

Parkinson's Disease and Cortico-Basal Ganglia Circuits

Ming-Kai Pan, Chun-Hwei Tai, Chung-Chin Kuo

Abstract-

Cortico-basal ganglia circuit model has been studied extensively after it was first proposed by Alexander and Crutcher in 1990. This model accurately predicted the hyperactivity of indirect pathway and subthalamic nucleus (STN) in the dopamine deficiency state of Parkinson's disease (PD), prompting the experimental approaches of lesioning STN in parkinsonian primates. Application of these successful experiences with STN lesions in the reversal of parkinsonian symptoms to human PD patients facilitates the development of STN deep brain stimulation (DBS), which has become one of the most important therapies for PD in recent years. Although the classical model of the cortico-basal ganglia circuits by Alexander and Crutcher has provided many important insights into the basal ganglia function, the functional role of cortico-subthalamic "hyperdirect" pathway in the circuits has been relatively neglected. The first part of this article summarizes recent development concerning the cortico-basal ganglia circuits, especially emphasizing the importance of the hyperdirect pathway. In the second part of this article, we would describe the analyses of gross cortico-basal ganglia circuit electrophysiological findings, especially emphasizing the coherence between two oscillating signals. We would also discuss the correlation between these parameters and the motor dysfunction, and its pathophysiological implications in PD.

Key words: cortico-basal ganglia circuit, electrophysiology, Parkinson's disease, pathophysiology, spectrum analysis.

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

Received March 12, 2010.

Accepted March 15, 2010.

Correspondence to: Chung-Chin Kuo, MD, PhD. Department of Neurology, College of Medicine and University Hospital, National Taiwan University, No. 7, Chong-Shan South Road, Taipei, Taiwan.

E-mail: chungchinkuo@ntu.edu.tw

巴金森氏症與大腦皮質-基底核迴路

潘明楷 戴春暉 郭鐘金

中文摘要

本文乃針對近年大腦皮質-基底核迴路的相關研究進展，以及在巴金森氏症狀態下，此一迴路的功能性角色，進行回顧與探討。大腦皮質-基底核迴路模型，自1990年由Alexander與Crutcher提出後，即受到科學家及臨床醫師的廣泛重視。此一大腦皮質-基底核迴路模型，預測了巴金森氏症出現時，迴路中之間接路徑會過度活化，例如：間接路徑中的視丘下核，在多巴胺分泌減少時，會出現異常放電及活化。據此，科學家進一步在巴金森氏症猴腦中，進行破壞視丘下核的實驗，發現猴之相關症狀大幅改善。此一發現促成了視丘下核深腦刺激治療術之發明，能有效治療人類巴金森氏症，是近年來大腦退化性疾病治療上，最重大且成功的進展之一。探討巴金森氏症患者腦中之大腦皮質-基底核迴路運作情況及視丘下核深腦刺激治療原理的各種研究，也因此熱烈展開。在傳統の間接路徑之外，視丘下核還隸屬於新發現的「超直接路徑」的一部份，此一大腦皮質-基底核迴路路徑，是Alexander與Crutcher迴路模型中所忽視者，理論上可能也在運動生理及巴金森氏症病態生理上做出貢獻。本文的第一部份，將介紹此一新的大腦皮質-基底核迴路模型的發展，尤其是超直接路徑的可能角色。此外，由於巴金森氏症的核心症狀，經常伴隨間接路徑及超直接路徑不正常病態電生理表現，本文的第二部份，將為讀者介紹分析大腦皮質-基底核迴路模型放電模式的各種常用的方法與參數，尤其是兩波動訊號間之相關係數(coherence)。並且對這些參數與巴金森症運動功能異常間的關連，及如何反映大腦皮質-基底核迴路中各構造可能的病態生理狀況，做一簡要之整理。

關鍵字：大腦皮質-基底核迴路，電氣生理，巴金森氏症，病態生理，頻譜分析。

Acta Neurol Taiwan 2010;19:213-222

前 言

位於大腦深部的基底核 (basal ganglia)，包括

紋狀體 (striatum, 有殼核與尾核兩部份)、蒼白球 (globus pallidus, 分為外側與內側兩部份)、視丘下核 (subthalamic nucleus)與黑質 (substantia nigra, 分為緻

台灣大學醫學院附設醫院 神經部，台灣大學醫學院 生理學研究所。

受文日期：2010年3月12日。

修改及接受日期：2010年3月15日。

通訊作者：郭鐘金醫師

台灣大學醫學院附設醫院神經部，台北市中山南路七號。

E-mail: chungchinkuo@ntu.edu.tw

密部與網狀部兩部份)等結構,與大腦額葉的皮質緊密連結形成一複雜的迴路。近年的研究發現,大腦皮質-基底核迴路(cortical-basal ganglia circuits)與人類及動物的運動、認知及情緒功能息息相關⁽¹⁾,尤其是此一迴路中與運動功能有關的部份,目前已有廣泛且深入的研究⁽²⁾。巴金森氏症為一大腦退化性疾病,由於分泌多巴胺(dopamine)的黑質緻密部細胞持續地退化減少,引起大腦-基底核迴路的功能異常,進一步造成患者的運動功能顯著異常,且因其具有完整的動物模型可供研究,是目前針對大腦皮質-基底核迴路的病態生理現象研究最多的臨床疾病。基於上述的研究進展,近來利用視丘下核深腦刺激術(deep brain stimulation, 簡稱 DBS)治療巴金森氏症所造成的大腦-基底核迴路異常,已逐漸成為巴金森氏症的標準治療項目。在接受深腦刺激手術的患者腦部基底核區,所記錄到大腦皮質-基底核

迴路的異常局部電場(local field potential, 簡稱 LFP),尤其是在視丘下核局部電場所觀察到之異常“beta synchronization”現象,更是受到注意,被許多科學家視為巴金森氏症病態迴路生理現象的特徵之一。本文將針對近年大腦皮質-基底核迴路相關的研究進展,及其與巴金森氏症的功能性連結進行回顧與探討。

超直接路徑與大腦-基底核迴路模型

傳統的迴路模型

大腦-基底核迴路模型自1990年由Alexander與Crutcher提出⁽³⁾。此一模型指出大腦皮質-基底核運動迴路在額葉運動皮質發出,經過基底核及視丘,再回到運動皮質(圖1A)。其中在基底核部份,此一運動訊號的傳遞路線一分為二,分別為直接路徑

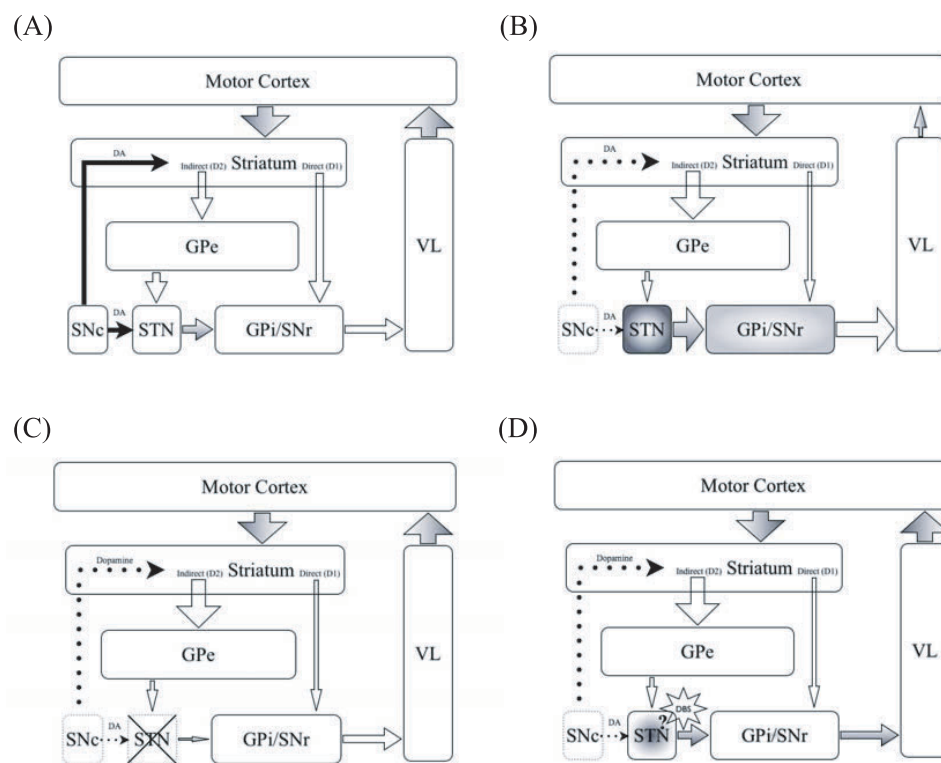


圖1. Alexander與Crutcher之大腦皮質-基底核迴路模型。(A) 運動訊號在額葉運動皮質發出,經過基底核及丘腦,再回到運動皮質,其中在基底核部份此一運動訊號的傳遞路線一分為二,分別為直接路徑與間接路徑。(B) 巴金森氏症出現時,多巴胺分泌減少。使直接路徑未受到該有的活化,而間接路徑未受到該有的抑制。以致引起迴路異常地抑制運動訊號,造成患者運動功能障礙。(C) 破壞視丘下核,可以調節巴金森氏症出現時過度活化的間接路徑,改善巴金森氏症的運動症狀。(D) 給與視丘下核高頻率電刺激,可以調節間接路徑,亦可以改善運動症狀。

(direct pathway)與間接路徑(indirect pathway)。經過直接路徑的作用，回到額葉運動皮質時，所需的訊號會受到放大增強，而間接路徑則會抑制消去雜訊。由黑質緻密部細胞分泌的多巴胺，主要作用在紋狀體，進而調控基底核的功能。多巴胺藉紋狀體D1接受體作用，在直接路徑上產生興奮活化，並藉紋狀體D2接受體作用，在間接路徑上產生抑制，因此對基底核整體的功能而言，具有促進運動訊號的作用。當巴金森氏症出現時，由於多巴胺分泌的持續減少，對基底核直接路徑沒有做到該有的興奮活化，而且對間接路徑也未做到該有的抑制，遂使大腦皮質－基底核迴路異常地抑制各種運動訊號，進一步造成患者的運動功能顯著困難（圖1B）。

大腦皮質－基底核迴路模型的發展，預測了巴金森氏症出現時間接路徑會出現過度活化的結果⁽⁴⁾，據此，巴金森氏症猿猴模型實驗也發現，間接路徑中視丘下核在多巴胺分泌減少時異常放電⁽⁵⁾。此一發現，引導科學家進一步破壞視丘下核⁽⁶⁾或給與視丘下核高頻率電刺激⁽⁷⁾，結果觀察到猿猴巴金森氏症狀大幅的改善，充分地印證了視丘下核在大腦－基底核迴路模型的重要性（圖1C）。這些發現與進展應用到

人類巴金森氏症病患上，發展出了視丘下核深腦刺激治療術⁽⁸⁾，是近年來大腦退化性疾病的治療上最重要且成功的發明之一（圖1D）。探討視丘下核在巴金森氏症的大腦－基底核迴路中的實際功能及視丘下核深腦刺激治療原理的各種研究，也因此備受重視。傳統大腦皮質－基底核迴路模型將位在間接路徑的視丘下核的主要功能，解釋為消去（抑制）不必要或額外的運動訊號。依此解釋，在巴金森氏症的情況下，異常放電的視丘下核將造成過度抑制運動訊號，而導致臨床運動症狀。但是卻無法解釋，為何電刺激視丘下核可以改善巴金森氏症中的大腦皮質－基底核迴路功能及臨床運動症狀。此外，傳統模型也一直對由大腦額葉皮質直接連結到視丘下核的「超直接路徑」有所忽視。

超直接路徑的可能角色

在2002年日本學者Nambu經過一系列實驗動物的解剖與電學研究後，指出連結大腦額葉皮質與視丘下核路徑對大腦皮質－基底核迴路的重要性⁽⁹⁾，將其命名為的“超直接路徑” (hyperdirect pathway)，並對大腦皮質－基底核迴路模型進行大幅度的修正⁽¹⁰⁾。

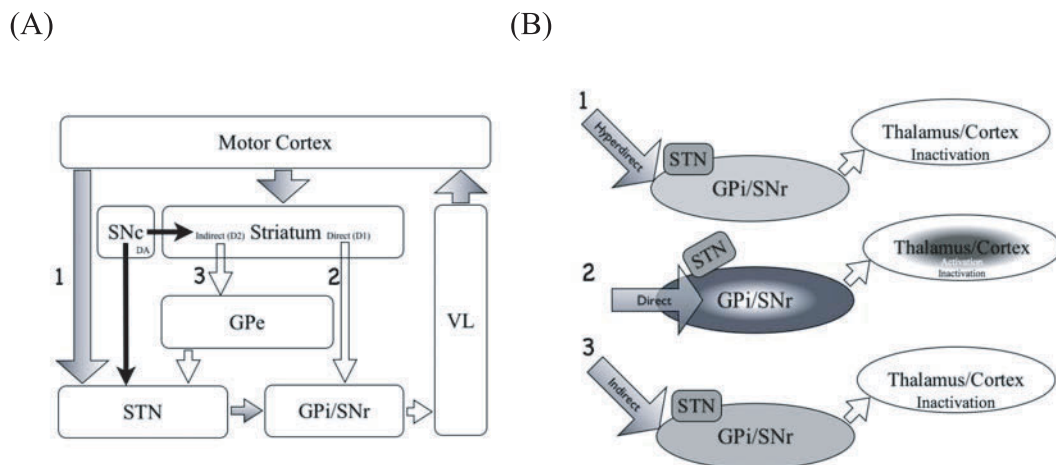


圖2. (A)具有超直接 (hyperdirect) 路徑的大腦-基底核迴路模型，此模型中包括(1)超直接路徑、(2)直接路徑及(3)間接路徑。(B)依照日本學者Nambu在2002年提出修正後的大腦-基底核迴路模型，當大腦額葉皮質送出運動訊號時，此訊號在進入基底核後分別由上述的三條路徑傳遞修飾，由於各路徑傳遞所需的時間不同，因此在到達基底核輸出部位的時序產生先後之別：第一波的訊號經由超直接路徑及視丘下核，對丘腦及大腦運動皮質產生抑制；第二波訊號經由直接路徑並透過丘腦活化特定的大腦運動皮質，產生運動；第三波訊號經由間接路徑重新對丘腦及大腦運動皮質產生抑制，以適當地終止運動。此一具有抑制-活化-抑制的三相變化過程的新迴路模型，較過去蹺蹺板式的抑制－活化平衡觀念下的模型能解釋更多之生理現象。

此一包含超直接路徑的大腦皮質－基底核迴路模型（圖2A）指出，在大腦額葉皮質送出訊號時，第一波的運動訊號會先經由傳遞最迅速的超直接路徑經由視丘下核傳至基底核輸出核區（即蒼白球內側及黑質網狀部），對視丘及大腦運動皮質產生抑制。其目的可能與消去殘餘之前次運動訊號有關，亦即先「清場」，以為下次運動訊號做準備。緊接著，具有運動部位特徵的第二波運動訊號，會經由傳遞較迅速的直接路徑傳至基底核輸出核區，並透過視丘活化必要的大腦運動皮質產生運動。當運動必須結束時，第三波運動訊號經由傳遞最慢的間接路徑傳至基底核輸出核區，重新對視丘及大腦運動皮質產生抑制，以適當地終止運動。當巴金森氏症出現時，多巴胺分泌減少，基底核超直接路徑及間接路徑因未受到該有的抑制而異常活化，進一步引起視丘及大腦運動皮質產生異常地抑制，造成患者的運動困

難及巴金森氏症臨床症狀。此一具有抑制－活化－抑制的三相變化過程的新迴路模型，較過去蹣跚板式的抑制－活化平衡觀念下的大腦皮質－基底核迴路模型，似乎能解釋更多之生理與病態生理現象（圖2B）。不過，包含超直接路徑的大腦皮質－基底核迴路模型雖可以較合理地解釋視丘下核在巴金森氏症出現時的生理角色，但對於視丘下核如何扮演該角色以及深腦刺激治療的原理仍舊無法清楚說明。這些問題仍有待未來進一步研究來釐清。

巴金森氏症患者具有異常之大腦皮質－基底核迴路訊號

分析不同腦區間電氣訊號之關聯性

研究兩個或多個不同腦區的功能，除了從解剖學的角度外，也可以由功能性的角度入手。由於神

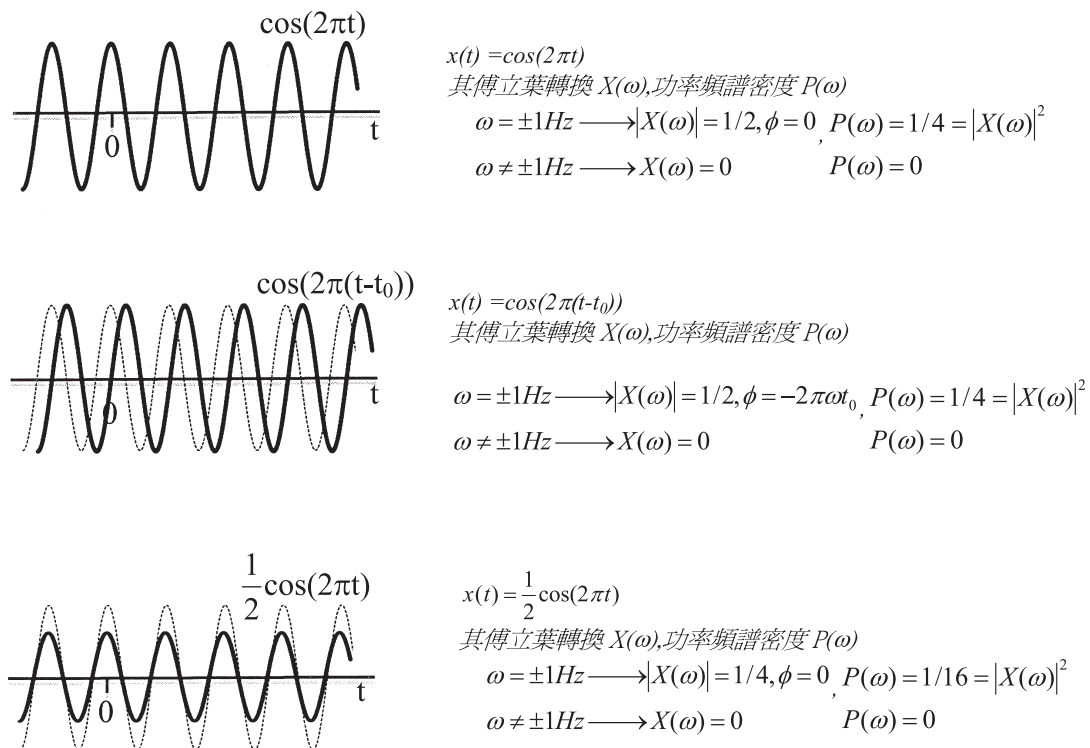


圖3. 傅立葉轉換。在時間軸上的原始訊號 $x(t)$ ，可利用傅立葉轉換為以頻率為軸的資訊 $X(\omega)$ 。圖3的例子是以1Hz為週期的單頻弦波，因此傅立葉轉換後只在正負1Hz的頻率有數值。當訊號在時間上延遲，可以造成對應的相位改變；而訊號的振幅變小時，則造成傅立葉轉換後的數值變小。功率頻譜密度 $P(\omega)$ 由能量分佈的觀點來解析訊號，其數值大小為該頻率傅立葉轉換數值 $|X(\omega)|$ 的平方。由於訊號能量的分配和訊號是否延遲無關，因此每個訊號自己的功率頻譜不會受相位的影響。

經系統會產生可傳遞的電氣訊號(如動作電位)，因此分析不同腦區間電訊號的關聯成爲一個重要的方法。其中，頻譜分析(spectrum analysis)是一個傳統上處理電訊號最常用的方法之一。簡而言之，頻譜分析乃將以時間爲軸的訊號 (time domain signal)，轉成以頻率爲軸的資訊 (frequency domain signal)。頻譜分析有許多好處，例如雜訊的濾除(如60Hz交流電)，訊號與訊號之間的相互相關(cross-correlation)，在頻率軸上都較容易處理及量化。一般而言，傅立葉轉換(Fourier transform)是將訊號轉換爲頻譜所需要用到的方法。由於傅立葉轉換基本上可視爲一種向量分析，所以轉換後會得到大小(magnitude)，和相位(phase)兩個資訊。如圖 3 所示，訊號的大小改變，會造成對應頻率的數值改變，而訊號的提前或延遲，則會造成相位的變化。功率頻譜密度(power spectrum density, PSD)方程式是這類研究最常用使用的表達方式，以能量密度的觀點，將一個訊號分解成不同頻率的組成，並量化每個頻率所攜帶的能量比例。對於一般生理記錄到的訊號而言，在任一給定頻率，功率頻譜的數值大小爲傅立葉轉換數值的平方。任何單一訊號的功率頻譜，不論在任何頻率都不會小於 0，也代表了我們記錄訊號的同時，也接收了能量。在某一頻率的功率頻譜密度數值愈大，代表其扮演的角色愈重要。

在巴金森氏症中，頻譜分析被用於評估各腦區內神經細胞的放電模式，以及腦區之間的相關性。以下的部分，將簡要介紹頻譜分析中的重要工具：相關係數(coherence)，並回顧與其相關的巴金森氏症病態生理觀念。

相關係數 (Coherence)

相關係數 $|C_{(\omega)}|^2$ 廣泛的用於量化兩個不同信號的同步化(synchronization)程度。相關係數代表兩組不同信號，在多次實驗中線性相關的穩定性(consistency of linear association through trials)。相關係數爲頻率的函數，其公式爲⁽¹¹⁾

$$|C_{(\omega)}|^2 = \frac{|\tilde{f}_{xy}(\omega)|^2}{\tilde{f}_{xx}(\omega)\tilde{f}_{yy}(\omega)}$$

其中 $\tilde{f}_{xy}(\omega)$ 爲信號 x 與信號 y 的互相關頻譜方程式(Cross-spectrum correlation function)，而 $\tilde{f}_{xx}(\omega)$ ， $\tilde{f}_{yy}(\omega)$ 分別爲信號 x 和信號 y 各自的自相關頻譜方程式(auto-spectrum correlation function)。以一般生理信號而言，在某一給定頻率 ω 上，互相關頻譜方程式的數值大小是信號 x 與 y 在此頻率的數值相乘 (其相位則是信號 x 與 y 在此頻率的數值相減，也就是兩者的相位差)。而自相關頻譜方程式則是信號和自己本身的互相關頻譜方程式，正好就是功率頻譜密度方程式。由此不難看出使用相關係數而不直接使用互相關頻譜方程式的原因。相關係數的值是介於 0 到 1 之間的正實數(real number)，且針對信號 x 和 y 的大小做校正(normalization)。當相關係數是 1，代表兩個信號的相關性在多次的實驗中，都是完全相同的。當相關係數是 0，可能代表兩個信號的相關性在每次實驗中都是完全隨機的。實務上，當兩組信號(如兩個不同腦區的電訊號)同時記錄一段時間後，可以切割爲多個時間上不重複的小片段，視爲多次不同的小實驗，再計算相關係數，藉此了解這兩組信號的相關性是否隨著時間穩定。此相關係數的信賴閾值(Confidence limit)⁽¹²⁾ 可以表示爲：

$$CL_{(\alpha)} = 1 - (1 - \alpha)^{1/(L-1)}$$

其中L爲分段的數目，而 α 爲type 1 error，當求出的相關係數大於 $CL_{(\alpha)}$ 時方爲統計上具顯著意義。

巴金森氏症顫抖肌電圖與大腦皮質－基底核迴路放電的相關性研究

在1960年代，許多學者已注意到視丘的腹側核區(Ventral nucleus groups of thalamus)，存在一群或數群的細胞，以接近巴金森氏症顫抖的頻率放電⁽¹³⁻¹⁵⁾。以手術破壞此腦區，更發現可以治療巴金森氏症的顫抖症狀⁽¹⁶⁻¹⁸⁾。在1988年，Lenz等人在術中進行腦部電生理記錄發現，此處細胞放電的頻譜，和肌電圖記錄到的訊號在4~6Hz有高度相關⁽¹⁹⁾。在大腦運動區和肌電圖的記錄，也得到相同的結論⁽²⁰⁾。這些結果都強烈的暗示視丘腹側核區是產生顫抖的重要成員之一。

除了視丘之外，視丘下核可能也扮演了重要的角色。深腦刺激術對治療巴金森氏症顫抖有極佳的效果⁽²¹⁾。在巴金森氏症病人之視丘下核中，尤其是背側部(dorsal part)，有許多細胞的放電頻率和肌電圖記錄到的顫抖頻率間呈現明顯的相關性(高的相關係數)⁽²²⁾，同時在顫抖頻率區的功率頻譜密度亦有較高的數值。除了肌電圖，這些細胞的放電頻率也和鄰近記錄到的其他視丘下核細胞放電頻率間呈現高的相關係數⁽²³⁾，且此一相關性隨著細胞間距離之增長而呈指數衰減。這些結果暗示著視丘下核中，也可能存在群聚的細胞和顫抖的產生有關。同時，在蒼白核內側區的術中記錄也發現，肌電圖和蒼白核內側區神經細胞的放電頻率也呈現高度相關，其功率頻譜密度亦在同步的頻率上大為增加，而且此情況只在顫抖症狀出現時發生⁽²⁴⁾。

綜合上述的研究結果，這些區域(特別是參與間接及超直接路徑者)的神經元，似乎發生了某些異常的交流，而在3~6Hz處產生了正常所沒有的高幅振盪。當此現象產生時，這個影響由運動皮質傳遞到脊髓的運動神經元，造成肌群產生3-6Hz的週期性收縮，引發臨床可觀察到的顫抖。

與巴金森僵硬與動作遲緩相關的同步化研究

除了顫抖，巴金森氏症的另外兩個核心症狀：僵硬(rigidity)，動作遲緩(bradykinesia)，也有明顯的病態電生理表現。其中最重要的，是大腦的運動皮質、蒼白核內側區(GPi)⁽²⁵⁻³⁰⁾及視丘下核⁽³⁰⁻³⁷⁾在10~30Hz出現不正常的“beta synchronization”，且也都伴隨功率頻譜密度的分佈，在beta頻率範圍之功率大為上升。這個beta synchronization的強度，也就是相關係數的高低，與僵硬和動作遲緩的程度呈現正相關⁽³⁶⁻³⁹⁾，但和顫抖的程度無關^(40,41)。除此之外，左多巴(Levodopa)或多巴胺受體的興奮劑(dopaminergic agonist)之給藥及視丘下核深腦刺激術皆可以同時改善症狀及阻斷beta synchronization^(31,33,35,40,41)。不同於顫抖電生理表現，此beta synchronization頻率較高，落在10~30Hz，且是持續而穩定的。這些結果呼應了臨床上的觀察—僵硬和動作遲緩都是持續的症狀。這

些結果都說明10~30Hz的beta synchronization現象，可以做為這兩個病徵重要的電生理指標。值得注意的是，雖然間接及超直接路徑都可能產生beta synchronization，超直接路徑所造成者似乎更為明顯及穩定。臨床上的觀察也發現，蒼白核內側區和視丘下核的深腦刺激術的療效相當，不過視丘下核的刺激術往往較能減少左多巴類藥物之劑量，這可能暗示著超直接路徑扮演了一部分的角色，使得視丘下核和大腦皮質有更強的直接聯繫。當然這些結果上的差異不能完全排除是導因於蒼白核內側區的體積較大，在取樣上較不易找到和運動控制相關的神經元，或導因於刺激術上的困難度較大。此外，視丘下核在間接路徑的唯一的上游—蒼白核外側區的破壞，對治療亦無法太大幫助⁽³⁹⁾，暗示當超直接路徑所造成的beta synchronization，無法藉由蒼白核外側區破壞來消除時，巴金森氏症相關病徵仍然存在。這些證據暗示著超直接路徑或許比以往所知的扮演更重要的角色。

運動皮質和其他腦區的不正常beta synchronization，在某種程度上可以反映相關疾病之病態生理。因為在一個結構正常的運動皮質，改變其放電模式，就能夠產生明顯的運動障礙。此理論可解決以興奮-抑制路徑為基礎的傳統理論所無法解釋的現象：一、在視丘下核以及蒼白核內側區上不論進行刺激或破壞，都同樣可以改善巴金森氏症症狀；二、視丘下核的刺激可同時改善動作遲緩(bradykinesia)和異動症(dyskinesia)這兩個傳統觀念上完全相反的症狀。這兩大議題以共振(oscillation)的角度來思考，就能合理解析。如果產生共振的幾個重要組成有任何一個遭到干擾，振盪可能就會遭到破壞，甚至瓦解。分析不同腦區間電訊號的關聯性，故提供一個重要的研究方法，能夠幫助科學家及臨床醫師洞悉巴金森氏症或其他腦部疾病之病態生理及其成因。

結語與展望

巴金森氏症的研究日新月異，隨著對這個疾病

的了解，也幫助我們了解動作控制的生理機轉。從解剖學上的直接、間接及超直接路徑，解釋了硬體上各個結構的連結，由功能性連結的研究，了解到這些連結是如何產生功能或病徵，而非單純的刺激或抑制。將兩者相輔相成，於巴金森氏症領域的研究，當更能獲致更大的突破。

參考文獻

- DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:S237-S240.
- DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007;64:20-24.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-146.
- 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;72:521-530.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-520.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-1438.
- Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5:382-389.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-117.
- Nambu A. A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005;252:IV1-IV4.
- Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol* 1989;53:1-31.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA, Farmer SF. A framework for the analysis of mixed time series/point process data--theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* 1995;64:237-278.
- Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G, Derome P, Guilbaud G. Thalamic unit activity in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967:132.
- Bertrand G, Jasper H. Microelectrode recording of unit activity in the human thalamus. *Confin Neurol* 1965;26:205-208.
- Raeva S. Localization in human thalamus of units triggered during 'verbal commands,' voluntary movements and tremor. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63:160-173.
- Kelly PJ, Gillingham FJ. The long-term results of stereotaxic surgery and l-dopa therapy in patients with parkinson's disease. A 10-year follow-up study. *J Neurosurg* 1980;53:332-337.
- Moriyama E, Beck H, Miyamoto T. Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39:350-356; discussion 356-357.
- Scott RM, Brody JA, Cooper IS. The effect of thalamotomy on the progress of unilateral parkinson's disease. *J Neurosurg* 1970;32:286-288.
- Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, Dostrovsky JO, Murphy JT. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: Correlation of thalamic "Tremor cells" With the 3-6 hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988;8:754-764.
- Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Shahani U, Russell AJ, Rosenberg JR. Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor. *Lancet* 2000;355:1149-1153.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep

- brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8:67-81.
22. Amtege F, Henschel K, Schelter B, Vesper J, Timmer J, Lucking CH, Hellwig B. Tremor-correlated neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 2008;442:195-199.
 23. Amtege F, Henschel K, Schelter B, Vesper J, Timmer J, Lucking CH, Hellwig B. High functional connectivity of tremor related subthalamic neurons in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1755-1761.
 24. Hurtado JM, Rubchinsky LL, Sigvardt KA, Wheelock VL, Pappas CT. Temporal evolution of oscillations and synchrony in gpi/muscle pairs in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2005;93:1569-1584.
 25. Nini A, Feingold A, Slovín 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* 1995;74:1800-1805.
 26. Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovín H, Abeles M, Vaadia E. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998;21:32-38.
 27. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23:S8-S19.
 28. Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J Neurosci* 2002;22:2855-2861.
 29. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: Relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:357-363.
 30. Kuhn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005;194:212-220.
 31. Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21:1033-1038.
 32. Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:378-388.
 33. Marsden J, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Pollak P, Odin P, Brown P. Intermuscular coherence in Parkinson's disease: Effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport* 2001;12:1113-1117.
 34. Lalo E, Thobois S, Sharott A, Polo G, Mertens P, Pogosyan A, Brown P. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J Neurosci* 2008;28:3008-3016.
 35. Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 2002;125:1235-1246.
 36. Kuhn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735-746.
 37. Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1196-1209.
 38. Kuhn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brucke C, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* 2009;215:380-387.
 39. Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2008;213:108-113.
 40. Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H, Brown P. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 2002;125:1558-1569.
 41. Fogelson N, Williams D, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, Brown P. Different functional loops between

- cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2006;16:64-75
42. Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P, Magill PJ. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* 2008;28:4795-4806.
 43. Kane A, Hutchison WD, Hodaie M, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dopamine-dependent high-frequency oscillatory activity in thalamus and subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Neuroreport* 2009;20:1549-1553
 44. Munro-Davies LE, Gregory R, Squires W, Radatz M, Silburn P, Scott R, Aziz T, Stein JF. Lateral pallidotomy exacerbates akinesia in the parkinsonian patient. *J Clin Neurosci* 1999;6:474-476.
 45. Moran A, Bergman H, Israel Z, Bar-Gad I. Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain* 2008;131:3395-3409.