

Modeling Obstructive Sleep Apnea using Dynamical Phase Transition

S. Raiesdana

Assistant Professor, Faculty of Electrical Department, Biomedical and Mechatronic Engineering, Qazvin Branch,
Islamic Azad University, Qazvin, Iran

Receipt in the Online Submission System: 27 August 2018, Received in Revised Form: 26 October 2018, Accepted: 11 November 2018

Abstract

Sleep is an essential process to maintain and improve human activities, while many details related to sleep are still not well understood. Decreased or fragmented sleep is a health risk that might result in heart disease or diabetes on one hand and degradation of consciousness and cognition on the other hand. Sleep fragmentation is a phenomenon in which an individual's sleep is intermittently disrupted by arousal caused by external factors (noise) or internal factors (apnea) although sleep deprivation does not completely occur. Computational modeling is a suitable framework for understanding complex biological mechanisms. In this paper, the fundamental phenomena underlying the sleep-wake transition was reviewed and simulated. The dynamical behavior of model was then investigated and afterwards the factors that might cause obstructive sleep apnea were implemented and evaluated. The model includes two main neuronal populations: the ascending arousal system in the brain stem that is responsible for awakening and a neuronal population in the hypothalamus, called VLPO, which mediates sleep. These populations have mutual inhibition on each other causing a flip-flop or switching behavior between sleep and wake. The results of modeling in this paper showed hysteresis in the sleep-wake cycle, the size of which is affected by factors causing arousal. In OSA, intermittent and unstable transitions as well as the shrinking of bistable zone is expected. The model could reproduce some experimental results related to obstructive apneas.

Keywords: *Sleep Modeling, Dynamical Phase Transition, Obstructive Sleep Apnea, Arousal, Hysteresis*

*Corresponding Author

Address: Department of Electrical, Biomedical and Mechatronic Engineering, Qazvin Branch, Islamic Azad University, P. O. Box: 15195-34199, Qazvin, Iran
Tel: +98-28-33665275
Fax: +98-28-33665279
E-mail: srdn@qiau.ac.ir

مدل سازی بیماری آپنه‌ی انسدادی خواب (OSA) با استفاده از دیدگاه انتقال فاز دینامیکی

سمیه رئیس دانا

استادیار، دانشکده‌ی مهندسی برق، پزشکی و مکترونیک، واحد قزوین، دانشگاه آزاد اسلامی، قزوین

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۷/۶/۵، بازنگری: ۱۳۹۷/۸/۴، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۸/۲۰

چکیده

خواب، یکی از فرایندهای ضروری برای حفظ و بهبود فعالیت‌های انسان می‌باشد، در حالی که هنوز بسیاری از جزئیات آن به درستی شناخته نشده است. خواب کاهش یافته یا بریده شده، یکی از ریسک‌های سلامتی به شمار می‌آید که می‌تواند باعث وقوع بیماری‌های قلبی یا دیابت و همچنین انحطاط هوشیاری و شناخت گردد. چند پارگی خواب، به پدیده‌ای گفته می‌شود که در آن محرومیت از خواب به طور کامل اتفاق نمی‌افتد، اما خواب فرد به طور متناوب با انگیختگی‌هایی که منشا آن‌ها عوامل خارجی (نویز) یا عوامل داخلی (آپنه) است، آشفته می‌شود. مدل‌سازی ریاضی یک ابزار مناسب برای شناخت مکانیسم‌های پیچیده‌ی بیولوژیکی است. در این مقاله، مدلی از پدیده‌های اساسی تنظیم چرخه‌ی خواب-بیداری، پیاده‌سازی شده، دینامیک آن مورد بررسی قرار گرفته و سپس عواملی که سبب بروز آپنه‌ی انسدادی خواب می‌شوند، شناسایی و ارزیابی می‌گردند. این مدل شامل دو جمعیت نرونی اصلی می‌باشد: ۱- سیستم تحریک صعودی مغز در ساقه‌ی مغزی، که مسئول ایجاد بیداری است و ۲- جمعیت نرونی VLPO از هیپوتالاموس، که خواب را شکل می‌دهد. این دو منطقه، در مهار متقابل قرار داده شده و انتقال بین دو حالت رفتاری خواب و بیداری را به صورت سوئیچی پدید می‌آورند. نتایج مدل‌سازی نشان می‌دهد که هیستریسیس موجود در انتقال بین خواب و بیداری، تحت تاثیر عواملی که باعث انگیختگی می‌شوند، کوچک و ناپایدار شده و به تبع آن، انتقال‌های سریع پدید می‌آید. مدل ارائه شده در این تحقیق توانسته است برخی از نتایج آزمایشگاهی در خصوص خواب آپنه‌ی انسدادی را بازتولید نماید.

کلیدواژه‌ها: مدل‌سازی خواب، دینامیک غیرخطی، آپنه‌ی انسدادی خواب، انگیختگی، هیستریسیس

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قزوین، قزوین، ایران، کد پستی: ۱۵۱۹۵-۳۴۱۹۹

تلفن: ۳۳۶۶۵۲۷۵ (۲۸) +۹۸

دورنگار: ۳۳۶۶۵۲۷۹ (۲۸) +۹۸

پست الکترونیکی: srdn@qiau.ac.ir

۱- مقدمه

تا دهه‌ی ۱۹۵۰، باور عمومی بر این بود که خواب، یک بخش غیرفعال از زندگی است، اما امروزه مشخص شده است که خواب یک حالت یک‌نواخت غیرفعال نداشته و اتفاقاً مغز انسان در هنگام خواب، یک سیستم دینامیکی فعال می‌باشد که تغییر وضعیت‌هایی با الگوها و مشخصات شناخته شده، مانند تغییر از بیداری به خواب (و بر عکس) و همچنین تغییر بین مراحل مختلف خواب را از خود نشان می‌دهد [۱]. با وقوع این انتقال فازهای دینامیکی، ویژگی‌های دینامیکی سیستم دچار تغییرات زیادی شده و رژیم‌های دینامیکی متنوعی، مانند دینامیک پرپودیک، شبه پرپودیک و آشوب، ظاهر می‌گردند. خواب فرایندی است که در آن انتقال از حافظه‌ی کوتاه مدت به بلند مدت اتفاق افتاده و مغز ری‌کاور می‌شود. این فرایند پدیده‌هایی چون حافظه و یادگیری را تسهیل کرده و عمل کرد حرکتی انسان را بهبود می‌بخشد [۲]. از این رو، کیفیت خواب، سبک زندگی را تحت تاثیر قرار داده و جنبه‌های مختلف شناختی انسان را تقویت خواهد کرد. در مقابل، محرومیت یا محدودیت خواب، که مشخصه‌ی آن‌ها غالباً خواب‌های کوتاه و بریده است، عمل کرده‌های نوروشناختی را تحت تاثیر قرار داده و باعث خواب آلودگی روزانه می‌شود. اختلالات خواب، که از مهم‌ترین آن‌ها اختلالات مرتبط با تنفس است، منجر به چند پاره شدن خواب، خواب‌آلودگی و یا حتی بی‌خوابی مفرط می‌شود. مشکلات تنفسی خواب، شامل سه دسته‌ی انسدادی (انسداد راه‌های هوایی)، مرکزی (مشکلات مغزی، به خصوص در ساقه‌ی مغز) و مختلط است. بیماری آپنه‌ی انسدادی خواب (OSA)، یک بی‌نظمی تنفسی در خواب است که در آن وقوع اپیزودهای آپنه‌ی پرپودیک باعث انسداد جزئی و یا کامل مسیر تنفسی در هنگام خواب می‌شود. به طور کلی، توقف تنفس برای مدت کوتاهی در طول خواب، آپنه نامیده شده که بازه‌ی زمانی این وقفه‌ها معمولاً بین ۱۰ تا ۳۰ ثانیه است. تعداد این آپنه‌ها در بیماری OSA زیاد بوده و حتی ممکن است در یک شب تا صدها بار تکرار شود. علاوه بر خواب آلودگی و کاهش فعالیت‌های جسمی و فکری روزانه، عدم تبادل مناسب گازهای تنفسی ناشی از این انسدادها، باعث ایجاد آسیب‌های مغزی غیر قابل بازگشت، به خصوص در ناحیه‌ی کورتکس پیشانی می‌شود [۳].

تشخیص این اختلال، غالباً به کمک ابزار پلی‌سومنوگرافی^۱ صورت می‌گیرد که در آن با ثبت سیگنال‌های بیولوژیکی مانند EEG، ECG، EMG، EOG و فعالیت‌های تنفسی و

پالس‌اکسی‌متری، می‌توان فرایند خواب را کمی‌سازی و بررسی کرده و وضعیت انسداد تنفسی بیمار را ارزیابی نمود. این روش معمولاً توسط پزشک انجام می‌شود که روشی سخت و زمان‌بر بوده و نیازمند حضور بیمار و پزشک متخصص به مدت یک یا دو شب در کلینیک و آزمایشگاه خواب می‌باشد. متأسفانه در این شرایط، نمی‌توان به دقت آنالیز چشمی انجام شده توسط پزشک اطمینان کرد، زیرا ممکن است برخی از علائم نادیده گرفته شده باشند. امروزه برای غلبه بر این مشکلات، روش‌های اتوماتیک و نیمه‌اتوماتیک هوشمندی بر پایه‌ی پردازش سیگنال‌های EEG، ECG و سیگنال‌های تنفسی، به منظور مرحله‌بندی و علامت‌گذاری مراحل خواب و همچنین نشانه‌گذاری آریتمی‌ها و آپنه‌های خواب، ارائه شده است که می‌توان با استفاده از این روش‌ها، مدل‌هایی را برای پیش‌بینی وقوع آپنه و انواع آن به دست آورد. درمان آپنه‌ی انسدادی خواب نیز با دستگاهی به نام CPAP^۲ انجام می‌شود که سعی می‌کند تا با ایجاد یک فشار هوای خفیف، راه‌های تنفسی را باز نگه دارد. مدل‌سازی فرایند خواب و انتقال فازهای آن، از دیگر ابزارهایی است که می‌تواند اطلاعات کمی‌سازی شده و مهمی را در خصوص روند تغییرات مغز و دینامیک آن در هنگام خواب فراهم کند. همچنین، می‌توان فرایندهایی مانند کم‌خوابی و اختلالات خواب، از جمله OSA مرکزی را مدل‌سازی و آنالیز نمود، که این کار در نهایت منجر به ارائه‌ی روش‌های کنترل و درمان قطعی‌تری برای این بی‌نظمی، بر اساس ماهیت و ذات سیستم بیولوژیکی، می‌شود. هدف این مقاله، مدل‌سازی شبکه‌ی نورونی مغز در هنگام وقوع این بیماری و بررسی تغییرات دینامیکی مغز می‌باشد. لازم به ذکر است که دیدگاه‌های مدل‌سازی مربوط به این بیماری، تا کنون بیش‌تر مکانیکی بوده، به طوری که اغلب پدیده‌های مکانیکی مربوط به تنفس، مانند شل شدن عضلات حنجره و تنگ شدن مجرای هوایی در وقوع آپنه و هایپ آپنه در هنگام خواب، شناخته و مدل‌سازی شده‌اند [۴-۵]. البته شاید دلیل عدم بررسی بیماری OSA از نگاه علم نوروساینس، عدم وجود شناخت کافی از اساس نوروفیزیولوژیکی و علت وقوع این پدیده در مغز باشد، اما واضح است که شناخت علل ایجاد، بررسی روند تغییر و در نهایت کنترل و درمان این بیماری، نیازمند شناخت کامل سیستم و بررسی آن از دیدگاه‌های مختلف می‌باشد. بنابراین، انتظار می‌رود که با شناخت و مدل‌سازی سیستم اعصاب در حالت‌های خواب و بیداری، بتوان جزئیات نورولوژیکی OSA را شناسایی کرده و در نهایت، با

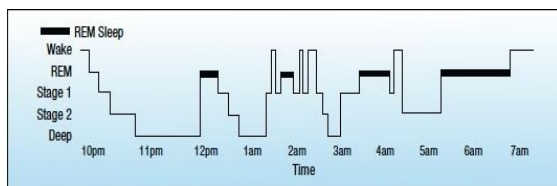
^۲Continues Positive Airway Pressure^۱Polysomnography

گونه از مدل‌سازی‌ها، میانگین‌گیری روی ساختارهای نورونی میکروسکوپی اعمال می‌شود تا توصیف‌های پیوسته‌ای در مقیاس‌های بالاتر به دست آید. این مقیاس‌ها می‌توانند از چند میلی‌متر تا مقیاس واقعی مغز، متغیر باشند. نمونه‌ای از این مدل‌ها، مدل جمعیت نورونی رایبسون [۶] است که مدلی غیرخطی و پیوسته از فعالیت مغز می‌باشد. نوع تغییر یافته‌ای از این مدل [۷]، که توانسته است دینامیک و رفتار انتقال مراحل خواب را به خوبی توصیف کند، به عنوان مبنای مدل‌سازی در این مقاله مورد استفاده قرار گرفته است.

در بخش دوم این مقاله، اساس نوروفیزیولوژیکی خواب و آپنه‌ی انسدادی مطرح شده، چند مدل معروف از خواب و دینامیک آن مورد بررسی قرار گرفته و سپس اصول ریاضی مدل پیشنهادی بر پایه‌ی مدل فیلیپس-رایبسون مطرح می‌شود. بخش سوم این مقاله به پیاده‌سازی مدل و بررسی خروجی‌ها و اعتبارسنجی آن‌ها می‌پردازد. بخش چهارم نیز به بحث و نتیجه‌گیری اختصاص داده شده است.

۲- مواد و روش‌ها

خواب پستان‌داران از دو مرحله‌ی متمایز تشکیل شده است. خواب آرام یا SWS، که مشخه‌ی آن سیگنال کورتیکال (EEG) با نوسانات فرکانس پایین و دامنه‌ی ولتاژی بالاتر است، که انسجام بیشتری از الگوهای EEG بیداری دارد. فاز مخالف این خواب، تحت عنوان REM (حرکت سریع چشم) و یا خواب پارادوکسیک شناخته می‌شود، که EEG آن بسیار شبیه به الگوهای ناهموار در حالت بیداری با فرکانس بالا و ولتاژ پایین است. یک چرخه‌ی خواب، به عنوان انتقالی بین SWS و REM شناخته می‌شود، که در انسان بالغ در حدود ۹۰ دقیقه طول می‌کشد. تعداد چرخه‌های SWS-REM در یک خواب شبانه، بین ۴ تا ۶ سیکل است (شکل ۱). گذار از حالت بیداری به خواب موج آهسته و سپس به خواب REM، که با تغییر ناگهانی و زیاد در فعالیت قشری همراه است، غالباً به صورت یک گذار فاز مرتبه‌ی اول در ولتاژ متوسط غشای جمعیت نورون، مدل‌سازی می‌شود.



شکل (۱) - هیپنوگرام برای یک فرد مبتلا به OSA

شناخت تنظیم کننده‌های عصبی که تحریک بیداری را به عضله‌ی تنفسی می‌رسانند، رفتار تنفسی در هنگام خواب را کنترل نمود.

در این مقاله، یک مدل دینامیکی غیرخطی از فعالیت مناطق نورونی درگیر در خواب و ایجاد آپنه‌ی انسدادی خواب، ارائه شده است. همان‌طور که اشاره شد، پدیده‌ی خواب، از نظر فیزیولوژیکی رفتاری خوش-تعریف داشته و دارای فازهای تعریف شده و متمایزی شامل بیداری، خواب غیر رم (با مراحل خواب عمیق و سبک) و خواب رم می‌باشد. این فازها^۱ دارای ویژگی‌های دینامیکی متمایز بوده و انتقال‌هایی نیز بین فازها به طور مکرر و متناوب انجام می‌شود. باید توجه داشت که این انتقال‌ها نیز دینامیکی و آشوب‌گونه بوده و با پدیده‌هایی مانند پسماند، خودسازمان‌دهی، انتقال فاز و ... بیان می‌شوند. علاوه بر این، در حالت وجود اختلال آپنه‌ی انسدادی، باید حالت رفت و برگشتی و یا اینترمیتنسی در دینامیک مغز را نیز در نظر گرفت. به این ترتیب، ابزار آشوب معین، ابزار ریاضی مناسبی برای مدل‌سازی خواب منقطع به شمار رفته که در ادامه دلایلی برای این موضوع آورده شده است.

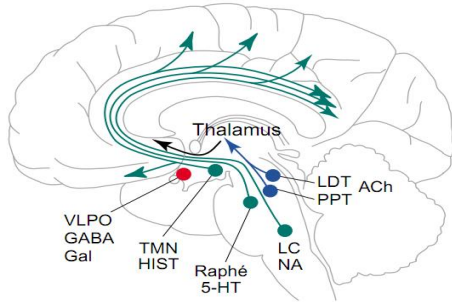
۱) وجود پیچیدگی و تنوع رفتاری سیستم مغز در خواب و به خصوص در خواب با آپنه‌های (انقطاع) مکرر
 ۲) وجود خاصیت حساسیت به شرایط اولیه، که باعث ایجاد عدم قطعیت در رفتار مغز شده و پیش‌بینی آن را دشوار می‌کند
 ۳) وجود جذب کننده‌ها در دینامیک نورونی و آرام گرفتن سیستم در یکی از آن‌ها، که امکان پیش‌بینی رفتار بلند مدت آن را تا حدودی میسر می‌سازد
 ۴) وجود دینامیک چندپایداری^۲، یعنی حالت‌های دینامیکی متعددی که هر یک از آن‌ها متناظر با مجموعه‌ای از شرایط اولیه (محدوده‌ای از پارامترها) هستند

با توجه به مباحث فوق، فرضیه‌ی این مقاله این است که دینامیک چندپایداری آشوب و انتقال فاز دینامیکی، می‌تواند تغییر حالت از خواب به بیداری و یا انتقال بین مراحل خواب (بین خواب رم و غیررم) را توجیه کرده و حتی وقوع آپنه‌های مکرر خواب را با تحریک‌های کوچکی که باعث سوئیچ دینامیک از یک بستر جذب به بستر دیگر می‌شود، توصیف نماید. بدین منظور، در این مقاله، استفاده از مدل‌های میکروسکوپی که بتوانند دینامیک کل سیستم و تعاملات بین سیستم‌های نورونی مقیاس بزرگ مغز، مانند مناطق کورتیکال، تالاموس و ساقه‌ی مغز را پیاده‌سازی نمایند، مورد توجه قرار گرفته است. در این

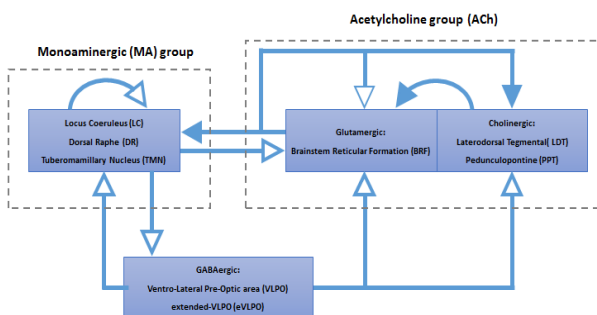
^۱Multistable

^۲States

سیستم برانگیختگی صعودی در مغز و شکل (۳)، ارتباط مناطق نورونی مغزی در گیر در خواب را به صورت بلوکی نشان می‌دهد.



شکل (۲) - نمایش شماتیکی از مولفه‌های سیستم تحریک صعودی (مسئول بیداری) و سیستم VLPO (مسئول خواب). تصاویر نورونی از ساقه‌ی مغزی و هیپوتالاموس پستی از طریق پیشامغز به کورتکس ارسال می‌شود



شکل (۳) - ردیف بالا: جمعیت‌های نورونی سیستم AAS که در مدل پیاده‌سازی شده‌اند. ردیف پایین: منطقه‌ی VLPO که نقش بازدارندگی هسته‌های AAS را بر عهده دارد. مسیرهای تحریکی با فلش‌های توپر و مسیرهای بازدارندگی با فلش‌های توخالی نشان داده شده است

۲-۱-۲- خواب

اگرچه فعالیت کلی مغز در خواب کاهش می‌یابد، اما جالب است که برخی از گروه‌های نورونی در هنگام خواب، فعال‌تر از بیداری بوده و تلاش می‌کنند تا این وضعیت را تثبیت کنند. این نورون‌ها هم‌چنین گذار از بیداری به خواب را تقویت می‌کنند. معروف‌ترین این نورون‌ها، در هیپوتالاموس پیش‌بصری که شامل هسته‌ی پیش‌بصری بطنی جانبی (VLPO) و هسته‌ی پیش‌بصری میانی (MNPO) است، قرار دارند. به طور کلی، خواب با فعالیت نورون‌هایی در منطقه‌ی پیش‌بصری بطنی جانبی، هیپوتالاموس قدامی و پیشامغز پایه‌ای ایجاد می‌شود. نورون‌های فعال VLPO (که در خواب غیر فعال می‌شوند) از

۲-۱- بررسی نوروفیزیولوژی بیداری، خواب و OSA

در این قسمت، پیش از معرفی مدل و اجزای آن، ابتدا به توضیح مفاهیم نوروفیزیولوژیکی خواب پرداخته می‌شود.

۲-۱-۱- انگیزندگی^۱

انگیزندگی‌ها را می‌توان به عنوان آشفتگی‌های تکرار شونده‌ی کوتاه مدتی در فرایند خواب در نظر گرفت که در میکروساختار نورونی حادث شده و تا سطح EEG انعکاس می‌یابند. یکی از مشخصات آن‌ها، افزایش قابل توجه فرکانس EEG است که معمولاً برای چند ثانیه ادامه دارد. وضعیت تحریکی یا انگیزندگی مغز، از طریق فعالیت تشکیلات شبکه‌ای ساقه‌ی مغز، سامانه‌ی عصبی خودگردان و غدد درون‌ریز، شکل می‌گیرد. این وضعیت، توسط مجموعه‌ای از هسته‌های نورومدولاتوری ساقه‌ی مغز کنترل می‌شود که سیستم انگیزندگی صعودی^۲ (AAS) نام داشته و به عنوان زیربنای عصبی برای حفظ حالت بیداری تلقی می‌شود. فعالیت این هسته‌ها توسط فرایندهای هوموستاتیک^۳ و ساعت زیستی^۴ مغز تنظیم می‌گردند، که در هیپوتالاموس قرار داشته و به عنوان درایو خواب شناخته می‌شوند. محققان بر این باورند که تعامل هسته‌های موجود در سیستم تحریک صعودی مغز، باعث ایجاد چرخه‌ی روزانه‌ی خواب-بیداری [۹] و نیز نوسانات بین خواب رم و غیر رم می‌گردد [۱۰]. به صورت کلی، می‌توان هسته‌های سیستم صعودی تحریک مغز را در دو دسته‌ی هسته‌های مرتبط با مونوآمینرژیک^۵ (MA) و هسته‌های مرتبط با استیل‌کولین^۶ (ACh) طبقه‌بندی کرد. دسته‌ی مونوآمینرژیک، شامل هسته‌هایی است که از انتقال‌دهندگان نورونی تک‌آمین بهره می‌گیرند. این هسته‌ها معمولاً در هماهنگی با هم عمل کرده و در هنگام بیداری دارای نرخ آتش بالا، در خواب بدون رم، دارای نرخ آتش ضعیف و در خواب رم، دارای نرخ آتش به مراتب کم‌تری می‌باشند. گروه استیل‌کولین نیز شامل هسته‌هایی است که مربوط به انتشار استیل‌کولین هستند. این گروه در خواب رم نرخ آتش بالایی داشته، در هنگام بیداری عمل‌کردی متوسط و در خواب غیر رم فعالیت اندکی دارند. تصور می‌شود که برهم‌کنش‌های موجود میان گروه‌های استیل‌کولین و مونوآمینرژیک، کنترل‌کننده‌ی ریتم خواب رم/غیر رم باشند. اگرچه لو و هم‌کارانش این دیدگاه را به چالش می‌کشند، و معتقد هستند که گروه استیل‌کولین یک نقش فرعی را در این زمینه ایفا می‌کند [۱۱]. شکل (۲)، جایگاه

^۱ Circadian Rhythm

^۵ Mono-Aminergic

^۶ Acetylcholine Related

^۱ Arousal

^۲ Ascending Arousal System (AAS)

^۳ Homeostatic

توسعه یافته‌ی مدل دوفراپندی، برای توجیه نتایج حاصل از آزمایش‌های محدودیت خواب استفاده کرده‌اند [۱۳]. دسته‌ی دوم، مدل‌هایی هستند که بیش‌تر بر پایه‌ی نوروفیزیولوژی خواب و بیداری و با در نظر گرفتن تعاملات نورونی اساسی آن‌ها، توسعه یافته‌اند. مک‌کارلی و ماساکوی [۱۵]، با استفاده از معادلات لوتکا-ولترا، یک مدل نود دقیقه‌ای از تناوب بین خواب و بیداری را بر اساس تعامل متقابل بین جمعیت نورونی "رم فعال" و "رم خاموش" ارائه دادند. این مدل می‌تواند ثبات و پایداری چرخه‌ی رم و غیر رم را صرف‌نظر از این‌که شبیه‌سازی خواب در چه زمانی از بازه‌ی ۲۴ ساعته شروع شده باشد، نشان دهد [۱۴]. محدودیت اصلی این روش، عدم تولید راه‌حل‌های مختلف پایدار برای هر مجموعه از شرایط اولیه است.

یکی دیگر از مدل‌های متعارف گروه دوم، یک مدل سوئیچ فلیپ‌فلایی از بیداری و خواب انسان، بر اساس پارامترهای به دست آمده از داده‌های تجربی خواب است [۶]. در این مدل، سه انتقال دهنده‌ی عصبی مختلف از جمعیت‌های مونوآمینرژیک، کولینرژیک و سیگنال‌های گاما آمینوبوتیریک اسید از VLPO، به کار رفته است. مدل‌سازی از نوع انتقال درجه‌ی اول بین خواب و بیداری است که در آن فعل و انفعالات رم/غیر رم، با یک ورودی ثابت که از جمعیت کولینرژیک به نورون‌های مونوآمینرژیک وارد می‌شود، شبیه‌سازی شده است. دو جمعیت نورونی در اصلی این مدل، نورون‌های مونوآمینرژیک در AAS و نورون‌های VLPO در هیپوتالاموس هستند که به ترتیب، مسئول پدید آوردن بیداری و خواب می‌باشند. مهار متقابل فلیپ‌فلایی بین MA و VLPO در این مدل وجود دارد که بدان معنی فعال بودن تنها یکی از این دو جمعیت در یک زمان واحد است و سوئیچ سریعی بین دو وضعیت اتفاق می‌افتد. قابل ذکر است که در صورت عدم وجود ورودی‌ها، مدل یا در حالت MA فعال (بیداری) و یا در حالت VLPO فعال (خواب) خواهد بود. انتقال بین این دو حالت نیز توسط دراپوی که وابسته به زمان بوده و شامل دو مولفه‌ی سیرکادین و هوموستاتیک ورودی به VLPO است، میسر می‌شود. فیلپس و رابینسون، پارامترها را در این مدل به مقادیر تجربی فیزیولوژیکی مقید کردند. مقادیر پارامترها، از دادگان تجربی ثبت شده، مانند بیشینه و آستانه‌ی نرخ آتش سلول‌ها، پتانسیل استراحت و طول خواب روزانه در بزرگسالان، به دست آمده است. از این مدل، پیش‌تر در توجیه فرایندهایی چون چندپارگی خواب [۱۵]، بیان تفاوت‌های الگوهای خواب پستان‌داران [۱۶] و ارزیابی خستگی در محرومیت از خواب [۱۷] استفاده شده است.

نوع بازدارنده بوده و از طریق تصویرهای بازدارندگی صعودی قشری به بسیاری از نورون‌های تحریکی در سیستم انگیکتگی صعودی سیناپس شده و منجر به سرکوب مستقیم انگیکتگی قشری می‌شوند. بنابراین، VLPO، بر اجزای سیستم انگیکتگی، که در بخش پیش معرفی شد، تاثیر بازدارندگی داشته و با سیناپس‌هایی که از این منطقه به AAS وارد می‌شود، حالت انگیکتگی مغز کاهش می‌یابد. در تایید این اثر، نتایج آزمایشگاهی نشان داده‌اند که آسیب‌های وارد بر VLPO، منجر به ازدیاد چشم‌گیر مدت زمان خواب خودانگیخته می‌شود.

شبکه‌ی نورونی متشکل از VLPO و سیستم انگیکتگی مغز (شکل ۳)، به صورت یک سوئیچ رفتار می‌کند، که این پدیده از فعالیت هم‌زمان نورون‌ها در مناطق مربوط به خواب و بیداری ممانعت کرده و همچنین باعث گذاری سریع و کامل بین این وضعیت‌های رفتاری می‌شود. بازدارندگی نورون‌های تحریکی ساقه‌ی مغز، از طریق انتشار گاما آمینوبوتیریک اسید و گالانین صورت می‌گیرد. گیرنده‌های گابا، که در کنترل تنفسی نیز نقش مهمی دارند، تقریباً در تمام بخش‌های شبکه‌ی تنفسی حضور داشته و فعالیت می‌کنند. تحریک بیش‌تر آن‌ها می‌تواند باعث سرکوب تنفسی شده، که این مساله با پدیده‌ی نورونی که در آپنه‌ی انسدادی خواب رخ می‌دهد، متناظر است. با توجه به تصویرهای گسترده‌ای که از گروه‌های نورونی وابسته به حالت خواب (VLPO) به بخش‌های دیگر مغز و عضلات و ابران صورت می‌گیرد، تغییرات فعالیت نورونی در هنگام خواب بر نورون‌های تنفسی و نورون‌های حرکتی تاثیر گذاشته، که می‌تواند در کنترل بیماری OSA، مورد نظر قرار گیرد.

۲-۲- مروری بر مدل‌های خواب

در این بخش، مروری بر مدل‌های نورونی ارائه شده برای خواب خواهد شد. مدل‌های ریاضی خواب به دو دسته‌ی عمده تقسیم می‌شوند. دسته‌ی اول، مدل‌های دوفراپندی نامیده شده که در [۱۲] توسعه داده شده است. ایده‌ی اصلی این مدل‌ها این است که چرخه‌ی خواب-بیداری را می‌توان در قالب دو فرایند هوموستاتیک و سیرکادین توصیف کرد. فرایند هوموستاتیک، فرم یک اسیلاتور استراحت را دارد که نتیجه‌ی آن، افزایش یک‌نواخت "فشار خواب" در هنگام بیداری بوده که در بازه‌ی خواب، از بین می‌رود. سوئیچ از بیداری به خواب و از خواب به بیداری، به ترتیب در مقدار آستانه‌ی بالا و پایین فشار خواب اتفاق می‌افتد، که مقدار این آستانه‌ها نیز با یک اسیلاتور سیرکادین تقریباً سینوسی مدوله می‌شود. محققان از نسخه‌های

پیش‌تر گفته شد که گذارهای خواب-بیداری توسط برهم‌کنش‌های متقابل VLPO-MA کنترل می‌شوند. محرک‌های سیرکادین (C) و هموستاتیک (H)، ورودی ناحیه‌ی و نترل‌ترال‌پری‌آپتیک در هیپوتالاموس هستند که با هم تلفیق شده و توسط گام‌آمینوبوتیریک‌اسید، از VLPO به سیستم صعودی تحریک مغز منتقل می‌شوند. جمعیت نورونی گروه استیل‌کولین (بلوک سمت راست شکل ۴) نیز دارای نورون‌هایی است که در طول بیدار شدن، نرخ آتش ملایمی داشته و در خواب رم و غیر رم به ترتیب نرخ‌های آتش بالاتر و پایین‌تری دارند. سطح فعالیت این نورون‌ها در مدل، در یک مقدار متوسط ثابت نگه داشته می‌شود تا پویایی خواب-بیداری برقرار شود. بازدارندگی نورون‌های این ناحیه نیز توسط و نترل‌ترال‌پری‌آپتیک انجام می‌شود.

در مدل‌سازی جمعیت نورونی، به جای مدل‌سازی تک‌تک نورون‌ها، از ویژگی‌های نورون‌های هر جمعیت، میانگین گرفته می‌شود. هر جمعیت در مدل حاضر، که با پسوند v, a, m (نورون‌های و نترل‌ترال‌پری‌آپتیک، استیل‌کولین و مونوآمینرژیک) مشخص می‌شود، دارای متغیر پتانسیل میانگین سلولی $V_j(t)$ نسبت به استراحت و نرخ میانگین آتش $Q_j(t)$ است. با توجه به اندازه‌ی کوچک هسته‌ها، همگنی مکانی در هر جمعیت در نظر گرفته شده و از تاخیرهای انتشار صرف نظر می‌شود. رابطه‌ی Q_i و V_i را می‌توان با یک تابع سیگموئید توصیف کرد:

$$Q_j(t) = S[V_j(t)] = \frac{Q_{max}}{1 + e^{-\{V_j(t) - \theta\}/\sigma}} \quad (1)$$

که در آن، Q_{max} نرخ آتش ماکزیمم، θ آستانه‌ی میانگین آتش نسبت به استراحت و σ انحراف معیار می‌باشد که عرض تابع سیگموئید را تعیین می‌کند. سیگنال‌های ورودی تحریک‌کننده و بازدارنده به ترتیب سبب افزایش و کاهش میانگین ولتاژهای بدنه‌ی سلولی می‌شوند. بنابراین می‌توان دینامیک نورونی را توسط روابط زیر بیان کرد:

$$\tau_v dV_v/dt + V_v = v_{vm} Q_m + D \quad (2)$$

$$\tau_m dV_m/dt + V_m = v_{ma} Q_a + v_{mv} Q_v \quad (3)$$

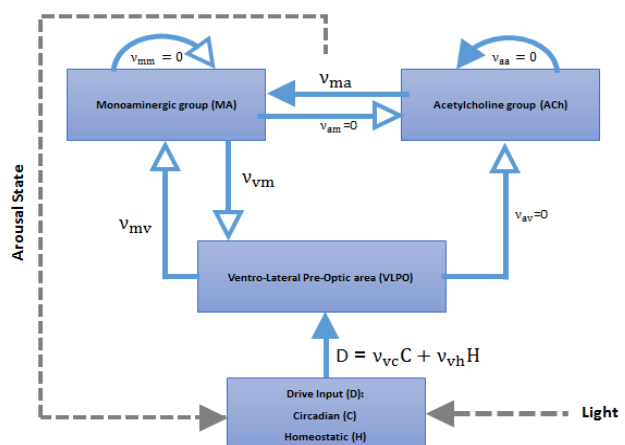
که در آن، $V_a = V_{ao}$ یک عدد ثابت و τ_j زمان زوال برای تنظیم‌کننده‌ی نورونی j است. محرک ورودی نیز به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$D = v_{vc} C + v_{vh} H$$

در مدل بهن و هم‌کارانش [۱۸] نیز از سوئیچ فلیپ‌فلاپ برای تولید چرخه‌ی خواب-بیداری و تعامل متقابل برای ایجاد نوسانات رم/غیر رم استفاده شده است. بر خلاف مدل مک‌کارلی و ماساکوی، تحریک خودکار جمعیت نورونی (مسئول ایجاد رم) و ویژگی خودمهاری جمعیت نورونی (مسئول ایجاد بیداری)، در این مدل نادیده گرفته شده‌اند. قابل ذکر است که این مدل ساده شده‌ی سه جمعیتی، تجزیه و تحلیل خوبی از پویایی خواب را ممکن می‌سازد. این مدل توانسته است دوره‌ی ۷۲۰۰ ثانیه‌ای (۲ ساعتی) از خواب موش و بیش از ۷۲۰۰ دقیقه (۱۲۰ ساعت یا ۵ روز) از خواب انسان را با الگوهای واقعی بازنمایی کند. در این تحقیق، داده‌های تجربی گسترده‌ای از حالت‌های خواب/بیداری موش جمع‌آوری شده و به منظور بررسی دقت مدل و مقایسه‌ی آن با واقعیت، به کار گرفته شده است. محدودیت روش مذکور، عدم توانایی در جداسازی حالت‌های هوشیاری است که به روشی غیرکمی در مقاله توصیف شده است.

۳- پیاده‌سازی مدل

در این تحقیق، فرایند خواب به صورت جمعیت پیوستار نورونی مدل‌سازی شده است. در شکل (۴)، ساختار مدل به صورت شماتیک نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، سیستم تحریک صعودی مغز با جمعیت‌های نورونی اصلی و تعاملات آن‌ها، مدل‌سازی شده است. تعامل متقابل بازدارنده‌ی مونوآمینرژیک-ونترل‌ترال‌پری‌آپتیک، که زیربنای رابطه‌ی فلیپ‌فلاپی خواب-بیداری است نیز در سمت چپ شکل (۴) مشاهده می‌شود.



شکل (۴) - شماتیک از مدل، با ذکر متغیرهای مهم. درایوهای C و H به ترتیب اثر سیرکادین و هموستاتیک بر خواب هستند. تعامل متقابل VLPO-MA و هم‌چنین ورودی از ACh به MA، به ترتیب با متغیرهای بازدارندگی و تحریکی مدل شده‌اند

تضمین پایداری مدل، امری ضروری است. در مرجع [۶]، تحلیل بسیار کاملی درباره‌ی ایجاد قیود پارامتری و تخمین پارامترها انجام شده است که در این‌جا برای پیوستگی مطلب، به طور اجمالی و بدون بیان جزئیات، مروری بر آن خواهد شد. پارامترهای مربوط به توابع سیگموئید توسط مقادیر داده‌های به دست آمده از الکترودهای داخل سلولی، مقید شده‌اند. آستانه‌ی میانگین آتش نوری ثبت شده، θ را محدود کرده، نرخ آتش ماکزیمم (که برای نورون‌های ساقه‌ی مغز در مقایسه با سلول‌های کورتیکال، کم‌تر است) پارامتر Q_{max} را محدود می‌کند و θ نیز که واریانس پتانسیل نوری است، برابر با بازه‌ی مقادیر آزمایشگاهی به دست آمده برای نورون‌های کورتیکال در نظر گرفته می‌شود. با توجه به این‌که مناطق VLPO و MA به طور متقابل بازدارنده هستند، روابط $v_{mv} < 0$ و $v_{vm} < 0$ برقرار بوده و برای گروه استیل‌کولین، که عمل‌کرد آن باعث تحریک گروه مونوآمینرژیک می‌شود، رابطه‌ی $v_{ma} > 0$ برقرار است. همچنین با فرض وجود اثر بازدارندگی از SCN و اثر غیربازدارندگی از هسته‌ی درایور سومنوزن، پارامترهای v_{vh} و v_{vc} نیز با روابط $v_{vh} > 0$ و $v_{vc} < 0$ محدود خواهند شد. از طرف دیگر، بررسی حالت پایدار برای v_{jk} -ها باعث می‌شود که دینامیک مدل، قیده‌های شدیدتری به سیستم اعمال نماید. برای یافتن حالت‌های پایدار، معادلات $dV_v/dt = 0$ و $dV_m/dt = 0$ حل شده و با فرض یک‌سان بودن توابع سیگموئید برای هر دو حالت خواب و بیداری، قیدی برای پارامتر $a = v_{ma} Q_{ao}$ ، گذاشته می‌شود (جدول ۱). برای تخمین پارامترهای درایو نیز از زمان واقعی، که در عبور از چرخه‌ی خواب-بیداری ثبت شده است، استفاده می‌شود. به طور کلی، زمان این گذار برای یک فرد بالغ برابر با $t_{sw} - t_{ws} = 7.5 \pm 1 h$ است [۷] که فیلیپس و رابینوس برای حفظ مقاوم بودن سیکل خواب-بیداری در حالت نرمال، تخمین $1 < t_{sw} + t_{ws} < 3 h$ را پیشنهاد داده‌اند. سپس هر یک از مقادیر t_{sw} و t_{ws} ، با توجه به مقادیر ثبت شده از خواب نرمال انسان، مقید شده و تخمین زده می‌شوند. اکنون زمان یافتن مقدار مطلوب مقادیر \bar{D} و D_A (پارامترهای درایو ورودی) می‌باشد که برای این منظور از غلظت آدنوزین خارج سلولی در پیشامغز بیزال استفاده می‌شود. مقدار ماکزیمم D در $t = 0h$ (خواب)، و مقدار مینیمم آن در $t = 12h$ (بیداری) اتفاق می‌افتد. با فرض $8nM \leq H \leq 16nM$ و دانستن این مطلب که مقدار آدنوزین، در بازه‌ی زمانی $x = 16.5 \pm 1 h$ سپری شده

که در آن، ورودی از جمعیت k به z است. در این عبارت محرک‌های C و H که ورودی بر ونترلترال‌پری‌آپتیک هستند، به ترتیب توسط v_{vh} و v_{ma} وزن‌دهی شده‌اند. محرک خواب هوموستاتیک توسط سطح سومنوزن^۱ (آدنوزین) مدل‌سازی شده است (متغیر H). در هنگام بیداری، به دلیل فعالیت متابولیکی شدیدتر، مقدار آدنوزین خارج سلولی در پایه‌ی مغز قدامی زیاد شده (افزایش سطح H) و برخی نورون‌های مغز قدامی را از فعالیت باز می‌دارد، که این مساله از فعالیت VLPO جلوگیری می‌کند. این متابولیسم در طول خواب کندتر بوده، سرعت پاک‌سازی آدنوزین از سرعت تولید آن بیش‌تر شده و با سرعت بیش‌تری از بین می‌رود. نرخ پاک‌سازی، متناسب با غلظت تخمین زده می‌شود. از آن‌جا که فعالیت مونوآمینرژیک همبستگی مناسبی با سطح انگیختگی دارد، تولید آدنوزین به صورت تابعی از Q_m (نرخ آتش مربوط به مونوآمینرژیک) تخمین زده می‌شود. همچنین، از آن‌جا که قسمت عمده‌ی این چرخه در خواب یا بیداری می‌گذرد، Q_m برای هر یک از حالت‌های خواب و بیداری به خوبی مقید شده است (جدول ۱). دینامیک H از رابطه‌ی زیر تبعیت می‌کند که در آن، میزان تولید آدنوزین در $Q_m = 0$ ، قابل اغماض فرض شده است.

$$\chi dH/dt + H = \mu Q_m \quad (۴)$$

در این رابطه، χ زمان مشخصه برای پاک‌سازی سومنوزن بوده و μ عدد ثابت است. محرک دوم (سیرکادین) که در یک دوره‌ی ۲۴ ساعته ایجاد می‌شود، به صورت درون‌زاد است و عمدتاً از طریق نور وارد روز می‌گردد. این محرک با تابع سینوسی زیر تخمین زده می‌شود:

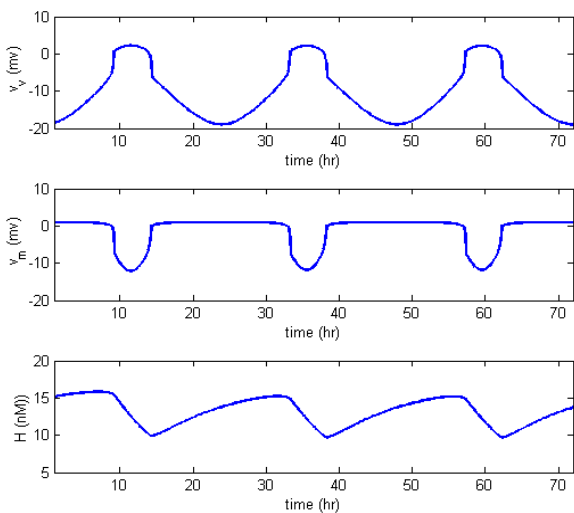
$$D(t) = \bar{D} + D_A \cos(\Omega t)$$

که در آن، \bar{D} اوسط و رابطه‌ی $\Omega = 2\pi/24h^{-1}$ برقرار است و دامنه‌ی D نیز توسط ضریب v_{vc} کنترل می‌شود.

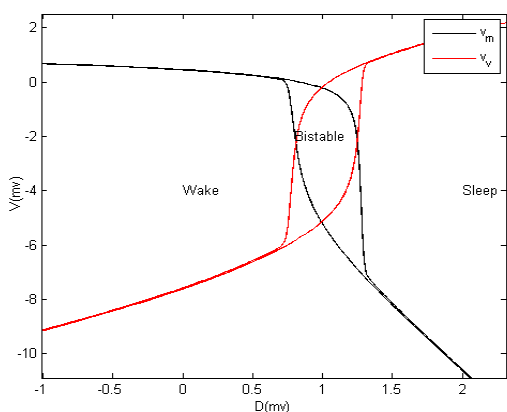
پارامترهای اصلی مدل، شامل پارامترهای اتصالات (v_{mv} ، v_{vm}) و پارامترهای ثابت زمانی (τ_v و τ_m)، پارامترهای سیگموئید (θ ، Q_{max}) و دامنه و میانگین درایو ورودی (\bar{D}) و D_A می‌باشند. اگرچه محدود ساختن پارامترها در چنین مدلی دشوار است، اما برای میسر ساختن پیش‌بینی‌های فیزیولوژیکی و دینامیکی، امری ضروری به شمار می‌رود. در واقع، تعیین مقادیر بهینه و هماهنگ پارامترها، برای ایجاد پاسخ مناسب و

^۱ Somnogen

خواب، عکس این نکته صادق است. خروجی مدل، غالباً در شاخه‌های پایدار خواب و بیداری حضور داشته و انتقال فیلیپ فلاپی نیز با گذاری سریع (۱۰ دقیقه‌ای) اتفاق می‌افتد. دینامیک خواب نرمال به صورت رسم متغیر حالت V بر حسب درایو D در شکل (۶) نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تناوب‌های D باعث می‌شود که سیستم، حول یک حلقه‌ی هیسترسیس حرکت کند. شکل (۶) وقوع هیسترسیس در سوئیچ بین خواب و بیداری و نیز منطقه‌ای از پایداری هم‌زمان این دو فرایند در گذار را نشان می‌دهد. همان‌طور که گفته شد، وجود آستانه‌های مختلف برای انتقال از خواب به بیداری و از بیداری به خواب، نتیجه‌ی مهار متقابل MA و $VLPO$ می‌باشد.



شکل (۵) - خروجی مدل برای سه متغیر حالت v_v ، v_m و H در ۷۲ ساعت



شکل (۶) - رسم v_v و v_m بر حسب D در بازه‌ی ۲۴ ساعته. با نوسان ورودی D ، v_v و v_m سیکیلی حول یک حلقه‌ی هیسترسیس از خواب و بیداری را نشان می‌دهند

برای تایید نتایج به دست آمده از مدل در حالت خواب نرمال، متغیرهای حالت و حلقه‌ی هیسترسیس به دست آمده، با مرجع

از بیداری، از کم‌ترین مقدار به بیش‌ترین مقدار خود رسیده و سپس در بازه‌ی زمانی $h(24-x)$ سپری شده از خواب، به مقدار کمینه‌ی خود بر می‌گردد و با استفاده از رابطه‌ی (۴) می‌توان مقادیر پایین و بالای μ و χ را استخراج کرد. تعیین ثابت‌های زمانی τ_m و τ_v نیز با مدت زمان لازم برای عبور بین خواب و بیداری محدود می‌شود. به طور کلی، در خواب انسان یک بازه‌ی زمانی ۱ تا ۲۰ دقیقه‌ای برای انتقال از بیداری به خواب وجود دارد. هر چند که این زمان برای انتقال به بیداری، به دلیل وجود تحریک خارجی، مقدار کمتری دارد، اما برای داشتن یک انتقال خودبه‌خودی در گذار خواب-بیداری، محدوده‌های یکسانی برای ثابت‌های زمانی در نظر گرفته شده است. در نهایت، با بررسی و ارزیابی نتایج ارائه شده در مرجع [۶]، مقادیر پارامترها برای شبیه‌سازی این مقاله، به بازه‌های عددی و مقادیر اسمی آورده شده در جدول (۱)، خلاصه شده است.

جدول (۱) - مقادیر اسمی و محدودیت پارامتری مدل استخراج شده از مرجع [۶]

پارامتر	بازه‌ی فیزیولوژیکی	بازه‌ی محدود شده	مقدار اسمی	واحد
$-k_1$	۱۵/۰ - ۵/۰	۸/۴ - ۷/۲	۸/۰	mV
k_2	۱/۵ - ۰/۰	۱/۵ - ۰/۰	۱/۰	mV
\bar{D}	-	۱/۲ - ۰/۰	۰/۷۷	mV
D_A	>۰	۲/۲ - ۰/۰	۰/۴۲	mV
Q_{max}	<۱۵۰	<۱۵۰	۱۰۰/۰۰	Sec-1
θ	۲۰/۰ - ۱۰/۰	۲۰/۰ - ۱۰/۰	۱۰/۰۰	mV
σ	۶/۰ - ۲/۰	۶/۰ - ۲/۰	۳/۰۰	mV
$v_{ma}Q_{ao}$	>۰	۱/۵ - ۰/۰	۱/۰۰	mV
$-v_{vm}$	>۰	۲/۳ - ۱/۶	۱/۹۰	mV sec
$-v_{mv}$	>۰	۲/۳ - ۱/۶	۱/۹۰	mV sec
$-v_{vc}$	>۰	۱۳/۰ - ۵/۰	۶/۳۰	mV
v_{vh}	>۰	۰/۳۳ - ۰/۰	۰/۱۹	mV nM-1
χ	>۰	۱۲/۳ - ۹/۴	۱۰/۸۰	h
μ	>۰	(۱۱-۹/۴)*۱۰-۴	(۱/۰۰)*۱۰-۴	nM h
τ_m	۱۶۰۰-۰/۱	۲۰ - ۱/۰	۱۰/۰۰	Sec
τ_v	۱۶۰۰-۰/۱	۲۰ - ۱/۰	۱۰/۰۰	Sec

ابتدا، سیستم معادلات (۱) تا (۴) با مقادیر اسمی آورده شده در جدول (۱) پیاده‌سازی شده و دینامیک چرخه‌ی خواب-بیداری نرمال بررسی می‌شود. خروجی مدل، سیکیلی با تقریباً ۷ ساعت خواب و ۱۷ ساعت بیداری را دنبال می‌کند (شکل ۵). همان‌طور که مشاهده می‌شود، در بیداری، v_m زیاد و v_v کم بوده و در

سیستم انگیختگی است، به عنوان کاندیدای اصلی برای ایجاد انگیختگی‌های OSA، به حساب می‌آید [۲۱]. وظیفه‌ی این منطقه‌ی نورونی، که در ساقه‌ی مغز قرار دارد، این است که سیگنال‌های سنسوری را به پیشامغز رله می‌کند. نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهند که نوروترنسمیترهای گلوتومات، که وظیفه‌ی عصب‌دهی پیشامغزبیزال را از منطقه‌ی PB میانی بر عهده دارند، برای حفظ بیداری ضروری هستند [۲۲]. با توجه به این‌که در این مدل، پارامتر A تاثیر انتقال دهنده‌های گلوتومات را کنترل می‌کند، این پارامتر کاندیدی برای تغییر وضعیت سیستم به سمت به شمار می‌رود. پارامتر دوم نیز v_{mv} است که تاثیر VLPO در ایجاد انگیختگی را کنترل کرده و می‌تواند بیان‌گر اثر ورودی‌های PB به منطقه‌ی VLPO باشد. کاهش دادن مقدار $|v_{mv}|$ ، به معنای بازدارندگی کم‌تر گروه مونوآمینرژیک توسط ووترلترال‌پری‌آپتیک و انگیختگی بیش‌تر است. شکل (۷-الف)، تغییرات متغیرهای حالت سیستم و حلقه‌ی هیسترسیس را برای سه مقدار مختلف v_{mv} نشان می‌دهد. خواب کوتاه و هیسترسیس شیفت یافته، از مشخصه‌های کاهش v_{mv} هستند. از طرف دیگر، گفته شد که ورودی استیل‌کولین حالت پایدار $A = v_{ma}Q_{ao}$ ، سبب تحریک گروه مونوآمینرژیک گشته و افزایش آن سبب کاهش خواب می‌شود. برای $0 mV < A < 1.5 mV$ ، گستره‌ی خواب بین ۶ تا ۸ ساعت متغیر بوده و برای مقدری بیش‌تر از این بازه، کاهش دوره‌ی خواب و در مقابل، افزایش انگیختگی حادث می‌شود. در خواب، فشار هوموستاتیک بالاتر، به V_m کم‌تر و V_v بالاتر از حد اسمی منجر می‌گردد، اما در هنگام بیداری، تاثیر بیش‌تر استیل‌کولین، V_m بالاتر و V_v کم‌تر را ثمر می‌دهد. بنابراین افزایش A، ولتاژهای حالت پایدار را بیش‌تر از هم تفکیک کرده و این باعث می‌شود که پایداری هم‌زمان این دو حالت کم‌تر شده و گذار بین خواب و بیداری به درستی و با پسماند دینامیکی انجام نشود.

تغییرات حاصل در متغیرهای حالت مدل و هیسترسیس، برای سه مقدار مختلف A، در شکل (۷-ب) رسم شده است. هیسترسیس کم‌عرض و منطقه‌ی پایداری هم‌زمان محو شده، از مشخصه‌های افزایش A هستند. در نهایت، اثر کاهش مقدار v_{vh} در مدل، بررسی شد، که سبب کاهش فشار هوموستاتیک برای خوابیدن شده و بنابراین مقدار خواب کم‌تر می‌شود. کاهش v_{vh} باعث افزایش سطح آدنوزین H شده، چرا که در این وضعیت، غلظت سمنوزن بیش‌تری برای القای خواب لازم است.

[۷] تطبیق داده شده و مورد ارزیابی قرار گرفته است. این ارزیابی نشان داد که تطابق کیفی و کمی خوبی میان خروجی‌های این دو مدل از نظر دامنه‌ی ولتاژی (با تفاوتی کم‌تر از ۱ mv)، سطح سمنوزن (با تفاوتی کم‌تر از ۱/۵ nM)، بازه‌های زمانی خواب و بیداری و زمان انتقال (با تفاوتی کم‌تر از ۴ دقیقه) وجود دارد. از طرف دیگر، در مرجع [۲۳] که یک مقاله‌ی مقایسه‌ای است، ارزیابی تطابقی جامعی میان خروجی مدل فلیپس-رابینسون (FR) و مدل دوفازی معروف [۱۲]، که بر پایه‌ی تعامل اسیلاتورها است، صورت گرفته است. نتیجه‌ی این مقایسه حاکی از آن است که شباهت‌های عمل‌کردی و رفتاری بنیادین بین این دو مدل وجود داشته و ارتباط بسیار نزدیکی بین دینامیک آهسته‌ی مدل FR و مدل دوفازی وجود دارد. همچنین، نشان داده شده است که در وقوع انقطاع یا محرومیت از خواب، شاخص‌های عددی خواب و معیارهای خواب‌آلودگی هر دو مدل، تطابق خوبی با هم دارند. علاوه بر موارد فوق، در تایید مدل پیاده‌سازی شده در این مقاله، اشاره به این نکته نیز حایز اهمیت است که مدل توسعه‌یافته‌ی FR تاییدهای آزمایشگاهی لازم را هم برای خواب نرمال و هم برای خواب دارای محرومیت و خستگی، دارا می‌باشد. از تاییدهای آزمایشگاهی این مدل، می‌توان به توانایی آن در بازنمایی فرایند محرومیت کامل از خواب و بازیابی آن و نیز بروز تاخیر در رسیدن به خط پایه در فاز بازیابی، اشاره کرد. همچنین، کوشش بیداری^۱ و خستگی، تاخیر جت، اثر کافئین و سایر موارد مربوط به خواب-بیداری، با داده‌های آزمایشگاهی متفاوت اعتبارسنجی شده است.

در تحقیق حاضر، حساسیت پارامتری مدل دینامیکی به پارامترهایی که می‌توانند در ایجاد آپنه‌های خواب و انگیختگی‌های متعدد نقش داشته باشند، بررسی شده است. فرضیه‌ی مقاله‌ی حاضر این است که از دیدگاه سیستمی و دینامیک غیرخطی، وقوع سوئیچ نرمال بین خواب و بیداری، تضمینی بر پایداری حالت‌های خواب و بیداری در خواب طبیعی می‌باشد و بی‌نظمی‌هایی که منشا آن‌ها از مغز باشد، باعث ناپایداری حالت‌ها و وقوع سوئیچ رفت و برگشتی سریع بین حالت‌ها می‌شوند.

همان‌طور که گفته شد، مدارهای مغزی که انگیختگی‌های مربوط به آپنه‌ی انسدادی را موجب می‌شوند، هنوز به درستی شناخته نشده‌اند، اما منطقه‌ی کمپلکس پارابراشیال (PB)^۲، که از مولفه‌های نورونی اصلی در شبکه‌ی تنفسی مرکزی و در

^۲ Parabrachial Complex^۱ Wake Effort

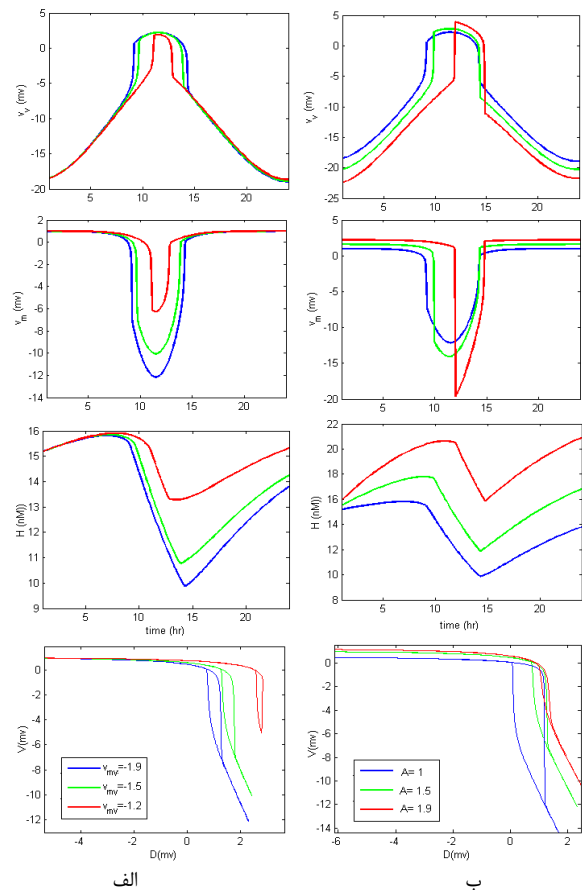
برای ارزیابی خروجی‌های مدل و تطبیق آن‌ها با واقعیت نوروفیزیولوژیکی خواب، دو ارزیابی متفاوت انجام شده است. ارزیابی اول مربوط به بررسی تغییرات پارامتر A (که پیش‌تر در این پژوهش به عنوان پارامتری که ممکن است در ایجاد آپنه‌ی انسدادی موثر باشد، بررسی شد) در مقایسه با داده‌های واقعی است.

در این راستا، پدیده‌های متناظر با تغییرات این پارامتر، که از آن به عنوان "کوشش بیداری" نام برده می‌شود، پیاده‌سازی و ارزیابی می‌شود. این معیار که بیان‌گر تلاش شخص برای حفظ بیداری در هنگام محرومیت از خواب و چندپارگی خواب است، هم به صورت آزمایشگاهی و کلینیکی قابل اندازه‌گیری بوده و هم در مدل پیشنهادی قابل پیاده‌سازی می‌باشد. داده‌های آزمایشگاهی به صورت سنجش روان‌شناختی، کمی‌سازی احساس خستگی و تلاش فرد، در قالب مقیاس‌های رتبه‌بندی شده از "کوشش نرمال" تا "کوشش قابل ملاحظه"، از ۴ نفر جمع‌آوری شده است [۲۴].

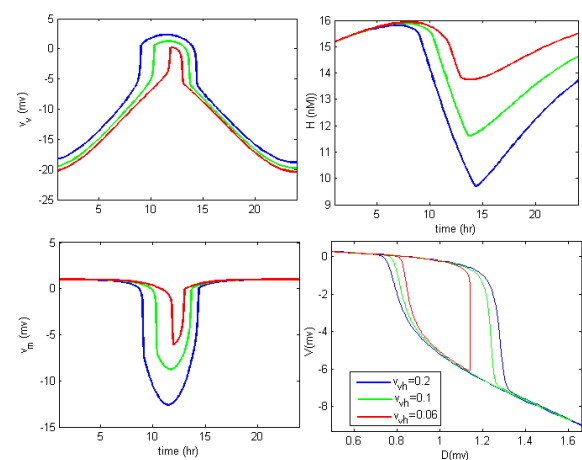
جهت پیاده‌سازی این پدیده در مدل، یک درایو خارجی (W) برای حفظ حالت فعال MA (حالت انگیختگی) اعمال می‌شود. دلیل اعمال این ورودی، حفظ دینامیک سیستم در شاخه‌ی مربوط به بیداری در منحنی هیستریسیس است. در شکل (۶)، مسیر بیداری، ادامه‌ی منحنی سیاه‌رنگ، قبل از وقوع افت در آن، بوده و شاخه‌ای است که در صورت عدم وقوع سوئیچ، مسیر دینامیک v_m روی آن واقع می‌شود. این ورودی به منطقه‌ی MA وارد شده و به جمله‌ی $A = v_{ma} Q_{ao}$ در معادله‌ی (۳) افزوده می‌شود.

قابل ذکر است که مقدار این تحریک، تابعی از درایو خواب D بوده و با افزایش D ، مقدار آن افزایش می‌یابد. برای مقادیر کم‌تر از $D = 2.5mV$ (که آستانه‌ی درایو متناظر برای انتقال خواب-بیداری نرمال است $W = 0$) بوده و برای مقادیر بزرگ‌تر D ، با الگوی یک تابع درجه‌ی دو افزایش می‌یابد. باید توجه داشت که این مقادیر برای بیماران OSA، کمی بالاتر از مقدار D آستانه (یعنی بلافاصله بعد از حلقه‌ی هیستریسیس) است، زیرا ورود آن‌ها به بیداری، کوتاه، سریع و متناوب است. شکل (۹)، سری زمانی کوشش بیداری به دست آمده از مدل و داده‌ی کلینیکی را مقایسه می‌کند. برای رسم منحنی‌ها، کوشش بیداری صفر، با کم‌ترین تلاش یک فرد نرمال، تنظیم شده و یک درجه‌ی آزادی به فاکتور مقیاس در داده‌ی آزمایشگاهی اعمال شده است تا محورهای عمودی متعادل شوند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، انطباق خوبی میان این دو سری زمانی وجود دارد.

همان‌طور که در شکل (۸) مشاهده می‌شود، با کوچک‌تر شدن حلقه‌ی هیستریسیس در اثر کاهش v_{vh} ، آستانه‌ی بالا و پایین مقدار D ، که هر کدام مربوط به یکی از گذارها هستند، به هم نزدیک شده و این به نوبه‌ی خود منجر به وقوع سوئیچ‌های سریع در اثر اندکی تغییر در دینامیک مغز خواهد شد.

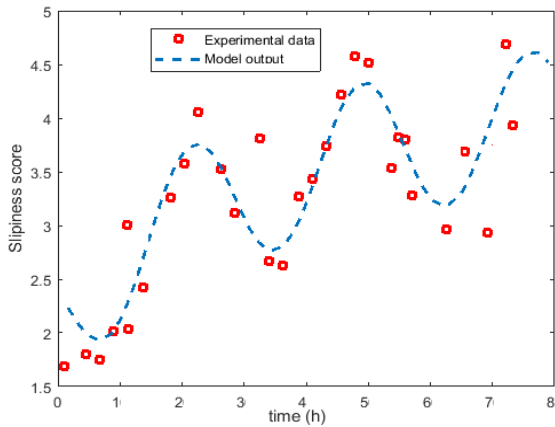


شکل (۷) - حساسیت پارامتری مدل: الف) نسبت به v_{mv} (ستون چپ) و ب) نسبت به A (ستون راست). متغیرهای حالت و حلقه‌ی هیستریسیس برای سه مقدار پارامتر در هر حالت رسم شده است



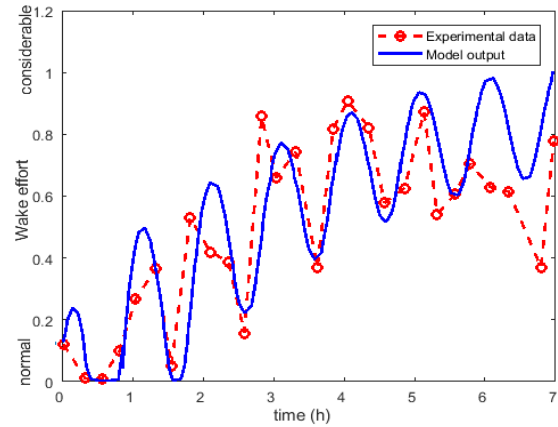
شکل (۸) - حساسیت پارامتری مدل نسبت به v_{vh}

متغیرهای حالت و حلقه‌ی هیستریسیس برای سه مقدار پارامتر در هر حالت رسم شده است



شکل (۱۰) - مقدار شاخص خواب‌آلودگی k به ازای مقدار افزایش A در مدل، به همراه معیار خواب‌آلودگی کلینیکی در بیماران مبتلا به OSA

برخی از متغیرهای مربوط به فعالیت نورونی و رفتاری خواب، که مقادیر کلینیکی ثبت شده‌ی آن‌ها در اختیار بود، استخراج شده و مورد مقایسه قرار گرفتند. علاوه بر مرجع [۷]، دو مدل دیگر نیز برای مقایسه انتخاب شدند: (۱) مدلی از شبکه‌ی تنظیم خواب-بیداری، که بر پایه‌ی تعاملات نورونی بوده و قادر به ایجاد دینامیک آهسته و سریع در خواب می‌باشد [۱۹]، (۲) یک مدل دوفرایندی از تنظیم چرخه‌ی خواب-بیداری که از مرجع [۲۷] استخراج شده است. نتیجه‌ی این ارزیابی در جدول (۲) آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، بازه‌ی کل خواب، زمان گذار از بیداری به خواب و به خصوص از خواب به بیداری، برای OSA، در مدل پیشنهادی نسبت به خواب نرمال (که در مرجع [۷] کمی‌سازی شده است) کاهش یافته است. بازه خواب نیز که یک پارامتر عددی است و از تقسیم مدت زمان خواب بر کل مدت زمان در بستر بودن، محاسبه می‌شود، مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مدل محاسباتی، این معیار با تقسیم مدت زمان خواب بر جمع این بازه و حلقه‌ی هیستریسیس، با واریانس ۱۰٪ تخمین زده شده است. این مقدار برای بیماری OSA شبیه‌سازی شده در مدل پیشنهادی، کم‌تر از حالت نرمال و سایر مدل‌ها است. سپس تغییرات فرایند هوموستاتیک، که وجه مشترک مدل‌های بر پایه‌ی FR و مدل‌های دوفرایندی در بیان دینامیک سیستم است و هم‌چنین، نرخ آتش نورونی، برای هر چهار مدل استخراج شده و مورد مقایسه قرار گرفت. قابل ذکر است که مدل فیلیپس و رابینوس و مشتقات آن، دارای دینامیک غنی‌تری نسبت به مدل دوفرایندی (دو اسیلاتوری) بوده و می‌توانند پدیده‌های نورونی که در سطح جمعیت‌های نورونی و ارتباطات آن‌ها رخ می‌دهند را بهتر توصیف کنند. از



شکل (۹) - مقایسه‌ی اثر درایو W در مدل با داده‌ی کلینیکی گزارش شده در [۲۴]. برای نگه داشتن مدل در وضعیت بیداری، کوشش بیداری به صورت تابعی از درایو D رسم شده است

آزمون دوم ارزیابی، شاخصی از خواب‌آلودگی است که غالباً در بیماران مبتلا به آپنه‌ی انسدادی بررسی می‌شود. خواب‌آلودگی بیش از حد روزانه (EDS^1)، یکی از علائم اولیه‌ی تشخیص OSA توسط پزشکان به شمار می‌رود. برای انجام این ارزیابی، میزان خواب‌آلودگی افراد دارای آپنه، با شاخص استاندارد خواب‌آلودگی ESS^2 ، سنجیده شده است (این داده‌ها از بیمارستان بهارلو که دارای بانک داده‌ی کاملی برای تحقیقات خواب بوده، اخذ شده است. توضیحات داده‌ها در کارهای قبلی نویسنده [۲-۱] آورده شده است).

این شاخص، یک خودارزیابی شامل ۸ سوال، برای کمی‌سازی تمایل شخص به خواب روزانه است. در مدل نیز این مقدار با استفاده از یک رابطه‌ی خطی از D ($S=c_1D+c_2$)، محاسبه شده است ($c_1=0.23mV^{-1}$ و $c_2=2.33$). دلیل استفاده از این رابطه، که از مرجع [۲۵] استخراج شده است، این است که افزایش مقدار A (که اثر آن در ایجاد آپنه‌ی انسدادی بررسی شد)، بیداری را در مقادیر بزرگ‌تری از D ، پایدار کرده و این به نوبه‌ی خود باعث افزایش شاخص S می‌شود. مقایسه‌ی مقادیر شاخص خواب‌آلودگی کلینیکی و مدل، در شکل (۱۰)، حاکی از توجیه‌پذیری مدل، در ایجاد افزایش یک‌نواخت خواب‌آلودگی، تحت اثر اسیلاتور سیرکادین است.

در نهایت، برای ارزیابی مدل پیشنهادی در مقایسه با سایر مدل‌ها و بررسی کارایی آن در توصیف پدیده‌های انتقال خواب-بیداری و بروز آپنه‌ی انسدادی، مقایسه‌ای میان مدل‌های موجود انجام شده است. برای چند مدل که قادر به بازنمایی فعالیت جمعیت‌های نورونی، چرخه‌ی خواب-بیداری و انقطاع خواب بودند،

¹ Epworth Sleepiness Scale

² Excessive Daytime Sleepiness

بودند، مورد مقایسه قرار گرفتند. همان طور که مشاهده می شود، مدل پیشنهادی نسبت به سایر مدل ها، قادر به بازنمایی بیش تر و بهتر نتایج رفتاری می باشد.

سوی دیگر، شاخص هایی از فرایندهای رفتاری خواب، مانند خستگی، کوشش بیداری و خواب آلودگی، برای مدل پیشنهادی با مدل هایی که به محاسبه و ارزیابی این پارامترها پرداخته

جدول (۲) - مقایسه‌ی مدل پیشنهادی با چند مدل موجود از چرخه‌ی خواب-بیداری و دینامیک خواب

مدل پیشنهادی	مرجع [۷]	مرجع [۲۳]	مرجع [۱۹]	مقادیر تجربی	مدل
h ۵۰/۶	h ۱۰/۷	h ۶	h ۸	متوسط: h ۷/۵	TST
واریانس \pm متوسط nM ۱۴/۸ \pm ۱	واریانس \pm متوسط nM ۱۲/۳ \pm ۲/۸	واریانس \pm متوسط nM ۱۴ \pm ۱/۳	واریانس \pm متوسط nM ۲ \pm ۰/۲	بازه‌ی سطح آدنوزین: ۸- nM ۱۶	فعالیت هوموستاتیک
۶/۵ - ۳ < ۰/۵	۵ - ۲ < ۰/۵	گزارش نشده است	$^1\text{-sec } ۵ \pm ۶$ $^1\text{-sec } ۰/۲ \pm ۰/۳$	$^1\text{-sec } ۲ \pm ۰/۲$ $^1\text{-sec } ۰/۲۲ \pm ۰/۰۵$	نرخ آتش ^۲
۱۲' .ws ۴/۶' .sw	۱۸' .ws ۱۳/۵' .sw	۱۵ < x < ۱۹	۱۱/۶' .ws ۱۰' .sw	۱ < τ_m < ۲۰'	زمان گذار
٪۸۴	٪۸۸	٪۹۶ - ۹۲	٪۹۲	٪۹۰ - ۸۵	بازده خواب
۸/۶	-	-	-	متوسط OSA: ۱۲	شاخص ESS
٪۲۷۰ ٪۲۸۵	٪۲۶۰ -	- -	- -	متوسط ۱۰۰-۳۰۰٪ برای OSA: =	خستگی ^۳
بعد از ۴ روز: ۳ بعد از ۴ ساعت: ۰/۹	بعد از ۴ روز: ۳ -	بعد از ۴ روز: ۲ -	- -	متوسط ۰ - ۴ برای OSA: =	کوشش بیداری

^۱ در مدل دوفرایندی، دینامیک هوموستاتیک با اسلاتور مدل شده است نه با کمی سازی سطح آدنوزین

^۲ برای گروه نورونی MA است. ردیف بالا برای بیداری و ردیف پایین برای خواب است

^۳ خستگی بدون احساس نیاز به افزایش خواب، شاخصی است که با OSA وابستگی معناداری دارد. مقادیر خستگی [۱۷] و کوشش بیداری [۷] با ایجاد شرایط محرومیت از خواب (تا

^۴ روز) سنجیده شده است

۴- نتیجه گیری

علی‌رغم ایده‌های مطرح شده در خصوص مدل سازی خواب و مراحل مختلف آن و نیز وجود چندین مدل از فرایند انتقال بین خواب و بیداری، که غالباً پایه‌ی فیلیپ‌فلاپی دارند، تا کنون مدلی از فرایند دینامیکی خواب، که خواست‌گاه بیماری آپنه‌ی انسدادی خواب باشد ارائه نشده است. انفصال خواب یا چندپارگی خواب، که در اثر مشکلات و اختلالاتی مانند OSA به وجود می‌آید، منجر به خوابی غیرترمیم‌کننده و در پی آن خواب آلودگی روزانه خواهد شد، که تبعات مختلفی برای بیمار به همراه خواهد داشت. با توجه به فراگیر بودن این اختلال و ضرورت درمان آن، امروزه تحقیقات در حوزه‌ی شناخت، کنترل و درمان آن، بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است.

مدل نوروفیزیولوژیکی که در این مقاله پیاده‌سازی شده است، به خوبی رفتار و دینامیک انتقال خواب/بیداری و تعاملات نورونی اساسی آن را توجیه می‌کند. این مدل که دارای ماهیتی متناظر با پارامترهای فیزیولوژیکی، مانند ویژگی‌های تاخیر زمانی نورومدولاتورها، شدت تعاملات بین جمعیت‌های نورونی و شدت اتصالات درایوهای ورودی است، در مقاله‌ی مرجع با تنوعی از داده‌های آزمایشگاهی، مانند دینامیک انگیختگی،

محرومیت از خواب، تحریک، تاخیر جت و نیز ویژگی‌های کلیدی EEG خواب و بیداری، مورد ارزیابی و اعتبارسنجی قرار گرفته و نشان داده شده که تطبیق‌پذیری خوبی با واقعیت دارد. از طرفی، دیدگاه دینامیک غیرخطی و انتقال فاز در توصیف رفتار نورونی، امکان تعمیم دادن مدل به حالت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف را فراهم می‌سازد. از میان این حالت‌ها، می‌توان به وقوع آپنه‌ی انسدادی در خواب، که رفتاری غیرقابل پیش‌بینی و اینترمیتنت دارد، اشاره کرد. از دیدگاه سیستم‌های غیرخطی، مکانیسم ایجاد، انتشار و اتمام آپنه‌ها، یک فرایند دینامیکی است که با وقوع تغییراتی در متغیرها/پارامترهای شبکه‌ی نورونی و یا ورودی‌های آن حادث می‌شود. نتایج مدل سازی این مقاله، وجود یک منطقه‌ی دوپایداری (که در آن حالت‌های خواب و بیداری با هم حضور دارند) را تایید می‌کند. هم‌چنین این مدل سازی نشان می‌دهد که هیستریسیس موجود در انتقال بین خواب و بیداری، تحت تاثیر عواملی که باعث انگیختگی می‌شوند، کوچک و ناپایدار شده و در نتیجه‌ی آن، انتقال‌های سریع و اینترمیتنت پدید می‌آید.

بهبود مدل و انطباق آن با نتایج تجربی و آزمایشگاهی به دست آمده از بیماری آپنه‌ی انسدادی، به عنوان کارهای آینده

- [9] N. Kleitman, "Basic rest-activity cycle— ۲۲ years later," *Sleep*, vol. 5, pp. 311-317, 1982.
- [10] D. Shannahoff-Khalsa, FE. Yates, "Ultradian sleep rhythms of lateral EEG, autonomic and cardiovascular activity are coupled in humans," *Int J Neurosci*, vol. 101, pp. 21-43, 2000.
- [11] J. Lu, D. Sherman, M. Devor, and C. Saper, "A putative flip-flop switch for control of REM sleep," *Nature*, vol. 441, pp. 589-594, 2006.
- [12] A. Borbely, P. Achermann, "Sleep homeostasis and models of sleep regulation," *Journal of Biological Rhythms*, vol. 14, pp. 559-570, 1999.
- [13] P. McCauley, L. Kalachev, A. Smith, et al., "A new mathematical model for the homeostatic effects of sleep loss on neurobehavioral performance," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 256, pp. 227-239, 2009.
- [14] R. W. McCauley, S. G. Massaquoi, A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system, *Am J Physiol.*, vol. 251, pp. 1011-29, Dec 1986.
- [15] B. Fulcher, A. Phillips, P. Robinson, "Modeling the impact of impulsive stimuli on sleep-wake dynamics," *Phys Rev E*, vol. 78, 051920, 2008.
- [16] A. Phillips, P. Robinson, D. Kedziora, R. Abeysuriya, "Mammalian sleep dynamics: how diverse features arise from a common physiological framework," *PLoS Comp Biol*, vol. 6, e1000826, 2010.
- [17] B. Fulcher, A. Phillips, P. Robinson, "Quantitative physiologically based modeling of subjective fatigue during sleep deprivation," *J Theor Biol*, vol. 264, pp. 407-419, 2010.
- [18] C.G. Diniz Behn, V. Booth, "Simulating microinjection experiments in a novel model of the rat sleep-wake regulatory network," *Journal of Neurophysiology*, Vol. 103, pp.1937-1953, 2010.
- [19] V. Booth, C.G. Diniz Behn, "A fast-slow analysis of the dynamics of REM sleep," *SIAM Journal of Applied Dynamical Systems*, vol., 11, pp. 212-242, 2012.
- [20] V. Booth, C.G. Diniz Behn, "Physiologically-based modeling of sleep wake regulatory networks," *Mathematical Biosciences*, vol. 250, pp. 54-68, 2014.
- [21] S.Kaur, N. P. Pedersen, S. Yokota, et al., "Glutamatergic Signaling from the Parabrachial Nucleus Plays a Critical Role in Hypercapnic Arousal," *The Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 18, pp. 7627-7640, 2013.
- [22] N. L. Chamberlin, "Brain circuitry mediating arousal from obstructive sleep apnea," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 23, no. 5, pp. 774-779, October 2013.
- [23] A. C. Skeldon, D. J. Dijk, G. Derks, "Mathematical Models for Sleep-Wake Dynamics: Comparison of the Two-Process Model and a Mutual Inhibition Neuronal Model", *Plos one*. Vol. 9, Issue 8, pp.1-16 e103877, 2014.
- [24] R. O. Pasnau, P. Naitoh, S. Stier, E. J. Kollar, "The psychological effects of 205 hours of sleep پیشنهاد می‌شود. با توجه به عدم دسترسی به داده‌های خواب انسان و حیوان که قابل مقایسه با مدل باشند، در این تحقیق امکان ارزیابی انطباقی بیش‌تر و کامل‌تر میسر نبود. نویسنده در تلاش برای توسعه‌ی مدل و جمع‌آوری داده‌های تجربی جهت انجام تحقیقات آتی و ارزیابی‌های بیش‌تر است. هم‌چنین، جهت توسعه‌ی مدل برای کارهای آینده، می‌توان بسط مدل در سطح کورتیکال را مد نظر قرار داد. مدل FR و مشتقات آن، قادر به توصیف تغییرات مشاهده شده در مشخصات EEG، در هنگام گذار از SWS به REM، بیداری و برعکس آن، نظیر اتفاقاتی مانند رشد آهسته‌ی توان و انسجام نوسانات کم‌بسامد (خواب امواج آهسته)، که بعد از یک فروپاشی ناگهانی (خواب رم) ظاهر می‌شود، می‌باشد. به این ترتیب، پیشنهاد می‌شود که مدل با مشخصات و ویژگی‌های به دست آمده از سیگنال EEG، انطباق داده شود تا حقایق بیش‌تری از ارتباط انگیزتی‌های خواب در سطح نورونی با ظهور آن در ثبت‌های کورتکسی آشکار شود.
- ### ۵- مراجع
- [1] S. Raiesdana, "Quantifying the dynamic of OSA brain using multifractal formalism: A novel measure for sleep fragmentation," *Technology and Health Care*, vol. 25, pp. 265-284, 2017.
- [2] S. Raiesdana, "Automated sleep staging of OSAs based on ICA preprocessing and consolidation of temporal correlations," *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, vol. 41, pp. 161-176, March 2018.
- [3] D. W. Beebe, D. Gozal "Obstructive sleep apnea and prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits," *J Sleep Research*, vol. 11, pp. 1-16, 2002.
- [4] M. Sedigh-Sarvestani, S. J. Schiff, B. J. Gluckman, "Reconstructing Mammalian Sleep Dynamics with Data Assimilation," *PLOS Computational Biology*, vol. 8, issue 11, pp. 1-16, 2012
- [5] E. Bouazizi, R. Naeck, D. D'amore, et al., "Mathematical modelling of sleep fragmentation diagnosis," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 24, pp. 83-92, 2016.
- [6] A. J. K. Phillips, P. A. Robinson, A. Abouei Mehrizi, "A Quantitative Model of Sleep-Wake Dynamics Based on the Physiology of the Brainstem Ascending Arousal System," *J Biol Rhythm*, vol. 22, pp. 167-179, 2007.
- [7] P. A. Robinson, A. J. K. Phillips, B.D. Fulcher, M. Puckeridge and J. A. Roberts, A. Abouei Mehrizi, "Quantitative modelling of sleep dynamics," *Phil. Trans. R. Soc. A*, vol. 369, pp. 3840-3854, 2018.
- [8] G. Morruzzi, H. Magoun, "Brain stem reticular formation and activation of EEG," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 1, pp. 455-473, 1949.

deprivation,” Arch. Gen. Psychiat, vol. 18, pp. 496–505, 1968.

- [25] M. Puckeridge, B. D. Fulcher, A. J. K. Phillips, P. A. Robinson, “Incorporation of caffeine into a quantitative model of fatigue and sleep,” J. Theor. Biol., vol. 273, pp. 44–54, 2011.