

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio

**Modeling Perspective on Translatability of
Deep Brain Stimulation Mechanism for
Treating Parkinsonian Motor Symptoms in
Rodent and Human**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Konstantin Butenko geb. am 25.02.1994 in Biysk, Russland
aus Rostock

Rostock, 29.11.2021

Gutachter:

Prof. Dr. Ursula van Rienen, Universität Rostock

Prof. Dr. med. Rüdiger Köhling, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. Madeleine Lowery, University College Dublin

Abstract

Over the past years, deep brain stimulation (DBS) has become an established treatment for Parkinson's disease. Although standards of care were formulated, they require extensive and often pleasant stimulation tuning, which still does not guarantee the possible highest symptom alleviation and absence of side-effects. To tackle this issue and establish new efficient stimulation protocols, researchers need to gain a better understanding of the DBS action mechanism. The research inevitably involves invasive procedures and is thus supported by animal studies, including primate models due to the similar brain anatomy as well as rodent models due to relatively low costs and simple animal management. At the same time, hypotheses on the mechanism can be pre-tested with *in silico*, primarily computational studies. Furthermore, these studies are able to assess whether differences in anatomy and DBS technology for humans and animals lead to significant distinctions of the induced neuromodulation or the pattern is reproducible.

This thesis starts with a description of computational methods implemented to simulate DBS effects on neural tissue, with a particular emphasis on accurate and efficient electric field modeling. Different aspects of modeling are then discussed in the context of clinical relevance. Additionally, challenges pertinent to rodent DBS studies are highlighted. Afterward, the presented methods are applied to investigate possible DBS mechanisms in Parkinson's disease for human and rodent treatment. Three distinct though not contradictory paradigms on neuromodulation are analyzed: local stimulation of nuclei, pathway activation in white matter fibers, and tuning of the basal ganglia circuit. For the local effects, such aspects as the electrode selection and its implantation precision are discussed, as well as the extent of the DBS-induced neural activation in nuclei. The impact of pathway activation is examined in the context of correlation with clinical outcome, as well as theoretical disruption of the pathological activity in a human basal ganglia-thalamo-cortical network. At last, the reproducibility of the pathway activation patterns, considered beneficial in these analyses, is estimated for the rat model, taking into account uncertainties in brain tissue conductivity.

The presented results support the hypothesis that the primary mechanism of neuromodulation in DBS is axonal rather than somatic recruitment. The outcome of *in silico* optimization for pathway activation in a realistic volume conductor model indicates that stimulation of the rat subthalamic nucleus can simultaneously recruit beneficial and avoid detrimental tracts. However, the reproducibility of the theoretically optimal activation profiles is limited. The thesis also provides insight into biophysical and computational problems that should be addressed in order to optimize animal studies and avoid possible misconceptions when transferring experimental findings to clinical trials.

Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Tiefe Hirnstimulation (THS) in der Behandlung des Morbus Parkinson bewährt. Die Einstellung der Stimulationsparameter erfolgt nach einem Standardverfahren, welches umfangreich ist und unangenehme Stimulationsoptionen enthält, welche dennoch nicht immer die bestmögliche Symptomlinderung und Vorbeugung von Nebenwirkungen garantiert. Um dieses Problem zu beseitigen, sowie um neue, effiziente Stimulationsprotokolle zu etablieren benötigen Wissenschaftler ein besseres Verständnis des THS-Wirkmechanismus. Für die Forschung sind invasive Prozeduren unvermeidlich, weshalb zu meist Tierstudien durchgeführt werden. Aufgrund der vergleichbaren Gehirnanatomie beinhalten diese häufig Primaten, außerdem werden wegen der einfachen Tierhaltung und der geringen Kosten auch Nagetiermodelle genutzt. Zusätzlich können Hypothesen mit *in silico* Studien getestet werden. Diese können einschätzen, ob Unterschiede in der Anatomie und der THS-Technologie zwischen Menschen und Tieren zu signifikanten Unterschieden in der induzierten Neuromodulation führen, oder ob die Muster reproduzierbar sind.

Diese Arbeit beginnt mit einer Beschreibung der Berechnungsmethoden die zur Simulation von THS-Effekten auf Nervengewebe implementiert sind, mit Fokus auf die akkurate und effiziente Modellierung elektrischer Felder. Anschließend werden verschiedene Aspekte des Modellierens im Kontext ihrer klinischen Relevanz diskutiert. Weiterhin werden die Herausforderungen bezüglich THS Studien in Nagetieren hervorgehoben. Im darauffolgenden Teil werden die vorgestellten Methoden zur Untersuchung möglicher THS-Mechanismen in Morbus Parkinson sowohl für die Behandlung von Menschen als auch für Nagetiere angewendet. Drei unterschiedliche, jedoch nicht widersprüchliche Paradigmen der Neuromodulation werden analysiert: lokale Stimulation der Nuclei, Nervenbahnaktivierung in der weißen Substanz und Regelung des Kreislaufs der Basalganglien. Für lokale Effekte werden Aspekte wie die Elektrodenauswahl und die Implantationspräzision, sowie das Ausmaß der THS-induzierten neuronalen Aktivität in Nuclei diskutiert. Der Einfluss von Nervenbahnaktivierungen wird in Korrelation mit klinischen Daten, sowie als theoretisch angenommene Unterbrechung der pathologischen Aktivität im menschlichen Gehirnnetzwerk von Basalganglien, Thalamus und Kortex betrachtet. Abschließend wird die Reproduzierbarkeit der Nervenbahnaktivierung, welche in dieser Analyse als vorteilhaft erachtet wird, für Rattenmodelle evaluiert, wobei Unsicherheiten in der Leitfähigkeit des Gehirngewebes berücksichtigt werden.

Die präsentierten Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass der direkte Mechanismus der Neuromodulation in THS am ehesten aus axonaler als aus somatischer Aktivierung besteht. Ergebnisse der *in silico* Optimierung für die Nervenbahnaktivierung in einem realistischen Volumenleitermodell weist darauf hin, dass eine Stimulation des Subthalamischen

Nucleus eine simultane Aktivierung vorteilhafter Nervenbahnen auslösen kann und nachteilige Pfade vermeidet. Darüber hinaus liefert die Arbeit Einblicke in biophysikalische und numerische Probleme, welche adressiert werden sollten, um Tierstudien zu optimieren und um mögliche Missverständnisse beim Transfer von experimentellen Ergebnissen in klinische Studien zu vermeiden.