



HAL
open science

Modélisation des rythmes rapides bêta et gamma du bulbe olfactif

Nicolas Fourcaud

► **To cite this version:**

Nicolas Fourcaud. Modélisation des rythmes rapides bêta et gamma du bulbe olfactif. Deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, "Neurocomp08", Oct 2008, Marseille, France. hal-00331579

HAL Id: hal-00331579

<https://hal.science/hal-00331579>

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 des rythmes rapides bêta et gamma du bulbe olfactif

Nicolas Fourcaud-Trocmé

Université de Lyon, F-69366, Lyon, France ; Université Lyon 1 ;
CNRS, UMR5020, Neurosciences sensorielles comportement cognition.
50 av. Tony Garnier, 69366 LYON CEDEX07
nfourcau@olfac.univ-lyon1.fr

ABSTRACT

Chez les mammifères, la première zone corticale traitant l'information olfactive est le bulbe olfactif (BO). Le codage des odeurs à l'entrée du BO se fait par l'activation d'une carte de glomérules dépendante de l'odeur présentée. Ce codage spatial est profondément altéré par les nombreuses interactions entre les cellules mitrales (cellules principales du BO) et les nombreux interneurons inhibiteurs du BO. Il en résulte une dynamique complexe du réseau du BO qui présente notamment plusieurs régimes oscillatoires. En particulier, on observe dans le potentiel de champ local des rythmes rapides, bêta (15-30Hz) et gamma (40-90Hz), qui sont modulés par l'état de l'animal vigile ainsi que par la nature du stimulus. Malgré de nombreuses études expérimentales, les mécanismes à l'origine de ces oscillations rapides ainsi que leurs fonctions sont toujours mal connus. Le travail de modélisation présenté ici propose de faire le lien entre les expériences *in-vitro* dans le BO qui ont mis à jour de nombreux mécanismes neuronaux ou synaptiques du réseau bulbaire avec la dynamique neuronale enregistrée au cours d'expériences *in vivo*, en particulier chez le rat anesthésié.

MOTS-CLES

bulbe olfactif, oscillations, bêta, gamma, modèle

1. Introduction

En neurosciences, les études expérimentales déjà faites sont nombreuses et le champ de connaissances qu'elles ont produit est très étendu. Ces travaux ont utilisé une très grande diversité de modèles animaux, ainsi que de nombreuses techniques expérimentales différentes (*in vitro* ou *in vivo*, variétés des techniques d'électrophysiologie, d'imagerie...). L'extrême variabilité inhérente aux systèmes biologiques et cette grande diversité d'approches ont conduit à une connaissance encore très parcellaire des systèmes cérébraux. Ainsi, jusqu'ici, très peu de principes généraux de fonctionnement de ces systèmes ont été mis en évidence.

Un moyen possible pour parvenir à ce type de théorie globale est d'utiliser une approche théorique de ces systèmes, capable de rassembler dans un même modèle des observations expérimentales obtenues par des méthodes différentes, éventuellement dans des systèmes différents.

A son échelle, le bulbe olfactif (BO) du mammifère est un bon exemple de cette problématique. En effet, les

mécanismes de ce réseau ont pu être très longuement étudiés notamment par des expériences *in vitro* (pour une revue voir [1]). Cependant, ces connaissances ne permettent pas à l'heure actuelle d'interpréter et de comprendre certaines des observations faites chez l'animal *in vivo*. En particulier comment les oscillations du potentiel de champ local (PCL) dans les bandes bêta (15-30Hz) et gamma (40-90Hz) sont générées et pourquoi leurs occurrences et amplitudes sont modulées à la fois par la nature de l'odeur présentée à l'animal, l'état de l'animal (attentif, affamé, ...) ainsi que sa connaissance de l'odeur (odeur nouvelle ou au contraire signifiante) [2].

Le travail présenté ici a donc pour objectif de construire un modèle théorique du bulbe olfactif du mammifère à partir des nombreuses données déjà connus sur les mécanismes neuronaux, synaptiques et anatomiques de ce réseau. Au cours de cette construction, la confrontation permanente de ce modèle à des études expérimentales *in vivo* et sa critique par des expérimentateurs spécialistes de la dynamique de ce système devraient permettre de mieux comprendre comment les différents mécanismes accessibles et étudiés uniquement *in vitro* peuvent s'agencer pour reproduire et expliquer la fonctionnalité du BO *in vivo*. Ce travail étant récent, nous allons dans cet article présenter (i) quelques unes des données expérimentales qui le motivent, (ii) les premiers choix fait quant à la construction du modèle de BO et leurs justifications, et enfin (iii) quelques observations préliminaires sur ce premier modèle.

2. Études expérimentales de la dynamique du bulbe olfactif

2.1. Bref description du système olfactif du mammifère et codage olfactif

Les neurones sensoriels olfactifs, situés dans la cavité nasale, expriment chacun un type de récepteur olfactif parmi un répertoire de plusieurs centaines. Les neurones sensoriels exprimant un même récepteur projettent vers un petit nombre de modules sphériques situés sur la surface du BO appelés glomérules. Lors d'une présentation d'odeur, plusieurs glomérules sont donc activés et on peut enregistrer des cartes d'activation de ces glomérules odeur-spécifiques. Les cellules mitrales, cellules principales du BO, ont leur soma situés dans une couche plus profonde du BO. Leur dendrite primaire contacte un glomérule (environ 25 mitrales par glomérules) et leurs axones projettent vers différentes aires corticales. Elles sont donc le relais privilégié entre

le signal en entrée et en sortie du BO. Bien qu'elles ne soient pas directement interconnectées, il existent de nombreux interneurons inhibiteurs dans le BO qui forment des synapses dendro-dendritiques avec les cellules mitrales. Une grande population de ces interneurons sont les cellules granulaires. Ces dernières forment de très nombreuses synapses avec les cellules mitrales dans la couche plexiforme externe où se trouvent les dendrites secondaires des cellules mitrales. La décharge des cellules mitrales est donc très fortement influencée par ces interactions inhibitrices. Globalement le codage spatial des odeurs à l'entrée du BO se transforme donc en un codage spatio-temporel en sortie dont l'importance de la composante temporelle a notamment été mise en évidence chez les insectes [3]. Il est à noter que cette dynamique du BO est aussi très fortement modulée par les nombreuses interactions avec le cortex aussi bien depuis le cortex piriforme (cortex olfactif primaire), que les systèmes neuromodulateurs (noradrénergiques, cholinergiques).

2.2. Dynamiques oscillatoires du BO

La dynamique du BO a été principalement étudiée à partir d'enregistrements du potentiel de champ local obtenus soit par EEG soit par enregistrements profonds. L'élément le plus caractéristique de cette dynamique est la présence de rythmes oscillatoires à différentes fréquences [4]:

- rythme lent thêta (2-8Hz) : lié à la respiration
- rythmes rapides : bêta (15-30Hz) et gamma (40-90Hz)

Il est à noter que les deux rythmes rapides ne se superposent jamais mais peuvent alterner au cours d'un même cycle respiratoire.

Ces rythmes ont été étudiés dans plusieurs préparations expérimentales.

- (i) Chez l'animal (lapin) vigile, il a été montré que la présentation d'une odeur associée à un choc électrique modifiait l'organisation des oscillations de type gamma [5]. Dans une autre expérience chez le rat, il a été montré que l'apprentissage d'odeurs entraînait une diminution du rythme gamma et une augmentation du rythme bêta en réponse aux odeurs apprises [6]. Dans leur ensemble, les résultats obtenus chez les animaux vigiles suggèrent que les oscillations rapides du BO sont liées à l'état de l'animal (affamé, attentif...) et à son expérience.
- (ii) Chez le rat anesthésié trachéotomisé, il a été observé qu'une odeur à faible concentration générait des oscillations bêta, alors qu'une odeur à forte concentration générait des oscillations gamma [7]. Chez un rat anesthésié mais respirant librement, il a été montré que la probabilité d'avoir au cours d'un même cycle une alternance gamma/bêta ou du bêta uniquement dépendait de l'odeur présenté [8]. Ces expériences indiquent donc que les oscillations rapides peuvent coder des propriétés intrinsèques des stimuli en entrée et non uniquement liées à l'état de l'animal comme observé chez le vigile.
- (iii) Enfin *in vitro*, il a été montré que les oscillations gamma pouvaient être générées

dans un bulbe olfactif isolé et nécessitait l'activation de la boucle dendro-dendritiques entre mitrales et granules [9].

Il est à noter que le rythme bêta n'a jamais été observé *in vitro*, et que dans les expériences *in vivo*, le blocage des retours corticaux a toujours conduit à une très forte diminution de l'amplitude, voire à la disparition, du rythme bêta observé dans le BO [7].

2.3. Mécanismes de réseau : de l'*in vitro* à l'*in vivo*

Les mécanismes neuronaux et synaptiques à l'origine de ces oscillations ont aussi été abordés expérimentalement. La plupart des études ont bien sûr été faites *in vitro* puisque ce système est le plus approprié pour : obtenir de longs enregistrements stables d'une ou plusieurs cellules mitrales simultanément, faire de l'imagerie permettant d'accéder à la dynamique spatiale des cellules ou du réseau, tester les différents mécanismes à partir d'un large choix d'agonistes ou d'antagonistes de différents courants ioniques ou récepteurs chimiques. Ces études sont beaucoup plus rares chez l'animal anesthésié, où l'on trouve des enregistrements extracellulaires de plusieurs cellules permettant d'étudier la synchronisation des potentiels d'actions (PAs) entre cellules mitrales et/ou avec le PCL [4], quelques encore rares enregistrements intracellulaires ou études pharmacologiques. Tout ceci étant encore plus rare chez l'animal vigile, la compréhension des mécanismes permettant de générer les oscillations rapides *in vivo* et le lien avec leurs fonctions supposées nécessite donc un travail de généralisation et d'extrapolation des données obtenues notamment *in vitro*. Basé uniquement sur l'intuition, ce travail peut se révéler assez hasardeux et trompeur. Nous proposons donc ici d'utiliser un modèle du BO, construit à partir des données obtenues expérimentalement sur les différents mécanismes de bases du réseau et qui a pour objectif de décrire au mieux ce que l'on peut observer *in vivo*. Ce travail de longue haleine se fait à partir de discussions permanentes entre modélisateurs et expérimentateurs.

3. Construction d'un premier modèle de BO

Comme on l'a vu le circuit du BO est constitué principalement de deux étages relativement indépendants : (a) la couche glomérulaire où se construit l'entrée sensorielle du BO, (b) les couches plexiforme, mitrale et granulaire où a lieu l'interaction mitrales/granules. Dans un souci de simplicité du modèle initialement construit (notamment pour des raisons de vitesse de simulation et de connaissances imparfaites de certains données biophysiques), nous avons décidé de ne modéliser dans un premier temps que l'étage (b). Le modèle présente donc deux populations de neurones qui interagissent : les cellules mitrales, excitatrices, dont l'entrée est essentiellement une excitation provenant des glomérules ; les cellules granulaires, inhibitrices, qui peuvent recevoir des excitations provenant du cortex dont la nature spatiale et temporelle reste à déterminer.

Plusieurs modèles plus ou moins détaillés de cellules mitrales existent déjà. Nous avons choisi de prendre un modèle simple [10] à un seul compartiment mais incluant des propriétés de résonances permettant de

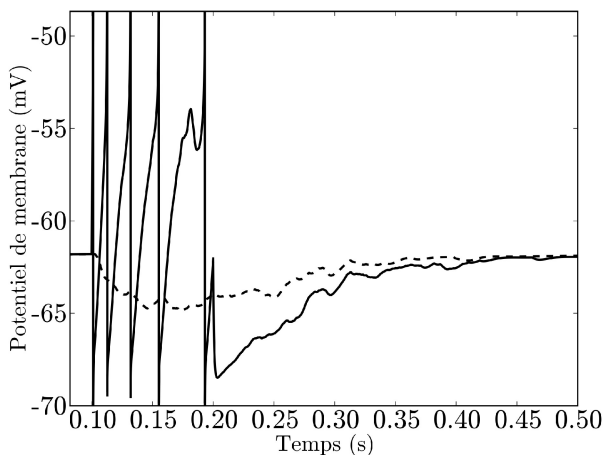


Figure 1 : Inhibition récurrente et latérale dans le modèle de BO. Les deux traces sont les potentiels de membrane de deux cellules mitrales connectées via un groupe de cellules granulaires. On observe que l'activation d'une des cellules induit pour les deux une inhibition lente constituée par la somme de nombreux courants inhibiteurs aléatoires rapides de type $GABA_A$.

générer comme observé expérimentalement des oscillations sous-liminaire, des bouffées de PAs et des rebonds de PAs [11]. Cette dynamique résonante a été conservée car plusieurs études théoriques générales sur les synchronisations neuronales et les oscillations de réseau ont montré qu'elle pouvait y être déterminante.

La modélisation des cellules granulaires est plus compliquée à cause de l'absence de données détaillées sur ces cellules plus difficiles à enregistrer. Néanmoins l'inhibition latérale entre deux cellules mitrales ou l'inhibition récurrente d'une cellule mitrale sur elle-même due dans les deux cas aux interactions avec une population de cellules granulaires sont relativement bien connues *in vitro* [12]. En particulier, il a été montré que lors de l'émission de PAs par une cellule mitrale celle-ci recevait en retour une inhibition moyenne lente (temps de décroissance 50-100ms) composée en fait de la

somme d'un grand nombre de courant inhibiteurs plus rapides (temps de décroissance 10ms), émis de manière aléatoire et non reproductible. Nous avons donc décidé de ne modéliser dans un premier temps qu'un effet "global" des cellules granulaires. La dynamique intrinsèque d'une cellule granulaire n'est pas du tout modélisée. Cependant à chaque fois qu'une de ces cellules reçoit une entrée excitatrice (venant d'une cellule mitrale ou du cortex), elle émet une série de courants synaptiques inhibiteurs de type $GABA_A$ (modélisés par des ouvertures de conductances) aléatoires avec une probabilité d'émission qui décroît lentement (temps de décroissance 50ms). Ces courants sont émis simultanément dans toutes les cellules mitrales post-synaptiques de la cellule granulaire. Comme on peut le voir sur la figure 1, l'effet résultant est une inhibition récurrente et latérale lente et bruitée, comme observé expérimentalement.

Enfin, un dernier paramètre du réseau est la probabilité de connexion des paires mitrale/granule fixé dans un premier temps à 0.3, ce qui correspond à regarder un ensemble de cellules mitrales relativement proches.

Une première version de ce réseau avec 20 cellules mitrales et 200 cellules granulaires a été simulé à partir du programme "sirene" (langage C) initialement développé par l'équipe CORTEX du LORIA de Nancy. Une interface programmée en Python facilite le lancement successifs de simulations avec des données différentes et le traitement des résultats. Sur un ordinateur de bureau standard, une minute de temps de calcul est nécessaire pour obtenir une seconde de temps simulé.

4. Premières observations sur le modèle

Le premier objectif est d'explorer l'espace des paramètres du modèle afin de comprendre les différents régimes d'oscillation qui peuvent y apparaître et les paramètres permettant de contrôler la fréquence et la qualité des oscillations obtenues. Il est à noter qu'un modèle très proche du notre a déjà été étudié [13] et a

permis de reproduire des oscillations gamma similaires à celles observées *in vitro*. C'est donc sans surprise que nous avons observé qu'en injectant un courant excitateur constant identique dans toutes les cellules mitrales, notre réseau pouvait développer des oscillations rapides (cf figure 2). Il est à noter que ces oscillations sont caractérisées par une décharge aléatoire des cellules mitrales qui ne déchargent pas à chaque cycle. On obtient donc un histogramme des intervalles interspikes (ISI) étalé comme ce

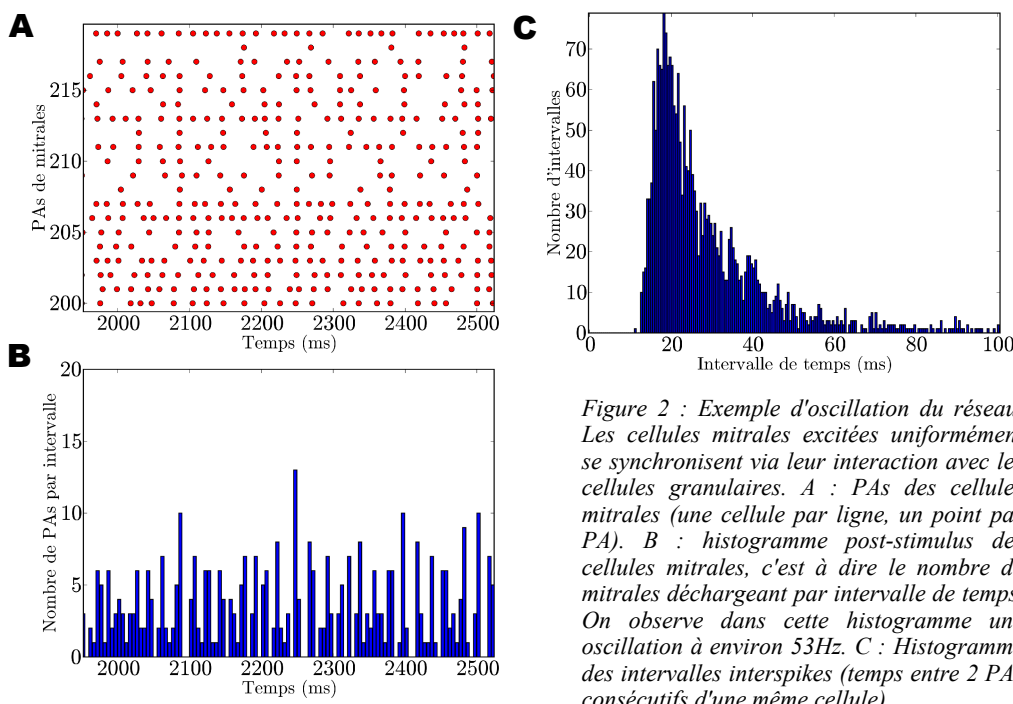


Figure 2 : Exemple d'oscillation du réseau. Les cellules mitrales excitées uniformément se synchronisent via leur interaction avec les cellules granulaires. A : PAs des cellules mitrales (une cellule par ligne, un point par PA). B : histogramme post-stimulus des cellules mitrales, c'est à dire le nombre de mitrales déchargeant par intervalle de temps. On observe dans cette histogramme une oscillation à environ 53Hz. C : Histogramme des intervalles interspikes (temps entre 2 PAs consécutifs d'une même cellule).

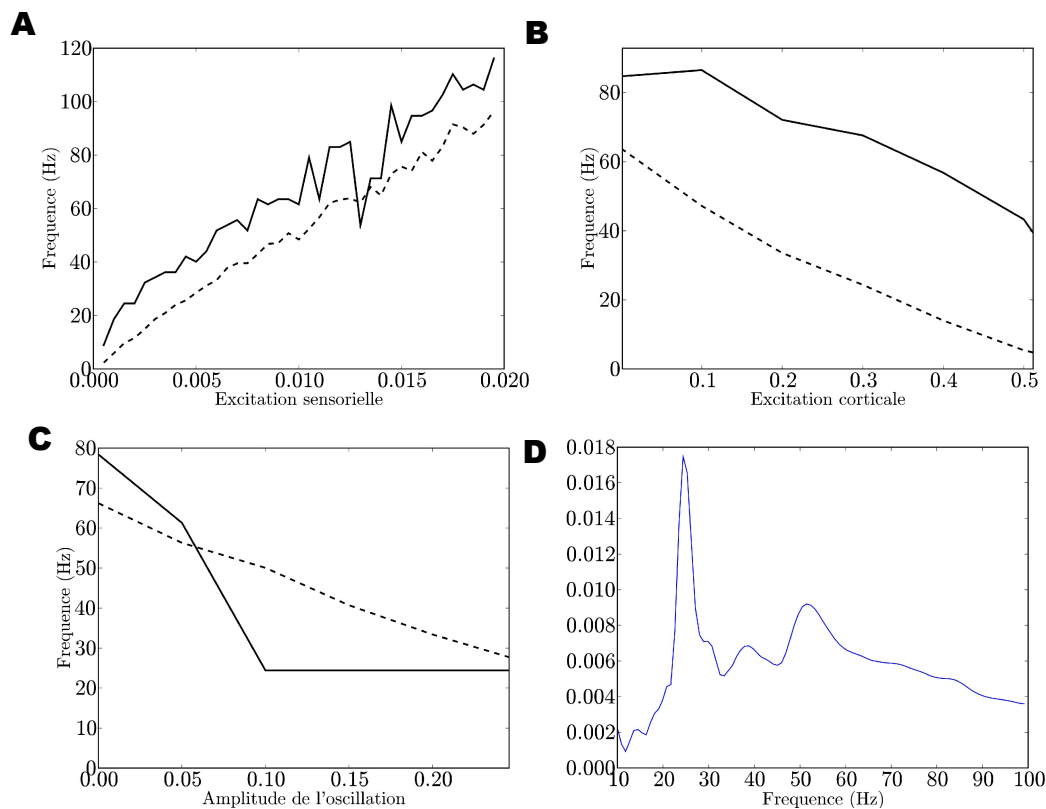


Figure 3 : Influence des entrées sensorielles et corticales sur la fréquence d'oscillation du réseau (ligne pleine) et le taux de décharge moyen des mitrales (ligne pointillée). A : Effet d'une variation de l'amplitude de la conductance excitatrice à l'entrée des cellules mitrales. B : Effet d'une variation du taux de décharge des entrées excitatrices uniformes provenant du cortex sur les cellules granulaires. C : Influence de l'amplitude d'une oscillation à 25Hz du taux de décharge des entrées corticales excitatrices sur les cellules granulaires. On observe un entrainement du réseau à grande amplitude. D : Spectre de Fourier de la somme des courants synaptiques pour une l'oscillation d'amplitude 0.12 du graphe C.

qui est observé lors des oscillations rapides *in vitro* ou chez l'animal anesthésié.

L'analyse des études chez l'animal anesthésié indique que la présence d'oscillations gamma ou bêta semble lié à l'équilibre excitation/inhibition présent dans le réseau. En effet, une odeur plus concentrée ou avec une plus forte pression de vapeur génère plutôt du gamma. De plus dans le cas d'un rat respirant librement, le gamma apparait toujours à la transition inspiration/expiration correspondant au maximum d'activation des afférences sensoriels du BO. Nous avons donc commencé à étudier l'influence de cet équilibre excitation/inhibition dans le réseau.

Dans un premier temps, nous avons regardé l'influence de l'intensité de l'activation des cellules mitrales sur la fréquence du réseau. On observe en modulant ce paramètre que le réseau peut osciller continûment dans une très large gamme de fréquence allant de 10Hz à plus de 100Hz (figure 3A). Les bandes bêta et gamma sont donc largement couvertes. Cependant, au cours des expériences *in vivo*, les spectrogrammes des signaux montrent que les rythmes bêta et gamma, quand ils sont présents, sont particulièrement bien distincts avec des fréquences stables (indépendantes de l'odeur ou de sa concentration). En particulier, si les deux rythmes alternent lors d'un même cycle respiratoire, on n'observe pas de glissement progressif de la fréquence du réseau de l'un à l'autre mais plutôt un saut abrupt (avec une possible période intermédiaire sans oscillation). Il est donc peu probable que seule la fluctuation de l'entrée sensorielle des cellules mitrales contrôle *in vivo* la fréquence du réseau.

Dans un deuxième temps, nous avons observé quel était l'effet d'une activation uniforme des cellules granulaires (due au cortex) par des processus de Poisson indépendants mais avec le même taux de décharge. On observe que l'augmentation de cette activation corticale provoque une diminution progressive de la fréquence

des oscillations du réseau (figure 3B), ainsi que de leur qualité (non montré).

Enfin, une dernière série de simulations a cherché à déterminer l'effet d'une entrée corticale oscillante au rythme bêta sur les granules. En effet, on sait que le rythme bêta nécessite l'activation des retours corticaux vers le BO. Dans un cas extrême, il est donc possible d'imaginer que ce rythme est généré en dehors du BO et que ce dernier est entraîné par le cortex. La figure 3C montre en effet que lorsque l'on augmente l'amplitude de l'oscillation en entrée des granules, la fréquence du réseau bascule de sa fréquence intrinsèque vers la fréquence d'entraînement. Cependant l'observation détaillée du spectre des différents signaux pouvant refléter l'activité moyenne du réseau (par exemple : moyenne des potentiels de membranes des cellules mitrales, somme des courants synaptiques) montre que la transition n'est pas du tout abrupte d'un régime à l'autre et que l'on observe sur une grande plage de paramètres une superposition des oscillations bêta et gamma (cf figure 3D). L'une des deux est alors légèrement plus forte que l'autre mais les deux sont visibles sur un spectrogramme, ce qui là encore n'est pas compatible avec les données expérimentales.

5. Discussion et suite du travail

Nous avons montré comment l'utilisation d'un modèle pouvait aider à faire le lien entre différents systèmes expérimentaux et participer à la compréhension des mécanismes générant les oscillations rapides dans le BO. Nous avons construit un premier modèle qui permet de générer de telles oscillations mais dans lequel la stabilité et l'alternance des régimes bêta et gamma ne sont pas encore acquises. En effet les paramètres testés pour le moment montrent des changements continus des paramètres des oscillations du réseau peu compatibles avec les données expérimentales.

Plusieurs pistes sont possible pour améliorer ce modèle. Ainsi, il sera par exemple nécessaire d'étudier l'effet de plusieurs paramètres simultanément (diminution de l'excitation sensorielle et augmentation de l'activation des granules simultanément, par exemple). Par ailleurs, ce modèle est pour le moment très simple et de très nombreux éléments expérimentaux n'ont pas été pris en compte. Des travaux expérimentaux récents ont notamment mis en avant le couplage exciteur fort présents entre les dendrites des cellules mitrales et d'autres neurones présents dans un même glomérule. Ces interactions semblent inclure des synapses chimiques et électriques dont l'effet global n'est pas encore parfaitement connu. Cependant, cela va dans le sens d'une unité fonctionnelle du glomérule qui pourrait sauter d'un état d'activité basse à haute en fonction de l'intensité de l'entrée sensorielle grâce aux différents états stables créés par les interactions excitatrices récurrentes. L'état d'activité haut pourrait alors être l'état de base conduisant à la génération d'oscillations gamma. Au contraire d'autres études montrent que le rythme bêta semble nécessiter l'activation d'un réseau de cellules mitrales bien plus étendu et incluant de nombreux glomérules mais avec un état d'activité plus faibles que pendant le gamma. Enfin, la poursuite de ce travail se fera en étroite collaboration avec des expérimentateurs spécialistes de la dynamique du BO *in vivo*. Elle devrait permettre d'améliorer le modèle en incluant et améliorant les éléments biophysiques essentiels pour le réseau. En retour, ce modèle permettra de proposer des scénarios de génération des oscillations et de leur évolution dans le cadre d'un apprentissage. De tels scénarios pourront alors être testé chez l'animal anesthésié ou en comportement.

Bibliographie

- [1] M. Ennis, A. Hayar & K. A. Hamilton, *Neurochemistry of the main olfactory system* in *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology, 3rd edition* (Heidelberg:Springer,2007, pp137-204).
- [2] R. Gervais, N. Buonviso, C. Martin & N. Ravel, What do electrophysiological studies tell us about processing at the olfactory bulb level?, *J Physiol Paris, 101*, 2007, 40-45.
- [3] G. Laurent, M. Stopfer, R. W. Friedrich, M. I. Rabinovich, A. Volkovskii et al., Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory, *Annu Rev Neurosci, 24*, 2001, 263-297.
- [4] N. Buonviso, C. Amat, P. Litaudon, S. Roux, J. Royet et al., Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle, *Eur J Neurosci, 17*, 2003, 1811-1819.
- [5] W. J. Freeman & W. Schneider, Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors, *Psychophysiology, 19*, 1982, 44-56.
- [6] N. Ravel, P. Chabaud, C. Martin, V. Gaveau, E. Hugues et al., Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb, *Eur J Neurosci, 17*, 2003, 350-358.
- [7] K. R. Neville & L. B. Haberly, Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat, *J Neurophysiol, 90*, 2003, 3921-3930.
- [8] T. Cenier, C. Amat, P. Litaudon, S. Garcia, P. Lafaye de Micheaux et al., Odor vapor pressure and quality modulate local field potential oscillatory patterns in the olfactory bulb of the anesthetized rat, *Eur J Neurosci, 27*, 2008, 1432-1440.
- [9] S. Lagier, A. Carleton & P. Lledo, Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb, *J Neurosci, 24*, 2004, 4382-4392.
- [10] F. David, E. C. Hugues & N. Buonviso, Mitral cell response to odorant input in the olfactory bulb of anesthetized rats: a modeling study, *Society for neuroscience, annual meeting*, Atlanta, GA, 2006.
- [11] R. Balu, P. Larimer & B. W. Strowbridge, Phasic stimuli evoke precisely timed spikes in intermittently discharging mitral cells, *J Neurophysiol, 92*, 2004, 743-753.
- [12] N. N. Urban & B. Sakmann, Reciprocal intraglomerular excitation and intra- and interglomerular lateral inhibition between mouse olfactory bulb mitral cells, *J Physiol, 542*, 2002, 355-367.
- [13] B. Bathellier, S. Lagier, P. Faure & P. Lledo, Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb, *J Neurophysiol, 95*, 2006, 2678-2691.