

# Détection et modélisation biomathématique d'événements transitoires dans l'EEG pendant l'installation d'une épilepsie chez la souris

CLÉMENT HUNEAU<sup>1,2</sup>, PASCAL BENQUET<sup>1,2</sup>, ARNAUD BIRABEN<sup>1,2,3</sup>, BENOÎT MARTIN<sup>1,2</sup>, FABRICE WENDLING<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France

<sup>2</sup> Université de Rennes 1, LTSI, F-35000, France

<sup>3</sup> Unité d'Épileptologie, Service de Neurologie, CHU, Rennes, F-35000, France

clement.huneau@caramail.fr, fabrice.wendling@univ-rennes1.fr

**Résumé** - Les épilepsies acquises se déclarent après un processus graduel appelé épileptogénèse. Le fait que ce processus soit en général dépourvu de crises ou de toute autre activité symptomatique le rend difficile à étudier chez l'homme. Il existe cependant, dans des modèles animaux d'épileptogénèse, certaines modifications fonctionnelles, telles des pointes épileptiques sporadiques (PES), observables par électroencéphalographie et plus particulièrement dans les potentiels de champs locaux (LFP). Nous cherchons à appréhender des modifications physiopathologiques menant à l'épilepsie, en étudiant et en interprétant les changements morphologiques de ces PES au cours de l'épileptogénèse. Cette tâche nécessite d'abord une détection spécifique des PES dans des signaux non stationnaires présentant d'autres types d'événements transitoires. Ensuite, nous avons dû définir des caractéristiques morphologiques calculées automatiquement sur chaque événement détecté. La méthode développée a permis de mettre en évidence une évolution de la forme des PES, en particulier une augmentation de l'onde suivant la pointe initiale. Dans un second temps, afin d'interpréter ces modifications électrophysiologiques en termes de processus physiopathologiques sous-jacents, nous avons implémenté un modèle biomathématique, physiologiquement argumenté, capable de simuler des PES. Formellement, ce modèle est un système dynamique non linéaire qui reproduit les interactions synaptiques (excitatrices et inhibitrices) dans une population de neurones. Nos résultats montrent en effet, qu'une diminution de l'inhibition GABAergique entraîne un accroissement de l'onde dans les pointes épileptiques. Cette hypothèse du modèle théorique a finalement été validée expérimentalement.

**Abstract** - Acquired epilepsies occur after a process called epileptogenesis. Because it is clinically silent, studying this process is difficult in human epilepsy. Nevertheless, animal models of epileptogenesis may present functional modifications, as sporadic epileptic spikes (SES), which can be observed in local field potentials (LFP). We aim to understand pathophysiological processes responsible for epilepsy by studying morphological modifications of SES during epileptogenesis. Firstly, we have developed signal processing methods in order to automatically detect and characterize these events. Hence, we observed and quantified morphological changes of epileptic spikes during epileptogenesis. In particular, we noticed the emergence and the increase of a wave which directly follows the initial spike component. Secondly, in order to interpret these electrophysiological modifications in terms of underlying mechanisms, we implemented a computational model suitable for simulating epileptic spikes. This neural mass model is a neurophysiologically-plausible mesoscopic representation of synaptic interactions (excitation and inhibition) in the hippocampus. Our results show that a diminution of GABAergic inhibition leads to an increase of the aforementioned wave. We finally performed experiments that have validated the model prediction.

## 1 Introduction

L'épilepsie est une maladie neurologique caractérisée par la récurrence de crises qui affectent gravement la vie des patients. Aujourd'hui, les processus par lesquels un cerveau sain devient épileptique (c-à-d. l'épileptogénèse) sont très mal connus [1] ; des progrès doivent être accomplis pour comprendre quelles modifications amènent sur le long terme les systèmes neuronaux à générer spontanément des crises d'épilepsie. L'épileptogénèse ne peut pas être étudiée dans les cas cliniques car les patients ne sont diagnostiqués que lorsqu'ils sont déjà épileptiques ; l'utilisation de modèles expérimentaux est donc indispensable à sa compréhension. Nous avons enregistré l'activité électrophysiologique (potentiels de

champs locaux – LFP) dans l'hippocampe (région CA1) de souris préalablement traitées avec de l'acide kaïnique [2]. Au fil des jours, des changements notables

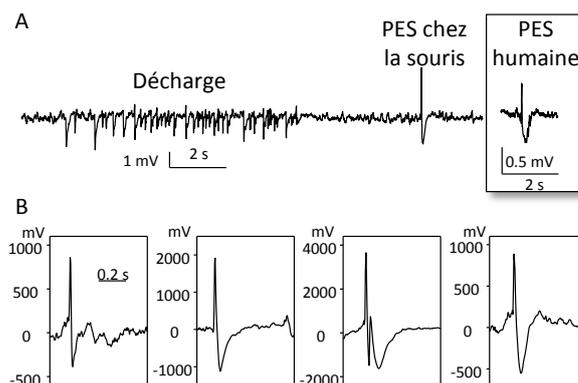


Figure 1 : Pointes Épileptiques Sporadiques (PES).

apparaissent dans les signaux LFP, notamment des événements paroxystiques isolés aussi appelés pointes épileptiques sporadiques (PES).

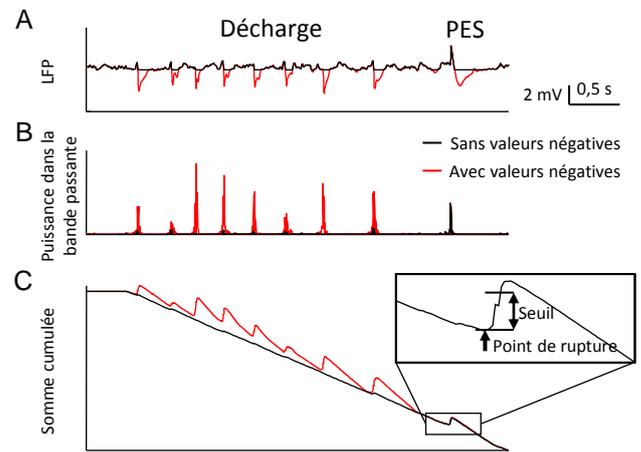
L'objectif de l'étude est double : i) suivre dans le temps l'évolution des PES grâce à des algorithmes automatiques de détection et de caractérisation et ii) élucider, grâce à un modèle biomathématique de population neuronale, les modifications sous-jacentes responsables de l'évolution des PES.

## 2 Détection et caractérisation des PES

### 2.1 Méthode

La détection d'événements transitoires dans l'EEG est une question qui est depuis longtemps abordée [3], [4]. Le problème auquel nous nous sommes confrontés nécessite une solution très spécifique à la forme des PES et à la nature du signal dans lequel elles interviennent. D'une part le signal LFP recueilli chez les souris épileptiques est non stationnaire. D'autre part, les PES sont des activités transitoires qui interviennent parfois durant d'autres types d'activités épileptiques que l'on ne cherche pas à détecter (Figure 1A). Comme le montre la Figure 1B, la morphologie des événements recherchés est variable, laissant cependant apparaître un caractère constant, la pointe initiale positive. C'est sur ce caractère que nous avons ciblé notre méthode de détection. Pour cela, nous nous sommes inspirés de travaux utilisant l'information fréquentielle dans un problème similaire de détection de pointes dans un signal LFP chez l'homme [5]. À cette méthode, nous avons ajouté l'information de polarité pour différencier les PES des décharges. La méthode de détection que nous avons utilisée comprend deux étapes : la première consiste à augmenter le contraste entre les PES et l'activité de fond, la seconde est une prise de décision sur la présence ou non d'une PES à un instant donné.

Afin d'augmenter le contraste, nous appliquons une contrainte de positivité sur le signal précédemment centré sur sa médiane. Ensuite un filtre passe-bande ( $F_{c1} = 30 \text{ Hz}$ ,  $F_{c2} = 70 \text{ Hz}$ ) à déphasage linéaire est appliqué, puis le signal de sortie est élevé au carré. Comme le montre la Figure 2, A et B, la puissance dans la bande filtrée discrimine bien les événements recherchés (PES) des activités non désirées (décharges) ; et ce grâce à la contrainte de positivité que nous avons introduite. La quantité ainsi calculée sert ensuite à prendre une décision et à estimer l'instant d'occurrence d'une PES. Ces deux actions sont réalisées par un algorithme de détection de rupture de type Page-Hinkley [6]. Cette méthode est basée sur la comparaison des vraisemblances de deux hypothèses : une hypothèse  $H_1$  qu'il y ait une rupture dans le signal et donc une PES, et une hypothèse  $H_0$  qu'il n'y en ait pas. Une fonction de décision récursive est calculée à partir de ce rapport de vraisemblance Figure 2C. Cette méthode permet une détection plus optimale qu'un simple seuillage sur la puissance dans la bande filtrée, notamment pour détecter l'instant précis de début de la PES.

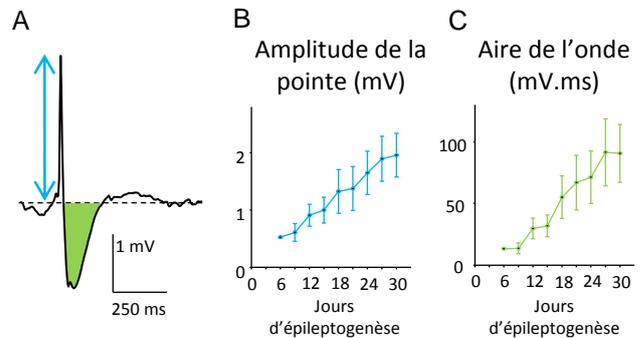


**Figure 2 : Méthode de détection des pointes épileptiques. A/ Signal LFP. B/ Signal avant la méthode de détection de rupture. C/ Sortie de l'algorithme de détection de rupture.**

La détection est suivie d'une étape de caractérisation de la forme des PES. Nous nous sommes intéressés à deux aspects : l'amplitude de la pointe et l'aire de l'onde qui la suit (Figure 3A).

### 2.2 Résultats : modifications morphologiques des PES au cours de l'épileptogénèse

Les algorithmes ainsi implémentés nous ont permis de suivre l'évolution des PES à différents instants de l'épileptogénèse chez six souris épileptiques. Outre une augmentation de la fréquence d'occurrence des pointes (non illustrée ici), nos résultats révèlent une modification de leur forme. Alors que l'amplitude de la pointe augmente d'environ 250 %, l'aire de l'onde augmente quant à elle d'environ 550 % (Figure 3 B et C).



**Figure 3 : Changements morphologiques des PES. A/ Caractérisation morphologique d'une PES. B/ Évolution de l'amplitude de la pointe. C/ Évolution de l'aire de l'onde. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard sur la moyenne.**

## 3 Modélisation biomathématique des PES

### 3.1 Modèle de population neuronale proposé

Notre second objectif est d'interpréter ces changements électrophysiologiques en termes de modifications physiopathologiques sous-jacentes. Nous avons représenté la région CA1 par un modèle réaliste de population neuronale, basé sur les travaux de [7]. Ce modèle comporte deux sous-populations neuronales, l'une excitatrice (cellules pyramidales -  $P$ ) et l'autre inhibitrice (interneurones -  $I$ ) (Figure 4). La génération

des pointes épileptiques est effectuée en augmentant brusquement l'activité sur une entrée spécifique (CA3), ajoutée dans ce but, et conformément à la littérature [8]. Chaque connexion est associée à un paramètre ( $D_{CA3 \rightarrow P}$ ,  $C_{P \rightarrow P}$ ,  $C_{I \rightarrow P}$  et  $C_{P \rightarrow I}$ ) qui règle l'efficacité de cette connexion.

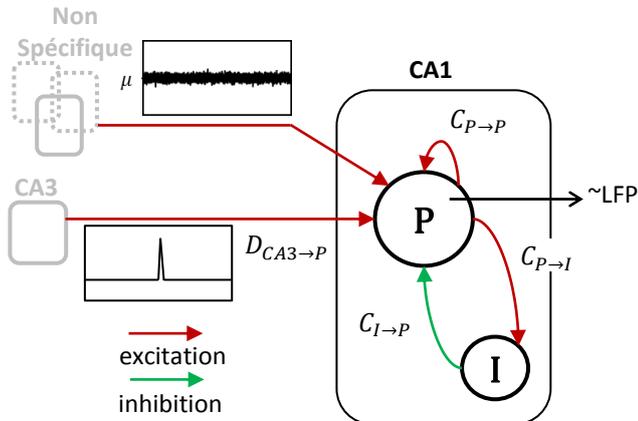


Figure 4 : Modèle biomathématique à deux sous-populations neuronales  $P$  et  $I$ .

L'activité entrante des  $P$  est recueillie et traitée par un filtre passe-haut modélisant le système d'acquisition. Ce signal peut être assimilé à un LFP, tels ceux enregistrés dans la région CA1 chez les souris épileptiques.

### 3.2 Résultats : influence des paramètres sur la forme des PES

L'analyse de sensibilité que nous avons réalisée a mis en évidence deux paramètres importants intervenant dans la forme des PES (Figure 5A). Tout d'abord, il apparaît que l'amplitude de la partie pointe est essentiellement influencée par l'efficacité  $D_{CA3 \rightarrow P}$  de la connexion afférente de CA3 vers les cellules pyramidales. Mais le résultat le plus intéressant réside dans l'influence de la connexion inhibitrice sur l'aire de l'onde. En effet, comme le montre la Figure 5B, une diminution de l'efficacité de la connexion inhibitrice vers les cellules pyramidales entraîne un accroissement de l'onde.

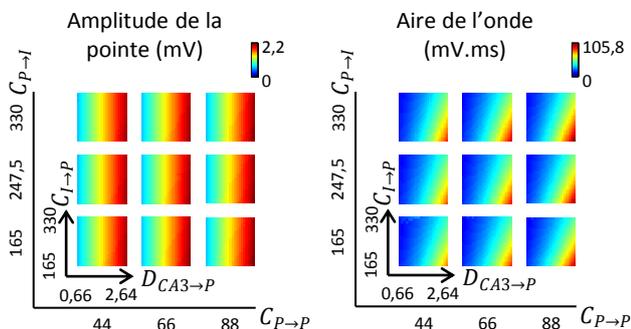


Figure 5 : Influence des paramètres du modèle sur la forme des pointes épileptiques.

Ce phénomène est contre-intuitif car cette onde, observée dans le LFP, résulte directement de la neurotransmission inhibitrice depuis les  $I$  vers les  $P$ . Afin de comprendre ce mécanisme nous avons étudié dans ce modèle l'évolution des taux de décharge moyens des sous-populations  $P$  et  $I$ , et ce pour une forte

et pour une faible efficacité de la connexion inhibitrice  $C_{I \rightarrow P}$  (Figure 6). Le constat est que les  $P$  déchargent plus vers les  $I$  lorsque l'inhibition est faible, et par un phénomène de contre-réaction, ces dernières inhibent d'avantage les  $P$ . L'onde qui apparaît après la pointe sur le LFP est ainsi plus importante alors même que l'efficacité de la connexion inhibitrice est diminuée.

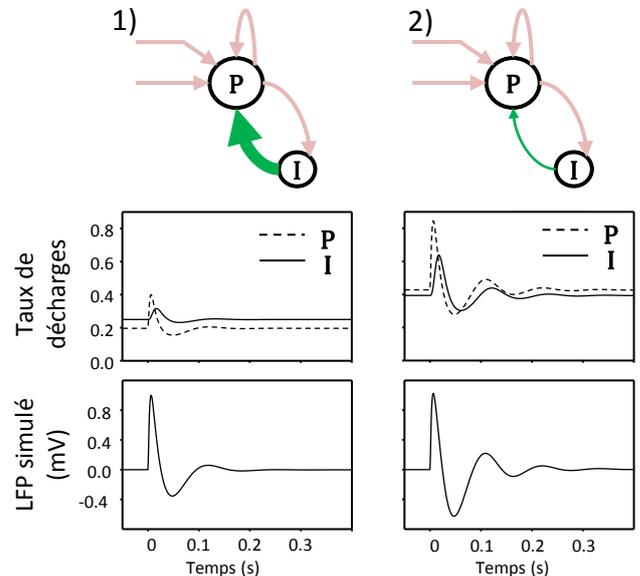


Figure 6 : Relation entre l'efficacité de l'inhibition et l'aire de l'onde.

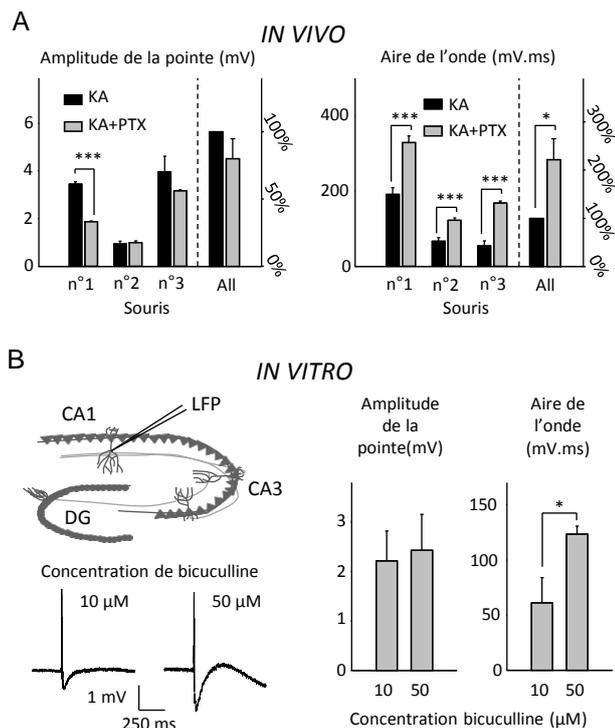
## 4 Validation expérimentale de la prédiction du modèle

Le modèle biomathématique prédit qu'une diminution de l'efficacité du retour inhibiteur des  $I$  vers les  $P$  a un effet amplificateur sur l'onde des PES. Cette diminution peut se traduire biologiquement par une réduction de l'efficacité de la transmission gabaergique au niveau des synapses inhibitrices. Afin de valider la prédiction du modèle, nous avons induit un blocage partiel des récepteurs  $GABA_A$  dans deux modèles animaux de pointes épileptiques, *in vivo* et *in vitro*.

Une première expérience *in vivo* a consisté à injecter (i.p.) chez trois souris épileptiques présentant des PES une solution de sérum physiologique et de picrotoxine (PTX), un antagoniste non-compétitif du  $GABA_A$ . Nous avons comparé les morphologies des PES détectées avant et après l'injection de PTX. Comme le montre la Figure 7A, la PTX a provoqué une augmentation de l'aire de l'onde alors qu'elle ne change pas significativement l'amplitude de la pointe.

Dans la deuxième expérience, nous avons utilisé des tranches organotypiques [10] d'hippocampes de rat. Ces tranches sont capables de générer spontanément des événements proches des PES en condition d'excitabilité augmentée. Cette condition est produite dans notre cas par une diminution de taux d'ions  $CA2+$ , dans le liquide cérébro-spinal, associé à une administration de bicuculline, un antagoniste compétitif des récepteurs du  $GABA_A$ . Deux concentrations de bicuculline, 10  $\mu M$  et 50  $\mu M$ , ont été utilisées respectivement sur quatre et trois tranches. Ces expériences ont révélé une

augmentation significative de l'aire de l'onde entre 10  $\mu\text{M}$  et 50  $\mu\text{M}$  de bicuculline (Figure 7B).



**Figure 7 : Validation expérimentale des prédictions du modèle.** (\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$ )

## 5 Conclusion

Nous avons mis en place dans ce travail des méthodes de traitement du signal et de modélisation biomathématique afin de repérer et d'interpréter des modifications du signal LFP acquis au cours de l'épileptogenèse. L'hypothèse fournie par le modèle sur le lien entre le degré d'inhibition et l'aire de l'onde des PES a ensuite été validée expérimentalement. De plus, cette hypothèse est en accord avec des travaux suggérant une diminution de l'inhibition dans la région CA1 au cours de l'épileptogenèse [9]. Notre travail a donc permis de comprendre le lien entre les modifications morphologiques des PES et des processus physiopathologiques sous-jacents liés à l'épileptogenèse.

## 6 Références

- [1] M. A. Dichter, "Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention.," *Epilepsia*, vol. 38 Suppl 9, pp. S2–6, Jan. 1997.
- [2] V. Riban, V. Bouilleret, B. T. Pham-Lê, J.-M. Fritschy, C. Marescaux, and A. Depaulis, "Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy.,"

*Neuroscience*, vol. 112, no. 1, pp. 101–11, Jan. 2002.

- [3] F. H. Lopes da Silva, K. van Hulten, J. G. Lommen, W. Storm van Leeuwen, C. W. van Veelen, and W. Vliegthart, "Automatic detection and localization of epileptic foci.," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 43, no. 1, pp. 1–13, Jul. 1977.
- [4] L. Senhadji, J.-L. Dillenseger, F. Wendling, C. Rocha, and A. Kinie, "Wavelet analysis of EEG for three-dimensional mapping of epileptic events.," *Ann Biomed Eng*, vol. 23, no. 5, pp. 543–52, 1995.
- [5] J. Bourien, F. Bartolomei, J.-J. Bellanger, M. Gavaret, P. Chauvel, and F. Wendling, "A method to identify reproducible subsets of co-activated structures during interictal spikes. Application to intracerebral EEG in temporal lobe epilepsy.," *Clin Neurophysiol*, vol. 116, no. 2, pp. 443–55, Feb. 2005.
- [6] M. Basseville and I. V. Nikiforov, *Detection of Abrupt Changes: Theory and Application*. Prentice-Hall, Inc., 1993, p. 469.
- [7] F. Wendling, F. Bartolomei, J.-J. Bellanger, and P. Chauvel, "Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition.," *Eur J Neurosci*, vol. 15, no. 9, pp. 1499–508, May 2002.
- [8] M. Avoli, M. D'Antuono, J. Louvel, R. Köhling, G. Biagini, R. Pumain, G. D'Arcangelo, and V. Tancredi, "Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro.," *Prog Neurobiol*, vol. 68, no. 3, pp. 167–207, Oct. 2002.
- [9] R. Cossart, C. Dinocourt, J. C. Hirsch, A. Merchán-Pérez, J. De Felipe, Y. Ben-Ari, M. Esclapez, and C. Bernard, "Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy.," *Nat Neurosci*, vol. 4, no. 1, pp. 52–62, Jan. 2001.
- [10] B. H. Gähwiler, M. Capogna, D. Debanne, R. A. McKinney, and S. M. Thompson, "Organotypic slice cultures: a technique has come of age.," *Trends Neurosci*, vol. 20, no. 10, pp. 471–7, Oct. 1997.