

·综述·

帕金森病丘脑底核神经电生理学研究进展

程驰, 徐岩, 曹学兵

华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科, 湖北 武汉 430022

摘要:在帕金森病状态下,中枢神经系统内存在的大量异常神经电活动,其扰乱了正常的生理性电活动,导致一系列相关症状的产生。其中基底神经节内丘脑底核的异常神经电活动在帕金森病的发生中起着重要作用,其核团内放电频率、放电模式、电振荡活动、内部网络结构的改变与帕金森病的运动症状及非运动症状的出现有着紧密的联系,而各种异常电活动的产生又有着各自不同的病理机制。该文对帕金森病状态下丘脑底核异常神经电活动、相关症状及形成机制中的研究进展作一综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 176-180]

关键词:帕金森病;丘脑底核;电生理;机制

中图分类号:R742.5

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.016

Research progress in electrophysiology of subthalamic nucleus in Parkinson's disease

CHENG Chi, XU Yan, CAO Xue-Bing

Department of Neurology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China

Corresponding author: CAO Xue-Bing, Email: caoxuebing@126.com

Abstract: In the context of Parkinson's disease, there are a large number of abnormal neuroelectric activities in the central nervous system, which disrupt normal physiological electrical activities, causing a series of related symptoms. Among them, the abnormal neuroelectric activities of the subthalamic nucleus in the basal ganglia play an important role in Parkinson's disease. The firing frequency, firing pattern, electrical oscillation activity, and the changes in the internal network structure in the nucleus are closely related to the motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. Various abnormal electrical activities have their respective pathological mechanisms. This article reviews the research progress in abnormal neuroelectric activities of the subthalamic nucleus in the context of Parkinson's disease, the related symptoms, and formation mechanism.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 176-180]

Keywords: Parkinson's disease; subthalamic nucleus; electrophysiology; mechanism

丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)是基底神经节的重要核团,其神经电活动的异常增高被认为是帕金森病(Parkinson's disease, PD)特征性电生理改变。以丘脑底核为靶点的高频深部脑刺激(high-frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, STN-HFS)通过“正常化”其神经电活动,可显著改善PD患者运动及非运动症状^[1],已成为晚期PD外科治疗的首选方法。对PD状态下,STN神经电生理学的研究主要包括其自身神经电

活动的异常改变以及异常电活动的产生机制,并在此基础上探索神经电活动异常改变与PD症状之间的联系,从而揭示PD症状产生的神经电生理原理。

1 丘脑底核放电频率变化及其形成机制

PD动物模型的电生理学研究及PD患者手术过程中记录到的STN神经元活动均提示:STN神经元的总体平均放电频率明显增高^[2-3]。通过对不同阶段PD动物模型及患者对比研究发现,随着疾病的进展,STN神经元放电

收稿日期:2020-10-16;修回日期:2021-04-11

作者简介:程驰(1995-),男,在读硕士,主要从事帕金森病状态下丘脑底核神经电活动的研究。

通信作者:曹学兵(1968-),男,医学博士,教授,博士生导师,主要从事帕金森病神经环路的研究。Email:caoxuebing@126.com。

频率呈现出增高的趋势^[4-5]。Vyas等^[6]研究发现,PD状态下,STN神经元放电频率的增高同时会伴有放电复杂度的下降,使能编码的信息减少,从而出现PD刻板症状。目前认为,STN神经元放电频率的增高是PD病理性电活动的标志性改变。以往根据PD经典的基底节-丘脑-皮质神经环路理论认为,这种异常电活动改变的可能机制是,由于黑质-纹状体多巴胺能神经元退行性改变,导致间接通路过度活化,苍白球外侧部(external globus pallidus, GPe)对STN抑制作用降低,从而导致STN神经元兴奋性增高。但是环路理论并不能很好解释之后的研究结果,如环路理论认为,STN接受GPe γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能的输入减少后,STN中反映GABA能活性的谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)浓度应该降低,但实际情况是GAD蛋白水平并未出现明显变化。此外,在直接损毁GPe后,STN的总体平均放电率相比PD状态下升高并不显著,且未出现放电模式的改变^[7]。

所以,STN神经元放电频率的增高除了受来自GPe的GABA能的影响外,可能有更为复杂的原因。有研究表明,在PD状态下,黑质-丘脑底核纤维兴奋性降低,进而STN中多巴胺含量下降,引起STN神经元细胞膜极化水平及细胞间突触电流发生改变,导致自发性放电活动增加^[8]。正常情况下,多巴胺可以抑制神经网络中谷氨酸能的释放。皮质-丘脑底核之间存在谷氨酸能“超直接通路”纤维连接,PD状态下,皮质与STN之间此种纤维连接数量减少,但STN中受谷氨酸能支配的神经元数目并未发生改变^[9],而其他脑区如丘脑与STN之间存在谷氨酸能兴奋性投射,多巴胺水平整体的降低导致STN中谷氨酸能活性增高,从而增强了STN兴奋性。Polyakova等^[10]的研究也表明,使用谷氨酸受体拮抗剂后,可降低STN神经元放电频率。此外,STN中去甲肾上腺素能的降低也可能是其活性增高的部分原因^[11]。因此,STN活性的增加可能涉及到以上多种或其他未知因素,各种因素对STN的影响还需进一步对神经网络及神经递质的研究。

虽然STN放电频率升高的机制还未完全阐明,但使用STN-HFS的方式能够显著改善PD患者症状,在手术过程中记录到的STN神经元在接受高频电刺激后,其总体放电频率减少^[12]。同时,一侧手术可降低对侧的STN神经元放电频率,从而改善患者双侧帕金森病症状^[13]。

2 丘脑底核放电模式的改变及其形成机制

放电模式的研究对象主要分为簇放电及电振荡活动两种,PD状态下,放电模式的改变是神经元活性增高的另一种重要表现形式。目前普遍认为,放电模式的改变在PD症状的形成中具有重要意义。在损毁GPe后,不会出现明显帕金森症状,而STN总体放电率增加但未出现

放电模式的改变,也提示放电模式的改变是PD症状出现的重要原因^[7]。

2.1 丘脑底核神经元簇放电变化

簇放电即神经元短时间内的爆发多次动作电位,不同算法对簇放电的定义在放电时长及峰电位数目上可能有些许差异。对簇放电数据处理的关注点不同,可以得出多种与簇放电相关特征。研究显示,在MPTP造模后的PD病猴模型中,STN中簇放电的神经元比例显著增加,簇放电的间隔缩短,且簇放电前后出现较长放电间隔,同时伴有簇放电的神经元放电率的升高也更为显著^[2,14]。在PD病人身上也记录到类似的簇放电增多现象。一项针对PD患者的临床研究指出,STN神经元中簇放电数目与帕金森运动迟缓及轴性症状得分之间存在明显正相关,同时,放电间隔在10 ms以内和以外的比例除与上述症状相关外,还与肢体僵直呈现正相关,表明簇放电性质与PD病情的严重程度及不同亚型分型间存在一定关联^[15]。

2.2 丘脑底核电振荡活动

振荡活动有两种表现形式。一种是神经元电振荡活动,神经元放电频率出现特定频率的周期性改变,反映的是单个神经元放电频率变化。另一种是局域场电位(local field potential, LFP),可在LFP光谱分析中出现不同的频段的信号,反映的是记录电极周围一群细胞放电活动情况。以下所出现的电振荡活动包括神经元振荡活动及LFP,一般根据频段的不同将电振荡活动主要分为4个波段。对应频率分别是: θ (4~7 Hz)、 α (8~13 Hz)、 β (14~30 Hz)、 γ (>30 Hz),相邻波段间没有严格界限,并具有各自的功能和意义。

使用功率频谱及神经元自相关分析发现,系统性施用MPTP后的PD病猴,其STN神经元在 θ 波段及 α 波段的电振荡活动强度增强^[2,16]。而在PD病人身上发现,其在 β 波段电振荡活动强度显著增加,而在 γ 波段电振荡活动强度降低^[17-18]。不同模型之间电振荡活动不完全相同,特别是在帕金森病猴模型上,即使出现明显的PD症状,也看不到明显特征性的 β 波段^[19]。可能的原因是,记录PD病人在手术中记录STN电活动时,已经处于疾病晚期而病程较长,而PD病猴模型因形成时间较短,神经元间还未形成产生 β 波段的神经连接基础。另一种可能是,不同物种在波段上是不同的,猴类的 α 波段所对应的就是PD病人身上的 β 波段^[20]。

θ 波段的电振荡活动的频率因与PD的静止性震颤频率相符合,也被称作震颤相关波段。之前认为,PD状态下STN中 θ 波段强度的增加可能与静止性震颤的发生有关。而近期研究表明, θ 波段可能与肢体静止性震颤的产生并无关联,因为部分PD病人STN即使 θ 波段强度明显增加而肢体震颤却较轻^[21]。另外,在冻结步态发生STN中 θ 波段强度出现较为明显的增高,预示着 θ 波段可能与

冻结步态的发生相关^[22]。

STN神经电活动参与冲动、成瘾行为的抑制,但其作用机制还不清楚,Rosa等^[23]和Mazzoni等^[24]在对PD病人STNLFP研究中发现,风险的规避与决策前有较高的在 θ 、 α 波段强度相关,这两个波段的强度携带着有关未来决策的重要信息,从而推断的 θ 、 α 波段功率动态变化可能与PD病人非运动症状中的冲动控制障碍的发生具有相关性。

β 波段电振荡活动是PD病人特征性的波段,在与PD运动障碍、肌强直症状的分析中呈显著相关,但可能与PD症状的产生没有直接因果关系,却仍然可以作为反映PD症状严重性的指标^[25]。僵直迟缓型PD与震颤型及混合型PD相比,其症状较重且病程进展较快。Feng等^[21]在研究僵直迟缓型与混合型PD患STN电振荡活动神经元时发现, β 波段电振荡活动神经元与僵直迟缓型患者肢体肌电相关, β 波段电振荡活动神经元所占比例显著高于混合型,表明STN中 β 波段电振荡活动神经元在PD僵直迟缓症状的发生、发展中起重要作用。在关于STN电活动与冻结步态的研究中发现,不管病人行走过程是否存在干扰,冻结步态发生时, β 波段的强度都显著升高,提示 β 波段也与冻结步态的产生密切相关^[22]。

有研究发现,PD状态下,STN中 γ 波段强度减低^[18],而在肢体运动增加的肌张力障碍患者STN中记录到 γ 波段强度显著升高^[26],此外,在PD病人长期接受左旋多巴治疗后异动症发生时, γ 波段的强度显著升高,且与异动强度呈现显著正相关关系,以上均提示 γ 波可能与运动的发生和维持相关。

近期有研究发现高频振荡(high frequency oscillations, HFO)波段可能与帕金森病症状的产生相关,在震颤为主要表现的PD患者中,200~260 Hz波段与 β 波段的相幅耦合度较高,而在以步态障碍为主要表现的PD患者,其260~400 Hz波段与 β 波段的相幅耦合度更高^[27],表明HFO可能通过与 β 波段相互作用从而引发帕金森病症状,并且与其分型相关。

2.3 放电模式变化形成机制

基底节-丘脑-皮质神经环路模型专注于对神经核团间纤维连接及其强度的解释,可以更方便的理解基底神经节网络的基本运作方式,但解释不了STN在神经活动模式上的改变。正常生理状态下,多巴胺通过调节基底节-丘脑-皮质网络中特定的神经反馈环路而维持振荡活动的稳定。而在STN-GPe网络内,内在的起搏点及外源性节律的输入使得网络内部在许多情况下倾向于产生振荡性活动。多巴胺水平下降后,导致STN神经元间突触电流的兴奋-抑制平衡被打破,STN的神经元转变为抑制

状态,此时 Ga^{+} 、 Na^{+} 离子通道具有更高利用率,在STN神经元去极化时,更容易进入神经元内部从而产生爆发性放电和电振荡活动^[28]。一项对6-OHDA处理的PD大鼠的研究也表明,多巴胺缺失后,GPe与STN之间的抑制性突触连接数量增多,使STN神经元发生超级化,这种对STN的抑制性增强诱发其神经元超级化反弹,从而使STN神经元出现爆发性节律性活动^[29]。PD状态下,纹状体对GPe的抑制性作用增强,其神经元也处于抑制状态,细胞膜上HCN通道活性增加,而HCN通道与放电相位的重新设定及放电的节律相关,从而在GPe-STN网络内部影响STN电活动^[30]。另有研究推测,GPe是基底节电振荡活动的起搏点,实验发现通过间接通路刺激GPe增加对STN的输入,可以提高STN节律性的活动^[31]。Soares等的研究也发现,GPe完整的一侧与GPe毁侧相比,STN放电模式的改变变得更加显著^[7]。此外,STN的振荡活动也受到来自基底节外部节律性活动输入的影响,例如在皮质监测到的4~30 Hz波段与STN神经元放电活动存在显著的相位相关性^[32]。此外,来至小脑、脑干、丘脑等其他脑区的各种节律性活动,在与GPe的反馈抑制电活动发生相位偏移时,可以在STN-GPe网络中对弱振荡活动产生放大效应^[33]。

STN-HFS对簇放电活动的影响目前还没有一致性的结论,Shi等^[13]的研究报道,STN-HFS可减少STN簇放电活动。而Welter等^[34]则发现STN-HFS可增加STN由不规则放电转变为爆发性放电。其结论的不一致可能是电刺激后分析时间点的不同所致。对于STN病理性电振荡活动,可被STN-HFS全面压制^[35],可能是由于STN-HFS后,稳定了STN内神经元细胞膜,并通过STN与其他脑区的纤维连接,顺向或逆向广泛扩散至整个神经网络所致。

3 丘脑底核自身网络结构

PD状态下,STN除了与其他核团之间的纤维连接产生变化外,其自身神经元之间的纤维连接可塑性也发生改变。STN神经元间可塑性的改变除了会增强神经元细胞电振荡活动外,也会在神经元间形成网络同步活动。Levy等^[36]研究发现,在PD患者的STN电活动中,其神经元在 β 波段网络同步活动显著增加,这种同步活动与肢体静止性震颤紧密相关。而STN-HFS是否能改变神经重塑,降低神经元间网络同步活动,这一点还是未知。

综上所述,虽然PD状态下,STN神经电活动改变及其形成机制已得到许多研究成果,但这些电活动的改变如何引起相关症状,如何恢复已产生的异常神经电活动从而缓解PD临床症状,还需在神经环路层面结合行为学进一步探索STN神经电活动规律。

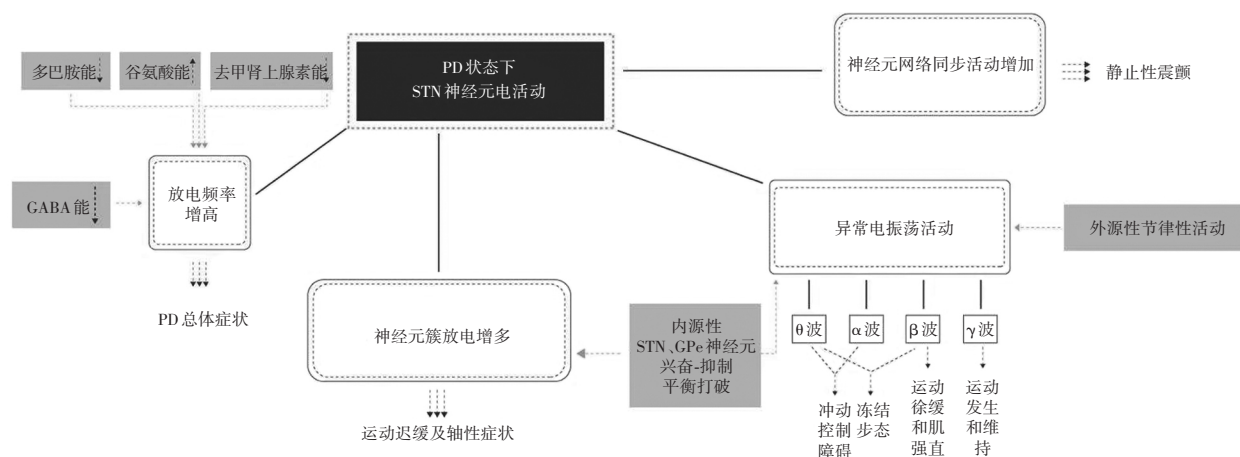


图1 PD状态下STN神经电活动变化图示

参 考 文 献

- [1] Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 421-430.
- [2] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism[J]. *J Neurophysiol*, 1994, 72(2): 507-520.
- [3] Ozturk M, Kaku H, Jimenez-Shahed J, et al. Subthalamic single cell and oscillatory neural dynamics of a dyskinetic medicated patient with Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 391.
- [4] Remple MS, Bradenham CH, Kao CC, et al. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(9): 1657-1662.
- [5] Park SE, Song KI, Kim H, et al. Graded 6-OHDA-induced dopamine depletion in the nigrostriatal pathway evokes progressive pathological neuronal activities in the subthalamic nucleus of a hemi-parkinsonian mouse[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 344: 42-47.
- [6] Vyas S, Huang H, Gale JT, et al. Neuronal complexity in subthalamic nucleus is reduced in Parkinson's disease[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2016, 24(1): 36-45.
- [7] Soares J, Kliem MA, Betarbet R, et al. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(29): 6417-6426.
- [8] Benazzouz A, Mamad O, Abedi P, et al. Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 87.
- [9] Wang YY, Wang Y, Jiang HF, et al. Impaired glutamatergic projection from the motor cortex to the subthalamic nucleus in 6-hydroxydopamine-lesioned hemi-parkinsonian rats[J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 135-148.
- [10] Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, et al. Cortical control of subthalamic neuronal activity through the hyperdirect and indirect pathways in monkeys[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(39): 7451-7463.
- [11] Masilamoni GJ, Groover O, Smith Y. Reduced noradrenergic innervation of ventral midbrain dopaminergic cell groups and the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 100: 9-18.
- [12] Tai CH, Boraud T, Bezard E, et al. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata[J]. *FASEB J*, 2003, 17(13): 1820-1830.
- [13] Shi LH, Luo F, Woodward DJ, et al. Basal ganglia neural responses during behaviorally effective deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats performing a treadmill locomotion test[J]. *Synapse*, 2006, 59(7): 445-457.
- [14] Sanders TH, Clements MA, Wichmann T. Parkinsonism-related features of neuronal discharge in primates[J]. *J Neurophysiol*, 2013, 110(3): 720-731.
- [15] Sharott A, Gulberti A, Zittel S, et al. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(18): 6273-6285.
- [16] Moran A, Stein E, Tischler H, et al. Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1): 583-590.
- [17] Hasegawa H, Fischer P, Tan HL, et al. The effect of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on contralateral subthalamic nucleus local field potentials[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(4): 509-514.
- [18] Stefani A, Grandi LC, Galati S. Deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus modulates subthalamic pathological oscillations[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 128: 49-52.
- [19] Devergnas A, Pittard D, Bliwise D, et al. Relationship between oscillatory activity in the cortico-basal ganglia network and parkinsonism in MPTP-treated monkeys[J]. *Neurobiol Dis*, 2014,

- 68: 156-166.
- [20] Stein E, Bar-Gad I. β oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism[J]. *Exp Neurol*, 2013, 245: 52-59.
 - [21] Feng HH, Zhuang P, Hallett M, et al. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(9): 819-828.
 - [22] Chen CC, Yeh CH, Chan HL, et al. Subthalamic nucleus oscillations correlate with vulnerability to freezing of gait in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104605.
 - [23] Rosa M, Fumagalli M, Giannicola G, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: subthalamic oscillations during economics decisions[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(12): 1644-1652.
 - [24] Mazzoni A, Rosa M, Carpaneto J, et al. Subthalamic neural activity patterns anticipate economic risk decisions in gambling[J]. *eNeuro*, 2018, 5(1): ENEURO.0366-ENEU17.2017.
 - [25] Swan CB, Schulte DJ, Brocker DT, et al. Beta frequency oscillations in the subthalamic nucleus are not sufficient for the development of symptoms of parkinsonian bradykinesia/akinesia in rats[J]. *eNeuro*, 2019, 6(5): ENEURO.0089-ENEU19.2019.
 - [26] Geng XY, Zhang JG, Jiang Y, et al. Comparison of oscillatory activity in subthalamic nucleus in Parkinson's disease and dystonia[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 98: 100-107.
 - [27] Telkes I, Viswanathan A, Jimenez-Shahed J, et al. Local field potentials of subthalamic nucleus contain electrophysiological footprints of motor subtypes of Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): E8567-E8576.
 - [28] Baufreton J, Bevan MD. D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus[J]. *J Physiol*, 2008, 586(8): 2121-2142.
 - [29] Fan KY, Baufreton J, Surmeier DJ, et al. Proliferation of external globus pallidus-subthalamic nucleus synapses following degeneration of midbrain dopamine neurons[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(40): 13718-13728.
 - [30] Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, et al. HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in models of Parkinson's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(1): 85-92.
 - [31] Terman D, Rubin JE, Yew AC, et al. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7): 2963-2976.
 - [32] Shimamoto SA, Ryapolova-Webb ES, Ostrem JL, et al. Subthalamic nucleus neurons are synchronized to primary motor cortex local field potentials in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(17): 7220-7233.
 - [33] Nevado-Holgado AJ, Mallet N, Magill PJ, et al. Effective connectivity of the subthalamic nucleus-globus pallidus network during Parkinsonian oscillations[J]. *J Physiol*, 2014, 592(7): 1429-1455.
 - [34] Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(1): 89-96.
 - [35] Zhuang QX, Li GY, Li B, et al. Regularizing firing patterns of rat subthalamic neurons ameliorates parkinsonian motor deficits[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12): 5413-5427.
 - [36] Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, et al. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(20): 7766-7775.

责任编辑:龚学民