

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio

Multiscale *In Silico* Modeling of Deep Brain Stimulation

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Jan Philipp Payonk, geboren am 05. Oktober 1996 in Itzehoe
aus Rostock

Rostock, 26.01.2026

Abstract

Deep brain stimulation (DBS) is an established therapy for a range of neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. Despite its clinical success, its mechanisms of action remain only partially understood, limiting the ability to optimize stimulation parameters and minimize side effects. Computational models offer a systematic approach to studying these mechanisms and supporting therapy planning; however, their predictive power is often limited by simplifying assumptions and inadequate validation.

This thesis addresses these gaps by developing improved models at macroscopic, mesoscopic, and microscopic scales, each tailored to its respective level of detail. The overarching goals are to enhance patient-specific treatment through more reliable predictions and to advance mechanistic understanding of brain dynamics under DBS.

At the macroscopic scale, this thesis contributes to the open-source platform OSS-DBSv2, which integrates patient-specific and preclinical imaging data, incorporates tissue anisotropy and heterogeneity, and supports efficient, anatomically detailed simulations, thereby improving the accuracy and biophysical realism of field predictions for clinical and preclinical DBS studies.

A workflow for characterizing and validating computational electrode models with experimental data was established to reduce modeling uncertainties. By integrating microscopy and impedance spectroscopy of stimulation electrodes, this workflow enabled a more reliable parameterization of rodent models, thereby increasing the credibility of model-based predictions. The approach is readily transferable to human DBS applications.

In addition, the combined experimental and numerical approach was extended by incorporating *in vivo* impedance recordings in rats, along with subject-specific modeling based on histological data, to estimate the insufficiently characterized dielectric properties of the encapsulation tissue. As this layer is a major source of uncertainty in electric field predictions, the approach provided new insights and strengthened the predictive power of macroscopic models.

Building on these macroscopic improvements, a striatal network model was implemented to investigate stimulation-induced changes in population activity. Using phenomenological and field-informed inputs, the model demonstrated how DBS shifts pathological activity toward healthy-like patterns and revealed trade-offs between potential biomarkers, informing the selection of stimulation parameters.

At the microscopic scale, detailed axon models based on the continuum cable equation were employed to investigate how DBS shapes signal transmission along individual fibers. Three distinct transmission regimes—blocked, unidirectional, and bidirectional—were identified, challenging traditional binary activation metrics and revealing how axonal geometry and stimulation parameters shape neural communication.

In summary, this work advances multi-scale computational modeling of DBS by improving macroscopic field predictions, linking them to mesoscopic network responses, and refining microscopic descriptions of axonal communication. The presented framework provides a comprehensive basis for understanding DBS mechanisms and supports the development of patient-specific therapy optimization strategies.

Zusammenfassung

Tiefe Hirnstimulation (engl. deep brain stimulation, DBS) ist eine etablierte Therapie für neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen. Trotz ihres klinischen Erfolgs sind die Wirkmechanismen nur teilweise verstanden, wodurch die Optimierung von Stimulationsparametern und die Minimierung von Nebenwirkungen erschwert werden. Computerbasierte Modelle bieten eine systematische Möglichkeit, diese Mechanismen zu untersuchen und die Therapieplanung zu unterstützen, ihre Vorhersagekraft ist jedoch oft durch vereinfachende Annahmen und eine begrenzte Validierung eingeschränkt.

Diese Dissertation schließt diese Lücken durch die Entwicklung verbesserter Modelle auf makroskopischer, mesoskopischer und mikroskopischer Ebene, jeweils angepasst an den entsprechenden Detaillierungsgrad. Das übergeordnete Ziel umfasst zwei Aspekte. Einerseits soll die Behandlung von Patientinnen und Patienten durch verlässlichere Vorhersagen der elektrischen Feldverteilung verbessert werden. Andererseits wird ein vertieftes mechanistisches Verständnis angestrebt.

Auf makroskopischer Ebene leistet diese Arbeit einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Open-Source-Plattform OSS-DBSv2. Die Plattform integriert patientenspezifische und präklinische Bilddaten, berücksichtigt Gewebeanisotropie und -heterogenität und ermöglicht effiziente, anatomisch detaillierte Simulationen. Damit wird die Realitätsnähe von Vorhersagen der elektrischen Feldverteilungen für klinische und präklinische DBS-Studien verbessert.

Zur Verringerung von Modellunsicherheiten wurde ein Workflow zur Charakterisierung und Validierung von Computermodellen anhand experimenteller Daten eingeführt. Durch die Kombination von mikroskopischen und impedanzspektroskopischen Untersuchungen an Stimulationselektroden konnten Unsicherheiten in Nage tier-Modellen signifikant reduziert und die Aussagekraft modellbasierter Vorhersagen erhöht werden. Der Ansatz ist direkt auf die DBS beim Menschen übertragbar.

Darüber hinaus wurde die experimentell-numerische Methodik erweitert, indem *in vivo*-Impedanzmessungen bei Ratten mit subjektspezifischer Modellierung kombiniert wurden, um die unzureichend charakterisierten dielektrischen Eigenschaften des Kapselgewebes an der Elektrode zu bestimmen. Da diese Gewebeschicht eine wesentliche Unsicherheitsquelle für die Vorhersage der induzierten elektrischen Feldverteilung darstellt, liefert der Ansatz neue Erkenntnisse und stärkt die Aussagekraft makroskopischer Modelle.

Aufbauend auf diesen makroskopischen Verbesserungen wurde ein Netzwerkmodell des Striatums implementiert, um Veränderungen der Populationsaktivität zu untersuchen. Unter Verwendung phänomenologischer und feldbasierter Stimulation konnte gezeigt werden, wie DBS pathologische Aktivität in Richtung gesunder Muster verschiebt und Zielkonflikte zwischen verschiedenen potenziellen Biomarkern aufdeckt, die für die Auswahl von Stimulationsparametern relevant sind.

Auf mikroskopischer Ebene wurde ein hochauflösendes Axonmodell basierend auf der kontinuierlichen Kabelgleichung eingesetzt, um zu untersuchen, wie DBS die Signalübertragung entlang einzelner Axone beeinflusst. Die Analyse identifizierte drei

unterschiedliche Signalweiterleitungsmodi – Blockade, unidirektionale und bidirektionale Übertragung – und stellte damit traditionelle binäre Aktivierungsmetriken in Frage. Dies unterstreicht, wie Axongeometrie und Stimulationsparameter gemeinsam die Signalweiterleitungsmodi bestimmen.

Zusammenfassend treibt die vorliegende Arbeit die multiskalige Modellierung der DBS voran, indem sie die Realitätsnähe makroskopischer Vorhersagen der induzierten elektrischen Feldverteilung verbessert, diese mit mesoskopischen Netzwerkanworten verknüpft und mikroskopische Beschreibungen der axonalen Signalweiterleitung verfeinert. Diese Fortschritte liefern eine fundiertere Grundlage zum Verständnis der Wirkmechanismen der DBS und unterstützen zukünftige Bestrebungen hin zu einer patientenspezifischen Therapieoptimierung.