

A computational model for focal brain cooling as a thermal neuro-modulation treatment for medically intractable epilepsy

Name: JAYMAR SORIANO
Laboratory: Mathematical Informatics Laboratory
Supervisor: Professor Kazushi Ikeda

Abstract

Focal brain cooling has been extensively studied in the past decade as an alternative therapeutic treatment for medically intractable epilepsy. It has shown consistent success in animal studies and also preliminarily in an intraoperative study with a surgical patient. However, precise mechanism of how cooling suppresses or terminates epileptic discharge activity remains unclear. In this study, we utilized a computational approach in understanding the mechanisms of focal brain cooling for thermal modulation of epileptic discharges.

In the first part of this study, we formulated temperature dependence in a neural mass model of epileptic discharges. Based from experimental evidences regarding the effect of cooling on synaptic dynamics of neurons, we assumed a mean-field attenuation of post-synaptic potential by using a Q_{10} factor in the post-synaptic impulse response function of the neural mass model. Simulated activity showed that a low attenuation can already result in reduction of frequency of discharges but with no significant decrease in magnitude and termination could be achieved with further attenuation. We conjectured that a concomitant mechanism opposes reduction in the average firing frequency and integrated it in the model by adding a reciprocal Q_{10} factor in the firing response function. Using both mechanisms, the effect of cooling on epileptic discharges as observed from in vivo experiments were reproduced.

The second part of the study considers the case of a spreading seizure activity and investigates whether focal cooling can stop the spread. A physiological coupling model was proposed to simulate the propagation of brain activity between two brain regions. We found that a minimum coupling strength is required to propagate epileptic discharge activity unidirectionally to a non-pathologic brain region. Focally cooling the pathologic source stops the propagation of low-frequency discharge activity while increases the required coupling strength to propagate high-frequency discharge activity suggesting the feasibility of focal brain cooling as an effective therapeutic treatment even for secondary generalized epilepsy.

(論文審査結果の要旨)

てんかんは人口の約 1%が罹患する病気であり、突然の発作のために日常生活に支障をきたすため、その治療は重要である。治療法は薬物投与と外科的手術が中心であるが、いずれでも寛解しない症例が一定の割合存在し、そのような倍には neuromodulation に基づく電気刺激または磁気刺激による治療の研究が進められている。このような neuromodulation に基づく治療法の中でも、神経細胞に対する侵襲性が低い方法として局所脳冷却法がある。これは thermal neuromodulation と呼ばれ、温度を下げることで神経細胞の代謝を下げ、異常発火を抑えるものであるが、どのようにどこまで温度を下げればよいかは明らかではなかった。本研究は局所脳冷却法の実用化のため、数理モデルを構築し、冷却時の脳活動の変化を明らかにしたものである。

本論文ではまずはじめに、neural mass model を拡張した。そこでは温度に依存してシナプス後電位の上昇を抑える Q10 ファクタを導入するとともに、その減少を補償する形で発火を容易にする Q10 ファクタを導入することで、局所脳冷却に対して多様な反応をする動物実験結果に符合する、温度依存性を持つ数理モデルの構築に成功した。

次にこのモデルを用いて計算機実験を行い、てんかん発作が他領域に伝播して生じる二次的汎化発作に対する脳冷却の効果を検証した。それにより、異常発火の伝播にはその周波数特性が重要であることを明らかにした。

以上をまとめると、本論文は脳の数理モデルに温度依存性を導入し、実データを説明できるモデルを構築するとともに、計算機実験によって脳冷却の効果を実証した研究であり、局所脳冷却治療法の実用化およびその発展的治療法の開発に大いに資すると考えられる。よって、博士(理学)の学位に値するものと認められる。