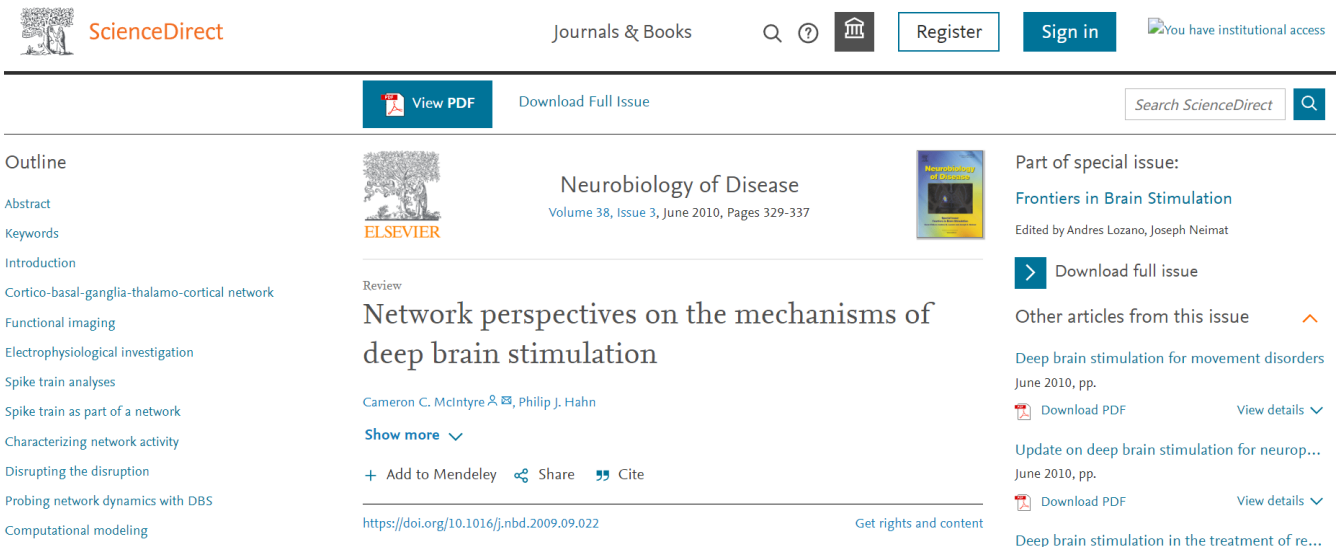
Principle of neural computation

脑深部刺激机制的网络视角

Network Perspectives on the Mechanisms of Deep Brain Stimulation



原著 Cameron C. McIntyre and Philip J. Hahn

翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

Neurobiology of Disease

journal homepage: https://www.sciencedirect.com/journal/neurobiology-of-disease

Author information

Network Perspectives on the Mechanisms of Deep Brain Stimulation

Article history:

Received 30 January 2009
Revised 21 September 2009
Accepted 27 September 2009
Available online 3 October 2009.

Cameron C. McIntyrea
AFFILIATIONS
Department of Biomedical Engineering, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Ave, ND20, Cleveland, OH 44195, USA

Philip J.Hahn
AFFILIATIONS
Department of Biomedical Engineering, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Ave, ND20, Cleveland, OH 44195, USA

摘要【ABSTRACT】

脑深部刺激（DBS）是一种治疗运动障碍的成熟的医学疗法，并对其他一些神经系统疾病显示出巨大的前景。然而，经过几十年的临床应用，其潜在的治疗机制仍未确定。早期解释 DBS 机制的尝试集中在模拟受刺激脑区的烧蚀性病变的假设上。最近的科学努力探索了在整个受刺激的大脑网络中产生的广泛的神经活动变化。反过来，关于 DBS 机制的新理论也采取了系统层面的方法，开始破译网络活动。本综述介绍了一些基于网络的理论，即 DBS 通常针对的皮质-基底神经节-丘脑-皮质环路的功能和病理生理学。然后我们分析了 DBS 对这些网络影响的一些最新结果，重点是丘脑下部 DBS 治疗帕金森病的情况。最后，我们试图总结 DBS 如何通过推翻病理网络活动来实现其治疗效果。**关键词：神经调节、神经刺激、帕金森病、原发性震颤、肌张力障碍、癫痫、图雷特综合症、强迫症、抑郁症**

文章导航

1 引言【Introduction】 5

2 皮质-基底神经节-丘脑-皮质回路 6

3 功能成像 8

4 动作电位序列分析 10

5 网络中的动作电位序列 11

6 描述网络活动的特征 12

7 破坏性干扰 12

8 用 DBS 研究网络动态 13

9 计算模型观点 15

10 总结【SUMMARY】 16

11 参考文献 17

1 引言【Introduction】

脑深部刺激（DBS）是一种治疗众多神经和精神疾病的强大临床疗法。临床 DBS 的起源可以追溯到 Hassler（1960 年）和 Cooper（1980 年）等神经外科先驱，而现代 DBS 的出现主要是由 Benabid 等人（1987 年）率先提出的。虽然 DBS 的出现已经过去了几十年，其临床应用也成倍增长，但慢性高频（约 100Hz）脑刺激的基本治疗机制仍然是神秘和有争议的。本文试图从网络的角度探讨 DBS 的机制，依据的概念是，用 DBS 治疗的疾病从根本上说是特定脑网络的疾病，而不是特定的神经元类型、离子通道或分子（Llinas 等人，1999；DeLong 和 Wichmann，2007）。我们的工作假设是，DBS 与患病的网络相互作用，消除或抑制潜在的病理神经活动。这一总体假设实际上是 Benabid 等人（1991）的最初主张，后来被称为" 干扰"（Benabid 等人，1996）。然而，随后几年，关于 DBS 机制的大部分科学调查从系统层面的角度过渡到关注电极附近刺激的细胞效应，对高频刺激是诱发神经激活还是抑制存在争议（Lozano 等人，2002；McIntyre 等人，2004c）。虽然这个有趣的问题还在继续探索，但我们提出，它可能不是 DBS 治疗机制的根本问题。最近的结果表明，受刺激的大脑网络的基本动态变化可能代表了 DBS 的核心机制，这些基本动态变化可以通过激活、抑制或病变来实现。反过来，本综述的目的是总结一些关于 DBS 诱导的网络活动的最新发现，以寻求为“干扰”一词创建一个科学定义。

2 皮质-基底神经节-丘脑-皮质回路

目前，临床上最常见的 DBS 形式是刺激丘脑下部区域治疗帕金森病（PD）。因此，本综述将重点讨论丘脑下核（STN）DBS 和基底神经节（BG）。然而，我们认为本综述所讨论的一般概念适用于所有形式的 DBS，虽然一些细节可能有所不同，但 DBS 的基本机制在所有治疗应用中是一致的。我们认为解开 DBS 机制的第一步是了解被刺激的脑回路（图 1）。

BG 由四个相互连接的核组成：纹状体（尾状核和壳核），苍白球（内侧和外侧），黑质（致密部和网状部）和丘脑下核（Parent 和 Hazrati，1995a，b）。传统理论认为，BG 存在两条主要通路，即直接通路和间接通路。皮质信息通过直接和间接通路传递至基底神经节输出核，苍白球内部（GPi）和黑质网状部（SNr）。来自 GPi 和 SNr 的神经元投射到丘脑的腹侧运动和层内核，其分别投射回额叶皮层和纹状体（图 1）。

虽然我们更愿意把这个网络看作是一系列相互作用的连续环路（图 1B），但纹状体通常被认为是基底神经节亚环路的主要输入结构。几乎所有的皮质区域的谷氨酸投射都汇聚到纹状体棘突神经元。纹状体还接受来自黑质致密部（SNc）的重要多巴胺能输入。纹状体的输出由棘状神经元亚群传递，这些神经元或直接投射到输出核（GPi 和 SNr），或通过间接通路将其信息传递到输出核。产生间接通路的纹状体神经元投射到球状苍白球旁（GPe），后者又投射到 STN，然后再投射到 BG 的输出核（GPi 和 SNr）。

对 BG 功能的简化解释通常由放电率理论提供，该理论为运动障碍的网络分析奠定了许多原始基础（Albin 等，1989；Alexander 等，1990）。放电率理论提出，由于皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络中神经元的神经递质和基线活动，对直接和间接通路的调控在接受 BG 输出的丘脑神经元中产生功能上的相反效应。皮质后叶神经元、丘脑皮层神经元和 STN 的神经元是兴奋性的，利用谷氨酸作为神经递质。网络中的其他神经元是抑制性的，使用 GABA 作为其主要的神经递质。在静息状态下，纹状体的输出神经元的活动与 GPe 和 STN 中调性活跃的神经元相比是低的。皮质脑通路的激活导致纹状体投射神经元的活动增加。直接通路（纹状体→GPi/SNr）的活动增加导致输出核（GPi 和 SNr）的抑制。GPi/SNr 的神经元的强直活动的减少导致丘脑的神经元的抑制减少。相反，激活传统的间接通路（纹状体 →GPe→STN→GPi/SNr）会导致对丘脑产生相反的功能影响。纹状体输出神经元活动的增加抑制了 GPe 中的强直性激活神经元。GPe 中的神经元的抑制会使 STN 中的神经元失去抑制。STN 的兴奋性神经元的活动增加导致 GPi 和 SNr 的神经元放电增加。GPi 和 SNr 中神经元的强直活动增加导致丘脑中神经元的抑制增加。应该指出，这是对 BG 工作原理的高度简化，忽略了许多额外的途径（如超直接途径–直接输入皮质到 STN）、核团（如小脑核）和突触的相互作用（Parent 和 Hazrati，1995a，b；Smith 等人，1998；Pahapill 和 Lozano，2000；Nambu，2004）（图 1C）。然而，经典框架提供了一个很好的起点和初步网络分析的概念指导。

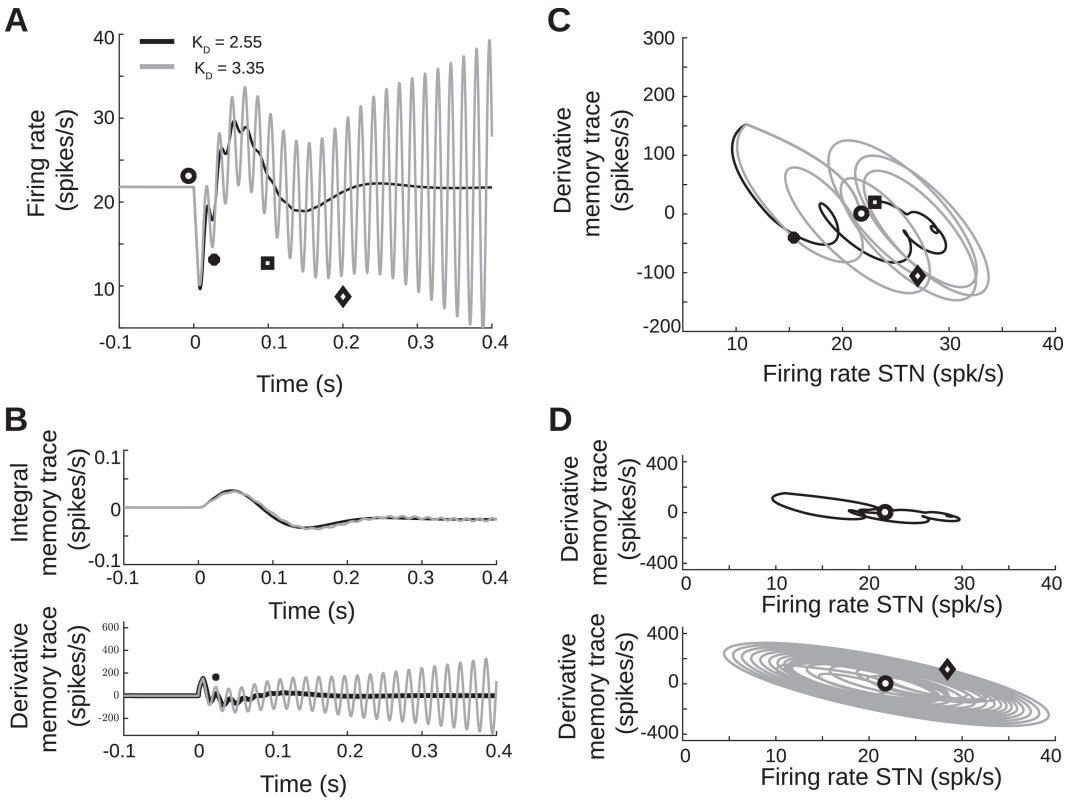


图 1: **运动回路的网络模型**

A）体表组织的皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络的解剖学描述。箭头显示了与手臂有关的运动回路部分中的一些子回路。B）网络中存在多个环路。图中显示了三个回路的例子，每个回路都有不同数量的核团参与，可被视为具有不同周期的振荡器。每个回路也至少有一个核与其他回路中的一个共同存在。反过来，这些回路相互作用，形成一个互锁的系统，是组成更大系统的一部分。C）感觉运动网络的详细示意图（改编自 Johnson 等人（2008））。突触终端的形状（方形、菱形、圆形）标志着所涉及的神经递质的类型，而形状的大小则反映了靶核中轴突抵押的程度。在基底神经节内，线的粗细代表每种类型的投射神经元的比例。缩写如下：皮层（M1：初级运动皮层，PM：运动前皮层，S1：初级体感皮层，SMA：辅助运动区）；基底神经节（GPe：苍白球外侧，GPi：苍白球内侧，SNc：黑质致密部，SNr。黑质网状部，STN：丘脑下核）；丘脑（CM：正中核，Pf：束旁核，R：丘脑网状结构，VA：前腹侧肌，VLc：尾侧腹侧肌，VLo：口侧腹外侧肌，VPLo：腹侧后外侧肌口部）；小脑（DN：齿状核，FN：顶核，IH：小脑中间半球，IN：中间核，LH：小脑外侧半球，V：蚓部）；和脑干（PN：脑桥核，PPNc：尾脚桥核，PPNd：背脚桥核）。

3 功能成像

功能性磁共振成像（fMRI）或正电子发射断层成像（PET）等研究方式代表了研究大脑网络的优秀工具。然而，在解释功能成像实验的结果时，重要的是要记住，大脑活动的变化不是神经活动的直接结果，激活的区域最能表示该区域传入的变化, 而不一定是传出的输出（Logothetis 等人，2001；Lin 等人，2008）。尽管如此，功能成像确实提供了一个独特的机会来观察植入 DBS 装置的人类受试者网络活动的系统级变化。

DBS 期间进行的功能成像实验表明，所有测试形式的治疗性刺激都会产生整个大脑的代谢和血流变化（Perlmutter 和 Mink，2006）。Limousin 等人（1998 年）对 DBS 进行了首次功能成像调查，以比较丘脑下部 DBS 和苍白球 DBS 对 PD 的治疗。他们和随后的许多人的结果都显示了 DBS 期间大脑皮质和皮质下区域的变化。最近，Eidelberg 实验室的 PET 研究表明，抑制其与帕金森病有关的空间协方差模式是多巴胺能治疗、STN 病变和 STN DBS 的共同特征（Trost 等人，2006；Asanuma 等人，2006）。一些关于 STN DBS 的 PET 研究也认为，治疗性刺激驱动 STN 输出，诱导 STN 区域和苍白球的代谢激活（Hilker 等人，2008）；从而增加丘脑和中脑的区域脑血流（rCBF），同时减少额叶皮质区域的 rCBF（Hershey 等人，2003；Payoux 等人，2004；Grafton 等人，2006；Karimi 等人，2008）。同样，对 DBS 治疗神经精神障碍的 PET 研究显示，皮质-纹状体-丘脑-皮层回路的网络发生大范围变化，尽管通过边缘和前额区（Rauch 等，2006；Mayberg 等，2005）。

一般来说，fMRI 比 PET 具有更高的空间和时间分辨率。此外，fMRI 更容易与其他 MRI 数据集整合，如扩散张量成像和电极放置的高分辨率解剖成像。因此，fMRI 非常适用于单个受试者的分析，并且可以将实验数据与病人特定的 DBS 计算机模型进行直接比较（McIntyre 等人，2008）。然而，由于安全问题，DBS 功能磁共振成像研究的数量受到限制（Rezai 等人，1999；Jech 等人，2001；Stefurak 等人，2003；Arantes 等人，2006；Phillips 等人，2006）。现有 fMRI 研究的普遍共识是，STN DBS 在整个网络的产生激活作用，苍白球和丘脑的激活在大多数病人中是常见的。

DBS 期间功能成像的现有数据提出了一个令人信服的论点，即 DBS 的影响范围远不止电极周围。然而，功能成像结果只提供了对神经活动变化的间接测量。但是对 DBS 效果的系统级描述必须整合其他信息，如刺激诱发神经活动的电生理记录。

研究 DBS 效果的神经记录已经在脑切片、麻醉或清醒的动物和人类患者身上取得。为了理解 DBS 的网络效应，学界的主要兴趣点是在人类患者（Pralong 等，2003；Galati 等，2006；Montgomery，2006）和非人类灵长类动物（Hashimoto 等，2003；Anderson 等，2003；Kita 等，2005；Xu 等，2008；Johnson 等，2009）的刺激部位下游的核团进行体内微电极记录。Vitek 实验室证明，在对两只帕金森猴进行治疗性 STN DBS 时，GPe 和 GPi 的神经元放电增加（Hashimoto 等人，2003），而丘脑的苍白球接收区放电减少（Xu 等人，2008）。除了放电率的变化，苍白球神经元对 STN DBS 有一致的响应模式，刺激后时间直方图中放电增加峰值出现在 3ms 和 6.5ms 处。虽然单个细胞不一定对刺激的每个脉冲都有反应，但整体反应的精确模式和延迟导致了 GPe 和 GPi 活动的规律化。在治疗性无效刺激期间，GPi 活动的总体放电率和模式没有明显变化。这些结果表明，治疗性 STN DBS 激活了丘脑下的投射并改变了 GP 神经元的放电模式。也就是说，放电模式从不规则的转变为更有规律的、由刺激时间组织的放电模式（Hahn 等人，2008；Dorval 等人，2008）。同样，丘脑苍白球接收区的神经元的放电率降低了，变得更有周期性和规律性，且振荡活动从低频转向高频（Xu 等人，2008）。

在可能的下游核中记录的人类 PD 患者中的几项研究进一步支持 DBS 可以重置受刺激核的神经输出的理论（Pralong 等，2003；Galati 等，2006；Montgomery 等，2006）。例如，Galati 等人（2006）记录了治疗

性 STN DBS 期间 SNr 神经元的放电频率增加且放电模式更加规律。Montgomery（2006）的研究也支持了该理论，Montgomery（2006）报告说，在 GPi-DBS 刺激脉冲后 3.5–5 ms 丘脑神经元放电减少，这与 GPi 输出的正向激活导致丘脑神经元受到抑制的理论相一致。

回顾实验数据，当谷氨酸能 STN 轴突被激活时，STN DBS 似乎会引起下游兴奋；当 GABA 能 GPi 轴突被激活时，STN DBS 会引起抑制；当涉及多突触通路时，则是兴奋和抑制的结合。例如，STN DBS 的 GPi 反应受到直接兴奋性 STN-GPi 通路和间接抑制性 STN-GPe-GPi 通路的影响。还需要考虑逆向突触轴突激活的作用，如激活传入皮质对 STN 的投射（Ashby 等，1999；Li 等，2007；Gradinaru 等，2009），以及激活 GPe 对 STN 的投射，这些投射也有轴突通向 GPi（Kita 等，2005）。更为复杂的是，由于突触疲劳，一些突触终端可能无法长时间维持神经递质的高频释放（Urbano 等人，2002）。最终的结果是一种复杂的兴奋和抑制作用模式，它不仅调节局部 BG 活动，而且调节整个皮质-基底神经节-丘脑-皮层网络。然而，这些神经活动变化在缓解帕金森病运动症状方面的具体作用仍有待确定。

4 动作电位序列分析

了解网络活动的一个重要步骤是试图破译网络中各个元素所发挥的作用。已知 BG 和丘脑的神经元通过放电率、簇放电和振荡的变化来调节其活动（Kaneoke 和 Vitek，1996）。例如，已知 PD 患者（Starr 等，2005；Priori 等，2004；Brown，2003）和帕金森猴（Wichmann 和 Soares，2006；Wichmann 等，1999；Bergman 等，1994）的神经元簇放电和振荡放电现象都会增加。此外，药物治疗（Kuhn 等，2006；Doyle，2005）和 DBS（Hahn 等，2008；Kuhn 等，2008）已被证明可以减少这些异常放电模式，与运动症状的改善相关。不幸的是，BG 神经元的簇放电和振荡放电的功能作用仍不清楚。

为了突破传统神经编码方法的限制，并采用信号处理领域的先进工具，动作电位序列已被分析为熵（Strong 等人，1998）和分形结构（Rodriquez 等人，2003；Goldberger 等人，2002）。这些方法已被用于探索阿朴吗啡对帕金森病人的影响（Rasouli 等人，2006 年），DBS 对帕金森病非人灵长类动物的影响（Dorval 等人，2008 年），以及对大鼠多巴胺的消耗（Cruz 等人，2009）。这些方法可以检测出动作电位时间序列中的模式，这些模式反映了比传统的峰放电和簇放电率更深层次的结构。熵是可变性的指示，基于时间序列中一定量的可变性是编码信息所必需的概念（Strong 等人，1998；de Ruyter van Steveninck 等人，1997）。分形维度是自相似性、尺度不变性或长距离相关的数学特性的一种指示（Rodriquez 等人，2003；Goldberger 等人，2002）。在分形分析中得到的标度指数是动作电位序列的统计特性或变异性的一个标志。Rasouli 等人（2006 年）显示，在服用阿朴吗啡后，标度指数增加，因此阿扑吗啡给药后苍白球的长程持续相关性得到改善。Cruz 等人（2009）发现，与对照组相比，多巴胺耗尽的大鼠的网络熵下降。Dorval 等人（2008）显示，在治疗性 STN DBS 期间，BG 和丘脑的熵下降。这些分析表明，更有规律的峰放电模式与治疗效果有关。

不幸的是，单位动作电位序列分析（峰放电，簇放电，熵，标度指数等）只是用于探测 DBS 网络机制的小样本诊断工具。此外，即使发现显着差异，结果的解释也可能很困难。与可以定义明确的输入-输出关系的感觉系统不同，我们对皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络中单个动作电位的生理功能或神经代码的理解有限。例如，熵不显示动作电位序列的含义，而仅仅表示其编码信息的理论能力。对于一串峰放电中携带的信息具有重要意义，该动作电位序列的神经元目标必须具有使用所呈现信息的能力。类似地，分形特征仅表示尖峰列车中的统计规律性或不规律性。熵和分形分析都不能实际定义 DBS 的机制，但是随着对整个网络的理解的增长，这些度量可以代表指导假设的有用工具。

5 网络中的动作电位序列

神经元放电模式只有在它们所处的网络背景下才有助于行动。从单细胞记录的动作电位序列中观察到的病理变化可能是由于这些细胞的内生属性或整个网络的改变造成的。我们认为这些变化大多来自于网络的相互作用，这一总体概念是 PD 放电率模型的组成部分（Albin 等人，1989；Alexander 等人，1990）。在放电率模型中，BG 的输出是由直接和间接通路之间的平衡决定的。因此，运动障碍被认为是直接和间接通路之间不平衡的结果。然而，这种简化的表述由于 STN 的存在而变得复杂，STN 直接接受来自皮层的输入（Nambu 等，2000），同时向 GPe 和 GPi 输入兴奋性信号，并且其本身受到 GPe 的抑制（图 1）。反过来，试图仅用平均放电率的调节来解释 BG 网络活动，也未能解释许多实验和临床发现（Pessiglione 等，2005），包括观察到 GPi 放电率的增加（STN DBS）和减少（病变）都有类似的治疗效果（Montgomery，2007）。

最近，BG 的作用被认为是在一个更大的闭环网络的背景下进行的，包括丘脑皮层和皮层间的连接（Li 等人，2007；Leblois 等人，2006；Rubin 和 Terman，2004；Rubchinsky 等人，2003）（图 1）。运动障碍可以被看作是代表运动指令的顺序信息的损坏或虚假生成造成的。例如，放电率模型提出，GPi 的放电增加导致丘脑的抑制增加，从而阻断运动信息的流动。然而，从闭环网络的角度来看，运动障碍可能是由环路活动的动态微妙变化引起的。在这种模式下，病理表现不在于抑制任何特定细胞群，而在于分布在整个网络中的神经元活动的时空模式被破坏，从而使通过网络的正常活动流被中断。

由于涉及运动 BG 的封闭网络环路，虽然没有明确证明存在信号从某个细胞回到自身，但可以从参与环路的核团体表排列和已知的核内连接的数据中推断出来（Kelly and Strick, 2004）。无论是离散的还是连续的，这种环路的集合可以被认为是组织在与身体活动映射（Alexander 和 Crutcher 1990）或运动程序成分（Rubchinsky 等，2003；Mink，1996）有关的通道中。在这两种情况下，问题出现了，与运动的产生有关的信息在哪里从这些环路中读出？运动的指令在哪里被插入这些环路？能明确回答这些问题的数据极少。然而，对运动环路的识别导致发现，在低多巴胺状态下，环路之间的隔离被打破（Pessiglione 等人，2005；Goldberg 等人，2002）。因此，大脑皮层、纹状体和苍白球的活动更加同步。证明环路间选择性丧失的计算模型强调了网络动力学在这一现象中的重要性（Leblois 等，2006；Humphries 等，2006；Rubchinsky 等，2003）。

6 描述网络活动的特征

网络活动的获取和分析因实验非常困难而变得很复杂。首先，网络由多个元素组成，因此记录单个细胞的活动只能显示出网络的部分信息。其次，诸如皮质-基底神经节-丘脑-皮质环路的网络在空间上既有局部的也有全局的延伸。从场电位记录（即 LFP 或 EEG）或功能成像（即 PET 或 fMRI）可以获得一些关于局部区域活动的信息。然而，随着大规模同步微电极记录系统的出现，我们即将能够在实验动物执行任务时在刺激期间获得整个网络的大量电生理信息（Shi 等人，2006）。这种方法的一个局限性是产生的数据量过大，但目前正在开发新的硬件和计算方法来进行这种研究（Buzsaki, 2004）。

有了大规模的记录在手，我们将面临着使这一切有意义的艰巨任务。网络功能的一个有趣的概念是，共振可能被用来强调重要的模式（Montgomery, 2007）。皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络由许多不同的解剖环路组成，每个环路都可以被认为是一个振荡器（图 1B）。输出绕过环路并返回所需的时间就是振荡周期。共振是振荡器动力学的一个特性，即在与振荡器自然周期相适应的周期内进行的刺激比在其他不相适应的放电率下进行的刺激产生的效果要大得多（Strogatz, 2001）。

皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络的环路以及皮质、基底神经节和丘脑的局部微循环中的复发性环路都可以被认为是具有谐振频率的振荡器（图 1）。遗憾的是，在有抑制性节点的网络中，很难描述沿环路的前馈复现。在皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络中的环路尤其如此，因为纹状体和苍白球突触对它们各自的目标是抑制性的（图 1）。保留振荡器模型的一种可能性是，如果抑制后持续出现抑制后的反弹兴奋，GABA 能突触在概念上可以是兴奋性的。这一概念在丘脑中继神经元中得到了很好的记录，并出现在大多数表达强超极化激活阳离子电流的神经元中。

Leblois 等人（2006 年）证明了皮质-基底-神经节-皮质网络的循环回路，同时区分了直接（皮质 → 纹状体 →GPi/SNr）和超直接（皮质 →STN→GPi/SNr）通路的平行回路，可以被视为正反馈和负反馈回路的组合。他们描述了一种基于平行环路之间竞争的稳定行动选择机制。其模型有效地结合了单个核团中神经活动的固有放电率和正负反馈环路的极性，以描述一个动态网络或振荡器，其放电率是根据代表运动指令的瞬时、选择性输入而变化。然而，重点不在于信号（一个峰电位）离开给定的神经元穿越环路并返回所需的时间。相反，每组环路的元素稳定在一个特定的放电模式，并且没有确定单个峰电位时间之间的特殊关系。在这种情况下，共振效应不会由于环路的动态特性而实现，而可能是由环路某一点的输入的时间总和而实现。在任何情况下，这种类型的模型代表了开始描述更高层次的网络功能所必需的构件，而这些功能在单动作电位序列分析中是不存在的。

7 破坏性干扰

Llinas 等人（1999 年）确定了网络节律失调的概念，即皮质和皮质下结构之间的病理共振互动是多种神经系统疾病的根本原因。他们特别强调 PD 的网络动态，已确定整个皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络中 β 波段（13-30Hz）的低频振荡增加和神经同步性增强可能是 PD 运动障碍影响的形成原因（Hutchison 等，2004）。对 PD 中 β 波段放电的重要性的额外理论支持是，这种病理网络动态的现象可以通过治疗方法逆转（Kuhn 等人，2008；Ray 等人，2008；Bronte-Stewart 等人，2009）。有趣的是，正常受试者运动皮层的群体活动通常表现为 β 频率范围的振荡，在运动过程中会减弱。这些 β 振荡通常不会通过皮质-基神经节-丘脑-皮质网络传递到 BG。然而，β 振荡在帕金森猴的 BG 中很突出，表明纹状体在低多巴胺状态下不能适当地过滤 β 频率的皮质输入（Gatev 和 Wichmann，2008；Courtemanche 等人，2003；Bergman 等人，1994）。BG 和大脑皮层之间神经元同步性增强与帕金森病症状相关，并被有效的治疗方法减少，因此该理论具有更高的可信度（Goldberg 等人，2004；Devos 等人，2004）。总之，这些结果证明了网络动态在帕金森病中的作用，并强调了整个网络在产生病理活动中的重要性。

接受 PD 是一种网络疾病的概念（DeLong 和 Wichmann，2007 年）可以解释为什么在网络的任何节点上应用 DBS 可以破坏潜在的病理网络动态并提供治疗效果。虽然 STN 是最受欢迎的目标，但有资料显示，刺激苍白球、丘脑或大脑皮层都可以改善帕金森病症状。但是，为什么有些刺激位置比其他位置更好？理论研究表明，电极周围的多种神经元类型（即投射神经元、通道纤维、传入输入神经元）会受到治疗性 DBS 的直接刺激（McIntyre 等人，2007）。然而，DBS 的目标应该是使用尽可能少的能量并最大限度地刺激目标类型的神经元，尽量减少对非目标类型神经元的激活。我们假设治疗 PD 的目标神经元类型是那些直接连接到与运动功能明确相关的皮质-基底神经节-丘脑-皮层网络的子回路。幸运的是，该网络是由体细胞组成的，其运动和非运动通路之间是隔离的（Alexander 等人，1990；Kelly 和 Strick，2004）（图 1A）。另外，该系统的解剖结构提供了特定的大脑区域的作用，在这些区域中，多个环路会聚在一个重点区域，其中一个区域就是丘脑下部区域。因此，在丘脑下区放置好的电极，可以在最低的刺激功率要求下产生良好的临床效果，这并不令人惊讶。

丘脑下部区域的 DBS 可能直接激活多种不同的神经元类型，包括（但不限于）STN 投射神经元轴突、GPi 通道纤维、SNc 通道纤维和 STN 的皮质传入（Miocinovic 等人，2006；Lee 等人，2006；Li 等人，2007）。最近的结果表明，直接激活皮质传入 STN 可能对 STN DBS 的有益作用非常重要（Li 等人，2007；Grandinaru 等人，2009）。Li 等人（2007 年）表明，DBS 诱导的第五层锥体细胞的逆向峰放电引发了皮层局部场电位的抑制性振荡，其共振频率约为 120 Hz。这种反变异激活通过相邻的锥体细胞以及更浅层的神经元的丰富的旁系网络传播兴奋信号。扩散的兴奋信号最终返回到反突触激活的细胞，以产生局部场电位的共振。Grandinaru 等人（2009 年）随后用光遗传学和固态光学技术证明，直接激活投射到 STN 区域的皮质传入物与治疗效果明确相关。综上所述，这些研究表明，通过 STN DBS 进入超直接通路，有可能专门与分散但功能相关的皮质回路对接，使整个皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络正常化。

8 用 DBS 研究网络动态

理解 DBS 的潜在网络机制的关键是利用 DBS 本身来操纵网络。皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络的动态特性可以通过 DBS 参数设置的改变进行实验评估。刺激参数确定了与每个脉冲相关的电场的时空特性（McIntyre 等人，2004b）。施加的电场与周围的神经元相互作用，改变它们的动作电位信号（McIntyre 等人，2004a；Miocinovic 等人，2006；Johnson 和 McIntyre，2008）。这些受刺激的神经元与基础网络活动相互作用，根据刺激参数的设置，可以产生有益或有害的行为影响。无论是哪种情况，DBS 都代表了一种与网络活动相互作用的工具，并增强我们对系统的理解。

在上文，我们初步探讨了治疗性 DBS 频率对应的脉冲间期与皮质-基底神经节-丘脑-皮质振荡器环路或该网络内嵌套环路的特征周期相一致的可能性（Montgomery 和 Gale，2008；Montgomery，2007；Grill 等人，2004）（图 1）。也就是说，最佳的 DBS 频率是网络的谐振频率。然而，关键的细节缺失仍然是对具体通路的定量描述，这些通路的潜伏期既与最佳刺激期一致，又与最佳刺激期相称。尽管如此，刺激时机的变化代表了评估网络中共振效应的一种方法。例如，共振的发生需要周期性的刺激。通过调整刺激的周期和量化观察到的效果，有可能确定网络振荡器的自然周期。人们普遍认为，在较低的频率下，DBS 的治疗效果会降低，而在超过约 100Hz 的频率下会达到峰值效果。然而，对于一个真正的共振效应，我们可以预料，当频率大于网络振荡器的自然周期时，治疗效果会下降。相反，对于大于 100Hz 的频率，DBS 的有益作用通常会达到饱和或仅略有下降。对于 STN DBS 的这种差异，一个可能的解释是，有多个自然周期与帕金森病有关，因为有多个网络环路通过 STN（图 1），在那里可以记录到更高频率（300Hz）的振荡活动（Foffani 等人，2003）。

周期性脉冲序列是 DBS 的临床标准；然而，脉冲间期的统计特性在实验和计算中也有变化。Birdno 等人（2007 年；2008 年）将随机性引入高频 DBS 的脉冲间期，并评估了其对控制震颤的影响。他们发现，随着 DBS 刺激序列的不规则性增加，其控制震颤的效果越来越差，这表明 DBS 的治疗效果不仅取决于 DBS 的平均频率，而且还取决于 DBS 脉冲的时间间隔。相反，当 Ma 和 Wichmann（2004）用从帕金森猴 STN 记录的动作电位序列刺激正常猴的 STN 时，正常猴产生了帕金森症状。然而，当 Baker 等人（2008 年）用定型的有规律的脉冲群刺激帕金森猴的苍白球时，伸手任务的表现与传统 DBS 无异。反过来，在皮质-基底神经节-丘脑-皮质网络中的刺激脉冲时间的影响方面，似乎还有很多东西需要学习。

9 计算模型观点

神经刺激模型为评估 DBS 在电极-组织方面以及单个神经元和神经网络水平的影响提供了一个可控的测试平台（McIntyre 等，2007）。我们认为计算模型在破译 DBS 的网络效应方面将发挥越来越重要的作用，因为对实验数据的解释需要先进的工具来帮助确定系统的核心特征。然而，大规模的神经网络模型本质上是难以约束和参数化的。开发现实的网络模型需要同时从有 DBS 和无 DBS 的大脑中的多个部位获取体内微电极记录。在行为任务的背景下获取这些数据以确定休息时的网络和行动时的网络之间的差异也将是特别重要的。这一过程的有效执行将需要系统神经生理学家和计算神经科学家之间的协同互动，因为许多必要的实验和计算数据目前并不存在。然而，一些初步的计算研究确实可以让人们及早了解如何利用模型来解决 DBS 的网络机制（Montgomery 和 Baker，2000；Tass，2003；Rubin 和 Terman，2004；Grill 等人，2004；Hahn 等人，2005；Feng 等人，2007；Shils 等人，2008）。根据简化的神经网络模型的结果，Montgomery 和 Baker（2000）假设，刺激引起的神经活动代表一种噪声源，它破坏了帕金森病基底神经节的病理性簇放电；从而改善基底神经节到皮层的信息传递。这一总体概念得到了更详细的理论分析的进一步支持（Rubin 和 Terman，2004 年；Guo 等人，2008 年），这代表了一个很好的起点，可用于生成与上述讨论的共振概念有关的网络各环路之间的互动假设。

10 总结【SUMMARY】

DBS 是一个非常强大的研究工具，可以用于研究大脑网络。在测量网络活动的各个方面时，可以对刺激进行调整以了解神经系统疾病的基本病理生理学和 DBS 的治疗机制。到目前为止，这种分析已经预测到治疗性 DBS 与突发活动的减少、棘波变异性的降低以及破坏性振荡的覆盖有关。此外，这些一般的预测似乎在网络的各个节点上都是正确的。然而，目前仍不清楚网络活动的哪些特定动态特征与 DBS 的治疗结果有直接联系。在刺激过程中，网络不一定能恢复到病前状态，而是恢复到某种第三状态，使功能相对于疾病状态有所改善，但不一定正常。人们仍然会问，正常网络的功能重要性是什么，为什么用 DBS 操纵患病的网络能使病人的病情好转？尽管如此，考虑到来自影像学、电生理学和建模的现有数据，“干扰”一词的定义似乎是：刺激诱导网络振荡模式的复位，使刺激频率的共振使整个皮质-基底神经节-丘脑-皮质回路的神经放电模式规律化。

11 参考文献

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989;12:366–375. [PubMed: 2479133]

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Prog Brain Res 1990;85:119–146. [PubMed: 2094891]

Anderson KE, Mullins J. Behavioral changes associated with deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2003;3:306–313. [PubMed: 12930700]

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MA, Teixeira MJ, Goncalves MR, Barbosa ER, Sukwinder SS, Leite CC, Amaro E Jr. Performing functional magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. Mov Disord 2006;21:1154–1162. [PubMed: 16671094]

Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, Kaplitt MG, Feigin A, Eidelberg D. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. Brain 2006;129:2667–2678. [PubMed: 16844713]

Ashby P, Kim YJ, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. Brain 1999;122(Pt 10):1919–1931. [PubMed: 10506093]

Baker, KB.; Zhang, J.; Xu, W.; Bynum, E.; Minnich, J.; Vitek, JL. Soc. Neurosci. Abstr. Washington, DC: 2008. The effect of train rate and pattern on motor behavior during deep brain stimulation of the globus pallidus internus in a non-human primate model of Parkingson's disease; p. 139.5

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet 1991;337:403–406. [PubMed: 1671433]

Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. Appl Neurophysiol 1987;50:344–346. [PubMed: 3329873]

Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol 1994;72:507–520. [PubMed: 7983515]

Birdno MJ, Cooper SE, Rezai AR, Grill WM. Pulse-to-pulse changes in the frequency of deep brain stimulation affect tremor and modeled neuronal activity. J Neurophysiol 2007;98:1675 – 1684. [PubMed: 17634335]

Birdno MJ, Kuncel AM, Dorval AD, Turner DA, Grill WM. Tremor varies as a function of the temporal regularity of deep brain stimulation. Neuroreport 2008;19:599–602. [PubMed: 18388746]

Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after deep brain stimulation. Exp Neurol 2009;215:20–28. [PubMed: 18929561]

Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:357–363. [PubMed: 12671940]

Buzsáki G. Large-scale recording of neuronal ensembles. Nat Neurosci 2004;7:446 – 451. [PubMed: 15114356]

Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. Appl Neurophysiol 1980;43:244–258. [PubMed: 6975064]

Courtemanche R, Fujii N, Graybiel AM. Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. J Neurosci 2003;23:11741–11752. [PubMed: 14684876]

Cruz AV, Mallet N, Magill PJ, Brown P, Averbeck BB. Effects of dopamine depletion on network entropy in the external globus pallidus. J Neurophysiol 2009;102:1092–1102. [PubMed: 19535481]

de Ruyter van Steveninck RR, Lewen GD, Strong SP, Koberle R, Bialek W. Reproducibility and variability in neural spike trains. Science 1997;275:1805–1808. [PubMed: 9065407]

DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 2007;64:20–24. [PubMed: 17210805]

Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Reyns N, Blond S, Guieu JD, Destée A, Defebvre L. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. Brain 2004;127:408–419. [PubMed: 14691060]

Dorval AD, Russo GS, Hashimoto T, Xu W, Grill WM, Vitek JL. Deep brain stimulation reduces neuronal entropy in the MPTP-primate model of Parkinson's disease. J Neurophysiol 2008;100:2807–2818. [PubMed: 18784271]

Doyle LM, Kuhn AA, Hariz M, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2005;21:1403–1412. [PubMed: 15813950]

Feng XJ, Greenwald B, Rabitz H, Shea-Brown E, Kosut R. Toward closed-loop optimization of deep brain stimulation for Parkinson's disease: concepts and lessons from a computational model. J Neural Eng 2007;4:L14–21. [PubMed: 17409470]

Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, Moxon KA, Cerutti S, Barbieri S. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. Brain 2003;126:2153–2163. [PubMed: 12937087]

Galati S, Mazzone P, Fedele E, Pisani A, Peppe A, Pierantozzi M, Brusa L, Tropepi D, Moschella V, Raiteri M, Stanzione P, Bernardi G, Stefani A. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2006;23:2923–2928. [PubMed: 16819981]

Gatev P, Wichmann T. Interactions between cortical rhythms and spiking activity of single basal ganglia neurons in the normal and parkinsonian state. Cereb Cortex 2008;19:1330–1344. [PubMed: 18842667]

Goldberg JA, Boraud T, Maraton S, Haber SN, Vaadia E, Bergman H. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. J Neurosci 2002;22:4639–4653. [PubMed: 12040070]

Goldberg JA, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, Bergman H. Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. J Neurosci 2004;24:6003–6010. [PubMed: 15229247]

Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physi-

ology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(Suppl 1):2466–2472. [PubMed: 11875196]

Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. Science 2009;324:354–359. [PubMed: 19299587]

Grafton ST, Turner RS, Desmurget M, Bakay R, Delong M, Vitek J, Crutcher M. Normalizing motor-related brain activity: subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. Neurology 2006;66:1192–1199. [PubMed: 16636237]

Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. Neuroreport 2004;15:1137–1140. [PubMed: 15129161]

Guo Y, Rubin JE, McIntyre CC, Vitek JL, Terman D. Thalamocortical relay fidelity varies across subthalamic nucleus deep brain stimulation protocols in a data-driven computational model. J Neurophysiol 2008;99:1477–1492. [PubMed: 18171706]

Hahn, PJ.; Lee, DC.; Russo, GS.; Vitek, JL.; McIntyre, CC. Soc. Neurosci. Abstr. Washington D.C.: 2005. Effects of deep brain stimulation on a model of subthalamopallidal network activity; p. 331.6

Hahn PJ, Russo GS, Hashimoto T, Miocinovic S, Xu W, McIntyre CC, Vitek JL. Pallidal burst activity during therapeutic deep brain stimulation. Exp Neurol 2008;211:243–251. [PubMed: 18355810]

Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci 2003;23:1916–1923. [PubMed: 12629196]

Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA. Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain 1960;83:337–350. [PubMed: 13852002]

Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, Dowling JL, Mink JW, Perlmutter JS. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. Neurology 2003;61:816–821. [PubMed: 14504327]

Hilker R, Voges J, Weber T, Kracht LW, Roggendorf J, Baudrexel S, Hoevels M, Sturm V, Heiss WD. STN-DBS activates the target area in Parkinson disease: an FDG-PET study. Neurology 2008;71:708–713. [PubMed: 18650492]

Humphries MD, Stewart RD, Gurney KN. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. J Neurosci 2006;26:12921–12942. [PubMed: 17167083]

Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraud T, Goldberg J, Brown P. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. J Neurosci 2004;24:9240–9243. [PubMed: 15496658]

Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krasensky J, Liscak R, Roth J, Ruzicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2001;16:1126–1132. [PubMed: 11748747]

Johnson MD, McIntyre CC. Quantifying the neural elements activated and inhibited by globus pallidus deep brain stimulation. J Neurophysiol 2008;100:2549–2563. [PubMed: 18768645]

Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. Neurotherapeutics 2008;5:294–308. [PubMed: 18394571]

Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC. Pallidal stimulation that improves parkinsonian motor symptoms

also modulates neuronal firing patterns in primary motor cortex in the MPTP-treated monkey. Exp Neurol 2009;219:359–362. [PubMed: 19409895]

Kaneoke Y, Vitek JL. Burst and oscillation as disparate neuronal properties. J Neurosci Methods 1996;68:211–223. [PubMed: 8912194]

Karimi M, Golchin N, Tabbal SD, Hershey T, Videen TO, Wu J, Usche JW, Revilla FJ, Hartlein JM, Wernle AR, Mink JW, Perlmutter JS. Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. Brain 2008;131:2710 – 2719. [PubMed: 18697909]

Kelly RM, Strick PL. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. Prog Brain Res 2004;143:449–459. [PubMed: 14653187]

Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurosci 2005;25:8611–8619. [PubMed: 16177028]

Kuhn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Hariz MI, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. J Neurosci 2008;28:6165–6173. [PubMed: 18550758]

Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2006;23:1956–1960. [PubMed: 16623853]

Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. J Neurosci 2006;26:3567–3583. [PubMed: 16571765]

Lee KH, Blaha CD, Harris BT, Cooper S, Hitti FL, Leiter JC, Roberts DW, Kim U. Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2006;23:1005–1014. [PubMed: 16519665]

Li S, Arbuthnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. J Neurophysiol 2007;98:3525–3537. [PubMed: 17928554]

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998;339:1105–1111. [PubMed: 9770557]

Lin TP, Carbon M, Tang C, Mogilner AY, Sterio D, Beric A, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic correlates of subthalamic nucleus activity in Parkinson's disease. Brain 2008;131:1373–1380. [PubMed: 18400841]

Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:15222–15227. [PubMed: 10611366]

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 2001;412:150–157. [PubMed: 11449264]

Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R, Ashby P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting

the disruption. Lancet Neurol 2002;1:225–231. [PubMed: 12849455]

Ma, Y.; Wichmann, T. Soc. Neurosci. Abstr. San Diego, CA: 2004. Disruption of motor performance by basal ganglia stimulation; p. 416.2

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005;45:651–660. [PubMed: 15748841]

McIntyre, CC.; Hahn, PJ.; Lowe, MJ.; Phillips, MD. Soc. Neurosci. Abstr. Washington, DC: 2008. Integration of patient-specific network models and fMRI activation during deep brain stimulation; p. 641.2

McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: modelbased analysis of activation and inhibition. J Neurophysiol 2004a;91:1457–1469. [PubMed: 14668299]

McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor NV, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Clin Neurophysiol 2004b;115:589–595. [PubMed: 15036055]

McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. Clin Neurophysiol 2004c;115:1239–1248. [PubMed: 15134690]

McIntyre CC, Miocinovic S, Butson CR. Computational analysis of deep brain stimulation. Expert Rev Med Devices 2007;4:615–622. [PubMed: 17850196]

Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog Neurobiol 1996;50:381–425. [PubMed: 9004351]

Miocinovic S, Parent M, Butson CR, Hahn PJ, Russo GS, Vitek JL, McIntyre CC. Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. J Neurophysiol 2006;96:1569–1580. [PubMed: 16738214]

Montgomery EB Jr. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. Clin Neurophysiol 2006;117:2691–2702. [PubMed: 17029953]

Montgomery EB Jr. Basal ganglia physiology and pathophysiology: a reappraisal. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:455–465. [PubMed: 17977052]

Montgomery EB Jr. Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. Neurol Res 2000;22:259–266. [PubMed: 10769818]

Montgomery EB Jr. Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). Neurosci Biobehav Rev 2008;32:388–407. [PubMed: 17706780]

Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. Prog Brain Res 2004;143:461–466. [PubMed: 14653188]

Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurophysiol 2000;84:289–300. [PubMed: 10899204]

Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. Brain 2000;123:1767–1783. [PubMed: 10960043]

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamocortical loop. Brain Res Brain Res Rev 1995a;20:91–127. [PubMed: 7711769]

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Res Brain Res Rev 1995b;20:128–154. [PubMed: 7711765]

Payoux P, Remy P, Damier P, Miloudi M, Loubinoux I, Pidoux B, Gaura V, Rascol O, Samson Y, Agid Y. Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in Parkinson disease. Arch Neurol 2004;61:1307–1313. [PubMed: 15313852]

Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. Annu Rev Neurosci 2006;29:229 – 257. [PubMed: 16776585]

Pessiglione M, Guehl D, Rolland AS, Francois C, Hirsch EC, Feger J, Tremblay L. Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits. J Neurosci 2005;25:1523–1531. [PubMed: 15703406]

Phillips MD, Baker KB, Lowe MJ, Tkach JA, Cooper SE, Kopell BH, Rezai AR. Parkinson disease: pattern of functional MR imaging activation during deep brain stimulation of subthalamic nucleus– initial experience. Radiology 2006;239:209–216. [PubMed: 16567487]

Pralong E, Debatisse D, Maeder M, Vingerhoets F, Ghika J, Villemure JG. Effect of deep brain stimulation of GPI on neuronal activity of the thalamic nucleus ventralis oralis in a dystonic patient. Neurophysiol Clin 2003;33:169–173. [PubMed: 14519544]

Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, Locatelli M, Moxon KA, Villani RM. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. Exp Neurol 2004;189:369–379. [PubMed: 15380487]

Rasouli G, Rasouli M, Lenz FA, Verhagen L, Borrett DS, Kwan HC. Fractal characteristics of human Parkinsonian neuronal spike trains. Neuroscience 2006;139:1153–1158. [PubMed: 16515843]

Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ, Alpert NM, Haber SN, Stypulkowski PH, Rise MT, Rasmussen SA, Greenberg BD. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. J Neurosurg 2006;104:558–565. [PubMed: 16619660]

Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. Exp Neurol 2008;213:108–113. [PubMed: 18619592]

Rezai AR, Lozano AM, Crawley AP, Joy ML, Davis KD, Kwan CL, Dostrovsky JO, Tasker RR, Mikulis DJ. Thalamic stimulation and functional magnetic resonance imaging: localization of cortical and subcortical activation with implanted electrodes. Technical note. J Neurosurg 1999;90:583–590. [PubMed: 10067936]

Rodriguez M, Pereda E, Gonzalez J, Abdala P, Obeso JA. Neuronal activity in the substantia nigra in the anaesthetized rat has fractal characteristics. Evidence for firing-code patterns in the basal ganglia. Exp Brain Res 2003;151:167–172. [PubMed: 12768261]

Rubchinsky LL, Kopell N, Sigvardt KA. Modeling facilitation and inhibition of competing motor programs in basal ganglia subthalamic nucleus-pallidal circuits. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:14427 – 14432. [PubMed: 14612573]

Rubin JE, Terman D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. J Comput Neurosci 2004;16:211–235. [PubMed: 15114047]

Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY. Basal ganglia neural responses during behaviorally effective deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats performing a treadmill locomotion test. Synapse 2006;59:445–457. [PubMed: 16521122]

Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neuroscience 1998;86:353–387. [PubMed: 9881853]

Starr PA, Rau GM, Davis V, Marks WJ Jr. Ostrem JL, Simmons D, Lindsey N, Turner RS. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. J Neurophysiol 2005;93:3165–3176. [PubMed: 15703229]

Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, Lang AE, Hevenor S, Pahapill P, Saint-Cyr J, Lozano A. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. Mov Disord 2003;18:1508–1516. [PubMed: 14673888]

Strogatz, SH. Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering. Addison-Wesley, Reading, Mass; 1994.

Strong SP, Koberle R, de Ruyter van Steveninck RR, Bialek W. Entropy and information in neural spike trains. Phys Rev Lett 1998;80:197–200.

Tass PA. A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. Biol Cybern 2003;89:81–88. [PubMed: 12905037]

Trost M, Su S, Su P, Yen RF, Tseng HM, Barnes A, Ma Y, Eidelberg D. Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. Neuroimage 2006;31:301–307. [PubMed: 16466936]

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

Wichmann T, Bergman H, Starr PA, Subramanian T, Watts RL, DeLong MR. Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. Exp Brain Res 1999;125:397–409. [PubMed: 10323285]

Wichmann T, Soares J. Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey Basal Ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. J Neurophysiol 2006;95:2120–2133. [PubMed: 16371459]

Xu W, Russo GS, Hashimoto T, Zhang J, Vitek JL. Subthalamic nucleus stimulation modulates thalamic neuronal activity. J Neurosci 2008;28:11916–11924. [PubMed: 19005057]