

# Pengembangan Model Neuron Berbasis Konduktansi untuk Deteksi Penyakit Parkinson

Wanda Zagita<sup>1</sup>, Erus Rustami<sup>2</sup>, Agus Kartono<sup>3\*</sup>

<sup>1,2,3</sup>Department of Physics, Faculty of Mathematical and Natural Sciences, IPB University (Bogor Agricultural University), Jalan Meranti, Building Wing S, 2nd Floor, Kampus IPB Dramaga, Bogor 16680, Indonesia.

Received: 30 November 2023

Revised: 10 December 2023

Accepted: 12 December 2023

Corresponding Author:  
Agus Kartono

[akartono@apps.ipb.ac.id](mailto:akartono@apps.ipb.ac.id)

© 2023 Kappa Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License



DOI:

<https://doi.org/10.29408/kpj.v7i3.23954>

**Abstract:** Penyakit parkinson merupakan salah satu penyakit yang mengalami gangguan neurodegeneratif. Gangguan tersebut merupakan suatu kondisi patologis sel saraf di mana sel saraf akan terus kehilangan struktur atau fungsinya. Menghadapi semakin banyaknya penderita penyakit parkinson dan jumlah ahli yang sedikit, maka diperlukan suatu metode yaitu sistem yang profesional untuk mendukung pendeteksian awal pada penyakit tersebut. Pada penelitian ini, model direpresentasikan sebagai persamaan diferensial biasa yang digabungkan sehingga dapat menggambarkan tegangan aktifitas pada neuron *Subthalamic Nucleus* (STN). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan hasil simulasi menggunakan model dasar Hodgkin-Huxley (HH) dengan penambahan arus tambahan untuk mendeteksi adanya penyakit parkinson. Perhitungan model simulasi dilakukan dengan menggunakan metode Runge-Kutta orde keempat. Hasil simulasi deteksi menunjukkan bahwa efek dari penambahan arus sinaptik dan arus stimulasi otak dalam secara signifikan terdapat tegangan respons yang berbeda dengan model asli persamaan HH pada aktifitas neuron. Hal ini disebabkan oleh reseptor terletak pada neuron glutamatergik, sehingga neuron-neuron ini akan dihambat oleh peningkatan aktivitas arus sinaptik dan stimulasi otak dalam.

**Keywords:** *Deep Brain Stimulation (DBS)*; ganglia basal; *Subthalamic Nucleus (STN)*; penyakit parkinson.

## Pendahuluan

Penyakit parkinson merupakan jenis penyakit neurodegeneratif kompleks yang mempengaruhi sekelompok neuron tertentu khususnya pada neuron dopaminergik. Pasien penyakit Parkinson mengalami degenerasi dan kematian neuron dopaminergik pada *substantia nigra pars compacta* (SNc) serta penurunan kadar dopamin di dalam ganglia basal. Menurut Mitrofanis (2019), sampai saat ini faktor-faktor yang memicu neurodegenerasi ini belum jelas. Aktivitas neuron di dalam *Subthalamic Nucleus* (STN) pada ganglia basal diduga mendasari gejala dari penyakit Parkinson.

Saat ini, metode utama deteksi awal penyakit Parkinson dibuat ketika pasien menunjukkan dua tanda motorik kardinal yaitu tremor atau bradikinesia dan respons positif terhadap terapi obat pengganti dopamin. Mitrofanis, (2019) menjelaskan pada deteksi dengan

timbulnya tanda-tanda motorik pertama, pasien diobati dengan terapi obat pengganti dopamin yang bertujuan untuk menggantikan dopamin yang hilang dari sistem ganglia basal. Hal ini menjadi terapi pilihan awal yang efektif dalam mengurangi tanda-tanda motorik. Namun, untuk penggunaan jangka panjang kemanjuran terapi obat akan berkurang dan efek samping seperti termasuk osilasi respons motorik dan diskinesia yang diinduksi obat juga akan berkembang. Selain terapi obat pengganti dopamin, perawatan utama pada penyakit Parkinson berupa terapi stimulasi otak dalam (DBS) yang bersifat simtomatik. Hal ini bertujuan untuk mempertahankan dan/atau meningkatkan tingkat transmisi dopaminergik fungsional otak.

Dalam studinya tentang aktivitas saraf penyakit parkinson, Merrison-Hort dkk., (2017) menjelaskan bahwa efek dari DBS pada *globus pallidus* bukanlah

## How to Cite:

Zagita, W., Rustami, E., & Kartono, A. (2023). Pengembangan Model Neuron Berbasis Konduktansi untuk Deteksi Penyakit Parkinson. *Kappa Journal*, 7(3), 416-421. <https://doi.org/10.29408/kpj.v7i3.23954>

penghambatan lengkap melainkan pembentukan kembali secara kompleks dari struktur temporal aktivitas neuron di dalam nukleus itu. Dinamika jaringan saraf yang terdiri dari neuron rangsang dan penghambat dapat beresilasi. Santaniello dkk., (2018) mengemukakan bahwa perubahan dinamis yang terjadi pada jaringan saraf dapat memberikan dasar fisiologis untuk studi pemodelan. Kurangnya dopamin di SNC dikaitkan dengan dinamika patologis dalam jaringan saraf terkait motorik yang mencakup sirkuit ganglia basal. Banyak studi yang didedikasikan untuk merancang model yang lebih baik untuk menggabungkan skema simulasi yang lebih efisien. Misalnya studi Carvalho dkk., (2020) yang melakukan studi tentang simulasi model neuron berbasis konduktivitas dalam skala besar. Dalam studinya kombinasi pendekatan pembaruan berbasis peristiwa untuk simulasi jaringan saraf dengan integrasi numerik loncatan waktu dari persamaan Hodgkin-Huxley membentuk solusi yang sangat relevan untuk mensimulasikan jaringan saraf secara efisien dan akurat dengan sumber daya komputasi terbatas (server tunggal). Namun, masih ada ruang untuk perbaikan dan perluasan studi tersebut.

Bagian lain dari permasalahan penyakit parkinson yaitu untuk memahami mekanisme DBS yang mampu secara efektif mengobati berbagai gangguan neurologis untuk kondisi yang berbeda. Menurut Merrison-Hort dkk., (2017) DBS biasanya dilakukan pada frekuensi tinggi (>100 Hz) dan amplitudo tinggi (beberapa volt) pulsa listrik mencegah osilasi frekuensi rendah yang berhubungan dengan penyakit parkinson. Secara teoritis pertanyaan bagaimana pelaksanaan DBS dengan ketentuan seperti kondisi tersebut bisa digunakan dalam deteksi awal penyakit parkinson. Yousif dkk., (2009) mengemukakan hal ini dapat digunakan untuk memodelkan dan memvisualisasikan penyebaran arus dalam ruang tiga dimensi di dekat ujung stimulasi elektroda, untuk mempelajari aktivitas saraf di sirkuit ganglia basal dalam kondisi sehat dan dalam patologi penyakit parkinson, serta untuk mengidentifikasi kondisi sinkronisasi patologis dan metode desinkronisasi (Tass dkk., 2006). Ditunjukkan bahwa dengan menggunakan matematika dan metode komputasi dinamika nonlinier berguna untuk mempelajari mekanisme saraf DBS dan penekanan ritme otak patologis.

Secara umum, pemodelan komputasi dan matematika dapat digunakan untuk mempelajari mekanisme dimana DBS dapat melakukan desinkronisasi atau "mengatur ulang" ritme patologis, serta bagaimana hal itu dapat memperbaiki konektivitas dalam sirkuit saraf yang telah rusak oleh penyakit. Menurut Fleming dkk., (2020) seiring kemajuan teknologi yang tersedia menuju generasi baru

penggunaan DBS stimulator adaptif dengan kemungkinan pengujian algoritma kontrol baru dalam model komputasi dan akan menjadi langkah pertama yang berharga sebelum pengujian klinis pada pasien. Merrison-Hort dkk., (2017) juga menjelaskan bahwa rezim sinkronisasi parsial sangat menarik untuk pemodelan fungsi otak yang berbeda seperti persepsi, perhatian, deteksi kebaruan dan memori.

Oleh karena itu penelitian ini akan mengembangkan model jaringan neuron berbasis konduktansi dari *spiking* neuron dalam skala besar serta skema kontrol DBS dengan loop tertutup untuk penekanan osilasi beta pada patologi penyakit parkinson. Penelitian ini akan mempelajari sinkronisasi parsial di sirkuit saraf ganglia basal dan menunjukkan bagaimana dinamika ini dapat digunakan untuk kontrol tindakan serta deteksi awal pada penyakit Parkinson.

## Model Matematika

### Model Modifikasi pada *Subthalamic Nukleus* (STN)

Model dasar yang digunakan pada penelitian ini merupakan model dari persamaan Hodgkin-Huxley (HH). Persamaan ini mirip dengan yang dijelaskan dalam Rubin dan Terman, (2004). Model ini terdiri dari lima inti anatomi yang mewakili segmen globus pallidus eksternal (GPe), subthalamic nukleus (STN), segmen globus pallidus internal (GPi), thalamus, dan korteks di dalam ganglia basal. Penelitian ini memodifikasi sel STN sedemikian rupa untuk menampilkan efek yang mungkin terjadi dari saluran neurotransmitter GABA. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan persamaan HH untuk menggambarkan secara matematis potensial membran ( $V$ ) dari neuron STN, yang diberikan oleh persamaan (1):

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_T - I_{AHP} - I_L - I_{syn} + C_m \eta \quad (1)$$

dimana  $C_m$  adalah kapasitansi membran. Arus ionik yang tergabung dijelaskan sebagai berikut: Arus  $Na^+$  dengan variabel aktivasi sesaat  $m_\infty$  dan variabel inaktivasi  $h$ :  $I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3 h (V - E_{Na})$ .  $K^+$  merupakan arus penyearah yang tertunda, (ambang aktivasi tinggi, konstanta waktu aktivasi cepat), dengan variabel aktivasi  $n$ ;  $I_K = g_K n^4 (V - E_K)$ .

$Ca^{2+}$  arus ambang tinggi dengan variabel aktivasi sesaat  $s_\infty$ ;  $I_{Ca} = g_{Ca} s_\infty^2 (V - E_{Ca})$ .  $Ca^{2+}$  arus tipe-t ambang rendah dengan variabel aktivasi sesaat  $a_\infty$  dan variabel inaktivasi  $b_\infty$ ;  $I_T = g_T a_\infty^3 b_\infty^2 (V - E_T)$ .

Dengan menggunakan persamaan ini, arus tipe-T mencakup efek dari arus masuk yang diaktifkan hiperpolarisasi.  $Ca^{2+}$  diaktifkan tegangan independen setelah hiperpolarisasi arus  $K^+$ , dengan  $[Ca^{2+}]_{in}$  di dalam konsentrasi intraseluler ion  $Ca^{2+}$ , dan  $k_1$  konstanta disosiasi arus ini.  $I_{AHP} = g_{AHP} (V - E_K) \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + k_1}$ . Arus bocor menggunakan persamaan  $I_L = g_L (V - E_L)$ .

Kinetika gerbang konduktansi ionik dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}-n}{\tau_n}; \quad \frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}-m}{\tau_m}; \quad \frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}-h}{\tau_h}; \quad (2)$$

$$n_{\infty} = \frac{\alpha_n}{\alpha_n+\beta_n}; \quad m_{\infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m+\beta_m}; \quad h_{\infty} = \frac{\alpha_h}{\alpha_h+\beta_h}; \quad (3)$$

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n+\beta_n}; \quad \tau_m = \frac{1}{\alpha_m+\beta_m}; \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h+\beta_h}; \quad (4)$$

$I_{syn}$  merupakan tambahan arus terkait aliran pada pascasinaptik dan digambarkan dengan persamaan  $I_{syn} = g_{syn}s(V - E_{syn})$ . Berdasarkan penelitian Destexhe, dkk., (1994) konduktansi ini dimodelkan dengan kinetika orde pertama dari pemancar pengikat ke reseptor postsinaptik  $\frac{ds}{dt} = \alpha C(1 - s - \beta s)$ , di mana  $C$  adalah konsentrasi dari neurotransmitter di celah sinaptik yang digambarkan dengan persamaan:  $[C] = C_{max} = (1 + \frac{\exp(V-V_P)}{k_p})$ ,  $\alpha$  dan  $\beta$  adalah konstanta laju maju dan mundur, dan  $s$  mewakili fraksi saluran terbuka pada membran postsinaptik.

$C_m\eta$  merupakan komponen arus noise stokastik yang ditambahkan pada model ini. Menurut Njap, dkk. (2013) penambahan noise bertujuan untuk mendapatkan simulasi yang lebih realistis dan juga untuk memperhitungkan jenis pola yang direkam secara eksperimental yang dapat tidak dapat dilihat dalam simulasi deterministik murni. Simulasi dilakukan MATLAB untuk analisis. Metode numerik yang digunakan adalah metode Runge-Kutta orde keempat dengan lebar langkah maksimum 0,01ms untuk integrasi.

### Model Deep Brain Stimulation (DBS)

Tegangan dalam persamaan HH dengan modifikasi model asli dari Rubin dan Terman mengikuti persamaan (5) berikut ini:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_T - I_{AHP} - I_L + I_{DBS} \quad (5)$$

Beberapa komponen dari model tersebut yaitu; arus penghasil lonjakan kalium ( $I_K$ ) dan natrium ( $I_{Na}$ ); arus tipe-T ( $Ca^{2+}$ ) dengan ambang batas rendah ( $I_T$ ); arus ambang batas tinggi ( $Ca^{2+}$ ) ( $I_{Ca}$ ); arus ( $Ca^{2+}$ ) yang diaktifkan dan tidak bergantung pada voltase setelah hiper polarisasi ( $K^+$ ) ( $I_{AHP}$ ), dan arus bocor ( $I_L$ ). Semua arus tersebut merupakan model dasar persamaan HH.  $I_{DBS}$  mewakili arus stimulasi otak dalam dari STN yang dimodelkan dengan persamaan berikut:

$$I_{DBS} = i_D(\sin(2\pi t/\rho_D))(1 - \theta(\sin(t + \delta_D)/\rho_D)) \quad (6)$$

di mana  $i_D$  adalah amplitudo stimulasi,  $\rho_D$  merupakan periode stimulasi,  $\delta_D$  durasi setiap impuls, dan  $\theta$  mewakili fungsi langkah pada titik berat saraf yang digambarkan dengan:

$$\theta(x) = \begin{cases} 0 & \text{for } x < 0, \\ \frac{1}{2} & \text{for } x = 0, \\ 1 & \text{for } x > 0 \end{cases} \quad (7)$$

**Tabel 1.** Variabel dan nilai parameter dasar untuk model berbasis konduktansi pada STN.

Simbol	Nilai
$g_L$	2.25 nS/ $\mu m^2$
$g_K$	45.0 nS/ $\mu m^2$
$g_{Na}$	37.5 nS/ $\mu m^2$
$g_T$	0.5 nS/ $\mu m^2$
$g_{Ca}$	0.5 nS/ $\mu m^2$
$g_{AHP}$	9.0 nS/ $\mu m^2$
$g_{syn}$	37.5 nS/ $\mu m^2$
$E_L$	-60.0 mV
$E_K$	-80.0 mV
$E_{Na}$	55.0 mV
$E_{Ca}$	140.0 mV
$E_{syn}$	-75.0 mV
$V_P$	0.0 mV
$C_{max}$	1.0 mV
$i_D$	200.0
$\delta_D$	0.6 msec
$\rho_D$	6.0 msec

### Hasil dan Diskusi

Model Hodgkin-Huxley pada penelitian ini menjalankan simulasi selama 100 milidetik dengan arus 50mA. Hasil perhitungan pada model dasar HH, yaitu bahwa tegangan terdepolarisasi setelah menerima arus yang cukup besar dan secara singkat menjadi positif sebelum kembali ke potensial istirahat sebelumnya (terlihat pada Gbr.1). Konduktansi natrium dan kalium menunjukkan bahwa saluran natrium dengan cepat dibuka dan ditutup dengan cepat, sedangkan saluran kalium membutuhkan waktu yang relatif lebih lama untuk dibuka dan ditutup. Hal ini kemudian dapat diperluas ke area yang lebih kompleks seperti memori, kognisi, dan pembelajaran.

Simulasi ini menunjukkan neuron STN berbeda dalam *firing-pattern* (pola pulsanya) tergantung pada parameter sinaptik yang digunakan. Untuk input konduktansi yang besar, fluktuasi ini dapat memiliki efek yang sangat besar pada tingkat variabilitas pulsa pada neuron individu. Efek ini sangat bergantung pada konektivitas sinaptik dan mekanisme neuron. Pada semua simulasi, pola pulsa sebagian besar tidak teratur seperti yang diamati dalam keadaan normal. Dengan mengkategorikan keluaran sel berdasarkan laju pulsa kemudian dibandingkan dengan jumlah penghambatan

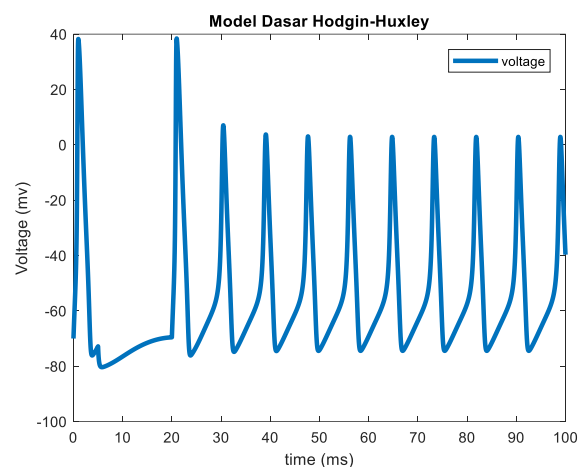
dalam model. Gbr.2. menunjukkan bahwa hampir tidak ada penghambatan yang terjadi hingga konduktansi  $0,9 \text{ mS/cm}^2$ . Namun, gambaran kualitatif ini harus diselidiki lebih hati-hati, karena dengan meningkatnya konduktansi input sinaptik, informasi timbal balik dari model hampir lenyap dan jarak matriks yang mulai meningkat meskipun perilaku kualitatif tampaknya sebanding dengan model asli dari persamaan Hodgkin-Huxley.

Tujuan awal penelitian ini untuk meningkatkan model ganglia basal yang sudah ada dengan konduktansi sinaptik dan kemudian menyelidiki relevansinya sebagai target potensial pada stimulasi otak dalam (DBS). Hasil yang didapatkan yaitu arus sinaptik tambahan memiliki efek yang signifikan pada model tegangan respons neuron. Reseptor terletak pada neuron glutamatergik, sehingga neuron-neuron ini akan dihambat oleh peningkatan aktivitas arus sinaptik. Untuk memvalidasi model ini, penelitian ini harus menemukan sebuah cara untuk membandingkan output model dengan model yang ada dan data eksperimen. Cara memanfaatkan metode kesamaan yang ada untuk memantau peningkatan perbedaan antara model dasar dan model pada penelitian ini dengan meningkatkan konduktansi input sinaptik. Pada hasil ditemukan, bahwa selain informasi timbal balik hal ini berguna untuk mendeteksi adanya aktivitas neuron yang berbeda dari seharusnya. Secara keseluruhan, model pada penelitian ini tidak melanggar asumsi yang ditemukan dalam model dasar pada ganglia basal dari persamaan Hodgkin-Huxley.

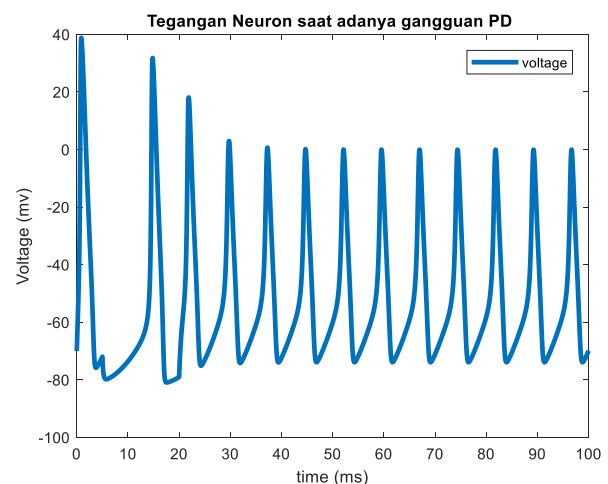
Bukti terbaru dalam penelitian stimulasi otak dalam menunjukkan adanya mekanisme terapeutik berdasarkan efek pada aktivitas jaringan karena pelepasan aktivitas neuron yang selektif oleh DBS (Mantovani dkk., 2010; Feuerstein dkk., 2011; Mitrofanis., 2018). Penelitian ini menggunakan model komputasi dari struktur saraf yang relevan untuk menguji efek input konduktansi rendah dan tinggi dalam target STN untuk meringankan gejala sementara dengan mengatur aktivitas sinaptik patologis dari struktur output ganglia basal, *globus pallidus internus* (GPi) (lihat Gb.3). Model tersebut menggunakan indeks kesalahan rata-rata *neuron thalamic* sebagai pengganti keparahan gejala dan menemukan bahwa nilai konduktansi sinaptik di bawah  $g_{syn} = 30$  tidak mengatur aktivitas sinaptik GPi, sehingga tidak meningkatkan tegangan aktifitas pada *thalamic* secara memadai. Sebaliknya, nilai di atas  $g_{syn} = 30$  memang meregulasi aktivitas GPi, sehingga secara signifikan meningkatkan tegangan aktifitas neuron pada *thalamic*. Aktivitas saraf yang tersinkronisasi memainkan peran utama dalam pengkodean dan transmisi informasi yang andal (Gong dkk., 2010).

Sinkronisasi dapat ditingkatkan tergantung pada konektivitas jaringan sinaptik (Njap, dkk., 2013) dalam bentuk cetak, dengan kasus ekstrim dari aktivitas jaringan yang sepenuhnya disinkronkan secara patologis (Mitrofanis, dkk., 2019). Penelitian ini mungkin berguna dalam mempelajari sinkronisasi intermiten yang dihasilkan oleh kekuatan tegangan aktifitas neuron yang meningkat secara berkala di dalam ganglia basal karena kurangnya dopamin dan menyelidiki wilayah batas antara keadaan tersinkronisasi dan tidak tersinkronisasi pada pasien penyakit parkinson (Park dkk., 2011).

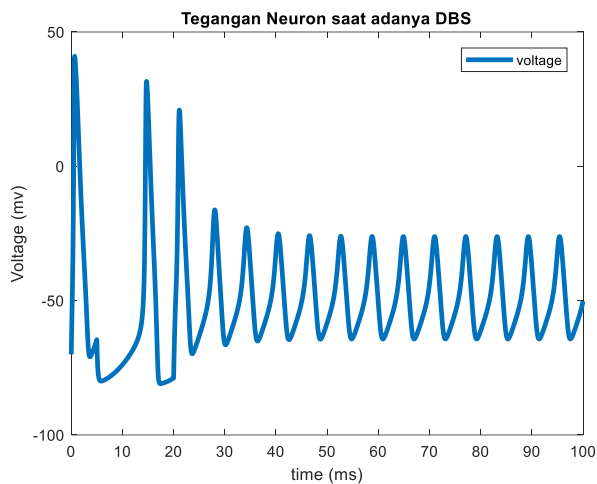
Hasil dari model ini menunjukkan bahwa model ini berpotensi menjadi alat untuk mengontrol subjek dengan melihat tegangan aktifitas neuron dengan pemberian arus sinaptik dan pemberian stimulasi otak dalam.



**Gambar 1.** Model dasar Hodgkin-Huxley selama 100 milidetik dengan arus 50 mA



**Gambar 2.** Penambahan arus sinaptik dengan  $g_{syn} = 37.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$



**Gambar 3.** Penambahan arus stimulasi otak dalam ( $\theta = 0 - 1$ )

### Kesimpulan

Model ini dapat mempresentasikan keberhasilan penggunaan model matematika dari teori sistem persamaan berbasis konduktansi (Hodgin-Huxley) untuk mendeteksi penyakit parkinson. Hasil simulasi dengan jelas menunjukkan bahwa efek dari penambahan arus sinaptik dan arus stimulasi otak dalam secara signifikan terdapat tegangan respons yang berbeda dengan model asli persamaan HH pada aktifitas neuron, perbedaan dapat dilihat pada Gbr.1, Gbr.2, dan Gbr. 3). Perbedaan ini disebabkan reseptor terletak pada neuron glutamatergik, sehingga neuron-neuron ini akan dihambat oleh peningkatan aktivitas arus sinaptik. Penelitian lanjutan, model ini akan digunakan dengan beberapa penambahan arus lain yang berhubungan dengan pengurangan gejala untuk penyakit parkinson dan untuk mengevaluasi keakuratan model ini.

### Ucapan Terimakasih

Penelitian ini didukung oleh Dana Divisi Biofisika, Departemen Fisika, FMIPA, Institut Pertanian Bogor, Indonesia.

### Daftar Pustaka

- Bar-Gad I, Elias S, Vaadia E, Bergman H. 2004. Complex locking rather than complete cessation of neuronal activity in the globus pallidus of a 1-methyl- 4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated primate in response to pallidal microstimulation. *J Neurosci* 24:7410-7419
- Benabid A L, Chabardes S, Mitrofanis J and Pollak P. 2009. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease *Lancet Neurol.* 8 67-81

- Carvalho N. A., Contassot-Vivier S., Buhry L., Martinez D. 2020. Simulation of Large Scale Neural Models With Event-Driven Connectivity Generation. *Frontiers in Neuroinformatics.* 14:522000. doi: 10.3389/fninf.2020.522000
- Fleming J. E., Dunn E., Lowery M. M. 2020. Simulation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation Control Schemes for Suppression of Pathological Beta Oscillations in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroinformatics.* 14:166. doi: 10.3389/fnins.2020.00166
- Hutchison W, Dostrovsky J, Walters J, Courtemanche R, Boraud T, Goldberg J, Brown P. 2004. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* 24:9240-9243
- Ishihara L S, Cheesbrough A, Brayne C and Schrag A. 2007. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78 1304-9
- Jankovic J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79 368-76
- Joundi R, Jenkinson N, Brittain JS, Aziz TZ, Brown P. 2012. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol* 22:403- 7. DOI: 10.1016/j.cub.2012.01.024
- Kalia L V, Kalia S K and Lang A E. 2015. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease *Mov. Disord.* 30 1442-50
- Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, Zanette G and Tamburin S. 2016. Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation *Parkinsons Dis.* 2016.18
- Merrison-Hort R, Yousif N, Andrea F, Borisjuk R. 2017. Oscillatory Neural Models of the Basal Ganglia for Action Selection in Healthy and Parkinsonian Cases. Springer. doi 10.1007/978-3-319-49959-8\_7
- Mitrofanis J. 2019. Exploring exercise and photobiomodulation in Parkinson's Disease. *IOP Concise Physics.* 114.122.69.47. doi:10.1088/2053-2571/ab2f70ch1
- Poewe W, Seppi K, Tanner C M, Halliday G M, Brundin P, Volkman J, Schrag A-E and Lang A E. 2017. Parkinson disease *Nat. Rev. Dis. Primers* 3.17013
- Santaniello, S., Gale, J. T., Sarma, S. V. 2018. Systems approaches to optimizing deep brain

stimulation therapies in Parkinson's disease. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 10, e1421

Tass P, Majtanik M. 2006. Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biological Cybernetics* 94:58-66

Yousif N, Liu X. 2009. Investigating the depth electrode-brain interface in deep brain stimulation using finite element models with graded complexity in structure and solution. *J Neurosci Methods* 184:142-151