

深部脑刺激对大鼠丘脑底核神经活动的影响*

于超¹⁾ 李刚^{1)**} 周丽娜²⁾ 王舒³⁾ 王永明²⁾ 林凌¹⁾

¹⁾天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津大学, 天津 300072; ²⁾天津医科大学基础医学院, 天津 300070;

³⁾天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

摘要 为了探求高频电刺激对受刺激核团的影响, 在高频刺激丘脑底核的同时, 同步记录了大鼠丘脑底核神经元活动. 针对同步记录中刺激伪迹的难题, 研究并应用了高效的刺激伪迹滤出算法, 恢复了被掩盖的神经响应, 且失真小. 研究了刺激幅度、频率与神经元神经响应类型的关系, 以及在临床治疗有效刺激参数下, 高频刺激对神经元平均放电率的影响. 研究结果显示, 放电率的变化可能与帕金森症病理状态无直接关系, 爆发式放电增多更可能是帕金森发病潜在的电生理基础, 而受刺激核团的自发放电的抑制、放电率的降低及爆发式放电的减少则有可能是深部脑刺激作用机制的一部分.

关键词 深部脑刺激, 帕金森症, 丘脑底核, 同步记录

学科分类号 Q424, R338

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00001

迄今为止, 丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)是最为有效、应用最广的帕金森症(Parkinson's disease, PD)外科治疗手术. 尽管临床效果显著, 但DBS治疗PD的作用机制却至今未明.

对PD患者及动物模型的研究表明, 由于黑质纹状体(substantia nigra compacta, SNc)进行性病变, 减少了投射到纹状体的多巴胺能神经元, 导致了丘脑底核神经元的过度兴奋, 进而引起了基底神经节(basal ganglia, BG)的输出核团纹状体网状部(substantia nigra reticulate, SNr)和苍白球内侧核(globus pallidus internus, GPi)抑制性输出的增加, 这被认为是导致丘脑抑制增强的根本原因. 而这种抑制最终压制或阻塞了运动皮层的兴奋, 导致运动功能的障碍. 基于这一经典模型以及DBS可获得与毁损术相似的运动症状改善, DBS的抑制机制假说更为普遍接受. 根据这一理论, 高频电刺激抑制了受刺激核团的活动, 可是最近电生理研究的结果却与之并非完全一致. 活体或离体的研究均显示了STN-DBS抑制了STN的神经活动^[1~5], 抑制可能是由于去极化阻塞或 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)能神经递质的释放所导致的. 而对PD猴模型的研究却显示, 在STN高频刺激驱使下, 丘脑腹外侧核(globus pallidus externus, GPe)和GPi核不规则的放电形式转变为高频、规

则的放电模式^[6]. 关键的是, 与刺激脉冲同步的GP放电显示, STN-DBS可能导致STN谷氨酸能兴奋性输出的增加, 进而提高了GPe和GPi核的平均放电率. 与之相似的另一研究发现, 高频电刺激清醒猴子的GPi核可减低丘脑腹外侧核的放电频率, 显示了高频刺激可能兴奋了GPi核的GABA能神经元, 抑制了其靶核团丘脑神经元的神经活动^[7]. 更有离体研究指出, 高频刺激STN核抑制了基底节紊乱的电活动, 驱使受刺激核团处于高频活动的状态, 同时还指出刺激停止后的核团放电活动无法完全反映高频刺激对核团放电的影响^[8].

总而言之, 当前关于高频刺激如何作用于被刺激核团尚不清楚, 而获取刺激过程中受刺激核团放电活动情形无疑对于该研究有着至关重要的作用. 但由于刺激伪迹(stimulus artifact, SA)存在, 国内外相关研究大多关注于刺激前和刺激后放电形式的比较, 关于同步记录受刺激核团的研究在国际上可查的文献报道并不多见^[5, 9, 10], 而国内尚未见相关报道. Tai等^[9]所采用模板法只可降低刺激伪迹幅度和持续时间, 而无法完全消除, 且无法恢复为刺激

* 天津市应用基础及前沿技术研究计划资助项目(08JCZDJ19400).

** 通讯联系人.

Tel: 022-27406535, E-mail: ligang59@tju.edu.cn

收稿日期: 2009-01-01, 接受日期: 2009-03-10

伪迹所掩盖的锋电位, 信息利用率仅为 80.5%; Shi 和 Chang 等^[9, 10]则根据大多伪迹持续时间不超过 2 ms 的观察结果, 简单地舍弃刺激开始后 2 ms 内的信号来抑制刺激噪声, 而这必然会导致短潜伏期的响应被忽略, 对后期的分析影响很大, 信息丢失率高达 25%. 本研究采用胞外单点同步记录技术, 并应用了高效滤出算法, 有效地清除了刺激伪迹, 很好地恢复了被掩盖的锋电位, 可更好地反映刺激过程中核团放电活动真实情形, 研究了 STN 高频刺激过程中, 不同的刺激参数对正常大鼠和 PD 大鼠的 STN 核团神经元活动的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

18 只 240~380 g 的 SD 大鼠, 昼夜 12 h 明暗交替饲养, 室内保持恒温、恒湿, 自由饮水进食. 所有动物在进行试验前均经多次行为测试确认无旋转行为. 随后随机分为两组, 第 I 组 12 只为模型组, 第 II 组 6 只为对照组。

1.2 动物模型制备

采用 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 两点毁损 SNc 核的方法建立 PD 模型. SD 大鼠经 4% 水合氯醛腹腔注射麻醉后, 头部固定于立体定向仪上, 切开头皮, 暴露前囟. 根据定位图谱用牙科钻在覆盖 SNc 核团的颅骨上打孔, 去除硬脑膜, 暴露脑组织. 随后进行两点注射 6-OHDA 毁损 SNc 核, 其坐标位置分别为 AP-5.0 mm, L-1.9 mm, D-8.0 mm 和 AP-5.0 mm, L-1.8 mm, D-8.0 mm, 每点 4 g/L, 共计 8 g/L, 给药速度为 1 μ l/min, 留针 8 min 后缓慢退出. 术后 10~14 天腹腔注射阿朴吗啡进行行为学测试, 选取每分钟旋转大于 7 圈作为成功 PD 模型, 进行后续的信号采集。

1.3 电刺激及胞外记录

尖端直径为 200 μ m 刺激用同轴金属微电极 (NEX 100; Rhode Medical Instruments, USA), 在矢状面以垂直 20° 自前而后插入 STN 核团. 刺激由实验室设计的 DBS 原型机提供, 其所用参数如下: 频率为 136 Hz, 脉宽为 60 μ s, 刺激幅度为 1~6 V. 此外, DBS 可将电刺激输出的关闭/开启的信息发送至上位机, 为滤波算法提供启动/停止信号. 为了研究 STN 核在刺激前、刺激中及刺激后的神经信号的变化, 刺激脉冲串持续 5 s, 串间间隔为 20 s. 采用玻璃微电极细胞外记录 STN 神经元放

电, 电极尖端 1~2 μ m, 阻抗为 10~20 M Ω , 内部充灌 0.5 mol/L 含 2% 蒽胺天蓝的醋酸钠溶液. 细胞放电经微电极放大器 DAM-80 微电极放大器 (WPI, UK), 带宽为 300~3 000 Hz, 并显示于 VC-10 示波器 (Tokyo, Japan), 以观察波形、频率和放电形式, 同时打开监听器监测. 经生物电信号采集系统传送至上位机, 应用刺激伪迹滤出算法进行实时处理, 选取信噪比大于 3:1 的稳定放电信号, 进行后续分析. 系统原理简图如图 1 所示。

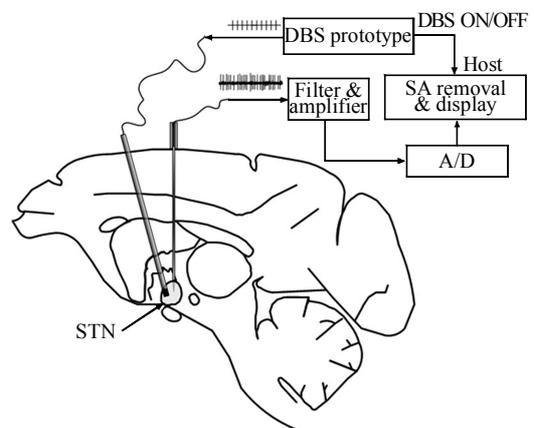


Fig. 1 Diagram of animal experiment system

1.4 刺激伪迹的滤除

电生理记录经常会被刺激伪迹所污染, 且在大多数情况下, 往往会显著地大于动作电位的幅度, 从而将会极大地影响后续的神经营相应的分析. 特别是研究高频电刺激的短潜伏期响应时, 神经信号为噪声所掩盖, 并且信噪比极低, 刺激伪迹影响将会尤其明显. 因而, 在分析信号前需要将其清除. 已有的各种模板算法虽然在一定程度上获得了成功, 但由于模板与实际噪声间不匹配, 算法所需运算量等原因, 无法很好地对受刺激伪迹破坏的信号进行实时处理. 而自适应相干模板法^[11]是基于刺激伪迹的周期特性, 通过对当前记录到信号进行周期对准叠加来经过建立噪声模板, 可以跟踪刺激伪迹的变化, 解决了不匹配的问题. 此外, 该算法简单, 每一步的处理仅涉及简单的加减和除法运算, 所以非常适合实时处理. 简单算法原理如下:

假定采集到信号序列以 $X(n)$ 表示, 其中 n 为数据点序号. 原信号可分解为噪声信号 $N(n)$ 和有效信号 $S(n)$, 则 $X(n) = S(n) + N(n)$. 模板信号 $T(n)$ 定义为:

$$T(n) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X(n - \frac{f_s}{f_g} \cdot i) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M S(n - k \cdot i) + \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M N(n - k \cdot i) \quad (1)$$

$$\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M S(n - k \cdot i) = 0 \quad (3)$$

其中, f_s 为采样频率, f_g 为 SA 频率, M 为建立模板所需迭代次数, k 为 f_s 与 f_g 间的比例系数(算法要求 f_s 为 f_g 的整数倍, $k=f_s/f_g$).

当 $N(n)$ 为周期信号, 且其周期为 k , 则有

$$\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M N(n - k \cdot i) = N(n) \quad (2)$$

而有用信号 $S(n)$, 作为零均值随机信号, 当 M 足够大时, 有

将(2)和(3)式带入(1)中, 可得

$$T(n) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X(n - k \cdot i) = N(n) \quad (4)$$

这样, 有效信号可表达为

$$S(n) = X(n) - N(n) = X(n) - T(n) = X(n) - \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X(n - k \cdot i) \quad (5)$$

应用实例如图 2 所示, 从图 2 中可看到刺激伪迹幅度为放电信号 10 倍之多, 算法不但可以很好地刺激伪迹消除, 并且还可以将完全被噪声所淹没的放电信号恢复出来.

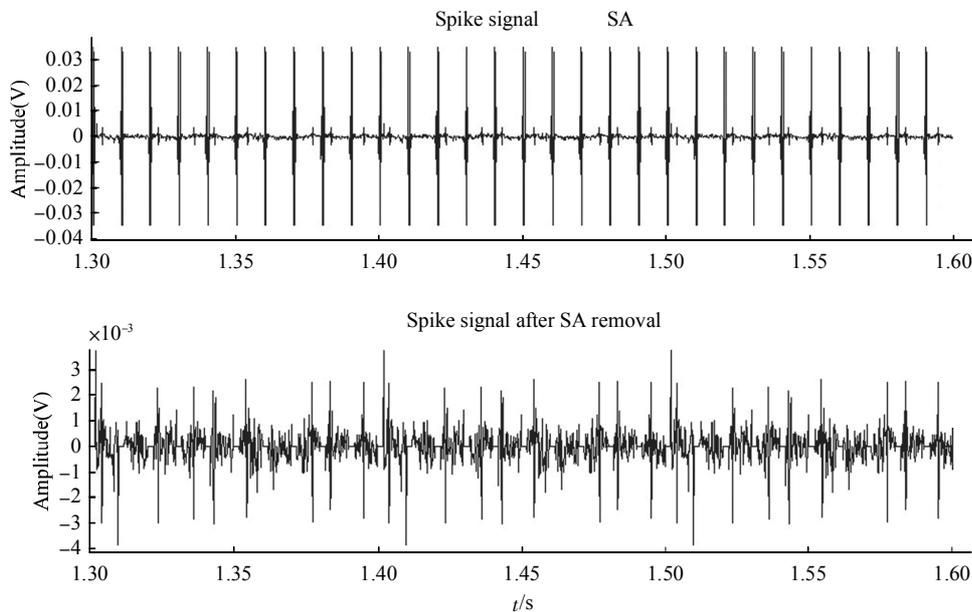


Fig. 2 An example for recovering neural spikes overlapped by SA using template subtraction

1.5 统计学处理

试验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示. 应用 SPSS13.0 统计软件分别对刺激前、刺激中及刺激后的模型组和对照组大鼠的放电模式进行分析处理, 采用 Student t 检验分析差异显著性, $P < 0.05$ 有统计学意义. 此外, 放电率如在刺激前后改变为 20% 以上则认为神经元对高频刺激有响应, 即放电率下降 20% 以上, 认为其有抑制性响应, 放电率升高 20% 以上, 则认为有兴奋性响应, 而如果刺激前后放电率改变在 20% 以内, 则认为无响应.

1.6 组织学确定刺激位置和毁损位置

腹腔注射 2% 戊巴比妥钠深度麻醉后, 在试验结束后, 给予 20 μ A 阴极电流 10~15 min, 微电泳胺天蓝到记录部位. 0.9% NaCl 灌注心脏, 再用

10% 甲醛灌注 10 min, 取脑固定. 24 h 后做 25 μ m 冰冻切片, 进行 TH 染色, 以确定记录点位置和 SNc 毁损情况.

2 结果

2.1 模型鼠与正常鼠自发放电的比较

实验共记录了大鼠 84 个 STN 神经元的自发放电活动. 对照组大鼠共记录了 32 个 STN 神经元的自发放电, 其每秒平均放电率为 16.18 ± 1.52 ; 6-OHDA 模型组共记录了 52 个, 其每秒平均放电率为 17.74 ± 3.27 , 两组放电频率无显著性差异 ($P \leq 0.13$). 但两者放电模式差别显著 ($P < 0.005$), 对照组神经元多见为单个规则放电, 可见双向动作电位, 而模型组规则放电细胞百分比明显减少, 爆

发式放电明显增多, 如图 3 所示.

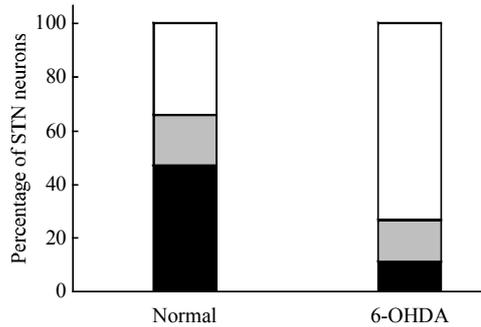


Fig. 3 Histogram of the percentage of neurons of different firing mode

□: Burst; ▒: Irregular; ■: Regular.

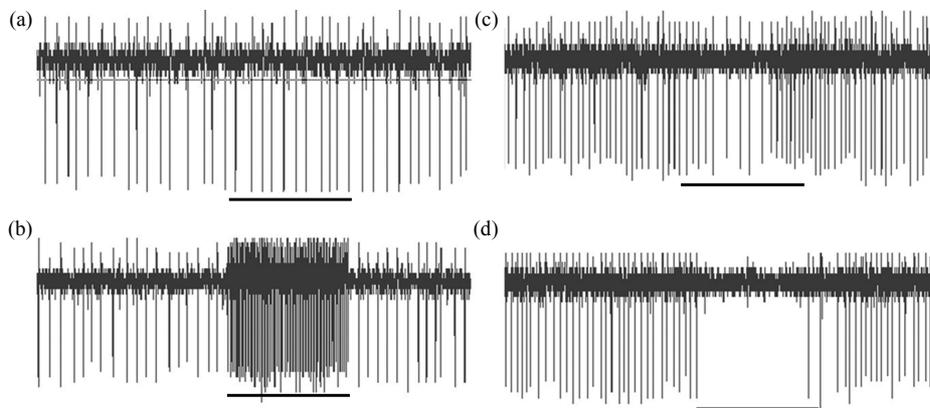


Fig. 4 Single unit extracellular recordings of STN in normal rats(a, d) and in rats with 6-OHDA lesion of the SNc(b, c) representing a typical example of each of the four types of response during HFS of the STN

(a) No change. (b) Excitation. (c) Partial inhibition. (d) Complete inhibition.

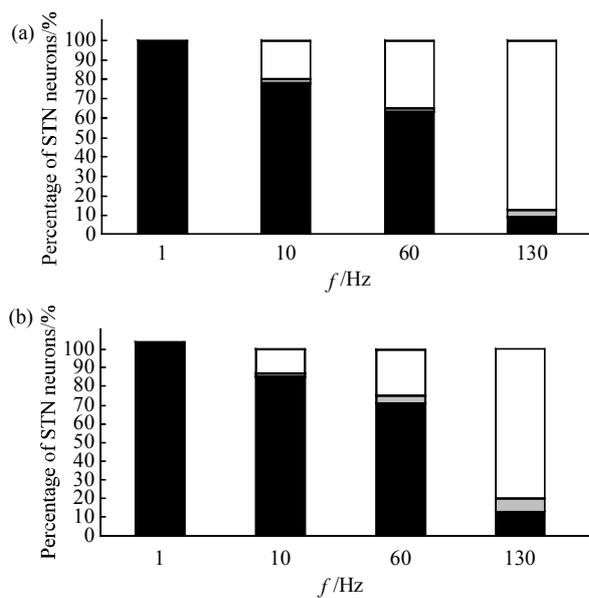


Fig. 5 Histograms showing the percentage of STN neurons responding to each frequency of stimulation in normal rats(a) and in 6-OHDA-lesioned rats(b)

□: Inhibition; ▒: Excitation; ■: NO Resp.

2.2 STN 高频刺激对 STN 神经元的影响

高频刺激过程中, 在正常鼠和 PD 大鼠的 STN 核均发现了 4 种不同类型的神经响应: 无响应、兴奋性响应、部分抑制性响应和完全抑制性响应 (图 4).

2.2.1 刺激频率对神经响应的影响. 试验数据显示神经元所表现出不同类型的刺激响应与刺激频率有极大的相关性. 表现抑制性响应的神经元所占比例随刺激频率的增加而增加, 而同样发现兴奋的神经元随频率的增加而变多. 如图 5 所示, 幅度为 6 V, 脉宽为 60 μ s 情况下神经元反应类型与频率

变化的关系图. 其中对比正常大鼠和模型鼠, 同样参数下, 模型鼠表现出抑制效应的神经元所占比例更少, 也即更难被抑制, 与之相反的是, 模型鼠表现出兴奋反应的数量却较正常鼠要多, 不过并不明显.

2.2.2 刺激幅度对神经响应的影响. 与频率相类似, 神经响应对刺激幅度也表现出很强的依从性. 在所测试的参数范围内, 响应高频刺激的神经元 (兴奋和抑制) 的比例随幅度的增加而增加, 如图 6 所示, 刺激频率为 130 Hz, 脉宽为 60 μ s 情况下的关系图. 图 6 中可以看出, 当幅度超过某一阈值后 (在此为 5 V), 神经元响应比率陡然升高, 模型鼠和正常鼠所表现的情况比较一致. 此外, 同样也可以看出同样幅度的情况下, 模型鼠响应的比率更低, 更难被抑制.

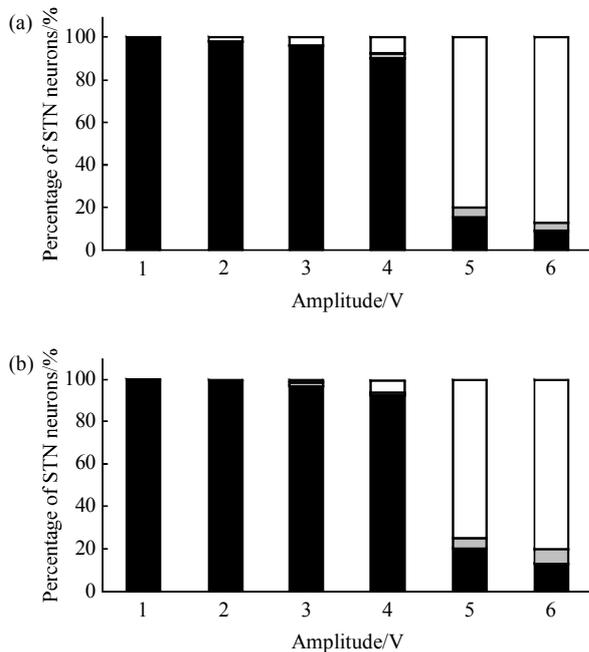


Fig. 6 Histograms showing the percentage of STN neurons responding to each amplitude of stimulation in normal rats(a) and in 6-OHDA-lesioned rats(b)

□: Inhibition; ▒: Excitation; ■: NO Resp.

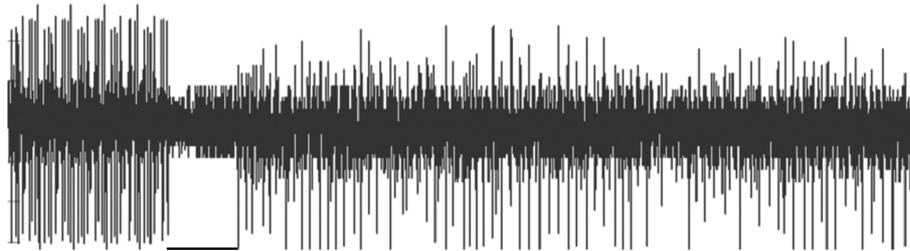


Fig. 7 Example of inhibition of a subthalamic nucleus neuron in normal rats after termination of a high frequency train

3 讨 论

本文研究了 STN 高频刺激下大鼠模型的 STN 核神经元响应。研究中发现存在 4 种不同响应类型，其中抑制效应看似为主要的神经响应类型。这一结果暗示了 DBS 在 PD 患者或动物模型上作用机制不应该是简单的抑制或兴奋效应。与其他分析了刺激前和刺激后放电率改变的研究相比，本研究的优势是应用了临床采用有治疗效果的一组刺激参数，并同步记录了刺激过程中 STN 的放电率，并

2.2.3 刺激对神经元放电频率的影响。

不同刺激参数下的刺激对放电率改变的规律有相似性，在此以频率为 130 Hz，幅度为 6 V，脉宽为 60 μ s 为例，此时放电率在刺激间期和刺激过程中改变也是最为明显，同时这也是临床治疗中应用较广泛的一组参数。

表现为抑制响应的神经元中，正常大鼠的平均放电率由刺激间期 14.17 ± 3.20 显著地衰减为 9.00 ± 1.31 ，降低了约 36% ($P < 0.002$)，模型鼠的平均放电率由刺激间期的 15.23 ± 4.25 同样也显著地衰减到 4.21 ± 1.93 ，降低了约 72% ($P < 0.0001$)，较前者有着更明显的变化。对于表现出兴奋型响应的神经元观察发现，正常大鼠的平均放电率由 13.15 ± 2.10 增加为 18.12 ± 1.00 ，增加率约为 38%，而模型鼠则由刺激间期的 16.14 ± 2.30 上升为 25.22 ± 3.10 ，改变率为 56%，同样模型鼠的变化较正常鼠更为显著。

此外还发现，在刺激停止后，这种抑制效应还会持续一段时间(0.05~0.7 s)，而后放电率会逐渐恢复到基线水平，几乎在所有表现出抑制的效应神经元都一致地存在了这种现象(图 7)，而对于兴奋效应而言，一般在停止后立即消失。

应用高效的刺激伪迹移出算法，恢复了被伪迹所掩盖的短潜伏期的神经响应，从而获得了更能全面地反应高频刺激作用的神经元信号。

研究显示在 STN 刺激位置附近，神经元表现出深度的抑制效应。对脑片或分离的神经细胞进行的离体研究，分析了各种神经元响应的产生机制。一些研究报道了高频电刺激(HFS)通过失活 Na 离子通道来抑制 STN 神经元^[1,3]，而有研究则认为 HFS 通过直接作用神经元的细胞膜来激活神经^[8]。此外，有学者则观察到了兴奋性响应会紧接着一个

抑制性响应^[12]。这些差异很大的结果可能是由于刺激参数和试验样品的不同所致。然而，这些数据还是让我们在细胞和分子水平上对 DBS 作用机制有了深入的了解。但有一个重要的问题就是，这些离体的研究结果是否可以用来解释在体运动神经回路的实际情况，是否能贴切地反应临床治疗中 DBS 的作用情形，由于其与在体情形存在显著的差异，所以很难将两者进行比较。另一方面，类似的对 PD 患者的临床研究结果均显示高频刺激导致了受刺激核团主要表现出抑制效应，与本研究获得试验结果有较好的一致性^[12~14]。试验结果支持了高频刺激可失活刺激点附近的神经细胞，形成了与毁损相类似作用的假说。此外，采用高效的伪迹移出算法，证实了存在刺激诱发神经冲动的存在，这可能是由于高频刺激直接作用电极附近的神经元的细胞膜^[8]。

研究中还发现，响应类型与神经元和电极的相对位置有一定关系，如表现为抑制效应的神经元一般位于刺激点附近，而表现出兴奋效应或无响应的神经元则一般距离刺激点较远，这显示，潜在的作用机制有所不同，抑制效应可能主要是由于 Na⁺ 离子通道失活^[1,3]，而兴奋效应则可能由直接细胞膜的去极化^[8]、传导性神经冲动或轴突逆向传导的動作电位所致。

此外，我们还研究了在不同的情况下 STN 神经元放电模式的改变。对比正常大鼠和模型鼠自发放电的实验结果，显示两者的平均放电率无显著的改变，但后者的爆发式放电明显增多。刺激频率和幅度对神经元响应影响的研究显示，随刺激频率和幅度的增加，表现出抑制效应神经元的比例随着升高。同样，刺激对放电率影响的研究表明，当采用的刺激参数具有临床有效性时，刺激过程中的神经元放电率较刺激间期有着显著的衰减，并且这种情形在模型鼠身上表现得更为明显。

综上所述，本文在 PD 大鼠模型上研究了 STN-DBS 对 STN 核神经响应的影响，不但记录了刺激间期的神经信号，而且还同步记录了刺激过程中神经信号。实验结果显示，放电率的变化可能与 PD 病理状态无直接关系，爆发式放电增多更可能是 PD 发病潜在的电生理基础，而受刺激核团自发放电的抑制、放电率的降低及爆发式放电的减少则有可能是 DBS 作用机制的一部分。

参 考 文 献

- 1 Beurrier C, Bioulac B, Audin J, *et al.* High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol*, 2001, **85**(4): 1351~1356
- 2 Filali M, Hutchison W D, Palter V N, *et al.* Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res*, 2004, **156**(3): 274~281
- 3 Magarinos-Ascone C, Pazo J H, Macadar O, *et al.* High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: A possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2002, **115**(4): 1109~1117
- 4 Meissner W, Leblois A, Hansel D, *et al.* Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*, 2005, **128**(10): 2372~2382
- 5 Tai C H, 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. *FASEB J*, 2003, **17**(13): 1820~1830
- 6 Hashimoto T, Elder C M, Okun M S, *et al.* Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci*, 2003, **23**(5): 1916~1923
- 7 Anderson M E, 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 Neurophysiol*, 2003, **89**(2): 1150~1160
- 8 Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, *et al.* Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J Neurosci*, 2003, **23**(25): 8743~8751
- 9 Shi L H, Luo F, Woodward D J, *et al.* Basal ganglia neural responses during behaviorally effective deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats performing a treadmill locomotion test. *Synapse*, 2006, **59**(7): 445~457
- 10 Chang J Y, Shi L H, Luo F, *et al.* Studies of the neural mechanisms of deep brain stimulation in rodent models of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, **32**(3): 352~366
- 11 Li G, Lin L, Yu X M, *et al.* A new adaptive coherent model algorithm for removal of power-line interference. *J Clin Engin*, 1995, **7**(20): 147~150
- 12 Lee K H, Roberts D W, Kim U. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on subthalamic neurons: An intracellular study. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2003, **80**(1~4): 32~36
- 13 Dostrovsky J O, Hutchison W D, Lozano A M. The globus pallidus, deep brain stimulation, and Parkinson's disease. *Neuroscientist*, 2002, **8**(3): 284~290
- 14 Welter M L, Houeto J L, Bonnet A M, *et al.* Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol*, 2004, **61**(1): 89~96

Effect of Deep Brain Stimulation on Neural Activity of Subthalamic Nucleus in Rats*

YU Chao¹⁾, LI Gang^{1)**}, ZHOU Li-Na²⁾, WANG Shu³⁾, WANG Yong-Ming³⁾, LIN Ling¹⁾

¹⁾ *Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques & Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

²⁾ *Basic Medical College, Tianjin Medical Universities, Tianjin 300070, China;*

³⁾ *First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)*

Abstract To date, deep brain stimulation (DBS) is the most effective clinical treatment for Parkinson's disease (PD). However the mechanism of action of DBS is still under investigation which hampers the further improvement of DBS and study of the pathogenesis of PD. In past decade, kinds of experiment apparatuses and means were applied to explore the mechanism of action of high frequency stimulation (HFS) on target nucleus, such as subthalamic nucleus (STN). Among these, the change of neural spiking activity of STN during ongoing HFS can reflect precisely the influence of HFS on nucleus, thus, is the better method to determine the mechanism. However, large stimulus artifacts (SA) have greatly restrained the application of this technique. An online filter method based on template subtraction was developed and evaluated for the removal of stimulus artifacts and their harmonics from extracellular neural recording. The data presented here illustrated that although this algorithm is simple and low computation intensive, it can well recover spikes for low SNR signal, even spikes completely submerged by SA. Utilizing this effective algorithm, the relation between the type of neural response and the frequency and amplitude of stimulation was determined; meanwhile effect of HFS with clinically effective parameters on mean firing rats was studied and analyzed. Experiment results illustrated that the percentage of STN neurons which showed inhibition to HFS rise with the increment of frequency and amplitude of stimulus. In addition, Experiment results showed that the change of mean firing rat may not be directly involved with the symptoms of Parkinson's disease (PD), and the increase of burst neural activity should more likely be the neurophysiologic basis of PD. Furthermore, it was found that inhibition of spontaneous neural activity leading to reduction of mean firing rate and burst activity may be the part of mechanism of action of deep brain stimulation.

Key words deep brain stimulation, Parkinson's disease, subthalamic nucleus, simultaneous recording

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00001

*This work was supported by a grant from Tianjin Application Basis & Front Technology Study Programs (08JCZDJC19400).

**Corresponding author.

Tel: 86-22-27406535, E-mail: ligang59@tju.edu.cn

Received: January 1, 2009 Accepted: March 10, 2009