

---

Principle of neural computation

# 脑深部刺激的闭环控制模拟研究

Closed Loop Control of Deep Brain Stimulation: A Simulation Study

---

The screenshot shows the IEEE Xplore interface. At the top, there are navigation links for IEEE.org, IEEE Xplore, IEEE SA, IEEE Spectrum, and More Sites. On the right, there are links for Cart, Create Account, and Personal Sign In. The main header includes the IEEE Xplore logo, navigation menus (Browse, My Settings, Help), and an access notice for South China University of Technology. A search bar is present with a dropdown menu set to 'All' and a search button. Below the search bar, the breadcrumb trail reads 'Journals & Magazines > IEEE Transactions on Neural S... > Volume: 19 Issue: 1'. The main title of the paper is 'Closed-Loop Control of Deep Brain Stimulation: A Simulation Study'. Below the title, it indicates the publisher is IEEE and provides buttons for 'Cite This' and 'PDF'. The authors listed are Sabato Santaniello, Giovanni Fiengo, Luigi Glielmo, and Warren M. Grill. There are statistics for 154 Paper Citations, 8 Patent Citations, and 3243 Full Text Views. A social sharing bar includes icons for ResearchGate, WeChat, Creative Commons, a folder, and a notification bell. The abstract section is partially visible, starting with 'Abstract: Deep brain stimulation (DBS) is an effective therapy to treat movement disorders including essential tremor, dystonia, and Parkinson's disease. Despite over a decade of clinical experience the mechanisms'. On the right side, there is a 'More Like This' section with a link to 'Closed-Loop Neuromodulation for Parkinson's Disease: Current State and Future Directions'.

---

原著 Sabato Santaniello, Giovanni Fiengo, Luigi Glielmo,  
Warren M. Grill

翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

---

IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering  
journal homepage: <https://ieeexplore.ieee.org/Xplore/home.jsp>

## Author information

### Closed Loop Control of Deep Brain Stimulation A Simulation Study

Article history:

Manuscript received December 22, 2009;

Revised May 21, 2010;

Accepted August 16, 2010;

Date of publication September 30, 2010;

Aate of current version February 09, 2011.

*Sabato Santaniello*

AFFILIATIONS

Department of Engineering, Università del Sannio, Benevento, Italy

Department of Biomedical Engineering, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

*Giovanni Fiengo*

AFFILIATIONS

Department of Engineering, Università del Sannio, Benevento, Italy

*Luigi Glielmo*

AFFILIATIONS

Department of Engineering, Università del Sannio, Benevento, Italy

*Warren M. Grill*

AFFILIATIONS

Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC, USA

## 摘要【ABSTRACT】

脑深部刺激（DBS）是治疗运动障碍的有效疗法。这类运动障碍包括原发性震颤、肌张力障碍和帕金森氏病等。尽管 DBS 在临床上以使用超过数十年，但 DBS 的机制仍然不清楚。这种对机制了解的缺乏使得我们对刺激参数的选择具有相当的挑战性。这项工作的目的是开发一个闭环控制系统，根据使用与植入刺激相同的电极从大脑记录的电信号的反馈自动调整刺激幅度以减少振荡性神经元活动。我们在 Vim 丘脑中模拟了一个由 100 个自发活跃的模型神经元组成的群体，该群体产生的局部场电位（LFPs）被用作 DBS 振幅闭环控制的反馈（控制）变量。基于丘脑活动的频谱内容与震颤之间的相关性（Hua, 1998），（Lenz, 1988），我们建立了一个自适应最小方差控制器来调节模拟 LFPs 的功率谱，并将震颤条件下的 LFP 功率谱恢复到无震颤条件下的参考曲线。该控制器基于刺激输入和 LFP 输出之间关系的递归识别自回归模型（ARX），并选择性变化  $\theta$ （2-7Hz）、 $\alpha$ （7-13Hz）和  $\beta$ （13-35Hz）频率范围。该控制器通过这种方式在跟踪参考频谱特征方面表现出色。这种变化反映了模型神经元群体放电模式的变化。并且与开环 DBS 不同，该系统用类似于无震颤条件下模拟的放电模式取代了震颤相关的病理放电模式。与开环固定强度刺激相比，闭环控制器产生的 LFP 频谱更接近于无震颤条件下的频谱，并在神经元振荡频率改变后仍然可以适应匹配频谱。这项计算研究表明，闭环控制 DBS 振幅以调节局部场电位的频谱从而使震颤中出现的神经元放电的异常模式正常化是可行的。

## 文章导航

<b>1 引言【Introduction】</b>	<b>5</b>
<b>2 方法【Methods】</b>	<b>6</b>
2.1 诱发局部场电位的模拟研究	6
2.2 无震颤条件下的神经元活动模拟	6
2.2.1 “规则”类型神经元	7
2.2.2 “不规则”类型神经元	7
2.2.3 “随机”类型神经元	7
2.2.4 “随机”类型神经元	8
2.3 震颤过程中神经元活动的模拟	8
2.3.1 阵发性 Sporadic	8
2.3.2 随机 (LTS) 猝发【Random (LTS) Bursting】	8
2.3.3 节奏 (LTS) 猝发【Rhythmic (LTS) Bursting】	8
2.3.4 震荡锁定的猝发【Tremor-Locked Bursting】	8
2.4 输入-输出关系的确定	9
2.4.1 无震颤情况	9
2.4.2 有震颤但无 DBS 情况	9
2.4.3 有震颤且有 DBS 情况	9
2.5 反馈控制的方法	10
<b>3 结果【Results】</b>	<b>13</b>
3.1 模拟的 LFPs	13
3.2 输入-输出模型的确定	13
3.3 反馈控制	16
3.4 自适应闭环控制与静态闭环控制的比较	17
<b>4 讨论【Discussion】</b>	<b>18</b>
4.1 模型局限性	19
4.2 识别与控制	19
<b>5 参考文献</b>	<b>21</b>

## 1 引言【Introduction】

脑深部刺激（DBS）是治疗几种运动障碍症状的有效疗法，包括原发性震颤（ET）、帕金森氏病（PD）和肌张力障碍。DBS 通过手术植入的电极和电池供电的植入式脉冲发生器向特定的皮层下目标提供高频（约 130-185Hz）脉冲序列刺激，包括丘脑底核（STN）、苍白球内部（GPi）或丘脑腹侧中间核（Vim）[3]。尽管 DBS 有许多优势，例如 DBS 可以良好地改善运动症状、限制药物引起的副作用、改善日常活动的表现从而提高患者生活质量 [3]，但 DBS 的作用机制仍不确定 [4]。

这种认识的缺乏使得刺激参数（即电压、脉冲持续时间和频率）的选择相当具有挑战性，这些参数往往是由临床医生在植入设备后编程的。ET[5]、[6]、PD[7]、[8] 和肌张力障碍 [9]、[10] 的实验研究表明，运动症状的改善非线性地取决于刺激的频率和振幅。目前几乎没有指导选择适当刺激参数的指南，编程在很大程度上是一个临时的过程。它依赖于临床专业知识且不一定能获得最佳结果。此外，参数的选择对刺激功耗有重要影响，因此参数选择对植入式脉冲发生器的电池寿命也有影响 [11]。

我们工作的长期目标是开发一个闭环控制系统，该系统根据使用与植入刺激相同的电极从大脑记录的电信号的反馈自动调整刺激参数以达到减少运动症状的目的。本研究的目的是利用计算模型设计一个闭环控制系统，并确定反馈控制局部场电位（LFPs）功率谱的可行性。我们专注于 Vim 的 DBS 以抑制震颤，并基于对震颤期间丘脑神经活动模型的递归识别，开发了一个自适应模型的参考控制方案 [12]。由电极周围的模型神经元群体活动的叠加产生的细胞外 LFPs 被用作系统状态（即震颤量）的测量。LFP 是一个合适的反馈信号，因为它们可以很容易地用临床植入的 DBS 电极进行测量 [13], [14]，而且在 ET 和 PD 中，局部场电位和震颤之间有非常高的相关性 [1], [2]。此外，沿皮质-基底神经节-丘脑运动环路的 LFP 变化与运动症状的变化相关 [15], [16]。

在计算机模拟中，我们建立了一个闭环控制器，通过应用细胞外刺激来调节神经元的活动，并通过减维线性自回归输入-输出模型 [17] 将神经元活动与输入（电刺激）联系起来。基于确定的输入-输出模型，我们设计了一个反馈控制法来恢复无震颤条件。该方法可以修改目标部位神经元的放电活动，使模拟的 LFP 表现出类似于在无震颤条件下观察到的频谱特性 [18], [19]。

## 2 方法【Methods】

我们模拟了一个独立的、不相互联系的模型神经元群体以确定细胞外刺激对神经元活动的影响，并计算活跃的神经元在震颤和无震颤条件下产生的细胞外局部场电位。随后，量化刺激电流（输入）和 LFPs（输出）之间的关系，用 ARX（外生输入自回归）差分方程建模，参数用最小预测误差法确定 [17]。然后实施最小方差控制算法，通过根据无震颤条件下的参考频谱改变震颤条件下的刺激强度来调节 LFPs 的频谱特性。

### 2.1 诱发局部场电位的模拟研究

100 个丘脑皮层 (TC) 中继神经元均匀地分布在位于无限均匀各向同性介质（电阻率  $\rho=500\Omega\text{cm}$ , [20]）中的点源电极的 3 毫米内。该模型神经元具有多房室结构，轴突、细胞体和髓轴突都有明确的几何表示，并有完整的非线性离子膜电导，且复制了 TC 中继神经元电生理特性的广泛补充 [21]。以前同一模型神经元群体的实例所获得的结果与人类受试者在不同刺激模式、刺激速率和刺激强度的 DBS 期间的震颤变化有良好的相关性 [22], [23]。

神经元的刺激是用两步法确定的。首先，计算刺激开启时电极产生的细胞外电位 [24] 如下：

$$V_{k,h}(t) = \frac{\rho \cdot I_{\text{ext}}(t)}{4\pi \cdot r_{k,h}(P_{\text{elc}})} \quad (1)$$

其中  $V_{k,h}(t)$  是第  $k$  个神经元的第  $h$  个隔室在时间  $t$  时由电极提供的电流  $I_{\text{ext}}(t)$  产生的细胞外电位， $r_{k,h}(P_{\text{elc}})$  是该隔室与点源电极位置  $P_{\text{elc}}$  的绝对距离。然后，应用电位  $V_{k,h}(t)$ ，通过 CVODE 方法（时间步长  $=0.02\text{ms}$ ）的数值积分计算神经元反应。模拟是在 NEURON(ver.6.1) 中进行的 [25]。

由神经元活动产生的细胞外 LFP 被计算为每个神经元室中跨膜电流产生的电位的叠加 [24], [26]。在任何一点  $P$  和时间  $t$ ，LFP 由以下公式计算

$$\phi(P, t) = \sum_{k=1}^N \sum_{h=1}^l \frac{\rho \cdot I_{k,h}(t)}{4\pi \cdot r_{k,h}(P)} \quad (2)$$

其中  $I_{k,h}(t)$  是第  $k$  个神经元的第  $h$  个隔室在时间  $t$  的净跨膜电流， $r_{k,h}(P)$  是该隔室与记录电极位置  $P$  的绝对距离， $N$  是神经元的数量， $l$  是每个神经元的隔室数量。流经高阻抗髓鞘节间的小跨膜电流不包括在 LFPs 的计算中以减少计算工作量。场电位是在三个随机选择的点上计算的，所有这些都离群体中心 2 毫米（即从点源刺激电极），并以 25kHz 采样。

我们在三个独立随机的神经种群上进行重复模拟。所有的分析和信号处理都在 MATLAB（Mathworks, Natick, MA）中进行。

### 2.2 无震颤条件下的神经元活动模拟

我们模拟了在没有震颤的情况下丘脑神经元群体的神经元活动，我们用这种活动为随后的闭环控制开发一个参考谱。基于来自慢性疼痛患者（无震颤报告）的单神经元单位记录 [18]，我们实现了四种不同的放电模式，这些模式再现了测量的神经元活动的最突出特征，包括多种峰发放和簇发放 [18], [27]。按照 [18] 中的功能分类和 [28] 中的多单位分析，每个群体中的 100 个神经元中的 98 个被分为两组，具有不同的平均自发放电率。74% 的“运动性”（即它们的放电率对被动的、强加的关节运动有反应）和 26% 的“自发性”（即它们的放电率对自发的主动关节运动有反应）。对于每一组神经元，我们根据其表现出的特定类型的放电模式，进

一步将其分为“规则”、“随机”或“不规则”（定义见 [18]）。剩下的两个神经元表现出不规则的猝发放电 [19]，这归因于低阈值的钙离子电位（LTS）。规则、随机、不规则和突发神经元的自发放电活动模拟如下（图 1）。

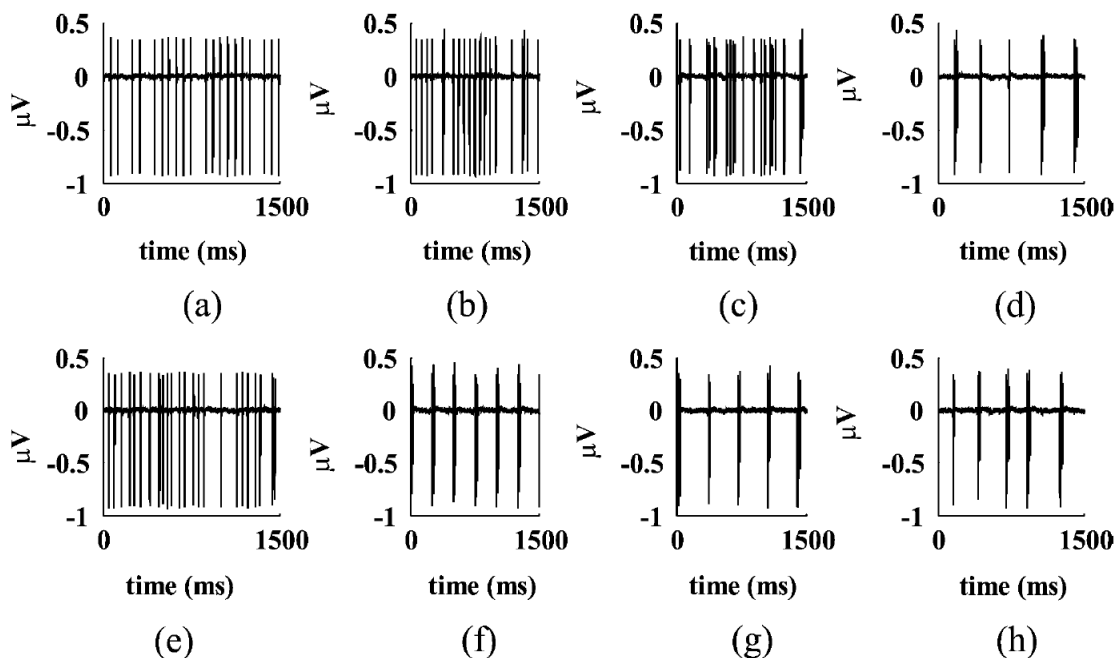


图 1: 在无震颤（上行）和震颤（下行）条件下模拟的神经元活动模式的例子

上行，从 (a) 到 (d)：来自单个运动神经元的细胞外诱发电位，随机的，不规则的，和猝发的神经元。底行，从 (e) 到 (h)：来自单个零星的、震颤锁定的、有节奏的（LTS）和随机的（LTS）猝发细胞的细胞外诱发电位。

### 2.2.1 “规则”类型神经元

一个成功概率为  $P=0.8$  的二项式过程，自发性细胞（7 个细胞）的平均放电频率为 19Hz，运动性细胞（5 个细胞）为 16.1Hz[18]。当输出为 1 时，通过向体细胞提供一个超阈值的细胞内刺激在神经元中产生一个动作电位。

### 2.2.2 “不规则”类型神经元

峰电位间隔 (ISI) 是从 Erlang 分布中提取的，其平均值  $\pm$  标准差等于自发性细胞（16 个细胞）的  $19 \pm 8.9$ Hz 和运动性细胞（4 个细胞）的  $16.1 \pm 8.5$ Hz[18]。当 ISI 过期时，通过向神经元体部提供超阈值的细胞内刺激，在神经元中产生一个动作电位（根据神经元的状态，有时是两个动作电位）。

### 2.2.3 “随机”类型神经元

泊松过程 ( $\lambda=1$ ) 的运行频率为：自发性细胞（50 个细胞）的平均放电频率为 19Hz，运动性细胞（16 个细胞）的平均放电频率为 16.1Hz[18]。对于过程中的每一个新得出的值  $\xi$  都有一个电流脉冲被送到神经元上。根据经验规则，脉冲的持续时间  $d$  与  $\xi$  成正比， $d=8\xi$ ms，其振幅是超阈值的。选择这一规则是为了产生一个



随机的猝发放电模式，在模拟中注意到，持续时间为  $d$  的对体细胞的超阈值刺激导致了大约一个  $\xi$  峰组成的突发放电。

#### 2.2.4 “随机”类型神经元

在两个细胞中，我们试图匹配 [28] 中描述的突发模式，即一个弱的双峰 ISI 直方图，其中一组 ISI 在 200-300ms 左右（见下文）。脉冲间期是从平均  $\pm$  标准偏差等于  $3.7 \pm 0.6$ Hz 的 Erlang 分布中提取的 [28]。当 ISI 过期时，通过向神经元体部提供 15 毫秒的超阈值细胞内刺激，在神经元中产生至少两个动作电位（取决于神经元的状态，有时是三个或更多的动作电位）。

由于没有关于不同类别的神经元空间分布的信息，所以我们假设每个神经元类别在 3 毫米半径的球体中均匀分布。最后，我们设定随机初始延迟均匀分布在 1 至 4 毫秒之间，这些延迟被应用于上述的细胞内刺激以增加神经元之间的变异性。白噪声（平均  $\mu=0$ nA，方差  $\sigma^2=3nA^2$ ）被注入体细胞以模拟背景突触活动 [29]。

### 2.3 震颤过程中神经元活动的模拟

类似地，我们在建模的神经元群体中实现了四种不同的神经元放电活动模式以模拟震颤患者丘脑神经元的自发放电活动。我们选择这些模式来再现每种丘脑神经元的主要统计特征（平均放电率、方差和峰电位的分布）[28]。

#### 2.3.1 阵发性 Sporadic

50 个神经元受到一连串 10 毫秒的超阈值细胞内电流脉冲的影响，脉冲间隔按照平均  $\pm$  标准偏差为  $14 \pm 19$ Hz 的 Erlang 函数分布 [28]，导致单个或成对动作电位的不规则发放。

#### 2.3.2 随机 (LTS) 猝发【Random (LTS) Bursting】

11 个神经元受到一连串 15ms 的超阈值细胞内电流脉冲的影响，脉冲间隔按照平均  $\pm$  标准偏差为  $3.7 \pm 0.6$ Hz 的 Erlang 函数分布 [28]，导致两个或三个猝发峰电位和 ISI 的弱双峰分布。

#### 2.3.3 节奏 (LTS) 猝发【Rhythmic (LTS) Bursting】

五个神经元以恒定的频率接受 20ms 的超阈值细胞内电流的脉冲。对于他们中的每一个，频率是从 2-6 赫兹的均匀分布中随机抽取的，并导致神经元的周期性猝发放电（每个簇发放由 3-5 个峰电位组成）。

#### 2.3.4 震荡锁定的猝发【Tremor-Locked Bursting】

将 34 个神经元置于频率为 4Hz 的 30ms 的超阈值细胞内电流脉冲下 [2]，导致周期性的簇发放。

爆发间期和每组神经元的比例都忠实于实验数据 [28]。爆发内特征（平均放电率：235 Hz，范围：115-322 Hz [23]）在 [28] 提供的范围内，但不忠实于实验数据。然而，这对频率低于 100Hz 的 LFPs 的主要振荡影响有限。如同在无震颤的情况下，不同类别的神经元在空间中随机分布，同时受到注入电流时间的随机延迟和噪声的影响。



## 2.4 输入-输出关系的确定

DBS 刺激（输入）和 LFP（输出）之间的关系是用 ARX 模型确定的。输入和输出信号经过低通滤波（8 阶 Butterworth 滤波器，截止频率：100Hz），下采样到  $f_s=1250\text{Hz}$ ，并进行去趋势处理。我们使用的模型结构是：

$$y(k) = \sum_{s=0}^{nb-1} b_s u(k-s-1) - \sum_{j=1}^{na} a_j y(k-j) + \varepsilon(k) \quad (3)$$

或者，等价于 [17] 中的公式

$$A(z^{-1})y(k) = B(z^{-1})u(k-1) + \varepsilon(k) \quad (4)$$

其中  $A(z^{-1}) = 1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{na} z^{-na}$ ,  $B(z^{-1}) = b_0 + \dots + b_{nb-1} z^{-nb+1}$  是数域  $\mathbb{Z}$  上的多项式，其中  $na$ 、 $nb$  选定。 $u(k)$  和  $y(k)$  分别是 DBS 刺激和  $kT$  时间的 LFP 记录， $T$  是采样间隔 ( $T = 1/f_s = 0.8 \text{ ms}$ )，系数  $a_j, j = 1, \dots, na$  and  $b_s, s = 0, \dots, nb-1$  分别表示时间  $kT$  的输出对之前  $na$  输出样本和最后  $nb$  输入值的线性依赖。 $\varepsilon(k)$  代表未建模的动态，其被假定为均值为 0、方差为  $\psi^2$  的白噪声。我们引入了均方预测误差

$$J = E[(\hat{y}(k | k-1) - y(k))^2] \quad (5)$$

其中， $E[\cdot]$  是期望算子， $\hat{y}(k | k-1)$  是基于到时间  $k-1$  为止的实际值对时间  $k$  的输出的预测，即从 (4) 来看

$$\hat{y}(k | k-1) = (1 - A(z^{-1}))y(k) + B(z^{-1})u(k-1). \quad (6)$$

我们通过递归最小二乘法 (RLS) 算法 [17] 使预测误差最小化 (5)，在以下三种不同条件下确定 (4) 中的模型参数。

### 2.4.1 无震颤情况

如第二节第二小节所述，在没有震颤的情况下计算 LFPs。由于没有施加细胞外刺激，ARX 结构还原为 AR 结构 [17]。

$$A(z^{-1})y(k) = \varepsilon(k) \quad (7)$$

### 2.4.2 有震颤但无 DBS 情况

如第二节第三小节所述，在震颤期间计算 LFPs，由于没有施加刺激，所以使用 AR 结构进行识别。

### 2.4.3 有震颤且有 DBS 情况

如第二节第三小节所述，在震颤期间记录 LFPs，并将固定的细胞外刺激应用于该群体。刺激是一连串  $100\mu\text{s}$  的阴极电流脉冲，振幅不同（从激发 10%、30%、50%、70% 和 90% 的神经元所需的值中统一选择），瞬时频率不同（从 10、35、60、90、130 和 185Hz 中统一选择）。这种输入旨在探测有效和无效刺激设置中输入-输出关系的主要动力学 [23]，并为随后的反馈控制器的设计提供模型。

在以上三个情况下，记录的信号都被分成两段，一段用于识别（长度的 65%），另一段用于验证（长度的 35%）。无震颤和无 DBS 的震颤情况下使用 1s 的试验时间，DBS 开启条件下使用 10s 的试验时间。我们测试了几个模型阶数  $n_a$  和  $n_b$ ，并选择了  $n_a=6$  和  $n_b=1$ ，因为这样的选择对现有的数据提供了良好的拟合，预测的强度与验证数据的差异小于 1%，与记录 LFP 的位置和神经群体无关。

## 2.5 反馈控制的方法

反馈控制器的目的是修改传递给神经群体的刺激的振幅，使 LFPs 功率谱中与震颤有关的振荡被抑制，并恢复无震颤条件下的 LFPs 功率谱的主要特征。刺激频率被固定在 130Hz（无混叠的有效值）。基于确定的 AR/ARX 模型，设计了一个广义的最小方差控制法 [12]，即通过最小化修正跟踪误差的方差来计算控制输入  $u(k)$ 。

$$u(k) = \arg \left( \min_{u \in U} E \left[ \left( P(z^{-1})y(k+1) + Q(z^{-1})u(k) - r(k) \right)^2 \right] \right) \quad (8)$$

$k=0$ ，其中  $U$  是输入振幅的域（阴极振幅限制在 4.5mA，这大约是激活 90% 的神经元群体所需的电流），参考信号  $r(k)$  是从无震颤条件下记录的 LFPs 获得的（第二节）。特别需要注意的是，LFPs 被低通滤波（截止频率：100Hz）分为连续的 250ms 片段，对各个片段进行平均。选择  $P(z^{-1})$  和  $Q(z^{-1})$  是为了保证从参考信号  $r(k)$  到输出信号  $y(k)$  的理想闭环传递函数  $T(z^{-1})$  有意义（模型参考控制），从而迫使输出 LFP 再现  $r(k)$  的主要频谱成分。(8) 中的成本函数对输出信号  $y(k)$  的滤波实现和参考  $r(k)$  之间的跟踪误差进行了加权（即  $P(z^{-1})y(k+1) - r(k)$ ，其中滤波器取决于期望的闭环行为以及控制作用  $u(k)$ 。与 [12] 一样，我们固定  $T(z^{-1}) = M_N(z^{-1})/M_D(z^{-1})$ ，多项式  $M_N$  和  $M_D$  分别为：

$$\begin{aligned} M_N(z^{-1}) &= \gamma_0 + \gamma_1 z^{-1} + \dots + \gamma_n N^{-nN} \\ M_D(z^{-1}) &= 1 + \delta_1 z^{-1} + \dots + \delta_n z^{-nD} \end{aligned} \quad (9)$$

阶数为  $n_N$  与  $n_D$ ，参数  $\gamma_i, i=0, \dots, n_N$ ，和  $\delta_j, j=1, \dots, n_D$ 。

我们设定  $P(z^{-1})$  和  $Q(z^{-1})$  为：

$$\begin{aligned} P(z^{-1}) &= \frac{M_D(z^{-1})}{M_N(z^{-1})} - A(z^{-1}) \left( \frac{1}{\gamma_0} - 1 \right) \\ Q(z^{-1}) &= B(z^{-1}) \left( \frac{1}{\gamma_0} - 1 \right) \end{aligned} \quad (10)$$

其中  $A(z^{-1})$  和  $B(z^{-1})$  在公式 (4) 中有定义

反馈控制器的框图如图 2 所示，其中  $F(z^{-1})$ 、 $G(z^{-1})$  和  $H(z^{-1})$  为数域  $\mathbb{Z}$  的传递函数使公式 (8) 中的函数最小化 [12]，我们得到：

$$\begin{aligned} F(z^{-1}) &= z \left( M_D(z^{-1}) - \frac{A(z^{-1})M_N(z^{-1})}{\gamma_0} \right) \\ G(z^{-1}) &= \frac{\gamma_0}{M_N(z^{-1})B(z^{-1})} \\ H(z^{-1}) &= M_N(z^{-1}) \end{aligned} \quad (11)$$

$T(z^{-1}) = M_N(z^{-1})/M_D(z^{-1})$  是一个二阶滤波器，带宽为 [19,45]Hz，增益为 0.2。 $T(z^{-1})$  的设计是基于对无震颤条件下模拟的 LFPs 的分析（第三节第一小节），目的是削弱闭环系统的低频部分（<7Hz），同时放大 15-50Hz 范围内的  $r(k)$  的频谱。 $\gamma_0$  的选择影响了 (8) 中  $u(k)$  的权重，并间接影响了控制方案的性能。

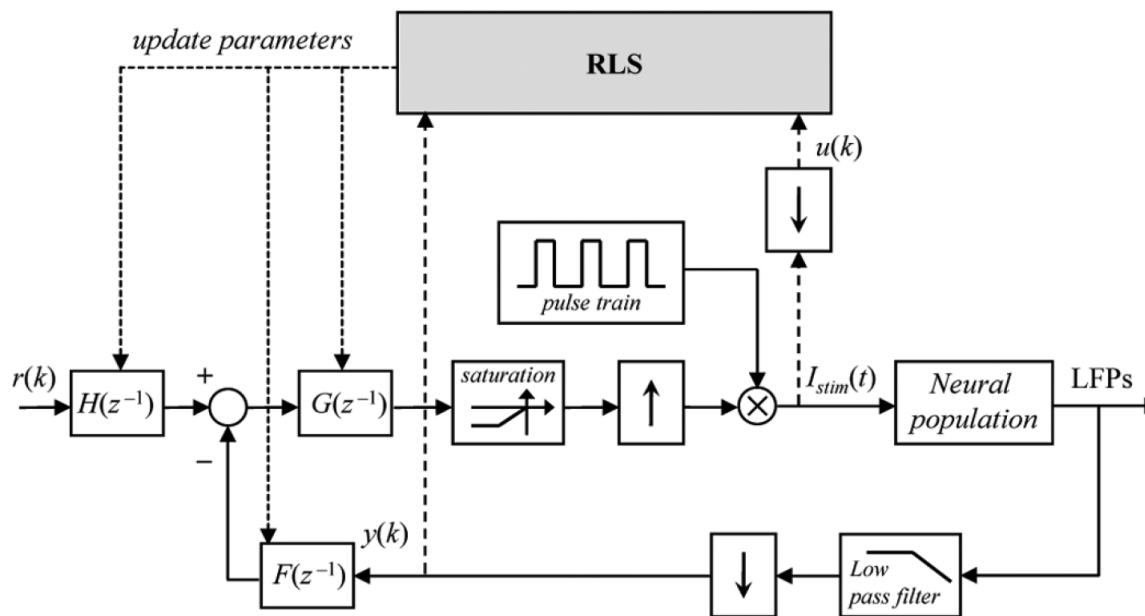


图 2: 自适应的最小方差控制方案

局部场电位 (LFPs) 被低通滤波、采样和反馈。参考信号  $r(k)$  和滤过的 LFPs  $y(k)$  被处理以产生控制输入。细胞外刺激  $I_{stim}(t)$  是通过将控制器的输出乘以一个脉冲序列得到的。刺激是阴性的, 允许的最大振幅是 4.5mA。↑= 上采样。↓= 下采样。RLS= 使用递归最小二乘法的识别程序。

该控制器是自适应的，在每个时间步骤中，(11) 中的  $A(z^{-1})$  和  $B(z^{-1})$  的系数通过 RLS 算法递归更新，然后计算出刺激的新  $s$  数值。这些结果与固定的最小方差控制法进行了比较，即控制器使用相同的参考模型  $T(z^{-1})$ ，但 (11) 中的  $A(z^{P-1})$  和  $B(z^{-1})$  的系数是离线计算的（第二节第 4 小节），在控制器评估期间没有更新。

### 3 结果【Results】

我们通过实现具有不同放电模式的模型神经元（图 1）和随机化它们在体积内的位置，模拟了震颤和无震颤条件下 DBS 电极周围的神经元活动。在无震颤条件下，LFPs 具有低振幅特征，主要在 15 和 20Hz 之间振荡，这分别是自发神经元和运动神经元的平均放电频率。在震颤条件下，震颤锁定的突发细胞主导了 LFPs，产生了约 4Hz 的主要放电节奏。这种特征被确定的 AR/ARX 模型所捕获，并在闭环控制策略中加以利用，以消除与震颤有关的振荡。

#### 3.1 模拟的 LFPs

我们使用一百个自发活跃的模型神经元来模拟细胞外 LFPs。这些神经元随机分布在一个 3 毫米半径的球体中。模型神经元活动的叠加产生了场电位，在无震颤和有震颤的情况下表现出不同的特征。在无震颤条件下，由于整个神经元群体的不同步活动，LFP 信号的振幅很低 [图 3(a)]。功率谱显示，大部分信号的功率在 10-20Hz 之间 [图 3(c)]，与自发和运动神经元的平均放电率一致。功率谱中的额外峰值，即 20 至 50Hz 之间的振荡，是由于主模式的二次谐波和用于计算功率谱的汉恩窗口的卷积效应造成的（Welch 方法）。震颤期间的 LFP [图 3(b)] 的特点是在震颤频率（即 4Hz）上振幅有强烈的周期性增加，这是由于震颤细胞的猝发放电活动的叠加造成的，这些细胞以相同的频率和小的恒定延迟相互放电。功率谱显示了一个宽的峰值，以震颤频率为中心，信号内容在 10Hz 以上迅速减少 [图 3(c)]。

#### 3.2 输入-输出模型的确定

刺激（输入）和 LFP（输出）之间的关系是用自回归模型识别的。识别程序的时间和频谱结果显示在图 4 中，其中一个模拟的神经群在震颤且 DBS 开启条件下。验证数据集的时间模式 [图 4(a)] 和功率谱密度 (PSD) [图 4(b)] 与使用 ARX 模型 (6) 获得的一步超前预测结果进行了比较。预测结果很好地跟踪了验证数据（平均均方根误差  $=8.6 \cdot 10^{-5}$ ），证实该模型捕获了现有数据的主要动力学。在无震颤条件下（平均均方根误差  $=2.3 \cdot 10^{-5}$ ）和无 DBS 的震颤条件下（平均均方根误差  $=3.0 \cdot 10^{-5}$ ）也取得了类似的结果。

图 5 显示了在无震颤情况（AR）、有震颤但无 DBS（AR）和有震颤且开启 DBS（ARX）条件下确定的输入-输出模型的 Bode 图（第二节第 4 小节）。无震颤传递函数的幅度在约 40Hz 以下是平坦的，在上伽马范围（50-70Hz）有一个小的衰减，在约 100Hz 有一个小的谐振峰。相位图在 10Hz 以下是平坦的，然后在 100Hz 以下几乎是线性下降，因此在低频处出现相位失真。但这不影响  $\beta$ （13-35Hz）和  $\gamma$ （50-70Hz）范围内的谐波，我们在那里引入了一个线性相位延迟。由于相应的增益相当低，所以频率  $>100$ Hz 时的相位有一小问题。震颤存在（NO DBS）时的传递函数在低频范围内比无震颤的传递函数有更大的幅度（约 15dB），在 2-100Hz 范围有明显的相位滞后，因此放大了震颤相关的活动，扭曲了其他范围内的振荡。最后，在 DBS 开启的震颤条件下，确定的 ARX 模型的自回归部分的传递函数与无震颤的情况相似，这表明刺激可能通过激发其他自发活动来掩盖震颤相关活动。

这些结果表明，震颤和无震颤条件下的 LFPs 在结构上是不同的：前者表现为爆发性分布，频谱内容集中在  $\theta$  和  $\alpha$  波段，而后者则表现为强直性簇发放，频谱成分的频率范围更广。这一点被转移函数对 LFPs 记录位置的实质性独立性所证实：在三个不同位置计算的  $\varepsilon$ - $\gamma$  转移函数的方差接近于 0，记录位置不影响其滤波特性。

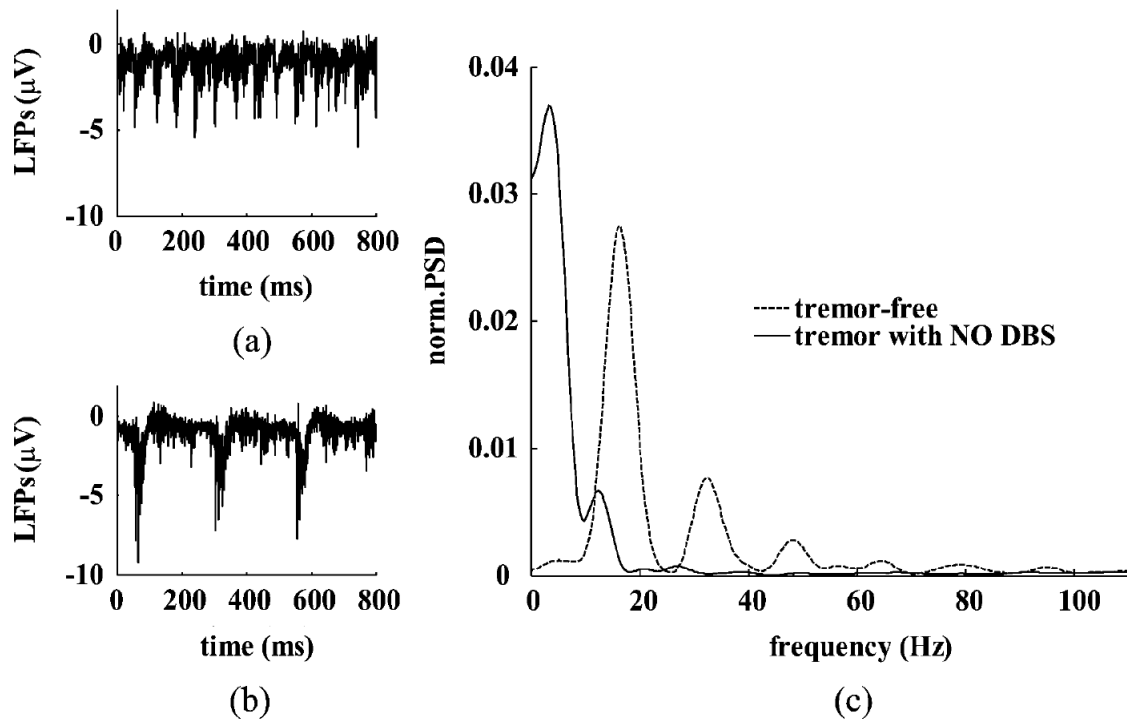


图 3: 无 DBS 时 LFP 的特性

在无震颤 (a) 和震颤 (b) 条件下 LFPs 的时间模式。(c) 无震颤和震颤条件下 LFP 的归一化功率谱密度 (PSD), 通过 PSD 除以总计算功率得到。(a) 和 (b) 中的 LFPs 经过低通滤波、下采样和去趋势处理, 使用周期为 250ms 的 Welch 方法计算 (c) 中的 PSDs (应用 Hann 窗口)。

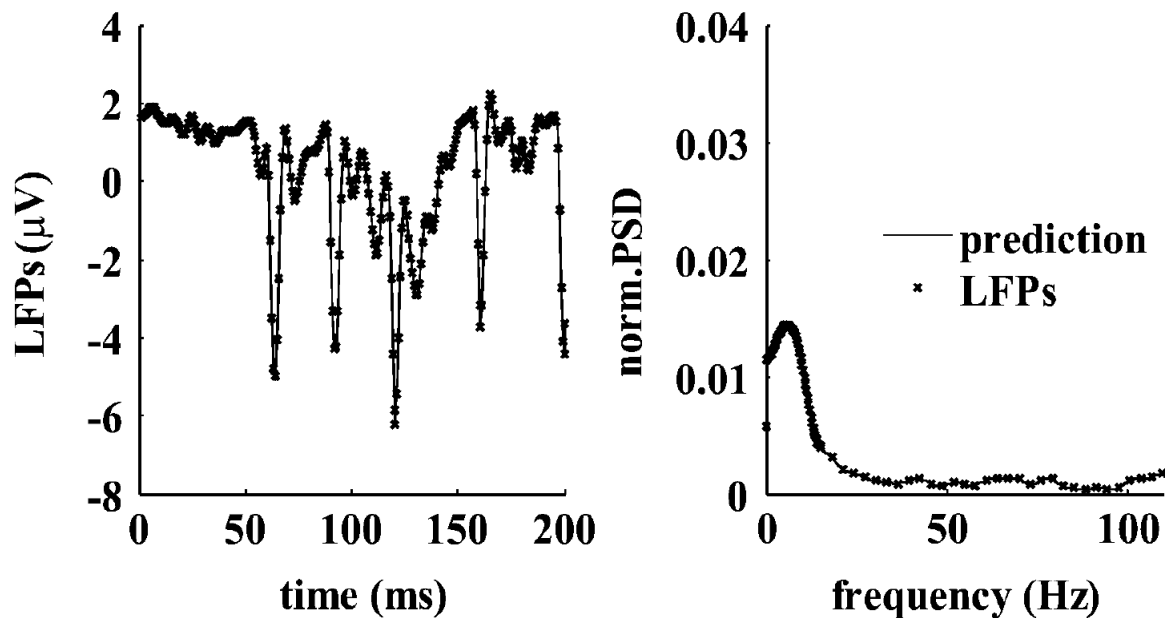


图 4: DBS 开启时 LFPs 的特性

震颤状态下 DBS 开启时 LFP 的时间模式 (a) 和 PSD (b) 以及由识别的 ARX 模型 ( $n_a=6, n_b=1$ ) 给出的提前预测。PSD 的计算和归一化方法如图 3 所示。

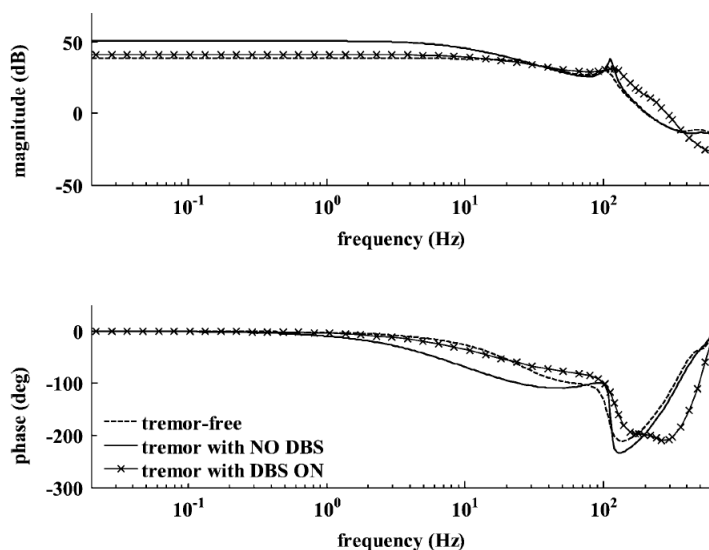


图 5: 在无震颤、无 DBS 的震颤和 DBS 开启的震颤条件下, 从 AR/ARX 模型得到的  $\epsilon$ - $y$  转移函数的 Bode 图。



### 3.3 反馈控制

DBS 的应用改变了单个神经元的放电模式，其振幅由自适应反馈控制器决定。反映在模拟的 LFP 中表现为抑制了与震颤有关的特征，恢复了无震颤条件下的频谱特征。在细胞水平上，刺激改变了平均放电率，并产生了类似于无震颤条件下的动作电位模式。这在图 6 中显示：一个单一的模型神经元，具有随机的运动放电模式 [图 6(a)]，每次发放 2-3 个峰电位（平均突发内 ISI 持续时间为 7 毫秒）并且相当有规律地重复（突发间 ISI 约 63 毫秒）。这种模式在无震颤条件下的模型群体中占主导地位，但在震颤条件下被改变。在震颤条件下，我们注意到存在较长的猝发放电，ISI 较短 [峰值为 8ms，图 6(b)]，突发间频率约 4.5Hz（突发间 ISI 在 219 到 233ms 范围内，峰值为 226ms）。在震颤条件下应用闭环 DBS 会引起 3-4 个动作电位的短时放电，约 54ms 重复一次（范围 45-62ms），并使各神经元的放电活动同步化导致产生比震颤情况下 NO DBS 更大振幅的细胞外诱发电位 [图 6 (c)，顶部]。因此，闭环 DBS 似乎掩盖了固有的低频猝发放电，并恢复了运动放电模式的主要节奏 [图 6(c)，底部]。相反，开环 DBS（即固定振幅和频率）通过引入刺激频率的持续放电 [图 6(d) 中的 130Hz] 来掩盖自发的放电模式，这抑制了震颤锁定的模式，但没有恢复在无震颤条件下观察到的振荡（超过 93% 的所有 ISI 都短于 45ms）。

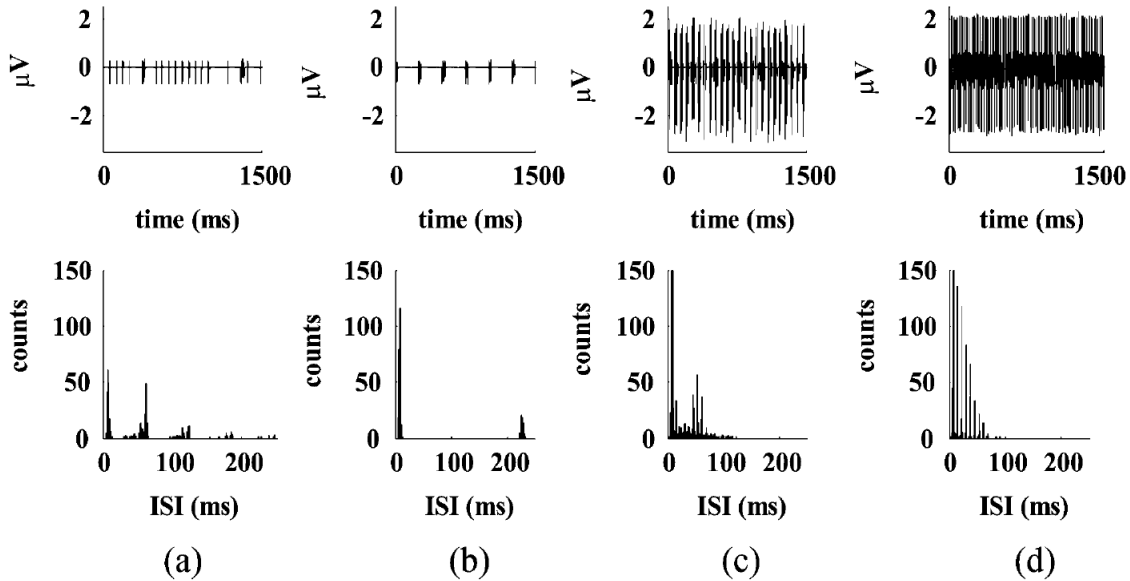


图 6: 在不同条件下，模拟的神经元放电模式表现，时间序列（上行）和峰间隔分布（下行）。

(a) 和 (b): 无震颤（运动随机放电）和震颤（震颤锁定猝发放电）条件。(c): 与 (b) 中的震颤条件一样，但应用闭环 DBS。(d): 与 (b) 中的震颤条件一样，应用开环、常规 DBS（即固定振幅 = 4.8mA，固定频率 = 130Hz）。(c) 和 (d) 中的直方图是被截断的。直方图由 30 秒的模拟构建。

DBS 对神经元放电的影响在第二节第 3 小节和第 3 小节中描述的所有自发放电模式中是相似的，这导致 LFPs 频谱的一致变化（图 7）。参考输入  $r(k)$  是图 3(a) 中信号的平均版本，通过其在约 20Hz 的主要振荡对模型群体进行有规律的刺激，而反馈信息被用来根据对震颤锁定突发的检测进而更新刺激的幅度。最后，通过选择  $M_N(z^{-1})/M_D(z^{-1})$  的比率，模型-参考方法增加了闭环系统对  $\alpha$  和  $\beta$  波段输入谐波的增益。因此，

受控刺激  $I_{stim}(t)$  表现出类似于脉冲串的输入模式，因为它的振幅被调制以使刺激适应 LFPs 的当前状态 [图 7(b)]。

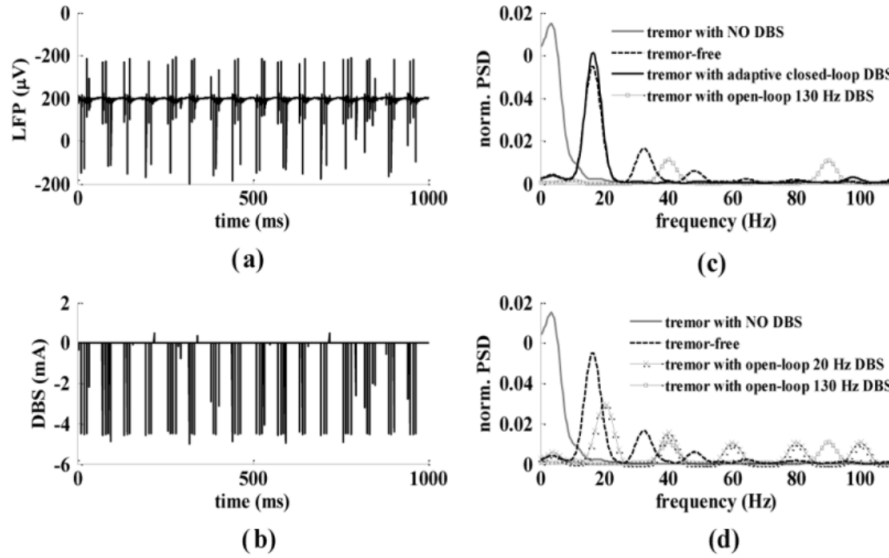


图 7: 在震颤条件下, 闭环 DBS (a) 和反馈控制的刺激幅度  $I_{stim}(t)$  (b) 产生的 LFP 的属性。(c) 在无震颤条件下、在无 DBS 的震颤条件下、在闭环 DBS 的震颤条件下、以及在开环 (130Hz) DBS 的震颤条件下 LFP 的归一化 PSD。(d) 震颤条件下无 DBS 和震颤条件下低频率 (20Hz) 和高频率 (130Hz) 开环 DBS 的 LFP 的归一化 PSD。130 Hz 的开环 DBS 如图 6(d)。 (c) 和 (d) 中的 PSD 计算和归一化方法如图 3 所示。DBS 的振幅限制如图 2 所示。

图 7(c) 描述了四种情况下 LFP 的归一化 PSD: 控制器通过大幅减少震颤 (即  $\theta$ ) 频段 [2,7]Hz 的功率和放大  $\alpha$  和  $\beta$  范围内的谐波恢复了无震颤频谱的特征。功率谱进一步显示了开环和闭环 DBS 之间的巨大差异: 两种方法都减少了 [2,7]Hz 范围内的频谱内容, 但开环刺激也减少了中间频率的放电功率, 并在刺激频率上引入了一个新的高频成分, 而闭环 DBS 恢复了无震颤条件下频谱的主要峰值。用开环低频 (20Hz) DBS 进行了额外的比较 [图 7(d)]: 虽然刺激的频率接近无震颤条件下信号的主要节律 [图 3(a)], 但由此产生的 LFP 的频谱与无震颤条件下的频谱跟踪不佳, 并且注意到在中频 (峰值在 40 和 60 Hz) 处的功率增加。

### 3.4 自适应闭环控制与静态闭环控制的比较

闭环控制方案是自适应的 (即识别模块, 图 2 中的 RLS, 是在线运行的), 以应对模型群体的最终变化、模型不匹配、非线性细胞和残余动力学等情况, 这些可能在不同的模型群体和不同的输入振幅之间变化。为了确定适应性的性能优势, 我们在震颤条件下运行一个模型群, 但震颤锁定的突发细胞以 1Hz 而不是 4Hz 发放突发信号 (第二节第 3 小节)。在这种情况下, 自适应控制方案迅速更新了模型参数, 并取得了与理论情况下几乎相同的性能 (图 8)。然后在没有识别模块的情况下实施图 2 中的控制方案, 函数  $F(z^{-1})$ 、 $G(z^{-1})$  和  $H(z^{-1})$  由 (11) 给出,  $A(z^{-1})$  和  $B(z^{-1})$  固定在先前在震颤条件 (4Hz 突发放电) 下确定的标称值 (固定闭环 DBS, 图 8)。在这种情况下, 性能迅速下降且震颤波段的补偿很差, 只实现了对无震颤的主要节奏的微弱

恢复。

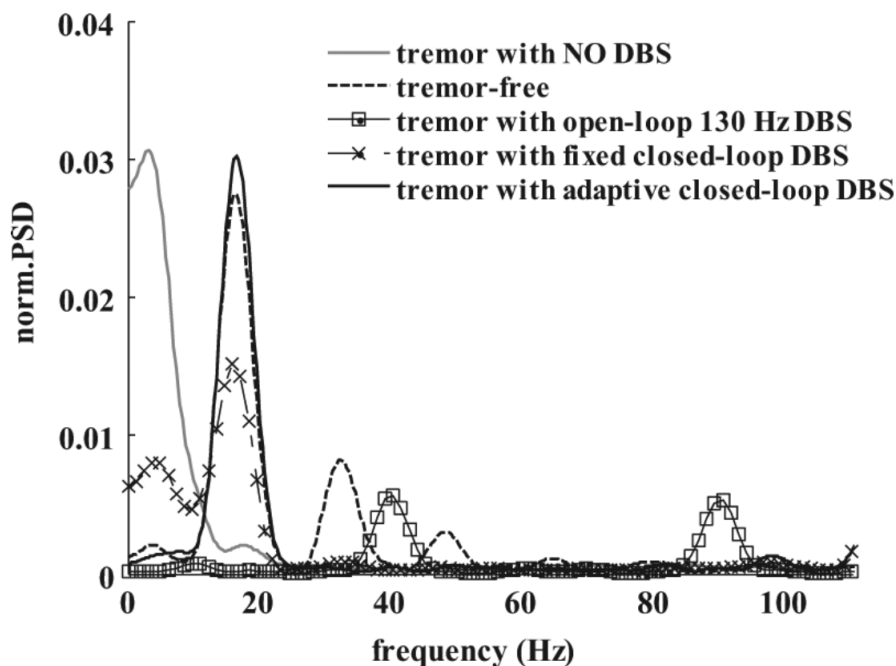


图 8: 在无震颤条件下、无 DBS 的震颤条件下、开环 130Hz DBS 的震颤条件下、闭环自适应 DBS 的震颤条件下、在固定闭环 DBS 的震颤条件下 LFP 的归一化功率谱密度。震颤锁定细胞的放电模式被修改为引起平均频率为 1Hz 的猝发放电。PSD 的计算和归一化方法如图 3 所示。

图 9 显示了图 8 中使用的自适应闭环方案在每个时间步骤中对  $A(z^{-1})$  和  $B(z^{-1})$  的模型参数的估计。估计值取决于模型群体的实际情况（即模拟神经元的放电模式：震颤细胞在约 1Hz 的频率下放电），并跟踪刺激所引起的变化。在刺激前和刺激过程中，稳态条件下估计的参数值（即分别从 200 和 300 毫秒开始以及 1000 毫秒后，图 9）与图 8 的固定闭环 DBS 所使用的标称值有明显差异（单样本 t 检验， $p < 0.001$ ）。

图 8 中的开环 130Hz DBS 受模型群体内动态变化的影响很小，并提供了与图 7 (c) 和 (d) 几乎相同的结果。高频开环 DBS 覆盖了模型群体的资方放电情况，并诱导神经元以刺激频率放电 [图 6 (d)]。

## 4 讨论【Discussion】

这项模拟研究证明了闭环控制 DBS 振幅以调节 LFPs 频谱的可行性，这可以使震颤中出现的丘脑神经元放电的异常模式正常化。我们研究了 LFPs 作为反馈（控制）变量，因为它们提供了一个神经群体整体放电活动的稳定代表。LFP 功率谱的成分取决于神经群体中特定的和可检测的子集的放电模式 [30]-[31][32]，并反映神经元群体的同步活动 [33]。此外，刺激部位的 LFP 功率谱的振荡似乎与运动障碍的症状（如震颤 [14]、运动迟缓和僵硬 [15]、[16]）相关。STN LFP 功率谱在特定频率的调节已被注意到是临床上有效的药物疗法 [15][34]、STN DBS [16]、[32] 或执行自愿运动的结果 [35]。此外，Vim 中的神经元活动与震颤之间的密切联系 [18][36] 表明 Vim 中的 LFP 将是病理状况的可靠标志，震颤将增加 LFP 在  $\theta$  和  $\alpha$  波段的振荡，与单体分析 [2][28] 一致。相反，抑制  $\theta$  波段的 LFP 振荡将与震颤细胞峰放电的变化有关，这被假设为会影响震颤 [37]。

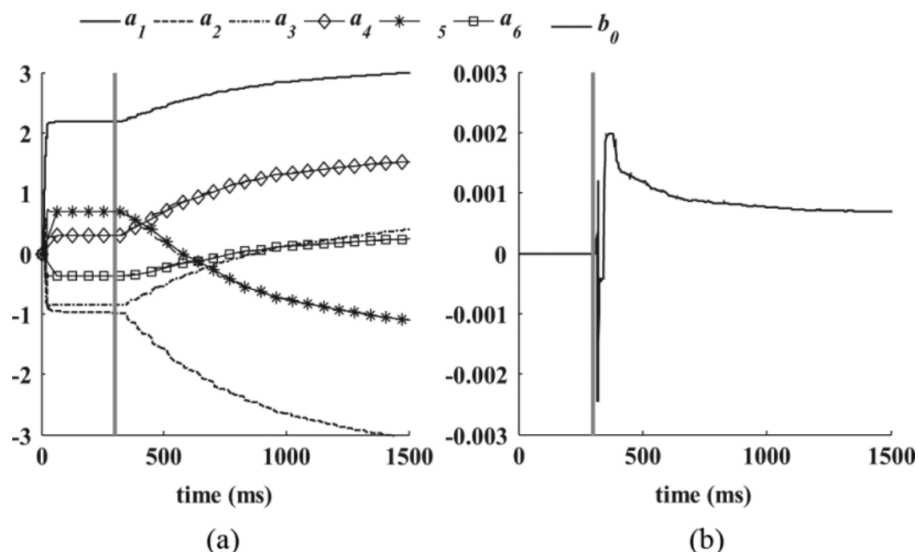


图 9: 在震颤条件下的闭环自适应刺激过程中, 对 (4) 中的  $Az^{-1}$  (a) 和  $Bz^{-1}$  (b) 的参数进行递归估计 ( $na=6, nb=1$ )。震颤锁定的细胞的放电模式如图 8 所示。在模型神经元达到稳定状态的放电模式后, DBS 在时间  $t=300$ ms (灰线) 时被打开。参数的初始值为 0。

#### 4.1 模型局限性

我们使用了一组丘脑神经元模型展示了 Vim 中存在的自发放电模式, 这可以帮助我们开发和验证所提出的识别和控制方法。特别需要注意的是, 我们的模型能够产生动作电位序列, 其时间分布与震颤 [28] 和无震颤 [18]、[19] 受试者的 Vim 神经元实际记录的动作电位序列的一阶和二阶统计相匹配。为了简单起见, 我们采用了 DBS 电极的点源近似, 虽然这似乎足以代表刺激 [38], 但 DBS 接触的尺寸可能会改变记录的 LFPs 的特征。LFP 是通过将神经元膜近似为点电流源的离散序列来计算的 [26], 这与更详细的近似没有明显区别 [39]。该模型只包括突触后 TC 神经元, 不包括突触前轴突和突触输入对 LFP 或诱发神经元活动的贡献。

然而, Vim 的神经元密度低, 核内连接水平低 (平均细胞密度:  $65\text{cell}/\text{mm}^2$  [27])。此外, 如前所述 [23], 由于 DBS 激活的是 TC 神经元的轴突, 而轴突与细胞体 (突触所在的位置) 的距离会影响电流, 所以刺激效应会在整个网络中传递而不受突触的影响 [21]。最后, 突触输入对 TC 神经元放电模式的净影响 [18][28] 通过应用细胞内电流产生不同的自发放电模式而被详细再现。然而, 刺激可以影响突触前轴突的放电率和模式, 它们随后还会对 TC 细胞发挥突触作用。我们没有考虑刺激的这种“间接”作用。此外, 该模型仅限于考虑 DBS 对局部细胞的影响, 而没有考虑下游的网络效应 (如 [40])。

#### 4.2 识别与控制

黑盒方法和线性 AR/ARX 模型被用来描述刺激 (DBS) 和反应 (LFP) 之间的关系。之后我们还将其用于控制以恢复参考频谱的特征。确定模型的程序要求事先设定模型结构和顺序。尽管已经提出了几个标准 (如 Akaike 信息准则、最小描述长度、最终预测误差) 来为不同类别的问题选择结构和顺序 [17], 但这些标准导致的模型顺序高于此处使用的  $na=6, nb=1$ 。同样, 在不同的识别/验证数据集和应用的 DBS 输入中, 我们观

察到了（最佳）模型顺序的巨大变化，但预测误差并没有因为模型顺序的增加而大幅减少。模型识别的目的是通过对应用刺激和 LFPs 之间关系的简化描述来驱动闭环控制方案的设计。出于这个原因，我们对高阶的详细模型不感兴趣，而且，由于我们的控制方案以 LFPs 的频谱特性为目标，我们调查了在预测 LFPs 频谱方面提供足够准确性的 ARX 模型。 $na=6, nb=1$  的阶数足够低，可以实现模型参数的在线更新，并保证一步预测的功率谱非常接近实际频谱（误差  $\leq 1\%$ ），与模型群体（三个群体）或 LFP 记录位置（每个群体的三个不同位置）无关。这进一步表明我们模型的顺序和结构是适当的，这来自于 [17] 提出的拟合指数：

$$fit = 100 \left( 1 - \frac{\|y - \hat{y}\|}{\|y - \bar{y}\|} \right) \% \quad (12)$$

其中  $y$  是任何待识别的 LFP 时间序列， $\bar{y}$  是其平均值， $\hat{y}$  是由给定模型产生的一步超前预测序列， $\|\cdot\|$  是规范算子。对于模型群体和 LFP 记录位置的每一个组合，我们提出的 ARX 模型顺序保证了拟合值大于 96%，而且所识别的转移函数与图 5 中的相似。

我们将控制输入（图 2）与一系列  $100\mu s$  的脉冲进行卷积以调节刺激幅度，同时选择一系列频率（130Hz）以位于有效的频率范围内 [5]，并避免控制信号的混叠现象。所得到的频谱（图 7）显示，闭环 DBS 恢复了在无震颤条件下观察到的主要振荡，但在伽马波段的跟踪却很差。这部分是由于参考信号  $r(k)$  的选择，它被设计为无震颤 LFPs 的平均版本，以减少神经元随机变化的影响，我们还减少了诱发电位的噪声。平均化似乎放大了主振荡，并减弱了 LFPs 中伽马和更高频段的次要谐波。然而，这些谐波只会微妙地影响与运动有关的神经信号 [31]，因此，跟踪误差可能是次要的。闭环控制系统根据反馈信息调制 DBS 振幅，能够适应神经元振荡频率的变化，并产生 LFP 频谱，它比开环固定强度刺激更接近无震颤条件下的频谱。

在低频率（20Hz）和高频率（130Hz）下，闭环刺激的表现都明显优于开环刺激（图 7），说明开环刺激不能恢复无震颤条件下的神经元活动。实验 [22]、[41] 进一步支持了这一点，这些实验表明随机频率 [41] 或不规则频率 [22] 的开环 DBS 即使以高平均频率（如 130Hz）输入时也不能有效缓解震颤。



## 5 参考文献

- [1] S. E. Hua, F. A. Lenz, T. A. Zirth, S. G. Reich, and P. M. Dougherty, “Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 64, pp. 273–276, Feb. 1998.
- [2] F. A. Lenz, R. R. Tasker, H. C. Kwan, S. Schnider, R. Kwong, Y. Murayama, J. O. Dostrovsky, and J. T. Murphy, “Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: Correlation of thalamic “tremor cells” with the 3–6 Hz component of Parkinsonian tremor,” *J. Neurosci.*, vol. 8, pp. 754–764, Mar. 1988.
- [3] C. Halpern, H. Hurtig, J. Juggi, M. Grossman, M. Won, and G. Baltuch, “Deep brain stimulation in neurologic disorders,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 13, pp. 1–16, Feb. 2007.
- [4] E. B. Montgomery and J. T. Gale, “Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS),” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 32, pp. 388–407, Jun. 2008.
- [5] A. M. Kuncel, S. E. Cooper, B. R. Wolgamuth, M. A. Clyde, S. A. Snyder, E. B. Montgomery, A. R. Rezaei, and W. M. Grill, “Clinical response to varying the stimulus parameters in deep brain stimulation for essential tremor,” *Mov. Disord.*, vol. 21, pp. 1920–1928, Nov. 2006.
- [6] M. Ushe, J. W. Mink, S. D. Tabbal, M. Hong, P. S. Gibson, K. M. Rich, K. E. Lyons, R. Pahwa, and J. S. Perlmutter, “Postural tremor suppression is dependent on thalamic stimulation frequency,” *Mov. Disord.*, vol. 21, pp. 1290–1292, Aug. 2006.
- [7] C. Moreau, L. Defebvre, A. Destée, S. Bleuse, F. Clement, J. L. Blatt, P. Krystkowiak, and D. Devos, “STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson’s disease,” *Neurology*, vol. 71, pp. 80–84, Jul. 2008.
- [8] E. Moro, R. J. A. Esselink, J. Xie, M. Hommel, A. L. Benabid, and P. Pollak, “The impact on Parkinson’s disease of electrical parameter settings in STN stimulation,” *Neurology*, vol. 59, pp. 706–713, Sep. 2002.
- [9] A. M. Kuncel, D. A. Turner, L. J. Ozelius, P. E. Greene, W. M. Grill, and M. A. Stacy, “Myoclonus and tremor response to thalamic deep brain stimulation parameters in a patient with inherited myoclonusdystonia syndrome,” *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 111, pp. 303–306, Apr. 2009.
- [10] E. Moro, P. Piboolnurak, T. Arenovich, S. W. Hung, Y. Y. Poon, and A. M. Lozano, “Pallidal stimulation in cervical dystonia: Clinical implications of acute changes in stimulation parameters,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 16, pp. 506–512, Apr. 2009.
- [11] A. M. Kuncel and W. M. Grill, “Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, pp. 2431–2441, Nov. 2004.
- [12] K. J. Åström and B. Wittenmark, *Adaptive Control*, Second ed. Boston, MA: Addison-Wesley, 1995.
- [13] L. Rossi, G. Foffani, S. Marceglia, F. Bracchi, S. Barbieri, and A. Priori, “An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation,” *J. Neural. Eng.*, vol. 4, pp. 96–106, Jun. 2007.
- [14] C. Reck, E. Florin, L. Wojtecki, H. Krause, S. Groiss, J. Voges, M. Maarouf, V. Sturm, A. Schnitzler, and L. Timmermann, “Characterization of tremor-associated local field potentials in the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 29, pp. 599–612, Feb. 2009.

- [15] A. A. Kühn, A. Kupsch, G. H. Schneider, and P. Brown, “Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson’s disease,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 23, pp. 1956–1960, Apr. 2006.
- [16] N. J. Ray, N. Jenkinson, S. Wang, P. Holland, J. S. Brittain, C. Joint, J. F. Stein, and T. Aziz, “Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson’s disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation,” *Exp. Neurol.*, vol. 213, pp. 108–113, Sep. 2008.
- [17] L. Ljung, *System Identification: Theory for the User*, Second ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999.
- [18] G. F. Molnar, A. Pilliar, A. M. Lozano, and J. O. Dostrovsky, “Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson’s disease, essential tremor, and pain,” *J. Neurophysiol.*, vol. 93, pp. 3094–3101, Jun. 2005.
- [19] J. Tsoukatos, Z. H. T. Kiss, K. D. Davis, R. R. Tasker, and J. O. Dostrovsky, “Patterns of neural firing in the human lateral thalamus during sleep and wakefulness,” *Exp. Brain Res.*, vol. 113, pp. 273–282, Feb. 1997.
- [20] J. Haueisen, C. Ramon, M. Eiselt, H. Brauer, and H. Nowak, “Influence of tissue resistivities on neuromagnetic fields and electric potentials studied with a finite element model of the head,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 8, pp. 727–735, Aug. 1997.
- [21] C. C. McIntyre, W. M. Grill, D. L. Sherman, and N. V. Thakor, “Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition,” *J. Neurophysiol.*, vol. 91, pp. 1457–1469, Apr. 2004.
- [22] M. J. Birdno, S. E. Cooper, A. R. Rezai, and W. M. Grill, “Pulse-to-pulse changes in the frequency of deep brain stimulation affect tremor and modeled neuronal activity,” *J. Neurophysiol.*, vol. 98, pp. 1675–1684, Sep. 2007.
- [23] A. M. Kuncel, S. E. Cooper, B. R. Wolgamuth, and W. M. Grill, “Amplitude- and frequency-dependent changes in neuronal regularity parallel tremor with thalamic deep brain stimulation,” *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 15, no. 2, pp. 190–197, Jun. 2007.
- [24] J. Clark and R. Plonsey, “A mathematical evaluation of the core conductor model,” *Biophys. J.*, vol. 6, pp. 95–112, Jan. 1966.
- [25] N. T. Carnevale and M. L. Hines, *The Neuron Book*. Cambridge, U.K.: Cambridge Univ. Press, 2006.
- [26] M. A. Moffitt and C. C. McIntyre, “Model-based analysis of cortical recording with silicon micro-electrodes,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, pp. 2240–2250, Sep. 2005.
- [27] C. Hamani, J. O. Dostrovsky, and A. M. Lozano, “The motor thalamus in neurosurgery,” *Neurosurgery*, vol. 58, pp. 146–158, Jan. 2006.
- [28] M. Magnin, A. Morel, and D. Jeanmonod, “Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in Parkinsonian patients,” *Neuroscience*, vol. 96, pp. 549–564, Mar. 2000.
- [29] J. Wolfart, D. Debay, G. LeMasson, A. Destexhe, and T. Bal, “Synaptic background activity controls spike transfer from thalamus to cortex,” *Nat. Neurosci.*, vol. 8, pp. 1760–1767, Dec. 2005.



- [30] P. Brown, A. Oliviero, P. Mazzone, A. Insola, P. Tonali, and V. di Lazzaro, “Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson’s disease,” *J. Neurosci.*, vol. 21, pp. 1033–1038, Feb. 2001.
- [31] J. F. Marsden, P. Ashby, P. Limousin-Dowsey, J. C. Rothwell, and P. Brown, “Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: Cerebellar thalamus interactions,” *Brain*, vol. 123, pp. 1459–1470, Jul. 2000.
- [32] A. Priori, G. Ardolino, S. Marceglia, S. Mrakic-Sposta, M. Locatelli, F. Tamma, L. Rossi, and G. Foffani, “Low-frequency subthalamic oscillations increase after deep brain stimulation in Parkinson’s disease,” *Brain Res. Bull.*, vol. 71, pp. 149–154, Dec. 2006.
- [33] A. A. Kühn, T. Trottenberg, A. Kivi, A. Kupsch, G. H. Schneider, and P. Brown, “The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson’s disease,” *Exp. Neurol.*, vol. 194, pp. 212–220, Jul. 2005.
- [34] A. Priori, G. Foffani, A. Pesenti, F. Tamma, A. M. Bianchi, M. Pellegrini, M. Locatelli, K. A. Moxon, and R. M. Villani, “Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson’s disease,” *Exp. Neurol.*, vol. 189, pp. 369–379, Oct. 2004.
- [35] C. Brücke, F. Kempf, A. Kupsch, G. H. Schneider, J. K. Krauss, T. Aziz, K. Yarrow, A. Pogosyan, P. Brown, and A. A. Kühn, “Movement-related synchronization of gamma activity is lateralized in patients with dystonia,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 27, pp. 2322–2329, May 2008.
- [36] S. E. Hua and F. A. Lenz, “Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits,” *J. Neurophysiol.*, vol. 93, pp. 117–127, Jan. 2005.
- [37] Z. H. Kiss, D. M. Mooney, L. Renaud, and B. Hu, “Neuronal response to local electrical stimulation in rat thalamus: Physiological implications for mechanisms of deep brain stimulation,” *Neuroscience*, vol. 113, pp. 137–143, Aug. 2002.
- [38] T. Zhang and W. M. Grill, “Effect of electrode geometry on deep brain stimulation: Monopolar point source vs. Medtronic lead,” in *IFMBE Proc. 25th Southern Biomed. Eng. Conf.*, New York, 2009, pp. 167–170.
- [39] G. R. Holt and C. Koch, “Electrical interactions via the extracellular potential near cell bodies,” *J. Comp. Neurosci.*, vol. 6, pp. 169–184, Mar./Apr. 1999.
- [40] J. E. Rubin and D. Terman, “High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model,” *J. Comput. Neurosci.*, vol. 16, pp. 211–235, May/ Jun. 2004.
- [41] M. J. Birdno, A. M. Kuncel, A. D. Dorval, A. D. Turner, and W. M. Grill, “Tremor varies as a function of the temporal regularity of deep brain stimulation,” *Neuroreport*, vol. 19, pp. 599–602, Mar. 2008.