

Observations électrophysiologiques et modèles biomathématiques en neurosciences

FABRICE WENDLING

LTSI - UMR Inserm - Université de Rennes 1

Campus de Beaulieu - Bât. 22

35042 Rennes Cedex

fabrice.wendling@univ-rennes1.fr

Résumé – Les techniques d’observation des systèmes neuronaux aux échelles allant du niveau subcellulaire à celui du cerveau entier se sont considérablement développées au cours des cinquante années passées. Parmi ces techniques, l’enregistrement électrophysiologique et les signaux associés occupent toujours une place importante grâce à leur excellente résolution temporelle et aux nombreuses possibilités offertes, allant de l’activité intracellulaire jusqu’à celle de systèmes plus intégrés. La demande de méthodes d’analyse des signaux produits est également très forte, tout comme celle de modèles permettant d’interpréter les signaux observés ainsi que les quantités mesurées sur ces signaux. L’objectif de cet article est de proposer une synthèse sur les modèles biomathématiques développés par notre équipe au cours des 15 années passées. La ligne directrice est le niveau de modélisation, allant de l’échelle sub-cellulaire à celle tissulaire (cortex cérébral). A chaque niveau, le modèle est brièvement décrit et son apport est illustré, sur des signaux issus de l’expérimentation (in vivo et in vitro) ou de la clinique.

Abstract – Observation techniques dedicated to neuronal systems at scales ranging from subcellular to whole brain have considerably developed over the past fifty years. Among these techniques, electrophysiological recording and associated signals still occupy a central place due to their excellent temporal resolution and to the many possibilities to characterize neural networks, from intracellular activity to that of more integrated systems. In this context, the demand for signal processing methods is very high, as for computational models allowing for physiological interpretation of observed signals and quantities measured on these signals. The objective of this paper is to propose an overview of biomathematical models developed by our team over the past 15 years. The guideline is the level of modeling, from subcellular to tissue (cerebral cortex) scales. At each level, models are briefly described and their contribution is illustrated on signals recorded from experimental models (in vivo and in vitro) or from clinics.

1 Introduction

Les signaux électrophysiologiques constituent une classe particulière de signaux enregistrés à partir de systèmes physiologiques caractérisés par la présence de cellules excitables (neurones, myocytes, cellules des muscles striés squelettiques, ...). La particularité de ces cellules est liée à leur membrane dont le potentiel varie en fonction des stimuli externes. Ainsi, le neurone est capable de se dépolariser quand son potentiel de membrane dépasse une valeur seuil et d’émettre un potentiel d’action.

Ce sont A. Hodgkin et A. Huxley (prix Nobel de médecine et de physiologie en 1963 partagé avec J. Eccles) qui les premiers ont démontré l’existence de canaux ioniques membranaires dont l’ouverture et la fermeture étaient dépendants du potentiel. Grâce à un modèle biomathématique désormais connu sous le nom de modèle de Hodgkin et Huxley [3], ils ont pu élucider les mécanismes de génération du potentiel d’action (PA) liés à des canaux ioniques sélectifs dont la nature protéique ne fut confirmée que plusieurs dizaines d’années plus tard. Cet exemple est emblématique des des avancées considérables effectuées en neurosciences grâce à un couplage fort entre biologie, physiologie, mathématiques et technologie (premiers enregistrements de PA à l’aide de micro-électrodes).

Depuis les travaux de Hodgkin et Huxley, de nombreux modèles ont été proposés pour étudier l’activité cérébrale, observée au niveau cellulaire (signaux intracellulaires, micro-électrodes), au niveau de réseaux neuronaux (potentiels de champ locaux, électrodes extracellulaires), au niveau de régions cérébrales (signaux ECoG ou SEEG, électrodes ou matrices d’électrodes intra-crâniennes) et au niveau du cerveau entier (signaux EEG, électrodes de scalp).

Ces modèles peuvent, en première approximation, être divisés en deux groupes : ceux dédiés à l’étude de neurones isolés et ceux dédiés à l’étude d’assemblées de neurones. Pour ces dernières, deux types différents d’approche ont été mis en œuvre. La première consiste à construire des réseaux à partir d’un nombre élevé de cellules élémentaires, chacune étant représentée de manière explicite avec plus ou moins de détails. La seconde est une approche dite « condensée » dans laquelle on considère l’activité moyenne générée par une population neuronale, sans représentation des cellules unitaires.

Ces deux approches sont complémentaires. Elles visent toutes les deux à reproduire des signaux observés dans certaines conditions, à partir de représentations mathématiques, obligatoirement simplificatrices mais

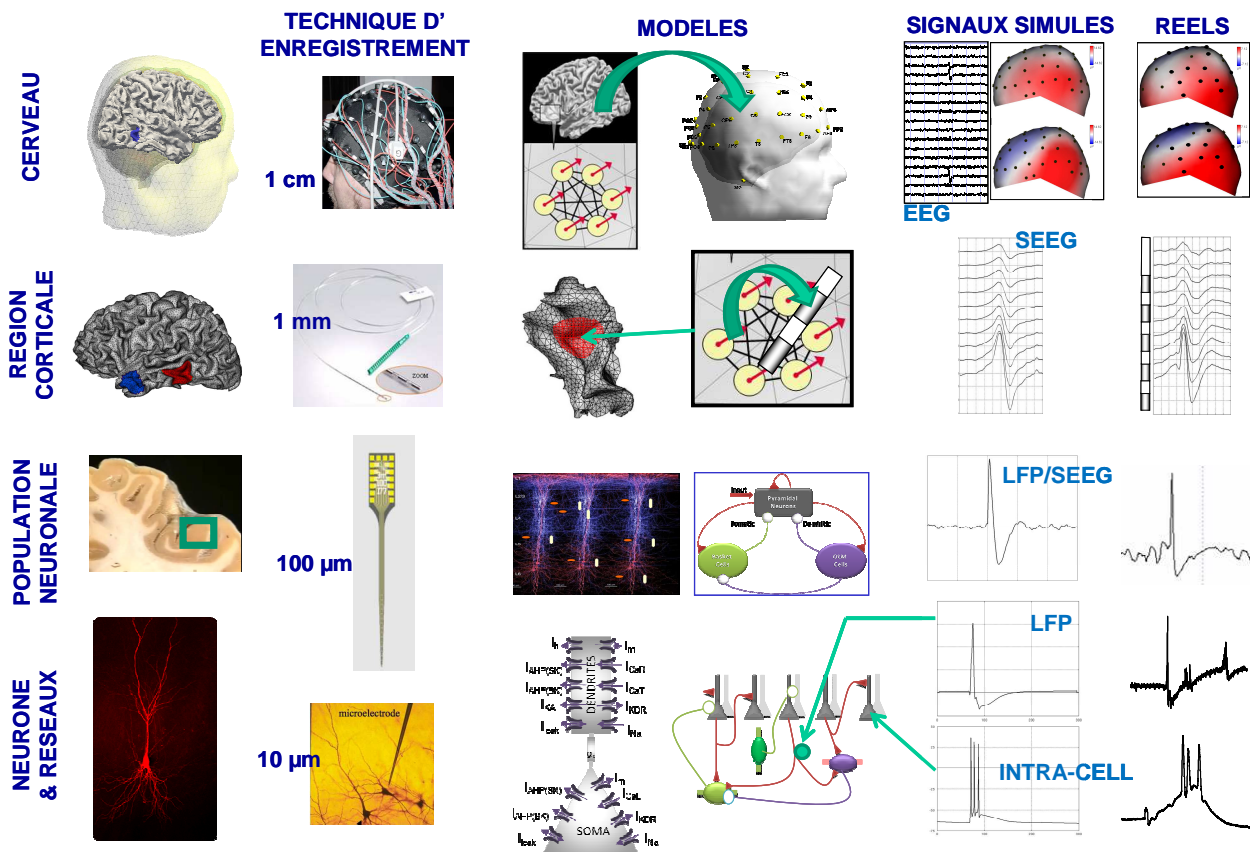


Figure 1 : modèles biomathématiques locaux et globaux des signaux électrophysiologiques cérébraux. (abréviations : LFP : local field potential ; EEG : électroencéphalographie ; SEEG : stéréo-EEG)

inspirées de la neurophysiologie. Depuis une quinzaine d'années, nous élaborons des modèles biomathématiques de l'activité cérébrale enregistrée en condition normale ou pathologique (épilepsie, revue dans [1]). En effet, l'interprétation d'événements électrophysiologiques spécifiques enregistrés chez les patients épileptiques est une phase essentielle dans le diagnostic. L'un des objectifs est donc d'établir des liens entre certaines signatures (pointes, oscillations rapides) dans les signaux électrophysiologiques observés au niveau des électrodes intracérébrales et l'activité, potentiellement anormale, générée au niveau des régions cérébrales explorées. Les modèles développés sont illustrés sur la figure 1, selon un axe « niveau de modélisation » (de bas en haut) et un axe « technique d'enregistrement, signaux simulés et réels » (de gauche à droite).

2 Neurones et réseaux de neurones

Nous avons élaboré un modèle biomathématique détaillé du réseau neuronal du champ CA1 de l'hippocampe, structure souvent impliquée dans les épilepsies méiales du lobe temporal (figure 1, 1^{ère} ligne). Ce modèle de réseau est composé de modèles unitaires de neurones principaux excitateurs (cellules pyramidales) et de cellules inhibitrices (interneurones). Afin de reconstruire une activité de réseau incluant un grand nombre de cellules, nous avons choisi d'élaborer des modèles cellulaires réduits à deux compartiments (soma, dendrites) dans la lignée des travaux de Pinsky et

Pinzel [2]. Dans chaque compartiment, la représentation des courants ioniques repose sur le formalisme de Hodgkin et Huxley [3]. La sélection des différents canaux ioniques réside dans la recherche du meilleur compromis entre l'obtention d'un modèle « minimal » et l'inclusion de canaux permettant de reproduire au mieux le comportement physiologique classique d'un neurone mais également ceux identifiés comme ayant un rôle majeur dans la génération d'activités épileptiformes. Les interneurones sont quant à eux modélisés à partir d'une représentation mono-compartimentale. A partir de ce réseau, le potentiel de champ est reconstruit par résolution du problème direct, en utilisant la théorie dipolaire. L'activation synaptique d'un neurone entraîne des variations de potentiel le long de sa membrane. La cellule s'apparente ainsi à un dipôle de courant. Ainsi, une électrode positionnée à proximité du réseau va être sensible à la contribution de chaque dipôle de courant, en fonction sa distance, de son orientation et de son moment. Comme illustré, grâce à ce modèle, nous avons montré quels courants excitateurs et inhibiteurs générés au niveau dans les cellules pyramidales contribuaient à la composante rapide ("pointe") et à la composante lente ("onde") observées en champ [4]. En outre, le modèle fournit des informations capitales sur la sensibilité des électrodes et sur la relation entre le potentiel de champ local (LFP pour « local field potential ») et l'activité intracellulaire des neurones et interneurones représentés dans le réseau, donnée qu'il est difficile d'obtenir expérimentalement.

3 Population neuronale

Le LFP reflète principalement la sommation des potentiels post-synaptiques des cellules pyramidales activées. Des modèles macroscopiques de génération du LFP ont été proposés depuis le début des années 70. Les progrès substantiels ont été apportés par Wilson and Cowan qui ont montré que la dynamique d'un ensemble neuronal peut être décrite par un petit nombre d'équations différentielles ordinaires. Ici, on considère un groupe de neurones, formé de deux sous-ensembles : le premier est composé des cellules principales (cellules pyramidales) qui reçoivent un feedback (soit excitateur, soit inhibiteur) du second sous-ensemble composé des interneurons locaux (les cellules non pyramidales, les cellules stellaires, ...) qui elles, reçoivent une entrée excitatrice uniquement. L'influence du voisinage et celle des populations plus distantes est modélisée par une entrée excitatrice qui représente globalement la densité moyenne des potentiels d'action afférents. Le premier sous-ensemble est caractérisé par i) deux fonctions de transfert linéaires qui transforment l'information pré-synaptique (densité moyenne des trains de potentiels d'action) en une information post-synaptique (potentiel membranaire post-synaptique excitateur – PPSE - ou inhibiteur – PPSI -) et ii) par une fonction non linéaire statique qui relie le potentiel membranaire moyen d'un sous-ensemble à la densité moyenne des potentiels d'action générés par les neurones.

La simplicité et la généralité de ce modèle le rendent utilisable pour d'autres systèmes neuronaux. Comme illustré sur la figure 1 (2^{ème} ligne), nous avons exploité cette approche pour modéliser le LFP enregistré à partir de microélectrodes extracellulaires. Le modèle est basé sur l'organisation cellulaire de l'hippocampe (champ CA1). Après étude des différents types de cellules et de leur connectivité (interactions synaptiques), nous avons élaboré un système d'équations différentielles ordinaires non linéaires dont l'intégration produit un signal analogue au LFP. Pour la première fois, ce modèle intègre: i) le rôle des interneurons projetant dans la région dendritique et dans la région péri-somatique des cellules pyramidales [5], et ii) l'altération possible des interneurons dendritiques dans le tissu épileptique [6]. Grâce à cette extension, le modèle proposé reproduit, pour des modifications de paramètres physiologiquement pertinentes, la grande majorité des activités caractéristiques des épilepsies partielles humaines dont les oscillations haute fréquence observées lors du déclenchement des crises [7]

4 Région corticale

Dans certains désordres neurologiques comme l'épilepsie ou la maladie de Parkinson, on a recours à des enregistrements directs de l'activité cérébrale en utilisant des électrodes intracérébrales de taille relativement importante (capteur : 2 mm, 0.8 mm de diamètre) positionnées dans différentes régions du cerveau, corticales ou sous-corticales. Pour le

neocortex, la surface plissée (gyri et sillons) a une influence directe sur le signal recueilli au niveau des électrodes, et donc sur son interprétation. Afin de rendre compte de façon réaliste des caractéristiques spatiales et temporelles de ce type de source, nous avons proposé un modèle représentant l'activité électrique d'une zone corticale (élément de néocortex). Illustré sur la figure 1 (3^{ème} ligne), ce modèle consiste en un champ formé d'un très grand nombre de dipôles, chaque dipôle représentant l'activité élémentaire d'une population de neurones. La géométrie réaliste de l'élément de néocortex considéré est obtenue à partir d'une segmentation de l'IRM anatomique et d'un maillage surfacique de la surface du cortex, avec une excellente résolution spatiale (~ 1 mm²). La contribution électrique de chaque facette est représentée par un dipôle de courant élémentaire orienté orthogonalement à sa surface. En effet, on admet généralement que les populations de neurones principaux (cellules pyramidales) à l'origine de l'activité électrique sont assimilables à des dipôles de courant du fait, en partie, de leur alignement en palissades (Lopes da Silva, 2002). Ainsi, dans ce modèle de source, la position et l'orientation des dipôles sont contraintes par l'anatomie. Leur dynamique temporelle est donnée par un modèle réaliste de l'activité de champ locale produite par chaque population de neurones, comme décrit dans la section 3.

Dans le calcul du potentiel électrique généré par une source étendue, nous avons considéré deux types de représentation du milieu de propagation : un modèle de tête à trois sphères concentriques et un modèle réaliste obtenu à partir de la segmentation des données IRM. Dans les deux cas, chaque milieu (cerveau, os et scalp) est considéré comme homogène et isotrope et est caractérisé par sa conductivité. L'expression du potentiel électrique engendré par la source néocorticale étendue a été établie à partir des équations de l'électrostatique et en appliquant le théorème de superposition. Le modèle a d'abord été évalué par comparaison à des signaux intracérébraux réels (figure 1, 3^{ème} ligne, 4^{ème} colonne). Les résultats, décrits dans [8] montrent que l'association de deux niveaux de modélisation assure une description réaliste des propriétés spatiales et temporelles des sources neuronales à l'origine de l'activité SEEG. Le modèle génère des signaux similaires à ceux enregistrés dans des structures néocorticales lors de processus épileptiques. Les simulations effectuées ont également permis d'interpréter les signaux réels par rapport aux paramètres liés à la source (surface, organisation spatiale, degré de couplage entre populations neuronales). Elles ont ainsi confirmé certaines hypothèses physiopathologiques, comme la synchronisation d'un vaste ensemble de populations neuronales lors de la génération des activités épileptiques transitoires (pointes).

5 Cerveau entier

Dans l'ensemble des observations électrophysiologiques, les signaux EEG occupent toujours une place importante, du fait de leur caractère non invasif et de la facilité de mise en œuvre de la technique. Les systèmes commercialisés n'ont cessé d'évoluer depuis le milieu du vingtième siècle, avec la standardisation de la position des électrodes de scalp, l'augmentation du nombre d'électrodes et le passage des équipements analogiques aux équipements numériques (« paperless »). L'examen EEG est indiqué dans de nombreuses situations cliniques. La communauté scientifique est extrêmement active, tant sur le plan de la recherche médicale que de celle en sciences cognitives.

Dans le but d'interpréter les signaux EEG, nous avons développé un modèle « cerveau entier » dans lequel on considère le neocortex comme la principale source à l'origine des potentiels recueillis à la surface du scalp (figure 1, 4^{ème} ligne). Ce modèle associe un modèle biophysique de sources dipolaires et un modèle biomathématique de populations neuronales. Le premier est utilisé pour décrire les caractéristiques géométriques des populations de neurones actives, tandis que le second est utilisé pour simuler le déroulement temporel de leur activité. La position et l'orientation des dipôles sont définies à l'aide d'un maillage réaliste de la surface corticale, construit à partir de la segmentation d'images IRM anatomique (interface entre matière grise et matière blanche). Afin de représenter le plus fidèlement possible la géométrie complexe de la surface corticale (surface plissée, hautement circonvoquée), nous utilisons un maillage très fin, avec une surface moyenne pour les triangles de l'ordre du mm². Un dipôle de courant est alors placé au barycentre de chaque triangle du maillage (supposé représenter une population de neurones) et son orientation est fixée suivant la normale à sa surface (les cellules pyramidales étant orientées perpendiculairement à la surface du cortex).

Les déroulements temporels de l'activité des populations de neurones ont été simulés à partir d'un modèle neurophysiologiquement pertinent. Dans ce modèle, on considère un ensemble de N populations de neurones distribuées sur la surface du néocortex et interconnectées. Les connexions entre populations de neurones distantes sont assurées par les cellules pyramidales, capables de projeter leur axone vers les autres régions cérébrales. La simulation des signaux (S)EEG passe par la résolution du *problème direct*, i.e. le calcul du potentiel électrique engendré par une source (dipôle de courant) dans le milieu cérébral. Pour cela, il faut définir un modèle pour le milieu conducteur (la tête) dans lequel circulent les courants sources. Ce modèle doit rendre compte de la géométrie et des propriétés physiques (conductivités électriques) des différents tissus constituant la tête. L'application des lois de la physique (approximation quasi-statique de l'équation de Poisson) permet alors de calculer le potentiel électrique sur les électrodes de scalp.

Le modèle permet de simuler des signaux électrophysiologiques aux propriétés réalistes, simultanément sur les électrodes de scalp et le long des

électrodes intracérébrales, pour des activités normales et épileptiformes (pointes intercritiques, décharges rapides). De plus, ses vertus intégratives permettent d'aborder les relations entre sources et signaux, et de mieux comprendre les formes d'onde observées par rapport aux caractéristiques spatiales et temporelles des sources d'activité. Dans ces travaux [9, 10], nous avons en effet étudié l'influence, sur les signaux EEG et SEEG simulés, de certains paramètres du modèle liés aux sources d'activité (étendue spatiale, position, synchronisation).

6 Discussion

Dans ce résumé, l'objectif a été de montrer que des modèles biomathématiques inspirés de la neurophysiologie peuvent permettre de mieux interpréter les mélanges, souvent complexes, observés au niveau des capteurs. Dans ce contexte, de nombreux points n'ont pas été évoqués, comme les questions relatives à l'identification et l'identifiabilité des modèles, les approches multi-niveaux, la capacité à générer des hypothèses testables expérimentalement.

Les signaux électrophysiologiques véhiculent des informations essentielles sur le (dys)fonctionnement du cerveau. De notre capacité à « décoder » ces signaux, dépendent de nombreuses applications, en recherche clinique ou en sciences cognitives.

Remerciement

Ces travaux ont été soutenus par le Conseil Régional de Bretagne. Projet: EPIGONE "Bridging in silico, in vitro and in vivo models for improving diagnostic and therapeutic strategies in epilepsy" (Appel à projets CREATE: "Créativité et Thématiques Exploratoires")

Références

- [1] F. Wendling, F. Bartolomei, F. Mina, C. Huneau, and P. Benquet, "Interictal spikes, fast ripples and seizures in partial epilepsies - combining multi-level computational models with experimental data," *European Journal of Neuroscience*, vol. 36, pp. 2164-2177, 2012.
- [2] P. F. Pinsky and J. Rinzel, "Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons," *J Comput Neurosci*, vol. 1, pp. 39-60, 1994.
- [3] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, "Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo," *J Physiol*, vol. 116, pp. 424-48, 1952.
- [4] S. Demont-Guignard, P. Benquet, U. Gerber, and F. Wendling, "Analysis of intracerebral EEG recordings of epileptic spikes: insights from a neural network model," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 56, pp. 2782-95, 2009.
- [5] M. I. Banks, J. A. White, and R. A. Pearce, "Interactions between distinct GABA(A) circuits in hippocampus," *Neuron*, vol. 25, pp. 449-57, 2000.
- [6] R. Cossart, C. Dinocourt, J. C. Hirsch, A. Merchan-Perez, 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, pp. 52-62, 2001.
- [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, pp. 1499-508, 2002.
- [8] D. Cosandier-Riméle, J. Badier, P. Chauvel, and F. Wendling, "A physiologically plausible spatio-temporal model for depth-EEG signals recorded with intracerebral electrodes in human partial epilepsy," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. in press, 2006.
- [9] D. Cosandier-Rimele, I. Merlet, J. M. Badier, P. Chauvel, and F. Wendling, "The neuronal sources of EEG: Modeling of simultaneous scalp and intracerebral recordings in epilepsy," *Neuroimage*, vol. 42, pp. 135-146, 2008.
- [10] D. Cosandier-Rimele, F. Bartolomei, I. Merlet, P. Chauvel, and F. Wendling, "Recording of fast activity at the onset of partial seizures: Depth EEG vs. scalp EEG," *Neuroimage*, vol. 59, pp. 3474-3487, 2012.