

深度脑刺激计算模型提供的新见解

New insights offered by a computational model of deep brain stimulation

J. Modolo ^{a,*}, E. Mosekilde ^b, A. Beuter ^a

^a *Institut de Cognitique, Université Bordeaux 2, 146 rue Le'ó Saignat, 33076
Bordeaux, France*

^b *Department of Physics, Technical University of Denmark, Lyngby, Denmark*

(translated by zang jie)

摘要：脑深度电刺激 (DBS) 是一种标准的神经外科手术，用于治疗约 5% 的帕金森病 (PD) 患者的运动症状。尽管该手术取得了无可争议的成功，但 DBS 临床益处的生物学机制尚未完全阐明。本文首先简要回顾了使用 DBS 治疗 PD 症状。第二部分介绍了基于群体密度方法和 Izhikevich 神经元模型的计算模型。我们解释了为什么这个模型适用于研究宏观网络效应和探索响应这种治疗策略（即 DBS）的生理机制。最后，我们对这种计算模型可能有助于阐明应用 DBS 时在大脑结构中产生的动态网络效应的方式提出了新的见解。

关键词：深部脑刺激；帕金森病；多尺度建模；群体密度法

1、介绍

今天，我们治疗症状的能力经常超过我们了解潜在疾病的能力。一个例子是帕金森病（PD），其中症状背后的生理机制对多巴胺（L-DOPA）或慢性脑内刺激有反应。然而，在某些情况下，大脑结构之间复杂的相互作用可以通过模拟健康或患病的大脑状态（有或没有治疗）来建模。系统生物学和计算神经科学的最新发展导致文献中发表的模型数量增加。尽管计算模型通常仍然不切实际且使用起来很麻烦，但许多科学家现在相信，开发更现实、动态、多尺度的神经活动模型将导致发现调节脑节律的新治疗策略。

计算模型的成功取决于许多因素。一个关键问题是模型在连续描述级别（即尺度或数量级）之间建立有意义的桥梁的能力，每个描述级别都集成了神经生理学和神经解剖学信息。当然，这并不意味着每个空间和时间尺度都必须在这类模型中得到完整表示，而是可以通过将模型限制在相关的时间和空间尺度而不失去其动态性来降低复杂性。显而易见的困难是确定要包含在模型中的相关元素。

一种特别有趣的情况涉及大脑的慢性电刺激。虽然这现在是一种标准的治疗程序，通常用于神经外科治疗运动症状，但观察到的临床改善的根本原因尚未完全阐明。许多研究团队正在研究为什么在施加刺激后几秒钟内 PD 的运动症状会急剧下降，但尚未完全解释所涉及的作用机制。

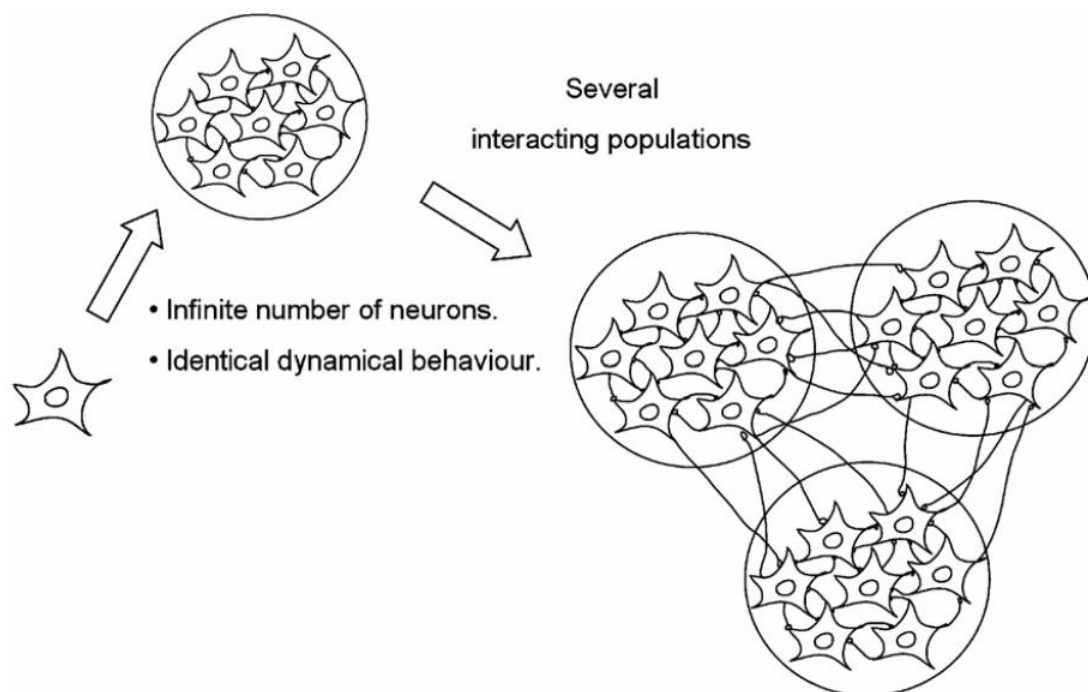


图 1. 人口密度方法的多尺度方面的说明，将个体神经元特性与多人口网络的行为联系起来。

我们提出了一种新的计算模型，用于探索深部脑刺激（DBS）对 PD 运动症状的影响。该模型的目的是将微观局部水平（神经元）与宏观全局水平（神经元的相互作用群体）联系起来，如图 1 所示。该模型是使用 Knight 等人提出的方法构建的阿尔（1996），并由 Omurtag 和 Nykamp 以及 Tranchina（2000）等人扩展（2000）。这种方法的主要优点是它提供了大量神经元（实际上是无限数量）的全局描述，仅用一个方程（守恒定律），计算时间比通常的离散模拟要短得多。这是因为，在种群动态中，只计算状态分布（独立于模拟的神经元数量）。相比之下，在离散模拟（以下称为“直接模拟”）中，计算时间随着模拟的神经元和突触的数量而迅速增加。因此，本文提出了一种计算模型，我们认为该模型适用于探索改善 DBS 后 PD 患者运动症状的网络效应。

2. 深部脑刺激：概述

在介绍模型的细节之前，了解其发展的神经学和病理学背景很重要。DBS 是一种针对运动障碍患者（如 PD、特发性震颤和多发性硬化症）的治疗方法。接受 DBS 有许多患者选择标准，最终决定由临床团队共同做出。在 PD 中，DBS 目标包括丘脑底核（STN）——目前首选的目标——以及苍白球（GPi）的内部部分。丘脑的 Vim 核在特发性震颤和多发性硬化症中受到刺激。以前，这些结构受到损伤而不是受到刺激，奇怪的是，苍白球切开术、丘脑下切开术和丘脑切开术后的临床改善与 DBS 产生的相似。另一个令人惊讶的观察结果是 DBS 的目标位于结构网络（皮层-基底神经节-胶质-丘脑-皮层环）中，刺激该网络中不同的神经结构会导致不同程度的症状改善。图 2 显示了这些大脑结构在冠状视图中的位置。

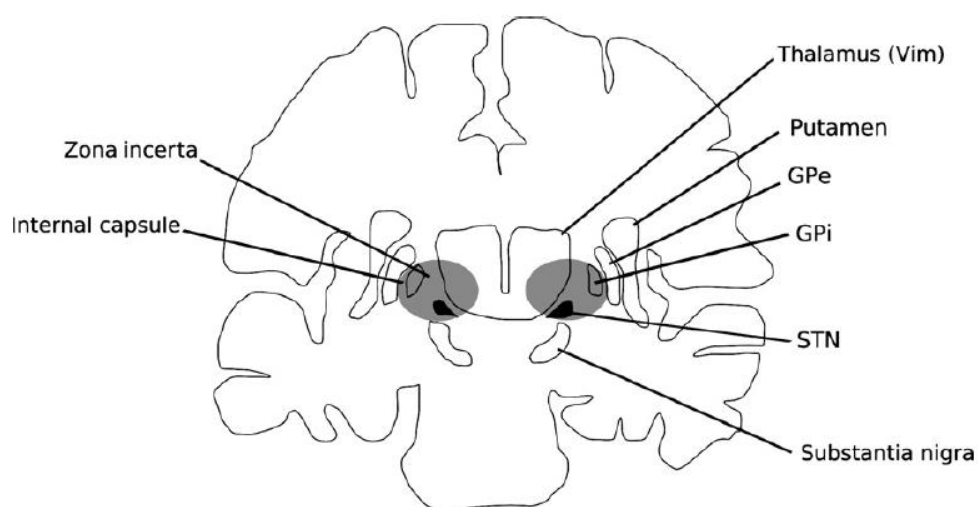


图 2. PD 大脑中最佳刺激部位的位置（由两个灰色椭圆表示）。这些站点包括 GPi、Vim（丘脑）和 STN。

由于大脑的高度可变的几何形状和缺乏可靠的参考点,在大脑目标中精确定位永久刺激电极非常困难。临床医生得到各种成像技术的协助,例如计算机断层扫描或磁共振成像扫描,通常通过使用微电极或宏电极记录目标附近的大脑活动来补充。

在手术过程中,电极被植入大脑的每一侧,并连接到植入患者胸壁的刺激器。该电极有四个可能的主动触点。一旦电极连接到刺激器,电脉冲就会连续发送到目标区域。位于“最佳”位置的活动联系人用于 DBS。使用无线电信号对刺激器进行编程,并通过围绕典型值(Garcia 等人,2005 年)调整的刺激参数获得治疗效果,例如极性(阴极)以及脉冲幅度(3V)、持续时间(=0.1ms)和频率(150Hz)。在某些情况下,在单个脉冲期间反转极性以避免过度的电荷积累。患者也可以在晚上“关闭”刺激器。刺激参数的最佳调整是在最小化副作用和药物与最大化电池寿命和临床改善之间的权衡。DBS 可能会产生不利的副作用,例如言语困难、体重增加或姿势不稳定(Guehl 等,2007)。通常临床改善会影响大多数运动症状,从而显着降低所需的药物水平。多年来,随着疾病的发展,这些参数会定期调整。刺激器必须每隔几年更换一次。

除了上述自相矛盾的观察之外,还报道了其他令人惊讶的现象。例如,PD 的运动症状在睡眠期间消失,一些报告表明 PD 患者的运动控制在短暂的梦游症发作或紧急情况下是“正常的”(Cochende Cock 等,2007),表明 DBS 的影响也比最初预期的更复杂。已经提出了几种假设,包括神经递质(例如 GABA)对受激结构的抑制、去极化阻断、不稳定神经元活动的重新同步以及 β 波段活动的变化(Boraud 等,2005)。然而,科学界尚未认为这些都令人满意(Garcia 等,2005)。

PD 患者 STN 中的电生理记录显示整个细胞核的同步神经元活动,这在健康受试者中并非如此(Farmer,2002)。也有人提出 STN-GPe(外部苍白球,另一种基底神经节结构)网络充当基底神经节中的“起搏器”,以同步振荡方式驱动运动回路。DBS 是否通过使网络不同步来工作?这个有趣的假设尚未得到证实。然而,一些计算研究(Tass,2003 年;Hauptmann 等人,2005 年)描述了通过改变不同细胞亚群的相对相位来解耦神经元爆发,表明情况可能就是这样。关于受刺激的结构也存在一些争议:一种假设是关于通过纤维的刺激(Miocinovicetal.,2006),即刺激周围的纤维而不是结构本身很重要。更复杂的网络效应,而不是简单的激发/抑制,也被认为在 DBS 有效性中起作用,例如,通过逆向/顺向刺激。

最近的结果(Beuteretal.,2007)表明,即使 DBS(GPi 或 STN)和 L-DOPA 药物为患者提供相似的益处,对震颤的影响是不同的,即震颤特征在 DBS 的频域比 L-DOPA 更“帕金森”。这表明不同的机制可能是 DBS 和 L-DOPA 作用的

基础。然而，这与 Asanuma 等人报告的结果相矛盾。2006），表明这两种治疗共享一个共同的机制。最后，最近在 STN 中发现的中间神经元开辟了有趣的前景（Levesque 和 Parent, 2005），因为中间神经元可以在调节神经元活动和同步方面发挥重要作用。

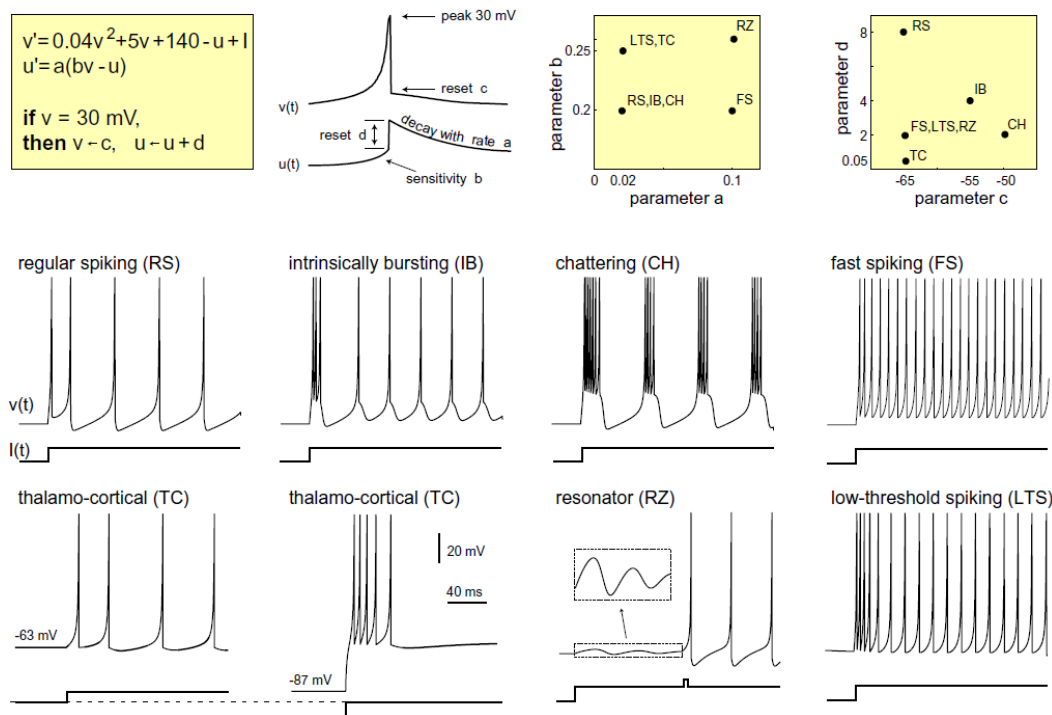


图 3. Izhikevich 模型的尖峰模式及其相关参数集（该图的电子版和复制权限可在 www.izhikevich.com 上免费获得）。参数 c 和 d 以 mV 表示。

3、模型

3.1.基于群体的模型

我们的模型基于群体密度方法（Omurtag 等人, 2000 年; Nykamp 和 Tranchina, 2000 年），这使得使用 Izhikevich 模型（Izhikevich, 2003）。该模型由两个非线性耦合微分方程和一个重置机制组成，类似于“泄漏积分和激发”（LIF）模型（Lapicque, 1907）中的机制。该模型使用两个变量来描述神经元的状态：膜电位 v [mV]和恢复变量 u [mV]。尽管它很简单，但该模型能够通过使用适当的一组参数 a 、 b 、 c 、 d 来重现实验观察到的大多数尖峰模式，如图 3 所示

$$\begin{cases} v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I(t) \\ u' = a(bv - u) \end{cases}$$

v' 表示 v 的时间导数，数值参数根据状态变量单位进行了调整，时间单位为[ms]。Izhikevich 模型还包括一个复位机制：当 $v > 30$ mV（本文通篇称为 s ）时，则 $v=c$ 且 $u=u+d$ 。图 3 显示了由 Izhikevich 模型再现的尖峰模式。

让 w 是神经元的状态。神经元群体密度 $p(v, u, t)$ [神经元 $\cdot mV^{-2}$] 的变化由状态空间 $X=X(v, u)$ 上的以下守恒定律给出：

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \vec{J}(\vec{w}, t) \quad (1)$$

其中神经通量 J 流经状态 w 在时间 t 可以分为两个项（Omurtag 等人，2000 年）：一个流通量 J_s ，取决于神经元的内部动态特性，以及一个交互通量 J_i ，它解释了神经元与其环境的交互（例如，网络中的其他神经元）。对于兴奋性神经元群，这给出了（Modolo et al., 2007, inpress）

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} p(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \vec{J}(\vec{w}, t) \\ \vec{J}(\vec{w}, t) = \vec{J}_s(\vec{w}, t) + \vec{J}_i(\vec{w}, t) \\ \vec{J}_s(\vec{w}, t) = \vec{F}(\vec{w}) p(\vec{w}, t) \\ \vec{J}_i(\vec{w}, t) = \hat{e}_v \sigma(t) \int_{v-\epsilon}^v p(\tilde{v}, u, t) d\tilde{v} \\ \sigma(t) = \frac{W}{N} \int_{\tau_0}^{\infty} r(t-\tau) \alpha(\tau) d\tau \\ J_v(c^+, u+d, t) = J_v(c^-, u+d, t) + J_v(s, u, t) (BC) \end{cases}$$

参数如下：

- $F(w)$ 由 Izhikevich 模型给出。
- $\sigma(t)$ [spikes $\cdot ms^{-1}$] 是平均单个神经元尖峰接收率。这个平均场变量（考虑到神经元之间的平均相互作用）是一个函数：每个神经元的平均传入数、群体中的神经元数量、过去的群体活动以及内部传导延迟的分布群体。
- τ_∞ 和 τ_0 [ms] 是尖峰传导延迟的极值。它们的分布由 $\alpha(\tau)$ 给出，使用任意选择的值。一个方便的选择是 $\alpha(\tau)=1$ 表示恒定延迟，否则 $\alpha(\tau)=0$ ，因为这简化了 $\sigma(t)$ 的表达式。
- W 是平均连接度（即每个神经元的突触平均数）。
- ϵ [mV] 是神经元上发生动作电位时膜电位变化的幅度。假定这种电位变化是瞬时的。
- \cdot 因子（BC）表示边界条件。这个因素确保了状态空间中种群密度的守恒：一个额外的通量取决于在时间跨越阈值 $s=30mV$ 的神经元数量，在不连续点 $v=c$ 处注入，同时时间步长 t^n （演示；参见 Modolo 等人）。

包括作为个体神经元动力学描述的 Izhikevich 模型在内的守恒定律的完整形式是

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \left(\begin{bmatrix} 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I(t) \\ a(bv - u) \end{bmatrix} \right) \\ \times p(\vec{w}, t) + \hat{e}_v \sigma(t) \int_{v-\epsilon}^v p(\tilde{v}, u, t) d\tilde{v} = 0 \quad (2) \end{aligned}$$

一个关键点是放电率的表达式 $r(t)$ ，计算为通过 $v=s$ 的总神经元通量，是群体密度函数： $p(w,t)$

$$r(t) = \int_{u_-}^{u_+} v'(t)|_s p(s, u, t) du + \sigma(t) \int_{u_-}^{u_+} \int_{s-\epsilon}^s p(\tilde{v}, u, t) d\tilde{v} du \quad (3)$$

其中 w_s 和 u_- , u_+ 变量的极值是根据经验确定的，以避免群体密度“泄漏”到状态空间中。种群密度用于计算可观察变量：种群的神经元活动（每单位时间的动作电位数）以及与其他神经元种群的同步。在这些情况下，具有同步活动的两个神经元组件的种群密度将以同步方式变化。

3.2. 模型验证

基于群体的模型和直接模拟模型背后的理念截然不同。因此，我们按照 Omurtag 等人使用的方法将基于群体的模型的结果与直接模拟的模拟结果进行了比较。（2000）和 Nykamp 和 Tranchina（2000）。事实上，群体密度函数并没有描述个体神经元动力学，而只是描述状态的分布。这种方法构成了一个均值场模型，其中复杂的 N 体问题（其中每个元素与许多其他元素相互作用）被转换为易于处理的数学形式，其中每个元素都被假定为受到“均值”的影响，即平均交互。即使这个假设看起来很粗糙，这种方法已经对统计物理学中的许多问题产生了准确的描述。

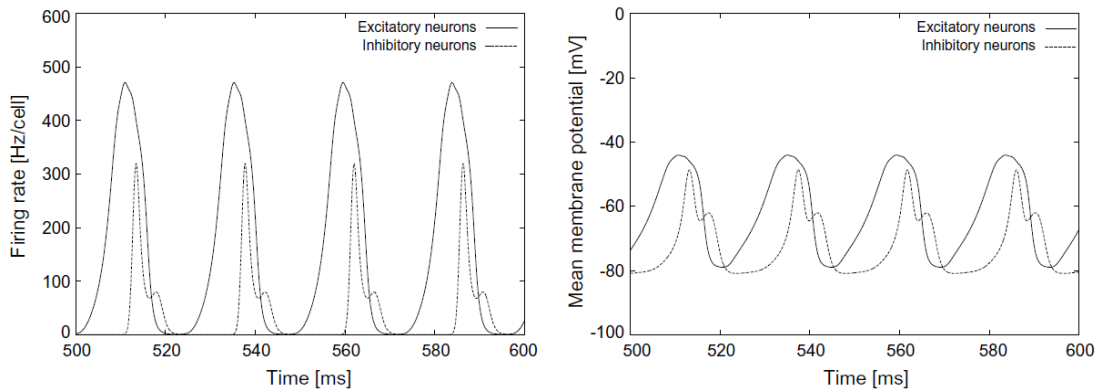


图 4. 一个简单的 2 群体网络（一个兴奋性，群体 1 和一个抑制性，群体 2）的同步，每个网络由 104 个神经元组成。放电率和平均膜电位都是同步的，因为接收输入电流的群体 1 “驱动”了群体 2。

我们基于群体的模型的验证在 Modolo 等人中进行了介绍。（在新闻）。简而言之，我们将模拟结果与由 Garenne 和 Chauvet（2004）开发的直接模拟软件生成的结果进行比较，以模拟小脑的时间学习。在研究中测试了几种条件：具有恒定或高频施加电流的突触非耦合神经元群，具有给定连接模式的神经元群接受恒定或高频施加电流，最后，不同时间尖峰传导延迟。个体神经元动力学由 Izhikevich 模型（Izhikevich, 2003）的强直刺激方案描述。在检查的条件下，两

种方法之间的一致性表明，我们基于群体的模型提供了对大型神经元群体行为的可靠、有效的描述。模拟具有稀疏连接的 104 个神经网络（15 个突触/神经元）所需的计算时间在两种方法中是相同的（在 3GHz 双核 CPU 和 2GoRAM 上为 28 分钟），因此携带例如，直接模拟丘脑底核中投射神经元的数量（大约 $2 \cdot 10^5$ 个神经元），具有大量的内部连接（每个神经元数百个突触）。

3.3.应用实例

为了说明模型的功能，我们将其应用于简单的 2 种群网络中的同步调制问题。两个群体都包含 104 个神经元，但群体 1 是兴奋性的，而群体 2 是抑制性的。突触连线使得 $W_{ij}=30$ ，其中 W_{ij} 表示群体 j 中的神经元从群体 i 接收的突触传入数。兴奋性/抑制性突触后电位的幅度（分别为 EPSP/IPSP）分别为 3mV 和 -3mV，具有相同的绝对值，记为 ε 。每个群体中的尖峰传导延迟为 1ms，群体间延迟为 3ms。双曲线系统以简化形式描述 2 群体网络的偏微分方程（PDE）如下：

$$\frac{\partial}{\partial t} p_E(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \{ \vec{F}_E(\vec{w}) p_E(\vec{w}, t) + \vec{G}_{EE}(t) - \vec{H}_{IE}(t) \} \quad (4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} p_I(\vec{w}, t) = -\vec{\nabla} \cdot \{ \vec{F}_I(\vec{w}) p_I(\vec{w}, t) - \vec{H}_{II}(t) + \vec{G}_{EI}(t) \} \quad (5)$$

其中下标“E”和“I”分别表示兴奋性和抑制性神经元， G_{ij} 和 H_{ij} 分别表示从群体 i 到群体 j 的兴奋性/抑制性相互作用。 G_{ij} 和 H_{ij} 都取决于上面介绍的平均场变量 $\sigma(t)$ 。FFIE 代表强直刺激和低阈值刺激模式的 Izhikevich 模型（后者描述了抑制性神经元的动力学；Izhikevich, 2003）。我们假设种群 1 中的神经元接收输入电流 $I=50\text{pA}$ 。PDE 系统使用 Modolo 等人提出的基于有限体积的数值方案求解。（印刷中），除了在这种情况下，它处理的是抑制性神经元。两个种群的放电率和平均膜电位如图 4 所示。

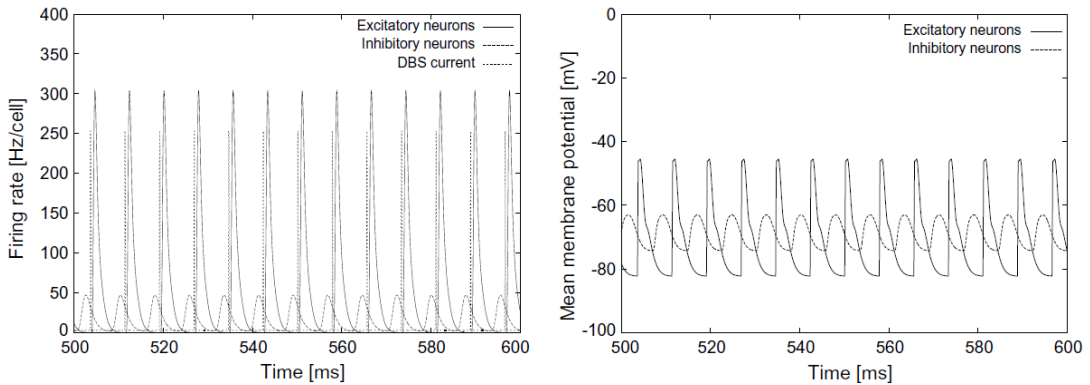


图 5. 当 DBS 电流 ($I_{DBS} = 250 \text{ pA}$, $f_{DBS} = 130 \text{ Hz}$, 脉冲宽度 150 μs) 应用于群体 1 时，从同相同步状态切换到反相同步状态。

我们观察到两个群体的放电率和平均膜电位（MMP）之间存在同相同步，因为兴奋性群体 1 驱动抑制性神经元。将具有治疗值的类 DBS 电流： $IDBS=250$ pA， $fDBS=130$ Hz，脉冲宽度 150 μ s，应用于群体 1，以测试 DBS 对这个简单同步网络的影响。注意：即使我们使用了治疗值，这个简单的 2 群体网络也不是为了模拟精确大脑网络的活动。100ms 模拟时间内种群的神经元活动和平均膜电位如图 5 所示。

类 DBS 电流改变了 2 种群网络中的同步机制，因为研究的两个变量（放电率和平均膜电位）都达到了反相动态状态。这些结果表明，我们的基于群体的模型对于研究同步现象的调制很有用。这对于理解 DBS 在 PD 中的影响特别重要：在病理状态下，苍白球（GPe）的外部部分与 STN 一起被假定为“起搏器”。据推测，丘脑下苍白球网络（全球视为 2 群体兴奋/抑制系统）驱动皮层-基底神经节-丘脑-皮层环进入同步振荡，导致病理生理表现，如震颤。因此，该模型可能适用于研究运动回路结构的同步活动，运动回路结构根据连接性、活动模式和刺激电流进行同步/去同步。

四、未来展望及结束语

我们提出了一种新策略来研究帕金森病中脑深部刺激影响的潜在机制。该模型的优点之一是它不依赖于模拟的神经元数量。这种方法是合适的，因为我们正在探索宏观现象，例如症状或行为的变化。此外，描述神经群体所需的有限参数数量使得模拟结构网络成为可能，例如皮质-基底神经节-丘脑-皮质环，并在各种结构中整合神经元的神经生理学特性，感谢到 Izhikevich 神经元模型，以及神经解剖学数据，例如神经元连接、时间延迟等。这个相对简单的模型能够处理复杂的动力学，例如爆发或共振（Izhikevich,2003）。在这种情况下，可以通过在模型中包含适当的结构和相应的时间延迟来测试有关 DBS 机制的各种假设，例如，通过围绕 STN 的通道纤维对结构进行顺向/逆向刺激（Miocinovic 等人，2006 年）。

该模型的一种可能应用是扩展 Titcombe 等人的工作（2001），关于 DBS 期间 PD 的震颤动力学。研究了一个简单的三单元网络，具有兴奋性和抑制性连接，表明在 DBS “关闭”和“开启”条件之间发生了超临界 Hopf 分叉，将网络从振荡状态切换到稳定状态。分岔由参数 1 定义，完全与系统动力学相关，因为这项研究不关注神经生理学数据。我们的模型可能会提供 1 参数的物理解释。该分叉参数可能与 STN 中 GABA 能中间神经元在调节该细胞核活动中的潜在作用有关（Levesque 和 Parent，2005 年），据我们所知，尚未对其进行研究。这种缺乏兴趣的原因可能是该细胞核中这些中间神经元的比例低（7.5%），主要由谷氨酸

能投射神经元组成。然而，Tsodyks 等人报告的研究（1997）表明抑制性中间神经元可能会以违反直觉的方式影响神经网络。因此，通过对 STN 的两个神经元组件（谷氨酸能投射神经元和 GABA 能中间神经元）进行建模并系统地探索各种连接配置，可以使用上面介绍的简单的 2 群网络来测试这一假设。事实上，根据 STN 投射神经元的连接参数，少量 STNGABA 能中间神经元可能对其动态行为产生巨大影响。如果 STN 中间神经元在调节 STN 活性中起重要作用，那么 PD 中的多巴胺能耗竭可能会破坏这种调节，从根本上改变 STN 活动模式并导致异常的基底神经节反应。我们的计算模型为在 DBS 的影响下探索该法规的细节提供了创新的前景。

致谢

作者感谢 Jacques Henry 博士（INRIA）和 Andre Garenne 博士（INSERM）。这项工作得到了欧洲卓越 BioSim 网络（合同编号 LSHB-CT-2004-005137）和阿基坦地区（公约编号 20051399003）的支持。

References

- Asanuma, K., Tang, C., Ma, Y., Dhawan, V., Mattis, P., Edwards, C., Kaplitt, M.G., Feigin, A., Eidelberg, D., 2006. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 129, 2267–2678.
- Beuter, A., Modolo, J., Edwards, R., 2007. Differential effect of DBS stimulation of GPi and STN on Parkinsonian tremor. In: IBAGS Conference, Amsterdam, Netherlands.
- Boraud, T., Brown, P., Goldberg, J.A., Graybiel, A.M., Magill, P.J., 2005. Oscillations in the basal ganglia: the good, the bad and the unexpected. In: Bolam, J.P., Ingham, C.A., Magill, P.J. (Eds.), *The Basal Ganglia VIII*. Springer Science and Business Media, New York, pp. 1–24.
- Cohen de Cock, V., Vidailhet, M., Leu, S., Teixeira, A., 2007. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 130 (2), 450–456.
- Courant, R., Friedrichs, K., Lewy, H., 1928. Über die partiellen Differenzgleichungen der mathematischen Physik. *Math Annal* 100 (1), 32–74.
- Farmer, S., 2002. Neural rhythms in Parkinson's disease. *Brain* 125 (6), 1175–1176.
- Garcia, L., D'Alessandro, G., Bioulac, B., Hammond, C., 2005. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci.* 28 (4), 209–216.
- Garenne, A., Chauvet, G.A., 2004. A discrete approach for a model of temporal learning by the cerebellum: in silico classical conditioning of the eyeblink reflex. *J. Integr. Neurosci.* 3, 301–318.
- Guehl, D., Edwards, R., Cuny, E., Burbaud, P., Rougier, A., Modolo, J., Beuter, A., 2007. Statistical determination of optimal STN stimulation site in Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 106, 101–110.
- Haskell, E., Nykamp, D.Q., Tranchina, D., 2001. Population density methods for large-scale modelling of neuronal networks with realistic synaptic kinetics: cutting the dimension down to size. *Network: Comput. Neural Syst.* 12, 141–174.
- Hauptmann, C., Popovych, O., Tass, P.A., 2005. Effective desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study. *Biol. Cybern.* 93, 463–470.
- Izhikevich, E.M., 2003. Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans. Neural Networks* 14, 1569–1572.
- Knight, B.W., Manin, D., Sirovich, L., 1996. Dynamic models of interacting neuron populations. In: Gerf, E.C. (Ed.), *Symposium on Robotics and Cybernetics: Computational Engineering in System Applications*. Cité Scientifique, Lille, France.
- Lapicque, L., 1907. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J. Physiol. Pathol. Gen.* 9, 620–635.
- Leveque, R., 2002. *Finite Volumes Methods for Hyperbolic Systems*. Cambridge University Press.
- Levesque, J.C., Parent, A., 2005. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov. Disord.* 20 (5), 574–584.
- Miocinovic, S., Parent, M., Butson, C.R., Hahn, P.J., Russo, G.S., Vitek, J.L., McIntyre, C.C., 2006. Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 96, 1569–1580.
- Modolo, J., Garenne, A., Henry, J., Beuter, A., 2007. Development and validation of a neural population model based on the dynamics of a discontinuous membrane potential neuron model. *J. Integr. Neurosci.*, in press.
- Nykamp, D.Q., Tranchina, D., 2000. A population density approach that facilitates large-scale modeling of neural networks: analysis and an application to orientation tuning. *J. Comput. Neurosci.* 8 (1), 19–50.
- Omurtag, A., Knight, B.W., Sirovich, L., 2000. On the simulation of large populations of neurons. *J. Comput. Neurosci.* 8 (1), 51–63.
- Tass, P.A., 2003. A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. *Biol. Cybern.* 89, 81–88.
- Titcombe, M., Glass, L., Guehl, D., Beuter, A., 2001. Dynamics of tremor during deep brain stimulation. *Chaos* 11 (4), 766–773.
- Tsodyks, M.V., Skaggs, W.E., Sejnowski, T.J., McNaughton, B.L., 1997. Paradoxical effects of external modulation of inhibitory interneurons. *J. Neurosci.* 17 (11), 4382–4388.