

Principle of neural computation

分数阶控制器提高闭环脑深部电刺激系统的鲁棒性

Fractional order controllers increase the robustness of closed-loop deep brain stimulation systems

The screenshot shows the ScienceDirect interface for the journal 'Chaos, Solitons & Fractals', Volume 140, November 2020, Article 110149. The main title of the article is 'Fractional order controllers increase the robustness of closed-loop deep brain stimulation systems'. The authors listed are Antonio Coronel-Escamilla^a, Jose Francisco Gomez-Aguilar^b, Ivanka Stamova^c, and Fidel Santamaria^{a*}. The page includes a table of contents on the left, a search bar at the top right, and a list of recommended articles on the right side.

原著 Antonio Coronel-Escamilla^a, Jose Francisco Gomez-Aguilar^b
Ivanka Stamova^c, Fidel Santamaria^{a*}
翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

Chaos, Solitons & Fractals

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chaos

Author information

Fractional order controllers increase the robustness of closed-loop deep brain stimulation systems

Article history:

Received 8 April 2020

Revised 7 July 2020

Accepted 23 July 2020

Antonio Coronel – Escamill, Fidel Santamaria

AFFILIATIONS

^aDepartment of Biology, University of Texas at San Antonio, San Antonio, TX 78249, USA

Jose Francisco Gomez – Aguilar

AFFILIATIONS

^bNational Center for Research and Technological Development, (CENIDET), Morelos, 62490, Mexico

Ivanka Stamova

AFFILIATIONS

^cDepartment of Mathematics, University of Texas at San Antonio, San Antonio, TX 78249, USA

摘要【ABSTRACT】

我们研究了在脑深部电刺激的闭环数学模型中使用分数阶的比例、积分和微分（PID）控制器的效果。该控制器的目的是抑制帕金森病神经网络模型的振荡。我们改变了内部参数，如控制器的比例增益，以及外部变量，如网络的兴奋度。我们发现在大多数情况下分数阶分量使模型对控制器比例增益变化的鲁棒性提高了数倍。同样，与传统的 PID 情况相比相比，控制器可以被设置为一组固定的增益，并在突触权重变化的更大范围内保持稳定，否则会导致振荡活动。鲁棒性的增加是分数阶微分特性的结果，它提供了过去活动的内部记忆痕迹，作为一个负反馈系统发挥作用。分数阶 PID 控制器可以为开发独立的闭环脑深部电刺激系统提供平台。关键词：控制理论，分数阶微积分，基底神经节，运动障碍，*Lyapunov* 稳定性

文章导航

1 引言【Introduction】	5
2 分数微积分的定义	6
3 帕金森病的基底神经节数学模型	6
4 基于 Lyapunov 的稳定性分析	8
5 分数阶微分和积分的数值解法	9
6 结果【Results】	10
7 讨论【Discussion】	14
8 参考文献	16

1 引言【Introduction】

脑深部刺激（DBS）被广泛用于治疗多种病理状况 [11], [30], [35], [43], [49]。DBS 包括在大脑的一个或不同部位植入多触点电极以提供短暂的电脉冲。最近的证据显示，闭环系统可以为帕金森病等病症提供更好的治疗效果 [29], [63]。然而，植入物的条件或神经元群体的内部动态变化会随着时间的推移而改变；这会导致治疗的有效性降低。因此，重点的是开发技术使闭环系统对内部变化，如电极的电导率变化；或外部变化，如旨在控制的神经网络的兴奋性变化具有鲁棒性 [14], [21], [23], [31], [47]。

在 DBS 领域之外，闭环控制理论中还有一个新兴的领域，即使用分数阶动力学组件 [65]。分数阶动力学使用非整数阶的微分和积分 [8]。分数阶模型被用来研究系统，其中元素的复杂相互作用导致没有特定的时间常数主导动力学 [6], [39], [60]。与整数阶微分方程相比，分数阶系统的一个特点是它们具有所谓的“内部记忆”。内部记忆的痕迹产生于分数阶算子的非局部特性。从控制系统的角度来看，内部记忆轨迹是一种负反馈机制，对突发变化反应迅速，同时允许长期适应 [7], [36], [81]。此外，越来越多的证据表明，分数阶闭环系统是控制复杂过程和机械的理想选择 [4], [19], [69], [74]。由于这些特性，我们假设分数阶控制器可以为实现闭环 DBS 系统提供一个灵活和稳健的框架。

在这项工作中，我们实现了一个具有分数阶的比例、积分和微分（PID）控制器，以调节帕金森病 DBS 数学模型中的放电率活动。分数 PID 控制器是经典 PID 控制器的概括，但涉及分数阶整数差分元素 [20]。一些研究已经表明闭环控制器应用于生物医学问题的有效性，从给药治疗 [5]、[52]、[53]、[67]、[68]，到与异常活动有关的大脑动态紊乱如癫痫和帕金森病 [26]、[28]、[48]、[62]、[73]。使用分数阶 PID 控制器已被证明可以提供比普通情况下更好的性能 [27], [69]。在这项工作中，我们表明，与整数阶控制器相比，分数阶控制器在更大的突触范围和控制器参数范围内抑制了病态振荡行为。此外，我们表明，该控制器对突触参数的随机变化具有鲁棒性，从而允许在内部条件的变化下对振荡进行动态控制。由于分数阶控制器的特性与振荡的性质无关，我们认为这种方法可用于实现帕金森病和其他病理状况的稳定 DBS 治疗。

该手稿结构如下：第 2 节提供了本工作中使用的分数阶微积分的定义。第 3 节描述了数学模型和分数阶 PID 控制器的设计。第 4 节介绍了带有分数 PID 控制器的数学模型的基于 Lyapunov 的稳定性分析。第 5 节展示了用于计算分数积分和分数微分的数值方法。第 6 节介绍了在这项工作中获得的结果。最后，第 7 节提出了讨论，并指出了潜在的实施途径。

2 分数微积分的定义

分数阶微分和积分有多种定义。其中一些只适用于一部分情况，而不适用于另一些。因为我们在这项工作中需要计算微分和积分，所以我们决定使用适用于两个算子的 Riemann-Liouville 定义 [9], [44]。

令 $f : (0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ 为一个连续函数。则对于 $\alpha > 0, \alpha \in \mathbb{R}$, α 阶的 Riemann-Liouville 算子可以表示为：

$${}_0^{RL}I_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{d^m}{dt^m} \int_0^t f(\eta)(t-\eta)^{\alpha-1} d\eta, t > 0 \quad (1)$$

其中 $\Gamma(\cdot)$ 为 Gamma 函数，若 $\alpha \in \mathbb{Z}$, 则上述积分的定义与经典情况相同。

我们令 $\beta > 0$, $m = [\beta] + 1$ 。则 β 阶的 Riemann-Liouville 算子为：

$${}_0^{RL}D_t^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\beta)} \frac{d^m}{dt^m} \int_0^t f(\eta)(t-\eta)^{m-\beta-1} d\eta, t > 0 \quad (2)$$

若 $\beta \in \mathbb{Z}$, 则上述微分的定义与经典情况相同。Gamma 函数定义为：

$$\Gamma(z) = \int_0^\infty t^{z-1} \exp(-t) dt \quad (3)$$

3 帕金森病的基底神经节数学模型

帕金森病的特征是运动障碍，被认为是由基底神经节内的神经元活动在 β 范围内（约 12.5Hz 至 30Hz）的异常放电率振荡引起的 [12], [33], [51], [56], [64]。DBS 包括在丘脑腹侧、苍白球内段（GP）或丘脑下核（STN）植入多触点电极，以恒定的高频率施加短时刺激 [25], [50]。刺激的参数通常是固定的，只有少数的手动调整 [2]、[10]、[41]、[42]、[58]、[64]。我们的研究基于以前发表的研究帕金森病的模型 [33], [54], [56]。该模型实例化了基底神经节的回路，在 GP、STN、纹状体和皮层之建立连接（见公式（4）和图 1）。该模型由以下公式给出：

$$\begin{aligned}\tau_s \frac{d}{dt} STN(t) &= -STN(t) + F_s(-\omega_{gs}GP(t - \delta_{gs}) + \omega_{cs}v_s + u(t)) \\ \tau_g \frac{d}{dt} GP(t) &= -GP(t) + F_g(-\omega_{sg}STN(t - \delta_{sg}) - \omega_{gg}GP(t - \delta_{gg}) + \omega_{gg}v_g)\end{aligned}\quad (4)$$

其中 $STN(t)$ 和 $GP(t)$ 分别为 STN 和 GP 的放电率。函数 F_s 和 F_g 如下：

$$\begin{aligned}F_s &= \frac{M_s}{1 + \left(\frac{M_s - B_s}{B_s}\right) e\left(\frac{-4x}{M_s}\right)} \\ F_g &= \frac{M_g}{1 + \left(\frac{M_g - B_g}{B_g}\right) e\left(\frac{-4x}{M_g}\right)}\end{aligned}\quad (5)$$

其中 x 是输入，如公式（4）所示。其余的参数在表 1 中描述。

表 1: 网络模型参数

Parameter	Value	Description
δ_{sg}	6 ms	STN→GP 延迟
δ_{gs}	6 ms	GP→STN 延迟
δ_{gg}	4 ms	GP→GP 延迟
τ_s	6 ms	STN 响应时间
τ_g	14 ms	GP 响应时间
M_s	300 spk/s	STN 最大放电率
B_s	17 spk/s	STN 静息放电率
M_g	400 spk/s	GP 最大放电率
B_g	75 spk/s	GP 静息放电率
v_s	27 spk/s	皮层对 STN 的输入
v_g	2 spk/s	纹状体对 GP 的输入

函数 $u(t)$ 代表控制器的输入。在传统情况下，我们使用由如下公式表示的 PID 控制器：

$$u(t) = K_P e(t) + K_I \int_0^t e(\tau) d\tau + K_D \frac{d}{dt} e(t)\quad (6)$$

其中 K_P 、 K_I 和 K_D 分别是比例、积分和微分部分的增益。误差函数被定义为：

$$e(t) = STN_d - LFP(t)\quad (7)$$

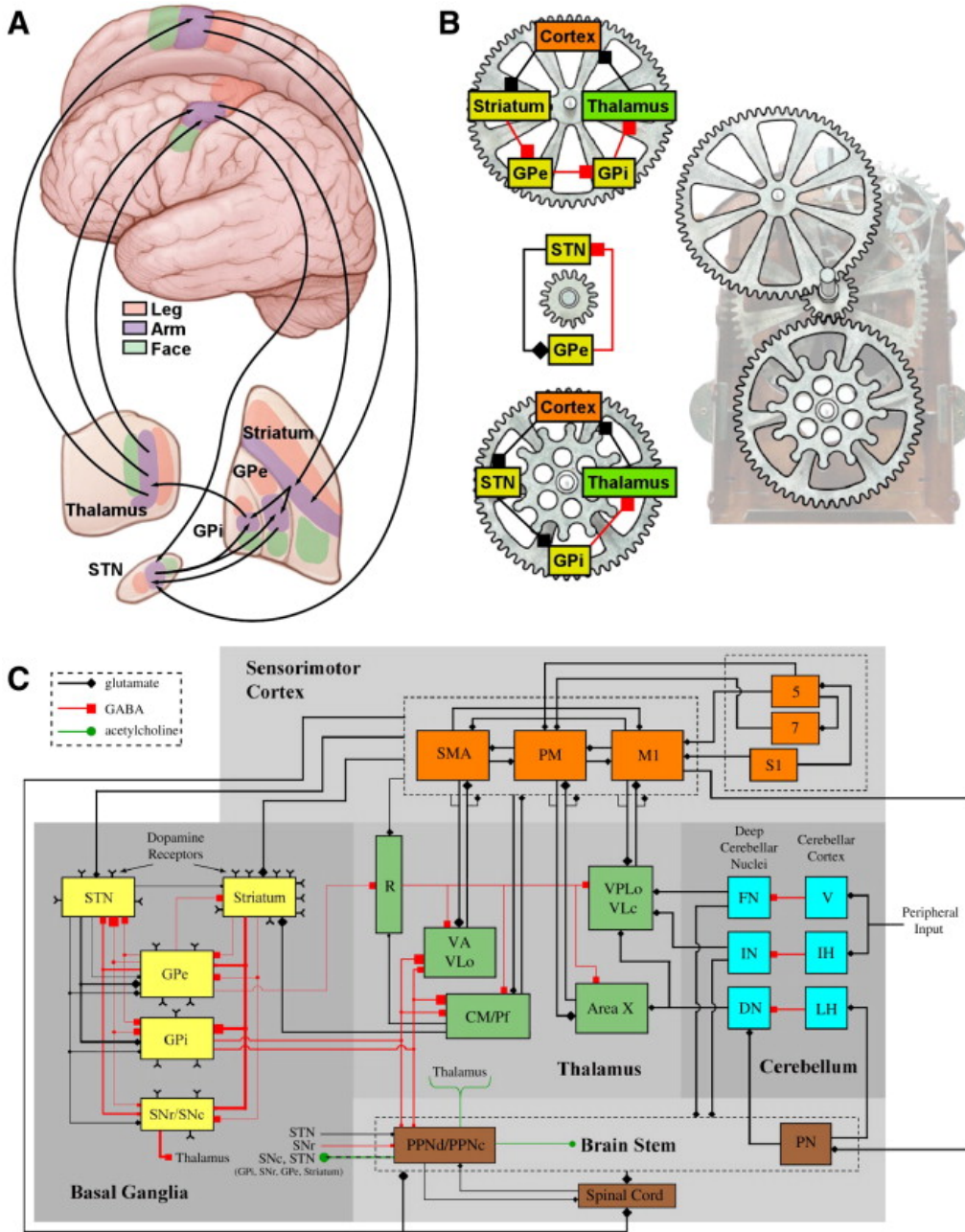


图 1: 基底神经节模型和闭环控制系统

放电率网络模型由纹状体、皮层、苍白球 (GP) 和丘脑下核 (STN) 组成。控制器由监测 GP 的局部场电位 (LFP) 电极和 SNT 的刺激电极 $u(t)$ 组成。通过计算误差函数 $e(t)$, 控制器被设定为将 STN 的放电率维持在一个设定点 (STN_d)。反馈是用比例、积分和微分控制器计算的, 具有分数阶的积分 (α) 和微分 (β)。该模型的动力依赖于突触权重 ($\omega_{gs}, \omega_{sg}, \omega_{gg}, \omega_{xg}, \omega_{cs}$) 和传播延迟 ($\delta_{gg}, \delta_{gs}, \delta_{sg}$)。标有 \rightarrow 的突触是兴奋性的, 标有 \bullet 的是抑制性的。

其中 STN_d 是 STN 的目标放电率。函数 LFP 代表 GP 中的局部场电位，它接收来自 STN 和纹状体的输入。由于在该模型中，纹状体提供了一个恒定的输入，因此我们将其简化为：

$$LFP(t) = \omega_{sg}STN(t - \delta_{sg}) \quad (8)$$

它是 STN 的加权延迟放电（见公式（4））。控制器的输出在这之后被注入 STN 中。

帕金森病的情况我们将其设置为 STN 和 GP、纹状体和 GP、以及皮层和 STN 之间的突触权重发生变化 [33]，见表 2。

表 2: 健康和疾病状态下的突触权重

Parameter	Healthy	Disease	Connections
ω_{gs}	1.12	10.7	GP→STN
ω_{sg}	19.0	20.0	STN→GP
ω_{gg}	6.60	12.3	GP→GP
ω_{cs}	2.42	9.2	Cortex→STN
ω_{xg}	15.1	139.4	Striatum→GP

在本研究中，我们将传统的 PID 控制器概括为一个分数阶控制器，其特点是阶数 α 用于积分； β 用于微分，那么公式（6）的结果为：

$$u(t) = K_P e(t) + K_{I_0}^{RL} I_t^\alpha e(t) + K_D^{RL} D_t^\beta e(t) \quad (9)$$

其中算子 ${}_0^RL I_t^\alpha$ and ${}_0^RL D_t^\beta$ 分别代表 Riemann-Liouville 意义上的分式积分和分式微分。指数 α 和 β 分别是积分和微分的阶数 [59], [60]。如果 $\alpha=\beta=1$ ，此时该控制器与公式（6）相同。最后，公式（4）中给出的控制系统与公式（9）中给出的分数 PID 控制器的形式为：

$$\begin{aligned} \tau_s \frac{d}{dt} STN(t) &= -STN(t) + F_s \left(-\omega_{gs} GP(t - \delta_{gs}) + \omega_{cs} v_s + K_P e(t) + K_{I_0}^{RL} I_t^\alpha e(t) + K_{D_0}^{RL} D_t^\beta e(t) \right) \\ \tau_g \frac{d}{dt} GP(t) &= -GP(t) + F_g (-\omega_{sg} STN(t - \delta_{sg}) - \omega_{gg} GP(t - \delta_{gg}) + \omega_{gg} v_g) \end{aligned} \quad (10)$$

根据分数微积分的基本特性 [60]，误差的分数积分和微分结果为：

$$\begin{aligned} {}_0^RL I_t^\alpha e(t) &= \frac{STN_d t^\alpha}{\Gamma(\alpha)} - \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \frac{d}{dt} \int_a^t e(\eta) (t - \eta)^{\alpha-1} d\eta \\ {}_0^RL D_t^\beta e(t) &= \frac{STN_d}{\Gamma(1-\beta) t^\beta} - \frac{1}{\Gamma(m-\beta)} \frac{d}{dt} \int_a^t \frac{e(\eta)}{(t-\eta)^\beta} d\eta \end{aligned} \quad (11)$$

4 基于 Lyapunov 的稳定性分析

在这一节中，我们将提出一个基于 Lyapunov 的稳定性分析，该分析是对公式 (4) 中给出的系统与公式 (9) 中给出的分数 PID 控制器的分析。我们令 $\delta = \max\{\delta_g, \delta_s, \delta_{gg}\}$ ，对于 $t > 0$ ， $x_t \in \mathbb{C}[-\delta, 0, \mathbb{R}]$ 定义为 $x_t(\gamma) = x(t + \gamma)$ ， $-\delta \leq \gamma \leq 0$ 。我们令

$$\begin{aligned} f(t, \varphi_t, \phi_t) &= -\varphi(t) + F_s \left(-\omega_{gs}\phi_t + \omega_{cs}v_s + K_P e(t) + K_I^{RL} I_t^\alpha e(t) + K_D^{RL} D_t^\beta e(t) \right) \\ g(t, \varphi_t, \phi_t) &= -\phi(t) + F_g (\omega_{sg}\varphi_t - \omega_{gg}\phi_s - \omega_{xg}v_g) \end{aligned} \quad (12)$$

(STN(t), GP(t)) 是 (7) 的解，其初始数据为：

$$\begin{cases} STN(t; 0, \varphi_0, \phi_0) = \varphi_0(t), & -\delta \leq t \leq 0 \\ GP(t; 0, \varphi_0, \phi_0) = \phi_0(t), & -\delta \leq t \leq 0 \end{cases} \quad (13)$$

其中 φ_0, ϕ_0 为区间 $[-\delta, 0]$ 上的连续函数，我们把 GP_d 表示为 STN_d 所对应的状态。考虑类 Lyapunov 函数：

$$V(t, STN, GP) = |STN - STN_d| + |GP - GP_d| \quad (14)$$

我们将评估连续函数 V 相对于公式 (4) 中给出的系统的微分，定义为：

$$D_4^+ V(t, \varphi(t), \phi(t)) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \sup \frac{1}{h} [V(t+h, \varphi(t) + hf(t, \varphi_t, \phi_t), \phi(t) + hg(t, \varphi_t, \phi_t)) - V(t, \varphi(t), \phi(t))] \quad (15)$$

对于 sigmoid 激活函数 F_s 和 F_g 。存在正常数 L_s 和 L_g (见 [34]) 使得

$$\begin{aligned} |F_s(x) - F_s(y)| &\leq L_s |x - y| \\ |F_g(x) - F_g(y)| &\leq L_g |x - y| \end{aligned} \quad (16)$$

对于任意 $x, y \in \mathbb{R}$ ， $x \neq y$ ，我们仍然有 $F_g(0) = B_g \geq 0$ ， $F_s(0) = B_s \geq 0$

则对于 $t \geq 0$ ，对于任意 $\varphi \in \mathbb{C}[[t-\delta, \mathbb{R}]$ ， $\phi \in \mathbb{C}[[t-\delta, \mathbb{R}]$ 使得 $V(t+\gamma, \varphi(t+\gamma), \phi(t+\gamma)) < V(t, \varphi(t), \phi(t))$ ， $\gamma \in [-\delta, 0)$ ，我们可以得到：

$$D_7^+ V(t, \varphi(t), \phi(t)) \leq \left(-\frac{1}{\tau} + A \right) V(t, \varphi(t), \phi(t)) \quad (17)$$

其中 $-\frac{1}{\tau} = \min \left\{ \frac{1}{\tau_s}, \frac{1}{\tau_g} \right\}$

$$A = \max \left\{ \frac{\omega_{gs} L_s}{\tau_s} + \frac{\omega_{gg} L_g}{\tau_g}, \omega_{sg} \left(\frac{1}{\tau_s} L_s \left(K_P + K_I \frac{I_c}{\Gamma(\alpha)} + K_D \frac{D_c}{\Gamma(m-\beta)} \right) + \frac{1}{\tau_g} L_g \right) \right\} \quad (18)$$

其中 I_c 和 D_c 为常数，将允许估计和控制来自分数积分和分数微分项的参考增益。

若 $\frac{1}{\tau} \geq A$ ，then $D_4^+ V(t, \varphi(t), \phi(t)) \leq 0$ ，根据延迟系统理论 [32]，状态 (STN_d, GP_d) 稳定。此外，如果有一个 $c > 0$ 使得 $\frac{1}{\tau} - A \geq c > 0$ ，那么我们有 $D_4^+ V(t, \varphi(t), \phi(t)) \leq -cV(t, \varphi(t), \phi(t))$ ，这将保证指数稳定性。分数阶系统的类似结果在 [70], [71], [72] 中提出。请注意，对于这样的系统，Mittag-Leffler 稳定性的概念包含了指数稳定性的概念。

基于 Lyapunov 的稳定性分析表明，STN(t) 和 GP(t) 的行为可以被控制和同步。然而，条件 $\frac{1}{\tau} - A \geq c > 0$ 是非常严格的。此外，为了评估在控制器中添加分数阶积分和微分元素以及减少 A 的效果，下一节将对不同的 α 和 β 值进行数值模拟。

5 分数阶微分和积分的数值解法

Riemann-Liouville 定义用于分析微积分，Grunwald-Letnikov 通常用于数值微积分 [57], [60]，这个定义被表述为

$${}_0^{GL}D_t^\theta f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\theta} \sum_{j=0}^{t/h} (-1)^j \binom{\theta}{j} f(t - jh) \quad (19)$$

其中 j 是时间增量， ${}_0^{GL}D_t^\theta$ 是 Grunwald-Letnikov 意义上的分数算子，其中 $\theta \in \mathbb{R}$ 。阶数 $\theta < 0$ 时，该式是分数积分， $\theta > 0$ 时，该式为分数微分。对于二项式系数的计算，我们可以使用欧拉的伽马函数和阶乘之间的关系，定义为：

$$\binom{\theta}{j} = \frac{\Gamma(\theta + 1)}{\Gamma(j + 1)\Gamma(\theta - j + 1)} \quad (20)$$

那么分数微分方程可以表示为：

$${}_0^{GL}D_t^\theta f(t) = g(f(t), t) \quad (21)$$

在 $c_0^\theta = 1$ 条件下，该方程可以通过数值求解为 [79]：

$$f(t_k) = f(t_{k-1})h^\theta - \sum_{j=1}^k c_j^\theta f(t_{k-j}) \quad (22)$$

$$c_j^\theta = \left(1 - \frac{1 + \theta}{j}\right) c_{j-1}^\theta \quad (23)$$

其中 h 是时间步长，当 θ 为负数时代表分数积分 [17], [39]。公式 (22) 的第二部分被称为内部记忆轨迹。我们在 Matlab (Natick, MA) 中实现了整个系统。所有的模拟脚本都可以在 www.utsa.edu/SantamariaLab 和 github.com/SantamariaLab 上找到。

6 结果【Results】

在任何闭环 DBS 系统中，一个普遍的难点是实现算法根据植入物的条件或被监测的神经网络的活动变化来改变刺激的参数。在这里，我们采取了一种不同的策略，即使用分数阶控制器。分数阶控制器提供了以前活动的内在负反馈过程，从而生成了复杂系统的高度灵活的调节器。为了测试分数阶控制器是否可以适用于闭环 DBS，我们对正常和帕金森病状态下的基底神经节网络进行了建模研究 [16]。神经网络的正常状态是 STN 和 GP 有一个稳定的放电率（图 2A, $t < 0$ ）。突触参数的变化（表 2）导致这两个区域在 β 范围内（12Hz）出现病理性的振荡放电率活动（图 2A, $t > 0$ ）。我们首先实现了一个以增益 K_P 为特征的比例控制器，其中 $K_I = K_D = 0$ 。我们对 K_P 的值进行参数空间扫描，以确定比例控制器抑制振荡的范围。如果在 2.5 s 长模拟的最后 0.2s 内，STN 的放电率仍然处于在目标放电率（22 Hz）的 10% 以内，则认为系统处于受控状态。结果显示 K_P 的数值范围为 (15,55)，这与之前的建模报告 [55] 一致。在这些值之外，控制器就会失效，STN 放电重新产生震荡（未显示）。

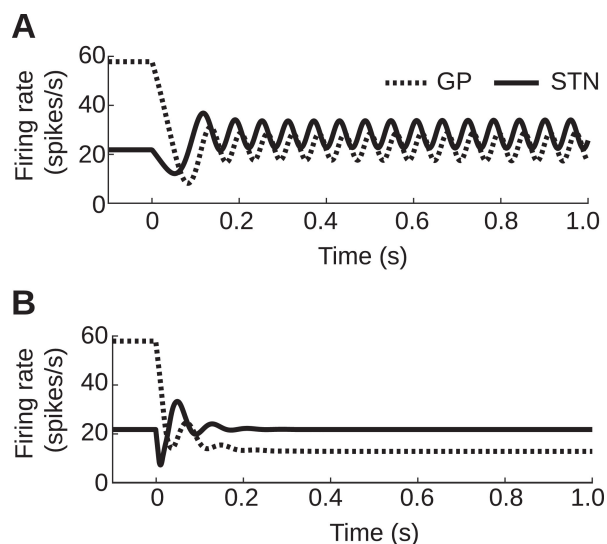


图 2: 帕金森病及其控制模型

A) 在改变突触参数之前 ($t < 0$) 和之后 ($t > 0$)，丘脑下核 (STN) 和苍白球 (GP) 的放电率与时间的关系，这会导致病态振荡行为，见表 2。B) 与 A 中相同的模拟，但 PID 控制器一直处于激活状态，设置为控制 STN 的放电率。控制增益设置为： $K_p = 15, K_i = 115, K_d = 0.15$

然后我们研究了将控制器的积分和微分元素 $K_I \neq 0$ 和 $K_D \neq 0$ 分别纳入的效果。如方法中所述，我们没有使用经典的一阶微分和积分，而是使用了分数阶的积分和微分算子，其特征是它们的阶数 α 和 β 。对于 $\alpha = \beta = 1$ ($PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$)，该控制器与公式 (6) 和 (9) 传统整数阶 PID 相同。对于 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ ，在条件 $K_D = 0$ 和 $K_P = 15$ 下， K_I 的参数搜索范围是 (0,856)，结果为控制器减少了振荡。对于类似分析，在条件 $K_I = 0$ 和 $K_P = 15$ 下， K_D 范围为 (0,0.19)。为了表征 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 控制器的综合使用，我们选择了一个参考增益 ($K_I = 115, K_D = 0.15, K_P = 15$)。这组增益能够抑制 STN 和 GP 目标放电率的振荡行为（图 2B）。之后我们再次确定了增益的范围，但现在固定了 $K_I = 115$ 与 $K_D = 0.15$ 。这种分析导致了 K_I 范围的扩大，变为 (0,1967)，与此同时， K_D 的范围是不变的。因此 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 控制器的微分增益范围较小，积分分量的参数范围较大，与被控制的振荡的缓慢性相一致。

当确定了 PID 控制器的特征之后，我们研究了改变积分和微分部分的分数顺序 α 和 β 时对 K_I 和 K_D 范围的影响。我们首先在固定 $K_D=0.15$ 、 $K_P=15$ 、 $\beta=1$ 的情况下尝试描述 K_I 的特征。如前所述， $\alpha=1$ 的值会产生第一个积分，它是对系统中总活动的一种测量。第二个积分提供了关于这个活动的积累方向的信息。因此，介于 1 和 2 之间的分数积分提供了关于总活动和其作为时间函数的总体轨迹的混合信息。由于这些特性，我们把 α 的值从 1 变化到 1.9。这一分析导致 K_I 的范围扩大到 (0,17,000)，是 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 情况下最大值的 8.6 倍（图 3A）。

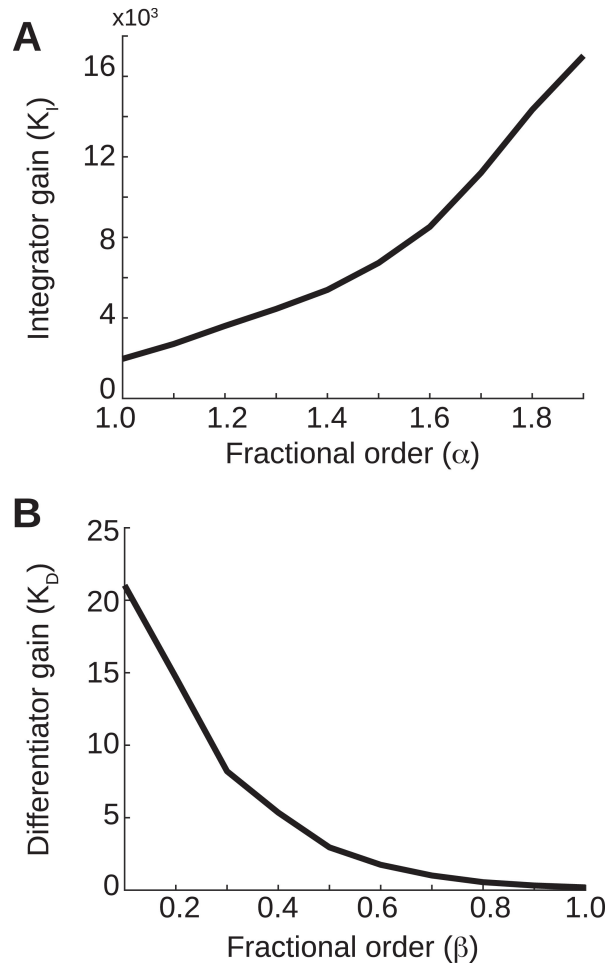


图 3: 分数阶 PID 的结果为增加了可用于控制病态振荡的增益范围

A) 可以控制振荡的积分增益 (K_i) 的最大值与分数积分的阶数 (α) 的关系。其中 $K_i=15$, $K_d=0$ 。B) 可以控制振荡的微分增益的最大值 (K_d) 与分数微分的阶数 (β)。 $K_p=15$, $K_i=0$

与我们对分式积分的论证类似，0 和 1 之间的分式微分提供了过去和瞬间活动的混合信息。正弦的分数微分是 $D^\beta \sin(t) = \sin(2\pi ft + \alpha\pi/2)$ ，这提供了一个来自监测信号的相位提前量，可以用来预测系统的行为。我们在条件 $K_I = 115$ and $\alpha = 1$ 进行了与分数积分情况下相同的分析。我们的结果显示，随着 β 值的减少，可以控制振荡的 K_D 的最大范围扩大到 $K_D=22$ ，与 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 控制器相比，范围增加了 11 倍（图 3B）。使用分数 $PID_{\beta>1}^{\alpha\leq 1}$ 的综合分析表明，与传统情况相比，运行增益的范围增加了数倍。

理解我们结果的另一种形式是，使用 $PID_{\beta>1}^{\alpha\leq 1}$ 时，增益范围内鲁棒性的增加是由于所谓的内部记忆轨迹。

内部记忆轨迹（公式（21））是一个负反馈函数，在时间上以幂律形式衰减，是为分数算子提供非局部性的特征。为了说明内在记忆轨迹在控制系统方面的功能，我们分析了两个除了 K_D 的值其他参数都相同的模拟， $\alpha=1.5$ 和 $\beta=0.5$ ， $K_I=5788$ 。在这种情况下， $K_D=2.55$ ，系统处于控制状态，而在另一种情况下， $K_D=3.35$ ，系统振荡（图 4A）。绘制控制器的积分和微分元素的记忆轨迹显示，正如预期的那样，积分部分跟踪缓慢移动的动态，而微分则跟踪快速变化（图 4B）。在分数微分的情况下，对帕金森病症发病的反应导致记忆轨迹增加，然后向动力学提供负反馈，从而降低 STN 的放电率。然而，控制性模拟和振荡性模拟之间的区别是，在振荡性中，当放电率恢复到目标值时，较大的 K_D 导致记忆轨迹的过度补偿，然后导致比控制性案例中更大的振荡（图 4A 和 B 中的 ●）。这也可以从每种情况的相位平面图（图 4C 和 D）中看出。对于受控情况，振荡被吸引子捕获，它会缓慢地移动到目标值。然而，在振荡的情况下，系统没有被吸引器捕获，并从目标值中逃脱。这种动态非常类似于我们以前报道的分数阶动力学在神经元中产生动作电位序列的影响的建模研究 [75]。总之，这些分析表明， $PID_{\beta>1}^{\alpha<1}$ 控制器对增益设置的鲁棒性比 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 的情况要好几倍。

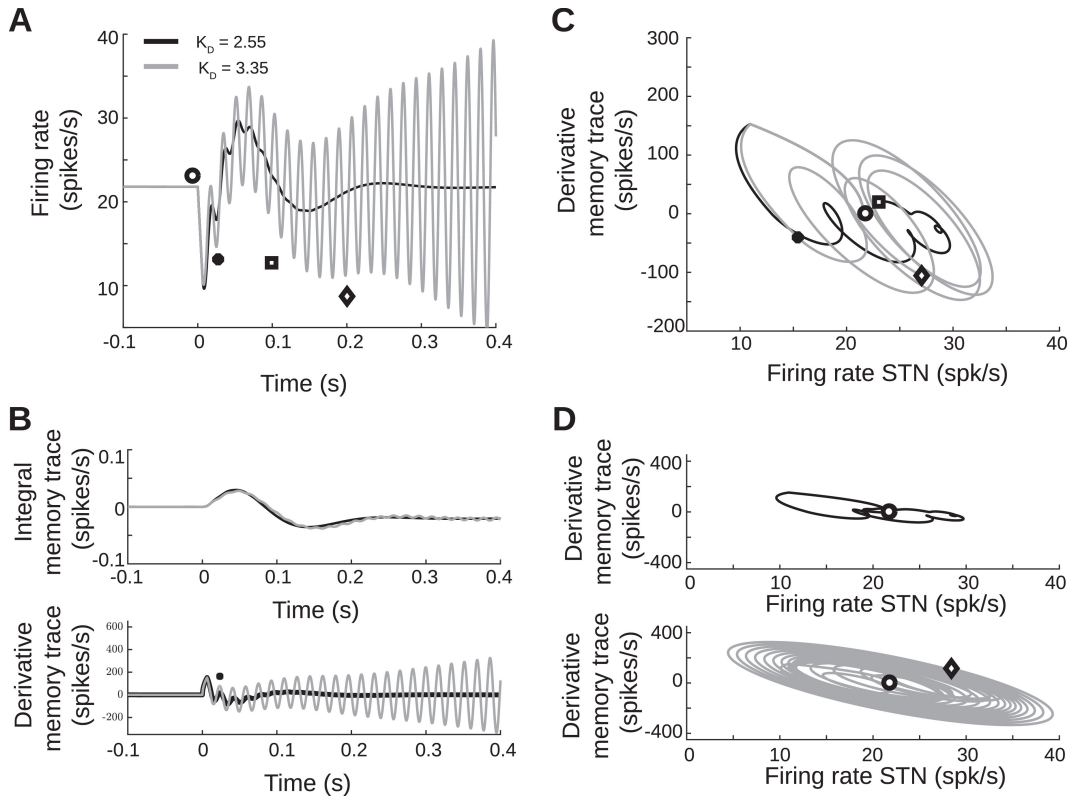


图 4: 分数阶控制器的内部记忆轨迹在帕金森病模型中抑制振荡的功能

两个相同参数为 $\alpha=1.5$ 和 $\beta=0.5$ ， $K_I=5788$ 的模拟，黑色为 $K_D=2.55$ 的情况，灰色为 $K_D=3.35$ 的情况。符号是为了标记其他面板中描述的事件。B) 比较 A 中所述情况的积分和微分成分的记忆轨迹。C) 微分的记忆轨迹和 STN 放电活动之间的前 100 毫秒的相平面。D) 衍生的记忆轨迹和 STN 活动之间的完整相平面。

在表明 $PID_{\beta>1}^{\alpha<1}$ 增加了控制器增益的范围后，我们测试了在改变网络模型的突触参数时抑制振荡的 1 鲁棒性。在网络模型中，振荡行为是由于 $GP \rightarrow STN$ (ω_{sg})、 $STN \rightarrow GP$ (ω_{sg}) 和 $GP \rightarrow GP$ (ω_{gg}) 之间的突触权重增加引起的。其他突触参数的变化并没有导致振荡行为的发生。为了探索突触参数空间，我们生成了三种突触权重的 760 个组合，随机分布在疾病状态值的 0 到 200% 之间（表 2）。我们对积分 $\alpha=(1,1.3,1.5,1.7)$ 和

微分 $\beta=(0.3,0.5,0.7,1)$ 的每个组合进行了 760 次模拟。每次模拟包括在健康的突触集上运行模型 2.5 秒，然后在疾病状态下再运行 2.5 秒。和以前一样，我们确定了每个条件下的分数阶控制器的模拟控制。这一分析表明， $\omega_g s$ 和 $\omega_s g$ 的值决定了模拟是否处于控制状态（图 5A）。 $\omega_g g$ 的值对模拟的控制没有贡献，除了自我抑制非常强以至于关闭了 GP 的活动的情况（未显示）。由于这在生理上是不现实的，这些模拟被放弃了。在 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 的情况下，收敛的模拟比例为 0.57，相反， $PID_{\beta=1.3}^{\alpha=0.5}$ 的模拟比例增加到 0.82。事实上，对整个数据集的分析表明，对突触权重变化的最大稳健性是在 $\alpha=1.3$ 和 $\beta=[0.5,1]$ 时实现的。在 $\alpha \geq 1.7$ 之后，模拟没有收敛（图 5B）。这一分析表明，分数阶控制器可以扩大控制振荡的鲁棒性，因为在固定的增益集上，网络动态的变化会导致振荡的发生。

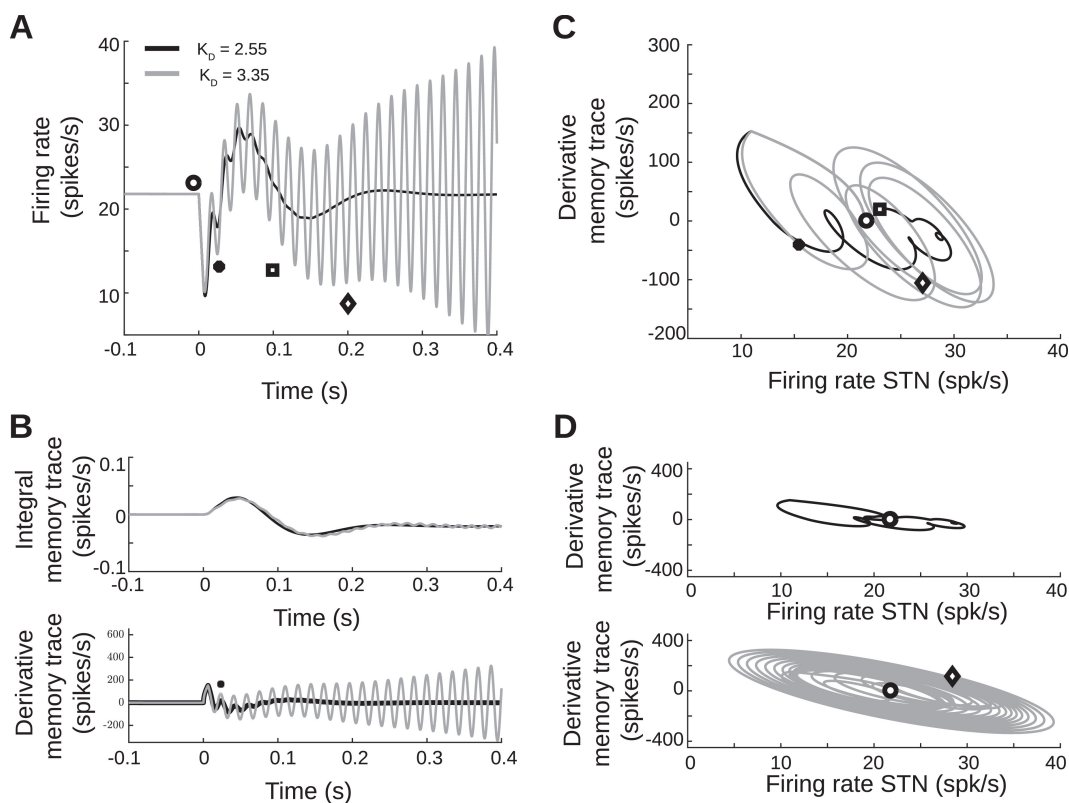


图 5: PID 控制器中的分数阶特性提高了对突触权重变化的鲁棒性

A) 左图，760 个模拟中的散点图，这些模拟是由传统控制器 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 控制的。每个模拟都有一个突触权重的随机值 ($\omega_s g$, $\omega_g s$, $\omega_g g$)，与引起帕金森氏振荡的值相比，最高为 200%。 $\omega_g g$ 的值没有显示出来，因为它们与模拟的结果没有关联。右图是运行相同的 760 次模拟的散点图，分数控制器的阶数不同，为 $PID_{\beta=1.3}^{\alpha=0.5}$ 。B) 左图，在控制器中每个分数阶数组合的模拟比例的表面图，积分为 $\alpha=(1,1.3,1.5,1.7)$ ，微分为 $\beta=(0.3,0.5,0.7,1)$ ，被控制。右图，左图的数据的二维投影。

7 讨论【Discussion】

在本文中,我们提出了一个数学建模研究,以测试在 DBS 中使用分数阶控制器的优势。我们的主要结果是 $PID_{\beta>1}^{\alpha<1}$ 控制器对增益变化的鲁棒性是传统 $PID_{\beta=1}^{\alpha=1}$ 控制器的数倍。同样,当固定控制器的增益时, $PID_{\beta>1}^{\alpha<1}$ 能够在突触参数变化的较大范围内控制振荡。分数积分和微分的一般特性提供了传统整数值积分或微分不可能提供的关于监测的生物标志物信号(病理性振荡)的混合信息。

学界对使用闭环 DBS 治疗帕金森病的兴趣越来越大。最近的报告显示,闭环疗法比开环疗法更有效 [13]、[14]、[21]、[22]、[23]、[24]、[31]、[37]、[45]、[46]、[47]、[63]、[78]。难点在于开发能够检测生物标志物并有效抑制振荡活动的适应性算法。监测震颤或移动困难并不能很好地预测病理性振荡;相反,我们可以监测基底神经节内的信号,特别是 GP 中的 LFP。我们的模型使用从 STN 进入 GP 的延迟突触输入作为对 LFP 的测量。然而,根据模型中使用的生物细节水平,这种测量可能具有不同的特点。我们的模型使用了放电率用于触发闭环信号;然而,似乎也可以使用孤立的动作电位来触发闭环信号。在任何情况下,使用灵活的算法是实现这些设备的一个挑战。学界已经提出了很多不同的算法,如线性反馈控制、遗传算法和其他启发式过程 [15]、[18]、[22]、[61]、[66]、[80]。我们的方法是具有创新性的,因为我们没有把重点放在不断修改 PID 控制器的增益上,而是使用了分数阶的组件,它本质上具有处理非线性系统的数学框架。其优点是,我们的 $PID_{\beta>1}^{\alpha<1}$ 可以在广泛的突触参数范围内控制帕金森氏症振荡的发生,这表明这样的系统可以处理慢性治疗期间预期的生理变化。

虽然在研究分数阶控制器的特性方面已经做了很多工作,但这类系统的实施有技术上的障碍。在计算方面,这些算法要求很高。分数阶积分或微分需要考虑到所有以前的历史;因此,随着时间的推移,计算需求会增加。这可以通过定义一个滚动窗口来限制,在这个窗口中计算这两个函数。另一种方法,也可能是对 DBS 最重要的方法,是实现电子电路。小数分化可以通过使用小数电容来实现 [76]。人们正在努力开发不同材料的分数电容器 [1], [3], [40]。最近,分数电容仿真器已经被开发出来,可以被纳入 PID 控制器 [76], [77]。随着这些技术的出现,那么它们将允许以分数元件提供的灵活性来实现低功率集成电路。

8 参考文献

- [1] Agambayev A , Patole SP , Farhat M , Elwakil A , Bagci H , Salama KN . Ferroelectric fractional-order capacitors. *ChemElectroChem* 2017;4(11):2807-13 .
- [2] Agarwal R , Sarma SV . Restoring the basal ganglia in Parkinson ' s disease to normal via multi-input phase-shifted deep brain stimulation. In: 2010 annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC); 2010. p. 1539-42 .
- [3] Ahmad W , El-Khazali R , Elwakil A . Fractional-order Wien-bridge oscillator. *Electron Lett* 2001;37(18):1110-12 .
- [4] Azar AT , Serrano FE . Fractional order sliding mode PID controller/observer for continuous nonlinear switched systems with PSO parameter tuning. *International conference on advanced machine learning technologies and applications*. Springer; 2018 .
- [5] Babaei N , Salamci MU . Controller design for personalized drug administration in cancer therapy: successive approximation approach. *Opt Control Appl Methods* 2018;39(2):682-719 .
- [6] Baleanu D , Diethelm K , Scalas E , Trujillo JJ . *Fractional calculus: models and numerical methods*. vol. 3. World Scientific; 2012 .
- [7] Baleanu D , Jajarmi A , Mohammadi H , Rezapour S . A new study on the mathematical modelling of human liver with Caputo-Fabrizio fractional derivative. *Chaos Solitons Fractals* 2020;134:109705 .
- [8] Baleanu D , Jajarmi A , Sajjadi SS , Asad JH . The fractional features of a harmonic oscillator with position-dependent mass. *Commun Theor Phys* 2020;72(5):055002 .
- [9] Bana ' s J , O ' Regan D . On existence and local attractivity of solutions of a quadratic Volterra integral equation of fractional order. *J Math Anal Appl* 2008;345(1):573-82 .
- [10] Bejjani B-P , Damier P , Arnulf I , Thivard L , Bonnet A-M , Dormont D , et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999;340(14):1476-80 .
- [11] Benabid AL . Deep brain stimulation for Parkinson ' s disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003;13(6):696-706 .
- [12] Beuter A , Bélair J , Labrie C . Feedback and delays in neurological diseases: a modeling study using dynamical systems. *Bull. Math. Biol.* 1993;55(3):525-41 .
- [13] Beuter A , Lefaucheur J-P , Modolo J . Closed-loop cortical neuromodulation in Parkinson ' s disease: an alternative to deep brain stimulation? *Clin Neurophysiol* 2014;125(5):874-85 .
- [14] Bouthour W , Mégevand P , Donoghue J , Lüscher C , Birbaumer N , Krack P . Biomarkers for closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease and beyond. *Nat Rev Neurol* 2019;15(6):343-52 .
- [15] Brocker DT , Swan BD , So RQ , Turner DA , Gross RE , Grill WM . Optimized temporal pattern of brain stimulation designed by computational evolution. *Sci Transl Med* 2017;9(371) .
- [16] Carron R , Chaillet A , Filipchuk A , Pasillas-Lépine W , Hammond C . Closing the loop of deep brain stimulation. *Front Syst Neurosci* 2013;7 .
- [17] Coronel-Escamilla A , Gómez-Aguilar J , Alvarado-Méndez E , Guerrero-Ramírez G , Escobar-Jiménez R . Fractional dynamics of charged particles in magnetic fields. *Int J Mod Phys C* 2016;27(08):1650084 .

- [18] Coronel-Escamilla A , Torres F , Gómez-Aguilar J , Escobar-Jiménez R , Guerrero-Ramírez G . On the trajectory tracking control for an SCARA robot manipulator in a fractional model driven by induction motors with PSO tuning. *Multibody Syst Dyn* 2018;43(3):257-77 .
- [19] Dabiri A , Moghaddam BP , Machado JT . Optimal variable-order fractional PID controllers for dynamical systems. *J Comput Appl Math* 2018;339:40-8 .
- [20] Debnath L . Recent applications of fractional calculus to science and engineering. *Int J Math Math Sci* 2003;2003(54):3413-42 .
- [21] Eitan R , Bergman H , Israel Z . Closed-loop deep brain stimulation for Parkinson' s disease. In: *Surgery for Parkinson' s disease*. Springer; 2019. p. 131-49 .
- [22] Feng X-j , Greenwald B , Rabitz H , Shea-Brown E , Kosut R . Toward closed-loop optimization of deep brain stimulation for Parkinson' s disease: concepts and lessons from a computational model. *J Neural Eng* 2007;4(2):L14 .
- [23] Fleming JE , Dunn E , Lowery MM . Simulation of closed-loop deep brain stimulation control schemes for suppression of pathological beta oscillations in Parkinson' s disease. *Front Neurosci* 2020;14:166-166 .
- [24] Fleming JE , Dunn E , Lowery MM . Simulation of closed-loop deep brain stimulation control schemes for suppression of pathological beta oscillations in Parkinson' s disease. *Front Neurosci* 2020;14 .
- [25] Follett KA , Weaver FM , Stern M , Hur K , Harris CL , Luo P , et al . , and others Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson' s disease. *N Engl J Med* 2010;362(22):2077-91 .
- [26] Gheisarnejad M , Faraji B , Esfahani Z , Khooban M-H . A Close-loop multi-area brain stimulation control for Parkinson' s Patients Rehabilitation. *IEEE Sens J* 2019 .
- [27] Goharimanesh M , Lashkaripour A , Abouei Mehrizi A . Fractional order PID controller for diabetes patients. *J Comput Appl Mech* 2015;46(1):69-76 .
- [28] Gorzelic P , SchiffS , Sinha A . Model-based rational feedback controller design for closed-loop deep brain stimulation of Parkinson' s disease. *J Neural Eng* 2013;10(2):026016 .
- [29] Grahn PJ , Mallory GW , Khurram OU , Berry BM , Hachmann JT , Bieber AJ , et al . A neurochemical closed-loop controller for deep brain stimulation: toward individualized smart neuromodulation therapies. *Front Neurosci* 2014;8(169) .
- [30] Greenberg BD , Malone DA , Friehs GM , Rezai AR , Kubu CS , Malloy PF , et al . Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2384-93 .
- [31] Haddock A , Velisar A , Herron J , Bronte-Stewart H , Chizeck HJ . Model predictive control of deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. 2017 8th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). IEEE; 2017 .
- [32] Hale JK , Lunel SMV , Verduyn LS , Lunel SMV . Introduction to functional differential equations. vol. 99. Springer Science & Business Media; 1993 .
- [33] Holgado AJN , Terry JR , Bogacz R . Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *J Neurosci* 2010;30(37):12340-52 .
- [34] Holgado AJN , Terry JR , Bogacz R . Conditions for the generation of beta oscillations in the

subthalamic nucleus-globus pallidus network. *J Neurosci* 2010;30(37):12340-52 .

[35] Hu B , Wang Q . Controlling absence seizures by deep brain stimulus applied on substantia nigra pars reticulata and cortex. *Chaos Solitons Fractals* 2015;80:13-23 .

[36] Jajarmi A , Yusuf A , Baleanu D , Inc M . A new fractional HRSV model and its optimal control: a non-singular operator approach. *Physica A* 2019:123860 .

[37] Johnson LA , Nebeck SD , Muralidharan A , Johnson MD , Baker KB , Vitek JL . Closed-loop deep brain stimulation effects on parkinsonian motor symptoms in a non-human primate-Is beta enough? *Brain Stimul* 2016;9(6):892-6 .

[38] Kilbas AA , Srivastava HM , Trujillo JJ . Theory and applications of fractional differential equations. vol. 204. Elsevier Science Limited; 2006 .

[39] Koeller R . Applications of fractional calculus to the theory of viscoelasticity. *ASME Trans J Appl Mech* 1984;51:299-307 .

[40] Krishna MS , Das S , Biswas K , Goswami B . Fabrication of a fractional order capacitor with desired specifications: a study on process identification and characterization. *IEEE Trans Electron Devices* 2011;58(11):4067-73 .

[41] Kumar R , Lozano A , Kim Y , Hutchison W , Sime E , Hallett E , et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51(3):850-5 .

[42] Kumar R , Lozano AM , Sime E , Lang AE . Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 2003;61(11):1601-4 .

[43] Laxton AW , Tang-Wai DF , McAndrews MP , Zumsteg D , Wennberg R , Keren R , et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010;68(4):521-34 .

[44] Li C , Qian D , Chen Y . On riemann-liouville and caputo derivatives. *Discrete Dyn Nat Soc* 2011;2011 .

[45] Little S , Pogosyan A , Neal S , Zavala B , Zrinzo L , Hariz M , et al. , and others Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2013;74(3):449-57 .

[46] Liu C , Wang J , Deng B , Wei X , Yu H , Li H , et al. Closed-loop control of tremor-predominant parkinsonian state based on parameter estimation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2016;24(10):1109-21 .

[47] Liu C , Wang J , Li H , Lu M , Deng B , Yu H , et al. Closed-loop modulation of the pathological disorders of the basal ganglia network. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst* 2017;28(2):371-82 .

[48] Liu X , Zhang M , Richardson AG , Lucas TH , Van der Spiegel J . Design of a closed-loop, bidirectional brain machine interface system with energy efficient neural feature extraction and PID control. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2016;11(4):729-42 .

[49] Mayberg HS , Lozano AM , Voon V , McNeely HE , Seminowicz D , Hamani C , et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45(5):651-60 .

[50] Moro E , Lozano AM , Pollak P , Agid Y , Rehnroona S , Volkmann J , et al. , and others Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(5):578-86 .

[51] Obeso JA , Rodriguez-Oroz MC , Rodriguez M , Lanciego JL , Artieda J , Gonzalo N , et al.

Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2000;23:S8-S19 .

[52] Parastarfeizabadi M , Kouzani AZ . Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. *J Neuroeng Rehabil* 2017;14(1):79 .

[53] Parvinian B , Scully C , Wiyor H , Kumar A , Weininger S . Regulatory considerations for physiological closed-loop controlled medical devices used for automated critical care: food and drug administration workshop discussion topics. *Anesth. Analg.* 2018;126(6):1916 .

[54] Pasillas-Lépine W . Delay-induced oscillations in Wilson and Cowan's model: an analysis of the subthalamo-pallidal feedback loop in healthy and parkinsonian subjects. *Biol Cybern* 2013;107(3):289-308 .

[55] Pasillas-Lépine W , Haidar I , Chaillet A , Panteley E . Closed-loop deep brain stimulation based on firing-rate regulation. In: 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on neural engineering (NER); 2013. p. 166-9 .

[56] Pavlides A , John Hogan S , Bogacz R . Improved conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Eur J Neurosci* 2012;36(2):2229-39 .

[57] Petras I . Fractional-order nonlinear systems: modeling, analysis and simulation. Springer Science & Business Media; 2011 .

[58] Plaha P , Gill SS . Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16(17):1883-7 .

[59] Podlubny I . Fractional-order systems and PI/sup/spl lambda//D/sup/spl mu//-controllers. *IEEE Trans Automat Contr* 1999;44(1):208-14 .

[60] Podlubny I . Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications. vol. 198. Academic Press; 1998 .

[61] Popovych OV , Lysyansky B , Rosenblum M , Pikovsky A , Tass PA . Pulsatile desynchronizing delayed feedback for closed-loop deep brain stimulation. *PLoS ONE* 2017;12(3):e0173363 .

[62] Pravika M , Jacob J . PID controlled fully automated portable duodopa pump for Parkinson's disease patients. *Biomed Signal Process Control* 2019;50:178-87 .

[63] Rosin B , Slovik M , Mitelman R , Rivlin-Etzion M , Haber SN , Israel Z , et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating Parkinsonism. *Neuron* 2011;72(2):370-84 .

[64] Rubin JE , Terman D . High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J Comput Neurosci* 2004;16(3):211-35 .

[65] Sabatier J , Lanusse P , Melchior P , Oustaloup A . Fractional order differentiation and robust control design. *Intell Syst Control Autom* 2015;77:13-18 .

[66] Santaniello S , Fiengo G , Glielmo L , Grill WM . Closed-loop control of deep brain stimulation: a simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2011;19(1):15-24 .

[67] Sharifi N , Ozgoli S , Ramezani A . Multiple model predictive control for optimal drug administration of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumours. *Comput Methods Programs Biomed* 2017;144:13-19 .

[68] Sharma R , Deepak K , Gaur P , Joshi D . An optimal interval type-2 fuzzy logic control based closed-loop drug administration to regulate the mean arterial blood pressure. *Comput Methods Programs*

Biomed 2020;185:105167 .

[69] Soltan A , Xia L , Jackson A , Chester G , Degenaar P . Fractional order PID system for suppressing epileptic activities. 2018 IEEE International Conference on Applied System Invention (ICASI). IEEE; 2018 .

[70] Stamova I . Mittag-Leffler stability of impulsive differential equations of fractional order. Q Appl Math 2015;73(3):525-35 .

[71] Stamova I . On the Lyapunov theory for functional differential equations of fractional order. Proc Am Math Soc 2016;144(4):1581-93 .

[72] Stamova I , Stamov G . Functional and impulsive differential equations of fractional order: qualitative analysis and applications. CRC Press; 2017 .

[73] Su F , Wang J , Deng B , Wei X-L , Chen Y-Y , Liu C , et al. Adaptive control of Parkinson's state based on a nonlinear computational model with unknown parameters. Int J Neural Syst 2015;25(01):1450030 .

[74] Tan N , Atherton DP , Yüce A . Computing step and impulse responses of closed loop fractional order time delay control systems using frequency response data. Int J Dyn Control 2017;5(1):30-9 .

[75] Teka W , Stockton D , Santamaria F .Power-law dynamics of membrane conductances increase spiking diversity in a hodgkin-huxley model. PLoS Comput. Biol. 2016;12(3):e1004776 .

[76] Tsirimokou G , Psychalinos C , Elwakil A , Salama K . Experimental verification of on-chip CMOS fractional-order capacitor emulators. Electron Lett 2016;52(15):1298-300 .

[77] Tsirimokou G , Psychalinos C , Freeborn TJ , Elwakil AS .Emulation of current excited fractional-order capacitors and inductors using OTA topologies. Micro-electronics J 2016;55:70-81 .

[78] Velisar A , Syrkin-Nikolau J , Blumenfeld Z , Trager M , Afzal M , Prabhakar V , et al. Dual threshold neural closed loop deep brain stimulation in Parkinson disease patients. Brain Stimul 2019;12(4):868-76 .

[79] Weinberg SH , Santamaria F . History dependent neuronal activity modeled with fractional order dynamics. Computational models of brain and behavior; 2017. p. 531-48 .

[80] Wilson C , Beverlin B , Netoff T . Chaotic Desynchronization as the Therapeutic Mechanism of Deep Brain Stimulation. Front Syst Neurosci 2011;5(50) .

[81] Yıldız TA , Jajarmi A , Yıldız B , Baleanu D . New aspects of time fractional optimal control problems within operators with nonsingular kernel. Discret Contin Dyn Syst-S 2020;13(3):407-28 .