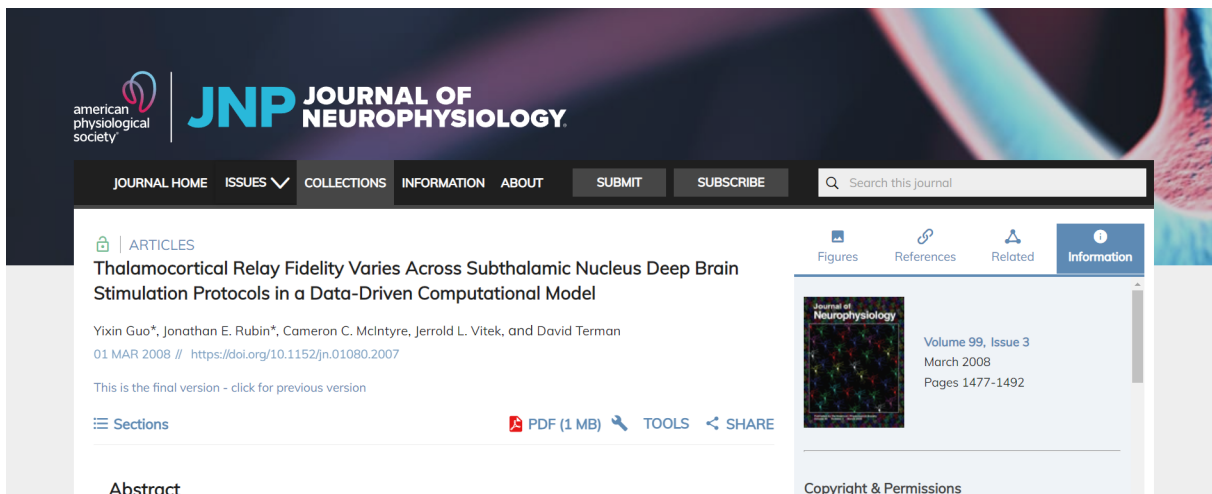

Principle of neural computation

在数据驱动的计算模型中丘脑皮层中继保真度因丘脑底核脑深部刺激方案而异

Thalamocortical Relay Fidelity Varies Across Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Protocols in a Data-Driven Computational Model



原著 Yixin Guo^{1,*}, Jonathan E. Rubin^{1,*}, Cameron C. McIntyre³
Jerrold L. Vitek⁴, and David Terman⁵

翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

Journal of Neurophysiology

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

Author information

Effects of ramped-frequency thalamic deep brain stimulation on tremor and activity of modeled neurons

Article history:

Received 27 September 2007

Accepted 29 December 2007

Published online 1 March 2008

Published in print 1 March 2008

PubMed 18171706

AFFILIATIONS

¹Department of Mathematics, Drexel University, Philadelphia, Pennsylvania;

²Department of Mathematics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

³Departments of Biomedical Engineering

⁴Neuroscience, Cleveland Clinic, Cleveland;

⁵Department of Mathematics, The Ohio State University, Columbus, Ohio

摘要【ABSTRACT】

丘脑底核 (STN) 的脑深部刺激 (DBS) 的治疗效果可能通过其对抑制性基底神经节输出 (包括来自苍白球内部 (GPi)) 的影响而产生。GPi 活动的变化将影响其丘脑靶点, 代表 STN-DBS 调节基底神经节-丘脑皮质处理的可能途径。为了研究 STN-DBS 对丘脑活动的影响, 我们使用计算模型研究了在各种抑制信号下丘脑皮质 (TC) 中继细胞对兴奋性输入序列的反应。抑制信号来自正常猴子和通过动脉 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶注射导致帕金森病的猴子的单神经元 GPi 记录。在无 STN-DBS, 施加亚治疗性 STN-DBS 和治疗性 STN-DBS 的情况下收集帕金森 GPi 数据。我们的模拟显示, 与正常情况相比, 没有 DBS 的情况下记录中的帕金森病 GPi 抑制性活动损害了兴奋性输入的 TC 中继能力, 而 TC 中继保真度在治疗性而非亚治疗性 STN-DBS 的情况下得到显著改善。在异质模型 TC 细胞群中, 对于相同输入的响应失败发生在多个 TC 细胞中, 在没有 DBS 的情况下比在治疗性 DBS 情况和正常情况下更频繁地发生。成功 TC 中继之前的抑制信号相对恒定, 而中继失败之前的抑制信号变化更快。计算模型产生的抑制性输入对 TC 中继产生类似的影响。这些结果支持 STN-DBS 以可能提高 TC 中继保真度的方式改变帕金森 GPi 活动的假设。

文章导航

1 引言【INTRODUCTION】	5
2 方法【METHODS】	6
2.1 采用的 DBS 有效性机制理论	6
2.2 TC 神经元模型	7
2.3 实验获得的 GPi 数据	8
2.4 来源于 GPi 数据的对 TC 细胞的抑制性输入	9
2.5 误差指数：衡量 TC 中继保真度的一个指标	9
3 抑制性 GPi 信号的猝发性和同步性	10
3.1 事件触发平均化，按 TC 细胞反应分类	10
3.2 抖动误差输入	12
3.3 计算性的 GPi 输入及其猝发性和关联性	12
4 结果【RESULTS】	15
4.1 在实验获得的 GPi 输入情况下，临床上有效的 DBS 提高了 TC 中继的保真度	15
4.2 GPi 信号的差异先于不同的 TC 细胞反应	15
4.3 DBS 导致 TC 细胞失效时间的分散	17
4.4 GPi 输入的突发性和相关性都会影响 TC 细胞的中继忠实度	19
4.4.1 实验案例	19
4.4.2 计算案例	19
5 讨论【DISCUSSION】	24
6 附录	27
7 参考文献	28

1 引言【INTRODUCTION】

通过手术植入的电极对丘脑底核 (STN) 或其他目标区域进行高频刺激, 已成为治疗帕金森病 (PD) 和其他神经系统疾病的一种广泛使用的治疗方法 (Benabid et al.2006)。然而, 脑深部刺激 (DBS) 有效性的潜在机制仍不清楚, 且仍在争论中。多项研究表明, 帕金森病患者基底神经节内的某些细胞亚群出现病理节律性放电 (Bergman et al.1994; Brown et al.2001; Hurtado et al.1999、2005; Levy et al.2003; Magnin et al.2000; Nini et al.1995; Raz et al.2000)。因此, DBS 治疗 PD 可能通过消除或改变这些病理信号而起作用。解决这一概念的最初尝试集中于 DBS 阻断神经活动并造成生理损伤的可能性 (Beurrier et al.2001; Filali et al.2004; Magarinos-Ascone et al.2002; Tai et al.2003; Welter et al.2004)。根据这一理论, DBS 可以减少基底节输出核 (如苍白球) 对丘脑放电的抑制, 通过这种对抑制信号的减少, DBS 可以恢复丘脑参与适当运动相关活动的的能力 (Benabid et al.2001; Benazzouz et al.2000; Obeso et al.2000; Olanow and Brin 2001; Olanow et al.2000)。

然而, 最近的实验和计算结果表明, 区域中直接受到刺激的神经元实际上可能被 DBS 激活 (Anderson 等人, 2003; Hashimoto 等人, 2003; Hershey 等人, 2003; Jech 等人, 2001; McIntyre 等人, 2004; Miocinovic 等人, 2006; Paul 等人, 2000; Windels 等人, 2000、2003)。这些结果支持另一种观点, 即 DBS 通过用规则化的放电活动取代病理节律性放电而发挥作用 (Foffani 和 Priori 2006; Foffani 等人 2003; Garcia 等人 2005; Grill 等人 2004; Meissner 等人 2005; Montgomery 和 Baker 2000; Vitek 2002)。在过去的理论工作中, 我们提供了这个想法的计算模型实现 (Rubin 和 Terman 2004)。我们使用 Hodgkin-Huxley 类型的基底神经节间接通路的细胞模型 (Terman 等人, 2002 年) 来产生抑制性输出序列, 作为突触输入到一个模型丘脑皮层 (TC) 中继细胞。在这个先前的模型系统中, 我们评估了 TC 细胞在正常、帕金森病和 DBS 条件下的立体表现活动。我们的模拟和分析证明并解释了一种机制, 即从球状苍白肌内段 (GPi) 到 TC 细胞的病理性振荡或爆发性抑制可能会损害 TC 中继兴奋信号的保真度, 而消除这种抑制中的振荡, 甚至在相对于正常条件下升高的水平, 可以恢复 TC 细胞的中继能力 (Rubin and Terman 2004)。

在这项研究中, 我们使用从正常对照猴和帕金森猴 (Hashimoto 等人, 2003 年) 记录的 GPi 动作电位序列, 无论是否施加 STN DBS, 作为我们模型 TC 细胞的抑制性输入源。通过这样做, 我们规避了围绕 DBS 在刺激部位的影响的争议。在这个理论框架内, 我们能够测试生物学上观察到的 GPi 神经元活动的变化如何影响 TC 信号的传输, 无论是在单一的模型 TC 细胞还是在异质的模型 TC 细胞群。评估 TC 中继保真度的方法是将一连串的外部兴奋性刺激应用于接收来自 GPi 的抑制性突触输入的相同模型 TC 细胞。我们的结果显示, 当 TC 细胞暴露在没有 DBS 的帕金森病条件下记录的 GPi 信号下, 或在亚治疗性 DBS (其定义是未能对运动症状产生治疗效果) 下, 相对于从正常猴子记录的 GPi 数据, TC 细胞中继兴奋性刺激的能力有明显下降。此外, 在有治疗性 DBS 的情况下, 帕金森病条件下记录的 GPi 信号将中继效力恢复到非帕金森病水平, DBS 诱发了运动症状的可测量改善。有趣的是, 虽然在帕金森病和亚治疗的情况下整个 TC 细胞群的反应失败往往发生在类似的试验中, 但在治疗性 STN DBS 下和正常条件下, 失败是不同步发生的, 这将缓和其下游效应。最后, 为了扩展这些结果, 我们利用纯粹的计算模型方法, 使我们能够系统地改变 TC 细胞所接受的抑制性输入的节奏性和相关程度。我们的结果表明, 适度增加抑制性动作电位序列的突发性和相关性, 正如在从正常到帕金森病的过渡中可能预期的那样, 会导致中继保真度的逐渐丧失, 而进一步过渡到强直的高频、高度相关的抑制性信号, 正如在临床上有效的 DBS 中可能发生的那样 (Hashimoto 等人, 2003), 会导致有效中继的明显恢复。

2 方法【METHODS】

2.1 采用的 DBS 有效性机制理论

在清醒状态下，TC 细胞起到中继兴奋性输入的作用（Steriade 等人，1997）。GPi 细胞对应抑制的 TC 细胞群可能参与皮质区之间兴奋性输入的中继（Guillery 和 Sherman 2002a,b; Haber 2003）。本文探讨的基本观点是，从 GPi 到其对应 TC 细胞群的抑制性输出的变化会影响这些 TC 细胞的中继可靠性，其定义是产生与 TC 细胞的输入相匹配的 TC 放电模式。具体来说，帕金森病的情况会诱发振荡、猝发放电和 GPi 输出的同步性增强，而这些影响被认为会损害中继的保真度。我们进一步假设，DBS 的有效性是由于用更有规律的放电模式取代了病态的 GPi 放电模式。虽然这种有规律的放电相对于非帕金森病状态下的活动可能过于有规律并且可能以更高的频率发生，但它还是恢复了丘脑皮层的中继可靠性。这一概念在图 1 中得到了示意性的说明。

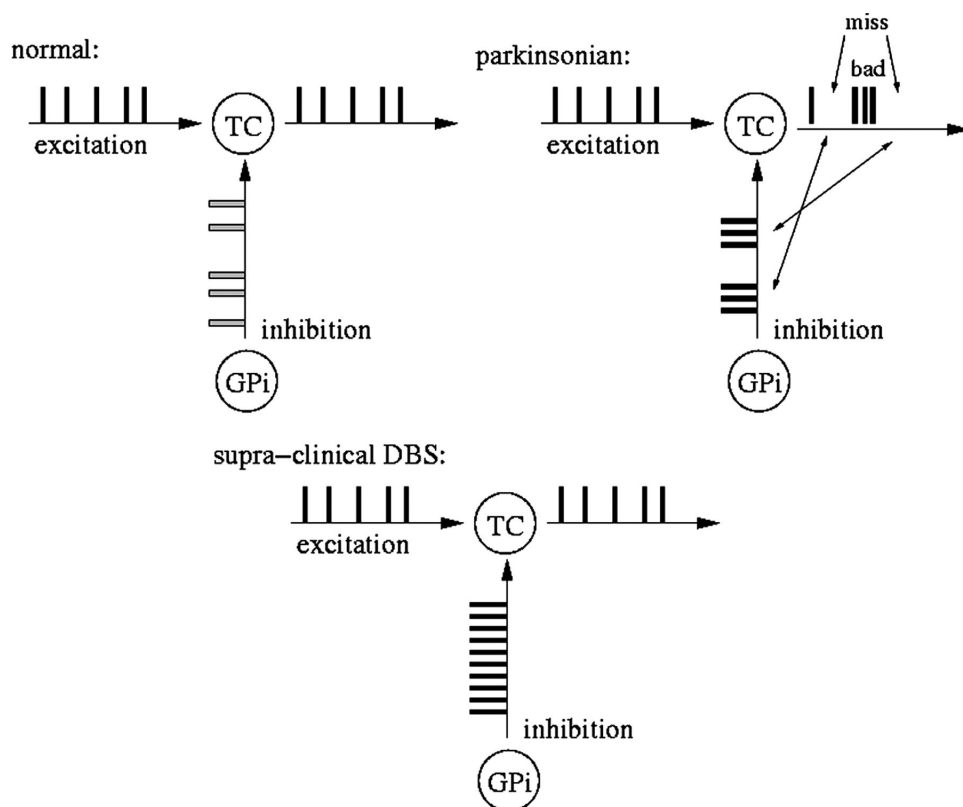


图 1: 假定的脑深部刺激 (DBS) 有效性的机制。在所示的 3 个案例中，目标丘脑皮层 (TC) 细胞收到来自苍白球内部 (GPi) 的抑制性输入，这影响了它对兴奋性驱动信号的传递。在正常情况下，由于同步水平较低 (用 □ 表示)，抑制信号是不规则的，而且相对较弱，TC 细胞成功地传递其输入。在帕金森病的情况下，由于同步增强，抑制更具有猝发性和强度 (■)。在每个抑制突发期间，TC 细胞未能对其驱动作出反应 (miss)，而在突发之间其反应过度 (bad)。在临床或治疗性 DBS 的情况下抑制信号很强但相当有规律。尽管抑制很强，但仍能恢复成功的 TC 中继功能。

在帕金森病和 DBS 条件下对 TC 中继的这些影响仍有待实验证明，但它们在以前的一项纯计算研究中被

证明是切实可靠的 (Rubin 和 Terman 2004), 其中还解释了可能产生这些结果的动态机制。我们最初研究的基本假设是, DBS 导致的强直的、有规律的抑制性输入传递到 TC 细胞, 这使得 TC 细胞膜离子电流的激活和失活水平达到平衡, 这样, 只要兴奋性输入不过分迅速, 就能发生可靠的中继。在帕金森病的情况下, GPi 的抑制性输出具有同步振荡和猝发放电的特点。当与这种振荡相关的 TC 细胞的抑制水平显著增加时, TC 离子电流的再平衡期随之出现。在这段时间内, TC 细胞很难对兴奋作出可靠的反应 (Jahnsen 和 Llinas 1984a)。此外, 在电流平衡到较高的抑制水平后, 由于产生和维持动作电位的电流增加, 相对突然的抑制减少会导致 TC 对兴奋的过度或猝发性反应 (Jahnsen 和 Llinas 1984a,b)。我们提出, 治疗性 DBS 可减少 GPi 和 TC 细胞的这种振荡活动, 从而提高 TC 细胞传递信息的能力。

2.2 TC 神经元模型

用于 TC 细胞的模型是我们早期研究 (Rubin 和 Terman 2004) 中使用的模型的一个略微修改版本, 它本身是对早期模型的简化 (Sohal 和 Huguenard 2002; Sohal 等人 2000)。在这个模型中, 电流平衡和离子活化方程的形式为:

$$\begin{aligned} C_m v' &= -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Gi \rightarrow Th} - I_E + I_{ext} + \xi \\ h' &= [h_\infty(v) - h] / \tau_h(v) \\ r' &= [(r_\infty(v) - r)] / \tau_r(v) \end{aligned} \quad (1)$$

在前面的方程中, $I_L = g_L [v - E_L]$, $I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(v) h [v - E_{Na}]$, 和 $I_K = g_K [0.75(1 - h)]^4 [v - E_K]$ 分别是泄漏电流、钠和钾的动作电位电流, 方括号内表示乘法。请注意, 我们对钾离子电流的表达使用了标准的降维法, 使模型的维度减少了一维 (Rinzel 1985)。电流 $I_T = g_{TP}^2(v) r [v - E_T]$ 是一种低阈值的钙电流。对于这些本征电流, 其函数形式和所用参数值见附录表 1。请注意, 逆转电位的单位是 mV, 电导率的单位是 mS/cm^2 , 而时间常数的单位是 ms。此外, 我们对参数进行了缩放, 使电容为 $C_m = 1 \mu F/cm^2$ 。最后, 在没有输入的情况下, 模型 TC 细胞的静息电位、动作电位阈值和反应性对模型中离子电导的变化是具有鲁棒性的。然而, 当一个额外的动作电位被附加到猝发放电中时, 反弹猝发放电的持续时间在从超极化输入释放后, 随着 g_T 的变化可能会突然跳跃几十毫秒。作为典型的基于电导的模型, 该模型对其非线性项中的阈值和斜率常数的变化不太稳健; 然而, 其鲁棒性与该类型的其他模型相同。

公式 1 中的附加项是指对 TC 神经元模型的输入。表 2 总结了与这些项有关的方程式和参数值, 其单位与表 1 相同。 I_{ext} 对应于一个恒定的背景输入, 我们令 $I_{ext} = 0.44 \text{ nA}/cm^2$, 在没有其他输入的情况下产生大约 12 Hz 的放电率, 并在所有模拟中保持固定在这个水平。所选的值使模型 TC 细胞在没有突触输入的情况下接近从沉默到自发振荡放电的过渡。无论模型 TC 细胞自发沉默还是振荡, 都得到了类似的结果。通过在过渡点附近选择 I_{ext} , 当我们将可变性引入模型 TC 细胞参数集时, 我们实现了 TC 细胞行为的广泛变化, 这在下文中讨论。 $I_{Gi \rightarrow Th}$ 表示来自 GPi 的抑制性输入电流, 也将在下文中讨论。 I_E 表示模拟的到 TC 细胞的兴奋性突触信号。我们假设这些信号足以诱发动作电位 (在没有抑制的情况下), 因此可能代表来自多个突触前细胞的同步输入。在该模型中, I_E 的形式为 $g_E s [v - v_E]$, 其中 $g_E = 0.05 \mu S/cm^2$, 所以最大输入是超阈值的, $v_E = 0 \text{ mV}$, 其中

$$s' = \alpha(1 - s) \text{exc}(t) - \beta s \quad (2)$$

在公式 2 中, $\alpha = 0.8 \text{ ms}^{-1}$, $\beta = 0.25 \text{ ms}^{-1}$ 。由于我们在模型中没有突触前神经元的明确表示, 我们用

函数 $\text{exc}(t)$ 来控制兴奋性输入是开还是关。具体来说，在每次兴奋性输入期间， $\text{exc}(t)=1$ ，而在两次兴奋性输入之间 $\text{exc}(t)=0$ 。我们对二元信号 $\text{exc}(t)$ 使用了两种一般形式的时间过程，即周期性和随机性，正如过去的工作一样（Rubin 和 Terman 2004）。在周期性的情况下

$$\text{exc}(t) = H[\sin(2\pi t/p)][1 - H\{\sin[2\pi(t+d)/p]\}]$$

其中周期 $p=50\text{ms}$ ，持续时间 $d=5\text{ms}$ ， $H(x)$ 是 Heaviside 阶梯函数，如果 $x<0$ ， $H(x)=0$ ，如果 $x>0$ ， $H(x)=1$ 。也就是说，从时间 0 到时间 d ，从时间 p 到时间 $p+d$ ，从时间 $2P$ 到时间 $2P+d$ ， $\text{exc}(t)=1$ ，以此类推。20Hz 的基线输入频率与体内观察到的皮质丘脑输入的高滤波一致（Castro-Alamancos and Calcagnotto 2001）；在这个输入速率下，模型 TC 细胞很少在输入之间恢复和产生自发动作电位，这简化了我们的分析。在随机情况下，输入时间从泊松分布中选择，输入之间强制停顿 20ms 以避免过度放电，输入持续时间和振幅与周期性情况相同，平均输入频率为 20Hz。在用随机输入进行的模拟中，所显示的结果代表了五次模拟的平均数，每次模拟都有不同的随机输入模式。使用随机的兴奋性输入提供了一个衡量我们的结果对噪声的鲁棒性的标准。在一些模拟中，电压方程中还包括一个小振幅的白噪声项 ξ 。

对 g_E 的选择是出于这样的猜想：强输入将代表重要的信号，强输入的 TC 中继的差异将对下游的处理产生最重要的影响。同时，即使是强输入也不可能完全同步。速率参数 α 、 β 和 d 的值是根据体内记录的皮质-丘脑兴奋性输入（Castro-Alamancos 和 Calcagnotto 2001）选择的，假定 I_E 代表到一个 TC 细胞的一组时间上近似但不完全一致的皮质输入。我们的定性结果对这些参数的变化是鲁棒的。

在一组模拟中，我们将相同的输入电流 $I_{G_i \rightarrow Th}$ 和 I_E 施加在模型 TC 细胞的异质群体的所有成员上。由于缺乏关于 TC 细胞内特定电导变化的实验数据，我们选择从正态分布中选择 g_{Na} 、 g_L 和 g_T ，其平均值为表 1 中的数值，SDs 为这些数值的 20%，这足以在没有输入的情况下产生 TC 放电频率的广泛变化，而在大多数其他放电相关特征中没有重大变化，如公式 1 后的文字中所讨论的那样。

2.3 实验获得的 GPi 数据

在三只恒河猴（*Macaca mulatta*）中，我们用玻璃涂层的铂铱合金微电极获得了神经生理学鉴定的 GPi 神经元的单体细胞外记录。一只动物是正常的非帕金森病对照组，两只动物通过颈内动脉单次注射 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）使其患上帕金森病（Hashimoto 等人，2003）。帕金森病动物形成了稳定的疾病状态，其特征是对侧僵硬和运动迟缓，并在 STN 区域植入了一个慢性 DBS 电极（Hashimoto 等人，2003）。慢性刺激电极与植入猴子背部皮下的可编程脉冲发生器（Itrel II, Medtronic）相连。刺激导线是用于人类的慢性刺激电极的缩小版（3387 型，美敦力）。圆柱形导线由四个金属触点组成，每个触点的直径为 0.75 毫米，高度为 0.50 毫米，触点之间的间隔为 0.50 毫米。在对刺激的临床效果进行评估后，在每只动物中选择 STN 区域最有效的一对电极触点进行双极刺激（Hashimoto 等人，2003）。在正常猴和帕金森猴中，记录了电生理鉴定的 GPi 神经元的自发神经活动（动物处于休息状态，头部固定）。在帕金森猴中，STN 区域的 DBS 期间也记录了 GPi 活动。刺激参数的选择是为了解决每只动物的两种情况：产生治疗效果的刺激参数和治疗效果阈值下的刺激参数。DBS 的治疗效果是通过两个定量的运动迟缓措施以及由训练有素的评估员提供的僵硬程度的主观评价来评估的。在每只动物中，确定治疗性刺激设置，然后通过降低刺激幅度获得亚治疗性设置，直到不再检测到治疗效果（Hashimoto 等人，2003）。具体来说，DBS 的频率为 136Hz，在 3.3 或 1.8V 和 90 或 210 μs 的脉冲宽度下获得治疗效果，取决于动物，在 2 或 1.4V 的亚阈值刺激，同样取决于动物。为了分析刺激过程中的神经活动，我们通过对所有刺激区段进行平均，构建了一个刺激假象的模板。然后，将刺激假象模板从单迹中减去，并检测神经元动作电位（Hashimoto 等人，2002，2003）。

分析中使用了三个动物中每个动物的几个细胞。这些细胞是从一个记录数据库中挑选出来的，以代表正常、帕金森病、亚治疗性 DBS 和治疗性 DBS 病例中的细胞群。选择细胞有三个一般特征。首先，实验记录对单神经元有良好的或出色的隔离。第二，该神经元的平均放电率与四个相应病例中 GPi 细胞的平均群体放电率密切对应 (Hashimoto 等, 2003; Wichmann 等, 2002)。最后，放电率的变异系数被用来识别具有代表四种情况的放电模式的细胞。表 3 总结了所使用的细胞的特定放电特征，并提供了文献中的相关数值供比较。

2.4 来源于 GPi 数据的对 TC 细胞的抑制性输入

在大多数模拟中，我们使用实验记录的数据，如前文所述，来表示 GPi 的放电时间。然而，为了系统地探索抑制性输入的特定特征的影响，我们使用计算生成的 GPi 放电时间。在这两种情况下，从 GPi 到单个模型 TC 细胞的突触抑制的形式为

$$I_{Gi \rightarrow Th} = g_{syn} \left[\sum_j s_j \right] [v - E_{syn}] \quad (3)$$

突触前 GPi 细胞的突触激活变量为 s_j ，抑制性突触反转电位 $E_{syn} = -85$ mV (Lavin 和 Grace 1994)，突触电导 $g_{syn} = 0.066 \mu S/cm^2$ 。在相应的 GPi 细胞的每个放电时间，变量 s_j 被重置为 1，之后，它通过以下公式衰变：

$$s'_j = -\beta_{inh} s_j \quad (4)$$

其中 $\beta_{inh} = 0.04 ms^{-1}$ 。我们使用了一个相对较大的突触电导和突触衰减率，比通常发现的 $GABA_A$ - 介导的突触传递要慢一些，以使我们的单一输入序列更能代表多个不完全同步的突触输入；随着多单元 GPi 数据的实验数据收集，这一近似值将在未来的工作中得到改进。

实验性 GPi 数据是由帕金森猴在应用 DBS 之前、期间和之后记录的 (Hashimoto 等人, 2003)。当我们使用同一细胞的非 DBS 和 DBS 记录时，我们只使用应用 DBS 前的非 DBS 记录，而不是 DBS 停止后的记录，以避免 DBS 对 GPi 神经元活动的任何残留影响。此外，我们通过从 DBS 结束时往回来选择数据段，总是在距离 DBS 开始时 2 秒处停止，以尽量减少我们的结果受到与 DBS 开始时相关的瞬态影响的可能性。

2.5 误差指数：衡量 TC 中继保真度的一个指标

本文的计算是在 XPPAUT (Ermentrout 2002; 见 www.pitt.edu/~phase) 和 Matlab (The MathWorks, Natick, MA) 环境中进行的。

我们通过计算一个误差指数来衡量 TC 细胞对兴奋性输入的反应的保真度，类似于之前描述的误差指数 (Rubin 和 Terman 2004)。请注意，我们用中继保真度指的是中继的忠实性，即一个产生与其输入序列非常相似的动作电位序列的 TC 细胞已经达到了高程度的中继保真度。我们不是用保真度来指对同一刺激物的多次呈现产生类似的反应，这是其他一些研究中考虑的可靠性的一种形式。简而言之，我们使用的错误指数由错误总数除以兴奋性输入的总数组成。错误可以采取不良反应或失误的形式。具体来说，对于每个兴奋性刺激，如果在输入到达后的指定检测时间窗内没有产生 TC 峰电位，我们就记录为失误。如果在这个窗口内有一个以上的 TC 峰电位出现，那么我们就记录一个不良反应。最后，如果在该窗口中正好有一个 TC 峰电位出现，那么如果在下一个输入到达之前有一个或多个额外的 TC 峰电位，我们就记录一个不良反应 (见图 1)。这种

算法对每个输入最多计算一个错误；例如，如果一个 TC 细胞在一次兴奋性输入后发射了多个峰电位，那么这只是被算作一次不良反应。综上所述，错误指数由以下公式给出：

$$\text{error index} = (b + m)/n \quad (5)$$

其中 b 表示导致不良反应的兴奋性输入的数量， m 表示导致失误的兴奋性输入的数量， n 表示兴奋性输入的总数。我们使用一个 10 毫秒的检测窗口，以允许从阈值跨越到动作电位产生的延迟。因此，如果在每个兴奋性输入的 10 毫秒内发生一个 TC 峰，并且在下一个输入之前没有其他 TC 峰发生，则错误指数为 0，对应于最佳中继保真度。如果检测窗口较短，一些以前成功的反应会被归类为失误。然而，在任何特定的抑制机制中，我们没有观察到任何偏向于较短或较长反应潜伏期的情况，事实上，我们在检测窗口为 6 和 12 毫秒的模拟中得到了相似的结果。

理论上，我们的误差指数可能容易受到“假阳性”的影响，即单峰 TC 反应在时间上接近兴奋性输入，但不是由兴奋性输入引起的。因此，如前所述，我们在正常情况下使用足够高的兴奋性输入率，此时 TC 细胞很少在输入之间恢复和产生自发峰放电。最后，请注意，我们的误差指数提供了一个直接的和简单的中继成功的措施，很适合我们的计算实验，其中我们模拟的兴奋性输入和中继过程的简单性不值得用更标准，但更复杂和间接的信息理论措施来分析。

3 抑制性 GPI 信号的猝发性和同步性

我们涉及错误指数的大部分分析取决于抑制性 GPI 信号 s_j 的猝发性和同步性。为了量化突发性，我们首先进行了一个简单的高频猝发放电事件（HFE）的检测算法。在这种方法中，我们检测所有之前有一个 12 毫秒的沉默期的峰电位。对于每一个这样的峰电位，如果下一个峰电位紧随其后 (<8 毫秒)，则被认为是一个高频簇电位发放的开始。每一个后续的峰都被算作 HFE 的一部分，当且仅当它发生在其前身的 8 毫秒之内。HFE 的持续时间是指从 HFE 的第一个峰电位到 HFE 的最后一个峰电位的时间；见图 2D。存在更多的统计方法来补偿高频峰电位的偶然事件，这些高频峰电位符合这里给出的一组 HFE 标准 (Legendy 和 Salzman 1985)；然而，由于在我们的模拟中，所有这样的 HFE 对 TC 细胞产生类似的抑制性输入，为了我们研究的目的，没有理由尝试对它们进行分类。从 HFE 中，我们计算出了高位峰时间 (EST)，这只是 HFE 发生的模拟时间的一小部分。因此，当 EST 为零时，GPI 信号由低频孤立的峰电位组成，中等的 EST 对应于高度突发的信号，而具有较高 EST 的信号则由 HFE 主导，对应于相对强直的高频放电。

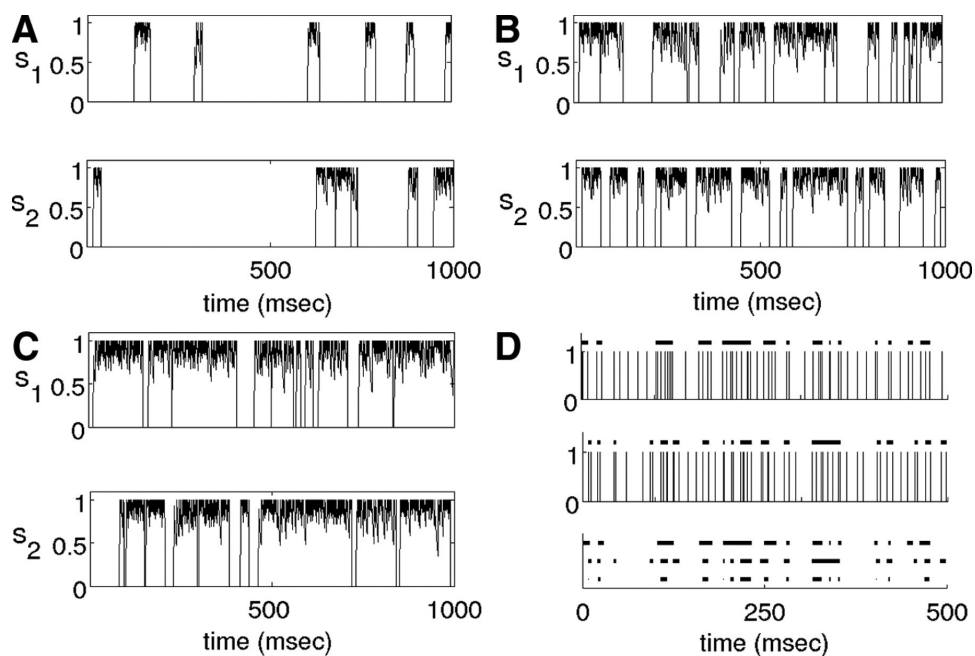


图 2: 从 GPI 细胞到 TC 细胞的输入例子

A-C: 计算生成的 GPI 信号的高频猝发放电的部分例子。A: 低猝发率 r_b 和无重叠 (共享 w_{ij}) 被用来生成这些信号, 相应地, 有相对较少的突发, 导致 2 个细胞的平均升高突发时间 (EST) 为 0.14。此外, 迹同时表现出高频放电的时间量很小, 产生了 0.082 的小相关时间。B: 一个适度的猝发率 r_b 和 2 个重叠被用来产生这些信号, 相应地, 每个 GPI 迹显示高频振荡约占总模拟时间的一半, 平均 EST 为 0.61。尽管这些发生的时间有一定的相关性, 但由于重叠和偶然性, 在总的模拟时间中, 迹同时表现出高频放电的部分 $<1/2$, 相关时间为 0.45。C: 在高 R_b 和 2 个重叠的情况下, 每个迹在大部分模拟时间内都表现出高频振荡, 产生的 EST 为 0.85, 而迹同时表现出高频活动的时间比例更接近 1, 产生的相关时间为 0.73。D: 应用于实验数据的检测重合高频事件 (HFE) 的算法的说明。HFE 发生的时间是从 GPI 动作电位序列中读出的 (顶部 2 个图; HFE 时间在所有面板中用粗黑段表示)。接下来, 对 HFE 时间进行比较, 当两个细胞都参与到 HFE 中时, 就会被捕获 (底部)。

与我们的研究最相关的 GPI 信号对之间的相关性是两个信号的 HFE 的时间关系。为了得到一个代表这种关系的单一数字, 在模拟持续时间为 T 毫秒的情况下, 我们简单地将所有测试的持续时间相加, 期间两个 GPI 细胞同时产生高频动作电位, 然后除以 T , 得到一个 0 和 1 之间的数字 (图 2D)。

3.1 事件触发平均化, 按 TC 细胞反应分类

我们对 GPI 数据进行的另一个计算处理是事件触发的平均化。在这个程序中, 我们将兴奋性输入分为那些紧随其后的漏掉的、坏的或好的 (即既不是漏掉的也不是不好的) TC 反应。对于每个导致错过反应的兴奋性输入, 我们提取 GPI 输入到 TC 细胞的信号的 25ms 片段, 从兴奋性输入开始前 20ms 延伸到开始后 5ms。每个信号的整个时间过程通过减去信号的初始振幅而被归一化。我们将这些归一化的、“误触发”的 GPI 信号相加, 除以错过的反应数, 以产生一个误触发的平均 GPI 信号。接下来, 我们对不良反应和成功反应重复这一程序, 分别产生不良触发的平均 GPI 信号和成功触发的平均 GPI 信号。在这个平均过程中, 在验证所有情况下都出现类似的信号后, 我们将所有四种抑制性输入模式 (非帕金森病人、无 DBS 的帕金森病人、有亚治疗性 DBS 的帕金森病人和有治疗性 DBS 的帕金森病人) 中导致相同类型反应的抑制性信号结合起来。总共使用了 40 块 GPI 数据, 每块持续时间为 5 秒。这些数据产生了 280 个不良反应, 667 个漏掉的反应和 2223 个成功的反应, 所有这些都包括在计算的平均数中。

平均 GPI 信号的图表不包括误差条。我们选择省略它们是因为 GPI 信号平均值的误差条可能很大, 尽管有非常高的质量相似性, 例如当每个信号在给定的时间窗口内的某个时间突然增加, 但精确的增加时间却相当不同。类似的问题出现在对一个神经元在多个刺激下的动作电位反应进行平均化, 或在多单位记录中, 对不同细胞对同一刺激产生的动作电位进行平均化 (例如, Kapfer 等人, 2007 年)。按照 Kapfer 等人 (2007) 使用的程序, 我们没有绘制误差条, 而是用完全随机选择的单个信号样本的数据来补充平均信号。

3.2 抖动误差输入

请注意, 本研究中使用的实验性 GPI 数据包括用单个电极获得的单体记录。因此, 不可能直接使用这些数据来探讨多个 GPI 输入 TC 细胞的相关性如何有助于 TC 细胞的中继保真度。由于我们没有这个选择, 在一些模拟中, 我们使用单个神经元的单位 GPI 记录来产生多个 GPI 信号传输给每个 TC 细胞。为了做到这一点, 我们首先形成了 N 个相同的单一 GPI 动作电位序列的副本。我们将该序列中的动作电位时间设为 $\{t_1, t_2, \dots, t_p\}$ 。之后, 我们引入抖动误差 ξ_{ij} , 其中 $i=1, 2, \dots, N, j=1, \dots, p$, 来自于振幅为 σ 的正态分布 (关于所用的 σ 值见结果)。这些数据被用于构造新的动作电位序列 $\{t_{11}, t_{12}, \dots, t_{1p}\}, \dots, \{t_{N1}, t_{N2}, \dots, t_{Np}\}$ with $t_{ij} = t_j + \xi_{ij}$ 。经过一些实验, 我们发现由这种抖动过程引起的定性趋势在 $N=2$ 的情况下已经很明显。鉴于这一观察, 我们将我们的结果限制在 $N=2$ 的情况下。之后我们还转向模拟 GPI 输入, 以更彻底地探索不同放电模式和抑制信号之间不同水平的相关性的影响。

3.3 计算性的 GPI 输入及其猝发性和关联性

通过使用纯粹的计算性 GPI 输入信号, 我们能够系统地探索输入 EST 的变化和输入之间的相关程度如何影响 TC 的传递作用。对于模拟的 GPI 输入, 公式 2 中的每个信号 s_j , $j=1, 2$, 是使用计算程序而不是使用实验数据形成的, 基于五个独立的点过程 w_{ij} , $i=1, \dots, 5$; 见图 7。每个点过程 w_{ij} 是由一组四个泊松过程产生的。一个泊松过程 (p_1) 被用来产生孤立的峰电位时间。另外三个泊松过程被用来产生叠加在孤立的峰电位上的高频放电的爆发。具体来说, 第一泊松过程 (p_2) 选择了具有速率 r_b 的 HFE 起始时间, 而在猝发的

HFE 中，第二过程 (p_3) 产生了高频率的峰电位时间。最后，HFE 持续时间从第三个独立的泊松过程 (p_4) 中随机选择，最小持续时间为 10ms，平均持续时间为 25ms，适用于所有 r_b 。对于计算案例中的每个 GPI 细胞，EST 被计算为用于形成该细胞信号 s_j 的点过程的所有 HFE 的持续时间之和。这种方法在计算上比基于每个 HFE 内的特定峰电位时间和峰电位间隔的 EST 要简单，就像在实验情况下所做的那样，尽管它产生的 EST 值系统地大于在实验情况下得到的值。

五个点过程 w_{ij} 被用来产生一个单一的连续时间输入信号 $s_j(t)$ (见图 2 和 3)。具体来说，在任何一个 w_{ij} 中的每个峰电位时间，变量 $s_j(t)$ 被重置为 1，之后它通过公式 4 连续衰减。这种从点过程的集合中产生连续时间信号 $s_j(t)$ 的方法，允许对每个 w_{ij} 的突发程度和放电率进行参数控制，从而对每个 $s_j(t)$ 进行参数控制 (Tateno 和 Robinson, 2006)。我们对每个 $s_j(t)$ 使用多个信号 w_{ij} 的原因是，这允许我们通过对不同的 j 使用相同的信号 w_{ij} 来控制整个 s_j 的相关性 (Galan 等人, 2006; 见图 7)。我们把两个 GPI 细胞共享的信号 w_{ij} 的数量称为它们之间的“重叠”。

为了使得 TC 细胞的总突触输入电导随时间变化，信号 $s_1(t)$, $s_2(t)$ 被加起来，如公式 3 所示，并乘以 $g_{syn} = 0.04\mu\text{S}/\text{cm}^2$ 。这个最大突触电导值比在实验中使用的要小，以补偿用一对计算信号取代单一的实验 GPI 信号。

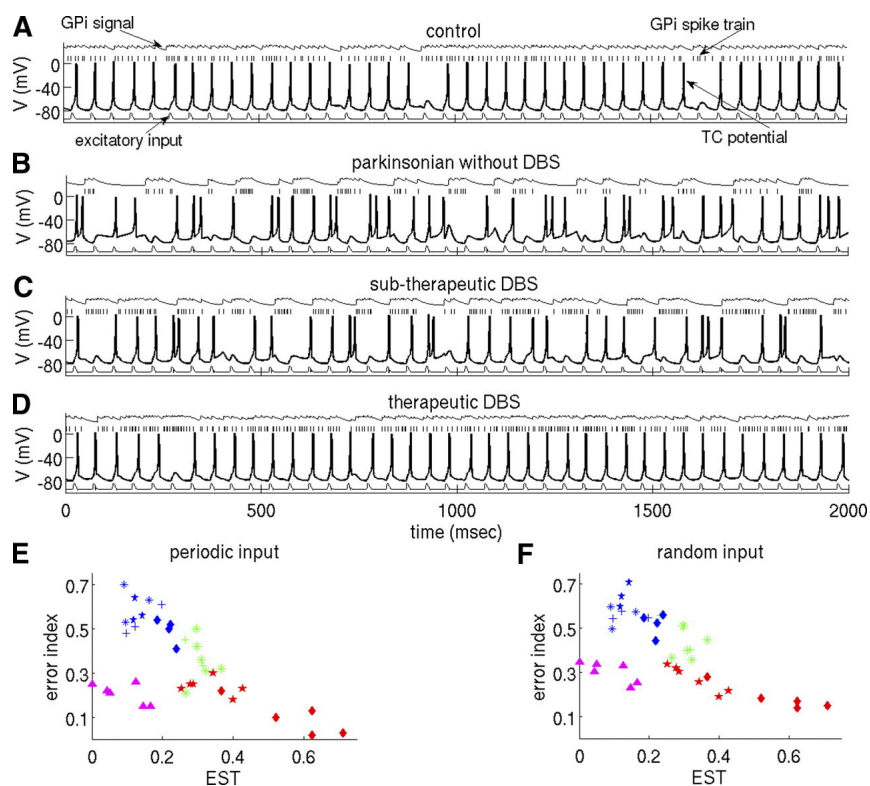


图 3: 临床上有效的 DBS 使得 TC 中继保真度有所提高

A-D: 每幅图的中心轨迹显示了模型 TC 细胞的电压与时间的关系。每幅图上的电压刻度都适用于这一轨迹。在每条曲线的上方, 实验记录的 GPi 峰电位时间 (离散事件) 与这些峰电位时间用来产生的抑制性信号 s_1 一起显示出来 (连续曲线, 在峰电位时间上方, 显示 s_1 , 振幅按 100 倍比例放大, 以便于观察)。在每个 TC 电压轨迹的下方, 显示了模拟的兴奋性输入信号 (为了可见性, 按 3 的系数缩放)。请注意, 这里显示的所有例子都使用了相同的兴奋性输入信号, TC 峰电位可能滞后于兴奋性输入时间几毫秒, 相当于从阈值跨越到峰电位产生的延迟。A: 对照组 (非帕金森病患者); EST = 0.05。B: 没有 DBS 的帕金森患者; EST=0.15。C: 帕金森病患者使用亚治疗性 DBS; EST=0.27。D: 有治疗性 DBS 的帕金森病患者; EST=0.55。E 和 F: 从所有 4 个病例的 5s 数据块的模拟中计算出的误差指数与 EST 的关系。在这些图中, 不同病例的结果用颜色编码 (紫色: 正常, 3 个细胞各 2 个区块; 蓝色: 无 DBS 的帕金森病人, 3 个细胞各 3 个区块, 1 个细胞 4 个区块; 绿色: 有亚治疗性 DBS 的帕金森病人, 1 个细胞 6 个区块, 1 个细胞 2 个区块; 红色: 有治疗性 DBS 的帕金森病人, 1 个细胞 6 个区块, 另一个细胞 5 个区块)。在 3 个帕金森病人的案例中, 每个符号都对应着使用来自一个特定 GPi 细胞的数据。例如, 蓝色菱形和红色菱形表示的结果是使用同一 GPi 细胞的数据获得的, 分别在无 DBS 和有 DBS 治疗的情况下记录。E: 来自 20Hz 周期性兴奋性输入的结果。F: 由泊松过程产生的兴奋性输入的结果, 输入之间的最小时间间隔为 20ms。

4 结果【RESULTS】

4.1 在实验获得的 GPi 输入情况下，临床上有效的 DBS 提高了 TC 中继的保真度

我们使用从一只正常猴子以及两只帕金森猴的实验记录中获得的 GPi 动作电位序列，在无 DBS，亚治疗 DBS，以及治疗 DBS 情况下 (Hashimoto 等人, 2003)，产生 GPi 输入到我们的模型 TC 细胞，如上文所述。在每个模拟中，我们只使用一个 GPi 序列，因此公式 3 中的总和 $\sum js_j$ 变成简单的 s_1 。图 3 (每个面板的顶部迹) 显示了实验记录的 GPi 峰电位时间的典型例子，以及每个制度的 GPi 信号 s_1 的结果。在没有 DBS 的情况下，在帕金森病条件下记录的 GPi 放电模式的 GPi 信号 (图 3B, 顶部痕迹) 比治疗性 DBS 存在时 (图 3D, 顶部痕迹) 或在非帕金森病条件下 (图 3A, 顶部痕迹) 出现的相对恒定的信号更具阶段性，具有在高和低状态之间跳跃的特点。在每一种情况下，我们都提供了一个兴奋性输入序列 (图 3, 底部痕迹)，并评估了 TC 细胞中继该序列的有效性。

如果实现了完美的保真中继，TC 细胞将对每个输入脉冲对应输出一个动作电位，可能由于阈值跨越和实际动作电位之间的延迟而有一个短暂的滞后。然而，在没有 DBS 和亚临床 DBS 的情况下，TC 细胞未能对许多输入作出反应，并对其他输入产生了多个动作电位的爆发 (图 3, B 和 C, 中间痕迹)。这些结果与正常和治疗性 DBS 病例形成强烈对比，后者显示出近乎完美的中继性能 (图 3, A 和 D, 中间迹)。

我们根据计算 TC 单元的中继性能计算出误差指数，这四种情况分别是对照、PD (无 DBS)、亚治疗性 DBS 和治疗性 DBS，均为周期性激励和随机定时的激励。结果见图 3, E (周期性) 和 F (随机性)，每个数据点代表 5s 的模拟时间，使用不重叠的 5s GPi 数据段，并作为 GPi 输入信号 EST 的函数绘制。值得注意的是，对于所涉及的 GPi 记录，我们使用了所有可用的数据；也就是说，我们没有根据所产生的误差指数选择出特定的模拟期。误差指数的值表明，TC 细胞中继成功与否在很大程度上取决于该细胞接受哪种形式的抑制性输入。事实上，在周期性和随机激励的情况下，四种情况的平均表现有统计学上的显著差异 (ANOVA, $P < 0.0001$)，事后的成对比较在两种情况下的所有情况对中也产生了显著差异 (Tukey's honestly significant difference, $P < 0.01$ for all pairs)，除了治疗性 DBS 和正常情况下的周期性激励和随机激励之间没有发现显著差异。兴奋性输入信号的上升和衰减时间的变化，以及用于定义成功的 TC 反应的检测窗口，以及引入小的噪声 (如公式 1 所示)，也得到了类似结果。一旦上升时间下降 20%，一些病例，特别是亚治疗性 DBS/正常病例之间的误差指数值的统计学意义开始下降；然而，这些值之间的定性区别仍然存在。

4.2 GPi 信号的差异先于不同的 TC 细胞反应

如上文所述，如果 TC 细胞未能在输入后的规定时间窗口内出现动作电位，则对每个兴奋性输入的 TC 细胞反应被归类为错误反应；如果 TC 细胞对输入产生多个动作电位，则为不良反应；对应输入产生多个动作电位为成功反应。错误和不良反应会提高错误指数，而成功反应则不会。在没有 DBS、使用亚治疗性 DBS 和使用治疗性 DBS 的正常人和帕金森病人的四种情况下，所有三种类型的反应都以不同的比例出现。为了进一步分析对 TC 细胞的抑制性信号对其反应的贡献，我们对用于计算错误指数分数的相同 GPi 输入信号进行了方法中描述的平均化程序 (图 3, E 和 F)。我们观察到由此产生的错误、不良和成功触发的 GPi 信号之间的重要差异 (图 4; $n = 667$ 个错误, $n = 220$ 个不良, $n = 2223$ 个成功)。在 25 毫秒的时间间隔内，TC 细胞错误前的 GPi 输入强度大幅上升。面对这种抑制的上升，TC 细胞将需要额外电流去激活动作电位产生，即 TC 模型 (1) 中的 I_{Na} 和 I_T 相对于它们的静息水平变大，以响应传入的兴奋性刺激 (Rubin 和 Josic 2007; Rubin 和 Terman 2004)。然而，这种失活发生得相对缓慢，因此，通常超过 25 毫秒才会出现反应。

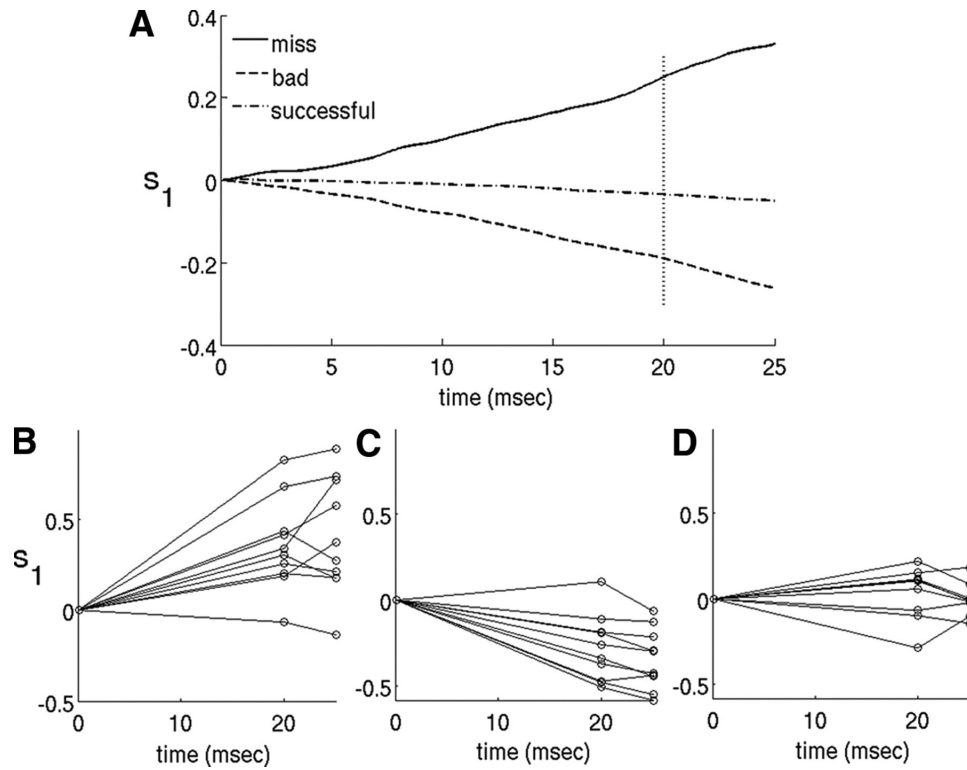


图 4: 不同类型的 TC 细胞对兴奋性输入的反应之前的平均 GPi 信号有差异

A: 所示的 3 个迹是由 25ms 的归一化 GPi 信号 s_1 的平均数形成的, 跨越了兴奋性输入到 TC 细胞的到达时间。如图中的垂直虚线所示, 信号被排列, 使得兴奋性输入到达时间为 20 毫秒。对产生 TC 细胞错误 ($n = 667$)、不良反应 ($n = 280$) 或成功反应 ($n = 2223$) 的兴奋性输入信号分别取平均值。B-D: 从用于产生 A 中所示平均值的信号组中随机选择 10 个归一化的错误触发 (B)、不良触发 (C) 或成功触发 (D) 信号的 0ms、20ms (即兴奋性输入到达时间) 和 25ms 的值。

相反，在不良的 TC 细胞反应之前的 GPi 输入在所考虑的 25 毫秒的时间间隔内显示了强度的大幅下降。回顾一下，我们所归类的不良反应包括对单一兴奋性输入发放的多个动作电位，因为这种反应不反映输入信号的内容。在有强抑制性输入的情况下会导致 TC 细胞的动作电位产生电流的失活。由此产生的这些电流的可用性增强，将允许在持续抑制的情况下成功地作出反应。然而，当抑制相对快速下降时，如图 4 中的不良平均信号所见，这种额外的失活将导致对兴奋性输入的过度反应（Rubin 和 Terman 2004），直到它可以被随后的有关电流的缓慢失活所抑制。

最后，在成功的 TC 细胞反应之前的 GPi 输入是相对稳定的，因此这避免了电流不平衡的产生。有趣的是，在这种情况下，大致恒定的平均抑制水平是比较高的（数据未显示）。这与丘脑底核的 DBS 促进 GPi 放电的观点一致（Hashimoto 等人，2003）。然而，在由少数此类输入组成的初始瞬时信号后，近似恒定的抑制性信号水平对 TC 细胞对兴奋性输入的反应性影响相对较小。这种不变性的出现是因为在每个 TC 动作电位期间发生的失活和 TC 动作电位之间发生的失活在瞬态过程中趋于平衡，只要兴奋性输入的频率不是太高，失活就能将其补偿并允许可靠的 TC 反应（Rubin 和 Terman 2004）。

4.3 DBS 导致 TC 细胞失效时间的分散

TC 细胞中的中继失败的功能相关性将取决于这些失败是如何在 TC 群体中分布的。特别是如果一个 TC 细胞猝发连续放电或不能对输入作出反应，但群体中的其他 TC 细胞可以对该输入作出适当的反应，那么单个异常反应不太可能有重大的下游影响。另一方面，如果多个 TC 细胞对同一输入作出不适当的反应，那么这将更有可能影响下游的活动。

为了测试 TC 反应错误的时间重合程度，对于每一种情况，我们使用有代表性的 3s 实验 GPi 记录片段来产生一个抑制性信号，输入到 40 个模型 TC 细胞群的每个成员中。所有的 TC 细胞也都收到一个相同的兴奋性输入序列，由 59 个脉冲组成，频率为 20 Hz。为了提高该计算实验的真实性，我们在 TC 群体中引入了显著的异质性，如上文“方法”中所述。在这些模拟中，帕金森病和亚治疗病例的特点是许多试验中很少有 TC 细胞实现成功中继（图 5）。相反，在正常和治疗性 DBS 病例中，几乎没有这种现象（图 5）。更普遍的是，在不同的情况下，实现成功中继的 TC 细胞数量的频率分布有相当明显的变化，随着 GPi 记录条件从正常到无治疗性 DBS 的帕金森病，再到有治疗性 DBS 的帕金森病状态，从大多数 TC 细胞表现出成功中继的试验到少数 TC 细胞有效中继的试验，其比重有了很大的变化。特别是，在治疗性 DBS 方案和其他 PD 记录条件之间，不同数量的 TC 细胞成功反应的频率存在统计学上的显著差异（Kolmogorov-Smirnov 检验，治疗性 DBS/PD 以及正常/PD 的 $P < 0.0001$ ，治疗性 DBS/次治疗性 DBS 的 $P < 0.01$ ），正常和治疗性 DBS 病例中反应频率的差异在统计学上不明显（ $P = 0.65$ ）。

图 5, A2-D2, 在四个直方图中总结了这些数据，每种情况一个。在每个直方图中，根据不同数量的 TC 细胞对兴奋性输入作出反应的频率对结果进行分类。例如，在 59 个兴奋性输入中，在没有 DBS 的帕金森病例中，对于 25 个输入，有 0 至 8 个 TC 细胞成功反应（图 5B2）。对这些图的检查加强了这样的观察：在没有 DBS 的帕金森病例中，在很大一部分 TC 细胞群中，有更多的重合 TC 反应失败的例子，而在有 DBS 的情况下，反应失败往往在时间上更为分散。此外，这种趋势是渐进的，亚治疗性 DBS 代表了 PD 和治疗性 DBS 之间的中间情况，而治疗性 DBS 情况下反应失败的时间分散性与正常情况下的相似。除异质性外，在 TC 模型中引入噪声时也得到了类似的结果（结果未显示）。

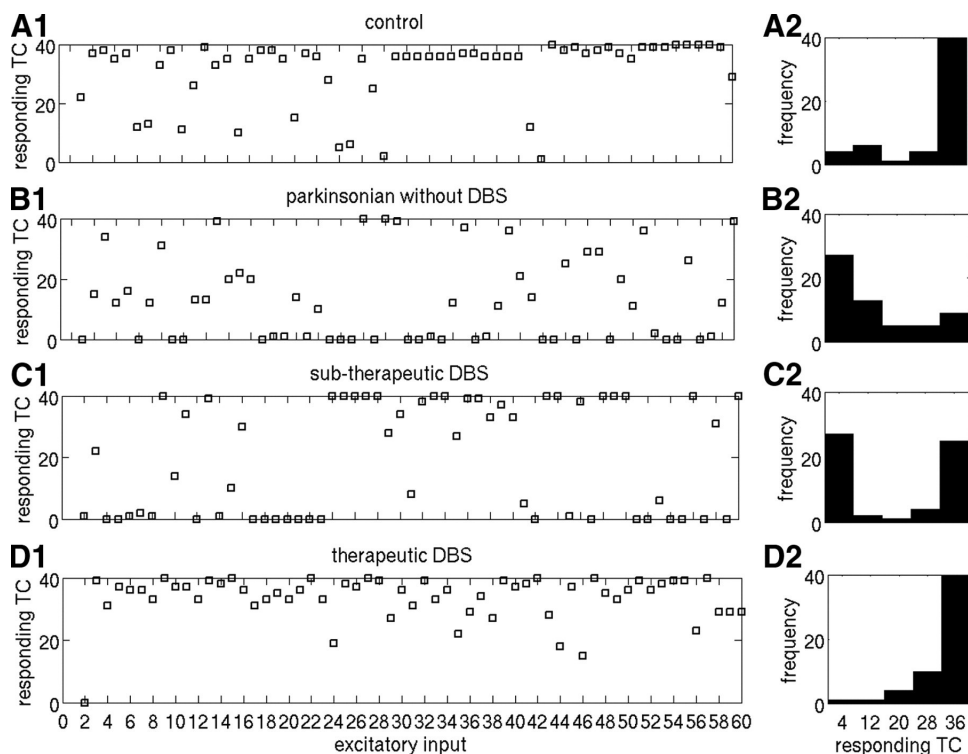


图 5: 在无 DBS 的情况下, TC 细胞的失败是重合的, 而在有 DBS 的情况下是分散的。

A1、B1、C1 和 D1: TC 细胞的数量, 来自 40 个细胞的异质群体, 对 59 个输入 (编号为 2-60, 输入 1 因虚假瞬态而被丢弃) 中的每个兴奋性输入作出成功反应, 以 20Hz 的速度传递。为了保持一致性, 在所有情况下都使用相同的周期性兴奋输入序列 (尽管我们检查以确保对帕金森输入有定性相似的结果), 而用于产生抑制的 GPi 数据取自非帕金森病记录 (A1)、无 DBS 的帕金森病记录 (B1)、有亚治疗性 DBS 的帕金森病记录 (C1) 或有治疗性 DBS 的帕金森病记录 (D1)。在所有情况下, 成功的反应被定义为没有失误或额外动作电位的反应, 如“方法”中讨论的那样。A2、B2、C2 和 D2: 对于每一种情况, TC 反应被收集在一个直方图中。为了形成每个直方图, 兴奋性输入被按成功响应的 TC 细胞的数量分档。因此, 每个直方图显示的是不同数量的 TC 细胞成功反应的试验数量。

4.4 GPi 输入的突发性和相关性都会影响 TC 细胞的中继忠实度

4.4.1 实验案例

实验结果表明,相对于正常状态,帕金森病患者的猝发放电以及 GPi 神经元之间的相关性增加 (Bergman 等人, 1994; Brown 等人, 2001; Magnin 等人, 2000; Nini 等人, 1995; Raz 等人, 2000)。然而,这种变化对 TC 中继能力的影响还没有确定。由于我们的实验性 GPi 数据由单细胞记录组成,我们不能用这些数据直接评估 GPi 神经元之间相关性增加的影响。然而,在我们的模拟中,我们为 $I_{Gi \rightarrow Th}$ 设置了足够高的 g_{syn} , 以便单一的 GPi 输入序列能显著影响 TC 的放电。基于此,我们推断单个 GPi 输入序列可被视为一个以上的、完全同步的 GPi 信号的集合。相应地,我们产生了每个 GPi 输入序列的两个副本,并将每个副本的相应信号的振幅分成两半,然后我们继续在每个副本的输入时间中引入独立的、正常分布的抖动,如“方法”中所述。然后,我们将 TC 细胞置于抖动的一对抑制性信号中,并考虑 TC 对周期性兴奋性输入的中继如何随这种抖动的幅度变化。我们在帕金森病和 DBS 条件下重复这一实验,对每种情况下从单一基线 5s GPi 数据集产生的 40 多个抖动信号进行平均计算 (图 6, A 和 B)。

在治疗性 DBS 输入序列中引入抖动对良好的 TC 反应保真度影响不大 (图 6C), 尽管 GPi 输入信号有轻微的平移,但相应的中继增强也会产生。抖动幅度对 GPi 信号中发生 HFE 的时间比例确实有一些影响,这是由 EST 测量的,在治疗性 DBS 案例中一对 GPi 信号的相关性也有影响。然而,在有抖动的情况下 EST 仍然很高 (约 0.35, 相对于没有抖动的 PD 病例的 0.23), 表明 GPi 输入仍然处于高频电位发放的状态 (图 6, D)。

相反,抖动的加入导致了 GPi 输入信号的平滑化,并且随着抖动幅度的增加,最终在没有 DBS 的情况下产生了 TC 反应保真度的明显改善 (图 6C)。值得注意的是,抖动的引入和振幅的逐渐增加使 GPi 输入之间的相关性下降到接近零的水平,但它只使这些信号中的 EST 减少了约三分之一, (如图 6, D 和 E 所示) 因此仍有明显的 HFE。事实上,在没有 DBS 的情况下,GPi 信号的 EST 值对应于爆发性的抑制性时间过程,在所有的抖动水平下都有明显的具有或不具有高频电位发放的时间段。因此,如图 6C 所示,在 PD 情况下,错误指数随着抖动的增加而下降,这表明在没有 DBS 的情况下,输入相关性可能在 TC 细胞中继的损害中起作用。同时,对 PD 和治疗性 DBS 案例的比较 (图 6, C-E) 表明,即使抖动变得相对较大,PD 案例的误差指数仍大大高于 DBS 案例。这一比较表明,PD 中 GPi 输入的阶段性或突发性,即中度 EST (图 6D), 也大大有助于 TC 细胞中继保真度的损失。总之,基于这些发现,我们预测 GPi 活动的显著相关性和 GPi 活动的阶段性爆发性都与帕金森病条件下 TC 中继忠实度的损害有关。

4.4.2 计算案例

为了进一步探讨 HFE 发生率和输入相关性的变化对 TC 反应的影响,对应于以 GPi 细胞同时高频棘波为特征的时间比例,我们用计算生成的 GPi 输入序列进行了模拟,我们可以直接控制这些输入特征,如“方法”中所述 (图 7)。简而言之,我们产生了两个计算的 GPi 信号,每个信号都取决于五个随机的动作电位序列,在每个动作电位序列中,HFE 以一个速率 r_b 产生。我们把两个 GPi 信号共有的动作电位序列的数量称为模拟中的重叠数量。对于固定数量的重叠,我们可以通过改变 r_b 来实现一系列的相关时间。然而,如果重叠次数较少,则需要较大的 r_b 来实现固定的相关水平。因此,允许不同数量的重叠允许我们在二维空间中考虑,而不仅仅是一条一维的曲线,对应于两个抑制性输入信号的 EST 以及它们之间的相关性。

我们用一系列的 r_b 值和不同数量的抑制性输入重叠进行了 3 秒的模拟。对于每个模拟,我们计算了 TC 错误和不良动作电位的数量 (即与兴奋性输入不一致的簇或峰发放,见“方法”),并根据公式 5,用结果计算

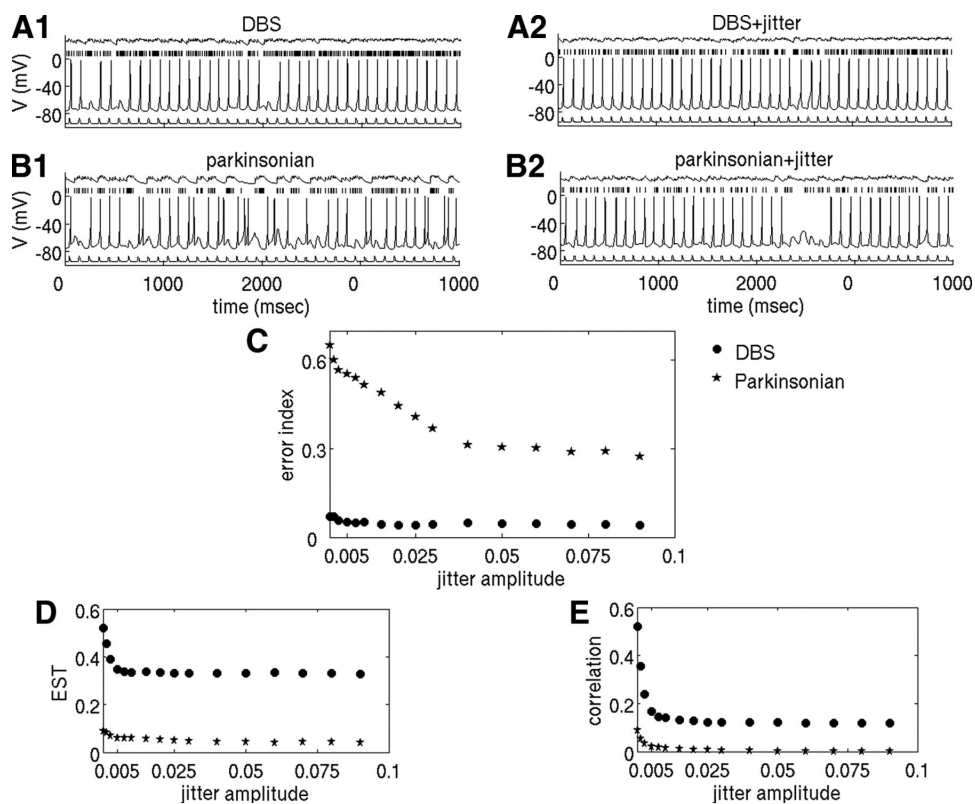


图 6: 引入多个 GPi 信号的抖动会减少但不会消除帕金森病和 DBS 中继性能之间的区别。请注意, 这里的 DBS 是指治疗性脑深部刺激

A 和 B: 顶部 4 个面板显示 GPi 输入信号 (顶部迹), TC 细胞电压时间历程 (中间迹) 和兴奋性输入 (底部迹)。最上面的 2 个面板 (A, 1 和 2) 对应 DBS 情况, 左边是 0 抖动, 右边是 $\sigma=0.05$, 而下面的 2 个 (B, 1 和 2) 对应帕金森病情况, 左边是 0 抖动, 右边是 $\sigma=0.05$ 。C: 误差指数是 DBS (●) 和帕金森病 (★) 情况下关于抖动幅度水平 σ 的函数, 每个情况下应用于单个 GPi 数据集的 40 个抖动实例的平均值。D: EST 与 DBS (●) 和 PD (★) 的抖动幅度的关系。虽然 DBS 和帕金森病病例的 EST 随着抖动的增加而下降, 但 DBS 的 EST 值远高于帕金森病的基线水平, 并保持在对应于高频发射的重要时期的水平, 而帕金森病病例的 EST 值保持在远离零的范围。E: DBS (●) 和帕金森病 (★) 病例的相关性与抖动幅度的关系。请注意, 在帕金森病案例中, 随着抖动的增加, GPi 细胞同时表现出 HFE 的时间比例几乎下降到 0。

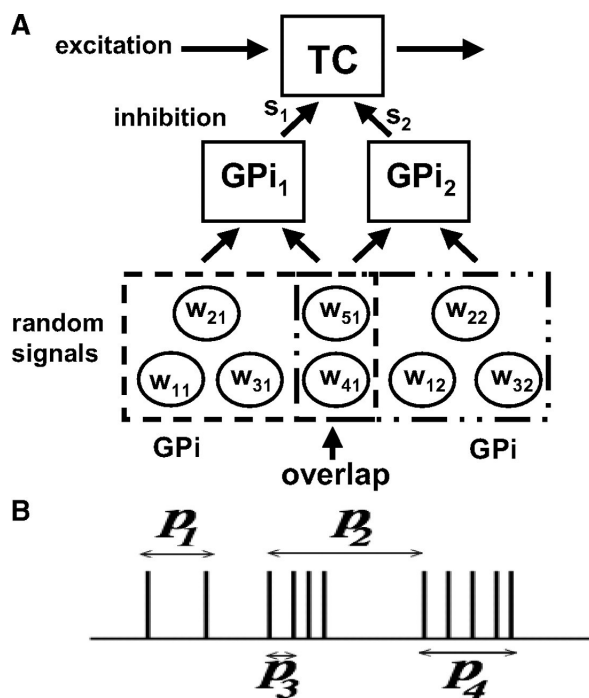


图 7: GPi 动作电位时间的数字信号生成示意图

A: 每个 GPi 单元接收并过滤 5 个独立随机点过程的组合, 即 w_{ij} 。一个单独的点过程可能属于 >1 个 GPi 单元的输入集; 在这个例子中, 有 2 个这样的重叠, 或共享的 w_{ij} , $w_{41}=w_{42}$, $w_{51}=w_{52}$ 。改变重叠的数量可以控制整个抑制性 GPi 输入到 TC 细胞的相关性, s_1 和 s_2 (见公式 3), 这可能影响 TC 细胞对传入的兴奋性信号的反应。B: 每个 w_{ij} 是由 4 个为一组的泊松过程产生的, 这些过程决定了信号的峰电位时间和突发程度或 EST。具体来说, 第 1 个过程 (p_1) 选择孤立的峰电位时间, 第 2 个过程 (p_2) 选择突发时间或相当于连续的突发之间的间隔时间, 第 3 个过程 (p_3) 选择突发内的峰电位时间, 第 4 个过程 (p_4) 选择突发持续时间。

出应用 20Hz 兴奋性输入序列所产生的误差指数。在我们的纯计算模拟中产生的误差指数范围与我们结合实验数据的模拟中获得的误差指数相似（比较图 3 和图 8），这支持了我们计算产生的 GPi 信号代表了从实验记录中产生的信号的合理概括。对于每个固定的重叠数，在我们的模拟中看到的错误指数和抑制性输入之间的相关性（通过改变 r_b 实现）之间的关系是非单调的：从小的抑制性输入相关性开始，相关性的增加与更多的中继错误有关，而从大的相关性开始，相关性的进一步增加会减少中继误差（图 8A）。如果错误指数与抑制性信号的 EST 相比较，也会出现非常类似的趋势（见以下文字）。还要注意的，对于一个固定的中等或大的相关值，错误指数随着重叠次数的减少而减少。对于一个给定的相关水平，在较少的重叠情况下，HFE 必须存在于整个抑制性输入信号的较高比例；也就是说，EST 必须更高。因此，重叠较少的情况更接近于高频强直性抑制的情况，在我们的其他模拟中观察到这种情况可以提高中继保真度（例如，图 3 和 6，治疗性 DBS 情况）。

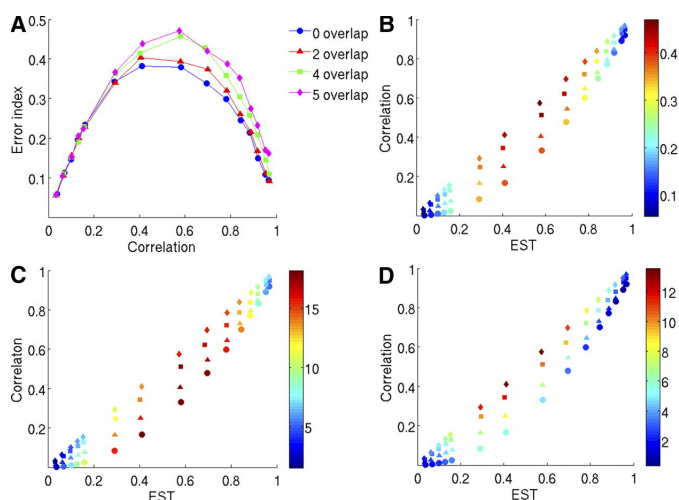


图 8: 误差指数随着抑制性输入相关性和 EST 的增加而上升，然后又下降。

A: 误差指数与相关度的关系，显示了误差指数和相关度对 GPi 输入组中重叠信号数量 w_{ij} （用符号和颜色编码）的依赖性。此处及所有其他面板中的结果是基于 3 秒的模拟历时，应用 20Hz 的周期性激励；使用泊松输入序列也得到类似的结果。B: 误差指数与 EST 和相关性的关系。不同的符号对应于不同的重叠数（圆圈。0 次重叠；三角形：2 次重叠；正方形。4 次重叠；菱形。5 次重叠）。误差指数用颜色编码，暖色：出现的是中等 EST/相关水平，对应于高误差率，冷色：这里可见的是低和高 EST/相关水平，对应于低误差率。请注意，对于适度的 EST，GPi 的放电是突发性的，而对于高 EST，它是高频和强直的。C 和 D: 错误指数被分解为错过的动作电位（C）和不良的动作电位（D），每个的依赖性对 EST 和相关性进行了绘制。在这些图中，颜色条代表了在每个 3s 模拟中观察到的发生的总数。

通过同时绘制误差指数与相关性和 EST 的关系图，也可以说明 TC 中继性能的非单调性，即用误差指数来衡量的相关性和 EST（图 8B）。这样做证实了错误指数值在适度的抑制性输入 EST 中达到峰值。如前文所述，随着 EST 增加到中等水平以上，抑制性输入序列中出现高频动作电位的时间比例增加，从而使输入输入接近高频、强直峰发放状态（见图 2），此时输入电流变得相对稳定。在这种状态下，错误指数值明显下降，特别是在没有重叠的情况下（大 EST 的蓝圈），这与图 8A 一致。此外，当相关性较高时，在每个固定的 EST，错误率也较高，这与抑制突发的同步化增强其损害中继保真度的能力的假设一致。

最后，我们将错误指数分解为兴奋性输入的部分，其中 TC 细胞未能作出反应（漏掉的动作电位；见图 8C），以及兴奋性输入的部分，其中 TC 细胞作出反应，但过度地这样做（不良动作电位；见图 8D）。漏掉的动作电位的数量从低到中等抑制性输入 EST 明显上升，然后在高 EST 时再次下降。对于固定的 EST，这个数字对相关性的依赖比对 EST 本身要弱得多。

与漏掉的动作电位不同，不良动作电位的数量在很大程度上取决于相关性和抑制性输入 EST，最高的不良峰放电率发生在相对较高的相关性和中等的 EST（对应于高爆发性）。对于每个固定的 EST，输入相关性的增加会产生明显较高的不良峰放电率。这种趋势是有道理的，因为不良峰电位往往是在抑制相对突然地撤出时通过反弹效应产生的（Rubin and Terman 2004）。这种突然的撤消更有可能发生在较高的输入相关性上（也见图 4），而较低的输入相关性会导致输入到达时间更加模糊，相应地抑制性电流的变化也不那么突然。同样，对于固定的相关水平，较高的 EST 产生低得多的不良峰放电率，可能与以下事实相对应：随着较高的 EST，TC 细胞更多的时间受到来自其 GPi 输入中至少一个的显著抑制，使反弹不太可能。

综上所述，我们的计算模型（图 8）的结果都支持三个主要观点。首先，TC 细胞中继保真度受到抑制性输入的影响，抑制性输入显示 HFE 存在与否之间的交替，HFE 与输入之间存在显著相关性。这种影响是通过增加的错误峰电位数量和增加的不良或过度反应的组合发生的。第二，一个相当强直的、高频的抑制性输入序列的存在，对应于我们测量中的高 EST 和相关性，导致了一个相对恒定的抑制性电流，减少了错过和不良反应，从而恢复了 TC 细胞的中继忠实度。第三，抑制性输入结构中 HFE 的普遍性和相关性的水平都有助于这一效果，但这些特征的贡献是不同的。

5 讨论【DISCUSSION】

本研究的基本目标是量化不同的 GPi 抑制模式（这些模式产生于正常猴和帕金森猴的 DBS 和无 DBS 的实验记录）如何影响 TC 中继保真度。为此，我们将 Hodgkin-Huxley 型模型 TC 细胞置于确定的兴奋信号下，并评估其在实验得出的抑制性苍白球调节的影响下中继该兴奋性输入的能力。我们还利用计算产生的抑制信号序列探索了更广泛的参数空间，其中高频簇发放的普遍性和相关结构被系统地改变。我们的结果显示，相对于在正常条件下或有 DBS 治疗的帕金森病条件下产生的 GPi 放电模式，在没有 DBS 的帕金森病条件下或在有 DBS 治疗的情况下产生的 GPi 放电模式以及更普遍的有节奏的或爆发性的抑制信号，在各细胞间的爆发时间的相关性往往会损害 TC 细胞对兴奋性信号反应的保真度。更普遍的是，通过抹去相关的、突发性抑制信号的到达时间，或通过抑制性输入从突发性转换为强直的和高频的信号来实现 TC 中继保真度的改善。此外，在帕金森病的模型 TC 细胞群中，尽管细胞群的内在特征存在异质性，但反应失败往往在时间上是重合的，而在 DBS 下这些失败发生时在时间上是分散的。

多种形式的实验观察表明，丘脑苍白球接收区的兴奋性输入至少有一部分来自皮质区（Guillery and Sherman 2002a-c; Haber 2003）。对丘脑中继细胞的输入被分为驱动和调节，前者作用于离子型受体并直接诱导放电，后者主要通过对驱动信号的 TC 反应的间接影响，这可能是通过作用于代谢型受体产生的（Sherman 和 Guillery 1998）。已经积累的证据表明，至少在某些丘脑区域，丘脑中继细胞的兴奋性驱动信号代表了从大脑皮层发出的运动控制信号的副本。这使得人们认为运动丘脑中继的主要功能是通过分享运动指令和感觉观察的信息来帮助协调皮质的运动处理（Guillery and Sherman 2002b）。另一方面，抑制性输入被认为是对 TC 细胞的调节信号（Smith 和 Sherman 2002）。我们关于帕金森病症和 DBS 影响运动表现的机制的假设与这一观点一致。具体来说，我们的计算分析表明，不同的抑制性基底神经节输出模式，如在不同的非帕金森病和帕金森病条件下出现的，会导致 TC 细胞从其他脑区传递给这些细胞的信息的能力出现重大差异。有趣的是，我们发现在非帕金森病的情况下，TC 的中继能力与帕金森病的治疗性 DBS 的情况相似。这一发现表明，尽管 STN 的高频刺激对 GPi 活动模式有深刻的影响，但它可以在一定程度上恢复基底节-丘脑皮层回路的“正常”功能。事实上，我们对治疗性 DBS 病例的错误指数评分甚至低于基于非帕金森病数据的评分。然而，我们并不是说 TC 中继可以孤立地直接衡量预期的运动表现，而是说 GPi 放电对 TC 中继的影响提供了可能是许多 DBS 效应发生的机制之一。此外，在正常情况下被假设为由时间上精确的 GPi 放电执行的功能，如运动行为的终止（Mink 1996; Mink 和 Thach 1993; Nambu 等人 2002），大概会被 DBS 破坏，而这种破坏的影响以及相关的补偿机制仍有待确定。

在我们的模型中，GPi 抑制对 TC 中继的调节影响是由动作电位促进电流，即钠电流（ I_{Na} ）和低阈值钙电流（ I_T ）的失活/去激活所介导的（也见 Rubin 和 Terman 2004）。在正常情况下，由于基底神经节对 TC 细胞的抑制相对恒定，TC 细胞以强直模式中继兴奋性输入，而 I_T 对此参与很少（Rubin 和 Terman 2004）。然而，在帕金森病条件下，爆发性抑制导致的两种影响损害了中继，这两种影响在图 4 中都很明显。首先，相对突然的抑制上升导致中继失败，当兴奋性输入在 I_{Na} 和 I_T 能充分去激活以克服抑制之前到达。其次，随后 I_{Na} 和 I_T 的失活，再加上相对突然的抑制释放，导致了不代表兴奋性输入内容的活动突发。最后，在治疗性 DBS 条件下，尽管对 TC 细胞的抑制水平一般高于正常水平，但由于缺乏抑制节律性放电， I_T 相对恒定，因此消除了大多数反弹突发放电。此外，增加的抑制使 I_{Na} 和 I_T 保持在部分失活的水平，这样，这些电流的额外可用性有助于对抗突触抑制分流峰电位的直接趋势，否则会导致中继失败（Rubin 和 Terman 2004）。

在文献中，有大量证据表明，丘脑底核（STN）的 DBS 会抑制或减少体细胞放电活动（Beurrier 等人，2001; Filali 等人，2004; Magarinos-Ascone 等人，2002; Meissner 等人，2005; Tai 等人，2003; Welter 等人，

2004)。这常常被解释为 DBS 的功效源于这种抑制,通过消除基底神经节输出目标的过度抑制 (Benabid 等人, 2001; Benazzouz 等人, 2000; Obeso 等人, 2000; Olanow 和 Brin, 2001; Olanow 等人, 2000)。虽然这一假设与经典的、基于放电率的基底神经节信息流表征相一致 (Albin 等人, 1989 年; Wichmann 和 DeLong, 1996 年), 但它与各种研究表明 DBS 激活其目标部位的下游区域相矛盾 (Anderson 等人, 2003 年; Hashimoto 等人, 2003 年)。2003; Hashimoto 等人, 2003; Hershey 等人, 2003; Jech 等人, 2001; McIntyre 等人, 2004; Miocinovic 等人, 2006; Paul 等人, 2000; Windels 等人, 2000, 2003)。从基于放电率的角度来看, 帕金森病和 DBS 条件导致丘脑抑制放电增加的想法是一个悖论。然而, 这个矛盾可以通过考虑 DBS 改变丘脑抑制性输入的模式和放电率来解决 (Foffani 和 Priori 2006; Foffani 等人 2003; Garcia 等人 2005; Meissner 等人 2005; Montgomery 和 Baker 2000; Rubin 和 Terman 2004; Terman 等人 2002; Vitek 2002)。以前也有一些计算方面的努力, 探索这些不同的放电模式如何出现并取决于各种神经元和刺激相关的参数的细节 (Grill 等人, 2004; McIntyre 等人, 2004)。在以前的一项研究 (Rubin 和 Terman 2004) 的基础上, 本文提出的工作填补了重要的细节, 即 STN-DBS 部位下游诱导的放电模式的具体变化如何导致通过基底神经节-丘脑皮层回路的信息处理的变化 (Leblois 等人, 2006; Rubchinsky 等人, 2003), 这可能会影响运动行为。有趣的是, 来自帕金森病患者 STN 的局部场电位记录显示, 运动相关的 300-Hz 振荡被左旋多巴疗法所恢复, 并有助于相关的运动改善 (Foffani 等人, 2003)。这些发现导致了这样的想法: 高频 STN DBS 不仅可以通过破坏病理性振荡产生临床效益, 而且可以通过驱动这种节奏, 以两倍的刺激频率帮助运动处理 (Foffani 和 Priori 2006)。我们的结果与这些想法很吻合并提出了一个问题, 即 STN 输出的高频振荡如何有利于刺激部位的网络下游的正常信息流。

将实验记录的 GPi 放电模式纳入我们的模型是对 DBS 疗效机制的计算探索的一个重大进展。目前, 这项工作表明, 至少在某些细胞亚群中, 帕金森病条件下的 GPi 放电模式可能大大损害 TC 细胞的中继保真度, 而治疗性 DBS 引起的 GPi 放电模式的变化则可以恢复中继保真度。即使在同一环境下, 不同细胞的活动变化无疑是不一样的, 但即使是一个细胞的部分存在这种类型的变化也足以影响下游处理。然而, 我们研究的一个重要限制是缺乏来自 GPi 的多单元同步记录。虽然我们能够使用计算技术产生模拟的多单位输入 (图 6), 并考虑实验数据对多细胞目标群体的影响 (图 5), 但未来将进行涉及同步记录数据的工作, 以便更直接和深入地考虑整个 GPi 网络的活动模式和这些模式所引起的丘脑反应。

我们研究的另一个局限是使用了一个相对简单的 TC 细胞模型。我们认为, 在一个基于实验数据的模型上进行分析是合适的 (Rubin 和 Terman 2004; Sohal 和 Huguenard 2002; Sohal 等人 2000), 但没有引入过度的复杂性。本研究有希望的结果为今后在更详细的多室 TC 细胞模型中进一步评估 DBS 期间的 TC 中继保真度奠定了基础 (Destexhe 等人, 1998; Emri 等人, 2000)。此外, 本工作中考虑的概念应在网络模型中进一步探讨, 这些模型考虑了 TC 细胞和 GPi 与其他脑区的相互作用, 如丘脑网状网络 (Destexhe 等人, 1996; Golomb 等人, 1994)。在这种情况下, 我们在模型中没有给 TC 细胞的兴奋信号指定具体的来源, 因此我们没有考虑这些信号中可能存在的任何特定来源的模式, 而是采用了与过去工作一致的周期性和随机的兴奋性输入 (Rubin 和 Terman, 2004)。周期性的兴奋信号是非生物性的, 但它提供了对 GPi 抑制模式对 TC 中继影响的最简洁的测试。对于我们的随机兴奋性输入, 我们认为, 在缺乏特定来源信息的情况下, 选择最广泛使用的通用形式的随机神经元动作电位序列, 即泊松动作电位序列是合理的。只要输入频率足够高, 几乎没有自发的 (即非输入驱动的) TC 放电, 我们的结果就不会强烈依赖于输入周期或泊松输入率。如果单个兴奋性输入的持续时间短于几毫秒, 我们的结果就会被削弱。因此, 在兴奋性输入与 TC 细胞极度同步的情况下, 不同情况下的中继保真度差异可能会被抑制。我们使用一个简单的误差指数来量化 TC 细胞的中继保真度, 并直接计算出升高的峰电位时间来量化来自 GPi 细胞的抑制性信号的爆发性。虽然更复杂的测量方法有可能将

所有的模型输出完全分离在一个单一的维度上，但是这里使用的两个简单的测量方法也可以很好地区分正常、帕金森病、亚治疗性 DBS 和治疗性 DBS 病例（图 3）。

如前文所述，大脑皮层区域极有可能存在参与驱动基底神经节输出的 TC 细胞。在这些 TC 细胞的皮质输入和通过纹状体或丘脑底核传入基底神经节的皮质输入之间可能存在某种关系，这可能反映在相关 TC 细胞所接受的抑制性和兴奋性信号的相互依赖上。另一方面，这种关系可能被皮质-基底神经节-丘脑通路的多突触性质所冲淡，如果应用 DBS，其效果可能会被 STN 的强大 DBS 信号所削弱。鉴于我们研究的设计，我们没有机会接触到实验记录 GPi 信号时存在的 TC 细胞的兴奋性输入。因此，在我们用实验性 GPi 信号进行的模拟中，我们不能考虑皮质信号到 TC 细胞和通过基底神经节传播的皮质信号之间的任何相关性的影响，我们也没有找到这种相关性的足够精确的实验特征，以证明将它们包括在我们纯粹的计算实验中。虽然这不属于这项工作的范围，但对于未来的工作来说，探索从基底神经节出现的运动信号和来自其他来源的输入如何相互作用以形成丘脑的放电模式，以及这些相互作用如何被帕金森病节律所调节将是很有趣的。最后，我们没有分析整个 TC 细胞群对中继变化的下游反应，也没有分析它们与运动表现的相关性。未来的实验工作将充实丘脑细胞接受 GPi 抑制的功能相关输入和输出目标的细节，这将被证明对追求这项工作的扩展是有益的。

6 附录

TABLE 1. *TC cell model functions and parameters*

Current	Activation	Inactivation	Parameters
I_L I_{Na}	$m_\infty(v) = 1/\{1 + \exp[-(v + 37)/7]\}$ $\tau_m(v) = 1/[a_1(v) + b_1(v)], a_1(v) = .128\exp[-(v + 46)/18], b_1(v) = 4/\{1 + \exp[-(v + 23)/5]\}$	$h_\infty(v) = 1/\{1 + \exp[(v + 41)/4]\}$ $\tau_h(v) = 4/\{1 + \exp[-(v + 23)/5]\}$	$g_L = .05, E_L = -70$ $g_{Na} = 3, E_{Na} = 50$
I_K I_T	$p_\infty(v) = 1/\{1 + \exp[-(v + 60)/6.2]\}$	$r_\infty(v) = 1/\{1 + \exp[(v + 84)/4]\}$ $\tau_r(v) = 0.4\{28 + \exp[-(v + 25)/10.5]\}$	$g_K = 5, E_K = -90$ $g_T = 5, E_T = 0$

TABLE 2. *Inputs to the TC cell*

Background current: $I_{ext} = 0.44$
Excitatory signal: $I_E = g_E s(v - v_E)$
$s' = \alpha(1 - s) exc(t) - \beta s$
$exc(t) = H[\sin(2\pi t/p)](1 - H\{\sin[2\pi(t + d)/p]\})$
$g_E = 0.05, v_E = 0, \alpha = 0.5, \beta = 0.22, p = 50, d = 5$
GPI synaptic input: $I_{Gi \rightarrow Th} = g_{syn} \sum s_j(v - E_{syn})$
$s'_j = -\beta_j s_j$ between spikes
$s_j = 1$ after a spike
$g_{syn} = 0.066, E_{syn} = -85, \beta_j = 0.04$
Poisson processes:
Burst duration: minimum: 10 ms
mean: 25 ms
Burst rate: $r_b \in [.002, .02]$
Minimum interburst interval: 10 ms
Spike rate in bursts: mean 200 Hz
No minimum interspike interval

TABLE 3. *Firing characteristics of GPi cells*

Condition	Firing Frequencies, Hz	Respective Coefficients of Variation	Literature
Normal	51, 67, 80	0.75, 0.89, 0.68	40–70 Hz in <i>Macaca mulatta</i> (Wichmann et al. 1999)
Parkinsonian	55, 55, 59, 60, 66, 70, 78, 80	1.09, 1.54, 1.73, 1.24, 0.88, 0.64, 0.55, 1.21	63.2 \pm 17.2 Hz and 70.4 \pm 27.6 Hz in two subgroups (Hashimoto et al. 2003)
Sub-therapeutic DBS	55, 81, 93, 106	1.05, 0.86, 1.10, 1.22	No significant change from parkinsonian case seen (Hashimoto et al. 2003)
Therapeutic DBS	54, 83, 99, 156	1.39, 0.95, 0.78, 0.62	81.7 \pm 37.0 Hz and 112.0 \pm 36.8 Hz in two subgroups (Hashimoto et al. 2003)

7 参考文献

- Albin R, Young A, Penney J. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12: 366-375, 1989.
- Anderson M, Postpuna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J Neurophysiol* 89: 1150-1160, 2003.
- Benabid AL, Deuschl G, Lang A, Lyons K, Rezaei A. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, Suppl 14: S168-S170, 2006.
- Benabid A, Koudsie A, Benazzouz A, Piallat B, Krack P, Limousin-Dowsey P, Lebas J, Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 86: 405-412, 2001.
- Benazzouz A, Gao D, Ni Z, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid A. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and the ventrolateral nucleus of the thalamus. *Neuroscience* 99: 289-295, 2000.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong M. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72: 507-520, 1994.
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 85: 1351-1356, 2001.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Lazzaro VD. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 21: 1033-1038, 2001.
- Castro-Alamancos M, Calcagnotto M. High-pass filtering of corticothalamic activity by neuromodulators released in the thalamus during arousal: in vitro and in vivo. *J Neurophysiol* 85: 1489-1497, 2001.
- Destexhe A, Contreras D, Steriade M, Sejnowski T, Huguenard J. In vivo, in vitro, and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons. *J Neurosci* 16: 169-185, 1996.
- Destexhe A, Neubig M, Ulrich D, Huguenard J. Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells. *J Neurosci* 18: 3574-3588, 1998.
- Elder C, Hashimoto T, Zhang J, Vitek J. Chronic implantation of deep brain stimulation leads in animal models of neurological disorders. *J Neurosci Methods* 142: 11-16, 2005.
- Emri Z, Antal K, Toth T, Cope D, Crunelli V. Backpropagation of the delta oscillation and the retinal excitatory postsynaptic potential in a multicompartment model of thalamocortical neurons. *Neuroscience* 98: 111-127, 2000.
- Ermentrout B. *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems*. Philadelphia, PA: SIAM, 2002.
- Filali M, Hutchison W, Palter V, Lozano A, Dostrovsky J. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 156: 274-281, 2004.
- Foffani G, Priori A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease can mimic the 300 Hz subthalamic rhythm. *Brain* 129: e59, 2006.
- Foffani G, Priori A, Egidio M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, Moxon K, Cerutti S, Barbieri S. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain* 126: 2153-2163, 2003.

Galan R, Fourcaud-Trocme N, Ermentrout G, Urban N. Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. *J Neurosci* 26: 3646-3655, 2006.

Garcia L, D' Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci* 28: 209-216, 2005.

Golomb D, Wang X-J, Rinzel J. Synchronization properties of spindle oscillations in a thalamic reticular nucleus model. *J Neurophysiol* 72: 1109-1126, 1994.

Grill W, Snyder A, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 15: 1137-1140, 2004.

Guillery R, Sherman SM. The role of thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357: 1695-1708, 2002a.

Guillery R, Sherman SM. The thalamus as a monitor of motor outputs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357: 1809-1821, 2002b.

Guillery R, Sherman SM. Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33: 163-175, 2002c.

Haber S. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 2: 317-330, 2003.

Hashimoto T, Elder C, Okun M, Patrick S, Vitek J. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23: 1916-1923, 2003.

Hashimoto T, Elder C, Vitek J. A template subtraction method for stimulus artifact removal in high frequency deep brain stimulation. *J Neurosci Methods* 113: 181-186, 2002.

Hershey T, Revilla F, Wernle A, McGee-Minnich L, Antenor J, Videen T, Dowling J, Mink J, Perlmutter J. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 61: 816-821, 2003.

Hurtado J, Gray C, Tamas L, Sigvardt K. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1674-1679, 1999.

Hurtado J, Rubchinsky L, Sigvardt K, Wheelock V, Pappas C. Temporal evolution of oscillations and synchrony in GPi/muscle pairs in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 93: 1569-1584, 2005.

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

Jahnsen H, Llinas R. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea pig thalamic neurons in vitro. *J Physiol* 349: 227-247, 1984b.

Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krakensy 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* 16:1126 -1132, 2001.

Kapfer C, Glickfield L, Atallah B, Scanziani M. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 10: 743-753, 2007.

Lavin A, Grace A. Modulation of dorsal thalamic cell activity by the ventral pallidum: its role in the regulation of thalamocortical activity by the basal ganglia. *Synapse* 18: 104-127, 1994.

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* 26: 3567-3583, 2006.

Legendy C, Salcman M. Bursts and recurrences of bursts in the spike trains of spontaneously active striate cortex neurons. *J Neurophysiol* 53: 926-939, 1985.

Levy R, Hutchison W, Lozano A, Dostrovsky J. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 20: 7766-7775, 2003.

Magarinos-Ascone C, Pazo J, Macadar O, Buno W. High-frequency stimulation of subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism of Parkinson's disease. *Neuroscience* 115: 1109-1117, 2002.

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

McIntyre C, Grill W, Sherman D, Thakor N. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 91: 1457-1469, 2004.

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

Mink J. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50: 381-425, 1996.

Mink J, Thach W. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 3: 950-957, 1993.

Miocinovic S, Parent M, Butson C, Hahn P, Russo G, Vitek J, McIntyre C. Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 96: 1569-1580, 2006.

Montgomery E Jr, Baker K. Mechanism of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 22: 259-266, 2000.

Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamopallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res* 43: 111-117, 2002.

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 Neurophysiol* 74: 1800-1805, 1995.

Obeso J, Rodriguez-Oroz M, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, Vitek J, DeLong M. Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 55, Suppl 6: S7-S12, 2000.

Olanow W, Brin M. Surgery for Parkinson's disease: a physician's perspective. *Adv Neurol* 86: 421-433, 2001.

Olanow W, Brin M, Obeso J. The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 55, Suppl 6: S60-S66, 2000.

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 naive rats. *Neuroreport* 11: 441-444, 2000.

Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J Neurosci* 20: 8559-8571, 2000.

Rinzel J. Bursting oscillations in an excitable membrane model. In: *Ordinary and Partial Differential Equations*, edited by Sleeman B, Jarvis R. New York: Springer-Verlag, 1985, p. 304-316.

Rubchinsky L, Kopell N, Sigvardt K. Modeling facilitation and inhibition of competing motor programs in basal ganglia subthalamic nucleus-pallidal circuits. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14427-14432, 2003.

Rubin J, Josic K. The firing of an excitable neuron in the presence of stochastic trains of strong inputs. *Neural Comp* 19: 1251-1294, 2007.

Rubin JE, Terman D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J Comput Neurosci* 16: 211-235, 2004.

Sherman SM, Guillery R. On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing “drivers” from “modulators.” *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 7121-7126, 1998.

Smith G, Sherman SM. Detectability of excitatory versus inhibitory drive in an integrate-and-fire-or-burst thalamocortical relay neuron model. *J Neurosci* 22: 10242-10250, 2002.

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

Sohal V, Huntsman M, Huguenard J. Reciprocal inhibitory connections regulate the spatiotemporal properties of intrathalamic oscillations. *J Neurosci* 20: 1735-1745, 2000.

Steriade M, Contreras D, Amzica F. The thalamocortical dialogue during wake, sleep, and paroxysmal oscillations. In: *Thalamus*, edited by Steriade M, Jones E, McCormick D. Amsterdam: Elsevier, 1997, p. 213-294.

Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB* 17: 1820-1830, 2003.

Tateno T, Robinson H. Rate coding and spike-time variability in cortical neurons with two types of threshold dynamics. *J Neurophysiol* 95: 2650-2663, 2006.

Terman D, Rubin J, Yew A, Wilson C. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci* 22: 2963-2976, 2002. Vitek J. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 17, Suppl 3: S69-S72, 2002.

Welter M-L, Houeto J-L, Bonnet A-M, Bejjani P-B, Mesnage V, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Agid Y, Pidoux B. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 61: 89-96, 2004.

Wichmann T, Bergman H, Starr P, Subramanian T, Watts R, DeLong M. Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Exp Brain Res* 125: 397-409, 1999.

Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 6: 751-758, 1996.

Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Influence of the frequency pa-

parameter on extracellular glutamate and -aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res* 72: 259-267, 2003.

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