

Principle of neural computation

脑深部刺激的细胞效应：基于模型分析的激活和抑制

Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition

The screenshot shows the article page on the JNP website. The header includes the American Physiological Society logo and the journal title 'JNP JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY'. The navigation bar contains links for 'JOURNAL HOME', 'ISSUES', 'COLLECTIONS', 'INFORMATION', 'ABOUT', 'SUBMIT', and 'SUBSCRIBE', along with a search bar. The article title is 'Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition' under the category 'Translational Physiology'. The authors listed are Cameron C. McIntyre, Warren M. Grill, David L. Sherman, and Nitish V. Thakor. The publication date is 01 APR 2004, with a DOI link. A note indicates this is the final version. Below the title, there are options for 'Sections', 'PDF (574 KB)', 'TOOLS', and 'SHARE'. The abstract begins with 'Deep brain stimulation (DBS) is an effective therapy for medically refractory movement'. On the right side, there are tabs for 'Figures', 'References', 'Related', and 'Information'. The 'Information' tab is active, showing the journal cover, volume and issue information (Volume 91, Issue 4, April 2004, Pages 1457-1469), and a 'Copyright & Permissions' section stating 'Copyright © 2004 by the American Physiological Society'.

原著 Cameron C. McIntyre, Warren M. Grill, et al
翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

journal homepage: <https://journals.physiology.org/journal/jn>

Author information

Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition

Article history:

Received 14 October 2003

Accepted 2 December 2003

Published online 1 April 2004

Published in print 1 April 2004

McIntyre Cameron C

AFFILIATIONS

¹Department of Biomedical Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21218

Warren M. Grill

AFFILIATIONS

²Department of Biomedical Engineering, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44195

摘要【ABSTRACT】

脑深部电刺激术 (DBS) 是治疗顽固性运动障碍的有效方法。然而,关于 DBS 对电极周围神经元的影响仍然存在根本性的问题。实验研究显示,受刺激的细胞核的活动受到抑制,但投射到投射核的信号却增加了,这两者之间存在明显的矛盾。我们假设细胞体放电并不能准确反映高频细胞外脉冲刺激的神经元的传出输出,而这种躯体和轴突活动的解耦解释了矛盾实验的结果。我们结合临床 DBS 电极的有限元模型和丘脑皮层 (TC) 中继神经元的多房室电缆模型进行刺激研究。电极产生的电势和刺激突触前终端引起的兴奋性和抑制性跨突触输入的分布都被应用于 TC 中继神经元。神经元对 DBS 的反应主要取决于轴突相对于电极的位置和方向以及刺激参数。直接激活 TC 中继神经元的亚阈值刺激在刺激序列中导致由突触前终端的激活介导的固有放电(强直或爆发)活动受到抑制。阈值以上的刺激在体细胞中引起固有放电的抑制,但在轴突中以刺激频率产生传出输出。细胞体和轴突的这种独立性解决了关于 DBS 效应的明显矛盾的实验结果。反过来,本研究的结果支持刺激诱导的病理网络活动调节作为 DBS 治疗机制的假说。

文章导航

1 引言【Introduction】	5
2 方法【method】	6
2.1 DBS 电极模型	6
2.2 丘脑皮层中继神经元模型	7
2.3 突触输入模型	8
3 结果【RESULT】	9
3.1 丘脑皮质中继神经元模型的电生理特性	9
3.2 丘脑神经元的细胞外刺激：对静息神经元的影响	9
3.3 丘脑神经元的细胞外刺激：对放电神经元的影响	12
4 讨论【DISCUSSION】	19
4.1 模型局限性	19
4.2 DBS 对神经元活动的激活和抑制	20
5 附录【APPENDIX】	21
6 参考文献	24

1 引言【Introduction】

脑深部刺激 (DBS) 最近从一种高度实验性的技术发展成为一种成熟的疗法, 用于治疗医学上难治的运动障碍, 包括肌张力障碍、原发性震颤和帕金森病 (Gross and Lozano 2000)。DBS 的临床疗效类似于对植入电极的神经核进行外科手术的疗效。目前已经确定了三个主要的目标, 当对目标进行切除手术或刺激时, 会产生有益的临床效果: 丘脑的腹侧中部、苍白球内部和丘脑下核 (Benabid 等人, 1996; Gross 和 Lozano, 2000; Obeso 等人, 2001)。尽管 DBS 的临床效益已被充分证明, 但关于治疗作用机制的基本问题仍然存在 (Dostrovsky 和 Lozano 2002; Grill 和 McIntyre 2001; McIntyre 和 Thakor 2002; Montgomery 和 Baker 2000; Vitek 2002)。

由于 DBS 和苍白球切除手术的治疗效果相似, 有人认为高频电刺激 (HFS) 会使被刺激的结构失活。在受刺激的神经核中进行的记录显示, 在施加刺激期间和施加刺激之后, 抑制活动减少 (Benazzouz 等人, 1995, 2000; Boraud 等人, 1996; Dostrovsky 等人, 2000)。然而, 在受刺激核的传出核所做的记录表明, 在 DBS 期间, 受刺激核的输出是增加的 ((Anderson et al. 2003; Hashimoto et al. 2003; Maurice et al. 2003; Windels et al. 2000, 2003)。这些结果似乎是矛盾的, 前者表明 DBS 抑制受刺激的神经核, 后者表明 DBS 使神经核兴奋。

解释 DBS 的实验结果和明确了解 DBS 的作用机制的一个重要障碍是我们缺乏对 HFS 对电极周围神经元影响的定量了解。因此, 我们使用刺激电极和周围神经元的详细计算模型来确定在受控环境中的刺激效果。我们的方法结合了临床 DBS 电极的有限元模型, 丘脑皮层 (TC) 中继神经元的多房室电缆模型, 以及 TC 中继神经元的兴奋性和抑制性突触输入分布。这些模型的每一个组成部分都代表了我们对丘脑刺激效应建模初步尝试的实质性改进, 在那里我们使用了一个点源电极, 并忽略了刺激引起的跨突触作用的影响 (Grill 和 McIntyre 2001)。

本研究的第一个目标是确定丘脑的 HFS 是否会导致电极周围神经元的激活或抑制。在细胞外刺激期间, 动作电位的启动发生在轴突上 (McIntyre 和 Grill 1999; Nowak 和 Bullier 1998a,b; Rattay 1999)。因此, 我们假设在 HFS 期间, 在神经元细胞体中记录的活动不能准确地反映传出输出, 一个神经元可能同时表现出体细胞的活动抑制和轴突的兴奋。(Grill and McIntyre 2001; McIntyre and Grill 2002) 该假设如果得到证实, 那么我们就清楚解释了上文提到的明显矛盾的实验结果, 即 DBS 对被刺激的核团同时产生兴奋与抑制作用。

本研究的第二个目标是确定用治疗性刺激参数产生的电极周围神经元的激活和/或抑制的空间范围。目前, 临床 DBS 使用的刺激参数 (单极或双极刺激; 120 至 180 赫兹的刺激频率; 0.06 至 0.2 毫秒的脉冲持续时间; 1 至 5 伏的刺激幅度) 是通过试验和试错得出的 (O'Suilleabhain et al. 2003; Volkmann 等人, 2002)。了解参数变化对 DBS 效果的影响是开发系统设计和调整的合理方法的重要一步 (Benabid 等人, 2000)。

2 方法【method】

本研究结合了 DBS 电极产生电场的有限元模型和丘脑皮层（TC）中继神经元的多室电缆模型来研究高频细胞外刺激的细胞效应。电场模型包括被均匀的脑组织包围的 DBS 导线，用于确定 DBS 产生的细胞外电位分布。神经元模型包括树突、细胞体和有髓轴突的明确几何表示，以及代表神经元各部分离子通道分布的非线性膜动力学。由此产生的综合模型允许用 DBS 电极的细胞外刺激的方式研究神经元输出。

2.1 DBS 电极模型

我们开发了美敦力 3387 DBS 导线（美敦力，明尼苏达州明尼阿波利斯）的轴对称有限元模型，定位在一个均匀的各向同性的体积导体中，以解决组织介质中产生的电位分布（图 1）。该模型在一个市售的软件包（ANSYS 5.7, ANSYS, Houston, PA）中使用 4 节点四边形元素实现。有限元网格的节点上的电压（V）是用正向拉普拉斯方程计算的：

$$\nabla \times \sigma \nabla V = 0$$

其中 $\sigma=350\text{cm}^{-1}$ （Sances 和 Larson 1975）是组织介质的电导率（图 1）。该模型由 15782 个节点组成。沿着电极接触的表面，有限元网格的节点之间的间隔是 $25\mu\text{m}$ ，在电极周围 5mm 内的组织中，节点之间的间隔小于 $50\mu\text{m}$ 。电极周围的组织盒是 $50*50\text{mm}$ ，外部边界设置为 0V，电极接触设置为刺激电压。将网格的密度增加一倍或将边界与电极的距离增加一倍（即组织盒的大小）产生的电位分布与默认模型相比相差 $<2\%$ 。

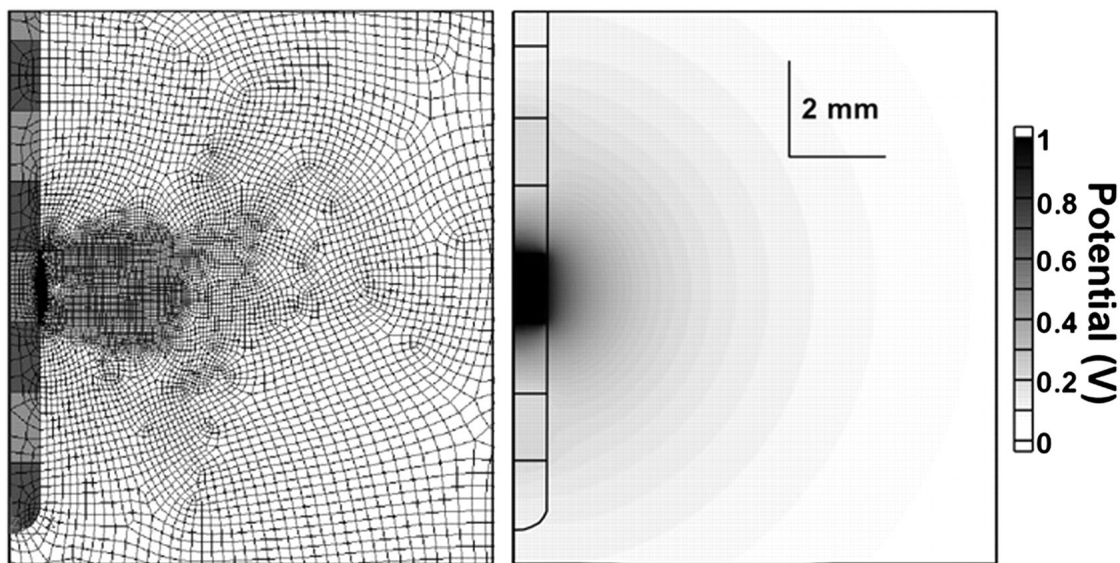


图 1: 脑深部刺激（DBS）电极产生的电势分布的有限元模型。构建了美敦力 3387 DBS 电极的轴对称模型（深灰色：电极绝缘；灰色：电极接触；白色：组织介质），使用非均匀网格密度以提高电极接触附近的精度（左）。右图：DBS 电极的 1V 刺激在组织介质中产生的电位分布。

由 DBS 电极模型产生的细胞外电位（ V_e ）在刺激脉冲开启的时间段内被应用于 TC 中继神经元模型（见下文描述），以确定电场对神经兴奋的影响。神经元模型的每个区段（n）被分配一个 $V_e[n]$ ，对应于相对于电极的区段位置（ $X[n]$ 、 $Y[n]$ 、 $Z[n]$ ）。这些细胞外电位是由 DBS 电极模型确定的，定义从电极到神经元隔室的径

向距离为 $R[n] = (X[n]^2 + Z[n]^2)^{1/2}$, $Y[n]$ 为神经隔室相对于电极接触中心的垂直位置。每个神经室的位置 $(R[n], Y[n])$ 不一定对应于有限元网格中的节点位置。因此, 我们采用了四点二维线性插值算法来计算 $V_e[n]$, 组织介质中的网格密度非常大: 三维和线性插值的电位差 $<1\%$ (McIntyre and Grill 2001)。在模拟的每个时间步骤中, 当没有刺激脉冲时, 每个隔室的 V_e 被设置为零, 当刺激脉冲被应用时, 设置为 DBS 电极产生的电位 (McNeal 1976)。

2.2 丘脑皮层中继神经元模型

DBS 电极模型与 TC 中继神经元的三维 (3D) 多房室电缆模型相耦合。该模型由树突树、细胞体和有髓轴突组成, 其几何形状来自一个填充细胞的三维重建 (Destexhe 等, 1998) (图 2, 表 1)。TC 模型的膜由 $(1\mu\text{F}/\text{cm}^2$: 细胞体和树突; $2\mu\text{F}/\text{cm}^2$: 有髓轴突) 的不同膜电容组成, 与分布在神经元不同部分的线性漏电和非线性钙、钾、钠电导的补充平行 (图 2)。根据连接区间的几何形状和细胞内的电阻率 ($300\ \Omega\text{cm}^{-1}$: 细胞体和树突; $70\ \Omega\text{cm}^{-1}$: 有髓轴突), 这些区域用线性电阻连接在一起。

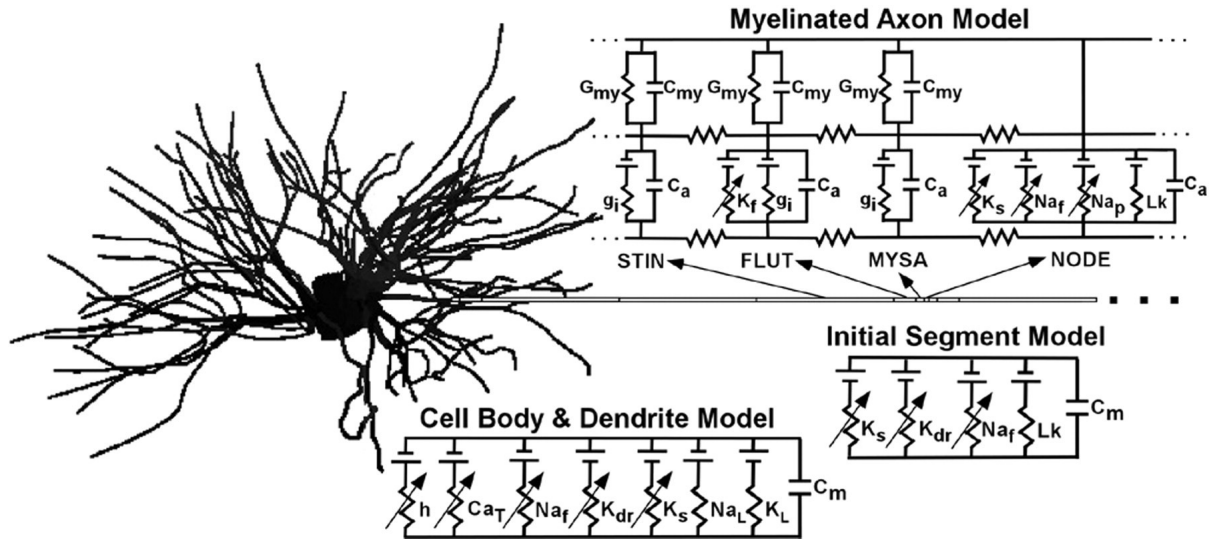


图 2: 丘脑皮层中继神经元的电缆模型。模型包括一个三维树突树、多室体和初始段, 以及一个有髓鞘和底层轴突的明确表示。树突、细胞体和轴突中离子通道的分布和电学特性是通过哺乳动物神经元的电压和电流钳测量得出。细胞内的电阻由相邻隔间的尺寸决定, 将模型的不同元素连接在一起。

TC 中继神经元的细胞体和树突树的膜模型是基于以前的建模和实验研究的结果建立的 (Destexhe 等人, 1998; Huguenard 和 McCormick, 1992; McCormick 和 Huguenard, 1992; William 和 Stuart, 2000)。细胞体和树突隔层包括非线性快速 Na^+ 、延迟整流 K^+ 、慢 K^+ 、T 型 Ca^{2+} 和超极化激活阳离子电导、 Na^+ 和 K^+ 线性漏导以及膜电容的平行组合 (图 2; 表 2; 见附录)。初始段区间包括非线性快速 Na^+ 、延迟整流 K^+ 和慢 K^+ 电导的平行组合, 线性漏电电导和膜电容 (图 2; 表 2; 附录)。

髓鞘轴突 (直径: $2\mu\text{m}$) 采用同心双缆结构, 明确表示纤维的 Ranvier 结点、髓鞘附着段 (MYSA)、副结点主段 (FLUT) 和节间段 (STIN) 区域 (图 2; 表 3; 附录) (McIntyre 等, 2002)。每个节点之间有 2 个 MYSA 区段、2 个 FLUT 区段和 3 个 STIN 区段。节点包括非线性快速 Na^+ 、持续 Na^+ 和慢 K^+ 电导的平行组合, 线性漏电电导和膜电容。节旁和节间区包括 2 个同心层, 每个同心层包括一个与膜电容平行的线性

电导，以代表髓鞘和底层轴突。该模型的 FLUT 部分还包括轴突中的一个快速 K^+ 电导。

2.3 突触输入模型

以前的工作表明，细胞外刺激投射到电极周围区域的轴突终端的阈值低于直接激活局部细胞的阈值 (Baldissera 等 1972; Dostrovsky 等 2000; Gustafsson 和 Jankowska 1976; Jankowska 等 1975; McIntyre 和 Grill 2002)。我们通过将兴奋性或抑制性突触电导应用于 TC 神经元的每个树突和体细胞区，来模拟细胞外刺激对本地细胞的跨突触效应。抑制性和兴奋性突触的分布是基于 TC 神经元上谷氨酸和 GABA 能终端的电子显微镜重建 (Sato 等人, 1997)。相对于细胞体，每个隔室被指定为近端 ($0-44\mu\text{m}$)、中端 ($45-90\mu\text{m}$) 或远端 ($90\mu\text{m}$)。每组中的隔室 (近端、中端、远端) 被随机分配为兴奋性或抑制性，其比例基于突触输入的实验分布：近端：30% 为兴奋性，70% 为抑制性；中端：50% 为兴奋性，50% 为抑制性；远端：70% 为兴奋性，30% 为抑制性 (Sato 等人, 1997) (图 6A)。四种类型的突触电导被使用。AMPA、NMDA、GABAa 和 GABAb。突触电导的时间过程和振幅是用递质与突触后受体结合的一阶动力学来模拟的 (Destexhe 等, 1994a, b)。

$$dR/dt = \alpha C(1 - R) - \beta R$$

其中 C 是突触裂隙中神经递质的浓度， α 和 β 是前向和后向速率常数， R 代表突触后膜上开放通道的比例。当受体被激活时， C 瞬间从零变为 1mM ，并保持 1ms (AMPA、NMDA、GABAa) 或 84ms (GABAb)。在接受抑制性刺激诱导的跨突触输入的区室中，突触后电流由以下公式给出

$$I_{\text{GABAa}} = g_{\text{GABAa}} R_{\text{GABAa}} (V_m - E_{\text{GABAa}})$$

$$I_{\text{GABAb}} = g_{\text{GABAb}} R_{\text{GABAb}} (V_m - E_{\text{GABAb}})$$

而在接受兴奋性刺激引起的跨突触输入的区室中，由下式表示

$$I_{\text{AMPA}} = g_{\text{AMPA}} R_{\text{AMPA}} (V_m - E_{\text{AMPA}})$$

$$I_{\text{NMDA}} = g_{\text{NMDA}} B(V_m) R_{\text{NMDA}} (V_m - E_{\text{NMDA}})$$

$$B(V_m) = 1 / (1 + 0.28e^{(-0.62 V_m)})$$

其中 V_m 是突触后膜电位， g 是每个突触的最大电导， B 是 NMDA 的 mg^{2+} 区块， E 是突触反转电位。表 4 列出了描述突触电流的参数，并使用简单算法 (Destexhe 等人, 1994a,b) 对实验记录进行了拟合。

为了模拟 DBS 期间激活的大量突触输入的效果，整个躯干-树突结构上的每个突触都是在每个应用的刺激脉冲下同时启动的。所有纳入刺激诱导的跨突触效应的模拟都假定刺激对突触前轴突终端的激活始终是超阈值的。激活突触前轴突末端的阈值电压大约是激活突触后神经元的阈值电压的一半 (数据未显示)。兴奋性突触电导的默认值是这样设定的：所有 AMPA 和 NMDA 电导同时激活产生的膜去极化是动作电位启动阈值的 3 倍，当电导从静止状态被激活，没有其他伴随的影响。GABAa 和 GABAb 电导的默认值在没有其他影响的情况下从静止状态激活时产生 15mV 的超极化峰值。

3 结果【RESULT】

基于模型的 DBS 细胞效应分析显示, DBS 对电极附近的神经元有兴奋和抑制作用。TC 中继神经元对 DBS 的反应取决于 3 个主要因素: 神经元相对于电极的位置、刺激参数(脉冲幅度、脉冲时间、频率)以及刺激引起的跨突触影响。临床上有效的刺激参数(3 伏, 150 赫兹的 0.1 毫秒脉冲)导致了神经元输出了刺激频率传出输出, 另一种情况是刺激诱导的跨突触输入对固有放电产生了抑制效果。在表现出输出激活的神经元中, 细胞体被抑制, 而轴突则与刺激频率一一对应, 因此在激活阈值以上的神经元的细胞体中记录的活动不是 HFS 时轴突输出的真实表现。

3.1 丘脑皮质中继神经元模型的电生理特性

该模型的放电特性与体外测量的丘脑神经元的电生理特性进行了比较(Emri 等, 2000; Jahnsen 和 Llinas, 1984; Pape 和 McCormick, 1995)(图 3)。神经元模型的静止膜电位为 70mV, 体部记录的输入电阻为 54M。该模型再现了实验记录的膜电位依赖性的放电特性。

注入胞体的恒定电流刺激会引起被动反应、簇放电反应或强直放电, 取决于体部的膜电位(图 3A)(Jahnsen 和 Llinas 1984)。该模型表现出与实验数据相符的超极化刺激的反弹性兴奋。随着超极化振幅的增加, 内向整流的程度也在增加, 在超极化释放后产生了动作电位的爆发(图 3B)(Pape 和 McCormick 1995)。在胞体的恒定电流注入产生了一个与实验测量结果很匹配的放电频率(图 3C)(Pape 和 McCormick 1995)。此外, 减少 Na^+ 漏电电导, 增加 T 型 Ca^{2+} 电导, 并改变 I_h 的电压依赖性, 使模型表现出内在的 δ 振荡, 与实验的簇放电模式相吻合(图 3D)(Emri 等, 2000)。

因此, 该模型能够复制实验记录的丘脑神经元的广泛的兴奋特性。

3.2 丘脑神经元的细胞外刺激: 对静息神经元的影响

为了确定细胞外刺激的效果, 由 DBS 电极模型产生的电位被应用于 TC 中继神经元。细胞外电场的应用导致同一神经元出现去极化和超极化的区域(McIntyre and Grill 1999; Rattay 1999)。极化的空间分布取决于沿每个神经元过程的细胞外电位的二阶导数, 因此, 神经元相对于电极的位置会影响其极化的程度。图 4 显示了一个 TC 中继神经元反应的例子, 其细胞体位于距刺激触点的几何中心 1.5 毫米处, 其轴突与电极轴平行方向。在刺激脉冲期间, 细胞体和树突关节表现出复杂的去极化和超极化模式, 但靠近细胞体的轴突元件都被刺激去极化了(图 4)。在这个例子中, 以及在我们检查的每个神经元方向中, 动作电位的启动都发生在轴突上。

临床上有效的 DBS 使用高于 100Hz 的短时阴极刺激的连续序列刺激(Benabid 等人, 1996)。因此, 我们研究了 TC 中继神经元对 HFS 的反应。应用于细胞体的细胞内刺激在细胞体中产生了动作电位, 并以与刺激频率 1:1 的比例向下传递到轴突(图 5)。然而, 图 4 中的神经元的细胞外 DBS 导致细胞体和轴突在高刺激频率下的独立放电。与细胞内刺激一样, 轴突对刺激频率的反应是一一对一的, 但细胞体却无法遵循高刺激频率(图 5)。这种体细胞放电和轴突放电的解耦是在没有刺激诱导的经突触输入的情况下实现的。

一般来说, 在 DBS 刺激参数下, 突触前轴突终端的激活阈值比局部细胞低(Baldissera 等 1972; Dostrovsky 等 2000; Gustafsson 和 Jankowska 1976; Jankowska 等 1975; McIntyre 和 Grill 2002)。因此, 大量冲击局部细胞的突触输入将被 DBS 激活, 从而可以改变 DBS 期间局部细胞的放电。我们以树突和细胞体上的 AMPA、NMDA、GABA_A 和 GABA_B 突触传导的分布来确定刺激引起的跨突触活动对 TC 中继神经元的影响(见方

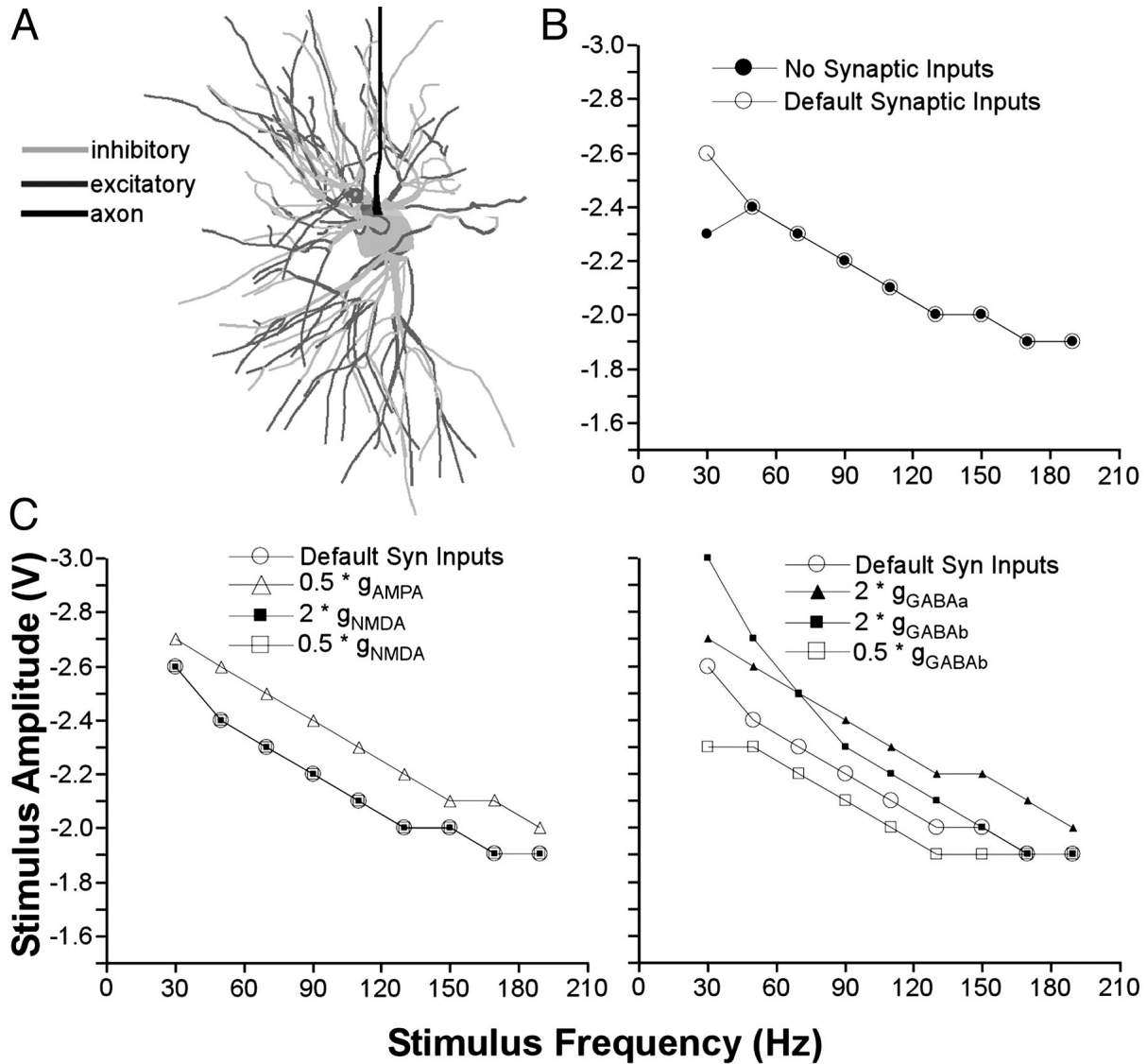


图 3: 丘脑神经元的兴奋性特性

模型表现出的兴奋特性与实验记录非常吻合，包括膜电位依赖性放电特性 [A: 来自 Jahnsen 和 Llinas(1984) 的实验比较]，反弹兴奋 [B: 来自 Pape 和 McCormick(1995) 的实验比较]，以及放电频率与刺激幅度的关系 [C: 来自 Pape 和 McCormick(1995) 的实验比较]。D: 固有内在放电来自减少体细胞和树突的 Na^+ 漏电导 ($g_{NaL} = 0 \text{ S/cm}^2$)，增加 T 型 Ca^{2+} 通透性 ($P^{CaT} = 0.0002 \text{ cm/s}$)，以及转移 I_h 的电压依赖性 (+ 5 mV shift) [实验对比来自 Emri 等人 (2000)]。

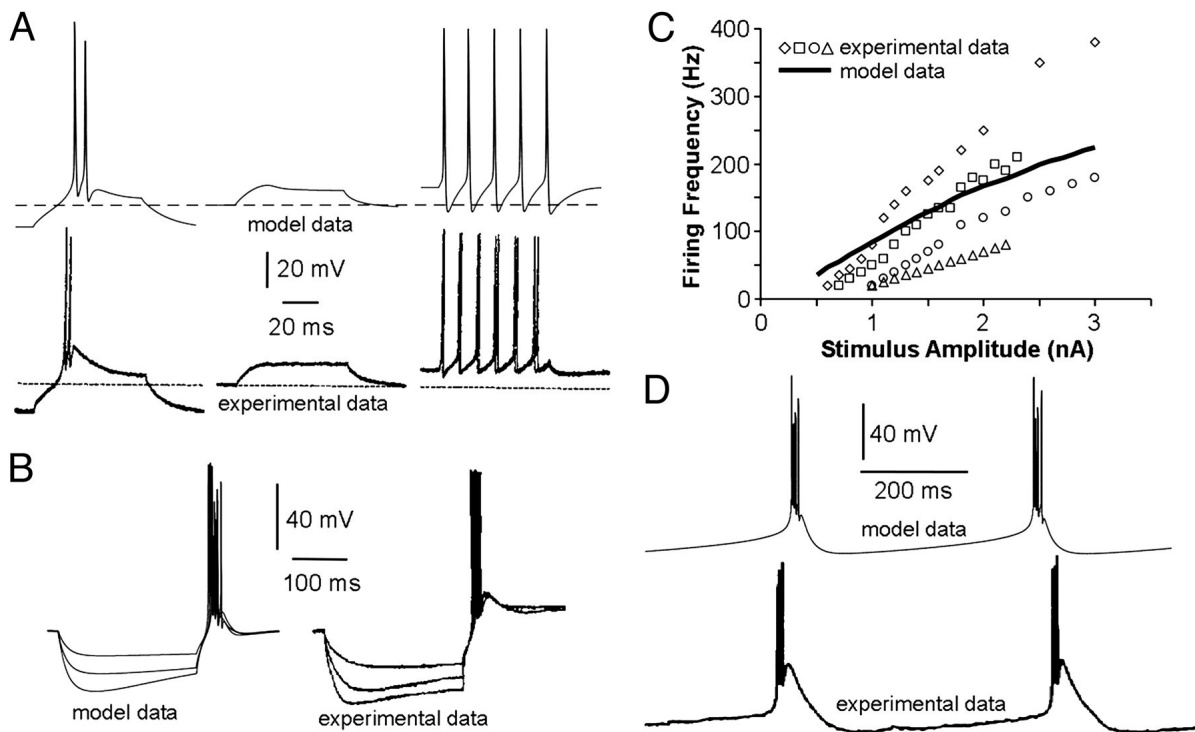


图 4: 丘脑神经元的兴奋性特性

在对模型丘脑皮层（TC）中继神经元进行细胞外刺激时，轴突发生动作电位启动。左图：按比例绘制的神经元模型，叠加在由电极模型产生的电位分布上。有源电极接触为黑色，虚线代表轴向对称线。将细胞外电位应用于神经元模型的每个隔室，导致的膜极化显示在右边。膜电位的假色图显示由-1V 刺激后 0.1ms 诱发的神经元极化。从体部和郎飞氏结的记录显示了膜电位与亚阈值（-1V）和超阈值（-2V）0.1ms 刺激的时间关系。

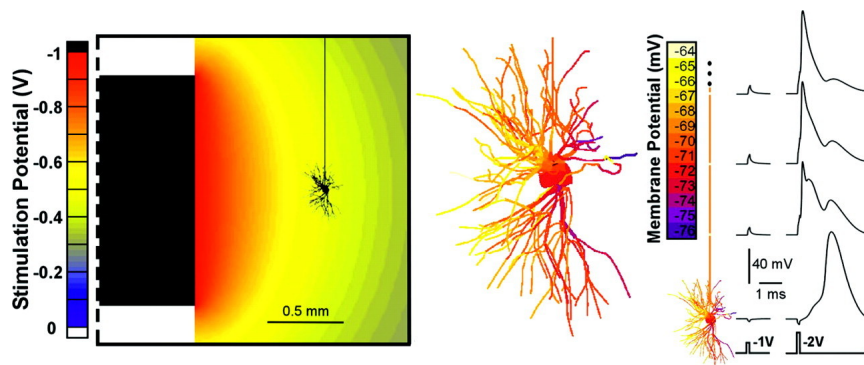


图 5: 细胞内和细胞外的高频刺激在模型 TC 中继神经元中诱发了不同的放电模式。细胞内刺激时，在胞体施加超阈值（30nA）0.1-ms 的刺激。细胞外刺激时，神经元的位置如图 4 所示，用-3V、0.1ms 的刺激激活。

法)。图 6 显示了刺激引起的跨突触输入对 TC 神经元传出输出的影响。刺激频率下驱动神经元传出输出的阈值随着刺激频率的增加而降低，这种关系不受跨突触输入存在与否的影响（另见下文图 8C）。在对刺激引起的跨突触输入进行建模时，我们的目的不是为了再现 TC 中继神经元的特定输入类型，而是为了模拟 DBS 期间由于大量突触前终端同时被激活而产生的强突触作用的效果。我们通过检查 TC 中继神经元的阈值作为每一个突触电导值加倍或减半后刺激频率的函数进行了敏感性分析（图 6）。一般来说，增加或减少单个突触电导对阈值的影响有限。由于兴奋性和抑制性突触后电流之间的平衡，大多数突触输入参数集（包括默认值）都无法完全从应用的突触输入中产生动作电位。

然而，在 $2g_{AMPA}$ 或 $0.5g_{GABA_A}$ 的情况下，平衡向兴奋转移，刺激引起的跨突触输入足以在刺激频率下产生传出输出，这与施加的电场无关。在图 6 中没有绘制这两种情况，因为阈值刺激的幅度不是由细胞外电场对 TC 中继神经元的应用决定的，而是由投射到 TC 中继神经元的轴突终端的激活决定的。因此，在 GABA_A 弱和/或 AMPA 强的情况下，驱动 TC 中继神经元的传出输出的阈值将由激活传入输入的阈值决定。

激活 TC 中继神经元的阈值取决于刺激脉冲持续时间（图 7）。我们确定了距离电极中心 1.5mm 的 TC 中继神经元的强度-时间（SD）关系（如图 4）。SD 关系可由基强度（用无限长的刺激脉冲产生动作电位的阈值刺激振幅）和时值（阈值刺激振幅为 2 个基强度的脉冲持续时间）来表示。我们用 Holsheimer 等人（2000a）所描述的方法来计算时值。以刺激频率驱动 TC 中继神经元，在有刺激诱导的跨突触输入的情况下，时值为 0.21ms，无刺激诱导的情况下为 0.19ms。这些时序大大短于 6.3ms 的单脉冲细胞内时值，但比丘脑 DBS 期间确定的减少震颤的时值（0.05-0.1ms）略长（Holsheimer 等人，2000b）。

TC 中继神经元的反应取决于它与电极的相对位置。图 8 显示了神经输出的模式，它是胞体相对于电极位置的函数。在图 8A 中，每个神经元的方向是其轴线平行于电极轴，阈值的计算是用 0.1ms 的刺激脉冲来驱动 150 赫兹的传出输出。这种神经元的方向允许检查细胞体位置对阈值的作用，其例子是也可以被认为是通道纤维的神经元。每个神经元都接受刺激引起的跨突触输入。位于图 8A 下半部的神经元，其轴突通过场的去极化影响的长度较大，因此激活的阈值较低。位于图 8A 上半部分的神经元的轴突很少或根本没有直接受到去极化影响。8A 的轴突很少或根本没有收到来自磁场的直接去极化，因此需要更强的刺激振幅来激活。激活还取决于轴突相对于电极的方向。图 8B 显示了神经元相对于电极轴线旋转 45 和 90° 时，在 150 赫兹驱动传出输出的阈值。激发 45° 方向的神经元的阈值与 0° 方向的神经元很相似，而激发旋转到 90° 的神经元则需要较大的刺激幅度。这些结果与刺激引起的跨突触输入的存在或不存在无关（数据未显示）。

由细胞外刺激产生的高频传出输出的特点是在刺激序列中有限的体细胞放电。图 8C 显示了在 150Hz 的 3V、0.1ms 的刺激序列中，细胞体和轴突记录的放电频率是细胞体位置的函数（轴突与电极轴平行）。用这些临床上有有效的参数进行刺激，在距离电极 <2.25mm 的神经元中产生了刺激频率的传出输出，但体细胞要么以更低的频率放电，要么根本不放电。在 DBS 期间，轴突和细胞体的放电之间的这种解耦与刺激引起的跨突触输入的存在与否无关（图 8C）。

3.3 丘脑神经元的细胞外刺激：对放电神经元的影响

上述结果来自于从静止状态开始刺激的模型神经元（即在应用刺激序列之前，神经元没有活动）。然而，丘脑神经元在体内往往是活跃的。我们研究了 DBS 对本质上活跃的神经元的影响，这些神经元以强直或爆发的模式放电。强直活动是通过增加 Na^+ 漏电电导在 TC 中继神经元中产生的，从而使该模型产生自发的 33Hz 输出（图 8）。在 TC 中继神经元中，通过减少 Na^+ 漏电电导，增加 T 型 Ca^{2+} 电导，并改变 I_h 的电压依赖性，使模型产生自发的 δ 振荡，从而产生簇放电活动（图 3D 和 10）。

张力活跃或爆发的 TC 中继神经元对 DBS 的反应几乎与静止的 TC 神经元测量的反应相同。图 9 显示

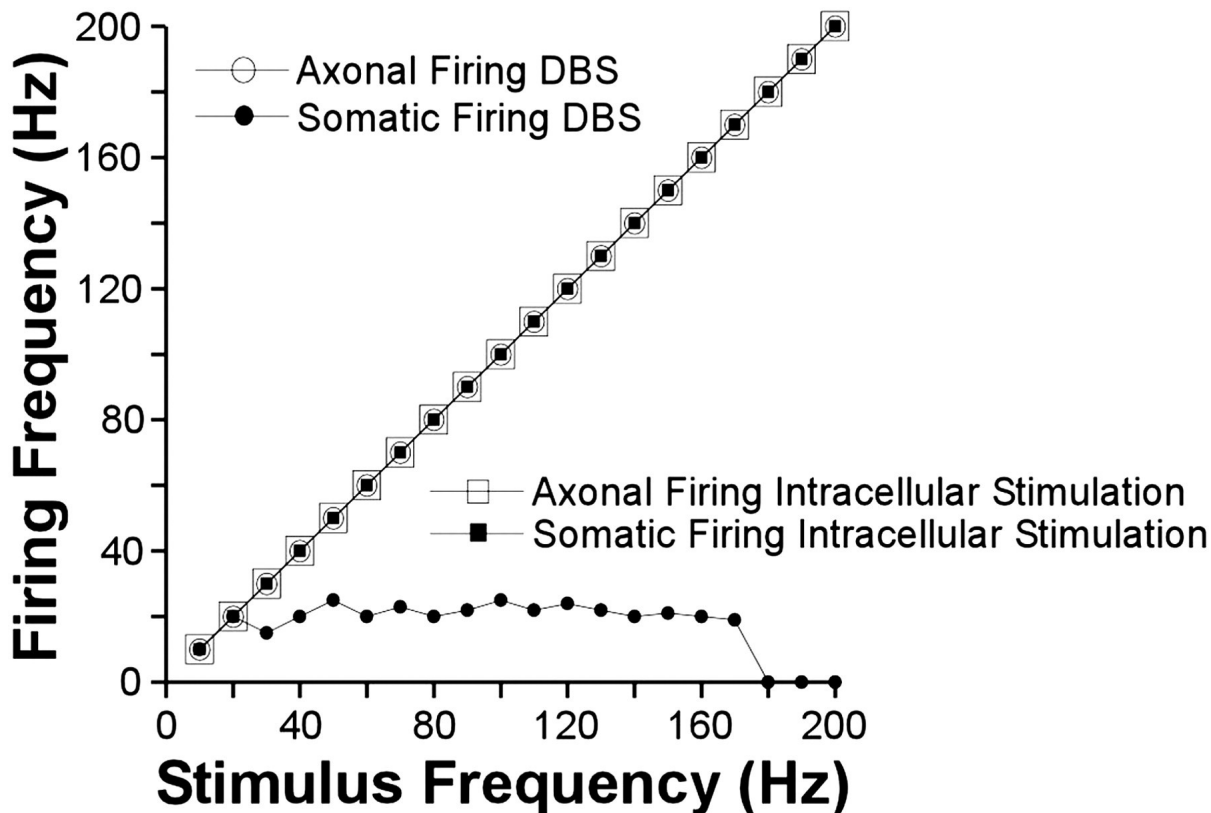


图 6: 刺激引起的跨突触输入对模型 TC 中继神经元的兴奋性影响很小

A: 接受兴奋性或抑制性突触输入的体细胞和树突室的分布。B 和 C 中的图量化了驱动神经元传出输出的阈值，定位如图 4，刺激频率为 0.1ms 的细胞外刺激脉冲。B: 默认的突触输入对刺激阈值的影响很小。C: 不同类型的突触 (AMPA、NMDA、GABA_A、GABA_B) 对兴奋阈值影响的敏感性是通过将它们各自的电导值加倍或减半来考察的。一般来说，改变突触电导对兴奋阈值有轻微的影响；然而，将 AMPA 电导加倍或将 GABA_A 电导减半会在刺激频率下产生放电，这完全是由刺激诱导的跨突触输入引起的。

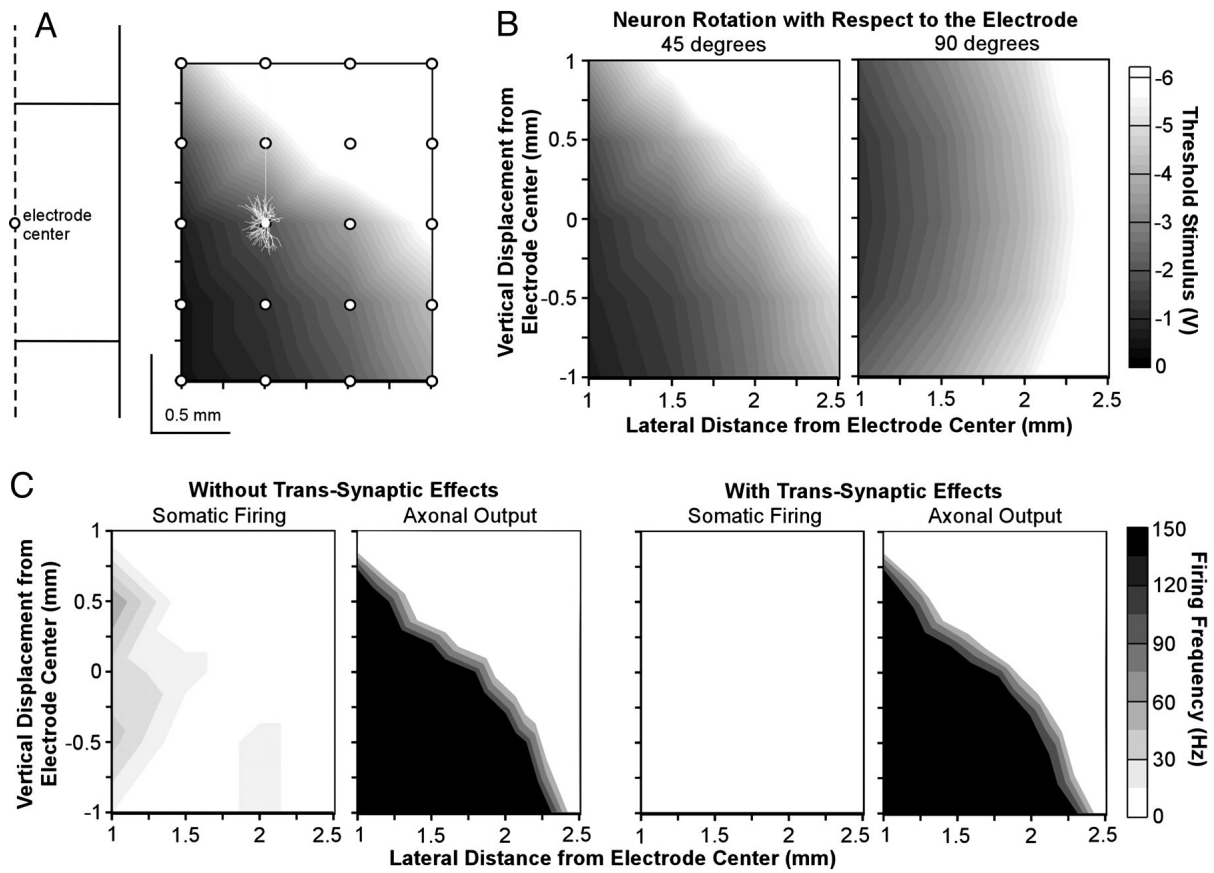


图 7: 图 4 中定位的 TC 中继神经元模型的细胞外刺激的强度-时间关系。刺激频率下驱动神经元传出输出的阈值随着刺激脉冲时间的增加而降低。

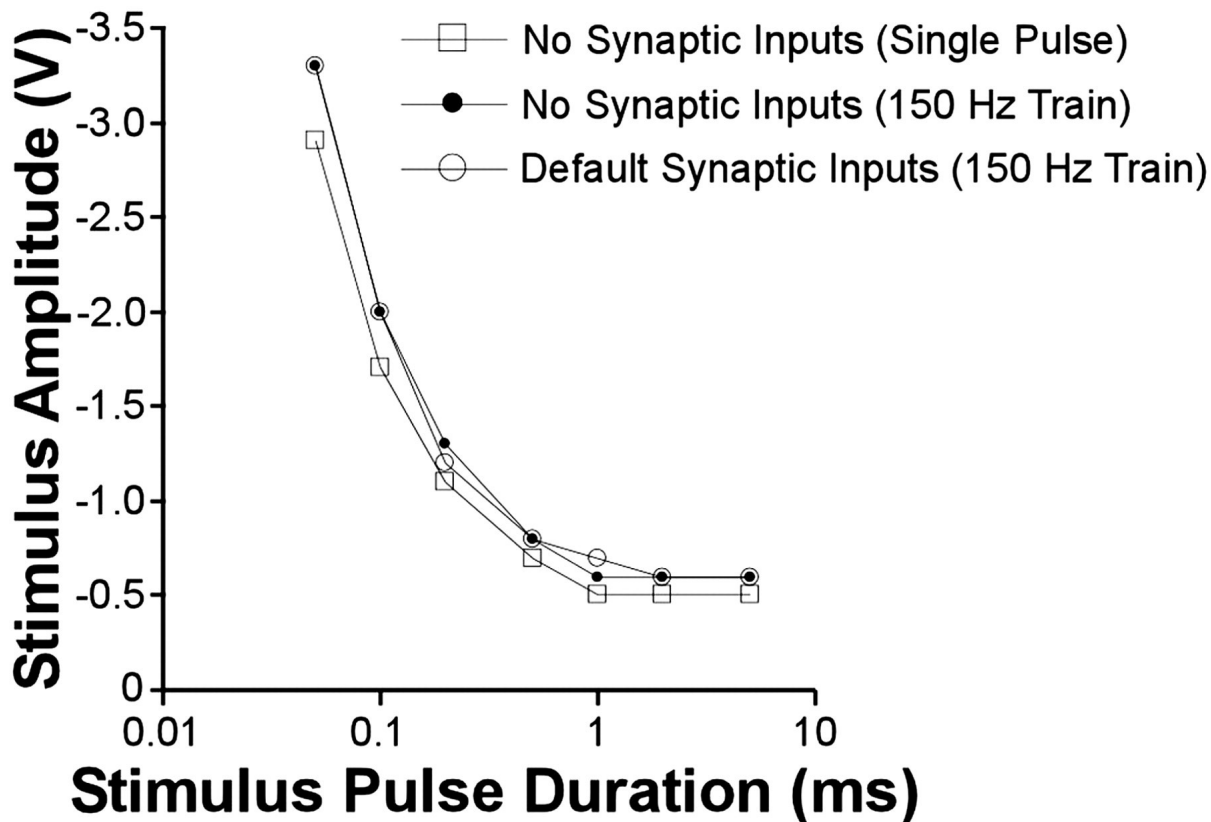


图 8: 神经元位置对细胞外刺激对模型 TC 中继神经元影响的影响

A: 使用 0.1 ms 刺激脉冲作为神经元相对于电极位置的函数, 在 150 Hz 下驱动 TC 中继神经元传出输出的阈值。20 个神经元的轴线与电极轴平行, 阈值作为细胞体位置的函数被测量 (白点)。B: 将 A 的神经元顺时针旋转 45° 和 90°, 并计算阈值。C: 在 -3V、0.1ms、150Hz 的刺激序列中, 细胞体和轴突的发射频率是细胞体位置的函数。神经元的方向与 A 相同; 然而, 在尖锐过渡的区域, 神经元的间隔被减少到 $\leq 0.25\text{mm}$ 。

了 2 个张力活跃的 TC 中继神经元的细胞体和轴突在 150Hz 的-3V、0.1ms 的 500ms 的刺激之前、期间和之后的放电情况。刺激对离电极 1.5mm 的神经元的激活是超阈值的，并产生与刺激频率 1:1 比例的轴突输出，而细胞体的自发放电活动被抑制（图 9A）。刺激在离电极 2mm 的神经元中产生的传出输出是亚阈值的，由于激活了经突触输入，在刺激序列中抑制了体细胞和轴突的强直活动（图 9A）。在这两种情况下，刺激引起的跨突触输入在刺激序列终止后产生了一连串的放电模式。首先是放电的反弹，接着是一段静止期（约 650 毫秒），然后是恢复到 33Hz 的放电（图 9A）。

最近对人类的实验记录显示，短时高频刺激序列停止后，丘脑神经元的反应与 TC 模型的反应非常相似（Dostrovsky 和 Lozano 2002；Dostrovsky 等人 2002）（图 9B）。刺激序列终止后的短暂静止的起因以前没有得到解决，但我们的结果表明，它是 GABA_b 受体激活的结果。GABA_b 电导是我们模型中唯一能产生和/或以符合现有实验数据的方式调控瞬时静止的成分。减少或去除 GABA_b 电导会减少或消除瞬时静止，其方式取决于刺激频率和刺激时间。同样，实验记录显示，增加刺激序列的持续时间和频率会增强瞬时静止的持续时间（Dostrovsky 等人，2002）。因此，我们的结果预测应用 GABA_b 拮抗剂将消除丘脑神经元 HFS 后观察到的短暂静止。

图 10 显示了 TC 中继神经元的细胞体和轴突在 150Hz 的-3V、0.1ms 的 500ms 刺激序列之前、期间和之后的活动情况。刺激对距电极 1.5mm 的神经元的直接激活是超阈值的，其轴突与刺激序列以 1:1 的比例发射。胞体表现出刺激诱导的簇放电，随后是强直性去极化和对任何后续簇放电活动的完全抑制。刺激是在离电极更远的神经元（2mm）中直接产生传出输出的亚阈值，但刺激诱导的跨突触效应仍然抑制了 δ 振荡。这个神经元在刺激序列开始时表现出爆发，随后在刺激序列中细胞体和轴突都出现了强直去极化和活动抑制。在 HFS 之后，簇放电细胞产生的静止是由刺激引起的细胞操作模式的转变的结果。在动态方面，TC 中继神经元的节律性粗放电活动是由一个稳定的极限循环产生的，该循环由超极化激活的阳离子电流、T 型钙电流和钾漏电流之间的相互作用决定。短时间的高频刺激序列（10-200ms）的应用可以破坏突发周期的相位关系，但没有改变细胞的操作模式。应用长时间的刺激序列（ ≥ 400 毫秒）完全破坏了极限周期，并将神经动力学推入一个固定点或稳定的静止点。该系统将保持在固定点，直到一个强烈的扰动重新引入振荡活动。

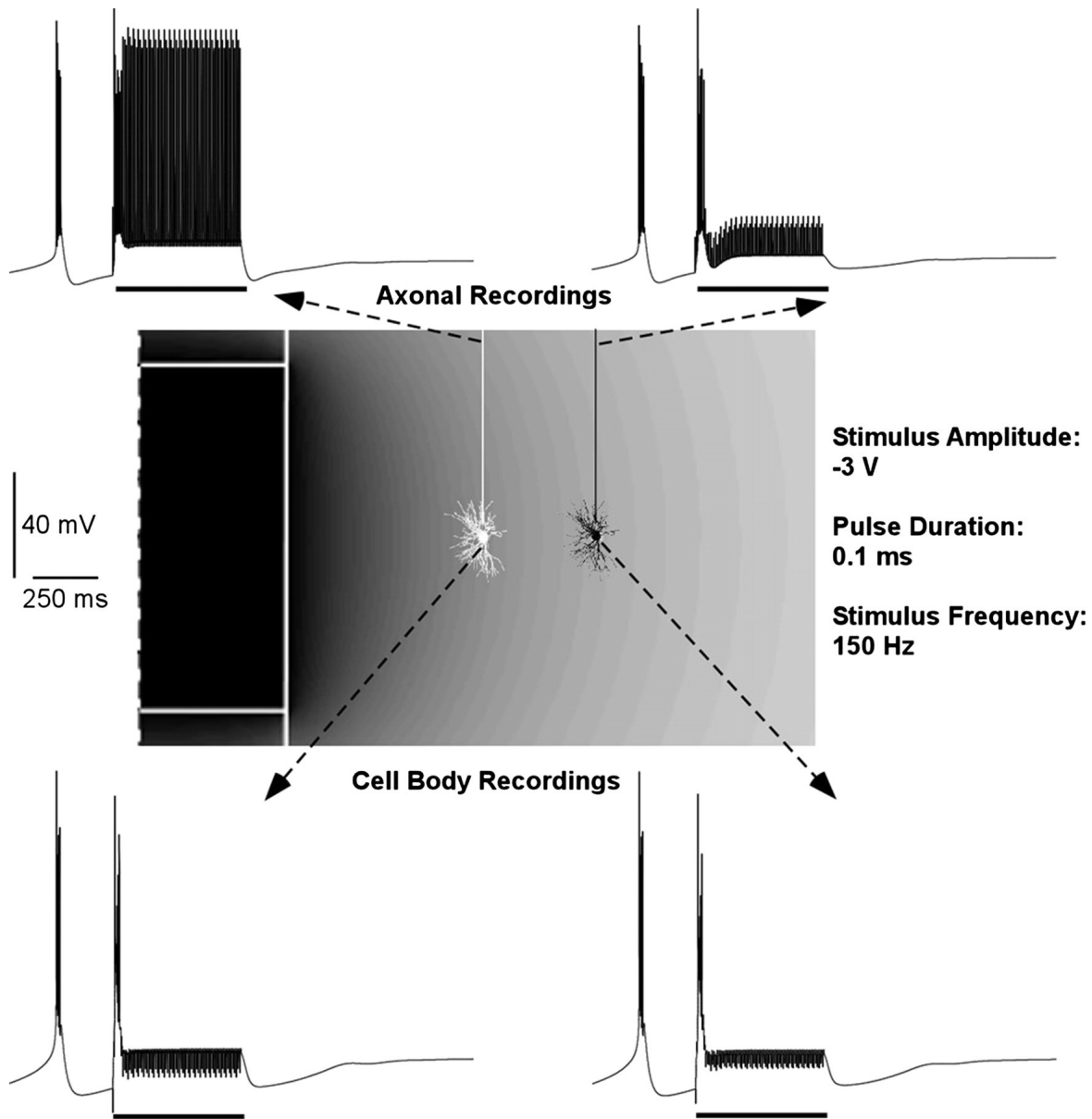


图 9: DBS 对活跃的 TC 中继神经元的影响

A: 在 150Hz 的 3V、0.1ms 的 500ms 的刺激序列之前、期间和之后，2 个活跃的 TC 中继神经元的细胞体和轴突的记录（用黑条表示）。刺激对直接激活白色神经元（距电极中心 1.5mm）是超阈值的，但对直接激活黑色神经元（距电极中心 2mm）是亚阈值的。这两个神经元在刺激序列中都接受了默认的刺激诱导的经突触输入。通过增加 Na^+ 渗漏电导 ($g_{NaL} = 0.0000305 \text{ S/cm}^2$) 使神经元变为活跃状态（平均放电率 33 Hz）。B: 通过记录电极（Dostrovsky and Lozano 2002）对丘脑神经元进行微刺激（ $5\mu\text{A}$ ，0.15 ms 刺激，100 Hz）前后的人类术中记录。

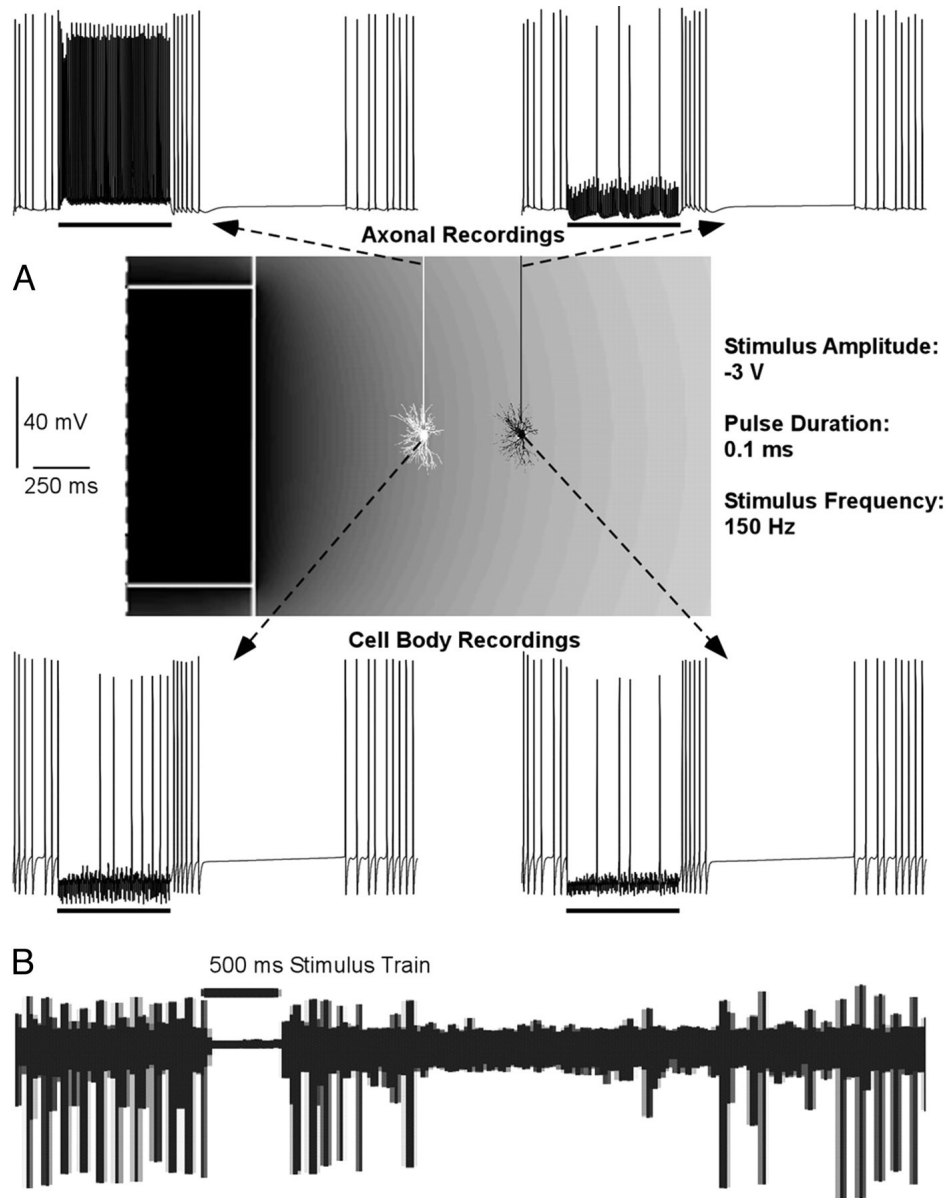


图 10: DBS 对簇放电模型中 TC 中继神经元的影响

在 150Hz、-3V、0.1ms 的 500ms 刺激序列之前、期间和之后，2 个突发 TC 中继神经元的细胞体和轴突的记录（用黑条指定）。刺激对白色神经元的直接激活是超阈值的，但对黑色神经元的直接激活是亚阈值的。在刺激序列中，两个神经元都接受默认的刺激诱导的跨突触输入。用图 3D 中列出的参数修改使神经元产生自发的簇放电。

4 讨论【DISCUSSION】

本研究的目的是对 DBS 对 TC 中继神经元的影响进行定量分析。我们的结果支持这样的假设：在 HFS 期间，细胞体的活动可能与轴突的活动无关，单个神经元可能同时表现出抑制胞体的自发放电和轴突的兴奋。因此，体细胞记录可能产生与轴突输出记录不同的神经元活动情况，DBS 期间体细胞和轴突活动的解耦为明显矛盾的实验结果提供了解决方案。从这项研究中可以得出两个主要结论。1) 高频 DBS 在电极附近的神经元中产生刺激频率的传出输出。2) 刺激诱导的跨突触输入可抑制自发放电，但对轴突直接被 DBS 激发的神经元的输出影响有限。

4.1 模型局限性

我们的丘脑 DBS 模型获得的结果提供了实验中难以实现的见解；然而，电极和神经元模型都有重要的局限性，应予注意。我们的电极模型的一个局限性是，我们假设组织介质是各向同性的。虽然这在丘脑内可能是一个有效的近似值，但丘脑周围的解剖结构，如内囊，是高度各向异性的。受刺激核周围组织的各向异性会影响电场的形状，进而影响神经极化（Grill 1999）。然而，我们以前在被白质纤维轨道包围的灰质区域进行刺激的经验表明，各向异性的影响是次要问题（McIntyre and Grill 2002）。

多室 TC 中继神经元模型准确地捕捉到了实验中记录的动态发射特性，但该模型的局限性来自于我们对 TC 中继神经元树状节的离子通道分布的有限认识（Antal 等人，2001；Emri 等人，2000；Williams 和 Stuart，2000）。然而，这项工作和以前解决中枢神经系统细胞外刺激的生物物理学结果表明，刺激产生的神经输出主要取决于神经元的有髓轴突（McIntyre 和 Grill 1999；Rattay 1999）。本研究使用的有髓轴突模型由纤维形态和离子通道分布的详细表示组成，能够捕获几乎所有实验记录的有髓轴突的发射特性（McIntyre 等人，2002）。

我们的模型的另一个局限性是没有包括突触效能的活动依赖性变化，如短期和长期的电位和/或抑制。此外，模型中没有明确定义传入轴突和突触前 TC 中继神经元的终端。我们承认，我们的刺激诱导的跨突触输入的这些限制可能在确定 DBS 的跨突触效应方面发挥重要作用。然而，我们对单个突触电导对神经输出的作用的敏感性分析表明，电导的加倍或减半导致阈值随刺激频率的变化不超过 10%（图 6）。此外，在我们的模型中纳入的跨突触效应并没有严重影响本研究的任何结果（图 6-8）。因此，我们认为突触输入的效能的活动依赖性变化对丘脑 DBS 对 TC 中继神经元的影响较小。然而，突触效能的活动依赖性变化可能对传出轴突的高频激活所介导的下游效应产生重要影响（Urbano 等，2002；Wang 和 Kaczmarek 1998；Zucker 和 Regehr 2002）。

我们的模型还忽略了神经结构周围细胞外空间中的 K^+ 积累。当神经元长时间高频放电时，它们（和/或周围的胶质细胞）会向细胞外空间释放大量的 K^+ ，导致渗透压和兴奋性的变化（Bikson 等人，2001；Lian 等人，2003）。细胞外 K^+ 浓度 ($[K^+]_o$) 的增加可导致去极化阻滞，即膜变得大幅去极化，以至于 Na^+ 通道变得不活跃（Hille 2001）。目前，DBS 期间发生的 $[K^+]_o$ 变化的大小和时间过程尚不清楚，我们也没有尝试对这些现象进行建模。因此，由于没有包括突触效能的活动依赖性变化和 K^+ 在细胞外空间的积累，我们的模型无法准确预测 DBS 的长期影响。

4.2 DBS 对神经元活动的激活和抑制

我们的结果预测，丘脑 DBS 的结果是激活和抑制了传出输出的区域。这些结果与 DBS 期间受刺激的核和接受传出输出的核的实验记录非常吻合。丘脑和基底神经节的单细胞电位记录一致显示在 HFS 期间受刺激核内的活动受到抑制 (Boraud 等人, 1996; Dostrovsky 和 Lozano, 2002; Dostrovsky 等人, 2000)。然而, 在投影核中记录的活动表明, 在 HFS 期间, 来自受刺激核的输入有所增加 (Anderson 等, 2003; Hashimoto 等, 2003; Maurice 等, 2003; Windels 等人, 2000, 2003)。这些实验结果似乎是相互矛盾的, 尽管我们的研究结果与这两个发现相吻合。我们模型的细胞体的记录显示在 HFS 期间活动受到抑制, 但细胞体记录的活动并不代表轴突中产生的神经输出 (图 8-10)。我们的结果预测, 在电极接触处约 2mm 范围内的大多数神经元将在刺激频率下产生传出输出, 为投射核提供高频输入, 尽管这些神经元胞体的活动受到抑制。

细胞外刺激的两个基本效应支持了 HFS 期间轴突和细胞体活动解耦的发现: 1) 轴突中动作电位的启动; 2) 刺激诱导的跨突触输入。应用电场对神经元的直接影响与沿每个过程的细胞外电位分布的二次导数有关 (McNeal 1976; Rattay 1986)。反过来, 电极周围的每个神经元 (或神经过程) 将受到来自刺激的去极化和超极化效应 (McIntyre 和 Grill 1999; Rattay 1999) (图 4)。一般来说, 阴极刺激在靠近电极的区域产生膜去极化, 在去极化区域的侧翼产生膜超极化。然而, 由于树突树冠的三维分支和终止模式, 靠近电极的体-树突复合体同时表现出去极化和超极化。施加的磁场在离电极较近的树突过程中产生去极化, 在离电极较远的树突过程中产生超极化 (图 4)。根据神经元的方向和相对于电极的位置, 细胞体被刺激脉冲直接超极化是很常见的。然而, 由于轴突的节间距离较短, 与宏观电极产生的电位的空间分布相比, 前几个郎飞氏节通常被刺激脉冲去极化 (图 4)。反过来, 动作电位的启动发生在轴突中 (McIntyre 和 Grill 1999, 2002; Nowak 和 Bullier 1998a,b)。

支持 HFS 期间轴突和细胞体活动脱钩的细胞外刺激的第二个作用是激活跨突触输入。细胞外刺激投射到电极周围区域的轴突终端的阈值低于直接激活局部细胞的阈值 (Baldissera 等 1972; Dostrovsky 等 2000; Gustafsson 和 Jankowska 1976; Jankowska 等 1975)。刺激引起的跨突触效应在突触后神经元中产生的刺激可以影响它们对细胞外刺激的连锁反应。兴奋性和抑制性突触输入在 TC 中继神经元 (以及一般的神经元) 的体-树突膜上的相对分布, 规定了抑制性输入在体和近端树突上的集中 (Sato 等人, 1997) (图 6)。在高频细胞外刺激过程中, 对细胞体的整体抑制性突触效应的汇总可以帮助产生轴突和细胞体的独立放电 (图 8)。

应用于 DBS 直接兴奋阈值以下的 TC 中继神经元的跨突触效应确实降低了自发活性模型神经元的活动 (图 9 和 10)。然而, 在刺激为阈值以上直接兴奋输入时, 突触输入并没有极大地改变 DBS 期间神经元的输出 (图 6-8)。这一结果对突触电导值的巨大变化是 stable 的 (图 6), 因为动作电位的启动总是发生在轴突上 (图 4)。来自突触输入的细胞体和树突的兴奋性变化对轴突的影响有限, 因此, 超阈值刺激的输出相对不受突触的影响。

目前, 有 4 个一般的假设来解释 DBS 的治疗机制: 1) 刺激引起的电压门控电流的改变, 阻断了刺激电极附近的神经输出 (去极化阻断) (Beurrier 等人, 2001); 2) 刺激引起的刺激电极附近的神经元的跨突触抑制 (突触抑制) (Dostrovsky 等人, 2000); 3) 由于递质耗竭, 受刺激的神经元输出的突触传递失败 (突触抑制) (Urbano 等人, 2002); 4) 刺激引起的刺激电极附近的神经元的跨突触抑制。2000 年); 3) 由于递质耗竭, 受刺激神经元的输出突触传递失败 (突触抑制) (Urbano 等人, 2002 年); 4) 刺激引起的病理网络活动的调节 (Hashimoto 等人, 2003 年; Montgomery 和 Baker, 2000 年)。

去极化阻断和突触抑制代表了两个最早的假说, 解释了消融和 DBS 治疗运动障碍的治疗效果之间的相似性。这两种效应都得到了几种不同类型的实验准备 (体外和体内, 人类和动物) 中受刺激核的躯体活动记录的支持 (Benazzouz 等人, 1995, 2000; Beurrier 等人, 2001; Bikson 等人, 2001; Boraud 等人, 1996; Dostrovsky

等人, 2000; Kiss 等人, 2002; Lian 等人, 2003)。然而, 我们的结果表明, 这些假说的局限性在于它们没有考虑到传出轴突的可能的独立激活。轴突在细胞外刺激激活神经元方面起着关键作用, 而细胞体的反应并不一定反映轴突的输出 (图 8-10)。因此, 尽管细胞体中可能发生突触抑制和/或去极化阻断, 但对体细胞活动的抑制对轴突被 DBS 直接激发的神经元的输出影响有限。

那么, 导致电极周围神经元传出输出的刺激为什么能模拟切除手术的治疗效果呢? 一种可能的假设是, 由于神经递质的耗竭, 被刺激序列激活的神经元无法维持对传出目标的高频作用 (Urbano 等人, 2002; Wang 和 Kaczmarek, 1998; Zucker 和 Regehr, 2002)。然而, 一些体内实验研究表明, 在 HFS 过程中, 传出神经核的递质释放增加和发射的持续变化与电极周围神经元的激活和随后对其目标的突触作用相一致 (Anderson 等人, 2003; Hashimoto 等人, 2003; Windels 等人, 2000, 2003)。因此, 关于 DBS 的机制, 唯一符合所有关于 DBS 效果的现有数据 (包括本研究的结果) 的一般假设是刺激引起的病理网络活动的调节。然而, 应该注意的是, 尽管 DBS 可能掩盖病理性放电模式, 但 DBS 诱导的活动模式并不正常。因此, 将 DBS 的细胞效应与明确的治疗机制联系起来仍然是一个值得探索的问题。

DBS 对震颤的控制可能是通过阻断低频振荡的方式起到治疗作用。震颤很可能是由基底神经节和丘脑内的神经元同步化和低频节律性振荡增加而产生的 (Bergman 等, 1998; Deuschl 等, 2001)。我们的结果表明, DBS 掩盖了电极周围神经元的基本活动, 与它们原来的工作模式无关: 静止 (图 6、7、9)、张力活跃 (图 9) 或突发性放电 (图 10)。这种掩盖可能是由刺激引起的跨突触活动抑制或传出神经发射与刺激频率锁定的结果。在这两种情况下, 直接受 DBS 影响的神经元的放电模式不再受其网络相互作用的调节, 而是受恒定不变的刺激的调节。因此, 我们提出, 与他们对 DBS 的反应无关, 受 DBS 直接影响的神经元是整个网络同步低频振荡传输的障碍。

5 附录【APPENDIX】

神经模型的离子电流可以表示为:

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}} (V_m - E_{\text{ion}})$$

其中 g_{ion} 是单个离子通道的最大电导率乘以门控变量, 其范围为 0 到 1 (表 2 和表 3)。每个门控参数 (ω) 的时间和电压依赖性由以下公式给出

$$\tau_{\omega} = 1 / (\alpha_{\omega} + \beta_{\omega})$$

$$d\omega/dt = \alpha_{\omega}(1 - \omega) - \beta_{\omega}\omega = (\omega_{\infty} - \omega) / \tau_{\omega}$$

其中模拟中使用的激活和失活参数的时间和大小在下面给出。膜动力学是基于文中给出的实验参考资料以及 Destexhe 等人 (1998) 和 Huguenard 和 McCormick (1992) 以前的建模工作。这些模型在 NEURON v5.3 (Hines and Carnevale 1997) 中实现, 时间步长为 0.01ms, 温度为 36°C。我们鼓励有兴趣复制本研究结果或在自己的工作中使用这些模型的人与我们联系, 以获得正确的 NEURON 文件和使用说明。时间的单位是 ms, 电压的单位是 mV, 浓度的单位是 mM, 电流的单位是 mA/cm²。

胞体和轴突的 T 型 Ca^{2+} 电流:

$$\begin{aligned}
 I_{CaT} &= P_{CaT} m^2 h G(V_m, Ca_o, Ca_i) \\
 G(V_m, Ca_o, Ca_i) &= Z^2 F^2 V_m / RT \times [(Ca_i - Ca_o e^{-ZFV_m/RT}) / 1 - e^{-ZFV_m/RT}] \\
 Ca_o &= 2; \quad Ca_i(t=0) = 0.00024 \\
 dCa_i/dt &= [(0.00024 - Ca_i) / 5] - [I_{CaT} / (ZF \times 10^{-5})] \\
 \tau_m &= 0.333 / [e^{\{-(V_m+135)/16.7\}} + e^{\{(V_m+19.8)/18.2\}}] + 0.204 \\
 m_\infty &= 1 / [1 + e^{\{-(V_m+60)/6.2\}}] \\
 V_m < -80, \quad \tau_h &= 0.333 e^{\{(V_m+470)/66.6\}}; \\
 V_m > -80, \quad \tau_h &= 9.33 + 0.333 e^{\{-(V_m+25)/10.5\}} \\
 h_\infty &= 1 / [1 + e^{\{(V_m+84)/4\}}]
 \end{aligned}$$

胞体和轴突超极化激活的阳离子电流:

$$\begin{aligned}
 I_h &= g_h m^3 (V_m + 43) \\
 \tau_m &= 1 / [e^{\{-15.45 - (0.086 V_m)\}} + e^{\{-1.17 + (0.0701 V_m)\}}] \\
 m_\infty &= 1 / [e^{\{(V_m+85)/5.5\}} + 1]
 \end{aligned}$$

胞体、轴突和初始快速 Na^+ 电流:

$$\begin{aligned}
 I_{Naf} &= g_{Naf} m^3 h (V_m - E_{Na}) \\
 \alpha_m &= [0.32 (- (V_m + 55))] / [e^{\{-(V_m+55)/4\}} - 1] \\
 \beta_m &= [0.28 (V_m + 28)] / [e^{\{(V_m+28)/5\}} - 1] \\
 \alpha_h &= 0.128 e^{\{-(V_m+51)/18\}} \\
 \beta_h &= 4 / [e^{\{-(V_m+28)/5\}} + 1]
 \end{aligned}$$

胞体、轴突和初段延迟整流 K^+ 电流:

$$\begin{aligned}
 I_{Kdr} &= g_{Kdr} m^4 (V_m - E_K) \\
 \alpha_m &= [0.032 (- (V_m + 63.8))] / [e^{\{-(V_m+63.8)/5\}} - 1] \\
 \beta_m &= 0.5 e^{\{-(V_m+68.8)/40\}}
 \end{aligned}$$

胞体、树突和初段慢 K^+ 电流:

$$\begin{aligned}
 I_{Ks} &= g_{Ks} m((0.4 h_1) + (0.6 h_2)) (V_m - E_K) \\
 \tau_m &= 0.253 / [e^{\{(V_m-81)/25.6\}} + e^{\{(V_m+132)/-18\}}] + 2.5 \\
 m_\infty &= (1 / [1 + e^{\{-(V_m+43)/17\}}])^4 \\
 \tau_{h1} &= 0.253 / [e^{\{(V_m-1329)/200\}} + e^{\{-(V_m+130)/7.1\}}] + 30.4 \\
 h_{1\infty} &= h_{2\infty} = 1 / [1 + e^{\{(V_m+58)/10.6\}}] \\
 V_m < -70, \quad \tau_{h2} &= \tau_{h1}; \quad V_m > -70, \quad \tau_{h2} = 2, 260
 \end{aligned}$$

结点快速 Na^+ 电流:

$$\begin{aligned}
 I_{Naf} &= g_{Naf} m^3 h (V_m - E_{Na}) \\
 \alpha_m &= [6.57 (V_m + 11.4)] / [1 - e^{\{-(V_m+11.4)/10.3\}}] \\
 \beta_m &= [0.304 (- (V_m + 15.7))] / [1 - e^{\{(V_m+15.7)/9.16\}}] \\
 \alpha_h &= [0.34 (- (V_m + 104))] / [1 - e^{\{(V_m+104)/11\}}] \\
 \beta_h &= 12.6 / [1 + e^{\{-(V_m+21.8)/13.4\}}]
 \end{aligned}$$

结点持续 Na^+ 电流:

$$I_{Na_p} = g_{Na_p} p^3 (V_m - E_{Na})$$

$$\alpha_p = [0.0353 (V_m + 17)] / [1 - e^{\{-(V_m+17)/10.2\}}]$$

$$\beta_p = [0.000883 (- (V_m + 24))] / [1 - e^{\{(V_m+24)/10\}}]$$

结点慢 K^+ 电流:

$$I_{K_s} = g_{K_s} s (V_m - E_K)$$

$$\alpha_s = 0.3 / [1 + e^{\{(V_m+43)/-5\}}]$$

$$\beta_s = 0.03 / [1 + e^{\{(V_m+80)/-1\}}]$$

并列式 (FLUT) 快速 K^+ 电流:

$$I_{K_f} = g_{K_f} n^4 (V_m - E_K)$$

$$\alpha_n = [0.0462 (V_m + 83.2)] / [1 - e^{\{-(V_m+83.2)/1.1\}}]$$

$$\beta_n = [0.0824 (- (V_m + 66))] / [1 - e^{\{(V_m+66)/10.5\}}]$$

6 参考文献

- Anderson ME, Postupna N, and Ruffo M. 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, 2003.
- Antal K, Emri Z, and Crunelli V. On the invasion of distal dendrites of thalamocortical neurones by action potentials and sensory EPSPs. *Thalamus Rel Syst* 1: 105-116, 2001.
- Baldissera F, Lundberg A, and Udo M. Stimulation of pre- and postsynaptic elements in the red nucleus. *Exp Brain Res* 15: 151-167, 1972.
- Benabid AL, Koudsie A, Pollak P, Kahane P, Chabardes S, Hirsch E, Marescaux C, and Benazzouz A. Future prospects of brain stimulation. *Neurol Res* 22: 237-246, 2000.
- Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, and Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 84: 203-214, 1996.
- Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, and Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 99: 289-295, 2000.
- Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, and Benabid AL. Responses of 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, 1995.
- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, and Vaadia E. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 21: 32-38, 1998.
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, and Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 85: 1351-1356, 2001.
- Bikson M, Lian J, Hahn PJ, Stacey WC, Sciortino C, and Durand DM. Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices. *J Physiol* 531: 181-191, 2001.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, and Gross C. High frequency stimulation of the internal globus pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 215: 17-20, 1996.
- Destexhe A, Mainen ZF, and Sejnowski TJ. An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding. *Neural Comput* 6: 14-18, 1994a.
- Destexhe A, Mainen ZF, and Sejnowski TJ. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci* 1: 195-230, 1994b.
- Destexhe A, Neubig M, Ulrich D, and Huguenard J. Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells. *J Neurosci* 18: 3574-3588, 1998.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, and Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 24: 716-735, 2001.
- Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, and Lozano AM. Microstimulation-induced

inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 84: 570-574, 2000.

Dostrovsky JO and Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17(Suppl 3): 63-68, 2002.

Dostrovsky JO, Patra S, Hutchison WD, Palter VN, Filali M, and Lozano AM. Effects of stimulation in human thalamus on activity of nearby thalamic neurons. *Soc Neurosci Abstr* 62.14, 2002.

Emri Z, Antal K, Toth TI, Cope DW, and Crunelli V. Backpropagation of the delta oscillation and the retinal excitatory postsynaptic potential in a multi-compartment model of thalamocortical neurons. *Neuroscience* 98: 111-127, 2000.

Greenberg RJ, Velte TJ, Humayun MS, Scarlatis GN, and de Juan E Jr. A computational model of electrical stimulation of the retinal ganglion cell. *IEEE Trans Biomed Eng* 46: 505-514, 1999.

Grill WM. Modeling the effects of electric fields on nerve fibers: influence of tissue electrical properties. *IEEE Trans Biomed Eng* 46: 918-928, 1999.

Grill WM and McIntyre CC. Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation. *Thalamus Rel Syst* 1: 269-277, 2001.

Gross RE and Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 22: 247-258, 2000.

Gustafsson B and Jankowska E. Direct and indirect activation of nerve cells by electrical pulses applied extracellularly. *J Physiol* 258: 33-61, 1976.

Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, and Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23: 1916-1923, 2003.

Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland, MA: Sinauer, 2001.

Hines ML and Carnevale NT. The NEURON simulation environment. *Neural Comput* 9: 1179-209, 1997.

Holsheimer J, Demeulemeester H, Nuttin B, and de Sutter P. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur J Neurosci* 12: 4573-4577, 2000b.

Holsheimer J, Dijkstra EA, Demeulemeester H, and Nuttin B. Chronaxie calculated from current-duration and voltage-duration data. *J Neurosci Methods* 97: 45-50, 2000a.

Huguenard JR and McCormick DA. Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons. *J Neurophysiol* 68: 1373-1383, 1992.

Jahnsen H and Llinas R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J Physiol* 349: 205-226, 1984.

Jankowska E, Padel Y, and Tanaka R. The mode of activation of pyramidal tract cells by intracortical stimuli. *J Physiol* 249: 617-636, 1975.

Kiss ZH, Mooney DM, Renaud L, and Hu B. Neuronal response to local electrical stimulation in rat thalamus: physiological implications for mechanisms of deep brain stimulation. *Neuroscience* 113: 137-143, 2002.

Lee DC and Grill WM. Polarization of spherical cells by non-uniform electric fields: steady-state analysis. *Ann Biomed Eng* 29: S128, 2001.

Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, and Durand DM. Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 547: 427-434, 2003.

Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, and Deniau JM. Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 23: 9929-9936, 2003.

McCormick DA and Huguenard JR. A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons. *J Neurophysiol* 68: 1384-1400, 1992.

McIntyre CC and Grill WM. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys J* 76: 878-888, 1999.

McIntyre CC and Grill WM. Finite element analysis of the current-density and electric field generated by metal microelectrodes. *Ann Biomed Eng* 29: 227-235, 2001.

McIntyre CC and Grill WM. Extracellular stimulation of central neurons: influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output. *J Neurophysiol* 88: 1592-1604, 2002.

McIntyre CC, Richardson AG, and Grill WM. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol* 87: 995-1006, 2002.

McIntyre CC and Thakor NV. Uncovering the mechanisms of deep brain stimulation for Parkinson's disease through functional imaging, neural recording, and neural modeling. *Crit Rev Biomed Eng* 30: 249-281, 2002.

McNeal DR. Analysis of a model for excitation of myelinated nerve. *IEEE Trans Biomed Eng* 23: 329-337, 1976.

Montgomery EB and Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 22: 259-266, 2000.

Nowak LG and Bullier J. 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, 1998a.

Nowak LG and Bullier J. 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, 1998b.

Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, and Lang AE. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345: 956-963, 2001.

O'Suilleabhain PE, Frawley W, Giller C, and Dewey RB Jr. Tremor response to polarity, voltage, pulsewidth and frequency of thalamic stimulation. *Neurology* 60: 786-790, 2003.

Pape HC and McCormick DA. Electrophysiological and pharmacological properties of interneurons in the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 68: 1105-1125, 1995.

Plonsey R and Heppner DB. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. *Bull Math Biophys* 29: 657-664, 1967.

Rattay F. Analysis of models for external stimulation of axons. *IEEE Trans Biomed Eng* 33: 974-977, 1986.

Rattay F. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience* 89:

335-346, 1999.

Sances A and Larson SJ. Impedance and current density studies. In: *Electroanesthesia: Biomedical and Biophysical Studies*, edited by Sances A and Larson SJ. New York: Academic Press, 1975, p. 114-124.

Sato F, Nakamura Y, and Shinoda Y. Serial electron microscopic reconstruction of axon terminals on physiologically identified thalamocortical neurons in the cat ventral lateral nucleus. *J Comp Neurol* 388: 613-631, 1997.

Schlag J and Villablanca J. A quantitative study of temporal and spatial response patterns in a thalamic cell population electrically stimulated. *Brain Res* 8: 255-270, 1968.

Urbano FJ, Leznik E, and Llinas RR. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus Rel Syst* 1: 371-378, 2002.

Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 17(Suppl 3): 69-72, 2002.

Volkman J, Herzog J, Kopper F, and Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 17(Suppl 3): 181-187, 2002.

Wang LY and Kaczmarek LK. High-frequency firing helps replenish the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Nature* 394: 384-388, 1998.

Williams SR and Stuart GJ. Action potential backpropagation and somatodendritic distribution of ion channels in thalamocortical neurons. *J Neurosci* 20: 1307-1317, 2000.

Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, and Savasta M. Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res* 72: 259-267, 2003.

Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, and Savasta M. 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, 2000.

Zucker RS and Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 64: 355-405, 2002.