

Integrate-and-fire modeling of dorsal horn neurons and their functional states in pain pathways

Auteur : De Worm, Anaëlle

Promoteur(s) : Sacré, Pierre

Faculté : Faculté des Sciences appliquées

Diplôme : Master en ingénieur civil biomédical, à finalité spécialisée

Année académique : 2020-2021

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/12960>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Abstract

Integrate-and-fire modeling of dorsal horn neurons and their functional states in pain pathways

Author: Anaëlle De Worm

Supervisor: Pierre Sacré

MSc in Biomedical Engineering

Academic year 2020-2021

Pain sensations are adaptive and aim to keep the body safe by triggering appropriate protective responses. However, pain can become maladaptive and create a disease state of the nervous system, associated with chronic pain. This disease state results in an acute and prolonged feeling of pain. To relieve patients suffering from chronic pain, there are two suboptimal treatments, both effective in less than 50% of cases: the prescription of opioids, at the risk of misuse or abuse that could cause overdosed-related deaths, or spinal cord stimulation, a new promising treatment strategy. Both of them are suboptimal due to the lack of knowledge about the mechanisms behind pain generation. A better understanding of these mechanisms would help to develop more efficient treatment strategies.

This thesis focuses on the modeling of the behavior of Dorsal Horn Neurons (DHNs), which are neurons in the spinal cord embedded in the network taking care of pain signal transmission to the brain. This group of neurons shows 4 types of firing patterns: tonic firing, accelerating firing, plateau potentials and bursting. Each firing pattern is assumed to correspond to a type of functional state in pain processing. Based on some of the rare attempts to model them, we developed an integrate-and-fire model of DHNs. Our objective is to understand the role of each timescale in the DHNs firing patterns generation and the type of feedback involved in the excitability of these neurons, which is either restorative or regenerative.

More specifically, this thesis follows an incremental procedure starting from a 2D integrate-and-fire model with a fast and a slow feedback. The impact of the slow feedback nature (restorative or regenerative) on the phase plane and the time responses is studied. The regenerative slow feedback involves specific properties shown in neurons that have calcium channels such as bistability, spike latency and afterdepolarization potential. The restorative slow feedback allows to always converge back to rest without perturbations. Together, these two feedbacks are able to simulate tonic firing.

Then, we created a 3D model with a fast, a slow regenerative and an ultra-slow restorative feedback. The analysis of this new model revealed that the additional ultra-slow feedback is involved in the generation of bursting. Indeed, the ultra-slow feedback offers a modulation of the total current applied in the equivalent 2D model. This allows the generation of trains of spikes and quiescent periods as the 2D model travels between the stable and the cyclic regimes during a period of oscillations of the 3D model response.

Following the incremental procedure, the final 4D model consists in a fast, a slow regenerative, a super-slow regenerative and an ultra-slow restorative feedbacks. The additional super-slow feedback offers a second direction for the modulation of the total current applied in the 2D equivalent model by shaping the increase in instantaneous frequency during the burst or before converging towards a limit cycle, in the case where the ultra-slow feedback is weak. The 4D model is able to represent all DHNs firing patterns stated provided that the strength of each feedback is well chosen. This result allows to better understand the functional mechanisms behind the change in excitability.

In further works, it would be interesting to verify that conductance-based models follow the mechanisms we highlighted. Also, a model of the pain processing network at the level of the spinal cord may reveal other directions of DHNs excitability modulation on which new designs of pharmacological or neurostimulation treatments could act on.

Résumé

Modèle integrate-and-fire des neurones de la corne dorsale et leurs états fonctionnels dans les voies de la douleur

Auteure: Anaëlle De Worm

Superviseur: Pierre Sacré

Master en Ingénieur Biomédical

Année académique 2020-2021

Les sensations de douleur sont adaptatives et visent à assurer la sécurité de l'organisme en déclenchant des réponses protectrices appropriées. Cependant, la douleur peut devenir inadaptée et créer un état pathologique du système nerveux, associé à la douleur chronique. Cet état pathologique se traduit par une sensation de douleur aiguë et prolongée. Pour soulager les patients souffrant de douleurs chroniques, il existe deux traitements sous-optimaux, tous deux efficaces dans moins de 50% des cas : la prescription d'opioïdes, au risque d'une mauvaise utilisation ou d'un abus qui pourrait entraîner des décès par surdose, ou la stimulation médullaire, une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse. Ces deux solutions sont sous-optimales en raison du manque de connaissances sur les mécanismes à l'origine de la douleur.

Cette thèse se concentre sur la modélisation du comportement des neurones de la corne dorsale (NCD), qui sont des neurones de la moelle épinière intégrés dans le réseau assurant la transmission du signal de la douleur au cerveau. Ce groupe de neurones présente quatre types de comportements : le tonique, l'accélééré, les potentiels de plateau et les rafales. Chaque modèle est supposé correspondre à un type d'état fonctionnel dans le traitement de la douleur. En nous basant sur certaines des rares tentatives de modélisation, nous avons développé un modèle des comportements des DHN. Notre objectif est de comprendre le rôle de chaque échelle de temps dans la génération des comportements des DHN et le type de rétroaction impliqué dans l'excitabilité de ces neurones, qui est soit restoratif, soit régénératif.

Plus précisément, cette thèse suit une procédure incrémentale à partir d'un modèle integrate-and-fire 2D avec un feedback rapide et un feedback lent. L'impact de la nature de la rétroaction lente (restorative ou régénérative) sur le plan de phase et les réponses temporelles est étudié. Le feedback lent régénératif implique des propriétés spécifiques aux neurones possédant des canaux calciques, telles que la bistabilité, la latence de la réponse et le potentiel de post-dépolarisation. La rétroaction lente restorative permet de toujours converger vers le repos sans perturbations. Ensemble, ces deux feedbacks sont capables de simuler des comportements toniques.

Ensuite, nous avons créé un modèle 3D avec une rétroaction rapide, une rétroaction lente régénérative et une rétroaction restorative ultra-lente. L'analyse de ce nouveau modèle a révélé que le feedback supplémentaire ultra-lent est impliqué dans la génération du bursting. En effet, la rétroaction ultra-lente offre une modulation du courant total appliqué dans le modèle 2D équivalent.

En suivant la procédure incrémentale, le modèle 4D final consiste en une rétroaction rapide, une rétroaction régénérative lente, une rétroaction régénérative super lente et une rétroaction restorative ultra lente. La rétroaction super-lente supplémentaire offre une deuxième direction pour la modulation du courant total appliqué dans le modèle équivalent 2D en façonnant l'augmentation de la fréquence instantanée pendant le burst ou avant de converger vers un cycle limite, dans le cas où la rétroaction ultra-lente est faible. Le modèle 4D est capable de représenter tous les comportements des DHN énoncés à condition que la force de chaque feedback soit bien choisie. Ce résultat permet de mieux comprendre les mécanismes fonctionnels à l'origine du changement d'excitabilité.

Dans des travaux ultérieurs, il serait intéressant de vérifier que les modèles basés sur la conductance suivent les mécanismes que nous avons mis en évidence. De plus, un modèle du réseau de traitement de la douleur au niveau de la moelle épinière pourrait révéler d'autres directions de modulation de l'excitabilité des NCD sur lesquelles de nouveaux designs de traitements pharmacologiques ou de neurostimulation pourraient agir.