

星形胶质细胞调控局灶性癫痫发作动力学与控制^{*}

兰佳宁¹ 王荣^{1†} 成昕鸿²

(1. 西安科技大学 理学院, 西安 710054)

(2. 华东理工大学 数学学院, 上海 200237)

摘要 癫痫是一种常见神经系统疾病,其发病机制尚不完全清楚.研究表明,星形胶质细胞在癫痫发作中起到关键作用,可能作为癫痫治疗的靶点.基于临床癫痫脑电特征,建立相匹配的神经元集群-星形胶质细胞集群耦合模型,有助于癫痫发作机制的进一步研究以及癫痫控制技术的发展.本文基于局灶性癫痫发作动力学模型,考虑星形胶质细胞 Ca^{2+} 波动与神经元集群发放频率的关系,建立神经元集群-星形胶质细胞群耦合动力学模型,探讨了星形胶质细胞群对癫痫发作动力学行为的影响,并模拟刺激治疗,对局灶性癫痫进行抑制.研究发现:星形胶质细胞群与神经元集群的耦合参数驱动模型表现出三种类型的局灶性癫痫发作模式,其共同特点为星形胶质细胞群的谷氨酸过表达;第一种癫痫放电形式可以通过调节星形胶质细胞群与神经元集群耦合参数进行抑制,而其余两种无法通过参数调节进行抑制;常数刺激可以使三种癫痫放电转变为周期放电,但过大或过小的刺激无法完全抑制第一种癫痫放电;高频、强幅值的方波刺激能够有效抑制三种癫痫放电.

关键词 动力学与控制, 局灶性癫痫, 星形胶质细胞, 神经动力学

中图分类号: R742.1

文献标志码: A

The Dynamics and Control of Focal Epilepsy Modulated by Astrocytes^{*}

Lan Jianing¹ Wang Rong^{1†} Cheng Xinhong²

(1. College of Science, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, China)

(2. College of Mathematics, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract Epilepsy is a common neurological disorder, but its pathogenesis is not fully understood. Recent studies have shown that astrocytes play a crucial role in epileptic seizures and may serve as a target for epilepsy treatment. Based on the clinical epileptic EEG features, the establishment of a matching neuron-astrocyte population model contributes to further research on seizure mechanisms and the development of epilepsy suppression strategies. In this paper, based on the spontaneous seizure dynamic model of focal epilepsy and considering the relationship between astrocyte Ca^{2+} fluctuation and neuronal population firing frequency, we established a neuronal-astrocyte populations coupled focal epileptic seizure dynamics model, explored the effect of astrocyte population on seizure dynamics behavior, and simulated stimulation treatment for focal epilepsy. The coupling parameters of the astrocyte to neuron populations can drive the model to exhibit three types of focal seizure patterns, which are commonly characterized by glutamate overexpression of the astrocyte population. The first of these patterns of epileptic discharges can be suppressed by adjusting the coupling parameters between astrocyte and neuron populations, whereas the remaining two cannot be suppressed by parameter adjustments. A constant stimulation can

2024-05-19 收到第 1 稿, 2024-06-25 收到修改稿.

^{*} 国家自然科学基金资助项目(11802229), National Natural Science Foundation of China (11802229).

[†] 通信作者 E-mail: tobous@xjtu.edu.cn

change the three epileptic discharges into periodic discharges, but too large or too small stimulation cannot completely inhibit the first epileptic discharge. The high-frequency and strong-amplitude square-wave stimulation can effectively inhibit the three epileptic discharges.

Key words dynamics and control, focal epilepsy, astrocytes, neuronal dynamics

引言

癫痫是一种顽固性神经系统疾病. 全球约有 7000 万癫痫患者, 而中国占 1000 多万^[1]. 癫痫不仅给患者身心带来严重损害, 也给家庭和社会造成巨大的经济压力. 我国虽然拥有庞大的癫痫数据库, 但对于癫痫, 特别是难治性癫痫^[2]的发病机制还缺乏深入的认识, 极大限制了癫痫治疗效果的提升. 因此, 加强癫痫发病机制研究具有迫切性和重要性.

癫痫是由神经元异常放电引起的突发性、复发性和短暂性中枢神经系统功能障碍^[3,4]. 越来越多的研究表明, 癫痫与神经胶质细胞(包括星形胶质细胞)有关. 星形胶质细胞是中枢神经系统中最多的神经胶质细胞^[5], 不仅为神经元提供结构和代谢支持, 还通过多种方式参与神经信号的传递和调控^[6]. 一方面, 胶质细胞通过释放谷氨酸和 D-丝氨酸来激活兴奋性(NMDA)受体, 增加神经元的兴奋性^[7]; 另一方面, 胶质细胞通过转运谷氨酸和钾离子来清除细胞外过量的神经递质和钾离子, 以抑制神经元的兴奋性和同步化^[8]. 谷氨酸(Glu)是一种主要的兴奋性神经递质, 细胞外谷氨酸水平异常升高与癫痫的发作和转化密切相关^[9]. Du 等人发现 Ca^{2+} 内流会导致星形胶质细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 诱发神经元产生自发性癫痫放电^[10]. Yuan 等人发现星形胶质细胞过度兴奋时, 神经元的放电模式发生异常, 星形胶质细胞的异常耦合导致神经正常脉冲模式与高频突发模式的交替^[11]. Binder 等人发现星形胶质细胞通道、转运蛋白和代谢的变化在癫痫发作中起着至关重要的作用. 特别是, 星形胶质细胞钾离子、谷氨酸、水和腺苷稳态以及间隙连接偶联的改变都与过度兴奋和癫痫发生有关(主要见于颞叶癫痫)^[12]. 研究表明, 胶质细胞的活化和反应性变化与神经元的兴奋性失衡以及癫痫的发作和发展密切相关^[13]. Chen 等人发现肿瘤坏死因子 α (TNF α)可以通过增加谷氨酸释放、降低 γ -氨基丁酸的表达、影响星形胶质细胞的突触功能来

调节神经元活动并诱导癫痫^[14]. Peter 等人发现胶质细胞三磷酸肌醇(IP3)受体的过度表达会引起神经元癫痫类发放^[15]; 吴莹等人基于神经动力学方法, 发现胶质细胞谷氨酸水解异常和胶质细胞振荡异常都可以诱发神经元癫痫类发放^[16,17]. Du 等人建立了星形胶质细胞中钾离子(Kir4.1)通道的温度依赖性计算模型和一个神经元-星形胶质细胞网络, 研究了 Kir4.1 通道在温度升高时调节神经元放电的作用, 发现随着温度的升高, 神经元经历了脉冲动力学的不同阶段, 从自发的缓慢振荡, 到强直脉冲, 快速爆发振荡, 最终癫痫爆发^[18]. Vez-zani 等人发现星形胶质细胞的功能变化, 导致细胞外 Ca^{2+} 和谷氨酸的不平衡, 可能促进或抑制癫痫发作^[19]. 最近的研究还发现, 在癫痫患者和小鼠模型中出现了一种反应性星形胶质细胞(LARAs), 通过 APOE 基因的表达来促进神经元的超兴奋性和癫痫的发展^[20].

与此同时, 基于胶质细胞对神经元的调控作用, 有学者提出胶质细胞可以作为抗癫痫药物的新靶标^[21,22]. 2015 年, Sada 等人在 Science 上发文指出可以通过调节胶质细胞代谢过程来治疗癫痫^[23]. 2016 年, 许琪等人提出耐药性癫痫主要与胶质细胞有关^[24]. 2018 年, Sugimoto 等人使用区域特异性星形胶质转运蛋白(GLT-1)证实, 当 GLT-1 从前脑星形胶质细胞中缺失时, 会出现自发性癫痫发作^[25]. 2019 年, Eid 等人认为, 星形胶质细胞谷氨酰胺合成酶的抑制、功能障碍或丢失是一些癫痫的重要致病因素^[26]. 2020 年, 杨婷婷等人指出星形胶质细胞中组装的连接蛋白通道的间隙连接偶联减少可能会增加通道活性并在癫痫发生中发挥关键作用^[27]. 2021 年, Binder 等人指出兴奋性突触可用于谷氨酸摄取的 GLT-1 转运体池减少可能会先于自发性癫痫发作, 并导致癫痫发生^[12].

在临床医学领域, 主要通过脑电图(EEG)信号来捕捉癫痫发作^[28], 其反映了神经元集群的神经活动^[29]. 因此, 建立胶质细胞群和神经集群耦合动

力学模型,有助于结合临床 EEG 数据,研究胶质细胞调控癫痫发作的机制. 2010 年,Roberto 等人基于突触前和突触后神经元与胶质细胞耦合的“三向突触”动力学模型,采用平均场近似理论,发现胶质细胞群能够调控神经元集群对外界刺激的响应^[30],显示星形胶质细胞可以影响神经元之间的同步率,预测在星形胶质细胞参数的特定值时同步率会达到峰值. 2016 年,Carnier 等人基于神经质量模型,构建了介观尺度下突触间隙谷氨酸(兴奋性神经递质)和 GABA(抑制性神经递质)浓度变化的动力学模型,发现胶质细胞群 GABA 摄取不足抑制神经元集群的放电活动^[31]. 2020 年,张丽媛等人^[32]在癫痫发作模型中引入了慢变量,近似表征胶质细胞的动力学特性,发现全局参数的变化和连通性的变化可以驱动模型从静止状态到癫痫反复发作. 在已有介观尺度神经元-星形胶质细胞群耦合模型中,考虑了星形胶质细胞摄取神经递质来调控神经元集群的反馈作用,并且星形胶质细胞摄取的谷氨酸通过自动降解的方式来维持细胞内的平衡^[31],或者通过将星形胶质细胞动力学特性等效成慢变量. 事实上,星形胶质细胞的动力学特性主要由细胞内 Ca^{2+} 振荡决定^[33],当星形胶质细胞中 Ca^{2+} 浓度超过一定阈值时,会诱发星形胶质细胞以胞吐的方式释放谷氨酸,调控神经元的放电活动^[34,35]. 建立基于 Ca^{2+} 振荡的神经集群-星形胶质细胞群耦合模型,能够为癫痫的诊断和治疗提供新的思路和方法.

因此,本文基于星形胶质细胞内 Ca^{2+} 振荡线性依赖于神经元集群放电频率的现象,建立星形胶质细胞群与神经元群耦合动力学模型,研究星形胶质细胞参与癫痫发放的动力学机制,并且对癫痫进行刺激调控,为抑制癫痫提供理论指导.

1 模型和方法

1.1 星形胶质细胞 Ca^{2+} 振荡模型

神经元传递信号至突触前膜,引起突触前膜释放谷氨酸至突触间隙. 星形胶质细胞摄取谷氨酸,导致胶质细胞内 Ca^{2+} 发生振荡^[25]. Ca^{2+} 振荡调节胶质细胞释放谷氨酸至突触间隙^[36,37],影响神经元的放电活动. Reato 等人^[13]构建了一种反映星形

胶质细胞 Ca^{2+} 振荡行为的动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{d[\text{Ca}^{2+}]}{dt} = -\varphi + \sum_j \sigma_j \delta(t - t_f) \\ \frac{d\varphi}{dt} = \alpha(\beta[\text{Ca}^{2+}] - \varphi) \end{cases} \quad (1)$$

式中: $[\text{Ca}^{2+}]$ 是 Ca^{2+} 浓度, φ 是恢复变量, σ_j 为胶质细胞接收到神经元 j 的刺激强度,并假设神经元放电服从泊松分布; α 决定了恢复变量的时间尺度, β 为 Ca^{2+} 对恢复变量的激活强度.

对方程 (1) 进行数值模拟(时间步长为 0.05 ms,总时间为 150 ms),并且变化神经元放电频率(f)、神经元数量(n)以及刺激强度(σ),结果如图 1 所示. 首先,当神经元具有相同的放电频率时,固定神经元数量 $n=10$,在不同刺激强度下, Ca^{2+} 浓度线性依赖于神经元集群的放电率. 固定刺激强度 $\sigma=0.001$ 时,对于不同神经元数量, Ca^{2+} 浓度线性依赖于神经元集群的放电率. 其次,单神经元的放电频率服从 $[0.05, 1]$ 之间的随机分布,然后计算神经元平均的放电率(10 次模拟). 固定刺激强度 $\sigma=0.001$,对于不同的神经元数量, Ca^{2+} 浓度线性依赖于神经元集群的放电率[图 1(c)、图 1(d)]. 固定神经元数量 $n=50$,对于不同的刺激强度, Ca^{2+} 浓度线性依赖于神经元集群的放电率. 基于以上发现,建立 Ca^{2+} 浓度与神经集群放电率之间的线性关系:

$$[\text{Ca}^{2+}] = k \cdot f \quad (2)$$

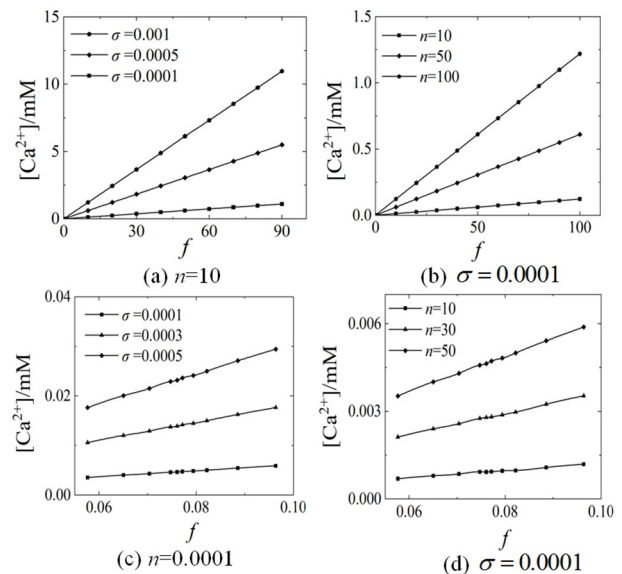


图 1 Ca^{2+} 浓度随神经元的放电频率变化
Fig. 1 Ca^{2+} concentration varies with neuronal firing frequency

式中: k 为神经元集群对星形胶质细胞内 Ca^{2+} 释放的反馈系数, f 为神经元集群的放电率.

1.2 星形胶质细胞群谷氨酸振荡模型

星形胶质细胞内 Ca^{2+} 浓度超过阈值时,会引起谷氨酸释放;突触后膜的谷氨酸受体接收到谷氨酸,诱发神经元产生放电活动. 谷氨酸振荡的动力学模型如下^[38]:

$$\begin{cases} \mu \frac{d[\text{Glu}]}{dt} = \begin{cases} -[\text{Glu}] + Z - \kappa h, [\text{Ca}^{2+}] > [\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}} \\ -[\text{Glu}] - \kappa h, [\text{Ca}^{2+}] \leq [\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}} \end{cases} \\ \eta \frac{dh}{dt} = -h + [\text{Glu}] \\ Z = \begin{cases} k \cdot f - [\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}}, k \cdot f - [\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}} > 0 \\ 0, k \cdot f - [\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}} \leq 0 \end{cases} \end{cases} \quad (3)$$

式中: $[\text{Glu}]$ 为星形胶质细胞谷氨酸浓度, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}}$ 为 Ca^{2+} 浓度的阈值, κ 描述了谷氨酸浓度 $[\text{Glu}]$ 和恢复变量 h 之间的耦合系数, μ 和 η 为时间变量常数, Z 为 Ca^{2+} 浓度与 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{th}}$ 的差值. 式(2)与式(3)构成星形胶质细胞群谷氨酸振荡模型.

1.3 癫痫发作模型

Baier 等人^[39]建立了兴奋性神经集群和抑制性神经集群耦合的癫痫发放模型. 在该模型中引入星形胶质细胞群,构建考虑胶质细胞的癫痫自发作模型:

$$\begin{cases} \frac{dV_{\text{Ex}}}{dt} = \tau_{\text{ex}}(h_{\text{ex}} - V_{\text{Ex}} + C_1 f[V_{\text{Ex}}] - C_2 f[V_{\text{In}}] + C_{\text{ul}} f[I^{\text{astro}}]) + S(t) I^{\text{astro}} = 10\lambda [\text{Glu}] \\ \frac{dV_{\text{In}}}{dt} = \tau_{\text{in}}(h_{\text{in}} - V_{\text{In}} + C_3 V_{\text{Ex}}) \end{cases} \quad (4)$$

其中 V_{Ex} 为兴奋性神经集群, V_{In} 为抑制性神经集群的放电活动, $h_{\text{ex}}, h_{\text{in}}$ 为输入参数, $\tau_{\text{ex}}, \tau_{\text{in}}$ 为时间尺度参数, C_1, C_2, C_3 和 C_{ul} 为连通参数, λ 为星形胶质细胞对神经集群的反馈强度. $f[x]$ 为 sigmoid 激活函数, 定义为 $f[x] = 1/(1 + e^{-x})$, 其中 $x = V_{\text{Ex}}/V_{\text{In}}, \epsilon = 1000, S(t)$ 为外界激励. 模拟步长为 0.05 ms, 时间为 150 ms.

图2为癫痫发作模型,其动力学方程由式(2)、式(3)和式(4)组成.

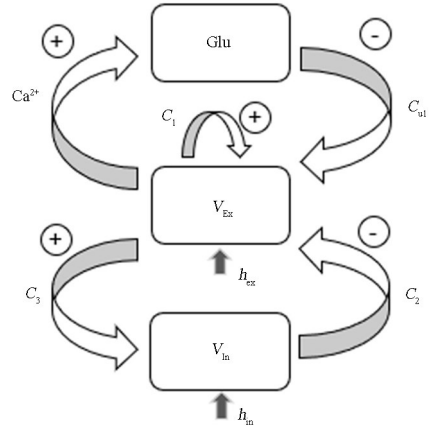
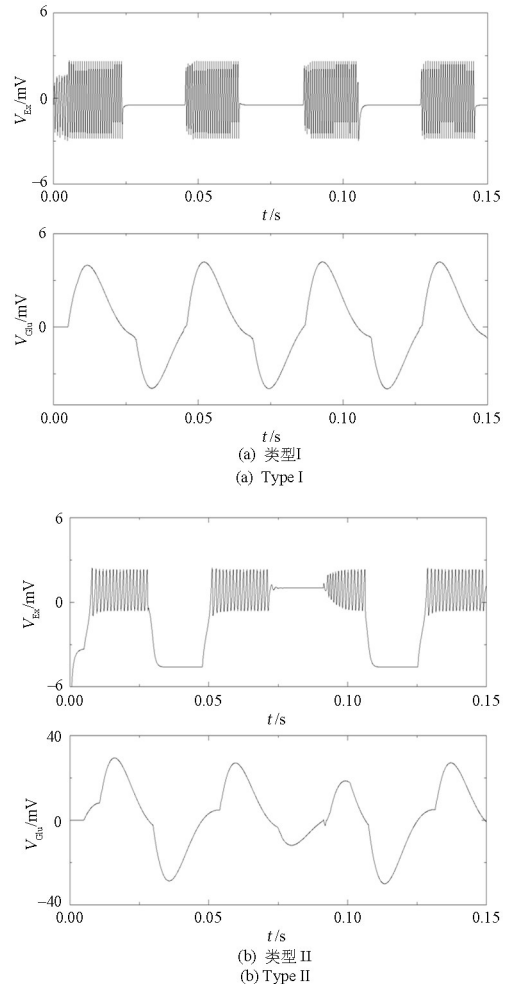


图2 癫痫发作模型
Fig. 2 Seizure modeling

2 结果

2.1 三类癫痫放电

调节 $\tau_{\text{ex}}, \tau_{\text{in}}, C_2, k$ 和 C_{ul} 等参数,发现模型可以产生三种癫痫放电形式,如图3所示. 当参数 $\tau_{\text{ex}} = 1.97, \tau_{\text{in}} = 3.0, C_2 = 15, k = 0.0054, \lambda = 1.2, C_{\text{ul}} = 6$ 时,神经集群放电波形类似于内侧颞叶癫



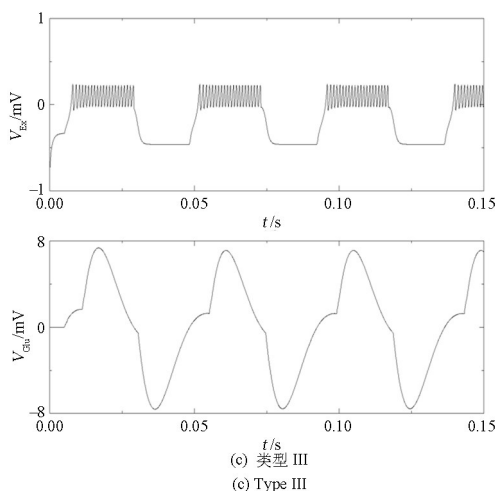


图 3 三类局灶性癫痫放电模式

Fig. 3 Three focal epileptic discharge patterns

痫中常见的局灶性癫痫发作模式(类型 I):从静止状态切换到振幅有小幅增加的高频振荡状态,在剧烈振荡后癫痫发作突然终止.当参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.5, C_2=15, k=0.1, \lambda=0.5, C_{ul}=0.155$ 时,放电波形也类似于内侧颞叶癫痫中的局灶性癫痫发作模式(类型 II).但是与类型 I 相比,神经集群在发生小幅高频振荡后并没有立刻切换到静止状态,而是以低频微振荡进入高阈值静止状态,具有去极化阻碍的典型特征,静止后不久再次进入高频低振幅振荡;接着振荡幅值逐渐增加,频率逐渐降低,最后恢复至静止状态.当参数 $\tau_{ex}=2, \tau_{in}=4.0, C_2=12, k=0.01, \lambda=0.5, C_{ul}=0.155$ 时,模型能够产生类似强直-阵挛性癫痫的放电波形(类型 III):从静止状态到小幅高频振荡的转换,结束后再回到静止状态.三类癫痫放电振幅突然增加,且癫痫发作节律突然结束.

同时,从图 3 中谷氨酸浓度的时间序列可以看出,当谷氨酸浓度超过某个阈值时,类癫痫放电发生;当谷氨酸浓度下降时,类癫痫发作停止,表明星形胶质细胞对神经元的兴奋性反馈可以诱发癫痫发作,进一步证实了以往的研究结论^[7].

2.2 分岔分析

通过神经元集群放电的峰峰间隙(ISI)分岔图研究癫痫发作的动力学机制.本文主要分析神经集群对星形胶质细胞的刺激强度 k 和星形胶质细胞对神经集群的反馈强度 λ 对 ISI 的影响.图 4 给出了三类癫痫发放参数下,ISI 随 k 和 λ 的变化过程.在参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.0, C_2=15, C_{ul}=6$ (对应

类型 I)时,随着 k 值增加,ISI 在 $k=0.01$ 处发生分岔,ISI 开始大幅增加,分离出独立的上下两支,系统由周期放电转变为癫痫放电.而对于参数 λ ,ISI 在 λ 靠近 0 处发生分岔,此时星形胶质细胞对神经集群的反馈消失.随着 λ 增加,反馈逐渐增强,出现癫痫放电.因此,对于类型 I 癫痫放电,可以通过降低神经集群对星形胶质细胞的刺激强度进行抑制.例如,在类型 I 原有参数下,将神经集群对星形胶质细胞的反馈强度 $k=0.0054$ 调整为 $k=0.00002$ 时,以及将星形胶质细胞对神经集群的反馈强度 $\lambda=1.2$ 调整为 $\lambda=0.0004$ 时,癫痫放电得到抑制,如图 5 所示.此时,星形胶质细胞谷氨酸振荡完全得到抑制.

在参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.5, C_2=15, C_{ul}=0.155$ (对应类型 II)时,随着 k 值增加,ISI 为上下两支,表明系统始终为癫痫放电.随着 λ 值增大,ISI 始终为上下两支,表明系统一直处于同一种癫痫放电模式.因此,类型 II 的癫痫放电无法通过神经集群-星形胶质细胞反馈耦合参数调节进行抑制.

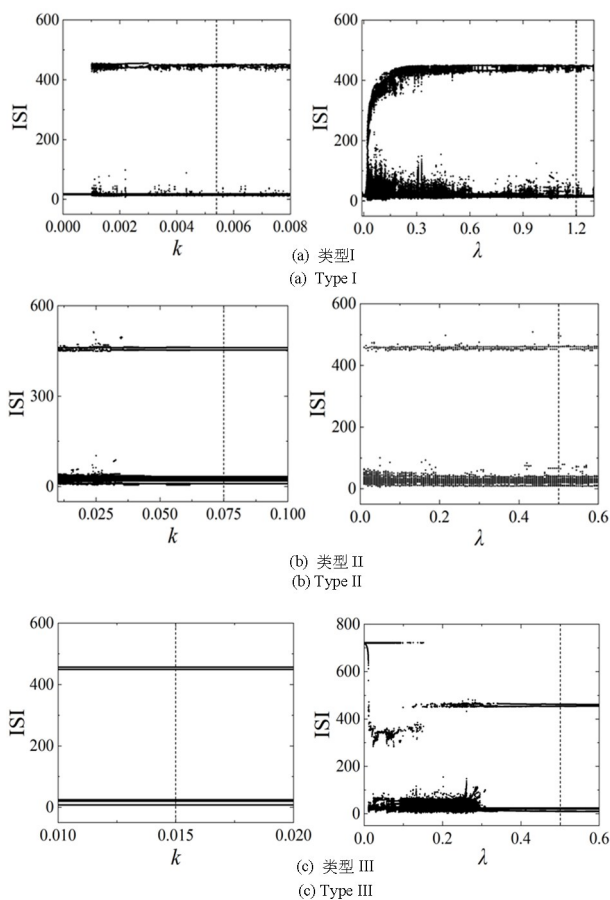


图 4 峰峰间隙 ISI 分岔图. 短划线条出了三类癫痫发作模式对应的参数

Fig. 4 ISI bifurcation diagram. The parameters corresponding to the three types of seizure patterns are indicated by the dashed lines

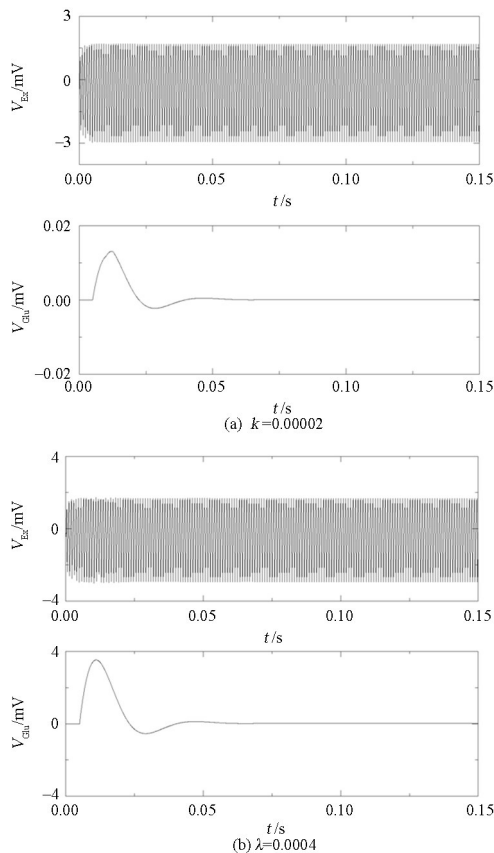


图5 类型 I 下,星形胶质细胞调控癫痫放电
Fig. 5 Astrocyte modulation of epileptic discharges under the first fixed parameters

在参数 $\tau_{ex}=2, \tau_{in}=4.0, C_2=12, C_{ul}=0.155$ (对应类型 III) 时,随着 k 值增加,ISI 为三个分支,表明系统始终为同一种癫痫放电模式并且波形稳定.随着 λ 值增大,ISI 在 $0<\lambda<0.3$ 时产生 4 个分支,说明系统放电模式更加复杂, $\lambda>0.3$ 时 ISI 分离出上下两支,此时系统为癫痫放电模式.因此,与类型 II 类似,类型 III 的癫痫放电也无法通过参数调节进行抑制.

2.3 基于刺激的癫痫抑制

接下来使用外界刺激抑制癫痫发作.首先使用 ISI 分岔图来分析常数刺激抑制癫痫发作的动力学机制,结果如图 6、图 7 所示.

在参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.0, C_2=15, k=0.0054, \lambda=1.2, C_{ul}=6$ (对应类型 I) 时,从 ISI 中图 6(a)可以看出存在最佳刺激强度 $S(t)=0.4$,使癫痫放电波形消失,转换为周期放电,而过大或过小的刺激强度 [$S(t)=0.5/0.3$] 并不能完全抑制癫痫发作(图 7a).

在参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.5, C_2=15, k=0.075, \lambda=0.5, C_{ul}=0.155$ (对应类型 II) 时,从 ISI

中图 6(b)可以看出,抑制癫痫的最小刺激强度 $S(t)=0.08$ [图 7(b)]. 当刺激强度大于 $0.08<S(t)<1.4$ 时,癫痫放电波形消失,转换为周期放电.当刺激强度大于 1.2 时,所有波形消失,系统不再振荡,响应变为一条线.

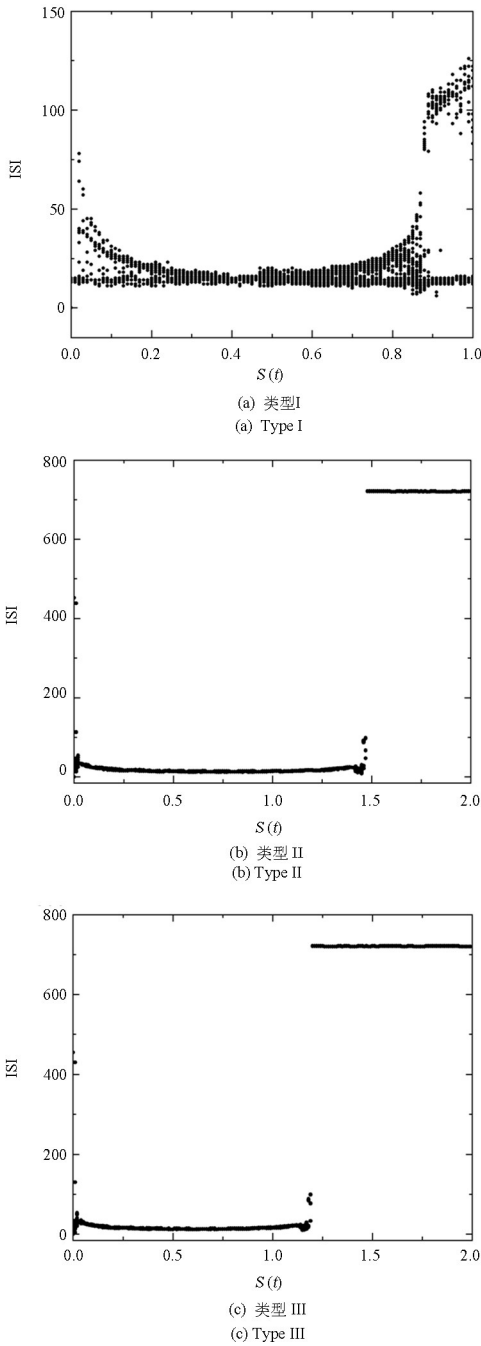


图6 峰峰间隙 ISI 分岔图
Fig. 6 ISI bifurcation diagram

在参数 $\tau_{ex}=2, \tau_{in}=4.0, C_2=12, k=0.015, \lambda=0.5, C_{ul}=0.155$ (对应类型 III) 时,从 ISI 中图 6(c)可以看出,抑制癫痫的最小刺激强度 $S(t)=0.06$ [图 7(b)]. 当刺激强度大于 $0.06<S(t)<1.1$ 时,癫痫放电波形消失,转换为周期放电.当刺激强

度大于 1.5 时所有波形消失,系统不再振荡,响应变为一条线.

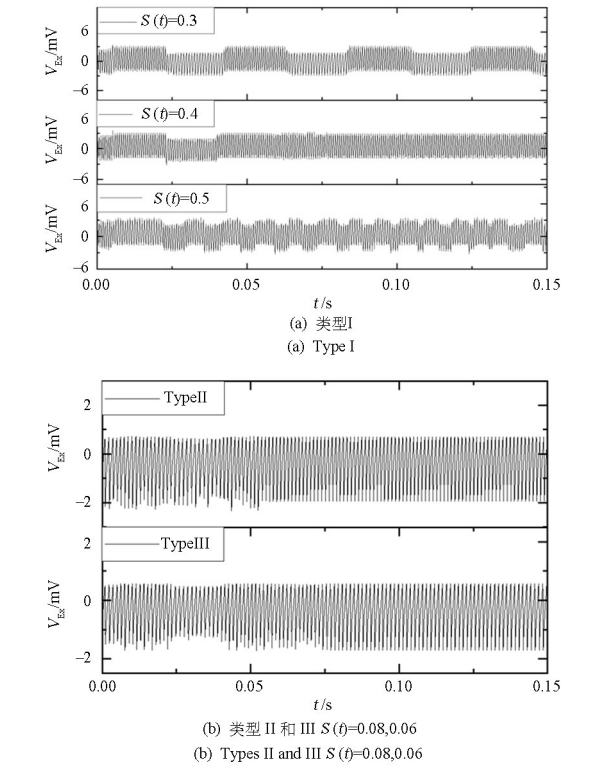


图 7 常数刺激
Fig. 7 constant stimulus

因此,常数刺激可以抑制三种类型癫痫放电,但对于类型 I 存在最佳刺激强度.

接下来考虑方波刺激.发现刺激效果主要与方波刺激间隔 m 以及刺激强度 z 有关,而与方波刺激宽度关系不大.因此,方波刺激宽度设定为 10 个点(0.45 ms),变化刺激间隔以及刺激强度,结果如图 8、图 9 所示.

在参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.0, C_2=15, k=0.0054, \lambda=1.2, C_{ul}=6$ (对应类型 I)时,当刺激强度 $z=0.5$ 时,从 ISI 分岔图可以看出随着刺激间隔增加,癫痫放电波形逐渐出现,并且当 $3 < m < 7$ 时,癫痫发作得到抑制[见图 8(a)、图 9(a)左],即高频刺激有助于癫痫抑制.当方波刺激间隔为 10 个点(0.45 ms)时,从 ISI 分岔图可以看出随着刺激强度增加,癫痫放电波形完全消失,表明刺激强度越大,癫痫放电抑制效果越好[见图 8(a)、图 9(a)右],即强刺激有助于癫痫抑制.

在参数 $\tau_{ex}=1.97, \tau_{in}=3.5, C_2=15, k=0.0074, \lambda=0.5, C_{ul}=0.155$ (对应类型 II)时,当刺激强度 $z=0.5$ 时,从 ISI 分岔图可以看出随着刺激间隔增

加,癫痫放电波形逐渐出现,并且当 $4 < m < 25$ 时,癫痫发作得到抑制,并且随着刺激间隔增加,在抑制癫痫放电的同时减小了神经元集群的放电频率,表明刺激间隔越大,癫痫抑制效果越好[见图 8(b)、图 9(b)左].当 $m > 25$,癫痫发作不能被抑制.当方波刺激间隔为 10 个点(0.45 ms)时,从 ISI 分岔图可以看出随着刺激强度 z 增加,癫痫放电完全得到抑制,表明刺激强度越大,癫痫放电抑制效果越好[见图 8(b)、图 9(b)右].

在参数 $\tau_{ex}=2, \tau_{in}=4.0, C_2=12, k=0.015, \lambda=0.5, C_{ul}=0.155$ (对应类型 III)时,当刺激强度 $z=0.5$ 时,从 ISI 分岔图可以看出随着刺激间隔增加,癫痫放电波形逐渐出现,并且当 $4 < m < 26$ 时,随着刺激间隔增加,在抑制癫痫放电的同时减小了神经元集群的放电频率,表明刺激间隔越小癫痫抑制效果越好[见图 8(c)、图 9(c)左].当方波刺激间隔为 10 个点(0.45ms)时,从 ISI 分岔图可以看出随着刺激强度增加,癫痫放电波形完全消失,表明刺激强度越大,癫痫放电抑制效果越好[见图 8(c)、图 9(c)右].

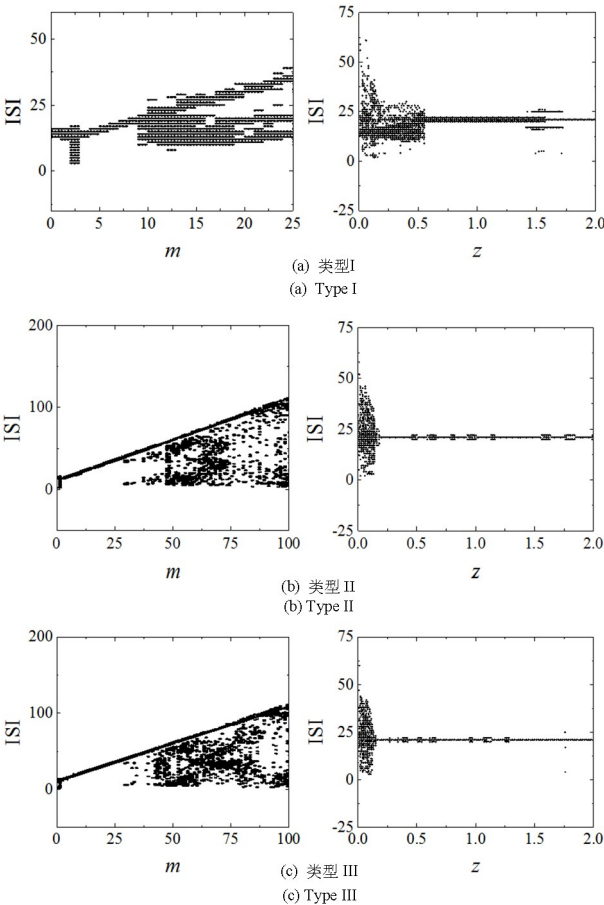


图 8 峰峰间隙 ISI 分岔图
Fig. 8 ISI bifurcation diagram

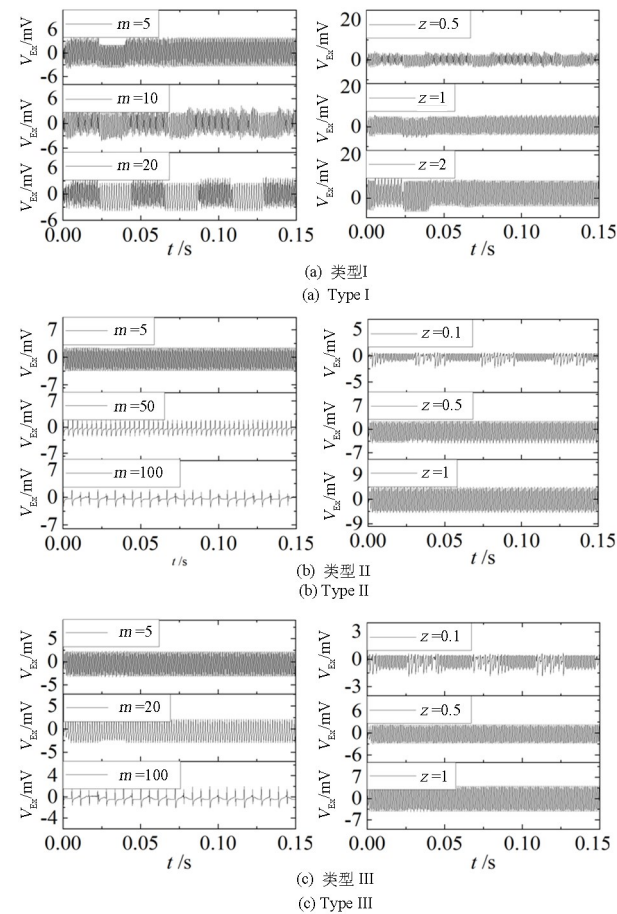


图9 刺激调控癫痫放电
Fig. 9 Stimulation modulates epileptic discharges

因此,方波刺激可以抑制三种类型癫痫发作,高频和强幅值刺激抑制效果更好.由于模型产生的癫痫发放与真实的癫痫活动仍有差距,本文中的电刺激参数远远小于深脑刺激(DBS)抑制癫痫的参数,即刺激频率 $130\sim 170\text{ Hz}$,对应 $144<m<173$,但本文中的刺激策略可以为实际临床治疗提供理论依据.

3 结论

本文构建了基于 Ca^{2+} 波动的神经集群-星形胶质细胞群动力学模型,重现了局灶性癫痫自发作过程.探讨了星形胶质细胞对癫痫动力学行为的影响,并对癫痫进行控制,模拟刺激治疗,研究星形胶质细胞在癫痫放电和治疗过程中的关键作用.调控结果表明,对于类型I癫痫放电,通过控制神经元集群与星形胶质细胞的耦合强度足以抑制癫痫发作.对于类型II和类型III,无法通过参数调节进行抑制.常数刺激可以抑制三种类型癫痫放电,而对于类型I存在最佳刺激强度;方波刺激可以抑制三种类型

癫痫放电,高频和强幅值刺激抑制效果更好.

参考文献

[1] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689—701.

[2] 吴逊,沈鼎烈. 难治性癫痫[J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(1):4.

WU X, SHEN D L. Intractable epilepsy [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 1998, 31(1):4. (in Chinese)

[3] FENG F, LUO R, MU D Z, et al. Ferroptosis and pyroptosis in epilepsy [J]. *Molecular Neurobiology*, 2024, 61(10): 7354—7368.

[4] WEI W, ZHANG Z Y, CHEN N, et al. On disturbance rejection control of the epileptiform spikes [J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2022, 16(2): 425—441.

[5] 赵增霞,刘波,刘淑云,等. GSTP1通过调节JNK通路抑制癫痫大鼠海马区星形胶质细胞炎性激活[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2): 138—142.

ZHAO Z X, LIU B, LIU S Y, et al. GSTP1 inhibits inflammasome activation of astrocytes in the hippocampus of epileptic rats through regulation of the JNK pathway [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2023, 40(2): 138—142. (in Chinese)

[6] CHEVER O, DOSSI E, PANNASCH U, et al. Astroglial networks promote neuronal coordination [J]. *Science Signaling*, 2016, 9(410): ra6.

[7] LEE H G, WHEELER M A, QUINTANA F J. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21: 339—358.

[8] HENNING L, UNICHENKO P, BEDNER P, et al. Overview article astrocytes as initiators of epilepsy [J]. *Neurochemical Research*, 2023, 48(4): 1091—1099.

[9] LI D, LI S H, PAN M, et al. The role of extracellular glutamate homeostasis dysregulated by astrocyte in epileptic discharges: a model evidence [J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2024, 18(2): 485—502.

[10] 独盟盟,袁治轩,李佳佳,等. 星形胶质细胞膜电位门控钙离子通道调控神经元癫痫放电[J]. *动力学与控制学报*, 2020, 18(1): 49—55.

- DU M M, YUAN Z X, LI J J, et al. Voltage-gated calcium channels in astrocytes regulating epileptic seizures [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 18(1): 49–55. (in Chinese)
- [11] YUAN Z X, FENG P H, FAN Y C, et al. Astrocytic modulation on neuronal electric mode selection induced by magnetic field effect [J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2022, 16(1): 183–194.
- [12] BINDER D K, STEINHÄUSER C. Astrocytes and epilepsy [J]. *Neurochemical Research*, 2021, 46(10): 2687–2695.
- [13] REATO D, CAMMAROTA M, PARRA L C, et al. Computational model of neuron-astrocyte interactions during focal seizure generation [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2012, 6: 81.
- [14] CHEN R, XUE G F, HÖLSCHER C. The role of the TNF α -mediated astrocyte signaling pathway in epilepsy [J]. *Acta Epileptologica*, 2021, 3(1): 24.
- [15] NADKARNI S, JUNG P. Synaptic inhibition and pathologic hyperexcitability through enhanced neuron-astrocyte interaction: a modeling study [J]. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2005, 4(2): 207–226.
- [16] LI J J, WANG R, DU M M, et al. Dynamic transition on the seizure-like neuronal activity by astrocytic calcium channel block [J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2016, 91: 702–708.
- [17] DU M M, LI J J, CHEN L, et al. Astrocytic Kir4.1 channels and gap junctions account for spontaneous epileptic seizure [J]. *PLoS Computational Biology*, 2018, 14(3): e1005877.
- [18] DU M M, LI J J, YING W, et al. A dynamics model of neuron-astrocyte network accounting for febrile seizures [J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2022, 16(2): 411–423.
- [19] VEZZANI A, RAVIZZA T, BEDNER P, et al. Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2022, 18: 707–722.
- [20] CHEN Z P, WANG S J, ZHAO X S, et al. Lipid-accumulated reactive astrocytes promote disease progression in epilepsy [J]. *Nature Neuroscience*, 2023, 26: 542–554.
- [21] BEDNER P, DUPPER A, HÜTTMANN K, et al. Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy [J]. *Brain*, 2015, 138(5): 1208–1222.
- [22] DALLÉRAC G, ROUACH N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions [J]. *Progress in Neurobiology*, 2016, 144: 48–67.
- [23] SADA N, LEE S N, KATSU T, et al. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy [J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1362–1367.
- [24] SHA L Z, WANG X Q, LI J, et al. Pharmacologic inhibition of Hsp90 to prevent GLT-1 degradation as an effective therapy for epilepsy [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(2): 547–563.
- [25] LI X, ZHONG H Y, WANG Z K, et al. Loss of liver X receptor β in astrocytes leads to anxiety-like behaviors via regulating synaptic transmission in the medial prefrontal cortex in mice [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26: 6380–6393.
- [26] EID T, LEE T S W, PATRYLO P, et al. Astrocytes and glutamine synthetase in epileptogenesis [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2019, 97(11): 1345–1362.
- [27] YANG T T, QIAN F, LIU L, et al. Astroglial connexins in epileptogenesis [J]. *Seizure*, 2021, 84: 122–128.
- [28] ISLAM M R, ZHAO X Y, MIAO Y, et al. Epileptic seizure focus detection from interictal electroencephalogram: a survey [J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2023, 17(1): 1–23.
- [29] 李双双, 高学军, 马磊. 癫痫患者心率变异性、静息态功能磁共振成像相关指标的变化及其之间的关系研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(6): 138–140.
- ZHAO Z X, LIU B, LIU S Y. Progress in the study of changes in heart rate variability, resting-state functional magnetic resonance imaging-related indices, and the relationship between them in patients with epilepsy [J]. *Journal of Practical Heart, Brain, Lung and Vascular Disease*. 2024, 32(6): 138–140. (in Chinese)
- [30] SOTERO R C, MARTÍNEZ-CANCINO R. Dynamical mean field model of a neural-glia mass [J]. *Neural Computation*, 2010, 22(4): 969–997.
- [31] GARNIER A, VIDAL A, BENALI H. A theoretical study on the role of astrocytic activity in neuronal hyperexcitability by a novel neuron-glia mass model [J]. *The Journal of Mathematical Neuroscience*, 2016, 6(1): 10.
- [32] ZHANG L Y, WANG Q Y, BAIER G. Dynamical features of a focal epileptogenic network model for

- stimulation-based control [J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2020, 28(8): 1856–1865.
- [33] VOLTERRA A, LIAUDET N, SAVTCHOUK I. Astrocyte Ca^{2+} signalling: an unexpected complexity [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014, 15(5): 327–335.
- [34] ARAQUE A, PARPURA V, SANZGIRI R P, et al. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner [J]. *Trends in Neurosciences*, 1999, 22(5): 208–215.
- [35] ARAQUE A, CARMIGNOTO G, HAYDON P G. Dynamic signaling between astrocytes and neurons [J]. *Annual Review of Physiology*, 2001, 63: 795–813.
- [36] SAHLENDER D A, SAVTCHOUK I, VOLTERRA A. What do we know about gliotransmitter release from astrocytes? [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2014, 369(1654): 20130592.
- [37] HAMILTON N B, ATTWELL D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11: 227–238.
- [38] PASTIL L, ZONTA M, POZZAN T, et al. Cytosolic calcium oscillations in astrocytes may regulate exocytotic release of glutamate [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21(2): 477–484.
- [39] BAIER G, ROSCH R, TAYLOR P N, et al. Design principle for a population-based model of epileptic dynamics [M]//MÜLLER S, PLATH P, RADONS G, FUCHS A, et al. *Complexity and Synergetics*. Cham, Switzerland: Springer, 2017: 333–347.