

# 深度脑刺激期间帕金森病中丘脑-苍白球复合体的动力学

## Dynamics of the Subthalamo-pallidal Complex in Parkinson's Disease During Deep Brain Stimulation

J. Modolo<sup>1</sup>, J. Henry<sup>2</sup>, A. Beuter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Laboratoire Intégration du Matériau au Système, CNRS UMR 5218,*

<sup>1</sup>*Université Bordeaux 1, Talence, France*

*e-mail: [modolo@idc.u-bordeaux2.fr](mailto:modolo@idc.u-bordeaux2.fr)*

<sup>2</sup>*INRIA Bordeaux Sud-Ouest, Institut de Mathématiques de Bordeaux,*

*Université Bordeaux 1, Talence, France*

(translated by zang jie)

**摘要：**使用两种模型研究了帕金森病在深部脑刺激(DBS)期间丘脑下丘脑苍白球复合体的动态，一个简单的放电率模型和一个基于群体的模型。我们扩展了由丘脑底核(STN)和苍白球外段(GPe)形成的复合体的简单放电率模型，以探索其在DBS期间的动力学状态。更具体地说，研究了DBS期间神经元活动（即模式和幅度）的调制。基于群体的模型使用了类似的方法。模拟结果显示，当DBS频率增加时，STN细胞中的爆发活动逐渐减少。此外，还检查了刺激电流类型（单相或双相）对结果的贡献。两种模型比较表明，基于群体的模型在生物学上更现实，更适合探索DBS机制。了解DBS的基本机制是开发新刺激方案的先决条件。

**关键词：**深部脑刺激，丘脑-苍白球复合体，群体动态，放电率模型

# 1、介绍

使用深部脑刺激(DBS)治疗帕金森病(PD)中的运动障碍(参见 Benabid[1]的综述)和神经精神疾病,例如图雷特综合征[2],现在已被广泛接受。PD 是一种神经退行性疾病,会逐渐破坏黑质致密部(SNc)中的多巴胺能神经元。这种多巴胺能缺陷导致多个大脑区域异常同步的低频活动。因此,运动功能受损,并观察到震颤、强直、运动迟缓和姿势不稳等症状[3]。如今,PD 的唯一治疗方法是对症治疗,包括左旋多巴摄取或 DBS(国家神经疾病和中风研究所,<http://www.ninds.nih.gov>)。在 PD 中,这种非破坏性、可逆但侵入性的神经外科手术包括在丘脑底核(STN)中放置一个大电极,这是一个属于基底神经节的杏仁形小核。植入患者胸壁的刺激器本身提供高频电刺激(通常高于 100Hz)。电池的使用寿命约为 45 个月[4]。刺激参数(幅度、脉冲宽度和频率)通过遥测进行调整,并定期修改以保持临床改善,尽管疾病在发展。DBS 显著减少了缓解症状所需的药物量(左旋多巴)[3]。有趣的是,尽管全球约有 40,000 人受益于 DBS[5];其临床益处的来源在很大程度上仍未得到解释。然而,已经提出了几种假设,包括(1)去极化阻滞,其中强 DBS 电流破坏离子电流,阻止动作电位的触发[6];(2)神经元干扰,表明受激网络携带的信息受到如此强烈的干扰,以至于这些信息变得毫无意义[1];(3)受激结构的功能抑制[7];(4)破坏病理网络活动[7,8]。出现的情况是,DBS 用一种新活动取代了几个大脑亚结构中的病理性大脑活动(异常同步),更符合感觉运动信号的令人满意的处理[9]。最近,创新的 DBS 刺激协议,例如神经元群的协调延迟反馈[10,11],表明 DBS 使 STN 中的神经元活动不同步。标准 DBS 刺激方案的解释不是很清楚,其中涉及慢性、高频电刺激。

PD 症状的可逆性[12]导致 Beuter 和 Vasilakos[13]将 PD 定性为动态疾病。Mackey 和 Glass[14]将动力学疾病定义为当控制参数(例如激素或神经递质的浓度)超出范围时出现的异常动力学。在 PD 中,主要的控制参数显然是多巴胺浓度,随着疾病的进展而降低。当该疾病的第一个临床症状出现时,SNc 中 60% 至 80%的多巴胺能神经元已经退化[15]。

有几个功能分离的平行环,将皮层连接到基底神经节,然后是丘脑,再连接回皮层[16]。受 PD 影响的回路之一是电机回路。由 STN 和苍白球(GPe)外部部分形成的复合物被认为会在该运动回路中诱导“类似起搏器”的活动[17]。这种起搏器样效应的一个例证是该网络中的活动在健康和患病状态之间切换,从微弱的、不相关的活动到强烈的振荡活动[17-19]。假设丘脑下-苍白球复合体中的强振荡以低频(3-8Hz)振荡机制“驱动”运动回路,与丘脑传递的运动信息的令人满意的处理不兼容[20]。Gillies 和 Willshaw[19]以及 Terman 等人开发的计算模

型。[18]表明 STN-GPe 复合物表现出不同的动力学，这取决于连接模式和纹状体-苍白球抑制。

Titcombe 等人从动力学角度处理这个问题。[21]分析了在 STN、苍白球内部节段(GPi)或腹侧中间丘脑(Vim)中接受 DBS 的 PD 患者的震颤动力学[22]，发现震颤动力学中发生了超临界 Hopf 分叉当 DBS 被“打开”时。假设分叉参数与刺激脉冲期间释放的神经递质的时间相关量有关。STN 活动已被证明与震颤动力学密切相关[20,23]，这可能表明 STN 动力学中存在类似于震颤动力学中的分叉。因此，DBS 可以通过第二个分叉将动态状态从病理状态转换为更有利的状态（就丘脑中继性能而言）。在那种情况下，从某种意义上说，DBS 将是一种基于分叉控制的治疗方法。

理解 DBS 对受激结构的影响的一个困难是由于对尖峰序列的多次记录的分析。事实上，DBS 电流会导致神经元活动记录中的重要伪影。然而，实验技术的改进已经在大鼠脑切片中产生了“无伪影”神经元记录[9]，甚至在接受 DBS 的 PD 患者中产生了局部场电位[24]。问题在于，在脑切片中，皮层下结构之间的连接是不完整的，因为在切片准备过程中切割了许多轴突。因此，可以肯定地说，接受 DBS 的患者体内神经元活动可能与应用 DBS 电流的大鼠脑切片中的多位点记录不同。因此，在新的实验方案可用之前，建模方法代表了一种有用的替代方法，可用于研究 PD 患者 DBS 期间受刺激结构中的神经元活动。因此，本文的目的是比较两种不同的建模方法，以探索受各种 DBS 电流影响的丘脑下丘脑复合体的动力学。第一个是一个简单的放电率模型，它揭示了在理解 DBS 在 PD 中的影响方面的几个局限性。第二个基于人群模型更忠实地再现了神经元动力学。

## 2、数学模型

### 2.1 速率模型

我们通过向 STN 施加高频刺激电流扩展了 Gillies 和 Willshaw[19]提出的简单放电率模型。事实上，在其原始形式中，该模型并未解决 DBS 问题。Gillies 和 Willshaw[19]提出的丘脑-苍白球动力学模型由一组两个耦合微分方程组成，描述了平均 STN 和 GPe 电位的变化[25]

$$\tau^{\text{STN}} \frac{d}{dt} x = -x + \bar{a}\sigma(x) - \bar{c}\zeta(y) + I^{\text{Cx}} \quad (1)$$

$$\tau^{\text{GPe}} \frac{d}{dt} y = -y - \bar{b}\zeta(y) + \bar{d}\sigma(x) + I^{\text{Str}} \quad (2)$$

其中以毫伏表示的  $x$ 、 $y$  分别是 STN 和 GPe 细胞中的平均膜电位， $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ ，以微伏/赫兹表示，是 STN 和 GPe 之间和内部的连接参数（ $a$ ，Gillies 和 Willshaw[19]中的  $b$ 、 $c$ 、 $d$  进行了修改以避免与 Izhikevich 模型的参数混淆，见下文）， $I_{Cx}$  和  $I^{Str}$ （以毫伏为单位）分别代表来自皮层和纹状体的输入。兴奋性和抑制性关系如图 1 所示。

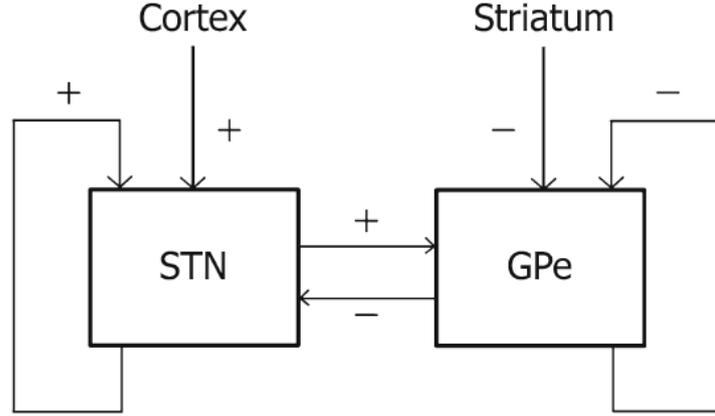


图 1. STN 和 GPe 形成的网络示意图。加号和减号分别表示兴奋性和抑制性关系

最后，以赫兹表示的  $\sigma(x)$  和  $\zeta(y)$  分别是 STN 和 GPe 放电率（每单位时间每个细胞的动作电位数，通过 sigmoid 函数与平均膜电位相关），和表示为[19]

$$\sigma(x) = \frac{\sigma_{\max}}{1 + \exp(-\kappa(x - x_{th}))} \quad (3)$$

$$\zeta(y) = \frac{\zeta_{\max}}{1 + \exp(-\eta(y - y_{th}))} \quad (4)$$

其中  $\sigma_{\max}=500\text{Hz}$ ， $\zeta_{\max}=100\text{Hz}$ ， $\kappa=0.3\text{mV}^{-1}$ ， $\eta=0.2\text{mV}^{-1}$ ， $x_{th}=15\text{mV}$ ， $y_{th}=10\text{mV}$ [19]。因此，首先计算平均膜电位，然后使用(3)和(4)中的两个 sigmoid 函数计算每个种群的放电率。与兴奋-抑制神经网络的一般情况一样，丘脑-苍白球复合体在该计算模型中表现出两种不同类型的动力学状态：稳定和极限循环行为[26]。在稳定状态下，系统在受到刺激后回到静止平衡状态[27]，而在极限循环状态下，轨迹收敛到相空间中的闭合轨道。控制从健康活动到病理活动转变的主要参数是纹状体苍白球抑制水平  $I^{Str}$ 。事实上，纹状体苍白球抑制水平在多巴胺能耗竭后增加，并且与脑啡肽和强啡肽的释放有关，这会削弱 GPe 内突触[18]。

## 2.2 丘脑-苍白球复合体的基于群体的模型

我们考虑了由 STN 和 GPe 形成的复合体，具有循环和前馈连接。STN 内循环连接的添加与 Terman 等人的不同。模型[18]，而 Gillies 和 Willshaw[19]发现它

与理解基底神经节动力学高度相关。在我们的模型中，两个原子核都由群体密度来描述。群体密度函数的初始条件是高斯函数[30]的形式。一个神经群体的这个函数的演化由以下守恒定律给出[32]：

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \vec{J}(\vec{w}, t) \quad (5)$$

其中神经元通量项  $\mathbf{J}(\mathbf{w}, t)$  可以表示为两项之和：一项用于内部动态（流项），另一项用于强加动态，例如突触事件（交互项）。这些条款可以写成

$$\vec{J}_s(\vec{w}, t) = p(\vec{w}, t) \vec{F}(\vec{w}) \quad (6)$$

$$\vec{J}_{int}(\vec{w}, t) = \hat{e}_v \sigma(t) \int_{v-\epsilon}^v p(\vec{v}, u, t) d\vec{v} \quad (7)$$

其中  $\mathbf{F}(\mathbf{w})=(F_v, F_u)$  是 Izhikevich 模型[28]，包括四个参数  $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ ，其中

$$F_v = \frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I(t) + I^{Str}(t) \quad (8)$$

$$F_u = \frac{du}{dt} = a(bv - u) \quad (9)$$

$$v > 30 \text{ mV} \rightarrow v = c, u = u + d \quad (10)$$

以及  $E$ ，以毫伏表示，是 EPSP/IPSP（兴奋性/抑制性突触后电位）的幅度，假设是瞬时的； $\sigma(t)$ ，以赫兹表示，是每个神经元的平均尖峰接收率； $\hat{e}_v$  是  $v$  方向的酉向量；和  $I^{Str}(t)$ （以皮安为单位）是应用于 GPe 细胞的纹状体抑制输入。让我们注意到参数  $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$  完全定义了 Izhikevich 模型。STN 和 GPe 神经元的动力学由以下兴奋-抑制网络的偏微分方程系统描述[29]，其中每个结构的种群密度函数遵循上述(5)：

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p_{STN}(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \left\{ \vec{F}_{STN}(\vec{w}) p_{STN}(\vec{w}, t) \right. \\ \left. + \hat{e}_v \left[ \sigma_{exc}^{STN}(t) \int_{v-\epsilon}^v p_{STN}(\vec{w}, t) d\vec{v} - \sigma_{inhib}^{GPe}(t) \right. \right. \\ \left. \left. \times \int_v^{v+\epsilon} p_{STN}(\vec{w}, t) d\vec{v} \right] \right\} \quad (11) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p_{GPe}(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \left\{ \vec{F}_{GPe}(\vec{w}) p_{GPe}(\vec{w}, t) \right. \\ \left. + \hat{e}_v \left[ \sigma_{exc}^{STN}(t) \int_{v-\epsilon}^v p_{GPe}(\vec{w}, t) d\vec{v} - \sigma_{inhib}^{GPe}(t) \right. \right. \\ \left. \left. \times \int_v^{v+\epsilon} p_{GPe}(\vec{w}, t) d\vec{v} \right] \right\} \quad (12) \end{aligned}$$

其中  $\sigma_{exc}(t)$  和  $\sigma_{inhib}(t)$  分别是兴奋性/抑制性输入的平均个体接收率，表示为 STN 和 GPe 发射率的函数。对于具有恒定轴突延迟  $\tau$  的单个种群， $\sigma(t)$  表示为

$$\sigma(t) = \frac{W}{N} r(t - \tau) \quad (13)$$

其中  $W$  是每个神经元的平均传入连接数， $N$  是种群中神经元的总数， $r(t)$  是种群在时间  $t$  的总放电率，计算为  $v=30\text{mV}$  边界，因此

$$r(t) = \int \frac{dv}{dt} \Big|_{v=30} p(s, u, t) du. \quad (14)$$

守恒方程组使用 Modolo 等人描述的基于有限体积的数值方案求解[30]。为了神经生理学的合理性，我们调整了 Izhikevich 模型以表现出与 STN 投射神经元中实验记录的反应相似的反应。

然后，相应的术语  $F(w)$  被包含在基于群体的模型中。根据 Bevan 和 Wilson[33] 的说法，STN 神经元的主要神经生理学特征是(1)3 到 20Hz 之间的自发尖峰活动；(2)响应兴奋性输入电流增加尖峰活动；(3)抑制后反弹爆发，然后是静止期，由低阈值  $\text{Ca}^{2+}$  电流的失活引起。在我们修改后的 Izhikevich 模型中，分别响应兴奋性和抑制性输入的膜电位变化如图 2 所示。

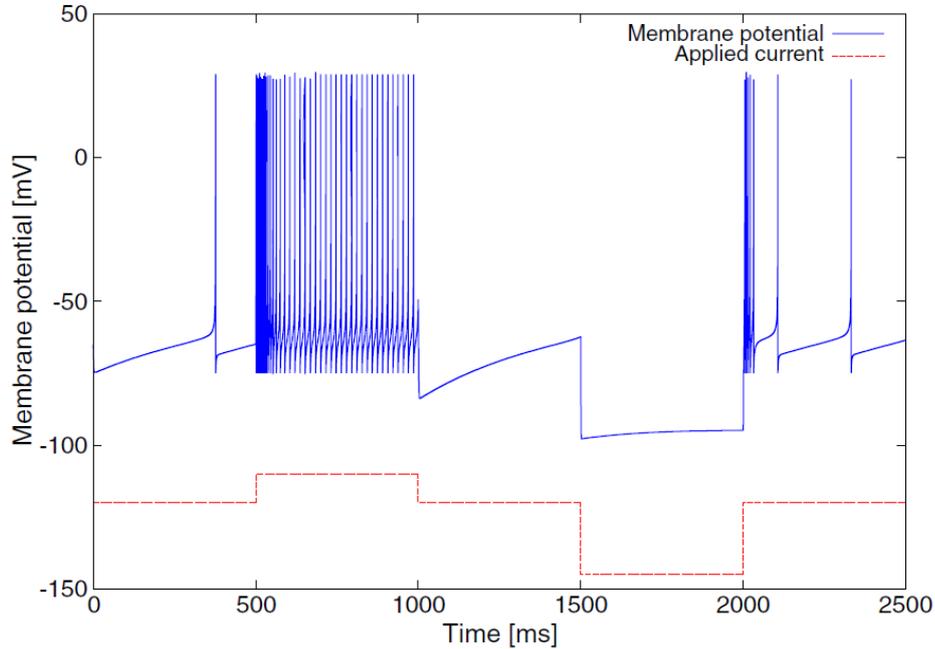


图 2. STN 投射神经元的膜电位变化，基于 Izhikevich 模型，由  $(F_v, F_u)$  定义，具有一组新参数： $a=0.005, b=0.265, c=-65, d=1.5$  [用于(9)和(10)]

图 2 显示 Izhikevich 模型的这种新放电模式与上面列出的主要 STN 神经生理学特征相匹配。因此，我们在我们的主要种群方程（守恒定律）中使用这些参数值来模拟 STN 谷氨酸能投射神经元的种群。使 Izhikevich [28] ( $a=0.1, b=0.2, c=65, d=2$ )

定义为快速尖峰的一组参数对  $\text{GABA}_{\text{ergic}}\text{GPe}$  神经元进行建模。快速尖峰机制与低阈值尖峰机制具有相似的参数，两者都由抑制性神经元表现出来 [28]。这个简单的 GPe 神经元模型不包括抑制后反弹，因为没有必要产生 STN-GPe 振荡 [20]。瞬时 EPSPs 和 IPSPs 的振幅绝对值相等，即  $E_{1\text{mV}}$ 。DBS 电流  $I^{\text{DBS}}(t)$  直接应用于 STN 神经元模型中的神经元膜。

$$\frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I^{\text{str}}(t) + I^{\text{DBS}}(t) \quad (15)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u) \quad (16)$$

DBS 激发 STN 神经元膜的实验证据证明了这一点[34]。

## 3、结果

### 3.1 发射率模型的模拟

目的是研究刺激频率对 STN-GPe 复合物动力学行为的影响。最初，我们没有包括 DBS 电流，而是使用 Gillies 和 Willshaw [19] 提出的一组参数来模拟丘脑下苍白球复合体的病理行为。在整篇论文中，术语“相图”描述了绘制“STN 活动”与“GPe 活动”的图表。具有这组参数的 STN-GPe 复合物的活性和相图如图 3 所示。

图 3（右）显示，在 PD 中，丘脑-苍白球复合体表现出极限循环，其振荡频率为 5Hz，类似于震颤频率，如图 3（左）所示。此外，实验证据表明震颤爆发与 STN 中的异常振荡之间存在相关性[23]。STN 细胞中的爆发活动与震颤之间的这种经验关系在下面的第 3 节中用于提供 DBS 期间震颤调制的粗略定性估计。

在以下模拟中，我们将单相方波脉冲串形式的 DBS 电流施加到 STN，使用  $150 \mu\text{s}$ （治疗值）的脉冲宽度和  $100$  至  $2,000\text{mV}$  的幅度。脉冲频率从  $20\text{Hz}$  逐渐增加到  $200\text{Hz}$ 。在临床实践中，仅使用高于或等于  $100\text{Hz}$  的刺激频率。

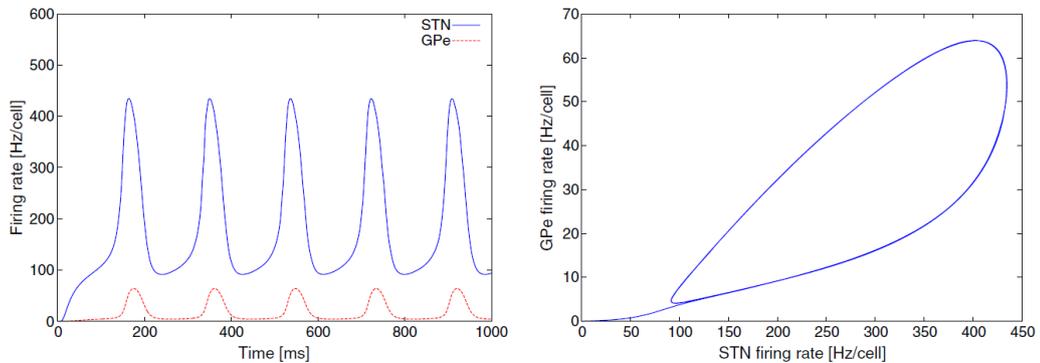


图 3. Gillies 和 Willshaw[19]提出的放电率模型中病理情况下的 STN 和 GPe 活性放电率（左）。系统不再显示稳定的静止状态，而是显示出一个极限环（右）

有趣的是，这些模拟表明低频 DBS 电流仍然在丘脑下-苍白球复合体中产生极限循环行为（具有大振幅）。这与实验观察一致，报告低频 DBS 不会改善，但实际上会恶化运动症状[35,36]。如相平面图（图 4 和 5）所示，在治疗刺激脉冲幅度（1 和 2V 之间）和 高频下，丘脑下-苍白球复合体活动中出现了一种新的动力学行为。实际上，这仍然是一个极限环，只是幅度趋向于 0。因此，这种高活动状态被描述为“准平稳”状态。这些发现表明，DBS 将动态状态转换为准平稳、高活动状态（不同于静止低活动的健康状态），从而打破由疾病进化强加的极限循环状态，即纹状体苍白球抑制的增加，以及其他因素。

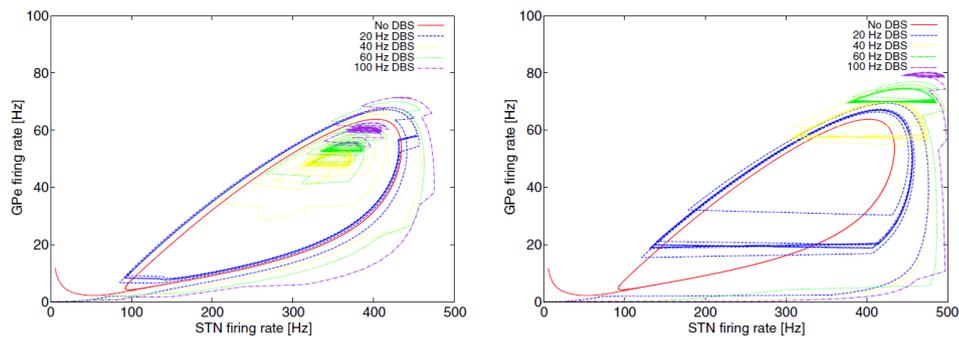


图 4. DBS 电流频率对  $I_0=100\text{mV}$ （左）和  $I_0=500\text{mV}$ （右）的 STN-GPe 复合物相平面的影响

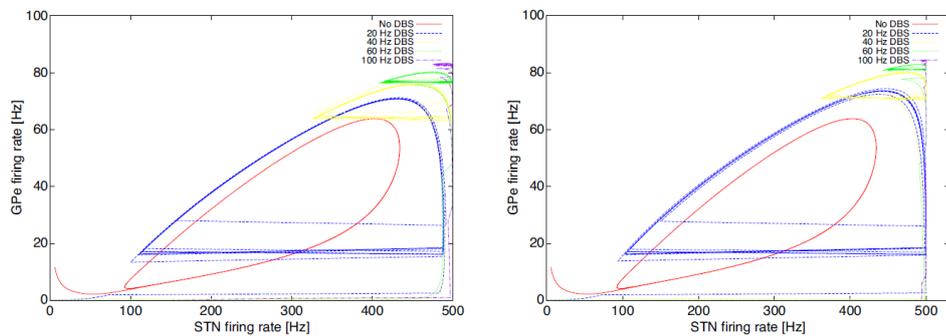


图 5. DBS 电流频率对于  $I_0=1,000\text{mV}$ （左）和  $I_0=2,000\text{mV}$ （右）对 STN-GPe 复合物相平面的影响

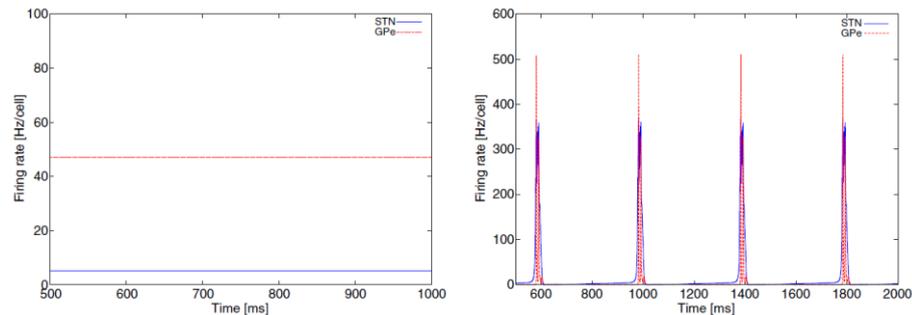


图 6. 纹状体苍白球抑制水平（ $I_{Str0}$ -左，生理状态-和  $I_{Str5pA}$ -右，病理状态）对基于人类的模型中 STN-GPe 复合物活性模式的影响

### 3.2 使用基于群体模型的模拟

第2节中介绍的基于群体的模型用于通过偏微分方程组[29]模拟 STN-GPe 复合体。在论文的其余部分，“健康状态”是指丘脑-苍白球复合体中微弱的、几乎恒定的活动，“病理状态”是指低频、高振幅、振荡的活动。通过增加恒定的纹状体苍白球抑制水平，可以从健康状态转变为病理状态。我们在基于人群的模型中说明了这一点，它具有两种不同水平的纹状体-苍白球抑制，这会影响 STN-GPe 复合物的活性模式。循环连接模式是  $W_{STN \rightarrow STN} = 50$ ， $W_{GPe \rightarrow GPe}$  = 每个神经元 25 个突触传入连接，前馈连接  $W_{STN \rightarrow GPe} = 15$ ， $W_{GPe \rightarrow STN} = 15$ ，EPSP/IPSP 幅度绝对值为 1mV。对于所有连接，轴突传导引起的时间延迟为 1 毫秒。这些模拟的结果显示在图 6 中，其中触发速率定义为每个单元每个时间单位的尖峰数。

与实验数据一致[37]，增加纹状体苍白球抑制逐渐引起 STN 和 GPe 之间的同步活动，并有爆发的趋势。然后将 DBS 电流施加到具有病理状态下丘脑-苍白球复合体的 STN，通过添加由 DBS 脉冲组成的项，宽度 150  $\mu s$ ，频率范围为 20 至 100Hz，脉冲幅度为 250pA。丘脑下丘脑-苍白球复合体在不同刺激频率下的活动如图 7 所示。

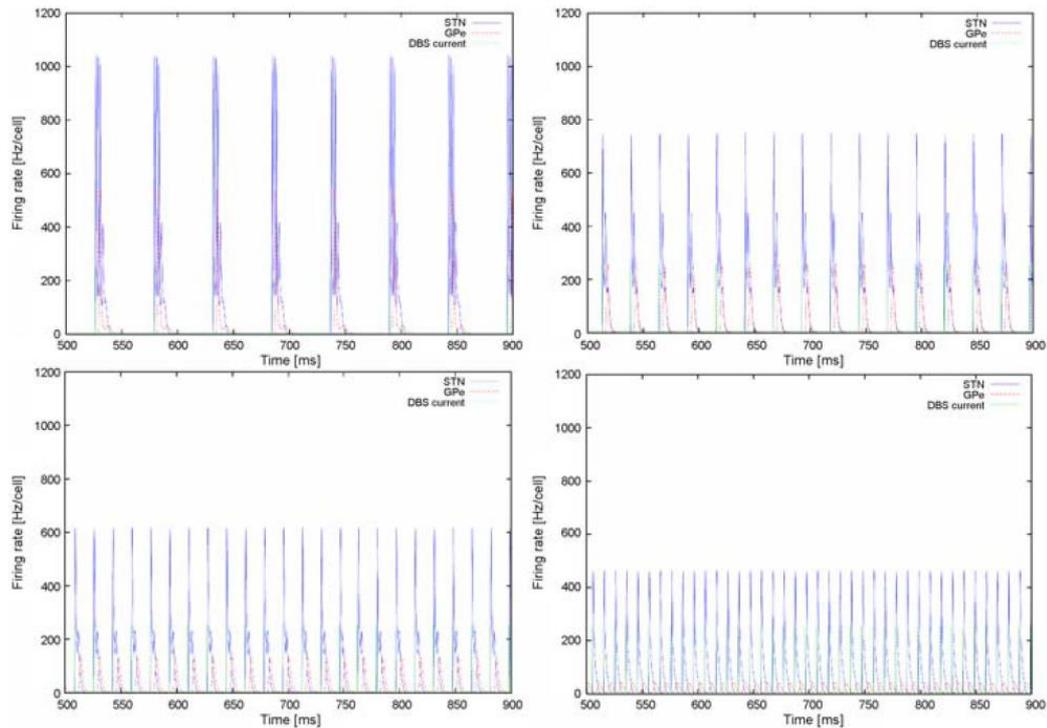


图 7. DBS 电流频率对 STN-GPe 复合体中每个单元的平均放电率的影响：20Hz（上、左）、40Hz（上、右）、60Hz（下、左）和 100Hz（下、对）

这些模拟表明，低频 DBS（例如，20HzDBS，图 7，左上角）对丘脑下苍白球模式没有重大影响，其仍处于低频爆发模式。然而，它确实影响了频率，因为活动突发变得与 DBS 脉冲锁相。如上所述，STN 神经元的爆发活动与症状的存在有关。因此，我们的结果与以下观察结果一致，即接受低频 DBS 的 PD 患者运动症状没有任何改善，在某些情况下甚至恶化[35,36]。

相比之下，STN 的爆裂活动在高频 DBS 电流（100Hz 及以上）下消失。因此，逐渐增加刺激频率的作用是减少 STN 中的病理性爆发活动并促进强直活动。有趣的是，在我们基于人群的模型中，引起强直 STN 活动的 DBS 频率（100Hz）与 PD 患者 DBS 中使用的刺激频率（120 - 180Hz，Benabid [1]）的数量级相同。

图 8 显示了不同刺激频率（20 至 100Hz）下每个 STN/GPe 细胞的平均放电率的相平面图（为清楚起见，仅显示了在 I250pA 时获得的结果）。如图 8 所示，极限环比用点火率模型获得的更复杂。这是由于在基于群体的模型中描述单个单元动态的准确性更高。然而，这个 STN-GPe 活动的相位图与使用发射率模型获得的结果有一个共同的特征，即 STN-GPe 复合极限循环的幅度随着刺激频率的增加而显著降低。较高频率的极限吸引子显然是一个幅度比病理情况（即没有 DBS）小得多的极限环。STN-GPe 活动的相平面表示类似于用点火速率模型生成的相平面。GPe 活动的幅度变化小于 STN 活动的幅度变化，并且极限循环的幅度在高刺激频率下更小（图 5 和 7）。此外，低刺激频率（例如 20Hz）增加了两种模型中的极限循环幅度。该结果类似于驱动振荡：当系统在接近其固有（近共振）的刺激频率下受到强制时，系统响应幅度增加，而在较高频率下，系统以较小的响应幅度受到驱动。然而，我们观察到两种模型之间存在相当大的差异，在第 4 节中进行了评论。有趣的是，在高刺激频率下，基于群体的模型中 GPe 活性显著降低，而 STN 具有高频强直活性。

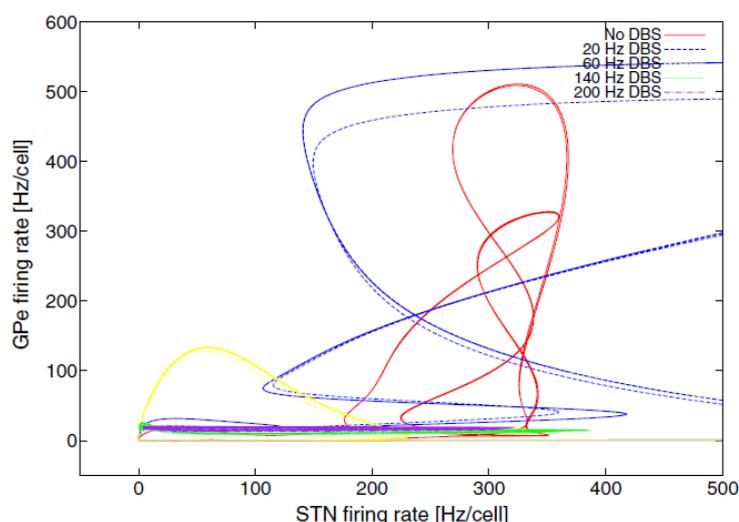


图 8. DBS 电流频率对基于种群模型中 STN-GPe 复合体相平面的影响

如图 9 所示,系统研究了 STN 在 5 到 180Hz 之间的频率下对 DBS 响应的变化。差分响应定义为 STN 一次活动爆发期间最大发射率的比率,以响应一个 DBS 脉冲,在没有 DBS 的一次活动爆发期间达到最大发射率。

如图 9 所示,10HzDBS 电流与 STN 神经元的固有频率共振。因此,它往往会加剧相同频率范围内的病理活动,这可能解释了为什么低频 DBS 无效。我们认为 DBS 在不同刺激频率下的不同效应是由于刺激频率和 STN 神经元的特征频率之间可能存在共振。这一观察结果表明,对于针对其他结构的 DBS 的未来应用,应避免共振刺激频率,以防止病理活动可能恶化。这可以通过测量目标结构的本征频率来实现。

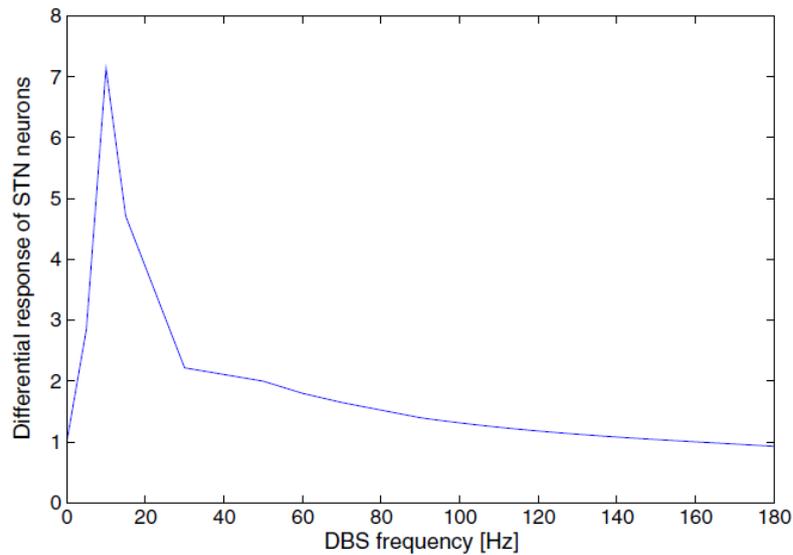


图 9. 不同频率下建模的 STN 神经元对 DBS 电流的不同响应

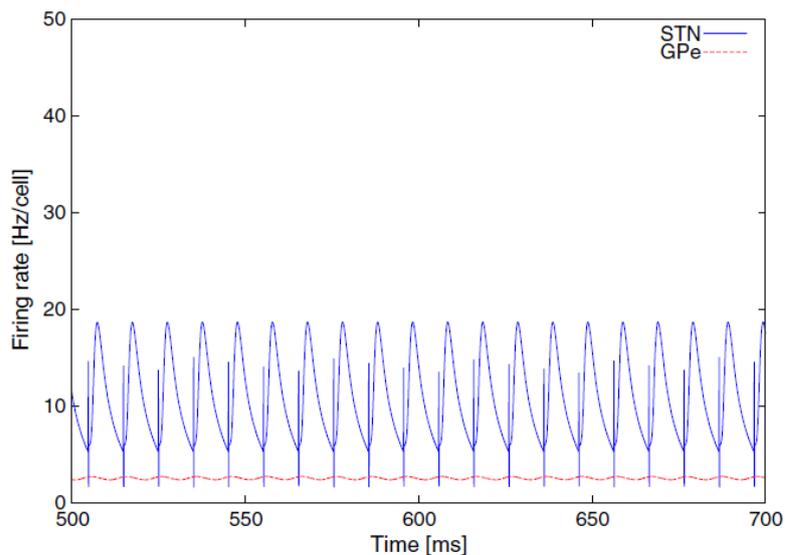


图 10. 丘脑-苍白球复合体在 100Hz 双相电荷平衡刺激电流下的活性

### 3.3 双相激励电流情况

先前的模拟研究了在 DBS 电流的外部刺激下丘脑下-苍白球复合体的动力学，建模为一系列简单的方形脉冲（例如，Rubin 和 Terman, [20]）。然而，在实践中，DBS 刺激器使用单极或双极刺激模式。在单极模式下，刺激器装置充当阳极，DBS 电极的四个活动触点之一充当阴极。在双极模式下，一个活动触点是阳极，另一个起到阴极的作用。此外，刺激脉冲可以是单相的（只有正脉冲或负脉冲）或双相的（正脉冲或负脉冲，然后分别是负脉冲或正脉冲）。单相刺激可能会导致神经组织中的电荷积累，从而可能导致组织损伤[38]。在电荷平衡、双相刺激（例如目前在 DBS 中使用的刺激）期间，依次施加具有相等幅度的负分量和正分量的脉冲。因此，我们测试了双相电荷平衡 DBS 电流，脉冲宽度为  $150 \mu s$ （脉冲的前半部分为正，第二部分为负），脉冲幅度绝对值为  $250 pA$ ，频率为  $100 Hz$ 。活动模式与使用单相电流获得的活动模式在性质上相似，STN 和 GPe 中神经元活动的幅度显著降低，如图 10 所示。因此，未来的模型应该使用更现实的双相、电荷-平衡刺激电流，因为结果显著不同取决于脉冲形式。

## 4、讨论

本节讨论用于研究在低频和低频 DBS 下丘脑下-苍白球复合体动力学的两个数学模型之间观察到的异同。然后检查两种不同电流类型的影响，最后提供 DBS 对丘脑下苍白球复合体影响的可能解释。

放电率模型和基于群体模型的结果显示出一些相似之处，但也有一些重要的差异。首先，GPe 在触发率方面似乎比基于群体的模型更活跃。然而，这个问题似乎并不相关，因为这些方法使用非常不同的方式来实现神经元耦合。其次，在高频电刺激期间丘脑-苍白球复合体的活动极限循环在放电率模型中要小得多。这是由于点火速率模型的内在限制，无法捕获快速瞬变[32]，而且 DBS 脉冲肯定非常短（时间尺度， $100 \mu s$ ）。假设网络输入在点火率模型中变化缓慢，这显然不是 DBS 脉冲的情况，DBS 电流瞬间从零切换到高值。因此，放电率模型可能会错过 STN 神经元对刺激的快速响应，然而，这是由基于群体的模型捕获的。这导致基于群体的模型中的极限环更大。事实上，激发率模型表明在  $500 Hz$  时激发率大致恒定，而总体模型则揭示了对 DBS 的短、高频响应的更复杂的图景。与放电率模型不同，群体模型与网络输入（DBS 脉冲）变化率无关。第三，以完全不同的方式考虑个体神经元动力学。在放电率模型中，sigmoid 函数提供了平均神经元膜电位和放电率之间的关系。然而，在基于群体的模型中，神经元动力学由 Izhikevich 模型给出，更准确地反映了神经元对刺激的动力学反应。相比之下，激发率模型的简单膜电位激发率 sigmoid 函数不能描述抑制后的反应，这

是 STN 细胞的主要特征。最后，放电率模型在描述同步群体动态方面是有限的 [26]。

总之，虽然点火率模型提供了一些有用的信息，但它们不适合在如此小的时间尺度上理解动力现象。与实验观察[9]一致，我们基于人群的模型的结果表明，STN 从病理性、爆发性活动转变为对高频 DBS 做出反应的规律性强直活动。相反，两种模型都发现低频 DBS 会加剧 STN 中的低频振荡活动，这与之前的实验 [35]和建模[20]一致。因此，当刺激频率增加时，爆发行为逐渐消失并被高频的强直活动所取代。这表明当打开高频 DBS 时，STN 活动会发生分叉。实验结果 [17]和建模研究[18]表明，丘脑下苍白球复合体的振荡活动受两种条件的影响：

(1) 纹状体苍白球抑制增加和 (2) 苍白球内连接减弱。群体模型结果与这些发现一致，即使未调查 GPe 内连接的减弱。

在具有单相刺激电流的基于人群的模型中获得的结果表明了对以下悖论的可能解释：丘脑下切开术（STN 病变）和 STN 高频刺激都观察到类似的运动症状改善。功能模型无法解决这个悖论，因为它们无法解释病变（不可逆破坏）如何具有与高频刺激相似的效果，假设会激发 STN 神经元并增加其活动。在我们的动态系统方法中，我们假设 STN 几乎无法响应外部输入（例如，皮质影响），因为我们的结果表明 DBS 会导致神经元活动的某种饱和。如果在 DBS 过程中 STN 不能响应外部输入，那么它是否真的与病变不同，后者也阻止了 STN 对外部输入的响应？一个明显的区别是 STN 输出频率高，在 DBS 期间是强直的，但在病变后不存在。事实上，STN-GPe 复合物的强直活性与 GPi 对丘脑的强直抑制有关[20]。此外，这种强直活动发生在与随意运动相关的  $\gamma$  波段（30 至 80Hz）中[39]。

因此， $\gamma$  波段中的高频强直 STN 活动与丘脑适当的感觉运动信号处理相兼容。然而，这一结论被双相、电荷平衡刺激电流的影响所推翻，突出了在模拟研究中使用合适的刺激电流类型的重要性。

我们的结果表明了以下情况：当 STN 受到高频刺激时，它的强直输出会强烈激活 GPe 细胞，这些细胞通过它们的侧枝相互抑制。这解释了为什么在我们的模拟中，DBS 期间 GPe 细胞活动较弱。这与揭示 DBS 期间 GPe 细胞活性略有下降的实验结果一致[40]。STN 和 GPe 是 GPi 的两个主要传入输入，GPi 是一种向丘脑发送抑制性投射的结构。在 PD 中，GPi 细胞表现出异常的低频爆发活动，类似于 STN 或 GPe 中发现的活动。GPi 细胞具有与 STN 和 GPe 神经元相同的抑制后反弹特征。因此，我们假设在 DBS 期间，GPe 活性的降低减弱了 GPi 抑制，以及 GPi 细胞的抑制后反弹。与来自 STN 的强直、高频输入相结合，这种减少会减少或抑制 GPi 细胞中的爆发活动，并导致 GPi 细胞中的高频强直驱动。有

有趣的是，GPi 和 STNDBS 对 PD 患者的运动改善略有不同（有关震颤的示例，请参见 Beuter 等人[41]）。

## 5、总结

本研究侧重于 DBS 期间的 STN 和 GPe 动态。当然，这些结构与运动回路中的其他细胞核（例如 GPi、丘脑或运动皮层）的相互作用也可能影响丘脑-苍白球复合体的行为。然而，这种复合体的作用似乎与理解运动回路中的节律生成高度相关。一个有趣的前景是通过用一群皮质细胞“闭合回路”并探索这两个细胞群之间的相互作用来扩展这种丘脑-苍白球复合体模型。尽管实验结果尚未令人信服，但用于控制基底神经节动力学的皮质刺激可能为 PD 中的运动症状提供一种替代性的、侵入性较小的治疗方法[42]。

were consistent with experimental evidences regarding STN-and GPi-DBS and several comparative clinical evidences regarding STN-, GPe-, and GPi-DBS.

## References

1. Bar-Gad I, Morris G, Bergman H, Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia, *Prog Neurobiol* **71**:439–473, 2003.
2. Paxinos G, Mai J, The basal ganglia, *The Human Nervous System*, Elsevier, Amsterdam, pp. 676–738, 2004.
3. Walters JR, Hu D, Itoga CA, Parr-Brownlie LC, Bergstrom DA, Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine, *Neuroscience* **144**:762–776, 2007.
4. Parkinson J, *An Essay on the Shaking Palsy*, Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817.
5. Bergman H, Deuschl G, Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back, *Mov Disord* **17**:28–40, 2002.
6. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR, The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism, *J Neurophys* **72**:507–520, 1994.
7. Chang JY, Shi LH, Luo F, Zhang WM, Woodward DJ, Studies of the neural mechanisms of deep brain stimulation in rodent models of Parkinson's disease, *Neurosci Biobehav Rev* **32**:352–366, 2008.
8. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid A-L, Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease, *N Engl J Med* **339**:1105–1111, 1998.
9. 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.
10. Johnson MD, Miciocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL, Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders, *Neurotherapeutics* **5**:294–308, 2008.
11. 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.
12. Modolo J, Mosekilde E, Beuter A, New insights offered by a computational model of deep brain stimulation, *J Physiol Paris* **101**:56–63, 2007.
13. Van Albada SJ, Robinson PA, Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I. Firing rates in healthy and parkinsonian states, *J Theor Biol* **257**:642–663, 2009.
14. Nahvi A, Bahrami F, Which one is more effective in Parkinson's Disease? Stimulating the motor cortex or the basal ganglia?, *17th Iranian Conference of Biomedical Engineering (ICBME2010)*, Isfahan, Iran, November 3–4, 2010, Doi: 10.1109/ICBME.2010.5704973.
15. Stefani A, Fedele E, Galati S, Pepicelli O, Frasca S, Pierantozzi M *et al.*, Subthalamic stimulation activates internal pallidus: Evidence from cGMP microdialysis in PD patients, *Ann Neurol* **57**:448–452, 2005.
16. Stefani A, Fedele E, Galati S, Raiteri M, Pepicelli O, Brusa L *et al.*, Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: Biochemical evidence, *J Neural Transm Suppl* **70**:401–408, 2006.
17. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S, Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey, *J Neurosci* **25**:8611–8619, 2005.
18. 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* **89**:1150–1160, 2003.

19. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M, Deep brain stimulation in Parkinson disease: A metaanalysis of patient outcomes, *J Neurosurg* **103**:956–967, 2005.
20. Ostergaard K, Sunde NA, Evolution of Parkinson’s disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, *Mov Disord* **21**:624–631, 2006.
21. Payoux P, Remy P, Miloudi M, Houeto JL, Stadler C, Bejjani BP *et al.*, Contrasting changes in cortical activation induced by acute high-frequency stimulation within the globus pallidus in Parkinson’s disease, *J Cereb Blood Flow Metabol* **29**:235–243, 2009.
22. Vitek JL, Hashimoto T, Peoples J, DeLong MR, Bakay RAE, Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves Parkinsonian motor signs, *Mov Disord* **19**:907–915, 2004.
23. Yelnik J, Damier P, Bejjani BP, Francois C, Gervais D, Dormont D *et al.*, Functional mapping of the human globus pallidus: Contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson’s disease, *J Neurosci* **101**:77–87, 2000.
24. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF *et al.*, Opposite Motor Effects of Pallidal Stimulation in Parkinson’s Disease,” *Ann Neurol* **43**:180–192, 1998.

## Appendix

The relevant parameters for healthy subjects are presented in Table 1. See Ref. 13 for more details on parameters used.

Table 1. The parameters for healthy state used in the BGTCS (see Ref. 13).

Quantity	Symbol	Value	Unit	Quantity	Symbol	Value	Unit
Maximum firing rate				Maximum firing rate			
Cortex	$Q_e^{\max}, Q_t^{\max}$	300	s <sup>-1</sup>	STN	$Q_s^{\max}$	500	s <sup>-1</sup>
Striatum	$Q_{d1}^{\max}, Q_{d2}^{\max}$	65	s <sup>-1</sup>	Relay nuclei	$Q_t^{\max}$	300	s <sup>-1</sup>
GPi	$Q_{p1}^{\max}$	250	s <sup>-1</sup>	TRN	$Q_r^{\max}$	500	s <sup>-1</sup>
GPe	$Q_{p2}^{\max}$	300	s <sup>-1</sup>				
Firing threshold				Firing threshold			
Cortex	$\theta_e, \theta_i$	14	mV	STN	$\theta_s$	12	mV
Striatum	$\theta_{d1}, \theta_{d2}$	19	mV	Relay nuclei	$\theta_t$	13	mV
GPi/SNr	$\theta_{p1}$	8	mV	TRN	$\theta_r$	13	mV
GPe	$\theta_{p2}$	12	mV				
Threshold spread	$\sigma'$	3.8	mV				
Connection strength				Connection strength			
$ee, ie$	$\nu_{ee}, \nu_{ie}$	1.6	mV s	$p2d2$	$\nu_{p2d2}$	-0.3	mV s
$ei, ii$	$\nu_{ei}, \nu_{ii}$	-1.9	mV s	$p2p2$	$\nu_{p2p2}$	-0.1	mV s
$et, it$	$\nu_{et}, \nu_{it}$	0.4	mV s	$p2s$	$\nu_{p2s}$	0.5	mV s
$d1e$	$\nu_{d1e}$	1.0	mV s	$se$	$\nu_{se}$	0.1	mV s
$d1d1$	$\nu_{d1d1}$	-0.3	mV s	$sp2$	$\nu_{sp2}$	-0.03	mV s
$d1t$	$\nu_{d1t}$	0.1	mV s	$te$	$\nu_{te}$	0.8	mV s
$d2e$	$\nu_{d2e}$	0.7	mV s	$tp1$	$\nu_{tp1}$	-0.03	mV s

Table 1. (Continued)

Quantity	Symbol	Value	Unit	Quantity	Symbol	Value	Unit
$d2d2$	$\nu_{d2d2}$	-0.3	mV s	$tr$	$\nu_{tr}$	-0.4	mV s
$d2t$	$\nu_{d2t}$	0.05	mV s	$tn$	$\nu_{tn}$	0.5	mV s
$p1d1$	$\nu_{p1d1}$	-0.1	mV s	$re$	$\nu_{re}$	0.15	mV s
$p1p2$	$\nu_{p1p2}$	-0.03	mV s	$rt$	$\nu_{rt}$	0.03	mV s
$p1s$	$\nu_{p1s}$	0.1	mV s				