

解 説

パーキンソン病における大脳基底核のバースト振動

久保田 繁^{*1}, Jonathan E. Rubin^{*2}山形大学大学院理工学研究科^{*1}, ピッツバーグ大学数学科^{*2}

Bursting Oscillation in Basal Ganglia Associated with Parkinson's Disease

Shigeru Kubota^{*1} and Jonathan E. Rubin^{*2}Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University^{*1}Department of Mathematics, Pittsburgh University^{*2}

Abstract

Symptoms in Parkinson's disease are accompanied by bursting oscillation in the basal ganglia. Although it is clinically important to elucidate the mechanism underlying the oscillatory dynamics, complex interactions among the nuclei in the basal ganglia make it difficult to understand. We review recent hypotheses on the origin of the bursting oscillation, and explain an important role of the subthalamic nucleus and the regions connected to it. We also discuss a computational model on the NMDA-activated burst in the subthalamic nucleus.

1. はじめに

黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta) から分泌される, 神経伝達物質ドーパミンの不足が, パーキンソン病特有の振戦, 筋強剛といった運動障害を引き起こすことが知られている¹⁾. 近年, 脳の各部の同時計測が可能になったことで, パーキンソン病に伴って, 大脳基底核の様々な場所で同期したバースト振動が起きることが報告されている²⁾. このバースト発火の発生機構を明らかにすることは, 臨床的に大変重要であるにも関わらず, 大脳基底核内の個々の神経核, 及び関連する視床 (thalamus), 皮質 (cortex) といった部位の活動が密接に連携していることが, 各部の機能を理解するのを困難にしている. 本稿では, 過去に提案された同期振動の発現機構に関する仮説を概説し, 病気への強い関与が示唆されている視床下核 (subthalamic nucleus) とその周辺回路の役割について述べる. さらに, 著者らが最近提案した, 視床下核のバースト発火に関する理論モデル³⁾と, その拡張について説明する.

2. 大脳基底核の同期振動現象

従来のパーキンソン病のモデルでは, 皮質から始ま

り, 線条体 (striatum) を経て, 黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata) 及び淡蒼球内節 (internal segment of globus pallidus) に至る直接路 (direct pathway) と, 同じく皮質から始まり, 線条体, 淡蒼球外節 (external segment of globus pallidus), 視床下核を経由した後, 黒質網様部及び淡蒼球内節に至る間接路 (indirect pathway) という, 2つの経路の活性バランスの関与が指摘されてきた^{4,5)} (Fig. 1).

興奮性細胞から構成される視床下核を除き, 線条体, 淡蒼球外節, 淡蒼球内節及び黒質網様部といった, 大脳基底核の多くの細胞は抑制性である. 従って, 直接路の活動増加は, 黒質網様部及び淡蒼球内節の出力の抑制を通じて, 視床の脱抑制を引き起こすため, 視床皮質経路を活性化する. 一方, 間接路では, 直接路に比べて, 抑制性の淡蒼球外節が中継点としてさらに加わるため (Fig. 1), 間接路の活動は, 視床皮質経路を不活性化する. パーキンソン病患者で見られる筋肉の動きの低下等の症状は, ドーパミンの不足により, 直接路に比べて, 間接路の活動レベルが増加することで, 視床の神経活動を抑制することが原因であると考えられてきた^{4,5)}.

しかし, このような神経活動度をベースとしたモデルでは, パーキンソン病に関連して生じる神経同期やバーストといった, 神経スパイクの時空間構造の変化

*1 〒 992-8510 山形県米沢市城南 4-3-16

*2 301 Thackeray Hall, Pittsburgh, PA 15260, U.S.A.

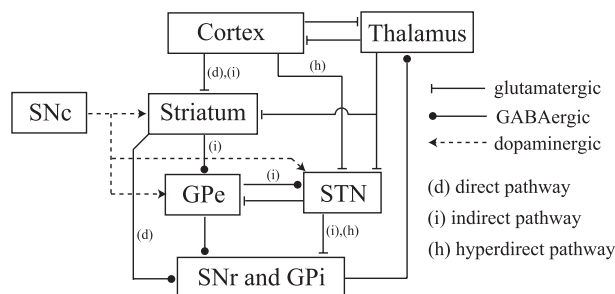


Fig. 1 The diagram of the brain circuits associated with Parkinson's disease. The connections having the labels of (d), (i), and (h) correspond to the direct, indirect, and hyperdirect pathways, respectively. GPe: the external segment of the globus pallidus, GPi: the internal segment of the globus pallidus, STN: subthalamic nucleus, SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars reticulata.

を説明するのは困難である²⁾。最近の研究により、パーキンソン病患者の視床下核と淡蒼球内節で、強いコヒーレンスを持つ低周波 (30 Hz 以下) の振動が発生すること、またドーパミン前駆物質の levodopa を用いた治療により症状が改善すると、低周波振動の抑制とコヒーレンスの著しい低下が起きることが報告されている⁶⁾。同様に、パーキンソン病患者の淡蒼球、視床、及び視床下核において、4-5 Hz の強いバースト振動が計測されたという報告もある⁷⁾。さらに、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を用いてドーパミン不足を誘発することで、サル、の視床下核と淡蒼球内節において、4-8 Hz の低周波バーストを起こす神経細胞が増加したという実験例もある⁸⁾。このように、パーキンソン病の症状に付随して、大脳基底核の様々な部位で、低周波同期振動が発生するという多くの報告事例がある^{2, 9)}。

同期振動の発生機序に関する有力な仮説の一つとして、淡蒼球外節と視床下核の相互に結合したネットワークの活動が、大脳基底核全体のペースメーカーとして機能するという考えが提唱されている¹⁰⁻¹²⁾。視床下核内では、細胞間の機能的な結合は存在しないと考えられており¹³⁾、視床下核単独では同期発火を形成することはできない。しかし、視床下核の活動電位発生は、淡蒼球外節の興奮を引き起こし、それが遅れて視床下核の複数の細胞にフィードバックされることで、これらの神経核の細胞間で連携が可能となる。淡蒼球外節の細胞は GABA 作動性であり、淡蒼球外節から視床下核への入力は膜電位の過分極をもたらす。しかし、視床下核の細胞は、過分極性電流を受け取った後、それが解放された直後に発火するという、抑制後リバウンド発火の特性を示すため、視床下核-淡蒼球外節のフィー

ドバックループが、一種の反響回路を形成して、同期振動を示すことができる¹⁰⁾。この仮説を支持する実験結果として、視床下核と淡蒼球外節の細胞を培養した *in vitro* 系で、同期バースト発火が自発的に生成されるという報告がある¹²⁾。

大脳基底核の同期振動のメカニズムを考える上で、別の重要な要素は、脳波として観察される、大脳皮質の広汎な振動発火が、皮質から視床下核に至るハイパー直接路 (hyperdirect pathway) (Fig. 1) を通じて、視床下核に及ぼす影響である¹⁴⁻¹⁶⁾。例えば、麻酔下の動物の実験により、ドーパミン欠乏状態で、視床下核及び淡蒼球外節の活動が皮質脳波に強い同期を示すのに対し、損傷により皮質領野からの入力を失った場合には、この同期が失われるという結果が得られている¹⁵⁾。一方、ドーパミン不足の状態でも、線条体細胞間の同期レベルは、通常状態と有意に変化しないことが報告されており¹⁷⁾、皮質振動が線条体を經由して、視床下核や淡蒼球外節の同期振動に与える影響よりも、ハイパー直接路を通じた影響の方が強いと考えられる¹⁸⁾。

次節では、数理モデルにより、視床下核神経の低周波バースト振動を再現し、その非線形力学系としてのメカニズムを検討した著者らの研究³⁾について報告する。

3. NMDA による視床下核のバースト発火のモデル

視床下核の細胞膜上に存在する、グルタミン酸シナプスの NMDA 受容体は、脳全体でも限られた領域にしか発現しない、NR2D サブユニットを含む¹⁹⁾。NMDA 受容体は、NR1 サブユニット 2 個と NR2 サブユニット (NR2A~D のいずれか) 2 個から成る 4 量体のタンパク質である²⁰⁾。NMDA 電流の特性は、NR2A~D の内、どの NR2 サブユニットを含むかで著しく変化

する。NR2D を含む NMDA 受容体 (NR2D/NMDA 受容体) は、皮質で一般的に見られる NR2A または NR2B を含む受容体と比較して、(1) シナプスコンダクタンスの減衰時定数が 5s 程度と長い、(2) マグネシウムブロックによる不活性化が弱く、静止電位付近でも電流を比較的良好に通す、といった特徴を持つ¹⁹⁾。このため、NR2D/NMDA 受容体の活性は、静止状態でも大量の電荷を細胞に注入して、活動電位の発生に寄与すると考えられ、この特異的なサブユニット発現が、視床下核の活動を特徴づけていると考えられる。また、NMDA アンタゴニストの投与が、病気の症状を改善することも報告されており²¹⁾、NMDA 受容体の病気への関与の解明は、臨床的にも重要である。

Zhu ら^{22, 23)} は、視床下核の *in vitro* スライスを用いた実験により、細胞に過分極性電流を与えた状態で、灌流液に NMDA を加えることで、視床下核神経がバースト発火を示すことを明らかにした。また、バーストを引き起こすチャンネル機構を調べた結果、NMDA 受容体を通して流入したカルシウムによって活性化し、脱分極活性型内向き電流 DIC (depolarization-activated inward current) が関与することを明らかにした。さらに、視床下核の NMDA 及び DIC チャンネルの、膜電位依存性を含む生理学的特性も明らかにした。

そこで、著者ら³⁾ は、Zhu らの実験データを基に、NMDA 受容体及び DIC の特性を記述したコンダクタンスモデルを構築し、これらのモデルを、Terman ら¹⁰⁾ の視床下核神経モデルに加えることで、以下の膜電位モデルを得た。

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{leak} - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{NMDA} - I_{DIC} + I_{inj} \quad (1)$$

ここで、 V は膜電位、 C_m は細胞膜のキャパシタンス、 I_{leak} はリーク電流、 I_{Na} 及び I_K は膜電位依存性ナトリウム及びカリウム電流、 I_T は低しきい値 T 型カルシウム電流、 I_{Ca} は高しきい値カルシウム電流、 I_{AHP} はカルシウム依存性カリウム電流、 I_{NMDA} は NMDA 受容体電流、 I_{DIC} は DIC 電流、 I_{inj} は電極電流である。NMDA 電流は、次式により記述される。

$$I_{NMDA} = G_{NMDA}(V, m_N, h_N)(V - V_N), \quad (2)$$

$$G_{NMDA}(V, m_N, h_N) = \frac{g_N m_N h_N}{1 + \eta[Mg] \exp(-\gamma V)}, \quad (3)$$

$$\frac{dh_N}{dt} = \frac{-h_N + h_N^\infty([Ca]_N)}{\tau_{h_N}}, \quad (4)$$

但し、 V_N は反転電位、 g_N は NMDA ピークコンダ

クタンス、 m_N と h_N は、それぞれ活性化及び不活性化変数である。 $[Ca]_N$ は、NMDA 受容体の活性に伴って流入する細胞内カルシウムの濃度、 $[Mg]$ はマグネシウムイオン濃度である。(3) 式の右辺の分母は、マグネシウムブロックによる NMDA チャンネルの膜電位依存性を表している。また、(4) 式の間数 $h_N^\infty([Ca]_N) = 1/\{1 + \exp[(Ca]_N - \theta_h^N)/\sigma_h^N\}$ は、細胞内カルシウムの上昇に伴う受容体の脱感作の影響を表している。DIC 電流のモデルは、次式で記述される。

$$I_{DIC} = g_D m_D^\infty([Ca]_N) h_D (V - V_D), \quad (5)$$

$$\frac{dh_D}{dt} = \frac{-h_D + h_D^\infty(V)}{\tau_D(V)}. \quad (6)$$

g_D は DIC のピークコンダクタンス、 h_D は不活性化変数、 V_D は反転電位を表す。(5) 式の間数 $m_D^\infty([Ca]_N) = ([Ca]_N)^3 / ([Ca]_N)^3 + k_d^3$ は、細胞内カルシウム濃度の上昇に伴う DIC の活性を表す。また、(6) 式の間数 $h_D^\infty(V) = 1/\{1 + \exp[(V - \theta_D)/\sigma_D]\}$ 及び $\tau_D(V) = \tau_D^0 + \tau_D^1 / \{1 + \exp[(V - \theta_D)/\sigma_D]\}$ は、膜電位に依存した h_D の平衡状態と時定数の変化を決定する関数である。NMDA 電流及び DIC のモデルで使用されているパラメータは、Zhu ら^{22, 23)} の実験データとのフィッティングにより決定されている。

このモデルは、視床下核神経特有の低頻度の自発発火を示すが (Fig. 2A)、過分極性電流を加えることで、発火が抑制される (Fig. 2C)。一方、NMDA 受容体の活性下では、高い発火率の規則的な応答を示すが (Fig. 2B)、過分極性電流を加えることでバースト発火状態に遷移する (Fig. 2D)。これらの神経応答は、NMDA を灌流液に加えることで生じる、視床下核の発火パターンの変化をよく再現している²²⁾。

また、バーストが発生した状態で、 I_{Na} をブロックすると、活動電位の発生が抑制されて、バーストとほぼ同じ周波数の膜電位振動が見られる (Fig. 2E, 実線)。さらに、 I_{NMDA} 、 I_{DIC} 、 I_{leak} 以外の全ての膜電流をブロックした場合にも、同様の膜電位振動が生じる (Fig. 2E, 点線)。この結果は、NMDA の活動とそれに伴う DIC の活性が、バーストの発生に本質的な役割を持つという実験的知見²²⁾ とよく対応している。

Fig. 2D のように、NMDA 受容体電流と過分極性電流の共存がバースト発火に必要なということ、ハイパー直接路を通じた NMDA 入力と、淡蒼球外節からの GABA 入力の双方が収束する、視床下核の解剖学的特徴が、振動現象に結びついていることを意味している (Fig. 1)。また、ドーパミンの減少が、視床下核の膜電位の過分極を誘発するという報告^{24, 25)} や、

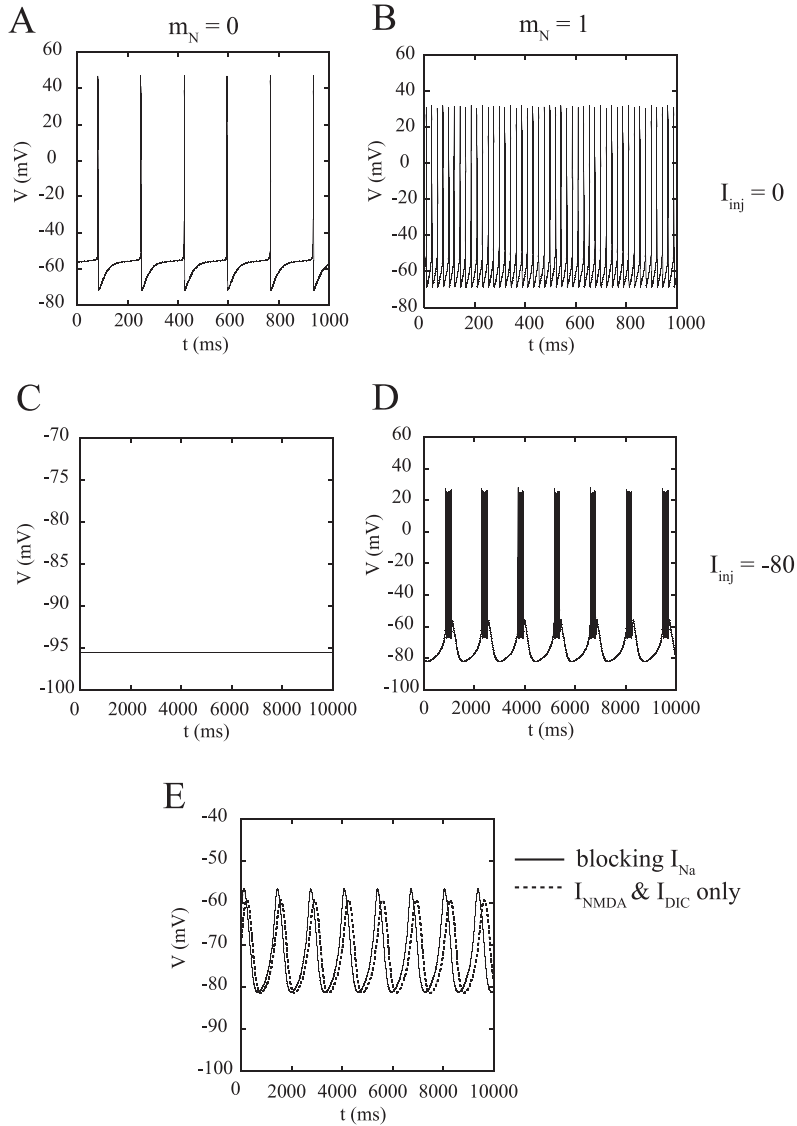


Fig. 2 The response of the subthalamic nucleus neuron model. The NMDA conductance is not activated ($m_N = 0$) in (A) and (C), whereas it is fully activated ($m_N = 1$) in (B) and (D). The injected current $I_{inj} = 0$ for (A) and (B), whereas $I_{inj} = -80 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ for (C) and (D). (E) The solid line shows the case of blocking I_{Na} , while the dashed line is the case where only I_{NMDA} and I_{DIC} are activated and all of the other active currents are suppressed.

GABA 性の外向き電流を強化するという報告²⁶⁾もあり、動物実験でドーパミン不足の状態を作ること、視床下核の過分極を通じて、本モデルと同様のバースト振動が観察される可能性があると考えられる。

バースト振動の基礎となる膜電位振動 (Fig. 2E) が生じる非線形力学系としてのメカニズムを検討するた

め、NMDA 電流と DIC のピークコンダクタンス (g_N 及び g_D) を分岐パラメータとして分岐解析を行った。 g_N を変化させた場合 (Fig. 3A), g_D を変化させた場合 (Fig. 3B) のどちらも、これらのコンダクタンスの増加により安定平衡点が不安定化して、安定なリミットサイクルが発生する supercritical Hopf 分岐が起き

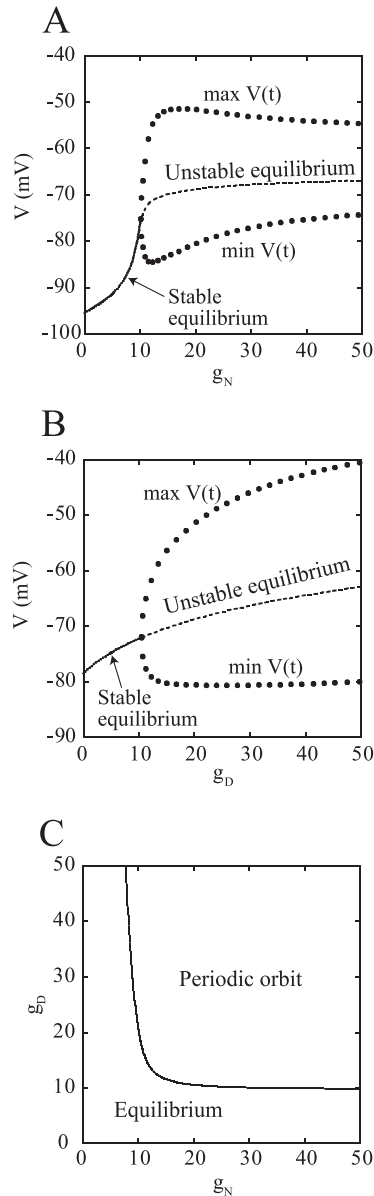


Fig. 3 Bifurcation analysis of the subthalamic nucleus neuron model with changes in the peak conductances of the NMDA current and DIC (g_N and g_D , respectively). The active currents other than these two currents are eliminated (i.e., $C_m \frac{dV}{dt} = -I_{leak} - I_{NMDA} - I_{DIC} + I_{inj}$) to examine the membrane oscillation underlying the bursting oscillation. XPPAUT software³⁰⁾ was used for the analysis. (Parameters: $g_D = 20$ in (a), $g_N = 20$ in (b))

ることが示された。さらに、 g_N - g_D 平面上で Hopf 分岐点をプロットした結果、大きい g_N と g_D の双方が、周期振動に不可欠なことが示された (Fig. 3C)。

さらに、実験的に観察される、ハイパー直接路を經由

した皮質と視床下核の同期振動^{15, 27)}を再現するため、次式の NMDA 活性の動的モデル²⁸⁾を用いて、皮質からの振動入力の影響下における、視床下核神経のシミュレーションを行った。

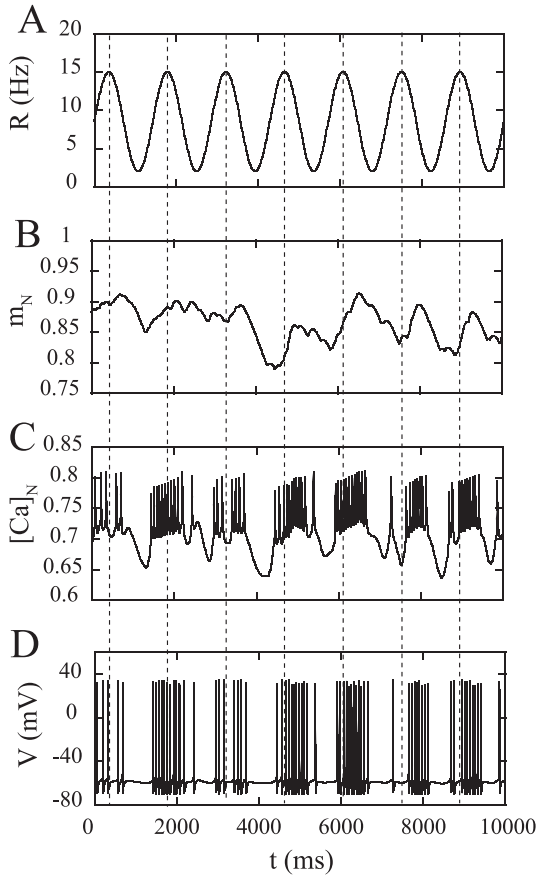


Fig. 4 The response of the model neuron when the NMDA conductances are activated by Poisson spikes which represent cortical oscillation. (A)–(D) show the time courses of the Poisson input rate $R(t)$ (A), activation variable m_N of the NMDA currents (B), the calcium concentration $[Ca]_N$ mediated by NMDA activation (C), and the membrane voltage V (D).

$$\frac{dm_N}{dt} = \alpha_{m_N} x_N (1 - m_N) - \frac{m_N}{\tau_{m_N}} \quad (7)$$

$$\frac{dx_N}{dt} = \alpha_{x_N} (1 - x_N) \sum_f \delta(t - t_f) - \frac{x_N}{\tau_{x_N}} \quad (8)$$

上式で、NR2D/NMDA 受容体の遅い減衰時定数を再現するため、 $\tau_{m_N} = 4400$ ms とした²⁹⁾。皮質からの入力 f が、NMDA シナプスに到着するタイミングを表す $\{t_f | f = 1, 2, \dots\}$ の時間列は、皮質の活動を表す発火率 $R(t)$ のポアソンパイクにより決定した。モデルの

単純化のため、 $R(t) = \frac{1}{2}(A_{\max} - A_{\min})[\sin(2\pi f_c t) + 1] + A_{\min}$ の正弦関数を仮定した。ここで、振動周波数 $f_c = 0.7$ Hz は、麻酔下の動物で視床下核に伝達される皮質脳波の周波数に一致させている¹⁵⁾。

Figure 4 に示すように、皮質の振動に伴って NMDA 受容体が活性化すると (Fig. 4A, B), カルシウム流入を経て DIC が活性化することで、バーストが誘発される (Fig. 4C, D)。図に鉛直の点線で示すように、モデルのバースト発火が起きるタイミングは、皮質からの入力発火率 $R(t)$ がピーク付近に達するタイミングとほぼ一致している。

この時、神経モデルの発生するスパイク列の自己スペクトル (Fig. 5A), 及び皮質入力のタイミングと活動電位発生時刻のコヒーレンス (Fig. 5B) は、 $R(t)$ の振動周波数である 0.7 Hz 付近において強いピークを示した。この結果は、皮質脳波に同期した視床下核のバースト振動¹⁵⁾は、ハイパー直接路の NMDA 入力によって起こしうることを示している。今後、皮質からの NMDA 入力の振動のみでなく、淡蒼球外節からの GABA 入力の振動も考慮した場合に、これらのシナプス入力との相互作用が、視床下核の NMDA 依存バースト振動に及ぼす影響について解析することが、モデルの重要な拡張として考えられる。

4. おわりに

本稿では、パーキンソン病で見られる大脳基底核の同期振動の発生機序について、近年提案されたモデルを概説した。また、NMDA 活性による視床下核神経のバースト発火の数理モデルについて説明した。前述のように、大脳基底核内部の神経核、皮質及び視床は、解剖学的にも機能的にも密接に連携していることが、現象の解明を困難にしている。個々の神経核内部の回路や、視床下核-淡蒼球外節のフィードバック系といったサブシステムが、それぞれ異なる固有の周波数を持つ非線形振動系として機能しており、さらに、複数のサブシステムが、皮質-大脳基底核ループを通じて環状に結合した結果、極めて複雑な振動スペクトルを持つアトラクタが生じていると考えることができるであろう。近年の実験技術の進歩によって、大脳基底核の神経解剖学的な知見、バースト振動に関わるシナプスやイオンチャンネルの電気的・化学的特性に関する多くのデータが蓄積している。従って、これらのデータから、本質的な要素を抽出して数学的に記述することで、一定の精度で実験結果を再現及び予測することが可能な数理モデルを構築することが、将来的にますます重要になると考えられる。

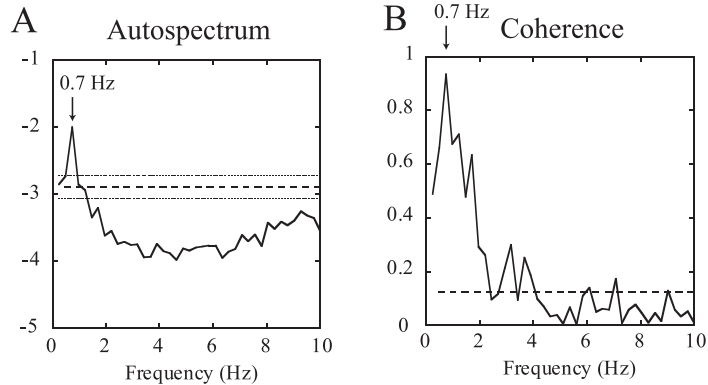


Fig. 5 Predicted firing statistics of the neuron model, which is activated by oscillatory cortical inputs. (A) Log plots (base 10) of the autospectrum of the spike train generated by the neuron. The dashed line corresponds to the autospectrum for the random Poisson point process, and the two dotted lines represent the upper and lower 95% confidence limits. (B) The coherence between the cortical inputs and the spike train of the postsynaptic neuron. The dashed line shows the upper 95% confidence limit based on the assumption of independence. Neurospec 2.0 software (www.neurospec.org) was used for the data analysis³¹⁾.

謝辞

本稿を執筆する機会を与えて頂きました，東京大学の森田賢治先生に深く感謝いたします。本研究で紹介した研究の一部は，科研費 (19700281)，大学教育の国際化加速プログラム (文部科学省)，YU 海外研究グローバルアッププログラム (山形大学) の助成の基に行われました。

参考文献

- 1) 「脳の科学」編集委員会 (2004): パーキンソン病のすべて, 星和書店
- 2) Bevan, M.D., Magill, P.J., Terman, D., Bolam, J.P., and Wilson, C.J. (2002): Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network, *Trends Neurosci.*, Vol.25, pp.525–531
- 3) Kubota, S. and Rubin, J.E. (2011): NMDA-induced burst firing in a model subthalamic nucleus neuron, *J. Neurophysiol.*, Vol.106, pp.527–537
- 4) Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989): The functional anatomy of basal ganglia disorders, *Trends Neurosci.*, Vol.12, pp.366–375
- 5) Wichmann, T. and DeLong, M.R. (1996): Functional and pathophysiological models of the basal ganglia, *Curr. Opin. Neurobiol.*, Vol.6, pp.751–758
- 6) Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., and Lazzaro, V.D. (2001): Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease, *J. Neurosci.*, Vol.21, pp.1033–1038
- 7) Magnin, M., Morel, A., and Jeanmonod, D. (2000): Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in Parkinson patients, *Neuroscience*, Vol.96, pp.549–564
- 8) Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., and DeLong, M.R. (1994): The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MTPT model of Parkinsonism, *J. Neurophysiol.*, Vol.72, pp.507–520
- 9) Ueno, S. and Harada, K. (1978): Parametric excitation in Parkinson tremor, *Memoirs of the Faculty of Engineering, Kyushu University*, Vol.38, pp.361–369
- 10) Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C., and Wilson, C.J. (2002): Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia, *J. Neurosci.*, Vol.22, pp.2963–2976
- 11) Holgado, A.J.N., Terry, J.R., and Bogacz, R. (2010): Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network, *J. Neurosci.*, Vol.30, pp.12340–12352
- 12) Plenz, D. and Kitai, S. (1999): A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus

- and external globus pallidus, *Nature*, Vol.400, pp.677–682
- 13) Wilson, C.L., Puntis, M., and Lacey, M.G. (2004): Overwhelmingly asynchronous firing of rat subthalamic nucleus neurons in brain slices provides little evidence for intrinsic interconnectivity, *Neuroscience*, Vol.123, pp.187–200
 - 14) Gatev, M.D., Darbin, O., and Wichmann, T. (2006): Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders, *Movement Disorders*, Vol.21, pp.1566–1577
 - 15) Magill, P.J., Bolam, J.P., and Bevan, M.D. (2001): Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network, *Neuroscience*, Vol.106, pp.313–330
 - 16) Mallet, N., Pogosyan, A., Marton, L.F., Bolam, J.P., Brown, P., and Magill, P.J. (2008): *J. Neurosci.*, Vol.28, pp.14245–14258
 - 17) Raz, A., Feingold, A., Zelanskaya, V., Vaadia, E., and Bergman, A.H. (1996): Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and Parkinsonian primates, *J. Neurophysiol.*, Vol.76, pp.2083–2088
 - 18) Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M., and Nambu, A. (2011): Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia, *Eur. J. Neurosci.*, Vol.34, pp.1470–1484
 - 19) Monyer, H., Burnashev, N., Laurie, D.J., Sakmann, B., and Seeburg, P.H. (1994): Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors, *Neuron*, Vol.12, pp.529–540
 - 20) Stephanson, F.A. (2001): Subunit characterization of NMDA receptors, *Current Drug Targets*, Vol.2, pp.233–239
 - 21) Metman, L.V., Dotto, P.D., van den Munckhof, P., Fang, J., Mouradian, M.M., and Chase, T.N. (1998): Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's diseases, *Neurology*, Vol.50, pp.1323–1326
 - 22) Zhu, Z.T., Munhall, A., Shen, K.Z., and Johnson, S.W. (2004): Calcium-dependent subthreshold oscillations determine bursting activity induced by N-methyl-D-aspartate in rat subthalamic neurons in vitro, *Eur. J. Neurosci.*, Vol.19, pp.1296–1304
 - 23) Zhu, Z.T., Munhall, A., Shen, K.Z., and Johnson, S.W. (2005): NMDA enhances a depolarization-activated inward current in subthalamic neurons, *Neuropharmacology*, Vol.49, pp.317–327
 - 24) Cragg, S.J., Baufreton, J., Xue, Y., Bolam, J.P., and Bevan, M.D. (2004): Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus, *Eur. J. Neurosci.*, Vol.20, pp.1788–1802
 - 25) Loucif, A.J., Woodhall, G.L., Sehrlir, U.S., and Stanford, I.M. (2008): Depolarization and suppression of burst firing activity in the mouse subthalamic nucleus by dopamine D1/D5 receptor activation of a cyclic-nucleotide gated non-specific cation conductance, *Neuropharmacology*, Vol.55, pp.94–105
 - 26) Shen, K.Z. and Johnson, S.W. (2005): Dopamine depletion alters responses to glutamate and GABA in the rat subthalamic nucleus, *Neuroreport*, Vol.16, pp.171–174
 - 27) Magill, P.J., Sharott, A., Bevan, M.D., Brown, P., and Bolam, J.P. (2004): Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation, *J. Neurophysiol.*, Vol.92, pp.700–714
 - 28) Wang, X.J. (1999): Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory, *J. Neurosci.*, Vol.19, pp.9587–9603
 - 29) Wyllie, D.J.A., Behe, P., and Colquhoun, D. (1998): Single-channel activations and concentration jumps: comparison of recombinant NR1a/NR2A and NR1a/NR2D NMDA receptors, *J. Physiol.*, Vol.510.1, pp.1–18
 - 30) Ermentrout, B. (2002): Simulating, analyzing, and animating dynamical systems. A guide to XPPAUT for researchers and students, the Society for Industrial and Applied Mathematics
 - 31) Holliday, D.M., Rosenberg, J.R., Amjad, A.M., Breeze, P., Conway, B.A., and Farmer, S.F. (1995): 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.*, Vol.64, pp.237–278