

Electrophysiology of Subthalamic Nucleus in Normal and Parkinson's Disease

Chun-Hwei Tai and Chung-Chin Kuo

Abstract- Subthalamic nucleus (STN) has been known to play an important role in the regulation of cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. STN neurons have pacemaking activity and their firing pattern can switch from spike mode to bursting mode when membrane potential becomes hyperpolarized. Recent study has shown that STN neurons show marked increase in burst and oscillatory activity during the dopamine-depleting state of Parkinson's disease (PD). This electrophysiological change in activity is now considered as a characteristic pathophysiological feature of PD. High frequency stimulation of STN can modify and "normalize" the activity of STN neurons in the pathophysiological state. This electrophysiological treatment applied to STN, known as deep brain stimulation (DBS) clinically, ameliorates the symptoms of PD effectively, and is becoming a standard treatment in patients with advanced PD. This article would review the basic researches concerning electrical activities of STN and try to extend the basic knowledge into clinical applications.

Key Words: Subthalamic nucleus, Cortical-basal ganglia loop, Electrophysiology, Motor control, Parkinson's disease, Deep brain stimulation

From the Department of Neurology, College of Medicine and University Hospital, National Taiwan University, Taipei, Taiwan; Department of Physiology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

Received April 17, 2006.

Revised and Accepted April 24, 2006.

Reprint requests and correspondence to: Chung-Chin Kuo, MD, PhD. Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chong-Shan S. Road, Taipei, Taiwan.

E-mail: cckuo@ha.mc.ntu.edu.tw

正常與巴金森氏症狀態下之視丘下核電生理表現

戴春暉 郭鐘金

摘要

位於大腦深部的視丘下核 (subthalamic nucleus, 簡稱 STN), 是控制大腦—基底核迴路的重要結構。具有節律性及自發放電特性的 STN, 有著獨特的電氣生理特性, 在較負的膜電位狀況, STN 會由棘波式 (spike mode) 放電轉換成叢集式 (burst mode) 放電。STN 藉著分泌 glutamate 興奮性傳導物質的神經纖維, 對基底核的輸出結構進行調控, 並影響動物的運動功能。近年來對於巴金森氏症病態生理機轉的研究, 發現 STN 在大腦多巴胺缺乏的狀態下會出現叢集式及共振式 (oscillation) 放電表現增加的狀況, 此一表現被視為巴金森氏症病態生理的特徵之一。利用高頻率電流刺激 STN, 可以藉由改變 STN 的電生理狀態, 使實驗動物之巴金森氏症症狀獲得大幅度改善。這些動物試驗之研究成果, 已促成人類巴金森氏症患者接受 STN 高頻率放電刺激治療的發展, 而且成效卓著。因此目前利用 STN 進行的深部腦刺激術, 已成為中度至重度巴金森氏症患者的重要治療方式。本篇文章由介紹 STN 的基礎生理特性開始, 至臨床上利用 STN 刺激來治療巴金森氏症, 將對視丘下核的基礎研究及臨床應用等方面作一簡要的介紹與回顧。

關鍵字: 視丘下核, 大腦—基底核迴路, 電氣生理, 運動控制, 巴金森氏症, 深腦刺激術

Acta Neurol Taiwan 2006;15:207-216

前言

位於大腦深部, 如米粒一般大小的視丘下核是控制大腦基底核迴路的重要結構。STN 為基底核中的一員, 利用其強而有力的 glutamatergic 突觸控制負責輸出基底核訊號的兩個結構—蒼白球內核

(globus pallidus internus, 簡稱 GPi) 與黑質疏鬆部 (substantia nigra pars reticular, 簡稱 SNr), 藉此進一步調控大腦基底核迴路, 並對動物的運動功能產生重要影響。在動物 STN 如遭到破壞, 對側肢體會引起不自主的過動現象, 臨床上稱為舞蹈症 (ballism) 的表現。而當 STN 出現過度活性上升的狀況時, 則可

台灣大學醫學院附屬醫院神經部, 台灣大學醫學院生理學研究所。

受文日期: 2006 年 4 月 17 日。

修改及接受日期: 2006 年 4 月 24 日。

通訊作者: 郭鐘金醫師。台灣大學醫學院附屬醫院神經部及生理學研究所, 台北市中山南路七號。

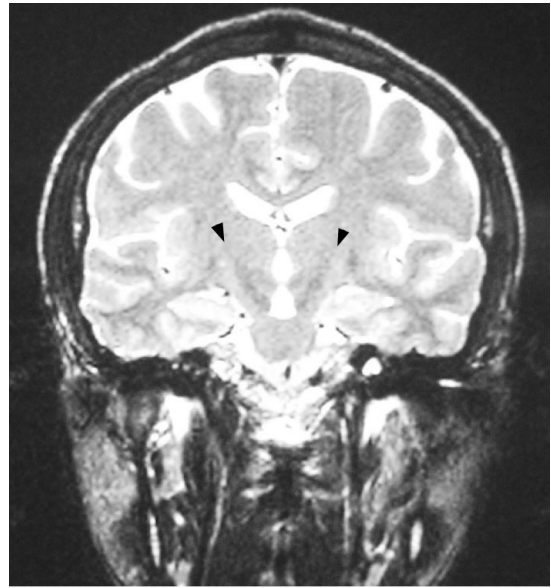
E-mail: cckuo@ha.mc.ntu.edu.tw

以導致動物在對側肢體出現僵硬 (rigidity) 及動作遲緩 (bradykinesia) 的現象，即類似於臨床上巴金森氏症 (parkinsonism) 的表現。由於巴金森氏症引發黑質細胞退化死亡而引發的多巴胺缺乏狀態，會導致 STN 叢集式放電及代謝活性大幅上升，因而此一變化被認為與巴金森氏症症狀的出現有密切關係。於是調控 STN 的電生理表現及代謝活性，或甚至破壞 STN 便成為治療巴金森氏症的一個重要的選項。利用深部腦刺激術 (deep brain stimulation, 簡稱 DBS) 來改變 STN 過高的活性，成功地治療巴金森氏症的症狀之後，支持了上述理論的正確性，也使得研究基底核生理及運動控制功能的科學家及臨床醫師對 STN 的生理特性產生莫大的興趣。但是，到目前為止，我們對於 STN 正常的生理功能尚未完全明瞭，對於 STN 在動物運動功能控制上所扮演的角色，也仍有待進一步之發掘。本文將先對 STN 目前已知的生理功能及其對運動功能的影響作一回顧，接著將這些基礎研究的知識與臨床上的觀察作一連結，期能使讀者對於 STN 的基礎生理研究及臨床治療應用，有一完整的認識。

視丘下核的生理特性

STN 的結構與位置

人類的 STN 位於大腦的深處，距離大腦的中線約 9~15mm 的位置，其上為丘腦，其下為腦幹的黑質 (substantia nigra)，外側及前側為內囊 (internal capsule)，內側為紅核 (red nucleus)，後側為內側繫帶 (medial lemniscus)⁽¹⁾ (圖一)。如杏仁核形狀的人類 STN 為一神經元細胞密度很高的區域，約有 560,000 個神經細胞，集中在一個約 240mm³ 的空間裡⁽²⁾，其四周為層層的纖維束所包裹。這些纖維束，包括 subthalamic fasciculus (連接 STN 與 globus pallidus)，ansa lenticularis (連接 GPi 與 thalamus)，lenticular fasciculus (亦連接 GPi 與 thalamus)，nigrostriatal fibers (連接 SNc 與基底核各主要結構) 等，這些纖維束皆與基底核的訊息傳遞與功能有著十分密切的關係⁽³⁾。在胚胎發生的來源上，STN 是由胚胎時期的 diencephalic wall 所演變而來，與視丘 (thalamus) 及下視



圖一. 人類大腦冠狀切面核磁共振掃描所見視丘下核的位置 (如圖中▲記號所標示)。

丘 (hypothalamus) 有共同的演化來源⁽⁴⁾。

STN 主要由分泌 glutamate 的 projection neurons 所組成^(5,6)。最近的研究發現，STN 亦含有利用 GABA 為傳導物質的 interneuron，約佔全部細胞總數的 7.5%⁽⁷⁾。由 STN 傳出的 efferent fibers 主要支配蒼白球內側及黑質疏鬆部兩個重要的基底核訊號輸出結構。此外 STN 亦有部分軸突支配基底核的紋狀體 (striatum)，並且具有與蒼白球外側 (globus pallidus externus) 十分豐富的雙向連結 (reciprocal interconnection)^(1,8)。傳入 STN 的 afferent fibers 主要是來自於前述的蒼白球與大腦皮質的興奮性纖維，包括額葉的一般運動皮質 (primary motor cortex)，輔助運動區 (supplementary motor area)，及運動前區 (premotor area) 等⁽⁹⁾。不過近年來的研究亦清楚發現，STN 神經元有接受來自黑質緻密部 (substantia nigra pars compacta, SNc) 之分泌多巴胺 (dopamine) 之神經纖維之支配⁽¹⁰⁾。因此當巴金森氏症多巴胺分泌減少甚至消失時，STN 即會因失去多巴胺的調控而產生異常的電氣生理表現及代謝活性升高等現象⁽¹¹⁾。此一現象與巴金森氏症症狀的產生，關係十分的密切。動物及臨床研究皆指出，在多巴胺缺乏的巴金森氏症狀態下，會改變 STN 的活性，而破壞 STN，則對於

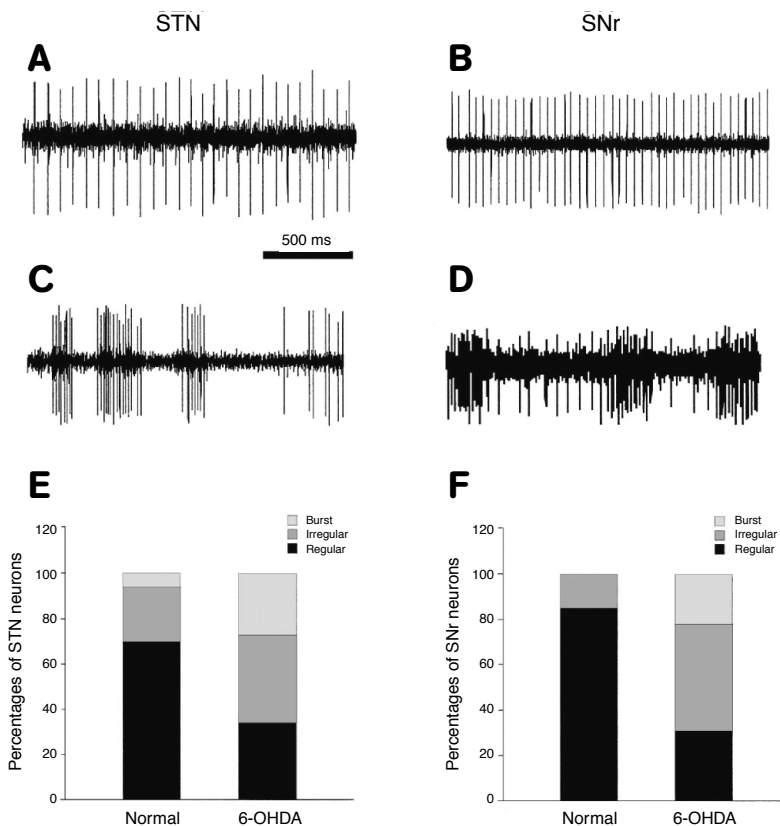
巴金森氏症的僵硬及動作遲緩等現象，有立即而明顯的改善^(12,13)。

STN 神經元的電氣生理特性

STN 神經元具備節律性自發放電的能力，正常狀況下，在靈長類動物中的 STN 神經元其放電速率約為每秒 18~25 次，其主要的放電型態有三種，分別為規則的 (regular, 佔 15~25%)，不規則的 (irregular, 佔 55~65%)，及叢集性的 (bursting, 佔 15~50%) 放電⁽¹⁴⁾。而叢集式的放電，大多數同時亦為共振式的 (oscillatory) 放電型態。依照 Kaneoke and Vitek 在 1996 年所提出的分析方法⁽¹⁵⁾，我們將 STN 神經元的放電方式，依其型態加以分類。叢集式的放電，其定義為在進行觀測的時間裡，神經元在某些時間區段內，相較其他時間區段，其放電次數大幅增加的現象。STN 神經元亦常出現的共振式放電，其定義為神經元放電的型態呈現規律性的重覆出現 (圖二)。棘波式的放電則為非叢集式或共振

式放電的其他放電型態，可以是規則性或不規則性的放電。

在離體大腦切片的實驗中，STN 神經元在膜電位維持於 -35~-50mV 的時候，表現出棘波性的放電型態，而當膜電位下降至 -40~-60mV 時，其放電則變為叢集式的放電型態。在膜電位低於 -60mV 後，STN 神經元則逐漸停止放電^(16,17)。此一因膜電位變化影響神經元放電型態的特性，在 STN 的生理功能上，具有重要的影響。如圖四所示，由於數種不同的離子通道所共同作用，STN 神經元基本上具備反覆且快速自發式放電的能力。STN 在膜電位位於 -75~-65mv 時，即有 T 型鈣離子通道大量開啓，使膜電位逐漸去極化。而當膜電位進入較正的狀態，L 型鈣離子通道開啓引發了去極化，而出現了高原電位 (plateau potential) 現象⁽¹⁸⁾，此一高原電位的形成，提供了 STN 叢集式放電的基礎條件⁽¹⁶⁾。進一步引起由鈉離子通道開啓所形成的快速動作電位，即叢集式放電的現象；STN 的胞膜上具有可提供快速重覆



圖二. STN 神經元在正常及多巴胺缺乏的情況下，由棘波式放電轉為叢集式及共振式放電的狀態。(A) 為正常大鼠 STN 近乎規律的棘波式放電。(B) 為正常大鼠 SNr 規律的棘波放電。(C) 和 (D) 為多巴胺缺乏後大鼠 STN 及 SNr 出現明顯的叢集式放電型態。(E) 和 (F) STN 及 SNr 神經元出現叢集式放電現象的比例，會因多巴胺缺乏而顯著增加。

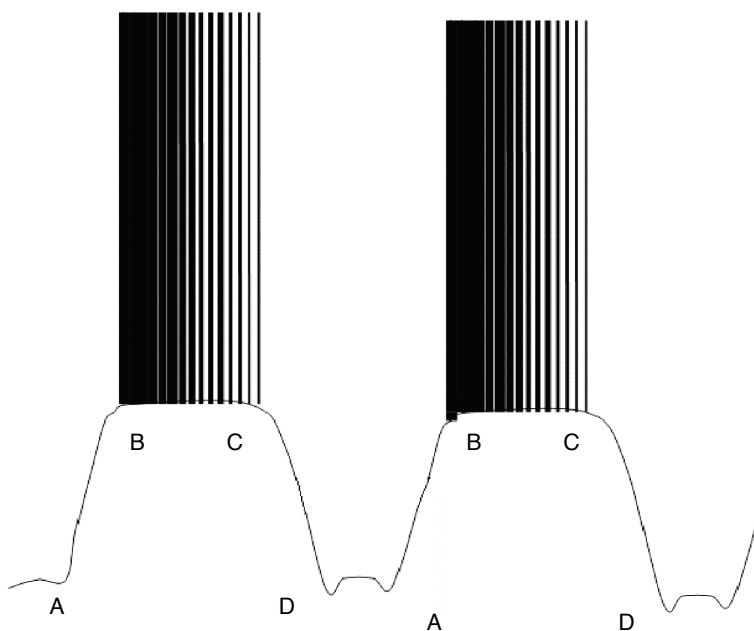
放電能力的 *resurgent* 鈉離子通道，此種鈉離子通道即使在膜電位較正的狀態下，仍能在極短時間內重新開啓產生內向電流，而使 STN 神經元產生快速的叢集式放電現象^(16,19,20)。長時間的去極化活化了鉀離子通道，引起鉀離子大量進入胞內，進一步使得細胞膜出現再極化的現象，使高原電位狀態停止，而動作電位消失^(16,21)。其後可能由於鈣離子依賴性鉀離子通道 (Ik, Ca) 之進一步衰減，以及 h 電流 (Ih) 之活化等作用，使膜電位由再極化狀態又稍去極化到 -65~-75mv，細胞膜的 T 型鈣離子通道又再大量開啓，進入另一放電的循環 (圖三)。

此種神經元放電型態的改變，在與 STN 有相同胚胎演化來源的視丘神經元中也有類似的現象。STN 放電型態改變所代表的生理意義，可由視丘神經元放電型態的改變之研究來了解。負責調節大腦皮質活性的視丘神經元 (thalamocortical neurons) 具有棘波式規律放電及叢集式共振放電兩種型態。當視丘神經元之最低膜電位處於較去極化之範圍時，常呈現棘波式規律放電型態，此時視丘神經元可將由周邊刺激所產生的棘波訊號傳遞至大腦皮質。而當視丘神經元之最低膜電位處於較極化之範圍時，常呈現叢集式共振放電型態，此時視丘與大腦皮質神經元

呈現一同步共振的現象，而此一同步共振將阻絕大腦皮質接受周邊神經所產生的訊號，並使大腦皮質細胞產生以某一頻率規則放電之表現 (例如腦波紀錄上所見之睡眠紡錘波)。而此類視丘神經元的膜電位即受到來自於腦幹分泌 *acetylcholine*, *monoamine* 及 *GABA* 等神經纖維的調控。腦幹的這些神經細胞，即因之得以掌控大腦皮質之狀態與功能。

STN 神經元的調控

對於 STN 神經元細胞膜膜電位發揮主要調節作用的神經傳導物質，主要為 *GABA* 與 *glutamate* 兩種神經傳導物質，而由 *SNc* 來支配 STN 的神經纖維所分泌的 *dopamine*，亦扮演重要的角色。抑制性的神經傳導物質 *GABA* 主要是由 *GPe* 來的神經突觸分泌，經由 *GABAA receptor* 作用而降低 STN 的膜電位，對於具備膜電位處於較負的狀態才進行叢集式放電的 STN 神經元，有重要的調節意義^(17,22)。在動物實驗大腦薄片記錄的研究中，以不同電流刺激 *pallidal fibers* 分泌 *GABA*，可以調節 STN 產生各種不同的棘波式及叢集式放電現象，說明了 *GABA* 對於調控 STN 生理功能的重要性⁽²³⁾。STN 所接受的興奮性傳導物質 *glutamate*，主要是由運動皮質及丘腦來支



圖三. STN 進行自發性叢集式放電時，各種不同離子通道交互作用的示意圖。(A 至 B) STN 神經元在細胞膜極化的狀態下，會因 T 型鈣離子通道的開啓而去極化；(B 至 C) 進一步由 L 型鈣離子通道引起去極化的高原電位，並同時有鈉離子通道開啓產生的快速叢集式放電；(C 至 D) 最後由鉀離子通道開啓使膜電位降低而產生再極化狀態；進入另一循環自發而規則的放電。

配 STN 的神經纖維所分泌，經由在 STN 上豐富的 AMPA 接受器，使 STN 神經元膜電位產生去極化的現象^(24,25)。此外，glutamate 亦可藉由 metabotropic receptors 使 STN 膜電位上升，但此類 metabotropic receptor 的活化所引發的一連串神經元細胞內的反應較為複雜，並非僅限於短時間內膜電位的變化，其活化可能對 STN 產生膜電位上升及放電型態變化之長期改變有關⁽²⁶⁾。

由 SNc 來支配 STN 的神經纖維分泌的 dopamine，對於 STN 神經元的生理活性有調節的作用⁽²⁷⁾。在目前已知的研究顯示，STN 細胞膜上主要表現的是 dopamine D5 receptor⁽²⁸⁾。在動物大腦切片的實驗中，給予 STN 神經元 dopamine 的作用較為複雜，可以使得 glutamate 及 GABA 所引起 STN 細胞膜電位的變化皆減少⁽²⁹⁾。簡約地說，dopamine 對於 STN 神經元的總合作用，可能會使其維持膜電位的特性有所改變，而終使其較容易去極化，使膜電位傾向處於較正的狀態^(28,30)。

綜合上述，STN 神經元接受分泌 glutamate 神經纖維的興奮傳導而去極化，具有訊息傳遞的意義。但由於其具有處在較負的膜電位便傾向出現 bursting activity 的特性，使得蒼白球纖維所分泌膜電位抑制性傳導物質 GABA 對於 STN 的整體活性，也可能具有更為重要的影響。Dopamine 則以增加 STN 的去極化傾向，而對 STN 之電氣活動及相關神經迴路之電生理行為，也具有一定的調節作用。

視丘下核在大腦－基底核迴路中的角色

視丘下核與大腦－基底核迴路

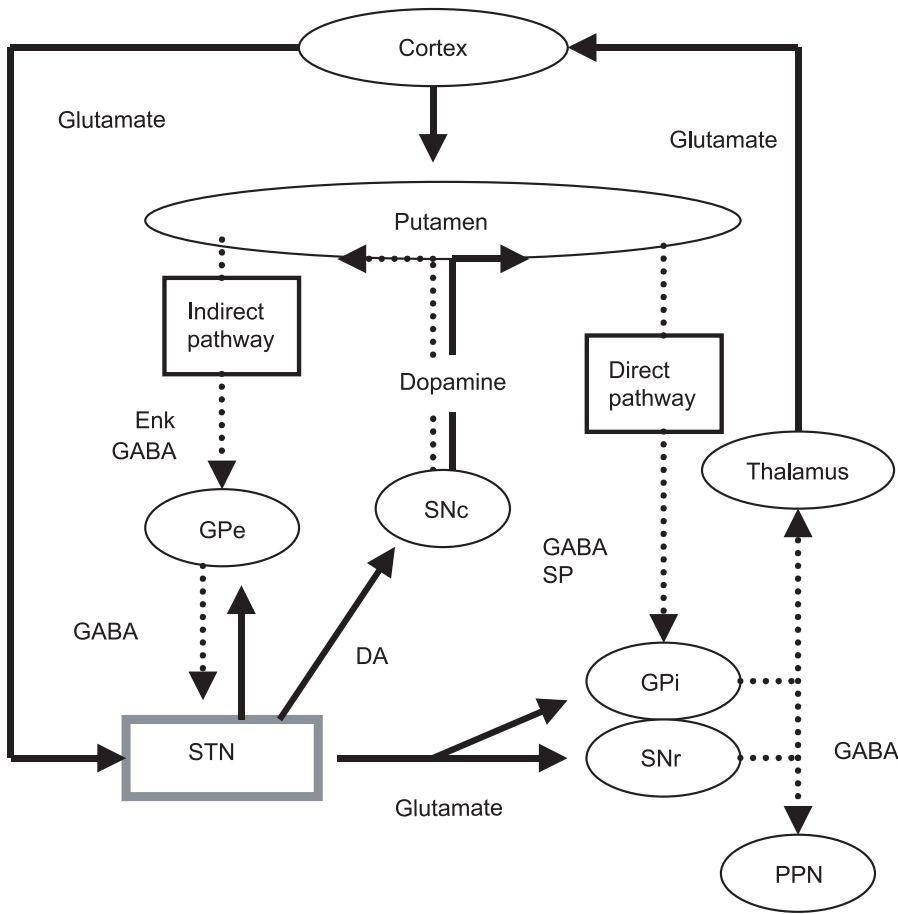
電氣生理研究發現，STN 神經元的放電狀態與肢體的活動有密切關係⁽³¹⁾。在清醒的靈長類進行 STN 的電氣生理紀錄時，可以發現約有 30% 到 50% 的 STN 神經元在動物活動某特定部位的肢體時會出現放電頻率及型態的變化^(14,31,32)，此一電氣生理變化大多於運動起始之後約 200ms 出現⁽³³⁾。這些特定肢體部位有關的 STN 神經元，在視丘下核內亦曾報告有一定的 somatotopy，它們大多分布在 STN 的上 2/3 部份，與腳有關的在內側 STN，與臉和手有關的在

外側 STN 為主^(14,31,32)。

以目前所了解的大腦－基底核迴路，來自運動皮質的神經纖維到達紋狀體後，其訊息傳遞分為兩條路徑；直接路徑 (direct pathway) 及間接路徑 (indirect pathway)⁽³⁴⁾。依照 focused selection 學說所述，此二種路徑，前者可以適度強化大腦傳遞而來的，需被執行的運動模式 (motor pattern) 訊息，後者則可以減弱或消去不需要或過多的運動訊息。因此基底核的主要功能之一，即為整編大腦所使用的運動模式，將所需要的訊息強化，並消去不必要的訊息 (圖四)⁽³⁵⁾。

綜合目前研究的結果可以知道，STN 在大腦皮質-基底核迴路中所扮演的功能，與其細胞膜的生理特性，有密切的關係。STN 神經元具有特殊的離子通道組成，使其放電型態可以因為膜電位的高低變化而改變，並呈現棘波式放電或叢集式放電二種截然不同的放電形態。STN 神經元的膜電位，主要是受到由大腦皮質及丘腦來支配的纖維所分泌的 glutamate，由蒼白球外側核來支配的纖維所分泌的 GABA，以及黑質緻密部纖維所分泌的 dopamine 等神經傳導物質的共同調控。STN 神經元在接受大腦皮質訊號所引起的 glutamate 刺激時，膜電位上升而產生 EPSP，並進一步產生放電現象。而其放電時的型態，則隨 GPe 軸突末端所分泌的 GABA 造成膜電位下降而改變。在 GABA 刺激時，膜電位下降產生 IPSP，當膜電位夠負時，glutamate 所引起的放電即呈現叢集式放電的型態。而在 dopamine 則會使膜電位出現較易去極化的調節現象。在靜止狀況下，多數的 STN 神經元呈現較低的放電頻率及棘波式的放電形態，而當動物開始運動時，則大部分的 STN 神經元轉變為叢集式的放電方式，並有較高的放電頻率。在運動停止後，此一放電形態的轉變即告結束。在動物的運動行為中出現的 STN 電氣生理變化，即為 glutamate, GABA 及 dopamine 共同調控的結果。

STN 在動物運動時的放電形態轉變，藉由 STN 分泌 glutamate 的軸突末端對基底核輸出結構的功能產生重大影響，而進一步調控動物的行為。



圖四. 大腦-基底核迴路模型，具有直接及非直接路徑的平行迴路。視丘下核為非直接路徑上很重要的一站，並同時接受來自大腦皮質的直接支配，進一步支配 GPi 及 SNr，直接調控基底核的訊號輸出，對動物的運動行為產生影響。

視丘下核對基底核訊號的調控

STN 與基底核的各結構皆有程度不一的連結。其中最重要的是，STN 藉著其分泌 glutamate 的纖維支配 GPi 及 SNr，來對基底核的輸出訊號進行調控⁽¹⁾。此外，STN 也對基底核輸入訊號的紋狀體，有某種程度的支配，並與 GPe 有緊密的雙向關係。STN 除了有豐富的 glutamate 神經纖維支配 GPe 外，其本身亦接受由 GPe 來的大量分泌 GABA 的神經纖維支配。其與 GPe 之間的雙向緊密連結，則與基底核接受皮質訊號後產生協同共振 (synchronized oscillation) 以及與 STN 本身活性的迴饋調節機制有關⁽³⁶⁾。STN 的活性對基底核各核區皆有程度不一的影響，但其中影響最大的應屬其對於 GPe 及 SNr 的控制，藉由 STN 放電型態的轉變，透過對 GPe 及 SNr 的影響，而影響動物的運動功能^(37,38)。當給予低頻率電流刺激使 STN 代謝活性上升時，GPi 及 SNr 皆隨

著 STN 出現的放電頻率及代謝活性上升而產生活性上升的現象。而將 STN 破壞後，可以觀察到 GPi 及 SNr 的放電頻率及代謝皆出現活性下降的狀況。此現象清楚地說明了 STN 對於上述的基底核結構有重要的影響⁽³⁹⁾。

視丘下核對運動功能影響

在活體動物實驗中，將 STN 破壞造成 GPi 及 SNr 的活性下降，可引起動物對側肢體出現異常的不自主運動⁽⁴⁰⁾。而在人類疾病案例中，腦中風引起的單側視丘下核破壞，則很容易引起對側肢體出現舞蹈症的症狀^(41,42)。此現象與大腦基底核迴路模型所預測的相符合 (即 indirect pathway 之功能下降，使得許多原本將被消去之不需要的運動訊息被保留下來)。至於在正常的活體動物給予 STN 刺激，使其代謝活性上升時，則未見到對動物運動功能產生影響⁽⁴³⁾。

視丘下核與巴金森氏症

視丘下核電氣生理的變化

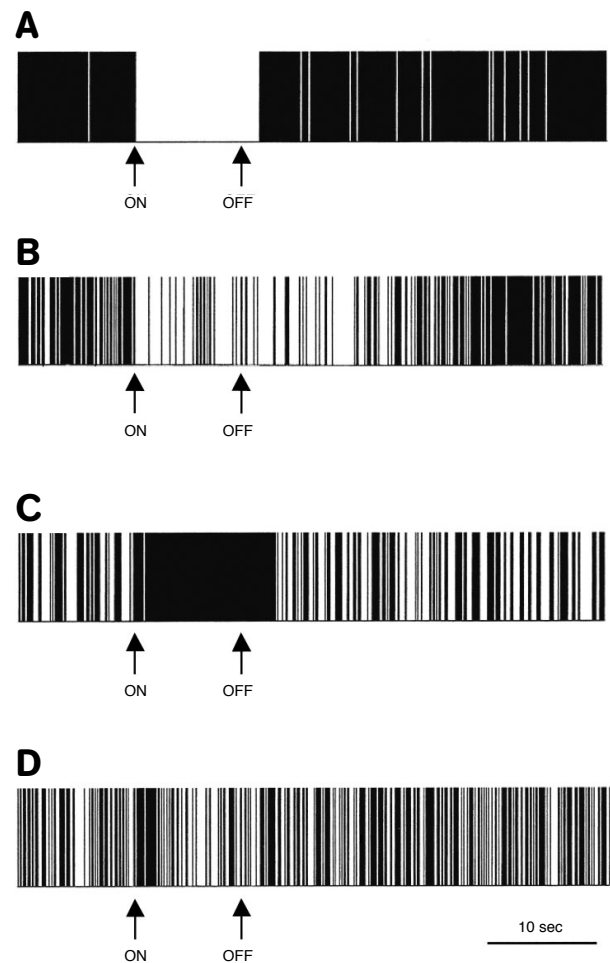
巴金森氏症是由於黑質細胞退化死亡，造成 SNc 支配分泌至基底核的多巴胺 (Dopamine, 簡稱 DA) 明顯不足，所引起一連串的病態生理變化及運動障礙的症狀。在巴金森氏症的患者身上，針對視丘下核進行電流刺激或破壞，對於臨床巴金森氏症的症狀有明顯的改善，且病患對於治療藥物左多巴 (Levodopa) 的需求劑量大幅地減少⁽⁴⁴⁾。此一結果證實了 STN 在巴金森氏症的病態生理佔有舉足輕重的角色。藉由 DBS 手術中對患者 STN 的電生理測定，以及巴金森模型動物實驗結果得知，STN 的電氣生理特性在巴金森氏症的狀況下，會出現大多數 STN 神經元 bursting activity 增加以及 oscillatory activity 增強等現象^(11,45,46) (圖二)。

在 DA 分泌不足的狀況下，STN 的放電傾向由棘波式轉為叢集式放電的現象，而其活性則呈現高度上升。此一 STN 活性變化可能一部份是由於由 Striatum – GPe – STN 所形成間接路徑的改變，另一部份則是來自自由大腦皮質及丘腦往 STN 的興奮性纖維影響上升所致。大腦的興奮性纖維，可在多巴胺不足的狀況下，促使具緊密雙向聯繫的 STN – GPe 迴路出現明顯的共振現象⁽³⁶⁾。

經由巴金森氏症患者植入 STN 的治療用電極所紀錄的 STN 電氣生理表現，為一種似腦波的訊號，稱為 local field potential (LFP)⁽⁴⁷⁾。在巴金森氏症患者 STN 所測得的電氣生理 LFP 具有明顯的共振現象，主要分為三個頻率範圍： $<8\text{ Hz}$ 、 $8\sim 30\text{ Hz}$ 及 $>60\text{ Hz}$ 。 $<8\text{ Hz}$ 共振現象主要與患者的顫抖症狀有關，並與其臨床上顫抖現象有著相同的頻率。 $8\sim 30\text{ Hz}$ 的共振現象則與動作的遲緩 (Bradykinesia) 及困難 (Akinesia) 有關，而此一頻率範圍的共振亦可在巴金森氏症狀態下其他的基底核結構出現。頻率位於 $8\sim 30\text{ Hz}$ 的共振現象，在未經任何治療的巴金森氏症患者特別顯著，並且在給予多巴胺的治療後即大幅減少。至於 $>60\text{ Hz}$ 的共振現象和正常的運動功能相關，在巴金森氏症患者接受多巴胺的治療後出現⁽⁴⁷⁾。

巴金森氏症與視丘下核治療

在巴金森氏症病患及動物模型研究中可以發現，給予左多巴或多巴胺促效劑可以某種程度地將 STN 異常的電氣生理現象調整回來，並能進一步有效地改善主要運動障礙症狀^(37,38)。在巴金森氏症的患者給予 STN 高頻率電刺激 (high frequency stimulation, 簡稱 HFS)，甚至將 STN 破壞的治療，同樣可藉由對 STN 的改變來達到對改善巴金森氏症運動症狀的效果^(12,13)。給予 STN HFS 目前已成為中度至重度巴



圖五. 高頻率電刺激對 STN 神經元所產生電氣生理的影響。高頻率電刺激對於大多數 (約 86%) 的 STN 神經元有部分，甚至完全的抑制作用 [(A) 及 (B)]。但在少數的 STN 神經元 (約 14%) 放電速率亦可出現上升或不受影響的情況 [(C) 及 (D)]。實驗記錄經棘波偵測器處理為表示法；ON 及 OFF 為電刺激開始及結束的時間；電刺激參數：頻率 130 Hz，波寬 $60\mu\text{ sec}$ ，強度 $500\mu\text{ Amp}$ 。

金森氏症患者的標準治療方法，臨床上稱為深部腦刺激術 (Deep Brain Stimulation, 簡稱 DBS)⁽⁴⁸⁾。一般而言，臨床上的經驗發現，使用低頻率的刺激 (約 85 Hz 以下) 對症狀的改善沒有效果，而必須使用較高的頻率刺激 (約 100~185 Hz) 才能對 STN 產生顯著的調節效果，進而改善巴金森氏症的症狀⁽⁴⁹⁾。高頻率電刺激對於 STN 神經元主要是產生放電速率降低及代謝活性下降的二種效果⁽⁵⁰⁾ (圖五)。而其對於其放電形態所產生的影響，目前尚在研究的階段。由於 HFS 結束時，STN 的電氣生理狀態即告回復，而巴金森氏症患者的僵硬及動作遲緩的症狀亦迅速的再度出現，回復至 HFS 之前的狀況。因此目前可以推測 HFS 對於 STN 電氣生理狀態的改變，可能是其能夠調整基底核迴路並改善巴金森氏症症狀的關鍵因素。但究竟是透過何種機制，來對 STN 之電氣生理狀態進行了何種改變，目前仍然沒有很清楚的瞭解，而這也正是值得我們進一步加以研究之處。

結 語

STN 在大腦的基底核中為十分重要的結構，並與人類的運動功能息息相關。STN 具有獨特的電氣生理特性，此一特性與 STN 發揮其控制基底核輸出訊號的功能有密切的關係。在巴金森氏症的患者身上，可以發現 STN 具有與其臨床病徵有關的病態電氣生理變化。利用藥物或 HFS 適度地改變此一現象，則對於改善巴金森氏症症狀有顯著的效果。因此瞭解 STN 的電氣生理特性及研究如何調節 STN 的活性以對運動功能產生影響，具有十分重要的基礎與臨床意義，值得我們持續予以密切之關注。

參考文獻

- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20:128-54.
- Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, et al. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J Comp Neurol* 2002;445:238-55.
- Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 1979;4:1717-43.
- Marchand R. Histogenesis of the subthalamic nucleus. *Neuroscience* 1987;21:183-95.
- Chang HT, Kita H, Kitai ST. The fine structure of the rat subthalamic nucleus: an electron microscopic study. *J Comp Neurol* 1983;221:113-23.
- Afsharpour S. Light microscopic analysis of Golgi-impregnated rat subthalamic neurons. *J Comp Neurol* 1985;236:1-13.
- Levesque JC, Parent A. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2005;20:574-84.
- Feger J, Hassani OK, Mouroux M. The subthalamic nucleus and its connections. New electrophysiological and pharmacological data. *Adv Neurol* 1997;74:31-43.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-7.
- Francois C, Savy C, Jan C, et al. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol* 2000;425:121-9.
- Vila M, Perier C, Feger J, et al. 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;12:337-44.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-8.
- Benazzouz A, Gross C, Feger J, et al. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5:382-9.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994;72:494-506.
- Kaneoke Y, Vitek JL. Burst and oscillation as disparate neuronal properties. *J Neurosci Methods* 1996;68:211-23.
- Beurrier C, Congar P, Bioulac B, et al. Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing

- mode. *J Neurosci* 1999;19:599-609.
17. Bevan MD, Wilson CJ, Bolam JP, et al. Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J Neurophysiol* 2000;83:3169-72.
 18. Song WJ, Baba Y, Otsuka T, et al. Characterization of Ca(2+) channels in rat subthalamic nucleus neurons. *J Neurophysiol* 2000;84:2630-7.
 19. Do MT, Bean BP. Subthreshold sodium currents and pacemaking of subthalamic neurons: modulation by slow inactivation. *Neuron* 2003;39:109-20.
 20. Do MT, Bean BP. Sodium currents in subthalamic nucleus neurons from Nav1.6-null mice. *J Neurophysiol* 2004;92:726-33.
 21. Wigmore MA, Lacey MG. A Kv3-like persistent, outwardly rectifying, Cs+-permeable, K+ current in rat subthalamic nucleus neurones. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:493-506.
 22. Bevan MD, Wilson CJ. Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J Neurosci* 1999;19:7617-28.
 23. Bevan MD, Magill PJ, Hallworth NE, et al. Regulation of the timing and pattern of action potential generation in rat subthalamic neurons in vitro by GABA-A IPSPs. *J Neurophysiol* 2002;87:1348-62.
 24. Otsuka T, Murakami F, Song WJ. Excitatory postsynaptic potentials trigger a plateau potential in rat subthalamic neurons at hyperpolarized states. *J Neurophysiol* 2001;86:1816-25.
 25. Nakanishi H, Kita H, Kitai ST. An N-methyl-D-aspartate receptor mediated excitatory postsynaptic potential evoked in subthalamic neurons in an in vitro slice preparation of the rat. *Neurosci Lett* 1988;95:130-6.
 26. Awad-Granko H, Conn PJ. Activation of groups I or III metabotropic glutamate receptors inhibits excitatory transmission in the rat subthalamic nucleus. *Neuropharmacology* 2001;41:32-41.
 27. Kreiss DS, Mastropietro CW, Rawji SS, et al. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 1997;17:6807-19.
 28. Baufreton J, Garret M, Rivera A, et al. D5 (not D1) dopamine receptors potentiate burst-firing in neurons of the subthalamic nucleus by modulating an L-type calcium conductance. *J Neurosci* 2003;23:816-25.
 29. Hassani OK, Feger J. Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study. *Neuroscience* 1999;92:533-43.
 30. Tofighy A, Abbott A, Centonze D, et al. Excitation by dopamine of rat subthalamic nucleus neurones in vitro—a direct action with unconventional pharmacology. *Neuroscience* 2003;116:157-66.
 31. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985;53:530-43.
 32. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-20.
 33. Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, et al. Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 1992;67:1615-32.
 34. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-46.
 35. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
 36. Bevan MD, Magill PJ, Terman D, et al. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci* 2002;25:525-31.
 37. Levy R, Ashby P, Hutchison WD, et al. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1196-209.
 38. Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, et al. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2001;86:249-60.
 39. Rosales MG, Flores G, Hernandez S, et al. Activation of subthalamic neurons produces NMDA receptor-mediated dendritic dopamine release in substantia nigra pars reticulata: a microdialysis study in the rat. *Brain Res* 1994;645:335-7.
 40. 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*

- Neurophysiol 1994;72:521-30.
41. Dewey RB Jr, Jankovic J. Hemiballism-hemichorea. Clinical and pharmacologic findings in 21 patients. *Arch Neurol* 1989;46:862-7.
 42. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994;9:493-507.
 43. Dybdal D, Gale K. Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2000;20:6728-33.
 44. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-5.
 45. Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience* 2001;106:313-30.
 46. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:622-8.
 47. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2510-9.
 48. Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:696-706.
 49. Krack P, Fraix V, Mendes A, et al. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S188-97.
 50. Tai CH, Boraud T, Bezard E, et al. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J* 2003;17:1820-30.