



HAL
open science

Modélisation macroscopique du complexe Hippocampe-Cortex Entorhinal

Fabrice Wendling, Etienne Labyt, Fabrice Bartolomei

► **To cite this version:**

Fabrice Wendling, Etienne Labyt, Fabrice Bartolomei. Modélisation macroscopique du complexe Hippocampe-Cortex Entorhinal. Deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, "Neurocomp08", Oct 2008, Marseille, France. hal-00331552

HAL Id: hal-00331552

<https://hal.science/hal-00331552>

Submitted on 17 Oct 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modélisation macroscopique du complexe Hippocampe-Cortex Entorhinal et interprétation des signaux EEG intracérébraux dans les Epilepsies du Lobe Temporal.

F. Wendling^{1,2}, E. Labyt^{1,2}, F. Bartolomei^{3,4}

¹ INSERM, U642, Rennes, F-35000, France

² Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, F-35000, France

³ INSERM, U751, Marseille, F-13000, France

⁴ Université d'Aix Marseille 2, LNN, Marseille, F-13000, France

fabrice.wendling@univ-rennes1.fr

RESUME

Les mécanismes de génération et de propagation des activités intercritiques et critiques au sein de la boucle Hippocampe-Cortex Entorhinal (HIP-CE) dans les épilepsies temporales restent encore mal compris. Ils sont étudiés ici au travers d'un modèle computationnel macroscopique basé sur l'organisation cellulaire et les connexions au sein du complexe HIP-CE. Les principaux paramètres du modèle, représentant les différents types d'interactions synaptiques intra- et inter-structures, sont identifiés en comparant quantitativement les signaux simulés à des signaux EEG intracérébraux enregistrés chez l'homme dans l'hippocampe et le CE. Les résultats montrent que le modèle est capable de générer des signaux très réalistes en termes de dynamiques temporelles et de caractéristiques spectrales. Dans le modèle, des activités épileptiques sont obtenues pour des paramètres reproduisant la perte neuronale au sein du gyrus dentelé (GD) et le « sprouting » des fibres moussues. La génération des activités épileptiques est essentiellement expliquée dans le modèle par une évolution temporelle de l'inhibition GABAergique médiée par les récepteurs GABA_A slow, GABA_A fast et GABA_B. Lorsque les conditions normales au sein du GD sont reproduites, les activités épileptiques restent majoritairement confinées dans le CE, confortant l'hypothèse du rôle de « filtre » joué par le GD. Ces différents résultats sont illustrés dans des situations réelles rencontrées en épileptologie. Ils sont ensuite discutés, notamment par rapport aux données expérimentales.

MOTS CLES

Modèle, macroscopique, population neuronale, hippocampe, entorhinal, épilepsie

1. Introduction

L'Hippocampe est une structure interne du lobe temporal, souvent impliquée dans les épilepsies temporales mésoles (ETM) [1]. Dans cette pathologie est souvent observée une modification structurelle de l'hippocampe, généralement désignée sous le nom de sclérose hippocampique [2]. Cependant, cette structure n'est pas la seule impliquée dans les ETM et un intérêt croissant a été porté aux structures parahippocampiques. Chez l'animal, des modèles *in vitro* préservant les connexions entre le CE, le cortex périrhinal et l'hippocampe, ont permis de montrer qu'une activité épileptiforme peut être générée primordialement au sein des

cortex entorhinal et périrhinal pour se propager secondairement dans l'hippocampe [3]. Chez l'homme, l'analyse des signaux EEG intracérébraux (enregistrée en stéréoelectroencéphalo-graphie (SEEG) chez des patients présentant une ETM pharmaco-résistante) a permis de montrer que les crises peuvent aussi, dans certains cas, être initiées au sein du CE pour se propager ensuite à l'hippocampe [4]. Le réseau HIP-CE joue donc un rôle clé dans les ETM. Ces deux structures sont intimement connectées, selon un mode d'organisation « en boucle fermée » créant des conditions favorables d'hyperexcitabilité propice à l'initiation et la propagation d'activités épileptiques. Le but de ce travail est de proposer un modèle computationnel macroscopique, basé sur la physiologie, du réseau HIP-CE et de l'utiliser pour expliquer certains mécanismes d'initiation et de propagation des activités épileptiformes, tels qu'ils sont reflétés par les signaux EEG intracérébraux enregistrés chez les patients.

2. Modélisation du complexe HIP-CE

L'approche utilisée dans ce travail est dite « macroscopique ». Le modèle proposé représente les interactions post-synaptiques « moyennes » entre les sous-populations de neurones présentes dans chaque structure de la boucle HIP-CE. Cette approche a été décrite sur un plan théorique par Wilson et Cowan et utilisée par Freeman [5] et Lopes da Silva [6] pour interpréter des enregistrements électrophysiologiques. Plus récemment, ce type de modèle a été appliqué dans le cadre d'études cliniques et neurophysiologiques [7-11]. Il a notamment permis de faire le lien entre certains mécanismes physiopathologiques (« des-inhibition ») et les signaux intracérébraux enregistrés lors de la transition entre activité interictale et ictale au sein de l'hippocampe [10].

2.1 Modèle de population

Le principe général de ce type de modèle est de considérer chaque population de neurones comme étant composée de différentes sous-populations (typiquement, cellules principales et interneurons) qui interagissent via des connexions synaptiques. Au niveau des synapses, la conversion d'une densité moyenne de potentiels d'action (pour une sous-population considérée dans sa globalité) en potentiels post-synaptiques (PPS) moyens et la conversion

inverse (correspondant à l'intégration des PPS et leur conversion en potentiels d'action au niveau du soma) sont respectivement décrites dans le modèle par deux fonctions mathématiques.

La première (« pulse-to-wave ») est une fonction de transfert linéaire qui transforme l'information pré-synaptique (densité moyenne des trains de potentiels d'action) en une information post-synaptique (potentiel membranaire post-synaptique moyen excitateur – PPSE - ou inhibiteur – PPSI -). Sa réponse impulsionnelle, notée $h(t)$, est donnée par $h(t) = u(t) \cdot G g t e^{-gt}$. Elle reproduit le déroulement temporel d'un PPS de population réel pour lequel G désigne l'amplitude et $1/g$ la constante de temps (« rise time » et « decay time »). Ces deux paramètres sont adaptés en fonction du type de synapses (excitatrices ou inhibitrices).

La seconde (« wave-to-pulse ») est une fonction non linéaire de type sigmoïde $S(v) = 2e_0 / (1 + e^{r(v_0 - v)})$ où $2e_0$ est le taux maximal d'activation du groupe de neurones considéré, v_0 le potentiel post-synaptique correspondant à un taux e_0 , et r la raideur de la sigmoïde.

Comme illustré sur la figure 1, la sortie o_p de chaque sous-population P dépend de deux types d'entrée :

- spécifiques, o_i ($1 \leq i \leq k$, $k \neq P$), en provenance des k sous-populations afférentes via un nombre moyen de contacts synaptiques C_i^P ,
- non spécifiques, représentées globalement par un bruit excitateur n_p choisi blanc et gaussien.

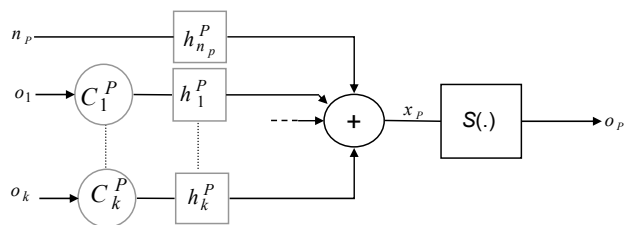


Figure 1 : diagramme général d'entrées/sortie pour une sous-population P de neurones représentée dans le modèle complet.

2.2 Modèle HIP-CE

Le modèle complet de la boucle HIP-CE est présenté schématiquement sur la figure 2. Il utilise un modèle de l'hippocampe présenté antérieurement [10]. Ce modèle a été complété en y ajoutant l'inhibition médiée par les récepteurs GABA. Par ailleurs, afin de prendre en compte la subdivision de l'hippocampe en sous champs dénommés « CA » et les connexions intrinsèques à cette structure, nous avons dupliqué le modèle afin de représenter les sous champs CA3 et CA1, CA2 étant principalement une zone de passage des axones de CA3 vers CA1. Les connexions entre CA3 et CA1 sont connues sous le nom de collatérales de Schaffer [12, 13]. Ces collatérales de Schaffer sont issues des cellules pyramidales de CA3 et ciblent les cellules pyramidales de CA1 mais aussi les interneurons de CA1, constituant une boucle de feedforward inhibition [14, 15].

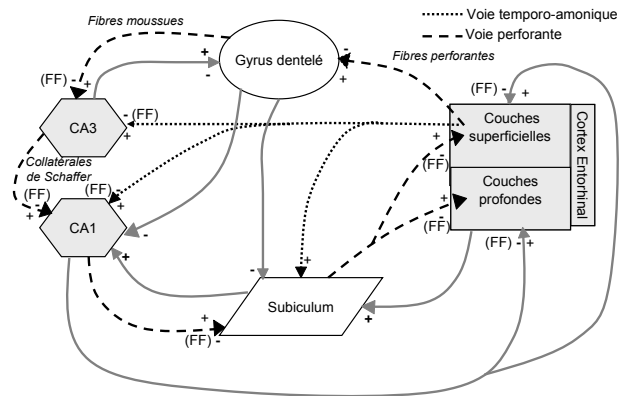


Figure 2 : Diagramme des structures et des connexions représentées dans le modèle de la boucle HIP-CE. Le signe « + » signifie que la connexion est excitatrice, un signe « - », qu'elle est inhibitrice. Le symbole FF désigne l'inhibition de type feedforward.

Concernant le CE, nous utilisons également un modèle déjà mis au point et présenté dans un précédent travail [16]. Ce modèle reprend l'organisation fonctionnelle du CE en couches superficielles et profondes avec les connexions intrinsèques au CE. La boucle HIP-CE implique également deux autres structures relais importantes : le gyrus dentelé qui constitue la structure relais d'entrée de l'hippocampe et le subiculum qui représente la structure relais de sortie. Ces deux structures sont également représentées dans le modèle en se basant sur l'organisation neuronale et les connexions entre populations de cellules rapportées dans la littérature.

Les différents paramètres du modèle sont liés i) aux différents processus de neurotransmission (excitatrice glutamatergique, inhibitrice GABAergique via différents sous-types de récepteurs : GABAa slow, GABAa fast, GABA_b), ii) au nombre moyen de contacts synaptiques entre sous-populations neuronales données, soit intrinsèquement à une structure (CE, GD, Hippocampe, Subiculum), soit extrinsèquement entre deux structures au sein de la boucle HIP-CE.

3. Simulation des potentiels de champs locaux et comparaison aux signaux réels

Bien que les paramètres intrinsèques aux structures modélisées soient indissociables de ceux régissant le fonctionnement de boucle du complexe HIP-CE, pour des raisons didactiques, dans cette première partie, nous nous attacherons à décrire l'évolution des paramètres intrinsèques à l'HIP et au CE afin de décrire les mécanismes impliqués dans la transition inter-critique/critique. Les paramètres de connexions inter-structures qui régissent la propagation des activités épileptiques dans le modèle seront décrits dans la section suivante.

3.1 Transition intercritique-critique

Nous avons d'abord vérifié que le modèle était capable de générer une activité EEG de fond réaliste, comparée aux enregistrements réels. Cette activité est composée essentiellement d'activité thêta (3-7 Hz) et alpha (8-12Hz). Elle est obtenue pour un ensemble de paramètres initial (fig.3-A). Cet ensemble de paramètres inclut des paramètres représentant l'excitation et les différents types

d'inhibition mais aussi les paramètres de connections au sein de chacune des structures (CE, GD, Hippocampe, Subiculum) et entre ces structures au sein de la boucle HIP-CE (Cf paragraphe 3.2). Les paramètres de connection intra et inter structures sont ici gardés constants. L'apparition de pointes sporadiques au sein du CE et de

l'hippocampe, mélangées à l'activité de fond, est obtenue dans le modèle suite à une diminution des paramètres représentant l'inhibition médiée par les récepteurs GABAa slow, GABAa fast et GABA_b (fig. 3-B).

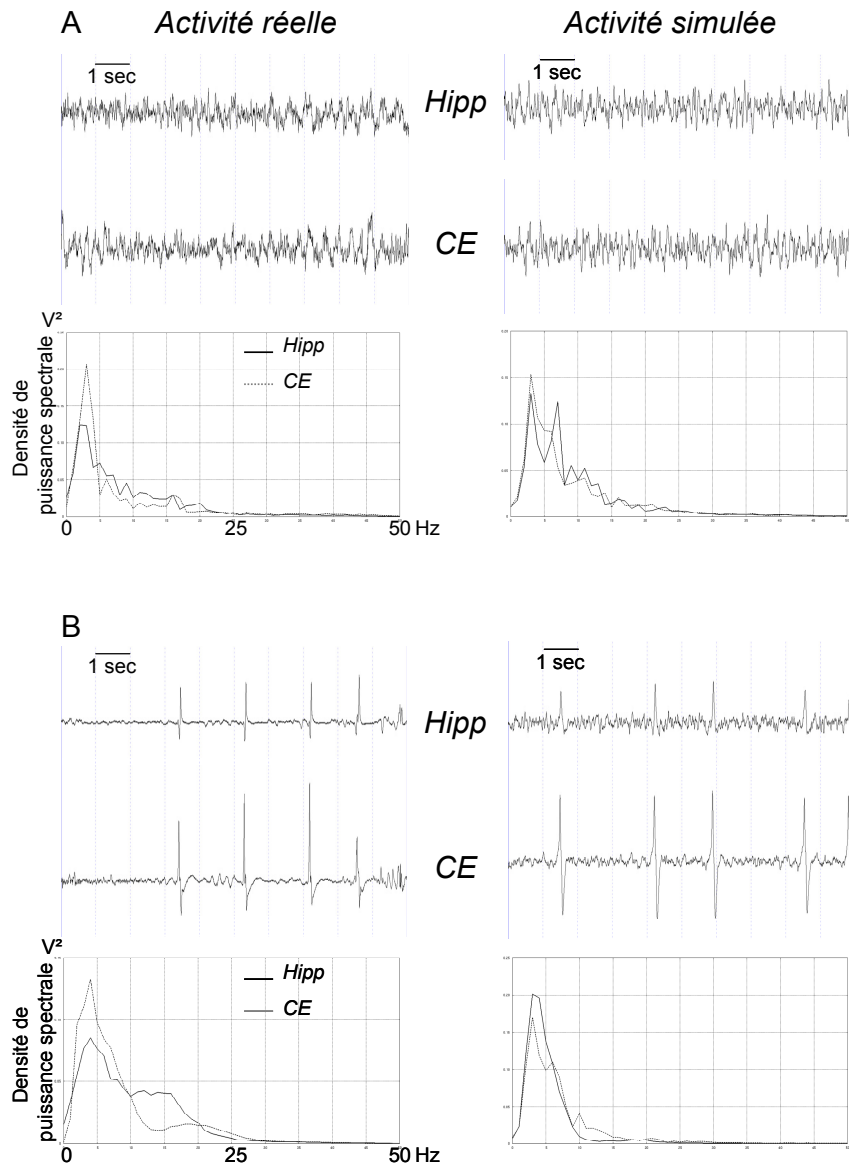


Figure 3: Comparaison entre signaux EEG intracérébraux réels enregistrés dans l'hippocampe (Hipp) et le cortex entorhinal CE et signaux simulés à partir de chacun des modèles correspondants interconnectés. (A) Activité de fond (B) Activité pré-ictale (pointes). Sont représentés en dessous de chacun des couples de signaux les densités de puissance spectrale respectives.

On peut remarquer que ces pointes sont synchrones dans les deux structures, comme observé dans les enregistrements réels. L'augmentation de la fréquence des pointes dans les deux structures est expliquée, dans le modèle par une diminution progressive des deux types d'inhibition sus-cités. Le début de la crise est marqué par une activité rapide autour de 25 Hz. Dans le modèle, cette activité rapide est obtenue au sein du CE et de l'hippocampe par une chute importante de l'inhibition médiée par les récepteurs GABAa slow accompagnée d'une augmentation de l'inhibition médiée par les récepteurs GABAa fast et GABA_b. Dans ces conditions, l'activité rapide simulée présente la même dynamique temporelle et les mêmes caractéristiques spectrales

(représentation dans le plan temps-fréquence) que l'activité SEEG de début de crise (fig. 4-A). Dans l'exemple choisi, l'activité rapide se structure en une activité à type de bouffées. Cette évolution est expliquée dans le modèle par une restauration partielle de l'inhibition médiée par les récepteurs GABAa slow et une nouvelle augmentation de l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_b (fig. 4-B).

3.2 Conditions de propagation de l'activité épileptique à l'ensemble de la boucle HIP - CE

Lorsque les paramètres de connections au sein du gyrus dentelé et entre le gyrus dentelé et l'hippocampe sont fixés de façon à simuler la perte des « mossy cells » et d'une partie des interneurons au sein du gyrus dentelé ainsi que

le spouting axonal au niveau des cellules granulaires, comme rapporté dans les ETM, nous observons une propagation des activités épileptiques à l'ensemble de la boucle HIP - CE comme décrit dans le paragraphe précédent. Si les paramètres de connections du modèle sont adaptés de façon à reproduire les conditions normales, on observe que l'activité épileptique (pointes comme activité rapide) reste essentiellement confinée au sein du CE et ne

diffuse pas dans l'hippocampe (figure 5-A et B). Il est important de noter que ce résultat est obtenu alors que les conditions d'initiation d'activité épileptique sont conservées au sein de l'hippocampe (diminution de l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_A slow pour les pointes ; chute importante de cette inhibition et augmentation de l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_A fast et GABA_B pour l'activité rapide).

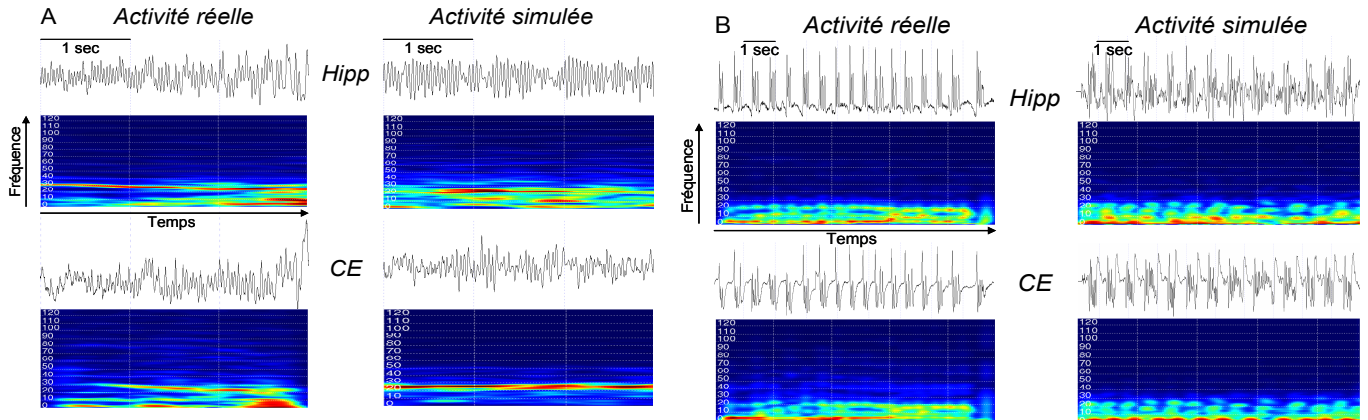


Figure 4: Comparaison entre signaux EEG intracérébraux réels et signaux simulés. (A) Activité rapide de début de crise (B) Activité ictale (bursts). En dessous de chaque signal est représentée l'analyse Temps-Fréquence (spectrogramme dans lequel les couleurs rouge et bleu représentent respectivement des valeurs élevées et faibles d'énergie à un point temps-fréquence donné).

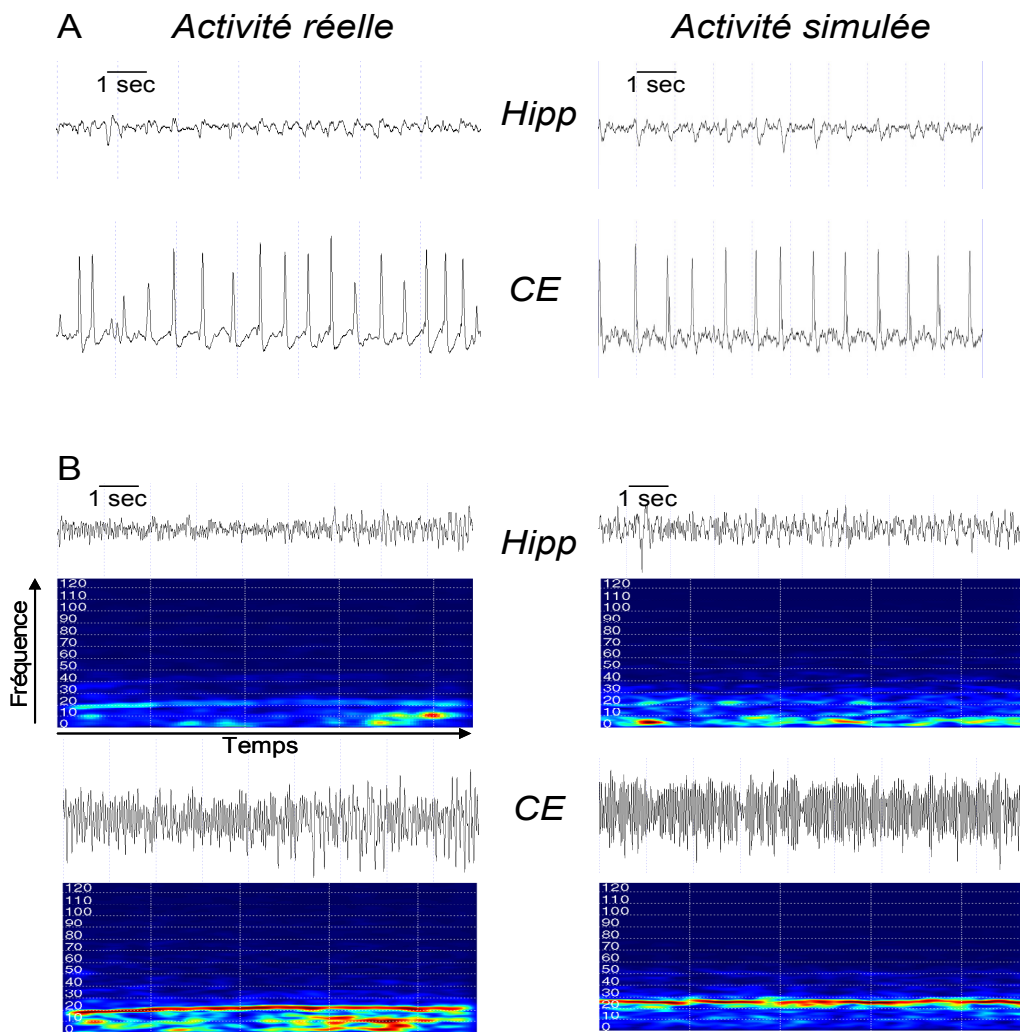


Figure 5 : Comparaison entre signaux EEG intracérébraux réels et signaux simulés. (A) Activité pré-ictale (pointes) (B) Activité rapide de début de crise. L'analyse Temps-Fréquence de chaque signal est représentée pour l'activité rapide (B). Notez que dans les deux cas (A et B), lorsque les conditions normales sont reproduites au sein du gyrus dentate (pas de mort des « mossy cells ») et de certains interneurons ni sprouting des fibres moussues), l'activité épileptique reste majoritairement confinée au sein du cortex entorhinal, comme observé dans les exemples d'enregistrements réels.

3. Discussion

Ce travail, dont les premiers résultats sont présentés ici, a permis d'identifier certains mécanismes impliqués dans la transition interictale/ictale et dans la propagation des activités épileptiques au sein de la boucle HIP-CE. Notamment, un rôle majeur de l'inhibition GABAergique médiée par les récepteurs GABA_A slow, GABA_A fast et GABA_B est mis en évidence dans le modèle. L'apparition de pointes sporadiques ou plus fréquentes, précédant souvent les crises, est expliquée dans le modèle par un affaiblissement de l'inhibition médiée par ces trois types de récepteurs. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse générale d'un déséquilibre entre excitation et inhibition au sein des structures appartenant au réseau épileptogène [17, 18].

Plus précisément, concernant le rôle de l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B, impliquant des canaux potassiques, plusieurs travaux ont rapporté une augmentation de la concentration extracellulaire en potassium au cours des pointes interictales et des décharges ictales. Cette concentration extracellulaire accrue en potassium peut affecter directement l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_B. Dans le modèle, l'activité rapide observée au début des crises est liée à une chute de l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_A slow tandis que l'inhibition médiée par les récepteurs GABA_A fast reste constante. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus en patch-clamp dans un modèle expérimental d'épilepsie. Des travaux ont en effet montré une altération différentielle de l'inhibition GABAergique avec une inhibition dendritique (médiée par les récepteurs GABA_A slow) réduite tandis que l'inhibition péri-somatique (médiée par les récepteurs GABA_A fast) serait conservée. Par ailleurs, il a été montré dans l'hippocampe que les activités gamma et plus hautes fréquences (ripples, fast ripples) reflètent des afférences GABAergiques synchronisées ciblant la région périsomatique des cellules pyramidales [20]. Ces travaux corroborent notre hypothèse « basée modèle » selon laquelle un certain niveau d'inhibition médiée par les récepteurs GABA_A fast est nécessaire pour générer l'activité rapide observée en début de crise.

Comme en témoigne les résultats obtenus en modifiant les paramètres d'inter-connection entre les structures, l'intérêt de ce modèle de la boucle HIP-CE est qu'il permet aussi d'étudier les modalités de propagation des activités épileptiques, qu'elles soient intercritiques ou critiques. Toute une série de travaux utilisant des coupes combinées HIP-CE chez des rongeurs ont montré que des décharges interictales apparaissaient dans la région CA3 pour se propager ensuite à la région CA1, au subiculum puis au cortex entorhinal pour ré-entrer dans l'hippocampe via le gyrus dentelé. De la même manière, il a été montré que des décharges ictales ressemblant aux crises limbiques observées chez l'homme, prenaient leur origine dans le cortex entorhinal [3, 21] d'où elle se propageait successivement dans le gyrus dentelé, CA3, CA1 et le subiculum.

En termes de propagation, une des voies les plus étudiées est celle des fibres moussues appartenant à la voie perforante. Celle-ci relie les cellules granulaires du gyrus dentelé aux cellules pyramidales de la région CA3. De plus,

la perte neuronale la plus communément observée dans les ETM intéresse majoritairement la région du hilus au sein du gyrus dentelé. Si les cellules granulaires semblent bien préservées, il a été montré que la perte neuronale touche essentiellement les « mossy cells » et une classe d'interneurones (GABAergique-somatostatine). Les conséquences de cette perte neuronale consistent en un sprouting des fibres moussues et une perte des afférences inhibitrices sur les cellules granulaires. Il en résulte une perte de la fonction de « filtre » normalement assurée par le gyrus dentelé qui permet, normalement, d'éviter la propagation des activités épileptiques au sein de la boucle HIP-CE.

Les résultats obtenus se sont basés sur cette hypothèse, c'est-à-dire que les paramètres de connections au sein du gyrus dentelé et entre le gyrus dentelé et l'hippocampe ont été adaptés de façon à simuler une perte des « mossy cells » et d'une partie des interneurones au sein du gyrus dentelé ainsi que le sprouting axonal au niveau des cellules granulaires et sur les pyramides de la région CA3. Dans ces conditions et avec les modifications des paramètres reflétant les différents types d'inhibition, on observe des activités épileptiques à la fois dans l'hippocampe et le cortex entorhinal. L'intérêt du modèle est de montrer que l'activité épileptique reste confinée au sein du cortex entorhinal avec très peu de diffusion au niveau de l'hippocampe, lorsque les conditions normales (pas de perte des « mossy cells » et d'une partie des interneurones du gyrus dentate ni sprouting des fibres moussues) sont reproduites.

4. Perspectives

Le modèle peut être utilisé pour tester d'autres hypothèses sur les mécanismes de génération ou de propagation des activités épileptiques au sein du complexe HIP-CE. Ainsi, il a été proposé que la mort des pyramides dans la couche III du CE entraîne la réduction de la « feedforward inhibition » sur CA1. Il en résulterait un déséquilibre en faveur de l'excitation au niveau de CA1, pouvant être à l'origine des activités épileptiques qui se propagent ensuite vers le subiculum puis ré-entrent dans le CE. Un renforcement des connections entre couches superficielles et profondes du CE a aussi été suggéré pour expliquer la propension de cette structure à générer des activités épileptiques. Enfin, un rôle possible de la voie temporo-ammonique a également été suggéré pour participer à la réverbération des activités épileptiques au sein du circuit CE – subiculum [3]. L'étude de ces différents scénarios dans le modèle pourrait expliquer les différents patterns électrophysiologiques observés dans les crises temporo-mésiales [4].

Remerciements

Nous remercions la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) pour le soutien financier apporté à ces travaux.

References

- [1] T. L. Babb, "Bilateral pathological damage in temporal lobe epilepsy," *Can J Neurol Sci*, vol. 18, pp. 645-8, 1991.
- [2] R. S. Sloviter, "The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy," *Ann Neurol*, vol. 35, pp. 640-54, 1994.
- [3] M. Avoli, M. D'Antuono, J. Louvel, R. Kohling, 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, pp. 167-207, 2002.
- [4] F. Bartolomei, F. Wendling, J. Regis, M. Gavaret, M. Guye, and P. Chauvel, "Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy," *Epilepsy Res*, vol. 61, pp. 89-104, 2004.
- [5] W. J. Freeman, "Models of the dynamics of neural populations," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, pp. 9-18, 1978.
- [6] F. H. Lopes da Silva, A. van Rotterdam, P. Barts, E. van Heusden, and W. Burr, "Models of neuronal populations: the basic mechanisms of rhythmicity," *Prog Brain Res*, vol. 45, pp. 281-308, 1976.
- [7] I. Bojak and D. T. Liley, "Modeling the effects of anesthesia on the electroencephalogram," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 71, pp. 041902, 2005.
- [8] Z. G. Jansen BH, Brandt ME., "A neurophysiologically-based mathematical model of flash visual evoked potentials.," *Biol Cybern.*, vol. 68, pp. 275-283, 1993.
- [9] P. Suffczynski, S. Kalitzin, and F. H. Lopes Da Silva, "Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network," *Neuroscience*, vol. 126, pp. 467-84, 2004.
- [10] 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.
- [11] F. Wendling, J. J. Bellanger, F. Bartolomei, and P. Chauvel, "Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals," *Biol Cybern*, vol. 83, pp. 367-78, 2000.
- [12] N. Ishizuka, J. Weber, and D. G. Amaral, "Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat," *J Comp Neurol*, vol. 295, pp. 580-623, 1990.
- [13] G. T. Finnerty and J. G. Jefferys, "Functional connectivity from CA3 to the ipsilateral and contralateral CA1 in the rat dorsal hippocampus," *Neuroscience*, vol. 56, pp. 101-8, 1993.
- [14] E. H. Buhl, T. Szilagyi, K. Halasy, and P. Somogyi, "Physiological properties of anatomically identified basket and bistratified cells in the CA1 area of the rat hippocampus in vitro," *Hippocampus*, vol. 6, pp. 294-305, 1996.
- [15] C. J. Wierenga and W. J. Wadman, "Functional relation between interneuron input and population activity in the rat hippocampal cornu ammonis 1 area," *Neuroscience*, vol. 118, pp. 1129-39, 2003.
- [16] E. Labyt, L. Uva, M. de Curtis, and F. Wendling, "Realistic modeling of entorhinal cortex field potentials and interpretation of epileptic activity in the guinea pig isolated brain preparation," *J Neurophysiol*, vol. 96, pp. 363-77, 2006.
- [17] H. F. Bradford, "Glutamate, GABA and epilepsy," *Prog Neurobiol*, vol. 47, pp. 477-511, 1995.
- [18] R. Cossart, C. Bernard, and Y. Ben-Ari, "Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies," *Trends Neurosci*, vol. 28, pp. 108-15, 2005.
- [19] M. de Curtis, A. Manfredi, and G. Biella, "Activity-dependent pH shifts and periodic recurrence of spontaneous interictal spikes in a model of focal epileptogenesis," *J Neurosci*, vol. 18, pp. 7543-51, 1998.
- [20] J. J. Chrobak and G. Buzsaki, "Operational dynamics in the hippocampal-entorhinal axis," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 22, pp. 303-10, 1998.
- [21] J. Bear and E. W. Lothman, "An in vitro study of focal epileptogenesis in combined hippocampal-parahippocampal slices," *Epilepsy Res*, vol. 14, pp. 183-93, 1993.
- [22] K. Morimoto, M. Fahnestock, and R. J. Racine, "Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain," *Prog Neurobiol*, vol. 73, pp. 1-60, 2004.