

皮层 GABA 受体诱导的失神发作^{*}

王智慧¹ 郑艳红² 王青云^{1†}

(1.北京航空航天大学 动力学与控制系,北京 100191) (2.福建师范大学 数学与信息学院,福州 350117)

摘要 利用生物物理平均场模型,通过在皮层引入慢抑制性中间神经元集群,发现抑制性受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 在通路抑制性中间神经元集群(IIN)-兴奋性锥体神经元集群(EPN)中均参与了失神发作的调控.特别地,棘慢波放电(SWDs)的出现与一个尺度因子 K 有关,其被定义为受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 的相对强度;由于 $GABA_B$ 受体的慢动力学也是一个致病因子,因此通过尺度因子 K 和 $GABA_B$ 时滞 τ_2 的状态分析,发现它们可以共同诱导失神发作.这些结果对 GABA 受体如何诱导失神发作提供了理论指导,并可能为这种脑部疾病的治疗提供新的见解.

关键词 失神发作, 平均场模型, 受体, 时滞, 尺度因子

DOI: 10.6052/1672-6553-2019-040

引言

失神发作是一种非惊厥性的癫痫发作,主要发生在儿童时期^[1].这种慢性神经系统疾病的特点是起止突然,并伴有短暂的意识丧失,同时在病人的脑电图中可以观察到其电生理特征,即:大约 2~4Hz 的双边同步棘慢波放电(SWDs)^[2].研究表明失神发作最初起源于大脑皮层^[3],后被证实其发作也可能与丘脑有关^[4].尽管失神发作的产生机制仍存在争议,但越来越多的证据显示,2~4Hz SWDs 的出现主要依赖于大脑皮层和丘脑^[5,6].因此,学术界产生了广泛的共识,即:失神发作是由于大脑皮层和丘脑之间异常的相互作用引起的^[7].近年来对于这种脑部疾病的计算建模研究也证实了上述观点^[8-11],但由于丘脑与皮层之间复杂的联系,诱导癫痫发作的潜在机制尚未阐明.

在皮质丘脑环路中,抑制性传递主要利用 γ -氨基丁酸(GABA)为传递体,通过两种不同的受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 进行调控,这两种受体在癫痫发作过程中都具有重要的作用^[12,13].一方面,Destexhe 等人^[14]将 $GABA_A$ 拮抗剂注入猫的大脑皮层后,发现其大脑出现 2~4Hz SWDs;利用皮质丘脑网络模型,当皮层中 $GABA_A$ 的抑制性减少,而丘脑的抑制

机制不变时,系统从正常状态转换成为 SWDs 状态^[15];另一方面,通过改变新皮质和皮质丘脑环路中的 $GABA_B$ 受体,一些动物模型中也出现了典型的失神发作状态.例如:应用实时荧光定量法,在癫痫 WAG/Rij 小鼠新皮层中发现大多数 $GABA_{B(1)}$ 亚基的信使 RNA 水平降低^[16];Bortolato 等人发现 $GABA_B$ 受体兴奋剂可以显著提高 DBA/2J 小鼠的 SWDs 的表达^[17];相对地,Marescaux 等人^[18]发现 $GABA_B$ 受体的拮抗剂可以抑制部分遗传性失神癫痫大鼠的发作,Pirttimaki 等人^[19]发现当典型的失神癫痫发作时,星形胶质细胞 GABA 的转运功能会发生紊乱.基于上述数据,很显然地,抑制性受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 可以共同调控失神发作.

平均场模型可用于模拟不同神经元集群的动力学行为,因此,越来越多的学者利用平均场模型来探究失神发作的产生机制.最初 Destexhe 等人^[15]提出皮质丘脑网络模型,并发现通过减少受体 $GABA_A$ 的抑制性,SWDs 可以被诱导;Robinson 等人^[20]利用大尺度脑电活动的非线性连续模型,分析了清醒状态下系统的稳定性,并发现刺激可以诱导癫痫发作.基于此网络,Rodrigues 等人^[21]对 SWDs 的产生进行了详细的理论分析,并通过分岔理论完整地解释了癫痫从发作间期到发作期的转

2018-12-19 收到第 1 稿,2019-01-23 收到修改稿.
^{*} 国家自然科学基金资助项目(11672074)
[†] 通讯作者 E-mail: nmqingyun@163.com

迁过程;Chen 等人^[22]利用皮质丘脑系统的生物物理平均场模型,证明了丘脑的前馈抑制(FFI)可能参与控制失神发作,并发现在通路丘脑网状核(TRN)-中继核(SRN)中,受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 对失神发作具有联合调控作用.此外,一些神经场模型也被用于探究失神发作,例如:Taylor 等人^[23]通过引入不同时间尺度的抑制性神经元集群,SWDs 被诱导;基于此发现,Fan 等人^[24]利用简化的丘脑皮质模型,描述了 SWDs 的产生和转迁,以及两种抑制性神经元集群之间去抑制对失神发作的调控机制.

虽然过去的实验研究已经表明,抑制性受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 对失神发作起着重要的作用,但是其详细的生物物理机制在平均场模型中仍然不清楚.基于此,我们在皮层中引入慢抑制性中间神经元集群,通过皮质丘脑的平均场建模,来探究 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 在通路抑制性中间神经元集群(IIN)-兴奋性锥体神经元集群(EPN)中的相对耦合强度和 $GABA_B$ 受体诱导的慢动力学对失神发作的调控机制.

1 模型描述

我们改进了皮质丘脑平均场模型,通过在皮层引入慢抑制性中间神经元集群,来探究抑制性受体对失神发作的影响.模型连接示意图如图 1 所示.

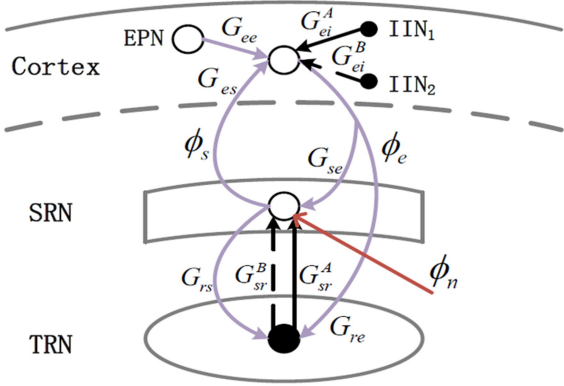


图 1 皮质丘脑平均场模型结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of cortico-thalamic mean field model

模型主要包括以下四个神经元集群: e =兴奋性锥体神经元集群(EPN), i =抑制性中间神经元集群(IIN), r =丘脑网状核(TRN), s =丘脑中继核(SRN).其中,抑制性中间神经元集群又分为由 $GABA_A$ 受体调节的快抑制性神经元集群(IIN₁)和

由 $GABA_B$ 受体调节的慢抑制性神经元集群(IIN₂).谷氨酸受体所调节的是兴奋性作用,用紫色的带有箭头的实线表示; $GABA_A$ 受体所调节快抑制性作用,用黑色的带有箭头的实线表示;而 $GABA_B$ 受体所调节慢抑制性作用,用黑色的带有箭头的虚线表示.值得注意的是,在本研究中,模型参数主要来源于实验数据,并根据以前的建模研究调整得出^[20-23].

平均场模型作为一种简单而有效的方式,被用来研究神经元集群的宏观动力学.首先,对于每一种神经元集群而言,平均放电率 Q_a 与其对应的平均膜电压 V_a 之间满足一个 S 型函数^[25],其关系如下:

$$Q_a(r,t)=F[V_a(r,t)]=\frac{Q_a^{\max}}{1+\exp[-\frac{\pi(V_a(r,t)-\theta_a)}{\sqrt{3}\sigma}]} \quad (1)$$

其中, $a \in A = \{e, i, r, s\}$ 代表不同的神经元集群, Q_a^{\max} 表示最大放电率, θ_a 表示平均阈值电压, σ 表示放电阈值的标准差, r 表示空间位置.如果 V_a 超过阈值 θ_a ,那么,神经元集群就以平均放电率 Q_a 产生动作电位.值得注意的是,与 Q_a 相关的 S 型函数是具有重要的生理意义的,它可以保证平均放电率不会超过最大放电率 Q_a^{\max} .当收到从其他神经元集群传入的后突触电位时,平均膜电压 V_a 的变化为^[25]:

$$D_{\alpha\beta}V_a(r,t)=\sum_{b \in A} v_{ab} \cdot \varphi_b(r,t) \quad (2)$$

$$D_{\alpha\beta}=\frac{1}{\alpha\beta}[\frac{\partial^2}{\partial t^2}+(\alpha+\beta)] \quad (3)$$

微分算子 $D_{\alpha\beta}$ 代表输入信号的树突滤波, α 和 β 表示细胞体对传入信号作用的衰减和上升时间, v_{ab} 表示神经元集群 a 和 b 之间的耦合强度, $\varphi_b(r,t)$ 是神经元集群 b 到 a 的输入脉冲率.为了简单起见,我们不考虑神经元集群之间的传输时滞.但由于 $GABA_B$ 受体通过第二信使来激活 G 蛋白,因此,时滞 τ 被引入输入脉冲率(即: $\varphi_b(r,t-\tau)$)中来模拟其慢的突触动力学.这导致最终的平均场模型中出现时滞微分方程.

皮层兴奋性轴突场 φ_e 的传播可以通过一个阻尼波动方程来近似^[20]:

$$\frac{1}{\gamma_e^2}[\frac{\partial^2}{\partial t^2}+2\gamma_e\frac{\partial}{\partial t}+\gamma_e^2-v_e^2\nabla^2]\varphi_e(r,t)=Q_e(r,t) \quad (4)$$

其中, $\gamma_e = v_e / r_e$, v_e 和 r_e 分别表示兴奋性神经元集群的轴突传导速度和特征轴突长度, ∇^2 表示拉普拉斯算子, Q_e 为兴奋性神经元集群放电率. 在我们的模型中, 只有兴奋性锥体神经元集群具有足够长的轴突, 用来产生显著的传播效应, 而其他神经元集群都因轴突太短而不能提供波的传播. 因此, 用等式 $\varphi_c = F(v_c)$ ($c = i, r, s$) 来表示. 此外, 失神发作是典型的全面性发作, 其发作时的动力学运动被认为贯穿于整个大脑. 因此, 一个合理的简化被提出, 即: 空间是均匀的. 为此, 我们忽略了空间导数, 并且令方程 (4) 中 $\nabla^2 = 0$. 皮层兴奋性轴突场的传播效应最终可以表示为^[20,22]:

$$\frac{1}{\gamma_e} \left[\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma_e \frac{\partial}{\partial t} + \gamma_e^2 \right] \varphi_e(r, t) = Q_e(r, t) \quad (5)$$

对于皮层神经元集群来说, 我们假设皮质内连接与突触的数量成正比^[26], 这就意味着 $V_e = V_i$, 因此, $Q_e = Q_i$. 虽然该模型在很多方面进行了简化, 但是它不会影响结果的精确度.

我们将上述方程改写为所有神经元集群的一阶微分方程形式. 最终的模型描述如下:

$$\frac{d\varphi_e(t)}{dt} = \dot{\varphi}_e(t) \quad (6)$$

$$\frac{d\dot{\varphi}_e(t)}{dt} = \gamma_e^2 [-\varphi_e(t) + F(v_e(t))] - 2\gamma_e \dot{\varphi}_e(t) \quad (7)$$

$$\frac{dv_e(t)}{dt} = \dot{v}_e(t) \quad (8)$$

$$\frac{d\dot{v}_e(t)}{dt} = \alpha\beta [v_{ee}\varphi_e(t) - v_{ei}^A F(v_i) - v_{ei}^B F(v_i(t-\tau_2))] + v_{es} F(v_s) - v_e(t)] - (\alpha + \beta) \dot{v}_e(t) \quad (9)$$

$$\frac{dv_r(t)}{dt} = \dot{v}_r(t) \quad (10)$$

$$\frac{d\dot{v}_r(t)}{dt} = \alpha\beta [v_{re}\varphi_e(t) + v_{rs} F(v_s) - v_r(t)] - (\alpha + \beta) \dot{v}_r(t) \quad (11)$$

$$\frac{dv_s(t)}{dt} = \dot{v}_s(t) \quad (12)$$

$$\frac{d\dot{v}_s(t)}{dt} = \alpha\beta [v_{se}\varphi_e(t) - v_{sr}^A F(v_r) - v_{sr}^B F(v_r(t-\tau_1))] - (v_s(t) - \varphi_n) - (\alpha + \beta) \dot{v}_s(t) \quad (13)$$

其中, 变量 τ_1 和 τ_2 分别代表通路 TRN 到 SRN 和通路 IIN₂ 到 EPN 的 GABA_B 时滞, φ_n 表示恒定的

非特异性丘脑输入.

模型中使用的参数均与生理实验一致, 且其取值已经被广泛应用于以前的研究中^[20-22,25]. 这里我们取时滞 $\tau_1 = 50\text{ms}$, $\varphi_n = 2\text{mV s}$, 所有的数值模拟都在 MATLAB (MathWorks, USA) 环境中进行, 同时我们运用 dde23 来求解模型中的时滞微分方程组.

2 结果

2.1 皮层抑制性受体 GABA_A 和 GABA_B 共同诱导失神发作

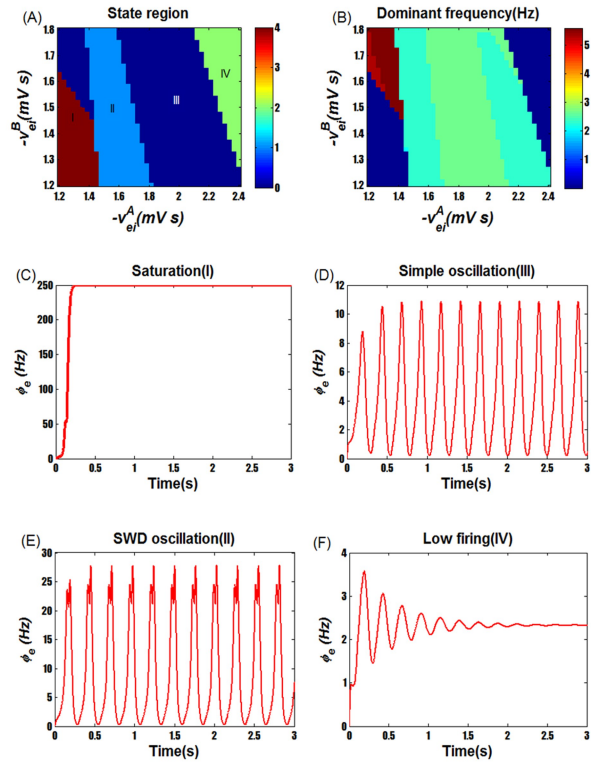


图 2 皮层抑制性受体 GABA_A 和 GABA_B 共同诱导失神发作

Fig.2 Cortical inhibitory receptors GABA_A and GABA_B induce absence seizures jointly

以前的研究^[12,16]已经表明, 癫痫发作可能是由于皮质中 GABA_A 和 GABA_B 受体共同决定的, 因此, 为了探究该机制是否也适用于改进的平均场模型, 我们首先探究了耦合强度 $-v_{ei}^B$ 和 $-v_{ei}^A$ 之间的二维状态分析. 如图 2(A) 所示, 整个参数空间 $(-v_{ei}^B, -v_{ei}^A)$ 可以被分为四种不同的状态区域, 它们分别为: (I) 高饱和状态, (II) SWDs 状态, (III) 简单振荡状态, (IV) 低放电状态. 四种动力学状态所对应的详细的时间序列图, 分别被展示在图 2(C) ~ (F) 中. 结合图 2(A) 所对应的主频分析图 2(B), 可以得出区域 II 为 2~4Hz 的 SWDs 状态, 即: 失神发作状态. 因

此,我们可以得出结论:抑制性受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 是可以共同调控失神发作的.此外,Chen等^[22]发现 SWDs 的出现与一个尺度因子有关,其被定义为通路 TRN-SRN 中 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 的相对强度.基于此,我们也引入尺度因子 K ,这里的 K 被定义为通路抑制性中间神经元集群-兴奋性锥体神经元集群中,抑制性受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 的相对强度.

图 3(A) 是兴奋性轴突场 ϕ_e 关于尺度 K 的一维状态分析,图 3(B) 是对应的频率分析.从图上可以看出,当尺度 K 相对较小时,整个系统处于高饱和状态;当尺度 K 相对较大时,即:抑制性中间神经元的抑制性很强,整个系统将处于低放电状态;而对于中间的尺度 K ,结合图 3(A) 和 3(B) 可以发现整个系统处于 2~4Hz 的 SWDs 状态,即:失神发作状态.因此,对于取定的 $GABA_B$ 耦合强度 $-v_{ei}^B$,中间的尺度 K 可能会诱导失神发作,这可能是失神发作的另外一种可能的病理因素.

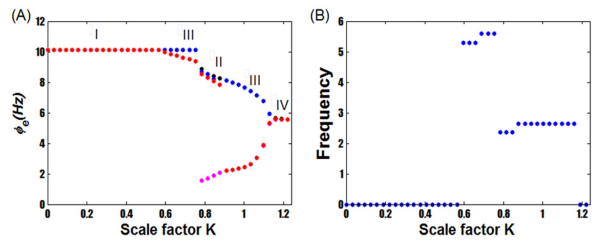


图 3 尺度因子 K 诱导失神发作

Fig.3 Scale factor K induces absence seizures

2.2 皮层抑制性受体 $GABA_B$ 时滞诱导失神发作

$GABA_B$ 受体的慢动力学也是致病的一个病理因素,在一些动物实验^[12,27] 和皮质丘脑环路的模型中^[15,22] 都显示其有助于失神发作的产生,因此,在我们的模型中,引入时滞变量 τ_2 ,用 $F(v_i(t-\tau_2))$ 表示其平均放电率,固定 $k=1$,做时滞 τ_2 的一维状态分析(图 4(A)),以及其对应的频率分析(图 4(B)).从图 4(A) 中,我们发现当时滞 τ_2 很小时,抑制性受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 几乎同时作用在兴奋性锥体神经元集群中,因此,整个系统将处于低放电状态(IV),随着时滞 τ_2 逐渐增加,开始仅有 $GABA_A$ 受体作用,相当于整体的抑制性减弱,解除抑制的网络就会产生持续快速的振荡,即:简单振荡(III),而当时滞 τ_2 增加到最大时, $GABA_B$ 受体产生的慢抑制性后突触电流,促使整个系统产生一个

慢波,即:SWDs 振荡状态(II).结合图 4(B) 的频率图,可以看出 SWDs 在 2~4Hz 的频率域中,即区域(II)为失神发作区域.为了更清晰地观察时滞变化过程中整个放电状态的变化,我们线性增强时滞 τ_2 (如图 4(C) 所示),来观察失神发作的动态变化过程,从图 4(D) 可以看出,随着时滞 τ_2 线性增强,皮层的平均放电率 ϕ_e 从低放电状态经过简单振荡,最终转变为 SWDs 状态.

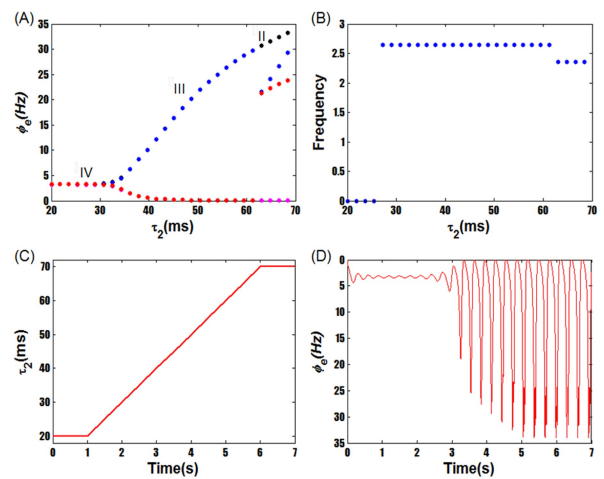


图 4 皮层时滞 τ_2 诱导失神发作

Fig.4 Cortical delay τ_2 induces absence seizures

2.3 时滞 τ_2 和尺度 K 对失神发作的共同调控

结合小节 2.1 和 2.2,我们得到时滞 τ_2 和尺度 K 均可以诱导失神发作,因此,关于两个变量,我们分别做了二维状态分析(图 5(A))及其对应的主频分析(图 5(B)).图 5(A) 依旧分为四部分,第一部分为高饱和放电状态.当尺度 K 比较小,相当于抑制性受体较少时,整个系统处于兴奋状态,而这种过度的兴奋促使皮层兴奋性神经元集群的放电在短时间内由低放电增加到最大放电(I);第二部分为简单放电状态(III).当尺度 K 增加时,抑制性增强,皮层兴奋状态受到抑制,系统转变成简单放电状态(III);第三部分为 SWDs 状态(II).当 $GABA_B$ 时滞 τ_2 相对较大时,由小节 2.2 知, $GABA_B$ 受体产生的慢抑制性后突触电流会促使整个系统产生一个慢波状态,即:出现 SWDs 状态(II);第四部分为低放电状态(IV).当时滞 τ_2 较小且尺度 K 增加到最大时,此时,相当于抑制性受体较多,整个系统将处于抑制状态,这种抑制促使系统进入低放电状态(IV).故从图 5(A) 中可以得到,在时滞 τ_2 和尺度 K 的共同调控下,2~4Hz 的 SWDs 状态可以被诱导.

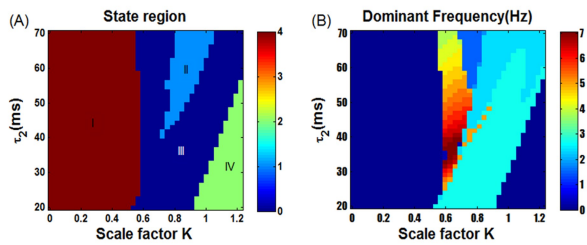


图 5 时滞 τ_2 和尺度 K 对失神发作的共同调控

Fig.5 Delay τ_2 and scale factor K control absence seizures jointly

3 结论

失神发作可由突触传递机制的紊乱引起,特别地,干扰抑制性神经递质的传递已被发现能够有效地引起癫痫.在大脑皮层和丘脑中,抑制性传递主要靠 GABA 为传递体,通过两种不同的受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 进行调控,故这两种不同类型的受体在癫痫发作中发挥着重要的作用.首先,我们在皮层引入慢抑制性中间神经元集群,利用改进的生物物理平均场模型,发现受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 在通路 IIN-EPN 中均参与了失神发作的调控,特别地,SWDs 的出现与一个尺度因子 K 有关,其被定义为受体 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 的相对强度,进而得到中间的尺度因子 K 更容易诱导失神发作.考虑到 $GABA_B$ 受体的慢动力学也是一个病理因子,为了探究该机制是否也适用于改进的平均场模型,我们在模型中引入时滞变量 τ_2 .结果表明增大时滞 τ_2 ,可以激发放电模式从低放电状态到简单放电状态,最后产生 SWDs 状态,即:失神发作状态.结合小节 2.1 和 2.2,通过对变量 $GABA_B$ 时滞 τ_2 和尺度因子 K 的状态分析及其对应的主频分析,最终得到时滞 τ_2 和尺度 K 可以共同诱导失神发作.这些结果对 GABA 受体调控典型的 2~4Hz SWDs 的机理提供了理论分析,并可能为失神发作的治疗提供参考.

参 考 文 献

1 Tolaymat A, Nayak A, Geyer J D, et al. Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 2015,45(1):3~17

2 Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002,3(5):371~382

3 Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation,

development and cessation. *Neuroscience*, 2004,123(2):299~336

4 Ralston B, Ajmonemarsan C. Thalamic control of certain normal and abnormal cortical rhythms. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 1956,8(4):559~582

5 Holt A B, Netoff T I. Computational modeling of epilepsy for an experimental neurologist. *Experimental Neurology*, 2013,244(6):75~86

6 Avoli M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia*, 2012,53(5):779~789

7 Coenen A M, Van Luijckelaar E L. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behavior Genetics*, 2003,33(6):635~655

8 Chen M M, Guo D Q, Wang T B, et al. Bidirectional control of absence seizures by the basal ganglia: a computational evidence. *Plos Computational Biology*, 2014,10(3):1~17

9 Taylor P N, Wang Y, Goodfellow M, et al. A computational study of stimulus driven epileptic seizure abatement. *Plos One*, 2014,9(12):1~26

10 Roberts J A, Robinson P A. Modeling absence seizure dynamics: Implications for basic mechanisms and measurement of thalamocortical and corticothalamic latencies. *Journal of Theoretical Biology*, 2008,253(1):189~201

11 刘晶,曹秦禹,王子剑,等. 耦合 Pre-Böttinger 复合体中神经元的反相簇放电模式及同步研究. 动力学与控制报, 2017,15(1):75~79 (Liu J, Cao Q Y, Wang Z J, et al. Study on anti-phase bursting mode and synchronization of coupled neurons in Pre-Böttinger complex. *Journal of Dynamics and Control*, 2017,15(1):75~79 (in Chinese))

12 Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002,3(5):371~382

13 Wallace R H, Marini C, Petrou S, et al. Mutant $GABA_A$ receptor 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nature Genetics*, 2001,28(1):49~52

14 Destexhe A, Contreras D, Steriade M. LTS cells in cerebral cortex and their role in generating spike-and-wave oscillations. *Neurocomputing*, 2001,38:555~563

15 Destexhe A. Spike-and-wave oscillations based on the properties of $GABA_B$ receptors. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 1998,18(21):9099~9111

- 16 Merlo D, Mollinari C, Inaba Y, et al. Reduced GABA_B receptor subunit expression and paired-pulse depression in a genetic model of absence seizures. *Neurobiology of disease*, 2007, 25(3): 631~641
- 17 Bortolato M, Frau R, Marco O, et al. GABA_B receptor activation exacerbates spontaneous spike-and-wave discharges in DBA/2J mice. *Seizure*, 2010, 19(4): 226~231
- 18 Marescaux C, Vergnes M, Bernasconi R. GABA_B receptor antagonists: potential new anti-absence drugs. *Journal of Neural Transmission-Supplementa*, 1992, 35(35): 179~188
- 19 Pirttimäki T, Parri H R, Crunelli V. Astrocytic GABA transporter GAT-1 dysfunction in experimental absence seizures. *Journal of Physiology*, 2013, 591(4): 823~833
- 20 Robinson P A, Rennie C J, Rowe D L. Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures. *Physical Review E*, 2002, 65(4): 1~9
- 21 Rodrigues S, Barton D, Szalai R, et al. Transitions to spike-wave oscillations and epileptic dynamics in a human cortico-thalamic mean-field model. *Journal of computational neuroscience*, 2009, 27(3): 507~526
- 22 Chen M M, Guo D Q, Xia Y, et al. Control of absence seizures by the thalamic feed-forward inhibition. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2017, 11: 1~12
- 23 Taylor P N, Baier G. A spatially extended model for macroscopic spike-wave discharges. *Journal of Computational Neuroscience*, 2011, 31(3): 679~684
- 24 Fan D G, Liu S Y, Wang Q Y. Stimulus-induced epileptic spike-wave discharges in thalamocortical model with disinhibition. *Scientific Reports*, 2016, 6: 1~21
- 25 Chen M M, Guo D Q, Li M, et al. Critical roles of the direct GABAergic pallido-cortical pathway in controlling absence seizures. *Plos Computational Biology*, 2015, 11(10): 1~23
- 26 Marten F, Rodrigues S, Benjamin O, et al. Onset of polyspike complexes in a mean-field model of human electroencephalography and its application to absence epilepsy. *Philosophical Transactions: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, 367(1891): 1145~1161
- 27 Staak R, Pape H C. Contribution of GABA_A and GABA_B receptors to thalamic neuronal activity during spontaneous absence seizures in rats. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(4): 1378~1384

CORTICAL GABA RECEPTORS INDUCE ABSENCE SEIZURES^{*}

Wang Zhihui¹ Zheng Yanhong² Wang Qingyun^{1†}

(1. Department of Dynamics and Control, Beihang University, Beijing 100191, China)

(2. College of Mathematics and Informatics Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract Based on a biophysical mean-field model, slow inhibitory interneuron population was introduced into the cortex to study absence seizures induced by cortical GABA receptors. It was found that inhibitory receptors GABA_A and GABA_B in pathway inhibitory interneuron population (IIN)-excitatory pyramidal neuronal population (EPN) both participate in the control of absence seizures through introducing slow IIN. Especially, the appearance of spike and wave discharges (SWDs) is related to a scale factor K, which is defined as the relative strength of the receptors GABA_A and GABA_B. In addition, the slow kinetics of GABA_B receptors is also a pathologic factor. Therefore, through the state analysis of scale factor K and the GABA_B delay, it was found that they can jointly induce the absence seizures. These results provide a theoretical guidance on how the GABA receptors induce absence seizures, and may provide new insights into the treatment of this brain disease.

Key words absence seizures, mean-field model, receptors, delay, scale factor