

## Functional Modeling of Astrocytes in Synchronization of Neuronal Cells

M. Amiri<sup>1</sup>, F. Bahrami<sup>2\*</sup>, M. Janahmadi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD Candidate, School of Electrical and Computer Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran, ma.amiri@ece.ut.ac.ir

<sup>2</sup> Assistant Professor, CICPE, School of Electrical and Computer Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Professor, Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, mjanahmadi@yahoo.com

### Abstract

Based on the neurophysiologic findings, astrocytes provide not only structural and metabolic supports for the nervous system but also they are active partners in neuronal activities and synaptic transmissions. In the present study, we improved two biologically plausible cortical and thalamocortical neural population models (CPM and TCPM), which were developed previously by Suffczynski and colleagues, by integrating the functional role of astrocytes in the synaptic transmission in the models. In other words, the original CPM and TCPM are modified to integrate neuron-astrocyte interaction considering the idea of internal feedback proposed by Iasemidis and collaborators. Using the modified CPM and TCPM, it is demonstrated that healthy astrocytes provide appropriate feedback control for regulating the neural activities. As a result, we observed that the astrocytes are able to compensate for the variations in the cortical excitatory input and maintain the normal level of synchronized behavior. Next, it is hypothesized that malfunction of astrocytes in the regulatory feedback loop can be one of the probable causes of seizures. That is, pathologic astrocytes are not any more able to regulate and/or compensate the excessive increase of the cortical excitatory input. Consequently, disruption of the homeostatic or signaling function of astrocytes may initiate the hypersynchronous firing of neurons. Our results confirm the hypothesis and suggest that the neuron-astrocyte interaction may represent a novel target to develop effective therapeutic strategies to control seizures.

**Keywords:** Astrocyte, Functional modeling, Epilepsy, Cortical and thalamocortical models, cortical and thalamocortical models, Neural synchronization.

\* Corresponding author

Address: Fariba Bahrami, School of Electrical and Computer Engineering, College of Engineering, University of Tehran, North Kargar st., Tehran, Iran

Tel: +98 21 61114924

Fax: +98 21 88633029

E-mail: fbahrami@ut.ac.ir

## مدلسازی عملکردی نقش آستروسیت‌ها در همزمانی فعالیت سلول‌های عصبی

محمود امیری<sup>۱</sup>، فریبا بهرامی<sup>۲\*</sup>، مهیار جان‌احمدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکترا (بیوالکترونیک)، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران [ma.amiri@ece.ut.ac.ir](mailto:ma.amiri@ece.ut.ac.ir)

<sup>۲</sup> استادیار، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، قطب کنترل و پردازش هوشمند، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران

<sup>۳</sup> استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

[mjanahmadi@yahoo.com](mailto:mjanahmadi@yahoo.com)

### چکیده

در این مقاله، به مدلسازی عملکردی نقش آستروسیت‌ها که دسته مهمی از سلول‌های گلیال به شمار می‌روند به عنوان تنظیم کننده‌های سیناپسی در همزمان شدن فعالیت سلول‌های عصبی پرداخته می‌شود. ایده اصلی استفاده همزمان از مدل‌های جمعیت نوروئی کورتیکال و تالاموکورتیکال ارائه شده توسط سافزینسکی و همکاران (۲۰۰۴) با در نظر گرفتن ایده بازخورد داخلی مطرح شده به وسیله آیزمیدیس و همکاران (۲۰۰۹) از یک سو و گنجاندن مدل محاسباتی آستروسیت‌ها در این مدل‌ها، از سوی دیگر است. در همین راستا با گنجاندن نقش آستروسیت‌ها در تنظیم و کنترل فعالیت سیناپس؛ مدل‌های کورتیکال و تالاموکورتیکال منطبق بر واقعیت فیزیولوژی توسعه داده شده و تکمیل می‌شوند. به این ترتیب عملکرد آستروسیت‌ها در حالت طبیعی (سالم) و بیماری (نقص در انجام عملکرد خود) در همزمان‌سازی فعالیت جمعیت‌های نوروئی بررسی می‌شود. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که آستروسیت‌های سالم با پایش درست فعالیت سیناپسی و اعمال سیگنال کنترلی مناسب می‌توانند تغییرات ورودی تحریکی به سلول‌های عصبی را تا حد زیادی جبران کنند. در حالی که آستروسیت‌های بیمار نمی‌توانند در تنظیم فعالیت سیناپسی وظیفه خود را به درستی انجام دهند و در نتیجه نمی‌توانند از بروز همزمان شدن غیرطبیعی و بیش از حد سلول‌های عصبی جلوگیری کنند. بنابراین با توجه به نتایج مدل‌های تکمیل شده، پیشنهاد می‌شود که امکان استفاده از مواد مؤثر بر آستروسیت‌ها به عنوان یک کاندید جدید در درمان بیمارهای مرتبط با همزمان شدن غیرطبیعی سلول‌های عصبی (همچون بیماری صرع) مورد بررسی بیشتر و عمیق‌تر قرار گیرد.

کلیدواژگان: آستروسیت، مدلسازی عملکردی، بیماری صرع، مدل کورتیکال و تالاموکورتیکال، همزمان شدگی فعالیت نوروئی‌ها.

\*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، قطب کنترل و پردازش هوشمند

تلفن: ۶۱۱۱۴۹۲۴، دورنگار: ۰۲۹ ۸۸۶۳۳۰ پیام نگار: [fbahrami@ut.ac.ir](mailto:fbahrami@ut.ac.ir)

## ۱- مقدمه

افراد را نمی‌توان با داروهای ضد تشنج کنترل کرد [۷]. آزمایش‌های عملی نشان داده که آستروسیت‌ها در یک بافت صرعی نه تنها از نظر فیزیولوژیکی بلکه از نظر ساختاری هم تغییر می‌کنند. در این راستا می‌توان به افزایش غیرطبیعی کلسیم داخل سلولی و کاهش جریان‌های پتاسیمی اشاره کرد که باعث افزایش تحریک پذیری نورون‌ها می‌شود [۸، ۹].

مدل‌های نوروفیزیولوژی محاسباتی<sup>۹</sup> به دلیل توانایی در مدلسازی پدیده‌های نوروفیزیولوژی از طریق تحلیل اثر عوامل مختلف، از اهمیت خاصی برخوردارند. به همین دلیل در سال‌های اخیر، تعداد زیادی مدل محاسباتی در این زمینه ارائه و توسعه داده شده است. از جمله مدل‌های ارائه شده برای تبادل اطلاعات بین آستروسیت و نورون‌های پیش و پس سیناپسی، مدل نورون پوششی<sup>۱۰</sup> است که توسط ندکارنی<sup>۱۱</sup> و ژانگ<sup>۱۲</sup> ارائه شده است [۱۰، ۱۱]. آنها یک مدل محاسباتی برای سیناپس سه جزئی شامل یک نورون پیش سیناپسی، یک نورون پس سیناپسی و یک آستروسیت ارائه کردند که از طریق فضای سیناپسی به هم مرتبط شده‌اند. در همین راستا یک مدل کلی و بدون بُعد به وسیله پوسنوف<sup>۱۳</sup> و همکاران برای آستروسیت‌ها پیشنهاد شد. اخیراً این مدل اصلاح شده و برای مدلسازی بُعد مکانی تعامل آستروسیت‌ها با نورون‌ها استفاده شده است [۱۲، ۱۳]. از دیگر مدل‌های ارائه شده برای مدلسازی تعامل آستروسیت‌ها با نورون‌ها، می‌توان به مدل حداقلی<sup>۱۴</sup> ارائه شده توسط گاربو<sup>۱۵</sup> اشاره کرد که به بررسی نقش ATP<sup>۱۶</sup> آزاد شده از آستروسیت‌ها در سیناپس سه جزئی می‌پردازد [۱۴، ۱۵].

از جمله راهکارهای جدید برای مدلسازی و کنترل همزمان شدن نورون‌ها، بهره‌گیری از دیدگاه سیستم‌های دارای بازخورد است. انگیزه اصلی ارائه این راهکار، استفاده از دیدگاه سیستم‌های دینامیکی برای چگونگی گذار از حالت عادی به حالتی با همزمان‌شدگی بیش از حد نورون‌هاست که به وسیله آیزمیدیس<sup>۱۷</sup> و همکاران پیشنهاد شده است [۱۶-۱۸]. مطالعات انجام گرفته به وسیله این پژوهشگران در دانشگاه ایالتی آریزونا، با استفاده از آنالیز غیرخطی سیگنال EEG، نشان داد که کوپلینگ<sup>۱۸</sup> بین نواحی مغزی پیش از

سیستم عصبی مرکزی<sup>۱</sup> (CNS) از دو نوع سلول تشکیل شده است: سلول‌های عصبی یا نورون‌ها و سلول‌های گلیال<sup>۲</sup>. نورون‌ها دارای غشای تحریک‌پذیرند و می‌توانند پتانسیل عمل تولید کنند و در نتیجه به طور مستقیم در انتقال پیام عصبی نقش دارند. سلول‌های گلیال بیش از نیمی از حجم سیستم عصبی انسان را شامل می‌شوند. به‌رغم تعداد زیاد این سلول‌ها و ارتباط نزدیک‌شان با نورون‌ها، در ابتدا تصور بر آن بود که عناصر غیرفعالی هستند، اما در دهه‌های اخیر با به کار بردن ابزارها و روش‌های جدید تصویر برداری، نقش‌های دینامیکی این سلول‌ها آشکار شد [۱، ۲]. آستروسیت‌ها<sup>۳</sup> که دسته مهمی از سلول‌های گلیال‌اند؛ در CNS پرتعدادترند، هندسه ستاره ماندی دارند و دارای شاخه‌هایی هستند که بعضی از آنها به رگ‌های خونی مرتبط هستند و برخی سیناپس‌های CNS را می‌پوشانند. اگرچه تعدادی کانال یونی حساس به ولتاژ و گیرنده‌های نوروترانسمیتر<sup>۴</sup> در این سلول‌ها یافت شده ولی غشای آنها خواص کلی مورد نیاز برای تولید پتانسیل عمل را ندارد. در واقع این کانال‌های یونی و گیرنده‌های غشاء، به آستروسیت‌ها اجازه می‌دهند تا با پایش تغییرات شیمیایی به وجود آمده در اثر فعالیت الکتریکی نورون‌ها، نقش خود را در تنظیم فعالیت‌های سیناپسی ایفا کنند [۳، ۴].

مطالعات متعدد نشان می‌دهد که عملکرد آستروسیت‌ها در جذب/رهایش گلوتامات<sup>۵</sup> از/به سیناپس، ذخیره<sup>۶</sup> یون پتاسیم، تنظیم pH خارج سلولی برای حفظ سطح درست تحریک پذیری در CNS ضروری است [۵، ۶]. بدون شک اختلال در این عملکرد می‌تواند به افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها و همزمان شدگی<sup>۷</sup> بیش از حد آنها با یکدیگر بینجامد. بیماری صرع<sup>۸</sup> یکی از اختلال‌های شایع ناشی از همزمان‌شدگی غیرطبیعی نورون‌هاست. بیماری صرع به عنوان اولین اختلال مهم مغزی پس از سکته شناخته شده است. امروزه نزدیک به ۶۰ میلیون نفر از مردم دنیا به این بیماری دچارند و حملات صرعی حدود یک سوم از این

<sup>1</sup> Central Nervous System<sup>5</sup> Glutamate<sup>9</sup> Computational neurophysiological<sup>13</sup> Postnov<sup>17</sup> Iasemidis<sup>2</sup> Glial cells<sup>6</sup> Buffering<sup>10</sup> Dressed neuron<sup>14</sup> Minimal<sup>18</sup> Coupling<sup>3</sup> Astrocytes<sup>7</sup> Synchronization<sup>11</sup> Nadkarni<sup>15</sup> Garbo<sup>4</sup> Neurotransmitter<sup>8</sup> Epilepsy<sup>12</sup> Jung<sup>16</sup> Adenosine Tri-phosphate

شده با مدل‌های قبلی و نیز به تشریح اهمیت آن می‌پردازیم. سرانجام بخش ششم به ارائه خلاصه و نتایج حاصل از این پژوهش می‌پردازد.

## ۲- مدل محاسباتی آستروسیت

برای عملکرد صحیح سلول‌های عصبی، آستروسیت‌ها نقش حیاتی دارند. بر روی سطح غشای آنها تعداد زیادی گیرنده وجود دارد که از آنها برای گرفتن اطلاعات از فعالیت انجام شده در فضای سیناپسی استفاده می‌شود. اگرچه آستروسیت‌ها نمی‌توانند پتانسیل عمل تولید کنند اما نسبت به غلظت کلسیم درون سلولی تحریک‌پذیرند. افزایش غلظت کلسیم درون سلولی از سطح معینی موجب رهائش موادی مانند ATP، گلوتامات و دیگر میانجی‌های شیمیایی به درون فضای سیناپسی می‌شود که از طریق سازوکار بازخورد<sup>۲۸</sup>، شدت فعالیت در سیناپس را در نورون‌های مجاور خود تغییر داده و تنظیم می‌کنند [۲۵، ۲۶].

مهمترین سازوکارهای درون سیناپس سه جزئی، به این شرح است: فعال شدن نورون پیش‌سیناپسی موجب رهائش گلوتامات در فضای سیناپسی شده که گیرنده‌های خود را روی آستروسیت فعال می‌کند. این کار موجب تولید میانجی ثانویه<sup>۲۹</sup>  $IP_3$  در آستروسیت‌ها شده و این میانجی ثانویه باعث رهائش  $Ca^{2+}$  از شبکه آندوپلاسمی<sup>۳۱</sup> (ER) به داخل آستروسیت می‌شود. در پاسخ به افزایش کلسیم، آستروسیت می‌تواند گلوتامات، ATP و دیگر فعال‌کننده‌های نورونی را در فضای سیناپسی رها کند. میانجی‌های رها شده، فضای سیناپسی را متأثر می‌کند و می‌تواند رهائش بیشتر گلوتامات از نورون را تقویت یا تضعیف کند. همچنین می‌تواند بر روی نورون پس‌سیناپسی نیز اثر تحریکی یا مهارتی داشته باشند. علاوه بر این آستروسیت‌ها با حفظ تعادل یونی خارج سلولی (یون‌های  $K^+$  و  $H^+$ ) در واقع فعالیت سیناپس را تنظیم می‌کنند زیرا افزایش بیش از حد یون  $K^+$  سبب دپلاریزاسیون نورون پس‌سیناپسی می‌شود [۲۵].

در این مقاله برای مدلسازی برهم‌کنش آستروسیت‌ها و نورون‌ها در محل سیناپس، از مدلی که اخیراً معرفی شده

بروز حملات صرعی و بیش‌همزمان‌شدگی<sup>۱۹</sup> فعالیت نورون‌ها افزایش می‌یابد<sup>۲۰</sup> بر اساس این مفهوم، چاکراواریتی<sup>۲۱</sup> و همکاران به مدلسازی عملکردی فرایند همئوستاسیس نورونی<sup>۲۲</sup> پرداختند و به همین منظور یک کنترل‌گر داخلی را پیشنهاد کردند که برای عملکرد طبیعی جمعیت‌های نورونی<sup>۲۳</sup> (همزمان شدن طبیعی و مناسب) ضروری است [۱۹-۲۱]. در واقع این کنترل‌کننده میزان همزمان شدن جمعیت‌های نورونی را در یک مقدار از پیش تعیین شده، تنظیم می‌کند و به‌رغم اینکه سیستم برای همزمان کردن غیرطبیعی جمعیت‌های نورونی، در معرض انحراف‌های درونی و بیرونی قرار می‌گیرد، می‌تواند مانع از بروز حملات صرعی و بیش‌همزمان‌شدگی نورون‌ها گردد.

در این مقاله، با تعبیر آستروسیت‌ها به عنوان عامل ایجادکننده کنترل بازخورد داخلی مطرح شده توسط آیزمیدیس و همکاران [۱۶، ۱۹-۲۱]، به توسعه و تکمیل مدل‌های قشری<sup>۲۴</sup> و تالاموکورتیکال<sup>۲۵</sup> می‌پردازیم. مدل‌های نوروفیزیولوژیک کورتیکال و تالاموکورتیکال؛ نوروالکترو فیزیولوژی جمعیت‌های نورونی قشری<sup>۲۶</sup> (CPM) و تالامیک<sup>۲۷</sup> (TCPM) را توصیف می‌کنند [۲۲-۲۴]. شایان تأکید است که هدف، تولید دقیق سیگنال EEG به عنوان خروجی مدل نیست؛ بلکه هدف آن است که بخش‌های عملکردی لازم برای ایجاد همزمان‌شدگی فعالیت نورون‌ها و بروز حملات صرعی و به‌ویژه نقش آستروسیت‌ها در کنترل و تنظیم این فعالیت به نحو درست توصیف شود تا در این صورت بتوان دیدگاه درمانی این بیماری را بهتر توسعه و بهبود داد.

در ادامه، در بخش دوم مقاله به تشریح مدل استفاده شده برای آستروسیت می‌پردازیم. پس از آن، در بخش سوم نخست مدل‌های جمعیت نورونی قشری و تالاموکورتیکال را توضیح داده و سپس مدل‌های جمعیت نورونی کورتیکال اصلاح شده و تالاموکورتیکال اصلاح شده با در نظر گرفتن نقش آستروسیت‌ها شرح داده می‌شود. نتایج مربوط به شبیه‌سازی مدل‌های جمعیت نورونی تکمیل شده در بخش چهارم ارائه می‌شود. در بخش پنجم، به مقایسه مدل ارائه

<sup>19</sup> Hypersynchronization

<sup>23</sup> Neural population models

<sup>27</sup> ThalamoCortical Population Model

<sup>31</sup> Endoplasmic reticulum

<sup>20</sup> Dynamical entrainment

<sup>24</sup> Cortical

<sup>28</sup> Feedback mechanism

<sup>21</sup> Chakravarthy

<sup>25</sup> Thalamocortical

<sup>29</sup> Second messenger

<sup>22</sup> Neural homeostasis

<sup>26</sup> Cortical Population Model

<sup>30</sup> Inositol trisphosphate

صورت یک مدل مفصل چند قسمتی<sup>۳۵</sup> و یا یک مدل ساده تک قسمتی<sup>۳۶</sup> بیان می‌شود. در مقایسه با مدل‌های سطح پائین (در سطح نورون)، در مدل‌های سطح بالا، هدف آن است که فعالیت الکتریکی جمعیت نورونی را با توصیف درست سازوکارهای کلیدی و از طریق متغیرهای ماکروسکوپیک مانند میانگین پتانسیل غشای جمعیت نورونی و نرخ آتش آن مدل کنند. به عنوان مثال خروجی این مدل‌ها را می‌توان متناظر پتانسیل میدانی میانگین<sup>۳۷</sup> دانست. این گونه مدل‌ها برای بررسی دینامیک نورون‌ها در سطح ماکروسکوپیک و به‌ویژه دینامیک حملات صرعی در مناطق مختلف مغزی بسیار مناسب‌اند. از آنجا که چنین رویکردی در مدل‌سازی فقط متغیرهای کلی را در نظر می‌گیرد، اثر عوامل مختلف را بسیار راحت‌تر می‌توان بررسی کرد. در این مقاله از مدل جمعیت نورونی کورتیکال (CPM) و مدل جمعیت نورونی تالاموکورتیکال (TCPM) که به‌وسیله سافزینسکی<sup>۳۸</sup> و همکاران برای شبیه‌سازی حملات صرعی ارائه شده است، استفاده می‌شود [۲۲-۲۴].

نتایج آزمون‌های عملی نشان می‌دهند که قشر مغز در ایجاد نوسانات بیش از حد همزمان نورون‌ها و بروز حملات صرعی نقش مهمی دارد [۲۷]. به عنوان مثال نوسانات بیش از حد همزمان کاملاً قشری با ایزوله کردن قشر مغز و یا برداشتن کامل تالاموس در مغز گربه گزارش شده است. همچنین تزریق دوز بالایی از آنتاگونیست  $GABA_A$  نظیر بیکوکولاین<sup>۳۹</sup> به قشر مغز، بدون هیچ‌گونه تغییری در تالاموس، به همزمان‌شدگی نورون‌ها مشابه آنچه در صرع رخ می‌دهد؛ منجر شده است [۲۸]. این آزمایش‌ها اهمیت قشر مغز را در ایجاد حملات صرعی تأیید می‌کند. به همین دلیل در این مقاله، نخست به توضیح مختصری از مدل CPM می‌پردازیم و سپس آن را با گنجانیدن نقش مهم آستروسیت‌ها در تنظیم فعالیت سیناپس توسعه داده و تکمیل می‌کنیم. پس از آن با توجه به نقش کلیدی تالاموس در بروز حملات صرعی، مدل تکمیل شده CPM را نیز با بهره‌گیری از مدل تالاموس به مدل TCPM گسترش می‌دهیم.

است [۱۲، ۱۳] استفاده می‌شود. این مدل عملکردی است و می‌تواند الگوهای دینامیکی اصلی نورون- آستروسیت را بازسازی نماید و اجازه می‌دهد تا تغییرات پاسخ را با تغییر پارامترهای کنترل پیش‌بینی کنیم. مدل آستروسیت استفاده شده به وسیله معادلات (۱) تا (۵) بیان می‌شود:

$$\tau_c \frac{dc}{dt} = -c - c_e f(c, c_e) + (r + \beta S_m) \quad (1)$$

$$\varepsilon_c \tau_c \frac{dc_e}{dt} = f(c, c_e) \quad (2)$$

$$f(c, c_e) = c_1 \frac{c^2}{1+c^2} - \left( \frac{c_e^2}{1+c_e^2} \right) \left( \frac{c^4}{c_2^2+c^4} \right) - c_3 c_e \quad (3)$$

$$\tau_{S_m} \frac{dS_m}{dt} = (1 + \tanh[S_{sm}(z - h_{sm})]) \times (1 - S_m) - \frac{S_m}{d_{S_m}} \quad (4)$$

$$\tau_{G_m} \frac{dG_m}{dt} = (1 + \tanh[G_{gm}(c - h_{gm})]) \times (1 - G_m) - \frac{G_m}{d_{G_m}} \quad (5)$$

که  $c$  غلظت کلسیم درون آستروسیت،  $c_e$  غلظت کلسیم در شبکه آندوپلاسمی و  $\tau_c$  به همراه  $\varepsilon_c$  مشخصات زمانی نوسانات کلسیم را تعیین می‌کنند. تغییر یون کلسیم بین سیتوپلاسم و شبکه آندوپلاسمی با تابع غیرخطی  $f(c, c_e)$  توصیف شده است. حالت اولیه نوسان‌ساز کلسیم به وسیله پارامتر  $r$  کنترل می‌شود. تولید میانجی ثانویه  $S_m$  ( $IP_3$ ) با فعالیت سیناپسی ( $z$ ) فعال می‌شود<sup>۳۲</sup> و خروجی آستروسیت  $G_m$  به وسیله غلظت کلسیم کنترل می‌شود. به طور کیفی فرض شده که دینامیک‌های  $S_m$  و  $G_m$  با معادلات مشابهی توصیف می‌شوند. مقادیر پارامترهای کنترلی  $\tau_{S_m}, \tau_{G_m}, S_{sm}, s_{Gm}, h_{sm}, h_{gm}, d_{S_m}, d_{G_m}$  مشابه مقادیر مرجع [۱۲] تنظیم شده‌اند.

### ۳- مدل‌های جمعیت نورونی

به‌طور کلی مدل‌های نوروفیزیولوژیکی که برای مطالعه همزمانی نورون‌ها استفاده شده‌اند به دو دسته کلی مدل‌های جمعیتی در سطح نورونی<sup>۳۳</sup> و مدل‌های فشرده نورونی<sup>۳۴</sup> تقسیم‌بندی می‌شوند. در دسته نخست یک جمعیت نورونی به‌وسیله اتصال سیناپسی ده‌ها، صدها یا هزاران نورون تشکیل می‌شود که خود نورون نیز جداگانه مدل شده است. گاهی اوقات بر اساس میزان جزئیات مدل‌سازی، مدل هر نورون به

<sup>32</sup> Trigger

<sup>33</sup> Multi-compartmental detailed model

<sup>38</sup> Suffczynski

<sup>33</sup> Neuronal population models

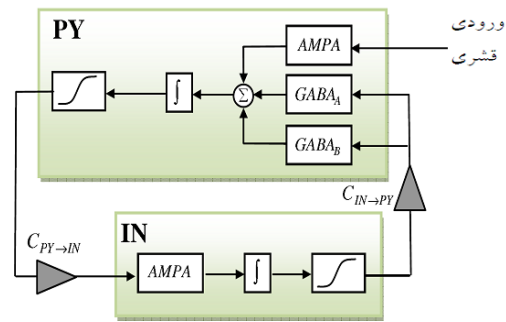
<sup>36</sup> Single compartmental simplified model

<sup>39</sup> Bicuculline

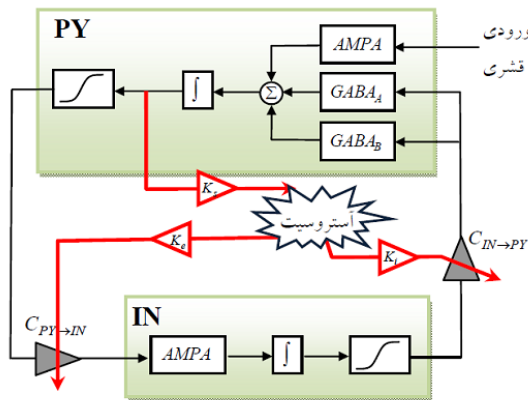
<sup>34</sup> Lumped neural population models

<sup>37</sup> Mean field potential

اعمال سیگنال مناسب شدت فعالیت سیناپس را تنظیم می‌کنند.



الف



ب

شکل ۱- الف) طرحواره مدل CPM؛ ب) مدل تکمیل شده.

به منظور پایش فعالیت سیناپس (ورودی آستروئید)، میانگین نرخ آتش  $\langle F^{PY}(t) \rangle$  زیر جمعیت سلول‌های هرمی از مقدار واقعی آن  $(F^{PY}(t))$  به صورت زیر تخمین زده می‌شود:

$$\frac{d \langle F^{PY}(t) \rangle}{dt} = a F^{PY}(t) - a \langle F^{PY}(t) \rangle \quad (6)$$

طبق مرجع [۲۰] در شبیه سازی‌ها، ثابت زمانی  $\tau_s$  ( $a=0.5$ ) در نظر گرفته شده است. برای حذف مقدار dc سیگنال ورودی به آستروئید، مقدار  $\langle F^{PY}(t) \rangle$  تخمین زده شده، از نرخ آتش واقعی  $F^{PY}(t)$  کم می‌شود. سیگنال به دست آمده در بهره Ks ضرب می‌شود که به عنوان ورودی آستروئید استفاده می‌شود. از آنجا که خروجی آستروئید فعالیت سیناپس بین زیر جمعیت سلول‌های هرمی و نورون‌های واسط را تنظیم می‌کند بنابراین در مدل نیز سیناپس‌های تحریکی و مهارتی بین این سلول‌ها به وسیله آستروئید

### ۱-۳- مدل جمعیت نورونی کورتیکال اصلاح شده

مدل CPM از دو زیر جمعیت سلول‌های هرمی  $^{40}$  (PY) و نورون‌های واسط  $^{41}$  (IN) تشکیل شده است. تعامل بین این دو زیر جمعیت از طریق سیناپس با گیرنده‌های تحریکی AMPA  $^{42}$  و گیرنده‌های مهارتی  $^{43}$  GABA<sub>A</sub> و GABA<sub>B</sub> انجام می‌شود. به این ترتیب که سلول‌های هرمی موجب تحریک نورون‌های واسط شده و نورون‌های واسط، سلول‌های هرمی را مهار می‌کنند. طرحواره مدل CPM در شکل ۱- الف نشان داده شده است. هر زیر جمعیت با دو متغیر توصیف می‌شود: پتانسیل غشاء و نرخ آتش  $^{44}$ ؛ و از تابع غیرخطی سیگموئید  $^{45}$  برای تبدیل پتانسیل غشاء به نرخ آتش در هر زیر جمعیت استفاده می‌شود. ورودی تحریکی قشری  $P_{ct}(t)$  به وسیله یک اغتشاش گوسی  $^{46}$  با میانگین غیر صفر مدل می‌شود که در واقع خروجی دیگر سلول‌های هرمی قشری است که در مدل CPM گنجانده نشده است. خروجی مدل CPM نیز میانگین پتانسیل غشای زیر جمعیت سلول‌های هرمی است. شایان ذکر است که در این مدل، بازتولید خروجی دقیق سلول‌های هرمی مد نظر نیست، بلکه هدف آن است که سازوکارهای اصلی به صورت عملکردی لحاظ شوند. شدت سیناپس بین زیر جمعیت‌های PY و IN با مقدارهای ثابت  $C_{PY \rightarrow IN}$  و  $C_{IN \rightarrow PY}$  مدل شده است که در شکل ۱- الف نشان داده شده است. با انتخاب مقدار مناسب برای میانگین ورودی تحریکی قشری  $\langle P_{ct}(t) \rangle$  مدل CPM می‌تواند رفتار حالت طبیعی بدون همزمان شدگی نورون‌ها و بروز حملات صرعی از خود نشان دهد. برای دستیابی به جزئیات بیشتر، علاقه‌مندان می‌توانند به مراجع [۲۲-۲۴] مراجعه کنند.

همان‌طور که پیش از این گفته شد، آستروئیدها با پایش فضای سیناپسی و رهایش مواد میانجی به درون آن، شدت فعالیت سیناپسی را تنظیم می‌کنند. در واقع، شواهد و نتایج آزمایشگاهی نشان داده که آستروئیدها به عنوان کنترل کننده‌های محلی عملکرد سیناپس رفتار می‌کنند [۶]. برای اینکه بتوان این واقعیت فیزیولوژیکی را در مدل‌های محاسباتی گنجانند، در این مقاله مدل CPM اصلاح و تکمیل شده است. شکل ۱- ب مدل CPM اصلاح شده را نشان می‌دهد که در آن آستروئیدها با پایش فعالیت سیناپسی و

<sup>40</sup> Pyramidal neuron subpopulation

<sup>41</sup> Interneuron subpopulation

<sup>42</sup>  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

<sup>43</sup>  $\gamma$ -aminobutyric acid

<sup>44</sup> Firing rate

<sup>45</sup> Sigmoid function

<sup>46</sup> Gaussian noise

### ۳-۲- مدل جمعیت نورونی تالاموکورتیکال اصلاح شده

شده

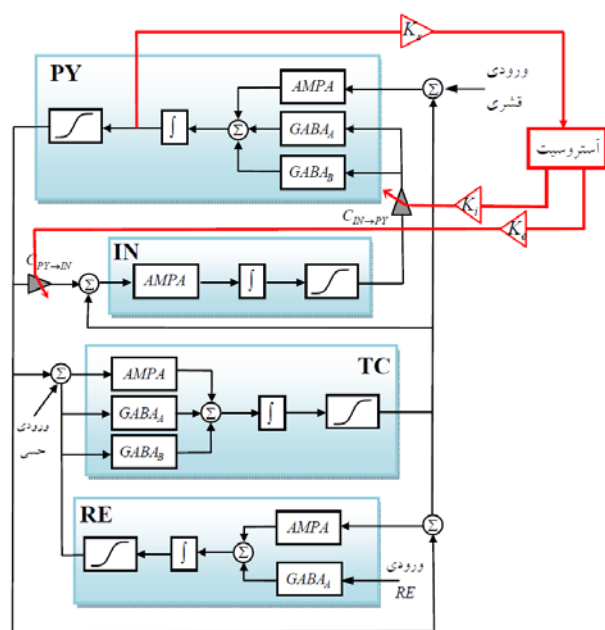
هر چند که قشر مغز نقش مهمی در فرایند بیش‌همزمان شدگی نورون‌ها و بروز حملات صرعی دارد، اما نباید نقش مهم تالاموس را نیز نادیده گرفت [۲۹]. مشارکت تالاموس در ایجاد و انتشار حمله صرعی در انسان با استفاده از تصویرنگاری  $^{18}F$  PET کاملاً تأیید شده است. علاوه بر این، ثبت همزمان فعالیت سلول‌های قشر مغز و تالاموس نیز همکاری تالاموس در بروز حملات صرعی را در انسان نشان داده است [۲۸، ۲۹]. بنابراین در این مقاله، نقش تالاموس و ارتباط آن با قشر مغز در همزمان‌شدگی غیرطبیعی و بیش از حد نورون‌ها نیز با استفاده از مدل TCPM بررسی می‌شود. مدل TCPM از دو واحد  $^{18}F$  کورتیکال و تالامیک تشکیل شده است. واحد کورتیکال در واقع همان مدل CPM است که پیش از این توضیح داده شد. واحد تالامیک از زیرجمعیت‌های  $^{18}F$  RE و  $^{18}F$  TC تشکیل شده است. مشابه واحد کورتیکال، در واحد تالامیک نیز ارتباط بین زیر جمعیت‌های TC و RE از طریق سیناپس‌های گابا ارژیک<sup>۴۷</sup> (مهاری) و گلوتامرژیک<sup>۴۸</sup> (تحریکی) است [۲۲-۲۴]. در شکل ۲-الف طرحواره مدل TCPM نشان داده شده است.

تنظیم می‌شوند. به همین منظور، شدت سیناپس  $C_{IN \rightarrow PY}$  و  $C_{PY \rightarrow IN}$  که در مدل CPM همواره ثابت بودند، به وسیله آستروسیت‌ها و به صورت زیر تنظیم می‌شوند:

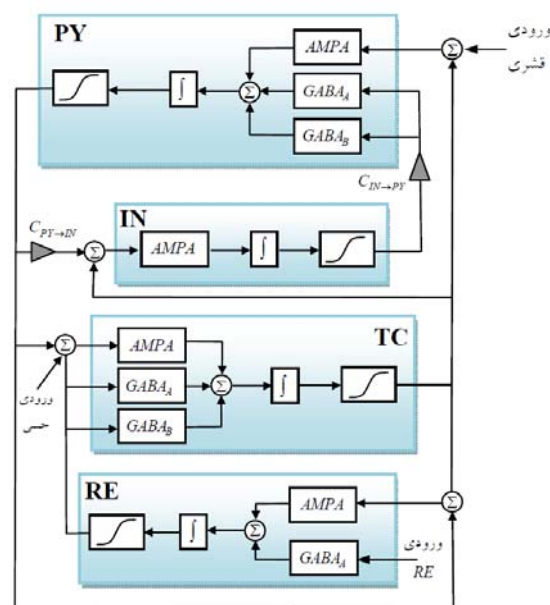
$$C_{IN \rightarrow PY}(t) = C_{IN \rightarrow PY}^* + K_i(As\_Out(t)) \quad (۷)$$

$$C_{PY \rightarrow IN}(t) = C_{PY \rightarrow IN}^* - K_e(As\_Out(t)) \quad (۸)$$

که در این روابط  $C_{PY \rightarrow IN}^*$  و  $C_{IN \rightarrow PY}^*$  همان مقادیر نامی مربوطه در مدل CPM هستند. به عبارت دیگر، در مدل استاتیک CPM، شدت سیناپس بین سلول‌های هرمی و نورون‌های واسط  $C_{IN \rightarrow PY}(t)$  و  $C_{PY \rightarrow IN}(t)$  مقادیری ثابت‌اند اما در مدل CPM اصلاح شده، آستروسیت‌ها به صورت دینامیکی به تنظیم شدت سیناپس می‌پردازند. همان خروجی آستروسیت است که به وسیله بهره‌های  $K_i$  و  $K_e$  موجب تنظیم شدت سیناپس می‌شود. شکل ۱-ب نشان می‌دهد که ساختار بازخوردی ناشی از گنجاندن مدل آستروسیت‌ها در مدل CPM با حفظ تعادل بین میزان تحریک و مهار تمایل دارد که فعالیت نورون‌های هرمی را در محدوده طبیعی تنظیم کند و بنابراین افزایش یا کاهش در میزان تحریک و مهار را به نحو مناسبی جبران می‌کند.



ب



الف

شکل ۲-الف) طرحواره مدل TCPM؛ ب) طرحواره مدل TCPM تکمیل شده.

<sup>47</sup> Positron emission tomography  
<sup>51</sup> GABA-ergic

<sup>48</sup> Module  
<sup>52</sup> Glutamergic

<sup>49</sup> Reticular thalamic

<sup>50</sup> Thalamocortical

حد و غیرطبیعی نورون‌ها کاملاً قابل مشاهده است که به بروز حمله صرعی منجر می‌شود. در واقع در مدل CPM سازوکاری برای تنظیم شدت فعالیت سیناپس به صورت دینامیکی، مشابه آنچه که در واقعیت فیزیولوژی وجود دارد، قرار داده نشده است. شکل ۳-ج نتایج مربوط به مدل CPM اصلاح شده را نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل ملاحظه می‌شود، به‌رغم افزایش میانگین ورودی تحریکی به سلول‌های هرمی، بیش همزمان‌شدگی نورون‌ها و در نتیجه بروز حملات صرعی مشاهده نمی‌شود. در این حالت، آستروسیت‌های سالم با پایش درست فعالیت سیناپسی و اعمال سیگنال کنترلی مناسب، همچنان تعادل بین میزان تحریک و مهار را در مدل CPM اصلاح شده به صورت دینامیک تنظیم می‌کنند و به‌رغم تغییرات میزان تحریک ورودی، فعالیت طبیعی سلول‌ها حفظ می‌شود. مقادیر پارامترهای مربوط به مدل آستروسیت در شکل ۳-ج عبارت است از:  $K_i = 4/2$ ،  $K_e = 3/3$  و  $K_r = 3/5$ . شکل ۳-د خروجی آستروسیت را برای مدل CPM اصلاح شده شکل ۳-ج نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود که با افزایش میزان تحریک، فرکانس نوسانات کلسیمی و از این رو فرکانس خروجی آستروسیت برای تنظیم شدت سیناپس‌های تحریکی و مهار سلول‌های هرمی و نورون‌های واسط افزایش یافته است.

از آنجا که آستروسیت‌ها در انتقال سیناپسی نقش فعالی ایفا می‌کنند، بنابراین می‌توان انتظار داشت که ایجاد نقص در عملکرد آنها موجب بروز مشکل در فعالیت سلول‌های عصبی خواهد شد. شکل ۳-ب نتایج شبیه‌سازی مربوط به مدل CPM اصلاح شده با آستروسیت بیمار را نشان می‌دهد. یکی از روش‌های بیمار کردن آستروسیت (ایجاد نقص در عملکرد آستروسیت) این است که اختلالی در فعالیت آستروسیت برای پایش سیناپس به وجود آید. برای شبیه‌سازی آستروسیت بیمار در شکل ۳-ب،  $K_i$  از  $4/2$  به  $2/5$  کاهش یافته است. از دیدگاه فیزیولوژی، این حالت با اختلال در عملکرد گیرنده‌های موجود روی سطح آستروسیت متناظر است. شایان ذکر است کاهش  $K_i$  و یا  $K_e$  نیز به همین نتیجه منجر می‌شود.

در زیرجمعیت TC، جریان کلسیمی کم آستانه  $I_T^{53}$  نیز که برای ایجاد برست  $54$  در سلول‌های تالامیک ضروری است، لحاظ شده است. این جریان نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی حملات صرعی در حیوانات و انسان دارد. به عنوان مثال، موش‌هایی که به صورت ژنتیکی فاقد این جریان کلسیمی در سلول‌های تالامیک هستند، به حملات صرعی نوع غیابی  $55$  مقاوم‌اند که اهمیت وجود این جریان را در مدل نشان می‌دهد [۲۸]. شبکه دارای سه ورودی بیرونی است. زیر جمعیت نورون‌های هرمی، از دیگر نورون‌های هرمی قشر مغز که در مدل گنجانده نشده‌اند ورودی تحریکی دریافت می‌کند. این ورودی که با  $P_{ex}(t)$  در شکل ۲ قسمت‌های الف و ب نشان داده شده است، به صورت اغتشاش گوسی با میانگین غیر صفر، مدل می‌شود. زیرجمعیت TC ورودی تحریکی دریافت می‌کند که نشان‌دهنده ورودی‌های حسی از اوران‌هاست. سلول‌های موجود در زیرجمعیت RE ورودی‌های مهار از سلول‌های RE مجاور دریافت می‌کنند زیرا این سلول‌ها از طریق سیناپس‌های مهار متقابل به هم مرتبط شده‌اند. خروجی مدل TCPM میانگین پتانسیل غشای سلول‌های هرمی است که در واقع شبیه‌سازی پتانسیل میدانی محلی  $56$  (LFP) است. علاقه‌مندان در صورت تمایل می‌توانند برای دستیابی به اطلاعات بیشتر به مراجع [۲۲-۲۴] مراجعه کنند.

#### ۴- نتایج شبیه‌سازی

در این بخش به ارائه نتایج حاصل از چندین شبیه‌سازی می‌پردازیم. تمامی این شبیه‌سازی‌ها در محیط سیمولینک  $57$  نرم افزار MATLAB انجام شده است و نتایج در شکل ۳ نمایش داده شده است. نخستین پانل همه قسمت‌های شکل ۳ کاملاً مشابه است. شکل ۳-الف نتایج مربوط به مدل CPM را نشان می‌دهد. در مدل CPM که پارامترهای مدل و به ویژه شدت‌های سیناپسی  $C_{IN \rightarrow PY}(t)$  و  $C_{PY \rightarrow IN}(t)$  بر روی مقادیر نامی خود  $C_{IN \rightarrow PY}^*$  و  $C_{PY \rightarrow IN}^*$  و به صورت ثابت تنظیم شده‌اند، با تغییر میانگین ورودی تحریکی به سلول‌های هرمی ( $\langle P_{ex} \rangle$ )، خروجی مدل به نحو چشمگیری تغییر می‌کند به طوری که با افزایش میزان تحریک، همزمانی بیش از

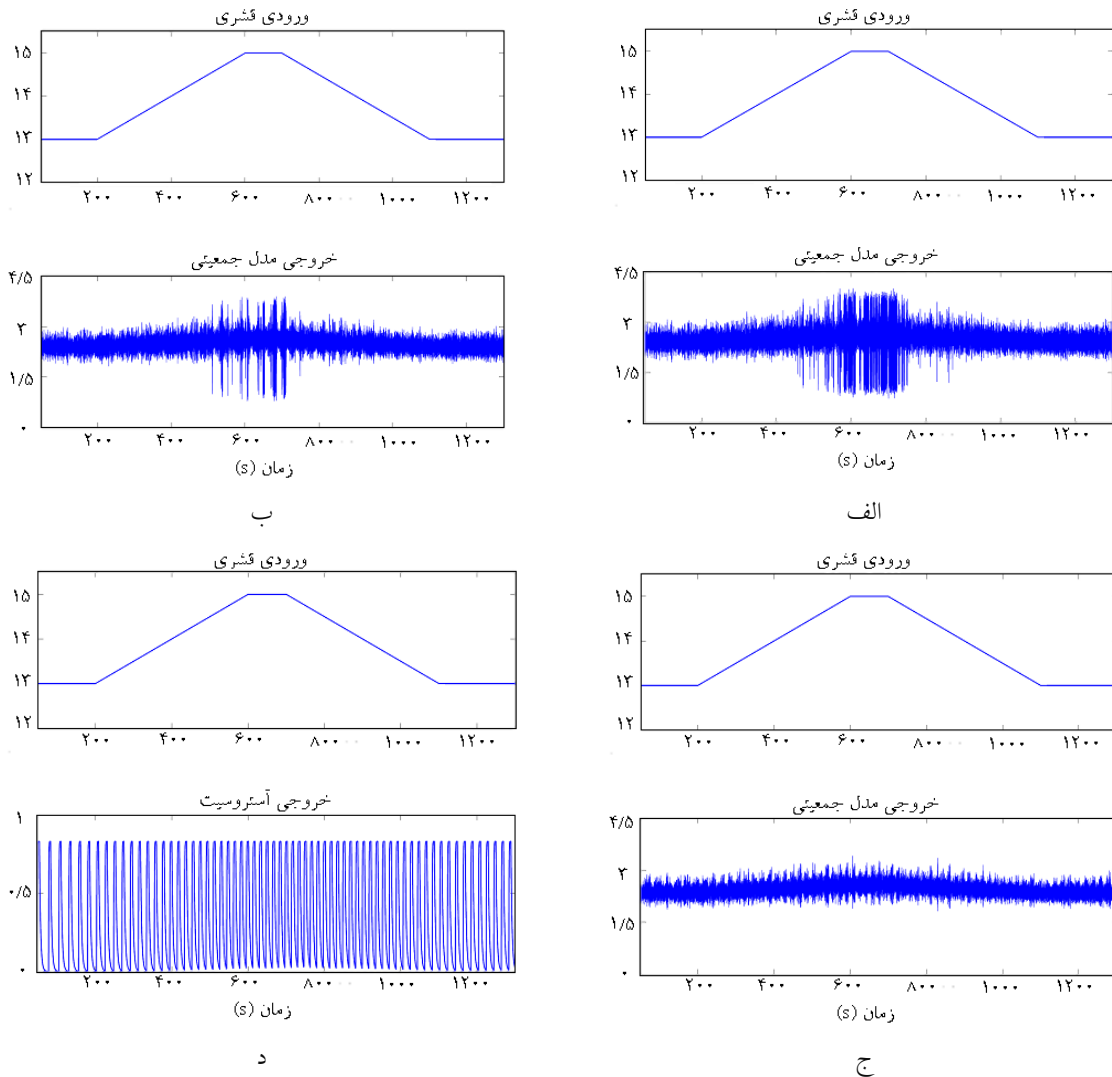
<sup>53</sup> Low- threshold calcium current  
<sup>57</sup> Simulink

<sup>54</sup> Burst

<sup>55</sup> Absence seizure

<sup>56</sup> Local Field Potential



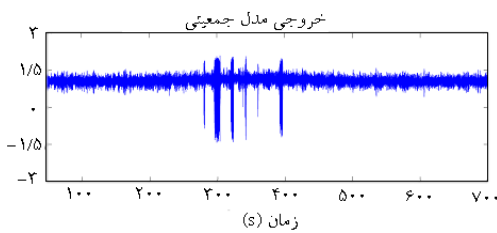
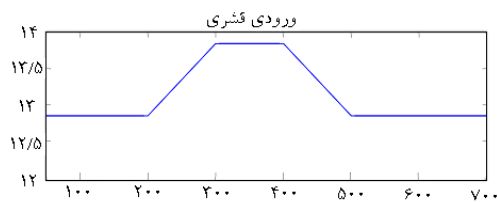


شکل ۳- الف) اثر تغییر <PCx> در مدل CPM که به بیش همزمان شدگی نورون‌ها و بروز حملات صرعی منجر می‌شود؛ ب) خروجی مدل CPM اصلاح شده با آستروسیت‌های بیمار. به علت نقص در عملکرد آستروسیت، همزمانی بیش از حد و غیرطبیعی سلول‌های عصبی در بازه‌های کوتاه رخ می‌دهد؛ ج) خروجی مدل CPM اصلاح شده با آستروسیت‌های سالم. در این حالت آستروسیت‌ها فعالیت سیناپسی را درست پایش کرده و سیگنال کنترل مناسب را برای تنظیم شدت سیناپس‌های تحریکی و مهارتی اعمال می‌کنند؛ د) خروجی آستروسیت برای شبیه‌سازی قسمت (ج). ملاحظه می‌شود که با افزایش/کاهش میزان تحریک ورودی، فرکانس خروجی آستروسیت نیز افزایش/کاهش می‌یابد.

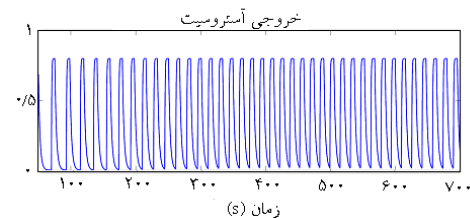
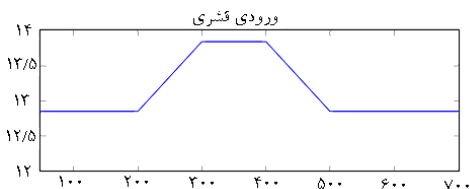
نقش داشته باشد [۳۰، ۳۱]. در واقع در این حالت به دلیل ناتوانی آستروسیت در پایش درست فعالیت سیناپس، آستروسیت نمی‌تواند تعادل بین میزان تحریک و مهار (شدت فعالیت سیناپسی) را حفظ کند و در نتیجه حملات صرعی رخ می‌دهند [۶]. از این دیدگاه، ناتوانی در کنترل بیش همزمان‌شدگی سلول‌های عصبی ناشی از نقص در سازوکار بازخورد داخلی و عملکرد آستروسیت به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های شدت فعالیت سیناپس است.

همان‌طور که در شکل ۳- ب نشان داده شده است، با افزایش میزان تحریک بیرونی، آستروسیت بیمار نمی‌تواند مانع از همزمانی بیش از حد نورون‌ها و بروز حملات صرعی گردد. نتایج این شبیه‌سازی‌ها با نتایج حاصل از انجام آزمایش‌های عملی سازگار است. یافته‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که تغییر در ویژگی‌های آستروسیت همچون تغییر در جذب/رهاش گلوتامات از فضای سیناپس و یا هموستاسیس یون پتاسیم می‌تواند در تحریک بیش از حد سلول‌های عصبی

در اعمال سیگنال کنترلی مناسب (کاهش  $K_i$  و یا  $K_e$ ) موجب بیش همزمان شدگی نورون‌ها می‌شود. شکل ۴- الف شبیه‌سازی مدل TCPM را نشان می‌دهد. شایان ذکر است نخستین پانل تمامی قسمت‌های شکل ۴ کاملاً مشابه‌اند. در این شبیه‌سازی‌ها نیز با افزایش میانگین ورودی تحریکی به سلول‌های هرمی ( $\langle P_{cx} \rangle$ )، همزمانی بیش از حد و غیرطبیعی نورون‌ها رخ می‌دهد که به بروز حملات صرعی منجر می‌شود. در این حالت، برخلاف آنچه که در واقعیت فیزیولوژی وجود دارد، مقادیر شدت سیناپس ثابت بوده و سازوکاری برای تنظیم آنها وجود ندارد.

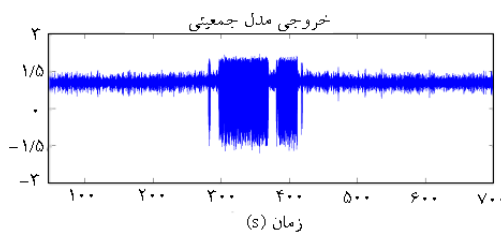
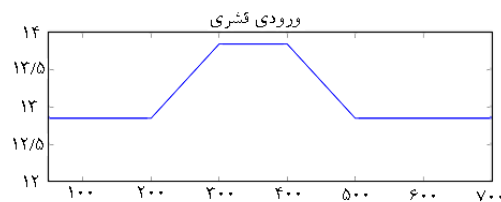


ب

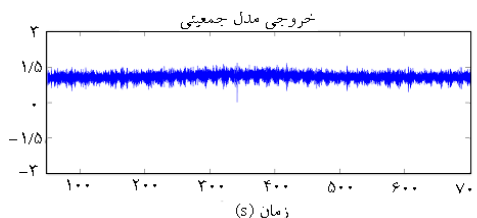
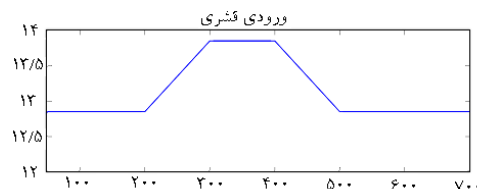


د

در ادامه، همین روند شبیه‌سازی را برای مدل TCPM که قسمت‌های عمقی‌تر مغز را نیز در بر گرفته و مبتنی بر ساختار نورواناتومی و فیزیولوژی قشر مغز و تالاموس است، پی می‌گیریم. هدف از انجام این دسته از شبیه‌سازی‌ها، بررسی ایده مطرح شده در مورد نقش آستروسیت‌ها در همزمان‌سازی سلول‌های عصبی است. با توجه به شبیه‌سازی‌های مدل CPM در شکل ۳، مشاهده شد که سازوکار بازخورد داخلی ایجاد شده به وسیله آستروسیت‌ها، مانع از بیش همزمان شدگی نورون‌ها می‌شود. اما نقص در عملکرد این سازوکار بازخوردی، همچون کاهش فعالیت آستروسیت در پایش فضای سیناپسی (کاهش  $K_s$ ) و یا نقص



الف



ج

شکل ۴- الف) اثر تغییر  $\langle PCx \rangle$  در مدل TCPM که به بیش همزمان شدگی نورون‌ها و بروز حملات صرعی منجر می‌شود؛ ب) خروجی مدل TCPM اصلاح شده با آستروسیت‌های بیمار. به علت نقص در عملکرد آستروسیت، همزمانی بیش از حد و غیرطبیعی سلول‌های عصبی در بازه‌های کوتاه رخ می‌دهد؛ ج) خروجی مدل TCPM اصلاح شده با آستروسیت‌های سالم. در این حالت آستروسیت‌ها فعالیت سیناپسی را درست پایش کرده و سیگنال کنترل مناسب را برای تنظیم شدت سیناپس‌های تحریکی و مهارتی اعمال می‌کنند؛ د) خروجی آستروسیت برای شبیه‌سازی قسمت ج. با افزایش/کاهش میزان تحریک ورودی، فرکانس خروجی آستروسیت نیز افزایش/کاهش می‌یابد.

ملاحظه می‌شود که نبود آستروسیت و سازوکار بازخورد داخلی، معادل بدترین وضعیت است. در مجموع و با توجه به شبیه‌سازی‌های انجام گرفته می‌توان نتیجه گرفت که منطبق با یافته‌های تجربی و آزمایشگاهی، سازوکار بازخورد داخلی ایجاد شده به وسیله آستروسیت‌ها، برای تنظیم فعالیت سیناپس تلاش می‌کند و نقص در فعالیت آستروسیت‌ها و این سازوکار، مانع از جبران صحیح تغییرات ورودی تحریکی به مدل می‌شود و بنابراین بیش همزمان‌شدگی نورون‌ها اتفاق می‌افتد.

## ۵- بحث

در مراجع [۱۹-۲۱] چاکراواری و همکاران به مدل‌سازی عملکردی فرایند همئوستاسیس نورونی پرداختند و به همین منظور وجود یک کنترل‌گر داخلی  $PI^{\alpha}$  را برای عملکرد طبیعی جمعیت‌های نورونی (همزمانی طبیعی و مناسب) ضروری دانستند. در واقع این کنترل‌کننده میزان همزمان‌شدگی جمعیت‌های نورونی را در یک مقدار از پیش تعیین شده تنظیم می‌کند و به رغم اینکه سیستم در معرض انحراف‌های درونی و بیرونی، برای همزمان‌شدگی غیرطبیعی جمعیت‌های نورونی قرار می‌گیرد می‌تواند مانع از بروز حملات صرعی و بیش‌همزمان‌شدگی نورون‌ها شود. در واقع این پژوهشگران تنها به بیان کلی ایده وجود کنترل‌کننده داخلی (PI) در کجای مغز قرار دارد؟ چگونه یک فیزیولوژیست می‌تواند به صورت عملی و از طریق انجام آزمایش به این کنترل‌کننده دسترسی پیدا کند؟ مقدار از پیش تعیین شده برای همزمانی طبیعی نورون‌ها چطور و در کجا تنظیم می‌شود؟ وجود این کنترل‌کننده داخلی چگونه در ارائه راهکاری برای درمان بیماری صرع و یا پیشگیری از بروز آن می‌تواند مؤثر باشد؟ در راستای پاسخ به این پرسش‌ها، در این مقاله ایده وجود بازخورد داخلی و در نتیجه وجود کنترل‌کننده داخلی توسعه داده شده و آستروسیت‌ها به عنوان کنترل‌کننده‌های سیناپسی پیشنهاد شده‌اند. این پیشنهاد نیز مبتنی بر یافته‌های جدید عملی و

با مقایسه شکل ۳- الف و شکل ۴- الف ملاحظه می‌شود که با در نظر گرفتن واحد تالامیک، شدت تحریک لازم برای ایجاد بیش همزمان کردن نورون‌ها کاهش یافته و علاوه بر افزایش شدت حملات، نحوه شروع پدیده همزمان‌شدگی نیز یک باره اتفاق می‌افتد. دلیل اصلی این تفاوت‌ها وجود جریان  $I_T$  برای ایجاد برست در واحد تالامیک است. شکل ۴- ج خروجی مدل TCPM اصلاح شده را نشان می‌دهد که منطبق با واقعیت فیزیولوژی، سازوکار بازخورد داخلی با آستروسیت‌های سالم در آن گنجانده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود که در این حالت نیز آستروسیت‌های سالم با پیش درست انتقال سیناپسی و اعمال سیگنال کنترل مناسب، به رغم افزایش میانگین تحریک بیرونی، می‌تواند مانع از همزمانی بیش از حد و غیرطبیعی نورون‌ها گردند.

در این شبیه‌سازی، پارامترهای آستروسیت عبارت‌اند از:  $K_s = 3$ ،  $K_e = 3/5$  و  $K_i = 3/6$ . شکل ۴- د خروجی مدل آستروسیت را نشان می‌دهد. در اینجا نیز مشابه مدل CPM با افزایش/کاهش میزان تحریک، فرکانس خروجی آستروسیت افزایش/کاهش می‌یابد تا بتواند به تنظیم درست شدت فعالیت سیناپسی بپردازد. با ایجاد نقص در سازوکار بازخورد داخلی ساخته شده، به بررسی نقش آستروسیت‌های بیمار می‌پردازیم. در شکل ۴- ب، مقادیر  $K_e$  و  $K_i$  به  $2/5$  کاهش یافته است. در این حالت اگر چه گیرنده‌های آستروسیت، اطلاعات درستی از فعالیت سیناپس به آستروسیت می‌دهند، اما آستروسیت قادر نیست به میزان درست به جذب/رهایش مواد میانجی به/از سیناپس بپردازد و از این رو شدت فعالیت سیناپس به‌طور صحیح تنظیم نمی‌شود. شکل ۴- ب نشان می‌دهد که ایجاد نقص در عملکرد سازوکار بازخورد داخلی ساخته شده با آستروسیت‌ها، نتوانسته است از بروز حملات صرعی جلوگیری کند. نتایج حاصل از انجام این شبیه‌سازی نیز با نتایج آزمایشگاهی سازگار است [۳۲]. در مرجع [۳۲] مشاهده شده است که یک آستروسیت می‌تواند در نورون‌های مجاور جریان‌های گذرائی القا کند که نقش مهمی را در همزمان‌سازی این نورون‌ها ایفا می‌نمایند. همچنین با مقایسه قسمت‌های الف، ب و ج در شکل‌های ۳ و ۴،

شده است آستروسیت‌ها که دسته مهمی از سلول‌های گلیال به شمار می‌روند، می‌توانند در پردازش اطلاعات و فرایند انتقال سیناپسی مشارکت فعال داشته باشند. این یافته‌ها به تعریف سیناپس سه جزئی منجر شد که در آن علاوه بر سلول پیش و پس سیناپسی، آستروسیت نیز به عنوان جزء فعال سوم مطرح شد. اگرچه چگالی کانال‌های سدیمی در آستروسیت‌ها به اندازه‌ای نیست که بتوانند پتانسیل عمل تولید کنند، اما آنها نسبت به یون کلسیم تحریک پذیرند. با استفاده از گیرنده‌های موجود بر روی سطح آستروسیت، تغییرات شیمیایی به وجود آمده در اثر فعالیت الکتریکی نورون‌ها پایش شده و از این رو سطح فعالیت نورونی را احساس می‌کنند و سپس با رهایش مواد میانجی مختلف از جمله گلوتامات و ATP به درون فضای سیناپسی، فرایند انتقال سیناپسی را تنظیم می‌نمایند. از طرف دیگر، اگرچه نورون‌ها عوامل اصلی در بیماری‌های مرتبط با بیش همزمان شدگی نورون‌ها نظیر بیماری صرع هستند اما با توجه به مفاهیمی نظیر "سیناپس سه جزئی" نقش مهم آستروسیت در تنظیم شدت فعالیت سیناپسی باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد [۳۳]. به این ترتیب انتظار می‌رود که با داخل کردن نقش آستروسیت‌ها، بتوان افق جدیدی را در درمان و یا پیشگیری از بیماری‌ها گشود. از آنجا که مدل‌های محاسباتی برگرفته شده از واقعیت‌های فیزیولوژی، می‌توانند در سطح مناسبی برای تحلیل اثر پارامترهای مختلف و پاسخ‌های مربوط به کار روند؛ به همین منظور در این مقاله از مدل‌های جمعیت نورونی کورتیکال و تالاموکورتیکال در راستای بررسی نقش آستروسیت‌ها استفاده شد. مدل کورتیکال متشکل از سلول‌های هرمی و نورون‌های واسط، تنها نقش قشر مغز را در پدیده بیش همزمان شدگی سلول‌های عصبی لحاظ می‌کند در حالی که مدل تالاموکورتیکال با در نظر گرفتن قسمت‌های عمقی تر مغز همچون تالاموس و مبنی بر ساختار نورواناتومی توسعه داده شده است.

در این مقاله، با در نظر گرفتن ایده بازخورد داخلی مطرح شده به وسیله آیزمیدیس و همکاران [۱۶-۱۸] با گنجاندن نقش آستروسیت‌ها در تنظیم شدت سیناپس به تکمیل و اصلاح مدل‌های جمعیت نورونی کورتیکال و تالاموکورتیکال

آزمایشگاهی است، به طوری که مشخص شده است، آستروسیت‌ها نیز مشابه نورون‌ها، در پردازش اطلاعات و فرایند انتقال سیناپسی به صورت فعال مشارکت می‌کنند. در واقع آستروسیت‌ها با استفاده از گیرنده‌های خود، تغییرات شیمیایی به وجود آمده در اثر فعالیت الکتریکی نورون‌ها را پایش کرده و بنابراین می‌توانند سطح فعالیت نورونی را احساس کنند. در پاسخ به این فعالیت‌های نورونی، آستروسیت‌ها با رهایش موادی مانند ATP، گلوتامات و دیگر میانجی‌های شیمیایی به درون فضای سیناپسی و از طریق سازوکار بازخورد، شدت فعالیت سیناپس را در نورون‌های مجاور خود تنظیم می‌کنند. همچنین آستروسیت‌ها علاوه بر جذب گلوتامات، از طریق ذخیره‌سازی یون پتاسیم نیز تحریک‌پذیری سلول‌های مجاور خود را تغییر می‌دهند [۲۵]. به این ترتیب می‌توان انتظار داشت که با گنجاندن نقش آستروسیت‌ها هر چند به صورت عملکردی و تکمیل مدل‌های جمعیت نورونی؛ بتوان دریچه جدیدی برای مدلسازی نقش فعال آستروسیت‌ها در ایجاد، درمان و یا پیشگیری از بیماری‌ها گشود.

در این مقاله از ضرایب ثابت به عنوان بهره‌های ورودی و خروجی مدل آستروسیت در مدل کورتیکال و تالاموکورتیکال تکمیل شده استفاده شد؛ زیرا هدف اصلی این مقاله، مدلسازی عملکردی و نه مدلسازی دقیق نقش آستروسیت‌ها و به کارگیری آنها در مدل‌های جمعیت نورونی بوده است. تحلیل بیشتر مدل و بررسی تأثیر متغیرهای مختلف مدل، نیازمند پژوهش‌های بیشتری است که در آینده نزدیک انجام می‌شود. اما در اینجا به منظور ساده‌تر شدن فرایند مدلسازی و به عنوان گام نخست، از ضرایب ثابت استفاده شده است. قطعاً در واقعیت فیزیولوژیکی، آستروسیت‌ها از طریق واکنش‌های زنجیره‌ای پیچیده‌تری به تنظیم فعالیت سیناپس می‌پردازند.

## ۶- نتیجه‌گیری

در چند دهه گذشته، با بهره‌گیری از روش‌های جدید الکتروفیزیولوژی و جمع‌آوری داده‌های آزمایش مشخص

- [9] Binder D.K., Steinhäuser C., Role of astrocytes in Epilepsy. *Astrocytes in (Patho) Physiology of the Nervous System*, Springer, 2009; 649-671.
- [10] Nadkarni S., Jung P., Dressed neurons: modeling neural-glia interactions, *Phys. Biol.* 2004; 1: 35-41.
- [11] Nadkarni S., Jung P., Levine H., Astrocytes optimize the synaptic transmission of information, *PLoS Comput. Biol.* 2008; 4(5): 1-11.
- [12] Postnov D.E., Koreshkov R.N., Brazhe N.A., Brazhe A.R., Sosnovtseva O.V., Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron-astrocyte networks, *J Biol Phys.* 2009; 35: 425-445.
- [13] Postnov D.E., Ryazanova L.S., Sosnovtseva O.V., Functional modeling of neural-glia interaction, *BioSystems*, 2007; 89: 84-91.
- [14] Garbo A.D., Dynamics of a minimal neural model consisting of an astrocyte, a neuron, and an interneuron, *J Biol. Phys.* 2009; 35: 361-382.
- [15] Garbo A.D., Barbi M., Chillemi S., Alloisio S., Nobile M., Calcium signaling in astrocytes and modulation of neural activity, *BioSystems*, 2007; 89: 74-83.
- [16] Iasemidis L.D., Shiau D.S., Sackellares J.C., Pardalos P.M., Prasad A., Dynamical resetting of the human brain at epileptic seizures: application of nonlinear dynamics and global optimization techniques, *IEEE Trans Bio-Med Eng* 2004; 51(3): 493-506.
- [17] K. Tsakalis, N. Chakravarthy, S. Sabesan, L.D. Iasemidis, P.M. Pardalos A feedback control systems view of epileptic seizures. *Cybern. Syst. Anal.* 2006; 42(4): 483-495.
- [18] Tsakalis K., Iasemidis L.D., Control aspects of a theoretical model for epileptic seizures, *Int. J. Bifurc. Chaos.* 2006; 16(7): 2013-2027.
- [19] Chakravarthy N., Sabesan S., Iasemidis L.D., Tsakalis K., Modeling and controlling synchronization in a neuron level population model, *Int. J. Neural Systems*, 2007; 17 (2): 123-138.
- [20] Chakravarthy N., Tsakalis K., Sabesan S., Iasemidis L.D., Homeostasis of Brain Dynamics in Epilepsy: A Feedback Control Systems Perspective of Seizures, *Ann. Biomed. Eng.*, 2009; 37(3): 565-585.
- [21] Chakravarthy N., Sabesan S., K. Tsakalis, L.D. Iasemidis, Controlling epileptic seizures in a neural mass model, *J. Combin. Optim.* 2009; 17(1): 98-116.
- [22] Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F.H., Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network, *Neuroscience*, 2004; 126 (2): 467-484.
- [23] Suffczynski P., Wendling F., Bellanger J.J., Lopes da Silva F.H., Some insights into computational models of (patho) physiological brain activity, *Proc IEEE*, 2006; 94 (4): 784-804.
- Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F.H., A neuronal network model of corticothalamic oscillations: the emergence of epileptiform absence seizures, *Computational Neuroscience in Epilepsy*, 2009: 403-418.
- [24] Newman E.A., New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission, *Trends in Neuroscience*, 2003; 26: 536-542.
- [25] Silchenko A.N., Tass P.A., Computational modeling of paroxysmal depolarization shifts in neurons induced by the glutamate release from astrocytes, *Biol.*

پرداخته شد. به این ترتیب با بهره‌گیری از ساختار بازخوردی ایجاد شده به وسیله آستروسیت، امکان تنظیم شدت سیناپس به صورت دینامیکی فراهم می‌آید. با توجه به نتایج شبیه‌سازی‌های انجام شده در این مقاله، نشان داده شد که آستروسیت‌های سالم با پایش صحیح فعالیت سیناپسی و اعمال سیگنال کنترلی مناسب، می‌توانند تغییرات ورودی تحریکی به سلول‌های عصبی را با افزایش فرکانس خروجی خود، جبران کنند. در حالی‌که آستروسیت‌های بیمار، نمی‌توانند وظیفه خود را در تنظیم فعالیت سیناپسی به درستی انجام دهند. این اثر به ایجاد نقص در سازوکار بازخورد داخلی منجر شده و بنابراین همزمانی غیرطبیعی و بیش از حد سلول‌های عصبی به وجود می‌آید. با توجه به این نتایج پیشنهاد می‌شود که نقش آستروسیت‌ها به عنوان یک کاندید جدید برای درمان بیمارهای مرتبط با همزمانی غیرطبیعی سلول‌های عصبی (همچون بیماری صرع) مورد بررسی بیشتری قرار گیرد. ضمن آنکه انتظار می‌رود که این نوع مدل‌سازی بتواند دریچه جدیدی را در کنترل این بیماری‌ها با استفاده از تحریک الکتریکی بنمایاند.

## مراجع

- [1] Santello M., Volterra A., Synaptic modulation by astrocytes via Ca<sup>2+</sup>-dependent glutamate release, *Neuroscience*, 2009; 158 (1): 253-259.
- [2] Hertz L., Zielke H.R., Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show, *Trends in Neuroscience.*, 2004; 27(12): 735-743.
- [3] Volterra A., Steinhäuser C., Glial modulation of synaptic transmission in the hippocampus, *GLIA*, 2004; 47: 249-257.
- [4] Fellin T., Carmignoto G., Neuron-to-astrocyte signaling in the brain represents a distinct multifunctional unit, *J. Physiology.* 2004; 55: 3-15.
- [5] Haydon P.G., Araque A., Astrocytes as modulators of synaptic transmission. In: *The tripartite synapse: glia in synaptic transmission*, New York: Oxford UP, 2002: 185-198.
- [6] Fellin T., Pascual O., Haydon P.G., Astrocytes coordinate synaptic networks: balanced excitation and inhibition, *J. Physiology*, 2006; 21: 208-215.
- [7] Lehnertz K., Bialonski S., Horstmann M.T., Krug D., Rothkegel A., Staniek M., Wagner T., Synchronization phenomena in human epileptic brain networks, *J Neuroscience Methods*, 2009; 183 (1): 42-48.
- [8] De Keyser J., Mostert J.P., Koch M.W., Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders, *J. Neurolog. Sci.*, 2008; 267: 3-16.

- [29] Wetherington J., Serrano G., Dingledine R., Astrocytes in the epileptic brain, *Neuron*, 2008; 58: 168-178.
- [30] Seifert G., Carmignoto G., Steinhäuser C., Astrocyte dysfunction in epilepsy, *Brian Res. Rev.* 2009; In press.
- [31] Rogawski M.A, Astrocytes get in the act in epilepsy, *Nat Med.* 2005; 11(9): 919-920.
- [32] D'Ambrosio R., The role of glial membrane ion channels in seizures and epileptogenesis, *Pharmacology & Therapeutics*, 2004; 103: 95-108.
- Cybernetics, 2008; 98: 61-74.
- [26] Steriade M., Contreras D., Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. Role of neocortex and thalamus, *J Neurophysiol*, 1998; 80: 1439-1455.
- [27] Destexhe A., Corticothalamic feedback: a key to explain absence seizures, *Computational Neuroscience in Epilepsy*, 2009: 184-211.
- [28] Frohlich F., Timofeev I., Sejnowski T.J., M. Bazhenov, Extracellular potassium dynamics and epileptogenesis, *Computational Neuroscience in Epilepsy*, 2009: 419-439.