

深度脑刺激模型

Models of deep brain stimulation

Tjitske Heida¹ and Julien Modolo²

¹*University of Twente, Biomedical Signals & Systems, MIRA Institute for Biomedical Engineering and Technical Medicine, Enschede, The Netherlands*

²*INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Rennes, France*

1、什么是深度脑刺激（DBS）

深部脑刺激（DBS）是一种神经外科疗法，其中将一根尖端上带有多个电极触点的细导线长期植入深部脑结构中，并在 60 伏至 200 微秒的时间内发出电脉冲（振幅为 1-5V）。通过一个或多个电极触点向周围的脑组织发出高频信号（通常>130Hz）。这些电脉冲干扰靶向结构的病理神经元活动模式，从而减轻疾病症状。已发现 DBS 是一种治疗运动障碍的有效疗法（尤其是对于帕金森氏病，全世界有 100,000 多名患者植入了 DBS 装置，但也用于原发性震颤，肌张力障碍），目前正在广泛研究其用途。其他抗药性疾病，例如癫痫，抑郁症，强迫症，吉尔斯·德·图雷特综合症，慢性疼痛，成瘾和阿尔茨海默氏病（Benabid 等，1991，1993，2000，2014；Figuee 等，2014；Huys 等，2014；Kuhn 等，2014；Laxpati 等，2014；Riva-Posse 等，2014）。但是，由于 DBS 机制仍然部分未知，并且治疗参数仍主要是通过反复试验得出的，因此 DBS 的潜力尚未得到充分利用。解锁 DBS 基本机制的第一步是深入了解生理和病理条件下所涉及的特定脑回路的活动模式和功能。为了解决此问题，将各种描述级别（从细胞到大规模脑网络）的计算模型与体内和临床数据相结合似乎是一种有前途的方法。

在这篇评论中，提出了许多计算模型，着重介绍了 DBS 在帕金森氏病（PD）中的使用。引起这种关注的原因是 PD 人群受益于 DBS 的程度，DBS 是症状对刺激作出反应的时间范围（DBS 对 PD 震颤几乎立即产生影响，而在肌张力障碍中，可能要花几周才能观察到临床益处），以及 DBS 对运动控制的影响的可观察性。让我们注意到，尽管侧重于 PD，但可以通过这些建模研究获得一般概念，这些概念可能适用于 DBS 在其他神经系统疾病中的其他应用。

2、帕金森氏病（PD）

PD 的主要病理生理特征是黑质致密部（SNc）中脑多巴胺能神经元逐渐退

化。当多巴胺（DA）缺乏症变得足够严重时，即当大约 80% 的多巴胺能神经元退化时，运动症状就会逐渐出现（Hornykiewicz 和 Kish, 1987）。一般认为，由于 DA 的丧失导致基底神经节（BG）的异常活动是 PD 的特征性特征的起源：静息性震颤，肌肉僵硬，运动障碍（运动困难）和运动迟缓（运动缓慢）。BG 是一组与皮层和丘脑紧密相连的皮层下核（包括黑质）。除了其在运动控制中的作用外，BG 还参与认知和联想功能（Bar-Gad 等, 2003; Squire 等, 2003）。结果，PD 患者也可能表现出多种认知缺陷，例如受损的程序学习，记忆存储，决策和注意力（Alexander 等, 1986; Bar-Gad 等, 2003; Frank, 2005）。

2.1、基底节（BG）—PD 的变化

BG 在控制志愿人员行动中起着至关重要的作用，这一点已被广泛接受，但确切的作用仍在争论中。基底神经节的主要功能之一被认为是行动选择（Mink, 1996; Gurney 等, 2001a, b），可以用三种途径的概念来描述：超直接途径，直接途径和间接途径（图 1A），每个都有特定的作用。

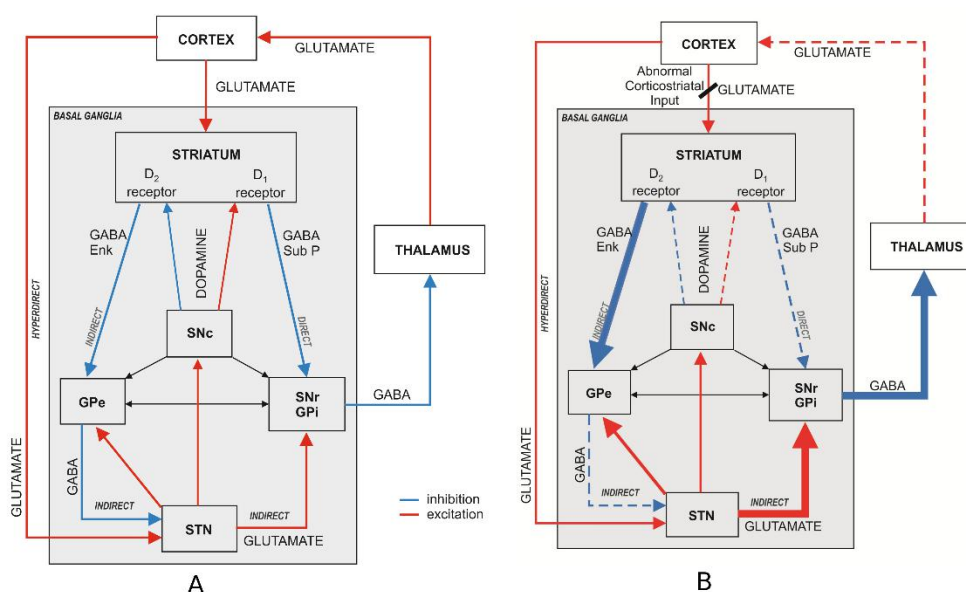


图 1: A) 基底神经节(BG)的主要结构是纹状体(尾状核、壳核和腹侧纹状体)、白球(内部和外部节、GPI 和 GPe;以及腹苍白球)、黑质(致密部[SNc]、网状部[SNr]和外侧部[SNl])和下丘脑(STN) (Alexander et al., 1986; Alexander and Crutcher, 1990; Nambu et al. 2002, 2005; Squire et al., 2003; Brown, 2003)。B) PD 中 DA 的缺失以及 DA 在直接途径和间接途径的差异作用导致两者失衡，过度抑制丘脑。线条的粗细表明相对于 A)所呈现的生理状况，平均放电速率的相对增减。

在任何自愿运动中，必须禁止许多潜在竞争的运动机构，以防止它们干扰所需的运动。因此，通过苍白球（GPI）内部传递的具有调音作用的 BG 抑制性输

出会阻碍运动模式。在即将开始运动时，超直接通路负责进一步抑制与所选运动程序和其他竞争程序相关的丘脑和大脑皮层大区域的活动。当开始运动时，投射到丘脑中与所需运动有关的那些部分的 GPi 神经元降低了它们的放电速率，抑制了这些丘脑区域，从而增强了皮质活动的适当模式并促进了所需的运动模式。同时，通过侧向抑制，投射到竞争性运动模式的 GPi 神经元提高了放电速度，从而抑制了意外运动。因此，间接途径会抑制丘脑和大脑皮层中的靶标，从而导致所选程序的终止 (Albin 等, 1989; Alexander 和 Crutcher, 1990; Nambu 等, 2002)。

2.1.1 PD 中 BG 途径之间的失衡

作为第一个假设，PD 病理生理被认为是由 BG 核平均发放率异常引起的。最具体地说，运动不足症状可以用抑制性 GPi 神经元的异常高激发率来解释，导致对丘脑靶点的抑制作用增加，从而通过抑制该区域而释放选定的运动程序。GPi 活性的增加可能是由于 DA 对直接和间接途径的不同作用所致 (DA 通过 D1 受体增加了直接途径的活性，而通过 D2 受体减少了间接途径的活性)。因此，DA 耗竭被认为是导致这两种途径之间失衡的原因 (图 1B)，这在半帕金森病大鼠 (6-羟基多巴胺[6-OHDA]诱导的 PD) 中确实得到了证实。在这些大鼠中，由于多巴胺能性病变，纹状体神经元神经元 (直接途径) 被抑制，而纹状体神经节神经元 (间接途径) 被激活 (Mallet 等, 2006)。除了 BG 输出核 (GPi 和 SNr) 的发射率提高外，纹状体和丘脑下核 (STN) 的放电率也提高了，而 PD 的苍白球 (GPe) 的外部活性降低了。这在动物模型以及 PD 患者中观察到 (Miller 和 DeLong, 1988; Bergman 等, 1994; Schneider 和 Rothblat, 1996; Elder 和 Vitek, 2001)。例如，Magnin, Squire 等人 (2000 年) 记录了 PD 患者的壳状核平均发放率为 9.8 ± 3.8 次/秒，而正常个体的强直活动水平为 0.1-1Hz (2003)。与正常水平的 60-80 次/秒相比 (Squire et al., 2003)，PD 患者的 GPi 平均神经元放电速率增加到 89.9 ± 3.0 次/秒 (Tang 等, 2005) 和 91 ± 52.5 次/秒 (Magnin 等, 2000)。在患有严重运动缺乏和僵硬的 PD 患者中，STN 细胞的激发速率约为 20 次/秒 (Squire 等, 2003)，增至 42.3 ± 22.0 次/秒 (Benazzouz 等, 2002)。

不同于直接和间接途径之间的不平衡，Leblois 等人 (2006) 研究了直接和超直接路径之间的不平衡导致动作选择障碍，以及随后的病理振荡的想法 (见 2.1.2 节)。在他们的 BG-丘脑皮质环路模型中，速率模型描述了单个神经元动力学 (请参见在神经元水平上对 BG 建模的第 3.1 节)，多巴胺的作用被认为与增强从皮质到纹状体的突触传递有关。有趣的是，这种 BG 的高级模型基于大量的神经解剖学和神经生理学发现，提供了 BG 的组织和功能之间的联系，对 PD 的病理生理学具有重要意义。

除了异常的发射率外，还有足够的证据表明 PD 会发生分离丢失，这可能是由于试图抵消 DA 缺乏的补偿机制引起的，例如通过扩大纹状体，GPi，GPe，STN 和丘脑的感受野，并增加皮质上皮的传递（Calabresi 等，2000；Romanelli 等，2005；Pessiglione 等，2005）。结果是，针对特定一组纹状体神经元的皮层输入不仅激活所需的神经元组，还激活周围运动路径中的神经元。功能分离的丧失可能导致对竞争性运动模式的抑制受损，可能导致拮抗运动程序的共同选择，从而导致运动障碍和肌肉僵硬。此外，无法分离运动子通路可能解释了 PD 患者为何难以同时执行两次运动（Benecke 等，1986；Pessiglione 等，2005）。

2.1.2 PD 中 BG 的同步振荡活动

PD 患者的平均放电率不仅会改变，BG 神经元的放电模式也会改变，包括神经元爆发放电的趋势（例如，在 GPe，GPi 和 STN 中观察到），以及内部和跨部的振荡同步 BG 核（Miller 和 DeLong，1988；Bergman 等，1994；Brown 等，2001；Wichmann 和 Soares，2006；Heimer 等，2006；Tachibana 等，2011）。最具体地说，在 PD 的皮质基底神经节回路中观察到 β 振荡增加（11-30Hz）（Brown 等，2001；Levy 等，2002）。根据 Mallet 等（2008），这种增强的 β 活性可能是长期进行性多巴胺消耗引起的可塑性的结果，而不是由于缺乏多巴胺引起的急性网络反应。就功能作用而言，已经确定了 STN 局部场电势（LFP）中的 β 带功率与运动迟缓和刚度之间的相关性（Davidson 等，2014；McIntyre 等，2014）。此外，PD 患者中 θ 带（3-7Hz）的 BG 振荡与肢体震颤之间已经建立了相关性（Davidson 等，2014）。 θ 和 β 振荡都被认为是抗动力学的（Brown，2003；Hutchison 等，1994；Brown 和 Williams，2005；Rubin 等，2012）。相反，被认为是促运动的 γ 带振荡活动（35-90Hz）在 PD 患者的 BG 和皮质以及 PD 动物模型中不太明显（Wang 等，1999；Brown，2003；Lallo 等 2008 年）。已经显示左旋多巴的施用恢复了 γ 带的活性，而 β 带的功率被抑制，这与运动症状的改善并行（Brown，2003；Gatev 等，2006；Hammond 等，2007；Kuhn 等，2006）。Costa 等人的实验（2006 年）在 DAT 基因敲除小鼠中发现，DA 水平可以快速调节皮层和纹状体回路的同步性和振荡行为，并且与未治疗的 PD 患者中 β 振荡的增加和左旋多巴治疗后伽马振荡的增加一致。

2.2、DBS 在帕金森氏病中的作用

Benabid 小组于 1987 年发表了关于 DBS 在 PD 中有效性的第一份报告（Benabid 等，1987 年），随后几年又发布了 DBS 在 PD 运动障碍中以及在其他类型中的应用报告（Benabid 等，1991；Benabid 等，1993）。PD 的 DBS 的主要靶标是腹侧丘脑中间核（Vim），STN 和 GPi。最近，已经探索了 GPe 和小足

桥骨核 (PPN) (Davidson 等, 2014)。PPN 刺激通常与 STN DBS 结合使用以改善步态和运动, 而单独受 STN DBS 的影响并不明显 (Beuter 和 Modolo, 2009)。Vim-DBS 用于治疗 PD 震颤, 可产生高达 80% 的改善。GPi 或 STN 的 DBS 用于治疗 PD 的所有症状, 从而使震颤和运动障碍平均改善 80%, 运动迟缓和僵硬的平均改善超过 60%, 步态和姿势功能障碍的平均改善约 40-50% (Benabid 等人, 2000)。通常, DBS 频率必须足够高 (>130Hz) 才能在临床上有效。发现以低于 60Hz 的频率使用 DBS 不会产生临床效果, 甚至不会恶化 PD 症状并恶化运动表现 (Rizzone 等, 2001; Moro 等, 2002; Timmermann 等, 2004; Fogelson 等, 2005 年, Eusebio 等, 2008)。

最初, 由于 DBS 显示出与手术损伤相似的治疗益处, 因此可以假设 DBS 的有效机制是基于突触抑制或去极化阻滞 (Breit 等, 2004; Benabid 等, 2002; Dostrovsky 和 Lozano, 2002; Grill 等, 2001; Heida 等, 2008; Kringelbach 等, 2007; Lozano 等, 2002; McIntyre 等, 2004a)。DBS 毫不影响地影响多个神经元, 包括髓鞘和非髓鞘的轴突, 树突和细胞体, 它们可能会被不同地激活 (请参阅第 3.3.1 节)。细胞外刺激可能会激发或阻断轴突的通过, 而纤维的激活将导致反峰和正畸的繁殖 (Chicken 和 Nambu, 2015; Hashimoto 等, 2003; Heida 等, 2008; McIntyre 等, 2004a)。但是, 由于存在明显的刺激伪像, 因此很难从同时记录在 STN 或邻近结构中的 STN 刺激过程中识别出发生的活动模式。因此, 短暂刺激后的响应可用于分析局部和整体刺激效果。在神经外科手术后的 PD 患者中记录的 GPLFP 显示, 治疗有效的刺激抑制了 GP 中的 β 波段活动, 这表明 DBS 可能会调节皮质和 BG 之间的振荡活动模式 (Heida 等, 2008; Kringelbach 等, 2007; McIntyre et al., 2004a)。实验研究中一种新的有前途的方法是光遗传学的使用: 光可用于靶向经过基因修饰的单个神经元, 使其表达光敏离子通道, 从而实现精确的激活和灭活。用这种技术, Gardinaru 等人 (2009) 发现通过针对偏帕金森鼠的皮质-基底神经节回路的不同元素, STN 区的传入是 STN DBS 的主要目标。总而言之, DBS 的效果似乎比对目标结构的简单抑制要复杂得多, 这在一定程度上是通过建模工作而变得明显的。

3、DBS 的计算模型

为了解释 BG-丘脑-皮层环路 (部分) 在健康和疾病中的作用, 已经开发了许多计算模型, 这也可能有助于理解 DBS 的机制。这些模型提供了有关看似矛盾的效果的信息, 即与 PD 相关的 GPi 放电增加应要求高频刺激 (据说可能进一步增强 GPi 抑制输出) 以改善运动症状。建模的起点通常基于对 BG 功能的解释以及 PD 症状背后的神经元机制。由于仍需要就 BG 功能达成共识, 因此选择了

本质上不同的方法，从而导致计算模型在许多方面有所不同。在此评论中描述了一些模型。

3.1、神经元层次上的 BG 活动

为了模拟在病理学 BG 中放电模式与生理模式相比观察到的变化，可以基于神经生理学和神经解剖学数据在神经元水平上研究神经元活动。这样的模型由单个神经元组成，这些神经元由描述膜动力学的方程组表示（请参见 Hodgkin 和 Huxley 的开创性工作，1952 年，此后已在数百个模型中使用）。在这些模型中，动作电位是由离子通道的打开和关闭产生的，就像在生物神经元中一样，每种类型的离子通道在打开和关闭的程度和速率方面都有自己的动态。使用这些类型的模型已广泛研究的重要问题是脑节律是否由具有起搏器特性的单个细胞引起（Lopes da Silva, 1991）。此问题与描述正常以及病理性神经元行为（例如同步振荡）有关。

3.1.1 减少震颤

正如几个研究小组所建议的，与局部放电相关的低频振荡（5-10Hz）可能起源于 BG（Brown, 2003）和皮质（Terman 等, 2002）。有人提出在 BG 中使用“震颤起搏器”的想法是由 GPe-STN 网络形成的，该网络由 Plenz 和 Kital(1999)进行了实验测试。STN-GPe 网络持续，低频振荡背后的暗示机制是，兴奋性 STN 输出导致 GPe 爆发，先导致超极化，然后在 STN 中反弹爆发，通过诱导 GPe 爆发活动启动一个新的循环（Plenz 和 Kital, 1999; Holgado 等, 2010）。为了研究 DBS 对 BG 活性的调节，Rubin 和 Terman（2004）开发了一种计算模型，包括 16 个 STN 神经元，16 个 GPe 神经元，16 个 GPi 神经元和 2 个丘脑（TC）神经元的单室模型（Terman 等, 2002; Rubin 和 Terman, 2004）。更具体地说，作者研究了 STN DBS 如何调节 TC 神经元的中继能力。在生理条件下，GPi 输出是不规则且不相关的，从而使丘脑能够忠实地将兴奋性感觉运动输入传递到皮层区域。在该模型中，模型中显示的间接途径增加了纹状体输入，并减弱了其内的苍白球内抑制，从而将 BG 的整体活动从不规则转变为有节奏的，类似于帕金森病状态，与实验数据一致（DeLong, 1971; Fillion 和 Tremblay, 1991; Wichmann 等, 1999; Raz 等, 2000; Hashimoto 等, 2003; Terman 等, 2002）。结果表明，GPi 模型神经元以 3-8Hz 的频率（即 PD 静息震颤频率范围）发射动作电位脉冲，并且脉冲在 GPi 神经元的亚群之间同步。这导致了 TC 细胞的阶段性抑制，TC 细胞不再能够如实地传输皮质输入。将高频（模型中为 167Hz）的 DBS 用作所有 STN 神经元的兴奋性输入，导致 GPi 神经元以高频音调发射，从而消除了 TC 细胞抑制的振荡性并恢复了 TC 细胞中继的能力感觉运动输入（Rubin 和 Terman,

2004; Heida 等, 2008)。使用经过稍微修改的 TC 细胞模型, 测试了有或没有 DBS 的生理性和帕金森氏猴的实验记录产生的 GPi 抑制的不同模式如何影响 TC 中继保真度 (Guo 等, 2008)。这项研究表明, 与健康猴子记录的 GPi 活动相比, 在没有 DBS 的情况下, 接受帕金森氏猴子 GPi 记录的输入时, TC 中继保真度受到损害。在治疗性 DBS 条件下, 中继保真度显著提高, 但在亚治疗条件下则没有。

3.1.2 DBS 的幅度和频率依赖性

临床观察表明, 对于亚治疗幅度的治疗刺激频率, PD 运动症状仍然存在。通过假设 DBS 不能完全替代 STN 中的振荡同步活动, 可以分析刺激振幅效应 (Cagnan 等, 2009; Meijer 等, 2011)。因此, 根据实验数据, 丘脑输入被认为是具有生理, 局部放电和刺激诱发活动模式特征的收敛性抑制输入。没有额外的感觉运动输入 (即静止状态), TC 细胞可能会响应 PD 静止震颤频率 (4-6Hz) 下的同步活动而产生反弹爆发, 这些反弹频率会传输到皮层。可以通过皮层兴奋性输入来停止这种病理活动, 这可能与自愿运动的执行有关 (自愿运动期间通常不会出现静止震颤)。低频 DBS 会增强回弹爆发, 而幅度大于某个阈值水平的高频 DBS 可能会抑制那些爆发。但是, 幅度过大可能会阻止兴奋性输入的传递, 这表明 DBS 的有效性包括在保持传递功能的同时减少反弹活动。与 70Hz 以上的刺激频率相比, 这导致临床上有效的刺激窗口, 其对于 40Hz 以下的刺激频率需要高振幅。这与观察到的治疗刺激频率和振幅之间的反比关系一致 (Benabid 等, 1991; Limousin 等, 1995)。

(多隔间) 单细胞模型的复杂性需要大量的计算能力。Cagnan 等 (2009) 测试了形态上现实的多隔室模型和单隔室模型。有趣的是, 他们发现两者之间没有错配, 这表明在多室模型中包含的树突结构对于所测试的条件对 TC 细胞的主要功能没有显著影响。

减小 STN-GPe 网络模型的模型尺寸的下一步是使用均值场方法 (通过膜电压的分布来描述每个结构的活性; 另请参阅神经质量模型的下一部分) 并结合 STN-GPe 连接性模式源自神经解剖学。Modolo 等 (2008) 使用了神经质量模型研究 DBS 下的 STN-GPe 活性调节。如 Rubin 和 Terman 模型 (2004 年) 那样, 通过增加向 GPe 的纹状体输入, 可以模拟从生理性 STN-GPe 活性到 PD 的病理性, 低频振荡特征的转换。DBS 作为附加的兴奋性输入应用于 STN 神经元: 在低频 (<20Hz) 下, 低频病理振荡增强, 而随着 DBS 频率增加, 振荡逐渐减小。有人提出, 在高 DBS 频率下, STN 神经元由于无法跟随 DBS 脉冲而仅引起亚阈值响应, 从而导致低频振荡的抑制。

如本节和上一节所述, DBS 通过恢复 TC 细胞对感觉运动输入的功能性继电器来提供临床改善的可能性是合理的。但是, STN-GPe 回路是否确实引起震颤值得怀疑。Vim 的病变以及 DBS 的应用可改善 PD 震颤的临床事实, 这可能证明小脑而不是 BG 途径可能参与了震颤的产生, 因为 BG 不会投射到 Vim 上 (Bostan 等人, 2010; Helmich 等 (2011))。此外, 它质疑恢复感觉运动输入的丘脑中继与 DBS 治疗效果有关的假设。

3.1.3 测试不同的目标和新颖的刺激范例

Rubin 和 Terman (2004) 模型的改良版用于测试 DBS 网络效应, 使用不同的刺激目标: STN, GPi 和 GPe (Pirinietal, 2009)。与 Rubin 和 Terman 的模型模拟相似, STN DBS 的模拟结果表明丘脑中继功能得以恢复, 而 GPe 和 GPi DBS 分别导致功能过度激活和 TC 中继活性抑制, 这与实验和临床证据一致。

Kumar 等人已经测试了新型靶标和刺激范式 (2011 年) 使用 GPe (2000 个细胞) 和 STN (1000 个细胞) 的大规模网络, 这些网络被实现为泄漏集成和发射神经元。通过将不同频率的 Poisson 类型的抑制输入注入到选择的 GPe 神经元中 20ms, 测试了 GPe 刺激。发现刺激引起的 GPe 神经元放电速率的增加可有效减少病理振荡。此外, 实施了两种周期性刺激的方法: 1) 周期性地打开和关闭对 STN 的兴奋性输入 (以 10 到 200Hz 的频率), 这等效于对兴奋性传入神经反复电刺激 STN, 从而产生由于适应效应而停止了轴突突刺。只有高于 100Hz 的频率才有效。2) 对 STN (10-150Hz) 的兴奋性传入刺激的周期性抑制也显示出随着频率的增加, 发放病理性振荡 (β 范围内) 的功效增强。最后, 应用非周期性 STN 刺激, 以便在每个脉冲之后, 在周期 Δt 之后以 Δt 最小脉冲间隔 (在 5 到 15 毫秒之间变化) 和 γ 传递一个下一个随机脉冲 ($n=\{1, 2, 3\}$)。发现这种类型的刺激比周期性刺激在猝灭病理性振荡方面更有效。

除了关于替代 DBS 模式在减轻 PD 症状方面是否等效或更有效的问题之外, 我们还可能想知道, 某些刺激模式对于对标准高频 DBS 无效的患者是否有效。在帕金森氏 BG 的计算模型中, 有几种 DBS 的非常规模式, 均具有 185Hz 的平均频率, 但具有非常规特征, 例如缺少脉冲的短周期或短脉冲突发。被发现抑制 β 带振荡活性 (Brocker 等人, 2013)。在手指敲击任务期间测试的模型中, 模型中的抑制程度与各种刺激模式的临床功效密切相关。另一项最新研究调查了使用不规则刺激模式代替 DBS 中经典使用的标准高频刺激模式的可能性 (Summerson 等人, 2015)。这些作者使用了随机刺激周期, 使平均刺激频率保持恒定。有趣的是, 在他们的 PD 模型和大鼠 PD (6-OHDA) 模型中, 他们都发现随机 DBS 导致峰值间间隔 (ISI) 熵降低, 而 β 波段功率的降低通常与改善有

关在 PD 运动症状。但是，这些结果与 McConnell 等人提到并重复的其他研究相矛盾。（2016）。

建议不要使用多个目标进行刺激，而应使用多个位点进行刺激（Hauptmann 等，2005；Tass，2006；Tass 和 Majtanik，2006；Hauptmann 和 Tass，2010；Tass，2011）。由于 PD 症状与超同步（病理性）神经元活动相关，因此可以假设有效的刺激范例应旨在使超同步网络不同步。使用 Morris-Lecar 模型（Morris 和 Lecar，1981）（HH 模型的简化版本）模拟了 STN 神经元种群，以代表每个细胞的膜动力学（Hauptmann 等，2005）。在网络中心“记录”的延迟带通滤波后的局部场电势（LFP）被用作刺激信号。四个刺激位点与 LFP 一起使用，反馈的 LFP 在每个位点的延迟时间与神经活动的平均时间有关。结果表明，与标准连续 DBS 相比，它具有非常强大且有效的需求控制的去同步功能，并且减少了能耗（另请参见第 4 节）。

3.2、BG 的神经质量模型

BG 的神经质量模型使用了较高的抽象度，其中 BG 核被分解为功能单元，每个核被建模为具有相对较少参数的单个方程，代表了神经元内所有神经元或一组神经元的联合作用。核。神经质量模型的优势在于，它们可以预测神经元组件的大规模特性，并直接评估它们对种群之间连接强度的依赖性。此外，在一定程度上，这些模型可以提供与系统可能的动态状态的分析分析（例如，平衡的稳定性）相当的见解。

3.2.1 改善运动迟缓

实验证据表明，与执行简单动作相比，执行复杂动作（即顺序或同时执行运动任务）的运动迟缓要明显得多（Suri 等人，1998；Berardelli 等人，2001）。为了研究在 PD 患者中控制简单和复杂的自愿性肢体运动而导致运动迟缓的因素，已经通过基于 BG 核平均发放率的数学模型描述了 BG 丘脑皮质回路的功能方案（Moroney 等，2008）。为了控制肘关节屈伸中涉及的每个肌肉群，对一个单独的 BG-丘脑皮质回路进行了建模（图 2）。“PD 状态”被模拟为 DA 水平降低，D2 受体激活增加和 D1 受体激活减少以及两个竞争性运动模块（即参与屈伸运动的运动模块）之间的功能分离丧失。例如，一个模块中 STN 的发射速率 $Stn(t)$ 被描述为

$$\frac{d}{dt} Stn(t) = -A_{Stn} Stn(t) + (B_{Stn} - Stn(t))(I_{CorStn} + I_{tonicStn}) - (Stn(t) - D_{Stn})10Ge(t - \tau_{GeStn}) \quad (1)$$

A_{Stn} 代表 STN 中神经活动的被动衰减率； B_{Stn} 和 D_{Stn} 分别代表 STN 活性的上限和下限（符合人类记录的发放率）； I_{CorStn} 代表通过超直接途径从皮层获得

的兴奋性输入； I_{tonicStn} 代表 STN 补充活动； Ge 代表 GPe 抑制输入，并乘以代表连接强度的加权因子（在这种情况下为 10），并具有 τ_{GeStn} 的延迟（Moroney 等，2008）。通过假设 DBS 诱导各种神经元元件的抑制或激发，测试了 STN DBS 的七个潜在机制。例如，通过在 GPe 输入上添加一个抑制输入 $I_{\text{DBS, inh}}$ 来模拟对 STN 神经元体的直接抑制，即，先前等式的最后一个成分写为 $-(\text{Stn}(t)-D_{\text{Stn}})[10Ge(t-\tau_{\text{GeStn}})+I_{\text{DBS, inh}}]$ 。通过向 GPe 输入添加额外的权重因子来模拟 DBS 诱导的投射到 STN 的抑制传入轴突的激发，即，等式的最后一个分量变为 $-(\text{Stn}(t)-D_{\text{Stn}})w_{\text{DBS, aff}}10Ge(t-\tau_{\text{GeStn}})$ 。

该模型的结果表明，运动的主要缺陷直接来自黑纹状体途径中 DA 神经元的变性。DA 耗竭会产生比正常的丘脑门控信号小，无法充分增强皮层输入，产生比正常运动的振幅和速度小的现象。预计 DA 过度消耗会导致 PD 患者在执行复杂动作时出现额外的延迟。由于分离的丧失，非活动模块中的异常活动可能导致可用神经递质的过度消耗，如果在下一次运动开始之前神经递质的储备没有得到充分补充，则会对后续运动产生严重后果。

根据 BG 核发射速率的变化，该模型表明，STN DBS 的有效机制是由刺激诱导的 STN 抑制，传出投射的部分突触衰竭或抑制性传入轴突的激发而产生的，尽管其基本的作用方式是对于不同的机制可能有所不同（Moroney 等，2008）。例如，模拟为传入轴突的激发或部分突触衰竭的 DBS 均导致 GPi 活性降低。然而，假定刺激传入神经导致抑制性神经递质 GABA 的释放，导致 STN 活性降低，而刺激传入神经则由于刺激的神经元无法跟随快速的电刺激而导致突触衰竭。由 DBS 产生，导致 STN 活性增加。

3.2.2 认知功能改变

据报道，STN DBS 会引起认知副作用，如冲动。有趣的是，已发现将 BG 与额叶皮层的更多认知区域相连接的电路与在运动控制中起作用的电路非常相似。在这种类比的基础上，Frank（2005，2006）开发了一个 BG 模型，其中通过包含更高级别的认知决策来扩展（低级别）动作选择的拟议角色。在 Frank（2005，2006）模型中建立了不同原子核的单元，是使用“Leabra”框架（“学习错误驱动且相关联的，生物学上可行的算法”）实现的。在此模型中，直接和间接途径分别与进行和不进行活动相关，以促进响应的执行或抑制竞争性响应。据推断，在认知任务中接受正反馈和负反馈（例如，受试者被告知其反应正确或不正确）的人会发生 DA 变化。DA 中的这些变化调节神经元兴奋性，因此可能起到增强最近活跃的突触功效的作用，从而导致对正确反应的学习得到加强。在此模型中，STN 从皮质区域接收直接投影，以检测和整合响应冲突。面对冲突，

STN 通过向 BG 输出核发送全局 No-Go 信号来提高决策阈值。Frank(2005, 2006) 的模型表明，DA 释放的大动态范围对于了解反应的正负强化值之间的细微差异是必要的。

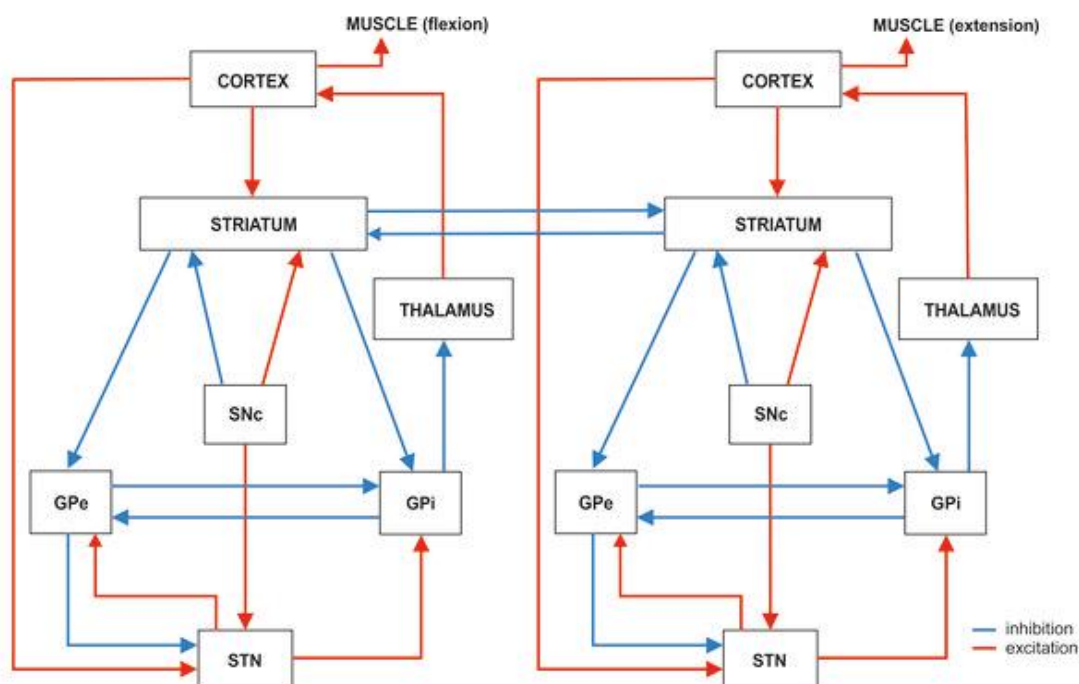


图 2: 皮质-基底神经节网络的两个平行层，每个层控制不同的运动程序/肌肉，在这种情况下，肌肉负责肘关节屈伸（改编自 Moroney 等人，2008）。

通过减少 DA 的量来模拟 PD，从而导致 DA 范围减小，从而降低分辨微妙不同的响应强化历史所需的 Go/No-Go 关联差异的能力。STN-DBS 的效果在模型中模拟为病变（通过去除 STN 处理）或增强的 STN 输出（通过应用高频兴奋性输入）。在这两种情况下，完整网络中显示的冲突导致的速度减慢都被破坏了。因此，该模型提出了一种机制，该机制可导致使用 DBS 的 PD 患者进行冲动决策。DBS 参数对变化不敏感，因此建议通过对一部分 STN 单元（9 个中的 3 个）进行外部高频刺激或对每个 STN 单元的活动添加高斯噪声来破坏生理 STN 处理或完全删除 STN 阻止了系统根据决策冲突按比例调整决策时间。

3.3、在 3D 大脑中建模局部刺激效果

在生理水平上，由于电极电场可能刺激神经元的广泛作用，DBS 对其靶标可能具有多种作用（Breit 等，2004；Lozano 等，2002；Grill 等，2001）。众所周知，由于轴突的时轴时间短得多（轴突为 $100 \mu s$ ，体细胞约为 $10ms$ ），因此轴突比细胞体更容易被激发，并且大型的髓鞘纤维比未髓鞘的轴突更容易被激发（Ranck, 1975；Rattay, 1999）。电流密度随着距电极头距离的增加而降低，并且靠近阳极的轴突比靠近阳极的轴突更有可能被激活。此外，与横向取向的纤

维相比，激活平行于电流场取向的纤维更可行。这些定性观察已被形式化为“ λ -E”模型（例如，参见 Radman 等，2009），其中 λ 是与纤维对齐的向量。由于点积的特性，当 λ 和电场之间的角度为零（平行于光纤的电场）时，去极化/超极化效果最大，而当角度为 $\pi/2$ （垂直于电场的电场）时消偏/超极化效果消失。纤维方向。

此外，可以将 DBS 电极放置在神经元元素异质种群的区域中。施加的电流可能会影响刺激电极附近的几个神经元组件，并引起去极化和超极化作用。刺激可能会影响传入神经（轴突或轴突末端）和传出投影神经元，以及局部神经元。细胞外刺激也可能激发或阻断轴突的通过，而纤维的激活会导致抗峰和正畸的传播。所有这些复杂的影响，在先前描述的模型中大多被忽略，可以在体积传导模型中解决。值得注意的是，基于有限元方法（FEM）的模型与多室神经元和/或轴突模型的组合提供了工具来估计激活组织的体积（VAT），优化刺激设置并测试新的刺激范例。

3.3.1 细胞体和轴突中活性的解耦联

Medtronic 3387 DBS 导线（Medtronic，明尼阿波利斯，明尼苏达州）的轴对称 FEM 模型位于均质各向同性（尽管组织电导率各向异性起着重要作用，但经典地提出了假设，但模型复杂性显着提高）的体积导体与 TC 中继神经元的多室模型显示，在高频 DBS 期间，体细胞活动可能与轴突活动脱钩（McIntyre 等人，2004b）。结果，单个神经元可能同时在躯体中表现出对内在活动的抑制，而在轴突中发生了兴奋。这增加了以下可能性：DBS 的主要作用是由激活接触附近的神经元中的刺激诱导的传出输出引起的，并且这种体/轴突脱钩以某种方式“破坏”了整个 BG 中病理活动的传递-丘脑皮质环。

3.3.2 选择性瞄准和野指导

DBS 可能具有较低的副作用阈值，尤其是在 STN DBS 中，因为 STN 的大小与 DBS 导线的大小相当，并且 STN 由不同的功能区域组成，靶向的背外侧感觉运动区域是其中之一（其他两个是联想的和边缘的）。此外，纤维束（易于激发）围绕着 STN，例如内囊，例如，如果足够高的电流散布到该区域中，则会引起面部收缩或构音障碍。当前的 DBS 引线由四个相对较大的环形电极触点组成（直径为 1.27 毫米，高度为 1.5 毫米，每个触点之间为 0.5 毫米）。有源触点处的激励电场在触点周围对称分布，当稍微放错位置时，会引起电流散布到目标区域之外。例如，电流传播到 STN 非运动区会破坏这些 STN 非运动区的生理信

息传递（Frank 等，2007；Zwartjes 等，2013；Frankemolle 等，2010）。这种中断可能与双任务情况下观察到的 DBS 相关的认知运动下降有关。

此外，最佳的临床效果可能需要奇形怪状的增值，并可能需要激活不同的神经元元件。已经引入了新颖的高分辨率 DBS 引线设计，该设计允许对电场进行定向控制（vanDijk 等，2015；Martens 等，2011；Pollo 等，2014）并解决了这个问题。另一个问题是，在大多数当前的 DBS 应用中，单电极接触用于单极阴极刺激，而植入的脉冲发生器（IPG）提供电压控制的刺激。然而，在使用多个触点的情况下，电流控制的刺激优于完全控制的电流流过触点，这不受电极植入后几个月内电极组织界面不可避免的阻抗变化的影响。Butson 和 McIntyre (2008) 开发了一个 FEM 模型，以确定在电流控制的刺激过程中组织中的电压分布，其中总电流幅度在相邻的电极触点之间分配。模拟表明，可以使用电流控制来“雕刻”增值，以实现与目标组织结构（即 STN 投射神经元和 GPi 通道纤维）的所需重叠（Miocinovic 等，2006；Butson 和 McIntyre，2008）。发现与单极刺激相比，平衡两个触点之间的电流传输会增加 VAT 大小。

在能量消耗和电池寿命方面，使用 Medtronic DBS 电极的静电轴对称 FEM 模型 3387 型（明尼阿波利斯，明尼苏达州）测试了通道和局部投影神经元纤维对不同刺激波形的响应（Foutz 和 McIntyre，2010 年）。这项研究的结果表明，与标准的 100 μ s 矩形脉冲相比，具有更长脉冲宽度的非矩形波形可提供最佳的激励效果，并节省多达 64% 的能量。

3.3.3 特定于患者的建模有助于 DBS 编程

DBS 优化的一个限制是，需要在小的刺激窗口内找到临床有效的刺激设置，以将治疗设置与诱发副作用的区别开来，这是一个繁琐且耗时的过程。基于成像数据和体积传导模型的集成的患者特定 DBS 计算机模型可提供 VAT 随刺激参数变化的估计值，可帮助 DBS 编程过程（Butson 等，2007；Chaturvedi 等，2010；Frankemolle 等，2010；McIntyre 等，2014）。定量理论预测可用于定义针对患者的有效刺激参数设置，使确定的目标区域的刺激最大化，同时将传播到非目标区域的刺激最小化（Frankemolle 等，2010）。

4、迈向更智能的 DBS

当前的 DBS 系统是开环的，因此无法自动优化刺激设置以响应运动波动。闭环 DBS 是一种更智能的刺激方式，其中可以根据监测的神经生理变量或患者

的临床状况（通过预先确定的变量（例如，震颤幅度评估）的变化来连续调整刺激设置来优化治疗效益（Priori 等，2013））。

通过使用在刺激部位记录的 LFP 的功率谱，发现这些谱的特定特征与震颤，运动迟缓和僵硬的相关性，以及由于临床有效疗法而引起的变化，可以制定出治疗策略。自动调整刺激设置。Rosin 等。（2011 年）在帕金森氏病的最严格的 MPTP 模型中表明，基于持续活动传递刺激脉冲的闭环范式确实可以破坏异常的皮质基底神经节振荡活动，从而改善 PD 运动障碍。此外，Little 等（2013）在一项原理验证研究中证明，STN LFP 的 β 活性可能提供了 PD 损伤的忠实生物标记，并且当持续的 β 活性达到用户定义的阈值时，通过提供刺激可以改善运动功能障碍。正如在计算研究中已经指出的那样，已经发现这种刺激甚至具有抗点燃作用（Hauptmann 和 Tass，2007）。

Goldobin 等人探索了另一种策略，该策略包括将延迟且按比例缩放的已记录 LFP 反馈到网络以减少全局振荡活动（2003）（请参阅第 3.1.3 节）。使用数值模拟表明，延迟和增益的特定组合可能会导致稳定的振荡网络不稳定，从而抑制病理性脑节律。或者，可以实施基于遗传算法（GA）的无模型自适应优化方法，以便基于多个瞬时可测量参数并通过有限次数的试验将其收敛到最佳刺激设置（Feng 等，2007a）。一个缺点是这些模型仍然具有较高的抽象水平。与减少 PD 症状更密切相关的两个模型如下所述。

4.1、Vim DBS 的闭环控制

通过结合体积传导模型和模拟 100 个丘脑神经元（腹侧中间核，Vim）的固有活动（McIntyre 等，2004b），Santaniello 等（2011）研究了由这些神经元产生的 LFP 是否可用作 DBS 振幅闭环控制的控制变量。多隔室模型描述的独立的，非交流的神经元均匀分布在位于无限均质各向同性介质中的点源电极的 3mm 范围内。有趣的是，可以使用植入的 DBS 电极轻松测量 LFP，并且 LFP 与 PD 的震颤高度相关（Lenz 等，1988）。基于体内记录，实施了四种不同的尖峰模式来代表生理丘脑活动，即参考光谱，并且使用了四种不同的尖峰模式来模拟内在的震颤相关活动。具有外源输入的回归模型（ARX 模型）用于描述 DBS 输入和 LFP 输出之间的关系。基于以下三个条件拟合模型参数：1）无震颤，2）DBS 关闭时震颤，3）DBS 开启时震颤。在固定的刺激频率（130Hz）下，使用反馈控制器修改刺激幅度，从而抑制 LFP 功率谱中与震颤有关的振荡，并恢复无震颤状态的主要特征。发现闭环 DBS 恢复无震颤状态下存在的神经元活动的的能力明显优于开环 DBS（Santaniello et al，2011）。

4.2、STN DBS 的闭环控制

Feng 等（2007a, b）使用遗传算法确定最佳的 DBS 周期性或非周期性的刺激电流，以减轻帕金森氏症的行为，在模型中通过有节奏的，同步的活动进行评估，并在 Rubin 和 Terman 开发的 BG 网络模型中进行了仿真（Terman 等，2002；鲁宾和特曼（2004）。他们提出，该算法需要四个基本属性才能在临床上应用：该算法必须是无模型的，以便可以直接利用临床可观察的数据，并且必须收敛到可接受的 DBS 试验设置数量。此外，为了充分利用 DBS 参数设置的全部范围，该算法需要具有全局搜索功能。最后，为了提供最大的灵活性，算法必须能够使用不同类型的刺激波形（例如，周期性和非周期性的波形）。

GA 的实施首先涉及针对“患者的生理反应”测试一组 DBS 波形（由一组试验参数描述）的有效性。就模拟网络而言，这意味着，在有效刺激条件下，GPI 细胞应表现出不规则的放电（生理状态），而与具有常见频率和特征性聚类（病理状态）的突发尖峰模式相反。通过最小化还考虑了实际刺激器约束的成本函数，可以选择最有效的波形，并将其用于指导下一组试验刺激参数的选择。当一个或多个 DBS 波形提供所需的效果时，此迭代过程结束。尽管由于模型的简单性，模拟结果不能直接用于临床，但该研究提供了洞见，以克服需要克服的障碍，以便在临床 DBS 应用中使用自适应算法来“闭环”。

4.3、侵入性较小的闭环控制

有人提出了使用皮质（浅层）刺激而非深层（如 DBS）闭环刺激的想法，并已使用计算模型进行了测试（Modolo 等，2010；Beuter 等，2014）。在神经解剖学方面，刺激皮层的论点包括：1）从初级运动皮层（M1）到 STN 的超直接通路；2）M1 是向肌肉发送震颤信号之前的“最后输出”。在包含闭环刺激作用的神经场模型中，表明从提取的病理振荡中计算出的刺激信号能够大幅度降低病理振荡，而不会影响模拟生理波动的其他振荡（Modolo et al, 2010）。

5、结论

脑深部刺激（DBS）已成为帕金森氏病的既定干预措施。然而，DBS 的确切机制，最佳部位和刺激参数仍是未解决的问题，因此大多数疗法仍主要基于反复试验。为了尝试使用更基本的驱动方法，计算模型变得越来越被接受和使用。显然，每种模型都有其局限性，例如，BG 网络中的实际布线要复杂得多，不包括神经元的异质性，并且可以简化刺激的影响。尽管进行了这些简化，但已证明模型可用于提出有关 PD 病理生理机制和 DBS 作用的潜在机制的假设。已经表

明，对刺激场的神经反应是复杂的，取决于许多几何，物理和神经生理学参数。此外，模型仿真已经证明了闭环 DBS 的可行性和治疗潜力，并表明，在不久的将来，闭环 DBS 在临床上应该是可行的，并提供改善的临床益处，甚至可能从针对深部脑部结构转向更多肤浅的目标。迄今为止开发的方法尚不能在临床实践中轻易使用，但是表明，与手动调整设置相比，优化策略可以更有效地探索 DBS 参数空间。另外，建议即使在文献中存在冲突的数据，恒定的高频 DBS 也可能无法提供最佳的临床益处，因为 DBS 的发生率和模式可能在 DBS 功能中起重要作用。

（功能）成像技术，实验和临床研究方法以及计算机技术的进步将使计算模型的复杂性和现实性不断提高。这将进一步使我们能够产生可检验的预测，并可能有助于针对疾病机制制定新的假设，而不仅限于 PD 和（患者特定的）治疗范例。此外，能够利用刺激波形和大脑组织之间的这些相互作用机制可以实现一种优化的，机制驱动的 DBS 治疗，这种治疗可能比当今更多的患者提出。

6、参考文献

- [1] Catchpole CK, Slater PJB. Bird Song Biological Themes and Variations, 2nd Ed. Cambridge, Massachusetts: Cambridge University press; 2008.
- [2] Catchpole CK. Sexual selection and the evolution of song and brain structure in *Acrocephalus warblers*. *Advances in the Study of Behavior*. 2000; 29:45-97.
[https://doi.org/10.1016/S0065-3454\(08\)60103-5](https://doi.org/10.1016/S0065-3454(08)60103-5)
- [3] Alba-Ferrara, L M; Fernandez, F; Salas, R and De Erausquin, G A (2014). Transcranial magnetic stimulation and deep brain stimulation in the treatment of alcohol dependence. *Addictive Disorders & Their Treatment* 13: 159-169.
- [4] Albin, R L et al. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences* 12: 366-375.
- [5] Alexander, G E; De Long, M R and Strick, P L (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9: 357-381.
- [6] Alexander, G E and Crutcher, M D (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 13: 266-271.
- [7] Bar-Gad, I; Morris, G and Bergman, H (2003). Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Progress in Neurobiology* 71: 439-473.

- [8] Benabid, A L; Pollak, P; Louveau, A; Henry, S and de Rougemont, J (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Applied Neurophysiology* 50: 344-346.
- [9] Benabid, A L et al. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337: 403-406.
- [10] Benabid, A L et al. (1993). Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochirurgica* 58: 39-44.
- [11] Benabid, A L et al. (2000). Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Archives of Medical Research* 31: 282-289.
- [12] Benabid, A; Benazzouz, A and Pollak, P (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders* 17: S73-S74.
- [13] Benazzouz, A; Breit, S; Koudsie, A; Pollak, P; Krack, P and Benabid, A (2002). Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17: S145-S149.
- [14] Benecke, R; Rothwell, J C; Dick, J P; Day, B L and Marsden, C D (1986). Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 109: 739-757.
- [15] Berardelli, A; Rothwell, J C; Thompson, P D and Hallett, M (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 124: 2131-2146.
- [16] Bergman, H; Wichmann, T; Karmon, B and DeLong, M R (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology* 72: 507-520.
- [17] Beuter, A; Lefaucheur, J P and Modolo, J (2014). Closed-loop cortical neuromodulation in Parkinson's disease: An alternative to deep brain stimulation? *Clinical Neurophysiology* 125(5): 874-885.
- [18] Beuter, A and Modolo, J (2009). Delayed and lasting effects of deep brain stimulation on locomotion in Parkinson's disease. *Chaos* 19: 026114.
- [19] Boccard, S G J et al. (2014). Deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex: targeting the affective component of chronic pain. *NeuroReport* 25: 83-88.
- [20] Bostan, A C and Strick, P L (2010). The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychology Review* 20: 261-270.
- [21] Breit, S; Schulz, J B and Benabid, A (2004). Deep brain stimulation. *Cell Tissue Research* 318: 275-288.
- [22] Brocker, D T et al. (2013). Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 239: 60-67.

- [23] Brown, P; Oliviero, A; Mazzone, P; Insola, A; Tonali, P and Di Lazzaro, V (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience* 21: 1033-1038.
- [24] Brown, P (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 18: 357-363.
- [25] Brown, P and Williams, D (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clinical Neurophysiology* 116: 2510-2519.
- [26] Butson, C R; Cooper, S E; Henderson, J M and McIntyre, C C (2007). Patient-specific analysis of volume of tissue activated during deep brain stimulation. *NeuroImage* 34: 661-670.
- [27] Butson, C R and McIntyre, C C (2008). Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain Stimulation* 1: 7-15.
- [28] Calabresi, P; Centonze, D and Bernardi, G (2000). Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends in Neurosciences* 23: S57-S63.
- [29] Cagnan, H et al. (2009). Frequency-selectivity of a thalamocortical relay neuron during Parkinson's disease and deep brain stimulation: a computational study. *European Journal of Neuroscience* 30: 1306-1317.
- [30] Chaturvedi, A; Butson, C R; Lempka, S F; Cooper, S E and McIntyre, C C (2010). Patient-specific models of deep brain stimulation: influence of field model complexity on neural activation predictions. *Brain Stimulation* 3: 65-77.
- [31] Chiken, S and Nambu, A (2015). Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? *The Neuroscientist* 1-10. doi:10.1177/1073858415581986.
- [32] Costa, R M et al. (2006) Rapid alterations in corticostriatal ensemble coordination during acute dopamine-dependent motor dysfunction. *Neuron* 52: 359-369.
- [33] Davidson, C M; De Paor, A M and Lowery, M M (2014). Application of describing function analysis to a model of deep brain stimulation. *IEEE TBME* 61(3): 957-965.
- [34] DeLong, M R (1971). Activity of pallidal neurons during movement. *Journal of Neurophysiology* 34: 414-427.
- [35] DeLong, M R (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neuroscience* 13: 281-285.
- [36] Dostrovsky, J and Lozano, A (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders* 17: S63-S68.
- [37] Elder, C M and Vitek, J L (2001). The motor thalamus: alteration of neuronal activity in the parkinsonian state. In: K Kultas-Ilinsky and I A Ilinsky (Eds.), *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders*. (pp. 257-265). New York: Kluwer Academic.

- [38] Eusebio, A et al. (2008). Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 209: 125-130.
- [39] Figeo, M et al. (2014). Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 75: 647-652.
- [40] Feng, X-J; Shea-Brown, E; Greenwald, B; Kosut, R and Rabitz, H (2007a). Towards closed-loop optimization of deep brain stimulation for Parkinson's disease: concepts and lessons from a computational model. *Journal of Neural Engineering* 4: L14-L21.
- [41] Feng, X-J; Shea-Brown, E; Greenwald, B; Kosut, R and Rabitz, H (2007b). Optimal deep brain stimulation of the subthalamic nucleus – a computational study. *Journal of Computational Neuroscience* 23: 265-282.
- [42] Fillion, M and Tremblay, L (1991). Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research* 547: 142-151.
- [43] Fogelson, N et al. (2005). Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 382: 5-9.
- [44] Foutz, T J and McIntyre, C C (2010). Evaluation of novel stimulus waveforms for deep brain stimulation. *Journal of Neural Engineering* 7: 066008. doi:10.1088/1741-2560/7/6/066008.
- [45] Frank, M J (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17: 51-72.
- [46] Frank, M J (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks* 19: 1120-1136.
- [47] Frank, M J; Samanta, J; Moustafa, A A and Sherman, S J (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318: 1309-1312.
- [48] Frankemolle, A M M et al. (2010). Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain* 133: 746-761.
- [49] Gardinaru, V; Mogri, M; Thompson, K R; Henderson, J M and Deisseroth, K (2009). Optical deconstruction of Parkinsonian neural circuitry. *Science* 324: 354-359.
- [50] Gatev, P; Darbin, O and Wichmann, T (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement Disorders* 21: 1566-1577.
- [51] Goldobin, D; Rosenblum, M and Pikovsky, A (2003). Controlling oscillator coherence by delayed feedback. *Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 67: 061119.

- [52] Gradinaru, V; Mogri, M; Thompson, K R; Henderson, J M and Deisseroth, K (2017). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324: 354-359.
- [53] Grill, W and McIntyre, C (2001). Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation. *Thalamus Rel. Syst.* 1: 269-277.
- [54] Guo, Y; Rubin, J E; McIntyre, C C; Vitek, J L and Terman, D (2008). Thalamocortical relay fidelity varies across subthalamic nucleus deep brain stimulation protocols in a Data-driven computational model. *Journal of Neurophysiology* 99: 1477-1492.
- [55] Gurney, K; Prescott, T J and Redgrave, P (2001a). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biological Cybernetics* 84: 401-410.
- [56] Gurney, K; Prescott, T J and Redgrave, P (2001b). A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biological Cybernetics* 84: 411-42.
- [57] Hammond, C; Bergman, H and Brown, P (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences* 30: 357-364.
- [58] Hashimoto, T; Elder, C M; Okun, M S; Patrick, S K and Vitek, J L (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *The Journal of Neuroscience* 23: 1916-1923.
- [59] Hauptmann, C; Popovych, O and Tass, P A (2005). Effectively desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study. *Biological Cybernetics* 93: 463-470.
- [60] Hauptmann, C and Tass, P A (2007). Therapeutic rewiring by means of desynchronizing brain stimulation. *Biosystems* 89: 173-181.
- [61] Hauptmann, C and Tass, P A (2010). Restoration of segregated, physiological neuronal connectivity by desynchronizing stimulation. *Journal of Neural Engineering* 7: 056008.
- [62] Heida, T; Marani, E and Usunoff, K G (2008). The subthalamic nucleus. II: Modelling and simulation of activity. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 199.
- [63] Heimer, G et al. (2006). Dopamine replacement therapy does not restore the full spectrum of normal pallidal activity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinsonism. *The Journal of Neuroscience* 26: 8101-8114.
- [64] Helmich, R C; Janssen, M J R; Oyen, W J G; Bloem, B R and Toni, I (2011). Pallidal dysfunction drives a cerebellotahalamic circuit into Parkinson tremor. *Annals of Neurology* 6: 269-281.
- [65] Hodgkin, A L and Huxley, A F (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology* 117: 500-544.

[66] Holgado, A J; Terry, J R and Bogacz, R (2010). Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus–globus pallidus network. *The Journal of Neuroscience* 30: 12340-12352.

[67] Hornykiewicz, O and Kish, S J (1987). Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 45: 19-34.

[68] Hutchison, W D et al. (1994). Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *NeuroReport* 5: 1533–1537.

[69] Huys, D et al. (2014). Motor improvement and emotional stabilization in patients with Tourette syndrome after deep brain stimulation of the ventral anterior and ventrolateral motor part of the thalamus. *Biological Psychiatry* 79(5): 392-401. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.014.

[70] Kringelbach, M L; Jenkinson, N; Owen, S L F and Aziz, T Z (2007). Translational principles of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neuroscience* 8: 623-635. doi:10.1038/nrn2196.

[71] Kuhn, A A et al. (2006). Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain* 129: 695-706.

[72] Kuhn, J et al. (2014). Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Molecular Psychiatry* 20(3): 353-360. doi:10.1038/mp.2014.32.

[73] Kumar, A; Cardanobile, S; Rotter, S and Aertsen, A (2011). The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the basal ganglia. *Frontiers in Systems Neuroscience* 5. doi: 10.3389/fnsys.2011.00086.

[74] Lalo, E et al. (2008). Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *The Journal of Neuroscience* 28: 3008-3016.

[75] Laxpati, N G; Kasoff, W S and Gross, R E (2014). Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics* 11: 508-526.

[76] Leblois, A; Boraud, T; Meissner, W; Bergman, H and Hansel, D (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience* 26: 3567-3583.

[77] Lenz, F A et al. (1988). Single unit analysis of the human ventral thalamic nucleus group: correlation of thalamic 'tremor cells' with the 3-6 Hz component of Parkinsonian tremor. *The Journal of Neuroscience* 8: 754-764.

[78] Levy, R; Ashby, P; Hutchison, W D; Lang, A E; Lozano, A M and Dostrovsky, J O (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 125: 1196–1209.

- [79] Limousin, P et al. (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345: 91-95.
- [80] Little, S et al. (2013). Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology* 74: 449-457.
- [81] Lopes da Silva, F (1992). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 79: 81-93.
- [82] Lozano, A; Dostrovsky, J; Chen, R and Ashby, P (2002). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. *Lancet Neurology* 1: 225-231.
- [83] Magnin, M; Morel, A and Jeanmonod, D (2000). Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 96: 549-564.
- [84] Mallet, N; Ballion, B; Le Moine, C; Gonon, F (2006). Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of Parkinsonian rats. *The Journal of Neuroscience* 26: 3875-3884.
- [85] Mallet, N et al. (2008). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience* 28(18): 4795-4806.
- [86] Martens, H C F et al. (2011). Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design. *Clinical Neurophysiology* 122: 558-566.
- [87] McConnell, G C; So, R Q and Grill, W M (2016). Failure to suppress low-frequency neuronal oscillatory activity underlies the reduced effectiveness of random patterns of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*. jn.00822.2015. doi: 10.1152/jn.00822.2015. [Epub ahead of print]
- [88] McIntyre, C C.; Savasta, M; Kerkerian-Le Goff, L and Vitek, J L (2004a). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology* 115: 1239-1248.
- [89] McIntyre, C C; Grill, W M; Sherman, D L and Thakor, N V (2004b). Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *Journal of Neurophysiology* 91: 1457-1469.
- [90] McIntyre, C C; Chaturvedi, A; Shamir, R R; Shamir, R R and Lempka, S F (2014). Engineering the next generation of clinical deep brain stimulation technology. *Brain Stimulation* 8(1): 21-26.
- [91] Miller, W C and DeLong, M R (1988). Parkinsonian symptomatology. An anatomical and physiological analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 515: 287-302.

- [92] Miocinovic, S et al. (2006). Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology* 96: 1569-1580.
- [93] Meijer, H G E et al. (2011). From parkinsonian thalamic activity to restoring thalamic relay using deep brain stimulation: new insights from computational modeling. *Journal of Neural Engineering* 8: 066005.
- [94] Mink, J W (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology* 50: 381-425.
- [95] Modolo, J; Bhattacharya, B; Edwards, R; Campagnaud, J; Legros, A and Beuter, A (2010). Using a virtual cortical module implementing a neural field model to modulate brain rhythms in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience* 4: 45.
- [96] Modolo, J; Henry, J and Beuter, A (2008). Dynamics of the subthalamo-pallidal complex in Parkinson's disease during deep brain stimulation. *Journal of Biological Physics* 34: 251-266.
- [97] Moro, E; Esselink, R; Xie, J; Hommel, M; Benabid, A and Pollak, P (2002). The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 59: 706-713.
- [98] Moroney, R; Heida, T and Geelen, J (2008). Increased bradykinesia in Parkinson's disease with increased movement complexity: elbow flexion–extension movements. *Journal of Computational Neuroscience* 25: 501-519.
- [99] Morris, C and Lecar, H (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical Journal* 35: 193-213.
- [100] Nambu, A; Tokuno, H and Takada, M (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research* 43: 111-117.
- [101] Nambu, A (2005). A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 252 suppl. 4, IV/1-IV/4.
- [102] Pessiglione, M et al. (2005). Thalamic neuronal activity in dopamine depleted primates: evidence for a loss of functional segregation within basal ganglia circuits. *The Journal of Neuroscience* 25: 1523-1531.
- [103] Pirini, M; Rocchi, L; Sensi, M and Chiari, L (2009). A computational modeling approach to investigate different targets in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Computational Neuroscience* 26: 91-107.
- [104] Plenz, D and Kital, S T (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400: 677-682.

- [105] Pollo, C et al. (2014). Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 137: 2015-2026. doi:10.1093/brain/awu102.
- [106] Priori, A; Foffani, G; Rossi, L and Marceglia, S (2013). Adaptive deep brain (aDBS) controlled by local field potential oscillations. *Experimental Neurology* 245: 77-86.
- [107] Radman, T; Ramos, R L; Brumberg, J C and Bikson, M (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold electric field stimulation in vitro. *Brain Stimulation* 2: 215-228.
- [108] Ranck, B R (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research* 98: 417-440.
- [109] Rattay, F (1999). The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience* 89: 335-346.
- [110] Raz, A; Vaadia, E and Bergman, H (2000). Firing pattern and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous MPTP vervet model of parkinsonism. *The Journal of Neuroscience* 20: 8559–8571.
- [111] Riva-Posse, P et al. (2014). Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 76: 963-969.
- [112] Rizzone, M et al. (2001). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 71: 215-219.
- [113] Romanelli, P; Esposito, V; Schaal, D W and Heit, G (2005). Somatotopy in the basal ganglia: Experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Research Reviews* 48: 112–128.
- [114] Rosenblum, M and Pikovsky, A (2004). Delayed feedback control of collective synchrony: an approach to suppression of pathological brain rhythms. *Physical Review. E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 70: 041904.
- [115] Rosin, B et al. (2011). Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 72: 370–384.
- [116] Rubin, J E and Terman, D (2004). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computer model. *Journal of Computational Neuroscience* 16: 211–235.
- [117] Rubin, J E; McIntyre, C C; Turner, R S and Wichmann, T (2012). Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modelling of their downstream effects. *European Journal of Neuroscience* 36: 2213–2228.

- [118] Santaniello, S; Fiengo, G; Glielmo, L and Grill, W M (2011). Closed-loop control of deep brain stimulation: a simulation study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 19: 15–24.
- [119] Schneider, J S and Rothblat, D S (1996). Alterations in intralaminar and motor thalamic physiology following nigrostriatal dopamine depletion. *Brain Research* 742: 25–33.
- [120] Squire, L R; Bloom, F E; McConnell, S K; Roberts, J L; Spitzer, N C and Zigmond, M J (2003). *Fundamental Neuroscience*, 2nd edition, Academic Press. The Basal Ganglia, 815-839.
- [121] Summerson, S R; Aazhang, B and Kemere, C (2015). Investigating irregularly patterned Deep brain stimulation signal design using biophysical models. *Frontiers in Computational Neuroscience* 9: 78.
- [122] Suri, R E; Albani, C and Glattfelder, A H (1998). Analysis of double-joint movements in controls and in parkinsonian patients. *Experimental Brain Research* 118: 243–250.
- [123] Tachibana, Y; Iwamuro, H; Kita, H; Takada, M and Nambu, A (2011). Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience* 34: 1470–1484.
- [124] Tang, J et al. (2005). Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington’s and Parkinson’s disease patients. *Experimental Brain Research* 166: 230-236.
- [125] Tass, P A (2006). *Phase Resetting in Medicine and Biology: Stochastic Modelling and Data Analysis*. Berlin: Springer Verlag.
- [126] Tass, P A and Majtanik, M (2006). Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biological Cybernetics* 94: 58–66.
- [127] Tass, P A (2011). Long-lasting neuronal desynchronization caused by coordinated reset stimulation. *BMC Neuroscience* 12 (Suppl. 1): K3.
- [128] Terman, D; Rubin, J E; Yew, A C and Wilson, C J (2002). Activity patterns in a model for subthalamopallidal network of the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience* 2: 2963–2976.
- [129] Timmermann, L; Gross, J; Dirks, M; Volkmann, J; Freund, H J and Schnitzler, A (2003). The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 126: 199–212.
- [130] Timmermann, L et al. (2004). Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson’s disease. *Movement Disorders* 19: 1328–1333.
- [131] Van Dijk, K J et al. (2015). A novel lead design enables selective deep brain stimulation of neural populations in the subthalamic region. *Journal of Neural Engineering* 12. doi:10.1088/1741-2560/12/4/046003.

[132] Vlachos, I; Deniz, T; Aertsen, A and Kumar, A (2016). Recovery of dynamics and function in spiking neural networks with closed-loop control. *PLoS Computational Biology* 12. doi:10.1371/journal.pcbi.1004720.

[133] Wang, H C; Lees, A J and Brown, P (1999). Impairment of EEG desynchronisation before and during movement and its relation to bradykinesia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 66: 442–446.

[134] Wichmann, T; Bergman, H; Starr, P A; Subramanian, T; Watts, R L and DeLong, M R (1999). Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Experimental Brain Research* 125: 397–409.

[135] Wichmann, T and Soares, J (2006). Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *Journal of Neurophysiology* 95: 2120–2133.

[136] Zwartjes, D G M et al. (2013). Cortically evoked potentials in the human subthalamic nucleus. *Neuroscience Letters* 539: 27-31.