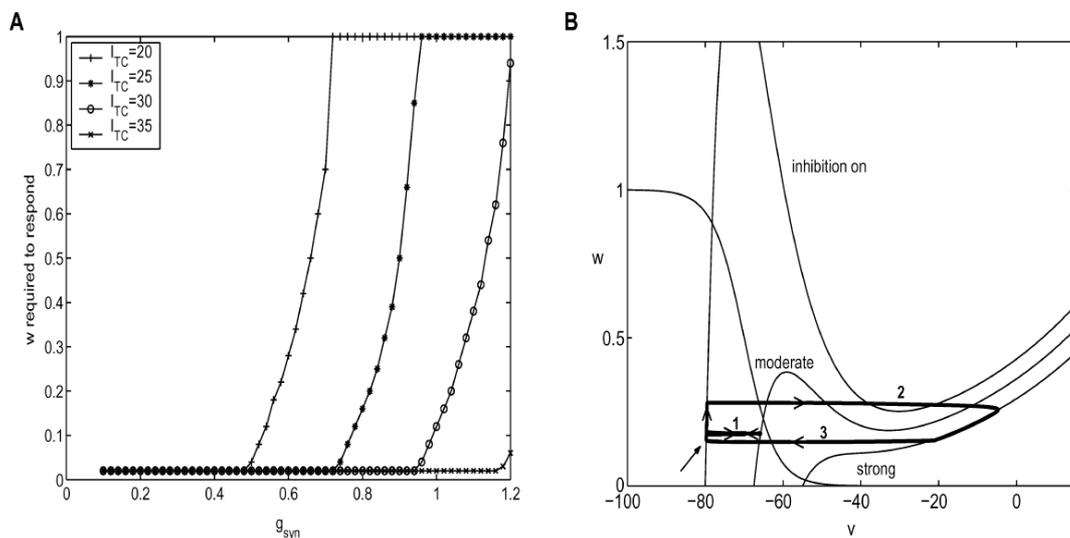


图 13. IT 的可用性决定了 TC 对兴奋性输入的反应。A: 还原的丘脑细胞（最初在固定电压下）为响应兴奋性输入而激发尖峰所需的最小  $w$  水平，作为对细胞的恒定突触抑制水平的函数 ( $g_{\text{syn}} = g_{\text{Gi}} \rightarrow Ths^*$ ) 和输入的强度  $I^* = I_{TC}$ 。当曲线达到  $w=1$  时，这意味着当受到给定的抑制水平时，TC 细胞不会对相应的兴奋性输入做出反应，而不管  $T$  电流的可用性如何。B: ( $v, w$ ) 相空间中 (7) 的轨迹，输入如文中所述演变。三个零线与图 12C 中所示的相同。轨迹的起始位置用箭头标记；这也是轨迹的结束位置。

在我们的模拟过程中， $s$  和  $I$  不同水平的零值线的相对位置决定了 TC 细胞的响应。假设丘脑细胞受到抑制水平  $s^*$  并且  $(v, w)$  使得该细胞的轨迹位于相应零线的左分支。关键问题是，当该细胞收到强度为  $I^*$  的兴奋性输入时会发生什么，这会降低其零斜度？答案取决于  $w$  的水平，对应于 T 电流的可用性。图 13A 显示，对于固定的抑制输入  $s^*$ ，需要更大的  $w$  来响应较弱的输入（较小的  $I^*$ ），如图 12C 所预期的那样。随着  $s^*$  的增加，对于固定的  $I^*$ ，需要更大的  $w$  来响应，如图 12B 所预期的那样。

这一点在图 13B 中更动态地示出。该图显示了与图 12C 相同的三个零线，对应于  $g_{Gi} - Ths^* = 0.8$  和不同水平的  $I^*$ ，以及在零线之间跳跃的轨迹。首先，细胞没有收到兴奋性输入 ( $I^* = 0$ )，因此位于“抑制”零值线上，靠近  $v = -80$  和  $w = 0.2$ ，如图 13B 中的箭头所示。引入了中强度 ( $I^* = 15$ ) 的兴奋性输入。这导致相关的零值线成为图中标记为“中”的一条。轨迹跳到这个零值线，沿着 1 行进，但它再次落在左分支上，因为  $w$  不够大，不足以响应这个级别的输入。就零值线而言，我们在图 13B 中观察到轨迹落在“中”零值线的左“膝盖”下方。输入被移除，轨迹返回到“抑制”零值线，本质上是沿着 1 向后移动，因为当输入打开时  $w$  没有太大变化。在“抑制”零值线上， $w$  缓慢上升，对应于缓慢的 T 电流去失活。接下来，引入了强 ( $I^* = 30$ ) 兴奋性输入。尽管轨迹位于“中”零值线的膝盖下方，因此不会对中输入（未显示）做出响应，但它位于“强”零值线的膝盖上方，因此跳到了沿着 2 的“强”零值线，在  $v = -5$  和  $w = 0.25$  附近到达这个分支。最后，当强输入被移除时，轨迹沿 3 跳回“抑制”零值线，降落在其起点附近（图 13B 中的箭头）。

总之，如果简化模型 TC 单元在相空间中的位置（由 IT 的可用性决定）位于三次  $v = 0$  零值线的拐点（由到达输入的强度和当前对 TC 细胞的抑制水平）。

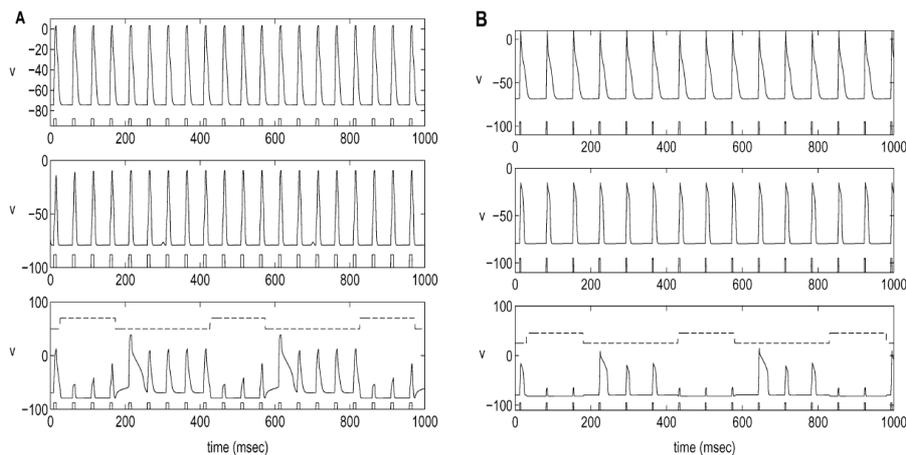


图 14. 响应兴奋性感觉运动输入的减少的 TC 细胞的电压轨迹，抑制对应于正常（顶部）、DBS（中间）和帕金森病（底部）状态。感觉运动输入模式显示在每个电压轨迹下方。等式(2)中  $I_{SM}$  的参数。A:  $i_{SM} = 25$ ,  $\rho_{SM} = 50$ ,  $\delta_{SM} = 7$ ; B:  $i_{SM} = 30$ ,  $\rho_{SM} = 70$ ,  $\delta_{SM} = 3$ 。帕金森病情况下对 TC 细胞的抑制，乘以一个常数以获得可见性，显示为底部电压轨迹上方的虚线。

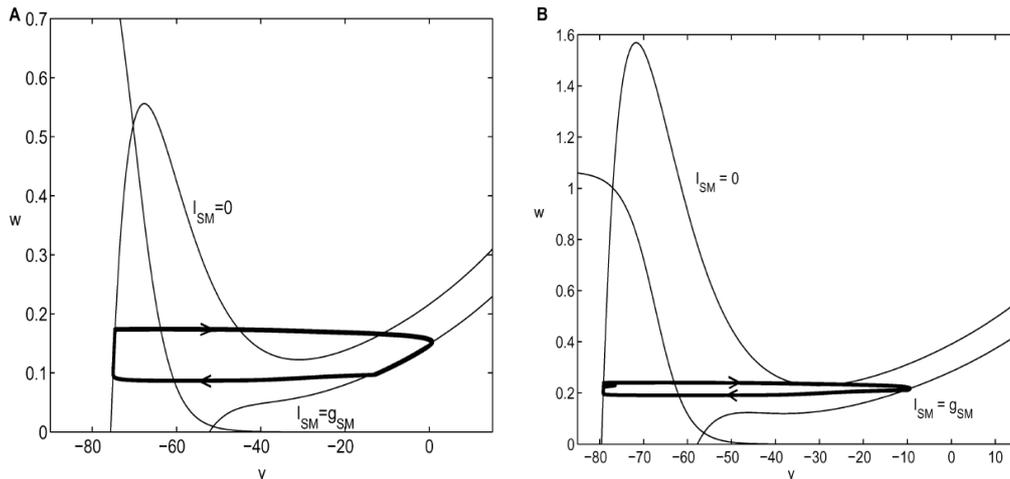


图 15. 响应于正常 (A) 和 DBS (B) 情况下的兴奋性输入的相平面中的丘脑振荡,  $I_{SM}$  参数如图 14A 所示。A: 对于图 14A 的顶部面板中所示的解决方案,  $w$  对  $v$ 。B: 对于图 14A 的中间面板中所示的解决方案,  $w$  对  $v$ 。

### 4.3. 正常情况

我们现在考虑正常情况, 其中  $I_{Gi-Th}$  是一个小常数, 并且存在由周期阶跃函数 (2) 给出的与时间相关的传感器运动输入。对于这种情况, 对应于 (7) 的电压轨迹显示在图 14A 和 B 的顶行中。注意丘脑细胞可靠地跟随感觉运动输入(显示在电压轨迹下方, 用于比较)。

解在相平面上的投影如图 15A 所示。现在有两个三次零曲线需要考虑, 这取决于  $I_{SM}=0$  还是  $I_{SM}=g_{SM}>0$ , 两者都由一个小的正常数给出  $s(t)$ 。在静默阶段, 解位于  $I_{SM}=0$  三次曲线的左分支。这一直持续到  $I_{SM}$  切换到  $g_{SM}$  并且解跳到  $I_{SM}=g_{SM}$  三次曲线的右侧分支。在  $I_{SM}$  切换回 0 后, 解跳到静默阶段。如果发生这种情况时轨迹低于  $I_{SM}=0$  三次曲线的右拐点, 则立即跳下(如图所示); 如果不是, 则在轨迹位于  $I_{SM}=0$  三次曲线(未显示)的右分支的一段时期之后发生跳跃。例如, 后一种情况将在较短的兴奋性输入持续时间中发生。无论出现这些可能性中的哪一种, 最终解都位于  $I_{SM}=0$  三次曲线的左分支, 然后重复此过程。

我们注意到, 当解跳到活动阶段时, 它位于  $I_{SM}=g_{SM}$  三次方的左拐点上方。如果不是这种情况——也就是说, 如果解位于左下方——那么解将跳到  $I_{SM}$  三次方的左分支; 也就是说, 该解决方案将保持在静默阶段并且不响应感觉运动输入, 如图 13B 所示。然而, 在正常情况下, 这是极其罕见的, 因为在这种情况下, 丘脑 GPi 抑制的不规则性和非节律性。

### 4.4. DBS 案例

我们接下来考虑 DBS 案例。我们假设  $s(t)=s^*$ , 一个大的正常数, 并且感觉运动输入再次由 (2) 给出。产生的电压轨迹显示在图 14A 和 B 的中间中。请注意, 丘脑在跟随感觉运动输入方面做得非常出色。

本案的分析与前一小节讨论的类似。有两个三次曲线需要考虑，取决于  $I_{SM}=0$  还是  $I_{SM}=g_{SM}$ ，两者都定义为  $s=s^*$ ，一个比正常情况下更大的常数。解轨迹在静默阶段沿着  $I_{SM}=0$  三次曲线的左分支，在活跃阶段沿着  $I_{SM}=g_{SM}$  三次曲线的右分支。这些零值线以及解在相平面上的投影如图 15B 所示。请注意，虽然这种情况下的轨迹与图 15A 中出现的正常情况非常相似，但两个图具有不同的垂直比例，并且在 DBS 场景中  $w$  值更高。这反映了更强的抑制输入导致 IT 的更大可用性。

我们还测试了具有时变抑制输入的简化模型，代表对高频刺激的时间依赖性 GPI 响应。虽然轨迹在抑制和抑制无效线的左分支之间快速跳跃，但 TC 细胞总是能够再次响应传入的兴奋性输入（数据未显示）。最后，我们注意到，如果抑制的强度  $s^*$  足够强，即使存在 DBS，也可以阻止 TC 细胞反应，如图 13A 所示。

#### 4.5. 帕金森病例

最后，我们考虑帕金森病例。GPI 输入被建模为 (8)，其中  $s(t)$  由 (9) 给出。出于说明目的，我们将  $s(t)$  的值设置为大约每 400 毫秒变为正值，这比震颤频率稍慢，并且  $s(t)$  在每个周期中保持正值约 150 毫秒。与其他情况一样，感觉运动输入被建模为 (2)。

得到的电压轨迹显示在图 14A 和 B 的底行中，连同  $s(t)$ ，乘以一个常数并向上移动以便可见。请注意，丘脑不会响应每个感觉运动输入。此外，失败的 TC 响应发生在 TC 单元正在接收抑制时。

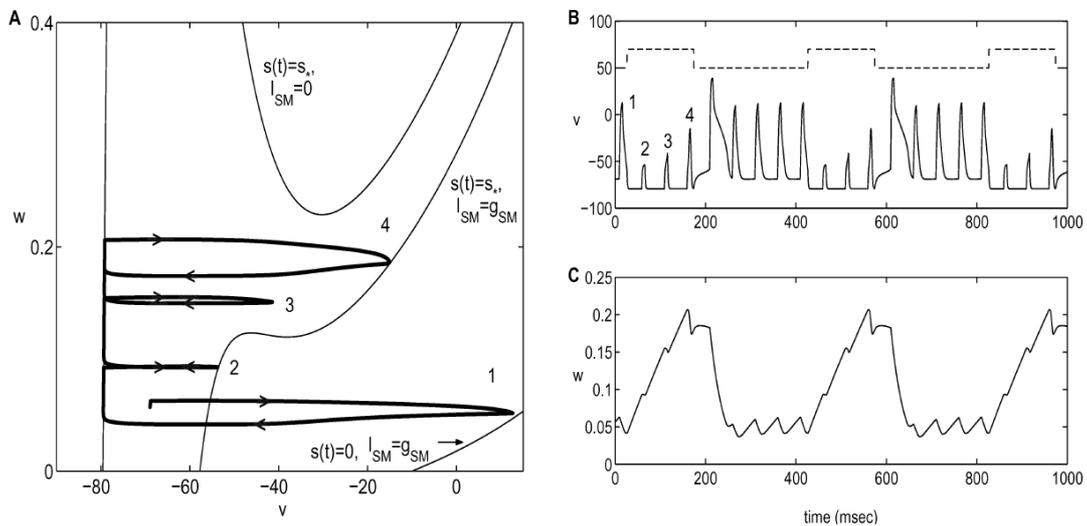


图 16. 帕金森病患者对兴奋性输入的 TC 反应。ISM 的参数如图 14A 所示。A: 对于图 14A 的底行中所示的解决方案， $w$  与  $v$  的关系，此处再次显示在 B 中。A 中的图包括三个  $v$ -零值线  $s$ ，对应于不同的抑制  $s$  值和标记的去极化输入。A 中的编号结构对应于对前四个输入的反应。B:  $v$  对时间（实线），具有与 A 中编号相同的四个输入，以及对 TC 细胞的抑制时间过程（虚线）。C: 对于相同的解决方案， $w$  与时间的关系。

简化系统的解决方案的投影如图 16 所示。图 14A 底行中  $v$  中的前四个峰产生了图 16A 中的相应结构，这些在图 16A 中被标记根据它们在图 14A 中出现的时间顺序。图 16B 显示了相同的电压轨迹，标有峰值， $w$  的相应时间进程出现在图 16C 中。现在有四个潜在的零线需要考虑；这些取决于  $s(t)=s^*$  或  $0$  以及  $I_{SM}=g_{SM}$  或  $0$ 。其中，我们在图 16A 中显示了三个，即  $s(t)=s^*$  和  $I_{SM}=0$  的零值线的一部分（在此图中左膝被截断）， $s(t)=s^*$  和  $I_{SM}=g_{SM}$  的零值线，以及  $s(t)=0$  和  $I_{SM}=g_{SM}$  的零值线的一部分（没有更长的三次曲线体，出现在图的右下方）。

每当感觉运动输入到达（ $I_{SM}=g_{SM}$ ）且  $s(t)=0$  时，丘脑细胞就会做出响应。图 16A 中的第一个尖峰 1 就是一个例子。由于发生这种情况时  $s(t)=0$ ，轨迹一直向上跳到  $s(t)=0$ ， $I_{SM}=g_{SM}$  零值线。当感觉运动输入以  $s(t)=s^*$  到达时，丘脑细胞可能会或可能不会响应，这取决于  $w$  是否在对应于  $I_{SM}=g_{SM}$  和  $s(t)=s^*$  的零值线左膝以上。图 16A 中标记为 2 的结构显示了对以  $s(t)=s^*$  到达并被  $s(t)=s^*$ ， $I_{SM}=g_{SM}$  零值线的左分支阻塞的输入的响应的示例。请注意，在 2 之后，轨迹返回到  $s(t)=s^*$ ， $I_{SM}=0$  零值线的左分支，因为抑制仍然存在（图 16B，虚线）。图 16A 中标记为 3 的结构并未完全阻塞，但足够接近  $s(t)=s^*$ ， $I_{SM}=g_{SM}$  零值线的拐点，仅是部分响应；如果兴奋性输入持续时间更长，那么这将是一个完整的反应。标记为 4 的结构是  $s(t)=s^*$  的完整响应，在这种情况下，当兴奋性输入到达时， $w$  足够大以允许完全跳转到  $s=s^*$  的右分支， $I_{SM}=g_{SM}$  零值线。

如图 16B 中所观察到的，存在抑制时的完全响应不如抑制暂停期间的响应大。这对应于以下事实： $s=s^*$ ， $I_{SM}=g_{SM}$  的零值线的右分支位于  $v$  的去极化值小于  $s=0$ ； $I_{SM}=g_{SM}$  零值线，如图 16A 所示。

在帕金森病例中，还有第二个更微妙、甚至可能更重要的特征有助于阻断丘脑反应性。从图 16 可以明显看出，即使在第四次响应结束后，代表 T 电流可用性的  $w$  仍然相当大；这从图 16C 中  $w$  的时间进程尤其明显。发生这种情况后，抑制关闭（右侧面板顶行中的虚线，转换为可见性），并且丘脑对下一个兴奋性输入的反应（发生在 200 毫秒后）特别夸张。在这种夸张的反应中， $w$  衰减，使 T 电流失活。虽然  $w$  的失活水平不会阻止对  $s=0$ （图 16B 中的时间为 200-400 毫秒）的后续输入的反应，这类似于图 16A 中 TC 相空间中的结构 1，但  $w$  在这些输入期间保持低电平（图 16C）。这种失活阻止了 TC 细胞响应抑制恢复后到达的第一个输入（图 16B 中的时间 400 毫秒之后），由此产生的相空间轨迹类似于图 16A 中的结构 2。

#### 4.6. 全模型

在简化模型中，我们消除了钠和钾电流，实际上丘脑反应完全是由于钙 T 电流。这似乎与我们对完整网络的模拟不一致，使用完整的丘脑细胞模型（1），其中包括钠尖峰，钙参与的发放代表病理反应。然而，我们将在本小节中看到，在所有三种情况下，完整模

型中钠电流失活的作用直接类似于简化模型中 T 电流失活所起的作用。特别是在帕金森病的情况下，在阶段性抑制时期开始时 T-和钠电流的去失活不足会分别导致减少和完整模型中的反应失败。此外，在抑制期结束时这些电流的过度失活可导致两种模型的病理性延长反应，尽管在完整模型中，过度的钠去离子激活与 T 电流失活相结合并导致发放减少的模型无法复制的尖峰。

我们现在考虑完整的网络模拟，丘脑细胞由 (1) 建模。在正常和 DBS 条件下，模拟显示 T 电流可用性，由式 (1) 中的失活变量  $r_{Th}$  量化，基本保持不变。如果我们对从 GPi 到 TC 的抑制输入求平均值并假设  $r_{Th}$  是常数，则方程 (1) 简化为二维系统，其动力学可以在  $(v_{Th}, h_{Th})$  相平面中查看。

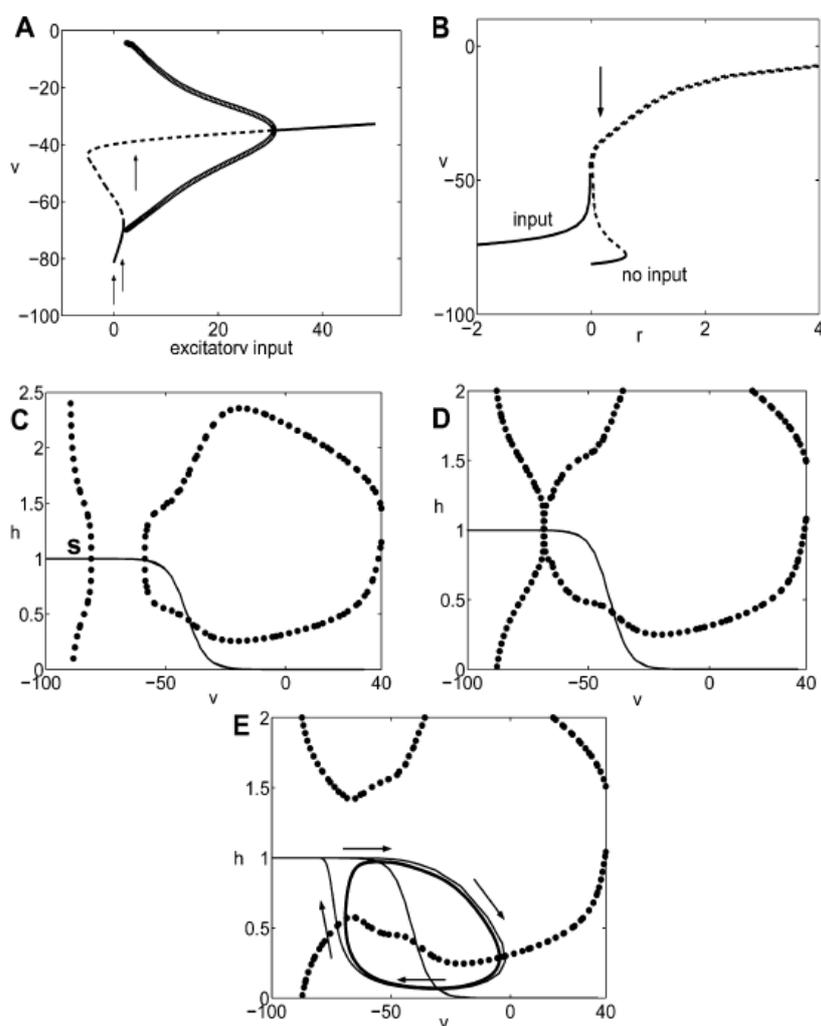


图 17. 正常情况下完整模型的分叉图和零值线， $g_{Gpi \rightarrow Th}$ 、 $r_{Th}$  和 ISM 作为参数。在 A 和 B 中，实线是稳定的平衡，而虚线是不稳定的。A 中空心圆的曲线描绘了一系列稳定的周期轨道。在 C-E 中，实线为  $h_{Th}$ -零斜线，粗虚线为  $v_{Th}$ -零斜线；图中省略了下标 Th。C-E 中的 ISM 分别为 0、1.84、3。在 E 中，环形曲线是对瞬态兴奋性输入的响应，流动方向如箭头所示，较粗的闭合曲线是稳定的周期轨道。

在这些简化下，考虑方程（1）的平衡的分叉结构是有用的，发生在  $v_{Th}$  和  $h_{Th}$  零线的交叉点，以兴奋性输入  $I_{SM}$  或  $r_{Th}$  作为分岔参数。

图 17A 显示了方程（1）的分岔图。以  $I_{SM}$  为分岔参数， $g_{GPI \rightarrow ThSGPI} = 0.15$ ， $r_{Th} = 0.05$ ，对应正常情况。该图是通过从  $I_{SM} = 0$  开始生成的，这由图 17A 中最左边的箭头标记，并遵循（1）的平衡曲线。请注意，平衡对在此图中的两个点合并，一个具有负  $I_{SM}$ ，另一个是鞍节点分岔点， $I_{SM} \approx 1.84$ ，由图 17A 中的中间箭头指示。除了稳定（实线）和不稳定（虚线）平衡之外，分岔图还显示了（1）的一系列周期轨道的包络线，以开环为标志，这些开环是由 Hopf 分岔产生的，通过它（1）的不稳定平衡趋于稳定，因为  $I_{SM}$  增加到非常大的值。

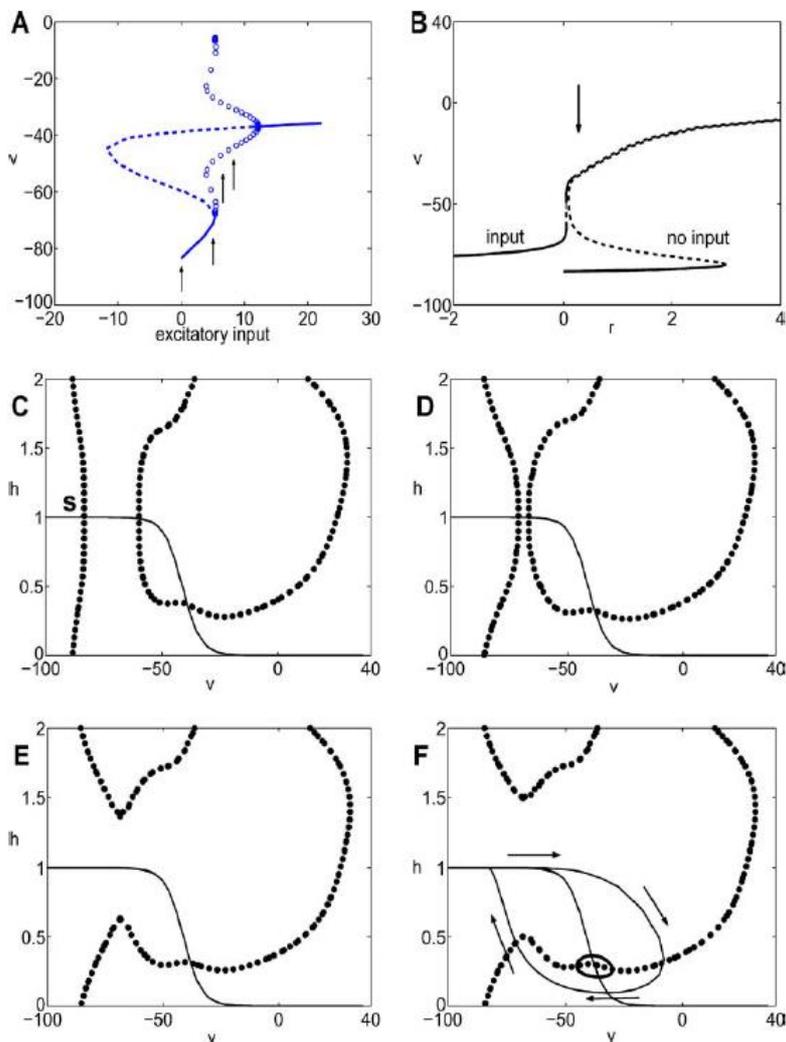


图 18. 分岔图和零值线  $s$  在 DBS 情况下与  $g_{GPI \rightarrow ThSGPI}$ ， $r_{Th}$ ，和  $I_{SM}$  作为参数的完整模型。曲线类型分别是在图 17 C-F 中  $I_{SM} = 0, 5, 6, 8$ 。稳定的周期轨道被示出为在 F 的小，固体闭合曲线在响应于兴奋性输入的瞬时产生 FISA 轨迹较大的环，与由箭头所示的的流动方向。

对于  $I_{SM}=0$ ，存在三个平衡点，其中两个是不稳定的；（1）的相应零线如图 17C 所示，其中稳定临界点用 s 标记。在没有输入的情况下， $g_{GPI-ThSGPI}=0.15$  和  $r_{Th}=0.05$  的 TC 单元将接近该稳定临界点。如上所述，在  $I_{SM}\approx 1.84$  时，这些平衡中的两个合并并在鞍状节点分叉阳离子中，如图 17A 中的中间箭头所示。相应的零线如图 17D 所示。对于  $I_{SM}>1.84$ ，方程。（1）只有一个不稳定的平衡和稳定的周期轨道。图 17E 中显示了该场景的零值线和稳定极限环的示例，其中  $I_{SM}=3$ （由图 17A 中最右侧的箭头标记）。当兴奋性输入  $I_{SM}>1.84$  到达时，由于不再有稳定的临界点，处于静止状态的 TC 细胞将响应自身  $v_{Th}$  的增加并接近稳定的周期轨道。如果  $I_{SM}$  足够大并且输入的持续时间足够长，这将导致尖峰。一旦输入关闭，TC 单元将返回到稳定的临界点 s，如图 17E 所示。请注意，如果升高输入的持续时间太长，则 TC 单元将在解决方案接近稳定极限周期时产生多个尖峰。

图 17B 再次显示了正常情况下（1）的分叉图，但将  $r_{Th}$  作为分叉参数。箭头标记了在整个模拟过程中  $r_{Th}$  保持在附近的水平，该水平用于生成图 17A 和 C-E。图 17B 中的两条分叉曲线对应于  $I_{SM}=0$ ，标记为“无输入”，而  $I_{SM}=8$ ，标记为“输入”。在  $r_{Th}$  的相关级别， $I_{SM}=8$  的输入将 TC 单元的零线从图 17C 中的配置切换到图 17E 中的配置，允许 TC 单元离开静默阶段。图 17B 说明了在  $r_{Th}$  水平的间隔内会出现通过兴奋性输入对稳定固定点的定性相似消除。

图 18 显示了 DBS 情况下的类似分叉图和零值线交点， $g_{GPI-ThSGPI}=0.45$  和  $r_{Th}=0.15$ ，如在示例模拟中观察到的。图 18C-F 中的零线组对应于图 18A 中箭头标记的四个点，其中  $I_{SM}$  分别为 0、5、6 和 8。图 18B 中的箭头显示了图 18A 和 C-F 中使用的  $r_{Th}$  水平，并表明在  $r_{Th}$  的大间隔内会出现定性相似的结果。请注意，随着图 18A 中  $I_{SM}$  的增加，（1）的不稳定平衡通过 Hopf 分岔稳定，这会产生一系列稳定的周期轨道。这与正常情况相同，尽管在 DBS 下，Hopf 发生在低得多的输入水平。 $I_{SM}=8$  的稳定周期轨道如图 18F 所示；图 18F 中示出了由对兴奋性输入  $I_{SM}=8$  的响应生成的轨迹的示例。

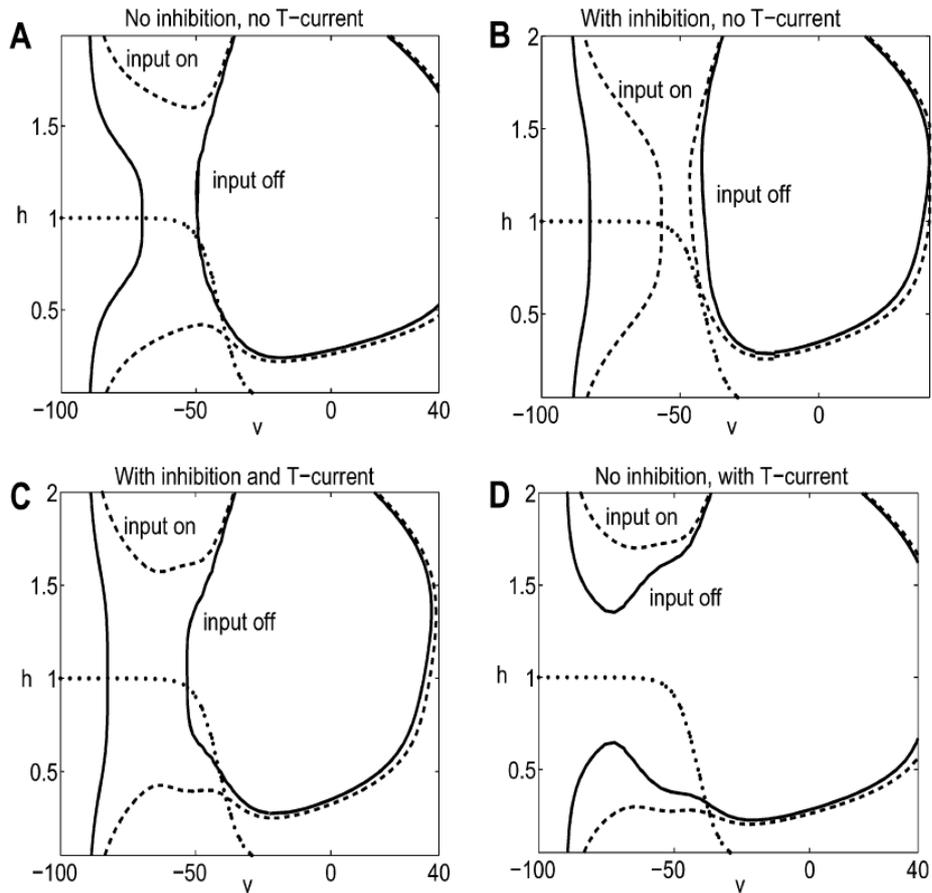


图 19. 帕金森病病例中完整模型的零线， $g_{GPI \rightarrow ThSGPi}$ 、 $r_{Th}$  和  $I_{SM}$  作为参数。具体来说， $g_{GPI \rightarrow ThSGPi}=0$  无抑制，0.2625 有抑制； $r_{Th}=0$  无 T 电流和 0.06 有 T 电流； $I_{SM}=0$  表示输入关闭（实线），8 表示输入开启（虚线）。h-零值线是虚线。

完整模型中最复杂的场景是帕金森病例，其中  $g_{GPI \rightarrow ThSGPi}$  和  $r_{Th}$  有节奏地变化。图 19 显示了四组不同的  $(g_{GPI \rightarrow ThSGPi}, r_{Th})$  值。在每个图中， $v_{Th}$  零值线显示为输入关闭 ( $I_{SM}=0$ ) 和输入打开 ( $I_{SM}=8$ )。从无抑制和  $r_{Th}=0$  的基线开始，使得 T 电流完全失活（见下文），我们在图 19A 中看到兴奋性输入消除了稳定的休息状态，允许响应，除非兴奋的输入非常简短。一旦抑制开启，达到帕金森病模拟中常见的水平，兴奋性输入就不再足以消除稳定平衡并允许响应（图 19B）。最终，T 电流增加（即  $r_{Th}$  增加），使得相同的兴奋性输入变得足以允许响应，如图 19C 所示；这类似于在图 17B 或图 18B 中移动到更大的  $r_{Th}$  值，其中失去了稳定的平衡（在有输入的曲线上）。该结果表明，更快的 T 电流去失活将改善帕金森病病例中的 TC 反应性。

T 电流保持可用，直到抑制消失；然而，一旦发生这种情况，即使输入关闭，稳定的平衡也不存在（如图 7B 和 18B 中的“无输入”曲线，对于足够大的  $r_{Th}$ ），因此可能会出现突发的尖峰直到 T 电流充分失活。更快的 T 电流失活将缩短或消除发放。然而，在解除抑制之后，突发期间彻底的 T 电流失活使 TC 单元返回到图 19A 所示的状态。正如我们刚

刚讨论的那样，这将导致抑制恢复时失去忠实的反应，除非可以以某种方式加速 T 电流去激活。

## 5、讨论

在本文中，我们使用计算模型来考虑 STN 的 DBS 如何影响基底神经节和基底神经节输出所针对的一些细胞中的放电模式。我们的模拟和分析支持了一个看似矛盾的想法，即 DBS 可能会提高抑制性 GPi 细胞的放电率，并且这实际上可能会提高对 GPi 靶向的 TC 细胞的兴奋性输入的反应性。更具体地说，我们发现在帕金森病条件下 STN 和 GPe 放电节律性的增加会导致有节奏的 GPi 放电，从而导致 TC 细胞的阶段性抑制，这可以诱导爆裂并损害 TC 反应性。高频刺激诱导 GPi 的高频强直发放，从而对 TC 细胞产生强烈但强直的抑制作用。通过我们的模拟和分析所解释的机制，这种强直抑制可能对 TC 反应性的影响要弱得多。因此，我们结果的关键点是 DBS 可能有效减轻帕金森综合征的运动症状，因为它消除了对 TC 细胞抑制的振荡性质。尽管这一论点与关于 DBS 功效背后的机制的许多现有理论背道而驰，但从振荡网络的角度来看，这是很自然的。

解释 STN 的 DBS 治疗效果的各种可能机制在例如 (Ashby, 2000; Benazzouz., 2000; Montgomery 和 Baker, 2000; Obeso., 2000; Benabid., 2000; Benabidetal., 2001c, d; Dostrovsky, 2002; Vitek, 2002)。其中一些依赖于 DBS 以某种方式使 STN 发放的想法 (Obeso, 2000; Benabid, 2001c, d; Beurrier, 2001; Levy, 2001)。已经在大鼠和猴子的基底神经节中进行了记录，以评估高频刺激 (HFS) 如何影响神经元活动。Benazzouz (1995, 2000) 发现大鼠 STN 的 HFS 抑制苍白区以及 STN 刺激部位附近细胞的活性。然而，这些研究比较了 HFS 之前和 HFS 之后的发放；因此，他们没有确定在 HFS 期间发放如何变化。事实上，很可能在经过一段时间的持续高频 STN 发放后，STN 活性将被钙门控钾超极化电流的激活所抑制 (Bevan, 1999, 2000; Terman., 2002)。

或者，许多最近的实验结果支持相反的观点，即 STN 的 HFS 实际上可能导致 GPi 中的高频发放。这可能是通过高频 STN 活动直接发生的，如在我们的模型中，这与 STN 细胞可以响应持续施加的电流而以数百赫兹发放的事实一致 (Bevan, 1999, 2000)。事实上，Garcia (2003) 最近使用尖峰分类和刺激伪影去除技术来区分在与 DBS 相关的频率上，STN 的 HFS 导致 STN 尖峰时间锁定到刺激脉冲，阻止改变的帕金森病活动。尽管在这些实验中，单个 STN 细胞在经过一段时间的活动期后停止发放，但大概 STN 群体的平均活动类似于我们模型细胞的活动。或者，高频 GPi 活动可能在 STN 的 HFS 下发展，因为 HFS 驱动传出轴突从其应用部位伸出，增加神经递质释放，如 Montgomery 和 Baker (2000) 所述。例如，已经表明，正常大鼠 STN 的 HFS 导致 GPi 和黑质网状部 (SNr) 中细胞外谷氨酸的增加，其中 STN 是兴奋性传入的主要来源 (Paul, 2000 年; Windels, 2000 年)。这一理论也得到了帕金森病患者研究的支持，该研究发现 GPi 微刺激后有抑制作用

(Dostrovsky, 2000), 以及功能性磁共振成像期间皮层下区域的血氧水平依赖性信号增加。最近,通过尖峰分类和刺激伪影去除的直接记录,发现 STN 的 HFS 增加了 GPi 和 GPe 细胞的平均放电率, GP 发放与刺激同步 (Hashimoto, 2003), 并且 GPi 的 HFS 的主要作用是抑制 GPi 丘脑靶标的神经元尖峰 (Anderson, 2003)。最后, 这个想法在实验 (Nowak et al., 1998a, b) 和计算 (McIntyre et al., 1999) 研究中得到证实, 表明细胞外灰质的电刺激激活轴突或初始段, 而不是而不是受影响神经元的细胞体。总之, 无论 DBS 期间 STN 活动如何变化, GPi 活动似乎都在增加。我们的模拟在 DBS 期间通过高频 STN 尖峰实现了更高的 GPi 发放; 然而, 我们的结果不需要 STN 单元的实际尖峰, 只是在 DBS 期间 GPi 发放变得更快和更规律。事实上, 我们在简化模型分析中利用了这一事实。

我们已经提出, 在 STN 的 DBS 期间增加的、正规化的 GPi 活动实际上允许正常的丘脑反应, 因为由此产生的对 TC 细胞的强直抑制不会诱导我们在帕金森病中观察到的低阈值钙反弹发放状态(并且已经通过实验观察到这是由于高频 SNr 发放的暂停引起的, Deniau 和 Chevalier, 1985)。以前的作者还提出 STN 的 DBS 会破坏 GPi 活动的病理模式或过度同步 (Ryan, 1993; Obeso, 1997; Montgomery 和 Baker, 2000; Obeso, 2000; Vitek, 2000, 2002; Benabid, 2001c)。请注意, 虽然依赖 GPi 抑制的 DBS efficacy 理论可能无法解释为什么 DBS 不会引起严重的运动障碍, 但 DBS 用 GPi 和其他地方的强直发放模式取代阶段性发放的想法立即消除了这个问题。此外, DBS 通过调节基底神经节输出活动起作用的观点与最近的结果一致, 表明基底神经节放电的节律性出现并在 PD 中发挥关键作用 (例如, Nini, 1995; Brown., 2001; Plenz, 1999; Montgomery 和 Baker, 2000; Brown, 2001; Terman, 2002)。一个相关的想法是需求控制的低频刺激可以提供一种更温和的方法来消除病理性 STN 同步和相关的运动症状 (Tass, 2002)。我们研究的一个主要贡献是我们阐明了一种特定的机制, 可以解释为什么帕金森病的射击模式会导致负面的运动结果, 以及为什么 STN 的高频 DBS 会破坏这些病理模式, 特别是通过其对 GPi 的影响, 可能会恢复运动程序的正常处理。

在这种情况下, 重要的是要注意最近的证据表明, 当丘脑以强直模式运行时, 从基底神经节到丘脑的抑制输入不太可能起到驱动丘脑的作用, 因为它会在正常、清醒的条件下进行 (Smith 和 Sherman, 2002)。相反, 抑制性输入会调节丘脑的其他输入, 可能对应于感觉运动信号。因此, 干扰丘脑反应性的帕金森病, 例如通过引起节律性反弹发放, 会损害这些其他输入通过丘脑到皮质的流动, 甚至可能诱发丘脑的病理抑制驱动 (Smith 和 Sherman, 2002)。DBS 干预措施将通过消除抑制的病理影响和恢复正常信号流而取得成功。

在我们的研究中, 我们没有具体说明兴奋性感觉运动信号的来源。抑制性 GPi 输出和兴奋性皮质-丘脑投射影响常见的丘脑中继区是很合理的。报告 GPi 和小脑丘脑靶点之间存在一些重叠的实验表明 GPi 抑制和上行运动信号的直接相互作用 (Macchi, 1997; Mason,

2000; Sakai, 2000, 2002)；然而，这个概念似乎是有争议的。或者，GPi 中帕金森节律性在一个丘脑区域引起的反弹发放本身可能会触发抑制性丘脑网状细胞 (RE) 的发放，这反过来又会诱导整个丘脑的 TC 细胞发放，如所观察到的在睡眠纺锤波中 (例如, Steriade, 1997)。从 GPe 到 RE 的直接投影还提供了一种途径，通过该途径，病理节律可以传播到整个丘脑。在我们尚未探索的这两种情况下，我们的结果表明，通过 STN 的 DBS 消除节律性将恢复感觉运动输入的正常丘脑和皮层处理。虽然有大量证据表明，基底神经节和小脑输入到丘脑在皮质运动区会聚 (Limousin, 1997; Hoover, 1999; Middleton, 2000; Bergman, 2002; Sestini, 2002)，测试皮质对 GPi 诱发的会聚丘脑发放的反应，以及从小脑通过其他丘脑核传递的正常信号，仍然是未来模拟和实验的重要一步。

除了从我们的模型中省略 RE 单元格之外，我们还做出了许多其他假设。特别是，我们假设 GPi 的作用只是中继来自 STN 的输入，我们还没有考虑基底神经节如何在调节传递到丘脑的感觉运动信号方面发挥功能作用。此外，我们忽略了基底神经节内的某些连接，例如从纹状体到 GPi 的连接。我们还对 DBS 对神经元活动的影响采取了极其简单的观点，例如忽略了由于刺激电极相对于它影响的不同细胞的不同定位而导致的任何场效应或变化。最后，我们将单个细胞视为单个隔室单元。尽管如此，我们已经阐明的机制是基于少数特性，例如 PD 中间接通路活动的节律性和响应阶段性抑制的 TC 反弹发放发放，这些特性已在基底神经节和 TC 细胞中进行了实验观察并且这不取决于我们方法的具体情况。

我们最后指出与我们的结果相关的几个预测。我们的基本预测是，在 PD 中，与低阈值钙 T 电流相关的节律性反弹发放发生在 TC 细胞中，也可能发生在皮质运动区，至少在基底神经节有节奏地发放的时间段内。预计这些发放将在 DBS 下大幅减少。此外，我们预计，相对于 PD 或正常状态，在 DBS 中，GPi 和 GPe 中的至少一个的发放会加速和规范化，并且 GPi 与 DBS 下的 GPe (以及 STN, 如果 STN 细胞仍在发放)。如果 GPi 加速并观察到正则化，那么我们可以进一步预测 GPe 病变不会影响 STN 的 DBS 的有效性，尽管这更加模糊，因为如上所述从 GPe 到 RE 的路径。最后，虽然多条通路的存在再次使问题蒙上阴影，但预计在腹侧丘脑区域 (以及 GPi 靶向的其他丘脑核) 中发放的阻断或放电的规律化应该对 PD 有一定的治疗作用，因为已知 (见 Olanow 的综述, 2000, 2001) 通过腹侧丘脑中间核的 DBS 获得。

## 附录

在这里，我们描述了用于每种细胞类型和突触耦合的参数和非线性函数。

对于公式 (1) 丘脑神经元,  $g_L = 0.05$ ,  $E_L = -70$ ,  $g_{Na} = 3$ ,  $E_{Na} = 50$ ,  $g_K = 5$ ,  $E_K = -90$ ,  $g_T = 5$ ,  $E_T = 0$ ,  $h_\infty(v) = 1/(1 + \exp((v+41)/4))$ ,  $r_\infty(v) = 1/(1 + \exp((v+84)/4))$ ,  $\tau_h(v) = 1/(a_h(v) + b_h(v))$ ,  $a_h(v) = 0.128 \exp(-(v+46)/18)$ ,  $b_h(v) = 4/(1 + \exp(-(v+23)/5))$ ,

$\tau_r(v) = (28 + \exp(-(v + 25)/10.5))$ ,  $m_\infty(v) = 1/(1 + \exp(-(v + 37)/7))$ ,  $p_\infty(v) = 1/(1 + \exp(-(v + 60)/6.2))$ .

STN 和 GPe 神经元如何建模的详细信息可以在 Terman (2002) 中找到。基于体外数据进行了轻微的参数更改以弥补 Terman 的模型 (2002)。特别是, STN 细胞的外加电流为  $25\text{pA}/\mu\text{m}^2$ , 而 GPe 细胞的外加电流为  $2\text{pA}/\mu\text{m}^2$ 。此外, 如 Terman (2002) 报道的, GPe 细胞中的无量纲钙衰减率  $k_{Ca}$  从 20 降低到 15, 无量纲钾通道激活率  $\phi_n$  从 0.05 提高到 0.1。在我们的模拟中, 有 16 个 STN 神经元和 16 个 GPe 神经元。每个 STN 神经元接收来自两个 GPe 神经元的抑制输入。每个 GPe 神经元接收来自三个 STN 神经元的兴奋输入和来自其他两个 GPe 神经元的抑制输入。GPi 神经元的建模与 GPe 神经元完全相同, 附加施加的电流  $I_{app}=3\text{pA}/\mu\text{m}^2$  以增强放电。有 16 个 GPi 神经元, 每个神经元都接收来自一个 STN 神经元的兴奋性输入。有两个丘脑神经元; 每个都接收来自八个 GPi 神经元的抑制输入。

每个突触变量  $s_\alpha$  满足方程 (5)。对于  $\alpha=Gi, Ge, Sn$  我们一般取  $A_\alpha, B_\alpha, \theta_\alpha=(2, 0.08, 20), (2, 0.04, 20), (5, 1, 30)$ 。然而, 我们对 GPi 细胞的突触输入使用了不同的动力学参数, 即  $A_{Ge}, B_{Ge}=(1, 0.1)$  和  $A_{Sn}, B_{Sn}=(1, 0.05)$ 。突触电流的形式为  $I_{\alpha\rightarrow\beta}=g_{syn}S_{tot}(v_\beta-E_{syn})$  其中  $S_{tot}$  是突触前变量的总和。对于  $I_{Ge\rightarrow Sn}, I_{Sn\rightarrow Ge}, I_{Ge\rightarrow Ge}, I_{Sn\rightarrow Gi}, I_{Gi\rightarrow Gi}, I_{Gi\rightarrow Th}$ , 我们让  $(g_{syn}, E_{syn})=(0.9, -100), (0.3, 0), (1, -80), (0.3, 0), (1, -100), (0.06, -85)$ 。

第 3 节中  $I_{SM}$  的参数为  $i_{SM}=5, \rho_{SM}=25, \delta_{SM}=5$ 。图 14A 中列出了第 4 节简化模型模拟中用于  $I_{SM}$  的参数。在 DBS 期间, 我们为  $I_{DBS}$  采用了以下参数:  $i_D=400, \rho_D=12.5; \delta_D=3$ 。

## 致谢

这项工作部分由 NSF 赠款 DMS-0108857 (JER) 和 DMS-0103822 (DT) 资助。我们感谢 Bard Ermentrout 对本手稿早期版本的有益评论。作者还获得了匹兹堡神经退行性疾病研究所的资助。

## 参考文献

- [1] Albin R, Young A, Penney J (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12: 366–375.
- [2] Anderson M, Postpuna N, Ruffo M (2003) effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J. Neurophysiol.* 89: 1150–1160.
- [3] Ashby P (2000) What does stimulation in the brain actually do? *Prog. Neurol. Surg.* 15: 236–245.
- [4] Benabid A, Koudsie A, Benazzouz A, Piallat B, Krack P (2001) Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 86: 405–412.
- [5] Benabid A, Koudsie A, Benazzouz A, Piallat B, Krack P, Blerkom NV, Fraix V, Pollak P (2001) Subthalamic nucleus deep brain stimulation. In Lozano A. ed., *Movement Disorder Surgery*. S. Karger AG, Basel.
- [6] Benabid A, Koudsie A, Benazzouz A, Piallat B, Krack P, Limousin-Dowsey P, Lebas J, Pollak P (2001) Deep brain stimulation for Parkinson's disease. In: Calne D, Calne SM, eds., *Advances in Neurology*, Vol 86: Parkinson's Disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [7] Benabid A, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, Lebas J, Pollak P (2001) Deep brain stimulation of the corpus luyssi (subthalamic nucleus) and other targets in parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J. Neurol.* 248(Supp. 3): S37–S47.
- [8] Benazzouz A, Gao D, Ni Z, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid A (2000) Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and the ventrolateral nucleus of the thalamus. *Neuroscience.* 99: 289–295.
- [9] Benazzouz A, Hallett M (2000) Mechanisms of action of deep brain stimulation. *Neurology*, 55(Supp. 6): S13–S16.
- [10] Benazzouz A, Piallat B, Pollack P, Benabid A (1995) Responses of the substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: Electrophysiological data. *Neurosci. Lett.* 189: 77–80.
- [11] Bergman H, Deuschl G (2002) Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov. Disord.* 17(Suppl. 3): S28–S40.
- [12] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong M (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72: 507–520.
- [13] Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 85: 1351–1356.
- [14] Bevan M, Wilson C (1999) Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J. Neurosci.* 19: 7617–7628.

- [15] Bevan M, Wilson C, Bolam J, Magill P (2000) Equilibrium potential of GABA-A current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 83: 3169–3172.
- Brown P, Marsden C (1999) Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 14: 423–429.
- [16] Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Lazzaro VD (2001) Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 21: 1033–1038.
- [17] DeLong M (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *J. Neurophysiol.* 34: 414–427.
- [18] Deniau J, Chevalier M (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res.* 334: 227–233.
- [19] Destexhe A, Contreras D, Steriade M (1998) Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J. Neurophysiol.* 79: 999–1016.
- [20] Dostrovsky J, Levy R, Wu J, Hutchison W, Tasker R, Lozano A (2000) Microstimulation induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J. Neurophysiol.* 84: 570–574.
- [21] Dostrovsky J, Lozano A (2002) Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 17(Supp. 3): S63–S68.
- [22] Ermentrout B (2002) *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems*. Philadelphia: SIAM Press.
- [23] Filion M, Tremblay L (1991) Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 547: 142–151.
- [24] Gerfen C, Wilson C (1996) The basal ganglia. In: Swanson L, Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 12: Integrated Systems of the CNS, Part III*. Elsevier Science B.V.
- [25] Gross C (2001) Stimulation of the globus pallidus internus. In: Lozano A, ed. *Movement Disorder Surgery*. S. Karger A
- [26] G, Basel. Hashimoto T, Elder C, Okun M, Patrick S, Vitek J (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 23: 1916–1923.
- [27] Hoover J, Strick P (1999) The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *J. Neurosci.* 19: 1446–1463.
- [28] Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krakensy J, Liscak R, Roth J, Ruzicka E (2001) Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: A pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 16: 1126–1132.

- [29] Levy R, Lang A, Dostrovsky J, Pahapill P, Romas J, Saint-Cyr J, Hutchison W, Lozano A (2001) Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms. *Brain* 124: 2105–2118.
- [30] Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid A, Frackowiak R (1997) Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 42: 283–291.
- [31] Macchi G, Jones E (1997) Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J. Neuro-surg.* 86: 670–685.
- [32] Magnin M, Morel A, Jeanmonod D (2000) Single-unit analysis of the pallidum, thalamus, and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 96: 549–564.
- [33] Mason A, Ilinsky I, Maldonado S, Kultas-Ilinsky K (2000) Thalamic terminal fields of individual axons from the ventral part of the dentate nucleus of the cerebellum in *Macaca mullata*. *J. Comp. Neurol.* 421: 412–428.
- [34] McIntyre C, Grill W (1999) Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys. J.* 76: 878–888. Middleton F, Strick P (2000) Basal ganglia and cerebellar loops:
- [35] Motor and cognitive circuits. *Brain Res. Rev.* 31: 236–250. Montgomery E Jr, Baker K (2000) Mechanism of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol. Res.* 22: 259–266.
- [36] Nini A, Feingold A, Slovin H, Bergman H (1995) Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 74: 1800–1805.
- [37] Nowak L, Bullier J (1998a) Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter: I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp. Brain Res.* 118: 477–488.
- [38] Nowak L, Bullier J (1998b) Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter: II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp. Brain Res.* 118: 489–500.
- [39] Obeso J, Rodriguez M, DeLong M (1997) Basal ganglia patho- physiology: A critical review. In: Obeso J, DeLong M, Ohye C, Marsden C, eds. *Advances in Neurology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. vol. 74, pp. 3–18.
- [40] Obeso J, Rodriguez-Oroz M, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, Vitek J, DeLong M (2000) Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 55 (Supp. 6): S7–S12.
- [41] Ogura M, Kita H (2000) Dynorphin exerts both postsynaptic and presynaptic effects in the globus pallidus of the rat. *J. Neurophysiol.* 83: 3366–3376.
- [42] Olanow W, Brin M (2001) In: Calne D, Calne SM, eds. *Advances in Neurology*, Vol. 86: Parkinson's Disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

- [43] Olanow W, Brin M, Obeso J (2000) The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 55, (Supp. 6): S60–S66.
- [44] Paul G, Reum T, Meissner W, Marburger A, Sohr R, Morgenstern R, Kupsch A (2000) High frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases striatal dopaminergic metabolism in naive rats. *NeuroReport* 11: 441–444.
- [45] Plenz D, Kitai S (1999) A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400: 677–682.
- [46] Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, Koudsie A, Benabid A (2002) Treatment results: Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 17 (Supp. 3): S75–S83.
- [47] Raz A, Vaadia E, Bergman H (2000) Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J. Neurosci.* 20: 8559–8571.
- [48] Rinzel J (1985) Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. *Fed. Proc.* 44: 2944–2946.
- [49] Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 71: 215–219.
- [50] Ryan L, Sanders D (1993) Subthalamic nucleus lesion regularizes firing patterns in globus pallidus and substantia nigra pars reticulata. *Brain Res.* 626: 327–331.
- [51] Sakai S, Inase M, Tanji J (2002) The relationship between MI and SMA afferents and cerebellar and pallidal efferents in the macaque monkey. *Somatosens. & Mot. Res.* 19: 139–148.
- [52] Sakai S, Stepniewska I, Qi H, Kaas J (2000) Pallidal and cerebellar afferents to presupplementary motor area thalamocortical neurons in the owl monkey: a multiple labeling study. *J. Comp. Neurol.* 417: 164–180.
- [53] Sestini S, di Luzio AS, Ammannati F, DeCristofaro M, Passeri A, Martini S, Pupi A (2002) Changes in regional cerebral blood flow caused by deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J. Nucl. Med.* 43: 725–732.
- [54] Smith G, Sherman S (2002) Detectability of excitatory versus inhibitory drive in an integrate-and-fire-or-burst thalamocortical relay neuron model. *J. Neurosci.* 22: 10242–10250.
- [55] Sohal V, Huguenard J (2002) Reciprocal inhibition controls the oscillatory state in thalamic networks. *Neurocomp.* 44: 653–659.
- [56] Stanford I, Cooper A (1999) Presynaptic  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptor modulation of GABA<sub>A</sub> IPSCs in the rat globus pallidus in vitro. *J. Neurosci.* 19: 4796–4803.

[57] Steriade M, Contreras D, Amzica F (1997) The thalamocortical dialogue during wake, sleep, and paroxysmal oscillations. In: Steriade M, Jones E, McCormick D, eds. *Thalamus*, Elsevier, Amsterdam, Vol. II, pp. 213–294.

[58] Tass P (2002) Effective desynchronization with bipolar double-pulse stimulation. *Phys. Rev. E* 66: 0362261–0362269.

[59] Terman D, Rubin J, Yew A, Wilson C (2001) Synchronous parkinsonian rhythms in a model for the indirect pathway of the basal ganglia. *Neurocomp.* 39/40: 973–982.

[60] Terman D, Rubin J, Yew A, Wilson C (2002) Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J. Neurosci.* 22: 2963–2976.

[61] The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *New England J. Med.* 345: 956–963.

[62] Traub R, Miles R (1991) *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

[63] Vitek J (2002) Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov. Disord.* 17 (Supp. 3): S69–S72.

[64] Vitek J, Giroux M (2000) Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: Model for dyskinesia. *Ann. Neurol.* 47 (4 Supp 1): S131–S140.

[65] Wichmann T, Bergman H, Starr P, Subramanian T, Watts R, DeLong M (1999) 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.* 125: 397–409.

[66] Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, Savasta M (2000) Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur. J. Neurosci.*, 12: 4141–4146.

[67] Wu Y, Levy R, Ashby P, Tasker R, Dostrovsky J (2001) Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov. Disord.* 16: 208–216.

[68] Zhan X, Cox C, Rinzel J, Sherman S (1999) Current clamp and modeling studies of lowthreshold calcium spikes in cells of the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 81: 2360–237