

---

Principle of neural computation

# 帕金森病中的基底神经节活动模式及其下游效应的计算模型

Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects

---

The screenshot shows the article page for 'Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects' in the European Journal of Neuroscience (EJN). The page includes the journal logo, volume information (Volume 36, Issue 2, July 2012), and a 'Recommended' section with two related articles: 'The current model of basal ganglia organization under scrutiny' and 'Toward a network model of dystonia'. The abstract is partially visible, starting with 'The availability of suitable animal models and the opportunity to record electrophysiologic data in movement disorder patients undergoing neurosurgical procedures...'.

---

原著 Jonathan E. Rubin、Cameron C. McIntyre et al  
翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

---

Eur J Neurosci  
journal homepage: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/14609568>

## Author information

### Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects

Article history:

Issue Online: 17 July 2012

Version of Record online: 17 July 2012

Editorial history: Received 28 December 2011, revised 2 March 2012, accepted 6 March 2012

*Jonathan E. Rubin*

AFFILIATIONS

<sup>a</sup>Department of Mathematics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

*Cameron C. McIntyre*

AFFILIATIONS

<sup>b</sup>Department of Biomedical Engineering, Cleveland Clinic, Cleveland

## 摘要【ABSTRACT】

由于有合适的动物模型以及接受神经外科手术的障碍患者的电生理数据，研究人员得以研究与帕金森症有关的基底神经节和丘脑及皮质相关区域的神经元放电模式的变化。这些研究表明，帕金森症与基底神经节输出核的活动增加有关，同时整个基底神经节的爆发性放电、振荡性放电和同步放电模式也在增加。计算方法有可能在解释这些数据方面发挥重要作用。这些研究可以为基底神经节、丘脑和皮层之间的连接网络中的神经元互动提供一个正式的观点，允许探索特定网络组件对帕金森病的可能贡献，并可能产生新的概念框架和假设并对其进行生物学测试。然而，事实证明，要将丰富的实验结果整合到该疾病的连贯模型中是非常困难的。在本综述中，我们概述了与帕金森病有关的神经元活动异常。随后，我们讨论了一些特殊的研究，这些研究模拟了将异常基底神经节活动与主要帕金森运动体征联系起来的病理生理机制，并可能有助于解释深部脑刺激治疗帕金森病的潜在机制。我们强调这些计算研究的逻辑结构，明确它们所依据的假设以及这些假设所带来的结果和预测。

**关键词：**帕金森病，多巴胺，纹状体，苍白球，丘脑底核，脑深部电刺激，爆发，振荡，同步

## 文章导航

<b>1 引言【Motivation】</b>	<b>5</b>
<b>2 帕金森病的解剖理论和病理机制</b>	<b>5</b>
<b>3 与 PD 相关的活动模式</b>	<b>7</b>
3.1 放电率的变化	8
3.2 爆发式放电	9
3.3 振荡放电模式	10
3.4 神经元同步现象	10
3.5 异常放电模式的产生	11
3.6 BG 异常放电在帕金森症表现中扮演的角色	11
<b>4 计算模型的观点</b>	<b>12</b>
<b>5 一个基于丘脑中继神经元的计算框架</b>	<b>12</b>
5.1 框架基础	12
5.2 Rubin/Terman(RT) 模型	13
5.3 数据驱动的 RT 模型版本和一些局限性	15
5.4 额外的计算研究	17
<b>6 补充方法：信息病变</b>	<b>17</b>
<b>7 基于（去）同步化的替代框架</b>	<b>18</b>
<b>8 DBS 治疗的其他效果</b>	<b>19</b>
<b>9 结论</b>	<b>19</b>
<b>10 参考文献</b>	<b>21</b>

## 1 引言【Motivation】

毫无疑问，基底神经节（BG）多巴胺能神经支配的退化是导致帕金森病（PD）运动症状的基本病理缺陷，包括运动障碍、运动迟缓、僵直和震颤。在了解多巴胺的局部丧失如何导致帕金森病征兆的产生方面，一个重大进展是发现了 BG 输出神经元的放电异常构成了帕金森病病理生理学的一个关键中间步骤。然而，我们的理解距离实际情况仍有很大差距。进一步取得进展的一个严重障碍是要理解大量神经元群体的放电模式如何影响神经网络功能。

计算模型提供了一种方法来定义和量化神经网络功能的其他模糊概念和神经元放电异常，如在 PD 中观察到的异常可能破坏网络功能。有人可能会说，真正“理解”PD 的病理生理学的唯一途径是对其进行计算建模。

在这篇综述中，我们概述了与 PD 相关的神经元活动的异常，然后讨论了建立一些特殊的病理生理机制的研究，这些机制可能将 BG 中神经元活动的异常模式转化为与该疾病相关的主要症状，以及这一过程可能受到的脑深部电刺激（DBS）影响。

## 2 帕金森病的解剖理论和病理机制

BG 是一组高度相互链接的皮层下核团 (Alexander et al, 1990 年) (图 1a)。纹状体是 BG 的主要接受核, 接受来自皮质几乎所有区域、丘脑特定核团和黑质致密部 (SNc) 多巴胺能神经元的传入投射。皮层的投射被组织成平行的解剖学分离通路, 用于皮层和纹状体的骨骼运动、眼球运动、联想和边缘区域 (Alexander et al, 1990 年)。进入 BG 的第二个重要输入通路来自前中央皮层区域, 并在结构上终止于丘脑底核 (STN)。

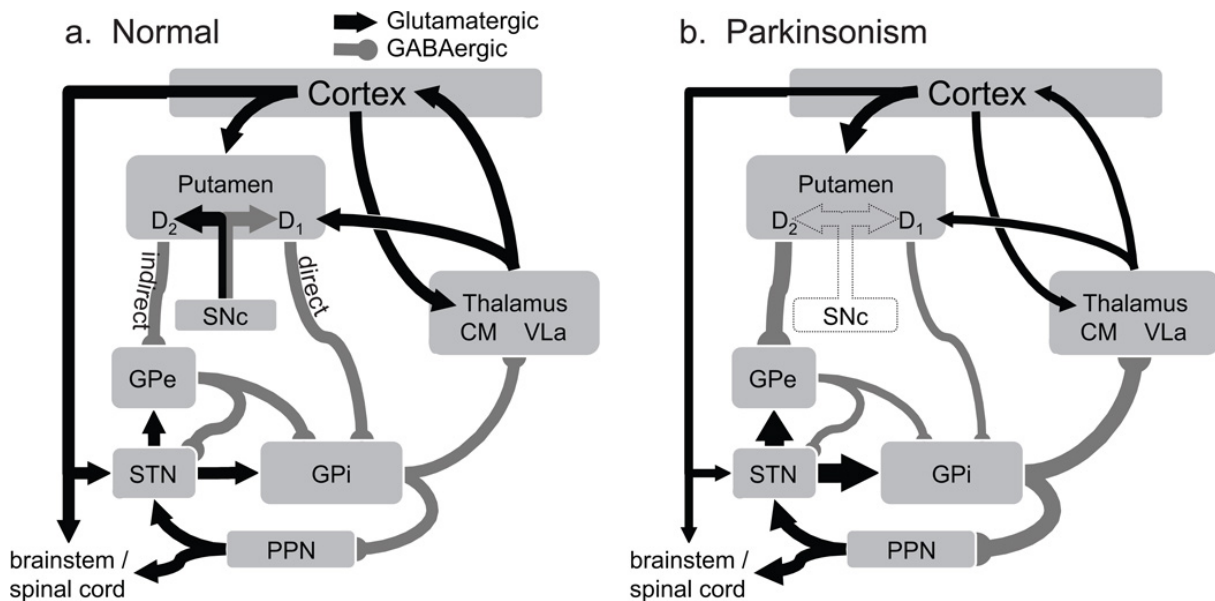


图 1: PD 的标准“放电率模型”所预测的 BG 和电位发放率变化的回路图。

(a) 基本回路包括从新皮质到纹状体 (壳核) 的兴奋性谷氨酸能 (黑色箭头) 投射, 然后是抑制性 (含  $\gamma$ -氨基丁酸; GABA 能, 灰线) 纹状体投射 (“直接”通路) 到 GPi。GPi 中的 GABA 能神经元投射到丘脑 [VLa 和中心核 (CM)、后层内核] 和脑干 (PPN) 中的目标。VLa 丘脑投射到额叶皮层, 包括部分前运动皮层和初级运动皮层。仅显示 BG 内部连接的主要路径。直接和间接通路开始于分别表达 D<sub>1</sub> 型和 D<sub>2</sub> 型多巴胺受体的壳核投射神经元。D<sub>2</sub> 型神经元投射到 GPe。GPe 项目到 STN 和 GPi。STN 还接收来自运动皮层的单突触谷氨酸能输入并投射到 GPi 和 GPe。SNc 的多巴胺能神经元支配纹状体以及密度较低的 GP 和 STN (未显示)。(b) “放电率模型”预测的平均放电率的变化将由 SNc 的多巴胺神经元及其在壳核中的末端的退化引起。线条的粗细表示放电率的预测变化。该图未显示不属于标准放电率模型 (例如, 皮质、纹状体和 PPN 预测) 的解剖连接的帕金森病相关变化。缩写见正文。

BG 的主要输出是由苍白球 (GPi) 和黑质网状部 (SNr) 内部段的神经元产生的 GABA 能传出。这些输出终止于丘脑的特定核 [VL 核的前部 (VL<sub>a</sub>)、丘脑腹侧前核 (VA) 和板内核] (Yoshida et al., 1972; DeVito & Anderson, 1982) 和在中脑核中, 例如脚桥核 (PPN) 和上丘。BG 传出神经元在神经正常的动物休息时具有很高的自发放电率 [平均放电率为 40-80 Hz (DeLong, 1971; Wichmann et al., 1999; Starr et al., 2005)], 这被认为会对丘脑和中脑中的目标产生强直抑制。

与 BG 输入的组织类似, 来自 BG 的输出显示出解剖学上分离的功能组织, GPi 和 SNr 的不同区域投射到丘脑的骨骼运动、动眼神经、联想和边缘相关区域 (Hoover & Strick, 1993; Middleton & Strick, 2000)。投射到丘脑运动和前运动相关区域的神经元位于后部 GPi, 而投射到前额叶相关丘脑核的神经元位于前背侧 GPi 和 SNr。

BG 的大部分内在连通性可以通过经典模型来描述, 该模型将纹状体连接到 BG 输出核分为“直接”和“间接”通路 [GPi 和 SNr; 图 1a (Albin et al, 1989 年; DeLong, 1990 年)]。纹状体包含两种不同的 GABAergic 投射神经元群 (称为“中等棘状神经元”, MSNs), 一种直接投射到 BG 输出核, 另一种仅间接投射到 BG (Albin et al, 1989 年; Gerfen et al, 1990 年)。间接型 MSN 投射到中间核, 即苍白球外 (GPe), 后者又将 GABA 能投射发送到输出核和 STN。STN 向 GPi 和 GPe 发送谷氨酸能传出物。如下所示, 直接/间接通路模型为理解 PD 病理生理学的初始阶段提供了一个有用的框架。

一些 BG 连接不包括在标准的直接/间接通路模型中。例如, 皮质-底丘脑通路提供了一种被描述为“超直接”的通路, 通过该通路, 兴奋性皮质输入可以影响苍白球两个部分的活动 (Nambu et al., 2004)。此外, GPe 神经元的亚群投射“回”到纹状体, 在那里它们不同地支配特定类型的纹状体中间神经元 (Parent & Parent, 2002)。最近的工作还报道了 BG 和小脑之间的非突触相互作用。小脑深核通过小脑-丘脑-纹状体通路投射到纹状体 (Hoshi et al., 2005) 和 STN 通过脑干的小脑前核投射到小脑皮层 (Bostan et al., 2010)。这些新发现的通路的功能意义仍不清楚。

PD 的主要运动体征源于 SNc 中的多巴胺能神经元的退化以及它们在纹状体和其他 BG 核中广泛的轴突树枝状结构。(图 1b)。然而, 重要的是要认识到, PD 是一种复杂的疾病, 与中枢和周围神经系统中许多部位的神经元进行性退化有关 (Ruberg et al, 1986 年; Scatton et al, 1986 年; Zweig et al, 1993 年; Braak & Braak, 2000 年; Henderson et al, 2000a; Bohnen & Albin, 2011 年)。SNc 的多巴胺能神经元的退化是该复杂病理学的一个特征。该疾病的一些其他非多巴胺能特征将在下文提及。尽管疾病很复杂, 但多巴胺替代疗法的显著治疗效果表明了 PD 的主要运动体征与多巴胺损失之间关联的临床重要性 (Hornykiewicz & Kish, 1987)。

### 3 与 PD 相关的活动模式

已知多巴胺能神经支配的丧失会导致纹状体中的细胞兴奋性、突触可塑性甚至细胞形态出现各种异常 (Ingham et al, 1989 ; Day et al, 2006 ; Shen et al, 2008 ; Gerfen 和 Surmeier, 2011 ), 尽管研究程度较低, 但也在其他 BG 核中进行了研究 (Rommelfanger & Wichmann, 2010 )。这些不同细胞变化的一个 (可能是间接网络介导的) 后果是在 BG 核以及丘脑和皮层的连接区域中出现神经元放电异常。图 2)。通过 GPi 的投射离开 BG 的异常放电构成了帕金森运动体征发生的重要中间步骤。毫无疑问, 鉴于 GPi 病变 (苍白球切开术) 在帕金森病患者中的显著抗帕金森病作用 (Laitinen, 1995; Lozano et al, 1995; Vitek et al, 2003) 和动物模型中的 GPi 失活, 情况就是如此 (Brotchie et al, 1991 年; Lieberman et al, 1999 年; Baron et al, 2002 年)。

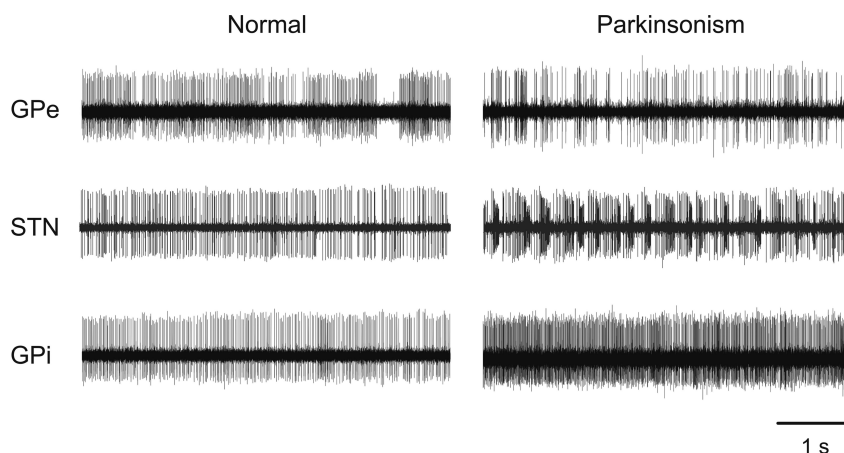


图 2: 帕金森猴 GPe、STN 或 GPi 中单细胞活性的变化。显示的是单独的神经元的例子, 用标准的细胞外电生理记录方法在正常和帕金森病动物中记录。每个数据段的持续时间为 5 秒。图来自 Galvan 和 Wichmann (Galvan & Wichmann, 2008 ), 经许可使用。

#### 3.1 放电率的变化

如最初所述, 直接/间接通路模型的一个固有组成部分是预测平均放电率异常在 PD 的病理生理学中起重要作用。根据该模型, 纹状体多巴胺的损失导致直接通路 MSN 的发放率降低, 而间接通路 MSN 的放电增加。这两种变化都促进了 GPi 自发放电的增加 (图 1b and Albin et al., 1989; DeLong, 1990)。有人提出抑制性 GPi 神经元异常升高的放电干扰 GPi 受体丘脑的正常运动相关激活, 从而产生 PD 的低运动特征。放电率模型预测, STN 和 GPi 的静息发放率应该升高, 而 GPe、GPi 受体丘脑和运动皮层连接区域的静息放电率应该降低。

放电率模型的预测已被猴子的单体记录研究所支持, 这些猴子通过多巴胺能神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 的治疗而患上帕金森病。这些研究发现 GPi 和 STN 的放电率升高, GPe、丘脑和运动皮层的放电率下降 (Miller & DeLong, 1988; Fillion & Tremblay, 1991; Bergman et, 1994; Schneider & Rothblat, 1996; Elder & Vitek, 2001; Pasquereau & Turner, 2010)。使用神经元活动的间接标志物 (2-脱氧葡萄糖摄取水平、细胞色素氧化酶或即时基因表达) 的研究也报道了 BG、丘脑和运动皮层的变化与放电率模型一致



(Crossman et, 1985; Vila et, 1997; Steiner & Kitai, 2000; 2001; Orioux et, 2002; Emborg et, 2007; Rolland et, 2007)。此外,对接受手术治疗的病人或神经系统正常的猴子进行的单电极记录研究发现,与其他神经系统疾病的结构中的放电率相比,帕金森病的 GPi 放电率增加,丘脑的放电率减少 (Hutchison et, 1994; Molnar et, 2005; Chen et, 2010) (Starr et, 2008)。对放电率模型的进一步支持理论来自于这样的观察,即通过降低 STN 电位发放率的操作 [即永久性病变 (Bergman et, 1990; Gill 和 Heywood, 1997; Alvarez et, 2005)、暂时性失活 (Wichmann et, 1994; Levy et, 2001b; Baron et, 2002) 或基因操作 (Luo et, 2002; Emborg et, 2007; Lewitt et, 2011)] 来缓解帕金森病症状。

尽管有以上这些结果,但现在人们意识到,放电率模型的某些方面是不完善的。许多研究报告称,苍白球、STN、丘脑或皮层的放电率并没有像放电率模型预测的那样随着帕金森病的诱发而改变。个别动物可能有严重的帕金森病,但 STN 或 GPi 放电率没有明显增加 (Wichmann 等, 1999; Raz 等, 2001; Rivlin-Etzion 等, 2008) 或丘脑或运动皮质活动减少 (Doudet 等, 1990; Watts & Mandir, 1992; Goldberg 等, 2002; Pessiglione 等, 2005; Rivlin-Etzion 等, 2008)。此外,产生明显治疗效果的 DBS 等干预措施可能与 GPi 放电率没有变化有关 (McCairn 和 Turner, 2009), 甚至导致 Gpi 放电率增加 (Anderson 等, 2003; Hashimoto 等, 2003; Hahn 等, 2008)。放电率模型预测应诱发帕金森病的操作 (如 GPe 的病变, 见 Soares et al, 2004 年) 并没有导致预测的效果。

考虑到大量与经典放电率模型相冲突的证据,现在似乎很清楚,不仅仅是放电率,神经元放电模式的异常也在帕金森病症状的产生中起着核心作用。然而,从一个更细微的角度来看,放电率的异常在病理生理过程的特定位置上仍有可能是重要的。与这一观点一致,最近的一项研究证实了放电率模型对直接和间接通路 MSNs 放电率的预测 (Kravitz 等, 2010)。Kravitz 等人利用光遗传学技术证明,直接通路 MSNs 的抑制或间接通路 MSNs 的激活增加可以诱发帕金森病症状。这些结果表明,神经元放电率和放电模式的异常相互作用可能在病理生理链的不同步骤中相互加强。这样的机制可以解释不断积累的关于 BG-丘脑皮层 (TC) 环路特定阶段的异常发放率的证据 (Orioux 等, 2002; Molnar 等, 2005; Rolland 等, 2007; Chen 等, 2010; Pasquereau & Turner, 2010), 尽管有同样令人信服的证据与经典的“单一”版本的发放率模型相冲突。

### 3.2 爆发式放电

帕金森病动物的 GP 和 STN 的神经元经常发出阵发性的动作电位 (发射率明显升高的短脉冲)。据报道,在帕金森病的神经毒素模型中,GPi、GPe 和 STN 的神经元的猝发率明显增加 (Miller & DeLong, 1988; Fillion & Tremblay, 1991; Bergman et al, 1994; Wichmann & Soares, 2006)。爆发性放电也是接受手术治疗的 PD 患者的 GPi 和 STN 采样的神经元活动的一个共同特征 (Hutchison 等, 1994; Magnin 等, 2000)。在实验性帕金森病的诱导过程中,突发性放电的增加出现在早期,与放电率和代谢活动的变化的时间过程大致相同 (Ni et al, 2000; Vila et al, 2000; Breit et al, 2007)。

帕金森病 BG 的爆发性放电经常被描述为“振荡”或“节律性爆发”,从而暗示爆发和放电率的振荡调节 (见下文)基本上是一个基本现象的两个方面 (Raz et al, 2001; Rivlin-Etzion et al, 2008)。然而,一些观察表明,放电率的突发改变和节律性调控可能是独立的现象 (Kaneoke & Vitek, 1996)。在接受 DBS 植入手术的 PD 患者的 GPi 神经元采样中,已经发现突发放电和振荡放电是独立变化的 (Wichmann & Soares, 2006; Chan et al, 2011)。此外,治疗干预可能会影响一个指标 (如节律性放电) 而不改变另一个指标 (如爆发性放电) (Levy et al, 2001a; Garcia et al, 2003; Heimer et al, 2006; Hahn et al, 2008; McCairn & Turner, 2009; Rosin et al, 2011)。基于这些观察,我们在此分别考虑爆发性放电和振荡放电。

在帕金森病中,丘脑 GPi 受体区域的神经元以及运动皮质 (Goldberg 等, 2002; Pasquereau & Turner,

2011; Rosin 等, 2011) 也被描述为增加的猝发 (Raeva 等, 1999; Elder & Vitek, 2001; Pessiglione 等, 2005)。然而, 需要注意的是, 丘脑和皮层活动的爆发与帕金森病人 GP 或 STN 中的神经元的爆发有明显不同的持续时间和时机。爆发式电位改变指标的差异可能是由于 GPi 到丘脑的通讯是通过 GABA 能抑制性突触介导的; GPi 活动的突发不能直接在丘脑和皮质活动中产生突发。在 GPi-丘脑突触处的这种非线性是下面讨论的计算模型的一个核心特征。丘脑和皮质的爆发式电位改变是否具有与抑制后反弹机制相一致的指标, 目前尚不清楚。

在未来的研究中需要解决的一个潜在的混杂因素是, 以前观察到的帕金森病患者的突发性放电增加, 特别是在丘脑和皮层, 可能是由于帕金森病动物的苏醒和注意力水平降低。整个丘脑和皮层的突发性放电明显增加是苏醒和清醒程度降低的一个公认的特征 (Steriade 和 Llinas, 1988), 苏醒和注意力降低在帕金森病患者中很常见 (Rye et al, 2000; Gatev 和 Wichmann, 2003; Barraud et al, 2009)。

### 3.3 振荡放电模式

在 MPTP 处理的猴子中, STN、GPi、GPe 和活跃的纹状体中间神经元 (对应于胆碱能间神经元) 都记录了有规律的重复性放电波动 (Bergman et al, 1994; Nini et al, 1995; Raz et al, 1996)。1994 年; Nini et al, 1995 年; Raz et al, 1996 年) 以及作为神经外科手术的一部分进行电生理记录的 PD 患者的 STN 和 GPi 也出现了这种情况 (Levy et al, 2000 年; Levy et al, 2002a; Levy et al, 2002b)。最有可能的是, 振荡活动模式是作为网络现象出现的, BG 活动的一个方面已经用网络模拟进行了广泛的研究 (见下文)。例如, 有实验支持振荡可以在 GPe-STN 网络中产生, 通过相互作用, STN 的兴奋性输出导致 GPe 突发, 这反过来又导致 STN 的超极化, 然后反弹突发, 导致 GPe 突发活动的更新 (Plenz & Kitai, 1999; Holgado et al, 2010)。其他机制, 例如 STN 由皮质-丘脑输入的振荡驱动, 也可能导致 STN 和相关核团的振荡爆发 (Magill et al, 2001; Magill et al, 2004a; Magill et al, 2004b)。

BG-TC 连接网络的振荡活动也经常局部场电位信号 (LFPs) 中被研究。LFPs 反映了神经元组的同步膜电位波动。这些电位的振幅在很大程度上取决于记录区域内可电荷的组织元素的空间排列。在发现植入运动障碍患者 BG 进行 DBS 治疗的电极可作为 LFP 记录设备后, LFP 记录的研究变得非常流行。对这种电极的 LFP 记录的振荡分析显示, 在整个脑外 BG (特别是 STN) 出现了  $\beta$  频率范围 (约 10-35Hz) 的振荡活动, 这种活动可以被多巴胺能替代疗法 (Brown 等, 2001; Levy 等, 2002a; Williams 等, 2002; Priori 等, 2004; Kuhn 等, 2009) 或 DBS 疗法 (Kuhn 等, 2008; Bronte-Stewart 等, 2009) 抑制。至少在帕金森病患者的 STN 中, 单细胞振荡和  $\beta$  波段 LFP 振荡是相互关联的 (Kuhn et al, 2005; Weinberger et al, 2006)。人们认为 LFP 振荡反映了涉及整个 BG-TC 连接网络的多巴胺依赖性振荡现象 (Brown & Williams, 2005; Silberstein et al, 2005; Hammond et al, 2007)。STN 和 GPi 记录的 LFP 信号中的  $\beta$  振荡与皮质振荡性脑电活动相一致的证据支持了这一猜想 (Brown et al, 2001; Marsden et al, 2001; Cassidy et al, 2002; Williams et al, 2002; Fogelson et al, 2005)。在存在  $\beta$  波段振荡活动的同时, 伽马波段振荡活动 (频率 >35Hz) 在帕金森病患者的 BG 和皮层以及该病的动物模型中被发现不太突出 (Wang et al, 1999; Brown, 2003; Lalo et al, 2008)。

### 3.4 神经元同步现象

在神经系统正常的受试者的 BG 中, 不同神经元的自发放电很少有同步性, 这支持了 BG 作为一系列平行的、基本独立的模块发挥作用的一般概念 (见上文)。这种独立性在 PD 中发生了明显的变化: 位于整个 BG、

丘脑的 BG 接收区 and 大脑皮层的区域内相互接近的神经元开始同步放电 (Bergman 等人, 1994; Goldberg 等人, 2002; Heimer 等人, 2002; Goldberg 等人, 2004; Rivlin-Etzion 等人, 2006; Hammond 等人, 2007)。对患有帕金森病的人类患者和非人类灵长类动物的相关模式的研究表明, 多巴胺受体激动剂的系统治疗可降低 BG 神经元放电的异常同步水平 (Levy 等人, 2001a; Heimer 等人, 2006), 这表明 BG 中神经元活动的分离至少部分是通过多巴胺的存在而主动维持的。

同步放电往往与振荡放电有关。这种振荡同步不仅存在于 BG 核内, 也存在于各核之间。例如, 振荡活动在 STN、GPi 和大脑皮层之间是同步的, 这种同步性被左旋多巴胺疗法所抑制 (Brown, 2003; Gatev 等人, 2006; Hammond 等人, 2007)。与单细胞水平的振荡活动一样 (见上文), STN 中单个神经元的同步发射与同时记录的  $\beta$  波段 LFP 振荡是一致的 (Kuhn 等人, 2005; Weinberger 等人, 2006)。

相邻的 trans-BG 通道之间的独立性丧失也表现在 BG 神经元在帕金森病条件下扩大其感受区域的趋势增加 (Bronfeld&Bar-Gad, 2011)。在正常情况下, BG 神经元通常对感觉输入的反应具有高度特异性, 例如关节旋转期间的本体感受输入。在 MPTP 处理的猴子的 STN, GP 和丘脑中的神经元反应的记录中发现这些感受野的扩大 (例如, Fillion 等, 1988; Pessiglione 等, 2005)。改变的感觉区域大小可以部分地是 BG 内更大程度的同步活动的功能相关性, 但它也可以反映这些结构中感觉处理的改变的收敛模式。尚不清楚感受区域的大小是否由 BG 中的多巴胺水平特异性调节。

### 3.5 异常放电模式的产生

多年来, 纹状体多巴胺的缺乏被认为是帕金森病条件下异常 BG 放电模式的唯一原因。显然, 多巴胺损失是 BG 中最显著的帕金森综合征相关生理变化, 纹状体突触多巴胺的损失可能强烈影响皮质纹状体传递, 从而影响沿直接和间接通路的活动模式 (见上文)。已经开发了所产生的活动变化的详细计算模型, 如下面更详细地讨论的。

然而, BG 放电异常完全是由于纹状体多巴胺丢失的结论受到最近研究的挑战, 这些研究记录了帕金森病患者大脑中广泛的额外变化模式, 这也可能影响帕金森病患者 BG 的活动模式。这些最近认识到的帕金森综合征相关变化之一是多巴胺不仅在纹状体中缺失, 而且在整个纹状体 BG, 丘脑和额叶皮质中都缺失, 基于电生理学研究, 它们可能强烈 (直接) 影响神经元的活动 (Rommelfanger&Wichmann, 2010review)。此外, 人类 PD 和动物实验性帕金森病与蓝斑和其他儿茶酚胺能脑干区域中去甲肾上腺素能细胞的早期丧失有关 (Braak 等, 2004; Masilamoni 等, 2011)。如上所述, 动物中 PD 和毒素诱导的帕金森病也与 BG 和相关区域的各种结构变化有关, 这可能进一步影响 BG 中的发放模式。例如, 已知纹状体中棘神经元的皮质纹状体投射和树突棘的突触在 PD 中退化 (在 Villalba&Smith, 2010; 2011review), 并且在皮质-丘脑下投射的谷氨酸能末端也可能发生类似的变化 (Mathai 等, 2011)。另一个最近有文献记载的变化是, 发现大规模丘脑纹状体投射系统的丘脑源神经元 (位于丘脑的尾层内核) 在晚期帕金森病患者和疾病动物模型中退化 (Freyaldenhoven 等, 1997; Henderson 等, 2000a; b; Ghorayeb 等, 2002; Henderson 等, 2005; Aymerich 等, 2006; Villalba 等, 2011)。

### 3.6 BG 异常放电在帕金森症表现中扮演的角色

BG 神经元放电模式的特定变化与 PD 的行为表现之间的联系仍然很薄弱。研究此问题的一种方法是检查帕金森症的发展与 BG 中异常放电模式的发生之间的时间关系。这类研究已证实, STN 和 GPi 的神经元活动在运动症状出现之前就已增加 (Bezard 等, 1999)。此外, 对 BG 的干预, 如对病变的 GPi 或 STN 的 DBS

可显著地立即改善帕金森病症状, 这种现象支持 BG 放电异常在帕金森病发展中发挥作用的理论 (Wichmann & DeLong, 2006)。

大量的文献致力于探索振荡活动在运动中的作用, 以及在 BG-TC 连接网络中增强的  $\beta$  波段振荡可能产生的干扰效应。在正常个体中,  $\beta$  波段振荡在皮层自发运动前和运动中减少 (Pfurtscheller 和 Neuper, 1992; Toro 等人, 1994; Leocani 等人, 1997; Ohara 等人, 2000; Alegre 等人, 2002; Doyle 等人, 2005b), 与伽马波段活动的增加相伴随 (Courtemanche 等人, 2003; Sochurkova 和 Rektor, 2003)。运动后,  $\beta$  波段振荡重新出现, 表明  $\beta$  波段活动可能有终止运动或抑制运动的作用。在植入 DBS 电极的病人中, STN 的 LFPs 也显示了  $\beta$  波段活动和运动之间类似的一般关系 (Cassidy 等人, 2002; Williams 等人, 2003; Kuhn 等人, 2004; Doyle 等人, 2005a; Williams 等人, 2005; Kuhn 等人, 2006; Kempf 等人, 2007)。人们认为, BG 中  $\beta$  波段的“反运动”振荡活动的增加可能会干扰帕金森病患者的运动开始 (肌动症)。

异常 BG 活动在帕金森病中的直接作用的证据也来自对猴子 STN 的电刺激的研究。这些实验表明, 运动障碍可以通过模仿帕金森动物记录的刺激模式诱发 (Ma & Wichmann, 2004),  $\beta$  波段频率的刺激会减慢运动速度 (Timmermann 等人, 2004; Chen 等人, 2007; Eusebio 等人, 2009), 并且帕金森症可以通过定时的振荡刺激序列来消除 BG 中的  $\beta$  波段活动 (Rosin 等人, 2011)。

与这些研究相反, 一些动物研究发现神经元活动变化 (特别是振荡活动) 仅在帕金森症出现后才出现, 因此这种变化不能完全对帕金森症的出现负责 (Leblois 等, 2007)。同样, 在啮齿动物的研究中, 用诱发帕金森症的剂量的多巴胺拮抗剂急性阻断了黑质多巴胺能的传递, 但在 BG 和皮质中没有看到振荡性神经元活动 (Mallet 等人, 2008; Degos 等人, 2009), 这与更慢性的多巴胺耗竭策略的结果形成鲜明对比。此外, 尽管在帕金森病中一致发现 BG 的爆发性放电增加, 但用多巴胺能药物治疗并不总是减少帕金森病动物或病人 BG 的爆发性放电 (比较 Tseng 等人, 2000; Lee 等人, 2001; Levy 等人, 2001a)。在灵长类动物的 GPi 或 SNr 中局部注射多巴胺 D1 样受体激动剂, 或在啮齿类动物的 STN 中激活 D5 受体, 也被发现会增加而不是减少这些核的爆发性放电 (Baufreton 等人, 2003; Kliem 等人, 2007)。此外, GPi (McCairn 和 Turner, 2009 年; Rosin 等人, 2011 年) 或 STN (Hahn 等人, 2008 年) 的治疗性 DBS 并不伴随 GPi 突发放电患病率的降低。

## 4 计算模型的观点

鉴于大脑的复杂性，即使是有限的大脑区域，更不用说像 BG 这样复杂的结构，要建立一个既完整的模型又有实际效用的计算模型希望也不大。然而，我们声称计算和数学方法（Dayan & Abbott, 2001; Izhikevich, 2007; Ermentrout & Terman, 2010）提供了一种手段来探索和产生关于帕金森病中 BG 的假设和实验上可检验的预测。正如我们在本文前面的章节中所描述的，在帕金森病的情况下，实验和临床观察到 BG 有多种病理现象。其中许多是各种核团活动的变化，包括放电率、放电的时间模式、相关模式和反应特异性的混合。计算模型工作的一个普遍方向是探索模型 BG 回路中帕金森病活动的出现和特性的机制。

这些变化中的一些或全部可能会主动导致运动障碍，或者它们可能是导致功能障碍的其他一些因素的结果。为了解决这种范式二分法，一种替代但合理的方法是选择活动的特定变化并询问，鉴于这种变化发生，它如何导致运动效应，这些效应会是什么？虽然这是一个还原论步骤，但它在允许检查一小组初始假设的逻辑后果方面具有潜在的强大作用（Silva, 2011）。事实上，我们声称这种方法对于全面了解帕金森病的病理生理学至关重要，从多巴胺的丧失和帕金森病发作的其他方面到其运动（我们的重点）和其他迹象的出现，并解释治疗对帕金森病患者的影响和疗效。

已经在其他地方回顾了帕金森病和 DBS 治疗背景下使用的各种模型和建模框架（Titcombe 等人，2004 年；Modolo 等人，2011 年）。为了限制本文的范围并与文献中的重点相匹配，我们将专注于建模从 BG 活动的改变到它们可能的下游影响的联系，以及 STN DBS 对这一途径的可能影响。我们首先讨论一个特定的简化模型，重点是底层逻辑（假设、后果和预测）。除了这一特定的研究方向之外，我们随后回顾了一些补充和替代的计算方法来理解 STN DBS 的治疗效果，这些方法也是从基于帕金森活动的某些方面的起点构建的。

## 5 一个基于丘脑中继神经元的计算框架

### 5.1 框架基础

采用这种方法，考虑在帕金森病 BG 中发现的过度爆发放电。爆发放电背后的动态机制对于评估可能的治疗干预如何影响或针对这种现象至关重要，并且已经提出并通过计算研究了各种机制 (Terman et al., 2002; Kubota & Rubin, 2011)。然而，首先，要确定过度爆发可能导致的病理性运动影响，一个自然的起点是考虑它发生的位置，以及至关重要的是，其他大脑区域从表现出过度爆发的部位接收输入。STN 和 GPi 是 BG 项目突增显著增加的两个站点。STN 投射到 PPN，因此一种可能性是 STN 爆裂对 PPN 的影响对运动并发症至关重要。然而，在帕金森病的情况下，PPN 神经元显著丧失 (Pahapill & Lozano, 2000)。因此，我们再次做出简化的选择，并忽略这条专注于 GPi 输出的途径。也就是说，我们要问一个具体的问题，GPi 的过度爆发如何转化为运动行为的改变？如上所述，“运动” GPi 的 GABA 能神经元投射到丘脑前腹外侧核 (VLa) (Yoshida et al., 1972; DeVito & Anderson, 1982; Jones, 2007)。因此，为了追求这一推理，关键问题是 GPi 的过度爆发如何影响 VLa 丘脑。

事实上，人们对 GPi 输出如何影响 VLa 中的放电活动知之甚少。在正常大脑中，对丘脑的 BG 投射并不是丘脑活动的主要驱动因素。感觉诱发反应通常在 VLa 中比在 GPi 中更早开始 (DeLong 等人, 1985; Vitek 等人, 1994)，这表明丘脑反应是由更早触发的非 BG 源驱动的。此外，GPi 的短暂失活不会改变 VLa 中与任务相关的活动，即使它增加了静息放电率 (Inase 等人, 1996 年)。因此，在正常大脑中，BG 传入似乎调节由其他一些成分驱动的丘脑活动 (例如，来自皮层的兴奋性输入)。Deniau & Chevalier, 1985 年; Inase 等人, 1996 年)。Rubin 和 Terman 介绍了使用计算模型来研究 GPi 的突发抑制如何影响 TC 中继细胞对这种兴奋性驱动的反应的想法 (Rubin & Terman, 2004)。之前已经开发了减少的 TC 细胞模型，例如，用于研究睡眠纺锤体和失神性癫痫 (Golomb 等人, 1994 年; Destexhe 等人, 1998 年; Sohal & Huguenard, 2002 年)。这些模型具有各种电流，但它们的动力学主要由标准钠和钾尖电流以及低阈值或 T 型钙电流主导。这种 T 电流可以引起抑制后反弹或阳极断裂爆发，其中持续的超极化输入会缓慢地使电流失活并打开一组离子门，随后突然消除超极化会激活电流，打开另一个一组门并产生一阵快速峰放电 (Jahnsen & Llinas, 1984a; b)。事实上，标准钠电流也可以产生类似但不太明显的反弹效应，这是由于其自身的缓慢失活成分。虽然 T 型电流在清醒状态下往往比睡眠状态更失活，但有证据表明，TC 细胞爆发是清醒动态的一个组成部分，例如在感觉驱动的丘脑区域对新刺激的反应 (Sherman, 2001; Sherman & Guillery, 2002)，因此 T 电流也应该包含在清醒状态的模型中。

### 5.2 Rubin/Terman(RT) 模型

为了研究当 TC 细胞收到来自 GPi 的抑制突发放电时会发生什么，Rubin 和 Terman 考虑了几套不同的计算组件 (Rubin & Terman, 2004)。在他们最完整的模拟和分析中，他们将以前开发的 STN 和 GPe 细胞模型 (Terman 等人, 2002) 与 GPi 和 TC 细胞突触连接起来，形成一个具有间接和直接通路组件的小网络，由 GPi 细胞抑制 TC 细胞。在早期工作的指导下 (Terman 等, 2002)，他们为网络的 BG 成分开发了一个架构允许它被调谐整产生不规则的、不同步的放电，或被重新调整以产生 3-8 赫兹范围内的爆发性、同步的放电。重调只包括两个参数的变化，即从纹状体到 GPe 和 GPe 内部的抑制强度，这在帕金森病的实验中已被观察到 (Albin 等人, 1989; Stanford & Cooper, 1999; Ogura & Kita, 2000)。模型 TC 细胞接受来自 GPi 的抑制性输入，以及计算生成的周期性或泊松的兴奋性峰放电序列。作者计算了一个误差指数，以量化 TC 细

胞中继其兴奋性输入的保真度。一个成功的中继包括在兴奋性信号后的一个短时间窗口内的一个 TC 电位峰。对兴奋性输入的任何其他反应都被视为错误。具体来说，不成功的事件可能是失误，即在该窗口期间没有产生 TC 峰或者是不良反应，包括在单一刺激后的多个峰，这并不反映兴奋性输入的特征。错误指数由错误与兴奋性输入峰放电总数的比率给出。

Rubin 发现在 BG 内从不规则放电转换到突发放电的过程大大损害了 TC 中继的保真度，这是由误差指数来量化的。重要的是，在 GPi 放电的爆发期间，所产生的 TC 细胞抑制性突触电导增长，然后在一个较高的水平上饱和，因为相对于抑制性电导衰减的时间常数而言，GPi 峰放电率很高。在爆发结束时电导率下降，随后保持低水平，直到下一次爆发放电开始。基于这一观察，可以用分叉图或用简化模型及其无效线来分析中继保真度的丧失 (Rubin & Terman, 2004)。这种分析显示，在帕金森病条件下，TC 神经元经历了四个不同的中继能力阶段：基线，对应于低抑制和低 T 电流可用性；受损，对应于高抑制和 GPi 爆发后不久的低 T 电流可用性；恢复，对应于持续抑制期间的高 T 电流可用性；过度，对应于低抑制但 GPi 爆发抵消后不久的高 T 电流可用性 (见图 3 示意)。

这个框架的成果也为 STN DBS 如何取得疗效提供了解释。实验表明，高频刺激可以促进其刺激靶点的放电，或至少可以引起与受刺激部位突触输出增强一致的效果 (Paul 等, 2000; Windels 等, 2000; Jech 等, 2001; Anderson 等, 2003; Hashimoto 等, 2003; Hershey 等, 2003; Windels 等, 2003; Garcia 等, 2005)。如果 STN DBS 以一种导致高振幅但有效持续抑制 GPi 对其丘脑目标的方式驱动 GPi 神经元，则计算模型显示丘脑中继保真度显著恢复。即使 TC 细胞抑制性电导净值发生振荡，只要振荡的频率足够高、振幅足够小，也会产生这种效果。从机制上讲，持续的抑制导致了持续的 T 型电流失活。由此产生的电流可用性提供了一个额外的提升，使模型 TC 神经元能够通过其标准的钠和钾活动可靠地响应兴奋性输入峰放电。假设 GPi DBS 能使丘脑中的苍白球靶点的抑制规律化，也会有类似的效果。

这些概念思想提供了第一个机理理论，即帕金森病 BG 中峰放电的时间性病理变化，如突发性或节律性，可能会破坏大脑功能，消除这些放电模式可能有益 (Montgomery & Baker, 2000; Vitek, 2002; Foffani 等人, 2003; Grill 等人, 2004; Garcia 等人, 2005; Meissner 等人, 2005; Foffani & Priori, 2006)。认识到这一理论背后的假设很重要：该理论假设在帕金森病中，VL<sub>a</sub> 丘脑内神经元的净抑制性输入是突发的，VL<sub>a</sub> 丘脑对兴奋性输入的忠实传递对正常运动激活的某些方面很重要。该理论还做出了强有力的预测，即至少在某些帕金森病状态下，VL<sub>a</sub> 丘脑应该有明显的突发性放电，消除 VL<sub>a</sub> 丘脑中大多数细胞的 GPi 输入中的突出突发性或节律性放电应该会改善某些运动特征，VL<sub>a</sub> 丘脑内抑制、T 电流失活或钠电流失活的时间常数的变化应该可以改变帕金森病状态。更微妙的是，该理论隐含地预测，对于非帕金森病动物，在帕金森病至少出现一些症状的状态下 (如清醒静止状态下的静止性震颤，运动开始时的运动迟缓)，GPi 输出应该是足够不规则和不同步的，此时 TC 细胞可以忠实地响应兴奋性输入。最后，对 STN 或 GPi DBS 疗效机制的解释是，DBS 引起了从 GPi 到 VL<sub>a</sub> 丘脑的抑制输入的规则化，即 GPi 所产生的实际抑制水平并不重要。接下来的预测是，任何形式的 DBS 或其他治疗方式，在不影响 BG 输出的其他方面的情况下消除 GPi 输出模式，也应产生治疗效果。

### 5.3 数据驱动的 RT 模型版本和一些局限性

迄今为止，测试 VL<sub>a</sub> 中继保真度对运动结果的重要性已经超出了实验的范围。然而，在 GPi 和 VL<sub>a</sub> 丘脑的帕金森病活动模式方面有一些实验数据与这个理论框架相关。最直接的是，从单一灵长类动物 GPi 神经元的实验记录的峰电位序列是在几种条件下收集的：正常状态；MPTP 诱导的帕金森病状态；MPTP 加 STN DBS 而无治疗效果 (亚 DBS) 状态；MPTP 加有治疗效果的 STN DBS (Hashimoto 等, 2003) 状态。在 Guo 等人的工作中 (Guo 等人, 2008)，这些序列的集合被用来计算产生连续的电导信号。每个信号被用作

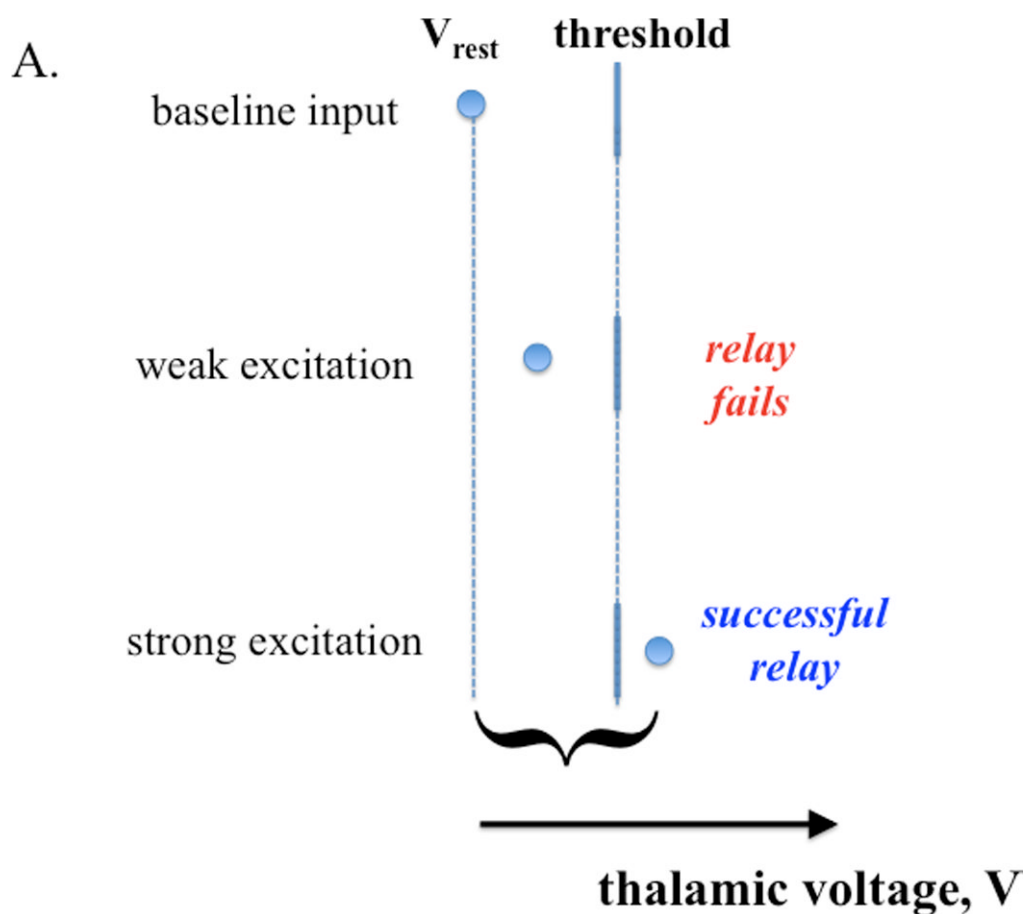


图 3: 抑制作用影响丘脑的中继能力 (示意图)

A. 基线输入条件建立了一个静止电位和一个动作电位产生的阈值 (上)。如果一个兴奋性输入到达, 成功的中继反应 (即峰电位产生) 是由该输入相对于静止电位和阈值之间的分离的强度决定的 (中, 下); 一个足够的输入强度产生中继是由一个大括号表示。B. 帕金森病症的特点是丘脑的抑制性输入 (来自 GPi) 的振荡。在强抑制开始时, 以前诱导中继的兴奋性输入不能产生中继作用 (上)。如果抑制持续, T 型电流失活可以通过提高静止电位和降低阈值来恢复中继 (中)。由于 T 型电流失活较慢, 在相对突然地撤销抑制后, 相同的输入会产生过度反应 (下图)。一种可能性是 STN 的 DBS 将 GPi 到丘脑的抑制性输入维持在一个较高的水平上, 在那里中继被 T 电流的可用性所恢复。



计算 TC 细胞模型中的抑制性突触电导，受制于先前工作中使用的相同形式的兴奋性输入 (Rubin & Terman, 2004) 并再次计算出中继误差指数。正常情况下的 GPi 信号导致低的错误指数得分，而在 MPTP 之后，GPi 信号产生了非常明显的错误指数增加。重要的是，在亚治疗性 DBS 期间，错误指数得分相对于正常情况也明显升高，而治疗性 DBS 的得分则恢复到正常水平。因此，不管在各种情况下产生 GPi 活动模式的动态机制如何，也不管 DBS 是否激活、关闭或以其他方式改变放电模式（在那里应用或在那里的上游或下游），我们可以得出结论，在帕金森病中存在的 GPi 信号会损害 TC 中继的保真度，而应用治疗性但不是亚治疗性的 DBS 会导致产生支持高度可靠中继的信号。

虽然这些结果令人振奋，但仍然需要谨慎地看待。首先，GPi 峰电位序列必须转换为连续的突触电导，而这一步需要对突触参数和动态进行假设。第二，该模型使用的是单室计算 TC 细胞模型，这就需要对包括的电流和使用的参数值进行额外的选择。第三，模型每次只有一个 GPi 神经元的的数据，所以在实验条件下没有关于跨 GPi 活动模式的信息。第四，使用的数据仅限于来自 11 个细胞的 38 个 5 秒钟的峰电位序列。第五，这些数据是从非人灵长类动物，而不是人类患者身上获得的。然而，随后的一项研究确实包括了人类 PD 患者的 GPi 记录数据；当这些数据被用于 TC 模拟时，中继受到影响，而当 DBS 频率足够高且 DBS 振幅在一个特定的波段内时，DBS 的产生的现象表示恢复了中继 (Meijer 等人, 2011)。第六，模拟没有纳入突触连接结构的任何具体特征，如从 GPi 到丘脑的发散或收敛。最后，一些经验性研究的结果对 GPi 突发放电的病理生理学重要性提出了质疑（见上文第 3b 和 3f 节）。后续研究将更多的实验和模拟联系起来，以超越这些限制，可为我们理解这些效应做出重要贡献。

有趣的是，数据驱动的计算结果 (Guo 等人, 2008) 的几个方面指出了 GPi 簇放电在决定中继结果方面的重要性。数据驱动的 GPi 抑制性输入信号从正常到 MPTP 到亚 DBS 再到 DBS 条件下的时间比例稳步上升，对应于从不规则放电到突发放电到高频、相对持续放电的进展。向异质的模型 TC 细胞群提供相同的 GPi 信号，在正常和 DBS 情况下引起独立的 TC 中继失败，但在 MPTP 和亚 DBS 情况下，故障在整个 TC 群中是同步的，这表明抑制性突发对模型 TC 神经元的影响是稳定的。最后，将对兴奋性输入作出相同 TC 反应的 GPi 信号（成功中继、没有峰电位或过度响应）平均化，相对于每个兴奋性输入进行排列（即使用每个输入之前的 20 毫秒信号和之后的 5 毫秒信号），发现三种反应类型之间存在明显差异。平均抑制性电导在成功反应前是相对恒定的，但在无峰放电前表现出明显的上升，在过度反应前则下降（图 4）。这些结果反映了抑制性电导相对快速变化的能力，如与同步 GPi 突发放电有关，干扰了兴奋性输入的直接中继。

因此，虽然这些数据驱动的计算结果规避了簇放电生成机制的问题，但它们使我们回到了 VL<sub>a</sub> 丘脑中簇放电的问题。少量的猴子模型研究表明，一些簇放电是存在的并可以被 DBS 减少。具体来说，在注射 MPTP 后，有效而非无效的 STN DBS 使运动丘脑的苍白球接收区的放电规律化，并减少了簇放电 (Xu 等人, 2008)。此外，在猴子的下游丘脑神经元的一小部分观察到簇放电，而 GPi DBS 减少了这种放电模式的普遍性和突发放电时的峰电位的数量 (Anderson 等人, 2003)。在没有 DBS 的情况下，VL<sub>a</sub> 丘脑簇放电的普遍性还没有被彻底探索。在 MPTP 处理过的猴子中，只有大约 10% 的运动丘脑神经元在细胞外记录时观察到簇放电 (Guehl 等, 2003)。然而，这些神经元中的绝大多数表现出节律性活动，其特点是没有与簇放电相关的长停顿，但包括较短的停顿，导致双峰电位 ISI 分布；这种 ISI 对丘脑皮层中继的影响还没有研究。有趣的是，在这些实验中，震颤和非震颤时期的簇放电部分没有明显变化，而节律性活动随着震颤变得更加突出。此外，运动丘脑振荡主要发生在 5-7 赫兹范围内，该范围与帕金森病患者震颤期间的 EMG 活动相关 (Lenz 等人, 1988)，而不是在  $\beta$  波段 (Guehl 等人, 2003)。鉴于这一结果，以及最近积累的关于帕金森病症中振荡增强的证据（见上文），在这一框架内未来调查的一个重要方向将是探索 GPi 中振荡活动对丘脑活动模式的影响。最后，对同一丘脑数据的后续分析强调了相关结构和反应特异性的变化而不是放电模式变化，尽管这项工作排除了震颤

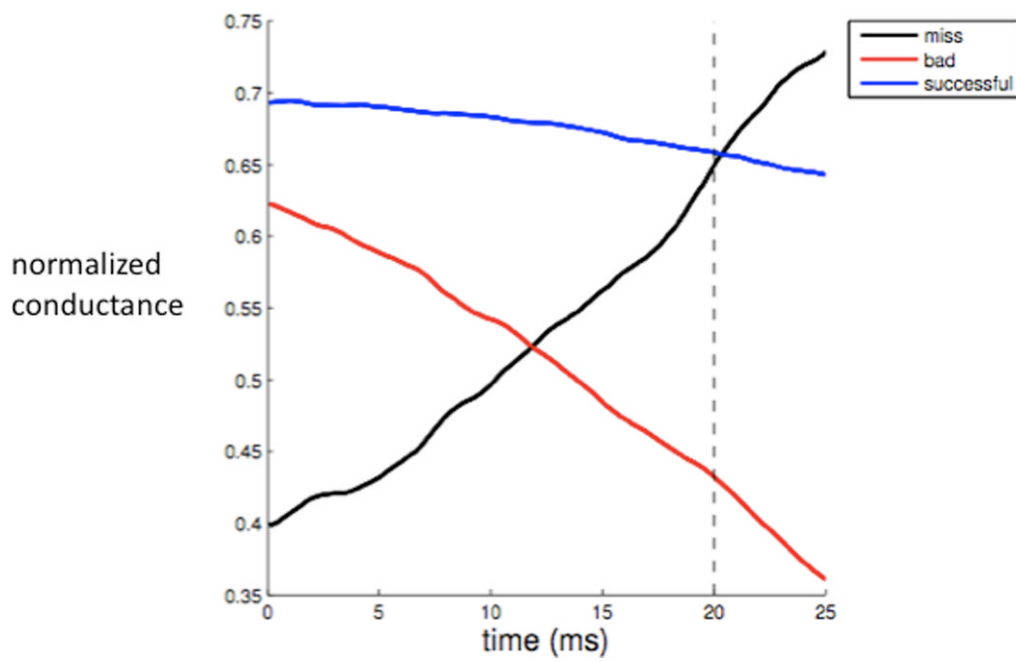


图 4: 响应触发了计算模型 TC 中继神经元的平均 GPi 输入信号

输入信号强度测量为归一化电导，由突触电导除以最大突触电导得出。不同类型的 TC 对兴奋性输入的反应之前的 GPi 抑制性输出模式在性质上是不同的，这与 GPi 信号相对突变对 TC 反应能力的影响一致（详见正文）。修改自 Guo 等人（Guo 等人，2008）。

发作的数据 (Pessiglione 等人, 2005)。已有计算表明, GPi 放电模式的改变可能影响正常、帕金森病和 DBS 条件下从 BG 到丘脑的相关信号转移 (Reitsma 等, 2011), 但还需要对这一主题进行额外的工作。显然, 彻底调查正常、帕金森病和 DBS 条件下 VL<sub>a</sub> 丘脑的突发性放电和振荡特性, 包括建立这些特性、GPi 放电模式和运动损伤之间的关系, 仍然是未来工作的一个重要目标。

#### 5.4 额外的计算研究

同时, 重要的是学界已经进行了额外的计算研究以阐明这个中继框架的通用性。这些研究探索了另一种多室 TC 细胞模型 (Cagnan 等人, 2009) 和更广泛的 GPi 突发性放电频率和 DBS 参数和部位 (Cagnan 等人, 2009; Pirini 等人, 2009)。获得的结果与以下观点一致: 来自 GPi 的过度节律性抑制信号会损害 TC 中继, 而从 GPi 到丘脑的有效恒定抑制信号 (可通过某些形式的 BG DBS 实现) 可促进有效中继。

RT 模型和这些后续研究确立了用 DBS 修改 BG 的突发性放电以实现丘脑更有规律的输入的理论重要性。然而, RT 模型被批评为对 BG 的相对简化的表述, 在其最初的表述中, 它确实使用了有争议的假设, 即突发放电是由 STN-GPe 相互作用产生的。Hahn 和 McIntyre (Hahn & McIntyre, 2010) 试图通过建立一个更详细的下丘脑藻体微电路来解决这些问题。网络中的突触权重被训练成适合帕金森猴体内的神经放电模式, 模型系统由随机定义的皮质  $\beta$  节律性放电驱动。在帕金森病条件下应用于模型的 STN DBS 再现了实验数据中发现的 GPi 突发放电的减少。Hahn & McIntyre 模型还预测, GPi 放电的规则化取决于受影响的 STN 组织的体积, 并且突发性放电减少的阈值水平可能是治疗效果的必要条件, 这个结果支持 RT 模型的假设。

## 6 补充方法：信息病变

在 Rubin 和 Terman 开发 DBS 网络模型的同时，McIntyre 和 Grill 也在开发单个神经元对 DBS 反应的模型 (McIntyre 等人, 2004)。这些单个神经元模型认为 DBS 会在刺激频率或接近刺激频率时产生传出轴突激活。这些结果导致了这样的假设：有效的 DBS 改变了振荡性的病理活动，并以更有规律的神经元放电模式取代它。Grill 等人 (Grill et al., 2004) 进一步扩展了这一概念，提出了“信息病变”一词。他们使用 TC 神经元模型表明，DBS 对神经元输出的变异性产生了频率依赖性的调节。当刺激超过一个临界频率是，刺激会导致零方差的规则输出。然后他们假设零输出方差类似于网络信息处理方面的病变。换句话说，这里的逻辑是 DBS 用一个无害的信号取代了一个病理信号；然而，DBS 诱发哪些下游效应使一个信号有问题而另一信号无害的问题并没有得到回答。

令人振奋的是，Grill 小组通过人体实验以及计算机模型进一步评估了刺激器脉冲方差和相应的神经元输出方差的概念 (Birdno 等人, 2007)。在人体实验中，平均刺激脉冲率为 130 赫兹的丘脑 DBS 在脉冲间隔均匀的情况下比脉冲间隔差异大的情况下对减少震颤更有效。然而，这些实验并没有揭示减少震颤的机制。在丘脑神经元模型中，增加对内和对间脉冲间隔的差异使模型神经元更有可能发射同步脉冲，更有可能不规则地放电，并且更不可能与刺激同步。这一观察结果可能与信息病变的观点相一致，即未能纠缠代表未能消除病理“信息”，或与中继框架相一致，即丘脑同步突发放电的存在损害了对其皮质信号的反应。事实上，这些观点有可能实际上是相同的，使信号成为病态或不病态的原因是由它们对中继的影响决定的。Dorval 等人 (Dorval et al., 2010) 的工作提供了这种理论融合的迹象。这些作者将对 DBS 规律性的分析扩展到 PD 症状的运动迟缓上，显示以低脉冲间隔传递的 DBS 比不规律的 DBS 更有效地减少症状。然后他们用 RT 模型表明，仅靠高频刺激不足以改善中继。总之，DBS 刺激脉冲必须高度规律才能有效。

## 7 基于（去）同步化的替代框架

与帕金森病活动和/或 DBS 有关的各种计算模型已被开发出来，并在其他地方进行了回顾（Titcombe 等人，2004；Modolo 等人，2011）。本文没有提供一个全面的回顾，而是考虑一个特定的机制理论，即帕金森病活动如何诱发特定的下游效应，以及 DBS 如何消除这些效应。我们已经阐明了这一理论的基本假设，这些假设的后果，以及后面的一系列预测。这种对理论逻辑结构的阐述对于客观评价其生物学和临床相关性至关重要。作为比较，我们现在将考虑 Tass 及其合作者的大量工作中关于帕金森病和 DBS 的替代计算方法的一些逻辑（例如，见 Tass，2006）。

该小组的许多工作都建立在实验观察的基础上，即 BG 放电的过度同步是帕金森症的一个核心特征。根据这一观察，他们所做的核心假设是，DBS 的疗效主要取决于其使目标部位的神经元去同步化的能力。换句话说，该理论所依赖的一个关键假设是，实现去同步化的临床干预将是有效的，而去同步化失败将对应于帕金森病症状的持续存在。然而，请注意，这些说法的确切含义取决于同步性的定义。这方面的一些工作中使用的模型包括相位方程。这种方程将每个神经元视为一个内在的振荡器，其特征是随时间变化的相位  $\theta \in [0, 2\pi]$ 。另外，可以用偏微分方程或整数方程来跟踪被视为连续体的神经元群体内相位密度的时间演变，或者用更高维度的离散方程来表示每个神经元，只要每个神经元表现出有规律的内在振荡，就可以得出每个神经元的相应相位。相位振荡器的离散群体的同步性是用一个阶次参数  $R(t)$  来测量的。我们注意到，只要神经元的相位在  $[0, 2\pi]$  上平均分布，就会导致  $R(t)=0$ 。因此，无论神经元是完全不同步还是形成相位均匀的完全同步的集群，同步性测量都会给出相同的结果。所以，仍然很有结构性的放电可以被定性为非同步化，在考虑基于同步性的顺序参数定义的结果时必须牢记该问题。

Tass 等人从帕金森病 BG 的特点是由一组内在振荡器的同步振荡组成的稳定系统和 DBS 通过去同步化发挥作用的假设出发，得到了以下几个结果。一个主要的结果是，非标准的 DBS 范式可能比标准的高频 DBS 更有效。事实上，Tass 及其合作者创造性地提出了各种 DBS 技术，包括双脉冲（或软复位）刺激、多部位刺激和基于 LFP 信号的延迟反馈刺激（另见 Rosenblum & Pikovsky, 2004a; Rosenblum & Pikovsky, 2004b; Tukhlina 等人，2007），这些技术在他们的计算模型中能有效地实现去同步化。用其中一些想法在病人身上进行的初步测试是有效果的（Tass，2011）。

在这个框架内，我们做一个额外的假设，即在 BG 网络中存在某种形式的可塑性。尽管存在这种可塑性，但帕金森病的状态仍然是稳定的。然而，DBS 代表了对系统的一种外部强制力。因此，只要 DBS 存在，系统的稳定状态就可能与没有 DBS 时不同。因此，无论系统中的哪些元素参与了它的可塑性机制，在有 DBS 的情况下和没有 DBS 的情况下都会有不同的表现。如果 DBS 随后被移除，那么该系统将处于与应用 DBS 前不同的状态，这样它可能会收敛到与之前不同的状态。这一见解为以下可能性打开了大门：当正确的 DBS 形式应用足够长的时间时可以改变以前的帕金森病 BG 状态，从而不再需要 DBS 来避免病理性活动。

作为这一原则的一个具体例子，Tass 和合作者考虑了 BG 内的突触可塑性（Tass & Majtanik, 2006; Hauptmann & Tass, 2010）。他们的研究表明，如果假设 STN 内的神经元之间存在兴奋性连接，并且这些连接的强度通过某些依赖峰时间的可塑性规则而演变，那么 STN 的多部位协调重置刺激（MCRS）将导致这些连接的变化。一旦 DBS 被移除，该模型网络就处于与 DBS 应用前不同的稳定状态。因此，从新的状态来看，系统将朝着缺乏帕金森病同步性的不同活动状态演变。实际上，DBS 将 BG 从病理状态中推了出来，从而不再需要 DBS 了。或者，在 DBS 终止时达到的新状态可能不稳定，但它可能与病理状态相去甚远，以至于恢复到病理状态是非常缓慢的。在这种情况下，虽然不能无限期地消除 DBS，但可以中止一段时间，避免在一段时间内积累组织损伤、使用电池电量和诱发 DBS 相关的副作用，直到病理状态恢复到再次需要 DBS

的程度。

尽管这一理论因其完善性和改善 DBS 应用方式的潜力而非常吸引人，但其目前的表述确实严重依赖于 STN 内兴奋性神经元之间连接的 STDP，其存在目前还缺乏实验证实。这一理论有可能是正确的，但可塑性的部位是在 BG 的其他地方这个想法还有待探讨。这些想法的逻辑导致了这样的预测：如果 MCRS 应用了一段时间并有效地利用了可塑性，那么在这段时间之后应该可以将 DBS 关闭并观察到症状的持续消除。虽然在实验中寻找 BG 某处存在的长期突触可塑性以及这种可塑性与 DBS 疗效之间的关系可能被证明是艰巨的，但对这一关于去除 MCRS 的预测的测试应该更容易得到。

## 8 DBS 治疗的其他效果

越来越多的证据表明，STN 的刺激效应可能不完全由刺激对基底神经节输出的影响来解释。特别是实验动物的光遗传学和电生理学研究表明，运动皮层区域会发生反变异激活，可能与 STN DBS 的临床效应有关 (Li 等, 2007; Dejean 等, 2009; Gradinaru 等, 2009)，其原因是 STN 的刺激部位接近内囊和皮质丘脑通路的存在。在记录皮层诱发电位的人类患者中进行的实验也得出结论，STN DBS 会出现反变异刺激效应 (Ashby 等人, 2001; Hanajima 等人, 2004; MacKinnon 等人, 2005; Kuriakose 等人, 2010; Devergnas & Wichmann, 2011)。这种效应在 GPi DBS 中发生的可能性要小得多，因为电极的位置远离内囊，而且 GPi 不直接接受皮质输入 (Devergnas & Wichmann, 2011)。DBS 的这些逆向效应以及刺激到达脑干和脊髓的通道纤维可能产生的下游效应，尚未被纳入现有的 DBS 效应模型中，这对这一领域来说是一个重大而令人兴奋的挑战。我们还注意到，专注于丘脑皮层中继的理论隐含地预测，由于中继受损，帕金森病会导致皮层改变，而 STN DBS 会改变这些皮层效应。

## 9 结论

我们回顾了动物模型和人类帕金森病患者中观察到的许多活动变化。我们的回顾包括讨论这些变化与帕金森病运动方面的表现之间的联系，但这些关系目前还没有得到很好的理解，需要进行许多新的工作，以牢固确立 BG 活动的调节导致运动和其他影响的途径。存在多种与不同条件下的 BG 活动模式相关的计算模型（例如，STN-GPe 网络中的震颤带振荡（Terman et al, 2002 年）和  $\beta$  或其他振荡（Leblois et al, 2006 年；霍尔加多 et al, 2010; 麦卡锡 et al., 2011 ）、特定临床病症的出现（例如，运动迟缓，见 Cutsuridis & Perantonis, 2006 ; Moroney et al. , 2008 ），以及 DBS 在帕金森病 BG 中的应用（例如，Wilson et al. , 2011 ）。其中一些在其他地方进行了验证分析，重点是帕金森病活动和 DBS（Titcombe 等，2004；Modolo 等，2011）。我们没有直接回顾或概述 BG 的计算模型的体系，而是提供了一个新的视角，说明少数建模框架的逻辑，这些框架侧重于帕金森病活动的下游效应和 DBS 疗效的可能机制。特别是其中一些模型为帕金森病活动如何损害下游丘脑功能提供了机制上的假设，并表明某些疗法的有效性可能与它们对这种处理的影响有关，这些想法值得今后进行实验探索。我们的讨论强调了我们所考虑的计算模型方法的关键假设和预测。仔细详述计算模型的逻辑基础对其效用至关重要，因为这一步明确了应该在哪些方面进行实验，以试图证伪它们所体现的假设，从而完善我们对它们所代表的生物实际情况的理解。



## 10 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]
- Alegre M, Labarga A, Gurtubay IG, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. Beta electroencephalograph changes during passive movements: sensory afferences contribute to beta event-related desynchronization in humans. *Neurosci Lett.* 2002; 331:29-32. [PubMed: 12359316]
- 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]
- Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain.* 2005; 128:570-583. [PubMed: 15689366]
- Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J. Neurophys.* 2003; 89:1150-1160.
- Ashby P, Paradiso G, Saint-Cyr JA, Chen R, Lang AE, Lozano AM. Potentials recorded at the scalp by stimulation near the human subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112:431-437. [PubMed: 11222963]
- Aymerich MS, Barroso-Chinea P, Perez-Manso M, Munoz-Patino AM, Moreno-Igoa M, Gonzalez-Hernandez T, Lanciego JL. Consequences of unilateral nigrostriatal denervation on the thalamostriatal pathway in rats. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23:2099-2108. [PubMed: 16630057]
- Baron MS, Wichmann T, Ma D, DeLong MR. Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates. *J. Neurosci.* 2002; 22:592-599. [PubMed: 11784807]
- Barraud Q, Lambrecq V, Forni C, McGuire S, Hill M, Bioulac B, Balzamo E, Bezard E, Tison F, Ghorayeb I. Sleep disorders in Parkinson's disease: the contribution of the MPTP non-human primate model. *Exp Neurol.* 2009; 219:574-582. [PubMed: 19635479]
- Baufreton J, Garret M, Rivera A, de la Calle A, Gonon F, Dufy B, Bioulac B, Taupignon A. D5 (not D1) dopamine receptors potentiate burst-firing in neurons of the subthalamic nucleus by modulating an L-type calcium conductance. *J. Neurosci.* 2003; 23:816-825. [PubMed: 12574410]
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990; 249:1436-1438. [PubMed: 2402638]
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophys.* 1994; 72:507-520.
- Bezard E, Barraud T, Bioulac B, Gross CE. Involvement of the subthalamic nucleus in glutamatergic compensatory mechanisms. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11:2167-2170. [PubMed: 10336685]
- 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. Neurophys.* 2007; 98:1675-1684.
- Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology.* 2011; 7:229-236.

Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:8452-8456. [PubMed: 20404184]

Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000; 247(Suppl 2):II3 - II10. [PubMed: 10991663]

Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318:121-134. [PubMed: 15338272]

Breit S, Bouali-Benazzouz R, Popa RC, Gasser T, Benabid AL, Benazzouz A. Effects of 6-hydroxydopamine-induced severe or partial lesion of the nigrostriatal pathway on the neuronal activity of pallido-subthalamic network in the rat. *Exp. Neurol*. 2007; 205:36-47. [PubMed: 17395181]

Bronfeld M, Bar-Gad I. Loss of specificity in Basal Ganglia related movement disorders. *Front Syst Neurosci*. 2011; 5:38. [PubMed: 21687797]

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]

Brotchie JM, Mitchell IJ, Sambrook MA, Crossman AR. Alleviation of parkinsonism by antagonism of excitatory amino acid transmission in the medial segment of the globus pallidus in rat and primate. *Mov Disord*. 1991; 6:133-138. [PubMed: 1647492]

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]

Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci*. 2001; 21:1033-1038. [PubMed: 11157088]

Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116:2510-2519. [PubMed: 16029963]

Cagnan H, Meijer HG, van Gils SA, Krupa M, Heida T, Rudolph M, Wadman WJ, Martens HC. Frequency-selectivity of a thalamocortical relay neuron during Parkinson's disease and deep brain stimulation: a computational study. *Eur J Neurosci*. 2009; 30:1306-1317. [PubMed: 19788577]

Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain*. 2002; 125:1235-1246. [PubMed: 12023312]

Chan V, Starr PA, Turner RS. Bursts and oscillations as independent properties of neural activity in the parkinsonian globus pallidus internus. *Neurobiol Dis*. 2011; 41:2-10. [PubMed: 20727974]

Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kuhn A, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Tisch S, Limousin P, Hariz M, Brown P. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp. Neurol*. 2007; 205:214-221. [PubMed: 17335810]

Chen H, Zhuang P, Miao SH, Yuan G, Zhang YQ, Li JY, Li YJ. Neuronal firing in the ventrolateral thalamus of patients with Parkinson's disease differs from that with essential tremor. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123:695-701. [PubMed: 20368089]

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]

Crossman AR, Mitchell IJ, Sambrook MA. Regional brain uptake of 2-deoxyglucose in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the macaque monkey. *Neuropharmacology*. 1985; 24:587-591. [PubMed: 3875056]

Cutsuridis V, Perantonis S. A neural network model of Parkinson's disease bradykinesia. *Neural Netw.* 2006; 19:354-374. [PubMed: 16359844]

Day M, Wang Z, Ding J, An X, Ingham CA, Shering AF, Wokosin D, Ilijic E, Sun Z, Sampson AR, Mugnaini E, Deutch AY, Sesack SR, Arbuthnott GW, Surmeier DJ. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat Neurosci.* 2006; 9:251-259. [PubMed: 16415865]

Dayan, P.; Abbott, LF. *Theoretical Neuroscience*. Cambridge, MA: The MIT Press; 2001.

Degos B, Deniau JM, Chavez M, Maurice N. Chronic but not acute dopaminergic transmission interruption promotes a progressive increase in cortical beta frequency synchronization: relationships to vigilance state and akinesia. *Cereb Cortex*. 2009; 19:1616-1630. [PubMed: 18996909]

Dejean C, Hyland B, Arbuthnott G. Cortical effects of subthalamic stimulation correlate with behavioral recovery from dopamine antagonist induced akinesia. *Cereb Cortex*. 2009; 19:1055-1063. [PubMed: 18787234]

DeLong MR. Activity of pallidal neurons during movement. *J. Neurophys.* 1971; 34:414-427. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*. 1990; 13:281-285. [PubMed: 1695404]

DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.* 1985; 53:530-543. [PubMed: 3981228]

Deniau JM, Chevalier G. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res.* 1985; 334:227-233. [PubMed: 3995318]

Destexhe A, Contreras D, Steriade M. Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J. Neurophys.* 1998; 79:999-1016.

Devergnas A, Wichmann T. Cortical potentials evoked by deep brain stimulation in the subthalamic area. *Front Syst Neurosci.* 2011; 5:30. [PubMed: 21625611]

DeVito JL, Anderson ME. An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Exp. Brain Res.* 1982; 46:107-117. [PubMed: 7067782]

Dorval AD, Kuncel AM, Birdno MJ, Turner DA, Grill WM. Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J. Neurophys.* 2010; 104:911-921.

Doudet DJ, Gross C, Arluison M, Bioulac B. Modifications of precentral cortex discharge and EMG activity in monkeys with MPTP-induced lesions of DA nigral neurons. *Exp. Brain Res.* 1990; 80:177-188. [PubMed: 1972680]

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.* 2005a; 21:1403-1412. [PubMed: 15813950]

Doyle LM, Yarrow K, Brown P. Lateralization of event-related beta desynchronization in the EEG during

pre-cued reaction time tasks. *Clin Neurophysiol.* 2005b; 116:1879–1888. [PubMed: 15979401]

Elder, CM.; Vitek, JL. The motor thalamus: Alteration of neuronal activity in the parkinsonian state. In: Kultas-Ilinsky, K.; Ilinsky, IA., editors. *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders*. New York: Kluwer Academic; 2001.

Emborg ME, Carbon M, Holden JE, Daring MJ, Ma Y, Tang C, Moirano J, Fitzsimons H, Roitberg BZ, Tuccar E, Roberts A, Kaplitt MG, Eidelberg D. Subthalamic glutamic acid decarboxylase gene therapy: changes in motor function and cortical metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:501–509. [PubMed: 16835631]

Ermentrout, GB.; Terman, DH. *The Mathematical Foundations of Neuroscience*. New York, NY: Springer Verlag; 2010.

Eusebio A, Pogosyan A, Wang S, Averbeck B, Gaynor LD, Cantiniaux S, Witjas T, Limousin P, Azulay JP, Brown P. Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain.* 2009; 132:2139–2150. [PubMed: 19369488]

Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 1991; 547:142–151. [PubMed: 1677607]

Filion M, Tremblay L, Bedard PJ. Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res.* 1988; 444:165–176. [PubMed: 3359286]

Foffani G, Priori A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease can mimic the 300 Hz subthalamic rhythm. *Brain.* 2006; 129:e59. author reply e60. [PubMed: 17132638]

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]

Fogelson N, Williams D, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Brown P. Different Functional Loops between Cerebral Cortex and the Subthalamic Area in Parkinson's Disease. *Cerebr. Cortex.* 2005

Freyaldenhoven TE, Ali SF, Schmued LC. Systemic administration of MPTP induces thalamic neuronal degeneration in mice. *Brain Res.* 1997; 759:9–17. [PubMed: 9219857]

Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119:1459–1474. [PubMed: 18467168]

Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J. Neurosci.* 2003; 23:8743–8751. [PubMed: 14507974]

Garcia L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends in Neurosciences.* 2005; 28:209–216. [PubMed: 15808356]

Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord.* 2006; 21:1566–1577. [PubMed: 16830313]

Gatev PG, Wichmann T. Changes In Arousal Alter Neuronal Activity In Primate Basal Ganglia. *Soc. Neurosci. Abstr.* 2003; 29

Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990; 250:1429–1432. [PubMed: 2147780]

Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci.*

2011; 34:441-466. [PubMed: 21469956]

Ghorayeb I, Fernagut PO, Hervier L, Labattu B, Bioulac B, Tison F. A 'single toxin-double lesion' rat model of striatonigral degeneration by intrastriatal 1-methyl-4-phenylpyridinium ion injection: a motor behavioural analysis. *Neurosci.* 2002; 115:533-546.

Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet.* 1997; 350:1224. [PubMed: 9652569]

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/basalganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J. Neurosci.* 2004; 24:6003-6010. [PubMed: 15229247]

Golomb D, Wang XJ, Rinzel J. Synchronization properties of spindle oscillations in a thalamic reticular nucleus model. *J Neurophysiol.* 1994; 72:1109-1126. [PubMed: 7807198]

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

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

Guehl D, Pessiglione M, Francois C, Yelnik J, Hirsch EC, Feger J, Tremblay L. Tremor-related activity of neurons in the 'motor' thalamus: changes in firing rate and pattern in the MPTP vervet model of parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17:2388-2400. [PubMed: 12814370]

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. Neurophys.* 2008; 99:1477-1492.

Hahn PJ, McIntyre CC. Modeling shifts in the rate and pattern of subthalamopallidal network activity during deep brain stimulation. *J Comput Neurosci.* 2010; 28:425-441. [PubMed: 20309620]

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]

Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007; 30:357-364. [PubMed: 17532060]

Hanajima R, Ashby P, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Single pulse stimulation of the human subthalamic nucleus facilitates the motor cortex at short intervals. *J. Neurophys.* 2004; 92:1937-1943.

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]

Hauptmann C, Tass PA. Restoration of segregated, physiological neuronal connectivity by desynchronizing stimulation. *J Neural Eng.* 2010; 7 056008.

Heimer G, Bar-Gad I, Goldberg JA, Bergman H. Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *J. Neurosci.* 2002; 22:7850-7855. [PubMed: 12223537]

Heimer G, Rivlin-Etzion M, Bar-Gad I, Goldberg JA, Haber SN, Bergman H. Dopamine replacement therapy does not restore the full spectrum of normal pallidal activity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinsonism. *J. Neurosci.* 2006; 26:8101-8114. [PubMed: 16885224]

Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Degeneration of the centre medianparafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2000a; 47:345-352. [PubMed: 10716254]

Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain.* 2000b; 123:1410-1421. [PubMed: 10869053]

Henderson JM, Schleimer SB, Allbutt H, Dabholkar V, Abela D, Jovic J, Quinlivan M. Behavioural effects of parafascicular thalamic lesions in an animal model of parkinsonism. *Behav Brain Res.* 2005; 162:222-232. [PubMed: 15970217]

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

Holgado AJ, Terry JR, Bogacz R. Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *J Neurosci.* 2010; 30:12340-12352. [PubMed: 20844130] Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science.* 1993; 259:819-821. [PubMed: 7679223]

Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987; 45:19-34. [PubMed: 2881444]

Hoshi E, Tremblay L, Feger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience.* 2005; 8:1491-1493.

Hutchison WD, Lozano AM, Davis K, Saint-Cyr JA, Lang AE, Dostrovsky JO. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport.* 1994; 5:1533-1537. [PubMed: 7948856]

Inase M, Buford JA, Anderson ME. Changes in the control of arm position, movement, and thalamic discharge during local inactivation in the globus pallidus of the monkey. *J. Neurophys.* 1996; 75:1087-1104.

Ingham CA, Hood SH, Arbuthnott GW. Spine density on neostriatal neurones changes with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Res.* 1989; 503:334-338. [PubMed: 2514009]

Izhikevich, EM. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting.* Cambridge, MA: The MIT Press; 2007.

Jahnsen H, Llinas R. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J.Physiol.* 1984a; 349:205-226. [PubMed: 6737292]

Jahnsen H, Llinas R. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J Physiol (Lond).* 1984b; 349:227-247. [PubMed: 6737293]

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]

Jones, EG. *The thalamus.* New York, NY: Cambridge University Press; 2007. Kaneoke Y, Vitek JL. Burst and oscillation as disparate neuronal properties. *J. Neurosci. Methods.* 1996; 68:211-223. [PubMed:

8912194]

Kempf F, Brucke C, Salih F, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Doyle Gaynor LM, Hoffmann KT, Vesper J, Wöhrle J, Altenmüller DM, Krauss JK, Mazzone P, Di Lazzaro V, Yelnik J, Kuhn AA, Brown P. Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. *Eur. J. Neurosci.* 2009; 29:943–953. [PubMed: 19291224]

Kempf F, Kuhn AA, Kupsch A, Brucke C, Weise L, Schneider GH, Brown P. Premovement activities in the subthalamic area of patients with Parkinson's disease and their dependence on task. *Eur J Neurosci.* 2007; 25:3137–3145. [PubMed: 17561827]

Kliem MA, Maidment NT, Ackerson LC, Chen S, Smith Y, Wichmann T. Activation of nigral and pallidal dopamine D1-like receptors modulates basal ganglia outflow in monkeys. *J. Neurophys.* 2007; 98:1489–1500.

Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature.* 2010; 466:622 – 626. [PubMed: 20613723]

Kubota S, Rubin JE. NMDA-induced burst firing in a model subthalamic nucleus neuron. *J Neurophysiol.* 2011; 106:527–537. [PubMed: 21562199]

Kuhn AA, Doyle L, Pogosyan A, Yarrow K, Kupsch A, Schneider GH, Hariz MI, Trottenberg T, Brown P. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain.* 2006; 129:695–706. [PubMed: 16364953]

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, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2005; 194:212–220. [PubMed: 15899258]

Kuhn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brucke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol.* 2009; 215:380–387. [PubMed: 19070616]

Kuhn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain.* 2004; 127:735–746. [PubMed: 14960502]

Kuriakose R, Saha U, Castillo G, Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Mazzella F, Hamani C, Lang AE, Moro E, Lozano AM, Hodaie M, Chen R. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Cereb Cortex.* 2010; 20:1926–1936. [PubMed: 20019146]

Laitinen LV. Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg.Clin.N.Am.* 1995; 6:105–112. [PubMed: 7696867]

Lalo E, Thobois S, Sharott A, Polo G, Mertens P, Pogosyan A, Brown P. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J. Neurosci.* 2008; 28:3008–3016. [PubMed: 18354004]

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]

Leblois A, Meissner W, Bioulac B, Gross CE, Hansel D, Boraud T. Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 26:1701-1713. [PubMed: 17880401]

Lee JI, Shin HJ, Nam DH, Kim JS, Hong SC, Park K, Eoh W, Kim JH, Lee WY. Increased burst firing in substantia nigra pars reticulata neurons and enhanced response to selective D2 agonist in hemiparkinsonian rats after repeated administration of apomorphine. *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16:636-642. [PubMed: 11641536]

Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, Dostrovsky JO, Murphy JT. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *J. Neurosci.* 1988; 8:754-764. [PubMed: 3346719]

Leocani L, Toro C, Manganotti P, Zhuang P, Hallett M. Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 104:199-206. [PubMed: 9186234]

Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain.* 2002a; 125:1196-1209. [PubMed: 12023310]

Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Sime E, Hutchison WD, Lozano AM. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J. Neurophys.* 2001a; 86:249-260.

Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J. Neurosci.* 2000; 20:7766-7775. [PubMed: 11027240]

Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J. Neurosci.* 2002b; 22:2855-2861. [PubMed: 11923450]

Levy R, Lang AE, Dostrovsky JO, Pahapill P, Romas J, Saint-Cyr J, Hutchison WD, Lozano AM. Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms. *Brain.* 2001b; 124:2105-2118. [PubMed: 11571226]

Lewitt PA, Rezai AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, Kostyk SK, Thomas K, Sarkar A, Siddiqui MS, Tatter SB, Schwalb JM, Poston KL, Henderson JM, Kurlan RM, Richard IH, Van Meter L, Sapan CV, Doring MJ, Kaplitt MG, Feigin A. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011; 10:309-319. [PubMed: 21419704]

Li S, Arbutnott GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J. Neurophys.* 2007; 98:3525-3537.

Lieberman DM, Corthesy ME, Cummins A, Oldfield EH. Reversal of experimental parkinsonism by using selective chemical ablation of the medial globus pallidus. *J. Neurosurg.* 1999; 90:928-934. [PubMed:



10223460]

Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD, Dostrovsky JO. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet*. 1995; 346:1383-1387. [PubMed: 7475819]

Luo J, Kaplitt MG, Fitzsimons HL, Zuzga DS, Liu Y, Oshinsky ML, Doring MJ. Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model. *Science*. 2002; 298:425-429. [PubMed: 12376704]

Ma Y, Wichmann T. Disruption of motor performance by basal ganglia stimulation. *Society of Neuroscience Annual Meeting Abstracts*. 2004

MacKinnon CD, Webb RM, Silberstein P, Tisch S, Asselman P, Limousin P, Rothwell JC. Stimulation through electrodes implanted near the subthalamic nucleus activates projections to motor areas of cerebral cortex in patients with Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci*. 2005; 21:1394-1402. [PubMed: 15813949]

Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neurosci*. 2001; 106:313-330.

Magill PJ, Sharott A, Bevan MD, Brown P, Bolam JP. Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation. *J. Neurophys*. 2004a; 92:700-714.

Magill PJ, Sharott A, Bolam JP, Brown P. Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J. Neurophys*. 2004b; 92:2122-2136.

Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neurosci*. 2000; 96:549-564.

Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P, Magill PJ. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J. Neurosci*. 2008; 28:4795-4806. [PubMed: 18448656]

Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain*. 2001; 124:378-388. [PubMed: 11157565]

Masilamoni GJ, Bogenpohl JW, Alagille D, Delevich K, Tamagnan G, Votaw JR, Wichmann T, Smith Y. Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist protects dopaminergic and noradrenergic neurons from degeneration in MPTP-treated monkeys. *Brain*. 2011; 134:2057-2073. [PubMed: 21705423]

Mathai A, Ma Y, Wichmann T, Smith Y. Glutamatergic inputs to the subthalamic nucleus degenerate in experimental parkinsonism. *Soc. Neurosci. Abstracts*. 2011

McCairn KW, Turner RS. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the parkinsonian primate: local entrainment and suppression of low-frequency oscillations. *J. Neurophys*. 2009; 101:1941-1960.

McCarthy MM, Moore-Kochlacs C, Gu X, Boyden ES, Han X, Kopell N. Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:11620-11625. [PubMed: 21697509]

McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: modelbased analysis of activation and inhibition. *J. Neurophys*. 2004; 91:1457-1469.

Meijer HG, Krupa M, Cagnan H, Lourens MA, Heida T, Martens HC, Bour LJ, van Gils SA. From Parkinsonian thalamic activity to restoring thalamic relay using deep brain stimulation: new insights from computational modeling. *J Neural Eng*. 2011; 8 066005.

Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, Boraud T. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*. 2005; 128:2372-2382. [PubMed: 16123144]

Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev*. 2000; 31:236-250. [PubMed: 10719151]

Miller WC, DeLong MR. Parkinsonian symptomatology. An anatomical and physiological analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 515:287-302. [PubMed: 3364889]

Modolo J, Legros A, Thomas AW, Beuter A. Model-driven therapeutic treatment of neurological disorders: reshaping brain rhythms with neuromodulation. *Interface Focus*. 2011; 1:61-74. [PubMed: 22419974]

Molnar GF, Pilliar A, Lozano AM, Dostrovsky JO. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain. *J. Neurophys.* 2005; 93:3094-3101.

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

Moroney R, Heida C, Geelen J. Increased bradykinesia in Parkinson's disease with increased movement complexity: elbow flexion-extension movements. *J Comput Neurosci*. 2008; 25:501-519. [PubMed: 18618234]

Nambu, A.; Mori, S.; Stuart, DG.; Wiesendanger, M. *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2004. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop; p. 461-466.

Ni ZG, Gao DM, Benabid AL, Benazzouz A. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway induces a transient decrease of firing rate with no change in the firing pattern of neurons of the parafascicular nucleus in the rat. *Neurosci*. 2000; 101:993-999.

Nini A, Feingold A, Sloviter H, Bergman H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophys.* 1995; 74:1800-1805.

Ogura M, Kita H. Dynorphin exerts both postsynaptic and presynaptic effects in the Globus pallidus of the rat. *J Neurophysiol*. 2000; 83:3366-3376. [PubMed: 10848555]

Ohara S, Ikeda A, Kunieda T, Yazawa S, Baba K, Nagamine T, Taki W, Hashimoto N, Mihara T, Shibasaki H. Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper. *Brain*. 2000; 123:1203-1215. [PubMed: 10825358]

Orieux G, Francois C, Feger J, Hirsch EC. Consequences of dopaminergic denervation on the metabolic activity of the cortical neurons projecting to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci*. 2002; 22:8762-8770. [PubMed: 12351752]

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

Parent M, Parent A. Axon collateralization in primate basal ganglia and related thalamic nuclei. *Thalamus & Related Systems*. 2002; 2:71-86.

Pasquereau B, Turner RS. Primary Motor Cortex of the Parkinsonian Monkey: Differential Effects on the Spontaneous Activity of Pyramidal Tract-Type Neurons. *Cereb Cortex*. 2010

Pasquereau B, Turner RS. Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: differential effects on

the spontaneous activity of pyramidal tract-type neurons. *Cereb Cortex*. 2011; 21:1362–1378. [PubMed: 21045003]

Paul G, Reum T, Meissner W, Marburger A, Sohr R, Morgenstern R, Kupsch A. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus influences striatal dopaminergic metabolism in the naive rat. *Neuroreport*. 2000; 11:441–444. [PubMed: 10718291]

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]

Pfurtscheller G, Neuper C. Simultaneous EEG 10 Hz desynchronization and 40 Hz synchronization during finger movements. *Neuroreport*. 1992; 3:1057–1060. [PubMed: 1493217]

Pirini M, Rocchi L, Sensi M, Chiari L. A computational modelling approach to investigate different targets in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Comput Neurosci*. 2009; 26:91–107. [PubMed: 18553128]

Plenz D, Kitai S. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*. 1999; 400:677–682. [PubMed: 10458164]

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]

Raeva S, Vainberg N, Tikhonov Y, Tsetlin I. Analysis of evoked activity patterns of human thalamic ventrolateral neurons during verbally ordered voluntary movements. *Neurosci*. 1999; 88:377–392.

Raz A, Feingold A, Zelanskaya V, Vaadia E, Bergman H. Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *J. Neurophys*. 1996; 76:2083–2088.

Raz A, Frechter-Mazar V, Feingold A, Abeles M, Vaadia E, Bergman H. Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in mptp-treated monkeys but not in normal monkeys. *J. Neurosci*. 2001; 21:RC128. [PubMed: 11157099]

Reitsma P, Doiron B, Rubin JE. Correlation transfer from basal ganglia to thalamus in Parkinson's disease. *Frontiers Computational Neuroscience*. 2011; 5

Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2006; 16:629–637. [PubMed: 17084615]

Rivlin-Etzion M, Marmor O, Saban G, Rosin B, Haber SN, Vaadia E, Prut Y, Bergman H. Low-pass filter properties of basal ganglia cortical muscle loops in the normal and MPTP primate model of parkinsonism. *J. Neurosci*. 2008; 28:633–649. [PubMed: 18199764]

Rolland AS, Herrero MT, Garcia-Martinez V, Ruberg M, Hirsch EC, Francois C. Metabolic activity of cerebellar and basal ganglia-thalamic neurons is reduced in parkinsonism. *Brain*. 2007; 130:265–275. [PubMed: 17148469]

Rommelfanger KS, Wichmann T. Extrastriatal dopaminergic circuits of the Basal Ganglia. *Front Neuroanat*. 2010; 4:139. [PubMed: 21103009]

Rosenblum M, Pikovsky A. Delayed feedback control of collective synchrony: an approach to suppression of pathological brain rhythms. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*. 2004a; 70

041904.

Rosenblum MG, Pikovsky AS. Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators. *Phys Rev Lett.* 2004b; 92:114102.

Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, Vaadia E, Bergman H. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron.* 2011; 72:370–384. [PubMed: 22017994]

Ruberg M, Rieger F, Villageois A, Bonnet AM, Agid Y. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in frontal cortex and cerebrospinal fluid of demented and non-demented patients with Parkinson's disease. *Brain Res.* 1986; 362:83–91. [PubMed: 3942870]

Rubin JE, Terman D. High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model. *Journal of Computational Neuroscience.* 2004; 16:211–235. [PubMed: 15114047]

Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res.* 2000; 9:63–69. [PubMed: 10733691]

Scatton B, Dennis T, L'Heureux RL, Monfort J-C, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Degeneration of noradrenergic and serotonergic but not dopaminergic neurons in the lumbar spinal cord of parkinsonian patients. *Brain Res.* 1986; 380:181–185. [PubMed: 2428421]

Schneider JS, Rothblat DS. Alterations in intralaminar and motor thalamic physiology following nigrostriatal dopamine depletion. *Brain Res.* 1996; 742:25–33. [PubMed: 9117401]

Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ. Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science.* 2008; 321:848–851. [PubMed: 18687967]

Sherman SM. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends in Neurosciences.* 2001; 24:122–126. [PubMed: 11164943]

Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002; 357:1695–1708. [PubMed: 12626004]

Silberstein P, Pogosyan A, Kuhn AA, Hottot G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI, Brown P. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain.* 2005; 128:1277–1291. [PubMed: 15774503]

Silva GA. The need for the emergence of mathematical neuroscience: beyond computation and simulation. *Frontiers in computational neuroscience.* 2011; 5:51. [PubMed: 22131972]

Soares J, Kliem MA, Betarbet R, Greenamyre JT, Yamamoto B, Wichmann T. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of MPTP-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *J. Neurosci.* 2004; 24:6417–6426. [PubMed: 15269251]

Sochurkova D, Rektor I. Event-related desynchronization/synchronization in the putamen. An SEEG case study. *Exp Brain Res.* 2003; 149:401–404. [PubMed: 12632243]

Sohal V, Huguenard J. Reciprocal inhibition controls the oscillatory state in thalamic networks. *Neuro-computation.* 2002; 44:653–659.

Stanford IM, Cooper AJ. Presynaptic mu and delta opioid receptor modulation of GABA<sub>A</sub> IPSCs in the rat globus pallidus in vitro. *J. Neurosci.* 1999; 19:4796–4803. [PubMed: 10366614]

Starr PA, Kang GA, Heath S, Shimamoto S, Turner RS. Pallidal neuronal discharge in Huntington's disease: support for selective loss of striatal cells originating the indirect pathway. *Exp. Neurol.* 2008; 211:227-233. [PubMed: 18342309]

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. Neurophys.* 2005; 93:3165-3176.

Steiner H, Kitai ST. Regulation of rat cortex function by D1 dopamine receptors in the striatum. *J Neurosci.* 2000; 20:5449-5460. [PubMed: 10884328]

Steiner H, Kitai ST. Unilateral striatal dopamine depletion: time-dependent effects on cortical function and behavioural correlates. *Eur J Neurosci.* 2001; 14:1390-1404. [PubMed: 11703467]

Steriade M, Llinas RR. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev.* 1988; 68:649-742. [PubMed: 2839857]

Tass, PA. *Phase Resetting in Medicine and Biology: Stochastic Modelling and Data Analysis.* Berlin: Springer Verlag; 2006.

Tass PA. Long-lasting neuronal desynchronization caused by coordinated reset stimulation. *BMC Neuroscience.* 2011; 12(Suppl 1):K3.

Tass PA, Majtanik M. Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biol Cybern.* 2006; 94:58-66. [PubMed: 16284784]

Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J. Neurosci.* 2002; 22:2963-2976. [PubMed: 11923461]

Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, Treuer H, Sturm V, Schnitzler A. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19:1328-1333. [PubMed: 15389990]

Titcombe MS, Edwards R, Beuter A. Mathematical modelling of parkinsonian tremor. *Nonlinear Studies.* 2004; 11:363-384.

Toro C, Deuschl G, Thatcher R, Sato S, Kufta C, Hallett M. Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ECoG and EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section.* 1994; 93:380-389.

Tseng KY, Riquelme LA, Belforte JE, Pazo JH, Murer MG. Substantia nigra pars reticulata units in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: responses to striatal D2 dopamine receptor stimulation and subthalamic lesions. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12:247-256. [PubMed: 10651879]

Tukhlina N, Rosenblum M, Pikovsky A, Kurths J. Feedback suppression of neural synchrony by vanishing stimulation. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics.* 2007; 75 011918.

Vila M, Levy R, Herrero MT, Ruberg M, Faucheux B, Obeso JA, Agid Y, Hirsch EC. Consequences of nigrostriatal denervation on the functioning of the basal ganglia in human and nonhuman primates: an in situ hybridization study of cytochrome oxidase subunit I mRNA. *J. Neurosci.* 1997; 17:765-773. [PubMed: 8987798]

Vila M, Perier C, Feger J, Yelnik J, Faucheux B, Ruberg M, Raisman-Vozari R, Agid Y, Hirsch EC. Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the

substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12:337-344. [PubMed: 10651888]

Villalba RM, Smith Y. Striatal spine plasticity in Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2010; 4:133. [PubMed: 21179580]

Villalba RM, Smith Y. Differential structural plasticity of corticostriatal and thalamostriatal axospinous synapses in MPTP-treated Parkinsonian monkeys. *J Comp Neurol.* 2011; 519:989-1005. [PubMed: 21280048]

Villalba RM, Wichmann T, Smith Y. Significant degeneration of the intralaminar thalamic nuclei (CM/Pf) in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Soc. Neurosci. Abstr.* 2011

Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord.* 2002; 17(Suppl 3):S69-S72. [PubMed: 11948757]

Vitek JL, Ashe J, DeLong MR, Alexander GE. Physiologic properties and somatotopic organization of the primate motor thalamus. *J. Neurophysiol.* 1994; 71:1498-1513. [PubMed: 8035231]

Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, Haber M, Barnhart H, Wahlay N, Triche S, Mewes K, Chockkan V, Zhang JY, DeLong MR. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 53:558-569. [PubMed: 12730989]

Wang HC, Lees AJ, Brown P. Impairment of EEG desynchronisation before and during movement and its relation to bradykinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66:442-446. [PubMed: 10201414]

Watts RL, Mandir AS. The role of motor cortex in the pathophysiology of voluntary movement deficits associated with parkinsonism. *Neurol Clin.* 1992; 10:451-469. [PubMed: 1584184]

Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, Lang AE, Dostrovsky JO. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J. Neurophys.* 2006; 96:3248-3256.

Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophys.* 1994; 72:521-530.

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, DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron.* 2006; 52:197-204. [PubMed: 17015236]

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. Neurophys.* 2006; 95:2120-2133.

Williams D, Kuhn A, Kupsch A, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Hotton G, Loukas C, Brown P. The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21:249-258. [PubMed: 15654862]

Williams D, Kuhn A, Kupsch A, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Hotton G, Yarrow K, Brown P. Behavioural cues are associated with modulations of synchronous oscillations in the human subthalamic nucleus. *Brain.* 2003; 126:1975-1985. [PubMed: 12847073]

Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H, Brown P. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain Cogn.* 2002; 125:1558–1569.

Wilson CJ, Beverlin B 2nd, Netoff T. Chaotic desynchronization as the therapeutic mechanism of deep brain stimulation. *Front Syst Neurosci.* 2011; 5:50. [PubMed: 21734868]

Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, 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.* 2003; 72:259–267. [PubMed: 12672001]

Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, 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.* 2000; 12:4141–4146. [PubMed: 11069610]

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

Yoshida M, Rabin A, Anderson ME. Monosynaptic inhibition of pallidal neurons by axon collaterals of caudatonigral fibers. *Exp Brain Res.* 1972; 15:333–347. [PubMed: 5079469]

Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993; 5:986–991. [PubMed: 8492957]