
Principle of neural computation


计算模型和脑深部刺激在帕金森病中的应用 综述

A review of computational modeling and deep brain stimulation: applications
to Parkinson's disease

 SpringerLink

Published: 18 November 2020

A review of computational modeling and deep brain stimulation: applications to Parkinson's disease

[Ying Yu](#), [Xiaomin Wang](#), [Qishao Wang](#)  & [Qingyun Wang](#)

Applied Mathematics and Mechanics **41**, 1747–1768 (2020) | [Cite this article](#)

499 Accesses | **3** Citations | [Metrics](#)

原著 Ying YU, Xiaomin WANG, Qishao WANG, Qingyun WANG
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

Applied Mathematics and Mechanics
Home <https://www.springer.com/journal/10483>

Author information

A review of computational modeling and deep brain stimulation: applications to Parkinson's disease

Article history:

(Received Oct. 10, 2020 / Revised Oct. 12, 2020 <https://doi.org/10.1007/s10483-020-2689-9>)

Ying YU, Xiaomin WANG, Qishao WANG[†], Qingyun WANG

AFFILIATIONS

Department of Dynamics and Control, Beihang University, Beijing 100191, China

[†]Corresponding author, E-mail: wangqishao@buaa.edu.cn

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 11932003 and 11772019)

摘要 [ABSTRACT]

生物物理计算模型是实验和理论的补充，为神经系统疾病的研究提供了强有力的工具。本综述的重点是帕金森病 (PD) 的动态建模和控制策略。在以往的研究中，帕金森网络动力学建模的发展取得了很大的进展。建模主要关注皮层-丘脑-基底神经节 (CTBG) 回路及其子回路，有助于探索帕金森网络的同步等动态行为。脑深部电刺激 (DBS) 是治疗帕金森病的有效方法。目前，许多研究都是基于 DBS 的副作用。然而，从建模结果到临床疾病缓解疗法的转换仍然面临巨大的挑战。在这里，我们介绍了 DBS 改进的进展。其具体目的是开发新的 DBS 治疗方法，优化 DBS 对每个患者的治疗效果，重点研究闭环 DBS。我们的目标是回顾将系统理论与这些计算模型相结合来分析神经动力学和优化 DBS 治疗所获得的启示和见解。

关键词: computational model, deep brain stimulation (DBS), Parkinson's disease (PD), basal ganglia (BG)

Chinese Library Classification O175.1 2010 Mathematics Subject Classification 37N25

文章导航

1	引言 [INTRODUCTION]	5
2	CTBG 回路的计算模型	5
2.1	神经网络模型	6
2.2	神经场模型	12
3	DBS 疗法	13
3.1	DBS 的优化: 波形、目标和电极	13
3.2	闭环 DBS	17
4	总结与展望	19
5	References[参考文献]	19

1 引言 [INTRODUCTION]

帕金森病 (PD) 是一种常见的慢性神经退行性疾病, 涉及运动神经和非运动神经的多条通路。PD 的核心病理是中脑黑质致密部 (SNc) 多巴胺能神经元变性, 导致纹状体多巴胺 (DA) 水平下降。帕金森病的特征是运动障碍, 包括僵硬, 运动缓慢和震颤。它还可以引起广泛的非运动症状, 这些症状在疾病的早期和晚期都会正常出现——嗅觉丧失、睡眠障碍、自主神经功能障碍、认知能力下降和抑郁。这些症状的严重程度随着 PD 进展而增加 [2]。

在帕金森病中, 基底神经节 (BG)、丘脑和皮层的电生理变化包括放电率的改变、迸发行为发生率的增加、神经元间的同步性和增强-频带 (13Hz – 35Hz) 的振荡活动 [3-4]。这些明显的动态变化为建模研究提供了生理学基础。SNc 中 DA 的缺乏与运动相关神经网络的病理动力学有关, 该网络横跨皮质丘脑-基底神经节-皮质回路 [5]。近年来, 从丘脑底核 (STN)-苍白球外核 (GPe) 回路、纹状体微回路、基底神经节-丘脑 (BGTH) 回路到皮层-丘脑-基底神经节 (CTBG) 回路, 已经提出了许多计算模型。尽管在解剖学、生理学和生物化学等领域的一些进展在过去的几十年里已经产生了新的信息, 但参与发病机制的分子和细胞机制还没有被很好地理解。为了开发有效的治疗方法, 提高我们目前对 PD 发病机制和进展的认识至关重要。

目前针对运动特征的治疗有助于缓解症状。然而, 目前还没有有效的治疗方法被证明能够治愈或减缓神经变性的过程 [2]。目前缓解症状的治疗方法主要有药物治疗、手术治疗和脑深部刺激 (DBS) 三种。DBS 是治疗晚期帕金森病运动特征最常见的外科治疗方法, 但其背后的机制仍不清楚。DBS 的两个主要靶点是 STN 和 GPi。值得注意的是, STN-DBS 往往能更有效地减少 DA 替代药物的需要, 改善帕金森病的主要运动特征, 而 GPi-DBS 可减少运动并发症, 如运动障碍 [6]。虽然 DBS 对上述的运动特征有帮助, 但仍有一些副作用。患者的特殊性要求医生花一些时间来设置神经刺激器的参数, 而电池充电问题也是 DBS 患者疼痛最常见的原因之一。因此, 近年来 DBS 的改进越来越受到人们的关注。

在这篇综述中, 我们将回顾在解剖学、生理学和生物化学领域的新研究下的帕金森计算模型的发展, 以及最近通过 DBS 治疗帕金森病的进展。强调系统理论在解释 DBS 调控的神经元回路的整体动力学方面的贡献。这篇综述强调了最近 DBS 的改进, 这可能是帕金森病治疗的重要进展。

2 CTBG 回路的计算模型

BG 是许多皮层下核复杂连接的集合, 形成了连接皮层和丘脑回路的适应网络的核心 [7-8]。纹状体、GPe、GPi、STN、黑质网状部 (SNr) 和 SNc 通常被认为是 BG 的主要组成部分。纹状体是皮层输入和 DA 输入的主要输入结构和主要受体 [9], 在纹状体建模中通常只考虑两种类型的神经元, 即快速突突间神经元 (FSI) 和中突突神经元 (MSN)。

运动回路由多个平行的多突触回路组成, 开始时从皮层向 BG 的输入核汇合, 然后通过不同的通路到达 GPi 或 SNr, 并投射到丘脑和皮层。如图 1(a) 所示, 通过 BG 有三种途径, 即直接途径、间接途径和超直接途径。直接途径由表达 DA D1 受体 (D1 MSN) 的 MSN 组成, 并投射于 SNr 和 GPi。间接途径由表达 DA D2 受体 (D2 MSN) 的 MSN 组成, 并投射到 GPe 上 [10]。超直接通路是从皮层到 STN 的投射。

PD 时, SNc 多巴胺能神经元变性死亡, BG DA 水平下降, 导致神经回路功能异常 (见图 1(b)), 也导致运动障碍和轻度认知问题的出现。Albin 等人率先提出了 DA 耗竭对 BG 影响的功能解释 [11]。经典模型认为 DA 的缺失会抑制 D1 MSN 向 GPi 的投射, 从而抑制直接途径。相反, 它会促进 D2 MSN 投射到 GPe 上的活性, 从而激活间接途径 (见图 1(b))。对于纹状体微回路, 通过改变回路特性实现 DA 耗尽。这些变化包括 D1

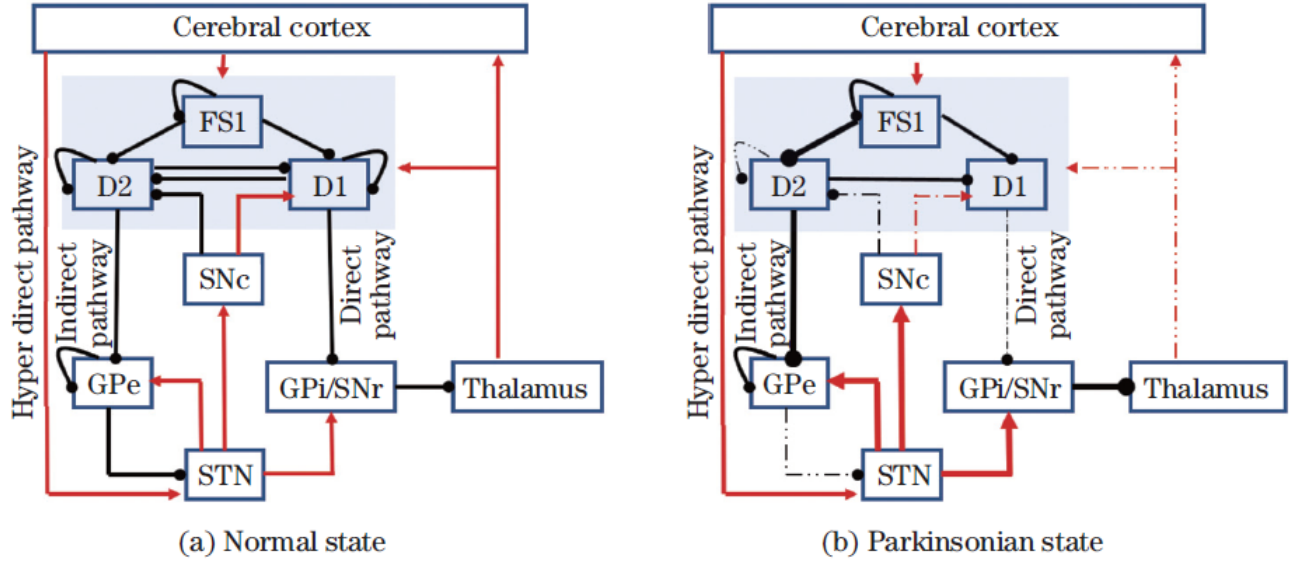


图 1: (a) 正常状态和 (b) 帕金森状态的 CTBG 网络, 其中箭头表示兴奋性连接, 圆头表示抑制性连接 (彩色在线)

和 D2 MSNs 之间连接的减少, D1 MSNs 间连接的消除, D2 MSNs 间相互抑制的减弱, 以及对 D2 MSNs[10] 的 FS1 抑制增加。这种作用的结果是对丘脑的过度抑制, 从而抑制丘脑内的兴奋性突触输入到 MSNs 和皮层。

目前, 尽管近几十年来这些核的解剖、生理和生物化学等领域的许多进展提供了新的信息, 但帕金森病的内在机制仍有待深入研究。因此, 建立可靠的计算模型来研究发病机制的内部事件是该领域的一个关键问题。目前的神经元和平均场模型主要基于生物物理学, 并考虑了影响神经元电生理的几个因素, 如突触输入的处理、电兴奋性的离子基础和 DA 的影响^[12-15]。本文综述了具有重要生理意义的神经元模型和平均场神经模型。

2.1 神经网络模型

生物 Hodgkin-Huxley (HH) 和衍生模型已经证实了它们对单个神经元电活动的识别和表征的有效性^[16-19]。研究表明, 中枢神经系统的 CTBG 网络模型一直是研究 PD 的生理基础。在以往的建模过程中, 采用基于电导率的 HH 模型从数学角度描述不同神经元的动态行为。HH 模型基于电等效回路模型, 该模型是描述膜电位行为的一种有效方法。主要包括离子通道、电源和电容三部分。图 2(a) 为神经元钠 (Na)、钙 (Ca)、钾 (K) 离子通道和漏电流 (L) 的等效回路表示, 膜电容电流可表示为:

$$I_{cap} = C_m \frac{dV}{dt} \quad (2.1)$$

其中 C_m 为膜电容。在等效回路中, 每个离子通道通常由一系列导体表示。假设单个离子通道 a 的电导为 g_a 。根据欧姆定律, 离子通道 a 的电流可以表示为:

$$I_a = g_a(V - E_a) \quad (2.2)$$

E_a 是由能斯特势给出的反转势。根据基尔霍夫电流定律，流入细胞的总电流之和为零。得到膜电位的微分方程为：

$$0 = C_m \frac{dV}{dt} + \sum_a I_a, a = \{Na, Ca, K, L\} \quad (2.3)$$

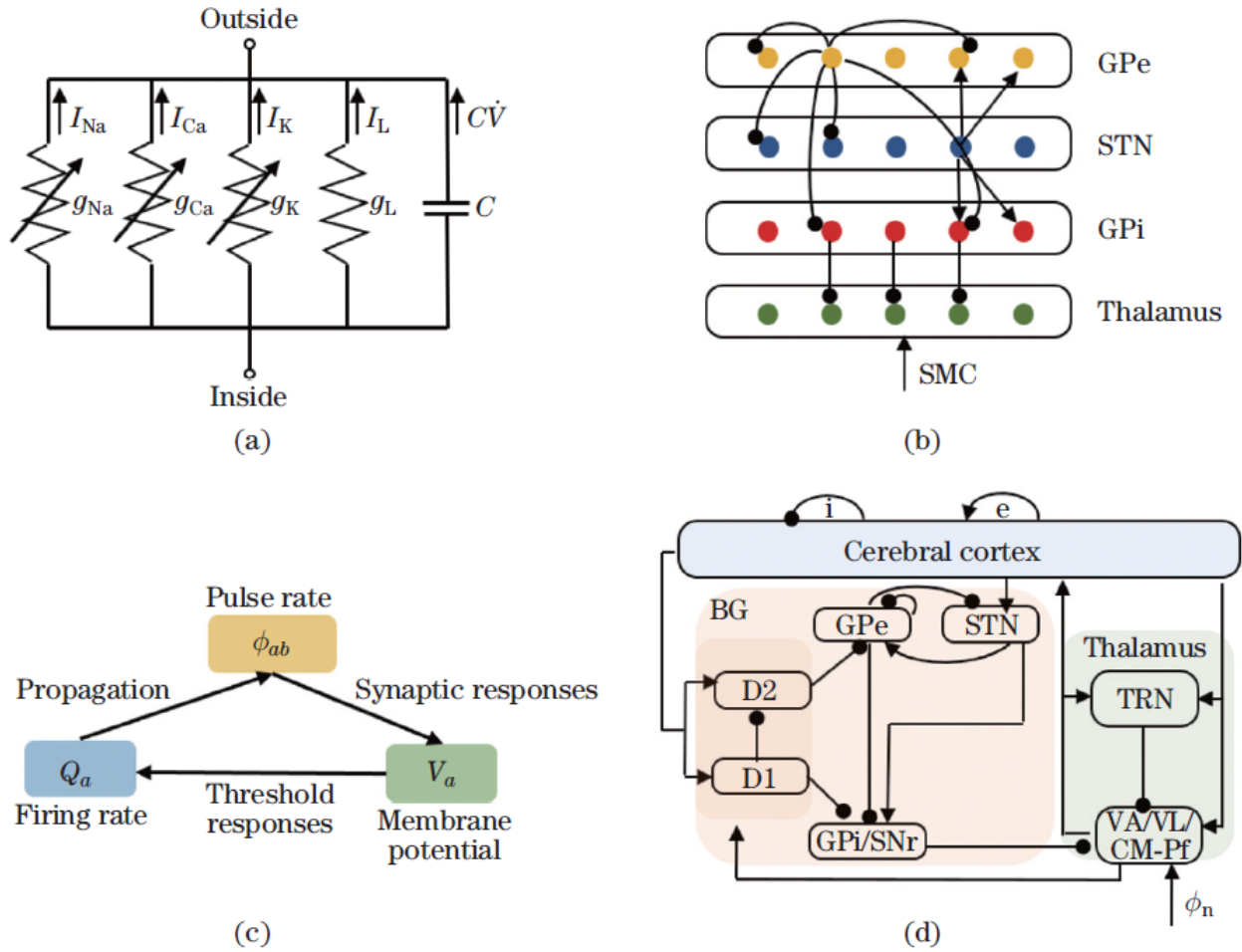


图 2: (a) 细胞膜上钠 (Na)、钙 (Ca)、钾 (K) 离子通道和漏电流 (L) 的等效回路表示; (b) BGTH 网络连接图, 其中每个 STN 神经元投射到两个相邻的 GPe 和 GPi 细胞, 每个 GPe 细胞抑制两个相邻的 STN、GPe 和 GPi 细胞, 每个 GPi 细胞抑制一个丘脑细胞, 丘脑接收到 SMC 脉冲; (c) 平均场模型中膜电位 V_a 、平均射速 Q_a 和脉冲速率 $|\phi_{ab}|$ 的转换关系; (d) CTBG 平均场模型图, 该模型包含皮层兴奋性 (用 e 表示) 和抑制性 (用 i 表示) 中间神经元、纹状体 D1、D2 核、GPe、GPi、STN 和丘脑中丘脑接力核 (TRN)。此外, 还考虑了腹前 (VA) 核、腹外侧 (VL) 丘脑核和中央中筋旁 (CM-Pf) 复合体的建模。箭头表示兴奋性谷氨酸输出, 圆头表示抑制性 GABA 输出 (彩色在线)

此外, 一个简单的尖峰模型, 即 Izhikevich 模型, 再现了生物神经元的各种行为, 包括迸发、尖峰和阈下振荡^[20]。该方法也可用于局部放电研究的建模分析。本文综述了近几十年来基于单个神经元的计算网络模型, 包括 BG 回路模型、BGTH 模型和纹状体微回路模型。

STN 和 GPe 都是 BG 中间接通路的重要组成部分，在电机回路中起关键作用。STN 与 GPe 核之间的相互作用是复杂的。GPe 神经元通过 STN 神经元的谷氨酸作用兴奋，向 STN 发送 γ -氨基丁酸能 (GABA 能) 抑制投射，然后通过 STN 的反弹兴奋作用再次激活^[21]。这些特性提示了 STN-GPe 回路内产生固有振荡的可能性，从而捕获了 STN 的动态相互作用，而 GPe 对 PD 的病理改变的产生是重要的。Terman 等人基于实验数据建立了 STN 和 GPe 细胞的单室电导生物物理模型，为后续研究奠定了模型基础^[21]。STN 和 GPe 神经元膜电位的动力学可以用以下标准化 HH 神经元微分方程表示：

$$C_m \frac{dV}{dt} = - \sum_k I_k^{ion} - I_{syn} + I_{app}, \quad (2.4)$$

其中 V 是 STN 或 GPe 的膜电压。 I_k^{ion} 表示神经元总离子电流， I_{syn} 表示突触电流。在 STN 和 GPe 之间的网络连接中， I_{app} 是周围神经核作用的偏置电流，调节不同类型神经元的放电特性。对于 STN，它包括钾电流

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K)$$

钠电流

$$I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3 (V) h (V - E_{Na})$$

泄漏电流

$$I_L = g_L (V - E_L)$$

Ca^{2+} 电流

$$I_T = g_T a_\infty^3 (V) b_\infty^2 (r) (V - E_{Ca})$$

$$I_{Ca} = g_{Ca} s_\infty^2 (V) (V - E_{Ca})$$

和 Ca^{2+} -超极化后激活钾电流

$$I_{AHP} = g_{AHP} (V - E_K) (C_{Ca} / (C_{Ca} + 15))$$

这取决于细胞内钙浓度 C_{Ca} 来调节极化后电流。离子电流的建模包括不同的门控变量，将其视为时间和电压的函数，具有一阶动力学，并由微分方程控制：

$$\frac{DX}{dt} = \varphi_X ((X_\infty(V) - X) / \tau_X(V)) \quad (2.5)$$

其中 X 可以是 n 、 h 和 r 。 τ_X 为离子通道切换的时间常数。利用这个公式，激活 (和失激活) 时间常数与电压呈不对称的钟形关系。快速激活通道的激活门控被认为是瞬时的。稳态电压依赖关系可以表示为 $X_\infty(V) = 1 / (1 + \exp(-(V - \theta_X) / \sigma_X))$ ，其中 X 可以是 n 、 h 、 a 、 s 、 m 或 r 。 T 电流的失活变量 b 可考虑为

$$b_\infty(r) = 1 / (1 + \exp(-(r - \theta_b) / \sigma_b)) - 1 / (1 + \exp(-(-\theta_b) / \sigma_b)),$$

使 STN 细胞的反弹猝发更加明显。 I_{syn} 主要是 GPe 对 STN 的抑制作用，表示为

$$I_{G-S} = g_{G-S} (V - V_{G-S}) \sum s_j$$

其中 g_{G-S} 为最大突触电导率，每个突触变量 s_j 解一阶微分方程

$$s_j' = \alpha H_\infty (V_{G_j} - \theta_G) (1 - s_j) - \beta s_j \quad (2.6)$$

其中 V_{G_j} 为第 j GPe 神经元的膜电位，而

$$H_{\infty}(V) = 1 / (1 + \exp(-(V - \theta_G^H) / \sigma_G^H))$$

对于 GPe 的建模，GPe 的突触电流包括 STN 对 GPe 的兴奋作用和 GPe 本身的抑制作用。Terman 等人利用每一种 8-20 个神经元的网络模型构建三种不同的结构连接，即随机稀疏连接结构、结构化稀疏连接结构和结构化紧密连接结构 [21]。结果表明，STN-GPe 回路不仅具有节律性活动，而且具有不规则的自主活动模式。这为从建模的角度解释 PD 中 STN 和 GPe 中相关的振荡活动提供了基础。

GPi 是 BG 的主要输出核。不同路径的投射集中在 GPi 上，然后投射到丘脑。简单地把丘脑看作一个中继站，它的作用是忠实地对传入的感觉运动信号作出反应，尽管丘脑的功能不止于此。Rubin 和 Terman 的 BGTH 模型提供了决定丘脑中继能力机制的数学相平面分析，并首次引入了丘脑中继保真度的概念作为 PD 的潜在指标 [22]。他们认为 GPe 和 GPi 神经元膜电位动态相似，用相同的公式表示。STN 模型的参数稍加调整，以反映发射模式。丘脑神经元的建模除了考虑 BG 外，还简单考虑了漏电流、钾电流、钠电流和 T 型电流

$$\begin{cases} C_m V_{TH}' = -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{G-T} + I_{SMC} \\ h_T' = (h_{\infty}(V) - h_T) / \tau_h(V) \\ r_T' = (r_{\infty}(V) - r_T) / \tau_r(V) \end{cases} \quad (2.7)$$

其中 I_{G-T} 是 GPi 到丘脑的突触电流。 h_T 和 r_T 是门控变量。 I_{SMC} 表示丘脑的感觉运动皮层 (SMC) 输入，并被建模为如下形式的周期阶跃函数

$$I_{SMC} = i_{SMC} H(\sin(2\pi t / \rho_{SMC})) (1 - H(\sin(2\pi(t + \delta_{SMC}) / \rho_{SMC}))) \quad (2.8)$$

Rubin 和 Terman 通过从 GPi 到丘脑选择 $s(t)$ 的形式建立了健康状态和帕金森状态 [22]。丘脑的传递能力可以间接反映系统的状态。

随后，我们对 BGTH 模型进行了扩展，并在此基础上进一步研究了丘脑下部神经系统的局部细胞和通道纤维对丘脑皮层神经元的调节作用 [23]。So 等人 [23] 改进了 Rubin 和 Terman [22] 提出的模型。这些改进主要包括离子通道的参数、 I_{Ca} 的建模和突触电流。神经元模型定性地复制了实验中观察到的放电模式。对于 STN-GPe, STN-GPi, 和 GPi-TH, 突触电流被建立为

$$\frac{Ds}{dt} = z \quad (2.9)$$

$$\frac{Dz}{dt} = 0.234u(t) - 0.4z - 0.04s \quad (2.10)$$

其中 $u(t)$ 取决于突触前细胞电位，当突触前细胞越过 $-10mV$ 时， $u(t) = 1$ 。否则， $u(t) = 0$ 。图 2(b) 显示了 BGTH 回路的网络连接。在改进的 BGTH 模型健康状态下，STN、GPe、GPi 神经元呈随机放电模式，丘脑中继神经元能准确地中继皮层 SMC 信号输入 (见图 3(a))。在帕金森状态下，STN、GPe、GPi 神经元表现出有规律的突发振荡，丘脑中继神经元不能准确响应 SMC 信号输入 (见图 3(b))。并探讨 STN-DBS 和 GPi-DBS 的治疗效果。在 STN 和 GPi-DBS 期间，通过纤维激活局部细胞减少丘脑传输错误。为了间接反映神经元的同步性，通过加权神经元突触变量间接模拟局部场势 (local field potential, LFP) 是一个很好的工具 (见第 3.2 节)。在帕金森状态下，由于神经元的迸发行为，LFP 的振幅显著增加 (见图 3(c))。通过功率谱密度分析发现，在 β 波段有一个明显的峰值，这与实验结果一致 (图 3(d)) [24]。值得注意的是，在 BGTH 模型中，纹状体对 GPe 和 GPi 的输入具体表现为直接注入 GPe 和 GPi 细胞的恒流。

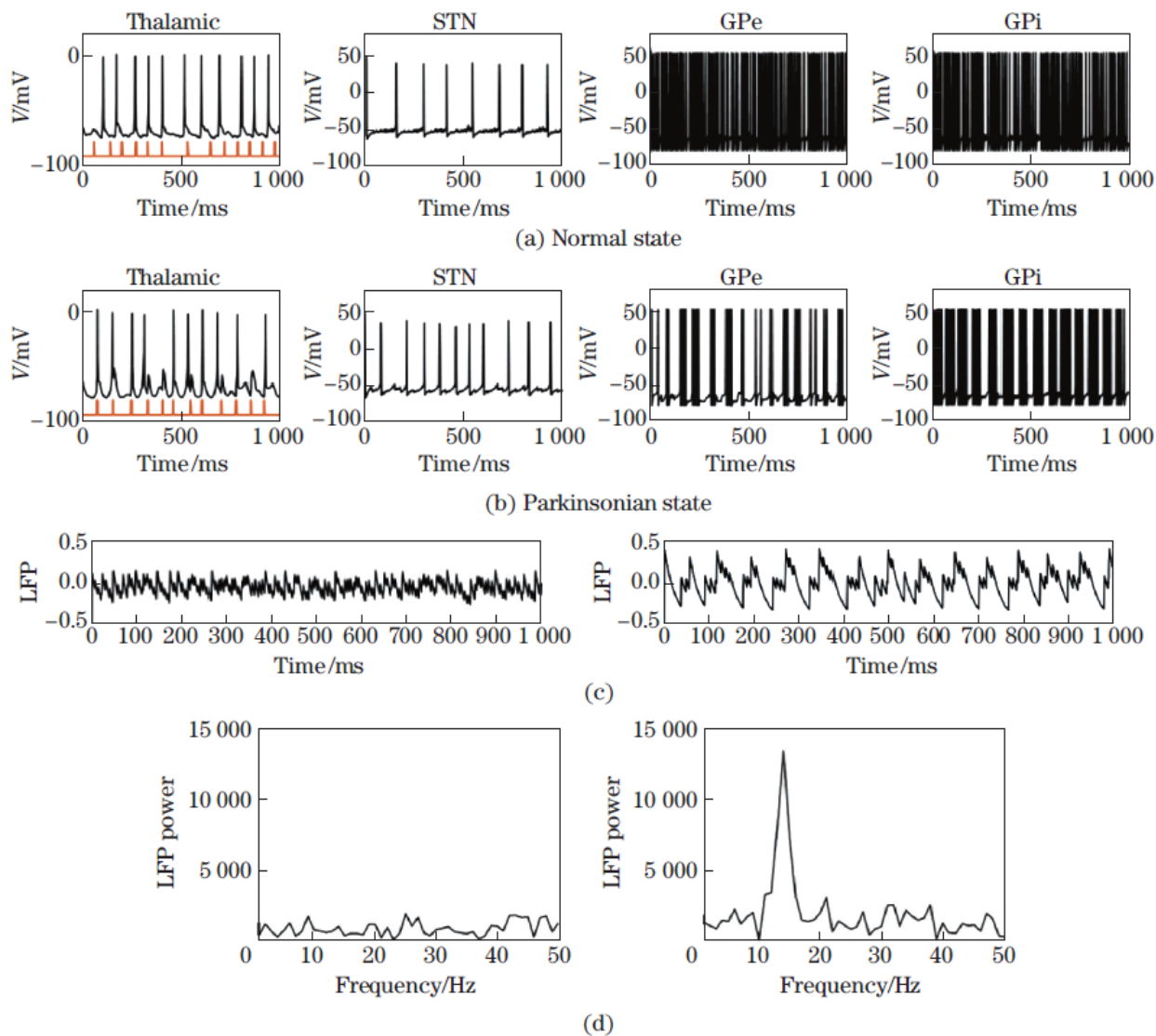


图 3: GPe、GPi、丘脑、STN 神经元在 BGTH 网络不同状态下的放电模式:(a) 正常状态, 其中 STN、GPe、GPi 神经元表现为随机放电, TRN 能准确中继皮层 SMC 信号输入; (b) 帕金森状态, 其中 STN、GPe、GPi 神经元呈规律性簇状振荡, TC 神经元不能准确响应皮层 SMC 信号输入; (c) 模拟 LFP, 与健康状态相比, 在帕金森状态下, 由于神经元之间的同步性增加, LFP 的振幅显著增加; (d) 不同条件下 LFP 的功率谱密度分析, 在帕金森氏状态下, 在 β 波段有明显的峰值 (彩色在线)

纹状体是 BG 的主要输入结构，接受皮层和 SNc DA 的输入。GPe 和 GPi 的放电改变表明，在 DA 耗损期间，直接和间接途径的纹状体 MSNs 不平衡。两类 MSNs 神经元相互接收抑制输入和纹状体内的抑制中间神经元 FSI。DA 减少的作用首先出现在纹状体中。因此，纹状体的抑制微回路对运动回路至关重要。纹状体内主要有四种类型的神经元，其中 MSNs 占 95% 以上 [25]。纹状体抑制微回路的建模主要针对 MSNs 和 FSIs 进行。Humphries 等人 [12] 使用 Izhikevich 模型来模拟 DA 调制的单分散微球和 FSIs。根据 DA 受体的不同，MSNs 可分为 D1-MSNs 和 D2-MSNs 两类。DA 受体占据的相对水平由参数 φ_1 (D1) 和参数 φ_2 (D2) 表示，并归一化到区间 [0,1]。MSNs 的动力学可以表示为

$$C_m V'_{D1} = k(V_{D1} - V_r)(V_{D1} - V_T) - u + I + \varphi_1 g_{DA}(V_{D1} - E_{DA}) \quad (2.11)$$

$$C_m V'_{D2} = k(1 - \alpha\varphi_2)(V_{D2} - V_r)(V_{D2} - V_T) - u + I \quad (2.12)$$

$$I = I_{ampa} + B(V)I_{nmda} + I_{gaba-fs} + I_{gaba-ms} \quad (2.13)$$

公式包括调制因子 k 、静息势和阈值势 V_r 、 V_T 和突触电流 I 。MSNs 接收皮层输入 I_{ampa} 和 I_{nmda} ，抑制输入 $I_{gaba-fs}$ 来自 FSI，抑制输入 $I_{gaba-ms}$ 来自其他 MSNs。 $B(V)$ 模拟了镁在 n-甲基-d-天冬氨酸受体 (*nmda*) [12] 中的电压依赖性插入。FSIs 仅在细胞膜上表达 D1 受体。因此，FSI 的膜电位可以表示为

$$C_m V'_{fs} = k(V_{fs} - V_r(1 - \eta\varphi_1))(V_{fs} - V_T) - u_{fs} + I, \quad (2.14)$$

$$I = I_{ampa} + I_{gaba} + I_{gap}. \quad (2.15)$$

根据实验结果， V_r 被 $1 - \eta\varphi_1$ 调制。突触电流包括皮层输入 I_{ampa} 和 FSI 输入 I_{gaba} ，并且在 FSIs 内部也有突触电连接。突触电连接在 FSIs 中起着非常重要的作用。随后的研究表明，它们在产生平衡放电方面起着至关重要的作用 [26]。基于上述公式，Humphries 等人 [12] 建立了新的纹状体微回路连通性的三维模型，发现了 MSNs 内的同步行为，并发现同步的时间尺度很大程度上取决于模拟 DA 浓度。

除 Izhikevich 模型外，还采用 HH 模型对纹状体微回路进行建模。McCarthy 等人 [27] 根据实验结果使用 HH 模型对 FSIs 和 MSNs 进行建模。每个神经元的电压描述为

$$C_m V' = - \sum I_{memb} - \sum I_{syn} + I_{app} \quad (2.16)$$

膜电流采用 HH 电导动力学模型

$$I_{memb} = g(m^n h^k)(V - E_{ion}),$$

式中 g 为最大电导。 E_{ion} 代表逆转势。 m 和 h 分别为激活和失活门控变量。与之前的建模不同的是，MSNs 神经元包含一种特殊的电流，即 M 电流。MSNs [27] 中 M 电流的最大电导受乙酰胆碱的调节。通过减小 M 电流的电导，可以间接反馈帕金森状态下纹状体网络的特性。通过分析，仿真结果与实验结果一致，表明 M 电流电导和 I_{app} 的变化调节了 MSNs [27] 的 β 振荡幅度。此外，Wolf [28] 使用 HH 配方的改进版本来模拟 MSNs 的膜电位动力学。这个模型更加复杂，包含了几十种不同的钠、钾和钙离子电流，这些电流可以复制这些细胞对电流注射和突触输入的许多反应 [28]。随后，它被用于研究纹状体内部的各种动态行为 [10,26]。上述研究评估了纹状体抑制回路在调节纹状体平衡中的作用。

然而，纹状体抑制微回路在 BGTH 模型中的作用尚不明确。在经典模型中，纹状体包含直接和间接通道。因此，忽略纹状体的建模而考虑帕金森动力学是不明智的。Kumaravelu 等人^[29]开发了代表健康大鼠和帕金森大鼠大脑的生物物理 CTBG 网络模型，其中皮质网络由相互连接的规则刺突兴奋性神经元和快速刺突抑制性中间神经元组成，纹状体建模考虑了 MSNs，为 BG 提供抑制输入。Yu 和 Wang^[30]最近提出了一种扩展的 BGTH 模型，该模型包含 MSNs 和 FSI。结果表明，降低 MSNs 的 M 电流电导可导致纹状体 β -振荡，增加纹状体对 GPi 和 GPe 的抑制也可导致 BG β -带的振荡活动。

然而，使用神经元模型的一个警告是，随着更多的神经元和亚核被建模，它们的复杂性会迅速增加，从而使模型分析变得棘手，并有沉重的计算负担。此外，这些模型的参数很难调整，因为它们需要更多的生理实验数据。虽然这种神经元模型在生理和临床意义上都有很好的效果，但普遍缺乏系统的解释。因此，一些研究者已经建立了其他类型的模型来表示和分析 PD 下神经元的动力学。

2.2 神经场模型

神经元模型侧重于单个具有特定连接结构的神经元的建模，缺乏对^[31]的系统理解。当关注 BG 神经网络本身的潜在动态时，我们使用了一种不同的方法，即平均场模型，试图在使用较少维度的情况下模拟种群行为。平均场模型使用统计物理中的概念，近似于更一般的总体密度模型，它忽略了比平均活度更高阶的模型之间的相互作用。它更容易捕获一个大的、空间分布的神经元集合的平均电生理活动，从而使对大的神经组织层进行理论分析和广泛的模拟成为可能。

目前，BG 的介观模型越来越受到研究者的关注。如前所述，以往的研究表明，BG 的异常振荡可能是 STN 与 GPe 相互作用的结果^[32-34]。本文详细介绍了 CTBG 的平均场模型。平均场模型不仅解释了皮层的动态特征，而且还解释了皮层、丘脑和 BG 相互作用的生物学机制，特别是对 PD 动力学的解释。主要参考 Robinson 等人^[35]提出的理论。Robinson 等人^[35]构建了皮层-丘脑网络的平均场模型，通过改变模型参数来模拟正常和癫痫状态。由于运动指令来源于皮层，信息通过 BG 流向其他运动核，因此有必要从系统的角度研究 BG 对皮层信息流的影响，以及这种影响在帕金森病中是如何成为病态的。提出了研究局部放电动态行为的 CTBG 网络平均场模型系统^[36-37]。模型包含皮层兴奋性 (e) 和抑制性 (i) 中间神经元，纹状体 D1、D2 核，丘脑 GPe、GPi、STN 和 TRN(见图 2(d))。

平均场模型描述了每个神经元组的膜电位、平均放电率和突触前活动之间的动态关系(见图 2(c))。对于给定的核 a ，其平均发射速率 Q_a 与其对应的膜电压 V_a 之间满足类似的 s 型函数关系：

$$Q_a(r, t) = \frac{Q_a^{\max}}{1 + \exp(-(V_a(t) - \theta_a)/\sigma')} \quad (2.17)$$

其中， Q_a^{\max} 为可达到的最大发射速率， r 为核的空间位置， θ_a 为平均阈电位。 σ' 表示阈值的标准差。通常认为所有的原子核都具有相同的 θ_a 值。平均膜电位 V_a 的动力学模型为

$$D_{\alpha\beta}(t)V_a(t) = \sum_b v_{ab}\varphi_b(t - \tau_{ab}) \quad (2.18)$$

$$D_{\alpha\beta}(t) = \frac{1}{\alpha\beta} \frac{d^2}{dt^2} + \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta}\right) \frac{d}{Dt} + 1 \quad (2.19)$$

在这里， $D_{\alpha\beta}$ 是一个微分算子，它表示传入信号的树突和突触的整合。 α 和 β 分别是细胞体对输入信号的反应的衰减和上升时间常数的倒数。 φ 为输入脉冲率， τ_{ab} 为时间延迟， v_{ab} 为从核 b 到核 a 的突触强度。

对于 φ 和 Q 之间的关系, Robinson 等人^[35] 推导了一个类似的衰减阻尼波动方程来建立

$$\frac{1}{\gamma_a^2} \left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma_a \frac{\partial}{\partial t} + \gamma_a^2 \right) \varphi_a(t) = Q_a(t) \quad (2.20)$$

其中 γ_a 是阻尼率。在实践中, 我们通常认为只有皮质锥体神经元群的轴突足够长, 才能产生显著的传播效应。对于其他神经元, 因为轴突足够短, 可以假设 $\gamma_a = \infty$ 。此外, 皮层的平均膜电压和放电速率分别满足 $V_e = V_i$ 和 $Q_e = Q_i$, 进一步简化了模型。在合理范围内, CTBG 平均场模型的参数可以产生稳态放电速率, 并考虑了许多以前模型中未提及的预测。van Albada 等人^[36] 和 van Albada 和 Robinson^[37] 利用 CTBG 模型推导出稳态下每个核的平均放电速率表达式。他们通过较弱的直接途径和较强的间接途径模拟 DA 损失, 这可以解释广泛的电生理现象。此外, 他们还探索了 CTBG 异常振荡的可能来源, 发现 5 Hz 和 20 Hz 附近的振荡可以通过强间接的方式产生, 这也会导致整个 BG 的同步性增加。

除了探索 PD 外, CTBG 的平均场模型也被广泛应用于癫痫等神经系统疾病的探索^[38-39]。随后, 在 CTBG 平均场模型的基础上, 建立了新的桥脚核 (PPN) 网络模型, 研究 PPN 如何通过 PPN 向 BG 和丘脑的几个关键核的投射来控制 PD^[40]。结果表明, 虽然 PPN 刺激对放电速率影响不大, 但对不同核的放电模式有显著影响。以往的大脑建模工作大多集中在这两种尺度中的一种, 而在这两种尺度下进行复合建模的困难在于建立一个共同的神经元活动的表征^[41]。将单个尖峰转化为平均放电速率是直接降维, 可以通过直接平均尖峰活动得到。相比之下, 要将平均人口发射率转换为单个峰值, 则需要额外的维度。一些研究提出了一种复合刺突网络/大脑神经场模型。例如, Kerr 等人^[41] 开发了一个复合模型, 以探索驱动具有几种不同类型输入 (包括与健康大脑和 PD 相对应的输入) 的尖峰网络模型的效果。

平均场模型的计算量低于神经元模型, 是研究 PD 发病机制的宏观模型, 可以从更系统的角度理解核在病理生理学中的作用。在解剖学和生理学发展的同时, 建立计算模型的能力也在迅速成熟, 以反映不断扩展的神经元及其网络生物物理学知识。在神经退行性疾病的治疗中, DBS 治疗帕金森病得到越来越多的接受。因此, 控制理论、计算神经科学和 DBS 的结合为帕金森病的治疗提供了新的途径。

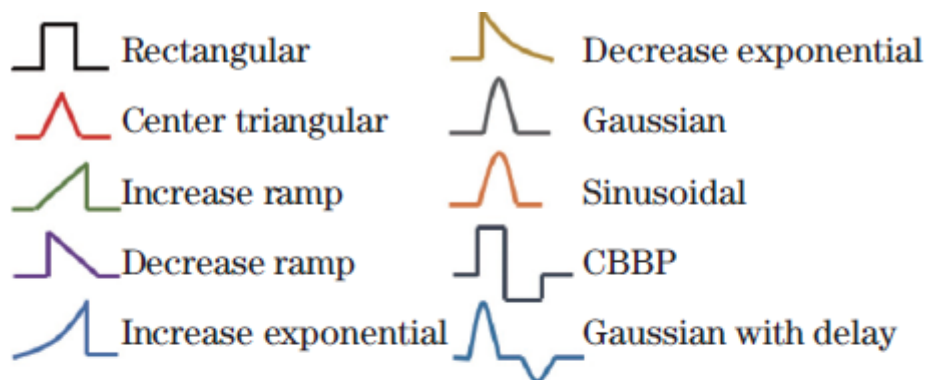
3 DBS 疗法

DBS 是治疗和控制 PD 的有效策略^[42]。它将电极插入大脑深处的核中, 然后用导线将电极与放置在人体皮下组织中的方波发生器连接, 完成对帕金森病患者的刺激^[43]。医生可以通过调节刺激信号的频率、脉宽或幅度来获得最佳的治疗效果^[44,45]。

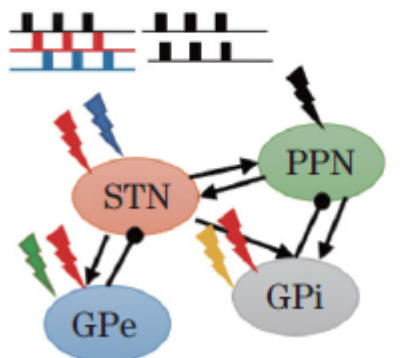
虽然 DBS 被认为是治疗帕金森病的有效方法, 但其副作用更为明显。从系统的角度来看, DBS 是一个外部的局部控制输入到网络中, 这导致了一些问题。(i) DBS 一般以单个核为靶点, 长时间的刺激会造成特定的物理损伤^[46]。(ii) 临床外科需要更换电池^[47,48]。目前 STN-DBS 或 GPi-DBS 所需的刺激频率约为 $130\text{Hz} - 185\text{Hz}$ ^[5], 高能耗导致电池更换, 增加患者感染风险。(iii) 由于不适应患者的需求和症状的影响, 医生需要长期调整参数以达到最佳的刺激效果^[44-45]。因此, 如何改进这种固有的处理策略, 选择一种更安全、更有效的刺激方法是当前研究的主要问题。

3.1 DBS 的优化: 波形、目标和电极

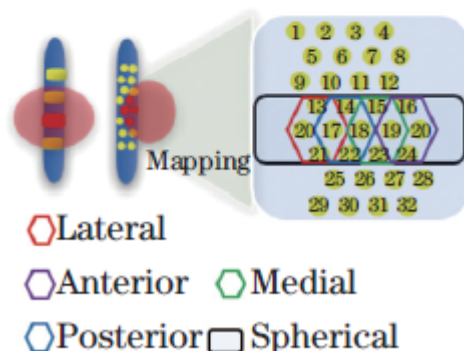
近年来, 许多研究提出利用神经元模型从不同角度改善 DBS 以减少刺激副作用。DBS 的改进可以分为三类 (图 4)。第一类是波形方面的改进。最常用的 DBS 波形以矩形脉冲刺激为主^[22,23,49,50]。Terman 等人将



(a) Waveform improvements



(b) Target improvements



(c) Electrode improvements

图 4: (a) 波形改进, 其中考虑矩形波形、中心三角波形、增加斜坡波形、减少斜坡波形、增加指数波形、减少指数波形、高斯波形、正弦波形、CBBP 脉冲波形和高斯带延迟波形^[46,51,57]; (b) 目标波形; (c) 电极改进, 与^[58]实验过程一致, 选择性地提取并激活五个相邻的接触点, 产生不同的刺激场, 如 STN^[46](彩色在线) 的前面、后面、外面和中间。

这种矩形脉冲刺激建模为

$$I_{\text{DBS}} = i_{\text{D}} H \left(\sin \left(\frac{2\pi t}{\rho_{\text{D}}} \right) \right) \left(1 - H \left(\sin \left(\frac{2\pi (t + \delta_{\text{D}})}{\rho_{\text{D}}} \right) \right) \right), \quad (3.1)$$

其中 i_{D} 为刺激幅度, ρ_{D} 为刺激周期, δ_{D} 为每个脉冲的持续时间。 $H(x)$ 表示 Heaviside 阶跃函数。 通常使用 HH 神经网络模型来分析 DBS 的治疗策略。 针对 STN 和 GPi 的 DBS 被认为是缓解 PD 相关运动症状的重要干预形式。 DBS 体现为

$$C_{\text{m}} V' = - \sum_k I_k^{\text{ion}} - I_{\text{syn}} + I_{\text{app}} + I_{\text{DBS}} \quad (3.2)$$

DBS 模拟结果显示, 随着刺激频率的增加, STN 神经元逐渐表现出高频放电, 与 DBS 脉冲同步, 掩盖了 STN 神经元原有的迸发活动 [22,23]。 STN 通过突触作用激活 GPe 和 GPi 神经元, 使其也表现出高频和规则放电 (见图 5(a))。 刺激的应用改变了神经元的放电模式, 并影响丘脑中继的误差指数 (EI)。 在修正的 BGTH 模型中, EI 频率与 DBS 频率之间的关系与临床观察一致, 即丘脑细胞的响应保真度与健康相当, 仅当刺激频率大于 100Hz [23] 时。 图 5(b) 显示 EI 在 40Hz 到 100Hz 之间逐渐降低。 然而, 这种不平衡的单相刺激电流会损伤神经组织, 造成严重的副作用 [46]。 因此, 电荷平衡双相 (CBBP) 脉冲通常用于实际的外科手术。 Fan 等人的 [46] 模拟了 CBBP 脉冲。 为了与电生理实验相一致, 在每个单元刺激周期中使用了持续时间较短的 $60\mu\text{s}$ 正相阳极脉冲, 并辅以持续时间较长的负相脉冲。 $I_{\text{CBBP-DBS}}$ 可视为

$$I_{\text{CBBP-DBS}} = i_{\text{D}} H_1 \left(H \left(\sin \left(\frac{2\pi t}{\rho_{\text{D}}} \right) \right) \left(1 - H \left(\sin \left(\frac{2\pi (t + \delta_{\text{D}})}{\rho_{\text{D}}} \right) \right) \right) \right), \quad (3.3)$$

其中 $i_{\text{D}}, \rho_{\text{D}}, \delta_{\text{D}}$, 和 H 与式 (21) 一致。 H_1 是双值离散函数,

$$H_1 = \begin{cases} 1, & x = 1 \\ -\frac{\delta_{\text{D}}}{\rho_{\text{D}} - \delta_{\text{D}}}, & x = 0 \end{cases} \quad (3.4)$$

除矩形脉冲外, 已有研究发现特殊的非矩形波可能对 PD 有较好的治疗效果。 Wongsarnpigoon 和 Grill [51] 采用遗传算法计算了与截断高斯曲线相似的节能型 DBS 波形, 确定了 DBS 波形的参数选择。 Foutz 和 McIntyre [52] 评估了相对于临床标准的非矩形刺激脉冲的潜在能量节约。 考虑 8 种刺激波形, 即矩形波形、中心三角形波形、增加斜坡波形、减少斜坡波形、增加指数波形、减少指数波形、高斯波形和正弦波形 (见图 4(a))。 研究表明, 使用非矩形刺激波形可以节省 64% 的能量。 提出了电荷平衡高斯波形中正极部分的延迟时间来实现 GPe 和 GPi 神经元 [53] 的去同步。 高斯延迟高斯 (GDG) 波形所消耗的能量比矩形电荷平衡脉冲 [53] 低 60%。 最近, 噪声刺激被用来破坏病理神经元活动 [54] 的放电模式。 与传统的 DBS 模式相比, 采用平衡波形的低频低强度噪声刺激可以减少 50% 的刺激能耗。

二是提高目标。 通过对 BG 的研究发现, 帕金森运动功能障碍与 STN 和 GPi 神经元密切相关 [55,56]。 因此, 采用 STN 和 GPi 作为 DBS 的共同靶标, 得到了一系列的结果。 最近有报道称 GPe-DBS 可改变 PD 猴 STN、GPi 和丘脑神经元的放电模式, 改善异常运动信号, 提示 GPe 可能成为 DBS 的靶点 [59]。 从靶点来看, 有两种不同类型的刺激, 即多位点刺激和多靶点刺激。 Tass [60,61] 从建模的角度提出, 通过单独刺激所有神经元, 每个神经元都有自己的电极和复位刺激, 可以实现完美的去同步。 然而, 每个神经元都有自己的电极, 这会损害组织。 因此, 这是不可行的。 个体控制模式可以通过在多个部位进行刺激来近似, 而这种刺激可以通过神经芯片技术来实现 [62]。 他们提出了协调复位 (CR) 刺激, 这是一种基于同步神经系统各亚群协调相位复位的去同步刺激技术 [63]。 通过刺激位点以时间协调的方式管理刺激信号, 以便在下一个刺激位点被激活后延迟

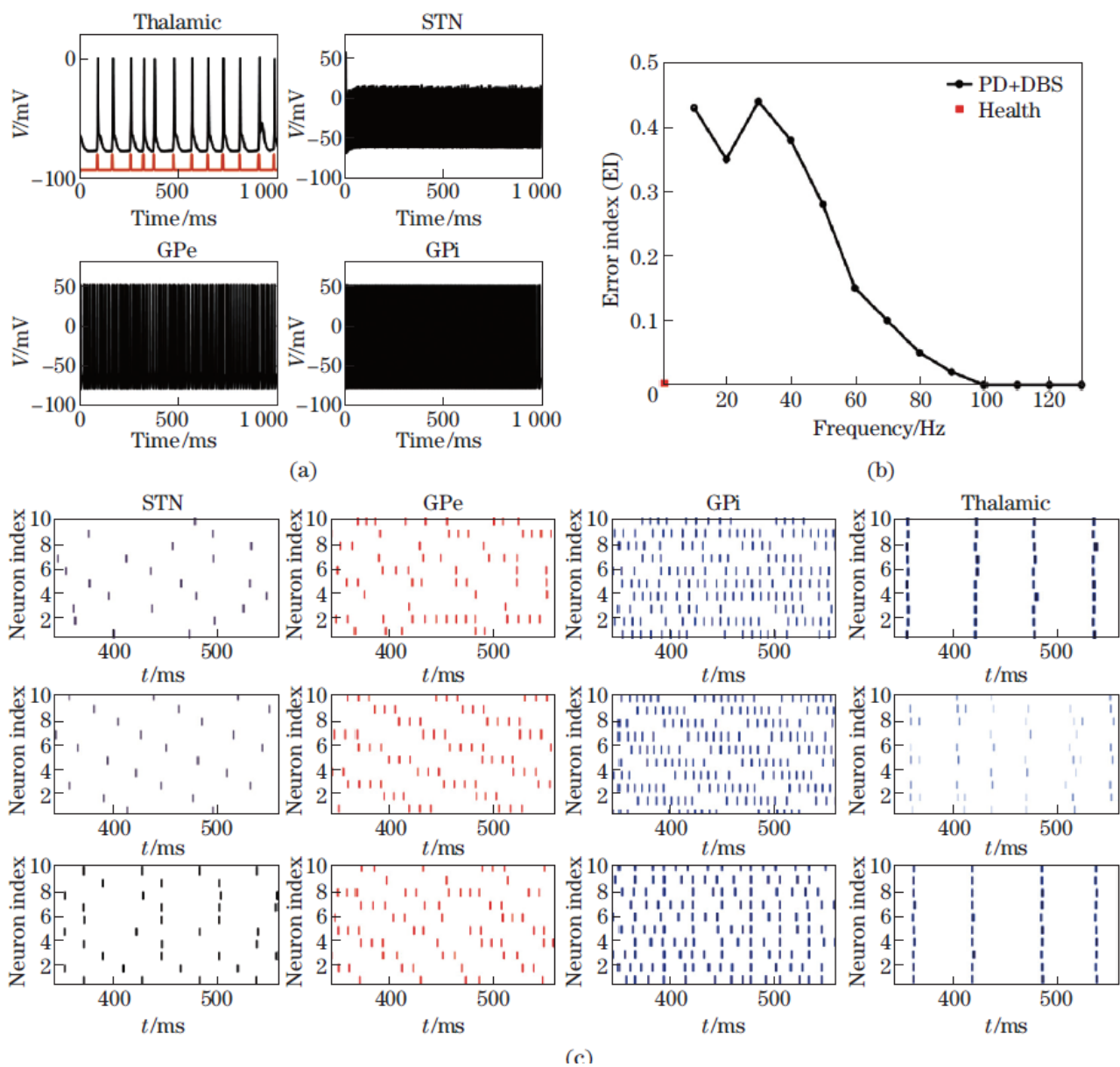


图 5: (a) 120hz STN- dbs、STN、GPi 神经元表现出高频放电模式, 丘脑也恢复了正常的 SMC 信号传递能力; (b) 丘脑神经元对皮层 SMC 信号输入的可靠性水平随刺激频率^[23]的变化而变化; (c) 双目标关节刺激的例子, 从上到下: 健康状态、病理状态和 CDBS^[66](color online)

下一个刺激位点。Lysyansky 等人 [64] 也对 CR 刺激进行了优化, 根据刺激强度和刺激序列参数 (包括刺激程序开启和关闭的长度), 使所需的刺激电流总量最小化。例如, CR 应用于 $m:n$ 切换模式, 其中有 CR 的 m 个周期之后是没有任何刺激的 n 个周期 [64]。当刺激电流总量最小化时, 刺激具有显著的去同步效应。二是多目标刺激。Fan 和 Wang [65] 利用 BGTH 模型探讨多靶点刺激对 PD 的影响。将微电极放置在 STN、GPe、GPi 三个不同的核中, 交替注入高频脉冲刺激电流。最近 Yu 等 [66] 提出了两核联合 DBS (CDBS), 即在 BG 中放置两个微电极, 注入两种具有相位差的低频脉冲刺激电流。在一定的参数下, 与高频 DBS 相比, CDBS 的能耗降低了 70%, 刺激频率降低到 40Hz 左右。图 5(c) 显示了 CDBS 下 STN、GPe、GPi 神经元的光栅图案变化。帕金森状态下的迸发性同步放电现象得到了明显改善。这种控制方法可以交替刺激多个皮下结构, 有效减少长期刺激单一部位造成的物理损伤。除 BG 外, 近年来研究发现 PPN 与晚期 PD 患者的轴向症状密切相关 [67–69]。许多临床研究表明, 低频刺激 PPN 也可改善 PD 的轴向症状 [67]。

传统的刺激电极有四个纵向布置的圆柱形接触点, 接触面积大, 可控性弱 [70]。为了获得最佳的临床效果, 需要最大限度的覆盖区域, 同时尽量减少电流向邻近结构的扩散, 避免不良副作用。Martens 等 [70] 使用计算模型模拟电压分布和 DBS 激活体积。电极排列在圆柱形阵列中, 可以将刺激场导向主方向场。Contarino 等 [58] 开发了一种具有 32 个触点的方向可控 DBS 电极, 可以有效地控制增产场的方向和范围。Fan 等人 [46] 使用 BGTH 模型, 结合相关电生理实验和解剖特征, 验证 STN 的四个不同刺激方向对改善神经元簇去同步有较好的控制作用。他们选择了四组接触集 (每组接触集由四个相邻接触组成) 来代表四种定向刺激策略, 即前、后、外侧和内侧。如果同时激活圆角矩形包围的接触, 将生成 STN 的球形刺激场 (如图 4(c) 所示)。数值模拟结果表明, 丘脑神经元对皮层 SMC 信号输入的可靠性水平随刺激强度 [46] 的变化而变化。通过分析可知, 在特定的刺激强度范围内, 至少存在一种定向控制刺激能使 TC 神经元的中继能力比球形刺激模式下更快。DBS 的改进工作仍在进行中, 有望进一步应用于临床治疗。

3.2 闭环 DBS

DBS 的电极通常永久性地植入 BG 中, 刺激器不依赖任何反馈 (开环刺激), 连续而独立地发送电脉冲。相反, 在闭环刺激中, 电刺激是作为神经元活动的一种功能来传递的, 并且是实时调整的 [71]。基于需求的闭环反馈控制比普通 DBS 更智能, 避免了持续刺激带来的有害副作用 [72]。它可以最大限度地提高处理效果, 同时减少刺激量和调整刺激设置的时间。

闭环增产方法主要有两种。第一种方法利用高频 DBS 波形, 通过闭环控制调整刺激参数。第二种方法可以认为是一种轻度刺激, 尝试按需调节病理振荡网络 [73]。对于闭环刺激的反馈信号, 我们在建模时通常使用 STN 的 LFP [74]。在临床实验中, 可以从 DBS 电极的末端记录。研究表明, LFP 与单个神经元的活动密切相关, 在 PD 状态下表现出明显的 β -带振荡 [74]。经滤波后的 LFP 幅值可以间接反映神经元的同步性程度 (见图 3(c))。一般在神经元网络模型中, 为了计算刺激信号的大小, 需要建立与神经元平均突触活动有关的 LFP 模型。

$$P_{LFP} = N^{-1} \sum_{j=1}^N s_j \quad (3.5)$$

其中 $s_j(t)$ 为突触变量, 与 Eq.(6) 一致:

$$\ddot{u} + \alpha_d \dot{u} + \omega^2 u = k_f P_{LFP}(t) \quad (3.6)$$

where

$$\omega = 2\pi/T \quad (3.7)$$

其中 T 为 LFP 期间。 α_d 和 k_f 是保持输入原始 LFP 信号振幅的常量。滤波后 LFP 信号的幅值可以间接反映神经元的强弱同步状态。用线性延迟反馈方法调制刺激如下

$$I_{\text{stim}} = K(x(t - \tau) - x(t)) \quad (3.8)$$

其中 $x(t) = \dot{u}$, K 为刺激强度^[75]。Popovych 和 Tass^[75] 发现, 通过线性或非线性延迟反馈方法调制脉冲高频刺激幅值, 可以有效且稳健地实现 STN-GPe 网络模型的去同步。此外, 他们提出了一种脉冲多位点线性反馈控制, 考虑 200 个 STN 神经元, 增加 4 个刺激位点, 可以达到更有效的去同步效果。Guo 和 Rubin^[76] 利用 BGTH 的计算模型探索了多位点延迟反馈刺激 (MDFS), 对模拟的 LFP 信号进行滤波, 生成刺激信号。提出了一种基于闭环模型中 LFP 的频率自适应刺激控制策略^[77]。例如, 高频刺激仅在滤波后的 LFP 的峰值处触发 (见图 6(b))。Su 等^[78] 系统研究了通过闭环刺激对 DBS 信号的幅度、频率和脉宽的调制。闭环调整的 DBS 参数显示了更好的不同步, 也很节能。

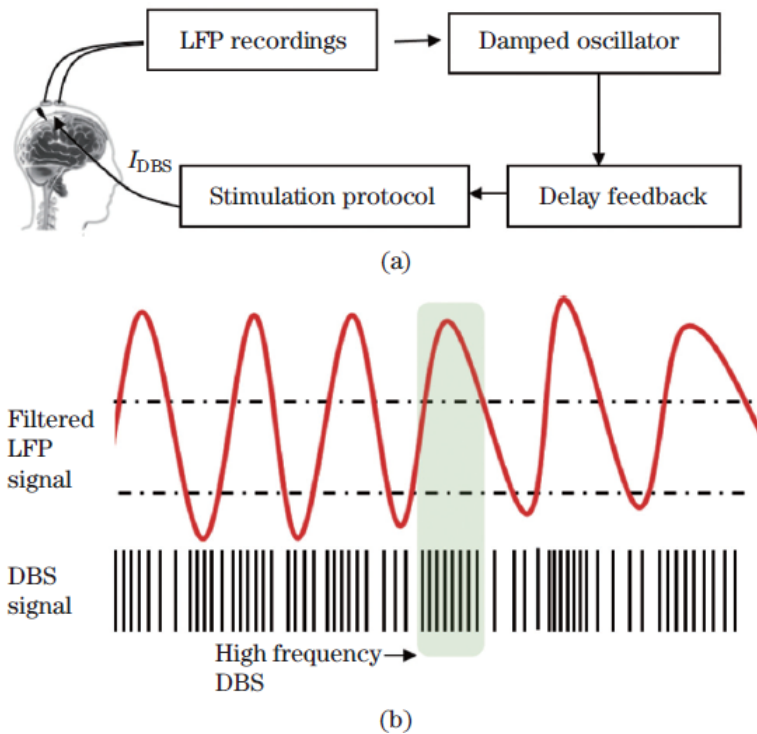


图 6: 反馈回路:(a) 将 STN 的 LFP 信号记录下来, 用阻尼振荡器进行滤波, 通过线性或非线性延迟反馈对结果进行移位, 然后通过特殊的刺激协议产生 DBS 信号; (b) LFP 振幅调节刺激信号频率的例子 (彩色在线)

自适应 DBS (aDBS) 也是根据患者的临床状态实时改变刺激参数, 为运动障碍患者提供治疗的闭环系统。aDBS 利用神经回路状态的反馈来控制刺激, 而不是像以前那样提供一个固定的刺激^[79-81]。Little 等^[80] 在 PD 临床试验中对 aDBS 进行了系统测试。刺激只在 β 振幅高于预设阈值时开启, 而在 β 振幅低于预设阈值时关闭。与传统的 DBS 相比, aDBS 更加有效 (绝对减少了 27%), 增产时间减少了 56%^[79]。最近, Velisar 等^[82] 提出了一种新的双阈值算法, 利用 STN β 活性的双阈值策略来改变刺激电压。另外, 采用经典的传统比例-积分-导数 (PID) 方法实现了一种改进的 DBS 算法^[83]。例如, 基于丘脑可靠性的控制采用比例控制策略, 在给定的能量消耗下实现最优控制。闭环刺激比开环刺激具有更强的适应性。根据理论建模结果, 不同闭

环参数在人类 PD 患者实验模型中的最大有效性需要进一步研究。

4 总结与展望

系统地总结了近几十年来与 PD 相关的动力学建模分析和控制策略。根据临床实验记录和分析,帕金森网络中 BG 内核表现出迸发性放电行为,同步性水平增加。通过功率谱密度分析,发现 STN 和 GPi 核的能量在 β 波段显著增加。利用神经元模型和场模型,可以很好地反映这些动态特性。模型一般基于 CTBG 回路。除纹状体外,我们一般将其他核作为一个整体进行建模。最近,光遗传学已被用于特异性刺激 GPe 中的神经元群体 [84],其中靶向干预可靠地诱导 PD 小鼠模型的长期运动拯救。研究已经发展了分子和遗传策略,将 GPe 神经元细分为不同的亚群,这些亚群具有不同的生理和解剖投影 [85,86]。在原型群体中,根据 parvalbumin (PV)-GPe 和 Lim homeobox 6 (Lhx6)-GPe 的表达可以进一步细分神经元 [85,86]。PD 小鼠运动的持久恢复可以通过选择性兴奋性刺激 PV-GPe 或抑制性刺激 Lhx6-GPe 来实现 [84]。因此,识别 BG 中不同的细胞类型对于我们了解 BG 的功能和治疗神经疾病,特别是 PD 至关重要。目前在建模研究方面,对 BG 内核的具体建模尚属空白,这将是后续研究的重要节点。因为某些动态效应只能通过限制特定神经元亚群的操作来实现,而不是通过同时调节所有神经元来实现。神经元的特异性建模有助于我们进一步了解 PD 的动态机制 [5]。

目前,该计算模型已被广泛应用于寻找更新颖、不规则、低频的 DBS 策略,得到的结果普遍比传统 DBS 更节能。为了解决单目标损伤较大的问题,提出了多目标刺激策略。然而,目前对目标的研究大多停留在 BG 的结构上。模拟复杂的神经网络为评估新的刺激目标提供了独特的机会。需要探索更有效的刺激靶点。此外,为了减少 DBS 的调整时间,许多研究将基于模型的控制技术结合起来设计闭环 aDBS 策略。然而,DBS 的改进似乎是一个巨大的项目,临床应用并不丰富,模型与实际应用仍存在相当大的差异。总的来说,这些解决方案还处于早期的理论阶段,从临床前试验阶段过渡到临床试验阶段需要很长时间 [5]。

除了电刺激外,神经元调节的光遗传刺激也在缓慢出现。该技术能够以细胞特异性的方式控制神经活动,并且具有高度的时间准确性,这是比电刺激等传统技术的显著优势 [87]。光遗传刺激结合了遗传和光学工具来刺激特定的神经元。电刺激通过神经元之间的耦合关系驱动电极所在区域的所有细胞的活动 [88],包括远离靶点的细胞体中的一些轴突 [89]。这些复合效应可能使人们难以理解刺激,并可能导致脱靶不良反应。光遗传刺激针对的是特定的细胞类型。它具有潜在的高度空间选择性,外部刺激可能与细胞没有直接接触 [87]。神经元光遗传学工具也可分为兴奋性和抑制性 [89]。因此,它可以更具体地告诉我们对神经元的影响是兴奋性的还是抑制性的。因此,我们可以利用光遗传学刺激来探索 DBS 的治疗机制,从而进一步了解 PD 的发病机制,改进电 DBS。

5 References[参考文献]

- [1] DORSEY, E., SHERER, T., OKUN, M., and BLOEM, B. The rise of Parkinson s disease. *American Scientist*, 108, 176 (2020)
- [2] DEXTER, D. T. and JENNER, P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 132 144 (2013)
- [3] GALVAN, A. and WICHMANN, T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1459 1474 (2008)
- [4] RUBIN, J. E., MCINTYRE, C. C., TURNER, R. S., and WICHMANN, T. Basal ganglia activity

patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects: basal ganglia activity patterns in parkinsonism. *European Journal of Neuroscience*, 36, 2213 2228 (2012)

[5] SANTANIELLO, S., GALE, J. T., and SARMA, S. V. Systems approaches to optimizing deep brain stimulation therapies in Parkinson s disease. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 10, e1421 (2018)

[6] JAKOBS, M., LEE, D. J., and LOZANO, A. M. Modifying the progression of Alzheimer s and Parkinson s disease with deep brain stimulation. *Neuropharmacology*, 171, 107860 (2020)

[7] PLOTKIN, J. L. and GOLDBERG, J. A. Thinking outside the box (and arrow): current themes in striatal dysfunction in movement disorders. *Neuroscientist*, 25, 359 379 (2019)

[8] BAR-GAD, I., MORRIS, G., and BERGMAN, H. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Progress in Neurobiology*, 71, 439 473 (2003)

[9] MALLET, N., DELGADO, L., CHAZALON, M., MIGUELEZ, C., and BAUFRETON, J. Cellular and synaptic dysfunctions in Parkinson s disease: stepping out of the striatum. *Cells*, 8, 1005 (2019)

[10] DAMODARAN, S., CRESSMAN, J. R., JEDRZEJEWSKI-SZMEK, Z., and BLACKWELL, K. T. Desynchronization of fast-spiking interneurons reduces-band oscillations and imbalance in firing in the dopamine-depleted striatum. *Journal of Neuroscience*, 35, 1149 1159 (2015)

[11] ALBIN, R. L., YOUNG, A. B., and PENNEY, J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12, 366 375 (1989)

[12] HUMPHRIES, M. D., WOOD, R., and GURNEY, K. Dopamine-modulated dynamic cell assemblies generated by the GABAergic striatal microcircuit. *Neural Networks*, 22, 1174 1188 (2009)

[13] MANDALI, A., RENGASWAMY, M., CHAKRAVARTHY, V. S., and MOUSTAFA, A. A. A spiking basal ganglia model of synchrony, exploration and decision making. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 191 (2015)

[14] BAHUGUNA, J., AERTSEN, A., KUMAR, A., and BLACKWELL, K. T. Existence and control of go/no-go decision transition threshold in the striatum. *PLoS Computational Biology*, 11, e1004233 (2015)

[15] MUDDAPU, V. R., MANDALI, A., CHAKRAVARTHY, V. S., and RAMASWAMY, S. A computational model of loss of dopaminergic cells in Parkinson s disease due to glutamate-induced excitotoxicity. *Frontiers in Neural Circuits*, 13, 11 (2019)

[16] HODGKIN, A. L. and HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Bulletin of Mathematical Biology*, 52, 25 71 (1990)

[17] MA, J. and TANG, J. A review for dynamics in neuron and neuronal network. *Nonlinear Dynamics*, 89, 1569 1578 (2017)

[18] MA, J., YANG, Z., YANG, L., and TANG, J. A physical view of computational neurodynamics. *Journal of Zhejiang University-Science A*, 20, 639 659 (2019)

[19] WANG, W. and WANG, R. Control strategy of central pattern generator gait movement under condition of attention selection. *Applied Mathematics and Mechanics (English Edition)*, 37(7), 957 966 (2016) <https://doi.org/10.1007/s10483-016-2096-9>

[20] IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on Neural Network*, 14, 1569 1572 (2003)

[21] TERMAN, D., RUBIN, J. E., YEW, A. C., and WILSON, C. J. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 22, 2963 2976 (2002)

- [22] RUBIN, J. E. and TERMAN, D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *Journal of Computational Neuroscience*, 16, 211 235 (2004)
- [23] SO, R. Q., KENT, A. R., and GRILL, W. M. Relative contributions of local cell and passing fiber activation and silencing to changes in thalamic fidelity during deep brain stimulation and lesioning: a computational modeling study. *Journal of Computational Neuroscience*, 32, 499 519 (2012)
- [24] BROWN, P. and WILLIAMS, D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clinical Neurophysiology*, 116, 2510 2519 (2005)
- [25] KREITZER, A. C. Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 127 147 (2009)
- [26] DAMODARAN, S., EVANS, R. C., and BLACKWELL, K. T. Synchronized firing of fast-spiking interneurons is critical to maintain balanced firing between direct and indirect pathway neurons of the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 111, 836 848 (2014)
- [27] MCCARTHY, M. M., MOORE-KOCHLACS, C., GU, X., BOYDEN, E. S., HAN, X., and KOPELL, N. Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 11620 11625 (2011)
- [28] WOLF, J. A. NMDA/AMPA ratio impacts state transitions and entrainment to oscillations in a computational model of the nucleus accumbens medium spiny projection neuron. *Journal of Neuroscience*, 25, 9080 9095 (2005)
- [29] KUMARAVELU, K., BROCKER, D. T., and GRILL, W. M. A biophysical model of the cortexbasal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson s disease. *Journal of Computational Neuroscience*, 40, 207 229 (2016)
- [30] YU, Y. and WANG, Q. Oscillation dynamics in an extended model of thalamic-basal ganglia. *Non-linear Dynamics*, 98, 1065 1080 (2019)
- [31] CAIOLA, M. and HOLMES, M. H. Model and analysis for the onset of parkinsonian firing patterns in a simplified basal ganglia. *International Journal of Neural, Systems*, 29, 1850021 (2019)
- [32] GILLIES, A., WILLSHAW, D., and LI, Z. Subthalamic-pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Science*, 269, 545 551 (2002)
- [33] HOLGADO, A. J. N., TERRY, J. R., and BOGACZ, R. Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Journal of Neuroscience*, 30, 12340 12352 (2010)
- [34] PLENZ, D. and KITTEL, S. T. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *nature*, 400, 677 682 (1999)
- [35] ROBINSON, P. A., RENNIE, C. J., and ROWE, D. L. Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures. *Physical Review E*, 65, 041924 (2002) [36] VAN ALBADA, S. J., GRAY, R. T., DRYSDALE, P. M., and ROBINSON, P. A. Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system II. *Journal of Theoretical Biology*, 257, 664 688 (2009)
- [37] VAN ALBADA, S. J. and ROBINSON, P. A. Mean-field modeling of the basal gangliathalamocortical

system I. *Journal of Theoretical Biology*, 257, 642-663 (2009)

[38] CHEN, M., GUO, D., WANG, T., JING, W., XIA, Y., XU, P., LUO, C., VALDES-SOSA, P. A., and YAO, D. Bidirectional control of absence seizures by the basal ganglia: a computational evidence. *PLoS Computational Biology*, 10, e1003495 (2014)

[39] FAN, D., ZHENG, Y., YANG, Z., and WANG, Q. Improving control effects of absence seizures using single-pulse alternately resetting stimulation (SARS) of corticothalamic circuit. *Applied Mathematics and Mechanics (English Edition)*, 41(9), 1287-1302 (2020) <https://doi.org/10.1007/s10483-020-2644-8>

[40] YU, Y., ZHANG, H., ZHANG, L., and WANG, Q. Dynamical role of pedunculopontine nucleus stimulation on controlling Parkinson s disease. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 525, 834-848 (2019)

[41] KERR, C. C., VAN ALBADA, S. J., NEYMOTIN, S. A., CHADDERDON, G. L., ROBINSON, P. A., and LYTTON, W. W. Cortical information flow in Parkinson s disease: a composite network/ field model. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7, 39 (2013)

[42] FASANO, A., APPEL-CRESSWELL, S., JOG, M., ZUROWKSKI, M., DUFF-CANNING, S., COHN, M., PICILLO, M., HONEY, C. R., PANISSET, M., and MUNHOZ, R. P. Medical management of Parkinson s disease after initiation of deep brain stimulation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43, 626-634 (2016)

[43] HICKEY, P. and STACY, M. Deep brain stimulation: a paradigm shifting approach to treat Parkinson s disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 173 (2016)

[44] BENABID, A. L., CHABARDES, S., MITROFANIS, J., and POLLAK, P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson s disease. *The Lancet Neurology*, 8, 67-81 (2009)

[45] PICILLO, M., LOZANO, A.M., KOU, N., PUPPI MUNHOZ, R., and FASANO, A. Programming deep brain stimulation for Parkinson s disease: the Toronto western hospital algorithms. *Brain Stimulation*, 9, 425-437 (2016)

[46] FAN, D., WANG, Z., and WANG, Q. Optimal control of directional deep brain stimulation in the parkinsonian neuronal network. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 36, 219-237 (2016)

[47] WEI, X. F. and GRILL, W. M. Impedance characteristics of deep brain stimulation electrodes in vitro and in vivo. *Journal of Neural Engineering*, 6, 046008 (2009)

[48] BUTSON, C. R. and MCINTYRE, C. C. Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain Stimulation*, 1, 7-15 (2008)

[49] MORO, E., ESSELINK, R. J. A., XIE, J., HOMMEL, M., BENABID, A. L., and POLLAK, P. The impact on Parkinson s disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, 59, 706-713 (2002)

[50] PIRINI, M., ROCCHI, L., SENSI, M., and CHIARI, L. A computational modelling approach to investigate different targets in deep brain stimulation for Parkinson s disease. *Journal of Computational Neuroscience*, 26, 91-107 (2009)

[51] WONGSARNPIGOON, A. and GRILL, W. M. Energy-efficient waveform shapes for neural stimulation revealed with a genetic algorithm. *Journal of Neural Engineering*, 7, 046009 (2010)

- [52] FOUTZ, T. J. and MCINTYRE, C. C. Evaluation of novel stimulus waveforms for deep brain stimulation. *Journal of Neural Engineering*, 7, 066008 (2010)
- [53] DANESHZAND, M., FAEZIPOUR, M., and BARKANA, B. D. Computational stimulation of the basal ganglia neurons with cost effective delayed Gaussian waveforms. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 11, 73 (2017)
- [54] LIU, C., WANG, J., DENG, B., LI, H., FIETKIEWICZ, C., and LOPARO, K. A. Noise-induced improvement of the parkinsonian state: a computational study. *IEEE Transactions on Cybernetics*, 49, 3655 3664 (2019)
- [55] HASHIMOTO, T., ELDER, C. M., OKUN, M. S., PATRICK, S. K., and VITEK, J. L. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 23, 1916 1923 (2003)
- [56] REESE, R., LEBLOIS, A., STEIGERWALD, F., POTTER-NERGER, M., HERZOG, J., MEHDORN, H. M., DEUSCHL, G., MEISSNER, W. G., and VOLKMANN, J. Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. *Experimental Neurology*, 229, 517 521 (2011)
- [57] FOUTZ, T. J. and MCINTYRE, C. C. Evaluation of novel stimulus waveforms for deep brain stimulation. *Journal of Neural Engineering*, 7, 066008 (2010)
- [58] CONTARINO, M. F., BOUR, L. J., VERHAGEN, R., LOURENS, M. A. J., DE BIE, R. M. A., VAN DEN MUNCKHOF, P., and SCHUURMAN, P. R. Directional steering: a novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*, 83, 1163 1169 (2014)
- [59] CHIKEN, S. and NAMBU, A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? *Neuroscientist*, 22, 313 322 (2016)
- [60] TASS, P. A. Stochastic phase resetting of two coupled phase oscillators stimulated at different times. *Physical Review E*, 67, 051902 (2003)
- [61] TASS, P. A. A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. *Biological Cybernetics*, 89, 81 88 (2003)
- [62] HAUPTMANN, C., POPOVYCH, O., and TASS, P. A. Effectively desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study. *Biological Cybernetics*, 93, 463 470 (2005)
- [63] POPOVYCH, O. V. and TASS, P. A. Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset neuromodulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 58 (2012)
- [64] LYSYANSKY, B., POPOVYCH, O. V., and TASS, P. A. Optimal number of stimulation contacts for coordinated reset neuromodulation. *Frontiers in Neuroengineering*, 6, 5 (2013)
- [65] FAN, D. and WANG, Q. Improving desynchronization of parkinsonian neuronal network via triplet-structure coordinated reset stimulation. *Journal of Theoretical Biology*, 370, 157 170 (2015)
- [66] YU, Y., HAO, Y., and WANG, Q. Model-based optimized phase-deviation deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neural Networks*, 122, 308 319 (2020)
- [67] CAPOZZO, A., FLORIO, T., CONFALONE, G., MINCHELLA, D., MAZZONE, P., and SCARNATI, E. Low frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus modulates electrical activity of subthalamic neurons in the rat. *Journal of Neural Transmission*, 116, 51 56 (2009)

- [68] GARCIA-RILL, E., LUSTER, B., D ONOFRIO, S., MAHAFFEY, S., BISAGNO, V., and URBANO, F. J. Pedunculopontine arousal system physiology deep brain stimulation (DBS). *Sleep Science*, 8, 153 161 (2015)
- [69] WANG, J. W., ZHANG, Y. Q., ZHANG, X. H., WANG, Y. P., LI, J. P., and LI, Y. J. Deep brain stimulation of pedunculopontine nucleus for postural instability and gait disorder after Parkinson disease: a meta-analysis of individual patient data. *World Neurosurgery*, 102, 72 78 (2017)
- [70] MARTENS, H. C. F., TOADER, E., DECR E, M. M. J., ANDERSON, D. J., VETTER, R., KIPKE, D. R., BAKER, K. B., JOHNSON, M. D., and VITEK, J. L. Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design. *Clinical Neurophysiology*, 122, 558 566 (2011)
- [71] BEUTER, A., LEFAUCHEUR, J. P., and MODOLO, J. Closed-loop cortical neuromodulation in Parkinson s disease: an alternative to deep brain stimulation? *Clinical Neurophysiology*, 125, 874 885 (2014)
- [72] MIRZA, K. B., GOLDEN, C. T., NIKOLIC, K., and TOUMAZOU, C. Closed-loop implantable therapeutic neuromodulation systems based on neurochemical monitoring. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 808 (2019)
- [73] GRANT, P. F. and LOWERY, M. M. Simulation of cortico-basal ganglia oscillations and their suppression by closed loop deep brain stimulation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 21, 584 594 (2013)
- [74] LITTLE, S. and BROWN, P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson s disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265, 9 24 (2012)
- [75] POPOVYCH, O. V. and TASS, P. A. Multisite delayed feedback for electrical brain stimulation. *Frontiers in Physiology*, 9, 46 (2018)
- [76] GUO, Y. and RUBIN, J. E. Multi-site stimulation of subthalamic nucleus diminishes thalamocortical relay errors in a biophysical network model. *Neural Networks*, 24, 602 616 (2011)
- [77] DANESHZAND, M., FAEZIPOUR, M., and BARKANA, B. D. Robust desynchronization of Parkinson s disease pathological oscillations by frequency modulation of delayed feedback deep brain stimulation. *PLoS One*, 13, e0207761 (2018)
- [78] SU, F., WANG, J., NIU, S., LI, H., DENG, B., LIU, C., and WEI, X. Nonlinear predictive control for adaptive adjustments of deep brain stimulation parameters in basal ganglia-thalamic network. *Neural Networks*, 98, 283 295 (2018)
- [79] MEIDAHL, A. C., TINKHAUSER, G., HERZ, D. M., CAGNAN, H., DEBARROS, J., and BROWN, P. Adaptive deep brain stimulation for movement disorders: the long road to clinical therapy: adaptive DBS review. *Movement Disorders*, 32, 810 819 (2017)
- [80] LITTLE, S., BEUDEL, M., ZRINZO, L., FOLTYNIE, T., LIMOUSIN, P., HARIZ, M., NEAL, S., CHEERAN, B., CAGNAN, H., GRATWICKE, J., AZIZ, T. Z., POGOSYAN, A., and BROWN, P. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 87, 717 721 (2016)
- [81] LITTLE, S., POGOSYAN, A., NEAL, S., ZAVALA, B., ZRINZO, L., HARIZ, M., FOLTYNIE, T., LIMOUSIN, P., ASHKAN, K., FITZGERALD, J., GREEN, A. L., AZIZ, T. Z., and BROWN, P. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 74, 449 457 (2013)

- [82] VELISAR, A., SYRKIN-NIKOLAU, J., BLUMENFELD, Z., TRAGER, M. H., AFZAL, M. F., PRABHAKAR, V., and BRONTE-STEWART, H. Dual threshold neural closed loop deep brain stimulation in Parkinson disease patients. *Brain Stimulation*, 12, 868 876 (2019)
- [83] GORZELIC, P., SCHIFF, S. J., and SINHA, A. Model-based rational feedback controller design for closed-loop deep brain stimulation of Parkinson s disease. *Journal of Neural Engineering*, 10, 026016 (2013)
- [84] MASTRO, K. J., ZITELLI, K. T., WILLARD, A. M., LEBLANC, K. H., KRAVITZ, A. V., and GITTIS, A. H. Cell-specific pallidal intervention induces long-lasting motor recovery in dopaminedepleted mice. *Nature Neuroscience*, 20, 815 823 (2017)
- [85] MASTRO, K. J., BOUCHARD, R. S., HOLT, H. A. K., and GITTIS, A. H. Transgenic mouse lines subdivide external segment of the globus pallidus (GPe) neurons and reveal distinct GPe output pathways. *Journal of Neuroscience*, 34, 2087 2099 (2014)
- [86] GITTIS, A. H., BERKE, J. D., BEVAN, M. D., CHAN, C. S., MALLET, N., MORROW, M. M., and SCHMIDT, R. New roles for the external globus pallidus in basal ganglia circuits and behavior. *Journal of Neuroscience*, 34, 15178 15183 (2014)
- [87] GITTIS, A. H. and YTTRI, E. A. Translating insights from optogenetics into therapies for Parkinson s disease. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 8, 14 19 (2018)
- [88] LIANG, S. and WANG, Z. Controlling a neuron by stimulating a coupled neuron. *Applied Mathematics and Mechanics (English Edition)*, 40(1), 13 24 (2019) <https://doi.org/10.1007/s10483-019-2407-8>
- [89] ZHANG, X., LIU, S., ZHAN, F., WANG, J., and JIANG, X. The effects of medium spiny neuron morphological changes on basal ganglia network under external electric field: a computational modeling study. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 11, 91 (2017)