

利用基底神经节-丘脑-皮质系统的平均场模型研究帕 金森氏病深部脑刺激的不同靶点

INVESTIGATING DIFFERENT TARGETS IN DEEP BRAIN STIMULATION ON PARKINSON'S DISEASE USING A MEAN-FIELD MODEL OF THE BASAL GANGLIA-THALAMOCORTICAL SYSTEM

ALIREZA NAHVI* and FARIBA BAHRAMI

CIPCE, School of Electrical and Computer Engineering

College of Engineering, University of Tehran

P.O. Box 1391843953, Tehran, Iran

*a.nahvi@ece.ut.ac.ir

(translated by zang jie)

摘要: 在本文中, 我们研究了当基底神经节中的不同靶点受到刺激时, 深部脑刺激 (DBS) 对帕金森病 (PD) 的影响。研究的目的是丘脑底核 (STN)、苍白球内部 (GPi) 和苍白球外部 (GPe)。为此, 我们使用了基底神经节-丘脑皮质系统 (BGTCs) 的计算模型, 并为平均场计算了参数。该模型能够以统一的结构再现基底神经节、丘脑和皮质的正常活动和帕金森病活动。在本研究中, 我们使用了 BGTCs 的平均场模型, 允许一个更完整的框架来模拟 DBS 并解释其在 BGTCs 中的影响。我们的结果表明 STN 和 GPe 中的 DBS 可以恢复丘脑中继活动, 而 GPi 中的 DBS 可以抑制它。我们的结果与 DBS 对不同目标的影响的实验和临床结果相一致。

关键词: 平均场模型; 基底神经节-丘脑皮质系统; 帕金森病; 深部脑刺激。

1、介绍

基底神经节与各种运动和认知障碍有关，例如亨廷顿氏病、帕金森病 (PD) 和精神分裂症¹⁻³。James Parkinson 于 1817⁴ 首次描述帕金森病 (PD) 是一种综合征症状包括运动缓慢（运动迟缓）、开始运动困难（运动不能）、僵硬和静止性震颤。PD 的发生是由于黑质致密部 (SNc) 中多巴胺释放减少。帕金森症会导致基底神经节-丘脑皮质系统 (BGTC) 的放电率发生不同变化，通常包括丘脑下核 (STN) 和苍白球内部 (GPi) 的平均放电率 (MFR) 增加是基底神经节到丘脑的输出核。PD 还会降低苍白球外部 (GPe) 和丘脑中继核的 MFR^{5,6}。基底神经节对运动不能、运动迟缓和僵硬的贡献是基于 STN 或苍白球病变或脑深部刺激可以改善这些症状⁷⁻⁹。

基底神经节中的深部脑刺激 (DBS) 是一种适当的方法，可以帮助帕金森患者对药物的反应与他们的状态不同。尽管扩散深部脑刺激的使用越来越多，但重要的一点是这种方法的机制尚不清楚¹⁰。因此，建模被认为是研究神经元行为及其对电的响应的非侵入性方法。一些脑刺激领域的计算模型是可用的。这些模型描述了 BG 的有限和不完整的结构（例如，参见参考文献 11 和 12）。其中一些模型主要用于研究 PD 中 STN、GPe 和 GPi 等细胞核的刺激效应。现有模型使用大量细胞（神经元群模型）来描述细胞核的电生理行为。

例如，Rubin 和 Terman 展示了一个基底神经节模型，包括 STN、GPi、GPe 和丘脑¹¹。该模型中的每个细胞核都由 Hodgkin-Huxley 模型表达，并针对神经元群调整了参数。在 RTM (Rubin 和 Terman 模型) 中，纹状体和 STN 被认为是 BGS 的输入端口，而 GPi 和 SNr 是 BGS 投射到丘脑和脑干目标的输出端口。在这个模型中，丘脑是一个简单的中继站，其生理作用是忠实地响应该来自感觉运动皮层 (SMC) 的输入。丘脑细胞也接收来自 GPi 细胞的抑制输入。在 RTM 的生理状态下，GPi 活动在 GPi 细胞亚群之间具有强直性和不相关性，并且不会破坏丘脑中继活动。在 RTM 的 PD 状态下，GPi 活动是阶段性的，并且在 GPi 细胞亚群之间相关，并破坏丘脑中继活动。他们展示了高频 STN-DBS 如何消除病理性丘脑活动。

另一种 BG 模型由 Modolo 及其同事提出，仅包括 STN 和 GPe¹²。每个神经元都使用 Izhikevich 模型建模，并根据 STN 的神经生理学特性估计修改后的参数。在该模型中，STN-GPe 复杂动力学由两个偏微分方程表示。他们研究了一个论点，即 DBS 在 PD 中的作用可能是 STN 神经元膜的功能解耦和共振特性的组合。该模型的一个限制是它仅表达了 BG 的两个核的相互作用，而未考虑其他核（如 GPi 和丘脑）的相互作用。

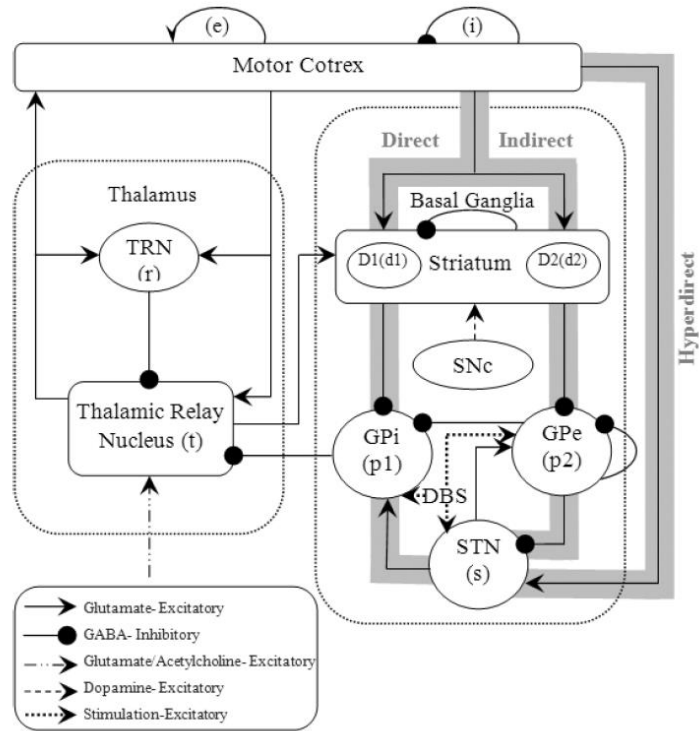


图 1 BGTCS 的结构和连接¹³。从脑干输入到达丘脑中继核。括号中的下标对应于每个元素。直接、间接和超直接途径用灰色箭头表示。在我们的模拟中, DBS 可交替应用于 STN、GPe 或 GPi。

在这项研究中,我们使用了 BGTCS 模型参考¹³。研究深部脑刺激对 BG 中不同目标(刺激 STN 和 GP)的影响。该模型包括基底神经节的完整电路(所有细胞核及其相互作用)并考虑所有通路,因此比其他现有模型更可靠。在 BGTCS 模型中,再现了所有 BG 核的环速率特性。为了避免模型的复杂性,我们使用了平均场模型(类似于参考文献 13)。本文的目的是比较不同 DBS 目标的效果。为此,我们说明了 BG 核的高频刺激如何促进帕金森病患者丘脑的信号传输。

BGTCS 模型的主要特征在第二节中介绍。第 3 节详细介绍了模拟结果。然后将模拟结果与第 4 节中的实验和临床证据进行比较。最后,在第 5 节中提供了结束语。

2、方法

2.1 软件工具

BGTCS 已在 PC 平台(Intel Core 2 Duo CPU T9300 @ 2.5 GHz, 4 GB RAM)上使用 MATLAB 7.8 实现。

2.2 型号特点

在这里，我们使用平均场而不是神经元群体模型。每个神经元的动力学使用参考文献中介绍的模型进行描述¹³。在这个模型中，神经元特性是空间平均的。然后，动力学由一组方程控制，这些方程将神经元群的平均环率与细胞体电位的变化相关联，而细胞体电位的变化又由传入脉冲的平均速率触发。

此处介绍了 BGTCS 的基本方程组。见参考 13 有关使用的参数和方程的更多详细信息。

平均环率 Q_a 与细胞体电位 V_a 的关系如下式

$$Q_a(V_a) = S_a(V_a) = Q_a^{\max} / (1 + \exp[-(V_a - \theta_a) / \sigma']). \quad (1)$$

在图 1 中，我们说明了模型的九个细胞核：两个皮质细胞核，包括一个兴奋性 (e) 和一个抑制性 (i)，纹状体细胞投射到 GPi (d1)，纹状体细胞投射到 GPe (d2)，GPi/ SNr (p1)、GPe (p2)、STN (s)、丘脑中继核 (t) 和 TRN (r) 以及从脑干到丘脑的输入。

我们使用了参考文献 13 中的模型方程。以获得基底神经节、丘脑和皮层不同细胞核 MFR 的稳定稳态。由于丘脑中继核率的低环率稳态是稳定的，并且对所有人群产生最现实的环率，我们将考虑这种稳态代表生理情况。参见参考文献 13。

为了验证我们的结果，我们必须将模拟结果与实验证据和临床结果进行比较。通过这种方式，我们还可以通过研究 STN 或 GP 核中的每一个刺激后基底神经节不同核的神经元的 MFR 来评估模型。

2.3 正常和 PD 状态

我们使用以下参数来模拟模型中正常和 PD 状态之间的转换：更强的间接通路（用于生理正常状态的 $v_{p2d2} = -0.3$ mVs 和 $v_{p2d2} = -0.8$ mVs 的组合病理状态），以及较弱的 STN 发放阈值（生理正常状态的 $\theta_s = 12$ mV 和病理状态的 $\theta_s = 11.5$ mV）。从纹状体到 PD 状态的 GPe 连接强度的增加遵循 PD 模型，由于纹状体中 D2 受体的激活减少，基底神经节的间接途径中提出“对兴奋性输入的反应增加”^{13,14}。较低的 STN 阈值解释了实验观察到的 STN 速率相对较大的增加^{13,14}。

2.4 对 DBS 建模

在这个模型中，DBS 被建模为一个正脉冲序列，它是目标核的输入信号（每次一个）。为了确保目标结构中 DBS 速率和输出速率之间的比率约为 1:1，STN、GPe 和 GPi 刺激的连接强度分别设置为 0.08、0.22 和 0.03 mV s。

DBS 总是在模型的帕金森状态下进行测试。

3、结果

模型中 STN-DBS、GPe-DBS 和 GPi-DBS 的影响在以下小节中说明。将讨论 STN、GPe、GPi 和丘脑中继核的平均环率。

3.1 STN-DBS

这里 DBS 被应用于 STN。STN-DBS 引起的环率变化如图 2 所示。

对于高达 120 Hz 的 DBS, STN 的速率随着 DBS 的增加而增加。GPe 被 STN 激发, 其速率因 DBS 而上升。由此产生的对 GPi 的贡献导致其利率下降。最后, 在 DBS 期间丘脑中继核的速率增加。

对于 120 Hz 以上的 DBS, STN 和 GPe 的速率仍随 DBS 刺激而增加。GPe 活性的总抑制征服了 STN 活性的总激发, GPi 细胞被抑制性 GPe 活性完全抑制。丘脑中继核的速率在 DBS 频率增加期间具有固定值。

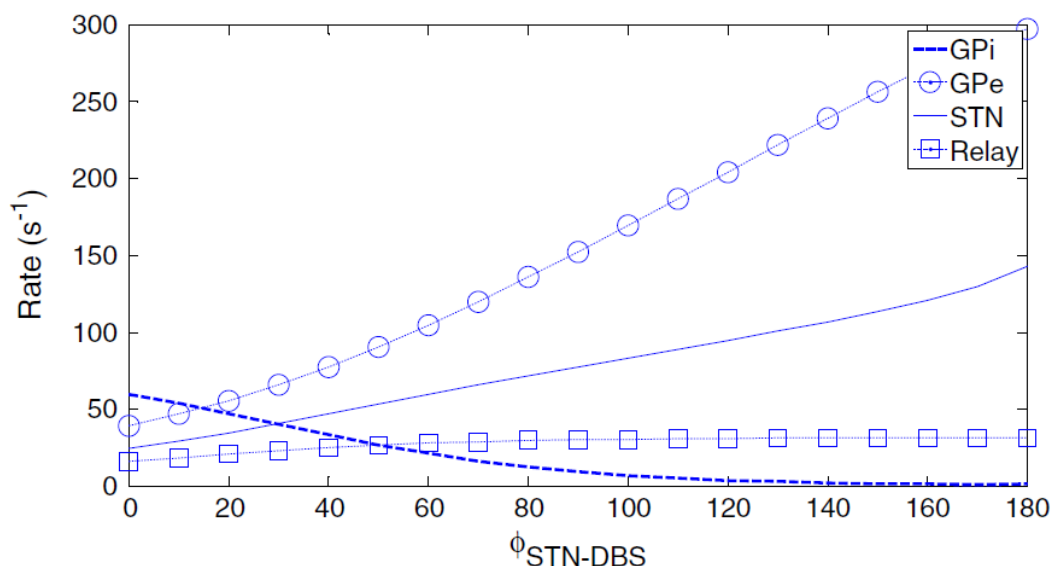


图 2 STN-DBS 期间 GPi、GPe、STN 和丘脑中继核的平均环率。虚线, GPi; 圆点, GPe; 实线, STN; 方形点状, 丘脑中继核。

3.2 GPe-DBS

这里 DBS 被应用于 GPe。GPe-DBS 引起的环率变化如图 3 所示。

对于高达 40 Hz 的 DBS, GPe 的速率随 DBS 增加。STN 的速率随 DBS 略有增加。由于 DBS 与 STN-DBS 相同, GPi 的比率下降。最后, DBS 期间丘脑中继核的速率增加, 与 STN-DBS 类似。

对于 40 Hz 和 90 Hz 之间的 DBS, GPe 的速率仍随 DBS 增加。但 STN 率随 DBS 降低。由于 DBS 与 STN-DBS 相同, GPi 的比率下降。丘脑中继核的速率在 DBS 期间以与 STN-DBS 类似的方式增加。

对于 90 Hz 和 120 Hz 之间的 DBS, GPe 的速率仍随 DBS 增加。STN 和 GPi 的比率仍然随着 DBS 而下降。丘脑中继核的速率在 DBS 频率增加期间具有固定值。

对于 120 Hz 以上的 DBS, GPe 的速率仍然随着 DBS 刺激而增加。STN 的发生率仍随 DBS 刺激而降低。GPe 的总抑制征服了 STN 和 GPi 细胞的总兴奋输入, 而 GPe 的抑制输入完全抑制了它。丘脑中继核率在 DBS 频率增加期间仍有固定值。

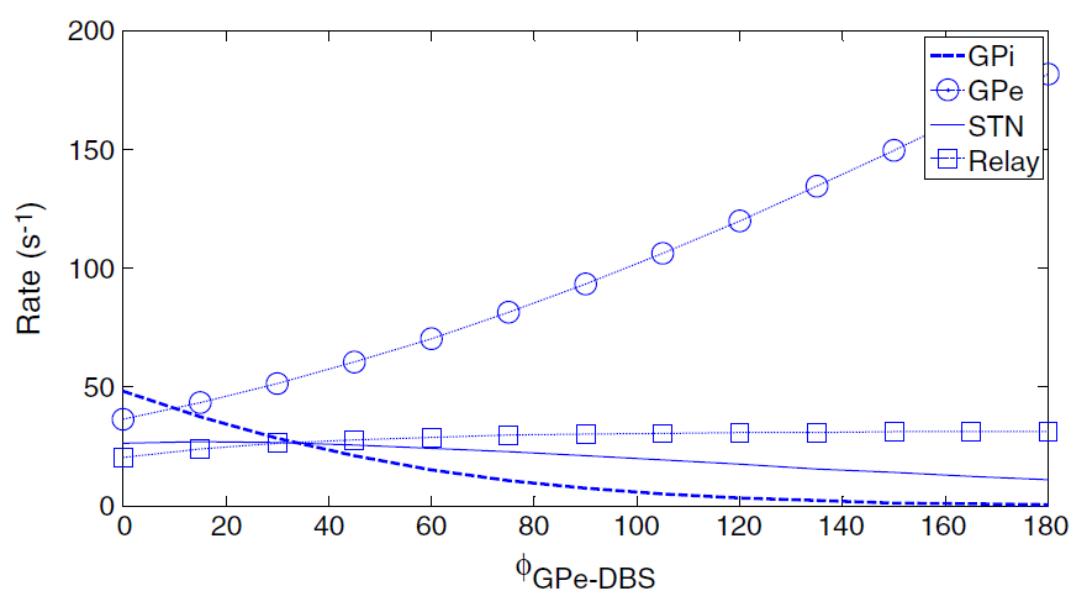


图 3. GPe-DBS 期间 GPi、GPe、STN 和丘脑中继核的平均环率。虚线, GPi; 圆点, GPe; 实线, STN; 方形点状, 丘脑中继核。

3.3. GPi-DBS

这里 DBS 被应用于 GPi。GPi-DBS 引起的环率变化如图 4 所示。

GPi-DBS 不改变病理性 GPe 发生率, GPi-DBS 使 STN 发生率略有下降。

由于 DBS 频率的增加, GPi 的速率单调增加。由于来自 GPi 的抑制输入单调增加, 丘脑中继核的速率单调增加。

4、讨论

4.1. 刺激部位和 DBS 频率的影响

仿真结果 (图 2-4) 表明:

- GPi-DBS 在可能导致丘脑中继核抑制 (GPi-DBS) 的水平上调节 GPi 的速率。这种效应随着 DBS 频率单调增加。
- STN-DBS 和 GPe-DBS 对 GPi 速率和丘脑中继核的影响并不那么容易解释，因为直接 (STN—GPi—GPe—GPi) 和间接 (STN—GPe—GPi—GPe—STN—GPi) 从 STN 和 GPe 到 GPi 的路径。
- STN-DBS 允许对每个测试 DBS 频率的丘脑中继核反应性的整体恢复。然而，正如可以通过 GPi 的速率推断的那样，DBS 频率严重影响了恢复。在高达 120 Hz 的 DBS 期间，STN 的速率随着 DBS 刺激而增加。GPe 由 STN 激发，随 DBS 增加。由此产生的对 GPi 的贡献导致其比率下降。在高于 120 Hz 的 DBS 期间，STN 和 GPe 细胞的速率仍随 DBS 刺激而增加，导致 (a) GPe 活性的总抑制逐渐超过 STN 活性的总激发和 (b) GPi 被完全抑制高于 120 Hz 的 GPe 活动和 (c) 通过 GPi 失活激活的丘脑中继核的速率。
- GPe-DBS 允许对每个测试 DBS 频率的丘脑中继核反应性的整体恢复。在高达 40 Hz 的 DBS 期间，GPe 的速率随着 DBS 刺激而增加。STN 随 DBS 略有增加。由此产生的对 GPi 的贡献导致其比率下降。在高于 40 Hz 的 DBS 期间，GPe 仍然随着 DBS 刺激而增加，但随着 DBS 频率的增加，STN 被高速率的 GPe 抑制。这导致从 STN 到 GPi 的兴奋性输入减弱，导致 (a) GPe 活性的抑制逐渐超过 STN 活性的总衰减激发和 (b) GPi 被 120 Hz 以上的 GPe 活性完全抑制和 (c) GPi 失活激活的丘脑中继核率。

因此，GPi-DBS 导致丘脑中继核活动的抑制。在 STN- 和 GPe-DBS 期间可能恢复了控制机制。

4.2.正常和 PD 状态以及 DBS 期间的丘脑活动

丘脑活性和从 GPi 到丘脑的抑制输入如图 2-4 所示。

在正常状态下，GPi 对丘脑的抑制性输入不会降低丘脑中继核活动。

在 PD 状态下，GPi 对丘脑的抑制性输入导致丘脑中继核活性降低。这种抑制率高到足以抑制丘脑中继核活动。

STN-DBS 和 GPe-DBS 将 GPi 到丘脑的抑制输入稳定在低水平。因此，通过 STN-DBS 和 GPe-DBS 获得丘脑中继核活性的增加。

GPi-DBS 将 GPi 的输入稳定在高水平上对丘脑的贡献。因此，通过应用 GPi 的 DBS 可以获得丘脑中继核活动的减少。

4.3. DBS 站点：实验证据与仿真结果

DBS 使用的频率在 PD 治疗中起着重要作用。低频 GPi-DBS 不足以驱动丘脑中继核活动向抑制方向增加 (GPi-DBS)。低频 STN- 和 GPe-DBS 反而是足以驱动控制机制的恢复, 但有趣的是, 只有高频 STN- 和 GPe-DBS (120 Hz 以上) 能够完全恢复控制机制。

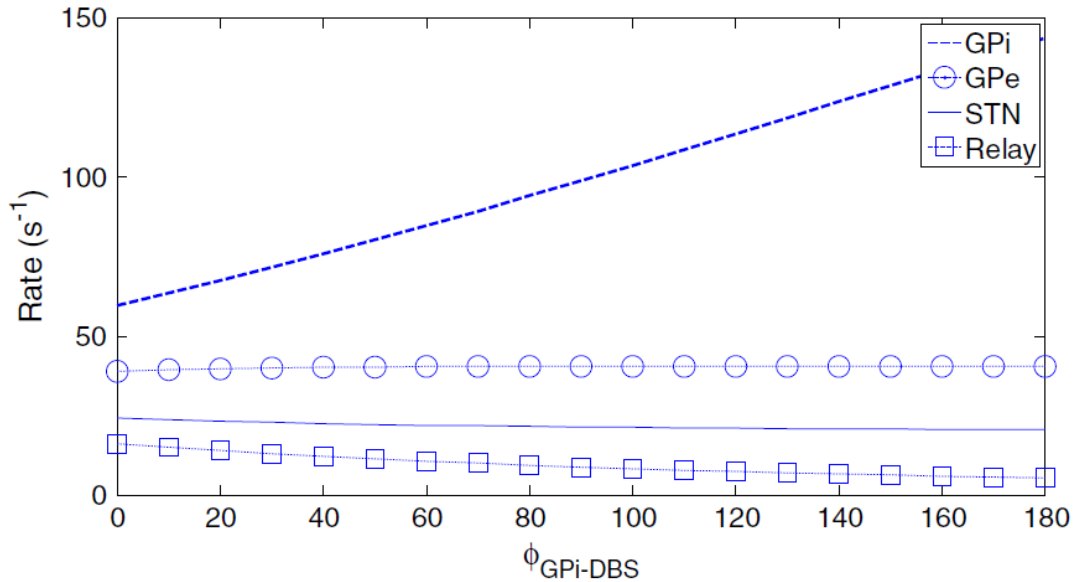


图 4 GPi-DBS 期间 GPi、GPe、STN 和丘脑中继核的平均环率。虚线, GPi; 圆点, GPe; 实线, STN; 方形点状, 丘脑中继核。

我们的发现与通过微透析和细胞外记录程序在人类受试者和猴子中获得的 DBS 效应的实验证据一致。PD 受试者的微透析证据表明 STN-DBS 增加 STN 活性, 并增强 STN 驱动的 GPi 激发, 同时降低前腹侧丘脑中 GABA 细胞外浓度, 这是 GPi 靶向的丘脑中继核之一¹⁶。这些我们的模拟结果证实了推测, 这表明 STN-DBS 期间 STN 的同时激活和 GPi 的抑制。事实上, STN-DBS 状态下的 GPi 率低于正常或 PD 状态。

我们的发现也与 Kita 及其同事¹⁷ 在猴子上获得的结果一致。在他们的工作中, STN 的单脉冲和高频刺激 (110 Hz) 在 GPe 神经元中引起了强烈的兴奋反应, 同时在 GPi 神经元中引起了主要的抑制性反应。他们的数据表明 STN—GPe 兴奋性反应支配 STN—GPe—GPe 反复抑制 GPe, 而 STN—GPe—GPi 抑制反应在 GPi 中支配 STN-GPi 兴奋反应。

模拟结果表明, GPi-DBS 的作用是: (a) 将 GPi 丘脑抑制稳定在与 DBS 频率一样高的水平, (b) 随着 DBS 频率的增加, 逐渐抑制丘脑中继核。这些结果与参考文献的结果一致。¹⁸ 在猴子的细胞外记录研究中, GPi 以 (100 Hz) 的高频刺激抑制或降低了大多数丘脑细胞的活性。

4.4 模拟结果和临床证据

在临床实践中，DBS 治疗 PD 的首选手术靶点是 STN。然而，最近随机研究的结果表明，STN、GPe 和 GPi 这三个细胞核中的每一个都是有效的 DBS 靶标，从而重新引起人们对 GPi 和 GPe 作为 PD 的 DBS 靶标的兴趣，并形成了其他随机研究¹⁹。

如前所述，我们的模拟方法：概述了可能与 STN-、GPe- 和 GPi-DBS 相关的两种不同效果。因此，在这个模型中，我们可以将 PD 的运动迟缓和运动迟缓方面与由于 PD 状态导致的丘脑中继核的弱速率联系起来。

我们将在此处阅读我们使用 BGTCS 模型模拟的结果，根据临床文献提供的少数元素作为 STN、GPe 和 GPi 目标的独特之处，或作为决定首选手术目标的常见专家临床判断的一部分对于特定的 PD 患者。

我们由于高频 GPi-DBS 观察到的丘脑中继核活动的抑制可能是 GPi-DBS 中熟练外科医生观察到的运动障碍的更大控制的原因。我们的结果可能表明 GPi 是主要受 PD 多动迹象影响的患者的理想目标。

与 GPi-DBS 相比，STN-DBS 的运动迟缓趋于改善。²⁰ 这一观察结果与 STN-DBS 引起的丘脑中继核率增加一致。

最后，已经观察到与 GPi-DBS 相比，GPe-DBS 改善了运动迟缓和运动不能，GPe-DBS 比 GPi-DBS 诱发了更多的运动障碍事件。²¹⁻²⁴ 该观察结果与丘脑中继核率的增加是一致的。到 GPe-DBS。

因此，根据我们的结果，我们得出结论，STN 或 GPe 的刺激加速了运动的执行，并且 STN 和 GPe 可能是主要受 PD 运动减退症状影响的患者的理想目标。

5、结论

在本研究中，我们使用 BGTCS 的计算模型来比较 STN、GPe 和 GPi 的 DBS 对 PD 的不同影响。为此，使用了 BGTCS 的平均场模型。该模型能够以统一的结构再现 BG、丘脑和运动皮层的生理和病理活动。使用 BGTCS 的平均场模型允许更完整的框架来模拟 DBS 并解释其在 BGTCS 中的作用。此外，该模型比早期模型更可靠，因为它具有完整的基底神经节电路（所有细胞核及其相互作用）。此外，它还考虑了早期模型中很少考虑的丘脑和运动皮层。最后，我们认为 BGTCS 比早期模型更好，因为它对于 BGTCS 的更大网络模型比迄今为止用于 DBS 的模型更可控。

因此，我们的研究结果表明 STN 和 GPe 中的 DBS 可以恢复丘脑中继活动，而 GPi 中的 DBS 可以抑制它。此外，我们的结果与关于 STN-和 GPi-DBS 的实验证据以及关于 STN-、GPe-和 GPi-DBS 的几个比较临床证据一致。

were consistent with experimental evidences regarding STN-and GPi-DBS and several comparative clinical evidences regarding STN-, GPe-, and GPi-DBS.

References

1. Bar-Gad I, Morris G, Bergman H, Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia, *Prog Neurobiol* **71**:439–473, 2003.
2. Paxinos G, Mai J, The basal ganglia, *The Human Nervous System*, Elsevier, Amsterdam, pp. 676–738, 2004.
3. Walters JR, Hu D, Itoga CA, Parr-Brownlie LC, Bergstrom DA, Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine, *Neuroscience* **144**:762–776, 2007.
4. Parkinson J, *An Essay on the Shaking Palsy*, Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817.
5. Bergman H, Deuschl G, Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back, *Mov Disord* **17**:28–40, 2002.
6. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR, The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism, *J Neurophys* **72**:507–520, 1994.
7. Chang JY, Shi LH, Luo F, Zhang WM, Woodward DJ, Studies of the neural mechanisms of deep brain stimulation in rodent models of Parkinson's disease, *Neurosci Biobehav Rev* **32**:352–366, 2008.
8. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid A-L, Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease, *N Engl J Med* **339**:1105–1111, 1998.
9. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A, Boraud T, Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations, *Brain* **128**:2372–2382, 2005.
10. Johnson MD, Miciocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL, Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders, *Neurotherapeutics* **5**:294–308, 2008.
11. Rubin JE, Terman D, High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model, *J Comput Neurosci* **16**:211–235, 2004.
12. Modolo J, Mosekilde E, Beuter A, New insights offered by a computational model of deep brain stimulation, *J Physiol Paris* **101**:56–63, 2007.
13. Van Albada SJ, Robinson PA, Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I. Firing rates in healthy and parkinsonian states, *J Theor Biol* **257**:642–663, 2009.
14. Nahvi A, Bahrami F, Which one is more effective in Parkinson's Disease? Stimulating the motor cortex or the basal ganglia?, *17th Iranian Conference of Biomedical Engineering (ICBME2010)*, Isfahan, Iran, November 3–4, 2010, Doi: 10.1109/ICBME.2010.5704973.
15. Stefani A, Fedele E, Galati S, Pepicelli O, Frasca S, Pierantozzi M *et al.*, Subthalamic stimulation activates internal pallidus: Evidence from cGMP microdialysis in PD patients, *Ann Neurol* **57**:448–452, 2005.
16. Stefani A, Fedele E, Galati S, Raiteri M, Pepicelli O, Brusa L *et al.*, Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: Biochemical evidence, *J Neural Transm Suppl* **70**:401–408, 2006.
17. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S, Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey, *J Neurosci* **25**:8611–8619, 2005.
18. Anderson ME, 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 Neurophys* **89**:1150–1160, 2003.

19. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M, Deep brain stimulation in Parkinson disease: A metaanalysis of patient outcomes, *J Neurosurg* **103**:956–967, 2005.
20. Ostergaard K, Sunde NA, Evolution of Parkinson’s disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, *Mov Disord* **21**:624–631, 2006.
21. Payoux P, Remy P, Miloudi M, Houeto JL, Stadler C, Bejjani BP *et al.*, Contrasting changes in cortical activation induced by acute high-frequency stimulation within the globus pallidus in Parkinson’s disease, *J Cereb Blood Flow Metabol* **29**:235–243, 2009.
22. Vitek JL, Hashimoto T, Peoples J, DeLong MR, Bakay RAE, Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves Parkinsonian motor signs, *Mov Disord* **19**:907–915, 2004.
23. Yelnik J, Damier P, Bejjani BP, Francois C, Gervais D, Dormont D *et al.*, Functional mapping of the human globus pallidus: Contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson’s disease, *J Neurosci* **101**:77–87, 2000.
24. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF *et al.*, Opposite Motor Effects of Pallidal Stimulation in Parkinson’s Disease,” *Ann Neurol* **43**:180–192, 1998.

Appendix

The relevant parameters for healthy subjects are presented in Table 1. See Ref. 13 for more details on parameters used.

Table 1. The parameters for healthy state used in the BGTCS (see Ref. 13).

Quantity	Symbol	Value	Unit	Quantity	Symbol	Value	Unit
Maximum firing rate				Maximum firing rate			
Cortex	Q_e^{\max}, Q_t^{\max}	300	s ⁻¹	STN	Q_s^{\max}	500	s ⁻¹
Striatum	$Q_{d1}^{\max}, Q_{d2}^{\max}$	65	s ⁻¹	Relay nuclei	Q_t^{\max}	300	s ⁻¹
GPi	Q_{p1}^{\max}	250	s ⁻¹	TRN	Q_r^{\max}	500	s ⁻¹
GPe	Q_{p2}^{\max}	300	s ⁻¹				
Firing threshold				Firing threshold			
Cortex	θ_e, θ_i	14	mV	STN	θ_s	12	mV
Striatum	θ_{d1}, θ_{d2}	19	mV	Relay nuclei	θ_t	13	mV
GPi/SNr	θ_{p1}	8	mV	TRN	θ_r	13	mV
GPe	θ_{p2}	12	mV				
Threshold spread	σ'	3.8	mV				
Connection strength				Connection strength			
ee, ie	ν_{ee}, ν_{ie}	1.6	mV s	$p2d2$	ν_{p2d2}	-0.3	mV s
ei, ii	ν_{ei}, ν_{ii}	-1.9	mV s	$p2p2$	ν_{p2p2}	-0.1	mV s
et, it	ν_{et}, ν_{it}	0.4	mV s	$p2s$	ν_{p2s}	0.5	mV s
$d1e$	ν_{d1e}	1.0	mV s	se	ν_{se}	0.1	mV s
$d1d1$	ν_{d1d1}	-0.3	mV s	$sp2$	ν_{sp2}	-0.03	mV s
$d1t$	ν_{d1t}	0.1	mV s	te	ν_{te}	0.8	mV s
$d2e$	ν_{d2e}	0.7	mV s	$tp1$	ν_{tp1}	-0.03	mV s

Table 1. (Continued)

Quantity	Symbol	Value	Unit	Quantity	Symbol	Value	Unit
$d2d2$	ν_{d2d2}	-0.3	mV s	tr	ν_{tr}	-0.4	mV s
$d2t$	ν_{d2t}	0.05	mV s	tn	ν_{tn}	0.5	mV s
$p1d1$	ν_{p1d1}	-0.1	mV s	re	ν_{re}	0.15	mV s
$p1p2$	ν_{p1p2}	-0.03	mV s	rt	ν_{rt}	0.03	mV s
$p1s$	ν_{p1s}	0.1	mV s				