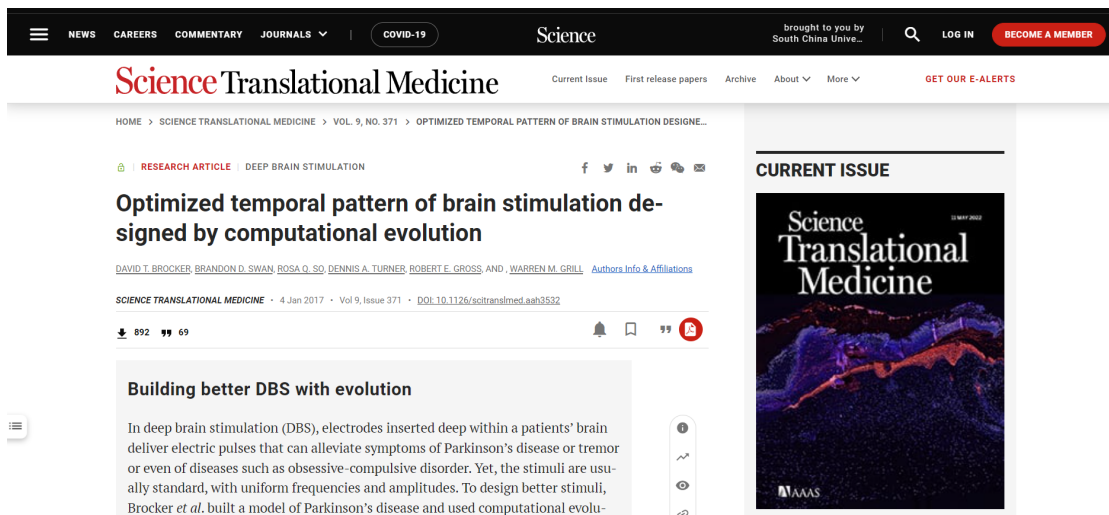

Principle of neural computation

通过进化算法设计优化脑深部电刺激时间模式

Optimized temporal pattern of brain stimulation designed by computational evolution



原著 DAVID T. BROCKER, Brandon D. Swan, Rosa Q. So,
Dennis A. Turner, Robert E. Gross, WARREN M. GRILL
翻译 Wu Yongtong (School of Mathematics in SCUT)

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE
journal homepage: <https://www.science.org/journal/stm>

Author information

Optimized temporal pattern of brain stimulation designed by computational evolution

Article history:

Received: 7 December 2015

Accepted: 18 November 2016

DAVID T. BROCKER

AFFILIATIONS

Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC 27708, USA.

Brandon D. Swan

AFFILIATIONS

Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC 27708, USA.

Rosa Q. So

AFFILIATIONS

Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC 27708, USA.

Dennis A. Turner

AFFILIATIONS

Department of Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.

Robert E. Gross

AFFILIATIONS

Departments of Neurosurgery and Neurology, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA.

Coulter Department of Biomedical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, USA.

WARREN M. GRILL

AFFILIATIONS

Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC 27708, USA.

Department of Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.

用进化算法建立更好的 DBS 【Building better DBS with evolution】

在脑深部刺激（DBS）中，插入患者大脑深处的电极提供电脉冲，可以缓解帕金森病或震颤的症状，甚至可以缓解强迫症等疾病。然而，这些刺激模式通常是固定的，具有统一的频率和振幅。为了设计更好的刺激模式，Brocker 等人建立了一个帕金森病的模型，并使用进化算法来寻找新的时间刺激模式。在动物模型和帕金森病患者中应用这种进化得出的刺激模式，验证了它与标准刺激模式一样有效，但所需的总能量明显减少。由于 DBS 的一个缺点是需要经常进行有风险的手术来更换电源，而新的刺激模式对电池的消耗更少，意味着病人更少接受更换手术，维持健康时间更久。

摘要【ABSTRACT】

脑深部电刺激是一种非常有前途的疗法，可用于治疗包括帕金森病在内的几种神经系统疾病。刺激参数是根据经验选择的，而且仅限于刺激的频率和强度。我们改变了脑深部电刺激的时间模式，以改善帕金森动物模型和帕金森病患者的症状。我们使用基于模型的进化算法来优化刺激模式。优化后的模式产生的症状缓解与标准高频刺激（130 或 185 赫兹的恒定速率）相当，并且在帕金森病大鼠模型和患者中的表现优于相同频率的标准电刺激。优化和标准的高频刺激都抑制了大鼠和人类基底神经节的异常振荡活动。这些结果说明了基于模型的时间模式计算进化的效果，它提高脑刺激治疗帕金森病的效率，从而将成功治疗所需的能量降低到低于当前标准脑深部电刺激的能量。

文章导航

1 引言【INTRODUCTION】	6
2 结果	6
2.1 利用进化算法设计优化的刺激时间模式	6
2.2 优化 GA 刺激模式对偏侧帕金森病大鼠的疗效	8
2.3 优化的刺激模式对 PD 患者的疗效	9
2.4 低频震荡的抑制作用	12
3 讨论【DISCUSSION】	14
4 方法与材料【MATERIALS AND METHODS】	15
4.1 研究设计	15
4.2 基底神经节的计算模型	15
4.3 使用 GA 的刺激模式设计	15
4.4 在偏侧帕金森病大鼠中的实验测试	16
4.5 转棒测试	16
4.6 甲基苯丙胺诱导的绕圈测试	16
4.7 大鼠的场电位记录	17
4.8 组织分析	17
4.9 PD 患者的运动症状评估	17
4.10 术中刺激方案和运动性能测量	17
4.11 患有 PD 的受试者的术中 STN 场电位记录	18
4.12 统计分析	19
5 参考文献	20

1 引言【INTRODUCTION】

帕金森病 (PD) 是一种进行性神经退行性疾病, 其主要特征为运动症状, 包括运动迟缓, 静息性震颤, 姿势不稳和僵硬 (1,2)。虽然多巴胺替代疗法可以治疗 PD 的症状, 但其长期使用需要更高和更频繁的剂量, 并且会产生药效波动和异动症等不良反应, 其后期使用变得很复杂 (3)。脑深部电刺激 (DBS) 是一种有效且可调节的晚期 PD 手术治疗方法 (4,5), 可改善运动症状并提高患者生活质量, 减少药效波动 (6)。然而, 这种疗法尚未得到优化, 自推出以来, DBS 的改进很少。

用于 DBS 的刺激参数是根据经验确定的, 包括短时 (60 至 $180\mu\text{s}$), 高频 (通常 130 至 185 Hz) 等特征的电刺激脉冲可以缓解症状 (7-9)。DBS 的功效强烈依赖于刺激频率: 低频刺激 ($<50\text{ Hz}$) 无效或加剧症状, 而高频刺激可以治疗症状。不幸的是, 与低频刺激相比, 高刺激频率也会引起更强的副作用 (10,11) 并消耗更多的能量 (12), 导致频繁手术更换电池供电的植入式脉冲发生器 (IPG) (13)。IPG 置换手术费用昂贵且存在风险, 包括感染和编程错误 (14)。

目前的 DBS 系统提供定期的刺激时间模式, 其脉冲间隔不随时间变化。在动物 (15-17) 和人类研究 (18-22) 中已使用不规则的刺激时间模式来探测 DBS 机制。但 DBS 的随机模式, 即使以高平均频率递送, 也不能有效改善大鼠的帕金森病症状 (17)、原发性震颤患者的震颤 (21,22) 或 PD 患者的运动迟缓 (18)。这些结果表明 DBS 对帕金森症状的影响强烈依赖于刺激的时间模式, 并且激发了我们目前的研究, 其中我们试图设计比传统的高频 DBS 更有效的 DBS 的时间刺激模式。

2 结果

2.1 利用进化算法设计优化的刺激时间模式

我们使用基于模型的计算进化来设计一种优化的刺激时间模式，以减少 DBS 的平均刺激频率并保持疗效（从而减少刺激的能量需求和随之而来的频繁更换 IPG 的风险）。基底神经节的模型与遗传算法（GA）相结合，用于设计优化的刺激模式。遗传算法很适合这个问题，因为在输入（刺激模式）和输出（神经活动）之间存在着高度复杂的非线性关系。GA 的操作类似于通过自然选择的进化，其中“生物体”是 DBS 的时间模式。GA 被用来设计一种刺激模式，使平均刺激频率和误差指数（EI）最小，这是一种基于模型的症状代理（图 1A）。EI 是在基底神经节输出的调制下，通过丘脑传输信息的保真度的衡量标准（23），这里被用作帕金森病运动迟缓的代理（图 1B）（18）。每个刺激模式的适用性是用一个成本函数来评估的，该函数激励减少 EI 和平均刺激频率。具有较强适应性的模式更有可能将其基因（模式特征）传递给下一代模式（图 1, C 和 D）。每一代中最佳刺激模式的成本在各代中单调下降，而每一代中整个群体的成本中值下降得更慢（图 1E）。由此产生的最佳模式的平均频率为 45 赫兹，相对于 45 赫兹、恒定频率的刺激，模型中的 EI 降低了近 98

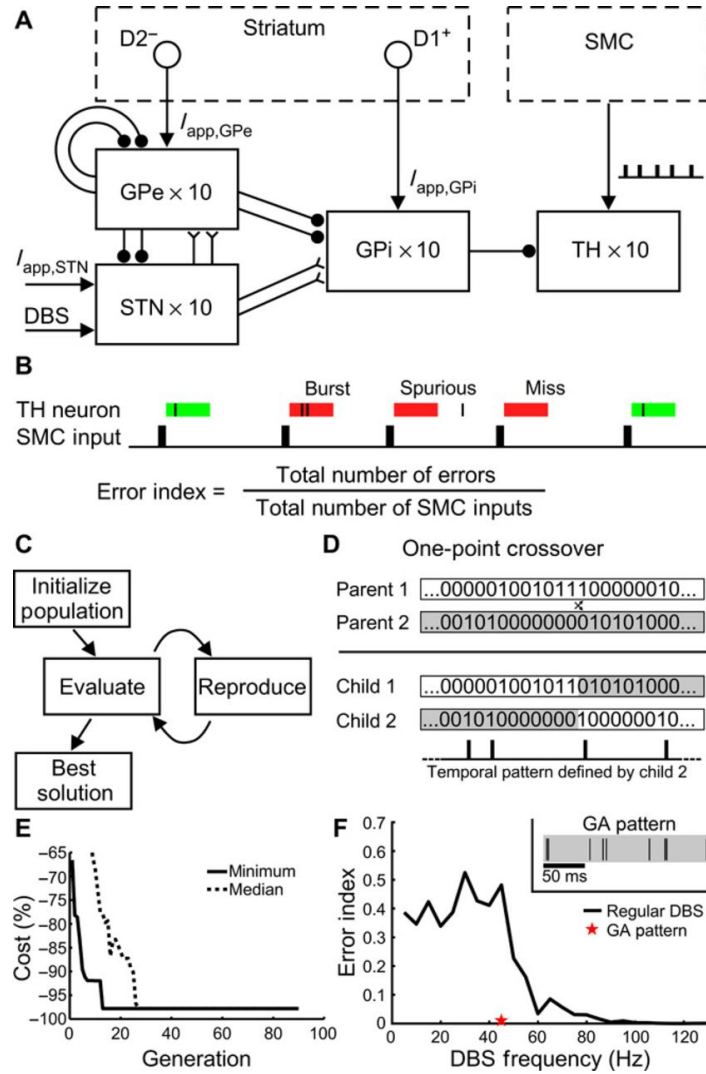


图 1: 基于模型的设计, 通过进化算法优化 DBS 的时间模式。

(A) 帕金森病基底神经节的计算模型, 包括外部苍白球 (GPe)、丘脑下核 (STN)、内部 GP (GPi)、丘脑 (TH), 以及来自感觉运动皮层 (SMC) 的输入动作电位序列。代表 GPe、GPi 和 STN 输入的应用电流 (\rightarrow) 被建模 ($I_{app,GPe}$ 、 $I_{app,GPi}$ 和 $I_{app,STN}$); GPe 主要接受表达抑制性 D2 型受体 ($D2_{-}$) 的纹状体神经元的输入, 而 GPi 主要接受表达兴奋性 D1 型受体 ($D1_{+}$) 的纹状体神经元的输入。兴奋性和抑制性突触用分叉 (Y) 和环形 (\bullet) 的终端来描述。(B) EI: 衡量丘脑神经元对 SMC 输入反应的保真度。如果一个丘脑神经元在 SMC 输入的 25 毫秒内没有发射动作电位, 则发生错误。有三种类型的错误: 失误、突发和假性。EI 被定义为错误的总数除以 SMC 输入的总数。(C) GA 图: 一个随机的刺激模式群被初始化。随后的几代模式是利用生物进化的原理产生的, 并根据成本函数进行评估。收敛后, 选择成本最低的模式 (GA), 在血帕金森病大鼠和人类患者中进行测试。(D) 刺激模式的表示。由二进制字符串定义, 新的模式是通过单点交叉产生的。(E) 在连续几代的建模过程中, 向 GA 刺激模式收敛的轨迹。(F) 标准 (黑线) 和优化的 GA (红星) 刺激模式的 EI。

2.2 优化 GA 刺激模式对偏侧帕金森病大鼠的疗效

通过使用两种公认的帕金森症状测量方法：转棒法测试以评估运动不能（图 2A）和甲基苯丙胺诱导的绕圈法以评估运动行为（图 2B），我们将 DBS (GA) 的优化模式与 DBS 关闭（基线）、45-Hz DBS 和 130-Hz DBS 在偏侧帕金森病大鼠中进行比较，这些指标表现出与临床研究（24）相似的 DBS 频率依赖性效应。

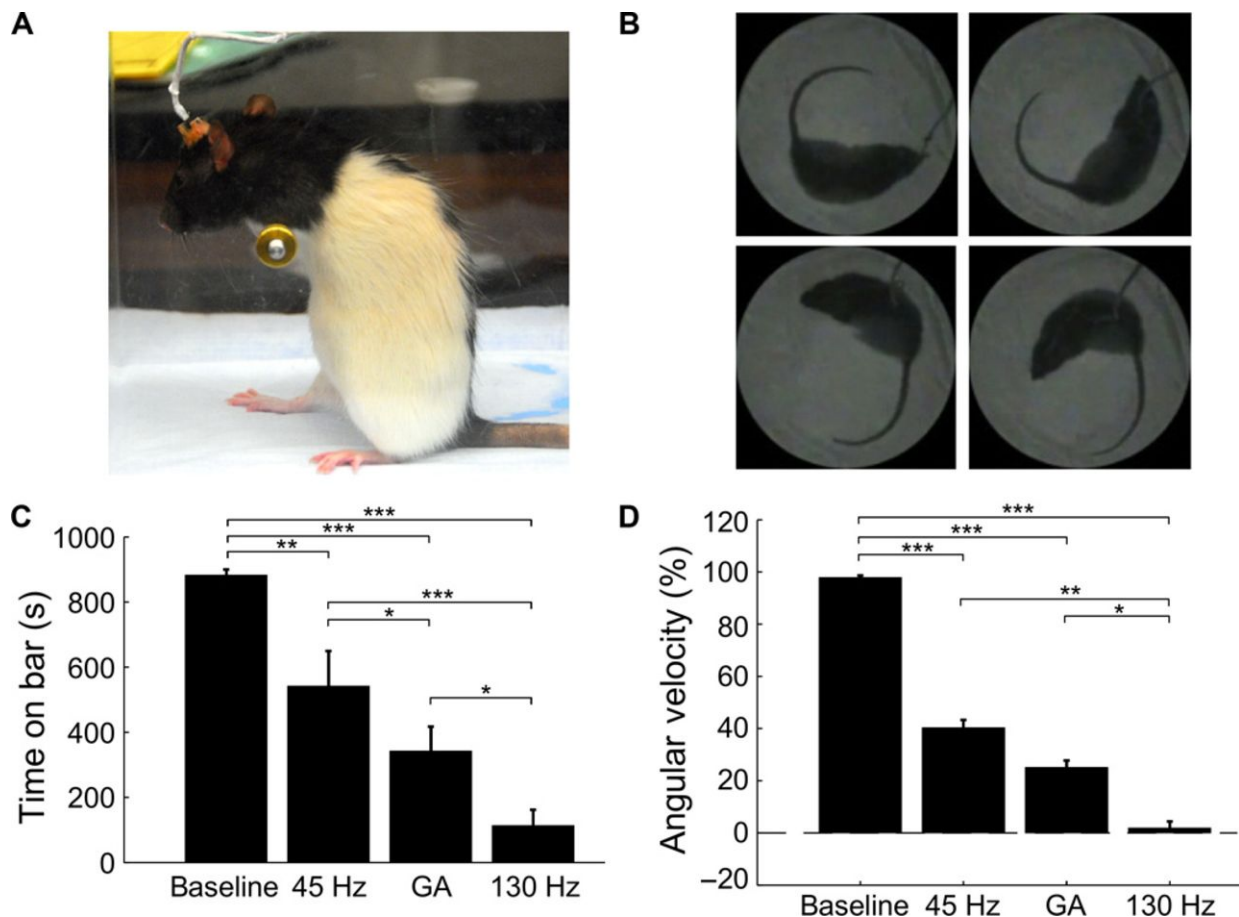


图 2: STN DBS 时间模式对偏帕金森大鼠运动症状的影响。

使用转棒测试 (A) 和甲基苯丙胺诱导的绕圈 (B) 进行评估。(C) 在所有三种刺激条件下，大鼠在杆上花费的总时间（平均值 \pm SEM），在转棒测试中 ($n = 9$)。大鼠有运动障碍，在基线期间无法下杆，但 DBS 模式不同程度地拯救了运动障碍。(D) 不同刺激条件下的归一化转圈率（平均值 \pm SEM）($n=13$)。DBS 模式不同程度地降低了病理性的异位绕圈率。重复测量方差分析 (RM-ANOVA) 显示，刺激条件对杠上时间 ($P < 0.0001$) 和归一化角速度 ($P < 0.0001$) 有显著影响。费舍尔保护的最小显著性差异 (PLSD) 测试被用来进行刺激条件之间的事后比较 (* $P < 0.05$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.0001$)。

刺激条件对上杆时间有显著影响，与标准模式相比，所有的刺激模式都减少了上杆时间。与 45 赫兹相比，130 赫兹和 GA 都明显减少了在杆上的时间（图 2C）。同样，刺激条件对盘旋率也有显著影响，与基线相比，所有模式的 DBS 都减少了盘旋率。高频（130 赫兹）DBS 比 45 赫兹的刺激或 GA 疗法更明显地减少盘旋率。尽管在人类 PD 患者中，小于 50Hz 的 DBS 是无效的，130 至 185Hz 的 DBS 被用于治疗，但在 6-羟多巴胺（6-OHDA）电离的大鼠中，30 至 75Hz 的 DBS 对治疗帕金森症状部分有效，包括甲基苯丙胺引起的盘旋（24, 25），运动障碍（24），以及开放场地活动能力下降（26）。因此，在帕金森病大鼠中，优化的 GA 刺激模式比部分有效的标准 45 赫兹表现得更好，尽管 130 赫兹的 DBS 比两者都好。刺激条件对正常化行走距离没有影响（图 S1）；该对照的结果表明，DBS 实现的盘旋率的降低（图 2D）并不简单地反映整体运动或活动的减少，而是显示了病理性盘旋行为的解决（25）。

2.3 优化的刺激模式对 PD 患者的疗效

我们对 STN DBS 治疗 PD 的受试者（表 1）在 DBS 关闭（基线）、具有标准刺激间隔的 185-Hz DBS（185 Hz）、具有标准刺激间隔的 45-Hz DBS（45 Hz）以及平均频率为 45 Hz 的优化 GA 模式（GA）期间接受 IPG 置换手术的单侧运动症状—无论是运动迟缓还是震颤（表 S1）。

Table 1. Subject information. M, male; F, female; AMP, amplitude; PW, pulse width; FREQ, frequency.

	Subject	Age/sex	Hemisphere/target tested	Electrode contacts**†	AMP (V)†	PW (µs)	FREQ (Hz)	PD medications 12 hours before surgery
Bradykinesia	B1	55/M	Right/STN	1 ⁻ /2 ⁻ /0 ⁺	3.9	60	185	None
	B2	59/M	Right/STN	0 ⁻ /1 ⁻ /2 ⁺	3.5	60	185	None
	B3	69/F	Left/STN	1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁺ [1 ⁻ /2 ⁻ /C ⁺]	2.6	60	185	10 mg of carbidopa 100 mg of levodopa
	B4	64/M	Right/STN	1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁺ [1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁻ /C ⁺]	4.0 [1.9]	60	185	25 mg of carbidopa 250 mg of levodopa
Tremor	T1	69/M	Right/STN	1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁻ /0 ⁺ [1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁻ /C ⁺]	3.5 [3.8]	90	135	None
	T2	66/M	Right/STN	2 ⁻ /3 ⁺ [2 ⁻ /C ⁺]	2.2 [3.3]	60	130	None
	T3	66/M	Right/STN	1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁺ [1 ⁻ /2 ⁻ /C ⁺]	3.2	60	180	None
	T4	59/F	Left/STN	1 ⁻ /2 ⁻ /3 ⁺	2.5	90	180	None

*Quadripolar DBS electrode contacts are numbered 0 to 3, with 0 as most distal and 3 as most proximal. Contact polarity denoted by “+” (cathode) and “-” (anode). C⁺ indicates that the IPG case was used as the anode (current return). †Experimental stimulation parameters are shown. Clinical settings different from the experimental settings are shown in brackets.

表 1 受试者信息。

M, 男性; F, 女性; AMP, 振幅; PW, 脉宽; FREQ, 频率。* 四极 DBS 电极触点编号为 0 至 3, 0 为最远端, 3 为最近端。触点极性用“+”（阴极）和“-”（阳极）表示。C⁺ 表示 IPG 盒被用作阳极（电流回流）。† 实验刺激参数显示。与实验设置不同的临床设置在括号内显示。

我们对运动迟缓为主的 PD 受试者（n=4）进行了交替敲击手指的任务（27），这是一个与运动迟缓的临床测量密切相关的定量结果测量（图 3, A 和 B）（20, 27）。刺激条件对手指敲击的速率（图 S2）和规律性（图 3C）有明显影响。与基线相比，GA 和 185 赫兹都明显改善了手指敲击的速率和规律性，但 45 赫兹只改善了敲击速率。GA 和 185 赫兹之间的敲击异常几乎没有区别，都比 45 赫兹低。

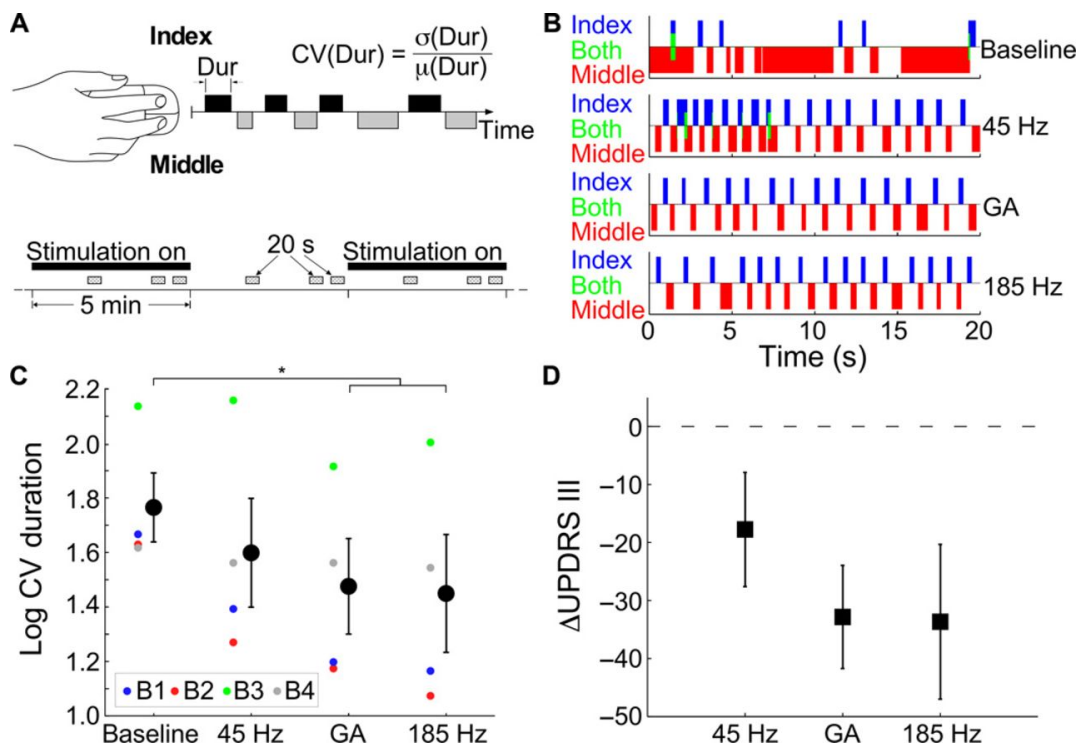


图 3: STN DBS 的时间模式对 PD 患者的运动迟缓的影响。

(A) 数据收集 (上) 和刺激计划 (下) 的示意图, 通过使用手指敲击任务来评估 PD 受试者的运动缓慢治疗程度。刺激模式在术中实验中以 5 分钟的时间间隔应用, 在每个 5 分钟的时间段内收集 20 秒的手指敲击数据 (带十字线的矩形)。食指敲击持续时间 (Dur) 的变异系数 (CV) 被计算为 SD (σ) 除以敲击持续时间的平均值 (μ)。 (B) 受试者 B1 在四个实验条件下的数据。 (C) 不同刺激条件下食指敲击时间的变异系数 (对数转换) (平均值 \pm SEM)。RM-ANOVA 显示刺激条件对手指敲击的规律性有显著影响 ($P=0.01$; $n=4$), Fisher's PLSD 测试被用来进行刺激条件间的事后比较 ($*P<0.05$)。相对于基线, GA 和 185-Hz DBS 明显改善了指击任务的表现 (分别为 $P = 0.006$ 和 $P = 0.004$)。与 45-Hz DBS 条件相比, GA 和 185-Hz DBS 条件下的敲击异常程度较低, 但差异没有统计学意义 (分别为 $P = 0.17$ 和 $P = 0.10$)。各个彩色符号代表个别参与者。 (D) 根据手指敲击任务数据预测的各种刺激模式的 UPDRS III 评分 (平均值 \pm SEM) 与基线的变化。

我们利用手指敲击的规律性与统一帕金森病评定量表 (UPDRS) 第三部分运动检查分值之间的相关性 (20, 27) 来估计不同刺激模式的临床影响。敲击手指的数据表明, 与基线相比, 185 赫兹使 UPDRS 运动得分平均减少了近 34 分 (图 3D), 与以前描述的 DBS 效果一致 (28), 而 GA 被预测为使 UPDRS 运动得分减少 31 分。预测 GA 和 185 赫兹都比 45 赫兹平均减少 UPDRS 运动得分 12 分以上。之后, 我们使用连接在手背上的加速度计对震颤主导的 PD 受试者 ($n = 4$) 的单侧震颤进行量化 (图 4)。DBS 模式对震颤有明显影响 (图 4C)。与基线相比, GA 和 185 Hz 的震颤明显减少。然而, 相对于基线而言, 45 赫兹并没有改变震颤。此外, 与 45 赫兹相比, GA 和 185 赫兹都明显减少了震颤。

我们使用震颤幅度和临床震颤评分表 [TRS; 0 (无震颤) 至 4 (严重震颤)] 之间的对数关系 (29) 来估计 DBS 的模式对震颤的临床和功能影响。无刺激和 45 赫兹条件使估计的 TRS 得分减少不到 1 分, 而 GA 使估计的 TRS 得分减少约 2 分, 而 185 赫兹完全消除了震颤 (图 4D)。这些数据表明, 185Hz 的 DBS 电刺

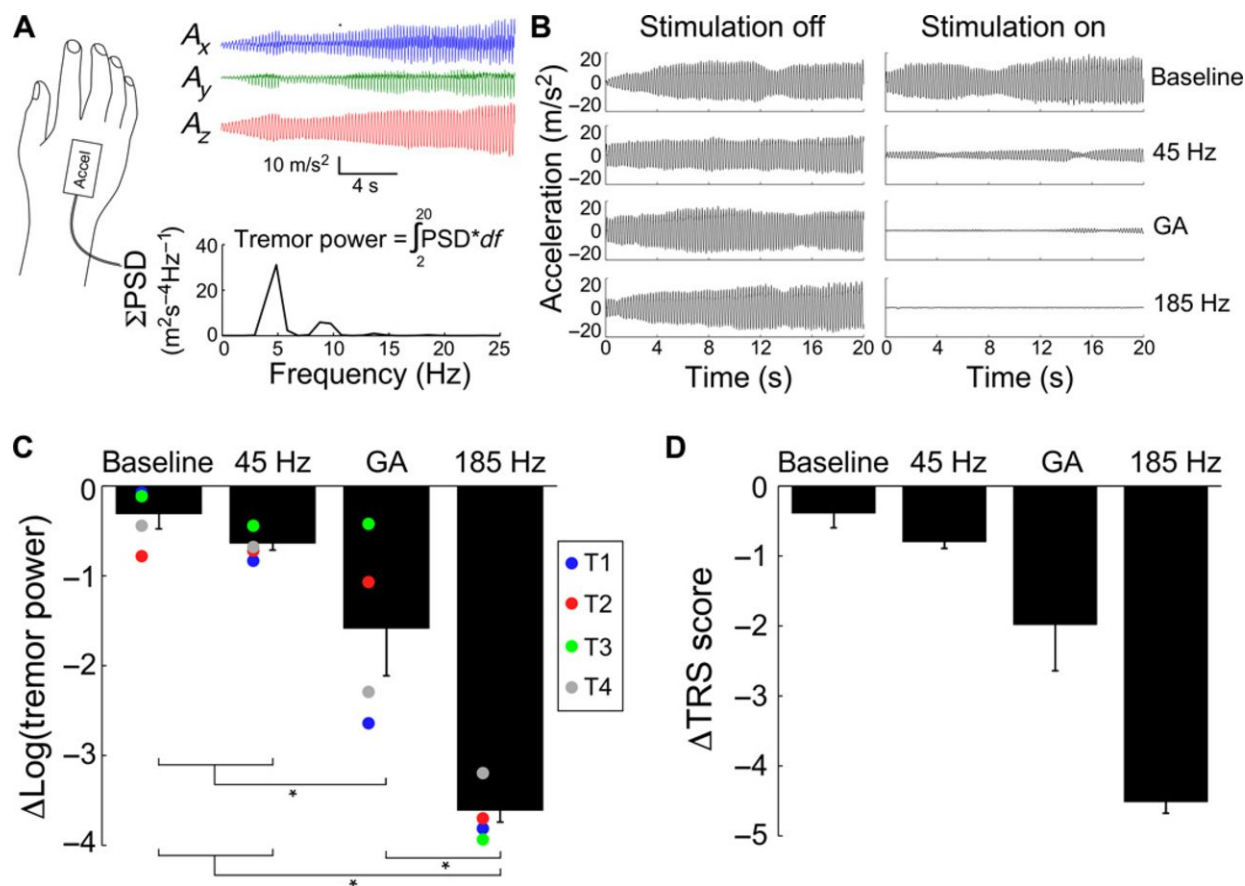


图 4: STN DBS 的时间模式对 PD 患者震颤的影响。

(A) 通过在手背上安装加速计，对震颤主导型 PD 受试者的震颤进行量化。功率谱密度 (PSD) 被估计并在三个正交的加速度计轴 (A_x 、 A_y 和 A_z) 上求和，震颤功率 (m^2/s^4) 是通过在 2-20Hz 范围内将求和的 PSD ($\sum PSD$) 与频率 (df) 相加而计算的。(B) 来自受试者 T1 的四个实验条件的震颤数据。(C) 在不同的刺激条件下，对数转换后的震颤功率 (2-20Hz) 的变化 (平均值 \pm SEM)，与刺激关闭条件相比。RM-ANOVA 显示 DBS 刺激条件对震颤有明显的影响 ($P < 0.0001$, $n=4$)，Fisher's PLSD 测试被用来进行刺激条件之间的事后比较 ($*P < 0.05$)。GA 和 185-Hz DBS 相对于基线 ($P = 0.01$ 和 $P < 0.0001$ ，分别) 和相对于 45-Hz DBS ($P = 0.048$ 和 $P < 0.0001$ ，分别) 明显减少震颤。然而，相对于基线，45-Hz DBS 并没有明显减少震颤 ($P = 0.45$)。各个彩色符号代表个别参与者。(D) 与基线相比，在不同的刺激条件下，由加速器测量预测的 TRS 变化 (平均值 \pm SEM)。

激有效地抑制了各种程度的震颤，而 GA 只完全抑制了不太严重的震颤。GA DBS 有效地完全抑制了两名震颤为主的 PD 受试者的震颤，其平均基线震颤功率为 $61.5m^2/s^4$ ，但并没有完全抑制两名平均基线震颤功率为 $153m^2/s^4$ 的受试者的震颤。

2.4 低频震荡的抑制作用

我们假设大脑刺激的时间模式的功效与抑制低频振荡神经活动有关，这种活动在 PD 患者 (30) 和 PD 的动物模型 (24) 中是普遍存在的。偏侧帕金森病大鼠表现出明显的 7-10 赫兹振荡，这种振荡以刺激频率依赖的方式被抑制，类似于临床运动症状的频率依赖性改善 (11, 24, 31, 32)。我们记录了多巴胺能病变同侧运动皮层和 GP 以及 STN 刺激电极的场电位，并量化了半帕金森病大鼠在接受每种模式刺激时对 7-10Hz 振荡的抑制。可以观察到，DBS 模式对 GP 和同侧运动皮层的 7-10Hz 功率有明显影响。在 GP 和运动皮层中，GA 和 130Hz 的低频振荡功率明显低于 45Hz (图 5)。

患有 PD 的人表现出明显的 β 波段振荡 (30)，经过多巴胺和高频 DBS 治疗后，运动迟缓的改善与这种 β 活动的减少有关 (33)。我们对 6 名接受手术植入 STN DBS 导线治疗 PD 的人类受试者中不同刺激模式的 β 波段功率进行了量化。我们发现 β 波段功率在 DBS 关闭条件下很突出，并被不同的刺激模式所抑制 (图 6A)。与关闭状态和 45 赫兹相比，GA 和 130 赫兹都明显抑制了 β 波段的功率 (图 6B)。这组 DBS 植入受试者的 β 功率与我们在早期接受 DBS 条件下运动症状测量的受试者队列中测量的手指敲击性能相关 (图 6C)。

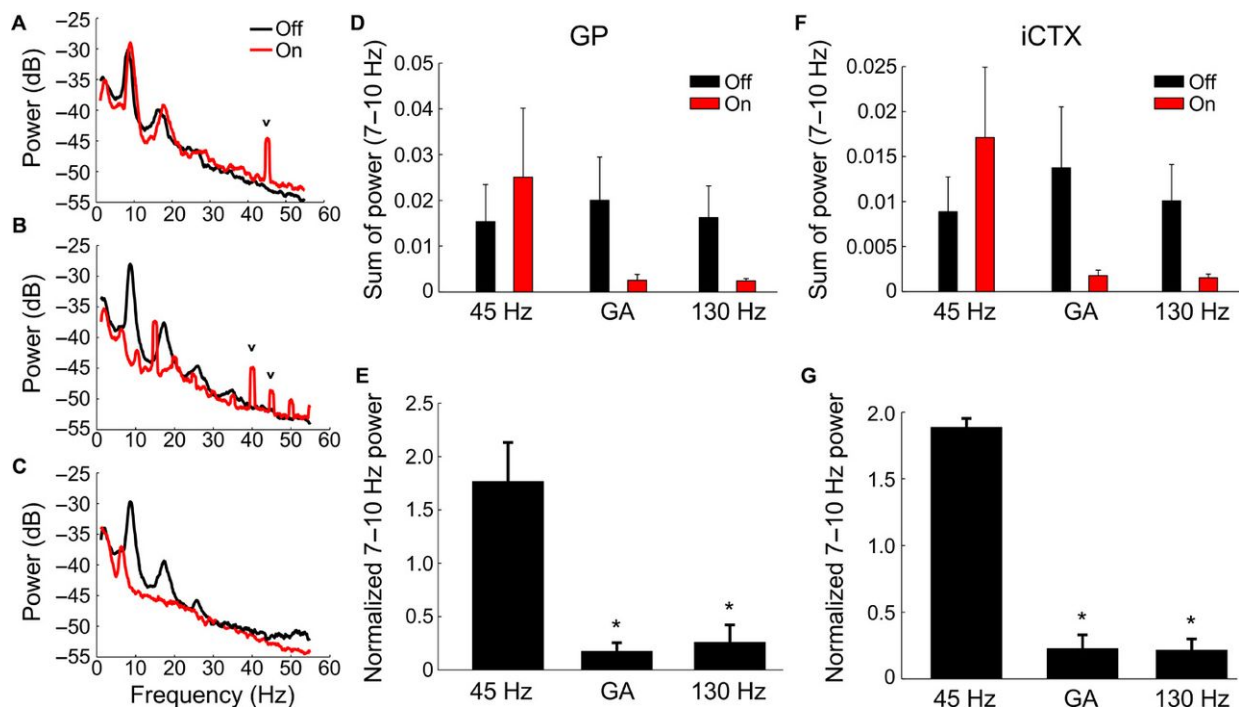


图 5: STN DBS 的时间模式对半帕金森病大鼠 GP 和同侧皮层的低频振荡的影响。

(A 至 C) 在常规 45Hz (A)、GA (B) 和常规 130Hz DBS (C) 期间从 GP 记录的局部场电位的功率谱。功率谱中的小而窄的峰值 (v) 是放大器消隐和信号插值的残留伪影, 以减少刺激伪影对记录信号的贡献。(D 和 F) GP (D) 和同侧皮层 (iCTX) (F) 三种刺激条件下的 7-10Hz 功率之和 (平均值 \pm SEM)。每个 DBS 模式中的低频 (7-10-Hz) 振荡功率由预刺激和刺激后的功率归一化。(E 和 G) GP (E) 和 iCTX (G) 三种刺激模式下的 7-10Hz 功率 (平均值 \pm SEM) 正常化。RM-ANOVA 显示 DBS 条件对 GP ($P=0.0035$; $n=3$) 和 iCTX ($P=0.0003$; $n=3$) 的正常化 7-10Hz 功率有显著影响, Fisher's PLSD 测试被用来进行刺激条件之间的事后比较 (* $P<0.05$)。与 GP ($P=0.0021$ 和 $P=0.0026$) 和 iCTX ($P=0.0002$) 中的常规 45Hz DBS 相比, GA 和常规 130Hz DBS 显著降低了正常化的 7-10Hz 功率。

3 讨论【DISCUSSION】

我们将基于模型的进化算法优化、帕金森动物模型的临床前实验和 PD 患者的转化实验相结合，设计并评估了一种新的 DBS 时间模式。优化后的时间模式在低平均频率下取得了疗效，而在非模式化的刺激下则没有效果。此外，GA 和高频 DBS 对低频振荡的抑制表明，无论是模式化还是非模式化的有效刺激，都有一个潜在的治疗机制。虽然 β 频率功率与运动迟缓有相关性 (34, 35)， β 活动被 DBS 和左旋多巴抑制 (36)，但活动与运动症状并不一致 (37)，而且不同患者 β 活动的变化也不一致 (38, 39)。因此，目前仍不清楚 β 活动的抑制在多大程度上可以作为疗效的指标。

我们设计并评估了一个优化神经刺激时间模式的程序，以同时最大化疗效和效率。从我们的计算进化方法中得出的 DBS 模式只对所使用的特定模型和成本函数而言是最佳的，也许有可能以特定病人的方式进一步提高非规则刺激模式的疗效和效率，例如通过建立特定病人的模型进行优化。

与传统的高频 DBS (通常为 130 至 185 赫兹) 相比，我们优化的刺激时间模式，在较低的平均频率下产生症状缓解，具有优势。提供优化的低频刺激模式的 IPG 将消耗更少的能量 (12)，减少能量消耗意味着更长的电池寿命和更少的 IPG 更换频率 (13, 40)。我们估计，如果本研究中的受试者使用 GA DBS 而不是目前的高频 DBS，他们的电池寿命平均会增加 3.9 年 (图 S3)。与以往频率低于 100 赫兹的 DBS 工作相比 (41)，我们研究中的刺激脉冲宽度和振幅与高频刺激所用的相同，但优化的时间 (GA) 模式提供的电能大大减少 (12)。较低的平均刺激频率也可能减少刺激的副作用，因为刺激频率和副作用强度之间存在着反比关系 (10, 11)。然而，由于术中测试环境的性质，无法评估刺激模式对 DBS 产生的副作用的影响。间歇性 DBS 可能是减少刺激能量的另一种方法，但对原发性震颤患者进行间歇性丘脑刺激 (42, 43) 和对 PD 患者进行间歇性 STN DBS (19) 都不如持续刺激有效。

DBS 和评估症状的时间短是我们研究的一个局限。虽然类似的试验长度用于参数设置的研究 (11, 32) 以及术中测试和术后调整，但它们可能太短，无法使刺激的效果得到充分发展。DBS 启动后的震颤减轻和 DBS 停止后的恢复发生在几秒钟之内 (21, 44, 45)，大约 85% 的运动迟缓的减轻发生在 DBS 启动后的 2 分钟之内 (46)。我们的短时试验可能低估了症状的变化，但这种低估在不同的刺激模式下是相似的，因此可以进行有效的相对比较。

在与运动迟缓相关的手指敲击任务中，GA DBS 的表现与高频 DBS 相当。用 GA 模式刺激产生的 UPDRS 运动分值的预测变化与 185Hz 产生的变化相当，与 DBS 的大型随机试验中的预测变化相当 (47-49)，并超过了大的临床重要差异的阈值 (50, 51)。这表明 GA 和 185Hz DBS 将为运动迟缓为主的 PD 患者提供功能上相似的运动症状缓解和临床意义上的症状改善。GA DBS 对帕金森病震颤的抑制要比高频 DBS 低一些，这表明我们的 GA DBS 模式可能最适合于主要症状为运动迟缓的轻度震颤患者。对症状的不同影响与以前临床实验中观察到的 EI 与运动迟缓之间的关系是一致的 (18)，并指出通过在计算模型中使用与震颤相关的结果测量来优化震颤特定的刺激时间模式的机会。

用于 PD 和其他神经系统疾病的闭环 DBS 系统的理想结果之一 (16, 52, 53) 是由需求控制的刺激带来的能源节约。然而，反馈信号的放大、获取和处理所需的能量可能会减轻需求控制刺激可能带来的能量节省。此外，这种方法目前因难以选择和记录与症状相关的生物标志物而受到阻碍。相反，平均频率较低的非规则时间模式的 DBS 可以大幅提高能源效率，同时绕过与闭环系统相关的挑战。

4 方法与材料【MATERIALS AND METHODS】

4.1 研究设计

本研究的目的是设计一种优化的 DBS (GA) 模式, 并评估其在血帕金森病大鼠和人类 PD 患者中的疗效和机制。根据计算模型的结果, 我们的假设是, GA 将减少血帕金森病大鼠和人类 PD 患者的运动症状, 其程度与常规高频刺激相同。大鼠行为实验是在功率分析的基础上设计的, 功率分析表明, 10 只大鼠将显示出有效和无效刺激模式之间的差异。我们根据以前的研究预测了 PD 受试者的注册人数, 但作为一项探索性的概念验证研究和急性干预, 我们没有明确的停止或结束点标准。在大鼠和人类的所有实验中, 刺激模式的呈现顺序是随机的, 并使用预先定义的运动表现的定量措施来评估帕金森病症状。

4.2 基底神经节的计算模型

DBS 的时间模式是通过使用 PD 状态下的基底神经节和丘脑的生物物理网络模型设计的。该模型在原始版本 (23) 的基础上进行了修改, 以更好地代表 PD 的神经活动和 DBS 的影响 (54)。该模型包括 GPe、STN、GPi 和丘脑中的各 10 个神经元。单室模型的神经元接受恒定的应用电流, 以代表假定的传入投射, 保持平均发射率, 这与非人灵长类的 PD 模型和人类 PD 的观察一致 (55-58)。丘脑神经元没有接受恒定的外加电流, 而是接受兴奋性脉冲输入, 以代表来自感觉运动皮层的动作电位, 其频率为 14 Hz ($\pm 20\%$)。EI 是通过量化丘脑神经元对这些输入的反应的保真度来计算的。STN DBS 是通过向每个 STN 神经元提供电流脉冲模式来应用的。模型模拟在 MATLAB 中使用正向欧拉法实现, 时间步长为 0.01 毫秒, 总模拟时间为 50 秒。

4.3 使用 GA 的刺激模式设计

GA 是一种基于生物进化原理的优化技术 (59)。刺激的模式是用比特串来编码的。字符串中的每一个比特代表 1 毫秒的时间, 比特的值表示该时段是否有 DBS 电流脉冲存在 (1) 或没有 (0)。位串包含 200 个元素, 使每个图案长 200 毫秒。在 GA 的最初测试中, 我们使用了一个反复的经验过程来确定适当的模式长度; 较长的模式长度需要更多的代数来收敛, 而太短的模式则不会产生最佳解决方案。为了评估模型中的 DBS 模式, 我们对 STN 神经元应用了 200ms 的重复模式。在生成随机的初始模式群后, 使用成本函数对模式进行评估, 并“交配”以创建一个新的模式群或一代。经过 90 代后, 选择了优化的刺激模式, 在半瘫痪大鼠和 PD 患者中进行测试。由此产生的最佳模式是一个脉冲间期的重复矢量 (2、50、16、4、52、19、2、48 和 7 毫秒)。优化算法的多次迭代产生了高度可重复的时间模式。

计算模型中每个模式的性能都是使用成本函数计算的,

$$Cost = 100\% * \frac{EI_{pattern} - EI_{FMC}}{EI_{FMC}}$$

其中 $EI_{pattern}$ 是该模式的 EI, EI_{FMC} 是该模式的频率匹配的常规 DBS 控制模式的 EI。因此, 成本函数是指与该模式的频率匹配的常规 DBS 控制模式相比, EI 变化的百分比。由于高频率的常规 DBS 在模型中非常有效 (23, 54), 这个成本函数激励了低平均频率的刺激模式, 抑制了模型中的错误, 而没有在成本函数中明确包括刺激频率。

有几条证据支持使用丘脑中继 EI 作为帕金森病症状的模型代理。EI 的变化是 DBS 频率的函数 (54), 与不同频率的 STN DBS 期间 6-OHDA 缺失大鼠的帕金森症状的变化平行 (24)。同样, 在不同的 DBS 随机时间模式下, 模型中的 EI 与 PD 患者的运动迟缓之间也有很强的相关性 (18)。另外, 用帕金森病非人类灵长

类动物记录的 GPi 活动驱动模型会产生较高的 EI，而用治疗性 DBS 期间记录的 GPi 活动驱动模型则会产生较低的 EI (60)。然而，这些相关性并不意味着 EI 是对运动表现的直接测量，而是 DBS 对 EI 的影响与运动症状之间存在着强烈的相关性 (60)。

使用轮盘式的亲本选择过程 (59) 对更适合的模式施加了选择压力，使具有更强健身能力的亲本有更好的机会交配并将其基因传给下一代。图案从高到低进行编号，通过从平均数等于种群大小一半的指数分布中反复选择一对数字来选择父母。单点交叉被用来交换父母之间的遗传物质，并产生两个刺激的后代模式作为下一代模式的一部分。子代产生后，其二进制字符串元素的 0.1% 被随机选择和切换，以模仿基因突变。在每一代的 150 个图案中，130 个图案是上一代的子代，10 个图案是随机产生的移民，以增加遗传多样性和防止收敛到局部最小值，10 个图案是上一代中最适合的图案，以确保最佳图案在后续世代中得到保持。

4.4 在偏侧帕金森病大鼠中的实验测试

在异氟醚 (1-3%) 麻醉下，使用立体定向技术和急性单通道术中记录来指导安置 [A, -3.6 毫米; L, 2.6 毫米; V, -6.8 毫米, 相对于前囟门; (61)], 将铂铱刺激电极阵列 (2×2, 10 千欧, MicroProbe 公司) 植入 STN。通过在前面的电极植入手术中植入的插管向前脑正中束 (A, -2.0 毫米; L, 2.0 毫米; V, -7.0 毫米) 注射 6-OHDA, 使大鼠出现半瘫痪。在 6-OHDA 病变前 30 分钟注射去甲肾上腺素 [5mg/kg 腹腔注射] 和帕吉林 (50mg/kg ip), 以限制其非特异性神经毒性作用 (62), 并使 6-OHDA 对多巴胺能神经元的毒性作用最大化 (63)。

四种 STN DBS 条件 (关闭、45Hz、130Hz 和 GA) 在半帕金森病大鼠中使用两个独立的、无偏见的、定量的结果测量来评估 DBS 的时间模式的影响: 转棒测试和甲基苯丙胺诱导的绕圈测试。130 赫兹的 DBS 对大鼠的帕金森病症状产生最大程度的减轻; 然而, 与人类相反, 将大鼠的频率提高到 185 赫兹更容易产生副作用, 包括运动障碍样运动 (24, 25); 因此, 在大鼠中使用了比人类更低频率的常规 DBS (130 赫兹) (185 赫兹)。所有模式都使用对称的、每相 90 μ s 的双相脉冲。刺激模式是用 MATLAB 脚本生成的, 并通过一个隔离的电压-电流转换器 (模拟刺激隔离器, 2200 型, A-M 系统) 和一个定制的交流耦合器输出。

4.5 转棒测试

转棒试验是一种行之有效的方法, 用于量化半帕金森病大鼠的运动障碍和僵硬程度 (64, 65)。给大鼠注射氟哌啶醇—一种长效的、非特异性的多巴胺受体拮抗剂—然后将大鼠放在一个透明的盒子里, 盒子里有一根离地面 10 厘米高的横杆。将前爪放在横杆上, 记录大鼠从这个非自然位置下来的时间, 作为对运动障碍的测量。未用药和未用药的对照组动物在 6.4±2.6 秒内完成下杆 (n = 4; 平均值 ±SEM)。氟哌啶醇的剂量 (0.5 至 5.0 mg/kg ip) 对每只大鼠进行滴定, 使大鼠在栏杆上停留 5 分钟以上 (24)。每次试验允许大鼠抓紧横杆最多 5 分钟, 试验在注射后每 10 分钟开始一次。进行三次试验以确认注射氟哌啶醇后的动能效应, 然后进行 30 分钟的连续刺激, 记录下杆所需的时间并将三次试验的时间相加。测试不同刺激模式的实验是在相同条件下不连续进行的。

4.6 甲基苯丙胺诱导的绕圈测试

甲基苯丙胺诱导的绕圈行为是评估半身不遂大鼠运动行为的成熟方法 (66), 并表现出 DBS 频率依赖性的自我传播绕圈行为, 与临床研究中观察到的频率依赖性的运动症状抑制相似 (25)。给大鼠注射甲基苯丙胺 (1.25 至 2.5 毫克/公斤 ip), 并将其置于一个黑暗的圆柱形室中。一台红外摄像机和行为分析软件 (Clever Sys

公司)记录并量化了大鼠的旋转不对称性。刺激模式在每个区块中以随机的顺序呈现。每只大鼠连续运行 4 到 10 个区块。角速度和线速度被量化为每个 1 分钟的刺激模式,并以 DBS 开启前和开启后 1 分钟的角速度和线速度为标准。

4.7 大鼠的场电位记录

我们在运动皮层上植入不锈钢螺钉,在 GP 上植入微线电极,以记录 DBS 期间的场电位 ($n = 3$)。在异氟醚 (1-3%) 麻醉下,用立体定向技术将铂铱电极阵列 (2×2 , 10 千欧, MicroProbe 公司) 植入 STN 刺激电极的同侧 [A: -1.0 毫米; L, 3.0 毫米; V, -5.2 毫米, 相对于前囟门; (61)]。不锈钢螺钉 (直径为 1 毫米) 与同侧运动皮层上的硬膜并列放置 [A, 2.5 毫米, L, 2.5 毫米 ($n = 2$) 或 A, 4.5 毫米, L, 2.0 毫米 ($n = 1$), 相对于前囟门; (61)]。所有神经活动的记录都是以通过颅骨插入小脑上方的钛合金螺钉为参照。从手术和上述 6-OHDA 病变过程中恢复后,将大鼠置于法拉第笼中,并在自由移动的动物中记录神经信号。每只大鼠的记录在 27 分钟的过程中进行:每个刺激条件 9 分钟,分为 3 分钟的预刺激,3 分钟的刺激期间和 3 分钟的刺激后纪元。场电位记录被带通滤波 (0.7 至 300 赫兹,分别为两极和四极),并在 2 千赫兹的数字采样前放大 5000 倍 (Plexon 多通道采集处理器系统)。使用 Chronux 神经信号分析包 (<http://chronux.org>) 和 MATLAB 获得多锥体频谱估计。

4.8 组织分析

用戊巴比妥钠对大鼠进行深度麻醉,并通过心内灌注 4% 的多聚甲醛进行牺牲。取出大脑,进行后固定,蔗糖保护,并以 $50\mu\text{m}$ 的厚度进行冠状切片。用酪氨酸羟化酶免疫化学方法确认单侧 6-OHDA 病变的有效性 (图 S4A)。甲酚紫和细胞色素氧化酶染色被用来确定电极的位置,只有刺激电极放置在 STN 的大鼠被包括在分析中 (图 S4B)。

4.9 PD 患者的运动症状评估

杜克大学和埃默里大学的机构审查委员会批准了该研究方案,受试者在提供书面知情同意后自愿参与。纳入标准如下:DBS 电极植入后至少 3 个月,受试者能够完成简单的运动评估任务,神经系统稳定,并能够理解研究和同意书的内容。17 名受试者同意参加该研究。三名受试者没有完成实验方案;五名受试者在高频 DBS 期间没有表现出比基线 (DBS 关闭) 更好的表现,因此被排除在分析之外;一名受试者的数据被丢弃,因为无法确认刺激是否被传递;八名受试者完成方案并被分析。受试者被要求在手术前 12 小时内暂停 PD 药物,大多数受试者 (8 人中有 6 人) 遵守了这一要求。

4.10 术中刺激方案和运动性能测量

IPG 更换手术是在局部麻醉 (利多卡因) 下进行的。在拆除和断开耗尽的 IPG 后,在延长线和信号生成设备之间进行了无菌连接 (20, 67)。我们对 PD 受试者的单侧运动症状—无论是运动迟缓还是震颤—在四个条件下进行量化:关闭、45Hz、185Hz 和 GA。虽然以前的研究表明 DBS 对震颤、僵硬或运动迟缓的影响在 130 和 185 Hz 之间没有差异 (8, 11, 32),但所有受试者都被编程为 185 Hz (使用他们的最佳电极接触模式) 进行测试,以避免不同受试者的控制频率不同。在完成运动症状评估任务后,延长线和信号发生设备之间的无菌连接被解除,IPG 更换手术完成。

在以运动迟缓为主要症状的 PD 受试者中，使用交替敲击手指的任务来量化运动迟缓（27, 68-71），因为在术中环境的时间和物理限制不允许使用 UPDRS 来评估结果。刺激对侧的手放在一个双键电脑鼠标上，指示受试者在 20 秒的试验中尽可能有规律地、快速地交替按下按钮。在每个 5 分钟的刺激开启或刺激关闭的时间段内重复三次试验，但只分析两次晚期试验—开始于 5 分钟时间段内的 210 或 270 秒，以说明 DBS 对运动症状影响的时间过程（72, 73）。包括早期试验在内的分析结果见图 S5。S5. 在基线条件之后，刺激模式的呈现顺序是随机的，受试者对刺激条件是盲目的。对数转换后的敲击持续时间 CV 与 UPDRS 运动评分的相关性比敲击率更强，特别是与运动迟缓子评分的相关性（27），并被用作不同刺激条件下运动迟缓的结果测量（20）。每位患者的对数运动持续时间从基线开始的变化被 UPDRS 第三部分得分和对数运动持续时间之间的显著相关性（每 0.75 个对数单位 80 个 UPDRS 运动分）的增益所缩放，以预测不同刺激模式下 UPDRS 运动检查得分的刺激诱发变化（18, 20, 27），并估计不同刺激模式的临床影响。

在以震颤为主要症状的 PD 受试者中，使用绑在受试者手背上的加速度计和随机区块设计，有三个区块和 1 分钟的刺激-刺激-关闭对。在 20 秒的试验中，受试者被要求保持他或她的手在一个固定的位置，并避免自愿运动。使用基于线性回归的局部去趋势算法（2 秒窗口和 1 秒步长）对来自三个加速度计轴（X、Y 和 Z）的信号进行去趋势处理，并使用 Welch 方法估计功率谱，使用 1 秒 Hanning 窗口和 50% 的窗口重叠，并在所有三个轴上求和。震颤的峰值频率在 4 到 5 赫兹之间，我们通过整合 2 到 20 赫兹之间的功率来量化震颤，以捕捉主峰和前三次谐波。对数转换后的 2-20 赫兹之间的功率变化被计算在每个刺激关-开对中，在各区块中取平均值，并作为跨刺激条件的震颤的结果测量。

为了估计不同的刺激模式对震颤的临床影响，我们使用关-开刺激对之间的五点 TRS 评分的变化进行计算：

$$\delta TRA = \frac{1}{\alpha} \log\left(\frac{T_2}{T_1}\right)$$

其中 T 是震颤振幅， δTRS 是 TRS 评分的变化，而 α 是根据经验得出的线性相关系数 [$\alpha=0.4$, 保守地说; (29)]。震颤振幅与震颤加速功率的平方根成正比。因此，我们用 2-20Hz 震颤功率的平方根（如上所述）作为震颤振幅的代表，并计算不同模式下 TRS 评分的变化。

4.11 患有 PD 的受试者的术中 STN 场电位记录

在 DBS 导线植入手术期间而不是在 IPG 置换手术期间，使用仪器对 9 名受试者的 STN 进行场电位记录（74）。有三名受试者同意参加研究，但在进行任何术中记录前退出。所有受试者在手术前至少有 12 小时没有服用治疗 PD 的药物。

记录仪器包括电池供电的低噪音电压前置放大器（SR560, 斯坦福研究系统公司），放大器的空白是一个串行配置，两级之间有二极管夹子（74）。如（74）所述，在刺激器上断开脉冲间的刺激触点的继电器被移除，放大器在每个 DBS 脉冲前 $20\mu s$ 至后 $20-500\mu s$ 之间被消隐，这使得场电位记录有足够的增益（ $2000\times$ 至 $10000\times$ ）而不至于饱和。虽然所有受试者的刺激波形和模式都是相同的，但刺激伪影的持续时间是不同的，这显然是由于电极周围的组织特性不同造成的（75）。因此，每个病人的放大器消隐时间是单独调整的。

对称的双相脉冲（每相 μs ）通过 DBS 电极导线上的 1 号或 2 号触点（以神经科主治医师确定的临床有效者为准）传递，并将刺激反电极置于胸部（StimCare 碳泡沫电极, Empi）。从 DBS 电极导线上的触点 0 和 2（ $0^+/2^-$ ）或触点 1 和 3（ $1^+/3^-$ ）进行双极记录，植入的套管作为记录参考电极。植入的四触点导线在磁共振成像（融合术后 CT 扫描和术前磁共振成像扫描）认为是 STN 的 T2 阳性区域内放置至少两个触点（通常是 1 和 2，但偶尔是 0 和 1），电极轨道位于 STN 内，STN 的电极轨道深度 >4 毫米。刺激的振幅由进行术

中评估的神经科医生确定为有效 (1.5 至 3.0V)。GA、45 赫兹和 130 赫兹以随机的顺序出现，间隔 60 秒 ($n = 4$) 或 300 秒 ($n = 5$)，中间没有刺激的间隔。一个受试者在退出前只接受了 130 赫兹，被排除在分析之外。

我们的目标是量化 DBS 对正在进行的 β 波段活动的影响，因为以前的数据表明，这种活动与 PD 的运动迟缓有关 (34, 35)，对 DBS 的反应变化与症状的变化相一致 (36)。对场电位数据进行高通滤波，以去除偏移和非常缓慢的信号成分 (2Hz 截止，三极巴特沃斯滤波器和 MATLAB)，并通过线性插值对 DBS 脉冲开始前 0.1 毫秒至开始后 1.5 毫秒的放大器消隐期附近的信号进行平滑处理。在脉冲间歇期观察诱发的复合动作电位 (75)，从信号中减去平均的诱发反应，以减少刺激频率的频谱功率。最后，在进行频谱分析之前，将数据在 2 至 100 赫兹之间进行带通滤波，并降频至 400 赫兹 (<http://chronux.org>)。每个条件下 60 秒和 300 秒试验的最后 20 或 95 秒数据被选作频谱分析 (除了一个受试者没有完成 130 赫兹的 300 秒数据收集，用 15 秒试验代替)。 β 功率被量化为在关闭条件下以 β 峰为中心的 14Hz 窗口的功率百分比。两个受试者被排除在分析之外，因为他们在关闭条件下没有突出的 β 峰 (定义为 β 波段的峰值功率 $<1\%/Hz$)，剩下六个受试者被纳入分析。在大多数受试者中，这个窗口与高 β 范围 (20 至 33 赫兹) 很吻合。然而，在一个受试者中， β 峰值在 14 赫兹，窗口被收缩，因此它不包括 10 赫兹以下的频率。

在数据处理中，并没有人为减少 GA 条件下记录的场电位中的 β 功率。两个受试者的场电位谱中没有 β 峰，但由于 GA 模式的数据处理方法在 β 范围内引入了小的频谱伪影，导致 β 功率增加 (图 S6)。

4.12 统计分析

手指敲击和震颤的数据是用 LabVIEW 收集的，并在 MATLAB 中处理。从鼠标点击数据中剔除了技术异常值，即剔除了电脑鼠标点击装置的伪影 (debouncing; 目视检查点击时间直方图; 图 S7)。统计分析是在 Windows 的 StatView 5.0.1 中进行的。所有大鼠和人类的数据都使用重复测量方差分析。当重复测量方差分析显示刺激模式之间进行事后比较时，使用 Fisher's 保护的最小显著性差异测试，显著性定义为 $\alpha = 0.05$ 。

5 参考文献

1. D. J. Gelb, E. Oliver, S. Gilman, Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 56,33-39 (1999).
2. A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, A. J. Lees, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 181-184 (1992).
3. R. P. Lesser, S. Fahn, S. R. Snider, L. J. Cote, W. P. Isgreen, R. E. Barrett, Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 29, 1253-1260 (1979).
4. A. L. Benabid, S. Chabardes, J. Mitrofanis, P. Pollak, Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 8, 67-81 (2009).
5. E. Moro, A. M. Lozano, P. Pollak, Y. Agid, S. Rehnrona, J. Volkmann, J. Kulisevsky, J. A. Obeso, A. Albanese, M. I. Hariz, N. P. Quinn, J. D. Speelman, A. L. Benabid, V. Fraix, A. Mendes, M.-L. Welter, J.-L. Houeto, P. Cornu, D. Dormont, A. L. Tornqvist, R. Ekberg, A. Schnitzler, L. Timmermann, L. Wojtecki, A. Gironell, M. C. Rodriguez-Oroz, J. Guridi, A. R. Bentivoglio, M. F. Contarino, L. Romito, M. Scerrati, M. Janssens, A. E. Lang, Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 25, 578-586 (2010).
6. F. M. Weaver, K. Follett, M. Stern, K. Hur, C. Harris, W. J. Marks Jr., J. Rothlind, O. Sagher, D. Reda, C. S. Moy, Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease. *JAMA* 301, 63-73 (2009).
7. A. L. Benabid, P. Pollak, C. Gross, D. Hoffmann, A. Benazzouz, D. M. Gao, A. Laurent, M. Gentil, J. Perret, Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 62, 76-84 (1994).
8. P. Limousin, P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J. F. Le Bas, E. Broussolle, J. E. Perret, A. L. Benabid, Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91-95 (1995).
9. J. Siegfried, B. Lippitz, Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35, 1126-1129 (1994).
10. A. M. Kuncel, S. E. Cooper, B. R. Wolgamuth, M. A. Clyde, S. A. Snyder, E. B. Montgomery Jr., A. R. Rezai, W. M. Grill, Clinical response to varying the stimulus parameters in deep brain stimulation for essential tremor. *Mov. Disord.* 21, 1920-1928 (2006).
11. M. Rizzone, M. Lanotte, B. Bergamasco, A. Tavella, E. Torre, G. Faccani, A. Melcarne, L. Lopiano, Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Effects of variation in stimulation parameters. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 215-219 (2001).
12. A. M. Koss, R. L. Alterman, M. Tagliati, J. L. Shils, Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann. Neurol.* 58, 168 (2005).
13. M. Bin-Mahfoodh, C. Hamani, E. Sime, A. M. Lozano, Longevity of batteries in internal pulse generators used for deep brain stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 80, 56-60 (2003).
14. J. Pepper, L. Zrinzo, B. Mirza, T. Foltynie, P. Limousin, M. Hariz, The risk of hardware infection

in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 91, 56-65 (2013).

15. K. B. Baker, J. Zhang, J. L. Vitek, Pallidal stimulation: Effect of pattern and rate on bradykinesia in the non-human primate model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 231, 309-313 (2011).

16. B. Rosin, M. Slovik, R. Mitelman, M. Rivlin-Etzion, S. N. Haber, Z. Israel, E. Vaadia, H. Bergman, Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 72, 370-384 (2011).

17. G. C. McConnell, R. Q. So, W. M. Grill, Failure to suppress low-frequency neuronal oscillatory activity underlies the reduced effectiveness of random patterns of deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 115, 2791-2802 (2016).

18. A. D. Dorval, A. M. Kuncel, M. J. Birdno, D. A. Turner, W. M. Grill, Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J. Neurophysiol.* 104, 911-921 (2010).

19. E. Montgomery Jr., Effect of subthalamic nucleus stimulation patterns on motor performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 11, 167-171 (2005).

20. D. T. Brocker, B. D. Swan, D. A. Turner, R. E. Gross, S. B. Tatter, M. M. Koop, H. Bronte-Stewart, W. M. Grill, Improved efficacy of temporally non-regular deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 239, 60-67 (2013).

21. M. J. Birdno, A. M. Kuncel, A. D. Dorval, D. A. Turner, W. M. Grill, Tremor varies as a function of the temporal regularity of deep brain stimulation. *Neuroreport* 19, 599-602 (2008).

22. M. J. Birdno, A. M. Kuncel, A. D. Dorval, D. A. Turner, R. E. Gross, W. M. Grill, Stimulus features underlying reduced tremor suppression with temporally patterned deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 107, 364-383 (2012).

23. J. E. Rubin, D. Terman, High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *J. Comput. Neurosci.* 16, 211-235 (2004).

24. G. C. McConnell, R. Q. So, J. D. Hilliard, P. Lopomo, W. M. Grill, Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. *J. Neurosci.* 32, 15657-15668 (2012).

25. R. Q. So, G. C. McConnell, A. T. August, W. M. Grill, Characterizing effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on methamphetamine-induced circling behavior in hemi-parkinsonian rats. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 20, 626-635 (2012).

26. Q. Li, Y. Ke, D. C. W. Chan, Z.-M. Qian, K. K. L. Yung, H. Ko, G. W. Arbutnot, W.-H. Yung, Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* 76, 1030-1041 (2012).

27. A. L. Taylor Tavares, G. S. X. E. Jefferis, M. Koop, B. C. Hill, T. Hastie, G. Heit, H. M. Bronte-Stewart, Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 20, 1286-1298 (2005).

28. C. Hamani, E. Richter, J. M. Schwalb, A. M. Lozano, Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 56, 1313-1324 (2005).

29. R. J. Elble, S. L. Pullman, J. Y. Matsumoto, J. Raethjen, G. Deuschl, R. Tintner, Tremor amplitude

is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain* 129, 2660-2666 (2006).

30. P. Brown, Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 656-664 (2007).

31. N. Fogelson, A. A. Kuhn, P. Silberstein, P. D. Limousin, M. Hariz, T. Trottenberg, A. Kupsch, P. Brown, Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 382, 5-9 (2005).

32. E. Moro, R. J. A. Esselink, J. Xie, M. Hommel, A. L. Benabid, P. Pollak, The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 59, 706-713 (2002).

33. N. J. Ray, N. Jenkinson, S. Wang, P. Holland, J. S. Brittain, C. Joint, J. F. Stein, 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.* 213, 108-113 (2008).

34. A. A. Kühn, A. Kupsch, G.-H. Schneider, P. Brown Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1956-1960 (2006).

35. A. Pogosyan, F. Yoshida, C. C. Chen, I. Martinez-Torres, T. Foltynie, P. Limousin, L. Zrinzo, M. I. Hariz, P. Brown, Parkinsonian impairment correlates with spatially extensive subthalamic oscillatory synchronization. *Neuroscience* 171, 245-257 (2010).

36. A. Eusebio, H. Cagnan, P. Brown Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease. *Front. Integr. Neurosci.* 6, 47 (2012).

37. M. Weinberger, N. Mahant, W. D. Hutchison, A. M. Lozano, E. Moro, M. Hodaie, A. E. Lang, J. O. Dostrovsky, Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 96, 3248-3256 (2006).

38. M. Rosa, G. Giannicola, D. Servello, S. Marceglia, C. Pacchetti, M. Porta, M. Sassi, E. Scelzo, S. Barbieri, A. Priori, Subthalamic local field beta oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease in hyperacute and chronic phases. *Neurosignals* 19, 151-162 (2011).

39. A. Priori, G. Foffani, L. Rossi, S. Marceglia, Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations. *Exp. Neurol.* 245, 77-86 (2013).

40. W. G. Ondo, C. Meilak, K. D. Vuong, Predictors of battery life for the Activa® Solettra 7426 Neurostimulator. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13, 240-242 (2007).

41. E. W. Tsang, C. Hamani, E. Moro, F. Mazzella, U. Saha, A. M. Lozano, M. Hodaie, R. Chuang, T. Steeves, S. Y. Lim, B. Neagu, R. Chen, Subthalamic deep brain stimulation at individualized frequencies for Parkinson disease. *Neurology* 78, 1930-1938 (2012).

42. A. M. Kuncel, M. J. Birdno, B. D. Swan, W. M. Grill, Tremor reduction and modeled neural activity during cycling thalamic deep brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1044-1052 (2012).

43. B. D. Swan, D. T. Brocker, J. D. Hilliard, S. B. Tatter, R. E. Gross, D. A. Turner, W. M. Grill, Short pauses in thalamic deep brain stimulation promote tremor and neuronal bursting. *Clin. Neurophysiol.* 127, 1551-1559 (2016).

44. J. Volkmann, J. Herzog, F. Kopper, G. Deuschl, Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov. Disord.* 17, S181-S187 (2002).

45. A. Beuter, M. S. Titcombe, Modulation of tremor amplitude during deep brain stimulation at different frequencies. *Brain Cogn.* 53, 190-192 (2003).
46. L. Lopiano, E. Torre, F. Benedetti, B. Bergamasco, P. Perozzo, A. Pollo, M. Rizzone, A. Tavella, M. Lanotte, Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson' s disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. *Eur. Neurol.* 50, 94-99 (2003).
47. P. Krack, A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix, C. Ardouin, A. Koudsie, P. D. Limousin, A. Benazzouz, J. F. LeBas, A.-L. Benabid, P. Pollak, Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson' s disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925-1934 (2003).
48. G. Deuschl, C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schäfer, K. Bötzel, C. Daniels, A. Deuschländer, U. Dillmann, W. Eisner, D. Gruber, W. Hamel, J. Herzog, R. Hilker, S. Klebe, M. Kloss, J. Koy, M. Krause, A. Kupsch, D. Lorenz, S. Lorenzl, H. M. Mehdorn, J. R. Moringlane, W. Oertel, M. O. Pinsker, H. Reichmann, A. Reuss, G.-H. Schneider, A. Schnitzler, U. Steude, V. Sturm, L. Timmermann, V. Tronnier, T. Trottenberg, L. Wojtecki E. Wolf, W. Poewe, J. Voges; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section, A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson' s disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896-908 (2006).
49. K. A. Follett, F. M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C. L. Harris, P. Luo, W. J. Marks Jr., J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E. C. Lai, J. E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, J. M. Bronstein, G. Stoner, P. A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A. De Salles, G. D. Huang, D. J. Reda; CSP 468 Study Group, Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson' s disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 2077-2091 (2010).
50. A. Schrag, C. Sampaio, N. Counsell, W. Poewe, Minimal clinically important change on the unified Parkinson' s disease rating scale. *Mov. Disord.* 21, 1200-1207 (2006).
51. L. M. Shulman, A. L. Gruber-Baldini, K. E. Anderson, P. S. Fishman, S. G. Reich, W. J. Weiner, The clinically important difference on the unified Parkinson' s disease rating scale. *Arch. Neurol.* 67, 64-70 (2010).
52. S. Santaniello, G. Fiengo, L. Glielmo, W. M. Grill, Closed-loop control of deep brain stimulation: A simulation study. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 19, 15-24 (2011).
53. S. Stanslaski, P. Afshar, P. Cong, J. Giftakis, P. Stypulkowski, D. Carlson, D. Linde, D. Ullestad, A. T. Avestruz, T. Denison, Design and validation of a fully implantable, chronic, closed-loop neuromodulation device with concurrent sensing and stimulation. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 20, 410-421 (2012).
54. R. Q. So, A. R. Kent, W. M. Grill, 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. *J. Comput. Neurosci.* 32, 499-519 (2012).
55. H. Bergman, T. Wichmann, B. Karmon, M. R. DeLong, The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 507-520 (1994).
56. P. A. Starr, G. M. Rau, V. Davis, W. J. Marks Jr., J. L. Ostrem, D. Simmons, N. Lindsey, R. S. Turner, Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: Comparison with Parkinson' s disease and normal macaque. *J. Neurophysiol.* 93, 3165-3176 (2005).
57. F. Steigerwald, M. Pötter, J. Herzog, M. Pinsker, F. Kopper, H. Mehdorn, G. Deuschl, J. Volkmann,

Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *J. Neurophysiol.* 100, 2515-2524 (2008).

58. T. Wichmann, J. Soares, Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 95, 2120-2133 (2006).

59. L. Davis, Handbook of genetic algorithms, L. Davis, Ed. (Van Nostrand Reinhold, 1991).

60. Y. Guo, J. E. Rubin, C. C. McIntyre, J. L. Vitek, D. Terman, Thalamocortical relay fidelity varies across subthalamic nucleus deep brain stimulation protocols in a data-driven computational model. *J. Neurophysiol.* 99, 1477-1492 (2008).

61. G. Paxinos, C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition (Academic Press, ed. 6, 2007).

62. M. T. Lin, T. Y. Kao, C. Chio, Y. T. Jin, Dopamine depletion protects striatal neurons from heatstroke-induced ischemia and cell death in rats. *Am. J. Physiol.* 269, H487-H490 (1995).

63. R. K. W. Schwarting, J. P. Huston, Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of meso-striatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Prog. Neurobiol.* 49, 215-266 (1996).

64. R. Duvoisin, Parkinsonism: Animal analogues of the human disorder. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 55, 293-303 (1976).

65. P. R. Sanberg, M. D. Bunsey, M. Giordano, A. B. Norman, The catalepsy test: Its ups and downs. *Behav. Neurosci.* 102, 748-759 (1988).

66. U. Ungerstedt, G. W. Arbuthnott, Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res.* 24, 485-493 (1970).

67. B. D. Swan, W. M. Grill, D. A. Turner, Investigation of deep brain stimulation mechanisms during implantable pulse generator replacement surgery. *Neuromodulation* 17, 419-424 (2014).

68. B. D. Burns, J. D. DeJong, A preliminary report on the measurement of Parkinson's disease. *Neurology* 10, 1096-1102 (1960).

69. G. Giovannoni, J. van Schalkwyk, V. U. Fritz, A. J. Lees, Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): An objective computerised assessment of upper limb motor function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67, 624-629 (1999).

70. C. N. Homann, K. Suppan, K. Wenzel, G. Giovannoni, G. Ivanic, S. Horner, E. Ott, H. P. Hartung, The bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST), an objective and user-friendly means to evaluate patients with Parkinsonism. *Mov. Disord.* 15, 641-647 (2000).

71. P. K. Pal, C. S. Lee, A. Samii, M. Schulzer, A. J. Stoessl, E. K. Mak, J. Wudel, T. Dobko, J. K. C. Tsui, Alternating two finger tapping with contralateral activation is an objective measure of clinical severity in Parkinson's disease and correlates with PET. *Parkinsonism Relat. Disord.* 7, 305-309 (2001).

72. P. Temperli, J. Ghika, J.-G. Villemure, P. R. Burkhard, J. Bogousslavsky, F. J. G. Vingerhoets, How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 60, 78-81 (2003).

73. B. Waldau, D. A. Clayton, L. B. Gasperson, D. A. Turner, Analysis of the time course of the effect of subthalamic nucleus stimulation upon hand function in Parkinson's patients. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89, 48-55 (2011).

74. A. R. Kent, W. M. Grill, Recording evoked potentials during deep brain stimulation: Development and validation of instrumentation to suppress the stimulus artefact. *J. Neural Eng.* 9, 036004 (2012).

75. A. R. Kent, B. D. Swan, D. T. Brocker, D. A. Turner, R. E. Gross, W. M. Grill, Measurement of evoked potentials during thalamic deep brain stimulation. *Brain Stimul.* 8, 42-56 (2014).