

---

Principle of neural computation

# 从基底神经节的计算模型洞察帕金森病

Insights into Parkinson's disease from computational models of the basal ganglia

---

The screenshot shows the BMJ Journals website interface. At the top, there is a navigation bar with 'BMJ Journals', 'Subscribe', 'Log In', 'Basket', and a search box. Below this is a green header for the 'Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry' with links for 'Latest content', 'Current issue', 'Archive', 'JNNP 100', 'Authors', 'Podcasts', and 'About'. The main content area features a sidebar with icons for 'Article Text', 'Article info', 'Citation Tools', 'Share', and 'Rapid Responses'. The article title is 'Insights into Parkinson's disease from computational models of the basal ganglia', marked as 'FREE'. The authors listed are Mark D Humphries<sup>1, 2</sup>, Jose Angel Obeso<sup>3</sup>, and Jakob Kisbye Dreyer<sup>4, 5</sup>. The abstract begins with 'Movement disorders arise from the complex interplay of multiple changes to neural circuits. Successful treatments for these disorders could interact with these complex changes in myriad ways, and as a consequence their mechanisms of action and their amelioration of symptoms are incompletely understood. Using Parkinson's disease as a case study, we review here how computational models are a crucial tool for taming this complexity, across causative mechanisms, consequent neural dynamics and treatments. For mechanisms, we review models that capture the effects of losing dopamine on basal ganglia function; for dynamics, we discuss models that have transformed our understanding of how beta-band (15–30 Hz) oscillations arise in the'.

---

原著 Mark D. Humphries<sup>1,2</sup>, Jose Obeso<sup>3</sup>, and Jakob Kisbye Dreyer<sup>4,5</sup>  
翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

---

J Neurol Neurosurg Psychiatry  
journal homepage: <https://jnnp.bmj.com/>

## Author information

### Insights into Parkinson's disease from computational models of the basal ganglia

Article history:

Received 26 January 2018

Revised 20 March 2018

Accepted 21 March 2018

Published Online First 17 April 2018

*Mark D. Humphries*

AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Faculty of Biology, Medicine, and Health, University of Manchester, Manchester, UK

<sup>2</sup>School of Psychology, University of Nottingham, Nottingham, UK

*Jose Obeso*

AFFILIATIONS

<sup>3</sup>HM-CINAC, Hospital Puerta del Sur, Mostoles, CEU-San Pablo University and CIBERNED, Instituto Carlos III, Madrid, Spain

*Jakob Kisbye Dreyer*

AFFILIATIONS

<sup>4</sup>Department of Neuroscience, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>5</sup>Department of Bioinformatics, H Lundbeck A/S, DK-2500 Valby, Denmark

## 摘要【ABSTRACT】

运动障碍产生于神经回路多种变化的复杂相互作用。这些疾病的成功治疗可能以多种方式与这些复杂的变化相互作用，因此我们对其作用机制和它们如何改善症状的理解并不全面。以帕金森病为例，我们在此回顾了计算模型是如何在致病机制、神经动力学和治疗方面成为研究这种复杂性的重要工具。在机制方面，我们回顾了捕捉多巴胺丧失对基底神经节功能影响的模型；在动力学方面，我们讨论了改变我们对帕金森病基底神经节中  $\beta$  波段（15-30Hz）振荡如何产生的理解的模型。在治疗方面，我们谈到了试图理解深部脑刺激的治疗作用的计算模型工作的广度。总的来说，来自各个描述层面的模型为帕金森病的原因、症状和治疗提供了令人信服的说明。

## 文章导航

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1 引言【Introduction】                | 5  |
| 2 纹状体中多巴胺耗竭的后果                    | 7  |
| 3 模拟多巴胺神经元丧失对多巴胺浓度和 D1、D2 信号传导的影响 | 7  |
| 4 帕金森病神经振荡的机制                     | 10 |
| 5 脑深部刺激治疗帕金森病的机制                  | 11 |
| 6 开放的问题和富有成果的道路                   | 13 |
| 7 致谢                              | 14 |
| 8 参考文献                            | 15 |

## 1 引言【Introduction】

基底神经节与多种运动障碍有关，尤其是帕金森病、亨廷顿病和肌张力障碍。这些疾病的产生原因和发展因素是复杂的，它们源于神经回路的多种变化之间的相互作用以及这些作用与大脑中随之而来的补偿机制之间的相互作用。这些变化与由此产生的明显临床表现之间的联系尚不完全清楚。现有的治疗方法疗效有限，而且其作用机制往往不甚明确。正如我们在这里所展示的，走出这一困境的途径之一是使用计算模型作为我们错误直觉的指导

帕金森病是这些问题的例证，也是我们在这里的重点。传统上，帕金森病的主要症状（运动迟缓/运动障碍、震颤和僵硬）的发生与投射到背侧纹状体，特别是人类壳核的中脑多巴胺神经元损失相关。这有力地表明了基底神经节在运动控制中的作用，并指出基底神经节的动态异常是导致帕金森病主要运动特征的根本原因。但基底神经节是一个密集连接的核团网络（图 1A），其一个神经群体的任何变化都会对其组成部分产生影响；对一个以上的群体的变化不可能有任何具有绝对把握的预测。因此，有必要建立帕金森病基底神经节的计算模型来帮助我们理解其机制作用。

对基底神经节在健康状态下的动力学及其在帕金森病条件下的变化进行计算建模有很长的历史 [1-3]。我们回顾了从这种建模中获得的关键见解，以了解疾病的神经机制及其症状、异常的神经动力学是如何产生的，以及它的治疗是如何起作用的。

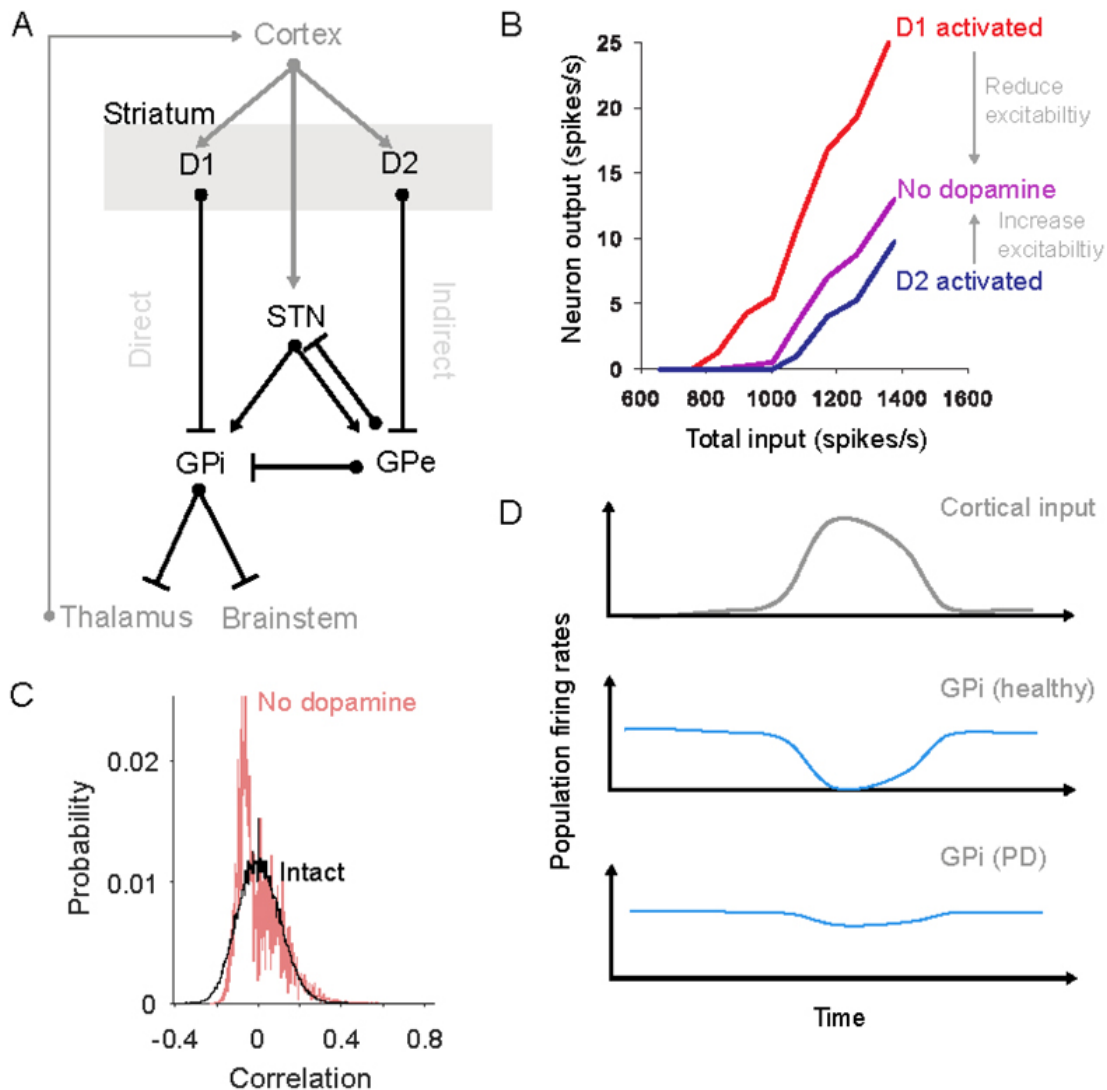


图 1: 纹状体中多巴胺耗竭的后果

(A) 基底神经节的核团和主要连接(横杠: 抑制性; 箭头: 兴奋性)。纹状体分为两个投射神经元群, 分别表达 D1 和 D2 型多巴胺受体。从 D1 和 D2 群到输出核 (GPi) 的路径历来被称为“直接”和“间接”通路。为清楚起见, 我们在此略去一些通路, 包括从 GPe 到纹状体的投射, 以及纹状体内的局部连接。STN: 丘脑底核; GPe: 苍白球外部; GPi: 苍白球内部。(B) 单神经元模型预测, 多巴胺对表达 D1 和 D2 受体的投射神经元的兴奋性有不同影响。因此, 多巴胺的耗竭会降低表达 D1 的神经元的兴奋性, 而增加表达 D2 的神经元的兴奋性。重绘自 [13]。(C) 正常的和耗尽多巴胺的纹状体网络模型 [16] 中自发神经元放电之间的相关性分布。模型预测, 完整网络的自发活动是稀疏的、不规则的和不相干的; 但多巴胺耗竭产生的自发放电是反相关的(负相关)。纹状体这种动态变化是对多巴胺耗竭引起的其皮质输入的驱动或同步性的变化的补充。(D) 示意图显示基底神经节的网络模型如何预测帕金森病中行动选择的崩溃 [如 18, 20, 23 中的结果图片]。在正常情况下, 从皮层(上)向基底神经节的相位输入会在一小群 GPi 神经元(蓝色)中产生(中)短暂的活动抑制; 这种瞬时抑制允许通过解除对这些 GPi 神经元的丘脑和脑干靶标的抑制来进行“选择”。在多巴胺耗尽后(底部), GPi 活动几乎不会响应相同的输入而发生变化, 从而减慢或阻止动作选择。

## 2 纹状体中多巴胺耗竭的后果

我们从纹状体开始。纹状体含有脊椎动物大脑中最密集的多巴胺受体表达 [4, 5]。壳核也是帕金森病中脑多巴胺神经元中最脆弱的一组目标 [6]。因此，任何有兴趣了解帕金森病运动障碍原因的人都会去了解多巴胺耗竭对纹状体的影响。

多巴胺受体激活对单个纹状体神经元的影响是微妙而复杂的 [7-9]。对纹状体投射神经元的实验研究已经确定了多巴胺受体的激活是如何在突触内部和外部下调和上调一系列的离子通道 [7] 以控制神经元的兴奋性的。理解所有这些影响之间的相互作用需要详细的单投射神经元模型，这些模型综合了许多实验研究的结果 [10-12]。这些模型的一个贡献是对激活 D1 或 D2 型多巴胺受体的净效应提供了直观的描述，并表明这些效应导致表达 D1 和 D2 的投射神经元对兴奋性输入作出的反应不同 [13]。因此，他们预测多巴胺耗竭的净效应是以相反的方向改变投射神经元的兴奋性，这取决于它们表达的 D1 或 D2 型多巴胺受体（图 1B）。这类模型表明，关于帕金森病改变直接和间接通路平衡的直观论点 [14, 15] 具有生物物理学的基础。

与单个神经元动态的变化相一致，整个纹状体的网络模型预测多巴胺耗竭会严重地破坏其正常动态。一项研究表明，多巴胺耗竭增加了投射神经元放电之间的自发相关性 [16]；这种自发的相关活动可以有效地阻止皮质输入传输到纹状体和基底神经节的其他部分（图 1C）。另一项研究表明，多巴胺的耗竭改变了稀疏但强大的抑制性中间神经元的输出，从而改变了 D1 和 D2 投射神经元活动的平衡 [17]。两者都指出，我们需要了解帕金森病的网络规模变化是如何产生于多巴胺耗竭对单个神经元的累积效应的。

在更广泛的范围内，整个基底神经节的网络模型试图理解纹状体中多巴胺耗竭的连锁反应。许多这样的模型检验了基底神经节的正常功能是通过直接和间接通路的相互作用来执行动作选择的理论 [18, 19]。在这些模型中，多巴胺的耗竭破坏了两个纹状体输出通路的平衡，导致了行动选择的缺陷 [20-22]。这种不平衡可能是通过如上文所述对神经兴奋性的直接影响产生的，或通过多巴胺耗竭后的皮质-纹状体可塑性的异常产生的 [21]。其他模型表明，多巴胺耗竭破坏了直接通路和皮质-丘脑（或“超直接”）通路之间的平衡 [21,23]。无论机制如何，所有这些模型都预测基底神经节的输出受到干扰，因为直接通路不能再诱导对基底神经节输出的充分抑制（图 1D）。这种丧失的自行选择行动的能力与帕金森病的无运动性和缓动性特征相一致。



### 3 模拟多巴胺神经元丧失对多巴胺浓度和 D1、D2 信号传导的影响

虽然上述模型寻求多巴胺耗竭对纹状体和更广泛的基底神经网络动态的后果，但其他研究者也在研究同样深刻的问题：在帕金森病的发展过程中，中脑多巴胺细胞的损失如何导致大脑创造出适应这种损失的复杂环境以及随后多巴胺动态的变化。他们认为需要采取更细致的方法来理解多巴胺丧失对纹状体的影响，从而了解其对基底神经节功能的影响。

这些释放模型中最简单但可能影响深远的预测之一是被动稳定现象 [24]。多巴胺释放的动力学模型经常被用来模拟多巴胺释放和再摄取之间的相互作用 [25, 26]。帕金森病中多巴胺末端的丧失同时导致多巴胺的囊泡释放和再摄取的减少。动力学模型预测，释放和再摄取的损失是完全平衡的，因此，在多巴胺末端损失后，稳态多巴胺节奏几乎没有变化 [24, 27]。如果模拟多巴胺自体受体对末端的影响，这种多巴胺节奏的被动稳定甚至更为有力，因为自体受体对囊泡释放起着负反馈作用 [28]。在详细的多巴胺释放反应-扩散模型中也可以看到多巴胺节奏的被动稳定化，这些模型模拟了多巴胺在整个纹状体三维区域的体积传输（图 2A）[29-31]。因此，有几种模型预测，尽管多巴胺神经元丧失，但被动稳定仍能保持正常的多巴胺节奏（图 2B-C）。

被动稳定似乎为帕金森病的主要症状为何在中脑多巴胺神经元大量丧失后出现提供了一个简单的假说 [24, 27]。帕金森病的运动特征通常被认为是多巴胺细胞逐渐丧失的结果；从这个角度看，帕金森病运动症状的延迟出现可以解释为这种多巴胺节奏被动稳定的结果。

但这不可能是帕金森病的全部形成原因。尸检和成像研究估计，多巴胺能神经元和末端的损失在 50% 左右与帕金森病运动特征的出现相关 [6, 32]，而详细的体积传输模型预测，多巴胺神经元和末端几乎完全丧失的情况下，多巴胺节奏仍将稳定 [31, 33]。作为一个例子，图 2C 显示这些模型预测，失去 85% 的多巴胺终端对多巴胺节奏没有可察觉的影响。相反，体积传输模型预测，帕金森病的主要症状的发生是在这种稳定的多巴胺节奏背景下多巴胺浓度的阶段性退化的结果。

多巴胺浓度的阶段性变化是由于多巴胺神经元在其恒定的自发活动周围出现了短暂的猝发放电或停顿放电（图 2B）。这些发射的阶段性变化可由意外的奖励和事件引起 [34-36]，这可能作为控制纹状体中突触可塑性的教学信号 [37-40]。黑质外侧多巴胺神经元的发射 [S41] 和背侧纹状体中多巴胺能轴突的活动 [S42] 的阶段性变化也与运动相关联。完整纹状体中多巴胺的体积传输模型显示，这些爆发放电和停顿放电被高保真地转化为多巴胺浓度的阶段性增加和减少 [29, 30]（图 2B）。然而，他们也表明，多巴胺终端的损失不可避免地降低了爆发放电和停顿放电能够有效地改变多巴胺浓度的能力（图 2C）[31]。

这些模型认为由于多巴胺节奏是被动稳定的，但多巴胺的阶段性变化是钝化的。所以随着更多多巴胺神经元的丧失，阶段性变化变得更难与多巴胺节奏的单纯波动区分开来。阶段性多巴胺的信噪比在多巴胺末端的中度损失时变得明显，这与预测的多巴胺神经元和终端的损失规模一致，在这种情况下首次观察到帕金森病运动特征 [6, 32, S43]。模型预测，在末端损失 80% 左右时，最终不可能从基线多巴胺节奏的随机波动中区分出阶段性的事件 [31]（图 2C）。此外，随着多巴胺神经元的损失，多巴胺的相位变化幅度减小，所以多巴胺受体可能会增加其敏感性以进行补偿。因此，信噪比降低和受体敏感性增加的综合效应被预测为 D1 和 D2 受体的异常激活，与外部事件不相关。

这种反常的激活有可能产生许多功能性后果。一方面，多巴胺介导的运动信号会被遗漏，或者随机波动被当作运动信号，两者都会导致纹状体的突触可塑性失常。另一方面，如果多巴胺的阶段性变化作为启动运动的信号 [S41, S42]，那么失去检测阶段性变化的能力将减缓或损害运动的启动。

体积传输模型还预测，末端大量丧失后，被动稳定的破坏是不均匀的，因为它会产生不包含多巴胺神经支配的孤立组织体积 [31]。据预测，这些多巴胺空隙会在纹状体中造成局部不平衡，因为相邻的多巴胺完整和耗



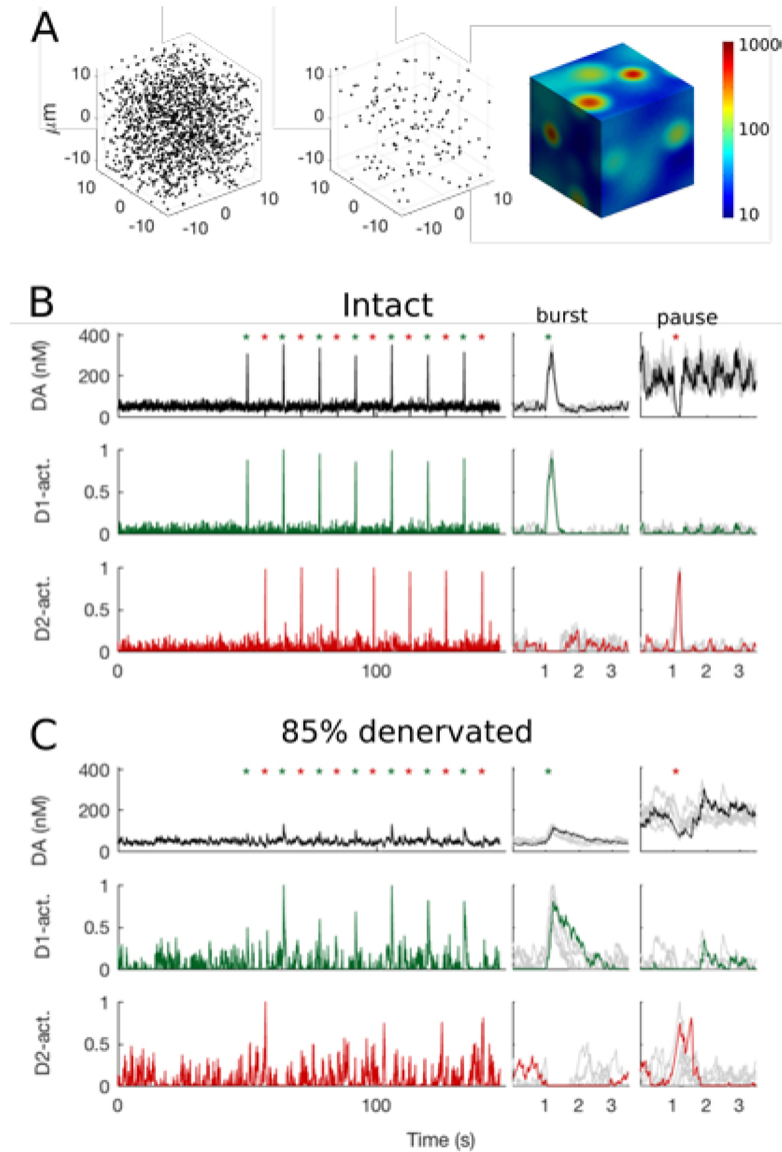


图 2: 细胞损失后多巴胺的传递模型。

(A) 模拟纹状体中多巴胺的释放、扩散和再摄取 [29-31]。对于 20 微米立方体的模拟纹状体，我们展示了健康组织（左）和失去 90% 的多巴胺末端（中）后多巴胺释放位点的模拟密度。模拟从所有部位释放的多巴胺会导致整个体积中多巴胺浓度的不均匀（以 nM 为单位的色标）。(B) 模拟多巴胺细胞猝发放电和停顿放电对多巴胺浓度的影响（上）。多巴胺的平均浓度（多巴胺浓度）自始至终保持在 40 nM 左右。电位发放中的交替猝发性放电（绿色星号）和停顿放电（红色星号）引起多巴胺浓度的阶段性高峰和低谷。这些结果是通过 D1（绿色，中）和 D2（红色，下）受体激活多巴胺受体依赖的细胞内信号。D1 受体读出猝发放电；D2 受体读出停顿放电。插图显示了每个峰或谷周围的平均反应（个别反应为灰色）。(C) 如图 B，C 的不同为多巴胺释放点损失了 85% 的体积。尽管损失严重，但被动稳定意味着多巴胺的平均浓度没有变化。相比之下，在峰和谷期间多巴胺浓度的变化现在几乎无法从背景多巴胺节奏的随机波动中分辨出来（上）。因此，该模型预测 D1 和 D2 受体依赖信号在两种情况下将是相似的（中和下）。

尽区域内的神经元会相互影响。因此，体积传输模型指出了帕金森病中多巴胺去神经支配的双重性。首先是通过多巴胺动态相位的丧失，然后通过多巴胺空隙的产生，这就提出了症状和体征是由这些不同的机制在纹状体的不同区域同时作用产生的可能性。

计算模型的一个关键见解是，表达 D1 和 D2 受体的纹状体神经元对多巴胺终端的丧失有不同的敏感性 [11]。模型表明，D1 受体将对多巴胺浓度的阶段性峰值作出强烈反应，这些峰值由高达 30 赫兹的峰发性放电驱动；相比之下，模型预测 D2 受体对多巴胺浓度的阶段性下降作出反应，这些下降由 4 赫兹的自发停顿放电率驱动 [11, 12]。由于放电率的这些向下偏转被限制在零以下，所以即使在完整的纹状体中，D2 受体对检测阶段性多巴胺释放的信噪比也较差（图 2B）。因此，模型认为 D2 受体对多巴胺终端的损失将更加敏感 [31, 33, S41]。这些预测与帕金森病的啮齿动物模型中表达 D2 的纹状体投射神经元的早期重塑是一致的 [S44]。

详细的动力学模型也使我们能够更好地理解 L-DOPA 的治疗作用和副作用。纹状体的网络模型将 L-DOPA 模拟为多巴胺的全面增加 [19, 21, S45]。这种模型预测，L-DOPA 的副作用是在没有失去多巴胺终端的纹状体区域将多巴胺节奏提高到正常水平以上。详细的释放模型更准确地将 L-DOPA 模拟为剩余终端的囊泡所释放的多巴胺分子数量的增加 [31, 33]。与网络模型对比，这些释放模型预测在纹状体的健康区域由于自体受体调节多巴胺终端的释放，其受到的影响不大。在神经支配区域，释放模型预测 L-DOPA 增加的囊泡既能部分恢复多巴胺节奏，又能改善多巴胺的阶段性释放与背景节奏的分离 [31]。由于这些模型也捕捉到了受体敏感性的稳态变化，未来的工作方向可能是研究在随后的非药物治疗期间药物治疗对多巴胺信号的影响，以便更深入地挖掘 L-DOPA 的副作用原因。

## 4 帕金森病神经振荡的机制

我们对帕金森病基底神经节的神经动态最清晰的一瞥来自于为深部脑刺激植入电极的手术中获得的记录。放置在丘脑底核的这种电极的记录显示了局部场电位中突出的 15-30 赫兹的“ $\beta$  波段”振荡，这是协调的突触活动的标志 [S46, S47]。 $\beta$  波段振荡的强度与运动障碍的严重程度相关。 $\beta$  振荡可以被多巴胺替代药物所抑制，其抑制的程度与运动改善的程度相关 [S48, S49]。因此，关于这种振荡是如何产生的以及在哪里产生的问题已经推动了丰富的建模工作。

对于  $\beta$  波段振荡的起源，建模者们提出了三种受到广泛认可的假设。第一个也是最流行的假设是兴奋性的丘脑底核 (STN) 和抑制性的苍白球外侧 (GPe) 之间的负反馈回路。长期以来，建模者发现这个环路非常有趣，因为延迟负反馈回路是振荡器的经典电路设计；也许不足为奇的是，STN-GPe 环路的模型已被证明能在广泛的条件下产生振荡，包括健康状态和帕金森病状态 [20, S50-S52]。

在帕金森病的多巴胺耗竭条件下，这个环路是通过什么机制产生振荡的？模型已经发现了多种机制可以使这一环路从稳定活动转向振荡活动 [22]，但有两种机制得到了突出的探讨，因为它们可以合理地遵循多巴胺的损失的理论。一种机制是加强来自 D2 受体纹状体投射神经元对苍白球的输入效果 [S50]，可能是由于 D2 投射神经元的兴奋性增加（如上所述，这是多巴胺丢失的一个预测后果）。第二个机制是加强 STN 和 GPe 之间的联系 [20]，可能是因为在多巴胺耗尽后，阻止这些核中发射器释放的突触前 D2 受体不再被激活 [20]。无论是单独还是组合使用，这两种机制都能使 STN-GPe 环路从稳定转向振荡。

虽然有许多途径可以使 STN-GPe 环路振荡，但模型显示，具体产生  $\beta$  波段的振荡需要一套更有限的条件。Bogacz 及其同事的分析模型 [S53, S54] 显示，如果 STN 和 GPe 之间的传输总延迟被设定在一个狭窄的范围内，就可以产生  $\beta$  波段振荡。STN-GPe 环路的生物物理模型也需要设置特定的传输延迟以获得  $\beta$  波段振荡 [S55]。这就提出了一个问题：真实的灵长类基底神经节中的传输延迟是否满足这些条件？最近，在其详细的灵长类基底神经节模型 [S56] 的基础上，Lienard 及其同事 [S57] 寻找了一组传输延迟使其模型能够复制健康灵长类动物的一系列电生理数据。有了他们发现的这组延迟，他们就是通过增加 STN 和 GPe 之间的连接强度，使他们的模型成为帕金森病模型，并且出现了  $\beta$  波段振荡。因此，模型显示，灵长类动物基底神经节中的  $\beta$  波段振荡可以从 STN-GPe 回路中出现。但对这一观点的挑战是，虽然帕金森病的啮齿动物模型也显示出 STN 内的  $\beta$  波段振荡 [S58]。但计算模型表明啮齿动物的 STN-GPe 环路在正常生理状态下会以更高的频率振荡 [20]；这表明啮齿动物的  $\beta$  波段振荡起源于 STN-GPe 环路之外。

因此，建模者提出第二种假设，即  $\beta$  波段振荡是由从皮层到基底神经节再回到皮层（通过丘脑；图 1A）的整个环路产生。在这些模型中， $\beta$  波段振荡的产生是由于多巴胺的耗竭改变了基底神经节对丘脑-皮质环路的控制导致它以  $\beta$  波段频率振荡，然后  $\beta$  振荡通过皮质输入到基底神经节 [S59-S61]；或者它导致通过直接和超直接通路运行的两个皮质环路之间的不平衡，当超直接途径的总增益充分大时会导致整个网络的振荡 [23]。无论哪种方式，这些模型都预测这种振荡来自于大脑结构的扩散网络，而不是单一的环路。

第三种假设是  $\beta$  波段振荡是通过纹状体内部的变化出现的。由 Damodaran 及其同事 [S62] 探讨的一个合理的情况是，由多巴胺耗竭引起的 D1 和 D2 投射神经元活动平衡的变化与抑制性快速放电中间神经元的输出增加相匹配，以降低投射神经元的调节作用。[S62] 的生物物理模型预测这将导致投射神经元在  $\beta$  波段频率内被中间神经元输出所抑制。另一个合理的情况是，多巴胺的耗竭导致了快速神经元放电的同步停顿，从而使投射神经元在  $\beta$  波段频率下爆发式放电 [S63]。这些模型使基于纹状体的机制产生  $\beta$  波段振荡活动的想法变得合理；剩下的就是证明这些振荡可以扩散到基底神经节核的其他部分，正如在动物模型和人类患者记录中观察到的那样。

对  $\beta$  波段振荡起源的模型解释的多样性反映了基底神经节底层电路的复杂性，它有多个回路和不同的神经元动力学。模型的多样性也反映了在模拟指定物种时需要谨慎，这一点常常被忽视。毕竟很明显 STN 中的振荡在人类患者之间是不同的，啮齿类动物的 15-30 赫兹  $\beta$  波段需要大面积的单侧多巴胺神经元病变才能获得 [S58,S64]，而灵长类动物在帕金森病的 MPTP 模型中的“低” $\beta$  波段 ( $<15\text{Hz}$ ) [S65]。事实上，不同物种的  $\beta$  波段振荡可能会有不同的底层原因，这主要是因为基底神经节核团之间的传输延迟与大脑的大小成比例。一些特定物种的啮齿动物 [20, 22] 和灵长类动物 [S56] 的基底神经节模型已经存在，为迎接这一挑战提供了基础。另一个挑战是，并非所有病人都有  $\beta$  波段振荡；因此，仍然需要进行大量的理论工作将这种振荡的存在与具体症状联系起来。



## 5 脑深部刺激治疗帕金森病的机制

现在常规使用脑深部刺激来治疗帕金森病的主要运动症状已被证明是非常有效的。但这种有效性引起了一系列关于其作用机制和对大脑影响的问题，这些问题激发了许多计算模型工作。这些模型大多研究了 STN 的高频刺激，因为它已成为深部脑刺激疗法的主要临床靶点。

一类模型试图将脑深部刺激可以刺激或抑制（功能上的病变）目标区域的神经元的假设分开 [S66]。为此，这些模型研究了模拟的脑深部刺激电流脉冲对单个神经元及其轴突影响的详细模型（进一步回顾见 [1]）。这些模型主要揭示了轴突效应 [S67]，即刺激脉冲直接诱导紧邻电极的轴突中的动作电位。这类模型预测，脑深部刺激通过这种方式使 STN 的输出规律化。

许多模型探讨了 STN 的高频刺激对 STN-GPe 环路的影响，以及它们的联合输出如何反过来改变 GPi 对丘脑的输出。这里有一类值得注意的模型，体现了 STN 的高频刺激最终通过规范 GPi 输出来恢复丘脑功能的理论 [S68, S69]。这些模型显示 STN 和 GPe 的帕金森病突发放电通过 GPi 传递到丘脑，并破坏了丘脑的信息传递（图 3A）。他们认为 STN 神经元的高频夹带反过来将 GPi 的输出夹带到相同的规律频率；GPi 突发放电的抑制恢复了通过丘脑的信息传输（图 3A）。

另一组模型研究了 STN 高频刺激在扩展到整个网络时的异质效应 [S70]。这些模型的出发点是，在一个组织体积内，刺激的强度随着与电极的距离下降 [S70]，因此模拟 STN 神经元的反应是异质的 [S71, S72]（相反，探索正则化假说的 STN-GPe 模型通常非常小，并假设 STN 被电极均匀激活）。模拟 STN 的这种异质反应导致 GPi 神经元的发射和爆发率变化的异质性 [S71, S72]，这类复制了 STN 高频刺激期间从灵长类 GPi 记录的变化的异质性 [S73, S74]。S71 的模型预测，STN 的脑深部刺激恢复了 GPi 的自然输出平衡（图 3B），因为 STN 的这些异质性反应最终恢复了 GPi 神经元的兴奋性（通过 STN）和抑制性（通过 GPe）输入的平衡。最近一个详细的生物物理模型 [S61] 复制了恢复 STN 和 GPe 对 GPi 的输入平衡的类似效果。这些网络规模的模型还提供了一条线索，说明为什么 100Hz 是传统的最小临床有效的刺激频率：只有在这个频率以上，模拟的 GPi 神经元才会有很大一部分恢复到正常状态 [S61, S71]。

最近的理论工作增加了一个重要的新想法：短时程抑制。在啮齿动物和灵长类动物中使用 STN 的高频刺激的实验报告显示，在刺激的持续时间内，STN 目标的反应幅度下降，延迟增加 [S75]。Rubin 和他的同事 [S75] 表明，他们可以用一个模型来解释这些实验结果，在这个模型中，每个刺激脉冲都会导致 STN 轴突放电和突触释放的可能性在短期内受到抑制，以响应未来的脉冲。该模型预测，在高频刺激下，这种短期抑制是累积性的，导致观察到的反应减少和 STN 目标的延迟增加。重要的是，他们的模型预测，这种短期抑制将抑制低频振荡从 STN 向 GPe 和 GPi 的转移，因为它阻止了 STN 轴突突发性放电跟随振荡输入到 STN。他们证实了这一预测，表明他们的短时程抑制模型复制了 MPTP 灵长类动物中 STN 的高频刺激对 GPi 的  $\beta$  波段振荡的抑制 [S76]。如果正确的话，这个短时程抑制的理论有可能为治疗性刺激模式的更有效设计提供帮助。

这里建模方法的多样性反映了理脑深部刺激的多尺度性质。这些模型涵盖了研究刺激对单个轴突的影响，到将这些预测的正则化效应放大到小网络规模的详细模型，再到处理整个细胞核规模上不可避免的异质性影响的较大的网络模型。正则化和网络模型对深层大脑模拟的治疗机制做出了不同的预测。原则上，这些都可以通过光遗传学模仿动物模型中 STN 神经元的放电模式来测试。然而，这将需要开发能够追踪治疗性深脑刺激所需的高频率的眼球蛋白通道，从而产生 90Hz 及以上频率的时间锁定动作电位。（不幸的是，先前使用光遗传学模拟深层脑刺激的工作 [S77] 没有提供信息，因为使用的视蛋白不能跟踪 70Hz 以上的刺激 [S71]）。还有一个有待计算模型探索的假设是，STN 的深脑刺激是通过对运动皮层的反突变刺激来实现其治疗作用 [S78, S79]。

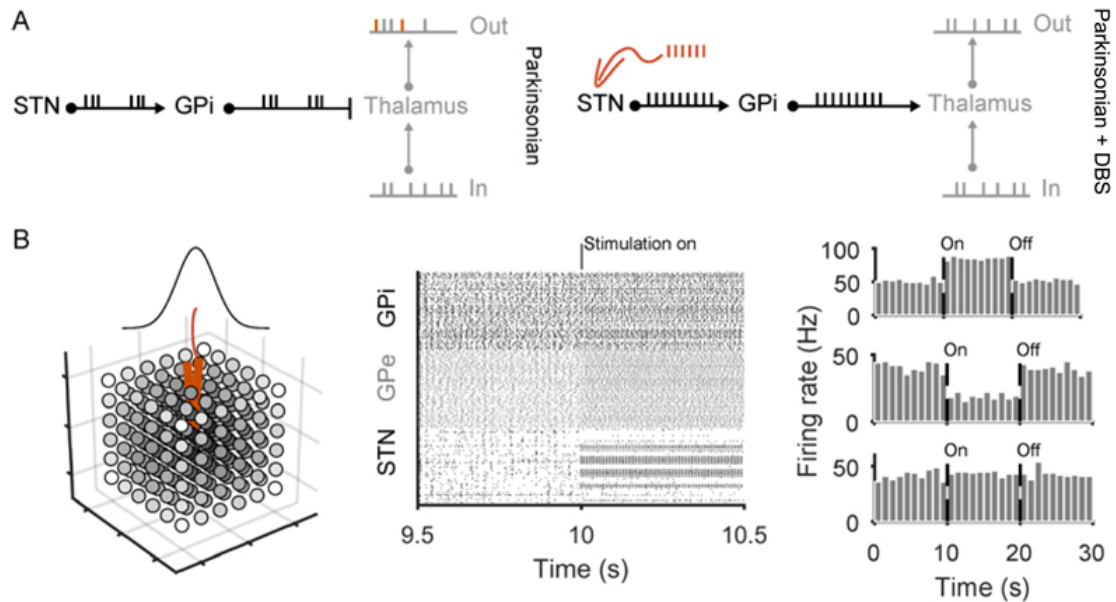


图 3: 对 STN 脑深部刺激机制的模型见解。

(A) 正则化理论的示意图 [S68]。左图：模型预测在帕金森病条件下，由 STN 猝发放电驱动的 GPi 神经元的猝发放电，阻止了信息通过丘脑的传输。在这个例子中，丘脑输出的放电序列与输入相比，既缺少峰电位又产生额外的峰电位（橙色）。右图：当模拟的高频刺激应用于 STN（红色峰电位），随之而来的 GPi 输出的正规化恢复了通过丘脑的传输。(B) 混合理论，根据 [S71]。左图：网络尺度模型模拟了 STN 中刺激电极（红色）周围电流的三维扩散，这里对 STN 神经元的立方体进行了示意图说明。灰度阴影与每个神经元从中央电极接收的电流大小成正比（阴影越深表示电流越大）。中间：因此，打开刺激会引起 STN 的混合反应，进而导致 GPi 和 GPe 的一系列神经元放电模式（光栅图：每个神经元一行，每个点是一个峰电位）。右图：网络模型预测持续的高频刺激会导致 GPi 输出的混合反应，我们显示了三个神经元的例子：兴奋（上）、抑制（中）和未受影响（下）。网络模型中每个反应的比例与灵长类动物的治疗性高频刺激中所看到的比例一致 [S73]。

## 6 开放的问题和富有成果的道路

我们所回顾的计算建模工作反映了两种不同的建模思路。在一种思路中，模型是基于神经功能的想法而构建的，然后模拟由疾病引起的生物物理变化并观察该功能的后果。在这里，我们看到基底神经节如何控制行为选择和决策的模型在模拟多巴胺耗尽后出现类似帕金森病的变化。在另一种思路中，模型的目标是理解疾病下神经元的动力学作为治疗这些动力学特征的前提，而不考虑它们所服务的功能—如  $\beta$  波段振荡的模型。这两种理念都有助于我们理解帕金森病的机制和有效治疗的最终目标。

在我们对帕金森病的理解和治疗方面仍存在着许多问题 [S80]。一个是基底神经节内还有哪些可行的治疗目标。在最近的一个生物物理基底神经节模型中，Lindahl 和 Hellgren-Kotaleski[22] 探讨了这个问题。多巴胺耗竭在整个模型中产生了神经元同步和电位振荡：他们的创新方法是系统地测试模型的哪些变化会抑制这些振荡和同步。另一个问题是，由于模型假设  $\beta$  波段振荡的来源是皮质产生的，它预测增加皮质对 D2 投射神经元的输入强度会抑制  $\beta$  波段振荡通过基底神经节的传递。相反，假设  $\beta$  振荡起源于 STN-GPe 环路的模型认为同样强度的增加将使  $\beta$  波段振荡恶化。因此，这些模型共同确定了关于  $\beta$  波段振荡如何产生的理论之间的一个潜在的关键决定性参数。

还有许多其他的研究问题可以用计算模型的方法来解决，在此我们只谈其中的几个。

- 多巴胺在整个基底神经节中被耗尽，而不仅仅是在纹状体中—这种纹状体外的多巴胺损失有什么影响？从建模工作中产生的一个假设是，多巴胺在 STN-GPe 环路解耦中发挥作用 [20]；多巴胺的丧失使其重新同步可能是  $\beta$  波段振荡的一个主要原因 [S53]。多巴胺耗竭对纹状体外突触的可塑性的影响也基本上没有探索 [见参考文献 21]。
- 详细的模型 [33] 所预测的多巴胺释放的实际变化是如何影响基底神经节的神经动力学的？预测的功能后果是什么？
- 治疗帕金森病的切除手术 [S81,S82] 对基底节和更广泛的皮质-基底节环路的动力学有什么影响？计算模型尚未正确处理切除对帕金森病基底神经节动态的影响。部分原因是在大多数模型中，这种影响将是灾难性的—去除整个核（如 GPi）不会使其恢复正常，而是使模型失去功能，因为它使基底神经节远离健康状态。例如，在上面回顾的所有  $\beta$  波段振荡的模型中，去除 STN 会停止  $\beta$  振荡，这是非常明显的。但它也会使 GPe（和 GPi）的离实际上的健康状态非常远。因此，从计算的角度来看为什么切除手术是有效的，这和脑深部刺激一样是个谜。一个潜在的研究方向是，单侧病变后运动功能的恢复意味着某些半球间的过程恢复了正常的大脑动态 [S83]—然而我们对基底神经节半球间的相互作用知之甚少，所以也没有模型。迄今为止，少数研究 [21, S84] 所探讨的另一条调查路线是，如果学习等关键机制发生在基底神经节之外，那么病变就不会对基底神经节有很大的影响；在这些研究中，对帕金森病模型的基底神经节核进行病变，可以恢复一些学习能力。
- 多巴胺的损失和神经动力学的变化是如何随时间推移而耦合的？通常情况下，计算模型是在离散基线和帕金森病状态之间切换。然而，多巴胺神经元的损失是持续的，而唤起的补偿机制也应该是连续的。在多巴胺丧失的过程中，对动物模型的研究表明，在多巴胺神经元的丧失与振荡、同步性和放电率出现变化之间存在复杂的时间关系 [S85, S86]，这表明需要计算模型来预测神经变化的因果顺序。
- 我们如何才能设计出更有效的脑深部刺激模式？标准的刺激方案，即在 100Hz 以上的恒定的、有规律的脉冲序列，既是一中粗糙的（如果有效的話）工具，又很大程度上浪费了电池寿命。一个解决方案是某



种形式的闭环脑深部刺激，其中帕金森病动态的关键特征被用来触发抑制异常动态的刺激脉冲。动物模型研究 [S87] 和初步人体试验 [S88] 都提供了证据，证明闭环深部脑刺激确实可能比标准、开环方案更有效。闭环的另一个选择是更好地选择刺激靶点；这里值得注意的是 Peter Tass 的协调重置理论，即随机刺激多个位置以重置病理振荡 [S89]—该方案已进展到人体原则性试验证明 [S90]。进一步的计算模型将能够回答这里的许多问题，包括找到触发闭环刺激的最佳标志，并找出最有效和最高效的反馈刺激形式。

模型的目的是对现实进行抽象化。为了帮助理解，它们有意省略细节，并简化复杂、混乱的生物机制。它们永远都是具有延迟性的：例如，在啮齿动物的 GPe 内发现了多个神经元群 [S64, S91, S92]，每个神经元群在基底神经节内有一组不同的连接，这使得对  $\beta$  波段振荡的研究变得更加复杂 [S93]。计算模型的目标是成为我们薄弱的理解力的拐杖，它迫使我们把文字变成准确的含义，审视我们的假设，并比我们单独的思想更加深入。

## 7 致谢

Mark D. Humphries 由医学研究委员会 (MRC) 高级非临床研究金 (MR/J008648/1) 资助。Jakob Kisbye Dreyer 由灵北基金会 (Grant 2013-12906) 资助。

## 8 参考文献

- 1 Rubin JE, McIntyre CC, Turner RS, et al. Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects. *Eur J Neurosci* 2012;36:2213-28.
- 2 Schroll H, Hamker FH. Basal Ganglia dysfunctions in movement disorders: what can be learned from computational simulations. *Mov Disord* 2016;31:1591-601.
- 3 Rubin JE. Computational models of basal ganglia dysfunction: the dynamics is in the details. *Curr Opin Neurobiol* 2017;46:127-35.
- 4 Richfield EK, Penney JB, Young AB. Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1989;30:767-77.
- 5 Meador-Woodruff JH, Mansour A, Healy DJ, et al. Comparison of the distributions of D1 and D2 dopamine receptor mRNAs in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1991;5:231-42.
- 6 Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:2419-31.
- 7 Surmeier DJ, Ding J, Day M, et al. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* 2007;30:228-35.
- 8 Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:441-66.
- 9 Surmeier DJ, Graves SM, Shen W. Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2014;29:109-17.
- 10 Moyer JT, Wolf JA, Finkel LH. Effects of dopaminergic modulation on the integrative properties of the ventral striatal medium spiny neuron. *J Neurophysiol* 2007;98:3731-48.
- 11 Nair AG, Gutierrez-Arenas O, Eriksson O, et al. Sensing positive versus negative reward signals through Adenylyl Cyclase-Coupled GPCRs in direct and indirect pathway striatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 2015;35:14017-30.
- 12 Yapo C, Nair AG, Clement L, et al. Detection of phasic dopamine by D1 and D2 striatal medium spiny neurons. *J Physiol* 2017;595:7451-75.
- 13 Humphries MD, Lepora N, Wood R, et al. Capturing dopaminergic modulation and bimodal membrane behaviour of striatal medium spiny neurons in accurate, reduced models. *Front Comput Neurosci* 2009;3:26.
- 14 Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
- 15 DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-5.
- 16 Humphries MD, Wood R, Gurney K. Dopamine-modulated dynamic cell assemblies generated by the GABAergic striatal microcircuit. *Neural Netw* 2009;22:1174-88.
- 17 Damodaran S, Evans RC, Blackwell KT. Synchronized firing of fast-spiking interneurons is critical to maintain balanced firing between direct and indirect pathway neurons of the striatum. *J Neurophysiol* 2014;111:836-48.
- 18 Gurney K, Prescott TJ, Redgrave P. A computational model of action selection in the basal ganglia.

II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol Cybern* 2001;84:411-23.

19 Frank MJ. Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci* 2005;17:51-72.

20 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.

21 Schroll H, Vitay J, Hamker FH. Dysfunctional and compensatory synaptic plasticity in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2014;39:688-702.

22 Lindahl M, Hellgren Kotaleski J. Untangling basal ganglia network dynamics and function: role of dopamine depletion and inhibition investigated in a spiking network model. *eNeuro* 2016;3:ENEURO.0156-16.2016-16.

23 Leblois A, Boraud T, Meissner W, et al. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci* 2006;26:3567-83.

24 Bergstrom BP, Garris PA. "Passive stabilization" of striatal extracellular dopamine across the lesion spectrum encompassing the presymptomatic phase of Parkinson's disease: a voltammetric study in the 6-OHDA-lesioned rat. *J Neurochem* 2003;87:1224-36.

25 Wightman RM, Zimmerman JB. Control of dopamine extracellular concentration in rat striatum by impulse flow and uptake. *Brain Res Brain Res Rev* 1990;15:135-44.

26 John CE, Jones SR. Voltammetric characterization of the effect of monoamine uptake inhibitors and releasers on dopamine and serotonin uptake in mouse caudateputamen and substantia nigra slices. *Neuropharmacology* 2007;52:1596-605.

27 Reed MC, Best J, Nijhout HF. Passive and active stabilization of dopamine in the striatum. *Biosci Hypotheses* 2009;2:240-4.

28 Best JA, Nijhout HF, Reed MC. Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: a mathematical model. *Theor Biol Med Model* 2009;6:21.

29 Dreyer JK, Herrik KF, Berg RW, et al. Influence of phasic and tonic dopamine release on receptor activation. *J Neurosci* 2010;30:14273-83.

30 Dreyer JK, Hounsgaard J. Mathematical model of dopamine autoreceptors and uptake inhibitors and their influence on tonic and phasic dopamine signaling. *J Neurophysiol* 2013;109:171-82.

31 Dreyer JK. Three mechanisms by which striatal denervation causes breakdown of dopamine signaling. *J Neurosci* 2014;34:12444-56.

32 Hansen AK, Knudsen K, Lillethorup TP, et al. In vivo imaging of neuromelanin in Parkinson's disease using 18F-AV-1451 PET. *Brain* 2016;139:2039-49.

33 Navntoft CA, Dreyer JK. How compensation breaks down in Parkinson's disease: Insights from modeling of denervated striatum. *Mov Disord* 2016;31:280-9.

34 Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593-9.

35 Bayer HM, Glimcher PW. Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron* 2005;47:129-41.

36 Bayer HM, Lau B, Glimcher PW. Statistics of midbrain dopamine neuron spike trains in the awake primate. *J Neurophysiol* 2007;98:1428-39.

37 Houk JC, Adams JL, Barto AG. A model of how the basal ganglia generates and uses neural signals that predict reinforcement. In: Houk JC, Davis J, Beiser D, eds. *Models of information processing in the basal ganglia*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995:249-70.

38 Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ. A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 1996;16:1936-47. 39 Reynolds JN, Hyland BI, Wickens JR. A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 2001;413:67-70.

40 Gurney KN, Humphries MD, Redgrave P. A new framework for cortico-striatal plasticity: behavioural theory meets in vitro data at the reinforcement-action interface. *PLoS Biol* 2015;13:e1002034.