Principle of neural computation

神经亚群需求控制的协调重置去同步脑深部 刺激模型

A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations

Published: 14 July 2003	Download PDF
A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural	Sections
subpopulations	Abstract.
Peter A. Tass	Acknowledgments.
Biological Cybernetics 89, 81–88 (2003) Cite this article	Author information
1162 Accesses 311 Citations 6 Altmetric Metrics	Rights and permissions
Abstract.	About this article
The coordinated reset of neural subpopulations is introduced as an effectively desynchronizing	Advertisement
stimulation technique. For this, short sequences of high-frequency pulse trains are	
administered at different sites in a coordinated way. Desynchronization is easily maintained	
by performing a coordinated reset with demand-controlled timing or by periodically	
administering resetting high-frequency pulse trains of demand-controlled length. Unlike	
previously developed methods, this novel approach is robust against variations of model	

原著 Peter A. Tass 翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

Biological Cybernetics journal homepage: https://www.springer.com/journal/422/

Author information

A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demandcontrolled coordinated reset of neural subpopulations

Article history:

Issue Online: 17 July 2012 Version of Record online: 17 July 2012 Editorial history: Received: 8 November 2002 / Accepted: 9 May 2003 / Published online: 14 July 2003

Peter A. Tass

AFFILIATIONS

Institute of Medicine, Research Center Jü
 lich, Leo-Brandt-Str., D-52425 Jü lich, Germany

Department of Stereotaxic and Functional Neurosurgery, University of Cologne, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50931 Cologne, Germany

摘要【ABSTRACT】

神经亚群的协调重置是一种有效的去同步刺激技术。这种技术以协调的方式在不同刺激靶点施加高频的 短刺激序列。通过按需时间进行协调重置刺激,或通过定期施用按需长度的重置高频脉冲序列刺激,可以很容 易地维持神经元的去同步化。与以前开发的方法不同,这种新方法对模型参数的变化具有鲁棒性,并且不需要 耗时的校准。这项新技术被建议用于帕金森病或原发性震颤患者的脑深部刺激控制。它甚至可能适用于间歇 性出现同步神经振荡的疾病,如癫痫。

文章导航

1	引言【Introduction】	5
2	模型【Model】	6
3	神经亚群的协调重置	6
4	有效的去同步效果	8
5	重新同步化的区块	11
6	按需控制的脑深部刺激	11
7	讨论【Discussion】	12
8	参考文献	15

1 引言【Introduction】

在一些神经系统疾病中,如帕金森病(PD)或原发性震颤,大脑功能受到同步振荡的严重损害(Elble和 Koller 1990)。帕金森病的静止性震颤似乎是由位于丘脑和基底神经节的一群神经元引起的。这些神经元以 同步和自发的周期性方式放电,其频率与震颤相似,且不受任何反馈信号的影响(Llina's and Jahnsen 1982; Pare et al. 1990; Lenz et al. 1994)。相反,在生理条件下,这些神经元不连贯且独立放电(Nini等人,1995)。 在 PD 患者中,这个集群就像一个起搏器,激活运动前区和运动皮层(Alberts 等人, 1969; Volkmann 等人, 1996),后者使其振荡活动同步(Tass 等人, 1998)。

对于对药物治疗无反应的晚期 PD 或原发性震颤患者,将深度电极长期植入丘脑腹侧中间核或丘脑底核 等靶区施加刺激是一种有效的治疗手段(Benabid 等人,1991; Blond 等人,1992)。脑深部电刺激(DBS)是 通过深度电极施以永久性的高频(HF)(>100Hz)周期性脉冲序列进行的(Benabid 等人,1991; Blond 等 人,1992)。高频 DBS 是根据临床经验开发的,其机制尚未完全了解。永久性高频刺激基本上是通过抑制神 经元的放电来模拟组织病变的效果,这反过来又抑制了外周震颤(Wielepp 等,2001)。2001).高频 DBS 是 可逆的,其风险比起用热凝法进行病变要低得多(Schuurman 等,2000)。然而,由于电流扩散等因素,高频 DBS 可能导致严重的副作用,如构音障碍、感觉障碍或小脑共济失调。

为此,人们开发了刺激技术,旨在以按需使起搏器的病理同步放电消失,而不是简单地抑制神经元的放电(Tass 2001a,b,c, 2002a,b,d)。这些方法有一个共同的特点:每个刺激由两个性质不同的刺激组成。第一个刺激较强,可重置(重新启动)集群,而第二个较弱的刺激是一个单一的脉冲,在恒定的时间延迟后施用,并通过刺激处于脆弱状态的神经元集群来实现去同步化。重置的目的是通过以定型的方式重新启动集群来控制集群的动态变化。重置可以通过强的单脉冲(Tass 2001a,c, 2002d)、高频脉冲群(Tass 2001b)或低频脉冲群(Tass 2002a,b)来实现。

一个去同步化单脉冲只有在非常精确地击中群体组织的脆弱部位时才有效(Tass 1999)。因此,复合刺激 技术只能在需要高刺激强度的有效重置的情况下工作,而关键刺激参数的微小变化(尤其是重置刺激和单脉 冲去同步之间的延迟)可能会消除去同步效应(Tass 2001c, 2002b)。因此,这些方法对模型参数的较大变化 (神经元的放电频率和突触相互作用的强度)并不具备鲁棒性。此外,这些技术需要一个耗时的校准程序,持 续 30 分钟以上(基于一系列的测试刺激)(Tass 1999)。与重置刺激不同,去同步化方法在操作过程中还没有 得到充分的测试。它们将在手术后在选定的病人身上进行测试,并与他们的植入电极有外部连接。总之,只有 当同步振荡的动态特征相当稳定,并且有足够的时间进行校准时,才能将以前的方法应用于同步振荡。

在本文中,这些困难是通过单独刺激亚群来克服的。在我的模型中,用按需时间或按需周期性高频脉冲序 列的长度对神经亚群进行协调重置,会导致神经元有效的去同步化。这些新技术对模型参数的变化具有鲁棒 性,而且不需要耗时的校准。它们的鲁棒性和快速可用性使这种新型刺激技术明显优于以前开发的方法。这些 新方法应该在晚期帕金森病或原发性震颤患者中进行测试,甚至可能适用于像癫痫这样间歇性出现同步神经 震荡的疾病。

2 模型【Model】

神经元群体的动力学可以用相位振荡器网络来模拟(Kuramoto 1984;Ermentrout 和 Kopell 1991;Grannan 等人 1993; Hansel 等人 1993)。受刺激和随机力影响的 N 个相互作用的相位振荡器的群体由以下公式描述:

$$\dot{\psi}_j = \Omega - \frac{K}{N} \sum_{k=1}^N \sin(\psi_j - \psi_k) + X_j(t) S_j(\psi_j) + F_j(t)$$
(1)

其中 ψ_j 表示第 j 个相位振荡器的相位。所有振荡器都具有相同的本征频率 Ω ,并且整体耦合强度 K>0。在 神经元中,电刺激的影响取决于神经元的相位(Best 1979; Guttman 等人, 1980)。因此,刺激由一个 2π 周 期函数建模,如强度参数为 I 的函数 $S_j(\psi_j) = I \cos \psi_j$ 。

$$X_{j}(t) = \begin{cases} 1: & \text{int} 2\pi i \\ 0: & \text{jth} \end{cases}$$

$$(2)$$

上式为第 j 个振荡器的开关刺激函数。随机力 $F_j(t)$ 为高斯白噪声,满足 $\langle F_j(t) \rangle = 0$ 和 $\langle F_j(t) F_k(t') \rangle = D\delta_{jk}\delta(t-t')$,其中 D 是恒定噪声振幅。对于刺激消失时(即 X = 0 时),公式 1 是一个著名的耦合相位振荡器的标准模型(Kuramoto 1984)。与之前介绍的同质刺激的相位振荡器群体的模型相比(即 $S_j=S_k$),公式 1 考虑了不同的振荡器可能受到不同的刺激影响。

3 神经亚群的协调重置

相位依赖性刺激,如 $S_j(\psi_j) = I \cos \psi_j$,如果强度参数 I_j 与耦合强度和噪声振幅相比较大,并且刺激持续时间足够长,则将第 j 个振荡器重置为一个特定相位 (Tass 1999, 2002c)。这样的重置可以用高强度的单脉冲(Tass 1999, 2001a, 2002d)、高频脉冲串(脉冲率比平均特征频率 Ω 大 20 倍)(Tass 2001b)或低频脉冲串(脉冲率与 Ω 相似)(Tass 2002a,b)实现。在这里,我们使用高频脉冲序列对其重置。

首先,我们假设此处无噪音 (D=0), 一个由 $S_j(\psi_j) = I \cos \psi_j$ 决定的高频脉冲序列将第 j 个神经元重置为 接近相位 $\psi_i^{\text{res}} + \theta$ 的状态 (Tass 1999, 2002c)。因此,我们可以分别刺激每个神经元来实现神经元的等距重置, 从而轻松地取消神经元群体同步的现象。为此,我们将实施时间相同 (即 $X_i(t) = X(t)$,其中 j = 1, ..., N) 但刺激机制不同 $S_i(\psi_i) = I_i \cos [\psi_i + 2\pi (j-1)/N]$ 的高频脉冲序列。刺激后,神经元群将完全去同步且相位 $\psi_i^{\text{res}} + 2\pi (j-1)/N$ 均匀分布。然而,单独刺激每个神经元需要使用许多电极,很容易损害甚至破坏神经组织。 此外,噪声使神经元重置不那么完美:刺激后的第 j 个阶段为 $\psi_i^{\text{res}} + 2\pi(j-1)/N + \xi_i$,该阶段由于噪声而产 生偏差 ξ_i。因此,我们选择了一个不同的目标。我们不强迫神经元群体进入一个相位完全均匀分布的状态,而 是简单地将群体分成几块,比如四个且在一个周期 [0,2π] 中等距的子群。我们将神经元表示为亚群 1、2、3、 4, 分别为 j = 1, ..., N/4, j = N/4 + 1, ..., N/2, j = N/2 + 1, ..., 3N/4, and j = 3N/4 + 1, ..., N (N可 被4整除)。为了将神经元群分成四个等距的亚群,我们可以选择质量上不同的策略。(i)同时刺激所有四个亚 群:重置神经元的相移是由刺激机制的相移引起的。我们可以用 $S_i(\psi_i) = I \cos [\psi_i + 2\pi (k-1)/4]$ 的高频脉 冲序列来刺激 $k = 1, \ldots, 4$ 亚群的神经元 j_{\circ} (ii) 四个亚群在不同时间用相同的刺激机制 S_i 进行刺激。随后 的高频脉冲串之间的延迟为 T/4,其中 $T = 2\pi/\Omega$ 是没有刺激的群体的周期。我们可以在时间 t' + T(k-1)/4时用 $S_i(\psi_i) = I \cos \psi_i$ 的高频脉冲序列刺激子群 $k = 1, \dots, 4$ 的神经元 j。(iii) 策略 (i) 和 (ii) 可以结合起 来,例如,通过对成对的子群进行两次后续的反相重置,时间延迟为T/4(图1a)。子群1和子群2在时间 t' 同时受到刺激,但他们极性不同。亚群 1 的神经元受到 $S_i(\psi_i) = I \cos \psi_i$ 的刺激,而亚群 2 的神经元受到 $S_i(\psi_i) = I\cos(\psi_i + \pi) = -I\cos(\psi_i)$ 的刺激。类似地,亚群 3 和 4 在时间 t' + T/4 时同时受到刺激。亚群 3 的神经元受到 $S_i(\psi_i) = I \cos \psi_i$ 的刺激,而亚群的神经元 4 的神经元受到的刺激是 $S_j(\psi_j) = -I \cos \psi_j$

变体 (i)-(iii) 的效果相当好。由于篇幅的限制,我们将只展示版本 (三)。为了估计整个群体的同步化程 度和类型,我们使用分组变量:

$$Z_m(t) = R_m(t)e^{i\varphi_m(t)} = \frac{1}{N}\sum_{j=1}^N e^{im\psi_j(t)}$$
(3)

其中 $R_m(t)$ 和 $\varphi_m(t)$ 是相应的实振幅和实相位,对任意时间 t 来说,都有 $0 \le R_m(t) \le 1$ (Daido 1992; Tass 1999)。集群变量便于描述不同类型的同步状态:完美的同相同步对应于 $R_1 = 1$,而一个不连贯的状态, 具有均匀分布的相位,与 $R_m = 0(m = 1, 2, 3, ...)$ 有关。 $R_1 = 0$ 与大 R_m 相结合,表明一个由 m 个不同的、 等距的簇电位组成的 m 簇状态。在每个簇内,所有振荡器都有相似的相位。类似地,我们使下式用分别作为 四个子群体的聚类变量:

$$Z_m^{(k)}(t) = R_m^{(k)}(t)e^{i\varphi_m^{(k)}(t)} = \frac{4}{N}\sum_{j\in\Lambda_k} e^{im\psi_j(t)}$$
(4)

k = 1, ..., 4 是上面介绍的子群的指数, m 是指 m 簇状态的指数(公式 3), Λ_k 是属于第 k 个子群的指数集合,例如, $\Lambda_1 = 1, ..., N/4$. 我们使用 $Z_1^{(k)}$ 估计子群 k 内的同相位同步程度,如果 $R^{(k)_1}$,后者就是完全相位同步。

协调重置的效果在图 1b 中得到了直观的体现。图 1b 显示了 $Z_1^{(k)}(t_E)$ 的快照,即刺激结束时所有四个 亚群的质心。所有四个亚群都是强同步的,它们的平均相位 $\varphi_1^{(k)}$ 在周期中是等距的。 $R_1^{(1)}$ 和 $R_1^{(2)}$ 比 $R_1^{(3)}$ 和



图 1: **a** 两对亚群的后续反相重置是通过施以两对不同极性的高频脉冲串 (时间延迟为 T/4) 来实现的,其中 $T = \Omega/(2\pi)$ 是亚群的周期。高频脉冲串的时间过程和极性用 $X'(t) = X(t)S_j(0)$ 表示,其中数字表示相应的 高频脉冲串被施用的子群体。单个脉冲由阴影区域突出显示。每个高频脉冲串由 15 个持续时间为 0.02 的单 脉冲组成,这些单脉冲有着长度为 0.03 的停顿。高频脉冲串 1 和 3 具有正极性, $S_j(\psi_j) = I \cos \psi_j$,而高频 脉冲串 2 和 4 具有负极性, $S_j(\psi_j) = -I \cos \psi_j$,其中 I = 30。**b** 根据(a)刺激公式 1 的结果,在刺激结束 时由 $Z_1^{(k)}(t_E)$ 表示,其中数字表示相应的子群 $k = 1, \ldots, 4$ 。单位圆圈标志着 $|Z_1^{(k)}|$ 的最大范围。模型参数: N = 100, K = 2, $\Omega = 2\pi$,噪声振幅 D = 0.4。

 $R_1^{(4)}$ 略小。这是因为在高频脉冲串 1 和 2 结束时(即在时间 $t_E - T/4$ 时), $R_1^{(1)}$ 和 $R_1^{(2)}$ 正好位于高频脉冲 串 3 和 4 结束时(即在刺激结束时,时间为 t_E)的 $R_1^{(3)}$ 和 $R_1^{(4)}$ 的位置。在 $t_E - T/4$ 和 t_E 之间,亚群 1 和 2 自发地按逆时针方向运行了四分之一个周期,并放松到一个不太同步的状态,此时 $R_1^{(1)}$ 和 $R_1^{(2)}$ 较小。在刺 激结束时, $R_1^{(1)}, \ldots, R_1^{(4)}$ 的排列是整个种群的对称四簇状态,公式 3 中的 R_4 接近于 1, R_1 接近于 0。协调 重置将整个神经元群体分成四个不同的、对称排列的子群。

4 有效的去同步效果

为了理解刺激引起的神经元群体变化如何导致有效的去同步化,我们必须研究主导模式 Z_1, \ldots, Z_4 的动 力学。我们首先回顾一下公式 1 在没有刺激的情况下的动力学行为(公式 2 中 X(t) = 0)。对于足够大的 N, 已经表明由于噪声振幅 D 的减少(Kuramoto 1984)或由于耦合强度的增加(Tass 1999),噪声同相同步从非 相干状态中出现。对于 K > D,一个稳定的极限循环 $Z_1(t) = Y \exp(i\Omega t)$ 出现,其中 Y 是一个复数常数(Tass 1999)。当 K 超过其临界值 $K^{crit}=D$ 时,公式 3 中的 Z_1 成为一个阶参数,根据支配原理(Haken 1983),它 控制着中心流形上其他稳定模式 $Z_m m = 2, 3, \ldots$ 的动态(Pliss 1964):阶参数 Z_1 作用于慢时间尺度,而稳 定模式 Z_m 作用于快时间尺度,并放松到由阶参数 Z_1 给出的值(Wunderlin and Haken 1975; Haken 1983)。 在大 N 的公式 1 中,这种关系为(Tass 1999):

$$R_m \propto R_1^v \quad \text{with} \quad v \ge 2, m = 2, 3, 4, \dots$$
 (5)

群体动力学将通过集群变量 Z_m 和考虑集体放电来实现可视化。一个单一的放电/猝发放电模型神经元只要其相位接近于零 (modulo 2) 就会放电/猝发放电 (Kuramoto 1984; Ermentrout and Kopell 1991; Grannan 等人 1993; Hansel 等人 1993; Tass 1999)。集群的集体放电活动是由产生动作电位或突发放电的神经元的相对数量给出的:

$$n_{\text{fire}}\left(t\right) = \frac{ \, \text{满足条件}\cos\psi_j > 0.99 \text{的神经元数量}}{N} \tag{6}$$

对于任意的 t,都有 $0 \le n_{fire}(t) \le 1$ 。在合理范围内改变阈值参数 0.99 不会改变结果。当 $n_{fire}(t) = 0$ 时代表此时没有神经元放电/猝发放电, $n_{fire}(t) = 0$ 时表示所有神经元都在放电/猝发放电。

图 2 显示了刺激前、刺激中和刺激后的动态变化。在一个周期内,将图 1 中的协调重置刺激应用于同一神经元群体的阶段是不同的。这种刺激的影响与施用的阶段无关。在刺激结束时,系统已达到图 1a 所示的四集群状态。 R_4 的值类似于刺激前的状态,而 R_1 、 R_2 和 R_3 则接近于零。在刺激之后,系统并没有保持在四簇状态。相反,由于支配原理, R_4 迅速衰减为零,因此系统接近一个完全不同步的状态,其特征是 $R_m = 0$ (m = 1, 2, 3, 4, ...)。根据公式 5,消失的 R_1 抑制了 R_4 。如果没有耦合 (但有噪声),四集群状态的衰变会更慢 (见 (Tass 1996))。

从数学的角度看, *R*₄ 的放松是由于系统被中心流形所吸引,如公式 5 所描述的那样。通过强加一个四簇 状态,刺激只完成了一半的去同步化工作。其余的部分则接近一个均匀的去同步化状态,这是由系统本身完成 的。这样一来,导致同步化的耦合被用来改善去同步的效果。在后刺激瞬态 *R*₁ 的过程中,根据公式 5, *R*₂、 *R*₃ 和 *R*₄ 也再次被恢复。系统最终再次达到稳定的同相位同步状态。对于 N 在 20 到 1000 之间的变化结果 是稳定的,有些甚至更好。



图 2: 图 1a 中的刺激在不同的初始阶段被施用于公式 1 中的同相位同步的神经元群体。在每次模拟开始时, 相位由 $\psi_j = \Psi + \Delta \psi_j$ 给出,其中 $\Delta \psi_j$ 为正态分布,方差为 $\sqrt{0.3}$ 。在 101 次模拟中显示了来自公式 3 的 $R_1(a) R_2(b) R_3(c) R_4(d)$ 的时间过程和来自公式 6(e)的放电神经元的相对数量,其中归一化的平均初始相位 $\Theta = \Psi/2\pi$ 在周期 [0,1] 内等距变化。公式 1 用欧拉方法整合,时间步长为 0.0001。我丢弃了前 30000 个时间 步长,以保证刺激命中处于稳定同步状态的神经元群体。刺激参数和模型参数与图 1 中相同。刺激开始于 t_B = 0,结束于 $t_E = 0.97$ 。高频脉冲序列对 1、2 和 3、4 分别用绿色和蓝色横条表示。



图 3: 在不同类型的刺激中,来自公式 3 的 R_1 (a, c, e) 和来自公式 6 的 n_{fire} (b, d, f) 的时间过程。需求 控制的刺激给药时间 (a, b): 一旦恢复顺序参数的振幅 R_1 达到 0.5 的值,就再次施加图 1a 的刺激。按需控 制的高频脉冲串长度的周期性刺激 (c, d): 图 1a 中的刺激是定期进行的,其中高频脉冲串的长度根据公式 7 得到的, $M_{max} = 15, M_{min} = 0$ 。标准永久高频脉冲串刺激 (e, f): 每个神经元都用相同的高频脉冲序列进行 刺激。对于公式 1 和 2,我们有 $X_j(t) = X(t)$ 。数值积分、模型参数和初始条件如图 2。刺激的开始和结束由 垂直线表示。上部和下部阴影区域分别对应高频脉冲序列对 1、2 和 3、4。

5 重新同步化的区块

神经元子群的有效去同步化协调重置可以用来阻止重新同步化。为此,我们可以使用两种不同的策略:

(i)需求控制的相同刺激的施用时间。每当神经元群体有重新同步化的趋势时,装置就会施以相同的刺激 (图 3)。耦合强度 K 越大,为保持不相关的放电行为就必须越频繁地施加刺激。在实验应用中,我们必须在 足够长的时间内观察同步振荡以便进行频率分析,从而得出没有刺激时神经元群体放电的周期 T,从而得出 关键的刺激参数 T/4 (两对高频脉冲串之间的时间延迟,图 1a)。

(ii) 用需求控制长度的周期性高频脉冲序列夹带。刺激是以偏移时间 $t_n = nv\tau$ 定期进行的,其中 n = 0, 1, 2, 3, ... 是标记各种刺激的索引, $\tau = T + \varepsilon$ 是没有刺激的群体的周期 T 范围内的时间间隔,m 是一个小 整数,如 2 或 3。这意味着我们对四个亚群进行 1 到 v 的夹带,其中神经元的自发频率与刺激的施放频率相 比大约大 m 倍。 $|\varepsilon|$ 越小,实现诱导所需的刺激强度就越小。

与第3节不同(图 1a),我们使用需求控制长度的高频脉冲序列:高频脉冲序列的长度在单脉冲的最小值 M_{min} 和最大值 M_{max} 之间线性增加。其中后者最初用于使完全同步的神经元群体去同步。 R_1 在 $t'_n = t_n - t_{max}$ 时测量,其中 t_{max} 是高频脉冲序列的最大持续时间(包含 M_{max} 单脉冲)。 $R_1t'_N$ 决定了第n 个刺激的高频脉冲序列 1-4 的脉冲数,根据下式:

$$M_{n} = \min\left\{ \left[\frac{R_{1}(t_{n}')(M_{\max} - M_{\min})}{R_{1}(t_{0})} \right]_{\mathbb{Z}} + M_{\min}, M_{\max} \right\}$$
(7)

其中, $n = 0, 1, 2, 3, ..., [x]_{\mathbb{Z}}$ 表示将 x 四舍五入到最近的整数, min x_1, x_2 表示 x_1, x_2 的最小值。第 n 个 刺激在时间 $t_n = nv\tau$ 时精确结束, 而它开始于 t'_n (对于 $M_n = M_{max}$)和 t_n (其中 $M_n = M_{min} = 0$)之间, 这取决于它的持续时间。通过这种适应性夹带,我们稳定了 $Z_1^{(1)}, ..., Z_1^{(4)}$ 的周期性运动,即四个子群的质心。 这样,只需稍加修正,就能使 $Z_1^{(1)}, ..., Z_1^{(4)}$ 的质心在 $t_n = nv\tau$ 时充分接近其相应的吸引子(图 1a)。如果 R_1 的抑制不够,我们可以使用以下三种方法:(i)在 $S_j(\psi_j) = I\cos\psi_j$ 中选择一个更大的强度参数 I,(ii) 增加 M_{min} ,(iii)以更高的频率管理刺激,即减少 v 使刺激间期 $t_{n+1} - t_n = v\tau$ 变小,和/或(iv)增加脉冲 序列每个单脉冲的持续时间。 R_1 的反馈值也可以在时间 t'_n 之前评估,特别是在慢阶参数动态的情况下(即, 当耦合相对于噪声来说是弱的)。我们也可以使用 R_1 在一个时期内的平均值进行评估。

将标准、永久性的高频脉冲序列刺激(Benabid 等人, 1991 年; Blond 等人, 1992 年)应用于我们的公式1(第一近似值),相当于用相同的高频脉冲串刺激每个神经元[公式1和2中的 X_j(t) = X(t)]。在永久的高频刺激期间,秩序参数 Z₁的高频夹带在高斯平面的一小部分捕获了 Z₁(Tass 2001b),因此单个神经元的放电被停止,但没有发生去同步现象(图 3e,f)。相反,在刺激期间, R₁与它的预刺激水平相比更大,其刺激后同步放电立即继续。要想用这样一个简单的脉冲序列持续地抑制放电,就必须永久地施用它。图 3e,f 中用于抑制放电的单脉冲数分别是图 3a,b 和 3c,d 中用于阻断再同步的单脉冲数的 5:35 和 8:02 倍。

6 按需控制的脑深部刺激

我建议将图 3a-d 所示的需求控制的刺激技术用于治疗帕金森病或原发性震颤等神经系统疾病。需求控制 的刺激技术在技术上可以通过使用几个电极或一个具有几个触点的电极来实现。主要的一点是实现病理动态 中心的神经亚群的协调重置。

对于刺激的反馈控制,我们需要一个信号来反映目标神经元群体(对应于图 3 中的 *R*₁)的同步程度。这 个信号可以是通过用于刺激的电极测量的局部场电位(LFP)。或者,我们可以使用外皮层电极测量与通过深 电极刺激的目标区域有足够强的同步性的皮层区域的放电活动(例如,运动前区和初级运动皮层)。去同步化 的协调重置(图 1a)是以需求控制的时间(图 3a,b)或以需求控制的高频脉冲序列的长度(图 3c,d)定期进 行的。这种方法的目的是有效地阻止再同步化,从而使神经元放电尽可能地接近生理(即不相关)的放电模 式。为了说明如何通过简单地在四个不同的部位进行刺激来实现目标群体不同部分的协调重置(图 4b),我们 将四个刺激电极对第 j 个神经元的影响建模为

$$X_{j}(t)S_{j}(\psi_{j}) = \sum_{k=1}^{4} Y_{k}(t)I\cos(\psi_{j})\rho_{j}^{(k)}$$
(8)

其中 k 是指电极编号。通过第 k 个电极施加的高频脉冲序列的时间过程由 Y_k 给出。它与图 1a 中所示的 第 k 个高频脉冲序列相同。当没有刺激时 Y_k 为 0, 否则为 +1 或-1, 这取决于电极的极性。高频脉冲序列对 1 和 2 以及 3 和 4 具有相反的极性。Y₁ = $-Y_2$, Y₃ = $-Y_4$, 其中高频脉冲序列 3 和 4 被延迟 T/4。第 k 个 电极对第 *j* 个神经元的影响由 *Icos*(Ψ_j) 建模, 如图 1-3 的模拟中。刺激的效果随着神经元和电极之间距离的 增加而衰减,其中的空间激活曲线仍不清楚(Ranck 1975)。我们根据公式 $\rho_j^{(k)} = \exp\left[\left(-a * \|\mathbf{x}_j - \mathbf{X}^{(k)}\|\right)^b\right]$ 建立了环型距离依赖模型,其中 a=0.75、b=4(见 Ranck 1975 中图 1、2)。其结果对于 a 在 0.25 和 0.75 之 间的变化以及 b 在 2 和 6 之间的变化来说是定性不变的

需求控制的刺激施加时间(图 4c,d)和需求控制的高频脉冲序列长度的周期性刺激(图 4e,f)都能有效地使目标神经元群体去同步化。



图 4: **a** 第 *k* 个电极对第 *j* 个神经元的影响: $\rho_j^{(k)} = \exp\left[\left(-0.75*\|\mathbf{x}_j - \mathbf{X}^{(k)}\|\right)^4\right]$,影响随着神经元与电极的距离 $\|\mathbf{x}_j - \mathbf{X}^{(k)}\|$ 增加而衰减。**b** 113 个神经元(点)被放置在单位圆内的网格上。四个刺激电极(用数字标注的星星表示)被放置在单位圆的四角。来自公式 3 的 R_1 (c, e) 和来自公式 6 的 n_{fire} (d, f) 的时间过程。如图 3a-d,应用需求控制的刺激技术,通过 b 的四个电极分别施以四种不同的高频脉冲序列(由公式 8 中的 $Y_k(t)$ 建模,如图 1a 所示)。需求控制的刺激施用时间 (c,d):只要 R_1 =0.5,就会进行下一次刺激。根据公式 7,使用按需控制的 HF 脉冲序列长度进行周期性刺激,其中 $M_{max} = 15$ 、 $M_{min} = 0$ (e, f)。c-f: 模型参数、初始条件和格式同图 3,但 I = 40 (用于补偿 $\rho_j^{(k)}$ 的衰减)。

7 讨论【Discussion】

我提出了一种新的、有效的去同步化刺激技术:用需求控制的时间对神经亚群进行协调重置(图 3a,b)或用需求控制周期性施放的高频脉冲序列的长度进行协调重置(图 3c,d)。应用公式1时这些方法效果很好,优于永久高频脉冲薛烈刺激即 DBS 的标准方法(Benabid 等人,1991年; Blond 等人,1992年):永久高频刺激只是抑制放电(图 3e,f),而新型技术则使其失去同步性,从而使其接近正常生理模式(图 3a-d)。此外,新方法的能量消耗要小得多(第5节)。在现实的(即较弱的)耦合情况下,这种差异甚至更加明显,因为此时神经元群体需要更长的时间来重新同步化。在本文中,为了清楚起见,我们使用了相当强的耦合性。

与以前开发的均匀作用于神经元群体的需求控制技术(公式 1 中的 $S_j = S_k$ for j, k = 1, ..., N)相比 (Tass 2001a,b,c, 2002a,b,d),这里提出的新技术在应用于公式 1 时可能有稍大的能量消耗。与标准的永久性 高频刺激相比,如果用强脉冲、高频脉冲序列和低频脉冲序列来实现重置,则以前的技术需要的能量分别为新 技术的 8.82、8.11 和 4.25 倍(Tass 2002b)。这些比率是针对公式 1 在条件 $N \to \infty$ 下确定的,其中 N 是震 荡神经元的数量。相比之下,新方法的相应比率为 5.35(需求控制的时间)和 8.02(需求控制的高频脉冲序 列长度),并且是在 N = 100 的情况下确定的(第 5 节)。由于 N 值的不同,对不同比率的比较必须谨慎进 行。详细的能源消耗比较将很快提出。

新的刺激技术对关键刺激参数需求降低。其去同步化效应具有鲁棒性,技术本身也拥有快速的可用性(无需耗时的校准)。这些性质使得新的刺激技术,特别是高频脉冲序列长度需求控制的周期性刺激(图 3c,d和 4e,f)优于以前开发的需求控制技术(该技术均匀地作用于一个群体)(Tass 2001a, b, c, 2002a, b, d)。关于对公式1的影响,与需求控制的高频脉冲序列长度的周期性刺激(图 3c,d)相比,需求控制的刺激时间(图 3a,b)影响更大:

1. 高频脉冲序列长度的需求控制适应需要较少的能量:在夹带 $Z_1^{(1)}, \ldots, Z_1^{(4)}$ 期间,四个亚群的质心沿单 位圆逆时针方向运行。经过两个周期 (v = 2)后,我们可以控制它们是否等距,如图 1a 所示。它们的排列越 是偏离这种完美的四集群状态,我们就越是频繁地将子群逼近它们的吸引子。 $Z_1^{(k)}$ 和其相应的吸引子之间的 距离越大,所选择的高频脉冲序列就越长,以使 $Z_1^{(k)}$ 靠近其吸引子 (Tass 2001b)。一个稳定的诱导保证了我 们只需要短的高频脉冲序列来对 $Z_1^{(1)}, \ldots, Z_1^{(4)}$ 的周期轨迹进行微小的修正。我们利用神经元周期性活跃的内 在趋向以节省刺激能量。相反,如果每当阶参数 R_1 的振幅超过临界值时,我们就施以长的高频脉冲序列(图 3a,b),此时 $Z_1^{(1)}, \ldots, Z_1^{(4)}$ 可能远离其相应的吸引子,因此仅使用短高频脉冲序列是不够的。

2. 高频脉冲序列长度的需求控制调整可以在不进行耗时的频率分析的情况下应用。在实验应用中,一方面高频脉冲序列 1 和 2 与高频脉冲序列 3 和 4 之间的时间延迟被简单地选择为 τ 的四分之一 (诱导振荡的周期),而不是 T 的四分之一 (自发振荡的周期 (图 1a 和 4 节))。通过用周期性刺激来训练神经元群体,我们从一开始就知道高频脉冲序列之间的时间延迟的正确值,因为我们规定了 τ,即训练振荡的周期。其结果是显而易见的: (i)用需求控制的高频脉冲序列的长度进行周期性刺激,对于神经元的特征频率的变化来说要稳健得多。(ii)这种刺激方法不需要耗时的校准。因此,它甚至可以用来对间歇性出现的同步神经振荡作出快速反应,只要典型的频率范围是已知的。因此,这种刺激也可能对癫痫病人有益。

对强度 *I* 的需求控制适应(相对于对高频脉冲序列长度的需求控制适应)不会导致相当有效的去同步化。 降低 *I* 可能会极大地改变单个脉冲的吸引器,而不是稳定的固定点(图 1b),可能会出现像极限循环那样的 质量上不同的吸引器(Tass 1999, 2001c)。一个需求控制的强度 *I* 将导致质量不同的吸引子之间的跳动。

早在 20 世纪 50 年代末,就有研究表明,帕金森症的震颤可通过定期的苍白球 DBS 以类似于外周震颤 频率的速率进行诱导治疗(Hassler 等人,1960)。而通过对神经亚群的协调诱导来实现非同步化的技术(图

3c,d)还没有被应用。

至少在模型中,在四个不同部位直接刺激目标神经元群体的去同步化效果(图 4)对于刺激电极的空间位 置的变化是稳定的。空间排列的不对称性可以通过分别调整不同电极的强度参数 *I* 来补偿:测得的 LFP 的节 律成分越小,选择的强度参数对这个特定的电极就越强。在图 4b 所示的简单空间电极排列中,四个亚群不能 以完全独立的方式进行刺激。因此,第二种模式(*R*₂ 来自公式 3 的神经元群体在刺激后并没有完全被抑制, 由于空间的限制没有显示出来;参考图 2,3)均匀的去同步化的程度较小。作为对目标神经元亚群直接刺激 的替代方法,我们可以通过刺激纤维连接的不同部分或投射在目标亚群不同部分的不同脑区来间接地刺激目 标亚群。

类似的阶参数驱动的激发稳定模式的快速松弛(第4节)已经在空间同质刺激技术的动态副作用方面进行了详细研究(在条件 $S_i = S_k$ for $j, k = 1, \ldots, N$)(Tass 1999):

m 越大,刺激激发的第 m 个模式放松的速度就越快。由于这个原因,我在这里选择了对四个亚群进行单 独刺激的模式。相比只单独刺激两个亚群时,这种模式不会产生预期的效果。这是因为第二个模式衰减得太 慢,所以不会发生均匀的去同步化。分别刺激三个亚群显然已经更好了,而分别刺激四个亚群是达到完美的均 匀去同步效果并使用最少电极能量(为防止组织损伤,特别是出血)之间的充分妥协。四个以上亚群的协调重 置与上述解释类似。例如,为了通过重置六个亚群来实现去同步化,我们可以施加三对高频脉冲序列(极性相 反),以 τ/6 的时间延迟分开刺激,其中 τ 是夹带集体振荡的周期(参见图 1a)。

一个有效的去同步化过程只需要刺激足够强就足以在刺激结束时抑制秩序参数。而刺激越强,第四模式的激励就越强, *R*₄ 放松到零的时间就越长(第4节)。因此,增加刺激强度使其远远超过足以抑制秩序参数的值,这可能会抵消去同步化的效果。

(i) 如果特征频率和耦合常数不是齐次的,而是在神经元群体中变化的(公式1中的($\Omega \rightarrow \omega_j \ \pi K \rightarrow K_{j,k}$), 以及(ii) 如果刺激机制包含高阶项,如 $I_2 \cos(2\psi_j)$,这里介绍的刺激技术也能发挥作用。另外,为了进行协调重置,我们可以用强的单脉冲代替高频脉冲序列。未来的研究将致力于在更微观的层面上对神经元的动态和刺激机制进行建模。

8 参考文献

Alberts WW, Wright EJ, Feinstein B (1969) Cortical potentials and parkinsonian tremor
. Nature 221: $670\hfillow672$

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, De Rougemont J (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. The Lancet 337: 403-406 87

Best EN (1979) Null space in the Hodgkin-Huxley equations: a critical test. Biophys J 27: 87-104

Blond S, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Assaker R, Petit H, Guieu J-D, Christiaens J-L (1992) Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. J Neurosurg 77: 62–68

Daido H (1992) Order function and macroscopic mutual entrainment in uniformly coupled limit-cycle oscillators. Prog Theor Phys 88: 1213–1218

Elble RJ, Koller WC (1990) Tremor. John Hopkins University Press, Baltimore Ermentrout GB, Kopell N (1991) Multiple pulse interactions and averaging in systems of coupled neural oscillators. J Math Biol 29: 195–217

Grannan ER, Kleinfeld D, Sompolinsky H (1993) Stimulusdependent synchronization of neuronal assemblies. Neural Comp 4: 550–569

Guttman R, Lewis S, Rinzel J (1980) Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neurone oscillator. J Physiol (London) 305: 377–395

Haken H (1983) Advanced Synergetics. Springer, Berlin Heidelberg New York Hansel D, Mato G, Meunier C (1993) Phase dynamics of weakly coupled Hodgkin-Huxley neurons. Europhys Lett 23: 367-372

Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA (1960) Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. Brain 83: 337–350

Kuramoto Y (1984) Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence. Springer, Berlin Heidelberg New York Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsk JO, Lenz YE (1994) Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. Brain 117: 531–543

Llina´ s R, Jahnsen H (1982) Electrophysiology of mammalian thalamic neurons in vitro. Nature 297: 406–408

Nini A, Feingold A, Slovin H, Bergman H (1995) Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol 74(4): 1800–1805

Pare D, Curro'Dossi R, Steriade M (1990) Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment. Neuroscience 35: 217–226

Pliss V (1964) Principal reduction in the theory of stability of motion. Izv Akad Nauk SSSR Math Ser 28: 1297–1324

Ranck JB (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. Brain Res 98: 417-440

Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD (2000) A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med 342: 461–468

Tass, PA (1996) Phase resetting associated with changes of burst shape. J Biol Phys 22: 125-155

Tass PA, Rosenblum MG, Weule J, Kurths J, Pikovsky A, Volkmann J, Schnitzler A, Freund H-J (1998) Detection of n : m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. Phys Rev Lett 81: 3291–3294

Tass PA (1999) Phase resetting in medicine and biology -stochastic modelling and data analysis. Springer, Berlin Heidelberg New York Tass PA (2001a) Effective desynchronization by means of doublepulse phase resetting. Europhys Lett 53(1): 15-21

Tass PA (2001b) Effective desynchronization with a resetting pulse train followed by a single pulse. Europhys Lett 55(2): 171–177

Tass PA (2001c) Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation. Biol Cybern 85: 343-354

Tass PA (2002a) Effective desynchronization with a stimulation technique based on soft phase resetting. Europhys Lett 57: 164–170

Tass PA (2002b) Desynchronization of brain rhythms with soft phase-resetting techniques. Biol Cybern 87: 102–115

Tass PA (2002c) Stimulus-locked transient phase dynamics, synchronization and desynchronization of two oscillators. Europhys Lett 59: 199–205

Tass PA (2002d) Effective desynchronization with bipolar double pulse stimulation. Phys Rev E 66: art. no. 036226

Volkmann J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, Ribary U, Llina´s R (1996) Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. Neurology 46: 1359–1370

Wielepp JP, Burgunder JM, Pohle T, Ritter EP, Kinser JA, Krauss JK (2001) Deactivation of thalamocortical activity is responsible for suppression of parkinsonian tremor by thalamic stimulation: a 99mTc-ECD SPECT study. Clin Neurol Neurosurg 103: 228–231

Wunderlin A, Haken H (1975) Scaling theory for nonequilibrium systems. Z Phys B 21: 393-401