



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας και Προσομοίωση
Νευρωνικών Μοντέλων σχετικών με τη Σχιζοφρένεια**

Αθανάσιος Γ. Σακαβέλης

Επιβλέπων: Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας και Προσομοίωση Νευρωνικών Μοντέλων Σχετικών με τη Σχιζοφρένεια

Αθανάσιος Γ. Σακαβέλης

A.M.: ΠΙΒ0151

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής**

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Βεκρέλλης Κώστας,**
Ερευνητής Β'
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών
(ΙΙΒΕΑΑ)
Ουζούνογλου Λευτέρης,
Ουζούνογλου Ελευθέριος
Διδάκτωρ Ε.Μ.Π.
Έμπειρος Ερευνητής Ε.Π.Ι.Σ.Ε.Υ-Ε.Μ.Π.

Ιούλιος 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχιζοφρένεια είναι μια πολύ σύνθετη ψυχική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία πλήττει σχεδόν το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού. Χαρακτηρίζεται από πληθώρα συμπτωμάτων που κατηγοριοποιούνται σε θετικά (όπως ψευδαισθήσεις, παραληρηματικές ιδέες), αρνητικά (όπως επίπεδα συναισθήματα, κοινωνική απόσυρση) και γνωσιακά (όπως δυσκολίες μάθησης και προσοχής). Τα αίτια της εμφάνισης της νόσου είναι μάλλον ένας συνδυασμός παραγόντων, τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών, ωστόσο αιτιώδη γονίδια της ασθένειας δεν έχουν ακόμα εντοπιστεί. Επιπλέον, παρότι η σχιζοφρένεια έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας για μεγάλο διάστημα, ακόμα στερούμαστε αποτελεσματικών θεραπειών. Οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί της νόσου εξακολουθούν να είναι μόνο εν μέρει κατανοητοί και έτσι τα τρέχοντα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες και ουσιαστική μεταβλητότητα απόκρισης μεταξύ των ασθενών. Στις μέρες μας είναι πλέον ευρέως αποδεκτό πως οι συνδυαστικές θεραπείες που στοχεύουν σε ποικίλους υποδοχείς, ίσως είναι η απάντηση σε μια πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των διαφόρων συμπτωμάτων της νόσου.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η πολυπλοκότητα της ασθένειας σε συνδυασμό με τη διαθεσιμότητα μεγάλης υπολογιστικής δύναμης ώθησε το ενδιαφέρον προς τη μαθηματική μοντελοποίηση της νόσου σε πλήθος υπολογιστικών (in silico) ερευνητικών προσπαθειών. Αρκετές προσπάθειες εφαρμογής μοντέλων συστημάτων διαφορικών εξισώσεων έχουν πραγματοποιηθεί τόσο για τη διερεύνηση της δυναμικής συμπεριφοράς όσο και της ανάλυσης των ιδιοτήτων σταθερότητας νευρωνικών κυκλωμάτων κλειστού βρόχου των οποίων η δυσλειτουργία πιστεύεται ότι σχετίζεται με τα συμπτώματα της νόσου και τα οποία εμπλέκουν διαφορετικούς τύπους διεγερτικών και ανασταλτικών νευρώνων.

Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία επιχειρούμε αρχικά μία ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας αναφορικά με τους κύριους βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου. Στη συνέχεια, εστιάζουμε στην παρουσίαση προσεγγίσεων μοντελοποίησης δυναμικών συστημάτων νευρωνικών κυκλωμάτων που έχουν προταθεί και σχετίζονται με τη νόσο. Τέλος, επικεντρωνόμαστε στην υλοποίηση σε γλώσσα προγραμματισμού Matlab, ενός συγκεκριμένου μοντέλου νευρωνικού κυκλώματος του προμετωπιαίου φλοιού που σχετίζεται με τα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα της ασθένειας (και αναπτύχθηκε από τον Tanaka) ενώ παράλληλα διερευνούμε τη δυναμική του συμπεριφορά κατά την μεταβολή των παραμέτρων του. Ο κύριος στόχος αυτής της εφαρμογής ήταν να αναπτυχθούν οι ιδέες αλλά και να αποτελέσει τη βάση για μια μελλοντική ιεραρχική μοντελοποίηση η οποία θα ενσωματώνει μοντέλα νευρωνικών κυκλωμάτων σε συνδυασμό με τα υποκείμενα μοντέλα συναπτικών φαινομένων μοριακού επιπέδου, για μια πιο λεπτομερή μελέτη των πολύπλοκων μηχανισμών που πιστεύεται πως σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Μοντελοποίηση Βιολογικών Συστημάτων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Νευρωνικά Κυκλώματα, Σχιζοφρένεια, Δυναμικά Συστήματα, Μαθηματική Μοντελοποίηση, Βιολογικά Συστήματα

ABSTRACT

Schizophrenia is a very complex mental disorder of the central nervous system that affects almost 1% of the world's population. It is characterized by an array of diverse symptoms, categorized as positive (such as hallucinations, delusions), negative (such as flat emotions, social withdrawal) and cognitive symptoms (such as learning and attention difficulties). The causes of the disease are believed to be a combination of genetic and environmental effects, but no causal genes have been identified so far. Although it has attracted the interest of the global research community, we are still lacking effective treatments for the disease. The molecular mechanisms underlying schizophrenia are still only partially understood and thus current antipsychotic drugs may present serious side effects and substantial response variability among patients. It is currently widely accepted that combination therapies targeting multiple receptors may be the answer to a more effective treatment of the various symptoms of the disease.

Over the last decade, the complexity of the disease and the availability of computational power has spurred a lot of interest in its mathematical modeling for the purpose of *in silico* investigations. There are several attempts to use systems of differential equations to capture the dynamical behavior and analyze the stability properties of closed-loop neuronal circuits involving different types of excitatory and inhibitory neurons, whose dysregulation is believed to be related to the disease symptoms.

This graduate diploma thesis first attempts a review of the contemporary literature regarding the main biological mechanisms involved in the pathogenesis of the disease. Then it focuses on presenting an overview of dynamical systems modeling approaches of neuronal circuits related to schizophrenia. Finally, it focuses on implementing in Matlab a specific neural circuit model of the prefrontal cortex related to the disease (developed by Tanaka) and explores its dynamical behavior when varying the model parameters. The main objective of this implementation was to develop insights and form the basis for a future multiscale modeling approach that will integrate neuronal circuit models with the underlying molecular level synaptic phenomena models for a closer study of schizophrenia-related mechanisms *in silico*.

SUBJECT AREA: Modeling of Biological Systems

KEYWORDS: Neural Circuits, Schizophrenia, Dynamical Systems, Mathematical Modeling, Biological Systems