



**HAL**  
open science

# La musique du cerveau : Modélisation des mécanismes de genèse et maintien des rythmes oscillatoires neuronaux

Laure Buhry

► **To cite this version:**

Laure Buhry. La musique du cerveau : Modélisation des mécanismes de genèse et maintien des rythmes oscillatoires neuronaux. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lorraine, 2021. tel-03172559v1

**HAL Id: tel-03172559**

**<https://hal.science/tel-03172559v1>**

Submitted on 18 Mar 2021 (v1), last revised 10 May 2021 (v2)

**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.

# La musique du cerveau : Modélisation des mécanismes de genèse et maintien des rythmes oscillatoires neuronaux

Mémoire déposé, présenté et soutenu publiquement le 11 mars 2021

pour l'obtention de l'

**Habilitation à Diriger des Recherches**  
de l'Université de Lorraine

(spécialité informatique)

par

Laure Buhry

## Composition du jury

Présidente :	Mme Valérie LOUIS DORR,	PU, ENSEM-UL-CRAN,	Nancy
Rapporteurs :	M. Frédéric ALEXANDRE M. Boris GUTKIN M. Paul-Antoine SALIN,	DR INRIA, INM, DR CNRS, ENS, DR CNRS, CRNL,	Bordeaux Paris Lyon
Examineurs :	M. Louis MAILLARD, M. Julien MODOLO,	PU-PH, CHRU-CRAN, CR INSERM, LTSI,	Nancy Rennes
Invité :	M. Raymund SCHWAN,	PU-PH, CPN-INSERM,	Nancy et Strasbourg
Parrain scientifique :	M. Alain DESTEXHE, DR CNRS, Paris-Saclay Institute of Neuroscience, Gif-sur- Yvette		



---

## Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté d'expertiser le document et de participer à la soutenance dans un contexte particulièrement difficile qui complexifie grandement l'organisation universitaire, la gestion de la recherche et de la clinique.

J'exprime tout d'abord ma gratitude à mes trois rapporteurs, Frédéric Alexandre, Boris Gutkin et Paul-Henri Salin, pour leur relecture fine, certainement chronophage, et la production des rapports.

Je remercie Frédéric Alexandre de sa patience à être deux fois rapporteur de mes travaux, pour ma thèse de doctorat et mon HDR. Tu m'as apporté ta critique " computationnelle" des travaux.

Je remercie Boris Gutkin de son analyse neuroscientifique, de son regard de physicien et de sa relecture du manuscrit rédigé essentiellement en français. Nous aurons, je l'espère, l'occasion de collaborer sur les questions de modélisation du circuit hippocampique.

Je remercie Paul-Henri Salin d'avoir apporté son appréciation objective plus clinique. Vous m'avez permis de m'assurer que mes travaux étaient accessibles à des experts non modélisateurs.

Je remercie évidemment les examinateurs, Julien Modolo, Valérie Louis-Dorr et Louis Maillard de leur participation à ce jury malgré leurs emplois du temps très chargés.

Merci, Julien, de ton éclairage venant des modèles à champs neuronaux. Nous partageons des applications cliniques communes depuis les années bordelaises, mais n'utilisons pas les mêmes modèles.

Merci, Valérie, de votre expertise sur les aspects de traitement des signaux biologiques et les interactions enrichissantes. Vous m'avez permis de fréquenter la communauté de traitement du signal en neurosciences à Nancy, j'ai beaucoup appris aux côtés de votre équipe du CRAN.

Merci, Louis, d'apporter ton expertise en neurologie, de ta confiance dans les collaborations avec la modélisatrice que je suis et du partage de données cliniques rares et de grande valeur.

Je tiens bien entendu à remercier Raymund Schwan d'avoir accepté l'invitation à participer à la soutenance. Il ne me manquait que l'évaluation d'un psychiatre pour le dernier aspect applicatif de mes travaux. Je suis honorée de votre participation.

Je remercie bien sûr Alain Destexhe d'avoir accepté sans hésitation d'être mon mentor pour cette HDR. J'ai fait ta connaissance pendant ma thèse à l'occasion d'une rencontre du projet européen FACETS. Nous avons souvent une perception et une analyse approchante des systèmes que nous étudions.

Ce manuscrit d'HDR n'aurait bien entendu pas vu le jour sans une pratique de la supervision en recherche, donc sans mes doctorants.es, Francesco Giovannini, Amélie Aussel et Nathalie Azevedo Carvalho, et les nombreux stagiaires de M1, de M2 et d'écoles d'ingénieurs. Je vous remercie chaleureusement pour votre présence infaillible à la "paillasse", votre travail investi et votre confiance dans l'encadrement. J'ai beaucoup apprécié nos moments d'échange.

Je remercie chaleureusement les membres du laboratoire, qu'il s'agisse de la direction, de l'équipe, des collègues des services de support, avec qui j'ai plaisir à interagir et qui facilitent notre travail au quotidien.

Je remercie tout particulièrement Jean-Yves Marion, Bruno Levy et Yannick Toussaint du soutien et de la confiance apportés à mes projets scientifiques ces dernières années.

Merci à Monique d'avoir relu les premières versions d'un manuscrit tout à fait étranger à son domaine de recherche, à Christine, Laurent, Patrick, Sylvain, Dominique, Jeanine, Sébastien,

---

Hélène, Antoinette, Martine, Nicole, Tamara, etc, pour nos discussions enrichissantes.

Un remerciement particulier à mon voisin de bureau pour son soutien sans faille, son humour, nos discussions scientifiques et métaphysiques.

Un grand merci également à mes collègues et collaborateurs hors Loria, hors de France pour certains, qui font vivre les interactions dans la recherche : en particulier à Radu pour nos co-encadrements et interactions scientifiques riches, à Steven, Louise T., Olivier A., Nicolas C., Emmanuelle H., Bruno R., Motoharu, Lie. Merci aux membres du réseau IT-neuro pour les moments de partage scientifique. Merci à Marc pour sa patience, sa ténacité et la mise en place d'une collaboration qui devrait me permettre d'accéder à des données cliniques riches.

Cette période de rédaction fut très souvent entrecoupée d'enseignements, pauses parfois souhaitables, parfois moins. Je remercie tous les membres de l'IDMC (ex-UFR Mathématiques et Informatique), en particulier Antoine, Maxime, Manuel, Christine, Isabelle, Matthieu, Olivier, Marianne, Laurent, Geoffray, Azim et Armelle, ainsi que les secrétaires grâce à qui fonctionne la grosse machine qu'est l'Institut. Merci aussi d'avoir pris le relai au pied levé les années précédentes dans des moments difficiles.

Je remercie ma famille, ma maman en particulier, de ton soutien, et ma soeur. Merci également, Émilie et Yannick, de notre amitié qui résiste aux années. Merci à Catherine B., à qui je pense souvent, qui m'as appris un autre langage.

Un grand merci, Sophie, océan de curiosité, de ta présence, ton énergie, ta sagacité, mais aussi de tes productions artistiques que j'ai numérisées, avec ton autorisation, pour l'illustration des première et dernière pages de ce manuscrit. Merci, Jérémie, de ton travail de relecture du résumé et d'écoute de répétitions de soutenance certainement lassantes. Merci de ta présence au quotidien, de ta patience, de ton attachement et de nos perspectives.

Je remercie feu le système de l'Éducation, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche publics de m'avoir permis d'accéder à des études supérieures et d'exercer un métier où l'on apprend tous les jours.

La liste est longue et je prie tous ceux que j'aurais oublié de citer de bien vouloir m'en excuser.

---

## Résumé

Ce mémoire synthétise les dix dernières années de mon activité de recherche en neurosciences computationnelles, menée en collaboration avec des collègues de plusieurs disciplines, dont les doctorants que j’ai pu encadrer, et mise en perspective dans un projet de plus grande ampleur à la croisée de la modélisation mathématique, de l’informatique, des neurosciences fondamentales et d’applications en neurologie et psychiatrie.

Je m’intéresse de manière générale à l’influence des propriétés intrinsèques microscopiques et aux interactions neuronales mésoscopiques dans la génération des oscillations observées, au niveau macroscopique, dans les enregistrements physiologiques. Cette approche de modélisation multi-échelle vise à élucider des mécanismes physiologiques du fonctionnement cérébral sain ou pathologique, à compléter ou orienter la démarche expérimentale en biologie et à tester des hypothèses aujourd’hui encore inaccessibles à l’observation expérimentale.

Après être revenue, en introduction, sur nos motivations et la définition de “rythmes” ou “oscillations”, la première partie résume les contributions apportées par nos travaux de modélisation des rythmes cérébraux. Celles-ci portent à la fois sur le plan du développement méthodologique en modélisation, notamment sur l’étude des capacités de synchronisation de certains modèles de neurones couramment utilisés ou l’utilisation de techniques d’optimisation stochastique pour l’ajustement des paramètres de modèles neuronaux, et, sur le plan théorique, sur la compréhension des mécanismes de genèse et maintien des oscillations qui sous-tendent certaines tâches cognitives (encodage mnésique) ou fonctions motrices (tremblements dans la maladie de Parkinson), états de conscience (sommeil, anesthésie générale) ou pathologies neurologiques (épilepsies du lobe temporal méso-temporal, maladie de Parkinson). Les modèles développés prennent en compte autant les propriétés singulières des cellules que leurs relations (connectivité) et leur environnement (anatomie des structures étudiées, hippocampe et ganglions de la base, voire simulation de la mesure par une électrode), c’est-à-dire le substrat, l’instrument, qui permettent de reproduire les observables, oscillations comparables à de la musique.

La seconde partie décrit le projet de recherche envisagé, à la fois dans le prolongement et dans l’élargissement du spectre des domaines abordés, plus particulièrement dans le champ de la neurologie et de la psychiatrie. En effet, nos travaux antérieurs ont mis en évidence, à l’échelle microscopique, des points communs aux phénomènes pathologiques considérés qu’il semblerait inopportun de négliger dans la modélisation si l’on souhaite comprendre les mécanismes impliqués dans les observations macroscopiques et les réponses comportementales. Il s’agit essentiellement de l’influence de l’environnement, d’une part, ou des spécificités génétiques des individus, d’autre part, sur l’expression des canaux ioniques cellulaires, en particulier calciques et potassiques, et l’homéostasie ionique. Cette partie du manuscrit fait également apparaître des résultats préliminaires.

---

## Abstract

This essay synthesizes my past ten year research activities in computational neurosciences, lead in collaboration with several colleagues, including my Ph.D. students. It also gives an overview of my work in a longer-term project at the crossroads between mathematical modeling, computer science and simulation, fundamental neurosciences, and biomedical applications in neurology and psychiatry.

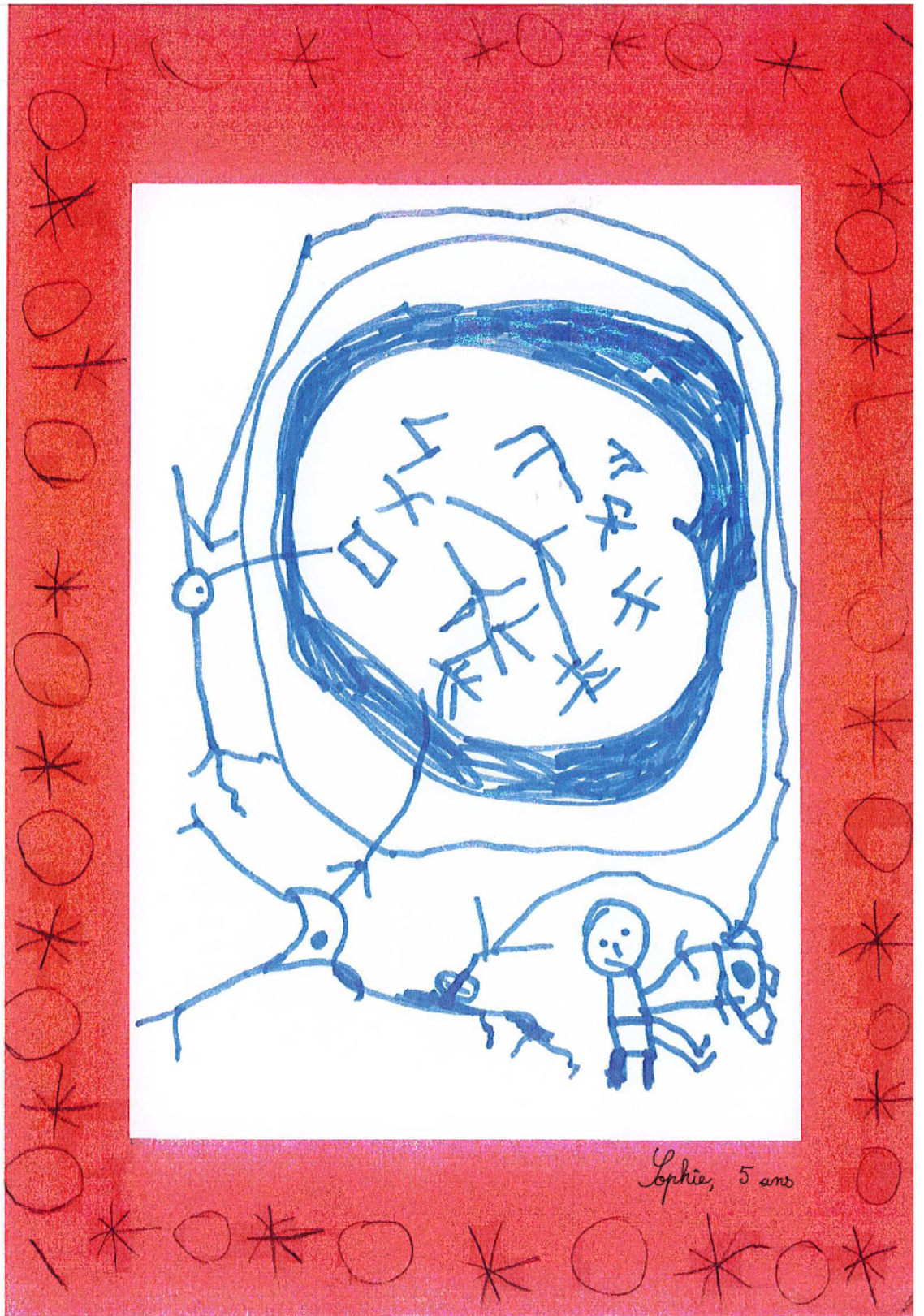
My main interests lies in the influence of microscopic neuronal intrinsic properties and neuron interactions, at the mesoscopic scale, on the generation of macroscopic physiological rhythms. This multi-scale modeling approach aims to elucidate physiological mechanisms of the healthy and pathological brain, to complete or guide experimental protocols in biology, and to test hypotheses still inaccessible with today's experimental techniques.

After an introduction about my motivations and my definition of “rhythms” or “oscillations”, the first part summarizes our contributions in terms of modeling of cerebral rhythms. Those contributions concern both the methodological aspects, especially the synchronization ability of commonly used spiking neuron models or the use of stochastic optimization methods to adjust the parameters of neural models, and the theoretical aspects regarding the understanding of the mechanisms involved in the generation and maintenance of oscillations underlying the execution of certain cognitive (memory encoding) or motor functions (tremors in Parkinson Disease), conscious states (sleep, general anesthesia) or neurologic disorders (focal mesial temporal lobe epilepsy, Parkinson disease). The developed models take into account the singular individual cell properties as well as their interactions (connectivity) and their environment (anatomy of the cerebral structures under investigation, hippocampus and basal ganglia, and the simulation of the electrode measure), namely the substrate, the instrument, allowing us to reproduce the observable phenomena, the oscillations, that can be compared to music.

In the second part, my long-term research project is developed, both as an extension and a broadening of my research spectrum, and of the subjects already tackled in the first part. This deals more specifically with the fields of neurology and psychiatry. Indeed, our previous works highlighted, at the microscopic scale, features that are common to the pathological phenomena regarded and that are worth considering in modeling in order to understand the mechanisms involved in the observed macroscopic and behavioral responses. I essentially focus on the expression of cellular ion channels, particularly calcium and potassium (voltage-gated or not), and ion homeostasis. This expression can be influenced by the environment or the individual genetic specificities encountered in pathological conditions, as a cause or a consequence.

---





Lophie, 5 ans

---

# Table des matières

Liste des acronymes	xvii
<b>Positionnement “biographique” des travaux</b>	<b>1</b>
0.1 Activités de recherche et d’encadrement scientifique . . . . .	1
0.1.1 Résumé du parcours de recherche . . . . .	1
0.1.2 Encadrement doctoral et scientifique 2015-2018 . . . . .	5
0.1.3 Participation à des projets de recherche . . . . .	8
0.2 Publications et diffusion scientifique . . . . .	9
0.2.1 Médiation scientifique (vulgarisation) . . . . .	13
	<b>15</b>
<b>Introduction</b>	<b>17</b>
<b>I Travaux antérieurs</b>	<b>27</b>
<b>1 Synchronisation de l’activité neuronale</b>	<b>29</b>
1.1 Introduction–Résumé . . . . .	29
1.2 Synchronisation de réseaux d’interneurons dans des modèles de neurones à spikes . . . . .	31
1.2.1 Article : Interneuronal Gamma Oscillations in Hippocampus via AdEx Neurons . . . . .	32
<b>2 Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l’hippo- campe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond</b>	<b>61</b>
2.1 Introduction–Résumé . . . . .	61
2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$ . . . . .	64
2.2.1 Article : The CAN-In model of Hippocampal $\theta$ Oscillations . . . . .	65
2.3 Un modèle de l’hippocampe . . . . .	89
2.3.1 Article : <i>A detailed anatomical and biophysical model of the human hippocampus</i> . . . . .	90
<b>3 Applications biomédicales</b>	<b>111</b>
3.1 Introduction . . . . .	111
3.2 Modélisation de l’hippocampe épileptique . . . . .	112
3.2.1 Introduction – résumé . . . . .	112

## TABLE DES MATIÈRES

---

3.2.2	Article : <i>Mathematical model of the human epileptic hippocampus and its rhythms</i> . . . . .	114
3.3	Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques . . . . .	136
3.3.1	Introduction – résumé . . . . .	136
3.3.2	Article : <i>Tonic inhibition mediates a synchronisation enhancement during propofol anaesthesia</i> . . . . .	139
3.4	Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson . . .	166
3.4.1	Introduction – résumé . . . . .	166
3.4.2	Article : <i>Simulation of large scale neural models with event-driven connectivity generation</i> . . . . .	168
3.4.3	Modélisation des ganglions de la bases et résultats préliminaires .	194
		<b>209</b>
<b>II</b>	<b>Projet de recherche</b>	<b>211</b>
	<b>Introduction</b>	<b>213</b>
<b>4</b>	<b>Description du projet</b>	<b>219</b>
4.1	Positionnement : signalisation $Ca^{2+}$ , neuroinflammation, canaux . . . . .	219
4.1.1	Aperçu de la dynamique et de la signalisation calcique, effets de l'inflammation . . . . .	220
4.1.2	Les canaux calciques dépendants du potentiel . . . . .	223
4.1.3	Les canaux potassiques dépendants du calcium . . . . .	226
4.1.4	Action du calcium au niveau synaptique . . . . .	228
4.2	Interactions hippocampe–cortex préfrontal dans N3 chez l'être humain .	231
4.2.1	Positionnement . . . . .	231
4.2.2	Implémentation et résultats préliminaires . . . . .	232
4.2.3	Discussion . . . . .	237
4.3	Épilepsie du lobe temporal méseian . . . . .	237
4.3.1	Positionnement . . . . .	237
4.3.2	Implémentation . . . . .	239
4.4	Modélisation des ganglions de la base et maladie de Parkinson . . . . .	241
4.4.1	Positionnement . . . . .	241
4.4.2	Implémentation . . . . .	242
4.5	Activité électrique rétinienne et neuropsychiatrie . . . . .	243
4.5.1	Modélisation des effets de l'inflammation et des substances psychoactives sur l'activité rétinienne . . . . .	244
4.5.2	Vers la modélisation de mécanismes impliqués dans certaines affections psychiatriques . . . . .	247
4.6	Autres projets envisagés . . . . .	248
	<b>Conclusion</b>	<b>249</b>

Bibliographie

255

## TABLE DES MATIÈRES

---

---

## Table des figures

1	Schéma récapitulatif des thèmes d'études et échelles de modélisation abordés. . . . .	1
2	Représentation schématique de la génération d'un potentiel d'action . . .	24
3	Représentation schématique du modèle d'Hodgkin-Huxley . . . . .	25
4	Simulation d'un potentiel d'action avec le modèle d'Hodgkin-Huxley. . . . .	25
	(A) Réponse simulée d'un neurone à une stimulation $I = 400 pA$ de durée $\Delta t_{stim} = 25 ms$ . . . . .	25
	(B) Variables d'activation et inactivation des canaux potassique, $n$ , et sodique, $m$ et $h$ . . . . .	25
	(C) Courants sodique et potassique simulés. . . . .	25
1.1	Frequency vs applied current curves – AdEx models . . . . .	38
1.2	Coefficient of variation, $f_\sigma/f_\mu$ . . . . .	39
1.3	Raster plots - asynchrony . . . . .	40
1.4	Raster plot vs $E_{syn}$ . . . . .	41
1.5	$\kappa$ vs $E_{syn}$ . . . . .	42
1.6	Network frequency/synchrony . . . . .	43
1.7	Frequency plots . . . . .	44
1.8	Network synchrony plots . . . . .	44
1.9	$\kappa$ vs heterogeneity $I_\sigma$ . . . . .	45
1.10	Raster plots vs $I_\sigma$ . . . . .	46
1.11	$\kappa$ vs $M_{syn}$ plots for networks of $N = 100$ neurons . . . . .	47
1.12	$\kappa$ vs $M_{syn}$ and $M_{syn}^{eff}$ . . . . .	48
1.13	$\kappa$ vs $M_{syn}$ with $E_{syn} = -85$ . . . . .	49
1.14	$\kappa$ vs $M_{syn}$ and $M_{syn}^{eff}$ for AdEx neurons of type II . . . . .	50
1.15	$\kappa$ vs $M_{syn}$ and $M_{syn}^{eff}$ for Izhikevich neurons of type I . . . . .	50
1.16	$\kappa$ vs $M_{syn}$ and $M_{syn}^{eff}$ for Izhikevich neurons of type II . . . . .	51
1.17	$\kappa$ vs $M_{syn}$ and $M_{syn}^{eff}$ for morris-Lecar neurons of type I . . . . .	51
1.18	Frequency/synchrony vs $a$ , $b$ and $\tau_w$ (AdEx) . . . . .	54
1.19	Frequency/synchrony vs $g_{syn}$ , $\tau_r$ , $\tau_d$ (AdEx) . . . . .	55
1.20	$\kappa$ vs frequency . . . . .	56
1.21	Network frequency and synchrony in the presence of gap junctions . . . . .	56
1.22	Network frequency and synchrony in the presence of shunting inhibition . . . . .	57
1.23	Two populations of interneuronal circuitry in region CA1 for theta-nested gamma oscillations . . . . .	58

## TABLE DES FIGURES

---

2.1	CAN receptors modulates the persistent firing frequency of hippocampal neurons, both in vitro and in the model . . . . .	76
2.2	The CAN current activation allows a 100-cell network to display persistent firing in biologically plausible frequency bands . . . . .	79
2.3	Comparison of CAN and CAN-In network dynamics . . . . .	80
2.4	Feedback inhibition synchronises CAN-mediated persistent activity . . . .	82
2.5	Modulating theta oscillations frequency and power . . . . .	84
2.6	Power spectral density of the cells recorded <i>in-vitro</i> . . . . .	88
	(A) . . . . .	88
	(B) . . . . .	88
2.7	Coregistered CT-MRI image of the implantation of an SEEG electrode in the patient's hippocampus (coronal view). . . . .	92
2.8	Topology of the entorhinal cortex and the hippocampus used in the model	98
2.9	Comparison of the simulated LFP for slow-wave sleep, with different topologies and connectivities . . . . .	100
2.10	Comparison of the simulated LFP for wakefulness, with different topologies and connectivities . . . . .	101
2.11	LFP simulated at the electrode during a ripple, and corresponding 120-250Hz bandpass filtered and 50 Hz lowpass filtered signals. . . . .	103
2.12	Position and frequency of sharp-wave ripples in the measure and the simulation . . . . .	103
2.13	Population coherence plots in the CA3 and CA1 regions for excitatory neurons and inhibitory neurons during a ripple . . . . .	104
2.14	LFP simulated at the electrode during theta-nested gamma oscillations .	104
2.15	Proportion of the power in the gamma frequency band depending on the phase of the theta oscillations, in ten one-minute-long simulations . . . .	105
2.16	Comparison between the power spectrum of the hippocampal LFP and the corresponding simulated signal, during slow-wave sleep and wakefulness	105
2.17	Distribution of the peak frequencies of events simulations with Sleep or Wakefulness stimulation, Sleep or Wakefulness connectivity, and presence or absence of CAN current . . . . .	107
2.18	Power in the oscillations in the Ripple, $\gamma$ , and $\theta$ fre bands in simulations with Sleep or Wakefulness stimulation, Sleep or Wakefulness connectivity, and presence or absence of CAN current . . . . .	108
2.19	Influence of the functional connectivity modification factor $f$ , with wakefulness input and high CAN current . . . . .	108
2.20	Distribution of the low frequency components of the neural oscillations in simulations with Sleep or Wakefulness stimulation, Sleep or Wakefulness connectivity, and presence or absence of CAN current . . . . .	109
2.21	Influence of the CAN channel conductance $g_{CAN}$ . . . . .	109
3.1	Motifs d'activité épileptique hippocampique . . . . .	113
3.2	Diagram of our model of the hippocampal formation . . . . .	117

---

**TABLE DES FIGURES**

3.3	Coregistered CT-MRI image showing the implantation of SEEG electrodes in a patient's hippocampi (frontal view). . . . .	120
3.4	Diagram of the parameters $L$ , $r$ and $\theta$ used to compute the contribution of single neuron to the LFP. . . . .	121
3.5	Topology of the entorhinal cortex and the hippocampus used in the model and simulated electrode contacts . . . . .	122
3.6	Mean and standard deviation of the set of parameters yielding fast oscillations in the gamma (30-90Hz) and ripple (130-200Hz) frequency range respectively. . . . .	124
3.7	Evolution of the $f_{fast}$ oscillatory frequency depending on the parameters $g_{max,i}$ , $g_e$ , $p_{mono}$ and $g_{CAN}$ . . . . .	125
3.8	Evolution of the frequency of the simulated LFP for different values of $spr$ , $scl$ , $E_K$ and $\tau_{Cl}$ . . . . .	127
3.9	Coefficients measuring each parameter's individual, squared or joint influence in the modeling of $f_{fast}$ in the wakefulness and slow-wave sleep modes . . . . .	129
3.10	Reproduction of seizure-like activity under realistic inputs . . . . .	131
3.11	Interictal epileptiform discharges generated by the model . . . . .	132
3.12	Fast ripples generated by the network . . . . .	134
3.13	Increasing propofol enhances network synchronisation . . . . .	146
3.14	Increasing propofol dosage enhances network synchronisation . . . . .	148
3.15	The synchronous activity displayed by the interneuron network is reflected in the computed LFP signals . . . . .	149
3.16	Propofol-enhanced tonic inhibition allows for tighter network synchronisation, regardless of the presence of stronger inhibitory synapses . . . . .	152
3.17	Propofol-enhanced tonic inhibition allows for tighter network synchronisation, regardless of the presence of stronger inhibitory synapses . . . . .	153
3.18	Propofol-enhanced tonic inhibition decelerates the population firing rate, regardless of the presence of a stronger inhibitory baseline current . . . . .	156
3.19	Propofol-enhanced tonic inhibition allows for tighter network synchronisation, regardless of the presence of a stronger inhibitory baseline current . . . . .	157
3.20	Enhanced network synchronisation emerges as tonic inhibition is strengthened and synaptic time constants are prolonged : raster plots . . . . .	159
3.20	(cont.) Enhanced network synchronisation emerges as tonic inhibition is strengthened and synaptic time constants are prolonged : raster plots . . . . .	160
3.21	Enhanced network synchronisation emerges as tonic inhibition is strengthened and synaptic time constants are prolonged : Frequency, $\kappa$ , $g_{ton}$ , $\tau_i$ . . . . .	161
3.22	Number of synapses $N_s$ vs number of neurons $N_n$ for different animal species . . . . .	169
3.23	Time-stepping simulation of a single MSN neuron . . . . .	172
3.24	Spike time detection . . . . .	178
3.25	Schematic representation of the <i>SiReNe</i> software . . . . .	180
3.26	Error for the three spike detection methods. . . . .	182



## TABLE DES FIGURES

---

3.27	Memory consumption as a function of the size of a MS . . . . .	183
3.28	Execution time as a function of the size of a MSN network . . . . .	183
3.29	Memory consumption and execution time as a function of the number of threads . . . . .	185
3.30	Speedup and efficiency of a 1 s biological time simulation . . . . .	186
3.31	Simulation of three neural networks with <i>SiReNe</i> . . . . .	187
3.32	Raster plot of the large MSN test case . . . . .	188
3.33	LFP power under normal and Parkinson's conditions . . . . .	188
3.34	ganglions de la base . . . . .	194
3.35	Profils de décharge GPe <sub>P</sub> et GPe <sub>P</sub> – bio . . . . .	198
3.36	Profils de décharge GPe <sub>P</sub> et GPe <sub>P</sub> – bio . . . . .	199
3.37	Circuit neuronal de la maladie de Parkinson . . . . .	200
3.38	Raster plot du circuit MSN-FSN-GPeA à l'état normal et parkinsonien . . . . .	201
	(A) Raster plot du circuit MSN-FSN-GPeA à l'état normal . . . . .	201
	(B) Raster plot du circuit MSN-FSN-GPeA à l'état parkinsonien . . . . .	201
3.39	Raster plots du circuit MSN-FSN-GPeA parkinsonien sans les connectivité FSN-MSN et GPe-FSN (simulé avec <i>Sirene v1.0</i> . . . . .	202
	(A) Raster plos MSN-FSN-GPeA parkinsonien sans la connectivité FSN-MSN . . . . .	202
	(B) Raster plos MSN-FSN-GPeA parkinsonienP sans la connectivité GPe-FSN . . . . .	202
4.1	Représentation schématique des interactions entre homéostasie calcique et inflammation . . . . .	222
4.2	Courbes d'activation normalisées des courants calciques dépendants du voltage . . . . .	224
4.3	Contributions des courants Ca <sub>v</sub> et K(Ca) dans l'allure du potentiel d'action	230
4.4	Schéma électrode SEEG . . . . .	232
4.5	Exemple d'implantation hippocampique . . . . .	233
4.6	Détection des SWR . . . . .	236
4.7	Détection des ondes $\delta$ SEEG . . . . .	238
4.8	Schéma de connectivité des ganglions de la base . . . . .	243
4.9	Schéma de la rétine . . . . .	246

---

## Liste des tableaux

2.1	Pyramidal and CAN neuron parameters. . . . .	71
2.2	Inhibitory neuron parameters. . . . .	72
2.3	Synaptic current parameters. . . . .	73
2.4	Parameter values of interneurons . . . . .	95
2.5	Parameter values of pyramidal neurons . . . . .	96
2.6	Parameter values of the biexponential synapses . . . . .	97
2.7	Number of excitatory neurons ( $N_E$ ) and interneurons ( $N_I$ ) in each region	97
3.1	Choice of network parameters for the sleep and wakefulness state . . . . .	126
3.2	Inhibitory neuron model parameters. . . . .	144
3.3	General parameters of the presented experiments. . . . .	190
3.4	Input Current parameters of the presented experiments. . . . .	191
3.5	Neuron initialization parameters and neurons parameters for all the presented experiments. . . . .	192
3.6	Synaptic parameters of the presented experiments. . . . .	193
3.7	Courants ioniques pris en compte dans la modélisation des neurones des ganglions de la base. . . . .	195
3.8	Paramètres du modèle de neurones du STN. Repris de (D. Terman et al. 2002). . . . .	204
3.9	Paramètres du modèle de MSN. Repris et adaptés de (M. M. McCarthy et al. 2011), mais dont le modèle n'utilise pas la même équation pour $x_\infty$ que celle que nous utilisons. . . . .	205
3.10	Paramètres du modèle des FSN. Repris de (David Golomb, Donner et al. 2007). . . . .	205
3.11	Valeurs des poids synaptiques du circuit MSN-FSN-GPeA . . . . .	206
3.12	Paramètres de notre modèle des GPe <sub>a</sub> et GPe <sub>p</sub> . . . . .	208
4.1	Courants, canaux calciques dépendants du potentiel et leurs principales-fonctions suivant le type de sous-unité $\alpha 1$ . . . . .	225

## LISTE DES TABLEAUX

---

---

## Liste des acronymes et symboles

- ACh** AcétylCholine 76, 239
- AHP** After-spike Hyper Polarization 208, 238
- AMPA**  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisozazol-4-Propionate 209
- CAN** Calcium-Activated Non-specific cationic channel 76, 77, 251
- CHRU** Centre Hospitalier Régional Universitaire 229
- D2-SPN** Spiny Projections Neurons à récepteurs dopaminergiques de type D2 254  
 $\delta$  (0,5–4 Hz) 243, 244, 246, 247, 249, 250, 253
- DG** Gyrus Denté 251
- EEG** Électro-EncéphaloGraphie 33, 225, 226, 246
- GABA** Acide  $\gamma$ -AminoButyrique 209, 240, 241
- GABA<sub>A</sub>** Acide  $\gamma$ -AminoButyrique type A 151, 152  
 $\gamma$  (20–120 Hz) 44, 75–77
- GB** ganglions de la base 180, 181, 206, 209, 253
- GPe** Globus Pallidus externe 180, 205–207, 214, 253, 254
- GPe<sub>A</sub>** neurones Arkypallidaux du globus pallidus externe 205–207, 209–211, 214, 253, 254
- GPe<sub>P</sub>** neurones Prototypiques du globus pallidus externe xii, 205–207, 209–211, 214, 253, 254
- HVA** High Voltage-Activated 235
- IL-1 $\beta$**  Interleukine -1 $\beta$  233, 234
- IP3R** Inositol Trisphosphate Receptor 234
- K(Ca)** canaux potassiques dépendants du calcium 238
- LFP** Local Field Potential 76, 225, 226, 256
- LVA** Low Voltage-Activated 235
- MSN** Medium Spiny Neurons 254

## LISTE DES ACRONYMES

---

- NMDAR** N-Méthyl-D-Aspartate Receptor 234
- PA** Potentiels d'Action 43, 44, 75, 213, 239, 240, 251
- PV** parvalbumine 240
- RyR** Ryanodine Receptor 234
- SEEG** Stereo-EncéphaloGraphie 33, 225, 246
- SLA** Sclérose Latérale Amyotrophique 228
- SNC** Système Nerveux Central 239, 240
- STN** Noyau Sous-Thalamique 180, 205, 206, 253, 254
- SWR** Sharp Wave–Ripples 75, 77, 243, 244, 246, 247, 250, 251
- SWS** Slow-Wave Sleep ou sommeil lent profond 243
- TEA** TetraEthylAmmonium 256
- $\theta$  (4–12 Hz) 75–77, 258
- TNF $\alpha$**  Tumor Necrosis Factor 234

---

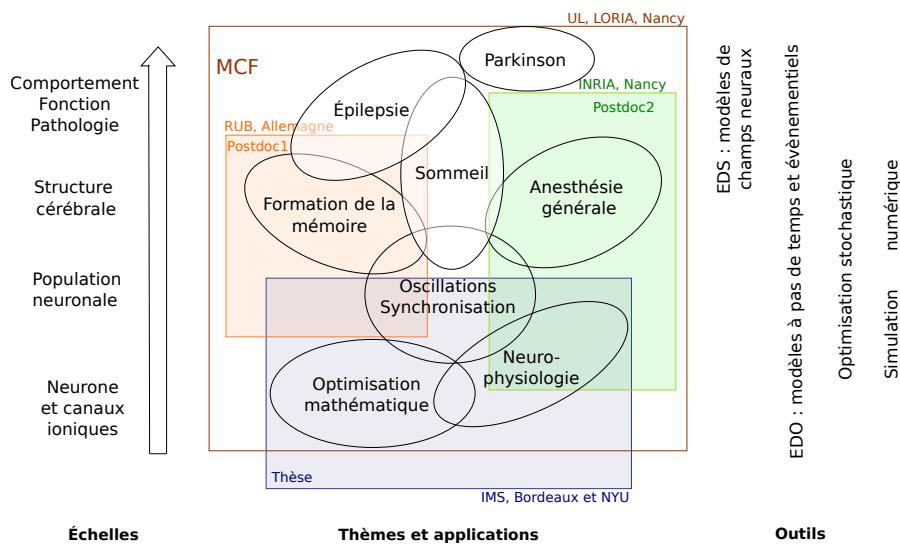
# Positionnement “biographique” des travaux

## 0.1 Activités de recherche et d’encadrement scientifique

### 0.1.1 Résumé du parcours de recherche

De manière générale, mon travail de recherche s’attache à la modélisation des mécanismes neuronaux. Au décours de la thèse, essentiellement axée sur l’optimisation stochastique des paramètres de modèles de neurones réalistes, je me suis intéressée aux phénomènes de synchronisation, d’émergence et de maintien d’oscillations de l’activité électrique neuronale, au-dessus et sous le seuil de déclenchement des potentiels d’action. Cette thématique est ensuite restée un fil conducteur de mon activité de recherche.

FIGURE 1 – Schéma récapitulatif des thèmes d’études et échelles de modélisation abordés.



Mon parcours de recherche a été marqué par une progression dans l’échelle de modélisation (Fig. 1) : des mécanismes cellulaires du neurone aux structures cérébrales en lien avec certaines fonctions cognitives et pathologies, en passant par les petits réseaux de neurones, qui me permet aujourd’hui de faire le lien nécessaire entre la neurophysiologie fine et le comportement. Les échelles cellulaire et du petit réseau ont été abordées en premier lieu pendant mon doctorat, les mécanismes plus “haut-niveau”, tel ceux impliqués dans la formation de la mémoire, en particulier les interactions entre l’hippocampe

et différentes structures corticales ont fait l’objet de mon premier post-doctorat dans le groupe de recherche Mercator *Structures of Memory (Strukturen des Gedächtnisses)* à la Ruhr-Universität-Bochum, en Allemagne. Mon second post-doctorat, dans l’équipe Neurosys, m’a permis quant à lui d’aborder la modélisation et la simulation d’un autre système complexe lié à la conscience : l’activité des réseaux de neurones corticaux dans le cadre de l’anesthésie générale. Différents outils mathématiques et numériques ont donc été utilisés et mis en oeuvre pour réaliser ces travaux, principalement en optimisation et modélisation mathématiques.

À ma nomination, j’ai d’abord prolongé les travaux que j’avais effectués tant sur le plan thématique que technique en alliant naturellement les sujets de la mémoire et de l’anesthésie générale. Le principe était d’étudier les mécanismes de génération d’oscillations mis en jeu dans les réseaux de neurones du système hippocampe-neocortex-thalamus et d’observer la façon dont la présence d’anesthésiques affecte leurs interactions et modifie leurs rythmes oscillatoires.

Un premier axe de l’activité a concerné l’étude des **effets des anesthésiques sur le système mnésique** par des méthodes de modélisation mathématique et de simulation. Ce travail a notamment été conduit au travers de la **thèse de Francesco Giovannini**, sous ma direction d’octobre 2014 à octobre 2017, et en **collaboration avec Motoharu Yoshida**, neurophysiologiste, chercheur, équipe Cognitive Neurophysiologie, **Deutsches Zentrum für Degenerative Erkrankungen, Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg (Allemagne)**. Il a également fait l’objet d’**encadrements de stages de master et projet de deuxième année d’École des Mines** (voir, plus bas, les encadrements). Nous avons modélisé l’activité de **réseaux de neurones hippocampiques biologiquement réalistes** à partir du **formalisme d’Hodgkin-Huxley** que nous avons comparée à des enregistrements intra-cellulaires in vitro dans CA1, CA3, le cortex entorhinal et le gyrus denté. Dans une première partie du travail, nous avons pu, en particulier, démontrer le rôle des neurones à activité persistente dans la génération, mais surtout le maintien, des oscillations du réseau hippocampique nécessaires aux processus d’encodage et de consolidation de la mémoire (Buhry, Amir H. et al. 2011 ; Giovannini, Knauer et al. 2017 ; Giovannini, Yoshida et al. 2016 ; Giovannini, Schneider et al. 2015b) [7, 11, 27, 28]. Dans une seconde partie, nous avons étudié l’effet du propofol sur des réseaux d’interneurones hippocampiques et mis en évidence, notamment, des phénomènes d’hypersynchronisation et d’excitation paradoxale à certaines doses d’anesthésique (Buhry, Langlet et al. 2017 ; Giovannini, Schneider et al. 2015a ; Buhry et Giovannini 2018) [26, 29, 14].

En parallèle, j’ai assuré un suivi régulier des travaux de Meysam Hashemi, doctorant dirigé par Axel Hutt, sur des problématiques d’**optimisation stochastiques** des paramètres de **modèles de types champs neuronaux** dans le cadre de la modélisation des effets du propofol sur le **système thalamocortical** (Hashemi et al. 2018).

Nos travaux ont ensuite été étendus à l’étude de la **génération des rythmes hippocampiques veille/sommeil** chez le **sujet sain et épileptique** en affinant notre modèle d’hippocampe au travers d’une modélisation à la fois réaliste sur le plan topologique et

## 0.1 Activités de recherche et d’encadrement scientifique

---

sur le plan neurophysiologique (toujours avec des modèles de type Hodgkin-Huxley). Nous avons également choisi de simuler de manière plus réaliste la mesure des potentiels de champs locaux enregistrés par des électrodes en SEEG (Stereo ElectroEncephalographie). Cette extension du modèle s’est faite dans le cadre de la **thèse d’Amélie Aussel, co-encadrée de 2016 à 2019, par Radu Ranta et moi-même** autour d’une **collaboration** avec le **CRAN** (Centre de Recherche en Automatique de Nancy) et le service de neurologie du **CHRU de Nancy**. Notre modèle d’hippocampe épileptique inclut à la fois la prise en compte de modifications au niveau cellulaire comme des configurations pathologiques affectant notamment la dynamique de certains canaux ioniques ( $K^+$  et  $Cl^-$ ), mais encore des modifications structurelles du réseau comme la sclérose (perte neuronale ou axonique) ou la croissance des fibres moussues (connexions des cellules granulaires du gyrus denté vers CA3). Nous avons démontré au travers des simulations de l’activité hippocampique pendant la veille et le sommeil lent profond que (i) la croissance des fibres moussues et la sclérose sont essentiellement responsables de l’activité de crise épileptique, (ii) que celles-ci, comme l’on pouvait s’y attendre, ont des effets antagonistes (l’apparition des crise augmente avec la croissance importante des fibres moussues alors que la sclérose a un effet atténuateur); (iii) bien que les modifications des dynamiques potassiques et chloriques aient peu d’influence sur l’émergence des crises, elles jouent un rôle dans la génération de l’activité interictale; finalement (iv) les crises et les “fast ripples” sont produites plus facilement pendant la veille que pendant le sommeil en raison de la connectivité fonctionnelle du réseau, et que l’activité interictale est plus présente pendant le sommeil, confirmant ainsi les observations cliniques et expliquant une partie des troubles cognitifs associés à la pathologie. Il en résulte plusieurs **publications** dont l’une en cours de soumission : (Aussel, R. Ranta, Buhry et al. 2018; Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018; Aussel, R. Ranta, Aron et al. 2020) [2, 4, 25] ].

Par ailleurs, en **collaboration** avec des neurologues du CHRU de Nancy, dont **Louis Maillard et Nicolas Carpentier**, je me consacre plus spécifiquement à l’analyse des signaux SEEG et EEG pendant le sommeil chez l’être humain dans l’optique de tester des hypothèses mécanistiques sur le rôle et la nature des interactions entre hippocampe et cortex dans la consolidation de la mémoire. En effet, chez le rongeur, une corrélation et un délai d’apparition caractéristiques entre complexes sharp-wave ripples (SWR) et oscillations  $\delta$  (0,5–4 Hz) préfrontales ont été mis en évidence par (Maingret et al. 2016). Cette étude établit une relation de causalité entre le délai d’apparition des rythmes hippocampiques et corticaux et la capacité d’apprentissage/de mémorisation de tâches d’exploration spatiale des rongeurs. Louis Maillard et coll., au CHRU de Nancy, ont mis en place un protocole expérimental impliquant une tâche de navigation spatiale virtuelle auprès de patients souffrant d’épilepsie focale du lobe temporal mésial candidats à la chirurgie. Ce cadre clinique expérimental me fournit l’opportunité d’étudier les rythmes hippocampiques chez l’Homme en les mettant en corrélation avec le comportement cognitif. Ce travail a fait l’objet d’ **encadrements** sous ma direction de **projets d’initiation à la recherche d’étudiants de l’École des Mines**.

Les mécanismes neuronaux de génération d’**oscillations et de synchronisation** étant communs à la majorité des structures cérébrales, je me suis penchée plus récem-



ment, avec Dominique Martinez, CR CNRS dans l'équipe Neurorhythms (ex-Neurosys), sur les rythmes des **ganglions de la base** dans la maladie de **Parkinson**. Nous co-encadrons actuellement la **thèse de Nathalie Azevedo** débutée en novembre 2018, en collaboration avec Sylvain Contassot-Vivier, professeur à L'Université de Lorraine / LORIA. Nous avons également co-encadré **deux stages de M2** en 2017 et 2018 à l'initiation de ce projet. Il s'agit ici de modéliser et développer un simulateur de l'activité des ganglions de la base dans le but de développer un modèle de stimulation profonde en boucle fermée pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Nous avons jusqu'ici travaillé à l'élaboration d'un simulateur de modèles de neurones, SIRENE, initialement développé par Dominique Martinez, et implémenté notamment deux types de populations de neurones, arkypallidiaux (GPeA) et prototypiques (GPeP), que l'on retrouve dans le globus pallidus externe (GPe) jouant des rôles distincts (Abdi et al. 2015), mais certainement décisifs, dans les processus de synchronisation des ganglions de la base dans la bande de fréquence  $\beta$  (12–30 Hz) [3] (Azevedo-Carvalho et al. 2020). La deuxième étape consiste en le développement d'un modèle anatomiquement réaliste des ganglions qui permettra ensuite la simulation d'une stimulation du noyau sous-thalamique (STN), incluant une modélisation des électrodes de mesure et de stimulation. Une **collaboration** est déjà établie avec **Jérôme Baufreton**, neurophysiologiste à l' **Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux**, pour l'acquisition de données intracellulaire in vitro et nous étudions actuellement la possibilité d'une collaboration avec Dominique Guehl et Thomas Boraud, neurologues (Institut des Maladies Neurodégénérative de Bordeaux) autour de l'acquisition de données in vivo du GPe chez le primate. Cette collaboration viserait à élaborer un protocole de stimulation en boucle fermée que l'on développerait, dans un premier temps, grâce à des simulations. Nous prendrions en compte, dans la simulation, la connectivité avec le striatum, en particulier les MSN (Medium Spiny Neurons) se projetant préférentiellement sur les neurones prototypiques du GPe et avec les FSN sur lesquels se projettent préférentiellement les FSN (Fast Spiking Neurons). La prise en compte de cette connectivité avec le striatum-GPeA est importante à nos yeux car elle rend compte de la nécessité d'avoir ces populations de FSN et MSN (et donc également des prototypiques et arkypallidiaux) pour reproduire la synchronisation amplifiée dans la bande de fréquence beta, comme démontré récemment dans (Corbit et al. 2016).

En tâche de fond, je m'intéresse également aux caractéristiques propres aux modèles de neurones à spikes quant à leur capacité à générer certains rythmes lorsqu'ils sont organisés en réseau. L'analyse mathématique de ces modèles à plusieurs variables est, pour les plus complexes, généralement impossible et requiert donc l'usage de la simulation. Je me suis concentrée particulièrement sur la comparaison des capacités de synchronisation de différents types de modèles de neurones inhibiteurs. Les modèles de neurones détaillés du type Hodgkin-Huxley nécessitent un faible nombre de neurones (de l'ordre de quelques dizaines) pour être capable de synchroniser leur activité dans un réseau. Au contraire, le modèle classique intègre-et-tire (IF) nécessite, lui, plusieurs milliers de neurones pour montrer une synchronisation de l'activité des neurones qui le constituent. Sur la base de l'analyse mathématiques des interactions entre deux neurones, nous avons émis l'hypo-

## 0.1 Activités de recherche et d'encadrement scientifique

---

thèse qu'avec des modèles du type adaptatif intègre-et-tire (AdEx), tout au plus quelques centaines de ces neurones suffisaient à exhiber un comportement synchronisé. Celle-ci a été confirmée par un travail approfondi de simulation publié dans *Neurocomputing* (Shiau et Buhry 2019) [5]. Cette étude a été réalisée en **collaboration avec LieJune Shiau, University of Houston, Texas, USA.**

### 0.1.2 Encadrement doctoral et scientifique 2015-2018

#### Co-directions de thèses de doctorat

- **Nathalie Azevedo, A biologically plausible computer model of pathological neuronal oscillations observed in Parkinson's disease** (2018-2021), financement CORDI-S Inria

Thèse débutée en novembre 2018, Université de Lorraine

Co-encadrement 50% avec Dominique Martinez (en collaboration avec Sylvain Contassot-Vivier, LORIA)

Publication : (Azevedo-Carvalho et al. 2020)

- **Amélie Aussel, Extraction de marqueurs électrophysiologiques et modélisation mathématique de l'hippocampe épileptique pendant le sommeil** (2016-2019), financement MESR–Université de Lorraine

Thèse débutée en octobre 2016 et soutenue le 14 novembre 2019 à l'Université de Lorraine

Co-encadrement 50% avec Radu Ranta CRAN (en collaboration avec Louise Tyvaert et Olivier Aron, neurologues au CHRU de Nancy)

Publications : (Aussel, R. Ranta, Aron et al. 2020 ; Aussel, R. Ranta, Buhry et al. 2018 ; Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018 ; Aussel, Buhry et R. Ranta 2017)

- **Francesco Giovannini, Modélisation mathématique pour l'étude des oscillations neuronales dans des réseaux de mémoire hippocampiques pendant l'éveil et sous anesthésie générale** (2014-2017), financement CORDI-S Inria

Thèse débutée en octobre 2014 et soutenue le 19 septembre 2017 à l'Université de Lorraine.

Encadrement effectif de 100%, (en théorie co-encadrement 50% avec Axel Hutt, CR Inria en détachement au Deutschen Wetterdienst)

Cette thèse s'est effectuée dans le cadre d'une collaboration que j'ai initiée avec Motoharu Yoshida, neurophysiologiste, chercheur au DZNE (Deutsches Zentrum für Degenerative Erkrankungen), Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg (Allemagne).

Publications : (Giovannini, Knauer et al. 2017 ; Giovannini, Yoshida et al. 2016 ; Giovannini, Schneider et al. 2015b ; Buhry, Langlet et al. 2017 ; Giovannini,

Schneider et al. 2015a; Buhry et Giovannini 2018)

### Encadrement de projets de master recherche

- **Encadrement de stage de Master 1 Biologie Cellulaire Physiologie, UL, d’Aurélien Larde** (06/2020 - 31/08/2020)  
Encadrement 100%.  
Sujet : *Étude bibliographique de l’influence de la prise de substances psychoactives sur l’homéostasie calcique – Éléments de modélisation.*
- **Encadrement projet recherche de 2ème année d’École des Mines de Cécile Aprili** (2019-2020)  
Encadrement 100%.  
En collaboration avec le service de neurologie du CHRU de Nancy.  
Sujet : *Corrélation entre Sharp Wave-Ripples Hippocampiques et Rythmes Delta Corticaux – Implication pour la mémorisation spatiale*
- **Encadrement projet recherche de 2ème année d’École des Mines d’Iris Dumeur** (2018-2019)  
Encadrement 50% avec Amélie Aussel  
En collaboration avec le service de neurologie du CHRU de Nancy.  
Sujet : *Communication mémoire à court terme et mémoire à long terme chez l’homme pendant le sommeil profond – Corrélation entre sharp waves ripples et rythmes delta*
- **Co-encadrement projet de Master 2 Recherche Calcul scientifique et modélisation (mention : Mathématiques et Applications) de l’université Rennes 1** (04/2018-10/2018)  
Sujet : *Développement d’un modèle informatique biologiquement réaliste de la synchronisation neuronale pathologique observée dans la maladie de Parkinson*  
50% d’encadrement avec Dominique Martinez.
- **Co-encadrement projet de 3ème année ESSTIN de Benoît Hoefler** (05/2017-10/2017)  
Sujet : *Un modèle neuronal de la maladie de Parkinson*  
50% d’encadrement avec Dominique Martinez.
- **Encadrement projet recherche de 2ème année d’École des Mines de Clément Langlet** (2015-2016 et 2016-2017)  
Encadrement 100%  
Sujet : *Étude de l’interaction entre effets synaptiques et extrasynaptiques du propofol dans des réseaux de neurones hippocampiques*

## 0.1 Activités de recherche et d'encadrement scientifique

---

- **Encadrement projet de master 2 UL Constant DENIS (07/03/16-31/07/16)** (M2 Spécialité Interaction, Perception, Apprentissage, Connaissance - IPAC). Encadrement 100%.  
Sujet : *Inférence de réseaux de neurones à partir de données partielles de populations de neurones*
- **Encadrement stage M1 BSIS, UL, Jean-Baptiste Schneider (2015-2016)**  
Sujet : *Effet de l'inhibition tonique induite par le propofol sur un réseau d'interneurones hippocampiques*
- **Co-encadrement projet d'Initiation à la recherche M1 informatique UL Jimmy FALCK et Geoffrey DEREMETZ**  
Sujet : *Inférence de réseaux de neurones à partir de données partielles de population de neurones pendant le sommeil*  
50% d'encadrement avec Tamara Tasic, ATER
- **Co-encadrement projet PIDR Telecom Nancy Maxime CHAVEROCHE et Anthony YOUSSEF (2A)**  
Sujet : *Analyse, modélisation et simulation de l'activité hippocampo-corticale pendant le sommeil*  
50% d'encadrement avec Tamara Tasic, ATER
- **Encadrement projet de master EPFL Kanishka BASNAYAKE** (spécialisation en Neurosciences et Neuroingénierie)  
Sujet : *Study of Synchronization Mechanisms in inhibitory networks of Adaptive Exponential Integrate-and-Fire Neurons*  
*NB* : Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration initiée avec LieJune Shiau, Professeur à l'Université de Houston, Texas (USA)
- **Encadrement d'un relai pré-thèse Inria (15/03/2014-15/09/2014) Francesco GIOVANNINI**  
Sujet : *The role of persistent firing in the generation of hippocampal network oscillations : a simulation study about memory maintenance*
- **Encadrement de projets scientifiques lors de l'école d'été ACCN 2012, Bedlewo, Pologne (30 Juillet–24 Août 2012)** en tant que tuteur invité  
Encadrement à plein temps de deux doctorants, Jacek Rogala et Foteini Protopapa, et deux post-doctorants, Jan Schulz et Elena Tolmacheva, dans la réalisation d'un projet scientifique pendant quatre semaines.  
L'école d'été *Advanced Course in Computational Neuroscience* à laquelle j'ai été invitée comme tutrice était financée par la FENS-IBRO (Federation of European Neurosciences – International Brain Research Organization).  
Les sujets étaient les suivants :

- J. Rogala : “Fitting of neural networks behaviors : the thalamo-cortical loop”
- F. Protopapa : “Storage and read-out of two objects in a working-memory model” La modélisation s’est appuyée sur le principe des réseaux de neurones attracteurs (attractor neural networks). L’étudiante a modélisé et simulé un réseau de neurones comportant deux couches en entrée pour stocker les deux objets à mémoriser, une couche de “read-out” pour la lecture de la nouvelle information d’entrée, puis une couche de sortie.
- Jan Schulz : “Is resonance in fast-spiking interneurons (FSIs) useful to entrain local networks to long distance  $\gamma$ -modulated inputs?”
- E. Tolmacheva : “Small neuronal network model of monoaminergic effects on neural synchronization”

J’ai également dispensé un tutoriel sur le logiciel de simulation neuronale *Brian*.

- **Participation au co-encadrement de doctorants à la Ruhr-Universität Bochum 2010-2012** : Amir H. Azizi, Prabha Tharanajan et Elena Moiseva, dans le groupe de recherche Mercator “Structure of Memory”, essentiellement sur le projet traité par Amir H. Azizi.
  - A. H. Azizi : “Génération d’une activité neuronale séquentielle dans l’hippocampe”.
  - P. Tharanajan : “Mémorisation de séquences de syllabes chez l’oiseau chanteur et mémoire épisodique”.
  - E. Moiseva : “Relation entre mémoire épisodique et sémantique”.

### 0.1.3 Participation à des projets de recherche

- **PEPS JCJC CNRS, 2016** (Jeune Chercheuse Jeune Chercheur) : responsabilité scientifique du projet MNEMANES (Modélisation et simulation de l’activité oscillatoire du système mnésique pendant le sommeil et sous anesthésie générale). Financement CNRS.

*Résumé du projet MNEMANES :*

Aujourd’hui, l’anesthésie générale est un acte courant de la pratique hospitalière<sup>1</sup>. Bien que, la plupart du temps, les patients ne gardent en apparence aucun souvenir de leur intervention, il arrive que, dans certains cas, leur mémoire déclarative soit partiellement maintenue, entraînant parfois des troubles post-traumatiques. Les mécanismes neuronaux sous-jacents de l’amnésie sous anesthésie générale restent actuellement en grande partie inexpliqués. Par ailleurs, le sommeil et l’anesthésie partagent des similarités, notamment la baisse du niveau d’acétylcholine, néanmoins il est possible de former de nouvelles mémoires pendant le sommeil et celui-ci est connu pour favoriser la consolidation des traces mnésiques. Afin de mieux comprendre les mécanismes d’amnésie sous anesthésie, nous proposons,

---

1. M. Smith. Neuroscientific Foundations of Anesthesiology. British Journal of Anaesthesia, 109(2) :297, Aug. 2012.

d'une part, de mener une étude comparative, de modéliser et de simuler l'activité oscillatoire hippocampique sous anesthésie générale et pendant le sommeil (tâches 1 et 2). Des enregistrements profonds SEEG effectués chez des patients épileptiques hors période de crise serviront de référence pour la modélisation et la simulation. D'autre part, à partir de données enregistrées pendant le sommeil, nous souhaitons : (tâches 3 et 4) analyser et modéliser les interactions entre deux structures principalement impliquées dans la formation de la mémoire, l'hippocampe et le cortex préfrontal, et (tâches 5) proposer une méthode d'extraction automatique, à partir d'enregistrements de surface uniquement, des marqueurs de l'activité hippocampique caractéristiques des différents stades de sommeil. Étant communément admis que la consolidation de la mémoire a lieu essentiellement pendant les stades de sommeil profond, ceci permettra de distinguer les parties du signal correspondant à des périodes de consolidation et de proposer, par la modélisation mathématique et la simulation, des mécanismes expliquant les effets amnésiants, voire l'absence de formation de mémoires sous anesthésie générale.

- J'ai également participé de 2012 à 2015 à l'ERC Starting Grant MATHANA d'Axel Hutt portant sur la modélisation et l'analyse de l'anesthésie générale.

## 0.2 Publications et diffusion scientifique

### Thèse de doctorat

- [1] Laure Buhry. Estimation de paramètres de modèles de neurones biologiques sur une plate-forme de SNN (Spiking Neural Networks) implantés "in silico". *Thèse de doctorat*, Université Bordeaux 1, Bordeaux, France, n<sup>o</sup> d'ordre 4057, Septembre 2010.

### Communications en Préparation

- [2] Amélie Aussel, Laure Buhry, Olivier Aron, Sophie Colnat-Coulbois, Louise Tyvaert, Louis Maillard, Radu Ranta. Computational modeling of epileptic hippocampal oscillations : role of the network and channel pathologies. *Soumis à European Journal of Neurosciences*.

### Communications dans des revues internationales avec comité de lecture

- [3] Nathalie Azevedo Carvalho, Sylvain Contassot-Vivier, Laure Buhry et Dominique Martinez. Simulation of large scale neural models with event-driven connectivity generation. *Frontiers in Neuroinformatics*, doi : 10.3389/fninf.2020.522000, Août 2020.
- [4] Amélie Aussel, Laure Buhry, Louise Tyvaert et Radu Ranta. A detailed anatomical and mathematical model of the hippocampal formation for the generation of Sharp-

- Wave Ripples and Theta-nested Gamma oscillations. *Journal of Computational Neuroscience*, Novembre 2018
- [5] LieJune Shiau, Laure Buhry. Gamma Oscillation via Adaptive Exponential Integrate-and-fire Neurons. *Neurocomputing*, October 2018
- [6] Meysam Hashemi, Axel Hutt, Laure Buhry et Jamie Sleight Optimal Model Parameter Estimation from EEG Power Spectrum Features Observed during General Anesthesia. *Neuroinformatics* 16 (2), 231-251. 2018
- [7] Francesco Giovannini, Motoharu Yoshida et Laure Buhry. The CAN-In network : a biologically-inspired model for self-sustained theta oscillations and memory maintenance in the hippocampus. *Hippocampus*, doi :10.1002/hipo.22704. 2017
- [8] Laure Buhry et Axel Hutt. Study of GABAergic Extra-Synaptic Tonic Inhibition in Single Neurons and Neural Populations by Traversing Neural Scales : Application to Propofol-Induced Anaesthesia. *Journal of Computational Neuroscience*. 37(3) : 417-437. 2014
- [9] Filippo Grassia, Laure Buhry, Timothée Levi, Jean Tomas, et Sylvain Saïghi. Tunable Neuromimetic Integrated System for Emulating Cortical Neuron Models. *Frontiers in Neuromorphic Engineering*, Vol. 5 :134, 1-12, doi :10.3389/fnins.2011.00134 Décembre 2011.
- [10] Laure Buhry et Michele Pace. Global Parameter Estimation of Hodgkin-Huxley Formalism Using Membrane Voltage Recordings. *Neurocomputing*, 81, 65-85, doi :10.1016/j.neucom.2011.11.002, Avril 2012.
- [11] Laure Buhry, Amir H. Azizi, Sen Cheng. Reactivation, Replay and Preplay : How They Might all Fit Together. *Neural Plasticity, Hindawi*. Article ID 203462, 11 pages doi :10.1155/2011/203462 , Octobre 2011.
- [12] Laure Buhry, Filippo Grassia, Audrey Giremus, Eric Grivel, et Sylvain Saïghi. Automated Parameter Estimation of the Hodgkin-Huxley Model Using the Differential Evolution Algorithm : Application to Neuromimetic Analog Integrated Circuits. *Neural Computation*, 23 :10, 2599-2625, 2011.
- [13] Hsin Chen, Sylvain Saïghi, Laure Buhry et S. Renaud. Real-time Simulation of Biologically-realistic Stochastic Neurons in VLSI. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 21 :1511-1517, 2010.

## Rapports de recherche

- [14] Laure Buhry et Francesco Giovannini. Tonic Inhibition Mediates a Synchronisation Enhancement during Propofol Anaesthesia in a Network of Hippocampal Interneurons : a Modelling Study. *Rapport Inria RR-9320*, 2018.
- [15] Laure Buhry et Axel Hutt. Propofol-induced GABAergic Tonic Inhibition Diminishes  $\alpha$ -rhythms and Induces  $\delta$ -rhythms in neuronal populations. *Rapport Inria RR-8230*, 2013.

### Communications dans des conférences internationales avec comité de sélection et actes

- [16] Amélie Aussel, Laure Buhry et Radu Ranta. Stability conditions of Hopfield ring networks with discontinuous piecewise-affine activation functions. In *IEEE Conference on Decision and Control*, CDC, Melbourne, Déc. 2017.
- [17] Laure Buhry et Axel Hutt. Effects of Tonic Inhibition on a Cortical Neuronal Population : Implications for General Anesthesia under Propofol . In *BMC Neuroscience* 14(1), OCNS2013, Paris, Juillet 2013.
- [18] Laure Buhry, Sylvain Saïghi, Audrey Giremus, Eric Grivel et Sylvie Renaud. Automated Tuning of Analog Neuromimetic Integrated Circuits. In *Proceedings of IEEE Conference on Biomedical Circuits and Systems (BioCAS09)*, pages 13–16, Beijing Chine, Novembre 2009.
- [19] Laure Buhry, Audrey Giremus, Eric Grivel, Sylvain Saïghi et Sylvie Renaud. New variants of the Differential Evolution algorithm : application for neuroscientists. In *Proceedings of European Signal Processing conference, EUSIPCO*, Glasgow Royaume-Uni, Août 2009.
- [20] Laure Buhry, Sylvain Saïghi, Wajdi BenSalem et Sylvie Renaud. Adjusting Neuron Models in Neuromimetic ICs using the Differential Evolution Algorithm. In *Proceedings of the 4<sup>th</sup> IEEE EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, pages pp 681–684, Antalya Turquie, Avril 2009.
- [21] Laure Buhry, Sylvain Saïghi, Audrey Giremus, Eric Grivel et Sylvie Renaud. Parameter estimation of the Hodgkin–Huxley model using metaheuristics : application to neuromimetic analog integrated circuits. In *Proceedings of IEEE Conference on Biomedical Circuits and Systems (BioCAS08)*, Baltimore USA, Novembre 2008.
- [22] Sylvain Saïghi, Laure Buhry, Yannick Bornat, Gilles N’Kaoua, Jean Tomas et Sylvie Renaud. Adjusting the neuron models in neuromimetic ICs using the voltage–clamp technique. In *Proceedings of IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS08)*, pages 1564–1567, Seattle USA, Mai 2008.
- [23] Adel Daouzli, Sylvain Saïghi, Laure Buhry, Yannick Bornat et Sylvie Renaud. Weights Convergence and Spikes Correlation in an Adaptive Neural Network Implemented on VLSI. In *Proceedings of the Int. Conf. on Bio-inspired Systems and Signal Processing (BIOSIGNALS)*, pages 286–291, France, Janvier 2008.

### Posters dans des conférences internationales avec comités de sélection et actes

- [24] A. Aussel, H. Tran, L. Buhry, S. Le Cam, L. Maillard, S. Colnat-Coulbois, V. Louis-Dorr, and R. Ranta. Extracellular synaptic and action potential signatures in the hippocampal formation : a modelling study. In *28ème Annual Computational Neuroscience Meeting, CNS\*2019*, Barcelone, Spain, Juillet 2019.



- [25] Amélie Aussel, Radu Ranta, Laure Buhry, Louise Tyvaert et Henaff Patrick. A detailed model of the hippocampal formation for the generation of Sharp-Wave Ripples and Theta-nested Gamma oscillations. *27ème Annual Computational Neuroscience Meeting, Seattle, WA, United States, CNS\*2018*, Juillet 2018.
- [26] Laure Buhry, Clément Langlet, Francesco Giovannini Modelling the effects of propofol on neuronal synchronization in network of interneurons. *26ème Annual Computational Neuroscience Meeting, CNS\*2017 : Part 2. BMC Neuroscience*, 18(Suppl 1) :59, P82, 2017.
- [27] Francesco Giovannini, Motoharu Yoshida et Laure Buhry. Firing Patterns in Model Networks of Hippocampal Persistent Firing Neurons. *Society for Neuroscience annual meeting. San Diego, Novembre 2016*.
- [28] Francesco Giovannini, Motoharu Yoshida et Laure Buhry. Mathematical Modelling of ICAN-mediated Persistent Firing in Hippocampal Neurons. *The Twenty Fourth Annual Computational Neuroscience Meeting : CNS\*2015, Prague, Czech Republic. BMC Neuroscience 2015, 16(Suppl 1) :P292 doi :10.1186/1471-2202-16-S1-P292*. Juillet 2015
- [29] Francesco Giovannini, Jean-Baptiste Schneider et Laure Buhry. Investigating the Effects of Propofol-induced Tonic Inhibition on Rhythmic Neural Activity in a Hippocampal Interneuron Network. *11th Bernstein Conference 2015, Heidelberg, Germany*. Septembre 2015
- [30] Laure Buhry et Axel Hutt. Tonic Inhibition Induces a Decrease in the Frequency Bands of Neuronal Population Activity : a Modeling Study for Anesthetic Effects. *Society for Neuroscience annual meeting. Nouvelle Orléans, Octobre 2012*.
- [31] Nicole Voges, Antoine Chaffiol, Laure Buhry, Philippe Lucas et Dominique Martinez. Post-stimulus Firing and the Corresponding Olfactory Search Strategy. *Society for Neuroscience annual meeting. Nouvelle Orléans, Octobre 2012*.
- [32] Laure Buhry et John Rinzel. Gamma-like activity in a Neural Network : the Influence of Intrinsic Cellular Properties. *Society for Neuroscience annual meeting. Washington D.C., Novembre 2011*.
- [33] Laure Buhry. Multicriteria Parameter Estimation of Neuronal Models using the DE. *École d'Été Évolution Artificielle, Porquerolles, France, Juin 2009*.

### **Communications dans des conférences nationales avec comité de sélection et actes**

- [34] Laure Buhry, Sylvain Saïghi, Audrey Giremus, Eric Grivel et Sylvie Renaud. Estimation des paramètres du modèle d'Hodgkin-Huxley par des métaheuristiques. In *Proceedings of NeuroComp 2008*, Marseille France, Octobre 2008.
- [35] Laure Buhry et Sylvain Saïghi. Réglage de paramètres neuronaux par des techniques de voltage-clamp sur des ICs neuromimétiques. In *Proceedings of JNRDM 2008*, Bordeaux France, Mai 2008.

### Participation au développement logiciel

- Anasim : <https://gforge.inria.fr/projects/anasim/>  
AnaesthesiaSimulator simulates the activity of networks of spiking neurons subject to specific receptor dynamics. The tool is a platform to test effects of anaesthetics on neural activity and is still in its first stage of development. The neural activity is planned to be visualized in a 2D and 3D-plot evolving in time. It is written in Python, open-source and involves heavily the simulation package BRIAN (<http://briansimulator.org/>).
- SiReNe : <https://sirene.gitlabpages.inria.fr/sirene>.

### Séminaires invités

- Séminaires IT-neuro 2018 et 2019, Nancy.
- Présentation d'un "focus" sur les neurosciences computationnelles à l'évaluation HCERES du LORIA . Décembre 2016.
- Séminaire invité au *GT Identification, GDR MACS à Paris*. Titre : *Estimation de paramètres de modèles de neurones*. 11 Avril 2013.
- Séminaire à l'*Université de Houston (Texas, USA)*. Titre : *Multi-scale modelling of neuronal activities*. Organisateur : Prof. Kresimir Josik, Prof. Matthew Bennett (Rice University), Prof. LieJune Shiau, Prof. William Ott, Prof. Zachery Kilpatrick. 16 Octobre 2012.
- Séminaire dans l'*Équipe Cortex, Loria, Nancy (France)*. Titre : *Multiscale neuronal modelling. From the fitting of cellular properties to memory consolidation*. 21 Octobre 2011.
- Séminaire à l'*Université de Bochum (Allemagne)*. Titre : *Parameter estimation of neuron models and application to neuro-mimetic analog ICs*. Organisateur : Prof. Sen Cheng, Prof. Magdalena Sauvage, Prof. Motoharu Yoshida, Prof. Markus Werning. 3 Septembre 2010.
- Séminaire au *Neurosciences Institute, San Diego (Californie, USA)*. Titre : *Parameter estimation of neuron models and application to neuro-mimetic analog ICs*, 11 Août 2010. Organisateur : Prof. Gerald Edelman, W. Einar Gall, Jason Fleischer.

#### 0.2.1 Médiation scientifique (vulgarisation)

- Participation programmée à la semaine du cerveau 2020 en Lorraine : " Découvrir le cerveau : il n'y a pas d'âge! ". École maternelle Deruet, Villers-lès-Nancy.
- Participation à la **Semaine du Cerveau** 2016 en Lorraine (<http://www.semaineducerveau.fr/2015/Villes/villes.php?ville=30>)
- Intervention invitée à **Science and You** : atelier scolaire "Femmes et Sciences : une Équation facile à résoudre!" (05/06/2015)

- **Presse en ligne** : Interview Huffington Post, 26 octobre 2016 (<http://www.huffingtonpost.fr/2016/10/10/fille-du-train-creativite-imagination/>)
- **TV** : Interview sur France 3 Lorraine. *L'Édition de l'Emploi*, 7 avril 2014 et JT régional du 2 mai 2014, dans *C'est en Lorraine*.
- **Podcast** : Interview pour un podcast *Interstices* (revue de culture scientifique sur la recherche en informatique, créée par des chercheurs et lancée à l'initiative d'Inria, en partenariat avec le CNRS et les Universités). *Comprendre l'impact des anesthésiques sur le cerveau*, 22 mai 2014.
- **Participation invitée à la journée Wikipedia “Femmes de Sciences”** : 1<sup>er</sup> février 2014.
- **Promotion de la science auprès de lycéens** : membre de l'association Actenses de 2006 à 2013.

---

« ἔν οἶδα ὅτι οὐδέν οἶδα. »  
« *Je ne sais qu'une chose, c'est que je ne sais rien.* »

– Attribué à Socrate par Platon,  
(*Ménon*, 80d 1-3 et *Apologie de Socrate*, 21d)

---

---

## Introduction

Ce document synthétise les huit dernières années de nos travaux de recherche dans le domaine des neurosciences computationnelles pendant lesquelles, en paysage de fond, nous nous sommes interrogés sur la nature et le choix des modèles en (neuro-)sciences, leurs inconvénients simplificateurs, mais aussi leur potentiel de généralisation et leurs pouvoirs explicatifs.

### Le modèle et la donnée

Un modèle (n')est (qu') une représentation de l'observation et de la description d'un phénomène à une ou plusieurs échelles choisies. C'est donc bien un choix, en ce sens, il y a une prise de position dans toute étude incluant une modélisation. On pose systématiquement ces questions au modélisateur : comment étayez-vous et validez-vous vos modèles ? Êtes-vous sûr.e que votre modèle représente bien la réalité ? La question de la construction et de la validation est primordiale. Cependant, la seconde question est mal posée. On valide en regard d'une réalité. De quelle réalité parle t-on ? Quelle étude ne prend pas position ? Le seul choix d'un outil d'observation est une prise de position. Nous n'observons pas de la même manière ni la même chose, avec une loupe placée au-dessus d'une fourmilière, l'activité d'une colonie, qu'en s'asseyant, à distance et caché : la description qui en sera faite dépendra de l'observateur, du mode d'observation et du mode d'analyse, de fouille de données. Même dans une "fouille" censée objectiver, on dépend de l'acquisition des données. Cela rappelle d'ailleurs la démonstration par l'absurde de Craig M. Bennett et collègues publiée en 2010<sup>2</sup> : pas de modèle ici, juste de l'observation, de l'analyse... et de l'interprétation. Ces aspects autour de l'observation ont été largement discutés par de nombreux philosophes, biologistes, physiciens et épistémologues (Bergson 1934 ; Feyerabend 1988 ; Dupuy 2000). La problématique, comme avec tout résultat scientifique, est l'interprétation qui en est faite. On entend de plus en plus souvent dans les médias grand public que « les neurosciences sont une imposture », en particulier dans le domaine de la pédagogie, car des « neuromythes » ont en effet circulés, et circulent encore, qui découlent de mésusages de résultats scientifiques publiés<sup>3</sup> Les neurosciences ne le sont pas plus que le sont les modèles. Les impostures sont dans

---

2. Craig M. Bennett, Abigail A. Baird, Michael B. Miller, and George L. Wolford. *Neural Correlates of Interspecies Perspective Taking in the Post-Mortem Atlantic Salmon : An Argument For Proper Multiple Comparisons Correction*. Journal of Serendipitous and Unexpected Results, 2010.

3. <https://www.humanite.fr/limposture-de-lappel-aux-neurosciences-dans-leducation-nationale-649139>, <http://www.sudeducation35.fr/2020/06/21/limposture-des-neurosciences/> ; <http://www.slate.fr/story/108511/mefiez-vous-neurosciences-education>, consultés le 1er juillet 2020. *Ca va pas la tête ! : cerveau, immortalité et intelligence artificielle, l'imposture du transhumanisme*, Jean Mariani, Belin, 2018

les interprétations fallacieuses ou détournées (par erreur, par ambition, à des fins politiques, à des fins narcissiques). Il n’y a pas de sciences sans éthique. Malheureusement les interprétations subjectives ou fallacieuses et le manque d’éthique détournent facilement les non spécialistes de la science/recherche.

Nous ne sommes pas à l’abri d’erreurs d’interprétation, puisque nous sommes humains, mais nous efforçons d’objectivité, d’humilité et de précautions. L’interprétation de résultats est un long débat dans lequel je ne me lancerai pas ici. Revenons donc à la modélisation. Nous pourrions noircir des pages en expliquant tout ce que nos modèles ne font pas. Nous pouvons aussi tenter de décrire le plus exhaustivement possible ce qu’ils font – ce qui noircit aussi beaucoup de pages et blanchit les nuits – de balayer les espaces de paramètres, d’utiliser des techniques permettant de déterminer et d’optimiser ceux des plus significatifs nécessaires pour “coller” à la donnée. Ces approches font parties des précautions de la modélisation que nous nous efforçons de prendre.

La validation d’un modèle s’échafaude dès la construction de celui-ci. Une validation s’effectuera toujours en regard de données à disposition. Il convient donc avant l’élaboration du modèle de se demander : Quelles sont les données à disposition ? Quels peuvent être les biais de ces données ? Dans quelle mesure faut-il modéliser l’outil d’acquisition des données/enregistrements ? Quelles hypothèses de fonctionnement du système avons-nous formulées et souhaitons-nous tester ? Quels phénomènes tels ou tels types de modèles sont-ils capables de simuler ? Quels mécanismes physiologiques / physiques tels ou tels types de modèles sont-ils capables de reproduire ? À quel niveau de détail s’arrête-t-on ?

Afin de mieux se représenter l’enjeu du choix de l’échelle de modélisation, empruntons un exemple plus visualisable au domaine de la mécanique : la distance de freinage d’un corps. Si nous considérons une voiture de masse  $m$  sur Terre, lancée à une vitesse  $v$ , sur un sol dont on connaît les caractéristiques induisant des frottements connus, avec une probabilité de blocage des roues dépendant de la vitesse, du modèle de voiture, de la réactivité du conducteur, il n’est pas nécessaire de considérer des modèles de mécanique quantique pour évaluer au millimètre près la distance de freinage ; sachant, de plus, que la modélisation à l’échelle quantique du problème demanderait la prise en compte de détails innombrables quant à la constitution de la voiture et de son environnement, données dont on ne dispose d’ailleurs pas. Si nous considérons maintenant la vitesse de ralentissement d’une particule dans un synchrotron, la mécanique classique ne permettra probablement pas d’évaluer avec précision les interactions de cette particule avec ses voisines. Tout repose, me direz-vous sur la définition de la “précision”, mais cette image permet de se saisir des principes fondamentaux de la modélisation.

Dans le cadre des travaux de modélisation auxquels se rapporte ce manuscrit, nous ne “descendons” pas en-dessous de l’échelle de la membrane du neurone et des échanges ioniques. Nous ne modélisons pas, par exemple, les protéines constitutives des canaux ioniques présents sur la membrane des corps cellulaires ou des terminaisons dendritiques, ni l’amarrage (en anglais, « docking ») de molécules à des protéines. Nous considérons que les canaux sont présents, absents, que leur distribution varie, et prenons en compte leurs dynamiques d’activation/inactivation.

---

Dans notre cas, un modèle valable pour un problème bien posé utilise des données expérimentales anatomiques et physiologiques permettant de définir les éléments constitutifs du modèle à l'échelle microscopique. Il s'agit en effet de fixer essentiellement, pour un type de neurone donné, dans une structure spécifique, le type de canaux ioniques présents, les conductances relatives à ces canaux, les constantes de temps d'ouverture et de fermeture, la connectivité des cellules. Dans le contexte de la modélisation plus grande échelle d'une structure cérébrale, nous respectons également l'anatomie de cette structure à partir de données expérimentales anatomiques. La validation du modèle se fait ensuite sur la base des productions du modèle, c'est-à-dire, ici, bien souvent une activité électrique simulée que nous comparons avec des enregistrements biologiques en corrélation avec le comportement d'un individu ou d'un animal (nous entendons là "comportement" au sens large : états de conscience, réalisation de tâches cognitives conscientes ou inconscientes, de tâches perceptives, etc). De quels enregistrements s'agit-il ?

Dans le cadre de nos recherches et au travers de nos collaborations, nous avons accès essentiellement à des enregistrements de l'activité électrique des neurones à trois principales échelles :

- microscopique (cellulaire) : enregistrements in vitro de type patch-clamp, en courant imposé ("current-clamp", en anglais), permettant d'enregistrer la tension de membrane d'un neurone, ou tension imposée ("voltage-clamp") pour l'acquisition de courants ioniques spécifiques en bloquant les autres canaux ; ainsi qu'à des enregistrements in vivo invasifs grâce à des pinces d'électrodes.

[Collaborations : Université de Magdeburg, Allemagne ; Institut des Maladies Neurodégénératives, Université de Bordeaux ; service de Neurologie du CHRU de Nancy]

- mésoscopique : activité composée générée par un ensemble de neurones relativement localisés dans un petit volume de l'espace. Les enregistrements sont du type potentiels de champs locaux (LFP : Local Field Potential) acquis in vivo le plus souvent au moyen d'électrodes invasives de SEEG.

[Collaborations : CHRU de Nancy ; à venir : Institut des Maladies Neurodégénératives, Université de Bordeaux]

- macroscopique : activité composée d'un très grand nombre de cellules réparties sur une large portion de l'espace au moyen d'électrodes de surface comme l'EEG ou de matrices d'électrodes, comme dans le cas de l'électrorétinogramme. Ces moyens sont non ou peu invasifs.

[Collaborations : CHRU de Nancy]

Aux échelles mésoscopique et macroscopique, l'activité enregistrée résulte d'une combinaison de signaux électriques provenant de plusieurs cellules, de leurs dendrites et axones, filtrée par leur milieu extra-cellulaire direct et éventuellement les tissus, cutanés, osseux, etc. Ce type d'enregistrements ne rend donc pas compte directement de l'activité individuelle des cellules ni de la nature de leurs interactions. Afin de "démêler" les activités individuelles, on peut alors soit avoir recours à des techniques de traitement du signal telles des méthodes de spike-sorting permettant de déterminer combien



de trains de potentiels d'actions différents sont émis, ou encore la localisation de source pour retrouver l'origine des signaux ; soit avoir recours à des méthodes de modélisation qui, mises en comparaison avec les enregistrements, permettent de dégager des scénari de fonctionnement. Les techniques d'analyse directe et inverse du signal renseignent principalement et utilement sur les caractéristiques physiques des signaux observés, mais n'informent pas sur les mécanismes sous-jacents ni la nature exacte des interactions entre les éléments du système. La modélisation, par contre, apporte un complément explicatif que les techniques d'observation expérimentale actuelles ne comblent pas totalement, en particulier à l'échelle mésoscopique. Elle permet de contrôler individuellement tous les paramètres du modèle, de jouer sur l'ensemble des variables de chaque constituant du neurone, quelque soit l'échelle, y compris dans des simulations de grands réseaux de neurones biologiques. On peut ainsi tester des hypothèses concernant les mécanismes amenant à l'observation de phénomènes apparaissant dans les signaux enregistrés et les corrélérer directement à des comportements.

Dans notre approche, nous intégrons à nos modèles des données expérimentales microscopiques, puis simulons l'activité électrique du système dans le temps, et éventuellement l'espace, en résolvant les équations de ces modèles, avant d'en comparer la sortie avec les mesures expérimentales réelles. Les enregistrements électriques acquis dans le vivant peuvent à la fois servir d'entrées aux modèles, dans le cas d'interactions entre structures cérébrales, par exemple, et d'éléments de comparaison de la sortie produite par ces modèles.

Le travail de modélisation s'effectue toujours en interaction à double sens avec les expérimentateurs ou cliniciens, d'une part, pour la raison évidente qu'un modèle ne se construit et ne se valide pas sans données expérimentales ; d'autre part, car il se veut utile à la biologie et à la clinique. Il présente en effet les avantages de mieux cibler l'expérimentation biologique, de limiter donc le recours aux animaux, ou encore de tester des hypothèses ou d'étudier la viabilité et de développer des solutions thérapeutiques potentielles, pharmaceutiques ou physiques, avant implémentation dans le vivant.

## **Les oscillations : la musique du cerveau**

Concentrons-nous sur les enregistrements. Que donnent-ils à voir ?

Les enregistrements sont une capture dans le temps et dans l'espace de phénomènes – littéralement, de “ce qui apparaît”. Les observables, dans les données que nous avons à disposition, sont des oscillations, des fluctuations quantifiables, de courant ou de potentiel dans le temps, en réponse à des stimuli de nature connue ou non. Ces dernières sont caractérisées par leurs modulations en fréquence et en amplitude. Elles peuvent être le reflet de synchronisations de l'activité électrique de certains groupes de neurones (Denker et al. 2011), au-delà ou en-deçà du seuil d'émission des potentiels d'action, qui peuvent elles-mêmes aussi bien traduire des propriétés de synchronisations intrinsèques à la structure du réseau de cellules biologiques (sa connectivité et le type de neurotransmetteurs mis en jeu), que des propriétés intrinsèques aux cellules elles-mêmes comme leur capacité de résonance (par exemple, des oscillations amorties sous le seuil d'émission du potentiel d'action). Dans ce dernier cas, les oscillations renseignent sur la

---

nature des neurones actifs, leur morphologie, le type de canaux ioniques présents sur leur membrane, etc. En outre, ces oscillations présentent généralement des profils typiques, marqueurs de la présence et souvent aussi de la quantité d’agents neuroactifs, comme un anesthésique, de l’alcool, certaines drogues, etc, ou de pathologies, à différents stades d’évolution de celles-ci. On peut citer par exemple un “excès” de synchronisation dans le cas de l’épilepsie (R. D. Traub et R. K. Wong 1982 ; Lehnertz et al. 2009) ou de la maladie de Parkinson (Farmer 2002 ; Hammond et al. 2007)), ou encore une synchronisation “insuffisante” dans le cas de la schizophrénie (Dickerson et al. 2010 ; Uhlhaas et W. Singer 2006 ; Spencer et al. 2003)), ce qui perturberait la communication entre structures (Uhlhaas, Pipa et al. 2009). Il a, de plus, été montré expérimentalement que la synchronisation des activités oscillatoires dans certaines bandes de fréquences était corrélée à des processus cognitifs variés, tels l’attention, l’intégration de données sensorielles, la coordination sensorimotrice, la formation de mémoires associatives, etc (Pantev et al. 1991 ; W. Singer 1993 ; Herrmann et al. 2004 ; Tallon-Baudry 2009) comme c’est le cas des oscillations  $\beta - \gamma$  (15-100 Hz), mais aussi que la variation de l’activité dans les bandes de fréquences  $\alpha$  (8-12 Hz) et  $\delta$  (0.1-4 Hz) était corrélée avec les états de conscience (Gugino et al. 2001 ; Velly et al. 2007 ; Murphy et al. 2011).

Mesurer, quantifier ces phénomènes oscillatoires et comprendre leur origine sont donc des éléments prépondérants dans l’approfondissement de la compréhension du fonctionnement du système nerveux, la sémiologie des pathologies neurologiques et neuropsychiatriques, et le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

En résumé, les oscillations nous informent sur le degré de complexité du traitement effectué par le système cérébral, moteur ou perceptif, de la même manière que la musique nous renseigne sur les sons produits par un instrument, sur le compositeur et l’interprète : on a ici une information sur le substrat / l’instrument (*οργανον*), directement lié à un support génétique, commun à l’espèce / le compositeur. Les variabilités interindividuelles génétiques et environnementales (épigénétiques) jouent, elles, le rôle de l’interprète.

## Thématique de recherche et modèles adaptés aux hypothèses testées

C’est donc tout naturellement que nous nous sommes intéressée à la modélisation permettant de reproduire ces oscillations, dans l’objectif de mieux comprendre, par retro-ingénierie, les mécanismes de fonctionnement du système nerveux et d’en prédire le fonctionnement sous des conditions spécifiques (pathologiques, saines, en réponse à des stimulations physiques ou chimiques, ...). En ce sens, notre activité scientifique se situe plutôt dans le domaine de la recherche fondamentale<sup>4</sup> en neurosciences, nécessitant le développement et l’utilisation de méthodes de modélisation, d’optimisation mathématique, de simulation et d’analyse de données.

Au cours des dix dernières années, nous nous sommes en particulier penchée sur l’activité des structures impliquées dans la formation de la mémoire, notamment l’hip-

---

4. Étant donné le caractère fondamental de nos recherches, les retombées applicatives envisageables ne le sont pas à court terme. Il est donc parfois complexe d’établir des collaborations avec des acteurs cliniques du tissu local lorrain.

pocampe, et la génération des rythmes cérébraux liés aux états de conscience, en particulier l'anesthésie générale, le sommeil lent profond et la veille, dans le cas de sujets sains et celui, pathologique, d'épilepsies du lobe temporal méso-temporal. Plus récemment, nous avons également orienté notre activité vers la modélisation des oscillations caractéristiques des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson dans l'objectif de proposer une solution open-source de stimulation profonde en boucle fermée.

Les principales visées sous-tendant nos travaux de modélisation sont la compréhension théorique du fonctionnement des structures en relation avec la cognition, mais également de celui des pathologies, du mode d'action des agents neuroactifs (des médicaments ou des drogues, par exemple les anesthésiques, des substances pharmacologiques ciblant des canaux ioniques spécifiques,...) sur la dynamique des réseaux neuronaux et le développement de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, de manière générale, l'expérimentation biologique donne souvent accès à des informations sur le mode d'action des substances au niveau cellulaire ou subcellulaire, mais la façon dont ces actions influencent le comportement des cellules en réseau, dans les structures, et les interactions entre celles-ci n'est pas mesurable directement. Le recours à la modélisation s'avère alors nécessaire pour intégrer ces données et simuler le comportement aux échelles mésoscopique et macroscopique.

Au-delà de l'idée de modéliser l'activité des structures, hippocampe, cortex, thalamus, et leurs interactions, nous cherchons à dégager des mécanismes communs de génération et de maintien des oscillations quelle que soit la structure cérébrale (ou l'organe sensoriel, cf projet de recherche). Ces mécanismes communs sont d'ailleurs une constante nous permettant de transposer certains éléments de modèles de structures à d'autres et de travailler dans la transversalité. Par exemple, de nombreux travaux théoriques font état de mécanismes, essentiellement structurels, bien identifiés dans la synchronisation des réseaux de neurones comme l'équilibre excitation-inhibition (Brunel 2000 ; Miles A Whittington, Roger D Traub et al. 2000 ; Kopell et G. Ermentrout 2002 ; Börgers et Nancy Kopell 2003 ; Kopell et G. Ermentrout 2004) ou des architectures plus construites de réseaux (Percha et al. 2005 ; Goedeke et M. Diesmann 2008 ; Boaretto et al. 2019). Nous avons montré également que les propriétés cellulaires intrinsèques étaient importantes pour la synchronisation et/ou le maintien des rythmes oscillatoires hippocampiques (Giovannini, Knauer et al. 2017 ; Aussel, R. Ranta, Buhry et al. 2018 ; Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018).

La prise en compte de dynamiques neuronales spécifiques requiert, de facto, des modèles reproduisant des phénomènes observables à l'échelle cellulaire. Pour cette raison, nous avons jusqu'ici opté préférentiellement pour des modèles s'appuyant sur le formalisme d'Hodgkin-Huxley (Hodgkin et Huxley 1952), nous permettant directement de traduire en équations les échanges ioniques au travers de la membrane cellulaire. Une fois les mécanismes cellulaires minimaux identifiés, il est parfois possible de réduire mathématiquement ces modèles ou de simplifier les simulations par l'usage de modèles existants présentant moins de variables ; on peut citer, parmi ceux-ci, le modèle exponentiel adaptatif intègre-et-tire (à deux variables), capable notamment de reproduire des oscillations résonnantes amorties sous le seuil d'émission d'un potentiel d'action.

La simulation de grands réseaux et structures cérébrales nécessite ensuite des capacités de calcul importantes ou le recours à des techniques de programmation parallèle que nous avons abordées récemment au travers d'une collaboration avec une autre équipe du LORIA.

Nous donnons ci-dessous pour rappel le principe du formalisme d'Hodgkin–Huxley qui sera repris au fil du manuscrit. La figure 2 schématise les principaux échanges ioniques à l'origine d'un potentiel d'action. Le schéma de la figure 3 représente la description de la membrane du neurone comme introduite par Hodgkin et Huxley dans les années cinquante (Hodgkin et Huxley 1952); celle-ci est assimilée à un circuit électrique dont on peut dériver des équations décrivant l'évolution de la tension de membrane dans le temps. Elle-même dépend de l'expression des courants ioniques qui dépendent notamment de variables d'activation et d'inactivation des canaux ioniques. Les équations correspondantes sont reportées ci-après (éq. 1 à 2.3). Sur la base de ce formalisme, peuvent être étendus des modèles, comme ceux que nous utilisons, comportant des canaux d'autres espèces ioniques, des courants synaptiques et/ou des stimulations externes, etc.

L'évolution du potentiel membranaire  $V_m$  dans le temps est donnée par :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I_K + I_{Na} + I_L + I_{stim} \quad (1)$$

où  $C_m$  représente la capacité membranaire,  $I_K$ ,  $I_{Na}$ ,  $I_L$  et  $I_{stim}$ , les courants potassique, sodique, de fuite et de stimulation, respectivement. Leurs expressions sont fonctions de conductances maximales,  $g_{K,Na,L}$ , de potentiels d'équilibre,  $E_{K,Na,L}$  et de variables dites d'activation et inactivation qui dépendent du type d'ion considéré. Ainsi,  $n$  désigne couramment la variable d'activation du potassium,  $m$ , celle du sodium et  $h$ , la variable d'inactivation du sodium. Notons que le canal potassique ne possède pas de variable d'inactivation. Les courants ci-dessus ioniques sont définis par :

$$I_L = \bar{g}_L \cdot (V_m - E_L) \quad (2)$$

$$I_K = \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V_m - E_K) \quad (3)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na}) \quad (4)$$

Chaque variable d'activation/inactivation  $x \in \{L, K, Na\}$  suit l'évolution suivante :

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x \cdot (1 - x) - (\beta_x \cdot x) \quad (5)$$

avec  $\alpha_x$  et  $\beta_x$  les variables d'ouverture et de fermeture des canaux satisfaisant les équations ci-dessous :

$$\alpha_m = \frac{0.32 \cdot (13 - V_m + V_T)}{\exp\left(\frac{13 - V_m + V_T}{4}\right) - 1} \quad \beta_m = \frac{0.28 \cdot (V_m - V_T - 40)}{\exp\left(\frac{V_m - V_T - 40}{5}\right) - 1} \quad (6)$$

$$\alpha_h = 0.128 \cdot \exp\left(\frac{17 - V_m + V_T}{18}\right) \quad \beta_h = \frac{4}{\exp\left(\frac{40 - V_m + V_T}{5}\right) + 1} \quad (7)$$

$$\alpha_n = \frac{0.032 \cdot (15 - V_m + V_T)}{\exp\left(\frac{15 - V_m + V_T}{5}\right) - 1} \quad \beta_n = 0.5 \cdot \exp\left(\frac{10 - V_m + V_T}{40}\right) \quad (8)$$

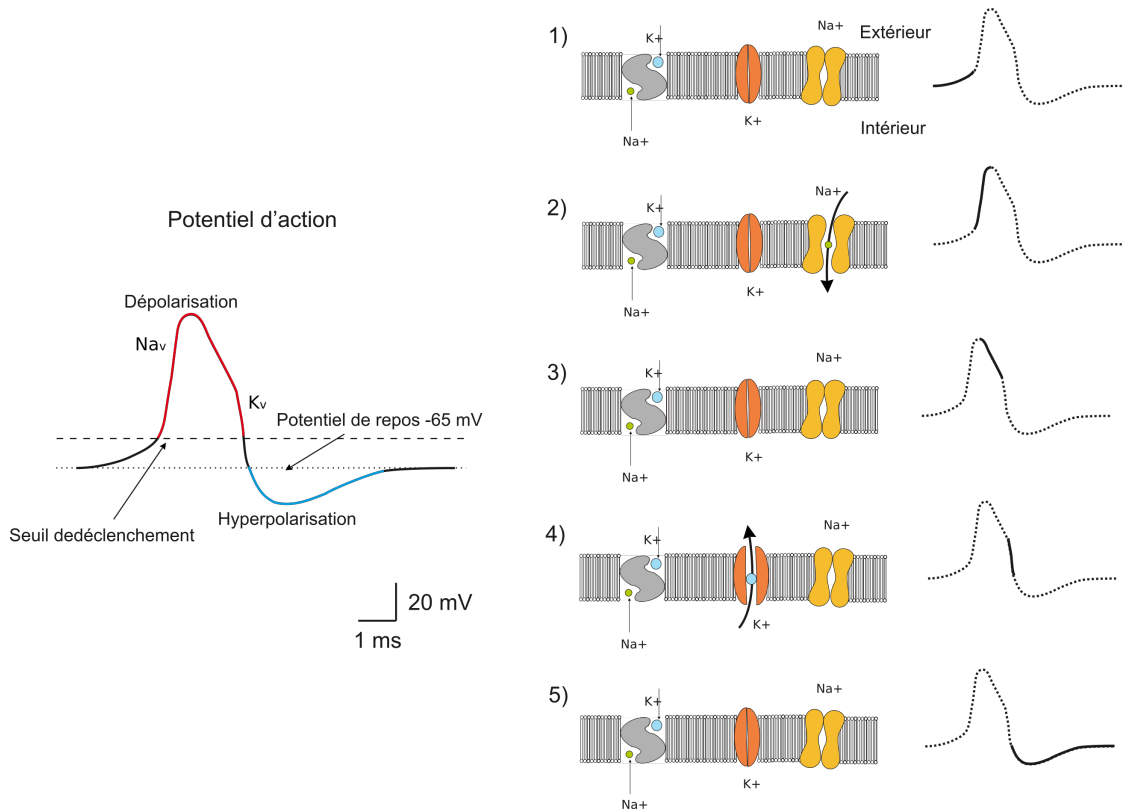


FIGURE 2 – **Représentation schématique de la génération d'un potentiel d'action.** Contribution des canaux  $K^+$ ,  $Na^+$  et de la pompe active  $K/Na$ .  $Na_v$  et  $K_v$  représentent respectivement les canaux sodiques et potassaiques dépendants du voltage [Adapté de (Buhry 2010)]

$V_T$  est une constante permettant de traduire le potentiel de membrane du modèle original d'Hodgkin-Huxley à des valeurs plus réalistes de potentiel de repos. En effet, à l'origine, le potentiel de membrane proposé par (Hodgkin et Huxley 1952) était de  $0\text{ mV}$ . Généralement,  $V_T \approx 55\text{ mV}$ . Les autres valeurs présentées ici sont celles de (Roger D Traub et Miles 1991).

Lorsque le neurone simulé est soumis à une stimulation transitoire de  $I_{stim}$  d'amplitude et de durée suffisamment élevées, celui-ci produit un potentiel d'action similaire à ceux produits par les neurones biologiques. La figure 4 illustre la sortie du modèle (potentiel d'action en bleu sur 4A, les variables d'inactivation, Fig. 4C, et les contributions des courants ionique, Fig. 4B) en réponse à une stimulation  $I_{stim}$  d'amplitude  $400\text{ pA}$  d'une durée  $\Delta t_{stim}$  de  $25\text{ ms}$  (en rouge sur 4A).

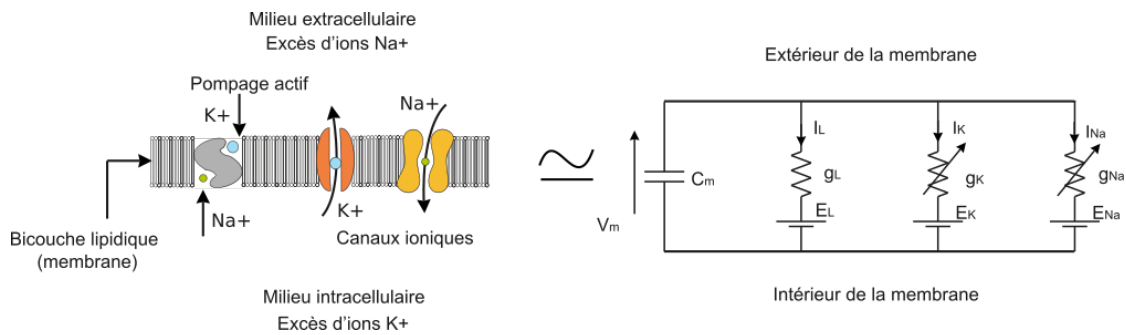
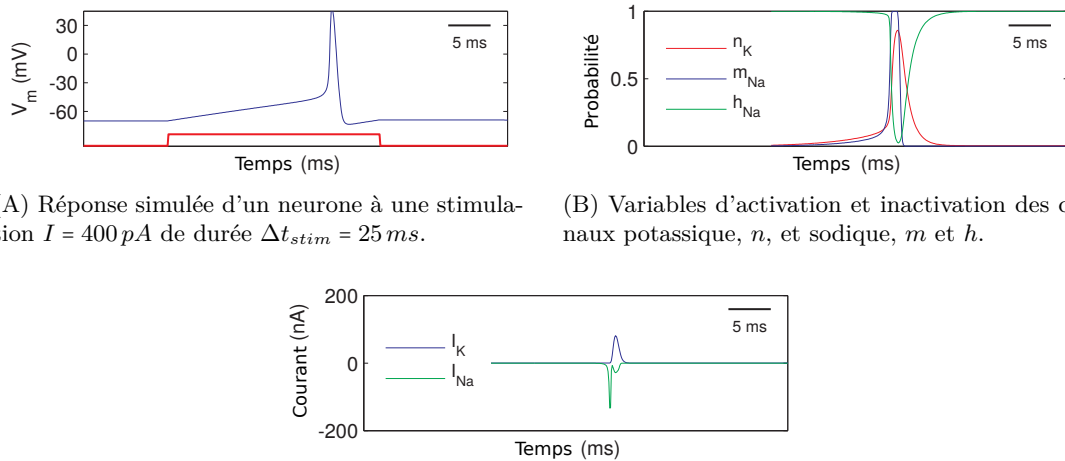


FIGURE 3 – **Représentation schématique du modèle d’Hodgkin–Huxley.**

La membrane du neurone est assimilée à un condensateur de capacité  $C_m$ , les canaux ioniques à des conductances variables et des potentiels d’équilibre,  $g_L$  et  $E_L$ ,  $g_K$  et  $E_K$ ,  $g_{Na}$  et  $E_{Na}$ , respectivement pour le canal de fuite, le potassium et le sodium. [Repris de (Buhry 2010)]



(A) Réponse simulée d’un neurone à une stimulation  $I = 400 \text{ pA}$  de durée  $\Delta t_{stim} = 25 \text{ ms}$ .

(B) Variables d’activation et inactivation des canaux potassique,  $n$ , et sodique,  $m$  et  $h$ .

(C) Courants sodique et potassique simulés.

FIGURE 4 – **Simulation d’un potentiel d’action avec le modèle d’Hodgkin–Huxley.** La dynamique de la membrane du neurone dépend de celle des courants potassiques et sodiques dont l’évolution est fonction des variables d’activation et/ou inactivation des canaux, en particulier de leur probabilité d’ouverture et fermeture.

Notons que les conductances maximales, potentiels d’équilibre et cinétiques d’ouverture et fermeture des canaux sont des paramètres ajustables en fonction, d’une part, du type de neurones considérés, d’autre part, des conditions pathophysiologiques envisagées. Les valeurs utilisées dans nos simulations seront spécifiées dans la suite du manuscrit dans les sections “Matériel et méthodes” correspondantes.

D’un point de vue technique, le grand nombre de variables, de paramètres, d’équa-

tions, ainsi que la forte non-linéarité des modèles utilisés rend impossible l'analyse mathématique dans les réseaux et structures simulés. Nous avons donc recours, le plus souvent, à l'optimisation stochastique (Buhry, Pace et al. 2012 ; Hashemi et al. 2018), mais aussi à des méthodes d'exploration plus systématiques de l'espace des paramètres (Aussel, R. Ranta, Aron et al. 2020) que nous présenterons dans les prochains chapitres du manuscrit.

La suite du document est structurée comme suit.

La première partie est une compilation de nos travaux de recherche antérieurs et en cours en partant des aspects les plus théoriques pour se rendre vers l'applicatif. Les matériels-méthodes et résultats sont reproduits des articles que nous avons publiés dans des revues internationales avec comité de lecture. Le premier chapitre est consacré aux mécanismes, essentiellement intracellulaires, permettant de générer une activité oscillatoire synchronisée et de la maintenir. Nous y présentons, dans une première section, une étude théorique comparative sur la capacité de différents types de modèles de neurones inhibiteurs à générer des potentiels d'action de manière synchronisée. La deuxième section concerne les mécanismes de génération et de maintien des oscillations  $\theta/\gamma$  ( $\theta$  : 4-12 Hz,  $\gamma$  : 25-80Hz) dans des réseaux de neurones de l'hippocampe. Le deuxième chapitre présente un modèle anatomiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe sain permettant de reproduire les oscillations lentes, principalement  $\theta/\gamma$ , et rapides, de type Sharpe Waves–Ripples (SWR), produites pendant la veille et le sommeil lent profond. Le troisième chapitre se tourne vers les applications biomédicales liées aux modèles développés avec : en première section, la modélisation des effets du propofol, un anesthésique, sur les populations d'interneurones de type hippocampiques ; en deuxième section la modélisation de l'hippocampe épileptique ; et en troisième section, des éléments de modélisation de l'activité des ganglions de la base associée à la maladie de Parkinson. Chaque chapitre fait mention des collaborations dans le cadre desquelles les travaux ont été menés, ainsi que des encadrements scientifiques associés.

La deuxième partie porte sur le projet de recherche envisagé et présente des résultats préliminaires. Nos travaux antérieurs, en particulier les applications aux conditions pathologiques, ont orienté notre questionnement vers des mécanismes sous-jacents communs. La signalisation et l'homéostasie calcique a plus particulièrement retenu notre attention. Nous proposons d'étudier leur influence à plusieurs niveaux, sous l'angle de pathologies neurologiques déjà abordées en première partie, mais également dans le cadre d'études nouvelles en neuropsychiatrie. Si certains des sous-projets se situent donc dans la continuité directe de nos travaux actuels, les derniers objectifs proposés ouvrent la voie à de nouvelles perspectives. Une introduction générale permet d'aborder le positionnement global du projet de manière quasi-indépendante de la première partie. Néanmoins, dans la description des sous-projets directement dans la continuité des travaux antérieurs, nous faisons référence à la première partie sans redonner l'ensemble des équations et résultats y afférents.

Première partie

**Travaux antérieurs**





---

## Synchronisation de l'activité neuronale : quelques mécanismes de génération et maintien

### 1.1 Introduction–Résumé

Puisque nous nous intéressons notamment à l'émergence des oscillations et à la synchronisation de l'activité électrique neuronale, il est important de s'interroger sur ce qui, dans la nature et les dynamiques propres aux modèles, favorise et influence l'apparition de la synchronisation, qu'il s'agisse de dynamiques intrinsèques des modèles de neurones ou de propriétés de connectivité. Une partie de nos travaux a donc concerné – et concerne toujours – l'identification de ces mécanismes.

Nous utilisons beaucoup, dans nos approches, le formalisme d'Hodgkin-Huxley car il donne accès à des variables microscopiques – dont la présence et le comportement dynamique des canaux ioniques – que nous jugeons généralement critiques dans l'activité des groupes de neurones et structures étudiées dans les contextes sains et pathologiques, et sur lesquels reposent une partie des hypothèses interrogées dans les chapitres suivants.

Les modèles s'appuyant sur le formalisme d'Hodgkin-Huxley étant numériquement coûteux, il peut être intéressant de chercher à simplifier ces modèles une fois que les mécanismes à l'étude ont été identifiés. Parmi les choix de simplification, on peut opter pour des modèles à deux variables car ils possèdent un nombre de paramètres limité – qu'il faudra certes optimiser –, restent riches dynamiquement parlant, tout en limitant la puissance de calcul nécessaire à la résolution de leurs équations. Dans ces modèles simplifiés, les paramètres reflétant les dynamiques des canaux ioniques sont souvent des constantes d'adaptation ou des paramètres modulant la forme du PA ; certains modèles permettent également d'avoir des oscillations amorties sous le seuil d'émission du PA.

Nous avons consacré une grande partie de notre activité des dernières années à l'étude de l'activité de la formation hippocampique. Or, cette structure possède de grands réseaux d'interneurones dont il a été démontré que la présence favorisait la synchronisation (Cobb et al. 1995 ; Wolf Singer 1996). Néanmoins, les propriétés facilitant la synchronisation dans ces réseaux sont incomplètement identifiées et les capacités de synchronisation de ce type de réseau peuvent varier, à connectivité identique, en fonction du type de modèle utilisé et donc en fonctions des propriétés intrinsèques des unités/neurones modélisés. Nous avons donc choisi d'étudier et comparer les capacités de synchronisation de différents modèles à deux variables largement utilisés dans la communauté, le modèle d'Hodgkin-Huxley proposé dans (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996), le modèle exponentiel adaptatif intègre-et-tire, celui de Morris-lecar et le modèle d'Izhikevich, dans

## Chapitre 1. Synchronisation de l'activité neuronale

---

le contexte de la simulation de l'activité de réseaux d'interneurones. Ce travail, effectué dans le cadre d'une collaboration avec LieJune Shiau (University of Houston, USA), a donné lieu à une publication dans *Neurocomputing* ((Shiau et Buhry 2019)) présentée à la section suivante (Section 1.2.1).

On observe en effet, dans l'hippocampe et le neocortex, des oscillations dans la bande fréquence  $\gamma$ . Dans un article de 1996, Wang et Buzsáki ont montré numériquement qu'une activité rythmique synchronisée dans cette bande de fréquence pouvait émerger d'un réseau d'interneurones gabaergiques implémentés avec un modèle de type Hodgkin-Huxley possédant un nombre minimal de connexions. Nous montrons qu'il est possible de reproduire le même comportement avec un modèle exponentiel adaptatif intègre-et-tire (AdEx), à savoir qu'un nombre minimal de connexions (et non nécessairement un certain pourcentage de connectivité) est requis pour voir émerger une synchronisation et que ce nombre dépend très peu de la taille du réseau. En revanche, avec les mêmes caractéristiques de connectivité, on ne retrouve pas ce résultats avec les modèles d'Izhikevich et de Morris-Lecar : pour le premier, la synchronisation dépend quasi-linéairement du nombre de connexions, alors que le réseau de neurones de Morris-Lecar se synchronise difficilement lorsque la connectivité n'est pas complète. Nous montrons en outre les effets des connexions électriques (gap junctions) et de l'inhibition tonique (shunting inhibition) sur la synchronisation  $\gamma$  et  $\theta - \gamma$  de réseaux de neurones inhibiteurs de type AdEx. Les connexions électriques ont tendance à accroître la robustesse de la synchronisation sans en altérer la fréquence. En revanche, l'inhibition tonique a tendance à diminuer la fréquences des événements synchronisés et à disperser, statistiquement parlant, les valeurs de fréquence de synchronisation sur des neurones de Type II. Ces derniers résultats ont été très récemment confirmés par une étude plus analytique publiée cette année par Ruben Tikidji-Hamburyan et Carmen Canavier (Ruben A. Tikidji-Hamburyan et Canavier 2020).

Au-delà du modèle utilisé et du type d'excitabilité des neurones modélisés (essentiellement Type I et Type II), d'autres mécanismes intrinsèques aux neurones individuels peuvent favoriser l'émergence ou le maintien de la synchronisation dans les populations neuronales. On peut noter parmi ceux-ci : les oscillations intrinsèques / la résonance sous le seuil d'émission des PA (Buhry et John Rinzel 2011) qui dépend elle-même du type de canaux ioniques présents sur la membrane cellulaire ; la fréquence minimale d'émission des PA des interneurones (Fast Spiking neurones), qui sont des neurones à dynamique de type II, pouvant potentiellement dicter des fréquences "préférentielles" de décharge et ainsi faciliter la synchronisation dans certaines bandes de fréquences en réponse à des stimuli bien spécifiques ; ou encore le firing persistant (exploré à la section 2.2 de ce manuscrit), probablement important dans le traitement de l'information sensorielle en réponse à des stimuli de très courte durée, etc.

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

- **Collaboration** : LieJune Shiao, University of Houston Clear Lake, Houston, Texas, USA
- **Encadrement** :  
Kanishka Basnayake, master EPFL (specialisation en Neurosciences et Neuroingénierie)  
Sujet : *Study of Synchronization Mechanisms in inhibitory networks of Adaptive Exponential Integrate-and-Fire Neurons*
- **Publication** : (Shiao et Buhry 2019)

### 1.2.1 Article :

#### *Interneuronal Gamma Oscillations in Hippocampus via Adaptive Exponential Integrate-and-fire Neurons*

Publié dans *Neurocomputing*, Elsevier, 331, 220-234, 28 février 2019.

#### Authors :

LieJune Shiau	Laure Buhry
Department of Mathematics	University of Lorraine,
University of Houston Clearlake	LORIA CNRS UMRS 7305, INRIA
Houston TX 77058, USA	54600 Villers–Nancy, France

#### abstract

Fast neuronal oscillations in gamma frequencies are observed in neocortex and hippocampus during essential arousal behaviors. Through a four-variable Hodgkin-Huxley type model, Wang and Buzsáki have numerically demonstrated that such rhythmic activity can emerge from a random network of GABAergic interneurons via minimum synaptic inputs. In this case, the intrinsic neuronal characteristics and network structure act as the main drive of the rhythm. We investigate inhibitory network synchrony with a low complexity, two-variable adaptive exponential integrate-and-fire (AdEx) model, whose parameters possess strong physiological relevances, and provide a comparison with the two-variable Izhikevich model and Morris-Lecar model. Despite the simplicity of these three models, AdEx model shares two important results with the previous biophysically detailed Hodgkin-Huxley type model : the minimum number of synaptic input necessary to initiate network gamma-band rhythms remains the same, and this number is weakly dependent on the network size. Meanwhile, Izhikevich and Morris-Lecar neurons demonstrate different results in this study. We further investigate the necessary neuronal, synaptic and connectivity properties, including gap junctions and shunting inhibitions, for AdEx model leading to sparse and random network synchrony in gamma rhythms and nested theta gamma rhythms. These findings suggest a computationally more tractable framework for studying synchronized networks in inducing cerebral gamma band activities.

## Introduction

Neuronal oscillations of gamma frequency in the brain are known to be related to cognitive functions (C. M. Gray 1994 ; Wolf Singer 1999 ; X.-J. Wang et György Buzsáki 1996 ; X.-J. Wang 2010), such as perception (Melloni et al. 2007 ; Hipp et al. 2011), attention (Fries et al. 2001 ; Doesburg et al. 2008), and memory (Herrmann et al. 2004 ; Lengyel et al. 2005). There are various network structures to induce gamma oscillations in the brain, and the most fundamental structure and prototype are the interneuronal

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

---

networks without the involvement of pyramidal neurons. We focus our study on interneuron networks and it is therefore significant to determine the essential intrinsic and synaptic neuron properties that lead to network oscillations in gamma rhythms (Ruben A Tikidji-Hamburyan et al. 2015; X.-J. Wang et György Buzsáki 1996; Vreeswijk et al. 1995; X. J. Wang et Rinzel 1992; X. J. Wang et Rinzel 1993; Ladenbauer et al. 2012).

The studies of coupled neuronal pairs have provided valuable information in understanding the mechanisms of synchronous oscillations in networks (Vreeswijk et al. 1995; Crook et al. 1998; B. Ermentrout 1996; B. Ermentrout et Ko 2009; B. Ermentrout 2001). Depending on a network architecture, it is possible to predict network synchrony through the information of neuronal pairs. Recent advances in neural anatomy and imaging have opened up new studies in detailed wiring diagrams of functional circuits (Chklovskii et al. 2004; Lichtman et Sanes 2008; Seung 2009). Studies of synchronous oscillations with different *non-complex* network architectures have been considered, and among them, all-to-all globally connected networks and random networks are popularly studied (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). Studying mutually coupled paired neurons brings insights to all-to-all connected network synchrony (Vreeswijk et al. 1995; D. Hansel et al. 1995; Gerstner et al. 1996; Gerstner 2000; N. Kopell 1988; Chow 1998; Neltner et al. 2000; John A White et al. 2001), but provides little information in random network synchrony.

In addition, it is shown that, in areas of local circuits in hippocampus, synaptic coupling is not all-to-all, and the probability of any pair of cells being connected can be as low as 0.1 to 0.2 (S. Song et al. 2005). These networks are considered as sparsely and randomly connected (Cao et al. 1996; S. Song et al. 2005; Stepanyants et al. 2008; Lefort et al. 2009). Intuitively, it is reasonable to assume that when the connection probability being gradually reduced from 1 (i.e. all-to-all coupling), the network synchrony is to be lost eventually (Barkai et al. 1990; X. J. Wang, Golomb et al. 1995; Pisarchik et al. 2001; Brunel 2000). With such a network structure of Hodgkin-Huxley (H-H) type neurons, Wang and Buzsáki (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996) numerically demonstrate that the minimum number of each synaptic inputs needed to show an initiation of interneuronal network gamma rhythm, approximately 25-90 Hz, is about 60. Evidently, this minimum number depends on (1) intrinsic and synaptic properties of the neurons, (2) a sufficiently large ratio between the synaptic decay time constant and oscillation period, and (3) a modest heterogeneity of individual neurons. In a similar study, Golomb and Hansel (David Golomb et David Hansel 1999) showed theoretically that, in a sparse and random network of identical integrate-and-fire (IF) models, such minimum number is about 360, and also modulated by the intrinsic and synaptic properties of the neurons.

Hence, to study sparse random networks based on results of Wang and Buzsáki (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996) and Golomb and Hansel (David Golomb et David Hansel 1999), H-H type neurons, instead of IF neurons, would predict gamma network frequencies more easily. However, the dependence of network synchrony on a model type is not clear, and a remaining question is that whether the detailed neuronal physiologi-

cal properties are necessary to enable an onset network synchrony. We aim to answer this question by studying network behaviors emerged from network structures of interest, and adopting a simple and becoming increasingly popular two-variable adaptive exponential integrate-and-fire (AdEx) model (Romain Brette et Wulfram Gerstner 2005 ; Touboul et Romain Brette 2008 ; Fourcaud-Trocmé et al. 2003) equipped with a subthreshold adaptation and a spike-triggered adaptation features (Treves 1993 ; Ladenbauer et al. 2012). More importantly, its parameters resemble salient physiological features and quantities (Romain Brette et Wulfram Gerstner 2005 ; Touboul et Romain Brette 2008), and it has been fitted successfully to approximate the behavior of H-H type neurons as well as real recordings from cortical neurons (Romain Brette et Wulfram Gerstner 2005 ; Clopath et al. 2007 ; Jolivet et al. 2008).

We compare same network structures of two-variable Izhikevich and Morris-Lecar models, as Izhikevich model (E. M. Izhikevich 2003 ; E. M. Izhikevich 2007), exhibits a rich dynamical structure and a wide range of firing patterns as in AdEx model (Touboul et Romain Brette 2008 ; Clopath et al. 2007), and Morris-Lecar model (E. M. Izhikevich 2007 ; G. Bard Ermentrout et D. H. Terman 2010), without a reset mechanism, possesses a rather different neuronal feature and oscillatory behaviors from AdEx model. We consider and discuss the effects of gap junctions and shunting inhibitions in studying gamma rhythms, and the generation of nested theta and gamma activities seen in hippocampus.

## Models and Methods

We first study single neurons then network behaviors of AdEx model, including comparisons with networks of Izhikevich and Morris-Lecar models.

### Networks of AdEx Model

**Neuron model and synaptic connection** : Each neuron is described by AdEx neuron, and time evolutions of membrane potential  $V$  and current adaptation  $w$  are expressed as (more details in (Romain Brette et Wulfram Gerstner 2005 ; Touboul et Romain Brette 2008))

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + g_L \Delta_T e^{\frac{V - V_T}{\Delta_T}} - I_{shunt} - w + I_{syn}(t) + I_{gap} + I \quad (1.1)$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V - E_L) - w \quad (1.2)$$

where the evolution of membrane potential depends on a leak term,  $g_L$  being leak conductance and  $E_L$  being leak reversal potential, and an exponential spike initiation,  $\Delta_T$  describing the sharpness of the spike initiation and  $V_T$  being the onset of membrane potential, followed by a linear coupling with the adaptive current,  $w(t)$ ,  $I_{shunt} = g_{shunt}(V - V_r)$  is the shunting inhibition component with conductance  $g_{shunt}$  and reset voltage  $V_r$ ,  $I_{gap} = g_{gap}(V_{pre} - V_{post})$  is the electrical synapse via gap junction with conductance  $g_{gap}$  and membrane potential of pre/post synaptic neuron respectively, and synaptic input is

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

---

described as  $I_{syn}(t) = -g_{syn}s(t)(V - E_{syn})$  via a bi-exponential synaptic function

$$s(t) = c \sum_{t_j \leq t} \left( e^{-\frac{(t-t_j)}{\tau_d}} - e^{-\frac{(t-t_j)}{\tau_r}} \right). \quad (1.3)$$

Here,  $g_{syn}$  is synaptic peak conductance,  $E_{syn}$  is synaptic reversal potential,  $\tau_d$  and  $\tau_r$  are synaptic decay and rise time constants respectively,  $c$  is a normalization factor chosen to have the peak of  $s(t) = 1$ , and  $t_j$  is the spike time from neuron  $j$ .  $I$  is a constant external stimulus bringing membrane potential sufficiently close to or on the spiking region. Whenever the membrane potential reaches threshold  $V_{th}$ , the neuron spikes and immediately resets to  $V_r$  and adaptation current  $w$  is increased by a positive amount of  $b$  as

$$\begin{aligned} V &\rightarrow V_r \\ w &\rightarrow w + b \end{aligned} \quad (1.4)$$

As a good comparison with H-H type neuron, gap junction and shunting inhibition are not considered until sparse random networks (Section 3.5).

**Parameters :** The following parameters are chosen to be close to realistic neurons,  $C = 0.1$  nF,  $E_L = -70$  mV,  $\Delta_T = 2$  mV,  $V_r = -60$  mV,  $V_T = -50$  mV,  $E_{syn} = -75$  mV,  $\tau_r = 0.1$  ms,  $\tau_d = 10$  ms, and  $V_{th} = -30$  mV. For neurons exhibiting type I  $f-I$  curve, we have  $g_L = 10$  nS,  $\tau_m = 10$  ms,  $\tau_w = 100$  ms,  $a = 2$  nA,  $b = 4$  nA, and the total synaptic inputs  $g_{max} = 2$  nS. For neurons exhibiting type II  $f-I$  curve, we have  $g_L = 4$  nS,  $\tau_m = 25$  ms,  $\tau_w = 25$  ms,  $a = 12$  nA,  $b = 0$  nA, and the total synaptic inputs  $g_{max} = 32$  nS. In the following section, we first explain the ranges and other parameters to be chosen to observe a single neuron of frequency about 40 Hz, and network gamma frequency of approximately 30 Hz.

### Networks of Izhikevich Model

**Neuron model and synaptic connection :** Each neuron is described by Izhikevich neuron (E. M. Izhikevich 2007; Ruben A Tikidji-Hamburyan et al. 2015), and time evolution is expressed as

$$\frac{dV}{dt} = 0.04V^2 + 5V + 140 - u + I_{syn}(t) + I \quad (1.5)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bV - u) \quad (1.6)$$

where the evolution of membrane voltage is described by a specific dimensionless quadratic polynomial, followed by a linear and dimensionless recovery variable,  $u(t)$ , and synaptic input function  $I_{syn}(t)$  is the same as in eq. (1.3). The parameters in Izhikevich model are normalized with limited physiological relevances. When a membrane potential reaches threshold  $V_{th}$ , the neuron spikes and immediately resets to  $c$  and recovery



variable  $u$  is increased by  $d$ , as

$$\begin{aligned} V &\rightarrow c \\ u &\rightarrow u + d \end{aligned} \tag{1.7}$$

The notations of the parameters  $a, b, c$  and  $d$  remain the same as in (E. M. Izhikevich 2003) to reduce confusion. These parameters are dimensionless, and their notations are however irrelevant to those from the AdEx model's.

**Parameters :** With same values of  $V_{th} = -30$ ,  $\tau_r = 0.1$  and  $\tau_d = 10$  as in AdEx model, the following parameter values are chosen. For neurons of type I  $f-I$  curve, we have  $a = 0.02$ ,  $b = -0.1$ ,  $c = -65$ ,  $d = 6$ ,  $I = 34$  and  $g_{max} = 6$ . For neurons of type II  $f-I$  curve, we have  $a = 0.1$ ,  $b = 0.26$ ,  $c = -60$ ,  $d = -1$ ,  $I = 15$  and  $g_{max} = 2$ .

## Networks of Morris-Lecar Model

**Neuron model and synaptic connection :** Each neuron is described by Morris-Lecar neuron (E. M. Izhikevich 2007 ; G. Bard Ermentrout et D. H. Terman 2010), and time evolution is expressed as

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -g_L(V - E_L) - g_K n(V - E_K) - g_{Ca} m_\infty(V)(V - E_{Ca}) + I_{syn}(t) + I \tag{1.8} \\ \frac{dn}{dt} &= \phi(n_\infty(V) - n)/\tau_n(V) \tag{1.9} \end{aligned}$$

Where the evolution of membrane voltage is described by a leak, a potassium channel and a calcium channel, and coupled with a potassium gating variable. Further more,  $m_\infty(V) = \frac{1}{2}[1 + \tanh(\frac{V-V_1}{V_2})]$ ,  $n_\infty(V) = \frac{1}{2}[1 + \tanh(\frac{V-V_3}{V_4})]$ , and  $\tau_n(V) = 1/\cosh \frac{V-V_3}{2V_4}$ , where parameters  $V_1, V_2, V_3$ , and  $V_4$  are chosen to fit voltage-clamp data,  $\phi$  is a constant, and the synaptic input  $I_{syn}(t)$  is the same as in eq. (1.3).

**Parameters :** With same time constants  $\tau_r = 0.1$  ms and  $\tau_d = 10$  ms as in AdEx model, the following parameter values are chosen.  $C = 20 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $V_1 = -1.2$  mV,  $V_2 = 18$  mV,  $V_3 = 12$  mV,  $V_4 = 17.4$  mV,  $g_{Ca} = 6$  mS/cm<sup>2</sup>,  $g_K = 30$  mS/cm<sup>2</sup>,  $g_L = 2$  mS/cm<sup>2</sup>,  $E_{Ca} = 120$  mV,  $E_K = -90$  mV,  $E_L = -65$  mV,  $\phi = 1./15$ ,  $I = 110 \mu\text{A}$ .

## Methods

**Random network connections :** For networks of total  $N$  neurons, the directional coupling between a pair of neurons is randomly assigned with a probability  $p$ . The all-to-all coupled networks are with a probability  $p = 1$  between each pair of neurons. In this study, maximum synaptic conductance  $g_{syn}$  is divided by the number of synaptic inputs  $M_{syn} = N \cdot p$ . Therefore, the number of synaptic inputs  $M_{syn}$  may vary, but, on average, the total synaptic drive per neuron remains the same. Nevertheless, we demonstrate that

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

---

$M_{syn}$  plays an important role in network behaviors.

**A measure of network synchrony** : To quantify the degree of network synchrony, we adopt a network coherence index as a measurement, and it is defined based on a coherence index between synchrony of each spiking pairs in a *weak* sense (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). A coherence index between two neurons  $i$  and  $j$  is measured by their normalized cross-correlation of spike trains at zero time lag within each time bin of  $\tau$  over a time interval of the firing period  $T$ , i.e.  $\tau \in [0, T]$ . More specifically, when two spike trains are given by  $X(l) = 0$  or  $1$ , and  $Y(l) = 0$  or  $1$ ,  $l = 1, 2, \dots, K$ , with  $K = T/\tau$ , we define a coherence index for the pair of neurons as

$$\kappa_{ij}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^K X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^K X(l) \sum_{l=1}^K Y(l)}} \quad (1.10)$$

The coherence index of a network of neurons,  $\kappa(\tau)$ , is defined as the average of  $\kappa_{ij}(\tau)$  over all discrete pairs of neuron in the network of  $N$  neurons, with  $i < j$  for all  $i, j \in N$ , and it provides information about neuronal interactions and network synchrony. A network coherence index  $\kappa(\tau)$  is calculated by averaging over a subset of discrete neuronal pairs that are drawn randomly from all possible combinations in the network.

**A measure of network frequency** : Network frequency is computed as the average frequency of all neuronal frequencies.

**Numerical simulations** : Network simulations are performed through *Brian 2* software developed by Romain Brette, et al. (Dan F M Goodman et Romain Brette 2009) and Marcel Stimberg, et al. (Stimberg et al. 2014), released under the CeCILL license. Plotting of the results is performed in Python 2.7. The simulations are done with a time step of 0.01 ms, coherence index is calculated after discarding the first 500 ms transients, and time bin is chosen for 1 ms with single neuronal frequency about 40 Hz and network synchrony about 30 Hz as in (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996) for a good comparison.

**Organization of the results** : Firstly we identify the intrinsic characteristics in single AdEx neurons that lead to network oscillations within gamma rhythms. Based on these characteristics, we next determine other intrinsic properties necessary to induce network synchrony first for identical AdEx neurons then followed by heterogeneous AdEx neurons in all-to-all coupled networks. The next step is to study synchrony of heterogeneous AdEx neurons in randomly connected networks, and to demonstrate the minimum number of synaptic connections needed in each neuron to initiate network synchrony. We then demonstrate the minimum number of synaptic connections needed per neuron under the same network structure through Izhikevich and Morris-Lecar neurons. Lastly, for a sparsely and randomly connected network of heterogeneous AdEx neurons, with a high degree of network synchrony for frequency about 30 Hz, we demonstrate the ranges of parameters necessary to achieve such performance. We also discuss the inclusion of gap junctions and shunting inhibitions in such networks to induce gamma rhythms, and their

roles in impacting network synchrony and frequency. Finally, we validate the network gamma rhythms with experimental recording data from rodent, and further consider the more complex theta-nested gamma oscillations that may be generated via AdEx models.

## Results

### Single neurons to a population of uncoupled heterogenous neurons

We first investigate the distinct intrinsic neuronal adaptation properties,  $a$  and  $b$ , of AdEx neurons, and show how they impact neuronal/network frequency leading to gamma rhythms.

**Intrinsic neuronal properties** It is essential to understand all-to-all network behaviors in order to gain insights in studying special networks. We first identify the intrinsic characteristics in single AdEx neurons that lead to oscillations with gamma rhythms. The most distinct characteristics of AdEx neuron is the adaptation property : subthreshold adaptation  $a$  and spike-triggered adaptation  $b$  (eq. (1.1), (1.4)). Their  $f-I$  curves, frequency response to input current functions, are shown in (Fig. 1.1). For a fixed cur-

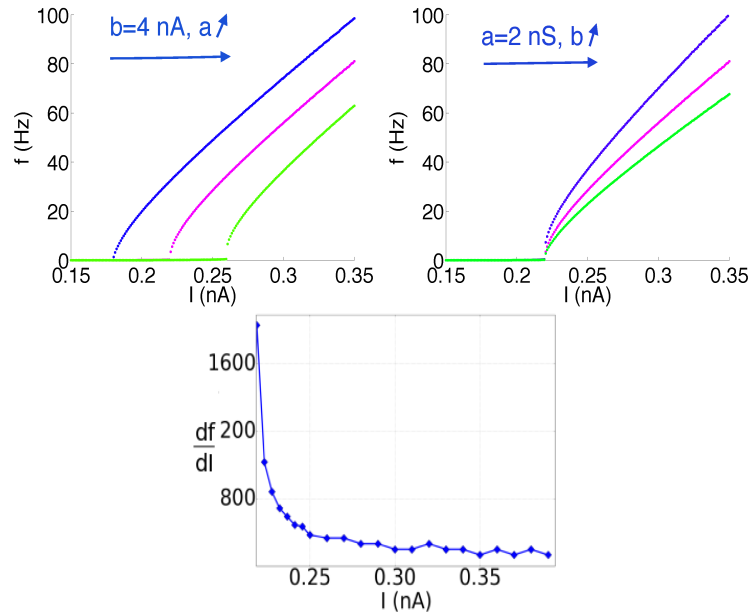


FIGURE 1.1 – Frequency vs applied current curves from left to right are (left)  $a = 0, 2, 4$  (nS) (with  $b = 4$  nA); (middle)  $b = 0, 4, 8$  (nA) (with  $a = 2$  nS). Both indicate frequency slows down, as  $a$  or  $b$  increases. (right)  $df/dI$  curve illustrates that the slope of frequency curve is steep at low current input, and becomes moderate showing frequency slowing down ( $a = 2$  nS,  $b = 4$  pA).

rent  $I$ , as adaptation  $a$  (or  $b$ ) increases (Fig. 1.1 (left) or (middle)), the firing frequency

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

decreases accordingly. Both figures show an initial nonlinear sharp frequency increase, then slowed down and followed by a nearly linear growth. The derivative of  $f-I$  curve (Fig. 1.1 (right)) illustrates this property. Hence, the adaptations should be relatively moderate in order to maintain gamma rhythms. We take subthreshold adaptation  $a = 2$  nS, spike-triggered adaptation  $b = 4$  nA, and input current  $I = 0.25$  nA in single AdEx neurons to study network gamma rhythms about 30 Hz.

### Collective frequency of a population of uncoupled heterogeneous neurons

In order to understand the sensitivity of heterogenous input in relation to collective population frequency, we simulate a population of 100 uncoupled heterogeneous neurons, each receiving an input current drawn from Gaussian distribution with mean  $I_\mu$  and standard deviation  $I_\sigma$ . By varying mean input current  $I_\mu$  with a fixed fluctuation  $I_\sigma = 0.3$  pA, we show that the relative fluctuation of population frequency,  $f_\sigma/f_\mu$ , is slightly larger at low applied current (near rheobase) (Fig. 1.2 (left)) (or at low population mean frequency (Fig. 1.2 (right))) but is generally very small, implying less population frequency fluctuations to be observed at slightly higher  $I_\mu$  or  $f_\mu$ .

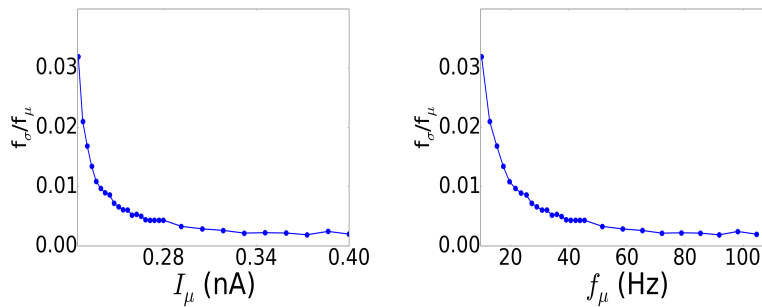


FIGURE 1.2 – Both coefficient of variation,  $f_\sigma/f_\mu$ , plots are relatively similar, despite that the plots are against mean input current  $I_\mu$  (left) or mean population frequency  $f_\mu$  (right). It demonstrates that frequency fluctuation is reduced by stronger mean input current  $I_\mu$  (left) and by higher mean population frequency  $f_\mu$ .

### Synaptic characteristics and all-to-all coupled networks

We now demonstrate the necessary synaptic characteristics to induce network frequency in all-to-all coupled identical neurons.

**Synaptic characteristics :** We show that, in simulating AMPA-mediated type excitatory coupling networks with parameters to maintain 30 Hz frequency, networks fail to synchronize and neurons fire essentially arbitrarily (Fig. 1.3 (left)). Particularly, network coherence index  $\kappa(\tau)$  increases linearly with time bin size  $\tau \in [0, T]$  from 0 to 1 (Fig. 1.3 (right)), showing that the relative firing time of neural pairs is nearly uniformly distributed between 0 and the period of firing  $T$  indicating network asynchrony.

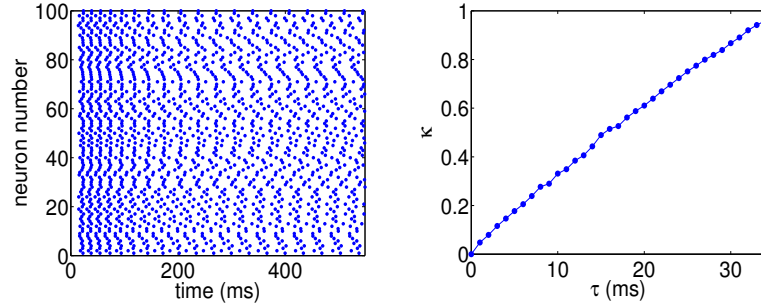


FIGURE 1.3 – (left) Raster plot shows network asynchronous (right) Network coherence index increases linearly with time bin size. It is a signature of network asynchrony. ( $E_{syn} = 0$  mV,  $\tau_r = 0.1$  ms,  $\tau_d = 5$  ms,  $I = 0.235$  nA,  $a = 2$  nA,  $b = 4$  nS,  $I = 0.25$ )

**Network synchrony and synaptic potential :** We next examine the degree of network synchrony with inhibitory synaptic coupling, such as in GABAergic interneurons, and all the intrinsic cell properties remained, through a network of  $N = 100$  identical neurons with all-to-all coupling, without neuronal heterogeneity. We demonstrate that network synchrony is greatly affected by the level of the synaptic reversal potential  $E_{syn}$ . With a low  $E_{syn} = -90$  mV, the network synchronizes quickly after several spikes (Fig. 1.4 (left)). As  $E_{syn}$  increases to near  $V_r = -60$  mV, such as  $E_{syn} = -75$  mV, the network synchronizes after a longer period of transients (Fig. 1.4 (middle)). While  $E_{syn}$  increases and passes  $V_r$ , such as  $E_{syn} = -40$  mV, network synchrony deteriorates rapidly and leads to asynchrony (Fig. 1.4 (right)). The relationship between intrinsic and synaptic properties of minimum membrane voltage remaining above the synaptic reversal potential  $E_{syn}$  is found to be an important condition leading to network coherent synchrony. Fig. 1.5 demonstrates how network synchrony is affected by synaptic reversal potential  $E_{syn}$ . It indicates a gradual decrease in network synchrony, as  $E_{syn}$  approaches  $V_r$ . It then followed by a rapid decrease, as  $E_{syn}$  passes  $V_r$ . Compared to the abrupt decrease of H-H type neural networks (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996), network synchrony of AdEx neurons deteriorates more smoothly near the critical value of  $E_{syn}$ . Hence,  $E_{syn} = -75$  mV is taken in remaining simulations to ensure that the effect of synaptic inputs is hyperpolarizing to achieve some degree of network synchrony.

**Network synchrony and time constants :** We demonstrate how time constants, such as intrinsic adaptation time constant  $\tau_w$ , and synaptic rise and decay time constants  $\tau_r$  and  $\tau_d$ , influence the coupling behaviors in leading to different degrees of network synchrony. Plots in (Fig. 1.6 (left)) show that stronger  $\tau_w$  slows down network frequency but only reduces network synchrony slightly. On the other hand, within a range of synaptic rise time constant  $\tau_r$ , network frequency and synchrony are nearly preserved (Fig. 1.6 (middle)). (Fig. 1.6 (right)) shows that as  $\tau_d$  increases, network synchrony is low initially, due to neuronal phase locking. As  $\tau_d$  continues to increase, the phase locking difference decreases. Once the phase locking difference becomes less than the time bin for calcula-

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

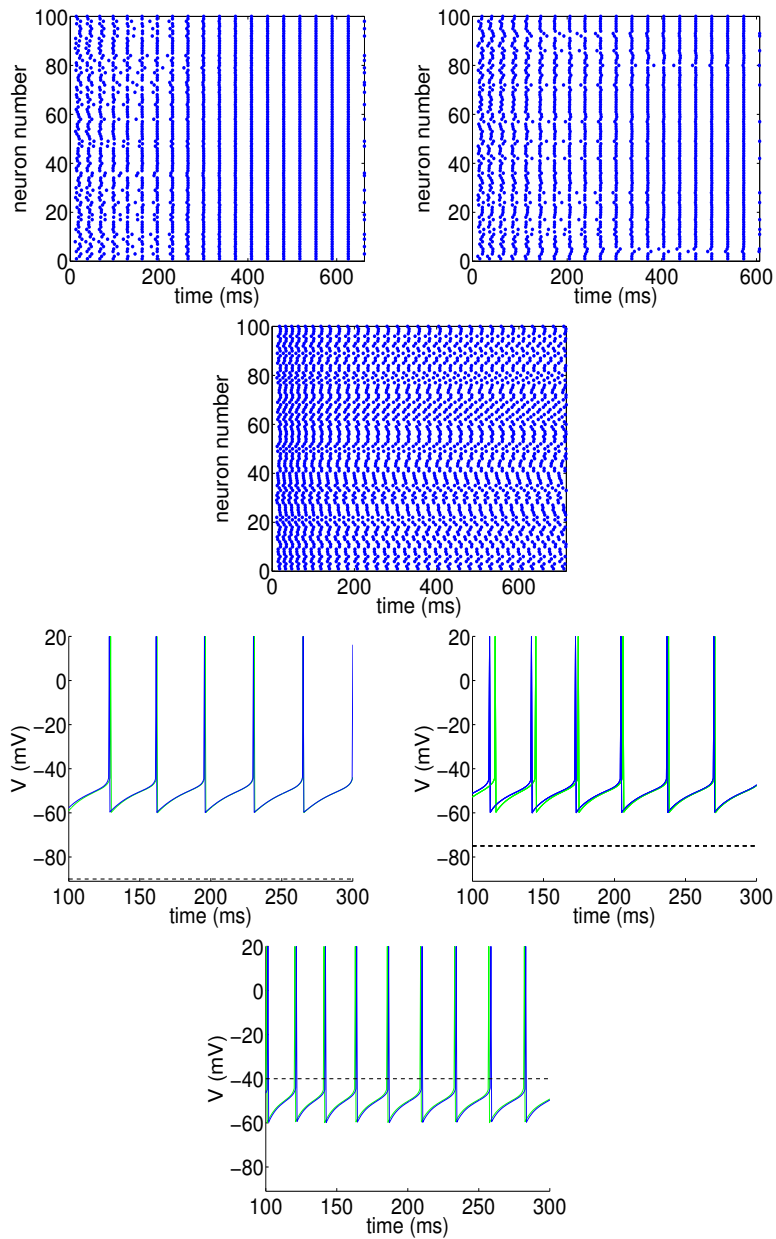


FIGURE 1.4 – Raster plot vs  $E_{syn}$

(top) raster plots (bottom) membrane potentials of two arbitrary neurons (blue and green) from the network, with the value of  $E_{syn}$  marked in dotted line. (left)  $E_{syn} = -90$  mV (middle)  $E_{syn} = -75$  mV (right)  $E_{syn} = -40$  mV ( $I = 0.25$  nA, network frequency  $\approx 30$  Hz.)

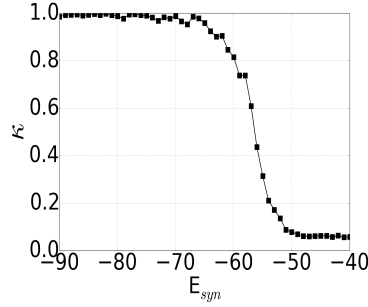


FIGURE 1.5 – As  $E_{syn}$  increases,  $\kappa$  decreases first gradually then sharply around  $V_r = -60$  mV followed by asynchronous networks. ( $I = 0.25$  nA.)

ting  $\kappa$ , it shows a sudden increase of network synchrony  $\kappa$ . This reflects on the sudden jumps of network frequency and network coherence index near  $\tau_d = 4$  ms. These indicate the significant role played by the synaptic decay time constant in network synchrony, while the role of synaptic rising time constant is less influential under such conditions. To achieve network synchrony with frequency approximately 30 Hz,  $\tau_w = 100$  ms,  $\tau_r = 0.1$  ms, and  $\tau_d = 10$  ms are taken thereafter.

**Network synchrony and adaptations :** We demonstrate how network synchrony changes with the variations of subthreshold adaptation  $a$  and spike-triggered adaptation  $b$ . It is shown that if  $a > g_L \frac{\tau_m}{\tau_w}$ , the system undergoes subcritical Hopf bifurcation (Touboul et Romain Brette 2008). The neuron no longer fires, once the subthreshold adaptation parameter  $a$  passes a critical value  $a_c$  (leading to subcritical Hopf bifurcation) which can be calculated as

$$a_c = g_L \left( \frac{1 - \frac{\tau_m}{\tau_w} + \frac{I}{\Delta_T g_L}}{\ln\left(1 - \frac{\tau_m}{\tau_w}\right) - \frac{E_L - V_T}{\Delta_T}} - 1 \right) \quad (1.11)$$

This indicates that the value of  $a$  is limited by  $a_c$  for firing neurons (Fig. 1.7 (left)), while  $b$  (independent of bifurcation) can have a broader range of choices (Fig. 1.7 (right)) to maintain neuronal firings. We now examine the way  $a$  affects the associated coherence index  $\kappa(\tau)$  in such networks accordingly (Fig. 1.8 (left)). The subthreshold adaptation  $a$  needs to be relatively modest and away from the critical value  $a_c = 3.54$  nS to achieve network synchrony in these networks. We choose  $a = 2$  nS in our network simulations. The way spike-triggered adaptation  $b$  affects the associated coherence index  $\kappa(\tau)$  over various values of  $a$  is shown in (Fig. 1.8(right)). For  $a = 2$  nS, in order to maintain a high degree of network synchrony, the spike-triggered adaptation  $b$  needs to be no less than 6 nA. Hence,  $b = 4$  nA is taken in our network simulations.

### Network synchrony of heterogeneous neurons via random coupling

We have demonstrated that network synchrony can be achieved under all-to-all inhibitory network of identical AdEx neurons to exhibit gamma rhythms. This is interneuro-

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

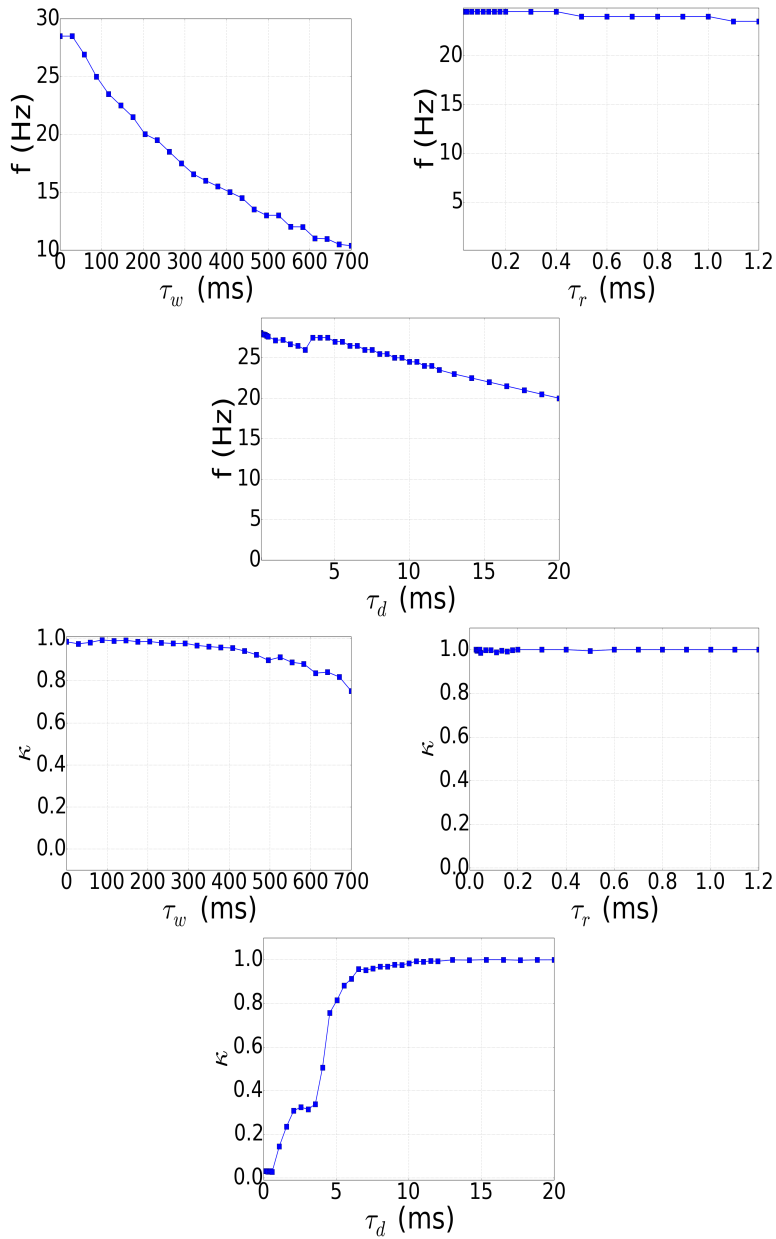


FIGURE 1.6 – Network frequency/synchrony ((left) top/bottom) decreases, as  $\tau_w$  increases; ((middle) top/bottom) persists, as  $\tau_r$  increases; ((right) top/bottom) decreases/increases, as  $\tau_d$  increases. A fast synaptic decay time constant leads to a low degree of network synchrony, while a slow synaptic decay time constant helps to promote network synchrony. ( $I = 0.25$  nA)



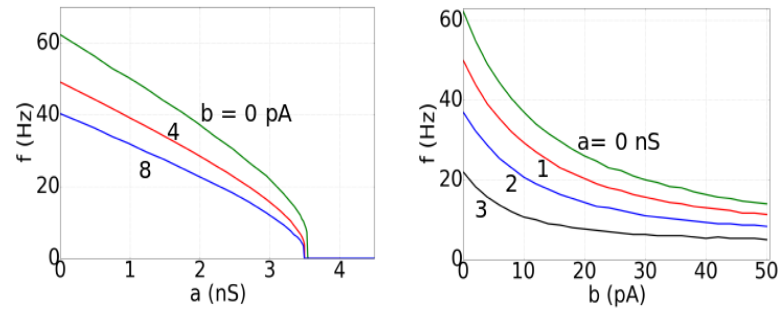


FIGURE 1.7 – Frequency plots : (left)  $a$  has a maximum value to elicit spikes. Once  $a > a_c = 3.54$  nS, neuronal firing is lost. (right)  $b$  can continue to grow and spike frequency continues to drop down towards zero. ( $I = 0.25$  nA)

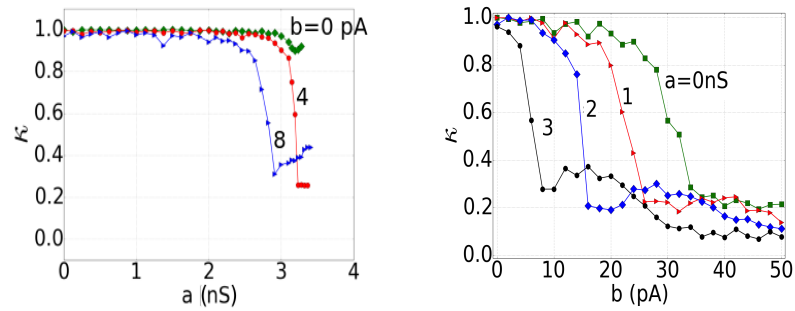


FIGURE 1.8 – Network synchrony plots : Networks become less synchronous then become asynchronous, as  $a$  (left) or  $b$  (right) increases.

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

nal network gamma rhythm, as one of the fundamental structures of generating gamma frequencies (P. Tiesinga et Sejnowski 2009 ; Ruben A Tikidji-Hamburyan et al. 2015 ; Miles A Whittington, Roger D Traub et al. 2000 ; Miles A Whittington, Cunningham et al. 2010). It is expected that network synchrony will deteriorate if the differences among neuronal frequencies become greater, or the number of synaptic coupling is decreased in each neuron. We start with networks of heterogeneous neurons, via an all-to-all coupling, to observe the way that individual neural frequencies affect their network synchrony, then we study randomly connected networks to demonstrate the minimum coupling number needed in each neuron to observe the onset of network synchrony.

### All-to-all coupled network synchrony of heterogeneous neurons

We demonstrate the effects of network heterogeneity on network behaviors, under the applied current with amplitudes drawn from a Gaussian distribution with a mean of  $I_\mu$  and a standard deviation of  $I_\sigma$ . As demonstrated (Fig. 1.9 (left)), network synchrony decreases sharply, as the variation of input currents begins to widen approaching to  $I_\sigma = 0.3$  pA. It continues to decrease and eventually loses any synchrony as the variation of input current increases approaching to  $I_\sigma = 2$  pA. (Fig. 1.9 (right)) indicates that, with small dispersions in current input, the average of network frequency  $f_\mu$  fluctuates slightly. As the dispersion of input current begins to increase furthermore, the dispersion of individual neuron frequency  $f_\sigma$  also increases while the average of network frequency  $f_\mu$  decreases slightly.

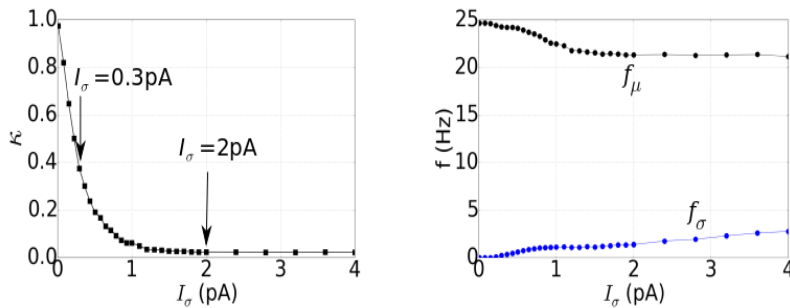


FIGURE 1.9 – (left) network synchrony  $\kappa$  vs heterogeneity  $I_\sigma$  plot : It shows that  $\kappa$  deteriorates, as neurons become more heterogeneous. (right) network frequency  $f$  vs heterogeneity  $I_\sigma$  plot : It indicates  $f_\mu$  deteriorates while  $f_\sigma$  increases, as neurons become more heterogeneous.

This kind of dispersion increase in each neuron and decrease in the network frequencies for AdEx neurons are relatively mild, as supposed to those of H-H type of neurons being more pronounced (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). Associated with the parameters marked as the left arrow in (Fig. 1.9 (left)), we demonstrate that network synchrony  $\kappa$  also depends on the time bin size  $\tau$  chosen. With  $I_\sigma = 0.3$  nA, (Fig. 1.10 (top left))

illustrates a partial network synchrony with  $\kappa$  approximately to be 0.4 (with  $\tau = 2$  ms). High nonlinearity of the curve (Fig. 1.10 (top right)) indicates the network coherence index increases for the time bin size from 1 to 5 ms. That shows partial network synchrony can be achieved within a limited range of small time bin  $\tau$ . Once the time bin size reaches approximately  $\tau = 10$  ms, the full network synchrony can be achieved accordingly. On the contrary, associated with the parameters marked as the right arrow in (Fig. 1.9 (left)), for the larger input dispersion  $I_\sigma = 2$  pA, the raster plot (Fig. 1.10 (bottom left)) shows an asynchronous network with no sign of synchrony. The linearity of network synchrony curve indicates network asynchrony. These results imply that to observe some degree of network synchrony in all-to-all networks of heterogeneous neurons, the input dispersion  $I_\sigma$  should remain relatively moderate. We will take  $I_\sigma = 0.3$  pA to allow a range of heterogeneous neurons, as we progress to networks of heterogeneous neurons with a lower degree of connectivity than all-to-all in the next discussion.

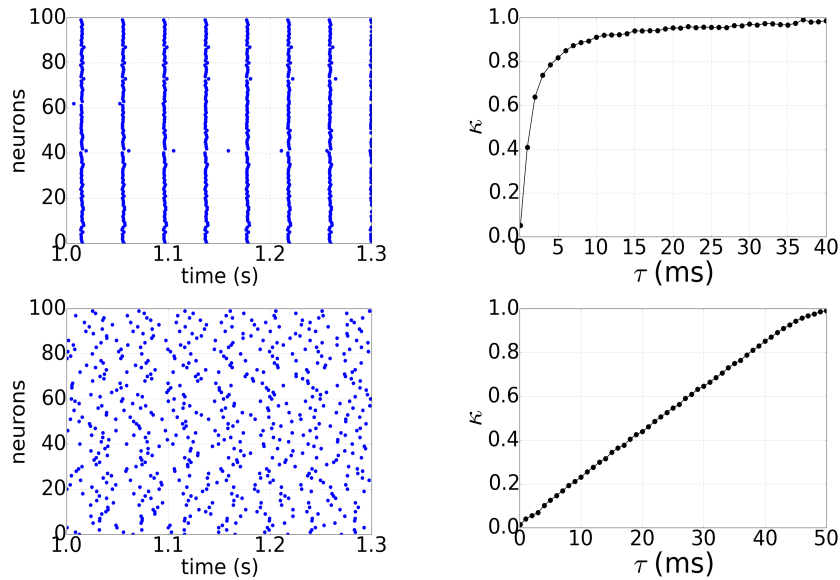


FIGURE 1.10 – (upper left) Raster plot shows partial network synchrony of  $\kappa = 0.4$  ( $I_\sigma = 0.3$  pA). (upper right) Network synchrony vs time bin plot confirms the partial synchrony. (lower left) Raster plot shows network asynchrony ( $I_\sigma = 2$  pA ). (lower right) The linearity of network synchrony curve validates network asynchrony. ( $I_\mu = 0.25$  nA)

### Minimum connections in randomly connected heterogeneous networks

We now discuss networks of heterogeneous neurons reducing all-to-all coupling to random connections with a constant number of coupling per neuron *on average*. Random connections in a network can be considered as a neuron making synaptic contact to a second neuron with a probability  $p$ . That is, if  $N$  is the total number of neurons,

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

then there are  $M_{syn} = pN$  pre-synaptic neurons that converge to a post-synaptic neuron on average. (We consider that the sum of total synaptic inputs into each neuron remains the same, and it is divided into  $M_{syn}$  pre-synaptic neurons.) It is shown previously that networks can synchronize through all-to-all connectivity ( $M_{syn} = N, p = 1$ ) with proper choices of synaptic reversal potential  $E_{syn}$ , subthreshold adaptation parameter  $a$ , spike-triggered adaptation parameter  $b$ , adaptive current time constant  $\tau_w$ , along with the time constants for synaptic rise  $\tau_r$  and decay  $\tau_d$ . On the contrary, it is easy to see that without any connections ( $M_{syn} = 0$ ), the networks cannot achieve synchrony. We aim to identify  $M_{syn}^{min}$ , the minimum connections necessary to observe the onset of network synchrony, say  $\kappa \approx 0.05$ , in randomly connected networks. In Fig. 1.11 (left), we demonstrate that

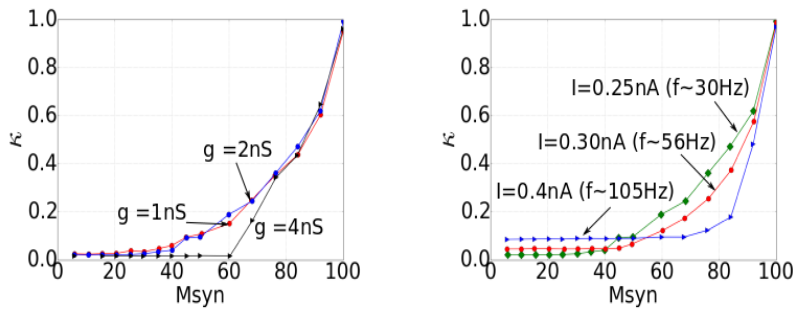


FIGURE 1.11 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  plots for networks of  $N = 100$  neurons. (left) For  $g_{syn} = 1$  or  $2$  nS,  $M_{syn}^{min} \approx 60$ , and for  $g_{syn} = 4$  nS,  $M_{syn}^{min}$  is higher. ( $I = 0.25$  pA) (right) As the current  $I$  increases moderately (in maintaining low gamma rhythms),  $M_{syn}^{min}$  remains about 60. For  $I = 0.4$  nA, network frequency is above gamma oscillations ( $g_{syn} = 2$  nS).

$M_{syn}^{min}$ , the minimum connections necessary to show the onset of network synchrony are approximately 60 for synaptic conductance  $g_{syn} = 1$  and  $2$  nS, and a slightly higher minimum number for a stronger synaptic conductance of  $g_{syn} = 4$  nS. In Fig. 1.11 (right), we illustrate that though input current can also affect  $M_{syn}^{min}$ , a moderate range of input current affects it very weakly. Similarly, for response frequencies between 30 to 60 Hz, an onset of network synchrony is also about 60 minimum connections per neuron.

A significant result from Fig. 1.12 (left) shows that  $M_{syn}^{min}$  is about 60 for  $N = 100, 200, 500$ , or  $1000$ , with sum of  $g_{syn} = 2$  nS per neuron while maintaining network frequency about 30 Hz. In this case,  $M_{syn}^{min}$  remains small and is not a fraction of the network size  $N$ .  $M_{syn}^{min}$  only weakly depends on  $N$ . This result is surprisingly similar to H-H type neurons (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996).

Let  $M_{syn}^{eff}$  be the *effectiveness* of  $M_{syn}$ . It can be formulated as

$$\frac{1}{M_{syn}^{eff}} = \frac{1}{M_{syn}} - \frac{1}{N} \quad (1.12)$$

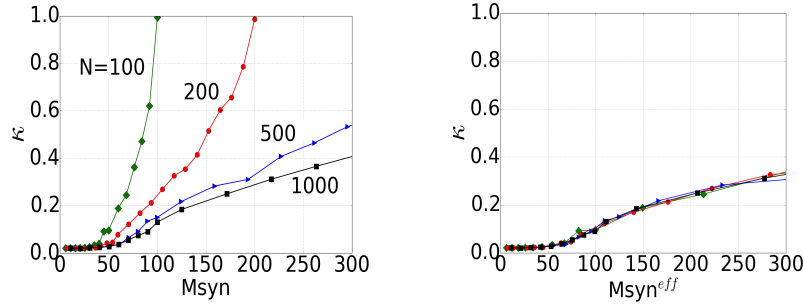


FIGURE 1.12 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  and  $M_{syn}^{eff}$  plots for networks of  $N$  neurons. (left) The onset of network synchrony of each curve is about 60. That is,  $M_{syn}^{min} \approx 60$  which is relatively insensitive to the network size  $N$ . (right) All normalized curves become one which remains flat until  $M_{syn}^{eff}$  crossing  $M_{syn}^{min}$  connections ( $I = 0.25$ ,  $g_{syn} = 2$  nS).

We demonstrate that all curves from (Fig. 1.12 (left)) converge into one normalized curve through the effectiveness of the minimum number of connections (Fig. 1.12 (right)), and the nonlinearity of this curve can be observed once  $M_{syn}^{eff}$  reaches about 60. This indicates that, to achieve a higher degree of network synchrony beyond the onset,  $M_{syn}^{min}$  is weakly depending on network size  $N$ .

**$\kappa$  versus  $M_{syn}$  curves as parameter varies :** Though most parameters are kept constant while measuring network synchrony on  $M_{syn}$  (and  $M_{syn}^{eff}$ ), the results are relatively similar while most parameters varying within gamma rhythms. For instance, if  $E_{syn} = -85$  mV (similarly for  $a = 1$  nS or  $b = 6$  nA is taken respectively), network synchrony responses on  $M_{syn}$  shown in (Fig. 1.13 (left)) are nearly identical with those in (Fig. 1.12 (left)). Results of network synchrony responses on  $M_{syn}^{eff}$  (not shown) are also the same as those in (Fig. 1.12 (right)). If  $\tau_w = 50$  ms is taken, network index responses (Fig. 1.13 (middle)) are nearly identical with those in (Fig. 1.12 (left)), except when  $N = 1000$ . The reason is when intrinsic current becomes much faster (compared to  $\tau_w = 100$  ms in (Fig. 1.12 (left))) in low connectivity networks (for  $N = 1000$  up to  $M_{syn} = 300$  in the plot), network synchrony is more difficult to achieve. To main gamma oscillations, synaptic rise time constant  $\tau_r$  needs to be small (see (Fig. 1.6)). Varying  $\tau_r$  within a reasonable range does not affect network coherent index leading to same network index responses on  $M_{syn}$  as in (Fig. 1.12 (left)). If a faster synaptic decay time constant  $\tau_d = 5$  ms is taken (compared to  $\tau_d = 10$  ms in (Fig. 1.12 (left))), network synchrony is expected to decrease (see (Fig. 1.6)) on  $M_{syn}$  as in (Fig. 1.13 (right)) and a full-scale synchrony fails ( $\kappa \neq 1$ ). The less than smooth appearance on the curves is due to the random connectivity on the networks.

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

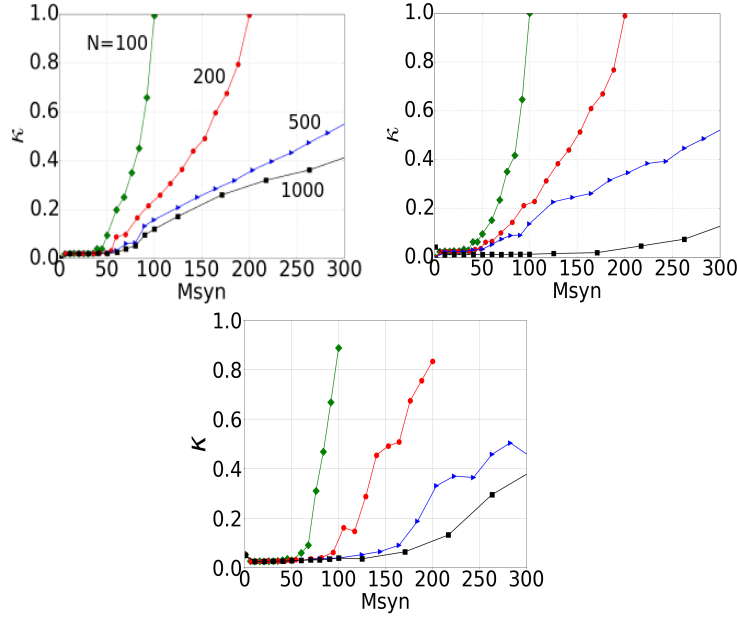


FIGURE 1.13 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  : (left)  $E_{syn} = -85$  mV (middle)  $\tau_w = 50$  ms (right)  $\tau_d = 5$  ms

### Minimum connections and type II AdEx neurons

As Neurons of different membrane excitability associated with different types of  $f-I$  curve and corresponding to distinct neural dynamics, they consequently impact network synchrony. We point out that neurons in these networks are behaving like type I  $f-I$  curve as shown in (Fig. 1.1). Hence, we explore  $M_{syn}^{min}$  for AdEx neuron of type II  $f-I$  curve (referred as type II neurons thereafter). Fig. 1.14 (left) demonstrates that, AdEx neurons of type II, network synchrony is first unobserved then followed by a sudden onset of network synchrony which is network size dependent. The full-scale network synchrony is difficult to reach ( $\kappa \neq 1$ ). For large network sizes of  $N = 500$  and  $1000$ , network synchrony increases relatively slowly, as  $M_{syn}$  increases. Fig. 1.14 (right) indicates that  $M_{syn}^{min}$  is network size dependent.

### Izhikevich model and Morris-Lecar model

#### Minimum connections and Izhikevich neurons

Due to similarities of the richness in neural dynamics and broad range of neural activity patterns in Izhikevich model (E. M. Izhikevich 2003; E. M. Izhikevich 2007), we also study networks of Izhikevich neurons under the concept of determining  $M_{syn}^{min}$ . Fig. 1.15 (left) illustrates that  $M_{syn}^{min} \approx 110$  for type I Izhikevich neurons with sufficient network sizes  $N \geq 200$ . For a smaller network size,  $N = 100$ , it shows  $M_{syn}^{min}$  is less than 110. Fig. 1.15 (right) further illustrates that all normalized curves converge into one before  $M_{syn}^{eff}$  reaching about 110, then diverge off afterwards. This indicates that

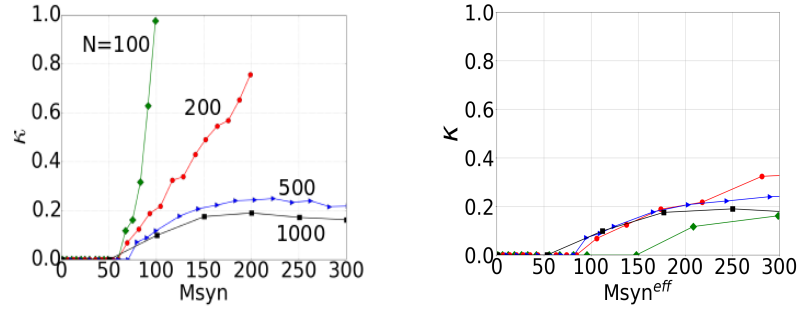


FIGURE 1.14 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  and  $M_{syn}^{eff}$  plots for AdEx neurons of type II. (left) The onset of network synchrony is sudden and varied in each curve. (right) Normalized curves do not converge showing  $M_{syn}^{min}$  being network size dependent.

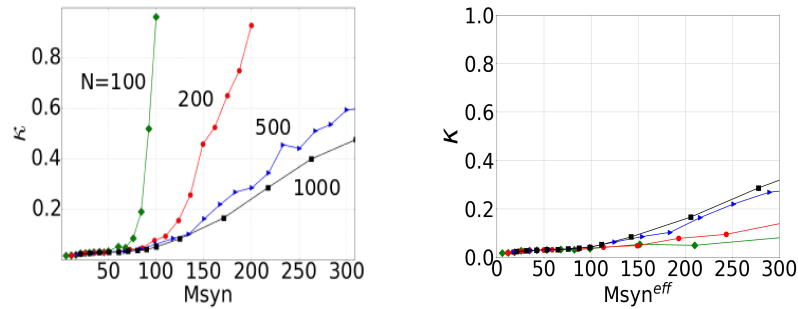


FIGURE 1.15 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  and  $M_{syn}^{eff}$  plots for networks of  $N$  Izhikevich neurons of type I. (left)  $M_{syn}^{min} \approx 110$  for  $N \geq 200$ . (right) All normalized curves converge to one until  $M_{syn}^{eff}$  reaching about 110, then become separate afterwards ( $I = 34$  pA,  $g_{syn} = 6$  nS).

though  $M_{syn}^{min}$  remains about 110, to achieve network synchrony beyond the onset,  $M_{syn}^{min}$  is network size dependent. Fig. 1.16 (left) illustrates that network synchrony is first unobserved then followed by a sudden onset of network synchrony for smaller network sizes ( $N \leq 500$ ), and  $M_{syn}^{min}$  is generally low ( $\approx 30$ ) for type II Izhikevich neurons. Fig. 1.16 (right) indicates that, to achieve network synchrony beyond the onset,  $M_{syn}^{min}$  is network size dependent.

### Minimum connections and Morris-Lecar neurons

As a comparison to two-variable models of a different nature, such as a continuous model, we study networks of Morris-Lecar neurons under the concept of determining  $M_{syn}^{min}$ . Fig. 1.17 (left) illustrates that  $M_{syn}^{min}$  is about 200 for Morris-Lecar neurons of type I, and network synchrony grows only slightly beyond the onset followed by a full network synchrony at all-to-all connections. The normalized curves do not converge (Fig. 1.17

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

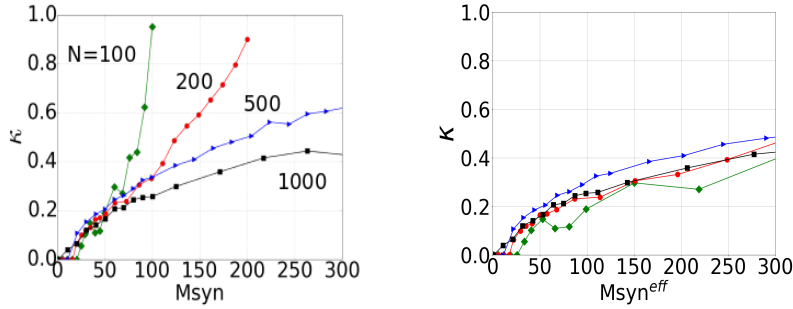


FIGURE 1.16 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  and  $M_{syn}^{eff}$  plots for networks of  $N$  Izhikevich neurons of type II. (left)  $M_{syn}^{min} \approx 30$ . (right) Normalized curves do not converge ( $I = 15$  pA,  $g_{syn} = 2$  nS).

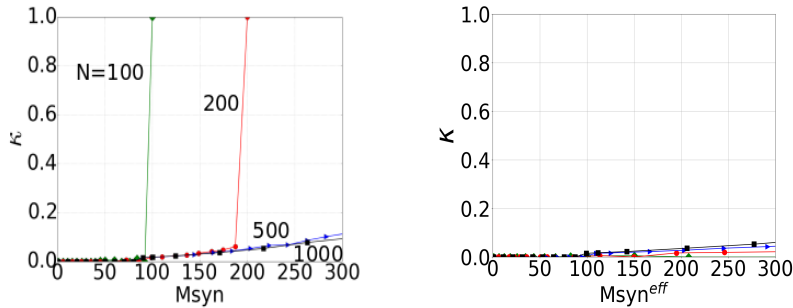


FIGURE 1.17 –  $\kappa$  vs  $M_{syn}$  and  $M_{syn}^{eff}$  plots for networks of  $N$  Morris-Lecar neurons of type I. (left) Network synchrony is difficult to observe for small network,  $N = 100$ , until all-to-all connection ( $M_{syn} = 100$ ) is reached. For larger networks,  $N \geq 200$ ,  $M_{syn}^{min} \approx 200$ . (right) Normalized curves do not converge.

(right)), indicating that, to achieve network synchrony beyond the onset,  $M_{syn}^{min}$  is network size dependent.

The fact that the  $f-I$  curve of Morris-Lecar model exhibits a slow rise frequency before damping down to zero with increasing currents may explain the network behavior difference between this model and other models presented here. Type II Morris-Lecar neurons exhibit similar behaviors to type I neurons, hence they are not shown.

In summary, Fig. 1.12 to Fig. 1.17 provide road maps for the minimum synaptic connections needed to build neuronal networks via these three models (of either types I or II neurons) to achieve expected network synchrony. These model simulations demonstrate that to generate interneuronal network gamma rhythms approximately 30 Hz, adopting AdEx neurons behaving like type I is an appropriate choice for studying sparse and random inhibitory networks found in hippocampal CA1 area, and more importantly the



minimum connections needed in such networks are relatively independent of network size. We will focus the rest of our study on the AdEx model (more about this choice in the following section).

### Gamma rhythms in hippocampus via sparse and random networks

We are now ready to build networks via sparse and random connections to generate gamma rhythms found in hippocampus, and explore parameter regimes for inducing such oscillations. Under the consideration of more realistic networks, one may take into account of intrinsic or extrinsic noise, or other coupling features, and it will bring the network synchrony down. Hence, with that in mind, we build networks with network synchrony higher than its onset. For  $\kappa \approx 0.3$ , we take a network size  $N = 1000$  and the minimum connections of  $M_{syn} = 200 > M_{syn}^{min} = 60$  ( $\kappa \approx 0.05$ ) (see Fig. 1.12 (left)) reflecting a sparse connection with the probability as low as  $p = 0.2$ . This network structure indeed demonstrates a more pronounced and strong network synchrony with network frequency within gamma rhythms. For this purpose under the same  $N$ ,  $M_{syn}$  and  $p$ , (1) type II AdEx neuron would have only achieved  $\kappa = 0.18$ , (2) type I Izhikevich neuron would have only achieved  $\kappa = 0.18$ , (3) type II Izhikevich neuron would have achieved  $\kappa = 0.3$ , and (4) type I/II Morris-Lecar neuron would have only achieved  $\kappa = 0.05$ , and they are all network size dependent. Though type II Izhikevich neuron can also achieve similar network synchrony, it exhibits none convergent effectiveness of the  $M_{syn}$  curves and possesses none physiological relevant parameters. Hence, we favor the AdEx neuron of type I in this study.

We further explore the range of parameters, such as both adaptations  $a$  and  $b$ , adaptive time constant  $\tau_w$ , synaptic time constants  $\tau_r$  and  $\tau_d$ , synaptic conductance  $g_{syn}$ , and the mean input current  $I_\mu$  to understand how network synchrony and frequency can be produced and maintained within gamma rhythms found in hippocampus. We include the considerations of gap junction and shunting inhibition in sparse and random connection networks, and discuss how they may affect network synchrony and frequency. We also validate our results with experimental recording data, and discuss networks of AdEx to induce theta-nested gamma rhythms.

**Intrinsic properties affect the networks :** In general, increasing mean input current  $I_\mu$  simultaneously increases network frequency and decreases network synchrony (Fig. 1.18). In (Fig. 1.18 (left top/bottom)), we demonstrate that, for the same  $a$ , a higher mean input current  $I_\mu$  induces higher gamma rhythms, and decreases the network synchrony accordingly. Similarly for  $b$  in network frequency, however, it behaves differently in network synchrony. Once  $b$  reaches an optimal value, network synchrony deteriorates to asynchrony (Fig. 1.18 (middle top/bottom)). For  $\tau_w$ , similarly to  $a$  or  $b$ , a higher input mean current  $I_\mu$  induces higher frequencies in gamma rhythm (Fig. 1.18 (right top/bottom)), but eventually decreases network synchrony. These plots show how variations of intrinsic properties can reflect network frequency and synchrony in generating gamma rhythms in hippocampus.

**Synaptic properties affect the networks :** In the aspects of synaptic input leading to network synchrony, the ranges of synaptic conductance  $g_{syn}$  and the rising and decay time constants,  $\tau_r$  and  $\tau_d$ , are demonstrated respectively. Similar to intrinsic properties, in general, increasing mean input current  $I_\mu$  simultaneously increases network frequency and decreases network synchrony (Fig. 1.19). In (Fig. 1.19 (left top/bottom)), it is shown that network frequency increases while network synchrony decreases, as the maximum  $g_{syn}$  increases. The variation of rising synaptic time constant  $\tau_r$  is relatively insensitive to the network frequency and synchrony (Fig. 1.19 (middle top/bottom)). Similar to synaptic conductance  $g_{syn}$ , decay synaptic time constant  $\tau_d$  impacts network frequency and synchrony more substantially (Fig. 1.19 (right top/bottom)). The plots suggest that there is an optimal decay time constant for each mean current input to produce higher gamma rhythms and maintain higher network synchrony. Once delay time constant passes that optimal value, both network frequency and synchrony deteriorate.

**Optimal synchronization in gamma rhythms :** Based on the demonstrations of how intrinsic and synaptic properties influence network frequency and synchrony via sparse random networks, we further demonstrate these networks exhibit a peak preferred frequency range (Fig. 1.20 (left)). It shows that network frequency about 25 Hz induces the peak network synchrony. As network frequency increases, the network synchrony decreases accordingly. Hence, varying synaptic conductance  $g_{syn}$  within a small range exhibits a preferred network frequency of gamma rhythms while ensuring the degrees of network synchrony.

**Experimental recording data :** Experimental recordings of rodent by Traub et al. (R D Traub, M A Whittington et al. 1996) show that interneuronal network of gamma rhythms in CA1 of the hippocampus can be induced in vitro during blockade of ionotropic glutamate receptors, and network frequency declines with synaptic time constant prolonged (Fig. 1.20 (right)). We compare the gamma network frequency generated by sparse randomly connected networks (Fig. 1.19 (top right)) with experimental recordings shown in (Fig. 1.20 (right)), and find that both network frequency responses to synaptic (decay) time constant are remarkably comparable.

**Gap junctions :** Studies have shown that electrical synapses among interneuronal networks may play an important but different role from chemical synapses in contributing to network synchrony (Kopell et G. Ermentrout 2004). Previously, we demonstrated that, in sparse randomly connected networks inducing gamma oscillations, stronger chemical synapses reduce network frequency and maintain similar network synchrony (Fig. 1.19 (left)). In contrast, with the inclusion of electrical synapses, the simulation demonstrates a strong enhancement in network synchrony while maintaining similar frequency (Fig.1.21). It indicates that electrical synapses can enhance network synchrony of gamma oscillations in sparse randomly connected interneuron networks rather effectively (R D Traub, Nancy Kopell et al. 2001). Our simulations demonstrate that, wi-

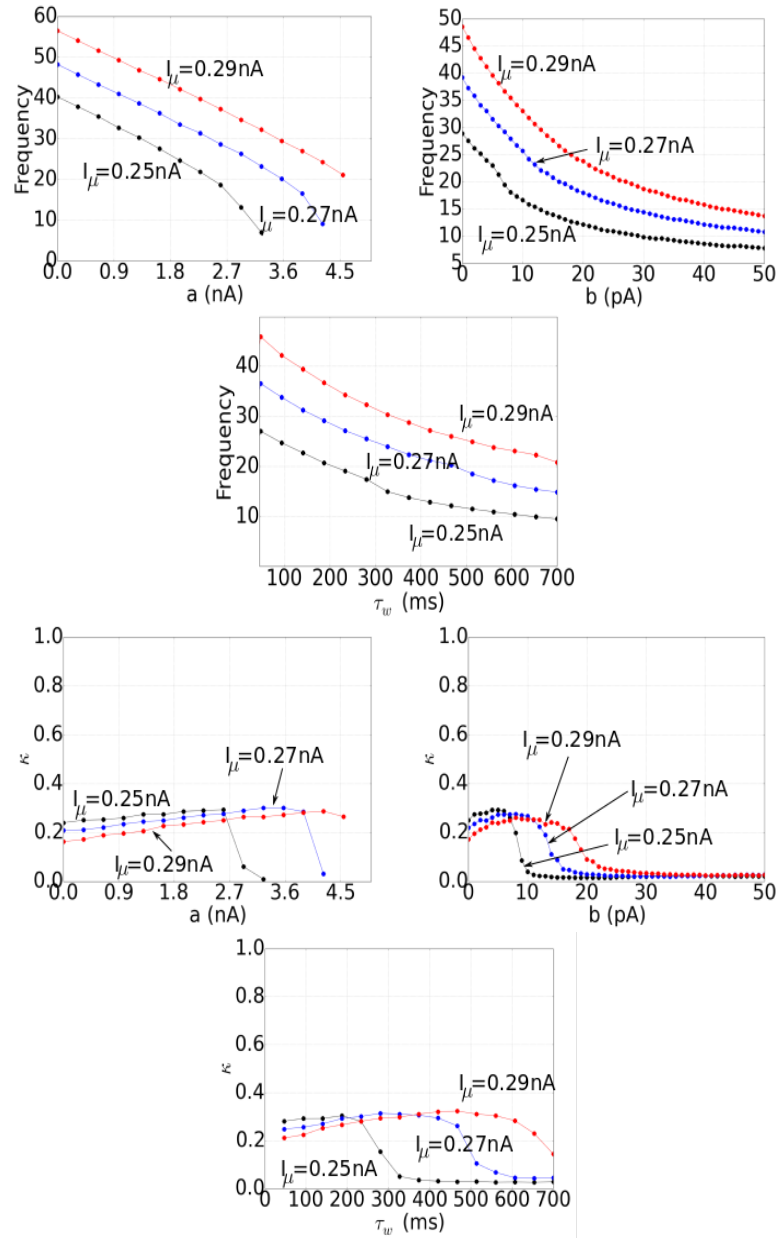


FIGURE 1.18 – Frequency/synchrony vs  $a$ ,  $b$  and  $\tau_w$ ; All three plots indicate that a higher input mean current  $I_\mu$  leads to a higher network frequency (top row), and leads to a lower network synchrony before deteriorating to asynchrony (bottom row).

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

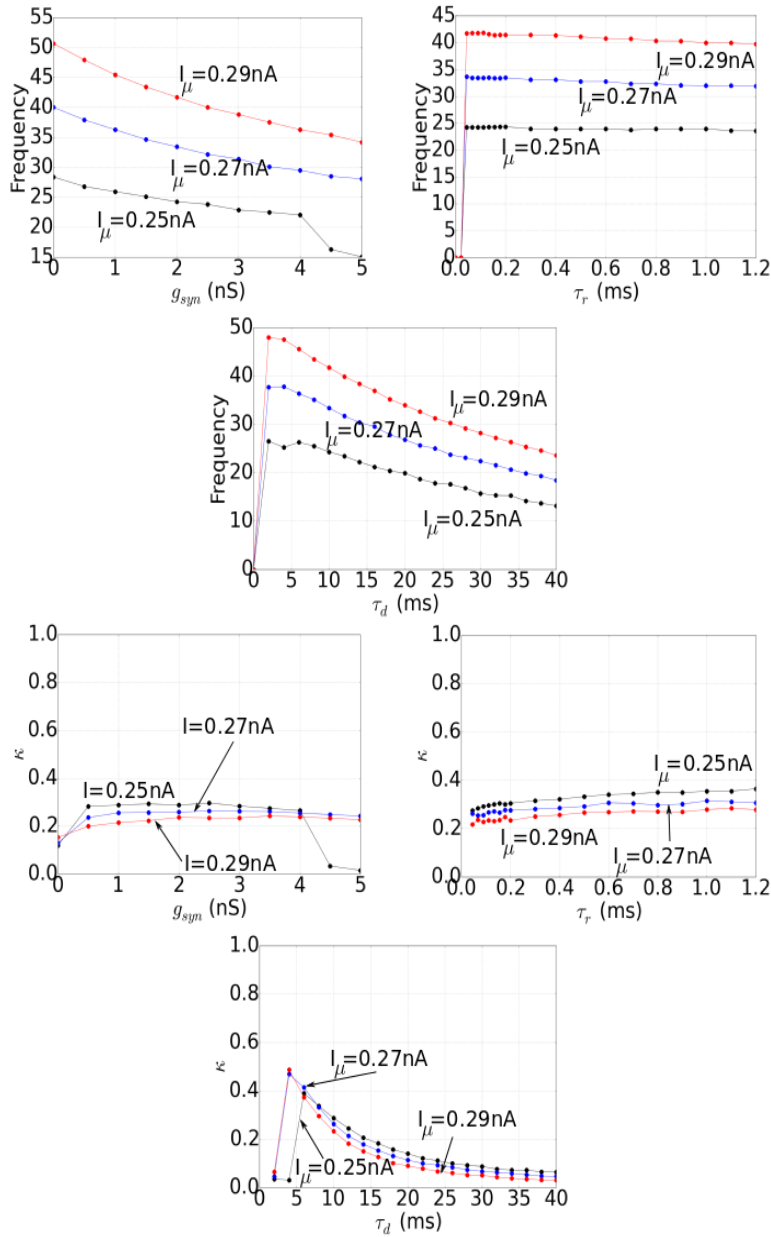


FIGURE 1.19 – Frequency/synchrony plots : Increasing mean input current  $I_\mu$  increases network frequency and decreases network synchrony. (top left) Stronger  $g_{syn}$  decreases network frequency. (bottom left) Network synchrony appears to be insensitive to  $g_{syn}$ . (top middle) Network frequency nearly remains, as  $\tau_r$  varies. (bottom middle) Increasing  $\tau_r$  influences network synchrony slightly. (top right) When  $\tau_d$  is small and at certain optimal value, network frequency achieves maximum. Once the value is exceeded, network frequency continues to decrease. (bottom right) Similarly, network synchrony decreases as  $\tau_d$  passes an optimal value.

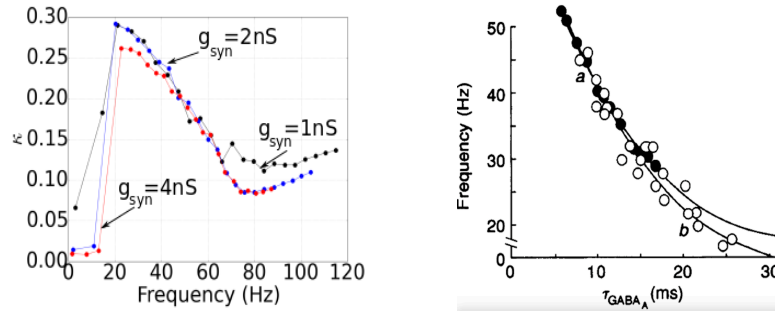


FIGURE 1.20 – (left) All curves show a preference of peak network synchrony around 25 Hz (right) Network frequency responses to synaptic time constant of experimental recordings in rat hippocampus (circles) and model simulations (dots) in (R D Traub, M A Whittington et al. 1996).

thout electric synapses, network frequency is 24, 33, 42 (Hz) for  $I = 0.25, 0.27, 0.29$  (nA) with standard deviation 0.30, 0.44, 0.57 (Hz) respectively in sparse random networks. In contrast, with the inclusion of electric synapses of  $g_{gap} = 0.5$  nS, though network frequency is preserved respectively, all standard deviations become zero. This indicates that interneurons with electrical synapses via AdEx model improve network synchrony significantly leading to greater robustness. This result is consistent with the finding that inhibitory synaptic coupling can increase the dispersion of neuronal voltages between spikes, whereas electrical coupling reduces such dispersion (Kopell et G. Ermentrout 2004).

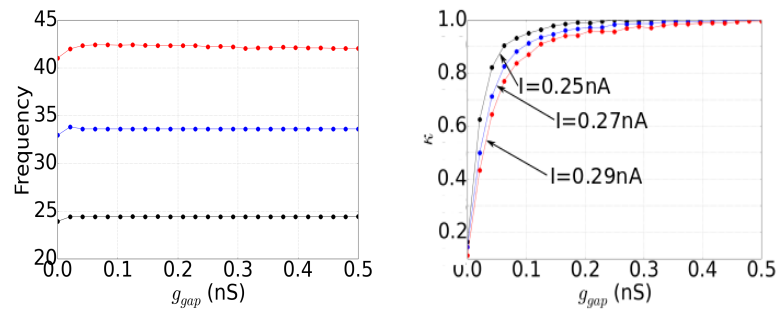


FIGURE 1.21 – Stronger gap junction maintains similar network frequency (left), but enhances network synchrony significantly (right).

**Shunting inhibition :** When shunting inhibition is included (Vida et al. 2006) in sparse random networks, network frequency slows down (Fig.1.22), while network synchrony remains relatively the same. Previous study suggests that shunting inhibition may enhance gamma oscillations with greater robustness (Vida et al. 2006). Our simulations demonstrate that, without shunting inhibition, network frequency is 24, 33, 42

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

(Hz) for  $I = 0.25, 0.27, 0.29$  (nA) with standard deviation 0.30, 0.44, 0.57 (Hz) respectively in sparse random networks. With the inclusion of shunting inhibition of  $g_{shunt} = 1$  nS, network frequency reduces to 19, 29, 37 (Hz) with standard deviation increased to 0.32, 0.45, 0.53 (Hz) respectively in sparse random networks. This indicates that interneurons with shunting inhibitions via AdEx model lower network frequency and increase dispersion of network frequency. (which behaves similar to H-H type neuron as in (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996)).

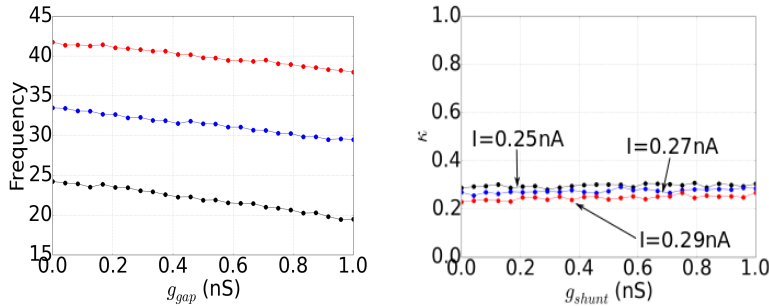


FIGURE 1.22 – ]

Stronger shunting inhibition (left) reduces network frequency, and (right) keeps network synchrony relatively constant (but increase the frequency dispersion).

**Theta-nested gamma rhythms :** A particularly prominent rhythmic pattern is that of oscillations exhibit nested activity at theta and gamma frequencies seen under conditions of active exploration in the rat hippocampal formation. It is believed to be a set of structures necessary for declarative memory (J A White et al. 2000; Butler et al. 2016). Gamma rhythms may be generated locally by interactions within a class of interneurons mediating fast GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A,fast</sub>) inhibitory post-synaptic currents. Recent evidence indicates that a slower class of GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A,slow</sub>) interneurons in the hippocampus projects to the GABA<sub>A,fast</sub> interneurons that contribute to hippocampal mixed theta-gamma rhythms (J A White et al. 2000; Butler et al. 2016). These two synaptic responses, GABA<sub>A,fast</sub> and GABA<sub>A,slow</sub>, appear to arise from distinct populations of interneurons. In much the same way that GABA<sub>A,fast</sub> cells seem to control the gamma rhythm, and GABA<sub>A,slow</sub> cells represent a prime candidate mechanism, wholly within the hippocampal formation, that may contribute to the theta rhythm. We use AdEx models coupling populations of GABA<sub>A,fast</sub> and GABA<sub>A,slow</sub> interneurons via network of Fig. 1.23 (left) for generating nested theta and gamma rhythms in region CA1 of the hippocampus. In (Fig.1.23 (right)), it demonstrates that the population of slow GABA<sub>A</sub> interneurons oscillate in theta rhythm and the population of fast GABA<sub>A</sub> interneurons oscillate in gamma rhythm to induce a theta-nested gamma rhythm reflecting the active responses found in rat hippocampus.

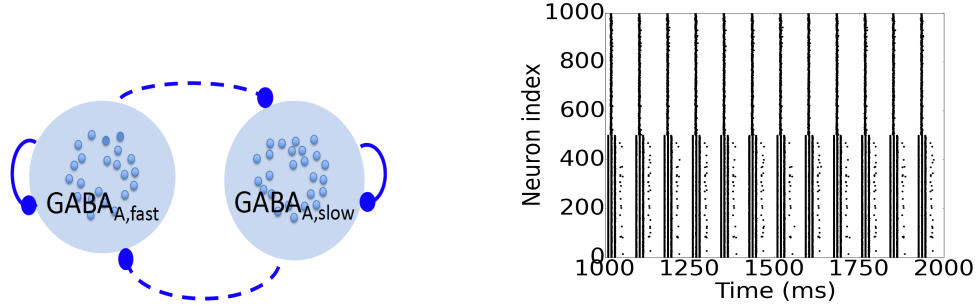


FIGURE 1.23 – (left) Two populations of interneuronal circuitry in region CA1 for theta-nested gamma oscillations; (right) A population of 500 GABA<sub>A,slow</sub> interneurons oscillate in theta band ( $\approx 10Hz$ ) and a population of 500 GABA<sub>A,fast</sub> interneurons oscillate in gamma band ( $\approx 30Hz$ ). Random connection probability  $p = 0.2$ ; synaptic peak conductance :  $g_{syn}(fast, fast) = 0.0307$  nS,  $g_{syn}(fast,slow) = 0.001$  nS,  $g_{syn}(slow,fast) = 0.002$  nS,  $g_{syn}(slow, slow) = 0.15$  nS; synaptic rise and decay time constants :  $\tau_r(fast) = 0.1$  ms,  $\tau_d(fast) = 10$  ms,  $\tau_r(slow) = 5$  ms,  $\tau_d(slow) = 50$  ms; sinusoidal input current at theta band :  $I = 0.28$  nA +  $0.15 \sin(24\pi t)$  nA

## Discussion and conclusions

Gamma rhythms in the brain may be induced through three network mechanisms, such as pure interneurons, an interplay between interneurons and pyramidal neurons, and a weak participation of pyramidal neurons with interneurons. Among them, networks of interneurons are the most significant and fundamental mechanism to induce gamma band activities, and it is therefore the one focused in this study. With this mechanism, though frequencies of individual neurons are higher than the network frequency, they are near the network frequency. Our findings in this study shows persistence with this property. Ultimately interneuron networks are generally embedded in larger networks with a participation of pyramidal neurons, and it will be of interest to investigate the interplay of interneurons and pyramidal neurons or the more complex network with a weak pyramidal participation to generate gamma rhythms.

AdEx neuronal networks coupled with AMPA-mediated type excitatory synapses fail to synchronize as expected, whereas GABAergic inhibitory coupling leads to collective activities in gamma band. This result is in agreement with the previous studies in the same direction, such as (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996; D. Hansel et al. 1995; Vreeswijk et al. 1995) on excitatory networks, (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996; X. J. Wang et Rinzel 1992; X. J. Wang et Rinzel 1993; Vreeswijk et al. 1995) on inhibitory networks, and (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996; Bragin et al. 1995; M A Whittington et al. 1995; R D Traub, M A Whittington et al. 1996) on the generation of interneuron gamma rhythms. We examine the emergence of gamma rhythms from networks which can be observed in neocortex and in hippocampus during behavioral arousal through AdEx neuron, and identify the following necessary conditions for such network

## 1.2 Synchronisation de réseaux d'interneurones dans des modèles de neurones à spikes

---

synchrony via GABAergic synaptic coupling. (1) For single neurons, the subthreshold and spike-triggered adaptations need to be small to maintain gamma rhythms, the time constant of neuronal adaptation current ( $\tau_w$ ) is less sensitive by allowing a wide range to show gamma rhythms, and the hyperpolarization after a spike should be above the synaptic reversal potential to ensure the synaptic inputs being hyperpolarizing. (2) As a synaptic property, the synaptic decay should be relatively slow such that the ratio between the synaptic decay time constant and the spiking period is not too small, to observe the effects of synaptic inputs. (3) As a network property, the heterogeneities of input currents should be adequately small to assure network synchrony. In addition, random and heterogenous networks based on these properties, shows a minimum number of connections per neuron necessary to generate network synchrony, and this number is weakly dependent on the network size. Though subthreshold and spike-triggered adaptation features are unique to neurons equipped with adaptation parameters such as AdEx model, they are prevalent in biological neurons and known to slow down network frequency similar to those observed in condition (1). Time constant in synaptic rising is generally fast compared to its slow decay as shown in conditions (2). However, the slower synaptic decay induces slower network frequency. Interneuronal network gamma rhythms are often fragile against heterogeneity and noise, such as in interneuron gamma oscillation studies (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996; X. J. Wang et Rinzel 1993; György Buzsáki 2006) and experimental recording (R D Traub, M A Whittington et al. 1996), and this result is consistent with our study stated in condition (3).

Electrical and chemical synapses both exist within the same interneuron networks, and each type of synapse is able to promote network synchrony through playing different roles. In interneuron networks of gamma rhythms, the  $\gamma$ -aminobutyric acid type A, GABA<sub>A</sub>, mediated inhibition is relatively strong. Under this condition, addition of a small electrical conductance can increase the degree of network synchrony far more than a much larger increase in inhibitory conductance. The electrical synapses increase network synchrony through suppressing the heterogeneity in the network. Hence, electrical synapses significantly improve network synchrony and robustness. It is shown that GABA<sub>A</sub> mediated inhibition in mature interneurons of the hippocampus demonstrate gyrus is shunting rather than hyperpolarizing. Nevertheless, when shunting inhibition is incorporated into our study, network synchrony barely improved. It indicates that AdEx model does not reflect well with mature interneurons of the hippocampus to generate gamma rhythms.

Meanwhile, it was thought that, with more biophysically realistic models, less neurons maybe needed to observe network synchrony than with less biophysically detailed models. Nevertheless, the results in our study shows remarkable similarity to those of H-H type neuron study shown in (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). We provide a significant road map to work out the minimum synaptic connections needed in order to achieve any desired degree of network synchrony according to the network size for AdEx model. The existence of a minimum number of connections necessary to generate network syn-



## Chapitre 1. Synchronisation de l'activité neuronale

---

chrony has also been found in other network structures (Barkai et al. 1990 ; X. J. Wang, Golomb et al. 1995), indicating that this weak-dependence may be a general feature of sparsely connected and random networks. While type I Izhikevich model may do well in synchronizing network activities, it is network size sensitive and of less biophysical relevance.

Rhythms within a neuronal network can be generated by local mechanisms, driven by remote inputs, or induced by a combination of extrinsic and intrinsic properties. We use new evidence for connections from GABA<sub>A,slow</sub> cells to the more well-known GABA<sub>A,fast</sub> interneurons to create a network based on two populations of inhibitory neurons. The network is able to autonomously create the nested theta-gamma rhythm observed in hippocampus, under the conditions of strong connections among population, weaker connections between populations, and carefully tuned input drives. This indicates that the fragility of nested theta-gamma rhythms induced through such network structures may be improved, possibly via the inclusion of pyramidal neurons or synaptic delays.

This study demonstrates that a low complexity AdEx model performs similarly to and can do as well as H-H type model type model. This provides researchers a novel mean of studying various rhythmic activities found in hippocampus through a biophysical relevant and low dimensional neuron model.

### Acknowledgments

We thank Xiao-Jing Wang for the valuable discussion, and Kanishka Basnayake for his input. LS is supported by National Science Foundation (DMS-1226282).

# Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

## 2.1 Introduction–Résumé

L'hippocampe, en interaction avec les aires corticales, en particulier sensorielles et préfrontale, est une structure cérébrale impliquée dans la formation et la récupération de la mémoire. Comme pour beaucoup de structures, l'étude de cas de lésions a permis d'identifier son rôle primordial dans la fonction mnésique. Le cas du patient HM a largement participé à la compréhension de cette structure. HM, Henry Molaison, avait en effet subi une ablation hippocampique bilatérale dans les années cinquante. Depuis, de nombreuses études et enregistrements électrophysiologiques ont précisé les différents aspects de l'implication de l'hippocampe dans les processus mnésiques et mis en évidence des corrélations entre processus cognitifs et type d'oscillations produites par cette structure. Parmi les rythmes significatifs, on retrouve, pendant la veille, des oscillations dans les bandes de fréquences  $\theta$  (György Buzsáki 2002 ; Raghavachari et al. 2001 ; Tesche et Karhu 2000) et  $\gamma$  (Colgin et E. I. Moser 2010 ; Howard et al. 2003 ; John E Lisman et Jensen 2013 ; Nyhus et Curran 2010 ; Osipova et al. 2006 ; Sederberg et al. 2007 ; van Vugt et al. 2010) corrélées avec des tâches de mémorisation, d'encodage ou de récupération (Colgin et E. I. Moser 2010) ; pendant le sommeil lent profond, des SWR essentiellement corrélées à la consolidation mnésique (Joo et Frank 2018 ; Gabrielle Girardeau et Zugaro 2011), en particulier pour la mémoire spatiale (G. Girardeau et al. 2009 ; Csicsvari et Dupret 2014).

Nous supposons que ces rythmes oscillatoires sont la traduction électroencéphalographique de phénomènes de synchronisation des neurones au niveau mésoscopique traduisant soit une synchronisation de l'activité sous le seuil, soit une synchronisation des PA, reflétant à la fois la dynamique intrinsèque des neurones (section 2.2) et les propriétés de connectivité de la structure (section 2.3). Aussi cherchons-nous d'une part, à identifier les dynamiques intrinsèques et de réseau qui influencent la synchronisation dans les bandes de fréquence d'intérêt et la génération des rythmes spécifiques de l'hippocampe, d'autre part à mieux comprendre les relations entre les potentiels d'action, le LFP local et le LFP distant (György Buzsáki et X.-J. Wang 2012 ; Bédard et Destexhe 2009) (section 2.3).

La section suivante (section 2.2) s'intéresse à des propriétés intrinsèques des neurones

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

individuels participant au maintien et à la génération d'oscillations  $\theta$  dans l'hippocampe. La section 2.2.1 reproduit notre article publié dans *Hippocampus* en 2017 (Giovannini, Knauer et al. 2017). Lors de tâches de mémoire épisodique, on peut enregistrer dans les LFP hippocampiques une activité dans la bande de fréquence  $\theta$  que l'on pense corrélée au maintien en mémoire à court terme de stimuli saillants de l'environnement. On a longtemps pensé, suite à des études publiées dans les années quatre-vingt-dix, que ces oscillations étaient générées et maintenues en dehors de l'hippocampe, dans le septum médian et le cortex entorhinal, puis convoyées vers l'hippocampe par des projections gabaergiques et cholinergiques (Vinogradova 1995 ; Tóth et al. 1997 ; Kocsis et al. 1999 ; Fischer et al. 1999 ; Stewart et Fox 1990). Néanmoins, une étude expérimentale plus récente a prouvé l'existence d'oscillations  $\theta$  hippocampiques, maintenues à l'intérieur de la structure, et ce, en l'absence d'afférences en provenance du septum (Goutagny et al. 2009). Les études théoriques menées jusqu'à présent n'étaient cependant pas parvenues à démontrer la possibilité de maintenir ces oscillations hippocampiques avec les seules connexions gabaergiques (J A White et al. 2000) et la présence de neurones pyramidaux à burst (intrinsically bursting neurons) de CA3 (Roger D Traub, Miles et R. K. S. Wong 1989) dans les modèles proposés, en l'absence de stimulations externes.

Dans l'étude présentée ici, nous proposons un modèle capable de produire et maintenir des oscillations  $\theta$  en l'absence d'une stimulation externe continue. Nous avons développé celui-ci à partir de la théorie de la modulation cholinergique dans la consolidation mnésique de Mike Hasselmo (Hasselmo 1999) et d'enregistrements électrophysiologiques *in vivo* réalisés dans l'équipe de notre collaborateur Motoharu Yoshida. Ces enregistrements électrophysiologiques expérimentaux ont en effet mis au jour l'existence de neurones pyramidaux à activité persistente dans CA1 (Knauer et al. 2013) dont nous avons émis l'hypothèse qu'ils étaient capables d'entraîner et maintenir la synchronisation du réseau neuronal hippocampique dans la bande de fréquence  $\theta$  pendant la veille, lorsque le niveau d'ACh est élevé (en comparaison de la concentration d'ACh observée pendant le sommeil lent). Ces neurones à activité persistente possèdent des canaux ioniques cationiques non spécifiques activés par le calcium, les CAN, leur permettant d'émettre des potentiels d'action durant de longues périodes (pouvant excéder 30s) après disparition d'un stimulus externe d'une durée de 200ms. Nous démontrons qu'un réseau constitué de tels neurones reliés par des connexions synaptiques glutamatergiques avec une connectivité conforme à celle de CA1 (en terme de nombre et types de connexions par neurones, mais sans anatomie précise) est capable d'émettre une activité synchronisée dans la bande  $\theta$  et de la maintenir en l'absence de courant externe. L'activité du réseau est alors caractérisée par trois types de régimes distincts en fonction des valeurs de conductance du canal CAN : un régime asynchrone lent, un régime avec des potentiels d'action synchronisés dans la bande de fréquence  $\theta$  et un régime rapide synchronisé dans la bande  $\gamma$ . Nous montrons, de plus, que l'ajout de connexions gabaergiques, mimant la présence de populations d'interneurones, accroît cette synchronisation, la rend plus robuste et permet d'affiner le "réglage" de la fréquence d'émission du réseau.

La section 2.3 présente le développement d'une extension du modèle de réseaux de

neurones hippocampiques de la section précédente (section 0.2) avec une anatomie et une connectivité réalistes de l'hippocampe humain et une simulation plus plausible des LFP enregistrés avec des électrodes de profondeur de type SEEG. Bien que d'autres modèles mathématiques du fonctionnement hippocampique existent, ils ne parviennent pas actuellement à reproduire et expliquer les mécanismes de génération des différents rythmes oscillatoires enregistrés, en particulier la coexistence, avec un même formalisme, de phénomènes lents (du type oscillations  $\theta$ ) et très rapides (du type SWR) observés pendant la veille ou le sommeil lent profond. Dans le modèle proposé ici, nous analysons les effets de modifications de propriétés du réseau et des neurones, dont les conductances synaptiques, des variations de la conductance CAN et l'influence des variables de stimulation du modèle. Nous modélisons et utilisons des enregistrements intracérébraux profonds acquis chez des patients épileptiques pharmacorésistants, en phase de diagnostic pré-chirurgical, et montrons que ce modèle mathématique est en mesure de simuler à la fois les oscillations  $\gamma$  dans  $\theta$  observées dans le cerveau éveillé et les complexes SWR mesurés pendant le sommeil lent profond. Nos résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe, modulée principalement par les variations de concentration en acétylcholine, est primordiale dans le contrôle de l'apparition des rythmes de cette structure.

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

- **Collaborations :**

- Motoharu Yoshida, équipe Kognitive Neurophysiologie, Deutsches Zentrum für Degenerative Erkrankungen, Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg, Allemagne.
- Laurent Koessler, CR CNRS CRAN-UMR7039 (Centre de Recherche en Automatique de Nancy), Nancy
- Nicolas Carpentier, neurologue, PH, au service d'Exploration et de Recherche sur le Sommeil, CHRU de Nancy.

- **Encadrements :**

- Thèse de doctorat de Francesco Giovannini (2014-2017)  
Sujet : *Modélisation mathématique pour l'étude des oscillations neuronales dans des réseaux de mémoire hippocampiques pendant l'éveil et sous anesthésie générale.*
- Stage M2 Francesco GIOVANNINI (03/2014-09/2014)  
Sujet : *The role of persistent firing in the generation of hippocampal network oscillations : a simulation study about memory maintenance.*
- Stage master 2 UL Constant DENIS (03/16-08/16) (M2 Spécialité Interaction, Perception, Apprentissage, Connaissance - IPAC)  
Sujet : *Inférence de réseaux de neurones à partir de données partielles de populations de neurones*
- Projet d'Initiation à la recherche M1 informatique UL Jimmy FALCK et Geoffrey DEREMETZ (2015-2016)  
Sujet : *Inférence de réseaux de neurones à partir de données partielles de population de neurones pendant le sommeil*  
(co-encadrement avec Tamara Tasic, ATER équipe Neurosys)

**Publications :** (Giovannini, Knauer et al. 2017 ; Giovannini, Yoshida et al. 2016)

### 2.2.1 Article :

*The CAN-In Network : a Biologically-Inspired Model for Self-Sustained  $\theta$  Oscillations and Memory Maintenance in the Hippocampus*

Publié dans *Hippocampus*, Volume 27, Issue 4, pages 450-463, avril 2017.

**Authors :**

Francesco Giovannini<sup>1</sup>, Beate Knauer<sup>2,3</sup>, Motoharu Yoshida<sup>4</sup>, Laure Buhry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Lorraine, LORIA CNRS UMRS 7305, INRIA CR Nancy Grand Est, 54600 Villers-Nancy, France

<sup>4</sup>Research School, Ruhr University Bochum, 44801 Bochum, Germany

<sup>5</sup>Department of Physiology, Monash University, Clayton, VIC, 3800, Australia

**Keywords :** theta oscillations | memory | hippocampus | intrinsic persistent firing

**Abbreviations :** CAN, Calcium-activated non-specific ; PCAN, Pyramidal CAN-equipped neuron ; In, Inhibitory interneuron ; ACh, Acetylcholine ; Cch, Carbachol

**Abstract**

During working memory tasks, the hippocampus exhibits synchronous theta-band activity, which is thought to be correlated with the short-term memory maintenance of salient stimuli. Recent studies indicate that the hippocampus contains the necessary circuitry allowing it to generate and sustain theta oscillations without the need of extrinsic drive. However, the cellular and network mechanisms supporting synchronous rhythmic activity are far from being fully understood. Based on electrophysiological recordings from hippocampal pyramidal CA1 cells, we present a possible mechanism for the maintenance of such rhythmic theta-band activity in the isolated hippocampus. Our model network, based on the Hodgkin-Huxley formalism, comprising pyramidal neurons equipped with calcium-activated non-specific cationic (CAN) ion channels, is able to generate and maintain synchronized theta oscillations ( $4 - 12 Hz$ ), following a transient stimulation. The synchronous network activity is maintained by an intrinsic CAN current ( $I_{CAN}$ ), in the absence of constant external input. The analysis of the dynamics of model networks of pyramidal-CAN and interneurons (CAN-In) reveals that feedback inhibition improves the robustness of fast theta oscillations, by tightening the synchronisation of the pyramidal CAN neurons. The frequency and power of the theta oscillations are both modulated by the intensity of the  $I_{CAN}$ , which allows for a wide range of oscillation rates within the theta band. This biologically plausible mechanism for the maintenance of synchronous theta oscillations in the hippocampus aims at extending the traditional models of septum-driven hippocampal rhythmic activity.

## Introduction

Working memory is commonly referred to as the ability to retain relevant information for the execution of prospective actions depending on that information (Fuster 2008). Although originating from a transient stimulus, the encoded information is thought to be relevant for the task at hand and must therefore be maintained in memory long after the original stimulus has disappeared. Neurophysiological recordings during working memory tasks show increased activation in various brain regions including the hippocampus in the form of synchronous activity at theta-band ( $4 - 12 Hz$ ) (Tesche et Karhu 2000), Raghavachari2001, Buzáski2002 and gamma-band ( $\geq 30 Hz$ ) (Sederberg et al. 2007; Howard et al. 2003; John E Lisman et Jensen 2013; Osipova et al. 2006; Nyhus et Curran 2010) frequencies. At the neuronal level, this increased activation happens simultaneously with rapid persistent firing (Fuster et Alexander 1971), suggesting that this might be a mechanism underlying synchronous oscillations (J. E. Lisman et al. 2010).

Several gamma frequency generators have been identified in the hippocampus (for a comprehensive review see (Bartos, Vida et Jonas 2007)), and these often require local networks of interneurons for precise spike-timing modulation of postsynaptic pyramidal neurons. Conversely, theta oscillations (see (Colgin 2013) for a review) are thought to be generated extrinsically in the medial septum, and the diagonal band of Broca and entorhinal cortex, which then impose the rhythm on the hippocampal formation via GABAergic and cholinergic projections (Vinogradova 1995; Tóth et al. 1997; Kocsis et al. 1999; Fischer et al. 1999; Stewart et Fox 1990). However, a recent experimental study (Goutagny et al. 2009) has shown that theta oscillations can be generated and maintained intrinsically within the hippocampus, without the need for septal afferents. Therefore, the hippocampus must locally incorporate the necessary cells and circuitry to allow for spontaneous emergence of theta oscillations.

Theoretical studies (J A White et al. 2000) have hypothesised that, given their slow synaptic kinetics, hippocampal GABAergic oriens lacunosum-moleculare (OLM) neurons (Banks et al. 1998) could account for theta frequency modulation in pyramidal neurons. Intrinsically bursting pyramidal neurons in CA3 (Roger D Traub, Miles et R. K. S. Wong 1989) might also act as theta frequency pacemakers by controlling the rhythm of their postsynaptic targets. However, the hippocampal circuitry involved in both these models requires external stimulation to maintain the oscillations.

Here, we use electrophysiological recordings of persistent firing, pyramidal cells from the CA1 region of the hippocampus as references for our models. Equipped with calcium-activated non-specific cationic (CAN) channels (L Donald Partridge et Swandulla 1988), these neurons are capable of maintaining elevated self-sustained persistent firing for long periods ( $> 30 s$ ) (Knauer et al. 2013). The activity is triggered by an initial transient current injection, as short as  $200 ms$ , which mimics the stimulus in a delayed match-to-sample working memory task. We demonstrate that glutamatergic synaptic interaction allows a network of hippocampal CAN pyramidal neurons (PCAN) to synchronise their activity in the theta range. These theta oscillations are maintained solely by intrinsic cellular mechanisms, in the absence of external stimulation. The network activity is

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

---

characterised by three distinct activity patterns : a slow asynchronous regime, a synchronised theta-frequency regime, and a fast gamma regime. Moreover, we show that, adding GABAergic feedback inhibition to these networks enhances theta-band synchronisation. In addition, feedback inhibition provides CAN pyramidal neurons with precise clocking allowing for a wider range of theta frequencies in absence of a long-lasting stimulus.

Our work aims at providing one possible explanation for the generation of theta oscillations in the isolated hippocampus. We hypothesise that local networks of hippocampal persistent firing neurons could provide the neural substrate for theta rhythm generators in the isolated hippocampus. This paper presents one of the first modelling studies showing that theta oscillations can be maintained in CA1, relying solely on intrinsic cellular properties, and without the need for external inputs.

## Materials and Methods

### Experimental Procedures

All procedures involving animals were in accordance with the guidelines of the animal ethics commission at Ruhr University Bochum. For the physiological recordings from 72 CA1 pyramidal neurons we used 53 Long-Evans rats of either sex (40% males) at an age of 14 - 23 days.

### Slice Preparation and Recording Procedures

After the induction of deep general anaesthesia, which was confirmed by the absence of the pinch toe reflex, animals were transcardially perfused with an ice-cold perfusion fluid containing (in mM) 110 CholineCl, 1.25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 7 MgCl<sub>2</sub>, 2.5 KCl, 7 D-Glucose, 3 pyruvic acid, 1 ascorbic acid, 26 NaHCO<sub>3</sub>, 0.5 CaCl<sub>2</sub>. The extracted and blocked brain was cut in horizontal slices containing the temporal lobe using a vibratome filled with continuously oxygenated ice-cold perfusion fluid. After at least 1 hr rest in normal ACSF (nACSF) containing (in mM) 124 NaCl, 1.25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.8 MgSO<sub>4</sub>, 3 KCl, 10 D-Glucose, 26 NaHCO<sub>3</sub>, 1.6 CaCl<sub>2</sub>, slices were individually submerged in the recording chamber containing 34-36°C warm oxygenated nACSF that additionally contained ionotropic synaptic transmission blockers (2 mM kynurenic acid and 0.1 mM picrotoxin). Patch pipettes (3-8 M) were filled with an intracellular fluid containing (in mM) 120 K-gluconate, 10 HEPES, 0.2 EGTA, 20 KCl, 2 MgCl<sub>2</sub>, 7 Phosphocreatine di(tris) salt, 4 Na<sub>2</sub>ATP, 0.3 GTP, and 0.1% (w/v) biocytin with the pH adjusted to 7.3 using 5 M KOH.

Recordings were obtained with at a sampling rate of 20 kHz with the whole cell patch clamp configuration in the current clamp mode. Recordings were not corrected for a liquid junction potential of 10-13 mV. To assess persistent firing, we stimulated cells with a 2 s long and 100 pA strong square pulse applied to a baseline membrane potential just below their firing threshold in the presence of carbachol (Cch, Alfa Aesar). Due to the availability of more cells (72 vs. 25 cells) and the presence of various Cch concentrations we analysed recordings with the aforementioned and not a shorter (200



## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

ms) stimulus protocol. The persistent firing frequency was the average action potential rate during a 3 s interval starting with the stimulus onset. Only presumed CA1 pyramidal neurons without depolarization block (Bianchi et al. 2012) were analysed. Hence, due the presence of depolarization block 0 (0%), 8 (32%), 29 (42%), and 30 (73%) cells were excluded from the in vitro sample in 1, 5, 10 and 20  $\mu\text{M}$  Cch, respectively, to form the data set reported here. For further details on the equipment and procedures see (Knauer 2015).

### Neuron Model

A single compartment conductance-based model was used to simulate the neurons. The current balance equation of the model, representing the evolution of the cell membrane potential over time, is a modified version of the Hodgkin-Huxley equation (Hodgkin et Huxley 1952). The neuron model is based on the one described in (Jochems et Yoshida 2015).

### Pyramidal Cells

The model equation for pyramidal neurons comprises a fast sodium ( $I_{Na}$ ), potassium ( $I_K$ ), a leak ( $I_l$ ) as in (Roger D Traub et Miles 1991), as well as a potassium M-current ( $I_M$ ) (Yamada et al. 1989) for spike frequency adaptation, a low-threshold calcium current ( $I_{Ca}$ ) (Reuveni et al. 1993) regulating transmembranal calcium influx, and a CAN current ( $I_{CAN}$ ) (Destexhe, Contreras et al. 1994). Presynaptic spikes received by the neuron generate two synaptic currents  $I_{synE}$  and  $I_{synI}$  for excitatory and inhibitory synapses respectively. These are summed to produce a total  $I_{syn} = I_e + I_i$ .

The pyramidal cell model equation takes the form :

$$C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_M - I_{Ca} - I_{CAN} - I_{syn} + I_{stim} \quad (2.1)$$

The fast sodium, potassium, and leak current equations are based on the Hodgkin-Huxley model by Traub and Miles (Roger D Traub et Miles 1991), and are defined as :

$$\begin{aligned} I_l &= \bar{g}_l \cdot (V_m - E_l) \\ I_K &= \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V_m - E_K) \\ I_{Na} &= \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na}) \end{aligned}$$

where  $V_m$  is the neuron membrane potential,  $\bar{g}_x$  is the maximum channel conductance for each current,  $E_x$  is the ion channel reversal potential, for  $x \in \{l, K, Na\}$ , and  $h, n, m$  are the gating variables of the currents which obey the following rule :

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x \cdot (1 - x) - (\beta_x \cdot x) \quad (2.2)$$

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

for  $x \in \{h, n, m\}$ . The  $\alpha_x$  and  $\beta_x$  functions are defined below. For the leak, fast sodium and potassium currents :

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{0.32 \cdot (13 - V_m + V_T)}{\exp\left(\frac{13 - V_m + V_T}{4}\right) - 1} & \beta_m &= \frac{0.28 \cdot (V_m - V_T - 40)}{\exp\left(\frac{V_m - V_T - 40}{5}\right) - 1} \\ \alpha_h &= 0.128 \cdot \exp\left(\frac{17 - V_m + V_T}{18}\right) & \beta_h &= \frac{4}{\exp\left(\frac{40 - V_m + V_T}{5}\right) + 1} \\ \alpha_n &= \frac{0.032 \cdot (15 - V_m + V_T)}{\exp\left(\frac{15 - V_m + V_T}{5}\right) - 1} & \beta_n &= 0.5 \cdot \exp\left(\frac{10 - V_m + V_T}{40}\right)\end{aligned}$$

where  $V_T$  is a constat used to shift the resting potential of the neuron from the original Hodgkin-Huxley value of  $0\text{ mV}$  (Hodgkin et Huxley 1952) to a more realistic value. In all our simulations  $V_T = 55\text{ mV}$ .

The M-current implementation is based on (Yamada et al. 1989) and takes the form :

$$I_M = \bar{g}_M \cdot p \cdot (V_m - E_K)$$

where the gating variable  $p$  follows the rule defined in Equation 2.2, and its  $\alpha$  and  $\beta$  functions are :

$$\begin{aligned}\alpha_p &= \frac{1}{\tau_M} \cdot \left( 3.3 \cdot \frac{\exp\left(\frac{V_m + 35}{20}\right) + \exp\left(-\frac{V_m + 35}{20}\right)}{\exp\left(\frac{-35 - V_m}{10}\right)} + 1 \right) \\ \beta_p &= \frac{1}{\tau_M} \cdot \left[ 3.3 \cdot \exp\left(\frac{V_m + 35}{20}\right) + \exp\left(-\frac{V_m + 35}{20}\right) \cdot \left( 1 - \frac{1}{\exp\left(\frac{-35 - V_m}{10}\right) + 1} \right) \right]\end{aligned}$$

The low-threshold calcium current was modelled like in (Jochems et Yoshida 2015) :

$$I_{Ca} = \bar{g}_{Ca} \cdot q^2 \cdot r \cdot (V_m - E_{Ca})$$

where the gating variables  $q$  and  $r$  follow the rule defined in Equation 2.2, and their  $\alpha$  and  $\beta$  functions are :

$$\begin{aligned}\alpha_q &= 0.055 \cdot \frac{-27 - V_m}{\exp\left(\frac{-27 - V_m}{3.8}\right) - 1} & \beta_q &= 0.94 \cdot \exp\left(\frac{-75 - V_m}{17}\right) \\ \alpha_r &= 0.000457 \cdot \exp\left(\frac{-13 - V_m}{50}\right) & \beta_r &= 0.0065 \cdot \left[ \exp\left(\frac{-15 - V_m}{28}\right) + 1 \right]\end{aligned}$$

The transmembranal calcium flux is governed by the calcium current, which causes calcium influx, and a ionic pump, which aims at extruding calcium ions. The calcium dynamics are modelled by the following differential equation (Destexhe, Babloyantz et al. 1993) :

$$\frac{d[\text{Ca}]_i^{2+}}{dt} = \gamma(I_{Ca}) + \frac{[\text{Ca}]_\infty^{2+} - [\text{Ca}]_i^{2+}}{\tau_{CAN}}$$

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

where  $[Ca]_i^{2+}$  is the intracellular calcium concentration,  $\gamma(I_{Ca})$  is a function of  $I_{Ca}$  which represents the opening of the calcium channel,  $[Ca]_\infty^{2+}$  is a constant representing the calcium concentration when the channel is open for a time interval  $\Delta t \rightarrow \infty$ , and  $\tau_{CAN}$  is a time constant representing the rate of calcium removal from the cell. The calcium influx is modelled as :

$$\gamma(I_{Ca}) = \begin{cases} \frac{-k_u \cdot I_{Ca}}{area} \cdot \frac{1}{2 \cdot F \cdot depth} & : x \geq 0 \\ 0 & : x < 0 \end{cases}$$

where  $k_u$  is a unit conversion constant,  $area$  is the surface of the cell membrane,  $F$  is Faraday's constant and  $depth$  is the depth at which the calcium is stored in the cell.

Part of the intracellular  $Ca^{2+}$  ions are in turn responsible for gating calcium-activated non-selective cation (CAN) channels (L Donald Partridge, Muller et al. 1994). CAN channels are permeable to  $K^+$  and  $Na^+$  ions (Schultz 1990) whose flux generates a CAN current  $I_{CAN}$ . The CAN current was modelled as in (Destexhe, Contreras et al. 1994) :

$$I_{CAN} = \bar{g}_{CAN} \cdot s^2 \cdot (V_m - E_{CAN})$$

where the gating variable  $s$  follows the rule defined in Equation 2.2, and its  $\alpha$  and  $\beta$  functions are :

$$\begin{aligned} \alpha_s &= \alpha_2([Ca]_i^{2+}) \cdot T_{adj} \\ \beta_s &= \beta_{CAN} \cdot T_{adj} \\ \alpha_2([Ca]_i^{2+}) &= \beta_{CAN} \cdot \left( \frac{[Ca]_i^{2+}}{[Ca]_c^{2+}} \right)^2 \\ T_{adj} &= 3.0 \frac{T-295.15}{10} \end{aligned}$$

Here,  $\alpha_2([Ca]_i^{2+})$  is a function of the intracellular calcium concentration  $[Ca]_i^{2+}$ ,  $\beta_{CAN}$  is a constant used to adjust the maximum closing rate of the channel,  $T_{adj}$  is a function of the temperature used to adjust the channel opening temperature-dependence, and  $T$  is the temperature at which the simulation is run, in Kelvins.

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

Parameter	Value	Parameter	Value
$\bar{g}_L$	$0.01 \text{ mS cm}^{-2}$	$\beta_{CAN}$	$0.00002 \text{ ms}$
$E_L$	$-70 \text{ mV}$	$[\text{Ca}]_{\infty}^{2+}$	$2.4 \cdot 10^{-4} \text{ mol m}^{-3}$
$\bar{g}_K$	$5 \text{ mS cm}^{-2}$	$\tau_{CAN}$	$1000 \text{ ms}$
$E_K$	$-100 \text{ mV}$	$[\text{Ca}]_c^{2+}$	$0.75 \cdot 10^{-3} \text{ mol m}^{-3}$
$\bar{g}_{Na}$	$50 \text{ mS cm}^{-2}$	$Temp$	$(36 + 273.15) \text{ K}$
$E_{Na}$	$50 \text{ mV}$	$k_u$	$10^4$
$\bar{g}_M$	$0.03 \text{ mS cm}^2$	$depth$	$1 \mu\text{m}$
$\tau_M$	$1000 \text{ ms}$	$area$	$29000 \mu\text{m}^2$
$\bar{g}_{Ca}$	$0.1 \text{ mS cm}^2$	$C_m$	$1 \mu\text{F cm}^{-2}$
$E_{Ca}$	$120 \text{ mV}$	$V_T$	$-55 \text{ mV}$
$\bar{g}_{CAN}$	$25 \cdot 10^{-3} \text{ mS cm}^2$	$F$	$96489 \text{ C mol}^{-1}$
$E_{CAN}$	$-20 \text{ mV}$		

TABLE 2.1 – Pyramidal and CAN neuron parameters.

### Stimulation parameters

To emulate the brief cue presentation in a delayed match-to-sample working memory task, we chose the shortest possible stimulus duration which would elicit persistent firing in most model neurons, in accordance with experimental evidence. The stimulus for model pyramidal neurons was  $I_{stim} = 200 \text{ pA}$  lasting  $\Delta t = 250 \text{ ms}$ . These specifics differ from the in vitro stimulation protocol (100 pA lasting for 2 s). However, this difference was not expected to have a considerable effect on the persistent firing characteristics because we previously showed in vitro that the stimulus duration (200 ms vs. 2 s each at 100 pA) did not significantly affect the persistent firing frequency in CA1 pyramidal neurons (Knauer et al. 2013).

### Inhibitory Cells

Fast-spiking inhibitory cells comprise only the fast sodium ( $I_{Na}$ ), potassium ( $I_K$ ), and leak ( $I_l$ ) currents as in (N. J. Kopell et al. 2010). Hippocampal interneurons were shown in vitro to not display persistent firing in response to a single brief stimulation (Sheffield et al. 2011), and therefore don't require calcium and CAN currents. Fast spiking regimes are obtained by appropriately modifying the parameters of the model equation. The model equations are based on (N. J. Kopell et al. 2010) :

$$C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_{Syn} \quad (2.3)$$

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

where :

$$\begin{aligned} I_l &= \bar{g}_l \cdot (V_m - E_l) \\ I_K &= \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V_m - E_K) \\ I_{Na} &= \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na}) \end{aligned}$$

The activation variables  $m, h, n$  obey the following rule :

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty - x}{\tau_x} \quad x_\infty = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x} \quad \tau_x = \frac{0.2}{\alpha_x + \beta_x}$$

for  $x \in \{m, h, n\}$ . The  $\alpha$  and  $\beta$  functions for each activation variable are defined as :

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0.1 \cdot (V_m + 35)}{1 - \exp\left(-\frac{(V_m + 35)}{10}\right)} & \beta_m &= 4 \cdot \exp\left(-\frac{(V_m + 60)}{18}\right) \\ \alpha_h &= 0.07 \cdot \exp\left(-\frac{(V_m + 58)}{20}\right) & \beta_h &= \frac{1}{\exp(-0.1 \cdot (V_m + 28)) + 1} \\ \alpha_n &= \frac{0.01 \cdot (V_m + 34)}{1 - \exp(-0.1 \cdot (V_m + 34))} & \beta_n &= 0.125 \cdot \exp\left(-\frac{(V_m + 44)}{80}\right) \end{aligned}$$

Parameter	Value	Parameter	Value
$\bar{g}_l$	$0.1 \text{ mS cm}^{-2}$	$\bar{g}_{Na}$	$35 \text{ mS cm}^{-2}$
$E_l$	$-65 \text{ mV}$	$E_{Na}$	$55 \text{ mV}$
$\bar{g}_K$	$9 \text{ mS cm}^{-2}$	$area$	$14000 \mu\text{m}^2$
$E_K$	$-90 \text{ mV}$	$C_m$	$1 \mu\text{F cm}^{-2}$

TABLE 2.2 – Inhibitory neuron parameters.

### Synaptic Connectivity

The synaptic interactions between the neurons are modelled using appropriate excitatory ( $I_c$ ) and inhibitory ( $I_i$ ) synaptic currents. These are governed by mono-exponential differential equations. The synaptic currents were modelled with the following equations :

$$\begin{aligned} I_{syn} &= \sum_{x \in \{c, i\}} I_x \\ I_x &= g_x \cdot (V_m - E_x) \end{aligned}$$

for  $x \in \{c, i\}$  and  $y \in \{c, i\}$ , where  $E_x$  is the synaptic resting potential and  $g_x$  is the conductance which obeys the following rule, given its time decay constant  $\tau_x$  :

$$\frac{dg_x}{dt} = -\frac{g_x}{\tau_x}$$

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

Whenever a postsynaptic neuron receives a presynaptic spike its conductance  $g_x$  is increased as follows :

$$g_x \leftarrow g_x + w_{yx}$$

where  $w_{yx}$  is the connection weight between the presynaptic neuron (identified by  $y$ ) and the postsynaptic neuron (identified by  $x$ ). For simplicity we relied on single exponential synapses with an instantaneous channel opening rate. Synaptic weights are normalised according to the network size, to ensure that the average synaptic conductance per neuron remains constant. Unless otherwise specified, the neurons are randomly connected, with a connection probability of 0.4, yielding on average 40 connections per neuron which is commonly regarded as the critical minimum number of synaptic contacts needed to for the emergence of synchronous activity in model networks (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). In addition, an all-to-all connectivity ( $p = 1$ ) would obviously guarantee the presence of synchronous oscillations, although this would be biologically unrealistic. For this reason we chose a connection probability which is compatible with our network size and considerably smaller than 1.

Parameter	Value	Parameter	Value
$E_c$	$0\text{ mV}$	$E_i$	$-80\text{ mV}$
$\tau_c$	$5\text{ ms}$	$\tau_i$	$10\text{ ms}$

TABLE 2.3 – Synaptic current parameters.

### Network Synchronisation

The network synchronisation is computed using the coherence measure defined in (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). The measure computes the pair-wise co-occurrence of neuron action potentials  $\kappa_{i,j}(\tau)$  given a time windows of size  $\tau$ . For any pair of neurons  $X$  and  $Y$ , given their spike trains represented as a series of ones and zeroes depending on whether the neuron spiked or did not in the time window respectively :

$$X_i(l), Y_j(l) \in \{0, 1\}$$

$$l = 1, 2, \dots, L \quad L = \frac{t_{sim}}{\tau} \quad \tau = 10\text{ ms}$$

where  $t_{sim}$  is the duration time of the simulation, and  $L$  is the number of time windows of size  $\tau$ . Increasing the size of  $\tau$  augments the probability of spike co-occurrence and allowing for larger synchronisation values which might be unrealistic. For all our computations we used  $\tau = 10\text{ ms}$ , which we deemed small enough to capture the dynamics of the network without compromising the reliability of the computed coherence values. k. The pair-wise coherence measure is quantified as :

$$\kappa_{i,j}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^L X_i(l) \cdot Y_j(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^L X_i(l) \cdot \sum_{l=1}^L Y_j(l)}} \tag{2.4}$$

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

The network synchronisation measure is then computed as the average  $\kappa_{i,j}(\tau)$  for a randomly sampled subset of neuron pairs in the network.

$$\kappa(\tau) = \frac{\sum_{i,j \in P} \kappa_{i,j}(\tau)}{N} \quad (2.5)$$

where  $P = \{(0,1), (3,4), \dots\}$  is a subset of randomly sampled neuron pairs of size  $N$ . Unless otherwise specified, the network synchronisation is averaged over a subset containing 10% of the total neuron pairs in the network, without repetitions.  $\kappa(\tau)$  is comprised between 0 and 1, representing an asynchronous population firing and fully synchronised firing respectively.

### Oscillations

The oscillatory frequencies and power spectra of the neural populations is computed by applying a one-sided Welch transform to the time series of the average membrane potential of the population. This average signal aims at approximating a local field potential recorded with an electrode inserted at the centre of the neuronal population. We chose this measure over the average excitatory synaptic conductance of the network (see (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996) for an example), as averaging over mono-exponential synaptic activity would yield sharp peaks in the averaged signal which would in turn cause problems to the Welch transform. This would not be the case when averaging over the membrane potential. The main assumption behind our measure is that the membrane potential is representative of synaptic activity since postsynaptic receptors react to pre-synaptic action potentials.

### Simulations and Data Analysis

The simulations were run using the BRIAN spiking neural network simulator (Dan F M Goodman et Romain Brette 2009). The data analyses and statistical comparisons for both recordings and simulations were performed using Matlab (MathWorks). Average values are represented as mean  $\pm$  SEM. Statistical significance was a p-value of  $\alpha < 0.05$ . When comparing the *in vitro* data to 20 simulations p-values were Bonferroni-corrected for multiple comparisons.

## Results

### Persistent Firing Neuron Model Parameters Extracted from In Vitro Recordings

The parameters of the individual cells in the model network are based on *in vitro* recordings of hippocampal CA1 pyramidal cells in the presence of the cholinergic agonist carbachol (Cch). In previous reports (Jochems et Yoshida 2013; Knauer et al. 2013) we demonstrated that persistent firing in pyramidal neurons of the hippocampus depended

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

on the presence of Cch, was mediated by muscarinic receptor activation, and was blocked by flufenamic acid (a potential TRPC channel inhibitor. (L. Donald Partridge et Valenzuela 2000).

We adapted the model cell parameters to in vitro recordings from four separate sets of cells stimulated with a 2 s, 100 pA square pulse in the presence of 1, 5, 10, or 20  $\mu\text{M}$  Cch ( $n = 4, 17, 40, 11$ ; respectively). The average persistent firing frequency across all cells in vitro was  $15.6 \pm 0.6$  Hz ( $n = 72$ ). In line with the average firing frequency, a fast Fourier transform using Welch's modified periodogram (Welch 1967) confirmed that the highest power for supra-threshold oscillations was around 15 Hz (Fig. 2.6 (A) and (B)). In the presence of either 1, 5, 10, or 20  $\mu\text{M}$  Cch CA1 pyramidal neurons showed a persistent firing frequency of  $9.3 \pm 2.9$  Hz,  $14.7 \pm 1.2$  Hz,  $16.6 \pm 0.8$  Hz, and  $15.4 \pm 1.2$  Hz, respectively (Fig 2.1 (A)). The Cch concentration had a significant effect on the persistent firing frequency in vitro (one-way ANOVA,  $F(3, 68) = 3.02$ ,  $p = 0.036$ ). These results indicate that in general, higher Cch concentrations yielded a higher persistent firing frequency in vitro. The absence of a further increase in the persistent firing frequency with the highest Cch concentration in vitro will be discussed later herein. Fig. 1 (C) shows a sample voltage trace recorded from a CA1 pyramidal neuron in the presence of 5  $\mu\text{M}$  Cch displaying persistent firing at a frequency of approximately 6 Hz.

In our model, we adapted Cch concentration levels by varying the strength of the CAN current conductance  $g_{CAN}$  (Fig.1 (B)). We also introduced Gaussian-distributed heterogeneity in the CAN conductance ( $g_{CAN} = \mathcal{N}(50, 5)\mu\text{S cm}^{-2}$  where  $\mathcal{N}(\mu, \sigma)$  indicates a Normal distribution centred on the mean  $\mu$  with variance  $\sigma$ ). In 20 separate simulations of 100 unconnected model cells, the average persistent firing frequency lay between  $15.2 \pm 0.3$  and  $16.0 \pm 0.3$  Hz. To mimic the discontinuous Cch concentrations, we did not perform a regression analysis but grouped the resulting gCAN values into four equidistant intervals centred on average gCAN values of  $38 \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $47 \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $53 \mu\text{S cm}^{-2}$ , and  $61 \mu\text{S cm}^{-2}$ , which were each comprised of 5, 39, 49, and 7 cells, respectively. These groups yielded persistent firing rates of  $7.1 \pm 1.6$  Hz,  $14.1 \pm 0.2$  Hz,  $17.5 \pm 0.2$  Hz,  $22.8 \pm 0.6$  Hz, respectively. We found in all 20 simulations, that an increase in gCAN significantly affected the persistent firing frequency of the pyramidal cells (one-way ANOVA,  $F(3, 96) = 176.1$ , Bonferroni-corrected  $p < 0.001$ ). These results indicated that higher  $g_{CAN}$  values yielded a higher persistent firing frequency. Indeed, modifying  $g_{CAN}$  allowed the model neuron to display a rich array of persistent firing rates.

In addition, the average persistent firing frequency across all cells in vitro did not significantly differ from any of the average persistent firing frequencies of the unconnected 100 model cells in 20 separate simulations (2-sample T-test with unequal variances,  $0.480 \leq p \leq 0.992$ ). Fig. 2.1 (D) shows a sample voltage trace from a model neuron exhibiting persistent firing at a frequency of approximately 6 Hz with  $g_{CAN} = \mathcal{N}(38, 5)\mu\text{S cm}^{-2}$ , illustrating how the model captures the main features of the membrane potential dynamics of the recorded cells ( Fig. 2.1 (C)).

Here, we showed that the in vitro characteristics of intrinsic persistent firing, i.e. its frequency range and its positive correlation with  $I_{CAN}$  activation (i.e. Cch concentration or  $g_{CAN}$ , are captured by our single neuron model.



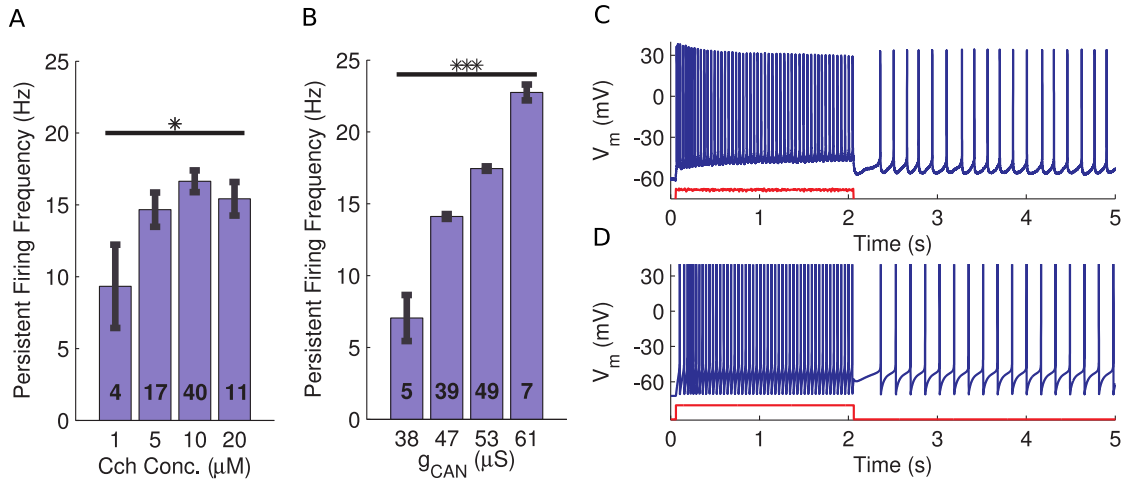


FIGURE 2.1 – **The activation of CAN receptors modulates the persistent firing frequency of hippocampal neurons, both in vitro and in the model.**

(A) The carbachol concentration ( $\mu\text{M}$ ) modulates the persistent firing frequency recorded *in vitro*. (B) Similarly, the CAN conductance ( $g_{CAN}$ ) modulates the persistent firing frequency of the simulated neurons. Line and asterisks over bars indicate statistical significance. Numbers inside the bars represent the cell count. (C) Sample *in vitro* recording of the membrane potential ( $V_m$ ) of one CA1 pyramidal neuron showing approximately 6 Hz persistent firing after a 2-s stimulation. (D) Sample voltage trace for one simulated neuron showing approximately 6 Hz persistent firing after a 2-s stimulation. In the voltage trace plots, the bottom line represents the applied square pulse stimulation current. Persistent firing is elicited after a brief (2 s) stimulation. Parameters for the CAN pyramidal neurons are :  $g_{CAN} = \mathcal{N}(50, 5) \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $g_M = 90 \mu\text{S cm}^{-2}$ .

### The Pyramidal CAN Network Shows a Rich Array of Firing Regimes

Having obtained a biologically-inspired model of CA1 persistent firing pyramidal neurons (PCAN), we turned our attention to the dynamics of a population comprising 100 of such interconnected neurons.

Similarly as in (Jochems et Yoshida 2015), we found that the CAN current allows the PCAN network to display a wide range of firing rates as the weights of the excitatory synapses are increased (Fig 2.2 (F)), by acting on the  $w_{cc}$  parameter. In the absence of CAN current ( $\bar{g}_{CAN} = 0 S cm^{-2}$ ), the population remained mostly quiescent ( $f = 0 Hz$ ) after the stimulus (Fig 2.2 (D)), for connection weight values of  $0 \leq w_{cc} \leq 1.08 nS$ . Strengthening the synaptic connections ( $1.08 nS < w_{cc} \leq 1.32 nS$ ) accelerated the population frequency, as the increased excitation allowed the network activity to persist for a few milliseconds ( $0.08 Hz \leq f \leq 3.56 Hz$ ) after the stimulation was removed, without producing long-lasting persistent firing (Fig 2.2 (E)). When the synaptic strength was increased above  $1.32 nS$ , the population abruptly displayed fast persistent firing with frequency values greater than  $120 Hz$  (Fig 2.2 (C)). In contrast, our CAN-equipped population was able to generate a continuous range of persistent firing frequencies comprised between  $14 Hz$  and  $200 Hz$ , given increasing pyramidal-to-pyramidal connection strengths. These results show that network connectivity is not required for persistent firing to occur ( $14 Hz$  for  $w_{cc} = 0 nS$ ), as indicated by the intrinsic nature of persistent firing in vitro (Knauer et al. 2013).

Neurophysiological recordings of neuronal populations implicated in the short-term maintenance of stimuli during working memory tasks often show elevated firing with frequencies in the gamma range (Fuster et Alexander 1971; Funahashi et al. 1989; Young et al. 1997). Experimental studies of hippocampal populations during working memory tasks also show similar activation patterns (M D McEchron et John F Disterhoft 1997; Matthew D. McEchron et John F. Disterhoft 1999; M D McEchron, Weible et al. 2001), with frequencies spanning 8 Hz to 150 Hz depending on cell type and location. Modeling studies suggest similar activation patterns (X.-J. Wang 1999; Brunel et X.-J. Wang 2001). Therefore, the population rates displayed by the CAN network, ranging between  $14 Hz$  and  $200 Hz$ , are in accord with both experimental recordings and modeling studies.

The CAN network displayed three different population firing regimes : a slow regime with firing rates  $14 Hz \leq f \leq 21 Hz$  (Fig 2.2 (A)), a synchronous bursting regime (Fig. 2.2 (B)), and a fast regime with firing rates  $f \geq 117 Hz$  (Fig 2.2 (C)). The transition between asynchronous slow regime and synchronous bursting depended on the interaction between increased synaptic excitation and the spike-frequency adaptation provided by the M current. A careful balance between these two currents allowed synchronous oscillations at frequencies within the theta-band (Colgin 2013) to emerge (Fig. 2.3 (A) shows a sample raster plot with synchronous activity at  $f_{osc} = 5.46 Hz$  with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.38$ ). Increasing synaptic strengths over a certain threshold, merged the bursts into fast gamma population activity, as the local excitation prevailed over the adaptation. Weakening or disabling the M current, by acting on its conductance  $\bar{g}_M$ , caused the bursting regime to disappear in favour of an asynchronous firing regime whose frequency increased as PCAN-to-PCAN synapses were strengthened. Conversely,

gradually strengthening the M current ( $\bar{g}_M \geq 12 nS$ ) slowed the oscillatory frequency and produced thinner bursts which eventually degraded into singlet spikes.

The properties of the model do not critically depend on connection probability. We tested various combinations of network size and connection probability parameters. Scaling up the PCAN network size to 900 pyramidal neurons allowed us to reduce the number of postsynaptic contacts per neuron, in order to model the relatively low recurrent connectivity of CA3 ( $p = 0.02$ ,  $w_{cc} = 5.4 nS$ ,  $g_{CAN} = \mathcal{N}(35, 5) \mu S cm^{-2}$ ,  $g_M = 7 \mu S cm^{-2}$ ) [Miles and Wong, 1986] and CA1 ( $p = 0.01$ ,  $w_{cc} = 5.4 nS$ ,  $g_{CAN} = \mathcal{N}(36.5, 5) \mu S cm^{-2}$ ,  $g_M = 7 \mu S cm^{-2}$ ) (Deuchars et Thomson 1996). In both configurations we were able to elicit theta oscillations at a frequency of approximately  $5 Hz$  (results not shown). We chose a smaller network, comprising only 100 cells, to accelerate simulation time.

### **Synchronisation in a Pyramidal CAN and Interneuron (CAN-In) Network**

We then connected the CAN pyramidal network to a population of inhibitory neurons (In) in an attempt to synchronise the network activity by leveraging a PING-like (N. J. Kopell et al. 2010) mechanism. The population of fast-spiking interneurons was driven solely by excitatory input from PCAN neurons, and in turn provided them with strong slow-inactivating feedback inhibition. Fig. 2.3 (B) presents a sample raster plot of the CAN-In network activity, and Fig. 2.3 (D) its corresponding LFP signal.

Our results show that such feedback inhibition enhanced the synchrony of CAN-mediated oscillatory activity (Fig. 2.4 (E)). For a wide range of PCAN-to-PCAN connection strengths (0.7 - 0.9 nS), stronger feedback inhibition always led to an increase in synchronization of network activity. Strengthening inhibitory to CAN connections in a CAN-Inh network displaying asynchronous persistent firing (Fig. 2.4 (A),  $\kappa(\tau) = 0.32$  with  $w_{ic} = 0 nS$ ) slowly synchronised the activity in tight narrow bands (Fig. 2.4 (D),  $\kappa(\tau) \geq 0.66$  with  $w_{ic} \geq 0.8 nS$ ). However, when the network already displayed synchronous bursts of activity due to strong excitatory connections whilst in the presence of weak inhibition (Fig. 2.3 (B),  $\kappa(\tau) = 0.66$  with  $w_{ic} = 0 nS$ ), increasing the inhibitory feedback initially caused a desynchronisation as the bursts were decoupled (Fig. 2.4 (C),  $0.48 \leq \kappa(\tau) \leq 0.59$  with  $0.4 nS \leq w_{ic} \leq 0.7 nS$ ). Eventually the bursts were further split by increasing inhibitory connection strength and became narrow bands of synchronous doublets or singlets which resulted in an increase of overall network synchronization (Fig. 2.4 (D),  $0.66 \leq \kappa(\tau) \leq 0.77$  with  $0.8 nS \leq w_{ic} \leq 2 nS$ ).

Similarly as in a PING (N. J. Kopell et al. 2010) setting, feedback inhibition provides pyramidal neurons with precise windows of increased excitability in which they are synchronously activated. A sample raster plot is shown in Fig 2.3 (B). The activity exhibited by our CAN-In network was more tightly synchronised ( $\kappa(\tau) = 0.78$ ), compared with that displayed by the network of solely pyramidal CAN neurons ( $\kappa(\tau) = 0.38$ ). The fastest-attainable oscillatory frequency in the CAN-In network was  $f_{osc} = 11 Hz$ , and depended on the maximum firing rate of the CAN-mediated persistent activity, and therefore on the CAN conductance. Increasing feedback inhibition strength above a certain threshold caused it to annihilate the effect of local PCAN-PCAN excitation, and

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

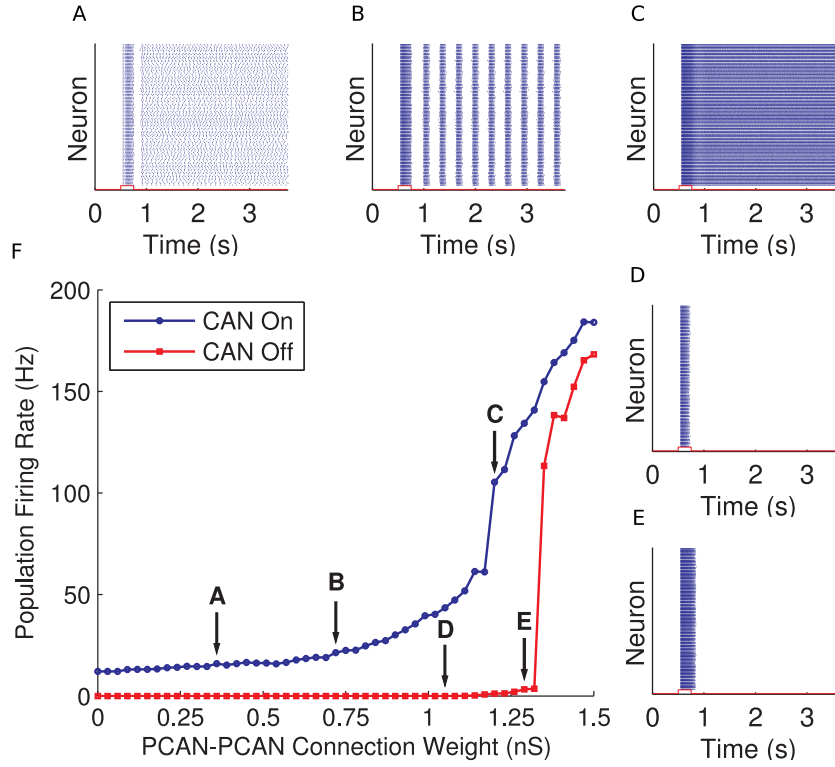


FIGURE 2.2 – The CAN current activation allows a 100-cell network to display persistent firing in biologically plausible frequency bands. (A) Sample raster plot of the slow regime ( $0 \text{ nS} \leq w_{cc} \leq 0.45 \text{ nS}$ ), with a population firing rate of  $f = 19.45 \text{ Hz}$  for  $w_{cc} = 0.36 \text{ nS}$  (B) Sample raster plot of the synchronous bursting firing regime ( $0.48 \text{ nS} \leq w_{cc} \leq 1.17 \text{ nS}$ ), showing  $f_{osc} = 5 \text{ Hz}$  oscillations for  $w_{cc} = 0.72 \text{ nS}$  (C) Sample raster plot of the fast firing regime ( $w_{cc} \geq 1.2 \text{ nS}$ ), with a population firing rate  $f = 117.3 \text{ Hz}$  for  $w_{cc} = 1.2 \text{ nS}$  (D) The population firing frequencies of the CAN pyramidal network span  $14 \text{ Hz} \leq f \leq 120 \text{ Hz}$ , with  $0 \text{ nS} \leq w_{cc} \leq 1.23 \text{ nS}$ . The CAN network (top line) displays three different firing regimes : a slow regime with firing rates  $14 \text{ Hz} \leq f \leq 21 \text{ Hz}$  (A), a synchronous bursting regime (B), and a fast spiking regime with firing rates  $f \geq 117 \text{ Hz}$  (C). Conversely, a pyramidal network without CAN current (bottom line) does not display such a rich firing regime. Parameters are :  $g_{CAN} = \mathcal{N}(50, 5) \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $g_M = 90 \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $0 \leq w_{cc} \leq 1.5 \text{ nS}$ .

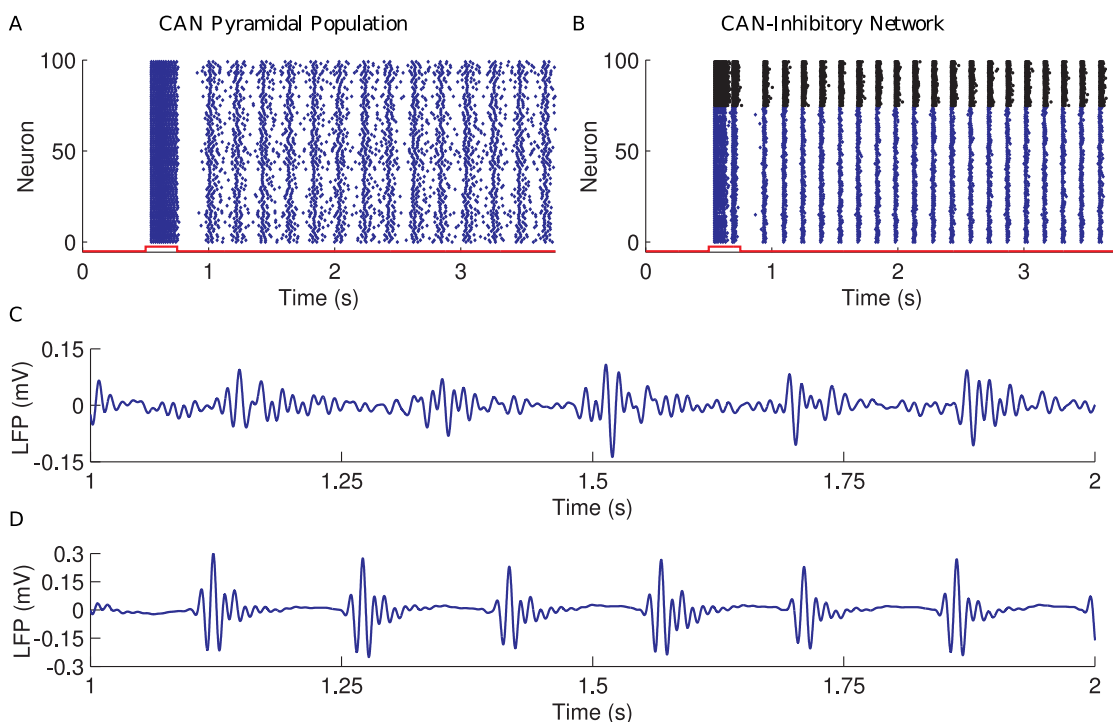


FIGURE 2.3 – **Comparison of CAN and CAN-In network dynamics.**(A) Raster plot for the 100-cell CAN pyramidal network, showing  $5.46\text{ Hz}$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.38$ ,  $\tau = 10\text{ ms}$ . (B) Raster plot for the CAN-Inhibitory network comprising 75 CAN pyramidal cells (cell number 0–74, blue diamonds) and 25 inhibitory cells (cell number 75 – 99, black dots), showing  $6.91\text{ Hz}$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.78$ ,  $\tau = 10\text{ ms}$ . In both plots the red line below the raster represents the applied stimulation current. (C) Evolution of the firing frequency of the CAN pyramidal population over time. (D) Evolution of the firing frequency of the CAN pyramidal population in the CAN-Inhibitory network over time. Parameters for the CAN-only network are :  $g_{\text{CAN}} = \mathcal{N}(50, 5)\ \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $g_{\text{M}} = 90\ \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $w_{\text{cc}} = 0.48\text{ nS}$ . Parameters for the CAN-Inhibitory network are :  $g_{\text{CAN}} = \mathcal{N}(50, 5)\ \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $g_{\text{M}} = 90\ \mu\text{S cm}^{-2}$ ,  $w_{\text{cc}} = 1.44\text{ nS}$ ,  $w_{\text{ci}} = 1\text{ nS}$ ,  $w_{\text{ii}} = 1.0\text{ nS}$ ,  $w_{\text{ic}} = 1.2\text{ nS}$ .

the network activity reverted to an asynchronous firing regime driven solely by the CAN current.

To verify that the synchronous activity was maintained by CAN-persistent firing, we removed the CAN current from the pyramidal population in the CAN-In network. Solely the pyramidal neurons were injected with the same strong transient stimulus as in all our simulations. In the absence of CAN current, and with weak local excitation ( $w_{cc} \leq 0.90 nS$ ), the pyramidal network activity stopped after the external stimulus disappeared. However, in the presence of strong pyramidal-to-pyramidal excitatory connections ( $w_{cc} \geq 1.36 nS$ ), the pyramidal population displayed fast ( $f \geq 100 Hz$ ) persistent firing activity (similar to the one displayed in 2.2 (C)) maintained by the recurrent synaptic connections alone. Simulating the effects of feedback inhibition on this activity yielded monostable dynamics in which the persistent activity either swamped the network, as the inhibition failed to control the strength of the excitation, or faded away, as the inhibition prevailed over the excitation. Careful fine-tuning of excitatory and inhibitory connection weights could allow for richer dynamics (Compte 2006; X.-J. Wang 2001), although this remains outside the scope of our current work.

### The Synchronous Firing Regime Resembles Gamma-in-Theta Rhythms

The oscillatory frequencies displayed by the CAN population, both with and without inhibition, closely resemble those of nested gamma in theta rhythms as illustrated in Fig. 2.3 (C) and (D) showing the LFP signal computed from the PCAN and CAN-In network activities respectively. As previously described, the neurons synchronise their activity in theta-frequency bursts of activity ( $f_{osc} = 5.46 Hz$  in Fig. 2.3 (A)). Investigating the firing patterns and the LFP signal of the synchronous bursting regime (Fig. 2.3 (A) and (C)) yielded a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.38$ , which was higher than that displayed by the slow firing regime (Fig. 2.2 (A)) at  $\kappa(\tau) = 0.24$ . In addition, the intra-burst frequencies were within the gamma band ( $f_{intra} = 38.03 \pm 0.61 Hz$ ).

Feedback inhibition (Fig. 2.3 (B)) further tightened the synchronisation of intra-burst spikes, increasing the coherence value to  $\kappa(\tau) = 0.78$ . As a result, the oscillatory frequency of the PCAN-In network accelerated to  $f_{osc} = 6.9 Hz$ . In this configuration, the CAN population fires synchronously with an average robust intra-burst frequency of  $f_{intra} = 57.3 \pm 1.4 Hz$  as highlighted by the LFP signal of the CAN-In network (Fig. 2.3 (D)).

### Theta Oscillations Are Modulated by CAN Conductance

The CAN current conductance modulated theta oscillations, which accelerated or decelerated proportionally to changes in values of  $\bar{g}_{CAN}$ , within a certain parameter range. Increasing the CAN conductance produced faster oscillations, with frequencies ranging between  $4 Hz$  and  $6 Hz$  (Fig. 2.5 (A)). In addition, the computed theta-band power spectrum of the network activity reflected an increase in power in the theta band as CAN conductance is increased. The oscillatory frequencies of the PCAN population varied between  $4 Hz \leq f_{osc} \leq 7 Hz$  for  $\mathcal{N}(33, 5) \mu S cm^{-2} \leq \bar{g}_{CAN} \leq \mathcal{N}(55, 5) \mu S cm^{-2}$ ,

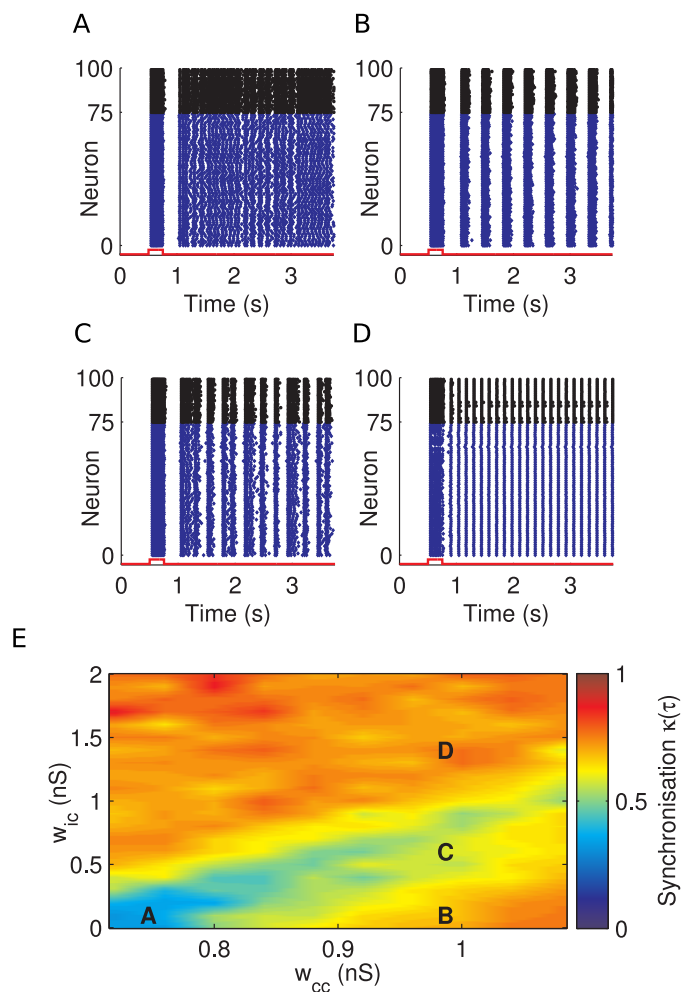


FIGURE 2.4 – **Feedback inhibition synchronises CAN-mediated persistent activity.** (A) Sample raster plot of the asynchronous firing regime showing a synchrony measure of  $\kappa(\tau) = 0.32$  in the absence of inhibitory feedback ( $w_{ic} = 50$  nS) and weaker local excitation ( $w_{cc} = 0.8$  nS). (B) Sample raster plot of the synchronous bursting firing regime showing a synchrony measure of  $\kappa(\tau) = 0.66$  in the absence of inhibitory feedback ( $w_{ic} = 50$  nS) and stronger local excitation ( $0.8$  nS  $\leq w_{ic} \leq 2$  nS). (C) Increasing inhibition slowly decouples the bursts, causing the overall network synchrony to decrease to  $0.48 \leq \kappa(\tau) \leq 0.59$  with  $0.4$  nS  $\leq w_{ic} \leq 0.7$  nS. (D) Stronger inhibition  $0.8$  nS  $\leq w_{ic} \leq 2.0$  nS eliminates the bursts converting them into narrower bands of synchronous firing, increasing the network synchrony to  $0.66 \leq \kappa(\tau) \leq 0.77$ . (E) As the inhibitory to CAN connection strength  $w_{ic}$  is increased (y-axis) the synchronization of the firing activity ( $\kappa(\tau)$ ) in the CAN population increases from  $\kappa(\tau) = 0.32$  (A) to  $\kappa(\tau) \geq 0.66$  (D), for several CAN-CAN connection weights  $0.72$  nS  $\leq w_{cc} \leq 1.08$  nS (x-axis). When starting from a CAN pyramidal synchronous firing regime [ $w_{cc} \geq 0.8$  nS as shown in (B)], the network synchronization measure initially decreases as stronger inhibition desynchronizes the pyramidal bursts (C). Eventually, the bursts become narrower bands of synchronous firing (C) yielding a higher network synchrony measure. Parameters are  $g_{CAN} = \mathcal{N}(22.5, 5) \mu S cm^{-2}$ ,  $g_M = 45 \mu S cm^{-2}$ ,  $2w_{ci} = 1$  nS,  $w_{ii} = 0.5$  nS.  $\kappa(\tau)$  is comprised between 0 and 1, representing an asynchronous population firing and fully synchronized firing, respectively. For all,  $\kappa(\tau)$  measures  $\tau = 10$  ms. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

$\bar{g}_M = 90 \mu S cm^{-2}$ , and  $w_{cc} = 0.51 nS$ . Fig. 2.5 (A) shows a high power range around 5 Hz, with the maximum theta power  $f_{osc} = 4.88 Hz$  for  $\bar{g}_{CAN} = \mathcal{N}(46.5, 5) \mu S cm^{-2}$ . Since the average firing rate of each isolated CAN neuron was approximately 15 Hz, when connected these produced synchronous bursts at 5 Hz containing on average 3 spikes per neuron (3.05 in Fig. 2.3 (A)) thus explaining the peak of power at this frequency.

Feedback inhibition also affected theta oscillation frequencies by accelerating them as inhibitory-to-PCAN pyramidal synapses were strengthened. Our results indicate that, in the case of the CAN-In network, the strength of the CAN current modulated both theta power and oscillation frequencies (Fig. 2.5 (B)). Here, the average oscillation rate of the CAN pyramidal population was  $f_{osc} = 7.16 \pm 2.66 Hz$ . The oscillatory frequencies of the isolated PCAN population varied between  $4 Hz \leq f_{osc} \leq 11 Hz$  for  $\mathcal{N}(28, 5) \mu S cm^{-2} \leq \bar{g}_{CAN} \leq \mathcal{N}(64, 5) \mu S cm^{-2}$ ,  $\bar{g}_M = 90 \mu S cm^{-2}$ , and  $w_{cc} = 1.4 nS$ . Furthermore, the power spectrum of the CAN Pyramidal neurons firing activity showed a peak at  $f_{osc} = 8.54 Hz$  for  $\bar{g}_{CAN} = \mathcal{N}(56.9, 5) \mu S cm^{-2}$ .

The elicited oscillations were stable in both frequency and amplitude, and lasted for as long as the underlying persistent firing. Previous reports have shown that cholinergic-dependent persistent activity can last for longer than 30s (Knauer et al. 2013). The oscillations could be terminated in our model by depolarizing the cells with an external input of the same magnitude as the depolarizing stimulation. In addition, in both PCAN and CAN-In network configurations, increasing and decreasing the CAN conductance during the simulations allowed for a dynamic modulation of the oscillation frequency accelerating and decelerating it respectively.

### The Synchronous Firing Regime Resembles Gamma-in-Theta Rhythms

The oscillatory frequencies displayed by the CAN population, both with and without inhibition, closely resemble those of nested gamma in theta rhythms as illustrated in Fig 2.3 (C). As previously described, the neurons synchronise their activity in theta-frequency bursts of activity ( $f_{osc} = 5.46 Hz$  in Fig 2.3 (A)). Investigating the firing patterns of the synchronous bursting regime (Fig 2.3 (A)) yielded a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.38$ , which was higher than that displayed by the slow firing regime (Fig 2.2 (A)) at  $\kappa(\tau) = 0.24$ . In addition, the intra-burst frequencies were within the gamma band ( $f_{intra} = 38.03 \pm 0.61 Hz$ ).

Feedback inhibition (Fig 2.3 (B)) further tightened the synchronisation of intra-burst spikes, increasing the coherence value to  $\kappa(\tau) = 0.78$ . As a result, the oscillatory frequency of the PCAN network accelerated to  $f_{osc} = 6.91 Hz$ . In this configuration, the CAN population fires synchronously with an average robust intra-burst frequency of  $f_{intra} = 57.29 \pm 1.35 Hz$ .



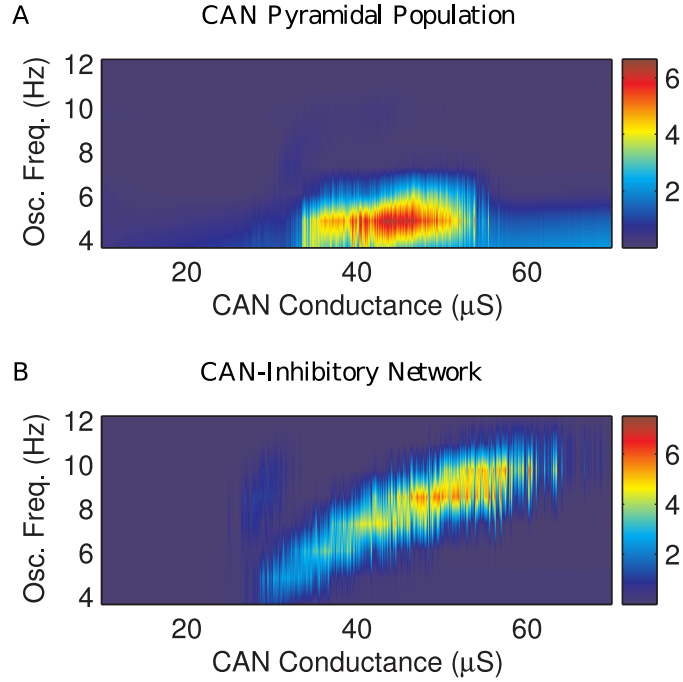


FIGURE 2.5 – **Modulating theta oscillations frequency and power.** (A) Theta oscillations frequency and power are both modulated by the CAN conductance in the 100-cell CAN pyramidal network. The theta frequency range is  $4 Hz \leq f_{osc} \leq 7 Hz$ . (B) CAN Conductance also modulates theta oscillations frequency and power in the CAN-Inh network. The theta frequency range is  $4 Hz \leq f_{osc} \leq 11 Hz$ . Parameters for the CAN-only network are :  $\mathcal{N}(20, 5) \mu S cm^{-2} \leq g_{CAN} \leq \mathcal{N}(70, 5) \mu S cm^{-2}$ ,  $g_M = 90 \mu S cm^{-2}$ , and  $w_{cc} = 0.51 nS$ . Parameters for the CAN-Inh network are :  $\mathcal{N}(20, 5) \mu S cm^{-2} \leq g_{CAN} \leq \mathcal{N}(70, 5) \mu S cm^{-2}$ ,  $g_M = 90 \mu S cm^{-2}$ ,  $w_{cc} = 1.44 nS$ ,  $w_{ci} = 0.8 nS$ ,  $w_{ii} = 1.0 nS$ , and  $w_{ic} = 1.4 nS$ .

## Discussion

### CAN-Mediated Synchronous Oscillations

In this paper we present a biologically-inspired model of self-sustained hippocampal oscillations which relies on intrinsic cellular properties commonly found in hippocampal pyramidal neurons (Knauer et al. 2013; Jochems et Yoshida 2013). We fitted our model parameters to experimental recordings from CA1 persistent firing cells. We fitted our model parameters to experimental recordings from CA1 persistent firing cells. The key features of our model cell behaviour are in accordance with the biological data (Fig. 1). The aspect in which our cell model deviates from the in vitro data is the maximum achievable persistent firing frequency. The model persistent firing frequency linearly increases until the highest gCAN values, whereas the in vitro data did not show further increase in the presence of 20  $\mu\text{M}$  Cch (Fig. 2.1 (A) and (B)). This inconsistency can be explained by the tendency of CA1 pyramidal neurons to engage in depolarization block in the presence of elevated ( $\geq 10 \mu\text{M}$ ) Cch concentrations (Fraser et MacVicar 1996; Fraser, Doll et al. 2001; Knauer et al. 2013; Knauer 2015). An implementation of depolarization block in the model was beyond the scope of our current work. By confining ourselves to in vitro recordings that exhibited persistent firing, we introduced a bias towards less excitable cells in the presence of Cch. This is evident in the fraction of cells showing persistent firing relative to the total sample size as reported in the method section (i.e. 100, 68, 58, and 17% persistent firing cells in 1, 5, 10, and 20  $\mu\text{M}$  Cch, respectively). Hence, at higher Cch concentrations a higher fraction of cells had to be excluded because they exhibited depolarization block. Between 15 and 25 Hz appears to lie a cell-specific persistent firing frequency limit in CA1 pyramidal neurons, beyond which cells tend to show depolarization block (Knauer 2015). Unpublished recordings from our laboratory (n = 19 Long-Evans rats, 14-24 days old, 68% males) in the presence of 0.1 (n = 6), 0.25 (n = 6), 1 (n = 5), and 2.5 (n = 5)  $\mu\text{M}$  Cch showed average persistent firing frequencies of 1.5, 0.7, 6.9 and 14.9 Hz, respectively. The use of a different intracellular solution in these recordings (KMeSO<sub>4</sub> based) may not allow direct comparison with the data presented here (Kaczorowski et al. 2007). However, these data indicate that the dynamic range of persistent firing frequencies may extend well into lower concentrations of Cch and that the plateau observed here (Fig. 2.1 (A)) is a result of the relatively high Cch concentrations chosen.

Our results demonstrate that synchronous rhythmic activity can be maintained in a network of CAN-equipped persistent firing pyramidal neurons, in the absence of external stimulation. The CAN-mediated rhythm generator relies upon the interaction between local excitation provided by synaptic activity, and the hyperpolarisation provided by a modulating potassic M current. At each firing cycle, the persistent firing activity mediated by the CAN current increases postsynaptic excitation within the network. As a result, every action potential strengthens the M current which eventually temporarily interrupts the network activity by terminating the spiking burst. The frequency of the persistent firing acts as a pacemaker, precisely regulating the onset of the oscillatory activity.

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

This mechanism is similar to that described in (Aoyagi et al. 2003), in which a CAN-like current provides depolarising after potentials (DAPs) which, when carefully balanced with after hyperpolarising potentials (AHPs), allows single neurons to fire bursts of two or more spikes. In our work and in that of Aoyagi and colleagues (Aoyagi et al. 2003), the pyramidal neurons are intrinsically rhythmical, although not intrinsically bursting (See Fig. S2 (A) and (B) for sample voltage traces). This rhythm can be entrained in their postsynaptic targets in the form of rapid bursts. In our model the bursts of activity persist over long time spans and are maintained without the need for external stimulation, in contrast with the bursting neuron model (Aoyagi et al. 2003) which requires constant stimulation. This allows our network of CAN pyramidal neurons to simulate the hippocampal firing regimes commonly recorded throughout the delay phase of delayed memory tasks (Fransén et al. 2002), during which the hippocampus displays elevated firing, initiated by a transient stimulus salient enough to be retained long after it ceased. Our results demonstrate that the network elicits an ample range of biologically plausible firing rates which are supported solely by the CAN current, suggesting that the CAN current could contribute to the stability and robustness of rhythmic activity of local populations of hippocampal pyramidal neurons.

Recent studies have identified CAN-mediated persistent firing in CA1 (Knauer et al. 2013), an area which is commonly believed to comprise significantly less recurrent connectivity than other hippocampal regions (Deuchars et Thomson 1996). These results are in accord with those presented here, in that our network model relies upon a relatively sparse connectivity.

Moreover, the density of the connections within the network do not significantly affect the population firing regimes, and strong recurrent connections alone do not yield biologically realistic firing frequencies (Fig 2.2 (F)). Network firing rates and oscillation frequencies are maintained solely by the intensity of the CAN current. Taken together, these observations suggest that our model could be used to represent several different hippocampal areas.

### Theta Oscillations in the Isolated Hippocampus

A vast body of literature has highlighted the importance of the medial septum in the generation and maintenance of theta-frequency hippocampal oscillations (Vinogradova 1995; Tóth et al. 1997; Kocsis et al. 1999; Fischer et al. 1999; Stewart et Fox 1990). Nevertheless, the results from a recent study (Goutagny et al. 2009) supported by existing theoretical models (J A White et al. 2000; Roger D Traub, Miles et R. K. S. Wong 1989) indicate that the hippocampus might possess the necessary circuitry to sustain theta oscillations in the absence of septal drive. Therefore, intrinsic mechanisms within the hippocampus might be required to support theta oscillations triggered by projections from the the medial septum.

Here, we present a simple hippocampal network comprising at most two types of cell. The crucial feature of our model is that local networks of CAN-equipped pyramidal neurons, independent of extrinsic septal drive, can contribute to maintaining theta rhythms within the hippocampus. Therefore, we hypothesise that local circuits comprising CAN

## 2.2 Rôle des propriétés intrinsèques : courant CAN et rythme $\theta$

---

pyramidal neurons could provide the neural basis for hippocampal theta oscillations.

Theta frequency and power are both modulated by the intensity of the intrinsic CAN current, which allows for a rich range of oscillation frequencies within the theta band (4 – 12 Hz). CAN channels are modulated by muscarinic acetylcholine receptors (Magistretti et al. 2004) which could be the target of cholinergic projections, providing a stimulation triggering and modulating hippocampal theta oscillations. In the absence of septal afferents, the activation of the CAN current in the pyramidal neurons may originate from local populations of cholinergic interneurons (Frotscher et al. 1986; Yi et al. 2015). The cholinergic activation could also derive from cholinergic interneurons in the medial septum (Simon et al. 2006), which do not display rhythmic theta firing patterns and are thus thought to act solely as frequency modulators for hippocampal theta oscillators (Colgin 2013).

Existing models (J A White et al. 2000) of hippocampal theta require the presence of slow-inactivating inhibition mediated by oriens lacunosum-moleculare (OLM) interneurons, forming a tightly coupled oscillator with their postsynaptic pyramidal neurons (Cobb et al. 1995). The OLM neurons provide the pyramidal neurons with precise windows of enhanced excitability, synchronising their activity at theta-band frequencies. This circuitry seems to play an important role in the maintenance of theta oscillations in the isolated hippocampus (Goutagny et al. 2009), although the provenance of the inhibitory afferents involved in the circuit remains unclear. In our model, a single type of CAN pyramidal cell is necessary and sufficient for the appearance of theta oscillations, due to its inherent rhythmicity and spike-frequency adaptation. Therefore, our work could provide a simpler explanation for this phenomenon. Including feedback inhibition to these pyramidal neurons merely enhances the synchronisation of the CAN population. Moreover, inhibition improves the robustness of fast theta oscillations by precisely modulating the inter-burst interval of the pyramidal population.

## Acknowledgements

We thank the CNRS for funding the Mnemanes project (PEPS JCJC) led by Laure Buhry. We thank Ulf Eysel and Denise Manahan-Vaughan for providing the *in vitro* recording set-up. The contribution of Beate Knauer was funded by a PhD fellowship of the International Graduate School of Neuroscience at the Ruhr University Bochum, and a Gateway Fellowship of the Ruhr University Research School PLUS, funded by Germany’s Excellence Initiative [DFG GSC 98/3]. The authors declare no conflict of interest.

## Supplementary Material

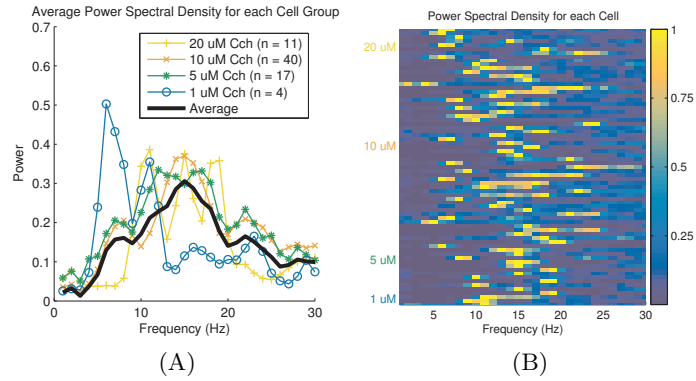


FIGURE 2.6 – **Power spectral density of the cells recorded *in-vitro*.** (A) Power spectral density of each group of cells by carbachol concentration (1, 5, 10, and 20  $\mu\text{M}$  for blue circles, red asterisks, orange exes and yellow pluses, respectively), and the average across all groups (thick black line) which shows a peak at 15 Hz. (B) Similarly, the power spectral density for each recorded cell shows peaks which are distributed around 15 Hz.

## 2.3 Un modèle de l'hippocampe

- **Collaborations :**

- Motoharu Yoshida, équipe Kognitive Neurophysiologie, Deutsches Zentrum für Degenerative Erkrankungen, Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg, Allemagne.
- Radu Ranta, maître de conférence au CRAN-UMR7039 (Centre de Recherche en Automatique de Nancy).
- Louis Maillard, Louise Tyvaert, Olivier Aron, neurologues au CHRU de Nancy.

- **Encadrements :**

- Thèse de doctorat de Francesco Giovannini (2014-2017)  
Sujet : *Modélisation mathématique pour l'étude des oscillations neuronales dans des réseaux de mémoire hippocampiques pendant l'éveil et sous anesthésie générale.*
- Thèse de doctorat d'Amélie Aussel (2016-2019)  
co-encadrée à 50% avec Radu Ranta.  
Sujet : *Extraction de marqueurs électrophysiologiques et modélisation mathématique de l'hippocampe épileptique pendant le sommeil.*
- Projet recherche de 2ème année d'École des Mines d'Iris Dumeur (2018-2019)  
Sujet : *Communication mémoire à court terme et mémoire à long terme chez l'homme pendant le sommeil profond – Corrélation entre sharp waves ripples et rythmes delta*

**Publications :** (Aussel, R. Ranta, Aron et al. 2020 ; Aussel, R. Ranta, Buhry et al. 2018 ; Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018 ; Aussel, Buhry et R. Ranta 2017)

### 2.3.1 Article :

*A detailed anatomical and mathematical model of the hippocampal formation for the generation of Sharp-Wave Ripples and Theta-nested Gamma oscillations*

Publié dans Journal of Computational Neuroscience, volume 45, pages 207–221, octobre 2018.

**Authors :**

Amélie Aussel<sup>1,2</sup>, Laure Buhry<sup>1</sup>, Louise Tyvaert<sup>3</sup>, Radu Ranta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Lorraine, LORIA CNRS UMRS 7305, INRIA CR Nancy Grand Est, 54600 Villers–Nancy, France

<sup>2</sup>University of Lorraine, CRAN-CNRS UMR 7039, Nancy France

<sup>3</sup>Department of Neurology, CHRU de Nancy, Nancy, France

## Abstract

The mechanisms underlying the broad variety of oscillatory rhythms measured in the hippocampus during the sleep-wake cycle are not yet fully understood. In this article, we propose a computational model of the hippocampal formation based on a realistic topology and synaptic connectivity, and we analyze the effect of different changes on the network, namely the variation of synaptic conductances, the variations of the CAN channel conductance and the variation of inputs. By using a detailed simulation of intracerebral recordings, we show that this model is able to reproduce both the theta-nested gamma oscillations that are seen in awake brains and the sharp-wave ripple complexes measured during slow-wave sleep. The results of our simulations support the idea that the functional connectivity of the hippocampus, modulated by the sleep-wake variations in Acetylcholine concentration, is a key factor in controlling its rhythms.

**Keywords :** Hippocampal oscillations, Conductance-based neurons, Sleep-wake cycle, Sharp-Wave Ripples, Theta-nested gamma oscillations, Acetylcholine.

## Introduction

The hippocampus can exhibit different oscillatory rhythms within the sleep-wake cycle, each of them being involved in cognitive processes. For example, theta-nested gamma oscillations, consisting of the coupling of theta (4-12Hz) and gamma (40-100Hz) rhythms, are produced during wakefulness and are associated with spatial navigation and working memory tasks ((O'Keefe et Recce 1993), (Axmacher et al. 2010)), whereas Sharp-Wave-Ripple (SWR) complexes, consisting of fast (140-200Hz) oscillatory events

occurring during low frequency waves ( $\leq 0.5\text{Hz}$ ), are produced during slow-wave sleep and quiet waking and play an important role in memory consolidation ((Gabrielle Girardeau et Zugaro 2011), (György Buzsáki 2015)). Models exist to reproduce and explain the generation of each of these rhythms individually : for Sharp-Wave Ripples, see (Taxidis et al. 2012) or (Roger D. Traub et Bibbig 2000) and for theta-nested gamma oscillations, see (Pastoll et al. 2013), (Fukai 1999), or (Bartos, Vida et Jonas 2007). However, to the best of our knowledge, there is at the moment no model capable of generating both rhythms and functionally switching between them.

The transitions between these rhythms suggest a change in the functional connectivity of the hippocampus. Some authors ((Hasselmo 1999), (Platt et Riedel 2011), see also (P. H. Tiesinga et al. 2001)) propose that this phenomenon may be due to a neuromodulator, Acetylcholine (Ach), whose concentration is higher during active wakefulness than sleep, modulating synaptic transmissions. Ach concentration can also vary rapidly during wakefulness (see (Ruivo et al. 2017) and (Sarter et al. 2009) for studies in rodents), and therefore it could also possibly account for the SWRs that are seen in quiet awake individuals ((Foster et Matthew A Wilson 2006)). But though we understand the influence of Ach on individual cells for different receptor types and locations (Drever et al. 2011), its quantitative effects on the whole hippocampal network remain unclear.

In this context, we have built a computational model of the hippocampal formation that exhibits characteristic rhythms of wakefulness and slow-wave sleep, considering the varying concentration of Ach. In order to simulate the complete hippocampal formation, our model uses point neural models (single-compartment) but having realistic dynamics (conductance-based Hodgkin-Huxley neurons). Among these neurons, some have one of the membrane channel's conductance directly linked to the level of Ach (CAN, see (Giovannini, Knauer et al. 2017)). The microscopic anatomy of the neurons was approximated by two compartments (the simplest shape able to generate a relatively realistic LFP through a dipolar electric field (Pettersen et al. 2012)), while the macroscopic anatomy of the hippocampal structure was reproduced by positioning and connecting the neurons in an anatomically realistic manner. Based on the model proposed in (Hasselmo 1999), the network's functional connectivity was changed between wakefulness and slow-wave sleep. Moreover, the stimulation entry of the network was derived from real sEEG measurements recorded during wake/sleep in the human prefrontal cortex (projecting on the entorhinal cortex). In order to compare our results with *in vivo* signals from the human hippocampus, we also simulated the signals recorded by a realistic macroscopic sEEG electrode placed within the network.

Our main finding is that our model can indeed reproduce both theta-nested gamma oscillations and SWR complexes in humans by changing the level of Ach, with but little influence of the input stimulus. The network connectivity seems to determine the high frequency component of the rhythms, whereas individual neurons channel conductance seem to determine its low frequency component.

In the following section, we describe our model in terms of individual neuron equations, synapses, topology, and electrode simulation, and we highlight the connectivity parameters that were changed to represent slow-wave sleep and wakefulness. We then



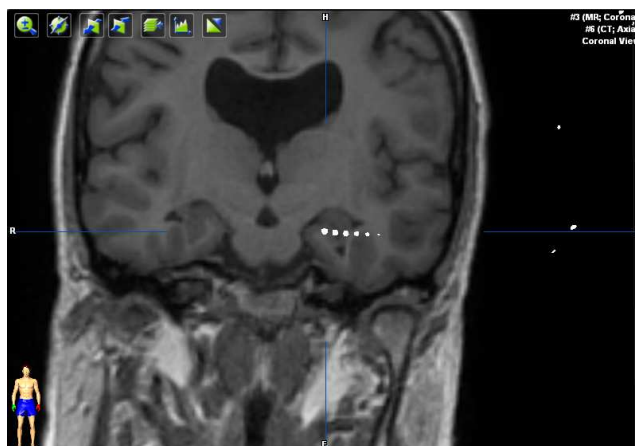


FIGURE 2.7 – Coregistered CT-MRI image of the implantation of an SEEG electrode in the patient’s hippocampus (coronal view).

present and analyze the oscillatory patterns we obtain.

## Materials and Methods

### Experimental data

The LFP data we used was obtained from a patient suffering from refractory epilepsy, implanted with intracranial electrodes for surgery planning at the Neurology Service of the University Hospital (CHU) from Nancy, France. The patient gave his informed consent and the study was approved by the ethics committee of the hospital. The SEEG electrodes (Dixi Medical®, France) had a diameter of 0.8mm, with 2mm-long contacts and 1.5mm inter-contact distance. The patient was notably implanted in the prefrontal cortex, the temporal lobe and the hippocampus (see Figure 3.3 for an MRI image of the implantation of an electrode in the hippocampus), but the epileptogenic zone was located in another region. The position of the electrodes in the patient’s brain was automatically ascertained using a procedure described in (Hofmanis et al. 2011).

Signals were recorded using Micromed®, Italy acquisition system. The sampling frequency was 1024 Hz. All signals were labelled by a neurologist to identify the different stages of the sleep-wake cycle (based on EEG signal) as well as to exclude any epileptic phenomena from the data (interictal or seizures). Therefore we assumed that, when no seizure or epileptic spike occurred, the signals from these regions were similar to that of healthy people. We used signals from wakefulness and slow-wave sleep states.

## Computational model

### Neuron dynamics models

The neurons in our network were simulated using a single compartment conductance-based model derived from Hodgkin-Huxley's ((Hodgkin et Huxley 1952)). The temporal evolution of each neuron membrane potential  $V_m$  followed a differential equation of the form :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -I_{leak} - \sum I_{channel} - I_{syn_E} - I_{syn_I} + \eta \quad (2.6)$$

where  $I_{leak}$  is a leakage current, each  $I_{channel}$  is the membrane current associated with the ion channel *channel*,  $I_{syn_E}$  and  $I_{syn_I}$  are the excitatory and inhibitory synaptic input to the cell, respectively, and  $\eta$  is a random gaussian noise accounting for unknown entries.

Our principal excitatory neurons were pyramidal cells modelled with the following ion channels : fast sodium ( $I_{Na}$ ), potassium ( $I_K$ ), low-threshold calcium current ( $I_{Ca}$ ), and potassium M-current ( $I_M$ ). Some pyramidal cells were also added a Calcium-Activated-Nonspecific (CAN) cationic channel, with corresponding current  $I_{CAN}$ . In the following, these two types of pyramidal cells are referred to as non-CAN and CAN respectively. Interneurons were modelled with the following ion channels : fast sodium ( $I_{Na}$ ), and potassium ( $I_K$ ).

The complete expressions for all these ionic channel currents are detailed in (Giovannini, Knauer et al. 2017).

The leakage currents obey the following equation :

$$I_{leak} = (g_{leak} \times A) \times (V_m - E_{leak}) \quad (2.7)$$

where  $g_{leak}$  is the maximum leaking conductance,  $A$  is the area of the neuron membrane and  $E_{leak}$  is the channel reversal potential.

The  $I_K$ ,  $I_M$  and  $I_{CAN}$  currents follow a set of equations of the form :

$$I_{channel} = (g_{channel} \times A) \times m^k \times (V_m - E_{channel}) \quad (2.8)$$

where  $m$  is a gating variable defined by :

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$$

For  $I_K$  and  $I_{CAN}$ , the  $m_\infty$  and  $\tau_m$  parameters depend on two functions  $\alpha_m$  and  $\beta_m$  :

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_m = \frac{0.2}{\alpha_m + \beta_m}$$

Similarly, the  $I_{Na}$  and  $I_{Ca}$  currents follow a set of equations of the form :

$$I_{channel} = (g_{channel} \times A) \times m^k \times n \times (V_m - E_{channel}) \quad (2.9)$$

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

with two gating variables  $m$  and  $n$ , such as :

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \frac{m_\infty - m}{\tau_m} & \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \\ m_\infty &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} & n_\infty &= \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \\ \tau_m &= \frac{0.2}{\alpha_m + \beta_m} & \tau_n &= \frac{0.2}{\alpha_n + \beta_n} \end{aligned}$$

Finally the gating variable of  $I_{CAN}$  depends on the calcium concentration inside the neuron,  $[Ca]_i^{2+}$ , defined by :

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca]_i^{2+}}{dt} &= \gamma(I_{Ca}) + \frac{([Ca]_\infty^{2+} - [Ca]_i^{2+})}{\tau_{[Ca]^{2+}}} \\ \gamma(I_{Ca}) &= \frac{-k_u \times I_{Ca}}{2 \times F \times depth \times A} \end{aligned}$$

where  $\tau_{[Ca]^{2+}} = 1s$  represents the rate of calcium removal from the cell,  $[Ca]_\infty^{2+} = 0.24mol/L$  is the calcium concentration if the calcium channel remains open for a duration  $\Delta_T \rightarrow \infty$ ,  $k_u = 10^4$  is a unit conversion constant,  $F$  is Faraday's constant and  $depth = 1\mu m$  is the depth at which the calcium is stored inside the cell.

The amplitude of the noise  $\eta$  (Equation 2.6) simulating random unknown inputs to our network was set to  $500pA$ .

The full expression of all the parameters defined here can be found in Table 2.4 and Table 2.5 for interneurons and pyramidal neurons, respectively.

### Synaptic models

The interactions between neurons were modelled as AMPA and GABA-A synapses, with  $I_{syn_E}$  and  $I_{syn_I}$  currents for excitatory and inhibitory connections respectively. These currents are described by the following bi-exponential differential equations :

$$\begin{aligned} I_{syn_{I,E}} &= g_{I,E}(V_m - E_{I,E}), & (2.10) \\ \frac{dg_{I,E}}{dt} &= (-g_{I,E} + h_{I,E}) \frac{1}{\tau_{g_{I,E}}}, \\ \frac{dh_{I,E}}{dt} &= -h_{I,E} \frac{1}{\tau_{h_{I,E}}}. \end{aligned}$$

Whenever a pre-synaptic spike occurs, the value of  $g_I$  or  $g_E$  in the post-synaptic neuron is increased by a fixed amount  $g_{max_E}$  or  $g_{max_I}$ .

The values of the synaptic resting potentials  $E_I$  and  $E_E$ , and the synaptic time constants of rise and decay  $\tau_{g_E}$ ,  $\tau_{h_E}$ ,  $\tau_{g_I}$  and  $\tau_{h_I}$  are summed up in Table 2.6.

TABLE 2.4 – Parameter values of interneurons

Parameter	Expression
$A$	$14.10^3 cm^2$
$g_{leak}$	$0.1 mS/cm^2$
$E_{leak}$	$-90 mV$
$g_K$	$9 mS/cm^2$
$E_K$	$-65 mV$
$k_K$	4
$\alpha_{m,K}$	$0.01 \frac{V_M+34mV}{1-e^{-0.1(V_M+34mV)}}$
$\beta_{m,K}$	$0.125 e^{-\frac{V_M+44mV}{80mV}}$
$g_{Na}$	$35 mS/cm^2$
$E_{Na}$	$55 mV$
$k_{Na}$	3
$\alpha_{m,Na}$	$0.1 \frac{V_M+35mV}{1-e^{-0.1(V_M+35mV)}}$
$\beta_{m,Na}$	$4 e^{-\frac{V_M+60mV}{18mV}}$
$\alpha_{n,Na}$	$0.07 e^{-\frac{V_M+58mV}{20mV}}$
$\beta_{n,Na}$	$\frac{1}{e^{1-0.1*(V_M+28mV)}}$

### Anatomical modelling

At the macroscopic level, our network is composed of two different structures : one representing the hippocampus, and the other representing the entorhinal cortex. The hippocampus itself is divided into three substructures : the dentate gyrus, CA3 and CA1. A 10 :1 ratio between pyramidal neurons and interneurons, as reported in (Jinno et Kosaka 2010) for dorsal hippocampus, was respected in all regions but the dentate gyrus . The same 10 :1 ratio was used between the total number of neurons in CA1 and the total number of neurons in CA3, as reported in humans in (M. J. West et Gundersen 1990).

As for the dentate gyrus, we considered a ratio 100 :1 ratio between the pyramidal cells and the interneurons, because of the higher proportion of excitatory cells compared to inhibitory cells in this structure ((Patton et McNaughton 1995),(Jinno et Kosaka 2010)). The number of excitatory cells as well as interneurons are summed up in Table 2.7. CAN pyramidal neurons were used in the entorhinal cortex, CA3 and CA1, while non-CAN neurons were used in the dentate gyrus.

As our goal is to model realistically the population's extracellular recordings, the position of the entorhinal cortex and the hippocampal structures and the different types of neurons within them were chosen in accordance with human anatomy. A 15mm-thick layer of the hippocampal formation was reproduced in this way, with pyramidal neurons uniformly distributed within the stratum pyramidale (or within the stratum granulosum for the dentate gyrus), and interneurons uniformly distributed within the stratum oriens. For each pyramidal neuron, its projection on the stratum moleculare was also

Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

TABLE 2.5 – Parameter values of pyramidal neurons

Parameter	Expression
$A$	$29 \cdot 10^3 \text{ cm}^2$
$g_{leak}$	$0.01 \text{ mS/cm}^2$
$E_{leak}$	$-70 \text{ mV}$
$g_K$	$5 \text{ mS/cm}^2$
$E_K$	$-100 \text{ mV}$
$k_K$	4
$\alpha_{m,K}$	$-0.032 \frac{V_M + 40 \text{ mV}}{e^{-1-0.2(V_M + 40 \text{ mV})}}$
$\beta_{m,K}$	$0.5 e^{-\frac{V_M + 45 \text{ mV}}{40 \text{ mV}}}$
$g_{Na}$	$50 \text{ mS/cm}^2$
$E_{Na}$	$50 \text{ mV}$
$k_{Na}$	3
$\alpha_{m,Na}$	$-0.32 \frac{V_M + 42 \text{ mV}}{e^{-\frac{V_M + 42 \text{ mV}}{4 \text{ mV}}} - 1}$
$\beta_{m,Na}$	$0.28 \frac{V_M + 15 \text{ mV}}{e^{-\frac{V_M + 15 \text{ mV}}{5 \text{ mV}}} - 1}$
$\alpha_{n,Na}$	$0.128 e^{-\frac{V_M + 38 \text{ mV}}{18 \text{ mV}}}$
$\beta_{n,Na}$	$\frac{4}{1 + e^{-\frac{V_M + 15 \text{ mV}}{5 \text{ mV}}}}$
$g_M$	$90 \mu\text{S/cm}^2$
$E_M$	$-100 \text{ mV}$
$k_M$	1
$m_{\infty,M}$	$\frac{1}{1 + e^{-\frac{V_M + 35 \text{ mV}}{10 \text{ mV}}}}$
$\tau_{m,M}$	$\frac{1}{3.3e^{-\frac{V_M + 35 \text{ mV}}{20 \text{ mV}}} + e^{-\frac{V_M + 35 \text{ mV}}{20 \text{ mV}}}}$
$g_{Ca}$	$0.1 \text{ mS/cm}^2$
$E_{Ca}$	$120 \text{ mV}$
$k_{Ca}$	2
$\alpha_{m,Ca}$	$-0.055 \frac{V_M + 27 \text{ mV}}{e^{-\frac{V_M + 27 \text{ mV}}{3.8 \text{ mV}}} - 1}$
$\beta_{m,Ca}$	$-0.94 e^{\frac{V_M + 75 \text{ mV}}{17 \text{ mV}}}$
$\alpha_{n,Ca}$	$-0.000457 e^{\frac{V_M + 13 \text{ mV}}{50 \text{ mV}}}$
$\beta_{n,Ca}$	$\frac{0.0065}{e^{-\frac{V_M + 15 \text{ mV}}{28 \text{ mV}}} + 1}$
$g_{CAN}$	$25 \mu\text{S/cm}^2$
$E_{CAN}$	$-20 \text{ mV}$
$k_{CAN}$	2
$\alpha_{m,CAN}$	$0.0002 \cdot 3^{1.4} \frac{[Ca]_i^{2+}}{0.5 \text{ mol/L}}$
$\beta_{m,CAN}$	$0.0002 \cdot 3^{1.4}$

## 2.3 Un modèle de l'hippocampe

TABLE 2.6 – Parameter values of the biexponential synapses

Synapse Type	AMPA	GABA
Resting Potential (E)	0 mV	-80 mV
Time constant for rise ( $\tau_g$ )	0.3 ms	1 ms
Time constant for decay ( $\tau_h$ )	5 ms	10 ms
Maximum Conductance ( $g_{max}$ )	60 pS	600 pS

TABLE 2.7 – Number of excitatory neurons ( $N_E$ ) and interneurons ( $N_I$ ) in each region

Region	$N_E$	$N_I$
Entorhinal cortex	10000	1000
Dentate Gyrus ( $\tau_g$ )	10000	100
CA3 ( $\tau_h$ )	1000	100
CA1 ( $g_{max}$ )	10000	1000

computed as an estimation of the position of its apical dendrites (Figure 2.8), and thus the orientation of the (neural) elementary dipole used for generating the extracellular recordings. In other words, at the cellular level, the detailed geometry of the pyramidal neurons was simplified to simple current dipoles (Pettersen et al. 2012). Moreover, as interneurons contributions to the LFP are very small (Mazzoni et al. 2015), their microscopic geometry was neglected (point neurons).

### Structural connectivity

As it is commonly accepted that the hippocampal formation receives most of its external inputs through the entorhinal cortex, only these neurons receive external stimulation in our model ((Andersen et al. 2007)). From this region, the neural activity propagates in the hippocampus through the so-called "tri-synaptic way", going from the entorhinal cortex to the dentate gyrus, from the dentate gyrus to CA3, from CA3 to CA1, and finally from CA1 back to the entorhinal cortex. Fewer connections are also made from the entorhinal cortex directly to CA3 and CA1 ((Andersen et al. 2007)). The connection probability of any two neurons from different regions is summed up in Table ??.

On the other hand, and as was also done in (Taxidis et al. 2012), the connection probability  $p$  between any two neurons within the same region depends on the distance  $D$  between them, following a gaussian-like distribution :  $p = A.e^{-\frac{D^2}{2\sigma^2}}$ . The width  $\sigma$  of this distribution was set to  $2500\mu m$  for pyramidal cells, in accordance with (Ropireddy et al. 2011) (which states that hippocampal pyramidal cells make half of their connections within 1.3-1.7mm), and to the value of  $350\mu m$  for interneurons, in accordance with the values reported in (Freund et G. Buzsáki 1996) for hippocampal basket cells (which states that the transverse extent of their axon is between 900 and 1300  $\mu m$ ). The connection probability distributions for each region are then characterized by the probability  $A$  of

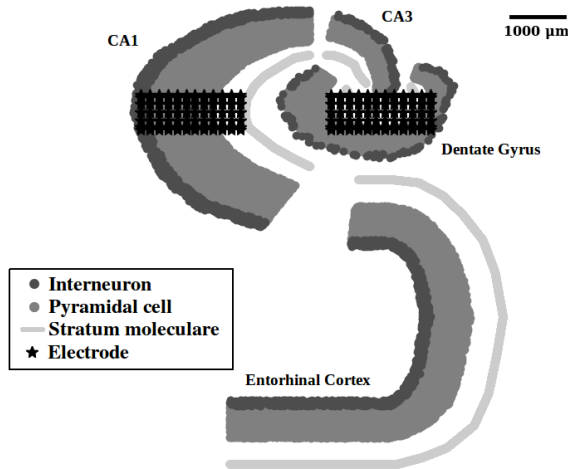


FIGURE 2.8 – Topology of the entorhinal cortex and the hippocampus used in the model

two neurons within a distance  $D$  close to zero to be connected, summed up in Table ?? (Sources : (Couey et al. 2013), (Patton et McNaughton 1995), (Taxidis et al. 2012)). First, the root mean square (RMS) of the signal was computed using 10ms-long time windows with no overlap, and its standard deviation (SD) was derived from its whole length. Portions of signal where the RMS was greater than  $2xSD$ , with a peak above  $4xSD$ , were considered as events.

The spectrum of all the events was then analyzed to determine their peak frequency and to identify the type of oscillatory patterns : in the following sections, all filters applied to the signals are Butterworth filters of order 2.

The distribution of the peak frequencies in the different simulations performed were compared using Wilcoxon–Mann–Whitney tests (with the purpose of avoiding making assumptions on the shape of the distributions).

In the real SEEG signals, a similar procedure was used to detect SWR, except that the RMS was computed from the 120-250Hz bandpass filtered signal and only events when the peak RMS was above  $6xSD$  were considered.

## Results

### Network Topology influences the measured LFP

One of the original contributions of this work is the use of an approximation of the real anatomy of the simulated systems. Therefore, regardless and previous to any sleep/wake analysis, one of our first concerns was to check what could be the benefits of using a anatomically realistic topology and connectivity compared to, say, a random one.

Figure 2.9 and Figure 2.10 present the simulated LFP with slow-wave sleep and wa-

kefulness parameters respectively in 3 different networks : a first network with topology and connectivity as defined in Section 3.4.2, a second network with the same topology but a uniform rather than distance-related connectivity, and a third network where the connectivity was kept but where each structure's topology was replaced with a simple rectangular-shaped column. Other parameters were kept the same across simulations.

What can be seen is that both topology and connectivity influence the results of the simulations for slow-wave sleep parameters. Sharp-wave ripples-like events (see Section 2.3.1) can only be seen with a distance-related connectivity and not with uniform connectivity. The events obtained with the full topology are closer to the frequency of sharp-wave ripples reported in the literature (see (György Buzsáki 2015)), while those obtained with a simplified topology lie within the gamma band (and there is proportionally more power in the theta and gamma bands compared to the ripple band in this case).

On the other hand, theta and gamma oscillations can be obtained with all the three networks, though the temporal aspect of the simulated signal is modified by changing either the connectivity or the topology.

A possible explanation as for why the topology and connectivity can affect so much the resulting simulations in the slow-wave sleep case is that it changes the number and sizes of interconnected neuronal clusters and therefore without a detailed topology it is hard to get the same kind of neural synchronization as seen during sharp-wave ripple complexes. To a lesser extent, changing the position of the neurons and their orientation when changing the topology also affects the resulting signal as it affects the way neural activities are summed up when computing the LFP seen by the electrode.

### **Sharp Wave-Ripples complexes appear with Slow-Wave Sleep parameters**

With slow-wave sleep connectivity, slow-wave sleep inputs, and reduced CAN currents, large amplitude events can be seen on the simulated electrode every few seconds (11 events in a typical one-minute-long simulation, with mean duration 156ms), as the one shown on figure 2.11. Band-pass filtering them between 30 and 400Hz reveals an oscillatory pattern with peak frequency at 161Hz (SD : 9Hz) (see also Figure 2.17), which is consistent with the literature on sharp-wave ripple complexes for in vivo recordings ((György Buzsáki 2015)).

The ripples in the simulation also appear to happen with a timing close to that of the sharp-waves ripples in the LFP recorded in the patient's hippocampus, as shown in Figure 2.12. In ten one-minute-long signals, 228 SWR were found in the measured LFP and 235 in the corresponding simulations. 62% of the simulated events were located within 1 second of a SWR in the corresponding measured signal, the simulated SWRs occurring in average 220ms before a measured SWR (SD :1.8s).

The raster plot and population coherence measure of the different regions reveals that the sharp-wave ripples seen on the LFP come from a synchronized activity of CA1 pyramidal cells that is initiated by a strong inhibitory input from the interneurons in CA3 (followed by excitation from CA3 and then strong inhibition in CA1 itself). During



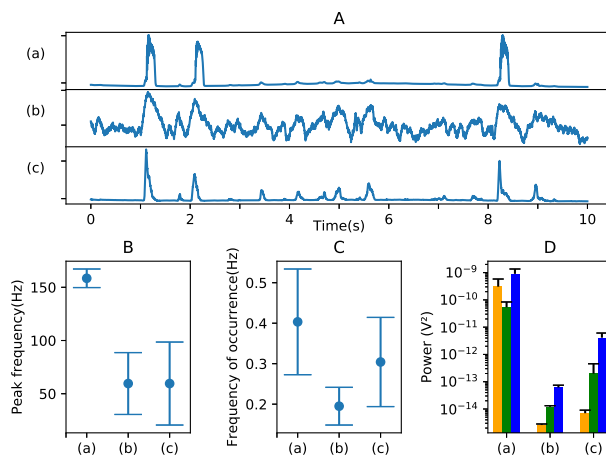


FIGURE 2.9 – Comparison of the simulated LFP for slow-wave sleep, with the following topology and connectivity : (a) full topology and distance-related connectivity, (b) full topology but uniform connectivity, and (c) simplified topology and distance-related connectivity. A : 10-second LFP traces for each conformation. B : Peak frequency of the detected events in each LFP simulations, for each conformation, with mean and SD. Statistical comparison shows significant difference between each case ( $p < 10^{-3}$ ). C : Frequency of occurrence of the events for each conformation, with mean and SD. D : Power in the oscillations in the Ripple (120-200Hz, yellow), Gamma (30-100Hz, green) and Theta (5-10Hz, blue) frequency bands, with mean and SD, for each conformation.

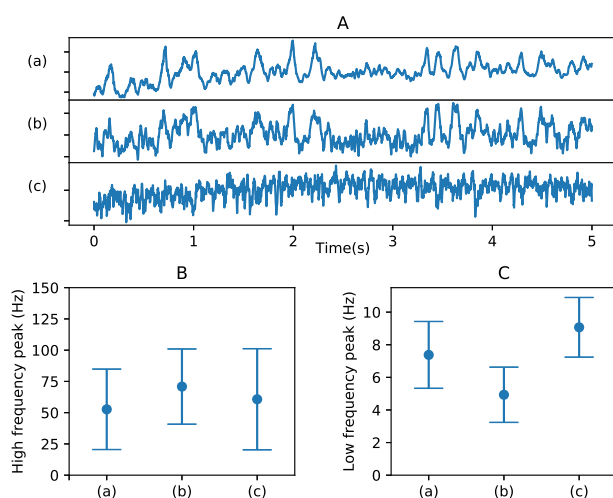


FIGURE 2.10 – Comparison of the simulated LFP for wakefulness, with different topologies and connectivities

Comparison of the simulated LFP for wakefulness, with the following topology and connectivity : (a) full topology and distance-related connectivity, (b) full topology but uniform connectivity, and (c) simplified topology and distance-related connectivity. A : 5-second LFP traces for each conformation. B : Peak frequency of the detected events in each LFP simulations, for each conformation, with mean and SD. Statistical comparison shows significant difference between each case ( $p < 10^{-3}$ ). C : Peak frequency of the LFP filtered in the theta band (5-10Hz), for each conformation, with mean and SD.

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

the ripple, interneurons in CA1 and CA3 are relatively silent, and only get strongly synchronized again around 100ms later, possibly causing the termination of the ripple (this inhibitory activity originates from the Dentate Gyrus). This activity is similar to what has been reported for O-LM interneurons in particular (see (Somogyi et al. 2014)). The evolution of a coherence measure of the CA3 and CA1 regions during a ripple (computed as in (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996) on sliding windows of width 50ms with 75% overlap) is shown on Figure 2.13.

However, almost all of the CA1 pyramidal neurons fire during each of these events, therefore it does not fully respect what was reported in the literature, as in (Nádasdy et al. 1999). The direction of the propagation of the ripples in CA1, as well as their original location, varies between events (figure not shown), in accordance with (Patel et al. 2013).

The spectrum of the simulated signal is quite similar to that of the SEEG signal measured in the hippocampus during slow-wave sleep, though the simulated signal shows a stronger power density in the ripple frequency band (see Figure 2.16). This could be explained by the fact that our simulated neurons only model a small layer of the hippocampus where CA1 pyramidal cells almost all get involved in the SWRs and get highly synchronized, and therefore our simulations don't show enough noise and power in other frequency bands. Also, we do not include in our simulation the LFP generated by neighboring structures and propagated through the extracellular medium, which could increase the energy in the low frequencies of the LFP and therefore could compensate for the apparent high frequency peak that we observe in our simulations.

### Theta-nested Gamma Oscillations appear with Wakefulness parameters

Switching the network parameters to the wakefulness ones gives rise to different oscillatory rhythms. Indeed, when applying a similar method of event detection as for slow-wave sleep, that is when looking for portions of the signal with RMS significantly above its standard deviation (see Section ??), it can be seen that the events' peak frequency is shifted towards the gamma range (53Hz, SD 32Hz). Also, the signal now presents lower frequency oscillations, with a peak in its power spectral density around 7Hz, which corresponds to the theta frequency band (see Figure 2.14).

More precisely, power in the gamma frequency band (30-100Hz) is mostly located around the peak of the theta oscillations (see Figure 2.15). On the other hand, the frequency of the gamma oscillations doesn't change significantly depending on the phase of the theta oscillations.

The spectrum of the simulated signal is similar to that of the measured SEEG in the hippocampus (see Figure 2.16), though it has more power in the theta frequency band, possibly for the same reasons as the one explained earlier in Section 2.3.1.

### Factors influencing the sleep-wake oscillatory rhythms

After having confirmed that slow-wave sleep and wakefulness parameters (input, CAN current and functional connectivity) were associated with sharp-wave ripples and

## 2.3 Un modèle de l'hippocampe

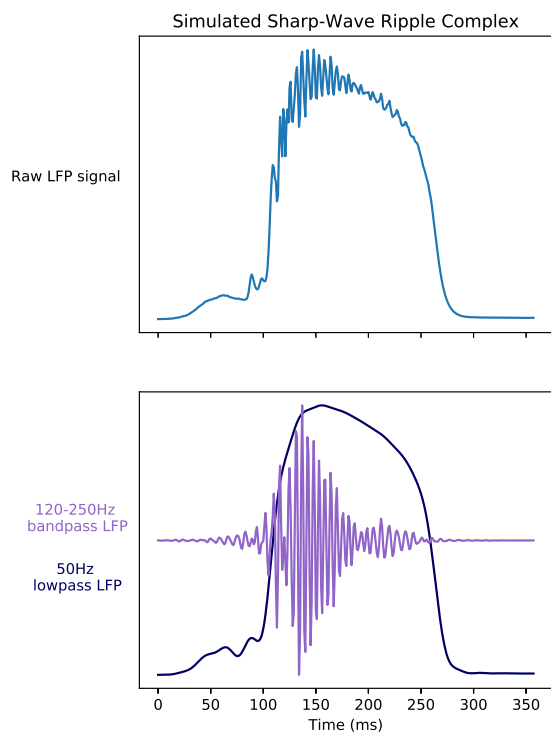


FIGURE 2.11 – LFP simulated at the electrode during a ripple, and corresponding 120-250Hz bandpass filtered and 50 Hz lowpass filtered signals.

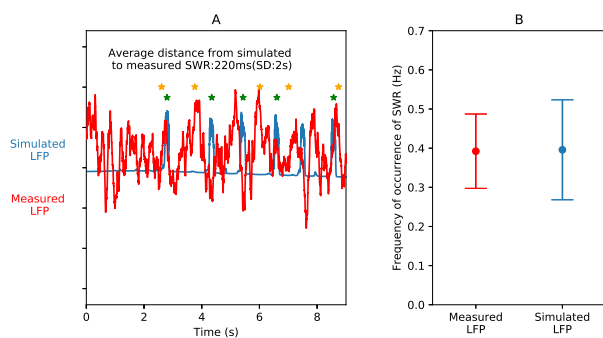


FIGURE 2.12 – A : Comparison between the position of sharp-wave ripples in the simulation (red stars) and in the slow-wave sleep recordings of the hippocampus (green stars). The blue line corresponds to the simulated LFP, and the red line to the recorded one. B : Frequency of occurrence of the sharp-wave ripples in the measured and simulated LFP.

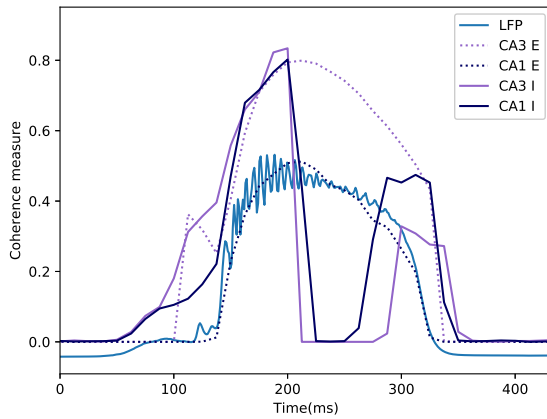


FIGURE 2.13 – Population coherence plots in the CA3 and CA1 regions for excitatory neurons (E, dotted lines) and inhibitory neurons (I, solid lines) during a ripple. In light blue, the corresponding normalized simulated LFP is shown.

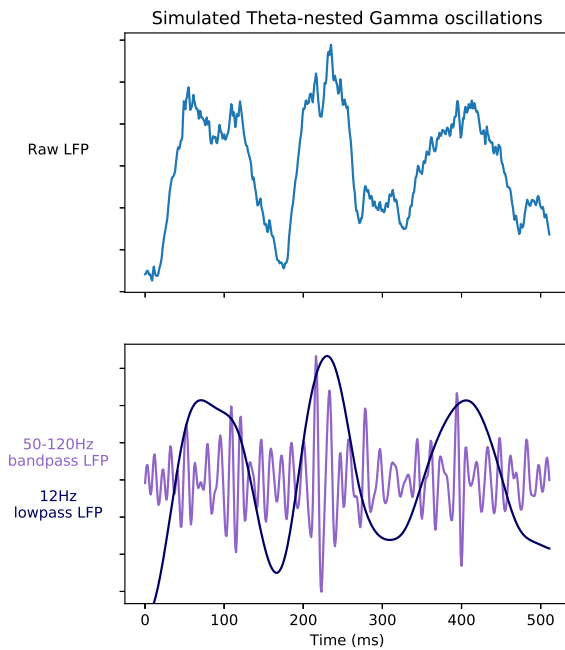


FIGURE 2.14 – LFP simulated at the electrode during theta-nested gamma oscillations, and corresponding 50-120Hz bandpass filtered and 12 Hz lowpass filtered signals.

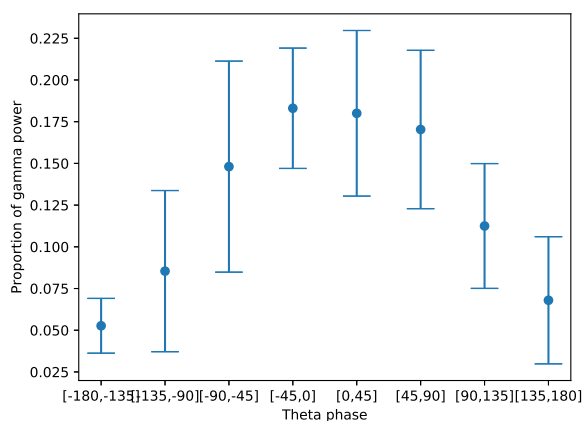


FIGURE 2.15 – Proportion of the power in the gamma frequency band depending on the phase of the theta oscillations, in ten one-minute-long simulations

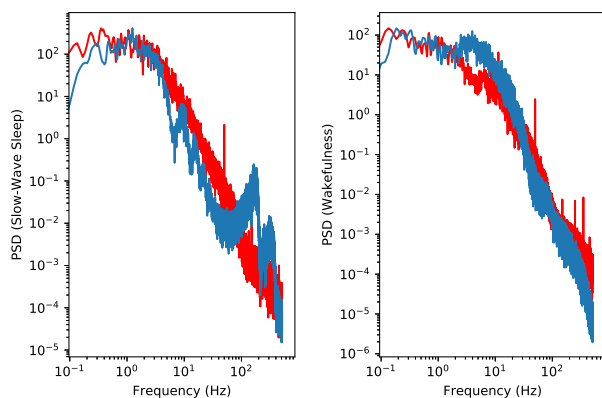


FIGURE 2.16 – Comparison between the power spectrum of the hippocampal LFP (blue) and the corresponding simulated signal (orange), during slow-wave sleep (left) and wakefulness (right).

## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

---

theta-nested gamma oscillations respectively, we tried to modify each of them individually to analyze their influence. Note that among these parameters, two are continuously varying (functional connectivity gain  $f$  and CAN channel conductance  $g_{CAN}$ , while the third one is binary (sleep/wake input).

A first analysis can actually be done by binarizing all three factors. As we have determined the most plausible values that generate either sleep rhythms (i.e. SWR) or wake rhythms (theta-gamma oscillations), we can choose the respective values for the connectivity gain and the CAN conductance ( $f = \{1, 3\}$  and  $g_{CAN} = \{0.5, 25\} \mu S$ ). These values are designated in the following by sleep ( $f = 1, g_{CAN} = 0.5$ ) and wake ( $f = 3, g_{CAN} = 25$ ) respectively.

As it can be seen in Figures 2.17, the high frequency component of the oscillations depends mostly on the functional connectivity, with little effect from the CAN current and almost no effect from the input : slow-wave sleep connectivity produces events within ripple frequency range, while wakefulness connectivity produces peak frequencies within the gamma band. The input type (sleep/wake) does not significantly change these peak frequencies. The CAN conductance has a slightly more important effect, sufficient for changing the peak frequency when the connectivity is low (sleep connectivity). Similar results can also be seen on Figure 2.18, as whenever the connectivity is set to slow-wave sleep, there is more power in the ripple band than in the gamma band and conversely with wakefulness connectivity. The CAN currents increase the overall power in the signal in every parameter set, and also increase the frequency of occurrence of SWRs seen with slow-wave sleep connectivity, from 0.3Hz (SD 0.1Hz) to 1.6Hz (SD 0.1Hz) with sleep inputs and from 0.13Hz (SD 0.04Hz) to 1.25Hz (SD 0.4Hz) with wakefulness inputs (in each case the p-value is less than 0.01). The power of the signals are much higher with slow-wave sleep connectivity than with wakefulness connectivity, which may be due to the very high neuronal activity seen during our simulated SWRs.

In order to assess more precisely the effect of the CAN conductance variations, we have also modified it gradually between the two extreme values (see Figure 2.21, left panel; recall that the on/off CAN current labels in Figure 2.17 correspond to the most extreme cases in Figure 2.21).

Figure 2.17 indicates that functional connectivity is the most important factor for changing the peak frequency. The natural question which arises is if this change in the peak frequency is gradual when we vary the connectivity gain  $f$  or if there is a switch at some point. This is explored in Figure 2.19 (left panel). As it can be seen, the peak frequency varies rather continuously with the connectivity, but non-linearly. Small values of  $f$  ensure the generation of ripples, while values greater than 1.5 lower the peak frequencies into the gamma band. For conciseness, we present here the dependency of the peak frequency with  $f$  for fixed values of the CAN conductance (to one of the extreme values, namely wake) and the input (wake also), but the results are similar for other combinations.

The low frequency part of the simulated signals seems to be influenced differently by these three factors. Indeed, low-passing the signals below 20Hz and looking at the highest frequency peak in their spectrum shows that the low frequency component of the

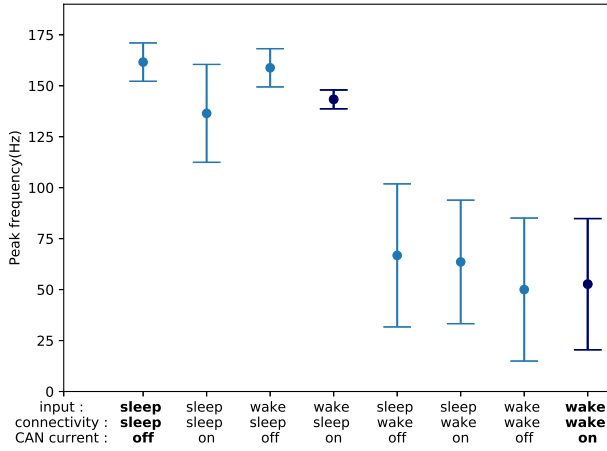


FIGURE 2.17 – Distribution of the peak frequencies of events in ten one-minute-long simulations with Sleep or Wakefulness stimulation, Sleep or Wakefulness connectivity, and presence or absence of CAN current, with mean and standard deviation (N indicates the number of events). Whenever a different connectivity is used, the peak frequency is significantly different ( $p < 10^{-3}$ ). The number of studied events in each case is N=234, 967, 76, 750, 309, 218, 164 and 272 respectively. The dark blue points correspond to the same set of parameters chosen for the study of the influence of the connectivity in Fig 2.19.

oscillations seems to be influenced mostly by the CAN current, with smaller effect from the input or the connectivity (see Figure 2.20). High CAN current ( $g_{CAN} \geq 25 \mu S/cm^2$ , see Figure 2.21, right panel) is a sufficient condition for the oscillations to reach the theta band. Similar results can be obtained even if the CAN current is high only in the CA1 and CA3 neuron populations and not in the entorhinal cortex. On the contrary, varying the functional connectivity alone (while maintaining the input and the CAN conductance in wake states) does not significantly alter the low frequency part of the simulated signals (see Figure 2.19, right panel). Still, theta oscillations can also be generated in the absence of a high CAN current (which thus is not a necessary condition), if both connectivity and input are in the wake state. If one of them (or both) are in the sleep state, the low frequency part remains below the inferior bound of the theta band.

## Discussion

In this work, we built a computational model of the hippocampus capable of reproducing both slow-wave sleep sharp-wave ripples and wakefulness theta-nested gamma oscillations. This model takes advantage of a realistic network topology and synaptic connectivity, and includes effects on individual neurons and functional connectivity that are coherent with the varying concentration of Acetylcholine over the sleep-wake cycle. Overall, it is consistent with the theory from (Hasselmo 1999) stating that Ach could



## Chapitre 2. Modélisation physiologiquement et biologiquement réaliste de l'hippocampe et de ses rythmes en veille et sommeil lent profond

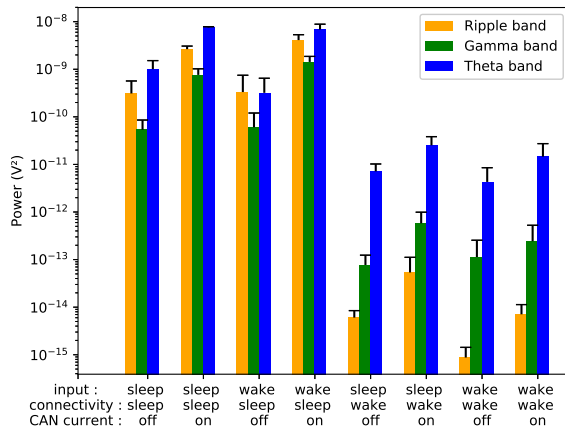


FIGURE 2.18 – Power in the oscillations in the Ripple (120-200Hz, yellow), Gamma (30-100Hz, green) and Theta (5-10Hz, blue) frequency bands in ten one-minute-long simulations with Sleep or Wakefulness stimulation, Sleep or Wakefulness connectivity, and presence or absence of CAN current, with mean and standard deviation.

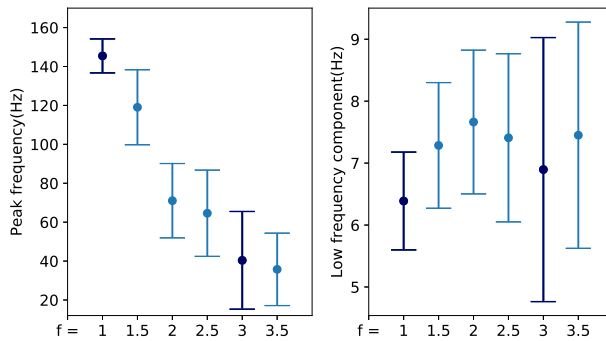


FIGURE 2.19 – Influence of the functional connectivity modification factor  $f$ , with wakefulness input and high CAN current. In dark blue, the value  $f = 1$  corresponds to the sleep connectivity and  $f = 3$  corresponds to the wakefulness one. Left : Distribution of the peak frequencies of events. Right : Distribution of the low frequency component of the signals (ten simulations in each case).

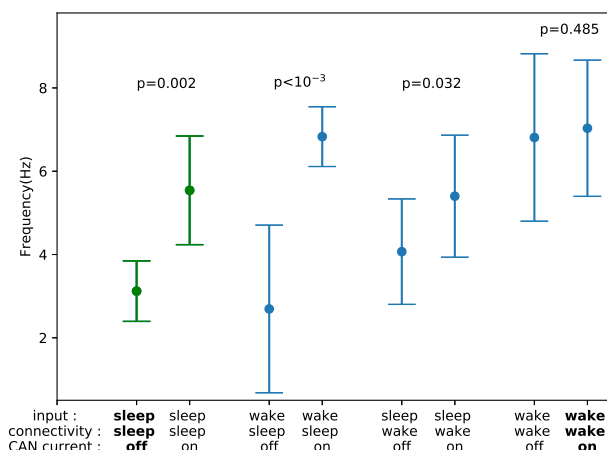


FIGURE 2.20 – Distribution of the low frequency components of the neural oscillations in ten one-minute-long simulations with Sleep or Wakefulness stimulation, Sleep or Wakefulness connectivity, and presence or absence of CAN current. The p-values indicated correspond to the comparison of the signals with and without CAN in each situation. With CAN current, the oscillations lie within the theta frequency band. The green points correspond to the same set of parameters chosen for the study of the influence of the CAN channel conductance as in Fig 2.21.

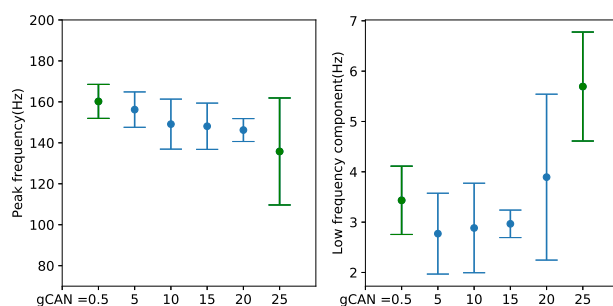


FIGURE 2.21 – Influence of the CAN channel conductance  $g_{CAN}$  (in  $\mu S/cm^2$ ). In green, the value  $g_{CAN} = 0.5\mu S/cm^2$  corresponds to slow-wave sleep settings and  $g_{CAN} = 25\mu S/cm^2$  corresponds to wakefulness. Left : Distribution of the peak frequencies of events. Right : Distribution of the low frequency component of the signals (ten simulations in each case).

be an important factor in the changes of rhythms observed in the hippocampus in the context of the two-stage model of memory formation. However it should be noted that other mechanisms might be at work than Ach modulation, leading to similar effects (especially regarding the synaptic connectivity).

Our results suggest that the high frequency component of hippocampal oscillations might be governed mostly by network connectivity, whereas the low frequency components could result from individual neuron channel properties. A possible consequence of this idea is that higher frequency, pathological oscillations that are seen in the epileptic hippocampus for example (fast ripples or seizures) might also emerge from an abnormal functional connectivity of the system rather than individual neuron properties.

An interesting point to raise is that the glutamatergic inputs given to the network seemed to have little to no influence on the frequency of our model's oscillations, which could indicate that the hippocampus doesn't need an external "pacemaker" such as the medial septum to set its rhythms, but it has its own internal pacemaker, the CAN neurons (for more arguments on that topic, see for example (Hangya et al. 2009), (Kang et al. 2015) or (György Buzsáki 2002)). Still, the external influence cannot be excluded, as our model predicts that theta oscillations can also be generated by the correct combination of the inputs and functional connectivity, as mentioned in the previous section. On the other hand, the inputs seem to influence the timing at which oscillations are generated, which could account for signal encoding, particularly during wakefulness. On portions of the signals, the simulation even showed some similarities with the measurements in the temporal domain and not only in the frequency domain (see Figure 2.12).

Similarly to what have been proposed by (Taxidis et al. 2012), our model was able to reproduce different rhythms, and sharp-wave ripples in particular, by using only chemical synapses (and therefore no axo-axonic gap junctions). This further supports the idea that gap junctions may not be necessary for generating high frequency oscillations in the hippocampus.

Finally, our work suggests that the topology of the hippocampal formation should be taken into account in order to improve existing computational models. In particular, such methods could produce a realistic SEEG signal estimation while keeping the simulation complexity low, by solving the differential equations for point neurons only and considering them as dipoles for calculating local field potentials.

### Information Sharing Statement

All the Python source files used for building the network and running the simulations are accessible on the ModelDB public repositories.

# Applications biomédicales

## 3.1 Introduction

Les modèles de réseaux de neurones biologiques développés dans les chapitres précédents ainsi que les principes généraux mis en évidence dans la génération des rythmes neuronaux peuvent être étendus à des applications biomédicales et des structures variées. Nous proposons ici trois applications qui s'appuient sur les opportunités offertes par nos collaborations nous permettant l'accès à des données neurophysiologiques expérimentales ou cliniques. Ces applications concernent :1) l'épilepsie du lobe temporal méésian (section 3.2.2), 2) l'action du propofol (section 3.3), un anesthésique général, sur l'activité neuronale, en particulier de populations d'interneurones hippocampiques, et 3) la modélisation de l'activité des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson (section 3.4). Les deux premières applications s'inscrivent dans la thématique plus globale de l'étude du fonctionnement mnésique. En effet, en parallèle des hypothèses testées sur les mécanismes sous-jacents des rythmes épileptiques ou de l'action des anesthésiques, l'étude de la perturbation des rythmes sains hippocampiques nous permet d'émettre des hypothèses quant aux rôles et interactions des différents "motifs" d'activité hippocampiques et corticaux en corrélation avec la cognition (cf également section 4.2 du chapitre 4 de la deuxième partie).

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

- **Collaborations :**
  - Radu Ranta, maître de conférence au CRAN-UMR7039 (Centre de Recherche en Automatique de Nancy).
  - Louis Maillard, Louise Tyvaert, Olivier Aron, neurologues au CHRU de Nancy.
- **Encadrements :**
  - Thèse de doctorat d'Amélie Aussel (2016-2019)  
co-encadrée à 50% avec Radu Ranta.  
Sujet : *Extraction de marqueurs électrophysiologiques et modélisation mathématique de l'hippocampe épileptique pendant le sommeil.*
  - Encadrement projet recherche de 2ème année d'École des Mines de Cécile Aprili (2019-2020)  
Encadrement 100%.  
Sujet : *Corrélation entre Sharp Wave-Ripples Hippocampiques et Rythmes Delta Corticaux – Implication pour la mémorisation spatiale*

**Publication :** (Aussel, R. Ranta, Aron et al. 2020)

#### 3.2.1 Introduction – résumé

La modélisation de l'hippocampe humain et de ses rythmes permet de s'intéresser notamment à l'épilepsie du lobe temporal mésian. Cette section traite de l'extension du modèle mathématique biophysiquement et anatomiquement réaliste de l'hippocampe sain et des rythmes veille/sommeil lent profond développé au chapitre 2.3.1 vers un modèle d'hippocampe épileptique avec des activités de crises et des événements intercritiques en veille et en sommeil lent profond. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le service d'épileptologie du CHRU de Nancy.

Les épilepsies du lobe temporal mésian ont une prévalence d'environ 0,6 pour 1000 (Asadi-Pooya et al. 2017). La plupart des cas présente de plus une pharmacorésistance nécessitant souvent, lorsque cela est possible, une résection chirurgicale de la zone épileptogène. C'est lors des explorations précédant ce type d'intervention que sont réalisés des enregistrements intra-cérébraux de l'activité hippocampique notamment. D'un point de vue rythmique, ces épilepsies se caractérisent par des crises correspondant à une activité électrique neuronale hippocampique excessive avec hypersynchronisation, mais également par une activité interictale perturbée essentiellement par l'apparition de pointes (activité isolée de forte amplitude et haute fréquence) et de ripples rapides (de fréquence comprise entre 200 et 400 Hz) (figure 3.1) et entraînant des déficits cognitifs, dont des troubles mnésiques, qu'il s'agisse de mémoire de travail (Krauss et al. 1997), de récupération (Kleen et al. 2013) ou de consolidation (Gelinas et al. 2016).

Notre étude de modélisation visait à reproduire, à partir d'un même modèle, l'en-

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

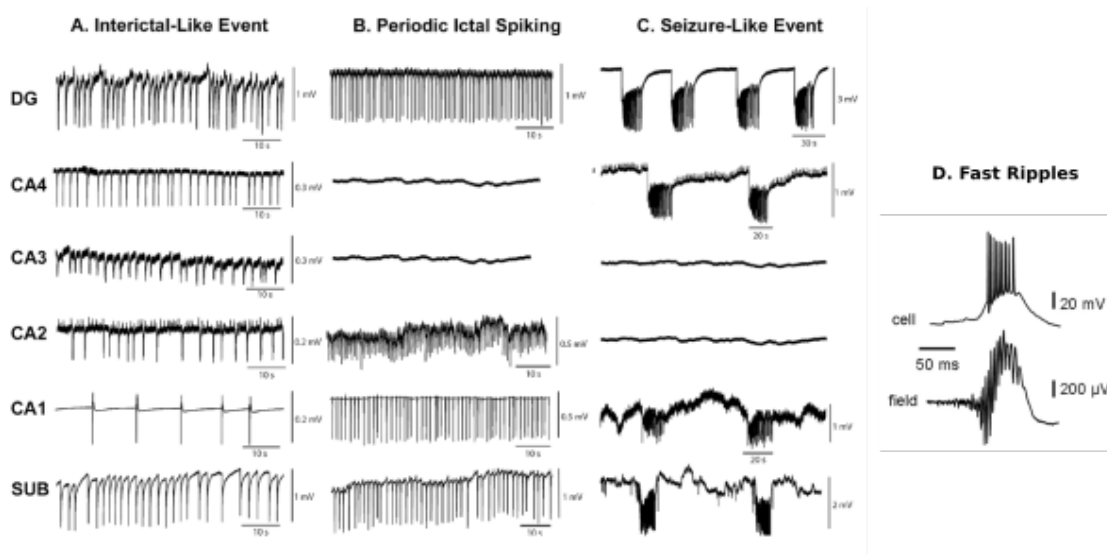


FIGURE 3.1 – Motifs d'activité épileptique hippocampique dans les épilepsies du lobe temporal méso. Repris de (Reyes-Garcia et al. 2018) (A, B, C) et de (Ibarz et al. 2010) (D) pour les ripples rapides.

semble de ces rythmes de nature différente afin d'en éclairer les mécanismes de génération. Nous avons en particulier mis en évidence des rôles spécifiques des propriétés du réseau et des dysfonctions à l'échelle du neurones dans les activités ictales et interictales respectivement, en états de veille et de sommeil lent profond. En effet, nous avons montré que le bourgeonnement des fibres moussues en conjonction avec la sclérose hippocampique est principalement responsable des crises épileptiques; toutes deux ayant des effets antagonistes : la croissance des fibres augmentant l'occurrence des crises alors que la sclérose a tendance à la diminuer. Bien que les canalopathies du potassium et les perturbations de la dynamique chlorure aient une influence perceptible sur la génération des crises, elles influencent essentiellement la génération de l'activité interictale. Le modèle reproduit, de plus, la plus forte propension des crises et des ripples rapides à se produire pendant la veille, alors que les pointes interictales apparaissent davantage pendant le sommeil. Ces résultats de simulations sont en accord avec les observations cliniques et pourraient expliquer la fréquente inefficacité des traitements ciblant spécifiquement les canaux potassiques dans la suppression des crises épileptiques dans les épilepsies du lobe temporal méso.

### 3.2.2 Article :

*Cell to network computational model of the epileptic human hippocampus suggests specific roles of network and channel dysfunctions in the ictal and interictal oscillations*

Soumis à *European Journal of Neuroscience* en août 2020.

**Authors :**

Amélie Aussel<sup>1,2</sup>, Radu Ranta<sup>2</sup>, Olivier Aron<sup>3</sup>, Louise Tyvaert<sup>3</sup>,  
Louis Maillard<sup>3</sup>, Sophie Colnat-Coulbois<sup>3</sup>, Laure Buhry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Lorraine, LORIA CNRS UMRS 7305, INRIA CR Nancy Grand Est, 54600 Villers–Nancy, France

<sup>2</sup>University of Lorraine, CRAN-CNRS UMR 7039, Nancy France

<sup>3</sup>Department of Neurology, CHRU de Nancy, Nancy, France

## Abstract

The mechanisms underlying the generation of hippocampal epileptic seizures and interictal events and their interactions with the sleep-wake cycle are not yet fully understood. Indeed, the epilepsies of the mesial temporal lobe are associated with hippocampal abnormalities both at the neuronal level (channelopathies, impaired potassium and chloride dynamics) and at the network level (neuronal and axonal loss, mossy fiber sprouting), and with more frequent seizures during wakefulness compared with slow-wave sleep. In this article, starting from our previous computational modeling work of the hippocampal formation based on realistic topology and synaptic connectivity, we study the role of micro- and mesoscale pathological conditions of the epileptic hippocampus in the generation and maintenance of seizures and interictal oscillations. We show, through the simulations of hippocampal activity during slow-wave sleep and wakefulness that : (i) both mossy fiber sprouting and sclerosis account for epileptic seizures, (ii) but they have antagonist effects (seizure occurrence increases with sprouting but decreases with sclerosis), (iii) though impaired potassium and chloride dynamics have little influence on the generation of seizures, they do play a role on the generation of interictal patterns, and (iv) seizures and fast ripples are more likely to occur during wakefulness and interictal spikes during sleep.

**Keywords :** hippocampus, epilepsy, sleep-wake cycle, computational modeling, Hodgkin-Huxley formalism, realistic anatomy, pathological connectivity.

**Abbreviations :** ACh, Acetylcholine ; AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid ; CA, Cornus Ammonis ; CAN, Calcium-Activated Nonspecific ; DG, Dentate Gy-

rus; EC, Entorhinal Cortex; GABA,  $\gamma$ -aminobutric acid; IED, Interictal Epileptiform Discharge; LFP, Local Field Potential; RMS, Root-Mean-Square; SD, Standard Deviation; sEEG, Stereotactic Electroencephalography; SNR, Signal-to-Noise Ratio.

## Introduction

The hippocampus can exhibit different oscillatory rhythms within the sleep-wake cycle, each of them being involved in different cognitive processes. For example, theta-nested gamma oscillations produced during wakefulness are associated with spatial navigation and working memory tasks (O'Keefe et Recce 1993; Axmacher et al. 2010), whereas Sharp-Wave-Ripple (SWR) complexes produced during slow-wave sleep and quiet wakefulness play an important role in memory consolidation ((Gabrielle Girardeau et Zugaro 2011; György Buzsáki 2015)). Models exist to reproduce and explain the generation of each of these rhythms individually : for Sharp-Wave Ripples, see (Taxidis et al. 2012) or (Roger D Traub, Bibbig et al. 2000) and for theta-nested gamma oscillations, see (Pastoll et al. 2013), (Fukai 1999), or (Bartos, Vida et Jonas 2007). Possible mechanisms and generation and transition between all these rhythms were discussed in (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018).

Understanding these oscillatory rhythms is all the more important that altered hippocampal rhythms are involved in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy, a form of epilepsy affecting about 0.6 person per 1000 people (Asadi-Pooya et al. 2017) and which is pharmacoresistant in most of the cases. On top of hippocampal seizures (episodes of excessive neural activity), the epileptic hippocampus also produces interictal epileptic patterns which have been shown to be associated with cognitive impairments of working memory (Krauss et al. 1997), memory maintenance and retrieval (Kleen et al. 2013), and memory consolidation (Gelinás et al. 2016).

As for physiological rhythms, some models have also been previously developed to reproduce epileptic seizures (see the review from (Stefanescu et al. 2012)) or interictal spikes (brief peaks of synchronous activity, see for example (Demont-Guignard et al. 2009)), but these models cannot fully explain the correlations between neuropathological conditions of the hippocampus, physiological processes such as the sleep-wake cycle, and the resulting oscillations. Furthermore, computational models have typically studied epileptic phenomena at a single scale, focusing on either cellular pathologies (such as (Cressman et al. 2009) on the role of potassium and sodium dynamics, or (Dyhrfeld-Johnsen 2008) on the role of hyperpolarization activated current) or network properties (see (F. Wendling et al. 2002) on the synaptic coupling between neuronal populations, (Netoff 2004) on the topology of synaptic connections or (Morgan et Soltesz 2008) on the role of sclerosis and mossy fiber sprouting), and thus little is known about their joint effects.

In this context, the main objective of this article is to provide better understanding of pathological hippocampal oscillations : epileptic seizures, interictal spikes and fast ripples. We do so by developing a multi-scale computational model of the hippocampus regrouping many mechanisms previously described in separate works, and analyzing



its oscillatory activity as we vary different parameters representing either structural or functional properties of the network, as well as pathological modifications typically observed in epilepsy.

More precisely, we extend a healthy hippocampus model of the sleep-wake cycle we previously presented in (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018) so as to include four typical pathological modifications of the hippocampus seen in mesial temporal lobe epilepsies, that is hippocampal sclerosis (Blümcke et al. 2013), mossy fiber sprouting ((Buckmaster et al. 2002)), impaired potassium dynamics ((Lerche et al. 2012), (Coulter et Steinhauer 2015)), and impaired chloride dynamics in pyramidal neurons (and its influence on inhibition, (Huberfeld et al. 2007)). These modifications involve both network connectivity and single neuron dynamics. It should be noted that our model of the healthy hippocampus was unable to reproduce pathological outputs even in presence of pathological inputs. The model also includes a simulation of the Local Field Potential (LFP) generated by the neurons, so as to be comparable with clinical recordings.

In the present work, after introducing the model and justifying our choices of healthy parameters with a Sobol' sensitivity analysis, we first analyze our epileptic hippocampal network's behavior under stereotypical inputs, and study how these four parameters can induce saturation or modify neural oscillatory frequency. We also investigate whether the specific functional connectivity of wakefulness induced by cholinergic modulation could make this state more vulnerable to epilepsy-associated damage.

We then apply realistic stimulation to the network in order to find which choice of parameters enable the reproduction of hippocampal seizure, as well as two types of interictal patterns, interictal spikes and fast ripples.

Finally, after presenting the detailed results of these different simulations, we focus our discussion on the role and the balance of the modeled phenomena in epilepsy : how do the network related pathologies (mossy fiber sprouting and sclerosis) and the cellular mechanisms (potassium and chloride dynamics) affect seizure and interictal events production? Which is their coupling with sleep and wakefulness states? Is it possible to infer on the behavioural and cognitive impairments, essentially memory deficits, usually associated with hippocampal epilepsy?

## Materials and Methods

In this section, we will succinctly present the main features of our model of the healthy hippocampus (developed in (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018)), before showing how it was modified to account for epileptic abnormalities. We will then explain thoroughly how we simulated and analyzed the behavior of this epileptic model.

### Computational modeling of healthy hippocampal oscillations

The model proposed in this paper is directly inspired from our previous work ((Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018)). We recall that this model covers multiple scales, from channel level mechanisms (Hodgkin-Huxley formalism, used to model classical K and

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

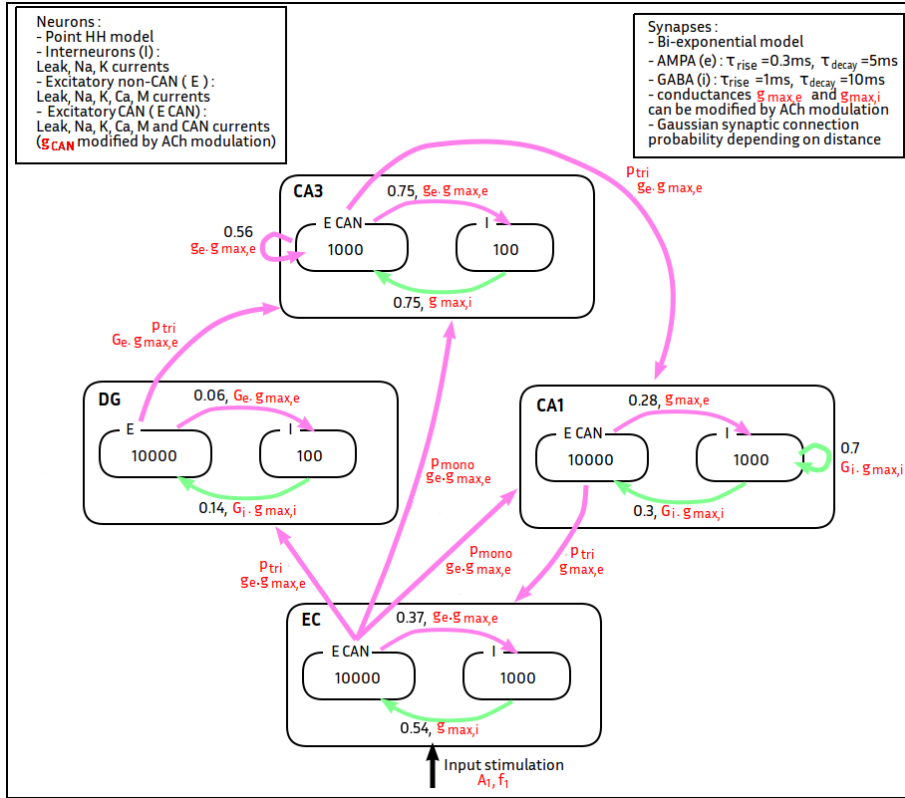


FIGURE 3.2 – Diagram of our model of the hippocampal formation, with the parameters to be studied appearing in red. The number of neurons of each type in each region is shown inside black boxes. Purple arrows represent AMPA synaptic interactions, and green arrows represent GABA synaptic interactions, with next to them the corresponding connection probability and the maximum synaptic conductance. The black arrow represent input stimulation given to the EC neural populations.

Na channels, but also Calcium-Activated Nonselective cation channel - CAN) to realistic anatomy and modulated connectivity (intra and inter structures connection probabilities and gains on synaptic conductances), including more than thirty thousand neurons to represent the four main regions of the hippocampal formation : the Dentate Gyrus (DG), CA3, CA1, and the entorhinal cortex (EC). The model is driven by a set of parameters (gains, maximum probabilities, input characteristics), themselves with biological significance. The complete structure is given Figure 3.2. In our previous paper, we have proposed a set of parameters and mechanisms able to explain sleep-wake variations of the oscillatory patterns (SWR, theta-gamma) and the transitions between them. For details, see (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018).

The first aim of this paper is to explore further, more systematically, the role of these parameters (in red in figure 3.2). This parameter study is presented in section 3.2.2. Once a set of parameters is defined for the healthy hippocampus, the epileptic model

will be built upon it.

#### Model changes to account for epilepsy

Among the different changes that can occur in an epileptic hippocampus, we chose to focus on four in particular : hippocampal sclerosis, mossy fiber sprouting, increased excitability and impaired inhibition.

Hippocampal sclerosis was modeled by reducing the number of excitatory neurons in each subregion of the model as a fraction  $scl$  of the maximum pyramidal cell and granule cell reduction observed in type 1 hippocampal sclerosis (see (Blümcke et al. 2013)). More precisely, the number of excitatory neurons was set to :

- $10000 \cdot (1 - 0.75scl)$  in the entorhinal cortex
- $10000 \cdot (1 - 0.6scl)$  in the dentate gyrus
- $1000 \cdot (1 - 0.8scl)$  in CA3
- $10000 \cdot (1 - 0.8scl)$  in CA1

with  $scl$  varying between 0 (no sclerosis) and 1 (high sclerosis). The number of inhibitory neurons on the other hand was left unchanged in accordance with the clinical and experimental literature (see for example (Babb et al. 1989) and (Fritschy et al. 1999)). With  $scl = 0$ , the number of excitatory neurons in all regions is the same as in our healthy hippocampus model.

Mossy fiber sprouting (see (Buckmaster et al. 2002)) was represented by including recurrent excitatory connections in the dentate gyrus as well as increasing the number of connections from excitatory to inhibitory neurons in this region, and to CA3 and CA1 neurons. A parameter  $spr$  varying between 0 (no sprouting) to 1 (high sprouting) was defined to modify the maximum synaptic connection probabilities to :

- $0.1 \cdot spr$  from excitatory to excitatory neurons, so that each excitatory neuron makes in average 300 synapses with  $spr = 1$ , in accordance with the maximum 500 new synapses reported in a pilocarpine epilepsy model in (Buckmaster et al. 2002)
- $0.06 \cdot (1 + spr)$  from excitatory to inhibitory neurons, so that each excitatory neuron forms about 1% of its new synapses with inhibitory interneurons.

Regarding the increased excitability of pyramidal cells, we chose to change the equilibrium potential  $E_K$  of their potassium channels, which could represent for example a channelopathy ((Lerche et al. 2012)) or impaired glial function ((Coulter et Steinhauser 2015)). A healthy hippocampus is characterized with  $E_K = -100mV$ , and this value is increased to  $-90mV$  or  $-80mV$ , increasing neuronal excitability, to represent epilepsy.

Finally, different mechanisms can alter synaptic inhibition in mesial temporal lobe epilepsy. The one we focus on here is the accumulation of chloride ions inside pyramidal cells changing the reversal potential of GABA synapses (see (Huberfeld et al. 2007) or (Auer et al. 2020)).

We propose to model chloride ion concentration in each excitatory neuron as a simple

## 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

---

first order process :

$$\frac{d[Cl^-]}{dt} = -\frac{[Cl^-]}{\tau_{Cl}} \quad (3.1)$$

with  $\tau_{Cl}$  the decay rate of  $[Cl^-]$ . Whenever the excitatory neuron emits an action potential, the concentration  $[Cl^-]$  is then increased by a fixed amount (set here to 0.2). A healthy hippocampus is characterized by a fast  $\tau_{Cl}$  decay rate of 0.1s ; we increased this value up to 0.5s or 1s to represent epilepsy.

The expression of the resting potential  $E_I$  of the inhibitory synaptic current received by the neuron is then modified to :

$$E_I = \begin{cases} -80mV & \text{if } [Cl^-] \leq 0.5 \\ 0mV & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (3.2)$$

i.e., when  $E_I = 0$  mV, the synapses become excitatory. The values involved in this model have been chosen so that the threshold  $[Cl^-] = 0.5$  is scarcely exceeded in a simulation with parameters representing a healthy hippocampus.

To summarize, our epilepsy study introduces 4 new parameters in our hippocampal model,  $scl$ ,  $spr$ ,  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$ , representing respectively hippocampal sclerosis, mossy fiber sprouting, pyramidal cell hyperexcitability and impaired inhibition. These parameters are to be studied in relation with the vigilance state, which can be set to either slow-wave sleep or wakefulness, according to the methodology described in sections 3.2.2 and 3.2.2, and our previous work (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018).

### Inputs to the hippocampal model

The behavior of the model is investigated under two different types of inputs, either stereotypical or based on sEEG recordings.

First, in section 3.2.2, we begin by applying a stereotypical input current directly to all the excitatory and inhibitory neurons of the entorhinal cortex. To study the response of our model to input variations, we applied a square wave current  $I_{stim}$  starting at  $t_0 = 250ms$  of which we varied the maximum value  $A_1$  as well as the frequency  $f_1$  across simulations :

$$I_{stim}(t) = \begin{cases} A_1 & \text{if } \{t > t_0 \text{ and } \sin(2\pi f_1(t - t_0)) \geq 0\} \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (3.3)$$

In section 3.2.2, we then apply a more realistic input to the network, this time derived from sEEG measurements in human patients. The LFP data we used was obtained from patients presenting mesio-temporal refractory epilepsy, implanted with deep intracerebral electrodes for surgery planning at the Neurology Service of the University Hospital (CHU) in Nancy, France. The patient gave his informed consent for using data. The sEEG electrodes (Dixi Medical ®, France) had a diameter of 0.8mm, with 2mm-long contacts and 1.5mm inter-contact distance. The patient was notably implanted in the prefrontal cortex, the temporal lobe and in both hippocampi (see Figure 3.3 for an MRI image of the implantation of an electrode in the hippocampus), one of them being the

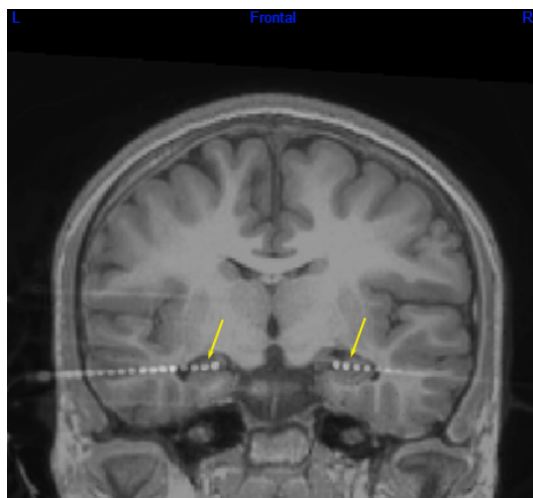


FIGURE 3.3 – Coregistered CT-MRI image showing the implantation of SEEG electrodes in a patient’s hippocampi (frontal view).

seizure onset zone. The position of the electrodes in the patient’s brain was automatically ascertained using a procedure described in (Hofmanis et al. 2011).

The signals were recorded using Micromed®, Italy acquisition system. The sampling frequency was 1024 Hz. The signals of each patient were labelled by neurologists to identify the different stages of the sleep-wake cycle (based on EEG signal) as well as to locate any epileptic phenomena from the data (interictal or seizures). We used data from either the slow-wave sleep or wakefulness state.

From the data recorded on the electrodes located in the prefrontal cortex, the lateral temporal lobe and the temporal pole, three groups of 10000 Poisson neurons were defined : each of their firing rates was obtained by first high-pass filtering the LFP from one of these regions above 5Hz, then taking its absolute value, and finally scaling it to a 0-200Hz range, so as to roughly follow its temporal evolution. Each of the Poisson neuron group was connected to the neurons of a different slice of the entorhinal cortex region with a uniform probability of 0.05 through excitatory synapses with the same conductance  $g_{max,e}$  as within the network.

### Output of the hippocampal model : LFP approximation

Point neurons cannot generate extracellular potentials, as they do not respect current conservation laws. A minimal neuron model able to generate LFP has to be dipolar ((Pettersen et al. 2012)). As the LFP is thought to be mainly due to synaptic currents, the neural dipoles are supposed to form between the dendritic and synaptic compartments of the neurons.

For each excitatory neuron, its projection on the stratum moleculare was thus computed as an estimation of the position of its apical dendrites (Figure 3.5), and its projection on the stratum oriens as an estimation of the position of its basal dendrites. The synaptic

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

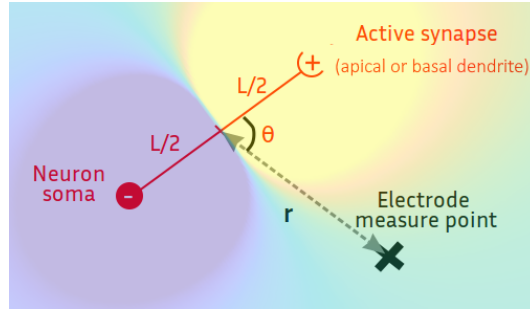


FIGURE 3.4 – Diagram of the parameters  $L$ ,  $r$  and  $\theta$  used to compute the contribution of single neuron to the LFP.

compartments of the neural elementary dipole was set to the basal or apical dendrites depending on the synapse type, following existing literature (see for example (Andersen et al. 2007)). Moreover, as interneurons contributions to the LFP are very small (Mazzoni et al. 2015), their microscopic geometry and thus the LFP they generate were neglected (point neurons).

The analyzed output is the extracellular potential generated by the network, at a macroscopic scale.

The modelling of the LFP follows the approach proposed in (Mazzoni et al. 2015). More precisely, the potential in every point in space was approximated by a weighted sum of the synaptic currents arriving at each pyramidal neuron (both excitatory and inhibitory) while neglecting the influence of the synaptic currents arriving onto interneurons. Considering the neurons as dipoles (with orientation and amplitude given by the above described projections of the soma), the contribution  $U$  of a neuron of length  $L$  to the extracellular potential at any point in space, at a distance  $r$  and an angle  $\theta$  from the midpoint of the neuron (see Figure 3.4), writes as :

$$U = \frac{L \cos \theta}{4\pi\sigma r^2} (I_{synE} + I_{synI}) \quad (3.4)$$

where  $\sigma = 0.3 S/m$  is the conductivity of the extracellular medium, which we considered homogeneous.

The LFP at one point is the sum of the contributions from all the excitatory neurons in the entorhinal cortex and the hippocampus (dentate gyrus, CA3, and CA1) :  $LFP = \sum U$ . In order to model the signal recorded by the macroscopic electrode and to compare it with real patient recordings, we averaged the LFP on two sets of 144 points evenly distributed on a cylinder of diameter 0.8mm going through the network, each of them representing a 2mm-long contact, separated by 1.5mm, and computed the difference between the two resulting signals, as in a bipolar sEEG montage (see figure 3.5).

Similarly to what was done in the intracerebral EEG recordings available to us (section 3.2.2), the simulated LFP was also bandpass filtered between 0.15Hz and 480Hz and downsampled to 1024Hz.

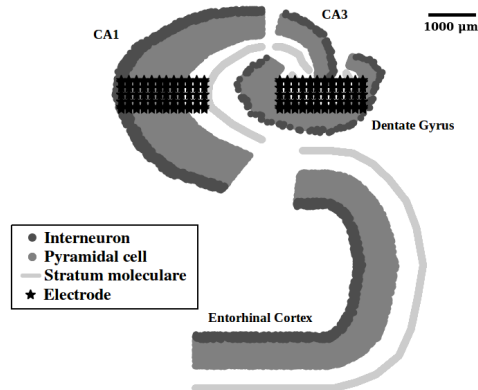


FIGURE 3.5 – Topology of the entorhinal cortex and the hippocampus used in the model, along with the two simulated electrode contacts, as in (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018).

### Detection of epileptic oscillations in the modeled LFP

In clinical context, pathological oscillations such as seizures and interictal discharges (IEDs) are commonly detected by visual inspection of the EEG or sEEG signals by an expert. Their automated detection is still an active research field and often relies on machine learning techniques to cluster the data into a physiological and an epileptic set (see for example (Paul 2018) for the detection of seizures or (Gaspard et al. 2014) for IEDs).

In this work, we chose to keep a rather simple approach for the detection of pathological oscillations in our simulated signals. Seizures were characterized by an increase in the power in the theta to alpha band (4-10Hz), as was for example found out in intracerebral recordings in (Naftulin et al. 2018).

Interictal spikes, sharp-wave ripples, and fast ripples were detected by first filtering our simulated LFP in the corresponding frequency bands (10-80Hz, 120-200 Hz and 200-500Hz respectively), and computing the root mean square envelope (RMS) of the resulting signals. Events were then defined as portions of LFP with RMS higher than its mean value and with a peak at least four times its standard deviation in at least one of the defined frequency band. IEDs were defined as events with a peak in the RMS of the 10-80Hz filtered signal but no peak in the ripple or fast ripple frequency ranges, ripples were defined as events with a peak in the RMS of the 120- 200Hz filtered signal but no peak in the fast ripple frequency range, and fast ripples were defined as events with a peak in the RMS of the 200-500Hz filtered signal.

Because the hippocampus is able to produce both fast oscillations (gamma to fast ripple frequency range) and slow oscillations (delta to theta frequency range), we also chose to interpret the following outputs of our model : the peak frequency of the LFP spectrum in the 30-500Hz range  $f_{fast}$  (from gamma to ripple and higher) and the peak frequency of LFP spectrum in the 1-30Hz range  $f_{slow}$  (which includes the delta and theta

frequency bands).

### Simulation tools

All the simulations were performed using the Brian2 libraries for Python ((Stimberg et al. 2014)), on the Grid'5000 testbed, supported by a scientific interest group hosted by Inria and including CNRS, RENATER and several Universities as well as other organizations (see <https://www.grid5000.fr>).

As the space of parameters is highly dimensional, a specific methodology was applied in order to explore the influence of these parameters on the model output. This methodology, based on DOE / Sobol's, is detailed in the appendix. It allowed us to establish a set of parameters (as well as confirm our previous choices from (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018)) able to explain SWR and theta-gamma (sleep / wake oscillations) and mechanisms of transition between them.

Once the healthy model established, we have explored the space of the epileptic parameters ( $spr$ ,  $scl$ ,  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$ ). The dimension being much lower, we could sample it regularly instead of using DOE/Sobol's schemes, performing a total of 648 two-second long simulations under stereotypical inputs and 648 two-minute long simulations under realistic inputs.

## Results

### Parameter choice for healthy hippocampus modeling

So as to get an intuition on the behaviour of the model, we first conducted an exploration of the parameter space following a Box-Benhken design of experiments (DOE) matrix and a Sobol' sensitivity analysis with our ten parameters (the simulation amplitude  $A_1$ , the stimulation frequency  $f_1$ , the connection probability on the trisynaptic pathway  $p_{tri}$ , and monosynaptic pathway  $p_{mono}$ , the maximum conductance of excitatory synapses  $g_{max,e}$ , and inhibitory synapses  $g_{max,i}$ , the gain on the conductance of ACh-enhanced excitatory synapses  $G_e$ , on ACh-reduced excitatory synapses  $g_e$ , on ACh-enhanced inhibitory synapses  $G_i$ , and the conductance of the CAN channel  $g_{CAN}$ ), which described in full details in Annex ???. This analysis was performed using stereotypical inputs, as the influence of realistic inputs has already been studied in (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018).

Quantifying typical oscillations of the sleep-wake cycle can be done by choosing the appropriate sets of parameters so as to have  $f_{slow}$  in the delta range (1-4Hz) and  $f_{fast}$  in the gamma range (30-90Hz) for wakefulness and  $f_{slow}$  in the theta range (5-10Hz) and  $f_{fast}$  in the ripple range (130-200Hz) for slow-wave sleep respectively. We showed before the frequency  $f_{slow}$  is mostly determined by the frequency  $f_1$  of the input, which is why this section will mostly be focused on the choice of parameters needed to obtain oscillations either in the gamma or ripple range.

Among the parameters that can be used to tune the network's behavior, some of them like  $g_e$ ,  $G_e$ ,  $g_i$  and  $g_{CAN}$  that reflect ACh neurotransmitter concentrations could



### Chapitre 3. Applications biomédicales

change their value to better reproduce either sleep or wakefulness oscillations. On the other hand,  $p_{tri}$  and  $p_{mono}$  represent the structural connectivity of the network, so they should not be changed between simulations once properly set. The same holds true for  $g_{max,e}$  and  $g_{max,i}$  which represent the basic conductances of synapses (i.e. without any synaptic plasticity or external neurotransmitter influence).

Using this analysis enabled us to reduce the amount of simulations needed to find suitable sets of parameters to reproduce healthy sleep and wakefulness oscillations compared to a regular sampling of the (10-dimensional) parameter space. All these choices of parameters can be found in Table 3.1, and will be reused in our study of the epileptic hippocampus.

From the simulations performed for the Sobol' sensitivity analysis, we classified the parameters depending on the frequency range of the output  $f_{fast}$  (into gamma, 30-90Hz, and ripple 130-200Hz frequency bands), and represented their distribution on Figure 3.6. Four parameters,  $p_{mono}$ ,  $g_{max,i}$ ,  $g_e$  and  $g_{CAN}$ , have a significantly different distribution between the gamma and ripple bands ( $p < 0.001$  in a Wilcoxon–Mann–Whitney test). Figure 3.7 shows the value of  $f_{fast}$  depending on these four parameters on all the 2200 simulations performed in the Sobol' analysis. Overall, a large set of parameters could be used to produce either sleep or wakefulness oscillations.

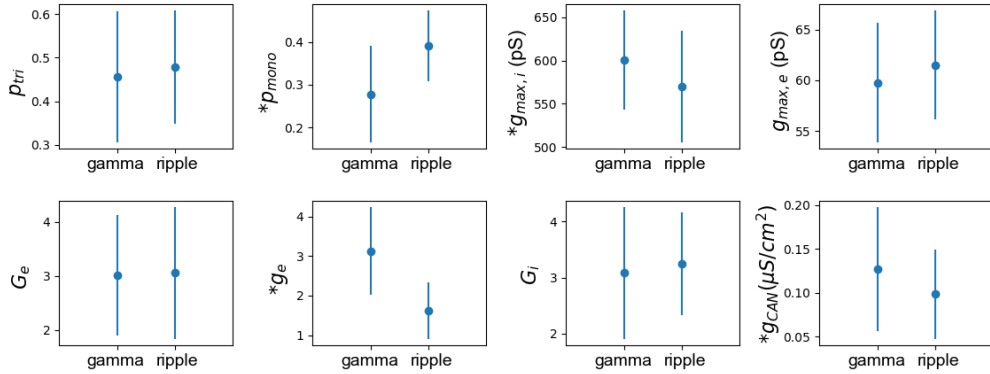


FIGURE 3.6 – Mean and standard deviation of the set of parameters yielding fast oscillations in the gamma (30-90Hz) and ripple (130-200Hz) frequency range respectively. A star (\*) next to a parameter's name indicate that the gamma and ripple sets are statistically different ( $p < 0.001$  in a Wilcoxon–Mann–Whitney test).

Because  $p_{tri}$  and  $g_{max,e}$  can be shown (Figure ??) to have only limited influence on the output oscillations, we chose to keep them at the mean value of the previous studied range, that is :  $p_{tri} = 0.45$  and  $g_{max,e} = 60pS$ . The value of  $g_{max,i}$  is slightly more influential, but as shown on Figure 3.6 the mean value  $g_{max,i} = 600pS$  is also appropriate to be able to reproduce both gamma and ripple oscillations.

The parameters  $G_e$  and  $G_i$ , which have very limited influence on  $f_{fast}$ , represent the possible increases of the synaptic conductances due to the presence of neurotransmitters

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

such as Acetylcholine in the network. Therefore, we chose to have  $G_e = G_i = 1$  to represent the slow-wave sleep state (that is, the absence of Acetylcholine), and  $G_e = G_i = 3$  (the mean value of the range we studied) for the representation of the wakefulness state, for biological plausibility reasons.

Then, the three main parameters that remain to be chosen are  $p_{mono}$ ,  $g_e$  and  $g_{CAN}$ . From Figure 3.7, it can be seen the fastest oscillations (i.e. in the ripple range) can be obtained roughly when  $g_e$  and  $g_{CAN}$  are low, and  $p_{mono}$  is rather high. Conversely, oscillations in the gamma range are obtained with higher  $g_e$  and  $g_{CAN}$  and low  $p_{mono}$ .

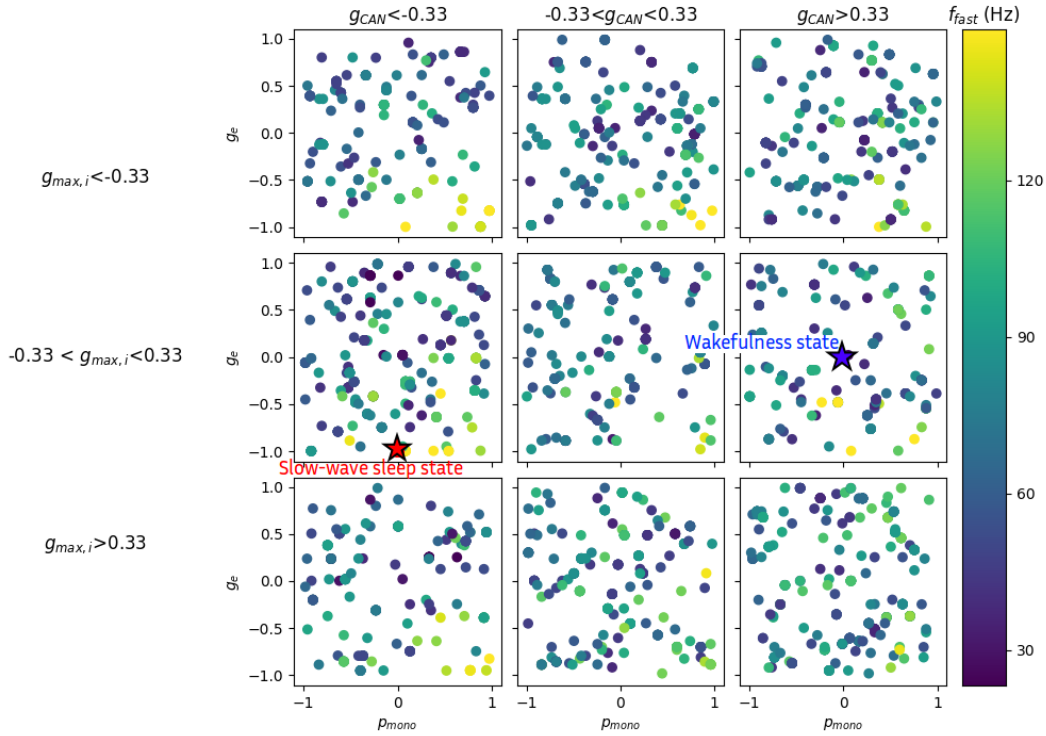


FIGURE 3.7 – Evolution of the  $f_{fast}$  oscillatory frequency depending on the parameters  $g_{max,i}$ ,  $g_e$ ,  $p_{mono}$  and  $g_{CAN}$  (normalized). The parameter values chosen to represent the slow-wave sleep and wakefulness states are shown with a red and blue cross respectively.

Because  $p_{mono}$  should be kept the same during wakefulness and slow-wave sleep for biological plausibility, we chose to use the mean value of 0.3. For the other values, we chose to have  $g_{CAN}$  set to its minimal value to represent sleep ( $0.5\mu S/cm^2$ ) and to its highest value during wakefulness ( $25\mu S/cm^2$ ), and  $g_e$  to its lowest value during sleep ( $g_e = 1$ ) and to its middle value ( $g_e = 3$ ) during wakefulness to stay coherent with the other parameters representing the variation of synaptic conductances  $G_e$  and  $G_i$ . These values, also represented on Figure 3.7, are in agreement with our previous study in realistic inputs ((Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018)).

Parameter	Slow-wave sleep value	Wakefulness value
$p_{tri}$	0.4	
$p_{mono}$	0.3	
$g_{max,i}$	600pS	
$g_{max,e}$	60pS	
$G_e$	1	3
$g_e$	1	3
$G_i$	1	3
$g_{CAN}$	$0.5\mu S/cm^2$	$25\mu S/cm^2$

TABLE 3.1 – Choice of network parameters for the sleep and wakefulness state

### Influence of the epilepsy parameter changes under stereotypical inputs

In this section, we apply a stereotypical square-wave input to our network to study the frequency of the oscillations it can produce under different values of the epilepsy parameters.

#### Pathological oscillations produced by the epileptic model

Under stereotypical inputs, i.e. when stimulating entorhinal cortex neurons with a positive square current, the LFP generated by the network shows coupled fast and slow oscillations whose frequency varies with the epilepsy parameters.

The evolution of the fast oscillations peak frequency  $f_{fast}$  as a function of the four parameters  $spr$ ,  $scl$ ,  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$  is shown on Figure 3.8-A for slow-wave sleep and wakefulness respectively. Each subplot of this figure shows in color the values of  $f_{fast}$  depending on  $spr$  and  $scl$ , for fixed values of  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$ , which correspond to the line and column at which the subplot appears. The point in the bottom-left corner of the bottom-left plot therefore corresponds to a healthy hippocampus model. This layout will be used again throughout this article for the representation of other model outputs.

In both the slow-wave sleep and wakefulness modes, high mossy fiber sprouting level comes with higher frequency fast oscillations compared to the healthy hippocampus. Reciprocally, high hippocampal sclerosis tends to reduce the frequency of the fast oscillations produced by the network.

From this study, it seems that the fast ripple oscillations observed in epileptic hippocampus experimentally in wakefulness and slow-wave sleep could be obtained in our model with high mossy fiber sprouting level and rather low sclerosis level. An hyperexcitability of the pyramidal neurons (controlled by the parameter  $E_K$ ) would facilitate such pathological oscillations. As for slower epileptiform patterns such as interictal discharges, these could be obtained more easily with higher sclerosis levels and medium

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

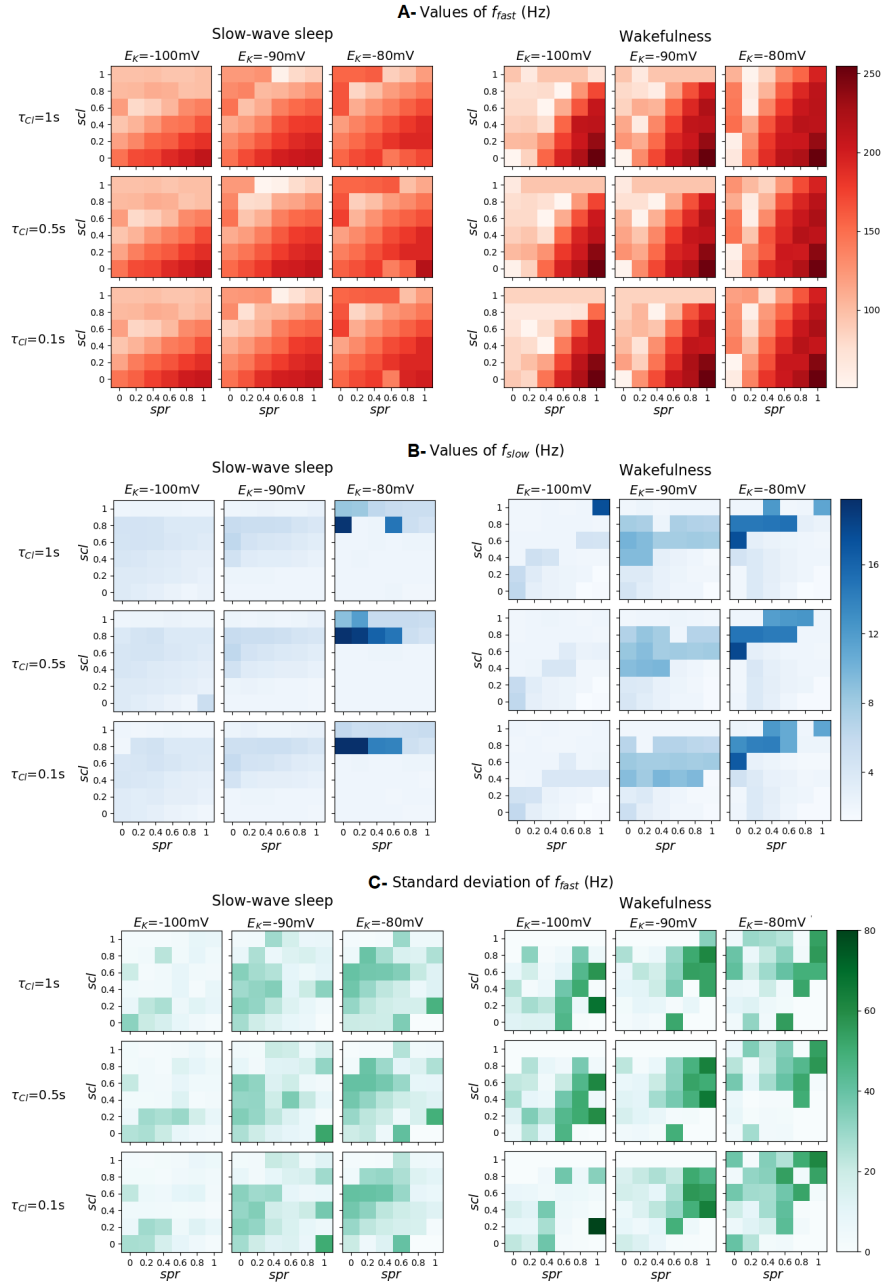


FIGURE 3.8 – Evolution of the frequency of the simulated LFP for different values of  $spr$ ,  $scl$ ,  $E_K$  and  $\tau_{C1}$ . A- Fast oscillation frequency  $f_{fast}$ . B- Slow oscillation frequency  $f_{slow}$ . C- Standard deviation of the fast oscillation frequency  $f_{fast}$ . In each plot, the left panel shows results under slow-wave sleep settings, while the right panel shows wakefulness settings. The input stimulation has frequency  $f_1 = 2.5\text{Hz}$  and amplitude  $A_1 = 1.2\text{nA}$  for slow-wave sleep and  $f_1 = 2.5\text{Hz}$  and  $A_1 = 0.8\text{nA}$  for wakefulness.

mossy fiber sprouting level. These hypothesis will be tested with realistic inputs in the next section.

It should also be noted that when presented with an input consisting of several stimulations with the same duration and amplitude, the network can respond at different frequencies, as can be seen on Figure 3.8-B, where the standard deviation of the  $f_{fast}$  frequency of the network activity emerging from successive stimulations is shown. This is especially true for intermediate to high values of all four parameters, that is when the network is at the limit between a healthy and a fast pathological behavior. The standard deviation of  $f_{fast}$  is also higher in the wakefulness compared to the slow-wave sleep state. Because no parameter was changed between successive stimulations, it is likely that the different oscillatory frequencies result from a different initial state of the network when the stimulation starts (for example, the initial membrane potential of neurons, which are set randomly), and from the internal noise in the neuron models.

Epileptic features of the network influence the slow frequency of the oscillations  $f_{slow}$  as well, when the network is stimulated with a constant input (Figure 3.8-C). In particular, high sclerosis and sprouting enable the network to produce oscillations in the theta frequency band under constant input during wakefulness, and even in the alpha or beta band when potassium dynamics are altered.

It is interesting to notice that our experiments could in principle be used for predicting the output of the model. Indeed, the relationship between the fast oscillations frequency  $f_{fast}$  and our four parameters can be estimated with a second order polynomial function (with a least-square method). This estimation yields a coefficient of determination  $R^{2\ 1}$  of 0.84 in the wakefulness mode and 0.77 in the slow-wave sleep one. In wakefulness, the most important parameters are the mossy fiber sprouting level  $spr$  and the sclerosis level  $scl$ , while in slow-wave sleep it is the sclerosis  $scl$  followed by the potassium channel equilibrium potential  $E_K$  (see Figure 3.9). The value of  $f_{fast}$  also increases with the amplitude of the input  $A_1$ , especially under slow-wave sleep settings.

#### Model saturates in extreme high sprouting - low sclerosis conditions

Certain parameters values cause the network to saturate after a few seconds, i.e. to produce continuous paroxystic neural spiking in all the regions of the model, which does not stop even after all external input to the network is removed. This abnormal activity first arises from CA3, which can be expected knowing that this region is the one with highest recurrent excitation. The LFP in this saturated state shows a peak in the fast ripple frequency band (above 200Hz) in its spectrum.

Under wakefulness settings, such saturation state only appears with high mossy fiber sprouting level  $spr$  and low hippocampal sclerosis level  $scl$  ( $(spr = 0.8, scl = 0)$ ,  $(spr = 1, scl = 0)$  or  $(spr = 1, scl = 0.2)$ ), which is consistent with an overall epileptogenic effect of sprouting ((Santhakumar et al. 2005)) compared to a protective effect of sclerosis ((Lopim et al. 2016)).

---

1.  $R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$  with  $y$  the observed values to estimate,  $\bar{y}$  the mean of the observed values,  $\hat{y}$  the modeled values and  $N$  the number of data points

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

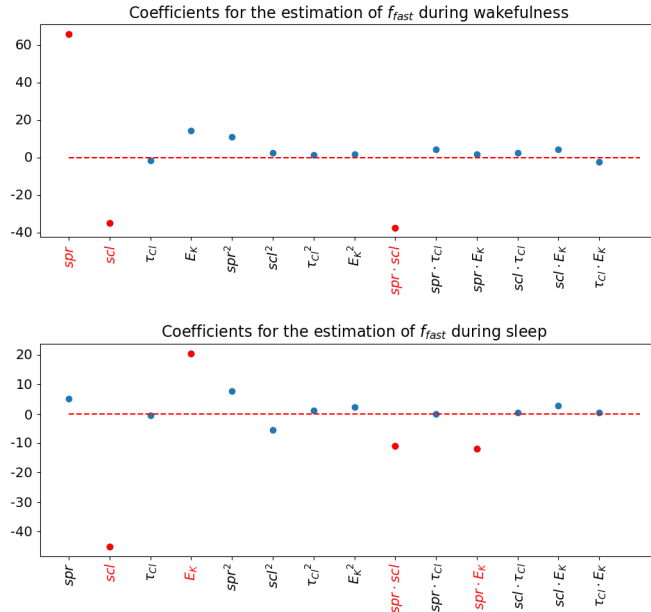


FIGURE 3.9 – Coefficients measuring each parameter’s individual, squared or joint influence in the modeling of  $f_{fast}$  in the wakefulness (upper panel) and slow-wave sleep modes (lower panel). The significant coefficients ( $p < 0.001$ ) are shown in red.

During slow-wave sleep, this phenomenon arises from a smaller subset of the parameters space, that is with high pyramidal cell hyperexcitability ( $E_K = -80mV$  or higher), very high sprouting ( $spr = 0.8$  or higher), and no hippocampal sclerosis ( $scl = 0$ ). In conditions where instability appears only in wakefulness, it seems to arise from the modified synaptic connectivity accompanying wakefulness (and the increased excitatory synaptic strength in the dentate gyrus in particular), and not from the increased CAN current.

Overall, results in the next sections should be interpreted with caution for areas of the parameter space leading to such paroxysmic activity, although it should be noted that these areas (with excessive sprouting but little to no sclerosis) are unlikely to be seen in a human hippocampus in the first place.

#### Reproduction of epileptiform activity under realistic inputs

We next applied a realistic input to our network as defined in Section 3.2.2. More precisely, we chose portions of signal from a patient including a seizure episode during both slow-wave sleep and wakefulness to study seizure appearance in our model, and portions of wakefulness and slow-wave sleep signal from another patient without seizures for the study of interictal events.

#### Seizure-like activity appears under balanced sclerosis and mossy fiber sprouting

Under wakefulness settings, it is possible for the model to reproduce seizures with similar timing and duration as in clinical measurements, as shown on Figure 3.10-A1, which goes with an increased power in the theta frequency band. Increasing the parameters  $spr$  or  $E_K$ , or decreasing the parameter  $scl$ , tends to make the seizure in the model last longer or even never stop (though it should be noted that our model does not include any internal seizure termination mechanisms), as well as it increases the amplitude and frequency of the discharges in it, as shown for example on Figure 3.10-A2). Choosing parameters closer to a healthy state has the opposite effect, to a point where the seizure disappears. The longer seizures as the one on Figure 3.10-A2 show a slow increase in their theta band power at the beginning of the seizure similar to that of the real seizure. The seizure-like activity in the simulated LFP occurs when the input stimulation shows an increased power in the theta to beta frequency bands, in accordance with our previous results on stereotypical inputs. No significant change occur in the spectrum of the LFP before the beginning of the seizure.

The total power in the theta band in the whole seizure episode (Figure 3.10-B) is increased compare to a healthy network when the sclerosis parameter  $scl$  is smaller than the sprouting parameter  $spr$ , and is strongly reduced at higher sclerosis levels. Under wakefulness settings, the neuronal hyperexcitability controlled  $E_K$  is slightly increasing the range of the  $spr$  and  $scl$  parameters enabling such high power in the theta band, thus making the network more prone to generate epileptiform activity. On the other hand, the slow-wave sleep network shows only a moderated increase of its theta band power in a highly sprouted compared to a healthy case, which shows that this vigilance state has a rather protective effect against seizures.

#### Interictal spikes and fast ripples depend on both single-cell and network level parameters

It is possible for the network to produce high amplitude, brief activity peaks similar to IEDs as shown on Figure 3.11-A. These interictal spikes tend to appear when a healthy slow-wave sleep network would produce large amplitude, slow oscillations (see Figure 3.11-B). They are more easily produced by a slow-wave sleep compared to a wakefulness network, especially when the sclerosis level  $scl$  is higher than the sprouting level  $spr$  (Figure 3.11-C). On top of that, the model predicts that impaired potassium or chloride dynamics (i.e. high  $E_K$  or  $\tau_{Cl}$ ), enable the production of a large number of IEDs both in sleep and wakefulness in the  $spr > scl$  region of the parameter space.

The network is also able to reproduce fast ripples, i.e. transient events with peak frequency higher than physiological sharp-wave ripples (typically 200-500Hz), such as the example shown on Figure 3.12-A. These events can appear both in the slow-wave sleep and wakefulness modes, though they are more numerous in simulations in wakefulness settings (Figure 3.12-C). Numerous wakefulness fast ripples emerge from almost any combination of parameters, however under slow-wave sleep settings they are more

### 3.2 Modélisation de l'hippocampe épileptique

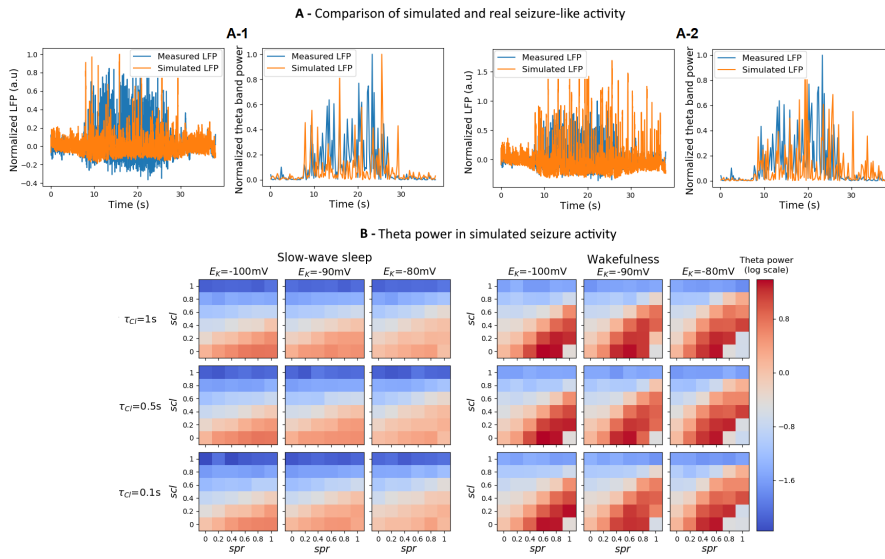


FIGURE 3.10 – Reproduction of seizure-like activity under realistic inputs. A-Comparison of the measured hippocampal LFP and its theta band power around a seizure in a patient (blue) and the simulated LFP of the model (orange). Example A-1 : With  $spr=0.6$ ,  $scl=0.6$ ,  $E_K = -100mV$  and  $tau_{Cl}=0.1$  second. Example A-2 : With  $spr=0.6$ ,  $scl=0.4$ ,  $E_K = -100mV$  and  $tau_{Cl}=0.1$  second. B- Power in the theta band of the simulated LFP, depending on the values of  $spr$ ,  $scl$ ,  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$ , under sleep (left) or wakefulness (right) settings. The values shown are in log-scale, with the zero corresponding to the theta band power in healthy conditions ( $spr=0$ ,  $scl=0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{Cl}=0.1$  second).



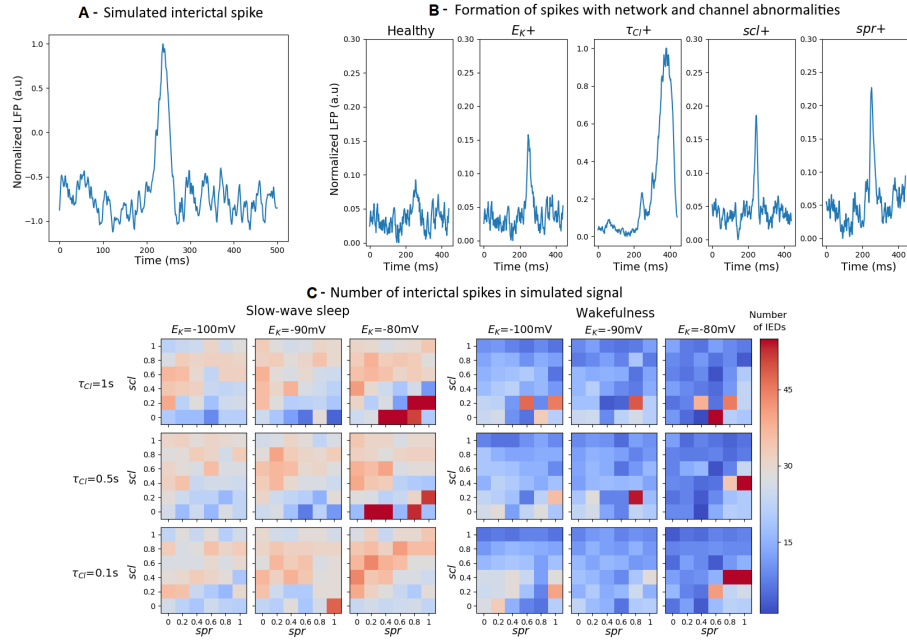


FIGURE 3.11 – Interictal epileptiform discharges generated by the model. A- Example of an interictal discharge simulated with a network in a slow-wave sleep state with  $spr = 0.6$ ,  $scl = 0.6$ ,  $E_K = -90mV$  and  $\tau_{CI} = 500ms$ . B- Comparison of the LFP generated with a network in a slow-wave sleep state in five different conditions, under the same input stimulation. Healthy state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{CI} = 100ms$ .  $E_K +$  state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -90mV$  and  $\tau_{CI} = 100ms$ .  $\tau_{CI} +$  state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{CI} = 500ms$ .  $scl +$  state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0.2$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{CI} = 100ms$ .  $spr +$  state :  $spr = 0.2$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{CI} = 100ms$ . C- Number of interictal discharges obtained with a network under slow-wave sleep (left) or wakefulness (right) settings in a one-minute-long simulation for different values of  $spr$ ,  $scl$ ,  $E_K$  and  $\tau_{CI}$ .

consistently produced in the  $spr > scl$  region of the parameter space. In this figure, it should be noted that in the region where  $E_K = -80mV$ ,  $spr$  is high and  $scl = 0$ , the network is in a saturated state and therefore no fast ripple events can be detected with our method (as oscillations within the fast ripple band are continuously produced).

Under slow-wave sleep settings, the three parameters  $spr$ ,  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$  tend to turn physiological sharp-wave ripple complexes into fast ripples, while increased sclerosis reduce their frequency down to the gamma frequency band (see Figure 3.12-B).

## Discussion

In this work, we have modified our previously developed healthy hippocampal model (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018) into an epileptic model, so as to take into account four hippocampal abnormalities usually associated with epilepsy, that is hippocampal sclerosis (type I), mossy fiber sprouting, impaired potassium dynamics (leading to neuronal hyperexcitability), and impaired chloride dynamics (leading to impaired inhibition).

A study of the network's behavior under stereotypical inputs reveals that very fast oscillations, as well as paroxysmic activity, can now be obtained, which was not possible with the "healthy" model. The wakefulness state enhances the capacity of the network to produce such saturated state, mostly due to the combined effects of mossy fiber sprouting and cholinergic modulation of synaptic currents. Impaired potassium dynamics also favor such abnormal activities, while hippocampal sclerosis has a rather protective effect.

When stimulated with a realistic input, the modeled network can also reproduce epileptic seizures as well as interictal spikes and fast ripples. The timing of epileptic seizures in particular is determined by the power in the theta to beta frequency ranges in the stimulation input given to the network.

Modeled epileptic seizures closest to the clinical recorded seizures can be obtained when the degrees of sclerosis and mossy fiber sprouting are properly balanced. High mossy fiber sprouting with low hippocampal sclerosis leads to perpetual seizure-like activity, while high sclerosis with low sprouting suppresses the seizure. However, it should be noted that the model does not include any intrinsic mechanism related to seizure termination (such as synaptic depletion for example), and therefore it is probable that high sprouting and low sclerosis could also enable realistic seizures, though longer than with a more balanced set of parameters. Interestingly, impaired potassium and chloride dynamics have little influence on the generation of seizures (at least not directly, though the increased excitability and fast spiking they induce can increase neuronal death through excitotoxicity, see (Y. Wang et Qin 2010) or (Deshpande et al. 2007), and can be involved in epileptogenesis). In accordance with clinical observations (see (Crespel et al. 1998) or (Sedigh-Sarvestani et al. 2014)), and as our study under stereotypical inputs suggested, seizures are more prominent in the model of wakefulness compared to slow-wave sleep.

In the epileptic model, interictal spikes are more commonly produced under slow-wave sleep settings than under wakefulness, especially in the presence of hippocampal sclerosis. However, they can also be produced during both sleep and wakefulness under impaired potassium dynamics or impaired chloride dynamics. Fast ripples on the other hand are

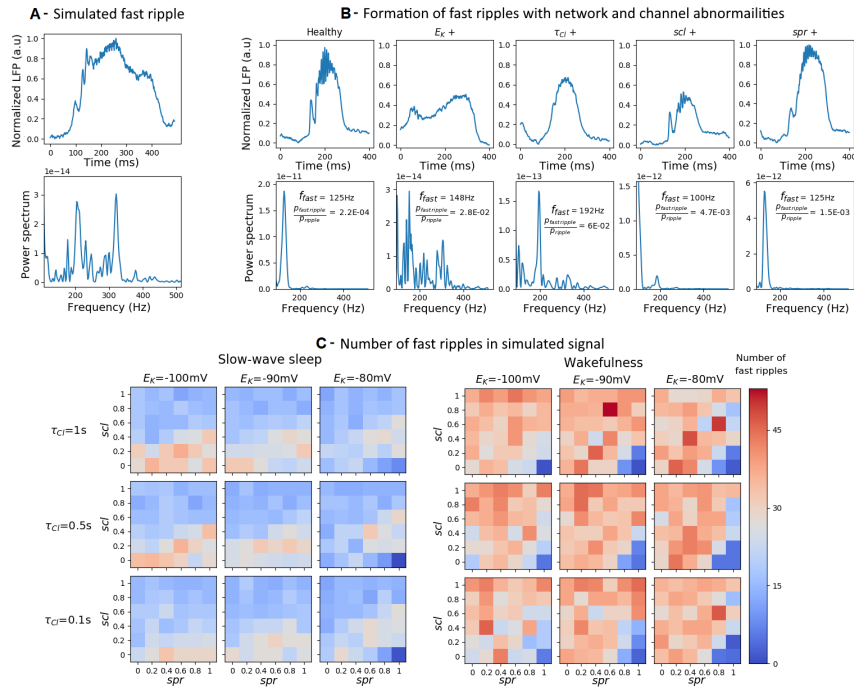


FIGURE 3.12 – Fast ripples generated by the network. A- Example of a fast ripple simulated with a network in a slow-wave sleep state with  $spr = 0.8$ ,  $scl = 0.6$ ,  $E_K = -90mV$  and  $\tau_{Cl} = 1s$ . B-Comparison of the activity generated with a network in a slow-wave sleep state in five different conditions, under the same input stimulation generating a sharp-wave ripple like event, in the temporal (top) and frequency domain (bottom). Healthy state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{Cl} = 100ms$ .  $E_K +$  state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -90mV$  and  $\tau_{Cl} = 100ms$ .  $\tau_{Cl} +$  state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{Cl} = 500ms$ .  $scl +$  state :  $spr = 0$ ,  $scl = 0.2$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{Cl} = 100ms$ .  $spr +$  state :  $spr = 0.2$ ,  $scl = 0$ ,  $E_K = -100mV$  and  $\tau_{Cl} = 100ms$ . C- Number of fast ripple oscillations obtained with a network under slow-wave sleep (left) or wakefulness (right) settings in a one-minute-long simulation for different values of  $spr$ ,  $scl$ ,  $E_K$  and  $\tau_{Cl}$ .

more commonly produced by the model during wakefulness, but are also slightly favored during slow-wave sleep if chloride dynamics are impaired. One possible consequence of these results is that cognitive impairments seen in epileptic patients, and promoted by interictal spikes and fast ripples ((Kleen et al. 2013), (Krauss et al. 1997)), might be reduced by targeting such chloride and potassium mechanisms.

Overall, we observed that the  $spr = scl$  hyperplane of the parameter space plays a very important role in the production of pathological oscillations. With high  $spr$  and  $scl$ , it is possible to reproduce realistic seizures during wakefulness, and during slow-wave sleep  $scl > spr$  increases the number of interictal discharges while  $spr > scl$  favors fast ripple oscillations instead. Impaired potassium and chloride dynamics mostly influence the generation of interictal discharges and fast ripples, but not the generation of seizures (at least in the parameter range we studied). Seizures are mostly the result of the abnormal structural connectivity induced by mossy fiber sprouting and modified functional connectivity of wakefulness.

Interestingly, our results suggest that though brain injury is often a cause of acquired epilepsy, the seizures may not be due to the neuronal loss itself, but to the mossy fiber sprouting it induces instead. Further hippocampal sclerosis could then take place to counterbalance mossy fiber sprouting and reduce seizure-like activity.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Author Contributions

AA, LB and RR designed the study. SCC, LT and LM collected the sEEG data. AA built the computational model and performed the simulations. AA, LB, OA and RR analyzed the results. AA drafted the paper. All authors approved the final manuscript.

### Data Accessibility Statement

All the Python source files used for building the network and running the simulations are accessible on the ModelDB public repositories.

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

- **Collaboration :** Motoharu Yoshida, équipe Cognitive Neurophysiologie, Deutsches Zentrum für Degenerative Erkrankungen, Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg, Allemagne.
- **Encadrements :**
  - Thèse de doctorat de Francesco Giovannini (2014-2017)  
Sujet : *Modélisation mathématique pour l'étude des oscillations neuronales dans des réseaux de mémoire hippocampiques pendant l'éveil et sous anesthésie générale.*
  - Stage M2 Francesco GIOVANNINI (03/2014-09/2014)  
Sujet : *The role of persistent firing in the generation of hippocampal network oscillations : a simulation study about memory maintenance.*
  - Stage M1 BSIS, UL, Jean-Baptiste Schneider (2015-2016)  
Sujet : *Effet de l'inhibition tonique induite par le propofol sur un réseau d'interneurones hippocampiques*
  - Projet recherche 2ème année d'École des Mines de Clément Langlet (2015-2016 et 2016-2017)  
Sujet : *Étude de l'interaction entre effets synaptiques et extrasynaptique du propofol dans des réseaux de neurones hippocampiques*

**Publications :** (Giovannini, Schneider et al. 2015a ; Buhry, Langlet et al. 2017 ; Buhry et Giovannini 2018 ; Hashemi et al. 2018)

#### 3.3.1 Introduction – résumé

L'anesthésie générale est définie comme un coma artificiel induit chimiquement pour la réalisation d'actes chirurgicaux afin de mieux supporter les interventions. Elle entraîne principalement quatre effets (souhaités) induisant la non-perception (ou l'oubli) des stimuli nociceptifs : une perte de conscience, une analgésie, une amnésie (provoquées par un hypnotique), une immobilité (acquise par l'administration d'un curare). Bien que l'anesthésie générale soit aujourd'hui pratique courante – on dénombre aux États-Unis en 2010 pas moins de 60000 actes d'anesthésie générale journaliers (Brown et al. 2010) et environ 9 millions annuelles en France – les mécanismes chimiques et neuronaux permettant d'obtenir ces réponses comportementales demeurent mal compris.

Du point de vue des marqueurs électrophysiologiques, l'apparition d'oscillations dans des bandes de fréquences spécifiques dans les EEG préfrontaux et occipitaux sous anesthésie générale est caractéristique de différents stades de sédation et de l'agent anes-

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

---

thésique utilisé. L'analyse du spectre EEG sous anesthésie générale est d'ailleurs encore aujourd'hui utilisé en couplage avec la réponse comportementale dans la surveillance (monitoring) de la profondeur d'anesthésie, notamment au travers du BIS (bispectral index) (Kearse et al. 1994) – dont le code n'est pas disponible publiquement. Néanmoins, les mécanismes qui sous-tendent la génération de ces oscillations, qui sont donc un épiphénomène de l'état de vigilance, sont encore mal identifiés. L'étude des effets du propofol sur l'activité des neurones en réseau et de la genèse des rythmes cérébraux sous propofol a fait l'objet de plusieurs travaux de l'équipe auxquels nous avons participé, d'abord en collaboration avec Axel Hutt et d'un doctorant, Meysam Hashemi, puis au travers de l'encadrement de la thèse de doctorat Francesco Giovannini.

Les travaux menés avec Axel Hutt nous ont permis notamment de mettre en évidence l'importance de l'inhibition tonique gabaergique, reflet de l'effet du propofol sur les récepteurs extrasynaptiques de type  $GABA_A$ , dans la génération d'activité synchronisée de réseaux de neurones corticaux dans les bandes de fréquence  $\delta$  et  $\alpha$ , occipitaux et frontaux respectivement, typiques des EEG sous anesthésie. Jusqu'alors, les effets du propofol au niveau cortical étaient principalement attribués à de l'inhibition purement synaptique. Dans une première étude, nous avons implémenté deux types de modèles : un modèle de neurones à spikes comportant des neurones excitateurs de type intègre-et-tire avec fuite (excitabilité de type I) et des neurones inhibiteurs de type Morris-Lecar (excitabilité de type II), ainsi qu'un modèle à deux populations de type neural mass (Hutt et Buhry 2014b). Une seconde étude, développée dans le cadre de la thèse de Meysam Hashemi, s'était davantage focalisée sur les interactions thalamo-frontales et l'apparition des rythmes  $\alpha$  lors d'anesthésies sous propofol et desflurane. Notre contribution avait alors porté sur l'adaptation de méthodes d'optimisation stochastiques des paramètres d'un modèle de population (type neural mass) afin de reproduire des enregistrements biologiques EEG fournis par Jamie Sleight, University of Auckland, Hamilton, Nouvelle Zélande.

Le travail effectué dans le cadre de l'encadrement de Francesco Giovannini visait quant à lui à éclairer le fonctionnement de l'hippocampe en présence de propofol afin de pouvoir inférer sur la communication fonctionnelle hippocampe-cortex sous anesthésie. En effet, bien que, la plupart du temps, les patients ne gardent en apparence aucun souvenir de leur intervention, il arrive que, dans certains cas, leur mémoire déclarative ou implicite soit partiellement maintenue (Kerssens, Gitta H. Lubke et al. 2002), entraînant parfois des troubles post-traumatiques, soit en raison d'un réveil per-opératoire (Osterman et Van Der Kolk 1998 ; Osterman, Hopper et al. 2001 ; Sebel et al. 2004), soit, sous certaines conditions inexplicées, d'un effet amnésiant partiel de l'hypnotique.

Les travaux de Fell et collègues (Fell, Staedtgen et al. 2003) ont montré une baisse importante d'amplitude de puissance des oscillations rhino-hippocampiques dans la bande  $\gamma$  (20-80 Hz) pendant la transition entre veille et sommeil lent profond. Ce comportement avait été interprété comme un corrélât neuronal d'un déficit de formation de mémoire déclarative pendant le sommeil (« a neural correlate of the deficient declarative memory formation during sleep »). Cependant, une étude plus récente menée sous

### Chapitre 3. Applications biomédicales

---

anesthésie au propofol (Fell, Widman et al. 2005) a montré un maintien relatif de la cohérence rhino-hippocampique dans la bande de fréquence  $\gamma$  avec l'augmentation de la dose de propofol. Cette dernière observation pourrait être corrélée avec l'hypothèse selon laquelle, à certaines doses même importantes d'anesthésique, la formation de la mémoire implicite serait partiellement maintenue.

Les effets du propofol au niveau cellulaire étant relativement bien connus (Houston et al. 2012; Glykys et Mody 2007; Farrant et Nusser 2005), nous avons souhaité les implémenter dans un modèle afin d'en étudier l'influence au niveau du comportement d'un réseau neuronal de type hippocampique (Buhry et Giovannini 2018). Les effets pris en compte étaient les suivants :

- action sur les récepteurs  $GABA_A$  synaptiques :
  - amplification de la conductance synaptique,
  - allongement de la constante de temps des courants synaptiques,
  - augmentation du courant de base;
- action sur les récepteurs  $GABA_A$  extrasynaptiques au travers d'une inhibition tonique.

Nos résultats montrent une augmentation, à première vue, paradoxale de la synchronisation de l'activité dans un réseau d'interneurones à certaines doses de propofol. Cette augmentation semble être principalement induite par l'inhibition tonique ; le principal rôle de l'inhibition phasique (synaptique) étant de décroître le seuil de conductance tonique nécessaire à l'émergence d'une hypersynchronisation en prolongeant la durée des courants post-inibiteurs. Nous avons donc émis l'hypothèse que ce type de synchronisation paradoxale pourrait être l'un des mécanismes favorisant la formation mnésique et l'éveil per-opératoire sous anesthésie générale en facilitant, de manière transitoire, la communication fonctionnelle entre différentes aires cérébrales, notamment hippocampique et corticales.

#### 3.3.2 Rapport de recherche :

*Tonic inhibition mediates a synchronisation enhancement during propofol anaesthesia in a network of hippocampal interneurons : a modelling study*

Rapport de recherche INRIA RR9320, 2018.

**Authors :**

Laure Buhry and Francesco Giovannini

University of Lorraine, LORIA CNRS UMRS 7305, INRIA CR Nancy Grand Est,  
54600 Villers–Nancy, France

## Abstract

Neural oscillations are thought to be correlated with the execution of cognitive functions. Indeed, gamma oscillations are often recorded in functionally-coupled brain regions for cooperation during memory tasks, and this rhythmic behaviour is thought to result from synaptic GABAergic interactions between interneurons. Interestingly, GABAergic synaptic and extrasynaptic receptors have been shown to be the preferred target of the most commonly used anaesthetic agents. We present a in-depth computational study of the action of anaesthesia on neural oscillations by introducing a new mathematical model which takes into account the four main effects of the anaesthetic agent propofol on GABAergic hippocampal interneurons. These are : the action on synaptic GABA<sub>A</sub> receptors, which includes an amplification and an extension of the duration of the synaptic currents, as well as an increase in current baseline, and the action on extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors mediating a tonic inhibitory current. Our results indicate that propofol-mediated tonic inhibition contributes to an unexpected enhancement of synchronisation in the activity of a network of hippocampal interneurons. We speculate that this enhanced synchronisation could provide a possible mechanism supporting the occurrence of intraoperative awareness and explicit memory formation under general anaesthesia, by transiently facilitating the communication between brain structures which should supposedly be not allowed to do so when anaesthetised.

**Keywords :** general anesthesia ; computational modeling ; propofol ; Hodgkin-Huxley model ; extrasynaptic inhibition

## Introduction

General anaesthesia is a reversible drug-induced coma which is commonly administered to patients undergoing surgery due to its desirable properties, which are : loss of



consciousness, analgesia, immobility, and amnesia, all obtained whilst preserving physiological stability (Brown et al. 2010). Indeed, after the induction of general anaesthesia, patients enter a state of sedation during which they are not aware of the surgery, they do not perceive nor react to the noxious stimuli deriving from it, and they do not remember undergoing it. These properties derive from the combined action of an hypnotic agent, an analgesic (to avoid pain), and a curariform skeletal muscle relaxant or neuromuscular blocker (to induce immobility). Although having become a standard operating procedure during surgery – in the United States alone, approximately 60000 patients undergo general anaesthesia every day (Brown et al. 2010) – the chemical and neuronal mechanisms by which these effects are obtained are yet to be fully unravelled.

Loss of consciousness is achieved by the injection or gas inhalation of an hypnotic agent like the widely used propofol. Propofol, 2,6-di-isopropyl-phenol, (Vanlersberghe et Camu 2008) is one of the main anaesthetic intravenous agents used in surgical operations for the induction and maintenance of general anaesthesia. Propofol-induced sedation is obtained by globally potentiating GABAergic inhibitory activity (Adodra et Hales 1995; Bai et al. 1999; Donglin Bai et al. 2001; Kitamura et al. 2004; McDougall et al. 2008; I. Song et al. 2011), as the drug binds on GABA<sub>A</sub> receptors, both synaptic and extrasynaptic, enhancing their activation (Garcia et al. 2010; Nelson et al. 2002; Rudolph et Antkowiak 2004; Zhou et al. 2012). Four main molecular mechanisms are thought to underlie propofol-induced general anaesthesia :

1. An enhancement of the amplitude of GABA<sub>A</sub>-mediated tonic currents by activating extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors (Donglin Bai et al. 2001; McDougall et al. 2008; I. Song et al. 2011)
2. A potentiation of GABA<sub>A</sub>-mediated synaptic currents by increasing the conductance of synaptic GABA<sub>A</sub> receptors (Adodra et Hales 1995; McDougall et al. 2008)
3. An increase in the baseline of GABA<sub>A</sub>-mediated synaptic currents by slowing the desensitisation of GABA<sub>A</sub> receptors (Bai et al. 1999; Donglin Bai et al. 2001; McDougall et al. 2008)
4. An extension in the duration of GABA<sub>A</sub>-mediated synaptic currents by increasing the closing time of synaptic GABA<sub>A</sub> receptors (Donglin Bai et al. 2001; Kitamura et al. 2004; McDougall et al. 2008)

Here, we present a novel detailed model of anaesthetic action, including all four of the afore-mentioned effects, on neural oscillations mediated by GABAergic transmission. Synaptic GABAergic interactions between interconnected inhibitory neurons are thought to play an important role in the generation and maintenance of rhythmic neural activity, in particular in the  $\gamma$ -band (20 – 80) Hz (Bartos, Vida et Jonas 2007; Cobb et al. 1995; Jonas et al. 2004). Oscillations arise because inhibitory neurons provide their postsynaptic targets with precise windows of reduced excitability, and consequently of increased excitability once the inhibition fades away. We model a network of interconnected inhibitory interneurons whose activity tends to display, in the absence of propofol, loosely synchronous activity in the gamma range (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996).

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

Our results indicate that increasing the concentration of the anaesthetic agent yields a dosage-dependent enhancement of network synchronisation. This enhancement could facilitate the communication between brain structures (Fries 2005) which, being anaesthetised, should supposedly be not allowed to do so. We hypothesise that this could provide a possible explanation for the emergence of unwanted behaviours under general anaesthesia, including intraoperative awareness and implicit memory formation. In addition, the transient characteristics of this phenomenon could explain the variability between different studies and patients.

## Methods

We modelled the four afore-mentioned effects of propofol on a population of Hodgkin-Huxley hippocampal interneurons as follows.

### Fast-Spiking Hippocampal Interneurons

We modelled fast-spiking hippocampal GABAergic interneurons using the Hodgkin-Huxley formalism, adapting the model described in (N. J. Kopell et al. 2010) and (Hutt et Buhry 2014b). The current-balance equation takes the form :

$$C_m \cdot \frac{dV_m}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_{syn} - I_{ton} \quad (3.5)$$

where  $I_l$  is the leak current,  $I_K$  is the potassium current,  $I_{Na}$  is the sodium current,  $I_{syn}$  is the inhibitory current deriving from synaptic GABAergic interactions, and  $I_{ton}$  is the tonic inhibitory current mediated by extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors.

The transmembranal ionic currents are described by the following equations :

$$I_l = \bar{g}_l \cdot (V_m - E_l)$$

$$I_K = \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V_m - E_K)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V_m - E_{Na})$$

where,  $m$ ,  $h$  and  $n$  are activation variables which obey the following rules :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{x_\infty - x}{\tau_x} \\ x_\infty &= \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x} \\ \tau_x &= \frac{10}{7 \cdot (\alpha_x + \beta_x)} \end{aligned}$$

for  $x \in \{n, m, h\}$ . The  $\alpha$  and  $\beta$  functions for each activation variable are defined as :

$$\alpha_n = \frac{0.01 \cdot (V_m + 34)}{1 - \exp(-0.1 \cdot (V_m + 34))}$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp\left(-\frac{(V_m + 44)}{80}\right)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1 \cdot (V_m + 35)}{1 - \exp\left(-\frac{(V_m + 35)}{10}\right)}$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp\left(-\frac{(V_m + 60)}{18}\right)$$

$$\alpha_h = 0.07 \cdot \exp\left(-\frac{(V_m + 58)}{20}\right)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp(-0.1 \cdot (V_m + 28)) + 1}$$

## Modelling the Effects of Anaesthetics on GABA<sub>A</sub> Receptors

### Synaptic Phasic Inhibition

The equation for the synaptic takes the form :

$$I_{syn} = I_i = g_i \cdot (V_m - E_i) + k_{bas} \quad (3.6)$$

where  $g_i$  is the synaptic conductance which obeys the following rule, given its time decay constant  $\tau_i$  :

$$\frac{dg_i}{dt} = -\frac{g_i}{\tau_i} \quad (3.7)$$

Whenever a postsynaptic neuron receives a presynaptic spike its conductance  $g_i$  is increased as follows :  $g_i \leftarrow g_i + w_i$ , where  $w_i$  is the connection weight between the interneurons. Propofol binds on synaptic GABA<sub>A</sub> receptors enhancing their conductance (Adodra et Hales 1995) and increasing their closing time (Bai et al. 1999). We modelled this effect by acting on the inhibitory synaptic weights  $w_i$  and decay time  $\tau_i$  parameters as in (Michelle M. McCarthy et al. 2008). Increasing propofol dosage reflects in an increase in both of these values.

In addition, we modelled the slowing desensitisation of GABA<sub>A</sub> receptors caused by exposure to propofol (Bai et al. 1999 ; Donglin Bai et al. 2001 ; McDougall et al. 2008)

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

---

by appropriately modifying the baseline of the postsynaptic current  $k_{bas}$  between 0 and 100 pA, the literature giving  $0 \geq k_{bas} \leq 60$  ((McDougall et al. 2008)). The baseline is the synaptic current received by neurons when all their presynaptic afferents are quiescent. In the absence of propofol this parameter was set to  $k_{bas} = 0 pA$ . Since the synaptic conductance  $g_i$  obeys the rule described in Equation 3.7,  $k_{bas} = 0 pA$  indicates that the synaptic current decays to  $0 pA$  as the ionic channel closes. However, increasing the value of  $k_{bas}$  ensures that the synaptic current does not dip below the specified baseline. To the best of our knowledge, propofol-induced receptor desensitisation has never been modelled in existing computational studies. Let us note that concentrations of propofol higher than  $1 \mu M$  are not physiological.

#### Extrasynaptic Tonic Inhibition

The action of propofol on extrasynaptic GABAergic receptors was modelled by varying the conductance  $g_{ton}$  of the tonic current  $I_{ton}$ , which takes the form :

$$I_{ton} = g_{ton} \cdot (V_m - E_i) \quad (3.8)$$

as described in (Hutt et Buhry 2014b), where  $E_i$  is the same reversal potential used for the synaptic inhibitory current  $I_i$  to maintain the equivalence between tonic and shunting inhibition. Increasing propofol dosage reflects in an increase in the tonic conductance  $g_{ton}$ , as described in the literature (McDougall et al. 2008; I. Song et al. 2011). This produces a non-inactivating tonic inhibitory current which is not governed by activation-deactivation kinetics, as is the case for its synaptic counterpart. phenomenon is probably comparable to the synchrony observed in inhibitory networks where the decay time of the inhibition is very long (John Rinzel et B. Ermentrout 1998) since here, the inhibitory conductance is kept constant.

#### Network Configuration

Our network model comprised 100 fast-spiking hippocampal inhibitory neurons, which were randomly connected with a certain probability  $p$ .  $p = 0$  indicates that the neurons make zero synaptic contacts with other neurons, whereas  $p = 1$  represents a fully connected network in which all neurons project on all other neurons (including themselves). The results presented in (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996) identify a critical number of synaptic contacts ( $\simeq 40$ ) per neuron within a network, independently on the number of cells in the network, required for the emergence of synchronous activity. For 100 neurons, this would equate to a critical connection probability of  $p = 0.4$ . In our network, the connection probability was set to  $p = 0.6$  so as to be higher than this critical probability, ensuring the presence of synchronous network activity.

#### External Current Stimulation

Throughout all our simulations, the network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4 nA$ . Heterogeneity was introduced in the form of Gaussian-distributed

### Chapitre 3. Applications biomédicales

---

noise when initialising the resting potential and the synaptic conductance values of the neurons.

#### Model Parameters

Table 3.2 summarises the parameter values used for the hippocampal inhibitory neuron model, unless otherwise specified.

TABLE 3.2 – Inhibitory neuron model parameters.

Parameter	Value
$\bar{g}_l$	$0.1 \text{ mS cm}^{-2}$
$E_l$	$-65 \text{ mV}$
$\bar{g}_K$	$9 \text{ mS cm}^{-2}$
$E_K$	$-90 \text{ mV}$
$\bar{g}_{Na}$	$35 \text{ mS cm}^{-2}$
$E_{Na}$	$55 \text{ mV}$
<i>area</i>	$14000 \mu\text{m}^2$
$C_m$	$1 \mu\text{F cm}^{-2}$
$E_i$	$-80 \text{ mV}$
$\tau_i$	$10 \text{ ms}$

#### Network Synchronisation

The network synchronisation is computed using the coherence measure devised by (X.-J. Wang et György Buzsáki 1996). The measure computes the pair-wise co-occurrence of neuron action potentials  $\kappa_{i,j}(\tau)$  given a time windows of size  $\tau$ . For any pair of neurons  $X$  and  $Y$ , given their spike trains represented as a series of ones and zeroes depending on whether the neuron spiked or did not in the time window respectively :

$$X_i(l), Y_j(l) \in \{0, 1\}$$

$$l = 1, 2, \dots, L \quad L = \frac{t_{sim}}{\tau} \quad \tau = 10 \text{ ms}$$

where  $t_{sim} = 2000 \text{ ms}$  is the duration time of the simulation, and  $L$  is the number of time windows of size  $\tau$ . Increasing the size of  $\tau$  augments the probability of spike co-occurrence and allowing for larger synchronisation values which might be unrealistic. For all our computations we used  $\tau = 10 \text{ ms}$ , which we deemed small enough to capture the dynamics of the network without compromising the reliability of the computed coherence values. The pair-wise coherence measure is quantified as :

$$\kappa_{i,j}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^L X_i(l) \cdot Y_j(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^L X_i(l) \cdot \sum_{l=1}^L Y_j(l)}}$$

The network synchronisation measure is then computed as the average  $\kappa_{i,j}(\tau)$  for a randomly sampled subset of neuron pairs in the network :

$$\kappa(\tau) = \frac{\sum_{i,j \in P} \kappa_{i,j}(\tau)}{N}$$

where  $P = \{(0,1), (3,4), \dots\}$  is a subset of randomly sampled neuron pairs of size  $N$ . Unless otherwise specified, the network synchronisation is averaged over a subset containing 10% of the total neuron pairs in the network, without repetitions.  $\kappa(\tau)$  is comprised between 0 and 1, representing an asynchronous population firing and fully synchronised firing respectively.

## Results – Studying Tonic Inhibition

We began by studying the effects of propofol-mediated tonic inhibition on network oscillations. This was done by acting solely on the tonic conductance  $g_{ton}$ . The synaptic weight was fixed at  $w_i = 1.6 nS$ , and the decay time constant was  $\tau_i = 10 ms$ .

### Tonic Inhibition Improves Neural Synchronisation

In the absence of anaesthetic agent ( $g_{ton} = 0 nS$ ), the network synchronised its activity with  $\kappa(\tau) = 0.40$  (Figure 3.13a) at a population frequency of  $f = 20.72 Hz$  (Figure 3.13b), and an oscillatory frequency of  $f_{osc} = 42.67 Hz$  (Figure 3.13c). Increasing doses of propofol reduced the overall network activity and slowed down its oscillations, whilst the network synchronisation remained stable at an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.42 \pm 0.01$ . When the tonic inhibition reached a critical value of  $g_{ton} = 14 nS$  at which the synchronisation increased abruptly reaching  $\kappa(\tau) = 0.72$ , and the mean firing rate increased to  $f \simeq 18 Hz$ . The network synchronisation remained unchanged at an average plateau value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.76 \pm 0.00$  until further strengthening the effects of propofol ( $g_{ton} = 21 nS$  caused the overall network activity to drastically decrease ( $\kappa(\tau) = 0.02$ ,  $f = 4.98 Hz$  and  $f_{osc} = 13.04 Hz$ ), until it faded away ( $\kappa(\tau) = 0$ ,  $f = 0 Hz$  and  $f_{osc} = 0 Hz$  for  $g_{ton} \geq 21.5 nS$ ).

Figure 3.14 shows the activity of the network for increasing values of  $g_{ton}$ , in the form of raster plots. Their corresponding computed LFP signals are shown in Figure 3.15. At  $g_{ton} = 0 nS$  the network displayed gamma frequency oscillations ( $f_{osc} = 42.67 Hz$ ) with an average population frequency of  $f = 20.72 Hz$  and a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.40$ . This indicates that, on average, approximately half of the neurons fire synchronously at any given time, as shown in Figure 3.14a. In addition, each individual neuron fired

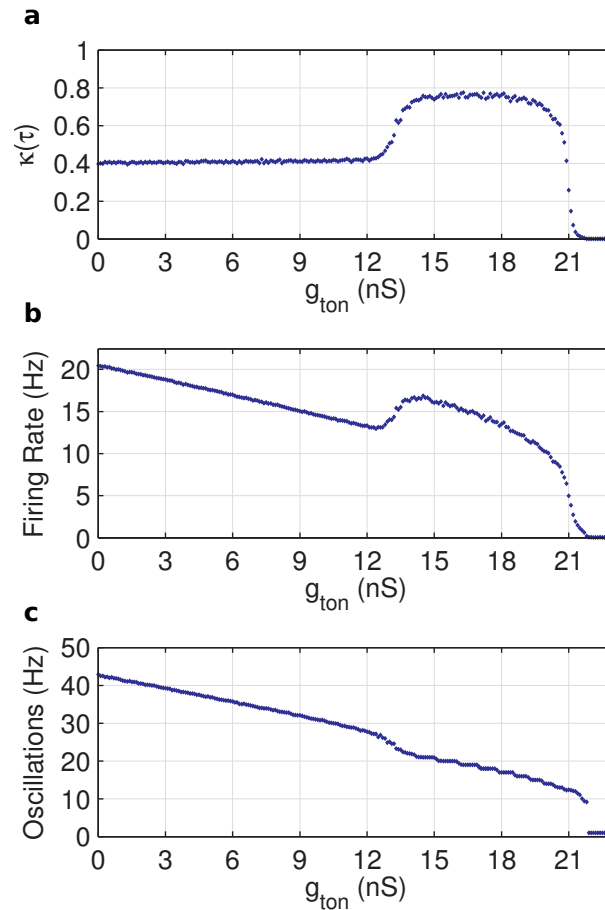


FIGURE 3.13 – **Increasing propofol enhances network synchronisation.**

**a** At low values of propofol ( $0\text{ nS} \leq g_{ton} \leq 13\text{ nS}$ ) the network synchronisation is stable at an average value of  $\kappa(\tau) = 0.43 \pm 0.01$ . Increasing the propofol dosage – by acting on the tonic conductance  $g_{ton}$  – causes the overall activity of the network to decrease, until a critical value of  $g_{ton} = 14\text{ nS}$  at which both the network synchronisation **a**, and the firing rate **b** increase to  $\kappa(\tau) = 0.72$ , and  $f = 16.57\text{ Hz}$  respectively. The oscillation frequency **c** follows a monotonically decelerating trend. When the concentration value reaches a value of  $g_{ton} \geq 21.5\text{ nS}$  the activity, synchronous or otherwise, fades out ( $\kappa(\tau) = 0$ ,  $f = 0\text{ Hz}$  and  $f_{osc} = 0\text{ Hz}$  for  $g_{ton} \geq 21.5\text{ nS}$ ).

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

---

once every two cycles. Taken together, these two observations indicate that the intrinsic firing rate of each isolated neuron was  $f = 42.67 \text{ Hz}$ , although the presence of synaptic inhibition halved it.

Increasing tonic inhibition above a threshold value of  $14 \text{ nS}$  produced slower population firing rates, and slower oscillations. At  $g_{ton} = 15 \text{ nS}$ , the network activity oscillated at  $f_{osc} = 20.67 \text{ Hz}$  with a population frequency of  $f = 17.27 \text{ Hz}$  (Figure 3.14b). Similarly, at  $g_{ton} = 18 \text{ nS}$ , the network activity oscillated at  $f_{osc} = 17.33 \text{ Hz}$  with a population frequency of  $f = 14.08 \text{ Hz}$ . (Figure 3.14c). We observe that, although slower, the oscillatory activity was approximately twice as synchronised ( $\overline{\kappa(\tau)} = 0.76 \pm 0.00$  for  $14 \text{ nS} \leq g_{ton} \leq 19 \text{ nS}$ ) compared to the same network in the absence of tonic inhibition ( $g_{ton} = 0 \text{ nS}$ ). As inhibition increased, the neurons in the network became less prone to discharging action potentials and the population frequency slowed down. In addition, stronger inhibition provided the neurons with tighter windows of increased excitability, ensuring that most of the neurons in the network (approximately 80%) would fire concurrently, which explains the enhanced network synchronisation.

Figure 3.14d shows weak, albeit synchronous activity at  $f_{osc} = 12.67 \text{ Hz}$  with a population frequency of  $f = 3.85 \text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 21 \text{ nS}$ . Further strengthening the tonic inhibition caused the neurons to emit fewer and fewer action potentials, until eventually the network activity faded away ( $g_{ton} > 21 \text{ nS}$ ).

The LFP signal computed from the network activity reflected its synchronous behaviour (Figure 3.15). In the absence of propofol ( $g_{ton} = 0 \text{ nS}$  in Figure 3.15a) the LFP oscillated between  $-0.6 \text{ mV}$  and  $0.7 \text{ mV}$  at  $f_{osc} = 42.67 \text{ Hz}$ . Increasing the effects of anaesthetics caused an increase in the amplitude of the LFP signal, which oscillated between  $-1 \text{ mV}$  and  $1.2 \text{ mV}$  at  $f_{osc} = 20.67 \text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 15 \text{ nS}$  (Figure 3.15b), and  $-0.95 \text{ mV}$  and  $1.3 \text{ mV}$  at  $f_{osc} = 17.33 \text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 18 \text{ nS}$  (Figure 3.15c). This increase in amplitude reflected the increase in network synchronisation as the more neurons fire concurrently at any given time the stronger the generated LFP signal will be. Similarly, the LFP amplitude decreased for  $g_{ton} = 21 \text{ nS}$  (Figure 3.15d) as less neurons fire due to the strong tonic inhibition, producing an LFP signal which oscillated between  $-0.32 \text{ mV}$  and  $0.47 \text{ mV}$  at  $f_{osc} = 12.67 \text{ Hz}$ .

## Results – Combining the Effects of Tonic and Phasic Inhibition

We then turned our attention towards analysing the joint effects of both synaptic and extrasynaptic propofol-enhanced inhibition. As previously explained, we modelled the action of propofol on synaptic  $GABA_A$  receptors by increasing the inhibitory synaptic conductance, time constant, and current baseline. Our results show that solely the tonic inhibition was responsible for enhancing the network synchronisation in the presence of the anaesthetic agent.



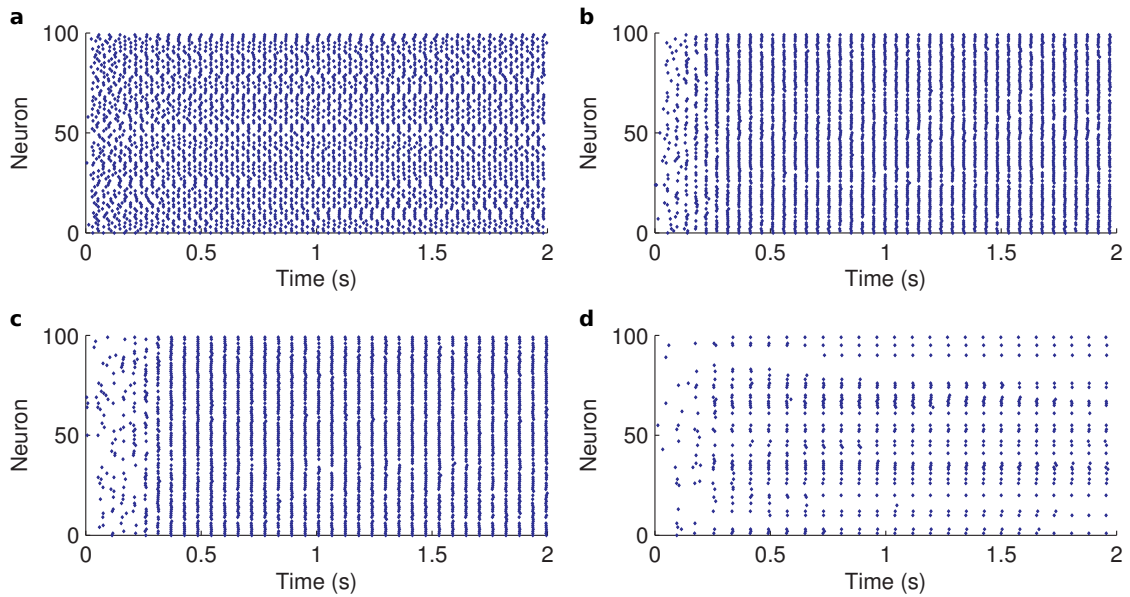


FIGURE 3.14 – **Increasing propofol dosage enhances network synchronisation.** **a** Raster plot for the 100-cell inhibitory network in the absence of propofol ( $g_{ton} = 0 nS$ ), showing  $f_{osc} = 42.67 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.4$ ,  $\tau = 10 ms$ . **b** Raster plot for the same network with a higher dose of propofol ( $g_{ton} = 15 nS$ ), showing  $f_{osc} = 20.67 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.8$ ,  $\tau = 10 ms$ . **c** Raster plot for the same network with a higher dose of propofol ( $g_{ton} = 18 nS$ ), showing  $f_{osc} = 17.33 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.8$ ,  $\tau = 10 ms$ . **d** Raster plot for the same network with a higher dose of propofol ( $g_{ton} = 21 nS$ ), showing  $f_{osc} = 12.67 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.8$ ,  $\tau = 10 ms$ . The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4 nA$ .

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

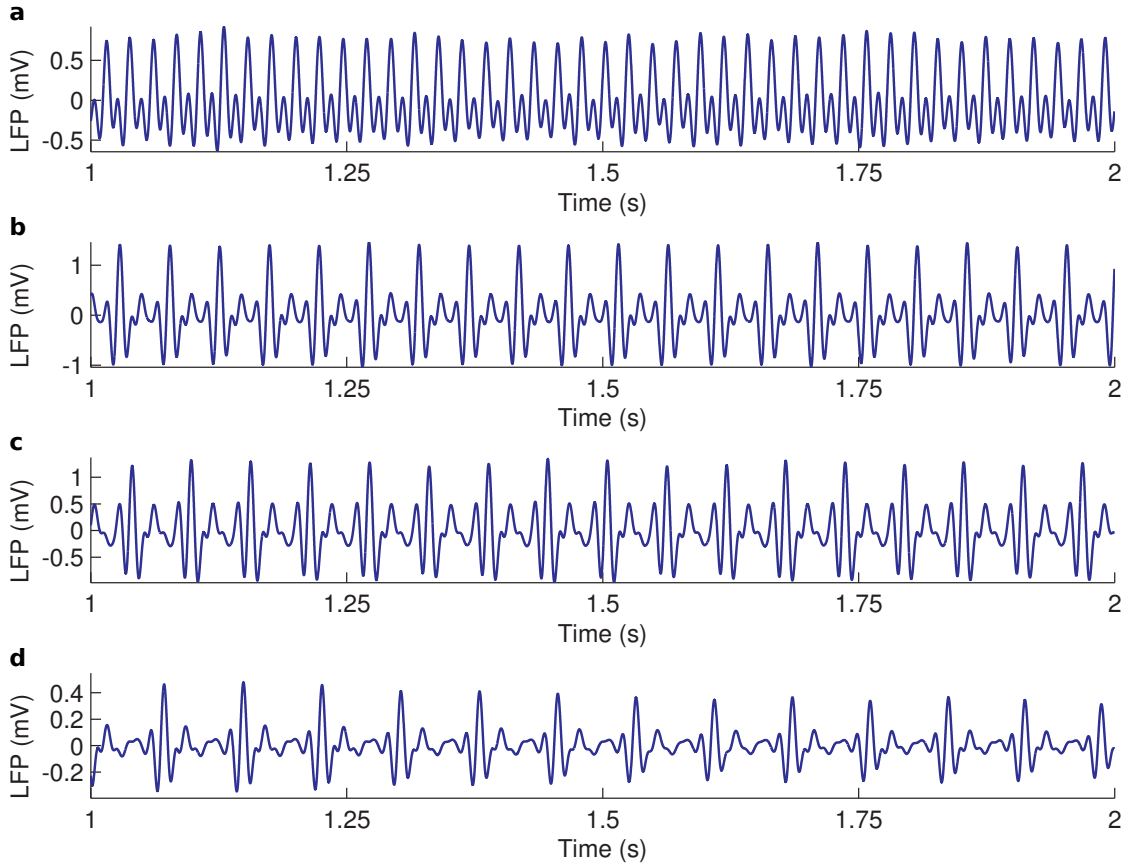


FIGURE 3.15 – **The synchronous activity displayed by the interneuron network is reflected in the computed LFP signals.** **a** LFP signal computed from the spiking activity of the inhibitory network in the absence of propofol shows  $f_{osc} = 42.67 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.4$ ,  $\tau = 10 ms$  (one-second extract). **b** LFP signal computed from the spiking activity of the inhibitory network with a higher dose of propofol ( $g_{ton} = 15 nS$ ), showing  $f_{osc} = 20.67 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.8$ ,  $\tau = 10 ms$  (one-second extract). **c** LFP signal computed from the spiking activity of the inhibitory network with a higher dose of propofol ( $g_{ton} = 18 nS$ ), showing  $f_{osc} = 17.33 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.8$ ,  $\tau = 10 ms$  (one-second extract). **d** LFP signal computed from the spiking activity of the inhibitory network with a higher dose of propofol ( $g_{ton} = 21 nS$ ), showing  $f_{osc} = 12.67 Hz$  oscillations with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.8$ ,  $\tau = 10 ms$  (one-second extract).

### Propofol-Enhanced Inhibitory Synaptic Conductance Does not Hinder Synchronisation

Increasing the inhibitory synaptic conductance did not hinder the synchronising properties of tonic inhibition (Figure 3.16). Figure 3.16a and Figure 3.16b depict the evolution of the average population frequency and synchronisation ( $\kappa(\tau)$ ) respectively (vertical z axis), as both the synaptic weight  $w_i$  (y axis) and the tonic conductance  $g_{ton}$  (x axis) are increased, for a fixed synaptic time constant  $\tau_i = 10\text{ ms}$ . Similarly, Figure 3.16c and Figure 3.16d illustrate the evolution of the average population frequency and synchronisation, for a fixed synaptic time constant  $\tau_i = 14\text{ ms}$ . Finally, Figure 3.16e and Figure 3.16f show the evolution of the average population frequency and synchronisation, for a fixed synaptic time constant  $\tau_i = 30\text{ ms}$ . The synaptic weights ranged between  $1.4\text{ nS} \leq w_i \leq 2.6\text{ nS}$  and the tonic conductance ranged between  $0\text{ nS} \leq g_{ton} \leq 20\text{ nS}$ .

The overall population frequency decelerated from a maximum of  $f = 21.97 \pm 0.06\text{ Hz}$  to a minimum of  $f = 7.78 \pm 0.25\text{ Hz}$  as both  $w_i$  and  $g_{ton}$  grew (Figure 3.16a). However, whilst the firing rate followed a generally decreasing trend as synaptic weights were strengthened, it showed an up-and-down profile as tonic inhibition was enhanced, similar to that described previously in the absence of propofol-enhanced synaptic activity. Indeed, given  $g_{ton} = 0\text{ nS}$ , the frequency slowed from  $f = 21.97 \pm 0.06\text{ Hz}$  for  $w_i = 1.4\text{ nS}$  to  $f = 16.59 \pm 0.14\text{ Hz}$  for  $w_i = 2.6\text{ nS}$ . At  $g_{ton} = 15\text{ nS}$ , the frequency slowed from  $f = 16.81 \pm 0.18\text{ Hz}$  for  $w_i = 1.4\text{ nS}$  to  $f = 13.46 \pm 0.18\text{ Hz}$  for  $w_i = 2.6\text{ nS}$ . At  $g_{ton} = 20\text{ nS}$ , the frequency slowed from  $f = 10.53 \pm 0.26\text{ Hz}$  for  $w_i = 1.4\text{ nS}$  to  $f = 7.78 \pm 0.25\text{ Hz}$  for  $w_i = 2.6\text{ nS}$ . In contrast, we can observe a sharp increase in network frequency as tonic inhibition strengthens, given fixed synaptic weights. At  $w_i = 1.4\text{ nS}$ , the frequency slowed from  $f = 21.97 \pm 0.06\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 0\text{ nS}$  to  $f = 13.99 \pm 0.06\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 12\text{ nS}$ , then accelerated to  $f = 16.81 \pm 0.18\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 15\text{ nS}$ , and finally dropped to  $f = 10.53 \pm 0.26\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 20\text{ nS}$ . A similar bump pattern can be seen at all other values of  $w_i$  on Figure 3.16a. For example, at  $w_i = 2.4\text{ nS}$ , the frequency slowed from  $f = 17.08 \pm 0.12\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 0\text{ nS}$  to  $f = 13.08 \pm 0.35\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 10\text{ nS}$ , then accelerated to  $f = 15.62 \pm 0.25\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 12\text{ nS}$ , and finally dropped to  $f = 8.14 \pm 0.46\text{ Hz}$  for  $g_{ton} = 20\text{ nS}$ .

A similar trend can be observed, having fixed  $g_{ton}$ , on the evolution of the network synchronisation with respect to increasing values of  $w_i$  (Figure 3.16b). For example, at  $g_{ton} = 0\text{ nS}$ , the synchronisation was  $\kappa(\tau) = 0.34 \pm 0.02$  for  $w_i = 1.4\text{ nS}$ , and  $\kappa(\tau) = 0.36 \pm 0.01$  for  $w_i = 2.6\text{ nS}$ , with a mean value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.36 \pm 0.00$ . At  $g_{ton} = 15\text{ nS}$ , the synchronisation was  $\kappa(\tau) = 0.70 \pm 0.01$  for  $w_i = 1.4\text{ nS}$ , and  $\kappa(\tau) = 0.63 \pm 0.07$  for  $w_i = 2.6\text{ nS}$ , with a mean value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.67 \pm 0.01$ . At  $g_{ton} = 20\text{ nS}$ , the synchronisation was  $\kappa(\tau) = 0.65 \pm 0.01$  for  $w_i = 1.4\text{ nS}$ , and  $\kappa(\tau) = 0.48 \pm 0.04$  for  $w_i = 2.6\text{ nS}$ , with a mean value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.59 \pm 0.01$ . Comparing the stepwise synchronisation values with the average across all  $w_i$  values for a fixed  $g_{ton}$  indicated that synaptic inhibition accounts for little to no variability in the enhanced synchronous activity displayed by the network. Conversely, Figure 3.16b illustrates how the network synchronisation tightened for increasing values of  $g_{ton}$  given fixed synaptic weights, as previously observed (Figure 3.13a). At  $w_i = 1.4\text{ nS}$ , the synchronisation remained stable at an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.37 \pm 0.01$  for  $0\text{ nS} \leq g_{ton} \leq 12\text{ nS}$ , then increased to an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.65 \pm 0.04$

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

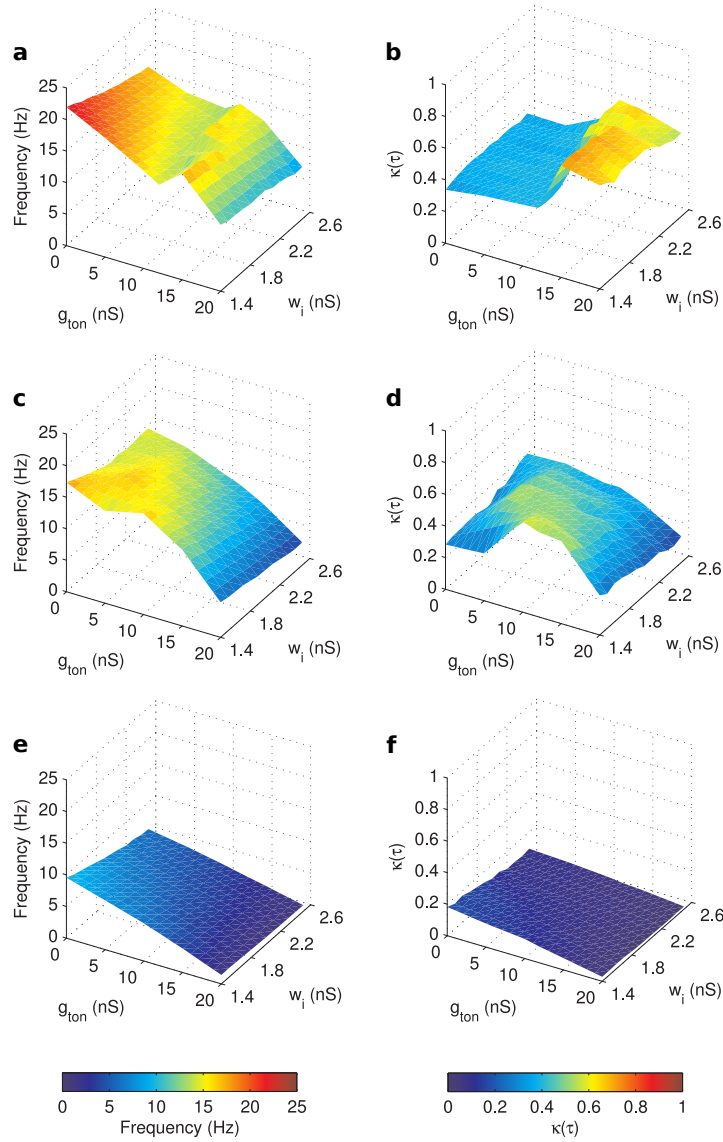
for  $g_{ton} > 12 nS$ . This synchronisation bump pattern was preserved across all values of  $w_i$ . For example, at  $w_i = 2.4 nS$ , the synchronisation stabilised at an average value of  $\kappa(\tau) = 0.36 \pm 0.01$  for  $0 nS \leq g_{ton} \leq 10 nS$ , then increased to an average value of  $\kappa(\tau) = 0.57 \pm 0.09$  for  $g_{ton} > 10 nS$ .

In addition, we observed that stronger synaptic inhibition had a tendency to shift the tonic inhibition-mediated frequency rebound peak towards lower values of  $g_{ton}$ . Our results show that this seemed to be the sole effect of propofol-enhanced GABAergic phasic inhibition. For  $1.4 nS \leq w_i \leq 2 nS$  the peak was centred around  $g_{ton} = 15 nS$ , with a maximum frequency value of  $16.81 \pm 0.18 Hz$  (Figure 3.17a), and a corresponding coherence value of  $\kappa(\tau) = 0.71 \pm 0.01$  (Figure 3.17b) at  $w_i = 1.4 nS$ . Stronger synaptic weights ( $w_i > 2 nS$ ) moved the centre of the peak around  $g_{ton} = 12 nS$ , with a maximum frequency value of  $16.21 \pm 0.27 Hz$  (Figure 3.17a), and a corresponding coherence value of  $\kappa(\tau) = 0.63 \pm 0.02$  (Figure 3.17b) at  $w_i = 2.1 nS$ . Likewise, the peak of the tonic inhibition-mediated synchronisation rebound was also affected by stronger synaptic activity. For  $1.4 nS \leq w_i \leq 2.4 nS$  it remained centred around  $g_{ton} = 15 nS$ , with a maximum coherence value of  $\kappa(\tau) = 0.72 \pm 0.01$  (Figure 3.17b), and a corresponding frequency value of  $16.66 \pm 0.21 Hz$  (Figure 3.17a) at  $w_i = 1.5 nS$ . Stronger synaptic weights ( $w_i > 2.4 nS$ ) moved the centre of the peak around  $g_{ton} = 12 nS$ , with a maximum coherence value of  $\kappa(\tau) = 0.63 \pm 0.01$  (Figure 3.17b), and a corresponding frequency value of  $15.43 \pm 0.17 Hz$  (Figure 3.17a) at  $w_i = 2.6 nS$ . This behaviour is to be expected since the presence of stronger inhibition invariably caused a reduction in overall network activity thus producing slower firing rates.

#### Prolonged Synapse Closing Times Allow for Synchronisation with Weaker Tonic Inhibition

Propofol also enhances synaptic inhibitory currents by extending the closing time of the synapse (Donglin Bai et al. 2001; Kitamura et al. 2004; McDougall et al. 2008), allowing for longer lasting currents. We modelled this effect by prolonging the synaptic time constant  $\tau_i$ . Figure 3.16a, Figure 3.16c and Figure 3.16e depict the relationship between the network frequency and the synaptic and tonic inhibition as  $\tau_i$  is increased, from  $10 ms$  to  $14 ms$  to  $30 ms$  respectively. Intuitively, longer synaptic time constants should reduce the firing frequency of the network, as is reflected in our results. At  $\tau_i = 10 ms$  the maximum firing rate was  $f = 21.97 \pm 1.24 Hz$  for  $w_i = 1.4 nS$  and  $g_{ton} = 0 nS$  (Figure 3.16a). A longer time constant  $\tau_i = 14 ms$  decelerated the maximum firing rate to  $f = 17.42 \pm 0.14 Hz$  for  $w_i = 1.4 nS$  and  $g_{ton} = 0 nS$  (Figure 3.16c). Further extending  $\tau_i$  to  $30 ms$  reduced the maximum firing rate to  $f = 9.28 \pm 0.24 Hz$  for  $w_i = 1.4 nS$  and  $g_{ton} = 0 nS$  (Figure 3.16e). In general, the network frequency was slower at all values of  $w_i$  and  $g_{ton}$  as  $\tau_i$  was increased.

Longer synaptic time constants also affected the network synchronisation and its propofol-dependent bump-like evolution. Figure 3.16b, Figure 3.16d and Figure 3.16f depict the relationship between the network synchronisation and the synaptic and tonic inhibition as  $\tau_i$  is increased, from  $10 ms$  to  $14 ms$  to  $30 ms$  respectively. Interestingly, we observe that extending the duration of the inhibitory synaptic current enhanced



**FIGURE 3.16 – Propofol-enhanced tonic inhibition allows for tighter network synchronisation, regardless of the presence of stronger inhibitory synapses.** In all the plots, the x axis represents the tonic conductance ( $g_{ton}$ ) and the y axis represents the inhibitory synaptic weight ( $w_i$ ). **a** Given  $\tau_i = 10$  ms, the network frequency decelerates as tonic inhibition strengthens until a critical value at which it accelerates. **b** This acceleration is due to an abrupt increase in network synchronisation at  $g_{ton} \geq 15$  nS for all values of  $w_i$ . **c** A longer synaptic time constant ( $\tau_i = 14$  ms) shifts the network frequency bump towards lower values of  $g_{ton}$ . **d** Similarly, the network synchronisation bump shifts towards lower values of  $g_{ton}$ . **e** Extending the synaptic time constant ( $\tau_i = 30$  ms) causes the bump-like pattern of the network frequency to disappear in favour of a linearly decelerating trend. **f** Similarly, the bump-like pattern of the network synchronisation disappears in favour of a linearly decelerating trend. The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4$  nA.

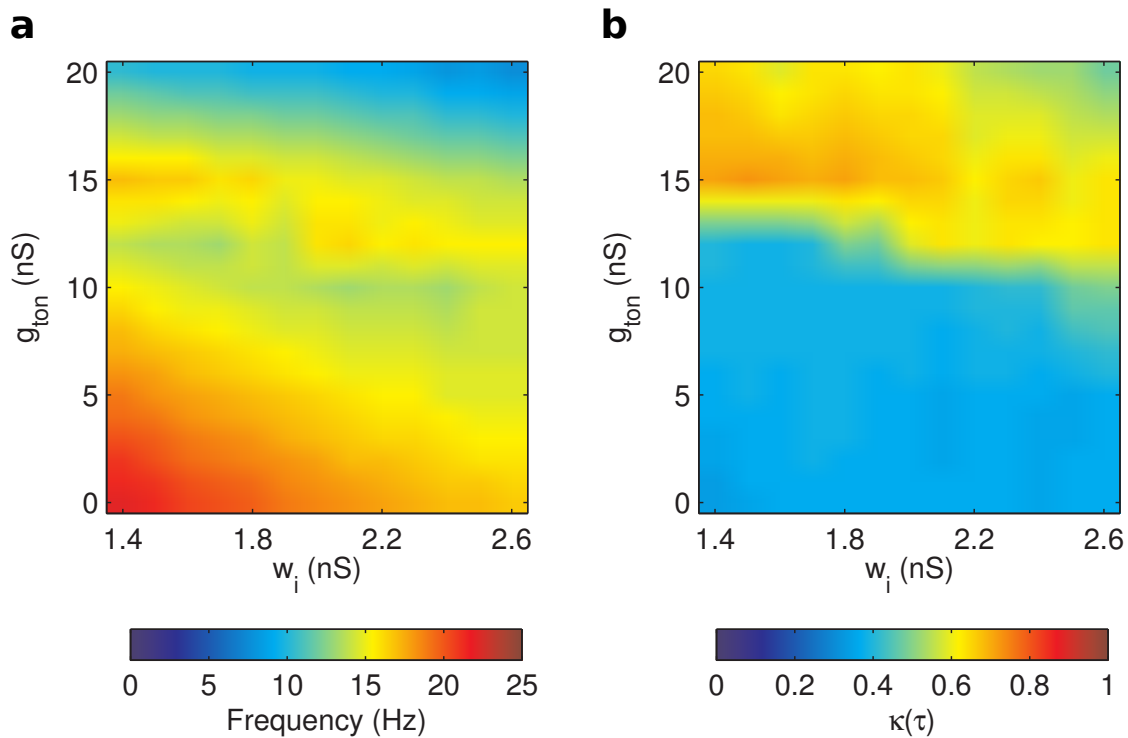


FIGURE 3.17 – **Propofol-enhanced tonic inhibition allows for tighter network synchronisation, regardless of the presence of stronger inhibitory synapses.** **a** Increasing tonic inhibition (y axis) causes an abrupt acceleration at  $g_{ton} = 15$  nS. The sole effect of synaptic inhibition (x axis) is to shift the peak of the acceleration towards lower  $g_{ton}$  values. **b** Similarly, tonic inhibition causes an abrupt enhanced synchronisation, whose peak is shifted towards lower  $g_{ton}$  values as  $w_i$  increases. The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4$  nA.

the network synchronisation at lower  $g_{ton}$  values, as longer time constants shifted the peak of the synchronisation bump towards the lower end of the x axis. At  $\tau_i = 14ms$  (Figure 3.16d), given  $w_i = 1.4nS$  the synchronisation stabilised at an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.29 \pm 0.01$  for  $0nS \leq g_{ton} \leq 5nS$ , then increased to an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.59 \pm 0.02$  for  $5 < g_{ton} \leq 15nS$ , and proceeded to drop to an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.31 \pm 0.01$  for  $g_{ton} > 15nS$ . Once again, this synchronisation bump pattern was preserved across all values of  $w_i$ . For example, a similar evolution can be observed at  $w_i = 2.2nS$  where the synchronisation stabilised at an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.34 \pm 0.06$  for  $0nS \leq g_{ton} \leq 5nS$ , then increased to an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.41 \pm 0.02$  for  $5 < g_{ton} \leq 15nS$ , and proceeded to drop to an average value of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.18 \pm 0.02$  for  $g_{ton} > 15nS$ .

Further extending the synapse closing time caused further network frequency deceleration, as the number of spikes elicited were drastically reduced by the presence of stronger inhibition. Eventually, the network reverted to a slow, asynchronous firing regime. Figure 3.16e and Figure 3.16f illustrate the network frequency and synchronisation, respectively, for  $\tau_i = 30ms$ . The maximum frequency was reduced to  $f = 9.28 \pm 0.24Hz$  for  $w_i = 1.4nS$  and  $g_{ton} = 0nS$ . Whereas the maximum network synchronisation was reduced to  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.18 \pm 0.01$ . Both frequency and synchronisation followed decreasing trends as  $w_i$  and  $g_{ton}$  were increased, and the bump pattern was absent.

### Tonic Inhibition-Mediated Synchronisation Is Unaffected by Potential Inhibitory Synaptic Baseline Currents

In vitro experimental studies (Jin et al. 2009; McDougall et al. 2008) have reported that exposure to propofol causes a concentration-dependent increase in GABAergic baseline currents in postsynaptic neurons. We modelled this effect by adding a constant  $0pA \leq k_{bas} \leq 100pA$  to the inhibitory synaptic current  $I_i$ , where  $k_{bas} = 0pA$  indicates the absence of propofol. To our knowledge, ours is the first computational study to include propofol-induced receptor desensitisation in its model. Our results indicate that a propofol-mediate shift in inhibitory synaptic baseline current does not interfere with the enhanced synchronisation provided by tonic inhibition. Figure 3.18 illustrates the relationship between the network frequency (vertical z axis) and the combined effects of tonic and synaptic inhibition – namely, increasing tonic conductance (x axis), shifting the inhibitory synaptic current baseline (y axis), enhancing synaptic current amplitudes (horizontally distributed surface plots), and prolonging synaptic current duration (vertically distributed surface plots). In particular, the top row of surface plots in Figure 3.18 depict the network frequency for  $\tau_i = 10ms$  and increasing values of  $w_i$  i.e.  $1.6nS$  (Figure 3.18a),  $1.9nS$  (Figure 3.18b), and  $1.9nS$  (Figure 3.18c) respectively. The middle row of surface plots in Figure 3.18 depict the network frequency for  $\tau_i = 14ms$  and increasing values of  $w_i$  i.e.  $1.6nS$  (Figure 3.18d),  $1.9nS$  (Figure 3.18e), and  $2.2nS$  (Figure 3.18f) respectively. The bottom row of surface plots in Figure 3.18 depict the network frequency for  $\tau_i = 30ms$  and increasing values of  $w_i$  i.e.  $1.6nS$  (Figure 3.18g),  $1.9nS$  (Figure 3.18h), and  $2.2nS$  (Figure 3.18i) respectively.

Similarly, Figure 3.19 illustrates the relationship between the network synchronisa-

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

tion (vertical  $z$  axis) and the combined effects of tonic and synaptic inhibition – namely, increasing tonic conductance ( $x$  axis), shifting the inhibitory synaptic current baseline ( $y$  axis), enhancing synaptic current amplitudes (horizontally distributed surface plots), and prolonging synaptic current duration (vertically distributed surface plots). In particular, the top row of surface plots in Figure 3.19 depict the network frequency for  $\tau_i = 10\text{ ms}$  and increasing values of  $w_i$  i.e.  $1.6\text{ nS}$  (Figure 3.19a),  $1.9\text{ nS}$  (Figure 3.19b), and  $1.9\text{ nS}$  (Figure 3.19c) respectively. The middle row of surface plots in Figure 3.19 depict the network frequency for  $\tau_i = 14\text{ ms}$  and increasing values of  $w_i$  i.e.  $1.6\text{ nS}$  (Figure 3.19d),  $1.9\text{ nS}$  (Figure 3.19e), and  $2.2\text{ nS}$  (Figure 3.19f) respectively. The bottom row of surface plots in Figure 3.19 depict the network frequency for  $\tau_i = 30\text{ ms}$  and increasing values of  $w_i$  i.e.  $1.6\text{ nS}$  (Figure 3.19g),  $1.9\text{ nS}$  (Figure 3.19h), and  $2.2\text{ nS}$  (Figure 3.19i) respectively.

The presence of a non-zero inhibitory baseline current had a general tendency to produce lower network firing rates. Indeed for  $g_{ton} = 0\text{ nS}$ ,  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , and  $\tau_i = 10\text{ ms}$ , the network frequency was  $20.83 \pm 0.07\text{ Hz}$  at  $k_{bas}0 = pA$ , and decelerated to  $16.76 \pm 0.07\text{ Hz}$  at  $k_{bas} = 100\text{ pA}$ . Moreover, for  $g_{ton} = 20\text{ nS}$ ,  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , and  $\tau_i = 10\text{ ms}$ , the network frequency was  $10.10 \pm 0.18\text{ Hz}$  at  $k_{bas}0 = pA$ , and decelerated to  $0.04 \pm 0.00\text{ Hz}$  at  $k_{bas} = 100\text{ pA}$ . However, the sharp acceleration of the network frequency caused by tonic inhibition remained unaffected, aside from increasing  $k_{bas}$  values causing the peak of the acceleration bump to shift towards lower  $g_{ton}$  values. For example, in Figure 3.18a for  $w_i = 1.6\text{ nS}$ ,  $\tau_i = 10\text{ ms}$ , and  $k_{bas} = 0\text{ pA}$  the peak of the acceleration was at  $g_{ton} = 15\text{ nS}$  with a frequency of  $16.28 \pm 0.23\text{ Hz}$ . Increasing  $k_{bas}$  to  $40\text{ pA}$  shifted the peak to  $g_{ton} = 12\text{ nS}$  with a frequency of  $15.73 \pm 0.25\text{ Hz}$ . Further increasing  $k_{bas}$  to  $90\text{ pA}$  shifted the peak to  $g_{ton} = 10\text{ nS}$  with a frequency of  $15.26 \pm 0.17\text{ Hz}$ . This effect is comparable to that caused by stronger synaptic weights  $w_i$ , in that both increasing  $k_{bas}$  and  $w_i$  effectively correspond to an enhancement of global network inhibition.

As expected, longer synaptic time constants shifted the acceleration peak towards lower tonic inhibition strengths, regardless of the increasing synaptic baseline current. This shift can be observed when comparing the surface plots in Figure 3.18 vertically. Taking the first column of Figure 3.18 as an example,  $w_i = 1.6\text{ nS}$ ,  $\tau_i = 10\text{ ms}$ , and  $k_{bas} = 40\text{ pA}$  the peak of the acceleration was at  $g_{ton} = 15\text{ nS}$  (Figure 3.18a). Extending the synaptic time constant to  $\tau_i = 14\text{ ms}$  shifts the peak to  $g_{ton} = 5\text{ nS}$  for  $k_{bas} = 40\text{ pA}$  (Figure 3.18d). A longer time constant  $\tau_i = 30\text{ ms}$  shifts the peak to  $g_{ton} = 0\text{ nS}$  for  $k_{bas} = 40\text{ pA}$  (Figure 3.18g). Finally, stronger inhibitory synaptic weights globally decelerated the network activity (Figure 3.18a, Figure 3.18b, and Figure 3.18c), whilst preserving the bump-like pattern in the population frequency. These behaviours are consistent with our previously reported findings within this Chapter.

In addition, the network tonic-inhibition mediated synchronisation seemed to remain unaffected as  $k_{bas}$  increased (Figure 3.19). The network continued to display enhanced synchronisation in the presence of critical degrees of tonic inhibition. Intensifying shifts in inhibitory baseline currents solely slightly shifted the synchronisation peak towards lower tonic conductance values. For example, in Figure 3.19a the synchronisation peak for  $k_{bas} = 0\text{ pA}$  was at  $g_{ton} = 0\text{ nS}$  with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.70 \pm 0.01$  for



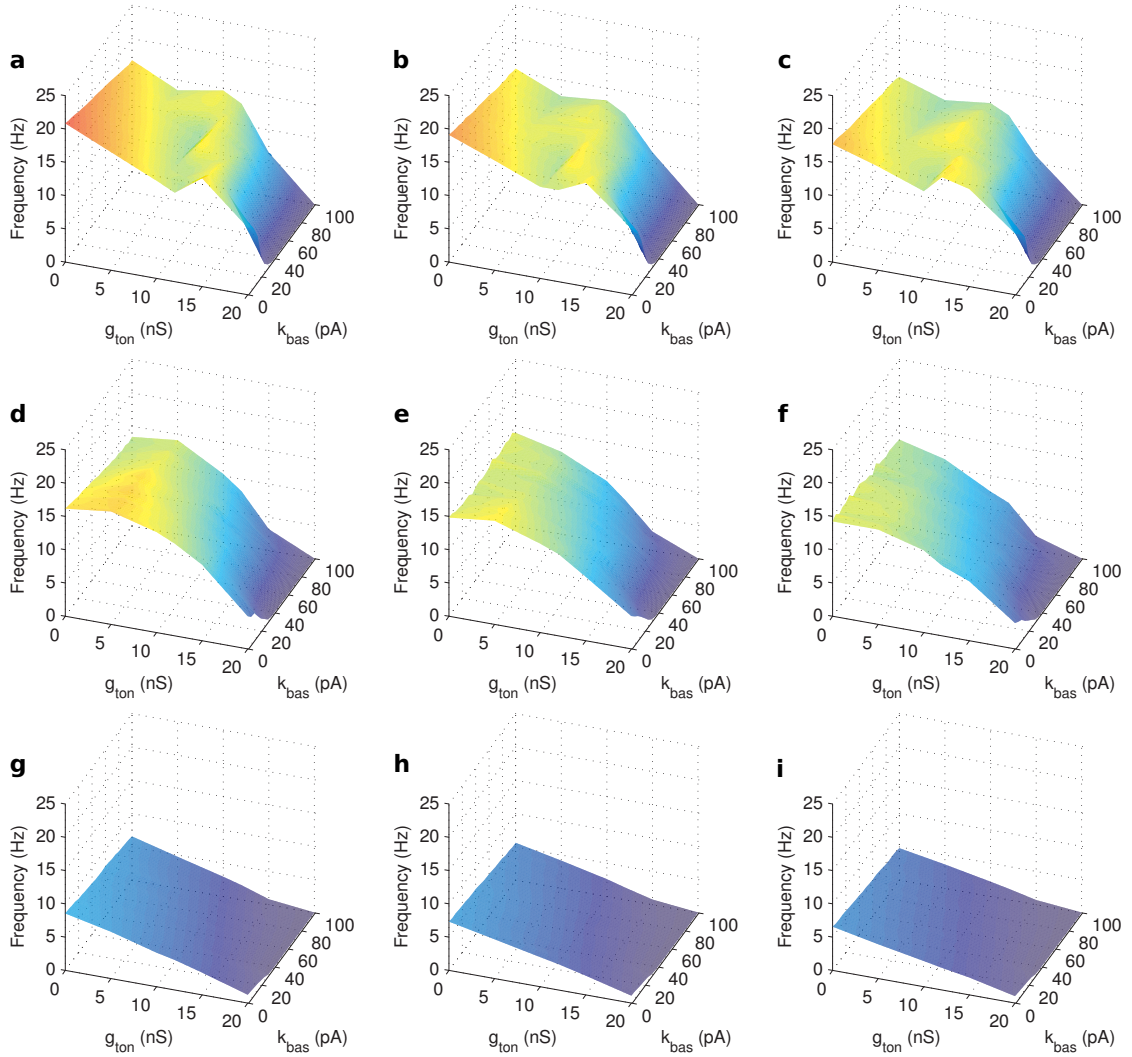


FIGURE 3.18 – **Propofol-enhanced tonic inhibition decelerates the population firing rate, regardless of the presence of a stronger inhibitory baseline current.** **a** Given  $\tau_i = 10\text{ ms}$  and  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , the bump-like pattern caused by the tonic inhibition-mediated (x axis) deceleration followed by an acceleration of the network frequency is unaffected by the presence of a non-zero synaptic baseline current (y axis). These only slightly shift the peak of the acceleration towards lower  $g_{ton}$  values. The acceleration bump is unaffected by stronger synaptic weights –  $w_i = 1.9\text{ nS}$  in **b**, and  $w_i = 1.6\text{ nS}$  in **c**. **d** Given  $\tau_i = 14\text{ ms}$  and  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , the peak of the acceleration shifts towards lower  $g_{ton}$  values. This behaviour is unaffected by stronger synaptic weights –  $w_i = 1.9\text{ nS}$  in **e**, and  $w_i = 1.6\text{ nS}$  in **f**. **g** Given  $\tau_i = 30\text{ ms}$  and  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , the network acceleration follows a decreasing trend as  $g_{ton}$  and  $k_{bas}$  are increased. This behaviour is unaffected by stronger synaptic weights –  $w_i = 1.9\text{ nS}$  in **h**, and  $w_i = 1.6\text{ nS}$  in **i**. The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4\text{ nA}$ .

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

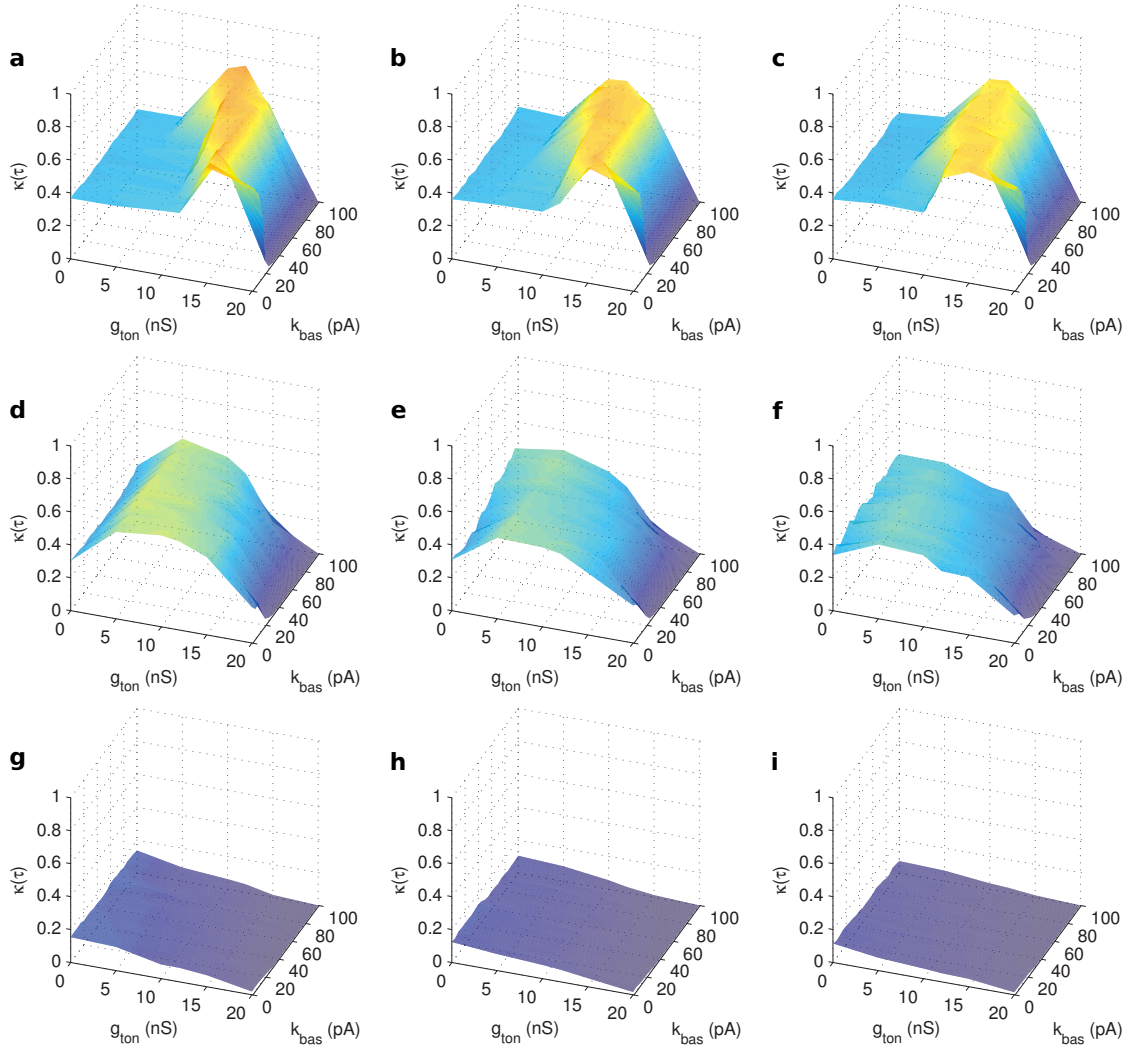


FIGURE 3.19 – **Propofol-enhanced tonic inhibition allows for tighter network synchronisation, regardless of the presence of a stronger inhibitory baseline current.** **a** Given  $\tau_i = 10\text{ ms}$  and  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , the bump-like pattern caused by the tonic inhibition-mediated (x axis) enhanced synchronisation is unaffected by the presence of a non-zero synaptic baseline current (y axis). These only slightly shift the peak of the synchronisation towards lower  $g_{ton}$  values. The synchronisation bump is unaffected by stronger synaptic weights –  $w_i = 1.9\text{ nS}$  in **b**, and  $w_i = 1.6\text{ nS}$  in **c**. **d** Given  $\tau_i = 14\text{ ms}$  and  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , the peak of the synchronisation shifts towards lower  $g_{ton}$  values. This behaviour is unaffected by stronger synaptic weights –  $w_i = 1.9\text{ nS}$  in **e**, and  $w_i = 1.6\text{ nS}$  in **f**. **g** Given  $\tau_i = 30\text{ ms}$  and  $w_i = 1.6\text{ nS}$ , the network synchronisation follows a decreasing trend as  $g_{ton}$  and  $k_{bas}$  are increased. This behaviour is unaffected by stronger synaptic weights –  $w_i = 1.9\text{ nS}$  in **h**, and  $w_i = 1.6\text{ nS}$  in **i**. The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4\text{ nA}$ .

$w_i = 1.6 nS$ , and  $\tau_i = 10 ms$ . Increasing  $k_{bas}$  to  $60 pA$  shifted the peak to  $g_{ton} = 12 nS$  with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.72 \pm 0.01$ .

Longer synaptic time constants shifted the synchronisation peak towards lower tonic inhibition strengths, regardless of the increasing synaptic baseline current. This shift can be observed when comparing the surface plots in Figure 3.19 vertically. Finally, stronger inhibitory synaptic weights globally decreased the maximum attainable network synchronisation (Figure 3.19a, Figure 3.19b, and Figure 3.19c), whilst preserving the enhanced synchronisation phenomenon observed in the presence of tonic inhibition.

### Tonic Inhibition Allows for the Emergence of Elevated Network Synchronisation

Having isolated the two model parameters which were responsible for significantly affecting the synchronisation exhibited by the network activity – namely, the tonic conductance  $g_{ton}$  and the synaptic time constant  $\tau_i$  – we simulated an experiment in which we varied both of these parameters concurrently. The purpose of this simulation was to study the effect of the absorption of increasing doses of anaesthetic agent over time on network activity. We increased  $g_{ton}$  from  $0 nS$  to  $20 nS$  in steps of  $2 nS$ , and  $\tau_i$  from  $10 ms$  to  $20 ms$  in steps of  $1 ms$ , in  $2 s$  intervals. Figure 3.20 depicts the raster plot of the network activity for the first  $14 s$  of simulation time, and Figure 3.20 the last  $6 s$  of simulation time. Each raster plot is divided into  $6 s$  intervals with an overlap of  $2 s$  between them i.e. Figure 3.20a shows the network spikes between  $0 s$  and  $6 s$ , Figure 3.20b shows the network spikes between  $4 s$  and  $10 s$ , Figure 3.20c shows the network spikes between  $8 s$  and  $14 s$ , Figure 3.20d shows the network spikes between  $12 s$  and  $18 s$ , and Figure 3.20e shows the network spikes between  $16 s$  and  $22 s$ .

We observe how the network activity was fast ( $\bar{f} = 18.79 \pm 0.03 Hz$ ) but loosely synchronised ( $\kappa(\tau) = 0.41 \pm 0.01$ ) between  $0 s \leq t \leq 6 s$  (Figure 3.20a), where  $0 nS \leq g_{ton} \leq 4 nS$  and  $10 ms \leq \tau_i \leq 12 ms$ . During this period of time, the population frequency (Figure 3.21a) decelerated from  $\bar{f} = 20.77 \pm 0.01 Hz$  to  $\bar{f} = 17.14 \pm 0.12 Hz$ , whilst the network synchronisation remained centred around  $\kappa(\tau) = 0.41 \pm 0.01$  (Figure 3.21b), as  $g_{ton}$  and  $\tau_i$  increased (Figure 3.21c and Figure 3.21d respectively). As the neurons began absorbing stronger doses of propofol ( $6 nS \leq g_{ton} \leq 8 nS$  and  $13 ms \leq \tau_i \leq 14 ms$ ) tighter synchronous activity emerged increasing up to a maximum value of  $\kappa(\tau) = 0.63 \pm 0.00$  for  $g_{ton} = 8 nS$  and  $\tau_i = 14 ms$ . Concurrently, the network frequency accelerated to a maximum of  $\bar{f} = 19.13 \pm 0.17 Hz$  ( $g_{ton} = 6 nS$  and  $\tau_i = 13 ms$ ) and subsequently began decelerating. The enhanced synchronisation is reflected in the raster plots in Figure 3.20b showing its emergence at  $t \simeq 6.5 s$  and in Figure 3.20c illustrating how the synchronisation persisted.

$g_{ton} = 12 nS$  and  $\tau_i = 16 ms$  at  $t = 12 s$  (Figure 3.20d) marked the end of the synchronisation rebound with  $\kappa(\tau)$  decreasing from  $0.63 \pm 0.00$  to  $0.42 \pm 0.00$  and population frequency decelerating to  $\bar{f} = 18.04 \pm 0.04 Hz$ . Finally, further increases in propofol dosage (Figure 3.20e) caused a gradual weakening of global network activity ( $g_{ton} \geq 14 nS$ ,  $\tau_i \geq 17 ms$ , and  $t \geq 14 s$ ), whose frequency eventually decayed to  $\bar{f} = 2.74 \pm 0.02 Hz$  with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.08 \pm 0.00$  at  $t = 22 s$ .

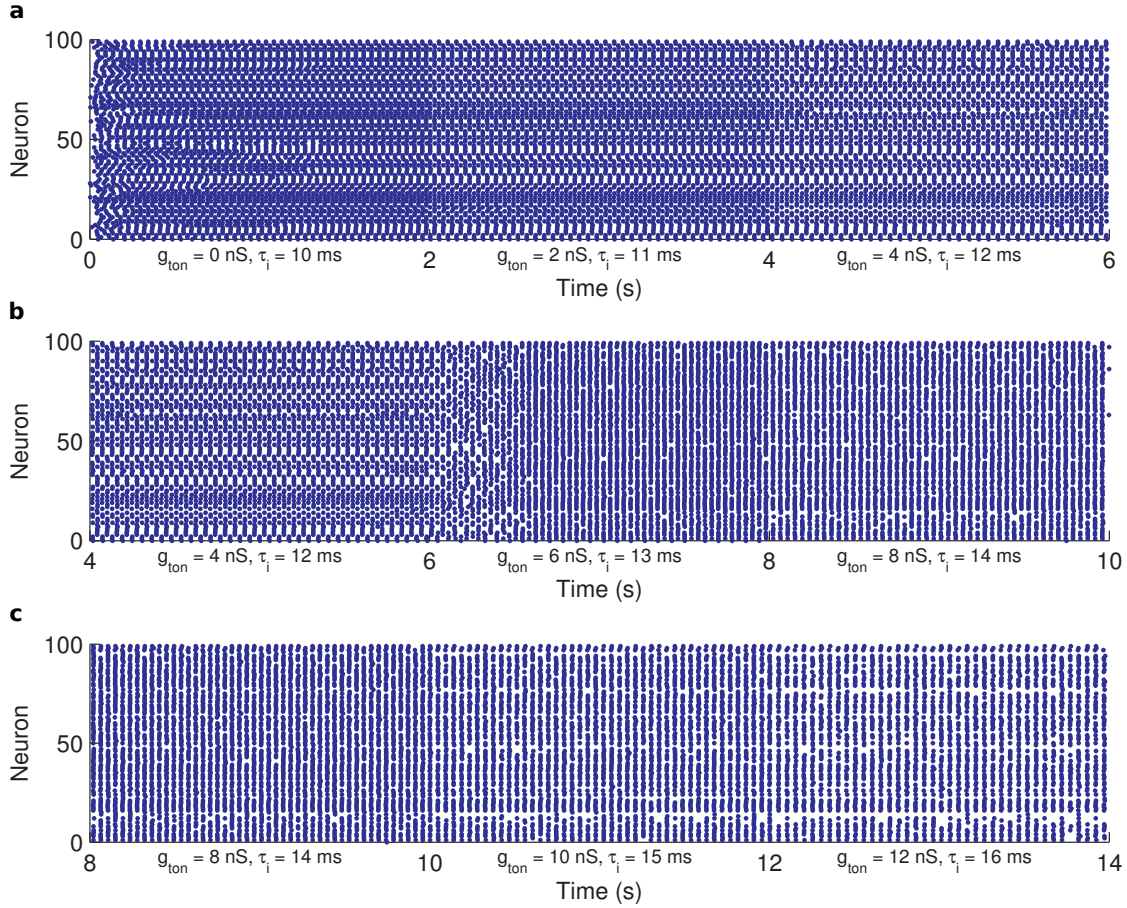


FIGURE 3.20 – **Enhanced network synchronisation emerges as tonic inhibition is strengthened and synaptic time constants are prolonged.**  $g_{ton}$  and  $\tau_i$  are increased every 2 s in steps of 2 nS and 1 ms respectively. **a** Initially the network activity is fast ( $\bar{f} = 18.79 \pm 0.03 Hz$ ) but loosely synchronised ( $\overline{\kappa(\tau)} = 0.41 \pm 0.01$ ) between  $0 s \leq t \leq 6 s$ , where  $0 nS \leq g_{ton} \leq 4 nS$  and  $10 ms \leq \tau_i \leq 12 ms$ . **b** Enhanced synchronisation emerges at  $t \simeq 6.5 ms$ , and the network activity accelerates to a maximum of  $\bar{f} = 19.13 \pm 0.17 Hz$  for  $g_{ton} = 6 nS$  and  $\tau_i = 13 ms$ . **c** The maximum synchronisation ( $\overline{\kappa(\tau)} = 0.63 \pm 0.00$ ) occurs for  $g_{ton} = 8 nS$  and  $\tau_i = 14 ms$  at  $8 s \leq t \leq 10 s$ . The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4 nA$ .

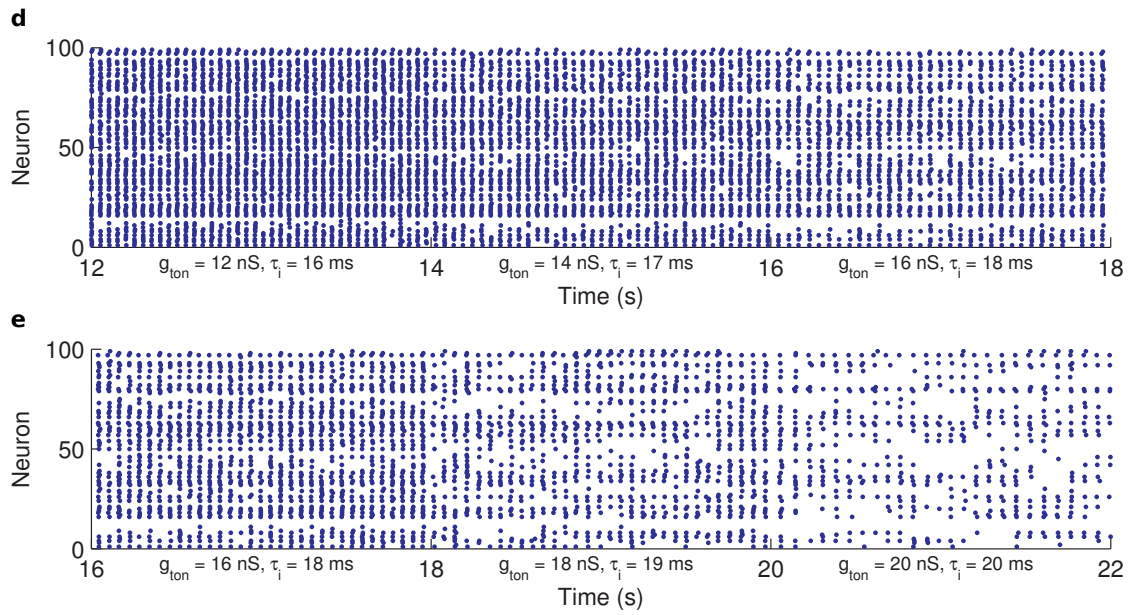


FIGURE 3.20 – (cont.) **Enhanced network synchronisation emerges as tonic inhibition is strengthened and synaptic time constants are prolonged.**  $g_{ton}$  and  $\tau_i$  are increased every 2 s in steps of  $2$  nS and  $1$  ms respectively. **d**  $g_{ton} = 12$  nS and  $\tau_i = 16$  ms at  $t = 12$  s mark the end of the synchronisation rebound with  $\kappa(\tau)$  decreasing  $0.42 \pm 0.00$  and population frequency decelerating to  $\bar{f} = 18.04 \pm 0.04$  Hz. **e** Further increases in propofol dosage cause a gradual weakening of global network activity ( $g_{ton} \leq 14$  nS,  $\tau_i \geq 17$  ms, and  $t \geq 14$  s), whose frequency eventually decays to  $\bar{f} = 2.74 \pm 0.02$  Hz with a synchronisation of  $\kappa(\tau) = 0.08 \pm 0.00$  at  $t = 22$  s. The network was stimulated with a constant current  $I_{stim} = 0.4$  nA.

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

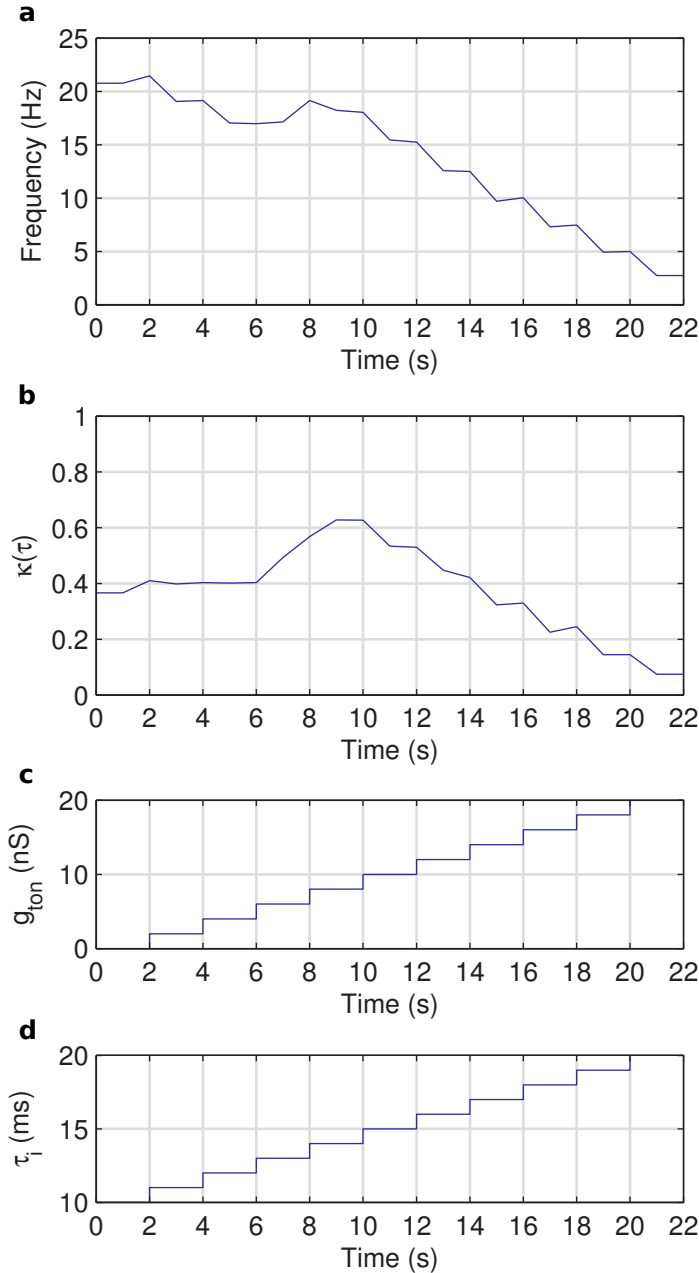


FIGURE 3.21 – **Enhanced network synchronisation emerges as tonic inhibition is strengthened and synaptic time constants are prolonged.** **a** The network synchronisation follows a bump-like pattern, increasing from a baseline of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.41 \pm 0.01$  between  $0 s \leq t \leq 6 s$  to a maximum of  $\overline{\kappa(\tau)} = 0.63 \pm 0.00$  for  $g_{ton} = 8 nS$  and  $\tau_i = 14 ms$  at  $8 s \leq t \leq 10 s$ . Further anaesthetic dosages gradually lower the network synchronisation. **b** The network frequency follows a bump-like pattern, decelerating between  $0 s \leq t \leq 6 s$  and then accelerating to a maximum of  $\overline{f} = 19.13 \pm 0.17 Hz$  for  $g_{ton} = 6 nS$  and  $\tau_i = 13 ms$  at  $6 s \leq t \leq 8 s$ . Further anaesthetic dosages gradually decelerate the network frequency. **c**  $g_{ton}$  is increased from an initial value of  $0 nS$  in steps of  $2 nS$  every  $2 s$ . **d**  $\tau_i$  is increased from an initial value of  $10 ms$  in steps of  $1 ms$  every  $2 s$ .

### Conclusions and Discussion

GABAergic inhibition is thought to play an important role in the generation of oscillatory rhythmic activity in neural populations (Bartos, Vida, Frotscher et al. 2002; Bartos, Vida et Jonas 2007; György Buzsáki et X.-J. Wang 2012; Cobb et al. 1995; Colgin 2016). In addition, GABA receptors have been shown to be the primary target of anaesthetic agents (Müller et al. 2011; Rudolph et Antkowiak 2004) and in particular of propofol (Vanlersberghe et Camu 2008). Indeed, propofol has been shown to target both synaptic and extrasynaptic GABA receptors with the effect of amplifying and extending the duration of inhibitory postsynaptic currents (Adodra et Hales 1995; Donglin Bai et al. 2001; Kitamura et al. 2004; McDougall et al. 2008), enhancing extrasynaptic tonic inhibition (Donglin Bai et al. 2001; McDougall et al. 2008; I. Song et al. 2011), and slowing the receptor desensitisation (Bai et al. 1999; Donglin Bai et al. 2001; Jin et al. 2009; McDougall et al. 2008). In this work we presented an in-depth study of the action of anaesthesia on neural oscillations by modelling all of the afore-mentioned effects on a network of hippocampal interneurons.

#### Tonic Inhibition Produces Tighter Synchronous Activity

Our results show how propofol-mediated tonic inhibition contributes to enhancing network synchronisation in a network of hippocampal interneurons. Whilst propofol does also act on the phasic inhibition mediated by synaptic  $GABA_A$  receptors, neither the increase in the amplitude and duration of the synaptic response, nor the desensitisation due to propofol binding on these receptors seemed to account for an increase in network synchronisation. The sole significant effect of phasic inhibition was to lower the threshold of tonic conductance necessary for the emergence of enhanced network synchronisation, by prolonging the duration of inhibitory postsynaptic currents. Taken together, these observations allow us to conclude that the enhanced network synchronisation we observed was mostly dependent on tonic inhibition mediated by extrasynaptic GABA receptors.

#### Enhanced Synchronisation for Neuronal Communication under General Anaesthesia

The role of neural oscillations has been extensively described in the literature, giving rise to a number of stimulating theories. Neural oscillations may represent the stable, unperturbed state of the brain (György Buzsáki et Draguhn 2004) during sleep, and can also be used as indicators of certain sleep stages (Llinas et Ribary 1993). In addition, experimental studies have linked synchronous activity with perception (Engel et al. 2001) stimulus encoding and representation (Charles M. Gray et al. 1989), information integration and memory (Colgin et E. I. Moser 2010; Engel et al. 2001; Kahana et al. 2001; J. E. Lisman et al. 2010; John E Lisman et Jensen 2013; Varela et al. 2001) The common denominator of all of these theories is the hypothesis of neuronal communication through coherence (Fries 2005), according to which synchronous activity enables communication and cooperation between neural ensembles. Indeed, functionally-linked

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

---

brain regions have been shown to synchronise their operational frequency when collaborating. These include, and are not limited to, parietal and occipital regions during visual attention tasks (Fries et al. 2001); hippocampus and (pre) frontal cortex during memory tasks (Fell, Klaver et al. 2001) and consolidation during sleep (Maingret et al. 2016); motor cortex and spinal motor neurons during movement tasks (Conway et al. 1995).

#### **Intraoperative Awareness**

The enhanced synchronisation described here could provide a possible mechanism supporting the occurrence of intraoperative awareness, intended as the explicit recollection of perceived stimuli during sedation. Patients who report having experienced intraoperative awareness often describe their ability to hear voices and sounds, to perceive visual stimuli such as the surgical lighting, to feel touch, and sometimes discomfort or pain (Ghoneim, Robert I. Block et al. 2009; Moerman et al. 1993; S. O.-V. Ranta et al. 1998; Sandin et al. 2000; Schwender et al. 1998), accompanied by a feeling of helplessness and the inability to communicate. Although rarely occurring – 0.1% to 0.3% of patients according to experimental studies (Ghoneim, Robert I. Block et al. 2009; Jones 1994; S. O.-V. Ranta et al. 1998) which, if we consider that in the US alone approximately 60000 patients undergo general anaesthesia every day (Brown et al. 2010), equates to 60 to 180 patients per day –, intraoperative awareness is a traumatic experience which engenders fear and mistrust towards surgery and general anaesthesia, and can even sometimes lead to post-traumatic stress disorder (Osterman et Van Der Kolk 1998; Osterman, Hopper et al. 2001; Schwender et al. 1998). The common causes of intraoperative awareness are thought to be : insufficient drug dosages, increased anaesthetic requirements, damaged or defective drug delivery systems (Ghoneim, Robert I. Block et al. 2009; Mashour 2010). These findings indicate that the occurrence of intraoperative awareness is heavily dependent on the concentration of the anaesthetic agent administered to, and absorbed by, the patient.

General anaesthetics inhibit the conscious perception of pain but fail to fully cut off the pain transmission pathways from the sympathetic to the central nervous system. This is reflected in the haematological and metabolic responses commonly recorded under general anaesthesia, showing prototypical indicators of the surgical stress response – namely, increased heart rate and blood flow, and changes in skin conductance (Longnecker David E et al. 2008; Storm 2008) – as well as in the statistical analyses of postoperative patient reports indicating that up to 30% of intraoperatively aware patients recall experiencing pain (Sebel et al. 2004). Taken together, these observations indicate that the sympathetic and central nervous system of anaesthetised patients are capable of processing noxious stimuli. This allows us to postulate that propofol-enhanced network synchronisation could provide the favourable conditions needed for the perception of pain under general anaesthesia. Precise timing between the surgical incision and the anaesthesia-dependent improved synchronous activity could facilitate the transmission of pain stimuli to the central nervous system in anaesthetised patients.



### Implicit Memory Formation

There is a large volume of published studies describing the formation of implicit memories under general anaesthesia (Andrade et Catherine Deeptrose 2007; Bonett et al. 2014; Cork et al. 1996; Ghoneim et Robert I Block 1997; Jones 1994; Kihlstrom et al. 1990). According to these, anaesthetised patients perceive and remember auditory stimuli, and are capable of recalling them in postoperative interviews, without being able to consciously identify when and how these stimuli were encoded. A recent study described how propofol enables a dose-dependent increase in synchronous activity within the human medio-temporal lobe under general anaesthesia (Fell, Widman et al. 2005). These results, coupled with the theory that neural synchronisation between the entorhinal cortex and the hippocampus correlates with memory formation in humans (Fell, Klaver et al. 2001), provide a possible neural substrate underlying mnemonic processes during anaesthesia. Our model supports this view by making the compelling prediction that anaesthetic agents could facilitate the communication between brain structures which should supposedly be not allowed to do so under general anaesthesia. Therefore, memory formation under general anaesthesia could be facilitated by a propofol-dependent enhancement in rhinal-hippocampal coherence.

The dosage-dependent synchronisation enhancement described here is a transient phenomenon that may depend on subject sensitivity. Moreover, its transient characteristics may render it hard to observe and monitor. This could explain why a recent study (Bejjani et al. 2009) did not find statistically significant evidence for implicit memory formation under general anaesthesia. A possible explanation could be that memory consolidation probably requires the conjunction of several conditions, for example a strong external stimulation (such as the noxious stimulus caused by a surgical incision) concurrent with the induction of anaesthesia. Indeed, it is not clear if memory formation happens during unconsciousness or during short periods of intraoperative awareness (Bailey et Jones 1997; Bejjani et al. 2009; C. Deeptrose et al. 2004; Kerssens, Ouchi et al. 2005; Gitta H Lubke et al. 1999; Willems et al. 2005). In addition, implicit memory formation could also depend on the interaction of anaesthetic agents with other perioperative drugs.

### Paradoxical Excitation

Paradoxical excitation is a state of increased arousal which commonly occurs shortly during the initial phases of the induction of anaesthesia (Brown et al. 2010). Although the mechanisms behind have been extensively investigated (Bevan et al. 1997; D. L. Clark et Rosner 1973; Gibbs et al. 1936; Kiersey et al. 1951; Michelle M. McCarthy et al. 2008; Rampil 1998), these are far from being fully unravelled. This phenomenon is dubbed “paradoxical” since it is caused by the administration of drugs which are supposed to suppress excitation rather than fostering it. Paradoxical excitation manifests itself in the form of involuntary purposeless or defensive movements, the expression of incoherent speech, and sometimes euphoria or dysphoria (Bevan et al. 1997; D. L. Clark et Rosner 1973; Gibbs et al. 1936; Kiersey et al. 1951; Michelle M. McCarthy et al.

### 3.3 Effet du propofol sur des réseaux de neurones biologiques

---

2008 ; Rampil 1998).

One possible explanation behind the emergence of paradoxical excitation under general anaesthesia is based on the circuit hypothesis (Nicholas D Schiff et Posner 2007 ; Nicholas D. Schiff 2008). This theorises that a dosage-dependent disinhibition of striato-thalamic pathways may allow the reactivation of stimuli which were temporarily stored within the thalamus prior to the induction of sedation. Since thalamocortical circuits have been shown to be involved in arousal regulation (Nicholas D. Schiff 2008) it is conceivable that a temporary stimulation of the thalamus could awaken anaesthetised subjects. Indeed, this was demonstrated to be the case in various experimental studies (Alkire et al. 2007 ; N. D. Schiff et al. 2007). However, the mechanisms mediating this disinhibition under general anaesthesia remain unclear.

A theoretical model (Michelle M. McCarthy et al. 2008) attempted to provide another explanation for the occurrence of paradoxical excitation. Here, the authors investigated the cellular mechanisms underlying the changes in the EEG signal recorded from anaesthetised patients during paradoxical excitation events – namely an increase in beta power (Gugino et al. 2001). Their results indicate that an interaction between the GABAergic synaptic current and an intrinsic M-current produces a propofol-dependent switch in inhibitory network activity synchronisation, which enhances excitation in postsynaptic pyramidal neurons (Michelle M. McCarthy et al. 2008) leading to enhanced excitation. However, their model fails to account for the effects of propofol-mediated tonic inhibition. We suggest including these as an avenue for future work.

#### **Acknowledgements**

Laure Buhry thanks the CNRS for its financial support under the PEPS INS2I 2016. Laure Buhry and Francesco Giovannini thank Jean-Baptiste Schneider for his internship work in the Neurosys team.

### 3.4 Modélisation de l'activité des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

- **Collaboration :**
  - Sylvain Contassot-Vivier, LORIA.
  - Jérôme Baufreton, Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux
- **Encadrements :**
  - Thèse de doctorat de Nathalie Azevedo (2018-2021)  
Co-encadrée à 50% avec Dominique Martinez  
Sujet : *A biologically plausible computer model of pathological neuronal oscillations observed in Parkinson's disease.*
  - Projet de Master 2 Recherche Calcul Scientifique et Modélisation (mention : Mathématiques et Applications) de l'Université Rennes 1, Nathalie Azevedo (04/2018-10/2018)  
Sujet : *Développement d'un modèle informatique biologiquement réaliste de la synchronisation neuronale pathologique observée dans la maladie de Parkinson.*  
Co-encadrement avec Dominique Martinez.
  - Projet de 3ème année ESSTIN de Benoît Hoefler (05/2017-10/2017)  
Sujet : *Un modèle neuronal de la maladie de Parkinson*  
co-encadrement avec Dominique Martinez.

**Publication :** (Azevedo-Carvalho et al. 2020)

#### 3.4.1 Introduction – résumé

La maladie neurodégénérative de Parkinson dont l'incidence dans la population générale est d'environ 2,5 pour 1000 est notamment caractérisée au niveau neuroanatomique par une perte importante et progressive de neurones dopaminergiques dans les GB.

Au niveau neurophysiologique, on observe dans les GB, en particulier le noyau sous-thalamique STN, le GPe et le striatum (fig. 3.34) des oscillations pathologiques dans la bande de fréquence  $\beta$  (13 – 30 Hz), caractéristiques de la maladie (T. O. West et al. 2018).

L'étiologie de la maladie et l'origine de cette sclérose, encore mal identifiées, font l'objet d'études visant à terme au développement d'un traitement préventif. Néanmoins, il existe actuellement des traitements symptomatiques comme la stimulation cérébrale profonde, DBS (pour Deep Brain Stimulation), permettant d'améliorer le confort des patients en supprimant, ou limitant, la bradykinésie souvent associée à une hypokinésie et une akinésie ainsi que des tremblements de repos (ce type de traitement n'améliore en revanche pas les troubles cognitifs). La DBS utilisée en routine clinique consiste actuelle-

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

---

ment à stimuler les noyaux profonds avec une fréquence et une intensité fixes nécessitant un ajustement régulier, au bloc, par le neurologue en fonction de l'évolution des symptômes du patient et comporte donc, à la fois les inconvénients de ne pas être toujours, en temps réel, adaptée aux besoins du patients, mais également de devoir recourir à des procédures lourdes de réglages. Le développement d'un traitement symptomatique de la maladie de Parkinson par stimulation autoadaptatif, dit en boucle fermée, constituerait donc une avancée majeure dans le traitement de cette pathologie et l'amélioration du confort des patients. Afin de développer cette seconde génération de stimulation cérébrale profonde en boucle fermée, il est nécessaire de mettre au point un modèle assez précis des oscillations pathologiques dans la maladie de Parkinson. De ce fait, plusieurs hypothèses sur l'origine des oscillations ont été émises au fil du temps (voir section 3.4.3).

Nous souhaitons donc développer, dans le cadre de la thèse de Nathalie Azevedo co-dirigée avec Dominique Martinez, une méthode de stimulation en boucle fermée pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson. Son travail s'articule autour de l'élaboration d'un modèle anatomique et de l'activité électrophysiologique des GB. Une première étape de ce projet, sur laquelle nous nous concentrons encore, a donc consisté à produire un modèle de l'activité électrique des neurones des GB et des interactions entre ces noyaux (voir section 3.4.3) en collaboration avec l'Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux.

En parallèle, dans l'optique de simuler à l'échelle 1, chez le rat, puis chez l'être humain, l'activité de ces structures, nous avons choisi d'utiliser et d'approfondir le développement d'un logiciel, SiReNe, initialement réalisé dans l'équipe par Dominique Martinez. Cet aspect logiciel du projet est mené en collaboration avec Sylvain Contassot-Vivier, enseignant-chercheur au Loria spécialiste du calcul parallèle. Les méthodes proposées permettent une économie notable de stockage en mémoire ainsi qu'un gain de temps de simulation raisonnable et repose sur une re-génération de la connectivité du réseau à chaque émission de potentiel d'action. Bien que cette approche puisse paraître contre-intuitive en terme de performances, les expérimentations numériques menées par Nathalie Azevedo démontre son efficacité (Azevedo-Carvalho et al. 2020). La section qui suit est l'article portant sur ce développement.

### 3.4.2 Article :

#### *Simulation of large scale neural models with event-driven connectivity generation*

Publié dans *Frontiers in Neuroinformatics*, volume 14, août 2020.

#### Authors :

Nathalie Azevedo Carvalho, Sylvain Contassot-Vivier, Laure Buhry,  
and Dominique Martinez

University of Lorraine, LORIA CNRS UMRS 7305, INRIA CR Nancy Grand Est,  
54600 Villers–Nancy, France

## Abstract

Accurate simulations of brain structures is a major problem in neuroscience. Many works are dedicated to design better models or to develop more efficient simulation schemes. In this paper, we propose a hybrid simulation scheme that combines time-stepping second-order integration of Hodgkin-Huxley (HH) type neurons with event-driven updating of the synaptic currents. As the HH model is a continuous model, there is no explicit spike events. Thus, in order to preserve the accuracy of the integration method, a spike detection algorithm is developed that accurately determines spike times. This approach allows us to regenerate the outgoing connections at each event, thereby avoiding the storage of the connectivity. Consequently, memory consumption is significantly reduced while preserving execution time and accuracy of the simulations, especially the spike times of detailed point neuron models. The efficiency of the method, implemented in the **SiReNe** software<sup>2</sup>, is demonstrated by the simulation of a striatum model which consists of more than  $10^6$  neurons and  $10^8$  synapses (each neuron has a fan-out of 504 post-synaptic neurons), under normal and Parkinson’s conditions.

**Keywords :** Brain simulation, Hodgkin-Huxley neurons, time-stepping method, event-driven connectivity generation, Runge-Kutta method, Parkinson’s disease, large scale networks.

## Introduction

Major projects such as Blue Brain ((Markram 2006)), the Human Brain Project ((Ei-nevoll et al. 2019)), the BRAIN Initiative or Mindscope ((Hawrylycz et al. 2016)), aim at simulating a brain or brain structures. The simulation of brain structures demands

---

2. Source code is available at <https://sirene.gitlabpages.inria.fr/sirene>

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

not only computing resources but also a lot of memory to store the connectivity that grows as the power 1.4 of the number of neurons (see Figure 3.22). Then, the simulation of the human brain would require  $\approx 100$  terabytes just for storing the Boolean connectivity pattern (connection/no connection). Therefore, large-scale simulations of realistic cortical networks have been undertaken by using supercomputers with huge memory space ((E. Izhikevich et Edelman 2008; Migliore et al. 2006; Chatzikonstantis et al. 2019; Eliasmith et Trujillo 2014)).

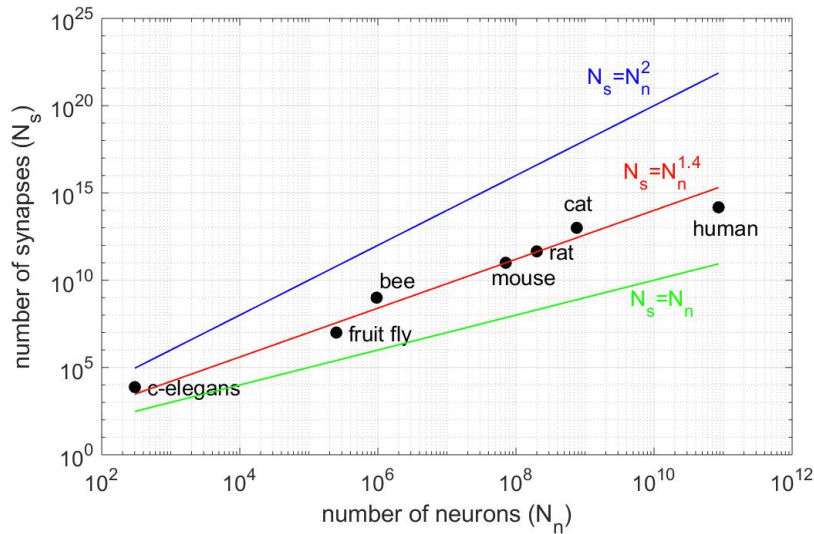


FIGURE 3.22 – Number of synapses  $N_s$  vs number of neurons  $N_n$  for different animal species (vertebrates and invertebrates). The best fit is for the power law  $N_s = N_n^{1.4}$  (red line) and not for  $N_s = N_n$  (black line), as claimed in (Lansner et Markus Diesmann 2012), or the full connectivity  $N_s = N_n^2$  (blue line). All fits are consistent in the sense that  $N_s = 0$  for  $N_n = 0$ .

Here, we propose a hybrid approach that combines a time-stepping approach for the numerical part of the simulation with an event-driven updating of the synaptic currents for complex Hodgkin-Huxley (HH) type neurons. This approach is particularly well suited to studies of real-time neural mechanisms requiring high accuracy, such as pathological behaviors like the Parkinson’s disease. Our event-driven approach completely avoids the storage of the connectivity pattern by regenerating the connectivity on the fly, when needed, after spiking events. This event-driven generation of the connectivity makes use of pseudo-random generators and consistent seeds. The exact computation of spike times is not possible for HH neurons because the model is continuous and the membrane voltage is approximated by time-stepping methods on discrete time ((Koch et al. 1998)). Moreover, when the membrane potential crosses threshold twice during one time-step (the first crossing is upward and the second one is downward), the spike may be missed. A failure to detect a spiking event may cause dramatic changes on the

behavior of the system, especially in the case of event-driven connectivity.

In this paper, we consider an event-driven connectivity generation within time-stepping schemes of Runge-Kutta 2 midpoint type. We develop a spike detection method for HH neurons, that accurately determines the spike timings so that the accuracy of the second-order Runge-Kutta methods (RK2) is preserved when connectivity is generated at spiking events. By avoiding the connectivity storage, our method is intended to simulate large-scale models made of Hodgkin-Huxley type neurons on a single computing node. Indeed, the limited memory consumption pushes back the necessity to use multiple machines, whose induced communications often reduce the overall performance. Yet, computing performance is not neglected in our approach as a parallel multi-threaded version has been developed in order to take advantage of multi-core/many-core machines.

Our approach is implemented in the SiReNe software whose accuracy and efficiency are exhibited in a series of experiments among which is the simulation of the striatum structure at the rat scale, i.e., with more than  $10^6$  neurons.

In the next section, we demonstrate the originality and interest of our approach in respect to related works. The different methods used in our neural simulator are presented in Section 3.4.2. Then, validation and performance analysis are provided in Section 11. Section ?? draws a general conclusion and proposes a list of future works.

## Related works

### Event-driven connectivity generation

In neuroscience studies, one often simulates a snapshot of a network over a short period of time with fixed parameters, *e.g.*, for comparing normal vs pathological neural configurations. In such a context, the causal mechanisms (*e.g.*, plasticity mechanisms) of neural evolution from normal to pathological states is not relevant. Thereby, connectivity storage is not mandatory and can be advantageously replaced by dynamic generation. Originally, the idea of event-driven connectivity generation has been proposed in the case of abstract neurons for which spike timing is exactly known, *i.e.*, rule-based artificial cell units, or finite state machines ((Lytton et Stewart 2006)). This approach has then been applied with integrate-and-fire (IF) neurons, *i.e.*, quadratic IF ((E. Izhikevich et Edelman 2008)) and leaky IF over GPU hardware ((Knight et Nowotny 2020)).

To the best of our knowledge, the event-driven connectivity generation approach has never been developed for Hodgkin-Huxley neurons. Our event-driven connectivity generation makes use of pseudo-random generators and consistent seeds. The principle of pseudo-randomly generating the connectivity through an event-driven approach has been reused in a recent US patent ((Lipasti et al. 2019)). Yet, the LFSR (Linear-Feedback Shift Register) nature of the pseudo-random number generator (PRNG) used in their approach is not statistically strong as it does not pass classical linear tests provided in TestU01 ((L'Ecuyer et Simard 2007)) which is a reference in the domain. Moreover, a single PRNG is used to perform all the dynamic data generations, leading to additional time and memory consumption.

#### Spike detection

Traditionally, event-driven strategies are applied at the neuron level ((Makino 2003; Brette 2006; Brette 2007; Tonnelier et al. 2007; Rochel et Martinez 2003; Mattia et Del Giudice 2000; Ros et al. 2006; Morrison et al. 2007; Rhodes et al. 2018)). In pure event-driven strategies the spike timings are analytically given and are calculated with an arbitrary precision (up to the machine precision). This scheme allows for an exact simulation where no spike is missed. Yet, only a limited class of simplified neuron models of integrate-and-fire (IF) type is amenable to exact simulations. Thus, more complex neuron models are simulated on discrete times by using time-stepping methods, e.g. the second order RK2 algorithm. Nevertheless, aligning the spike times on the time grid leads to an accuracy of order one, as for example in ((Lipasti et al. 2019)). For IF neurons, the determination of the spike times by linear interpolation is needed to preserve the order 2 of the RK2 method ((David Hansel et al. 1998; Shelley et Tao 2001)). In contrast to IF neurons, HH neurons do not have an explicit threshold so that determining the spike times by threshold crossing, as in ((Lobb et al. 2005)), or by linear interpolation, as for IF neurons, will lead to low accuracy. Here, we show that for HH neurons, a quadratic interpolation (*e.g.*, Bézier curves) is required to be consistent with the order 2 of the RK2 method. In contrast to (Morrison et al. 2007) in which quadratic and cubic interpolations are considered, it is not necessary to use more than a quadratic interpolation. Actually, cubic (and higher-order) interpolation should be avoided as it implies additional computation cost for no gain in accuracy ((David Hansel et al. 1998)).

#### Parallel computation

Many studies have been done about the use of parallelism in neural simulations ((Kunkel, Potjans et al. 2012; Lansner et Markus Diesmann 2012; Kunkel, Schmidt et al. 2014; Jordan et al. 2018)). Yet, most of them use connectivity storage, implying a huge memory consumption and the resort to distributed parallelism. By using event-driven connectivity generation, the memory requirements are significantly reduced and it becomes possible to simulate very large networks on a single computing node. In such a context, distributed parallelism is interesting merely for the increased computational power it offers, as compared to a single many-core node. However, it is worth noting that distributed parallelism implies additional overhead due to data communications between machines, which may significantly reduce the interest of the distribution. Consequently, we propose in this paper a multi-threaded parallel version of event-driven updating and connectivity generation that can run efficiently on a single multi-core node.



## Methods

In the following sections, we present the different types of simulation schemes : the common time-stepping approach, the event-driven connectivity generation, as well as the spike detection method we developed. Then, we describe the striatum model and use it to test the different methods. Finally, we present the implementation in the **SiReNe** software.

### General simulation : time-stepping

In the time-stepping approach, the state variables of the neurons are updated at each time-step ( $\Delta t = 0.005$  ms in our simulations). As the dynamics of the neurons is highly non-linear and sharply varies, the choice of the time-step must be thoroughly considered. In Figure 3.23, we observe that when the time-step is too large (e.g. 0.05 ms) the simulation results are incorrect. With a time-step of 0.03 ms, the potential curve begins to take the right shape, and it gets more accurate with smaller time-steps.

The ordinary differential equations of the Hodgkin-Huxley neurons type (HH) are solved by an explicit iterative temporal discretization method, *i.e.*, Runge-Kutta 2 (RK2) in our case. The RK2 method is a second-order method leading to an error  $O(\Delta t^2)$  of order two.

In classical time-stepping simulations, the synaptic current of each neuron is updated

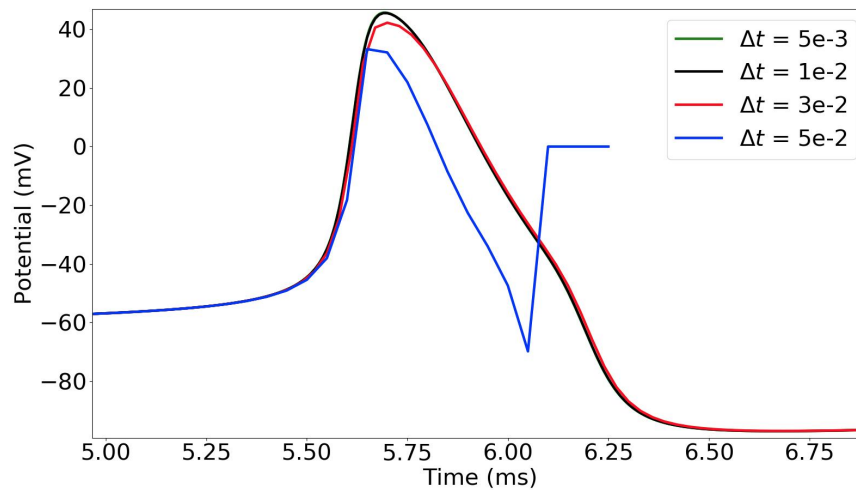


FIGURE 3.23 – Time-stepping simulation of a single MSN neuron with different time-steps  $\Delta t = 0.05$ , 0.03, 0.01 and 0.005 ms (plot of the first action potential).

at each time-step. The pre-synaptic neurons are used at each step ((Lytton, Omurtag

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

et al. 2008)) to perform the updating of the synaptic current. However, this approach is very time consuming and, most of the time, partly useless, as only spiking neurons generate post-synaptic currents. We propose in the next section a hybrid simulation scheme with event-driven post-synaptic updating that avoids useless computations.

#### Event-driven connectivity generation and post-synaptic updating

In the hybrid simulation scheme that we propose, an event-driven strategy is applied at the connectivity level. The idea is to be more pro-active by changing the order of the synaptic updating process. Instead of computing the state of the synaptic currents at time  $t$  according to previous time  $t - \Delta t$ , the updating scheme executes the steps given in Algorithm 1.

---

**Algorithm 1** : Simulation scheme

---

```
1 foreach time step  $t$  do
2   | Update the neurons states according to their internal state and
   | input currents at time  $t$ 
3   | Detect spiking neurons
4   | foreach spiking neuron do
5   |   | Update its post-synaptic currents for time  $t + \Delta t$ 
```

---

The advantage of this method is to update the post-synaptic neurons of *only* the firing neurons, whereas in classical time-stepping simulations, pre-synaptic neurons of *all* neurons are systematically updated, even those that have not fired recently. So, this event-driven updating scheme can significantly reduce the overall computations when only a fraction of the neurons fires in the same time-step. Moreover, this method can be combined to a pseudo-random generation of the connectivity, that significantly reduces the memory cost of the simulation.

#### Event-driven generation of the connectivity

In order to avoid the storage of the entire connectivity of the neural system, and thereby to limit the memory consumption, the set of post-synaptic neurons as well as the intrinsic synaptic parameters (peak conductance,...) can be pseudo-randomly generated after each spike ((Lytton, Omurtag et al. 2008)). Synaptic parameters are defined for each synaptic model, and individuation can be obtained either by a specific computation based on the neuron number or by the addition of noise.

The pseudo-random nature of the generation ensures that the generated sequence is reproducible for a same seed. Thus, the connectivity of a neuron stays the same during the entire simulation as long as the same seed is used for that neuron. Also, the use of distinct seeds and internal PRNG states between the neurons implies that the connectivity is different from a neuron to one another. Consequently, when a neuron fires, its post-synaptic connections are pseudo-randomly generated according to its corresponding

### Chapitre 3. Applications biomédicales

---

random seed and internal PRNG state, and the synaptic current of each post-synaptic neuron is updated.

In this context, the number of post-synaptic neurons of every neuron is fixed at the simulation initialization. This number can be provided by the user, either as an absolute value or through a connection density. Then, there is a need for an algorithm that uniformly draws  $M$  elements (post-synaptic neurons) from the integers set  $[1, N]$  (all possible candidates) without repetition. One practical solution is to sequentially parse the set of candidates and to perform a pseudo-random selection according to a probability defined in function of the number  $r_c$  of remaining candidates and the number  $r_s$  of elements still to be selected. Therefore, when considering candidate neuron  $i$ , the probability to select  $i$  is given by  $P(i) = \frac{r_s}{r_c}$ . It can be checked that, by construction, this value is defined in  $[0, 1]$ . Also, the probability distribution of the selected connections obtained by this process is definitely uniform. In fact, for drawing the  $M$  elements, other solutions are possible that are theoretically more accurate in terms of probabilities. Indeed, the smallest value of  $k$  reals randomly drawn in the interval  $[x, 1]$  ( $0 \leq x \leq 1$ ) is theoretically given by  $1 - (1 - R)^{1/k} \times (1 - x)$ , where  $R$  is a random real number in  $[0, 1]$ . Then, an additional step is required to obtain integer values. Obviously, such a method is much more computationally expensive than the one we use. Indeed, our choice is a good compromise between computation efficiency and distribution quality of the candidates selection.

In its current form, our simulator uses different types of neurons, such as excitatory vs inhibitory neurons within the same neural group or distinct neurons belonging to different groups. A type of synapse is thus defined (with peak conductance and time constant parameters) between two types of neurons (source type and destination type). Consequently, the memory storage devoted to the synapses scales at most as the square of the number of neuron types and not as the square of the number of neurons. Also, a neuron in one group may be connected to any neurons in its own group and in the other groups. Its post-synaptic connections are generated by selecting for each post-synaptic group of the neuron, the number of post-synaptic neurons defined by the connection density between the neuron group and that particular post-synaptic group. Then, the parsing and pseudo-random selection process described above is applied independently to each post-synaptic group, using the pseudo-random draw presented in Algorithm 2.

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

---

**Algorithm 2** : Pseudo-random connectivity generation

---

**Input** : `NeuronNum` is the neuron from which post-synaptic neurons are generated

**Input** : `NbNeuronsPostGroup` is the total number of neurons in the post-synaptic group

**Input** : `NbToSelect` is the number of post-synaptic neurons to select

**Output** : List of selected neurons

```
1 State ← InitPRNG(Seed(NeuronNum))
2 List ← ∅
3 NbSelected ← 0
4 for i ← 0 to NbNeuronsPostGroup - 1 do
5   | rc ← NbNeuronsPostGroup - i
6   | rs ← NbToSelect - NbSelected
7   | if RandomReal(State) × rc < rs then // RandomReal() returns
   |   | a value in [0,1]
   |   | List ← List ∪ {i}
   |   | NbSelected ← NbSelected + 1
10  | end
11 end
```

---

In this algorithm, the function `Seed()` generates a unique seed from the neuron number. Although this is not mandatory, it may be designed to ensure a minimal distance between seeds of neurons with similar connectivity parameters, in order to avoid similarities in the distances between selected post-synaptic neurons. The function `InitPRNG()` initializes the internal state of the PRNG so that distinct states are produced from distinct seeds. Then, the internal state is used and updated in function `RandomReal()` that draws a random value in  $[0, 1]$ . Also, the list of selected post-synaptic neurons is not stored in memory in practice, but the corresponding synaptic currents are directly updated on the fly. When the post-synaptic group is the same as the neuron group, the neuron `NeuronNum` can be excluded from the list of post-synaptic neurons in order to avoid autapses. In such a context, the loop in line 4 must be divided in two loops, according to the neuron indices that are lower or greater than `NeuronNum`.

Finally, in order to get a good distribution quality of the PRNG while preserving the performance constraint (generation speed), a fast and robust generator must be chosen. In our simulator, the Lehmer64 generator is used (derived from (Lehmer 1951)), as it is one of the fastest generator that passes the Big Crush of TestU01 ((L'Ecuyer et Simard 2007)), a battery of statistical tests that is a reference for quality evaluation of PRNGs. Moreover, as this PRNG works on 64 bits, it provides  $2^{64} \approx 10^{19}$  seeds, which is much more than the number of neurons in the human brain ( $\approx 10^{11}$ ).

### Event-driven computation of synaptic currents

Time evolution of the synaptic conductance  $g_{jk}$  between pre-synaptic neuron  $j$  and post-synaptic neuron  $k$  is modeled by the following differential equation

$$\frac{dg_{jk}}{dt} = -\frac{g_{jk}}{\tau_{jk}} \quad (3.9)$$

with  $\tau_{jk}$ , the time constant of the synapse. Integrating the equation between  $t$  (current time) and  $t_{sp}$  (spike time) leads to

$$g_{jk}(t) = \bar{g}_{jk} \exp\left(-\frac{t - t_{sp}}{\tau_{jk}}\right) \quad (3.10)$$

with  $\bar{g}_{jk} = g_{jk}(t_{sp})$ , the peak conductance. The total synaptic current  $I_{syn,k}$  for neuron  $k$  is the sum of the contributions of the pre-synaptic neurons  $j$  and all their pre-synaptic spikes

$$\begin{aligned} I_{syn,k}(t) &= \sum_j g_{jk}(t) (V_k - E_{jk}) \\ &= \sum_j \bar{g}_{jk} (V_k - E_{jk}) \underbrace{\sum_{i=1}^{n_j} \exp\left(-\frac{t - t_{sp_i}}{\tau_{jk}}\right)}_{Fact_{jk}(t_{sp_{n_j}})} \end{aligned} \quad (3.11)$$

where  $E_{jk}$  is the reversal potential of the synapse from neuron  $j$  to  $k$  and  $V_k$  is the membrane potential of the neuron  $k$ . The number of spikes received from neuron  $j$  is denoted  $n_j$  and  $t_{sp_i}$  represents the firing time of the  $i^{th}$  spike.  $Fact_{jk}$  is updated at each event (*i.e.* when neuron  $j$  emits a spike) as follows

$$\begin{aligned} n_j &\leftarrow n_j + 1 \\ Fact_{jk} &\leftarrow Fact_{jk} + \exp\left(-\frac{t - t_{sp_{n_j+1}}}{\tau_{jk}}\right) \end{aligned} \quad (3.12)$$

### Event detection

Spikes are detected when the membrane potential exceeds a given threshold. In classical methods, the firing time is then aligned to the time-step. Yet, this trivial detection method leads to an error  $O(\Delta t)$  that is not consistent with the RK2 method ((David Hansel et al. 1998)). From a numerical point of view, the firing time should be at the maximum of the membrane potential. Herein, we propose two interpolation methods to obtain a more accurate estimation of the firing time. The former is based on the intersection between two linear interpolations and the latter is based on a Bézier curve. As shown in Section 11, only the latter leads to an error  $O(\Delta t^2)$  that is consistent with the RK2 method.

#### Intersection between linear interpolations

Here, the spike time  $t_S$  is found at the intersection between two lines deduced from the membrane potential derivatives at the time-step frontiers (Figure 3.24.A). In our case, the slopes of the two lines are defined by the derivatives  $dV_0/dt$  and  $dV_1/dt$  where  $V_0$  and  $V_1$  are the membrane potential at  $t$  and  $t + \Delta t$ , respectively. Note that when the time-step is small enough, the top value of the spike takes place inside a time-step whose derivatives at start and end times ( $t$  and  $t + \Delta t$ ) are positive and negative, respectively.

If we define  $b_0 = V_0 - \frac{dV_0}{dt}t$  and  $b_1 = V_1 - \frac{dV_1}{dt}(t + \Delta t)$ , the equation of the two lines can be written as

$$y = \frac{dV_i}{dt}x + b_i \quad \text{with } i \in \{0, 1\}, \quad \forall x \in [t, t + \Delta t] \quad (3.13)$$

where  $y \in \mathbb{R}$ . The spike time estimate  $\hat{t}_S$  found at the intersection of the two lines is given by

$$\hat{t}_S = \frac{b_1 - b_0}{\frac{dV_0}{dt} - \frac{dV_1}{dt}} \quad (3.14)$$

Although this method provides good results in some cases, it has not been selected for use in our simulator as it is not accurate enough in general. As a consequence, we have chosen a method of higher order that makes a more meaningful use of the three points given above (intersection and the two time-step boundaries), by interpreting the two derivatives at  $t$  and  $t + \Delta t$  as the tangents of a quadratic Bézier curve.

#### Bézier curve

The Bézier curve of order two is a polynomial curve specified by three points  $P_0$ ,  $P_1$  and  $P_2$  that define the tangents  $P_0P_1$  and  $P_1P_2$ , respectively at starting point  $P_0$  and ending point  $P_2$ . Its parametric form  $B(x)$  with  $x \in [0, 1]$  is given by

$$B(x) = (1-x)^2 P_0 + 2(1-x)x P_1 + x^2 P_2 \quad (3.15)$$

As illustrated in Figure 3.24.B, the spike time  $\hat{t}_S$  is estimated from the interpolation of the membrane potential with a quadratic Bézier curve, the points  $P_i = (t_i, V_i)$ , with  $i \in \{0, 1, 2\}$ , are defined at times  $t_i$  and potentials  $V_i$ . The end points of the curve,  $P_0$  and  $P_2$ , are given by the potentials  $V_0$  and  $V_2$  at times  $t_0 = t$  and  $t_2 = t + \Delta t$ . The point  $P_1$  is defined as the intersection of the two lines following the derivatives in  $P_0$  and  $P_1$ , similarly to section 11. The time  $t_1$  is determined as  $\hat{t}_S$  in eq. (3.14), and  $V_1$  is deduced from eq. (3.13) and (3.14), as

$$V_1 = \frac{b_2 \frac{dV_0}{dt} - b_0 \frac{dV_2}{dt}}{\frac{dV_0}{dt} - \frac{dV_2}{dt}} \quad (3.16)$$

Once  $P_0$ ,  $P_1$  and  $P_2$  are obtained,  $\hat{t}_S$  is analytically computed as the time at which the Bézier curve reaches a null derivative (curve peak), *i.e.*,

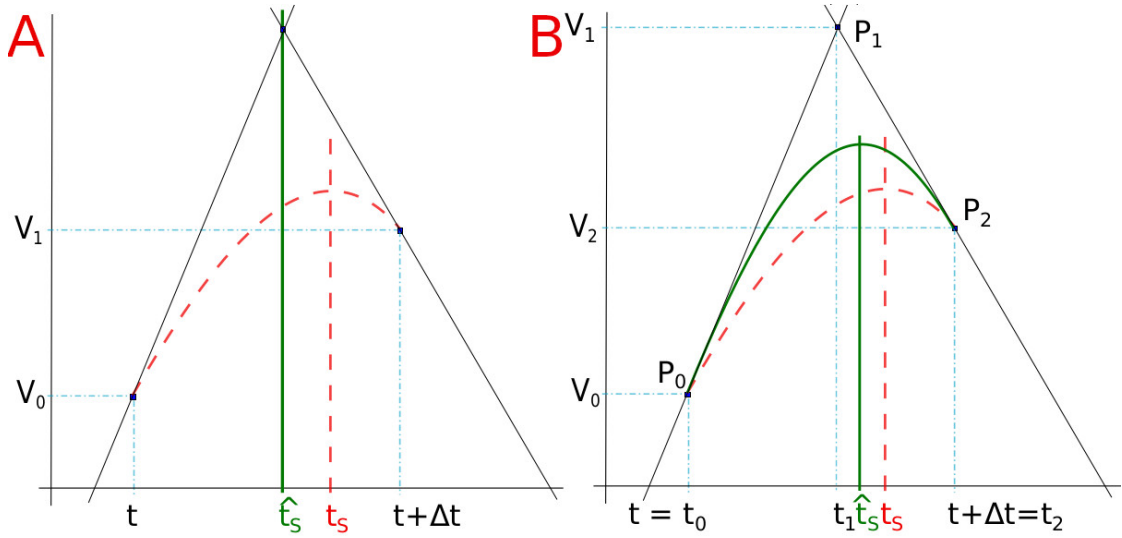


FIGURE 3.24 – (A) Spike time  $\hat{t}_S$  obtained by lines intersection issued from derivatives at  $t$  and  $t + \Delta t$  (full green line). (B) Spike time  $\hat{t}_S$  detected with the maximum of a quadratic Bézier curve (full green line) defined between  $t = t_0$  and  $t + \Delta t = t_2$ . In both figures, the reference time spike  $t_S$  is obtained with  $10^{-7}$  simulation time-step (dashed red line).

$$\hat{t}_S = (1 - \hat{x})^2 t_0 + 2\hat{x}(1 - \hat{x})t_1 + \hat{x}^2 t_2 \quad (3.17)$$

where  $\hat{x} \in [0, 1]$  is defined such that  $\frac{dB}{dx}(\hat{x}) = 0$ , leading to  $\hat{x} = \frac{V_0 - V_1}{V_0 - 2V_1 + V_2}$ . The particular case where  $V_0 - 2V_1 + V_2 = 0$  does not occur in practice as it would mean that the spike extremum is constant over the time step. Indeed, the Bézier interpolation is performed only when the derivatives at the time step bounds are not null.

### Simulated striatum model

The striatum is a brain structure presumably involved in generating pathological  $\beta$ -oscillations observed in Parkinson's disease ((M. M. McCarthy et al. 2011; Corbit et al. 2016)). The striatum is composed in its vast majority ( $\approx 95\%$ ) of **Medium Spiny Neurons (MSN)** ((Kemp et Powell 1971; Corbit et al. 2016)). Our MSN model equations and the ionic channel are derived from the ((M. M. McCarthy et al. 2011)) model.

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

The voltage  $V$  at each time-step is described by :

$$C_m \frac{dV}{dt} = - \underbrace{\bar{g}_K n^4 (V - E_K)}_{I_K} - \underbrace{\bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})}_{I_{Na}} - \underbrace{\bar{g}_{MP} (V - E_K)}_{I_M} - \bar{g}_L (V - E_L) - I_{syn} + I_{app} \quad (3.18)$$

where  $C_m$  is the membrane capacitance,  $\bar{g}_X$  is the maximal conductance of ion  $X$ . The values  $h$ ,  $m$ ,  $n$  and  $p$  are the respective gating variables of the different ions channels (activation/inactivation). Also,  $E_X$  is the reversal potential of the ion channel  $X$ . The fast potassium current  $I_K$  has four activation gates and no inactivation gate. The sodium current  $I_{Na}$  has three activation gates and one inactivation gate. M-current is a non inactivating potassium current which has one activation gate and no inactivation gate. The leak current is denoted by  $I_L$ . The synaptic current  $I_{syn}$  is a GABAa inhibitory current given in equation (3.11) with  $E_{jk} = -80$  mV and  $\bar{g}_{jk}$  is between  $\frac{0.1}{N}$  mS and  $\frac{0.6}{N}$  mS, where  $N$  is the number of synaptic connections. The applied current  $I_{app}$  is a step current, *i.e.*, at the beginning it is  $-10 \mu\text{A}$  and at  $t = 500$  ms it goes up to  $0.4 \mu\text{A}$ . We also add a uniform noise between  $-b$  and  $b$  to the applied current.

Since the idea of our article is to promote the simulation of large-scale networks, we focus on the simulation of the rat's MSN network at scale one. This network is composed of about 1.3 million neurons ((Oorschot 1996)). We consider that a MSN neuron is surrounded by  $\approx 2800$  other MSN neurons and that the connection density in this neighborhood is of 18%, as in ((Taverna et al. 2008; Lindahl et Hellgren Kotaleski 2017)), *i.e.*, the number of postsynaptic neurons per MSN would be  $\approx 504$  neurons.

We thus simulate a MSN model of 1.3 million neurons with 504 connections per neuron. To demonstrate the efficiency of our simulation approach, we compare our results to ((M. M. McCarthy et al. 2011)), during a 4s biological time simulation. In all our simulations, the time-step is fixed to  $\Delta t = 0.005$  ms and the Bézier's curve is used to interpolate the spike times. The **Local Field Potential** (LFP) is the sum of the synaptic currents of each neuron at each time-step ((M. M. McCarthy et al. 2011)). The LFP power spectrum was deduced from a standard Fourier Transform Function.

Further tests are done to compare classical time-stepping and event-driven updating approach, in terms of memory consumption and execution times. In this context, we simulate 100, 500, 1 000, 5 000 and 10 000 neurons for 100 ms biological time.

Finally, a last experiment is done to evaluate the performance of the parallel multi-threaded version with `OpenMP`. We compare execution times for a 1 s biological simulation time with 10 000 MSN neurons as a function of the number of threads (1, 2, 4, 8, 16 and 32).

### Software implementation in SiReNe

**SiReNe** (*'Simulateur de Réseaux de Neurones'*, 'Neural Network Simulator' in English) software, is a C program that has been developed in our laboratory for several



years. Originally, it is a pure time-stepping simulator, but it has been extended with the event-driven updating method presented in this paper. So, it is now able to simulate large neural networks either with a classical time-stepping method, or with the event-driven one. In both approaches, the non-linear differential equations of the HH model are updated with the help of the RK2 integration method. After updating all state variables, it is checked whether the neurons have fired. The potential of the neuron has to cross a threshold during this time-step and the derivatives of the potential at times  $t$  and  $t + \Delta t$  must be respectively positive and negative. In order to detect the spikes, the time delay of each neuron has to be larger than the time-step, otherwise some spikes may be missed. In the pure time-stepping version, the pre-synaptic currents are systematically retrieved for every neuron, whereas in the event-driven version, neurons are updated first, then only the post-synaptic connections of the spiking neurons are generated and their currents are updated. Figure 3.25 shows the general algorithmic scheme of the **SiReNe** software.

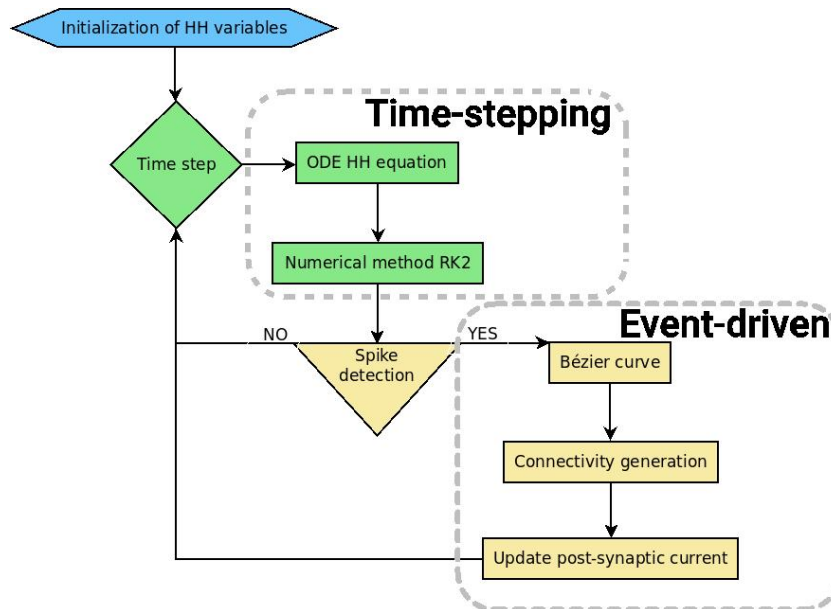


FIGURE 3.25 – Schematic representation of the **SiReNe** software (implemented in C).

In addition, two variants were implemented, with or without storage of the neurons connectivity. The most efficient combination of time-stepping approach and connectivity management, according to execution time as well as memory consumption, is the event-driven (spike-driven) approach with connectivity generation.

Finally, parallel multi-threading has been added via the **OpenMP** API. The parallel strategy mainly consists in distributing the computations related to the neurons over the threads. In particular, parallelism is exploited in the computation of the derivatives, the spike detections and the synaptic current updates. For the parallel generation of neuron connections, it is mandatory to use a thread-safe

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

---

random generator. Thus, we have added the required software layer over the random generator described in Section 5.

#### Experimental Context

The simulations presented below have been done on a Dell R720 server under Linux Debian 4.9 amd64 with 2 Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2640 v2 @ 2.00GHz with 8 cores each, and 128GB RAM. Times are measured with the OpenMP function `omp_get_wtime()` and the program is compiled with `gcc 6.3.0` and the `-O3` optimization level. All simulations presented in this section are done in sequential (one thread) save for the ones related to the performance evaluation of the parallel version (multiple threads).

## Results

### Order of the method

The order of the simulation method is estimated on the last spike of a 20 ms simulation fired by a single neuron over repeated trials ( $N_t = 10$ ) with random initialization. We simulate different time-steps between  $\Delta t = 5e^{-5}$  ms and  $\Delta t = 0.01$  ms. Three different methods are evaluated. In addition to the lines intersection (**RK2Lines**) and the maximum of Bézier curve (**RK2Bezier**) described in Section 11, we add the simplest method in which the spike is aligned to the time-step (**RK2Threshold**) when the threshold is exceeded. A complete list of the simulation parameters related to this experiment (named *Method order*) is given in Appendix 11.

Although the RK2 numerical scheme is used, the simulation order is not systematically two, as it depends on the spike detection method ((David Hansel et al. 1998)). As there is no analytical solution to calculate the error of our model, we use as reference a simulation with a very small time-step  $\Delta t = 1e^{-7}$  ms. Indeed, for such small time-step, the error can be considered negligible. Thereby, in this context the error over the spike time ( $\epsilon_t$ ) is defined as

$$\epsilon_t = \frac{1}{N_t} \sum_{i=0}^{N_t} |\hat{t}_i - t_i| \quad (3.19)$$

where  $N_t$  is the number of trials,  $\hat{t}_i$  is the time of the last spike of the neuron within the simulated period for a given  $\Delta t$ , and  $t_i$  is the corresponding time for the reference simulation with  $\Delta t = 1e^{-7}$  ms.

The error  $\epsilon_t$  over the spike time is depicted in Figure 3.26 for the three interpolation methods as a function of the time-step  $\Delta t$  (*log scales*). For each method, linear regression provides a line whose slope represents its order. Indeed, **RK2Threshold** and **RK2Lines** are first order methods (error is  $\mathcal{O}(\Delta t)$ ). The **RK2Bezier** detection method is more accurate and preserves the order two of the original RK2 integration method (error is  $\mathcal{O}(\Delta t^2)$ ).

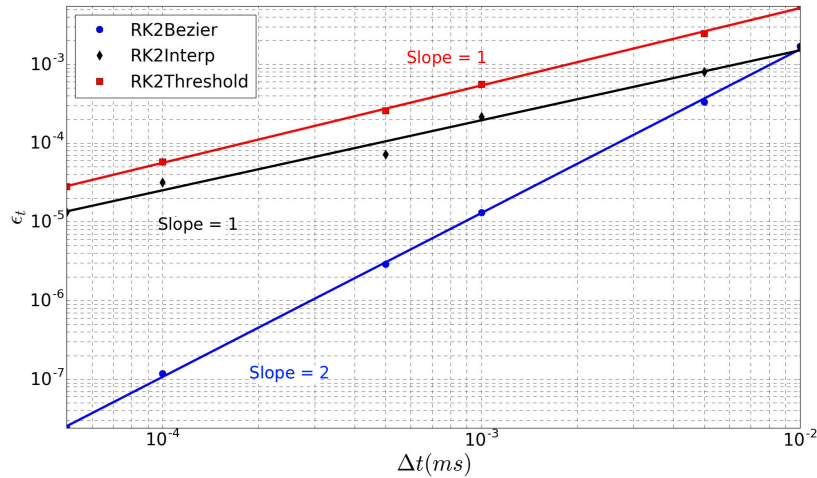


FIGURE 3.26 – Error  $\epsilon_t$  over spike time in function of time-step  $\Delta t$ , for the three spike detection methods.

### Performance comparison of the different methods

As described before, two distinct simulation approaches are available in **SiReNe** : the classical time-stepping approach and the event-driven updating one. In addition, it is possible either to store the connectivity or to generate it on-demand. When combining those two aspects, we obtain four algorithmic variants. In order to determine which of the four approaches is the most efficient, we compare them in terms of memory consumption and execution time. Also, in order to compare our simulator to a reference from the community, we add simulations obtained with **BRIAN2**, which is one of the most used simulator for spiking neurons ((Dan F. M. Goodman et Romain Brette 2008)).

In Figure 3.27 (resp. Figure 3.28) , memory consumption (resp. execution time), are given as a function of the size of a MSN network with 100% of connectivity (A) or 30% of connectivity (B) during 100 ms biological time. The five compared approaches are the classical **Time-Stepping** approach with connectivity **Storage** (TS-S), the same approach with connectivity **Generation** (TS-G), the **Event-Driven** updating with connectivity **Storage** (ED-S), the same approach with connectivity **Generation** (ED-G), and the approach used in the **BRIAN2** simulator. A complete list of the simulation parameters related to this experiment (named *Memory and time*) is given in Appendix 11.

From these results, it appears that storing the connectivity is definitely inappropriate, as it sharply increases the memory consumption (Figure 3.27). As expected, the method with storage has a memory consumption that scales in a polynomial way with the number of neurons while the scaling is linear for the method without storage.

Concerning the performance, we observe a relationship between the execution time and the number of neurons. The time varies as a power of the number of neurons that

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

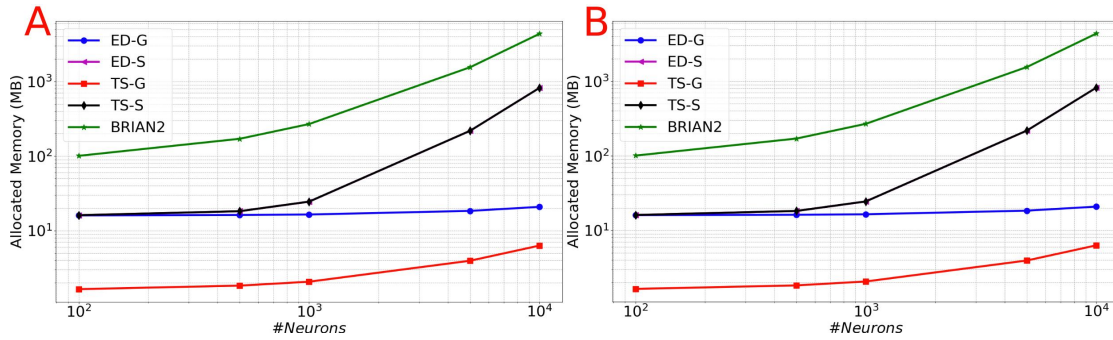


FIGURE 3.27 – Memory consumption as a function of the size of a MSN network with 100% of connectivity (A) or with 30% connectivity (B) during 100 ms biological simulation, for the TS-S, TS-G, ED-S and ED-G simulation approaches and the **BRIAN2** simulator.

is  $t \propto n^k$ , where  $t$  is the execution time,  $n$  the number of neurons and  $k$  the exponent of the power law. In Figure 3.28, the slopes of the **ED-S**, **ED-G** methods and **BRIAN2** are of order one ( $k = 1$ ), whereas for the other two methods the slopes are of order two ( $k = 2$ ). It means that the execution time increases linearly for **ED-S**, **ED-G** and **BRIAN2** and quadratically for the two other methods. Nevertheless, **BRIAN2** has a significantly larger simulation time compared to the **ED**-methods. The **ED-S** and **ED-G** methods have similar simulation times. However, for full connectivity (Figure 3.28.A), we observe a slight gain in execution time with the non-storing version that comes from the possibility to avoid the on-demand generation in that particular case. When the connection probability is less than 1 (Figure 3.28.B), the connectivity generation induces a slight overhead on the execution time. However, we observe that this overhead tends to decrease when the number of neurons increases.

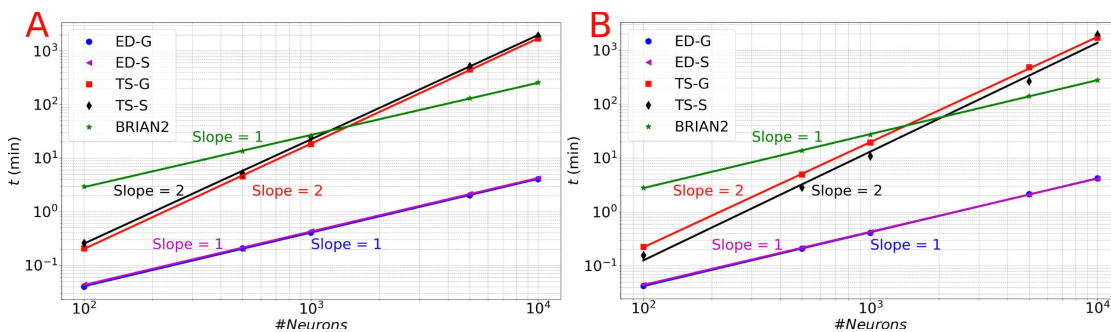


FIGURE 3.28 – Execution time as a function of the size of a MSN network with 100% of connectivity (A) or with 30% connectivity (B) during 100 ms biological simulation, for the TS-S, TS-G, ED-S and ED-G simulation approaches and the **BRIAN2** simulator.

For a last comparison between SiReNe and Brian, we implemented in SiReNe the COBAHH network model described in article ([Brette\\_2007](#)). The COBAHH model is a network of 4,000 excitatory-inhibitory neurons (80% excitatory and 20% inhibitory Hodgkin-Huxley-type neurons with full connectivity). In ([Brette\\_2007](#)), this benchmark model was simulated in Brian with Euler integration (0.01 ms step-size) and the spikes were detected by threshold crossing at -20 mV with 3 ms refractory period and alignment of the crossing events on the step-size. Although this detection method associated with Euler integration leads to a precision of order one, we implemented them in SiReNe for a fair comparison with Brian. We simulated this benchmark model for 1 second of biological time on the same machine (Dell R720 server, section 3.6) for both Brian and SiReNe. The simulation time is more or less the same,  $\sim 1$ min. The memory consumption was 18 MB for SiReNe versus 375 MB for BRIAN.

### Parallel computing performance

In order to evaluate the performance of the parallel multi-threaded version of **SiReNe**, the memory consumption and execution times are measured as a function of the number of threads for the best approach (event-driven). The test case is the simulation of 10 000 MSN neurons with 504 incoming connections each, during a biological time of 1 s. A complete list of the simulation parameters related to this experiment (named *Parallel performance*) is given in Appendix 11.

As can be seen in Figure 3.29.A, although the memory consumption increases slightly with the number of threads, it stays very limited. Indeed, the additional consumption with 32 threads compared to 1 thread is smaller than 3 Mb (less than 12 % of the initial consumption). This comes from the fact that only the conductance factors between neurons (see eq. (3.12)) are duplicated to support their concurrent updates by the threads. Concerning the execution time, we observe in Figure 3.29.B a significant decrease when the number of threads increases. This result shows that the parallel version provides a significant gain of time. However, the time decrease is less important than expected, leading to moderate speed-ups for large numbers of threads ( $\geq 16$ ), and a faster decrease of the parallel efficiency (speedup over the number of threads) than expected (see Figure 3.30). This is due to the irregular inter-dependencies between neurons, that induce irregular memory access patterns, penalizing the parallel accesses. This issue deserves a complete detailed study that is planed as a future work.

### Simulation of the striatum model

Before going on to the simulation of the striatum, we simulate three different sizes of neural networks (500, 1000 and 2000 neurons) and we compare the average number of spikes per neuron and the simulation time as a function of connectivity. A complete list of the simulation parameters related to this experiment (named *Network comparison*) is given in Appendix 11. In Figure 3.31, we can see that for a sparse connectivity, the neural

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

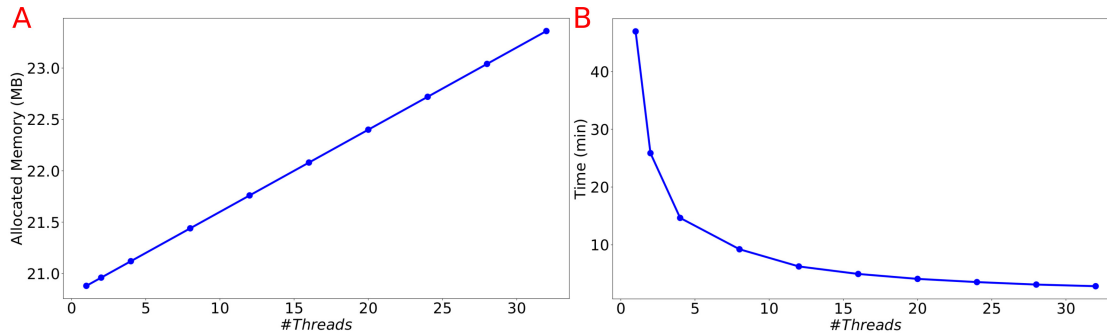


FIGURE 3.29 – Memory consumption (**A**) and execution time (**B**) as a function of the number of threads for the simulation of a MSN network with 10k neurons (504 incoming connections per neuron) during 1 s biological time.

network has an asynchronous regime and for a dense connectivity, the neural network has a synchronous regime. For the respective neural network sizes, abrupt transitions of the number of spikes can be observed at different percentages of connectivity. The simulation times are quite stable when the connectivity varies.

For the comparison of the results with ((M. M. McCarthy et al. 2011)), two types of plots are produced : the raster plot of the spiking neurons and the power spectral density of the LFP model. The former displays the set of spiking neurons at each time step. The latter draws the LFP power as a function of the spiking frequency.

The test case is a MSN network with 1.3 million neurons, simulated during 4 s biological time, either under normal or Parkinson conditions. The simulation time is 10 *h* per second of biological time with a time-step of 0.01 *ms*. The memory allocation is less than 1 *GB*. The normal conditions correspond to an applied input  $I_{app} = 1.19 \mu A$  and a maximal M-current conductance  $\bar{g}_M = 1.34 \text{ ms}$ . To obtain Parkinson conditions,  $\bar{g}_M$  is decreased to 1.1 ms. A complete list of the simulation parameters related to this experiment (named *Reference (striatum)*) is given in Appendix 11.

The raster plot in Figure 3.32.A shows a MSN simulation under normal conditions. The average spiking rate for the neurons is  $0.94 \pm 0.63 \text{ Hz}$ , which is coherent with the average MSN spiking rate in vivo ( $1.1 \pm 0.18 \text{ Hz}$  ((Kish et al. 1999)) and  $0.96 \pm 0.03 \text{ Hz}$  ((M. M. McCarthy et al. 2011))). Figure 3.32.B shows the simulation of a parkinsonian striatum. As expected, there is a pathological synchronization of the neurons, which is representative of Parkinson’s disease. The average spiking rate raises up to  $3.71 \pm 1.03 \text{ Hz}$  ( $2.11 \pm 0.43 \text{ Hz}$  in (Kish et al. 1999) and  $4.9 \pm 0.15 \text{ Hz}$  in (M. M. McCarthy et al. 2011)). The mean firing rates are significantly different between healthy and Parkinson conditions ( $p < 1e-3$ , t-test). Concerning the LFP spectrum, it can be seen that we obtain similar qualitative behaviors than those reported in ((M. M. McCarthy et al. 2011)) under normal and parkinsonian conditions. In Figure 3.33.A (normal conditions), a small peak can be observed (max of 30 dB at 17 Hz), revealing a weak synchronized state. In Figure 3.33.B (Parkinson’s conditions),

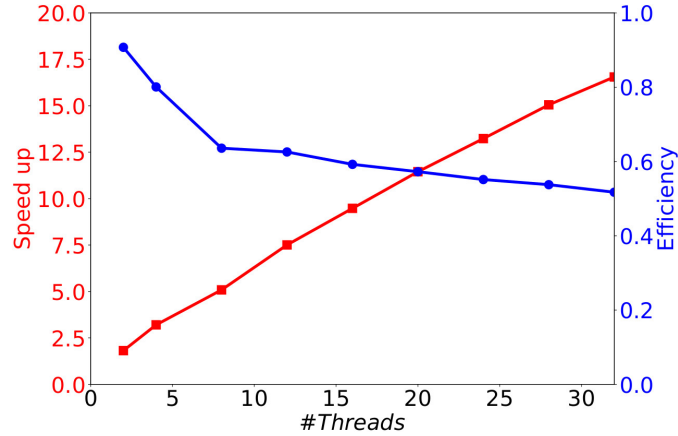


FIGURE 3.30 – Speedup and efficiency of a 1 s biological time simulation of 10k MSN neurons with 504 incoming connections, as a function of the number of threads.

the LFP reaches higher  $\beta$  band oscillations ( $\approx 80$  dB at 23 Hz), which is representative of Parkinson’s pathological oscillations with strong neural synchronization ((M. M. McCarthy et al. 2011)).

The similar behavior of our simulations to those of ((M. M. McCarthy et al. 2011)) (increase in MSN spiking frequency and LFP  $\beta$  power in Parkinson’s state) validates the event-driven updating version of the **SiReNe** software to simulate large-scale networks ( $> 10^6$  neurons in our case vs 100 neurons for (M. M. McCarthy et al. 2011)). It has to be mentioned that no comparison could be done with Brian2 for such a large network, as it exceeds the memory capacity of our server (128GB RAM) to store the connectivity.

## Conclusion

An event-driven updating approach for the simulation of neural networks has been presented. It mainly consists in updating post-synaptic currents only for spiking neurons, thus reducing the computational cost. Moreover, the addition of a pseudo-random generation of the neurons connectivity allows for a significant reduction of memory cost, passing from  $O(n^2)$  to  $O(n)$  complexity, for  $n$  neurons in the system. Finally, two interpolation methods (linear intersection and Bézier curve) have been compared for the computation of spike times.

A set of experiments has been conducted to evaluate the validity of the approach as well as its accuracy and performance. The validity is confirmed by a comparison to the reference work of ((M. M. McCarthy et al. 2011)) modeling a basal ganglia MSN network in healthy and Parkinsonian conditions. Concerning the accuracy, we conclude that to preserve the order 2 of the Runge-Kutta method, it is mandatory to use an order 2 interpolation method of the spike times. In our case, we have opted for quadratic Bézier curves as they are controlled by the tangents at end points and they have limited

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

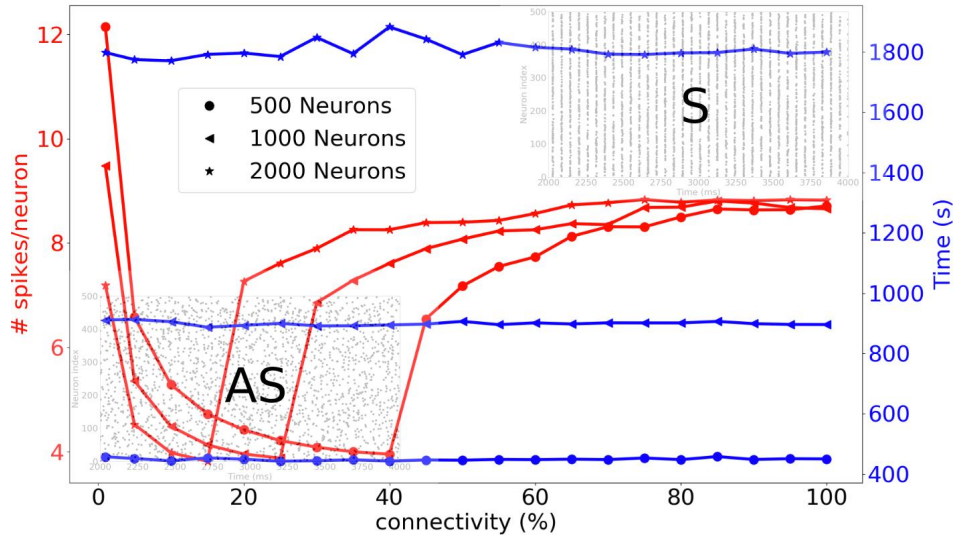


FIGURE 3.31 – Three different neural networks are simulated, *i.e.*, 500, 1000 and 2000 neurons. The average number of spikes per neuron and simulation time are compared as function of the connectivity. For a sparse connectivity, we observe an asynchronous regime (raster plot indicated with (AS)). For dense connectivity, we observe synchronous regime (raster plot indicated with (S)). An abrupt transition occurs at a certain percentage of connectivity.

computational cost. Finally, the performance study is twofold. It shows that the event-driven updating approach is not only faster than the classical time-stepping one, but that it has a better performance scaling according to the number of neurons. Also, the connectivity generation seems to have a limited impact on the performance, especially when the number of neurons increases.

One limitation in the event-driven connectivity generation concerns the inclusion of plasticity rules, such as STDP (Spike-Time Dependent Plasticity). Indeed, such rules are difficult to implement in an event-driven strategy because the synaptic conductances have to be stored in order to be updated at each spike time, which would cause a large increase in memory consumption. However, in many neuroscience studies, the plasticity is not a crucial key-point as a snapshot of a neural network is simulated over a short period of time in order to analyze its functional behavior rather than its evolution. This is true in the simulations of our Striatum network, as pathological oscillations in the Parkinson state are not obtained from synaptic plasticity but by changing the intrinsic M-channel conductance of the MSN neurons ((M. M. McCarthy et al. 2011)). Other limitations of the current version of **SiReNe**, like the event-driven generation of distance-dependent connectivity or synaptic delays, are less difficult to tackle and should be addressed with a limited impact over performance.

Another contribution concerns the overall numerical methods used to simulate Hodgkin-



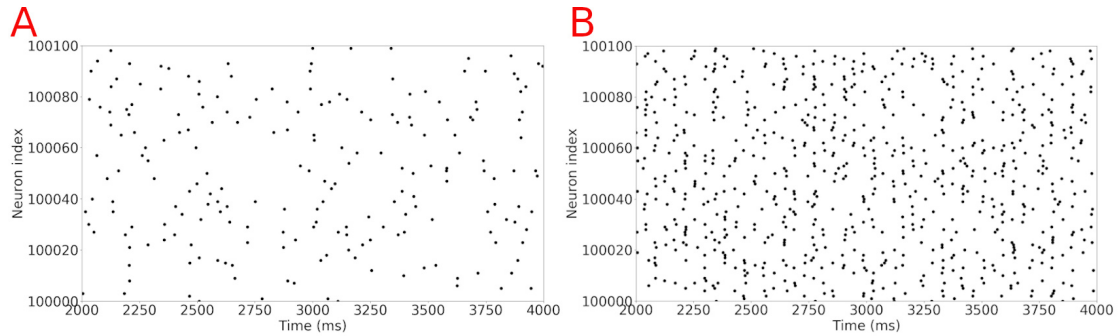


FIGURE 3.32 – Raster plot of the large MSN test case for neurons in interval [100,000 :100,100]. Spiking neurons at each time-steps under normal conditions (A) and Parkinson’s conditions (B) for the simulation of a MSN network at scale 1 of the rat, during 4s biological time.

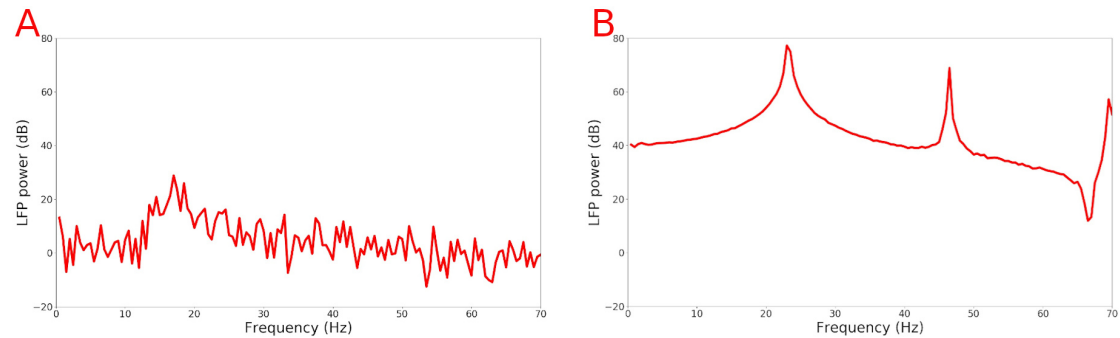


FIGURE 3.33 – LFP power as a function of the frequency under normal conditions (A) and Parkinson’s conditions (B) for the simulation of a MSN network at scale 1 of the rat, during 4s biological time.

Huxley based neuron models. This type of neurons is sensitive to the time-step value because with large time-steps ( $> 10^{-2}$  ms), the significance of the derivatives used to deduce next step values are much weaker than with small time-steps ( $10^{-7}$  ms) ((Moore et Ramon 1974)). In fact, when there is no sharp variation of the membrane potential inside a time-step, the derivative at the beginning is close to the average value of derivatives inside the step, leading to a good approximation at the end of the step. However, when the potential sharply varies, typically when the neuron is spiking, the derivative at the beginning of the step is much lower than the average value of the derivatives inside the step, leading to an underestimation of the potential at the end of the step. In order to stretch the limits induced by this problem, a specific process is under consideration for inclusion in the **SiReNe** software. Although a complete study is necessary to fully evaluate the gain and interest of such corrective process, preliminary experiments show

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

---

promising results. A future work will be dedicated to this subject.

In this paper, the main features of the event-driven updating and connectivity generation have been studied. The combination of this approach with time-stepping numerical integration of the Hodgkin-Huxley equations forms a very pertinent solution to efficiently and accurately simulate large neural networks with limited computing resources (single server). However, there is still room for improvements and extensions. As a few examples, the reduction of irregular memory accesses in the multi-threaded version, extensions of the parallel version to support multiple machines and/or GPUs, the inclusion of distance-dependent connectivity, synaptic delays as well as the corrective process of the numerical method when using large time-steps would deserve further studies. All those aspects will be considered as future works.

## Appendix

In order to provide reproducible results, the relevant cell and synaptic parameters are given for each simulation (Tables 3.3, 3.4, 3.5 and 3.6). Each experiment mentioned in the paper is given a name and the list of its related figures :

- *Method order* : comparison of the simulation accuracy orders between different spike detection methods (Figure 3.26).
- *Memory and time* : comparison of memory consumption and execution times between **BRIAN2** and the event driven updating and the time-stepping approaches with and without connectivity storage, proposed in **SiReNe** (Figures 3.27 and 3.28).
- *Parallel performance* : performance evaluation of the parallel version of **SiReNe** (Figures 3.29 and 3.30).
- *Network comparison* : comparison of the average number of spikes per neuron and the simulation times as a function of connectivity, for three different network sizes (Figure 3.31).
- *Reference (striatum)* : simulation of the MSN network with 1.3M neurons (Figures 3.32 and 3.33).

Table 3.3 provides the general parameters for each simulation. The first line gives the corresponding figures in Section 11. The other lines correspond to the different simulation parameters, like the interpolation method used to compute the spike times, the numerical method, the membrane potential threshold for the spike detection, the simulation start and duration, the time-step and the number of threads used during the simulation.

In Table 3.4 are given the input current parameters. The input current types are either a constant current or a step current with noise. For the step current, a negative current is introduced in the first seconds. Then, a positive current, smaller than one, is injected. In addition, a noise is applied over the step time in order to avoid a similar step for all the neurons. Finally, a noise amplitude is also added to the input current.

As shown in Table 3.5, the neuron initialization values and parameters are the same for all the experiments. A heterogeneity percentage is added to the initialization parameters. The only parameter that varies from one experiment to another is the maximal conductance  $g_m$ . For *Memory and time* and *Parallel performance*, the conductance is

<i>General Parameters</i>	<i>Experimental contexts</i>				
	Reference (striatum)	Method order	Memory and time	Parallel performance	Network comparison
<i>Figure(s)</i>	3.32 & 3.33	3.26	3.27 & 3.28	3.29 & 3.30	3.31
<i>Network size</i>	1.3M	1	100 – 10k	10k	100 – 2000
<i>Interpolation type</i>	Bézier curve	Lines Intersection/ Threshold	Bézier curve	Bézier curve	Bézier curve
<i>Numerical method</i>	RK2	RK2	RK2	RK2	RK2
<i>Spike threshold [mV]</i>	0	0	0	0	0
<i>Duration [ms]</i>	4000	20	100	1000	4000
<i>time-step [ms]</i>	0.01	$0.01 - 5e^{-5}$	0.005	0.005	0.005
<i>#threads</i>	32	1	1	1 – 32	1

TABLE 3.3 – General parameters of the presented experiments.

<i>Input current Parameters</i>	<i>Experimental contexts</i>					
	Reference (striatum)	Method order	Memory and time	Parallel performance	Network comparison	
<i>Input Current type</i>	Noisy step	Constant	Noisy step	Noisy step	Noisy step	Noisy step
<i>Step time [ms]</i>	500	/	50	100	100	100
<i>Noise</i>	$\times[0,1]$	/	$\times[0,1]$	$\times[0,1]$	$\times[0,1]$	$\times[0,1]$
<i>I<sub>input</sub> [<math>\mu</math>A]</i>	/	0.5	/	/	/	/
<i>I<sub>input</sub> [<math>\mu</math>A] the 1<sup>st</sup> ms</i>	-10	/	-10	-10	-10	-10
<i>I<sub>input</sub> [<math>\mu</math>A] the 2<sup>nd</sup> ms</i>	1.19	/	0.5	0.4	0.5	0.5
<i>Noise amplitude [%]</i>	300	/	300	300	300	300

TABLE 3.4 – Input Current parameters of the presented experiments.

<i>Neuron Initialization Parameters</i>	For all experiments	<i>Neuron Parameters</i>	For all experiments
$V$ [mV]	-63.826	$C_m$ [pF]	1.0
$m$	0.027781	$g_L$ [mS]	0.1
$h$	0.990915	$E_L$ [mV]	-67.0
$n$	0.062045	$g_{Na}$ [mS]	100.0
$p$	0.022788	$E_{Na}$ [mV]	50.0
<i>Heterogeneity</i> [%]	10	$g_K$ [mS]	80.0
		$E_K$ [mV]	-100.0
		$g_M$ [mS] ( <i>normal</i> )	1.34
		$g_M$ [mS] ( <i>Parkinson</i> )	1.1

TABLE 3.5 – Neuron initialization parameters and neurons parameters for all the presented experiments.

0.25 mS, while it is 0.6 mS for *Network comparison*.

The synaptic parameters are provided in Table 3.6. The synaptic conductance is divided by the number of connections. The **BRIAN2** parameters are not provided as they are the same as the *Memory and time* experiment. The only difference lies in the spike time computation, since the only available approach in **BRIAN2** is the alignment to the time-step.

<i>Synaptic Parameters</i>	<i>Experimental contexts</i>				
	Reference (striatum)	Method order	Memory and time	Parallel performance	Network comparison
<i>Network size</i>	1.3M	1	100 – 10k	10k	100 – 2000
<i>connections [%]</i>	0.0004	/	30 – 100	0.05	1 – 100
$\tau$ [ms]	15	/	12	12	12
$E_{syn}$ [mV]	-80.0	/	-80.0	-80.0	-80.0
$g_{syn}$ [nS]/#connections	0.1 – 0.6	/	0.6	0.25	0.2 – 1.0

TABLE 3.6 – Synaptic parameters of the presented experiments.

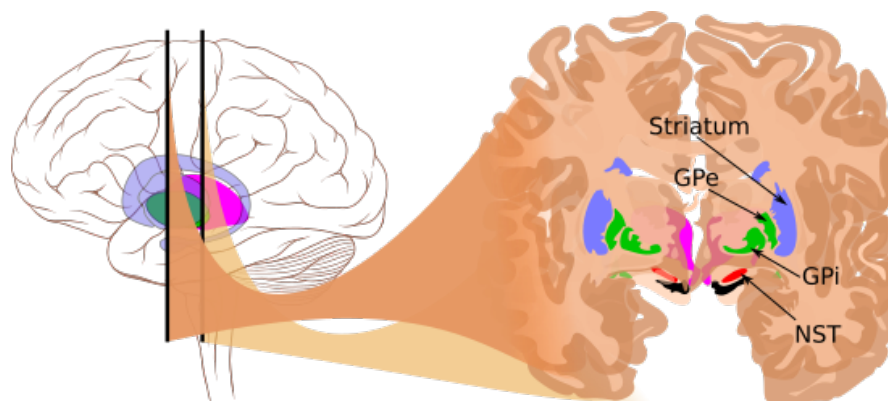


FIGURE 3.34 – **Représentation en coupe des ganglions de la bases.** GPe : Globus Pallidus externe, GPi : Globus Pallidus interne, NST : noyaux sous-thalamiques (STN en anglais). Adapté de [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basal\\_ganglia\\_circuits.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basal_ganglia_circuits.svg), licence Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

### 3.4.3 Modélisation des ganglions de la bases et résultats préliminaires

La plupart des figures présentées dans cette section sont reproduites, avec son accord, du rapport de stage de Nathalie Azevedo Carvalho.

Parmi les premières hypothèses émises quant à l'origine des oscillations pathologiques de la maladie de Parkinson, on retrouve l'importance de l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition dans le circuit STN-GPe (D. Terman et al. 2002). Cependant, ces oscillations ne sont que très rarement observées, *in vitro*, dans des tranches ne comportant que le STN et le GPe où on ne les retrouve que lorsqu'une stimulation externe est appliquée au GPe. Ces données expérimentales laissent donc penser que l'origine des oscillations ne peut se réduire à une connectivité pathologique entre STN et GPe, mais qu'elle implique également très probablement le striatum. Cette dernière hypothèse est d'ailleurs renforcée par l'observation de la perte, caractéristique de la maladie, de neurones dopaminergiques se projetant dans le striatum. De nouvelles hypothèses ont donc été proposées plus récemment indiquant que les rythmes pathologiques prendraient naissance dans le striatum et seraient accentués par le GPe (M. M. McCarthy et al. 2011). Ces dernières hypothèses ont été longtemps délaissées en raison notamment de la difficulté d'observer une activité électrique dans le striatum *in vitro* car cette structure, essentiellement constituée d'un réseau inhibiteur, produit très peu de potentiels d'action.

En parallèle, à un niveau plus microscopique, l'existence de deux types de sous-structures constituées de neurones distincts au sein du GPe a été mise en évidence (Mallet et al. 2012; Abdi et al. 2015) : l'une comportant des neurones dits *Prototypiques* ( $GPe_P$ ), l'autres des neurones dits *Arkypallidoux* ( $GPe_A$ ). Chacun de ces types de neurones admettent des comportements dynamiques bien distincts (fig. 3.35), à la fois en terme de réponse fréquentielle et en terme de forme du potentiel d'action et donc d'excitabilité, et présente des canaux ioniques spécifiques responsables de ces particu-

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

Noyau	Courants ioniques modélisés
STN (D. Terman et al. 2002)	$I_K, I_{Na}, I_T$ (courant $Ca^{2+}$ de type T à seuil bas), $I_{Ca}$ (courant $Ca^{2+}$ de type T à seuil élevé), $I_{AHP}$ (AHP $K^+$ ) $I_L$ (courant de fuite)
GPe(P/A) (Fujita et al. 2012; Günay et al. 2008)	$I_{NaF}$ (courant Na transitoire rapide), $I_{NaP}$ (courant Na persistant), $I_{Kv3}$ (courant de redressement rapide retardé du K), $I_{HCN}$ (courant de cation modulé par les nucléotides cycliques activé par l'hyperpolarisation), $I_{SK}$ (courant K(Ca)) et $I_L$
MSN (M. M. McCarthy et al. 2011)	$I_{Na}, I_K, I_M$ (courant-M) et $I_L$
FSN (David Golomb, Donner et al. 2007)	$I_{Na}, I_{Kdr}$ (courant de $K^+$ redresseur retardé) et $I_K$

TABLE 3.7 – Courants ioniques pris en compte dans la modélisation des neurones des différentes structures des ganglions de la base.

larités dynamiques. Ils présentent également des motifs de connectivité différents. Les Arkypallidiaux inhibent le striatum, alors que les prototypiques inhibent les neurones du STN, eux mêmes inhibés par les neurones épineux (de type D2-SPN : Spiny Projection Neurons à récepteurs dopaminergiques D2 ou MSN : Medium Spiny Neurons) du striatum. Ces derniers résultats expérimentaux ont donc orienté récemment nos travaux sur le rôle des interactions spécifiques entre ces deux types de populations neuronales et le striatum dans la génération des oscillations pathologiques de la maladie de Parkinson. Nous émettons en particulier l'hypothèse selon laquelle le réseau le striatum D2-SPN-GPe<sub>A</sub> génère les oscillations qui sont ensuite transmises et amplifiées par les GPe<sub>P</sub> dans le STN ; les propriétés dynamiques intrinsèques des neurones du GPe joueraient ici un rôle primordial dans la génération des oscillations du fait, notamment de la présence de canaux dépendants du calcium (hypothèse soutenue par des observations cliniques et expérimentales (Zaichick et al. 2017; Philippart et al. 2016)).

Nous décrivons ci-dessous brièvement les modèles que nous avons adaptés, sur la base d'un formalisme d'Hodgkin-Huxley, à notre problématique. En sus des courants voltage-dépendants potassiques et sodiques, les neurones des différentes structures des GB regroupent, selon leur nature, les courants ioniques suivants, résumés dans le tableau 3.7 : un courant  $Ca^{2+}$  de type T à seuil bas, un courant  $Ca^{2+}$  de type T à seuil élevé, un courant potassique de post-hyperpolarisation, un courant potassique de redressement rapide retardé de type  $K_{v3}$ , un courant Na transitoire rapide, un courant cationique modulé par les nucléotides cycliques activé par l'hyperpolarisation, un courant modulant type calcique, un courant SK (potassium dépendant du calcium, voir aussi partie 2, section 4.1.3, pour une description de canaux potassiques dépendants du calcium).



### Modélisation des neurones arkypallidaux et prototypiques du GPe

Le modèle de neurones du GPe que nous utilisons est inspiré de (Günay et al. 2008) et (Fujita et al. 2012) proposant des modèles de neurones du GPe, mais sans différenciation des GPe<sub>P</sub> et GPe<sub>A</sub>. Nous l'avons donc adapté afin de reproduire l'activité des deux populations d'intérêt dont les comportements physiologiques sont décrits notamment dans (Abdi et al. 2015).

En terme de modélisation, nous avons distingué les GPe<sub>P</sub> des GPe<sub>A</sub>, au niveau individuel, par la valeur de leur conductance sodique. En effet, celle-ci est 60 fois plus élevée dans nos simulations pour le modèle GPe<sub>P</sub> que pour le GPe<sub>A</sub> ( $g_{NaP,P} = 300 \text{ nS}$  et  $g_{NaP,A} = 5.0 \text{ nS}$ ). Les autres paramètres demeurent identiques pour les deux modèles (voir la section annexe 3.4.3). Les équations régissant l'évolution de leur tension de membrane sont les suivantes :

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L (V - E_L) + I_{syn} + I_{stim} - I_{NaF} - I_{NaP} - I_{Kv3} - I_{Ca} - I_{HCN} - I_{SK}, \quad (3.20)$$

où  $C_m$  représente la capacité membranaire,  $I_L = g_L (V - E_L)$  est le courant de fuite (cf introduction générale équation ).  $I_{syn}$  et  $I_{stim}$  sont le courant synaptique et un courant de stimulation externe, respectivement.  $I_{NaF}$  et  $I_{NaP}$  sont les courants sodiques transitoire rapide ("F" pour "Fast") et persistant, respectivement.  $I_{Kv3}$  est un courant potassique dépendant du voltage, à redressement et retardement rapides.  $I_{Ca}$  comprend des courants calciques dépendants du voltage activés à une tension élevée.  $I_{HCN}$  est un courant cationique modulé par des nucléotides cycliques et activé par hyperpolarisation de la membrane (il joue sur le "sag", un décrochage, une hyperpolarisation transitoire après émission d'un potentiel d'action). Enfin,  $I_{SK}$  est un courant potassique dépendant de la concentration en calcium.

L'évolution temporelle des courants ioniques est décrite par les équations suivantes :

$$\begin{aligned} I_{NaF}(V) &= g_{NaF} m_{NaF}^3 h_{NaF} s_{NaF} (V - E_{Na}) \\ I_{NaP}(V) &= g_{NaP} m_{NaP}^3 h_{NaP} s_{NaP} (V - E_{Na}) \\ I_{Kv3}(V) &= g_{Kv3} m_{Kv3}^4 h_{Kv3} (V - E_K) \\ I_{Ca}(V) &= g_{Ca} m_{Ca} (V - E_{Ca}) \\ I_{HCN}(V) &= g_{HCN} m_{HCN} (V - E_{cat}) \\ I_{SK}(V) &= g_{SK} m_{SK} (V - E_K) \end{aligned}$$

avec  $g_L$ ,  $g_{NaF}$ ,  $g_{NaP}$ ,  $g_{Kv3}$ ,  $g_{Ca}$ ,  $g_{HCN}$  et  $g_{SK}$  les conductances maximales et  $E_L$ ,  $E_{Na}$ ,  $E_K$ ,  $E_{cat}$  et  $E_{Ca}$  les potentiels d'inversion du courant de fuite, du sodium, du potassium, du cation et du calcium, respectivement.  $m$ ,  $h$  et  $s$  sont les variables d'activation ou d'inactivation du canal, données par les équations différentielles suivantes :

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

$$\begin{aligned}
\frac{dm_{NaF}}{dt} &= \frac{m_{\infty,NaF}(V) - m_{NaF}}{\tau_{m,NaF}(V)} & \frac{dm_{NaP}}{dt} &= \frac{m_{\infty,NaP}(V) - m_{NaF}}{\tau_{m,NaP}(V)} \\
\frac{dh_{NaF}}{dt} &= \frac{h_{\infty,NaF}(V) - h_{NaF}}{\tau_{h,NaF}(V)} & \frac{dh_{NaP}}{dt} &= \frac{h_{\infty,NaP}(V) - h_{NaP}}{\tau_{h,NaP}(V)} \\
\frac{ds_{NaF}}{dt} &= \frac{s_{\infty,NaF}(V) - s_{NaF}}{\tau_{s,NaF}(V)} & \frac{ds_{NaP}}{dt} &= \frac{s_{\infty,NaP}(V) - s_{NaP}}{\tau_{s,NaP}(V)} \\
\\
\frac{dm_{Kv3}}{dt} &= \frac{m_{\infty,Kv3}(V) - m_{Kv3}}{\tau_{m,Kv3}(V)} & \frac{dm_{HCN}}{dt} &= \frac{m_{\infty,HCN}(V) - m_{HCN}}{\tau_{m,HCN}(V)} \\
\frac{dh_{Kv3}}{dt} &= \frac{h_{\infty,Kv3}(V) - h_{Kv3}}{\tau_{h,Kv3}(V)} & \frac{dm_{Ca}}{dt} &= \frac{m_{\infty,Ca}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m,Ca}^0(V)} \\
\frac{ds_{Kv3}}{dt} &= \frac{s_{\infty,Kv3}(V) - s_{Kv3}}{\tau_{s,Kv3}(V)} & \frac{dm_{SK}}{dt} &= \frac{m_{\infty,SK}([Ca^{2+}]_i) - m_{SK}}{\tau_{m,SK}([Ca^{2+}]_i)} \\
\\
\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} &= -\frac{\gamma}{ZF} I_{Ca} - K_{Ca} ([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_{i0}) & & (3.21)
\end{aligned}$$

Le comportement de ces neurones apparaît aux figures 3.35 et 3.36 sur lesquelles on peut visualiser les tracés enregistrés in-vitro chez le rongeur et générés par notre modèle, respectivement.

#### Modélisation du réseau GPe<sub>A</sub>–GPe<sub>P</sub>–STN–striatum

Pour la constitution du réseau, les modèles de neurones du GPe sont définis comme nous les avons décrits précédemment. Quant à ceux du STN, les neurones du striatum, MSN (neurones épineux) et FSN (neurones rapides), ils ont été repris de la littérature (D. Terman et al. 2002 ; Oorschot 1996 ; M. M. McCarthy et al. 2011 ; David Golomb, Donner et al. 2007) : les STN de (Oorschot 1996), les FSN de (Gittis et al. 2011) et les MSN de (M. M. McCarthy et al. 2011).

Sur le plan de la connectivité synaptique, le circuit des GB est essentiellement constitué de synapses excitatrices de type AMPA et inhibitrices GABA. Les deux types de conductances synaptiques ont été modélisées par une variable  $g_{syn}$  à évolution temporelle exponentielle de constante de temps et d'amplitude différente selon qu'il s'agisse d'une synapse excitatrice ou inhibitrice, de façon à reproduire les courants synaptiques enregistrés in vivo (K. Y. Fan et al. 2012).

La connectivité prise en compte pour nos simulations est reproduite à la figure 3.37 où les connexions figurant en rouge correspondent à la connectivité pathologique de la maladie de Parkinson : les poids synaptiques ont été renforcés, conformément aux observations expérimentales.

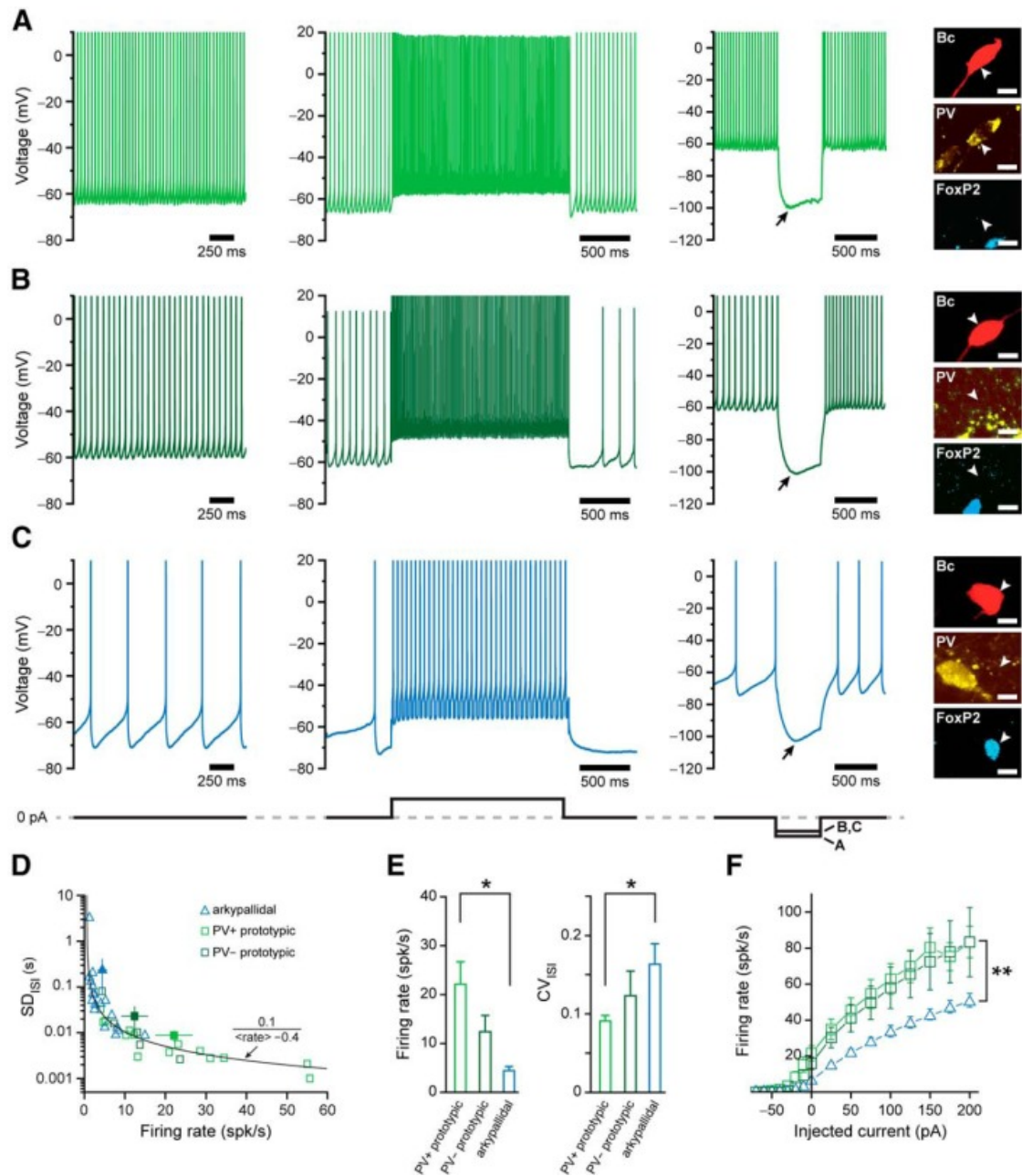


FIGURE 3.35 – Profils de décharges in vitro des neurones  $GPe_P$  et  $GPe_A$ .

A et B : tension de membrane de neurones de type  $GPe_P$ . C : tension de membrane de neurones de types  $GPe_A$ . D, E : variabilité de la fréquence d'émission des potentiels d'action pour les  $GPe_P$  et  $GPe_A$ . F : courbe des réponses fréquentielles des  $GPe_P$  et  $GPe_A$  à une stimulation en courant.

D'après (Abdi et al. 2015).

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

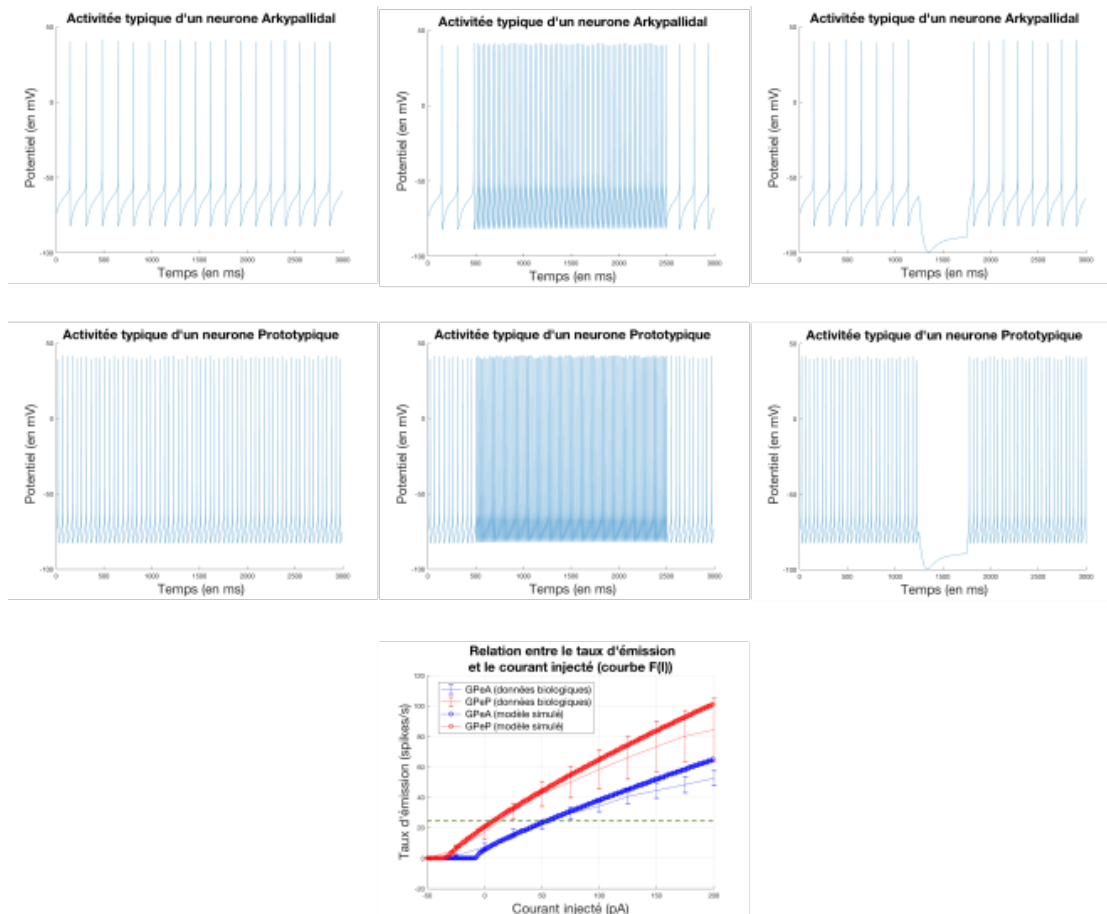


FIGURE 3.36 – Profils de décharges des modèles de neurones  $GPe_P$  et  $GPe_A$ . A et B : tension de membrane de neurones de type  $GPe_P$ . C : tension de membrane de neurones de types  $GPe_A$ . D : courbe des réponses fréquentielles des  $GPe_P$  et  $GPe_A$  à une stimulation en courant. (Simulations réalisées sous *Sirene v1.0*) D'après (Abdi et al. 2015).

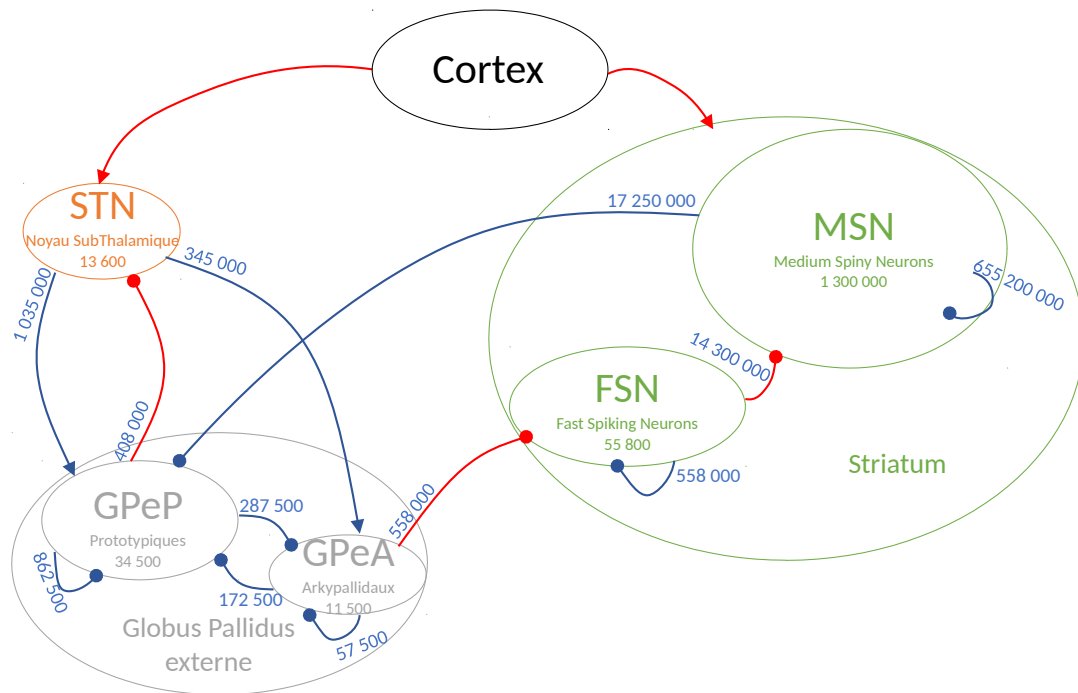


FIGURE 3.37 – **Modèle du circuit neuronal impliqué dans la maladie de Parkinson.**

Le nombre de neurones dans chaque structure ainsi que le nombre de connexions synaptiques entre structures sont fournis à titre indicatif à l'échelle 1 chez le rat (Lindahl, Kamali Sarvestani et al. 2013 ; Lindahl et Hellgren Kotaleski 2017). Les connexions figurant en rouge correspondent aux connexions renforcées dans le cas pathologique.

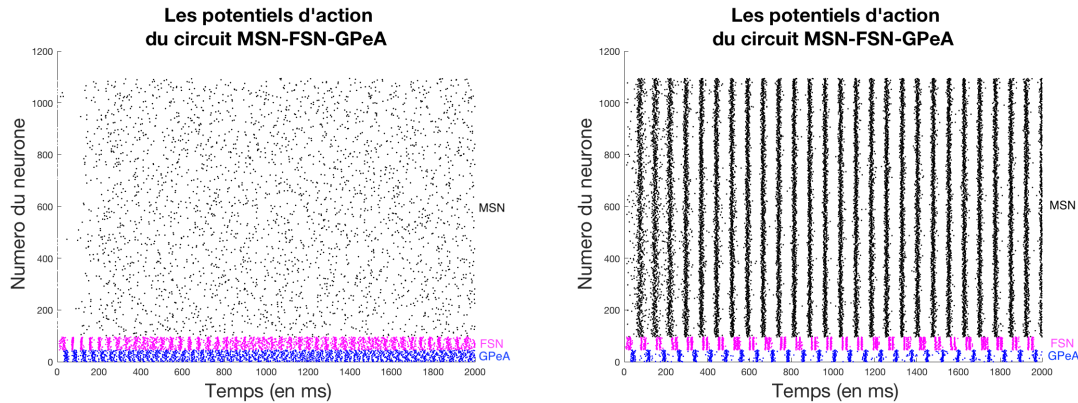
### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

#### Résultats préliminaires – Activité du réseau $GPe_A$ - $GPe_P$ -STN-striatum en conditions normales et Parkinsonniennes

Nous avons dans un premier temps cherché à tester l'hypothèse selon laquelle le réseau défini à la figure 3.37 était en mesure de générer des oscillations dans la bande de fréquence  $\beta$  qui (1) prendraient leur origine dans le circuit striatal FSN-MSN, (2) seraient amplifiées par les interactions  $GPe_A$ -FSN et (3) seraient transmises par les  $GPe_P$  au STN.

L'ensemble des paramètres utilisés pour les simulations est fourni à la section 3.4.3.

La figure 3.38 représente les raster plots générés par le circuit en conditions normales (Fig. 3.38A) et parkinsonniennes (Fig. 3.38B). Dans le premier cas, les MSN émettent des PA à  $\sim 1Hz$ , dans le second à  $\sim 12Hz$ , ce qui est cohérent avec les observations faites en neurophysiologie. On observe de plus sur la figure 3.38B une synchronisation progressive au-delà des 50 premières millisecondes. Cette synchronisation globale intervient à la suite de celle des MSN, influençant celle des FSN, puis des  $GPe_A$ . Un rythme se crée ainsi par inhibition successive des différentes populations de neurones. (Corbit et al. 2016) suggèrent en effet l'existence d'une latence entre l'activité des MSN et des  $GPe_A$  : l'activation des MSN inhibe fortement celles des  $GPe_A$  qui n'émettent alors plus, engendrant une suractivité des FSN qui, à leur tour, inhibent les MSN, entraînant enfin l'activité des  $GPe_A$ , etc.



(A) Raster plot du circuit MSN-FSN-GPeA à l'état normal

(B) Raster plot du circuit MSN-FSN-GPeA à l'état parkinsonien

FIGURE 3.38 – Raster plot du circuit MSN-FSN-GPeA à l'état normal et parkinsonien (simulé avec *Sirene v1.0*). 1096 neurones. En noir : MSN. En bleu : FSN. En magenta : GPeA.

Afin de tester les contributions des connexions FSN-MSN et  $GPe_A$ -FSN, nous avons successivement simulé l'activité du réseau en supprimant indépendamment ces deux types de connexions (Fig. 3.39). La figure 3.39A représente l'activité du réseau sans la connexion FSN-MSN. On y observe une légère synchronisation initiale qui s'estompe après une période transitoire. La figure 3.39B montre l'activité du circuit sans les inter-

actions directes GPeA-FSN : dans ce dernier cas, on n’observe pas la présence d’oscillations pathologiques. Nous pouvons donc en conclure que la présence de ces deux types de connexions est nécessaire, simultanément, à la génération des rythmes synchronisés pathologiques dans le circuit MSN-FSN-GPeA, ce qui renforce l’hypothèse selon laquelle une connectivité pathologique au sein de ce circuit serait à l’origine des synchronisations  $\beta$  dans la maladie de Parkinson.

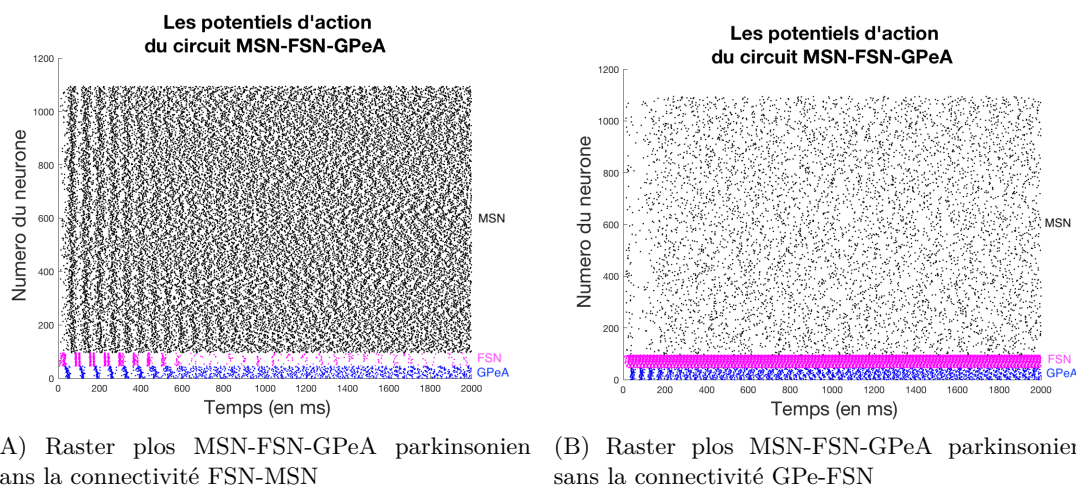


FIGURE 3.39 – Raster plots du circuit MSN-FSN-GPeA parkinsonien sans les connectivité FSN-MSN et GPe-FSN (simulé avec *Sirene v1.0*)

Pour conclure quant à ces résultats préliminaires, bien qu’encourageants, ils restent, d’une part, à être démontrés à plus grande échelle. En effet, le caractère très éparse de la connectivité sur un réseau de taille moyenne peut conduire à des biais de simulation. C’est pourquoi nous avons débuté des simulations à plus grande échelle, échelle 1 chez le rat. D’autre part, la connectivité du réseau MSN-FSN-GPe a récemment été analysée plus finement par nos collaborateurs (Aristieta et al. 2020) et met en évidence une voie de circulation de l’information dans laquelle les GPeA et GPeP jouent des rôles différents (voir section 4.4 du projet de recherche) qu’il convient de prendre en compte. Du point de vue des propriétés cellulaires intrinsèques, il serait également intéressant de se focaliser davantage sur la physiologie des canaux calciques et dépendants du calcium du fait de l’importance de la signalisation calcique dans la maladie de Parkinson (Zaichick et al. 2017). Enfin, le développement d’un simulateur de stimulation en boucle fermée ne pourra être réalisé qu’en prenant en compte l’anatomie des ganglions de la base et en rendant compte, a minima, de la physique de l’électrode d’enregistrement et de stimulation in vivo. Nous nous inspirerons pour cela de nos travaux menés avec Radu Ranta sur la modélisation des enregistrements intracérébraux hippocampiques (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018). Ce dernier aspect devrait faire l’objet d’un développement ultérieur en collaboration avec des cliniciens de l’Institut des Maladie Neurodégénératives

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

de Bordeaux.

#### Annexe : équations du modèle de neurones du GPe et tables des paramètres du modèle GPe<sub>A</sub>-GPe<sub>P</sub>-STN-striatum

Ci-dessous, les tableaux 3.4.3, 3.4.3 et 3.4.3 regroupent les paramètres des modèles des neurones du STN, les MSN et les FSN, respectivement.

Les paramètres du modèle GPe<sub>A</sub> et GPe<sub>P</sub> ont été adaptés de (Fujita et al. 2012). La différence entre les deux populations réside dans les valeurs de leur conductance sodique respective :  $g_{NaP,GPeA} = 5.0 \text{ nS}$  et  $g_{NaP,GPeP} = 300.0 \text{ nS}$ . Les tableaux 3.4.3 et 3.4.3 résument l'ensemble des paramètres des canaux ioniques de ces deux sous-structures.

La constante de temps de la variables  $s$  de  $I_{NaP}$  est calculée d'après les équations suivantes :

$$\alpha_s(V) = \frac{A_s^\alpha V + B_s^\alpha}{1 - \exp\left[\frac{V + \frac{B_s^\alpha}{A_s^\alpha}}{K_s^\alpha}\right]}$$

$$\beta_s(V) = \frac{A_s^\beta V + B_s^\beta}{1 - \exp\left[\frac{V + \frac{B_s^\beta}{A_s^\beta}}{K_s^\beta}\right]}$$

avec

$$\tau_s(V) = \frac{1}{\alpha_s(V) + \beta_s(V)}$$

La concentration de calcium intracellulaire  $[Ca_i^{2+}]_i$  est donnée comme suit :

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = -\frac{\gamma}{ZF} I_{Ca} - K_{Ca} ([Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_{i0}),$$

où  $Z$  est la valence de l'ion calcium,  $F$  est la constante de Faraday,  $[Ca^{2+}]_{i0}$  est la ligne de base de  $[Ca^{2+}]_i$ ,  $K_{Ca}$  est le taux d'élimination du  $Ca^{2+}$ , et  $\gamma$  est le rapport de la surface au volume.

La valeur  $q$  du courant  $SK$  obéit à l'équation de *Hill* :

$$q_\infty ([Ca^{2+}]_i) = \frac{[Ca^{2+}]_i^{H_{coeff}}}{(C_{50})^{H_{coeff}} + [Ca^{2+}]_i^{H_{coeff}}}$$



Courant	Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur	
	$C_m$	1.0 pF			
$I_L$	$g_L$	2.25 nS	$E_L$	-60.0 mV	
$I_{Na}$	$g_{Na}$	37.5 nS	$E_{Na}$	55.0 mV	
	$m_\infty$	$\Theta_m$	-30.0 mV	$\sigma_m$	15.0 mV
	$h_\infty$	$\Theta_h$	-39.0 mV	$\sigma_h$	-3.1 mV
	$\tau_h$	$\tau_h^0$	1.0 ms	$\tau_h^1$	500.0 ms
		$\Theta_h^\tau$	-57.0 mV	$\sigma_h^\tau$	-3.0 mV
$I_K$	$g_K$	45.0 mS/cm <sup>2</sup>	$E_K$	-80.0 mV	
	$n_\infty$	$\Theta_n$	-32.0 mV	$\sigma_n$	8.0 mV
	$\tau_n$	$\tau_n^0$	1.0 ms	$\tau_n^1$	100.0 ms
		$\Theta_n^\tau$	-80.0 mV	$\sigma_n^\tau$	-26.0 mV
$I_T$	$g_T$	0.5 nS	$E_{Ca}$	140.0 mV	
	$a_\infty$	$\Theta_a$	-63.0 mV	$\sigma_a$	7.8 mV
	$r_\infty$	$\Theta_r$	-67.0 mV	$\sigma_r$	-2.0 mV
	$b_\infty$	$\Theta_b$	0.4 mV	$\sigma_r$	-0.1 mV
	$\tau_r$	$\tau_r^0$	40.0	$\tau_r^1$	17.5 ms
		$\Theta_r^\tau$	68.0	$\sigma_r^\tau$	-2.2 mV
$I_{Ca}$	$g_{Ca}$	0.5 nS	$E_{Ca}$	140.0 mV	
	$s_\infty$	$\Theta_s$	-39.0 mV	$\sigma_s$	8.0 mV
$I_{AHP}$	$g_{AHP}$	9.0 nS	$E_K$	-80.0 mV	
	$k_1$	15.0 nS	$k_{Ca}$	22.5 ms <sup>-1</sup>	
	$E$	$3.75 \times 10^{-5}$ ms <sup>-1</sup>			

TABLE 3.8 – Paramètres du modèle de neurones du STN. Repris de (D. Terman et al. 2002).

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

Courant	Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
	$C_m$	1.0 $pF$		
$I_L$	$g_L$	0.1 $nS$	$E_L$	-67.0 $mV$
$I_{Na}$	$g_{Na}$	100 $nS$	$E_{Na}$	50.0 $mV$
$I_K$	$g_K$	80.0 $nS$	$E_K$	-100.0 $mV$
$I_M$	$g_M$	0.34 $nS$		

TABLE 3.9 – Paramètres du modèle de MSN. Repris et adaptés de (M. M. McCarthy et al. 2011), mais dont le modèle n'utilise pas la même équation pour  $x_\infty$  que celle que nous utilisons.

Courant	Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
	$C_m$	1.0 $pF$		
$I_L$	$g_L$	0.25 $nS$	$E_L$	-70.0 $mV$
$I_{Na}$	$g_{Na}$	112.5 $nS$	$E_{Na}$	50.0 $mV$
	$m_\infty$	$\Theta_m$	$\sigma_m$	11.5 $mV$
	$h_\infty$	$\Theta_h$	$\sigma_h$	-6.7 $mV$
	$\tau_h$	$\Theta_h^\tau$	$\sigma_h^\tau$	-12.0 $mV$
$I_{Kdr}$	$g_{Kdr}$	225.0 $nS$	$E_K$	-90.0 $mV$
	$n_\infty$	$\Theta_n$	$\sigma_n$	6.8 $mV$
	$\tau_n$	$\Theta_n^\tau$	$\sigma_n^\tau$	-15.0 $mV$
$I_{Kd}$	$g_{Kd}$	0.39 $nS$		
	$a_\infty$	$\Theta_a$	$\sigma_a$	20.0 $mV$
	$b_\infty$	$\Theta_b$	$\sigma_b$	-6.0 $mV$
		$\tau_a$	$\tau_b$	150 $ms$
		$\Theta_r^\tau$	$\sigma_r^\tau$	-2.2 $mV$

TABLE 3.10 – Paramètres du modèle des FSN. Repris de (David Golomb, Donner et al. 2007).

### Chapitre 3. Applications biomédicales

poids synaptique (état parkinsonien)	Valeur	Courant d'entrée (état parkinsonien)	valeur	Courant d'entrée (état normal)	Valeur
$g_{MSN-MSN}$	$-5.10^{-5}$	$I_{cortex-MSN}$	0.5	$I_{cortex-MSN}$	0.38
$g_{MSN-GPeA}$	-0,4	$I_{cortex-FSN}$	5.0	$I_{cortex-FSN}$	4.0
$g_{GPeA-FSN}$	-3,5				
$g_{FSN-MSN}$	-0,024				

TABLE 3.11 – Valeurs des poids synaptiques du circuit MSN-FSN-GPeA

où  $H_{coeff}$  est le coefficient de *Hill* et  $C_{50}$  est la concentration produite à mi-parcours. La constante de temps a l'expression suivante :

$$\tau_q = \tau_{q,SK}^1 - \frac{(\tau_{q,SK}^1 - \tau_{q,SK}^0) [Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_{sat}}$$

### 3.4 Modélisation des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

Courant	Paramètre	Valeur	Paramètre	Valeur
	$C_m$	100.0 pF		
$I_L$	$g_L$	2.0 nS	$E_L$	-60.0 mV
$I_{NaP}$	$g_{NaP}$	300.0 nS	$E_{Na}$	50.0 mV
$m_{\infty,NaP}$	$m_{min,NaP}$	0.0	$\sigma_{m,NaP}$	5.7 mV
	$\Theta_{m,NaP}$	-57.7 mV		
$\tau_{m,NaP}$	$\tau_{m,NaP}^0$	0.03 ms	$\tau_{m,NaP}^1$	0.146 ms
	$\sigma_{m,NaP}^{\tau,0}$	14.4 mV	$\sigma_{m,NaP}^{\tau,1}$	-14.4 mV
	$\Theta_{m,NaP}^{\tau}$	-42.6 mV		
$h_{\infty,NaP}$	$h_{min,NaP}$	0.154	$\sigma_{h,NaP}$	-4.0 mV
	$\Theta_{h,NaP}$	-57.0 mV		
$\tau_{h,NaP}$	$\tau_{h,NaP}^0$	10.0 ms	$\tau_{h,NaP}^1$	17.0 ms
	$\sigma_{h,NaP}^{\tau,0}$	26.0 mV	$\sigma_{h,NaP}^{\tau,1}$	-31.9 mV
	$\Theta_{h,NaP}^{\tau}$	-34.0 mV		
$s_{\infty,NaP}$	$s_{min,NaP}$	0.0	$\sigma_{s,NaP}$	-4.9 mV
	$\Theta_{s,NaP}$	-10.0 mV		
$\tau_{s,NaP}$				
$\alpha_{s,NaP}$	$A_{\alpha,NaP}$	$-2.88e - 6 \text{ mV}^{-1}\text{ms}^{-1}$	$B_{\alpha,NaP}$	$-4.9e - 5 \text{ ms}^{-1}$
	$K_{\alpha,NaP}$	4.63 mV		
$\beta_{s,NaP}$	$B_{\beta,NaP}$	$-6.94e - 6 \text{ mV}^{-1}\text{ms}^{-1}$	$B_{\beta,NaP}$	$-4.47e^{-4} \text{ ms}^{-1}$
	$K_{\beta,NaP}$	-2.63 mV		
$I_{NaF}$	$g_{NaF}$	8000.0 nS		
$m_{\infty,NaF}$	$m_{min,NaF}$	0.0	$\sigma_{m,NaF}$	5.0 mV
	$\Theta_{m,NaF}$	-39.0 mV		
	$\tau_{m,NaF}^0$	0.028 ms		
$h_{\infty,NaF}$	$h_{min,NaF}$	0.0	$\sigma_{h,NaF}$	-2.8 mV
	$\Theta_{h,NaF}$	-48.0 mV		
$\tau_{h,NaF}$	$\tau_{h,NaF}^0$	0.25 ms	$\tau_{h,NaF}^1$	4.0 ms
	$\sigma_{h,NaF}^{\tau,0}$	10.0 mV	$\sigma_{h,NaF}^{\tau,1}$	-5.0 mV
	$\Theta_{h,NaF}^{\tau}$	-43.0 mV		
$s_{\infty,NaF}$	$s_{min,NaF}$	0.15	$\sigma_{s,NaF}$	-5.4 mV
	$\Theta_{s,NaF}$	-40.0 mV		
$\tau_{s,NaF}$	$\tau_{s,NaF}^0$	10.0 ms	$\tau_{s,NaF}^1$	1000.0 ms
	$\sigma_{s,NaF}^{\tau,0}$	18.3 mV	$\sigma_{s,NaF}^{\tau,1}$	-10.0 mV
	$\Theta_{s,NaF}^{\tau}$	-40.0 mV		

$I_{Kv3}$	$m_{\infty,Kv3}$	$g_{Kv3}$	10000.0 nS	$E_K$	-90.0 mV
		$m_{min,Kv3}$	0.0	$\sigma_{m,Kv3}$	7.8 mV
		$\Theta_{m,Kv3}$	-26.0 mV		
	$\tau_{m,Kv3}$	$\tau_{m,Kv3}^0$	0.1 ms	$\tau_{m,Kv3}^1$	14.0 ms
		$\sigma_{m,Kv3}^{\tau,0}$	13.0 mV	$\sigma_{m,Kv3}^{\tau,1}$	-12.0 mV
		$\Theta_{m,Kv3}^{\tau}$	-26.0 mV		
	$h_{\infty,Kv3}$	$h_{min,Kv3}$	0.6	$\sigma_{h,Kv3}$	-10.0 mV
		$\Theta_{h,Kv3}$	-20.0 mV		
		$\tau_{h,Kv3}$	$\tau_{h,Kv3}^0$	7.0 ms	$\tau_{h,Kv3}^1$
			$\sigma_{h,Kv3}^{\tau,0}$	10.0 mV	$\sigma_{h,Kv3}^{\tau,1}$
		$\Theta_{h,Kv3}^{\tau}$	0.0 mV		
$I_{HCN}$	$m_{\infty,HCN}$	$g_{HCN}$	1.0 nS	$E_H$	-40.0 mV
		$m_{min,HCN}$	0.0	$\sigma_{m,HCN}$	-3.3 mV
		$\Theta_{m,HCN}$	-76.4 mV		
	$\tau_{m,HCN}$	$\tau_{m,HCN}^0$	0.0 ms	$\tau_{m,HCN}^1$	3625.0 ms
		$\sigma_{m,HCN}^{\tau,0}$	6.56 mV	$\sigma_{m,HCN}^{\tau,1}$	-7.48 mV
		$\Theta_{m,HCN}^{\tau}$	-76.4 mV		
$I_{Ca}$	$m_{\infty,Ca}$	$g_{Ca}$	2.0 nS	$E_{Ca}$	130.0 mV
		$m_{min,Ca}$	0.0	$\sigma_{m,Ca}$	7.0 mV
		$\Theta_{m,Ca}$	-20.0 mV		
		$\tau_{m,Ca}^0$	0.2 ms		
$I_{SK}$	$[Ca^{2+}]_i$	$\gamma$	30000 cm <sup>-1</sup>	$Z$	2
		$F$	96485, 3329 $\frac{sA}{mol}$	$K_{Ca}$	0.4 ms
		$[Ca^{2+}]_{i0}$	0.01 $\mu M$		
	$m_{\infty,SK}$	$g_{SK}$	10.0 nS	$C_{50}$	0.35 $\mu M$
		$H_{coeff}$	4.6		
	$\tau_{m,SK}$	$\tau_{m,SK}^0$	4.0 ms	$\tau_{m,SK}^1$	76.0 ms
		$[Ca]_{sat}^{2+}$	5.0 $\mu M$		

TABLE 3.12 – Paramètres de notre modèle des GPe<sub>a</sub> et GPe<sub>p</sub>.

---

« Diese Probleme werden gelöst, nicht durch Beibringen  
neuer Erfahrung, sondern durch Zusammen-stellung des  
längst Bekannten. »

– Ludwig Wittgenstein,  
(*Philosophische Untersuchungen* §109)

---

Deuxième partie

**Projet de recherche**





---

## Introduction

Une première partie du projet s'inscrit dans la continuité des travaux menés ces dernières années dans le cadre de mes collaborations, encadrements et co-encadrements de thèses en portant toujours une attention particulière aux rôles joués par les phénomènes microscopiques sur le fonctionnement du système neuronal à plus grande échelle (structures cérébrales essentiellement), voire sur le comportement (sommeil, mémoire, mouvement, perception). Les mesures expérimentales privilégiées pour la validation des modèles restent les enregistrements en patch-clamp (in vitro ou électrodes micro in vivo), l'Electro-EncéphaloGraphie (EEG), les potentiels de champs locaux (LFP : Local Field Potential) en enregistrements profonds de type Stereo-EncéphaloGraphie (SEEG). Les questions fondamentales demeurent les mécanismes de la génération et du maintien des rythmes sains et pathologiques puisque les observables expérimentaux permettant la validation des modèles et qui me sont accessibles sont essentiellement des enregistrements électriques corrélés à des observations comportementales. Pour autant, la caractérisation de ces "rythmes" reste souvent une question ouverte, de même que leur définition n'est pas toujours arrêtée sur des consensus (citons pour exemple la notion de fuseau de structures, comme l'hippocampe, à l'inverse de la notion de fuseau sur de l'EEG de surface qui est, elle, relativement bien définie) et que les méthodes d'analyse restent donc à développer. Concernant les applications, celles-ci sont essentiellement bio-médicales et je souhaiterais tout d'abord prolonger les études que nous avons débutées sur l'activité neuronale dans les épilepsies du lobe temporal méso-temporal, les cibles thérapeutiques potentielles, la synchronisation pathologique dans la maladie de Parkinson et la stimulation cérébrale profonde. Ces études ont aussi mis en lumière des mécanismes neurophysiologiques sous-jacents communs à d'autres pathologies ou actions de substances psychoactives (drogues ou médicaments) que je souhaiterais explorer par le biais de la modélisation mathématique et qui constitue la deuxième et majeure partie de mon projet de recherche.

Pour faciliter la lecture de ce chapitre (quasi-)indépendamment du reste du manuscrit, cette introduction reprend le contexte général de mes travaux. Les sections suivantes décrivent, dans un premier temps la partie du projet dans la continuité direct du travail présenté dans les chapitres précédents et développent, dans un second temps, un projet de plus grande ampleur.

### Contexte général

De manière générale, je m'intéresse aux mécanismes de génération et de maintien des rythmes oscillatoires sains et pathologiques de l'activité électrique neuronale (ou de cellules à activité rythmiques de systèmes sensori-moteurs). Cette activité est observable à différents niveaux avec des méthodes d'enregistrements spécifiques in vivo, chez l'humain

ou l'animal, ou in vitro. Il peut s'agir essentiellement :

- d'enregistrements de l'activité électrique de la cellule, au niveau microscopique, à l'aide d'une électrode intracellulaire : de sa tension de membrane ou des courants ioniques membranaires ou axonaux, auxquels cas les canaux que l'on ne souhaite pas enregistrer sont bloqués chimiquement. En patch-clamp in vitro, ou avec des peignes ou pinceaux de micro-électrodes in vivo. Ex : in vitro, en méthode d'enregistrement par voltage imposé ("voltage-clamp") les canaux sodiques peuvent être bloqués par la tétrotoxine, les canaux potassiques par le tetraethylammonium, etc.
- d'enregistrements dits de champs locaux (LFP : Local Field Potential), à l'aide d'électrodes extracellulaires. C'est le type d'enregistrement mésoscopique auquel on a par exemple accès lorsque l'on implante une électrode intracérébrale profonde comme en SEEG (Stereo-Electro-Encéphalogramme) chez des patients ou l'animal ; ou encore obtenu avec l'électrocorticographie (ECoG) grâce à une grille d'électrodes implantées dans le cortex à la surface du cerveau (sous la dure-mère). Le signal enregistré est alors une combinaison des signaux électriques provenant de plusieurs cellules, de leurs dendrites et axones dont l'expression est fonction du milieu dans lequel "baignent" ces cellules.
- d'enregistrements macroscopiques tels l'électroencéphalogramme (EEG), enregistrement de l'activité cérébrale à la surface du crâne et non invasif, l'électromyogramme (muscles), l'électrocochléogramme (organe de Corti) ou encore l'électro-rétinogramme (rétine).

### **Qu'entend-on par "oscillations" et que reflètent-elles ?**

Les oscillations sont des fluctuations du signal observé. Leur variation est caractérisée par des modifications de fréquence et d'amplitude. Bien que la caractérisation par deux grandeurs paraisse simple, l'analyse de la variation de ces grandeurs dans le temps et l'espace est complexe. De même que l'analyse et la définition de motifs particuliers ne fait pas consensus au sein des communautés scientifiques et médicales. À titre d'exemple, citons l'annotation de données EEG de sommeil : deux experts humains n'annoteront pas de la même manière exactement les tracés électriques à leur disposition. Il est donc naturel qu'un système d'analyse du signal et d'annotation automatique ne fasse pas non plus consensus puisqu'il sera conçu à partir de définitions reconnues par différents experts. Les oscillations observées aux niveaux mésoscopique et macroscopique peuvent être la manifestation de différents types d'activité visibles au niveau microscopique. Elles peuvent refléter : des potentiels d'action neuronaux synchronisés et des oscillations sous le seuil d'émission du potentiel d'action, dues, ou non, à l'émission de potentiels d'actions de neurones afférents. Dans ce second cas, elles peuvent être l'expression d'une capacité intrinsèque de résonance de certaines cellules. Or, les "patterns", motifs, d'émission de potentiels d'actions des neurones, de même que leur propension à la résonance, dépendent de la structure de ces neurones, notamment du type et de la répartition des canaux ioniques présents sur la membrane cellulaire.

---

## **Pourquoi s'intéresser à ces rythmes de l'activité électrique ?**

Car ce sont tout d'abord, du point de vue de l'observation, des éléments mesurables et quantifiables macroscopiquement. D'un point de vue scientifique, ce sont des marqueurs de l'activité neuronale qui permettent, en les "détricotant", de déduire des informations sur les mécanismes qui sous-tendent le traitement de l'information par le système cérébral, perceptif ou moteur.

## **L'apport de la modélisation en neurosciences computationnelles.**

La modélisation mathématique et la simulation numérique permettent d'intégrer des informations microscopiques pour comprendre l'apparition des phénomènes macroscopiques observés, qu'il s'agisse d'enregistrements électriques ou de phénomènes comportementaux (à l'échelle de l'individu) en comblant notamment des lacunes d'existence de techniques expérimentales permettant d'observer des mécanismes au niveau intermédiaire, mésoscopique. Elle peut donc combler des lacunes de compréhension en manipulant des variables qui ne peuvent l'être actuellement avec les outils de l'expérimentation biologique. En effet, bien que des techniques comme l'optogénétique aient permis de manipuler des groupes et types particuliers de cellules au niveau mésoscopique éclairant ainsi sur leurs modes d'interaction *in vivo*, elles ont d'importantes limitations dont : la nécessité de recourir à des espèces facilement génétiquement modifiables ; la toxicité éventuelle des manipulations ; les effets inattendus de la stimulation lumineuse ; elle limite également l'étude de la réponse fréquentielle des neurones du fait de sa propre fréquence de "cut-off" ( $\sim 70\text{hz}$ ),... Au delà de l'apport sur la compréhension des mécanismes de fonctionnement du système nerveux, la modélisation mathématique permet de limiter le recours à l'expérimentation animale ou, lorsque ce recours est indispensable, comme dans le cas des tests cliniques, de mieux cibler les questions scientifiques et cliniques et donc de réduire ces expérimentations.

## **Identification d'un verrou scientifique : des modifications biochimiques aux observations comportementales – Le rôle du calcium**

La membrane des neurones, leurs axones, dendrites, les cellules à activité rythmiques sont constitués de nombreux canaux ioniques (et différents types d'ions), potassique, sodiques, calciques, chloriques, etc. dont dépend également la transmission synaptique. Parmi les canaux ioniques les plus représentés chez les animaux figurent les canaux potassiques, les canaux calciques et les canaux potassiques dépendant du calcium. Or, d'une part, des mutations génétiques de canaux ioniques dépendant du potentiel, notamment de canaux calciques et potassiques dépendants du calcium, ont été rapportés dans de nombreuses pathologies neurodégératives, neurologiques et neuropsychiatriques (Zamponi 2016 ; Kshatri et al. 2018), lesquelles forment un continuum phénotypique et endophénotypique, et d'autre part, il semblerait que des mécanismes inflammatoires soient impliqués dans la plupart de (pour ne pas dire toutes) ces mêmes pathologies. On peut donc raisonnablement émettre l'hypothèse qu'une conjugaison d'au moins deux facteurs, une prédisposition génétique due à une mutation de gènes codant pour des canaux

calciques et une neuroinflammation, joue un rôle de déclencheur de certaines affections neurologiques et psychiatriques (Martone 2019).

Nous savons de plus, bien que les mécanismes demeurent mal connus et fassent l'objet de projets actifs de recherche en immunologie, neurobiologie, génétique et biochimie, que la neuroinflammation affecte l'homéostasie du calcium et implique des "désordres" calciques. Ceux-ci se situent aussi bien au niveau des cellules cérébrales que du système nerveux/perceptif et concernent donc les cellules gliales, les neurones, leur membrane, leurs récepteurs synaptiques ou extrasynaptiques, etc. Les "désordres" calciques induits sont donc un dénominateur commun à de nombreuses pathologies neurodégénératives, neurologiques et neuropsychiatriques. Certains processus inflammatoires, qu'ils découlent de causes endogènes ou exogènes (stress, exposition à des agents chimiques, prises de drogues/médicaments), conduisent à des apoptoses cellulaires et scléroses (SLA, Alzheimer, Parkinson, ...), d'autres n'iront pas nécessairement jusqu'à cette extrémité, mais les modifications de dynamiques calciques dans le système conduisent potentiellement à une perturbation de ce système qui peut affecter son mode de fonctionnement, en d'autres termes, affecter son mode de traitement de l'information. Ceci signifie donc également qu'il pourraient être possible, en se focalisant sur ces désordres calciques d'effectuer des dépistages précoces de certaines maladies neuro-dégénératives, de développer des méthodes de diagnostic de maladies neurologiques ou neuropsychiatriques, et de traiter ou anticiper et prévenir l'apparition de symptômes, comme suggéré d'ailleurs dans des études récentes (Steardo et al. 2020; Zündorf et Reiser 2011; A. H. Miller et Raison 2016; Martone 2019; Fourrier et al. 2019; Harrison et al. 2019).

Les études menées jusqu'à présent dans le domaine des maladies neurologiques et (neuro-)psychiatriques attribuent beaucoup d'importance à la communication synaptique dans la transmission de l'information sensorielle et neuronale (ex publi Parkinson, schizophrénie). La libération des neurotransmetteurs est certes régulée par des canaux calciques présynaptiques, mais il semble que peu d'intérêt ait été porté aux propriétés et modifications membranaires individuelles ou les récepteurs extra-synaptiques, alors même qu'un nombre croissant d'études met en évidence le fait que des processus inflammatoires induisent des modifications d'équilibre ionique et d'expression de canaux calciques, ou dépendant du calcium, qui affectent l'ensemble du système, et donc pas uniquement la communication synaptique. Il est à noter, par ailleurs, que les manifestations de certaines pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou manifestations liées à la prise d'agents psychoactifs ont été essentiellement attribuées jusqu'à présent à des dysfonctionnement de traitement de l'information par le cerveau, mais qu'il est de plus en plus évident que les systèmes de perceptions puissent être affectés également, et donc que la perturbation du traitement de l'information s'effectuerait déjà à un plus "bas niveau" (sensoriel), y compris à des stades précoces de la maladie. Des perturbations de l'homéostasie ionique, essentiellement calcique et potassique, des cellules à activité rythmiques en général (neurones ou autres) pourraient, en l'occurrence, tout à fait justifier ces observations cliniques et nous pouvons le tester par la modélisation et la simulation numérique.

De nombreuses données expérimentales sur ces maladies, au niveau microscopique

---

(biochimique au cellulaire) sont disponibles actuellement dans la bibliographie. De nombreuses données comportementales ou enregistrements macroscopiques de type EEG/SEEG (en neurologie au CHRU de Nancy), ou enregistrements de systèmes perceptifs de type électrorétinogramme (acquises au CHRU de Nancy), électrocochléogrammes, etc sont également acquises dans nos laboratoires. Néanmoins, la question des mécanismes permettant de passer des observations microscopiques aux observations comportementales demeure largement ouverte. Or, la modélisation mathématique permet de prendre du recul et d'identifier des mécanismes communs, de les tester sur plusieurs systèmes pour trouver des pistes, d'orienter l'expérimentation ; ceci permet de faire gagner du temps, et du matériel d'expérimentation sur des animaux ou des sujets humains, d'économiser des vies animales. Les modifications d'homéostasie calciques, les changements de dynamiques membranaires, axonales, dendritiques et synaptiques, l'inhibition et l'excitation extrasynaptiques, les connexions électriques (ou gap-junctions), la prise en compte de l'activité des cellules gliales sont des éléments qui peuvent être modélisés avec des outils courants de neurosciences computationnelles, par exemple, à partir de formalismes de type d'Hodgkin-Huxley. C'est cette modélisation que je souhaiterais mettre en place pour réaliser des simulations permettant de tester des hypothèses "mécanistiques" sur les manifestations des désordres ioniques dans les maladies affectant le cerveau et plus généralement le système nerveux et perceptif. Une fois élaborée la modélisation de systèmes de référence sains, il est possible de modifier les paramètres des différentes variables pour introduire des spécificités individuelles, la présence d'un traitement, pharmacologique chimique, chirurgical, ou d'une stimulation électrique ou magnétique. Les principales difficultés à franchir sont l'identification des paramètres, l'optimisation et la parallélisation du calcul : chaque neurone est en effet modélisé par des dizaines d'EDO interdépendantes comportant chacune plusieurs paramètres ajustables, chaque neurone étant relié à d'autres par des synapses, dont la principale variable, la conductance, est elle aussi décrite par une ou deux EDO dont on peut ajuster trois à quatre paramètres (conductance maximale, potentiel d'équilibre et une à deux constantes de temps) dépendant du type de connexion. Le système est encore complexifié si l'on y ajoute des cellules gliales. Un moyen de débiter la modélisation pour tester les effets d'une modulation calcique est de modéliser un système moins complexe qu'une structure cérébrale comme un réseau de cellules d'un système perceptif : une portion de rétine par exemple et de chercher à reproduire les électrorétinogrammes obtenus chez des sujets consommant de l'alcool, du cannabis, des sujets déprimés ou schizophrènes... puis de réfléchir aux facteurs chimiques qu'il serait possible de modifier pour rétablir un profil d'enregistrements typiques d'un sujet sobre ou/et "sain", aux facteurs/paramètres faisant basculer les signaux entre différents types caractéristiques et identifiables.

*Note* : les applications de ma recherche ne se situent pas, en ce sens, au niveau de la lutte contre la genèse des maladies neurodégénératives, neuroinflammatoires ou sclérotiques qui sont très probablement multifactorielles avec des mécanismes épigénétiques s'appuyant sur un terrain génétique propre aux espèces et aux individus, mais au niveau de la compréhension des mécanismes ioniques et neuronaux mis en jeu dans

le traitement neuronal (ou perceptif ou proprioceptif) de l'information et le traitement "haut niveau" (sur une échelle de taille, par opposition à un traitement à l'échelle du gène ou des interactions protéiques) curatif ou symptomatique d'affections neuronales ou (neuro-)psychiatriques.

### Description du projet

Je commencerai la description de ce projet par un tour d’horizon sur la signalisation calcique, la neuroinflammation et les incidences possibles de perturbations calciques, notamment sur des canaux potassiques dépendants du calcium. Ces mécanismes sont communs à la majorité des applications présentées par la suite et constituent pour cette raison une cible d’étude intéressante. Je donnerai également des éléments de modélisation correspondant à différents niveaux d’action du calcium. Ce positionnement général permettra à la fois d’éclairer la prolongation de nos travaux antérieurs et actuels sur l’étude de la génération et du maintien des oscillations dans l’hippocampe sain et le rôle du septum, de l’épilepsie du lobe temporal méso-anterior, de la maladie de Parkinson et stimulation cérébrale profonde, et de les englober dans une vision plus unifiée de pathologies du système nerveux en général (neuronal, cérébral, perceptivo-sensoriel). Je terminerai par de nouvelles pistes et directions possibles en termes d’applications bio-médicales, notamment sur l’effet de substances psychoactives sur des systèmes sensoriels (cochlée) et la modélisation de l’activité de ces derniers dans certaines affections neuropsychiatriques.

Ce chapitre comporte donc six sections : une section de positionnement général sur le rôle du calcium, et cinq sections de description du projet correspondant à des structures neuronales/cérébrales ou applications distinctes et présentant donc des spécificités en terme de modélisation.

#### 4.1 Positionnement général : signalisation calcique, neuroinflammation, incidences possibles de perturbations calciques sur la communication neuronale

L’ion calcium joue plusieurs rôles dans la transmission du signal neuronal et agit principalement de trois façons : i) d’une façon directe en modifiant le potentiel membranaire via des canaux spécifiques au  $Ca^{2+}$  ou indirecte, ii) soit en modifiant le potentiel membranaire via des canaux ioniques dépendants du  $Ca^{2+}$ , iii) soit au niveau synaptique. Au niveau des canaux ioniques membranaires (somatiques, dendritiques ou axonaux) voltage-dépendant, le canal calcique ou les canaux potassiques dépendant du calcium jouent souvent le rôle de canaux “modulants” : les constantes de temps du calcium, souvent très longues en comparaison d’autres espèces ioniques, régulent l’activité du neurone, permettant dans certains cas de maintenir son activité/excitabilité sur une longue période de temps, par exemple pour les neurones à firing persistant (Jochems et Yoshida 2015), ou de stabiliser/”périodiser” l’émission des potentiels d’action comme



dans le cas de neurones excitateurs de type “Regular Spiking”. Au niveau synaptique, il agit principalement sur la communication glutamatergique, comme second messenger, via des canaux dépendants d’un ligand.

### 4.1.1 Aperçu de la dynamique et de la signalisation calcique, effets de l’inflammation

Dans la plupart des cellules animales, la concentration calcique cytoplasmique est faible. En revanche celle du milieu extracellulaire et de certains organites (reticulum endoplasmique, lysosome, golgi) est plus élevée. C’est à partir de ces zones où le stockage est plus important que les ions  $Ca^{2+}$  sont mobilisés via différents types de canaux en vue d’augmenter la concentration dans le cytoplasme ou la mitochondrie, induisant ainsi des effets physiologiques. Les mécanismes de retour membranaires permettent ensuite, comme leur nom l’indique, de rééquilibrer les concentrations ioniques : on trouve, parmi ceux-ci, la pompe calcique ATPase et l’échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$  couplé à la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase qui permet l’extrusion du  $Ca^{2+}$  cytoplasmique.

Il existe différentes voies de passage et d’action du  $Ca^{2+}$ . Plusieurs types de canaux calciques membranaires coexistent : des canaux dépendants directement du potentiel (dans les cellules cérébrales : neurones et astrocytes), des canaux mécanorécepteurs ou thermiques (comme sur les cellules de certains organes sensoriels), des canaux TRP (Transient Receptor Potential) (dont le rôle est bien établi dans les neurones sensitifs, dans la prolifération cellulaire et dans la contraction musculaire). On trouve aussi des agonistes extracellulaires (comme les récepteurs au glutamate, à la sérotonine, GABA, etc, très présents dans les neurones, les glandes endocrines et les muscles lisses), des agonistes intracellulaires (ou canaux sensibles à de seconds messagers) et des canaux de recharge des organelles intracellulaires. Le calcium joue donc des rôles assez divers en agissant tant sur l’activité des cellules rythmiques que sur la prolifération ou l’apoptose cellulaire. Ces rôles croisés se retrouvent évidemment dans le cerveau où l’un des acteurs principaux de la signalisation calcique semble être la cellule gliale, particulièrement l’astrocyte, et dans les neurones sensitifs.

Si l’on s’intéresse maintenant plus particulièrement à la dynamique calcique cérébrale et des cellules sensibles, quels sont les éléments qui peuvent influencer cette dynamique et perturber l’homéostasie du  $Ca^{2+}$  ? D’une part, l’élévation de la concentration calcique intracellulaire est intimement liée à la neuroinflammation (Zündorf et Reiser 2011). Cela a été particulièrement observé dans des études croisées sur le vieillissement et les maladies neurodégénératives (Sama et Norris 2013), mais également dans le cadre de pathologies chez des sujets jeunes comme la maladie de Parkinson (Hirsch et Standaert 2020 ; Liss et Striessnig 2019), certaines formes de schizophrénie (Mizoguchi et al. 2014), différents types de scléroses (Zündorf et Reiser 2011), la dépression (Al-Dujaili et al. 2019) etc. La plupart de ces pathologies (Martone 2019), sans nécessairement que le lien avec l’homéostasie calcique n’ait été explicitement mis en évidence ou cité comme cible thérapeutique directe, sont associées à des phénomènes neuroinflammatoires. C’est le cas par exemple, comme en témoignent de nombreuses revues de l’état de l’art, de la maladie de Parkinson (Krashia et al. 2019 ; Vallée et al. 2020 ; Hirsch et Standaert 2020), des épilepsies du lobe

## 4.1 Positionnement : signalisation $Ca^{2+}$ , neuroinflammation, canaux

---

temporal mésoïen, de certaines formes de dépression (Carlessi et al. 2019 ; C.-H. Lee et Giuliani 2019 ; Troubat et al. 2020 ; Nettis et Pariante 2020) et schizophrénie (Feigenson et al. 2014 ; X. Fan et al. 2007), des troubles du spectre autistique (Matta et al. 2019 ; Bjørklund et al. 2017) , ou encore des PTSD (Hori et Kim 2019).

Les deux processus, élévation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire et neuroinflammation, bien que distincts, interagissent à double sens et s'influencent mutuellement. Il est connu que l'accumulation de  $Ca^{2+}$  intracellulaire peut conduire à une dégénérescence des cellules neuronales et sensibles, puis à l'apoptose cellulaire, mais sans pousser à cette extrémité le système peut tout de même être perturbé par des variations de concentrations calciques entraînant des désordres visibles à l'échelle macroscopique. Sama et collègues (Sama et Norris 2013) mettent en évidence le schéma suivant : l'élévation de la présence de protéines phosphatases, les calcineurines, qui dépendent de la concentration calcique, peut entraîner la production de cytokines, en particulier les IL-1 $\beta$  et 2, dans les cellules gliales (les microglies et les astrocytes) qui, à son tour, augmente l'expression et l'activité des canaux  $Ca^{2+}$  de type L sensibles au potentiel, ceci provoquant une dérégulation de la concentration calcique qui, en retour, agit sur les calcineurines (Fig 4.1). Notons que ce schéma n'indique pas où se trouve le début de la chaîne et que plusieurs études se contredisent à ce sujet. (Kadish et al. 2009) suggèrent par exemple, dans des travaux menés chez le rat, qu'une neuroinflammation progressive serait primaire à l'apparition d'une dérégulation de la concentration calcique dans CA1 (hippocampe). Cependant, ce résultat est à relativiser car il n'est pas impossible que les techniques actuelles de détection du  $Ca^{2+}$  n'aient pas une résolution suffisamment fine pour permettre de repérer de très faibles variations de concentrations calciques.

Le sujet de l'interdépendance entre neuroinflammation et homéostasie du calcium est actuellement à l'étude et constitue certainement une grande ressource potentielle d'explications. On peut par exemple citer, parmi les initiatives en cours, le projet FOR2289 *Calcium homeostasis in neuro-inflammation and -degeneration : New targets for therapy of multiple sclerosis* ?<sup>1</sup> financé par le DFG.

D'autre part, les substances psychoactives agissent directement au niveau des synapses sur les récepteurs aux neurotransmetteurs, mais interagissent aussi, pour la plupart, avec le système immunitaire et jouent donc en particulier un rôle dans les mécanismes de neuroinflammation (pro ou anti-inflammatoire) : cannabis (Nagarkatti et al. 2009 ; Burstein 2015), alcool (Crews2014a ; Erickson et al. 2019) amphétamines (Alasmari et al. 2020 ; K. H. Clark et al. 2012 ; P Silva et al. 2010), cocaïne (Ersche et Döffinger 2017), etc

Il serait possible d'aborder la problématique en modélisant les cellules gliales, en particulier les astrocytes, et les interactions à double sens entre cellules gliales et neurones. Cependant, la modélisation des cellules gliales ne se réduit pas à la régulation de l'homéostasie calcique et, inversement, on ne peut réduire la régulation de l'homéostasie calcique à la prise en compte de l'activité des cellules gliales. Afin de simplifier l'ap-

---

1. Information générales projet FO2289 du DFG et <https://www.for2289.de/research/> pour le détail des axes de recherche, consultés le 12 mai 2020

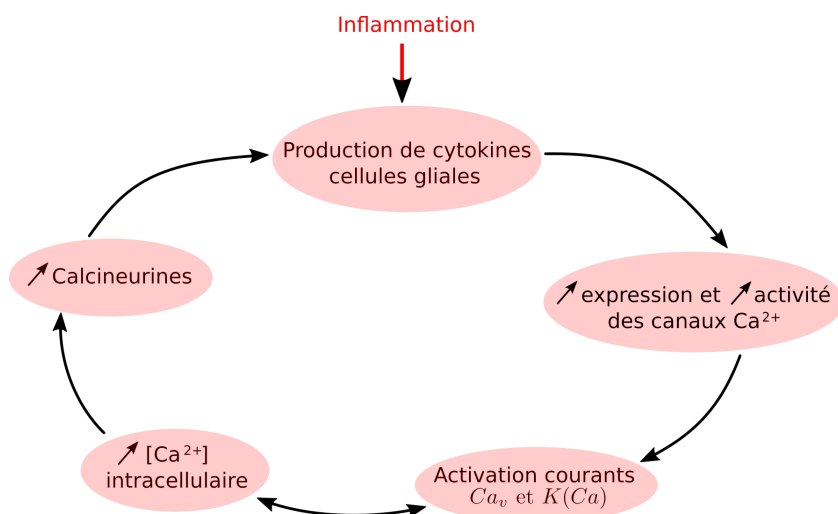


FIGURE 4.1 – Représentation schématique des interactions entre homéostasie calcique et inflammation.

proche, nous préférons, du moins dans un premier temps, nous concentrer sur les effets du calcium au niveau neuronal en modélisant indirectement l'activité des cellules gliales et les phénomènes induisant des modifications de concentration calcique. Il existe par exemple des modèles stochastiques markoviens de la régulation de l'homéostasie calcique (Gin et al. 2009 ; Groff et al. 2009 ; Rüdiger 2014 ; Guerrier et Holcman 2016) que nous n'utiliserons pas au premier abord.

En effet, la modulation de la dynamique calcique reflète en partie les actions et activités des cellules gliales qui participent également à la régulation de la concentration d'autres espèces ioniques (pour une revue des différents canaux ioniques présents dans les astrocytes, cf (Seifert et Steinhäuser 2004), pour plus d'information sur le rôle homéostatique des astrocytes dans la communication neurone-astrocytes, voir (Olsen et al. 2015) ; in vitro : (Sontheimer 1992 ; Harald Sontheimer 1994 ; Kimelberg 1995 ; Jalonen et al. 1997) Il y a d'ailleurs été porté un intérêt croissant depuis une quinzaine d'années. Les modélisateurs s'y penchent plus particulièrement depuis les cinq dernières années. L'article de Tiina Manninen et ses collègues (Manninen et al. 2018) dresse en l'occurrence un bel état de l'art de la modélisation mathématique des astrocytes. On note, de plus, de manière générale, que les variations de concentration calciques observées chez les animaux ne se produisent pas uniquement à l'intérieur du cerveau, mais également au niveau des récepteurs sensoriels dotés, eux-aussi, de cellules gliales.

Cependant, les cellules gliales ne sont pas les seules à exprimer des modulateurs de l'inflammation : les neurones et cellules sensibles en expriment eux aussi sous les formes d'IL-1 $\beta$  ou de TNF $\alpha$  (pour ne citer que les cytokines majeures) (Czirr E 2012). Or, il s'agit de modulateurs auxquels les mécanismes d'homéostasie calcique sont sensibles (voir (Sama et Norris 2013) pour une revue des mécanismes de régulation calcique,

## 4.1 Positionnement : signalisation $Ca^{2+}$ , neuroinflammation, canaux

dont IP3R, RyR, NMDAR et canaux calciques dépendants du potentiel, sensibles aux concentrations de cytokines ou à l'activation des récepteurs aux cytokines).

Revenons maintenant à l'action du calcium sur la communication électrique neuronale. Au niveau de la membrane des neurones,  $Ca^{2+}$  agit essentiellement à deux niveaux : directement au niveau des canaux calciques dépendants du potentiels ou bien, par "cascade", sur les canaux d'une autre espèce ionique, généralement le potassium, dépendant du calcium.

### 4.1.2 Les canaux calciques dépendants du potentiel

Certains canaux calciques dépendent directement du potentiel membranaire ("voltage-gated calcium channels"). Initialement, ils furent classés selon deux types que l'on retrouve encore parfois aujourd'hui dans la littérature : activés par les potentiels élevés, canaux HVA ou par de faibles potentiels, canaux LVA. Il semble cependant, en réalité, qu'il ait un continuum en terme de potentiels d'activation des canaux calciques (Dolphin et A. Lee 2020) (voir Fig. 4.2). Il en existe, chez les mammifères, dix sous-types répartis en trois sous-familles appelées  $Ca_v1$ ,  $Ca_v2$  et  $Ca_v3$  (pour une revue voir (Catterall 2011) ou (Simms et Zamponi 2014) pour les canaux spécifiques aux neurones). Ces canaux calciques sont composés de différentes sous-unités,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2\delta$ ,  $\beta_{1-4}$  et  $\gamma$ , la sous-unité  $\alpha_1$  correspondant au pore spécifique au passage de l'ion  $Ca^{2+}$ . Les études génétiques chez les mammifères ont mis en évidence dix gènes différents codant chacun pour une sous-unité  $\alpha_1$ , expliquant la variété des  $Ca_v$ .

Les canaux  $Ca_v1$  correspondent aux canaux de type L ("L" pour inactivation Lente ou charge Longue) qui sont généralement activés par de fortes dépolarisations. Pour n'en citer que quelques uns, on retrouve les courants  $Ca_v1.3$  dans les neurones, notamment au niveau du corps cellulaire et des dendrites, mais aussi dans les cellules cardiaques et les cellules ciliées (transduction auditive) ; il joue également un rôle dans la sécrétion endocrinienne.  $Ca_v1.4$  est présent principalement dans les cellules rétinienne (transduction visuelle) à différents niveaux des photorecepteurs, des cellulaires bipolaires et ganglionnaires (Knoflach D. et A. 2015) (pour une revue, voir (Waldner D. M. et K. 2018)), mais également dans certaines cellules immunitaires telle les lymphocytes B et T (Waldner D. M. et K. 2018) (d'où, de nouveau, un lien très étroit avec les phénomènes inflammatoires).

Les canaux  $Ca_v2$  correspondent aux courants N, R, P/Q : le courant N est un courant rapidement inactivé (N pour le terme anglais Neither) et caractérisé par le fait qu'il est bloqué par la conotoxine  $\omega$  ; R se nomme ainsi en raison de sa résistance aux autres bloqueurs et toxines ; et les canaux P/Q sont bloqués par les agatoxines  $\omega$ . On retrouve essentiellement  $Ca_v2.1$  (courant N),  $Ca_v2.2$  (courant P/Q) et  $Ca_v2.3$  (courant R) dans les terminaisons axoniques et dans les courants dendritiques transitoires. Il agit également sur l'initiation de la transmission synaptique des synapses à constante de temps courte ("fast synapses") (Catterall 2011).

Finalement, les canaux  $Ca_v3$  sont associés aux courants transitoires, de type T. Ce type de canal est impliqué dans la régulation de l'excitabilité neuronale, en particulier

dans le firing persistant, la modulation de l'activité sous le seuil et la communication synaptique. Il joue un rôle dans la plasticité. Dans l'hippocampe, par exemple, il est activé par les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine sur les axones contenant de la parvalbumine et peut entraîner la libération asynchrone de neurotransmetteurs, pouvant elle-même être accentuée par une libération concomittante de  $Ca^{2+}$  depuis les zones de stockage intracellulaire présynaptique (Chung et al. 2020; Pelkey et al. 2017). Les courants T sont généralement activés par de faibles dépolarisations, ce qui explique leur effet modulateur sous le seuil.

Les courants L et T se retrouvent dans de nombreux types de cellules, y compris les neurones, mais les autres courants, N, P, Q et R sont essentiellement présents dans les neurones et moins fréquents dans d'autres types de cellules. Le tableau 4.1.2 résume les principales fonctions physiologiques des canaux calciques voltage dépendants en fonction du type de sous-unité  $\alpha 1$  et des courants impliqués. Il apparaît donc clairement que la présence des  $Ca_v$  sur la membrane, sans même tenir compte de l'activité synaptique, influence la rythmicité de l'activité électrique de la cellule et module sa réponse aux stimuli.

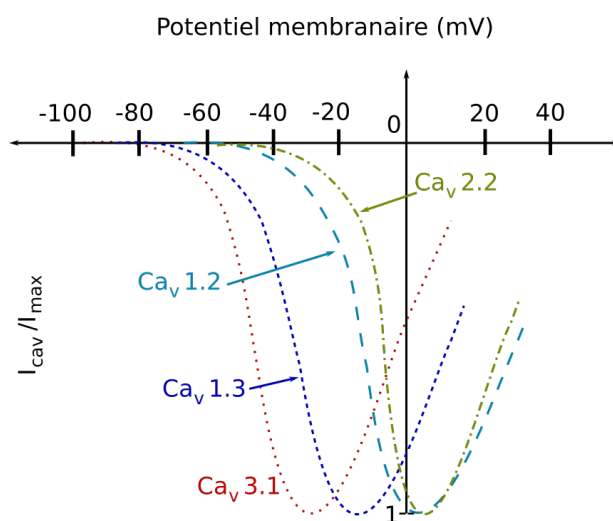


FIGURE 4.2 – **Courbes d'activation normalisées des courants calciques dépendants du voltage.** La distribution des potentiels d'activation des courants calciques dépendants du voltage, les  $Ca_v$ , représente un continuum. [Adapté de (Dolphin et A. Lee 2020)]

L'activation/inactivation de l'ensemble de ces canaux, lorsqu'ils sont présents dans la zone présynaptique, joue évidemment un rôle important dans la libération des neurotransmetteurs, en particulier le glutamate. Nous reviendrons sur les aspects synaptiques dans la section 4.1.4. Examinons maintenant les canaux d'autres espèces ioniques présentes sur la membrane des neurones, qui dépendent du calcium, et dont l'activation/inactivation par des variations de concentration calcique peut donc altérer le signal

#### 4.1 Positionnement : signalisation $Ca^{2+}$ , neuroinflammation, canaux

Sous-unité $\alpha$	Type de courant $Ca^{2+}$	Principales fonctions
$Ca_v1.1$	L	couplage excitation-contraction des muscles squelettiques, régulation de la transcription
$Ca_v1.2$		courants calciques transitoires corps cellulaires des neurones et dendrites, sécrétion endocrinienne, régulation de l'activité enzymatique, couplage excitation-contraction des muscles cardiaques et lisses, régulation de la transcription
$Ca_v1.3$		courants calciques transitoires corps cellulaires des neurones et dendrites, transduction auditive, pacemaking cardiaque, sécrétion endocrinienne
$Ca_v1.4$		transduction visuelle
$Ca_v2.1$	N	courant calciques transitoires dendritiques, libération de neurotransmetteurs
$Ca_v2.2$	P/Q	courant calciques transitoires dendritiques, libération de neurotransmetteurs
$Ca_v2.3$	R	courant calciques transitoires dendritiques, libération de neurotransmetteurs
$Ca_v3.1$	T	décharges neuronales répétitives et pacemaking
$Ca_v3.2$		décharges neuronales répétitives et pacemaking
$Ca_v3.3$		

TABLE 4.1 – Courants, canaux calciques dépendants du potentiel et leurs principales-fonctions suivant le type de sous-unité  $\alpha 1$  .

électrique neuronal. Nous nous concentrons sur le principal canal ionique dépendant du calcium, le canal potassique.

Notons néanmoins que le sodium et le calcium sont également liés dans le sens où, d'une part, une entrée de calcium peut entraîner, par dépolarisation, l'ouverture consécutive de canaux  $\text{Na}^+$  ou que l'expression/transcription des canaux  $\text{Na}^+$  sur la membrane cellulaire peut dépendre du  $\text{Ca}^{2+}$  et, d'autre part, parce que les conformations de leurs canaux sont très proches : le pore calcique contient une paire de résidus glutamatergiques qui confèrent leur sélectivité aux canaux calciques, sélectivité qui peut être obtenue en ajoutant trois résidus glutamatergiques entre les segments S5 et S6 (qui constituent toujours les pores) dans les domaines II III et IV des canaux sodiques (Heinemann et al. 1992). Les  $\text{Ca}_v3$  sont, en terme de conformation biochimique (% d'acides aminés identiques), aussi éloignés des  $\text{Ca}_v1$  et  $\text{Ca}_v2$  que le sont les canaux calciques des canaux sodiques (Catterall 2011). Cette dernière observation n'est pas anodine car elle indique également que si certaines pathologies affectent les Cav, elles peuvent ne pas tous les affecter de la même manière, donc se traduire en symptomatologies très variées qui ne se manifestent ni nécessairement par une perturbation de toutes les fonctions physiologiques du calcium, ni par une modification identique de l'activité électrique de toutes les cellules à activité rythmique.

### 4.1.3 Les canaux potassiques dépendants du calcium

Les K(Ca) induisent tous une hyperpolarisation après l'émission d'un potentiel d'action ou AHP, durant parfois plusieurs secondes. Ce mode d'action permet à la fois de réguler l'excitabilité neuronale sous le seuil et au-delà du seuil d'émission des potentiels d'action. La régulation de l'excitabilité par des AHP lents et de durée moyenne (medium AHP) est particulièrement impliquée dans les phénomènes de plasticité.

Il existe trois familles de canaux potassiques dépendants du calcium : les canaux BK (pour "Big K", maxiK ou  $K_{Ca1.1}$  dans la nouvelle nomenclature) de grande conductance et sensibles au potentiel, couplés généralement aux  $\text{Ca}_v1.2$  (type L),  $\text{Ca}_v2.1$  (type P/Q) et  $\text{Ca}_v2.2$  (type N), les SK (ou  $K_{Ca2.1}$ , 2.2 et 2.3) de conductance plus faible et les IK (ou  $\text{SK}_4$  ou  $K_{Ca3.1}$ ) de conductance intermédiaire, tous deux insensibles aux variations de potentiel (Sah et McLachlan 1991 ; Vergara et al. 1998 ; Sah et Louise Faber p. d. ; E. S. L. Faber et Sah 2003 ; E. L. Faber et Sah 2007 ; Lamy 2010). Tous sont activés par une augmentation de la concentration cytosolique en  $\text{Ca}^{2+}$ , mais ils diffèrent dans leur réponse temporelle, leur localisation et leur sensibilité aux différents bloqueurs pharmacologiques.

Les canaux BK étant sensibles à la fois à la concentration calcique intracellulaire et aux variations de potentiel, ceux-ci agissent comme des détecteurs de coïncidence. En effet, bien qu'une augmentation de la concentration calcique ou qu'une dépolarisation de la membrane puissent, en l'absence l'une de l'autre (Marty 1981 ; McManus 1991), déclencher l'ouverture des canaux, leur probabilité d'ouverture et sa dépendance à la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  augmentent avec le potentiel. Au potentiel de repos (vers  $-60$  –  $-65$  mV), l'ouverture dépend de concentrations micromolaires de calcium, alors que des

## 4.1 Positionnement : signalisation $Ca^{2+}$ , neuroinflammation, canaux

---

concentrations nanomolaires peuvent à elles seules provoquer l'ouverture des canaux BK lorsque la membrane est dépolarisée (au alentours de 30 mV). Les BK sont donc de bons candidats pour la régulation de l'excitabilité au-delà du seuil d'émission des potentiels d'actions et donc pour l'adaptabilité de la fréquence de décharge des PA.

Ils sont exprimés, au niveau sensoriel, en particulier dans les cellules ciliées cochléaires et les cellules rétinienne, et au niveau du SNC, notamment dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe où ils sont couplés avec des canaux calciques  $Ca_v2.2$  de type N (Loane et al. 2007). On les retrouve également dans les cellules chromaffines et les muscles lisses et striés.

En termes de dynamique, ces canaux sont très sélectifs au  $K^+$ , présentent des conductances élevées de 100 pS, en conditions physiologiques, à 400 pS en conditions expérimentales, et des constantes de temps courtes : ils s'ouvrent rapidement en présence de  $Ca^{2+}$  et se ferment rapidement à sa disparition (Pedarzani et Stocker 2008 ; Lamy 2010) avec des cinétiques inférieures à la milliseconde (Berkefeld et al. 2006).

Les canaux SK, à l'inverse des BK, sont insensibles au potentiel. Il en existe trois sous-types : SK1, SK2, SK3, plus ou moins exprimés selon leur localisation. Tous sont très représentés dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique, mais également présents dans les muscles squelettiques, les lymphocytes ou encore les cellules chromaffines. On retrouve les sous-types SK1 et SK2 majoritairement dans l'hippocampe et le cortex, alors que SK3 est davantage exprimé dans le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral.

Leur rôle a été particulièrement étudié dans l'hippocampe où leur blocage facilite l'apprentissage de différentes tâches comportementales chez le rongeur (van der Staay et al. 1999) : mémorisation spatiale, mémorisation d'objet ou encore mémorisation olfactive. Dans tous les cas, l'encodage mnésique était facilité par un blocage pharmacologique des canaux SK, mais celui-ci n'induisait pas d'amélioration des capacités de consolidation ou de récupération de la mémoire. Ceci semble donc indiquer une interaction forte ou des mécanismes communs avec la présence d'ACh. Dans CA1, les AHP lents sont retrouvés majoritairement dans les dendrites proximales, apicales ou basales, où leur réduction en durée et en amplitude est corrélée, à la fois au niveau neuronal, à une réduction de la fréquence d'adaptation des PA et, sur le plan comportemental, à des conditionnements efficaces (hippocampo-dépendants ou non dépendants de l'hippocampe) (Behnisch et Reymann 1998 ; Norris et al. 1998 ; Stackman et al. 2002). De plus il a été observé, chez l'animal âgé, une diminution de la plasticité et un allongement des AHP lents attribués, au moins en partie, à une augmentation de la concentration calcique via des  $Ca_v1$  (Power et al. 2002). Ces phénomènes suggèrent donc bien l'importance des canaux SK dans l'intégration synaptique et l'induction de la plasticité.

D'un point de vue dynamique, ils sont caractérisés par une faible conductance unitaire de 2 à 20 pS et de larges constantes de temps en comparaison du BK car ils conservent leur haute affinité pour le  $Ca^{2+}$  lorsque la cellule est hyperpolarisée.

Les canaux IK, à l'instar des SK, sont insensibles au potentiel. Ils sont activés par



une augmentation  $Ca^{2+}$  cytosolique à partir de très faibles concentrations de l'ordre de  $0,1\mu M$ . On retrouve ces canaux essentiellement dans les neurones myéliniques, mais ils ne sont, semble-t-il, pas exprimés dans le SNC. Leur conductance unitaire se trouve dans des valeurs intermédiaires (comparée à BK et SK) comprises entre 20 pS et 85 pS environ. Leur cinétique est plus lente que celle des BK.

### 4.1.4 Action du calcium au niveau synaptique

Au niveau synaptique, le calcium peut être soit activateur de la libération de neurotransmetteurs, soit activé par la libération de certains neurotransmetteurs.

Le rôle des canaux comme déclencheur de la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique a été décrit dans les années soixantes. Pour un état de l'art récent sur les canaux calciques présynaptiques et les technologies/méthodologies d'études actuelles, on pourra se référer à (Dolphin et A. Lee 2020). À l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau d'une terminaison synaptique, les canaux calciques s'ouvrent, induisant une augmentation transitoire de la concentration calcique dans cette zone. Les vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs fusionnent alors avec la membrane plasmique (par activation des synaptotagmines, protéines localisées sur la membrane des vésicules synaptiques et sur la membrane axonale) (Hessler et al. 1993 ; Ceccarelli et Hurlbut 1980 ; DeLorenzo et Freedman 1978). Les vésicules synaptiques sont par la suite généralement recyclées et les neurotransmetteurs recaptés par un mécanisme d'endocytose pouvant lui aussi dépendre du calcium (Valtorta et al. 1990).

Il existe, en plus de la libération synchrone (dans un intervalle de quelques millisecondes) déclenchée par les PA, deux formes d'exocytose synaptiques dépendant du  $Ca^{2+}$  : une libération spontanée (appelée parfois "mini release") (Fatt et Katz 1952), plus fréquente sur les interneurons que les cellules pyramidales, et une libération asynchrone (jusqu'à quelques dizaines de secondes après l'arrivée d'un PA) en réponse à une stimulation répétitive lente de type stimulation tétanique, comme évoqués dans les neurones GABAergiques du gyrus denté en réponse à un courant de type N (Hefft et Jonas 2005).

Les canaux  $Ca_v$  interviennent de manière spécifique en fonction des synapses et des régions du cerveau, ce qui indique que, selon le type de canaux calciques affectés par une pathologie, toutes les synapses ne seront pas affectées de la même manière. La plupart des synapses glutamatergiques utilisent des canaux  $Ca_v2.1$  et  $Ca_v2.2$  pour coordonner une libération synchrone de neurotransmetteurs : les neurones GABAergiques du cervelet utilisent essentiellement les  $Ca_v2.1$ , alors que ceux de l'hippocampe utilisent plutôt une combinaison de différents types de  $Ca_v2$ . La libération de GABA dans le gyrus denté repose sur l'activation conjointe de  $Ca_v2.1$ , pour les neurones à cholecystokinine, et  $Ca_v2.2$ , pour les neurones à PV (Hefft et Jonas 2005), tandis que les boutons synaptiques des fibres mossues (connexions DG vers CA3) requièrent également une activation des  $Ca_v2.3$ , qui semblent être importants pour la plasticité et sont recrutés lors de larges dépolarisations sous le seuil (Li et al. 2007). Les contributions des différents sous-types de  $Ca_v2$  varient en fonction du type de stimulation, en particulier de sa fréquence. Les  $Ca_v3$  modulent quant à eux de manière indirecte la libération de neurotransmetteurs à des

## 4.1 Positionnement : signalisation $Ca^{2+}$ , neuroinflammation, canaux

---

valeurs de potentiel négatives se situant sous le potentiel de repos (Carbone et al. 2014 ; Pan et al. 2001).

Les  $Ca_v1$ , à inactivation lente, semblent davantage spécialisés dans la transmission synaptique de l'information sensorielle où ils interviennent au niveau de synapses dite "à rubans", dans la rétine et les cellules ciliées cochléaires (Dolphin et A. Lee 2020). L'activation des  $Ca_v1$  induit la libération des neurotransmetteurs par l'intermédiaire de la calmoduline (CaM).

À l'inverse, les canaux calciques dépendant d'un ligand peuvent être activés ou, le plus souvent, inhibés par des neurotransmetteurs (ou hormones) (Nargeot et Charnet 1994). C'est le cas par exemple des canaux générateurs de courant de type N, notamment inhibés par le GABA et la noradrénaline, ou des courants calciques de type L et T, inhibés par la dopamine (Dong et al. 2018 ; Navakkode et al. 2012 ; Formenti et al. 1998 ; Tabata et al. 2018), des mécanismes qui tiendraient une place importante dans des maladies neurodégénératives comme la maladie Parkinson (Benkert et al. 2019).

Toute perturbation de la dynamique calcique aura donc des incidences sur la transmission du signal, qu'il s'agisse de signaux neuronaux ou de signaux de cellule à activité électrique rythmique telles les cellules rétinienne, les cellules ciliées de la cochlée ou encore les fibres de Purkinje (myofibres de la conduction cardiaque), etc. Une anomalie ou perturbation de l'homéostasie calcique agira en effet sur le temps d'émission des potentiels d'action leur profil et/ou leur fréquence d'émission, donc sur la synchronisation et sur l'amplitude des signaux. La figure 4.3 résume les contributions des différents types de courants ioniques, notamment  $Ca$  et  $K(Ca)$  dans la genèse et la forme du potentiel d'action.

En terme de modélisation, ce tour d'horizon nous apprend à quels niveaux la signalisation neuronale peut être affectée par la signalisation calcique – et donc quels paramètres doivent être présents – et que l'on ne peut pas réduire toutes les applications à des problématiques de communication synaptique uniquement – et donc quels types de modèles mathématiques utiliser si l'on souhaite reproduire et expliquer ces phénomènes. Nous avons vu dans le premier chapitre, qu'il était possible, avec des formalismes de type Hodgkin-Huxley, de rendre compte assez finement des dynamiques des canaux ioniques ainsi que celles des synapses. Les principaux paramètres qui seront affectés par une modification de l'homéostasie calcique seront, au niveau membranaire : le type de canaux ioniques présents sur les différents types de neurones, leur répartition topographique (pourcentage et localisation), les conductances maximales et les constantes de temps associées aux canaux considérés ; au niveau synaptique : le type de synapses, leur répartition topographique (pourcentage et localisation), les conductances maximales, les constantes de temps. Bien que cette formulation de la modélisation la fasse apparaître comme une problématique simple pour interroger des mécanismes physiologiques complexes, les questions d'ordre méthodologique de la modélisation sont elles aussi complexes. Tout d'abord, les équations décrivant l'évolution des courants ioniques et du

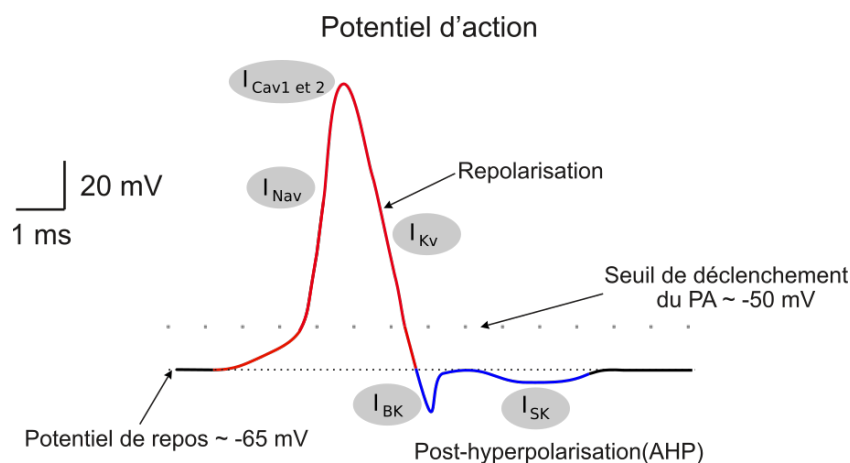


FIGURE 4.3 – **Contributions des courants  $Ca_v$  et  $K(Ca)$  dans l’allure du potentiel d’action.** La génération d’un potentiel d’action nécessite la présence d’un courant de fuite, de courants potassiques dépendants du potentiel et sodiques dépendants du potentiel. La réponse peut ensuite être modulée notamment par des courants calciques dépendants du potentiel,  $I_{Ca_v}$ , impliquant des  $Ca_v1$  et  $Ca_v2$  au-dessus du seuil et des  $Ca_v3$  sous le seuil, des courants potassiques dépendants du calcium, courants  $I_{K(ca)}$  de type BK pour l’hyperpolarisation rapide et SK de constante de temps un peu plus longue. La dépolarisation est visible en rouge, la post-hyperpolarisation en bleu, le potentiel de repos en noir. [Adapté de (Dilly et al. 2012)]

potentiel membranaire issues de formalismes de type d’Hodgkin-Huxley sont fortement non linéaires ; elles comportent de multiples variables interdépendantes dont le nombre varie en fonction des canaux ioniques dont on veut rendre compte de la présence. De ce fait une analyse mathématique directe est impossible et la simulation des phénomènes à l’étude requiert soit de grosses ressources calculatoires et idéalement des compétences en programmation parallèle, soit de simplifier le modèle en linéarisant certaines des équations ou en ignorant certaines variables identifiées comme moins influentes. L’étude des limitations et potentialités du modèle pose, dans tous les cas, le problème de l’exploration de l’espace des paramètres, de leur identification et de leur optimisation. Ces problématiques constituent chacune à elles seules des champs de recherche per se et nécessitent donc des collaborations réunissant différentes expertises.

*Note :* toutes les données acquises dans le cadre des études présentées dans ce manuscrit ont obtenu l’aval du Comité d’Éthique et des formulaires de consentement éclairé pour l’utilisation des données à des fins de recherche ont été fournis aux sujets sains et patients y participant.

### 4.2 Communication hippocampe–cortex préfrontal pendant le sommeil lent profond chez l’être humain

Les données biologiques utilisées dans le cadre de cette étude ont été et seront recueillies dans le cadre du protocole expérimental d’une étude clinique menée par Louis Maillard, neurologue au CHRU de Nancy. Il s’agit d’enregistrements SEEG/EEG des stades de sommeil N2/N3 effectués après une tâche de navigation spatiale virtuelle.

Cet axe a fait l’objet des encadrements de projets de École des Mines de Nancy d’Iris Dumeur (2018-2019) et de Cécile Aprili (2019-2020) : *Corrélation entre Sharp Wave-Ripples Hippocampiques et Rythmes  $\delta$  Corticaux – Implication pour la mémorisation spatiale.*

#### 4.2.1 Positionnement

Il a été confirmé dans les années 2000 que la consolidation mnésique, en particulier la consolidation de la mémoire spatiale, se produisait au moins en partie pendant le sommeil lent profond et qu’une perturbation de ce stade de sommeil entraînait une détérioration de l’apprentissage chez le rongeur (A. K. Lee et Matthew A. Wilson 2002) et chez l’être humain, que l’activation de l’hippocampe en sommeil lent profond était positivement corrélée aux performances mnésiques (Peigneux et al. 2004). Depuis, des mécanismes plus spécifiques ont été mis en évidence et un lien de cause à effet a été établi entre l’apparition des SWR hippocampiques, le timing des ondes  $\delta$  et fuseaux corticaux, principales oscillations visible en stage N3 (SWS), et la performance de l’apprentissage chez le rongeur (Maingret et al. 2016). Dans cette dernière étude, N. Maingret et al. ont montré qu’il était possible de prédire, voire d’améliorer, la qualité de la mémorisation des rongeurs à partir du délai d’apparition entre les ondes  $\delta$  préfrontales et les SWR hippocampiques en inhibant ou en provoquant les SWR. Le délai moyen observé dans le cas d’une mémorisation efficace se situe autour de 135 ms. Néanmoins, cette question n’a pas été explorée chez l’humain et présenterait un intérêt clinique pour la compréhension des troubles cognitifs associés à des pathologies comme les épilepsies du lobes temporal mésian ou diverses maladies neurodégénératives.

En effet, en dehors des activités de crises chez les patients souffrant d’épilepsies focales, l’activité interictale se produisant plus particulièrement pendant le sommeil, avec une propagation plus accrue pendant le SWS, est susceptible d’induire des déficits d’apprentissage. Des hypothèses portant notamment sur la perturbation unique des fuseaux ont été formulées sans résultats probants à ce jour, mais on peut raisonnablement supposer que si la présence de pointes interictales modifie la co-occurrence ou le délai de co-occurrence entre  $\delta$  corticales et SWR hippocampiques, la consolidation mnésique sera nécessairement altérée. On peut donc émettre l’hypothèse que diminuer la fréquence d’apparition et le nombre d’activités interictales aura un effet bénéfique sur le comportement cognitifs des patients. Le test de ces hypothèses visant à élucider les mécanismes de formation de la mémoire combiné aux travaux de modélisation présentés dans la première partie (Section 3.2.2) et prolongés dans l’axe de recherche suivant (Section 4.3

pourrait donc permettre d'affiner les cibles thérapeutiques visant à améliorer le confort cognitif.

Les objectifs de cet axe consistent donc, d'une part, à développer une méthode de détection automatique des SWR hippocampiques et des  $\delta$  du cortex préfrontal en SEEG ou des  $\delta$  corticales sur l'EEG moyen et d'identifier le délai séparant leurs apparitions ; d'autre part, à évaluer la corrélation entre la performance mnésique du sujet, l'apparition des SWR et le délai d'apparition entre  $\delta$  et SWR.

### 4.2.2 Implémentation et résultats préliminaires

#### Protocole expérimental

Louis Maillard et al. ont récemment développé au CHRU de Nancy un protocole de navigation spatiale virtuelle proposé aux patients implantés hospitalisés dans le cadre de l'exploration pré-chirurgicale d'une épilepsie pharmaco-résistante du lobe temporal méésian.

Les signaux ont été enregistrés grâce à des électrodes Micromed avec un fréquence d'échantillonnage de  $1024Hz$  ou de  $512Hz$ . Les électrodes intracrâniennes utilisées ont un diamètre de  $0,8mm$ , une longueur de contact de  $2mm$  et les points de contact des électrodes sont espacés de  $1,5mm$  (figures 4.4 et 4.5).

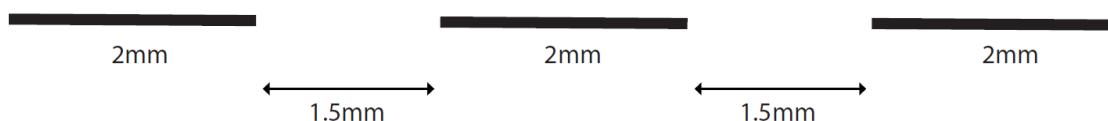


FIGURE 4.4 – **Schéma de l'électrode SEEG.** Chaque trait gras noir représente un point de contact.

Les patients ayant participé à l'expérience devaient naviguer dans un labyrinthe constitué de cinq blocs pour retrouver des objets. Les blocs sont les "pièces" du labyrinthe qui sont reliées par des couloirs et dans lesquelles se trouvent les objets à retrouver. Le chemin optimal visite seulement 9 blocs pour trouver successivement les 4 objets (1 pour aller du début à l'objet 1, 2 pour aller de l'objet 1 à l'objet 2, 3 de l'objet 2 à l'objet 3 et 3 pour aller de l'objet 3 à l'objet 4). L'exercice a été répété trois fois le premier jour et une fois le deuxième jour de façon à tester leur mémoire spatiale. Les données EEG et SEEG ont été enregistrées pendant la nuit entre les deux jours de l'expérience.

Les consignes données aux patients étaient les suivantes :

« Dans cet exercice, vous allez naviguer dans un labyrinthe où vous allez devoir retrouver des objets. L'objet que vous devrez retrouver s'affichera sur l'écran puis vous serez libre d'explorer le labyrinthe afin de le retrouver. Pour vous déplacer, vous utiliserez les flèches du clavier : flèche du haut pour avancer, flèche droite et gauche pour tourner. Attention, si vous souhaitez faire demi-tour, vous devrez utiliser les flèches droite et gauche pour vous retourner, vous ne pouvez pas utiliser la flèche arrière. N'appuyez

## 4.2 Interactions hippocampe–cortex préfrontal dans N3 chez l’être humain

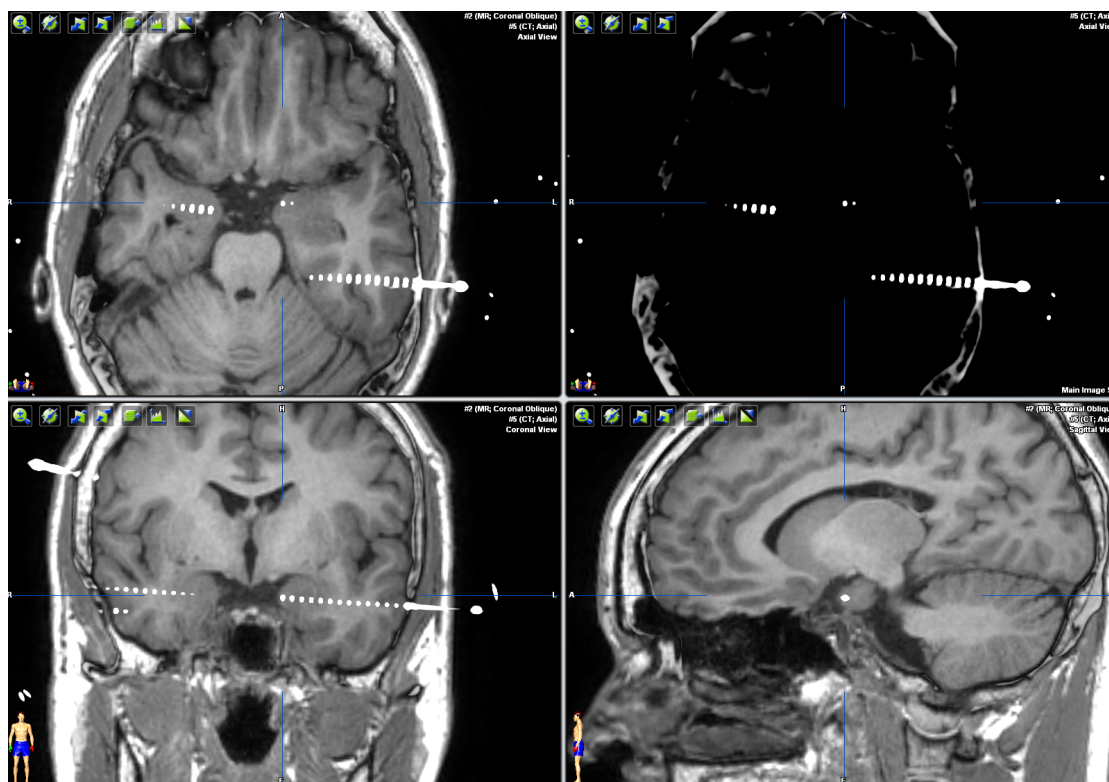


FIGURE 4.5 – Exemple d’implantation SEEG hippocampique. On visualise ici les points de contact d’une électrodes B’ se trouvant dans l’hippocampe gauche du patient 1.

qu’une seule fois pour vous déplacer, sinon vous risquez de faire planter le logiciel. Quand vous avez trouvé l’objet, vous devez vous en rapprocher le plus possible et appuyer sur la touche entrée. Si vous le faites, alors que vous n’êtes pas au plus proche de l’objet, cela sera compté comme une erreur. Il y a 4 objets à retrouver en tout et vous allez effectuer l’exercice trois fois aujourd’hui et une fois demain. »

Avant la réalisation de l’exercice, afin de s’assurer que les consignes avaient bien été comprises, un test était présenté aux participants : un labyrinthe avec un couloir et un bloc où se trouve une vache qu’il faut “attraper”.

Les données recueillies comportaient : les différents temps de parcours, les distances parcourues et blocs explorés à chaque parcours. Préalablement à l’expérience, plusieurs évaluations étaient effectuées visant à recueillir : l’indice de raisonnement perceptif, l’indice de compréhension verbale, les difficultés attentionnelles, le score RD de mémoire visuelle BI, le score R24 de mémoire visuelle BI.

Le CHRU de Nancy a mis à notre disposition les enregistrements profonds et de surface, SEEG/EEG, de 15 patients implantés dans l’hippocampe pour lesquels les stades

N2/N3<sup>2</sup> avait été préalablement annotés par les neurologues. Parmi ces 15 patients, nous avons la connaissance de six implantations dans le cortex préfrontal dorsolatéral ; quatre des patients correspondants étaient déficients mentaux.

### Méthodes d'analyse utilisées

Nous nous sommes placés, pour la détection des rythmes d'intérêt, sur des périodes courtes ne comportant pas d'activité épileptique.

Afin de détecter les SWR, nous avons utilisé les données mesurées par des électrodes profondes hippocampiques annotées B pour l'hémisphère droit et B' pour l'hémisphère gauche, dans l'hippocampe. Il doit donc être possible d'observer des SWR dans les enregistrements bipolaires B2-B1, B3-B2, B4-B3. La principale difficulté pour la détection des SWR est leur discrimination avec les pointes épileptiques. Nous avons donc favorisé, lorsque cela était possible, la sélection de l'électrode en controlatéral de la zone épileptogène.

La méthode employée était la suivante. Afin de détecter les "sharp-waves" (ondes à front raide), nous avons effectué les opérations ci-dessous :

- "lissage" du signal avec filtre Butterworth passe-bas de  $20Hz$ ,
- calcul de la puissance le signal,
- récupération son enveloppe convexe (par une transformée de Hilbert)),
- normalisation
- calcul de l'écart-type

Nous avons considéré qu'il y avait un évènement lorsque le signal normalisé dépassait  $\alpha$  fois l'écart-type, où  $\alpha$  est un coefficient ajustable en fonction de la rigueur de détection souhaitée. Ici,  $\alpha = 5$  et pour limiter les fausses détections dues au bruit, on considère que l'évènement débute lorsqu'il dépasse le seuil de deux fois l'écart-type et qu'il se termine lorsqu'il passe sous ce seuil. Ce système permet également d'éliminer la détection d'artéfacts en éliminant les discontinuités dans le signal.

La détection des SWR s'effectuait ensuite par détection conjointe des "sharp-waves" et des "ripples". Pour la détection des ripples, Cécile Aprili a adapté la méthodes initialement développée par Raphael Vallat pour la sélection des fuseaux (Vallat 2018). Il s'agissait d'effectuer un produit de convolution entre le signal brut et une ondelette de Morlet possédant les mêmes propriétés en terme de fréquence centrale (entre  $120$  et  $250Hz$ ) et de nombre d'oscillations que des ripples. Dans le but de déterminer le nombre d'oscillations d'un groupement de ripples, elle a considéré que les ripples avaient une durée minimale de  $80ms$  (quitte à ne détecter qu'une partie du groupement de ripples). Pour limiter le nombre de faux évènements détectés, seuls les évènements détectés à la fois sur un enregistrement bipolaire ( $B_n-B_{n-1}$ ) et sur l'enregistrement bipolaire le plus proche ( $B_{n+1}-B_n$ ) ont été considérés.

Pour détecter les ondes  $\delta$ , nous avons utilisé les électrodes EEG de surface et les électrodes SEEG passant par le cortex préfrontal dorsolatéral. Sur le patient 1, cela

---

2. S'agissant de patients épileptiques, les stades de sommeil lent profond N3 pur sont de très courte durée et excèdent rarement quelques minutes.

## 4.2 Interactions hippocampe–cortex préfrontal dans N3 chez l’être humain

correspondait aux points de contact O8-07 et O7-06 de l’électrode O.

Pour la détection des oscillations  $\delta$ , l’étude de N. Maingret et collègues (Maingret et al. 2016) utilise les signaux enregistrés dans le le cortex préfrontal mésian filtré en passe-bas à  $6Hz$ . Ils sélectionnent ensuite les séquences où l’on retrouve le pattern suivant : croissance, décroissance, croissance en croisant à chaque fois l’axe des abscisses. Afin que cette séquence corresponde à un évènement, les auteurs ont choisi de restreindre la détection aux séquences de durée comprise entre 150 et 500  $ms$  et dont le pic positif est supérieur à 1 ou 2 selon les signaux, mais dont la déflexion négative est inférieure à 1.5. Notre signal brut étant très bruité, nous avons choisi d’appliquer d’abord un filtre avant de calculer la puissance de ce signal l’aide d’une fenêtre glissante de taille 50 points et de saut 20 points. Puis, à l’aide d’un seuil  $x\sigma + \mu$ , calculé à partir de la moyenne  $\mu$  du signal et de son écart type  $\sigma$ , les évènements ont été préselectionnés. Ensuite, au maximum local dans chaque zone dépassant le seuil, nous vérifions que la séquence autour de ce point est bien de la forme croissance-décroissance en croisant à chaque fois l’axe des abscisses dans une fenêtre de 150 à 500  $ms$ . Pour les enregistrements de surface, nous avons utilisé  $x = 1$  et pour ceux des électrodes profondes O/O’,  $x = 8$  (les signaux SEEG étant en effet de plus forte amplitude).

### Résultats préliminaires

La figure 4.6-A, illustre la détection des SWR sur une portion de signal avec, à première vue, trois pics pouvant être considérés comme des sharp-waves (aux 4<sup>ème</sup>, 11<sup>ème</sup> et 17, 5<sup>ème</sup> secondes).

La figure 4.6-B présente le nombre d’évènements détectés avec un seuil de  $4\sigma + \mu$  appliqué au signal normalisé sans le filtrer au préalable. Dans ce cas, de nombreuses oscillations correspondant à du bruit sont détectées. On voit au bas de la figure 4.6-A que lisser le signal permet d’éviter la détection d’une partie du bruit. Il ne reste plus alors que 6 évènements détectés dont un évènement doublement détecté (à 17, 5 s). Certains des évènements identifiés ont une amplitude faible inférieure à  $150 \mu V$ . Utiliser un seuil de  $5\sigma + \mu$  permet d’éviter d’identifier ces évènements comme étant des sharp-waves.

On retrouve alors trois évènements repérés à la Figure 4.6-C. L’observation détaillée des trois pics détectés met en évidence une forme différente pour chacun d’entre eux : les deux premiers ayant une pente de décroissance plus prononcée que la pente de croissance – plutôt caractéristique des pointes épileptiques –, alors que le troisième présente la même forme en miroir, plus spécifique des sharp-waves. C’est donc uniquement ce troisième évènement qui constitue une sharp-wave. En comparant ce signal avec celui obtenu sur des points de contact mitoyens, on peut éliminer les rythmes détectés qui ne se propagent pas dans l’hippocampe, à l’inverse des sharp-waves.

Sur la Figure 4.6-E, le signal comporte uniquement trois évènements détectés dont 2 coïncident avec ceux du premier enregistrement. Il reste donc un évènement détecté qui n’est pas une sharp-wave, mais plus probablement une pointe. Cet exemple est représentatif des autres enregistrements.

La figure suivante, 4.7, présente un exemple de détection des ondes  $\delta$ , sur la moyenne des EEG de surface et sur les électrodes profondes O/O’. Les deux signaux ne sont pas



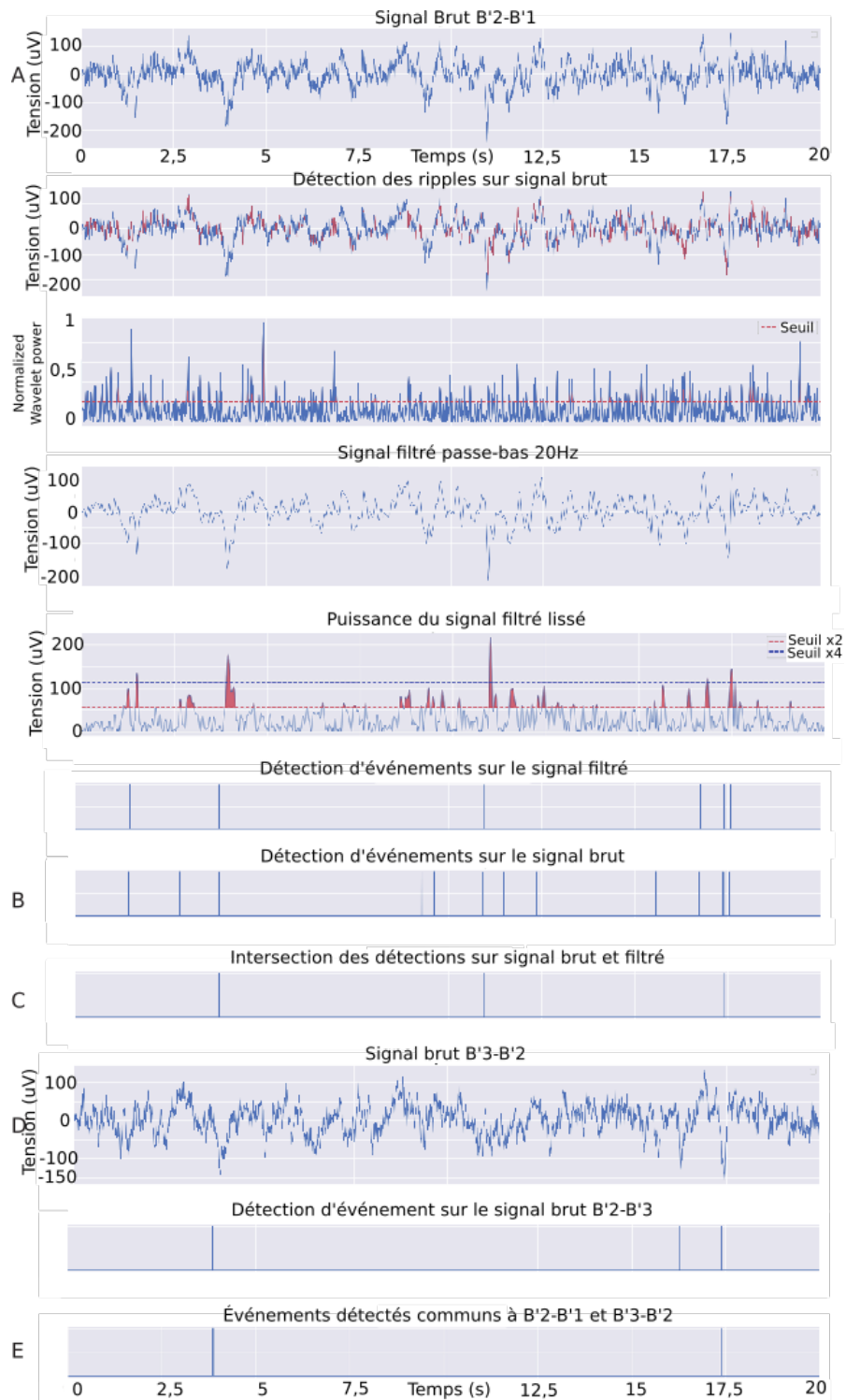


FIGURE 4.6 – Exemple de détection des SWR hippocampiques.

extraits des enregistrements d'un même patient.

### 4.2.3 Discussion

Bien que les méthodes de détection des rythmes d'intérêt aient été développées, il nous reste encore à automatiser la distinction entre les SWR et les pointes interictales. Nous n'avons également pas encore pu évaluer le délai d'apparition et la corrélation entre SWR et oscillations  $\delta$  qui fera l'objet de travaux futurs.

Concernant les aspects cognitifs, nous ne disposons pas, pour l'heure, de suffisamment de données pour une mise en corrélation statistiquement significative entre performance mnésique et délai d'apparition des oscillations d'intérêt. De plus, les conditions expérimentales actuelles ne nous permettent pas de désambiguïser le choix d'une stratégie d'exploration d'une performance mnésique car les consignes données aux participants les laissent libres du choix de la stratégie et il n'a pas été prévu de questionnaire post-passation afin d'identifier la/les stratégie/s choisie/s, lesquelles pourraient différer d'une fois sur l'autre pour un même individu ou d'un individu à l'autre. Il sera donc également complexe de distinguer le rôle joué par le délai entre  $\delta$  et SWR dans la performance mnésique d'un éventuel déficit mental pouvant affecter la stratégie d'exploration. Néanmoins, ces difficultés pourront être levées en précisant les consignes et en collectant davantage d'échantillons.

## 4.3 Épilepsie du lobe temporal mésoan

Cet aspect du projet de recherche s'inscrit dans le prolongement de la thèse de doctorat d'Amélie Aussel (Chap. 2.3 et 3.2.2), en collaboration avec Radu Ranta (CRAN), Louise Tyvaert et Olivier Aron (CHRU).

Un financement ministériel pour un contrat doctoral UL a été obtenu en juin 2020, mais la candidate s'est désistée. L'intitulé du sujet de thèse proposé était le suivant : *Modélisation computationnelle biologiquement réaliste des potentiels générés par l'hippocampe épileptique humain, vers des pistes thérapeutiques.*

Nous présentons ici les principaux éléments de ce sujet.

### 4.3.1 Positionnement

Ce projet s'appuie sur des données cérébrales de surface et de profondeur (mesures et positions des électrodes EEG/SEEG Electro-EncéphaloGraphie et Stereo-Electro-EncephaloGraphie) et nous utiliserons, dans la mesure du possible, des mesures fournies par des micro électrodes (potentiels d'actions neuronales et LFP, Local Field Potential, simultanément). Ces signaux, enregistrés chez des patients présentant des épilepsies du lobe temporal mésoan, serviront toujours d'éléments de base pour la construction des modèles et d'outils de validation.

La thèse d'Amélie Aussel portait sur la modélisation de l'activité neuronale veille/sommeil stade III (sommeil lent profond) dans un hippocampe sain, puis épileptique, avec une

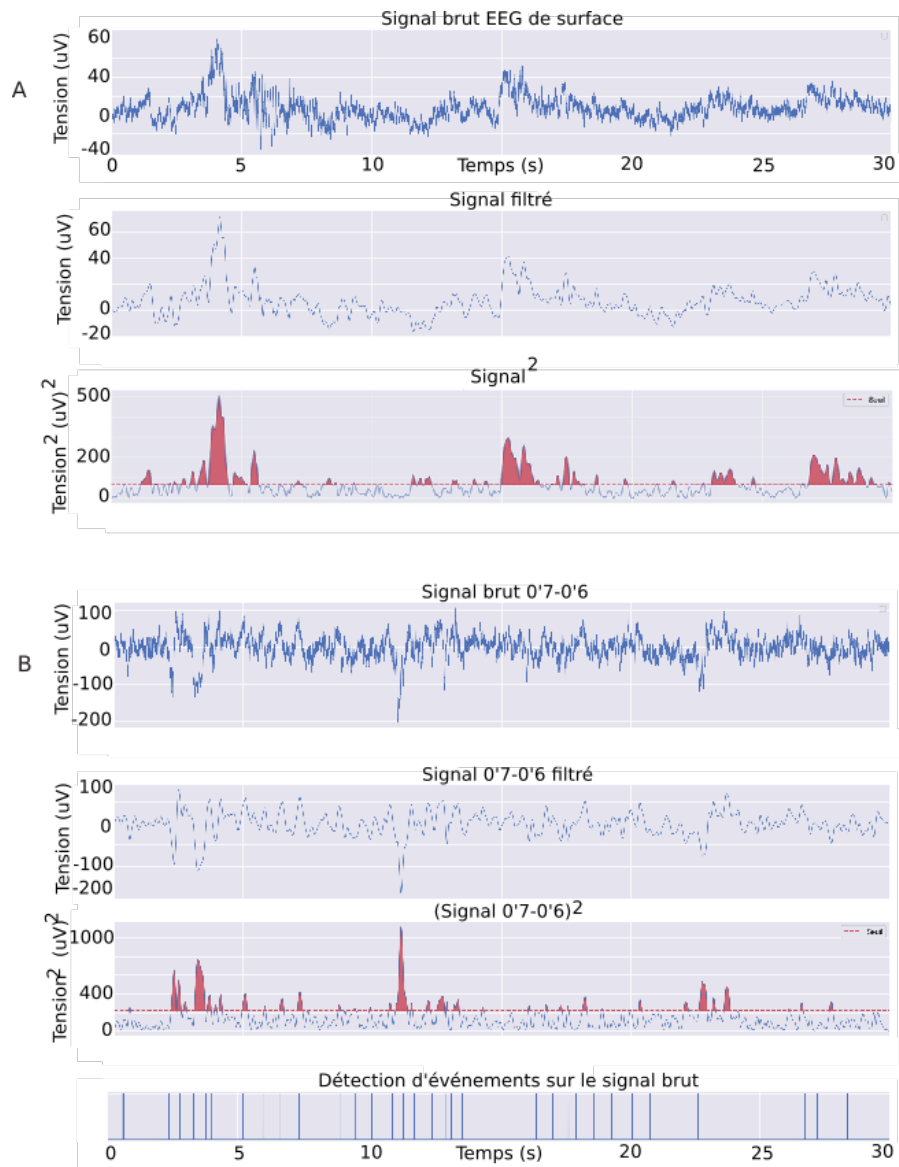


FIGURE 4.7 – Exemple de détection des ondes  $\delta$  à partir des signaux EEG et SEEG.

étude exhaustive de la sensibilité des paramètres du modèle (Aussel, Buhry, Tyvaert et al. 2018). Nous souhaiterions étendre cette modélisation de façon à incorporer, toujours dans le cadre des épilepsies du lobe temporal mésoan, d'autres facteurs qui pourraient influencer sur la génération et sur la mesure de l'activité hippocampique. Outre la compréhension du fonctionnement de cette structure, l'objectif est d'inclure dans la modélisation des traitements pharmacologiques et des traitements du type stimulation électrique multifocaux, ce qui permettrait notamment de tester de nouvelles cibles thérapeutiques pour orienter l'approche clinique avant expérimentation *in vivo*. En effet, à notre connaissance, les modèles existants avec prise en compte des traitements sont, soit des modèles de populations de neurones de type champs moyens (Fabrice Wendling, Bartolomei et al. 2012), qui ne peuvent donc pas prendre en compte toutes les spécificités cellulaires dont les canalopathies qui peuvent être cibles des traitements ; soit des modèles plus détaillés, mais avec un faible nombre de neurones et ne reproduisant qu'une sous-structure de l'hippocampe (Demont-Guignard et al. 2009 ; Ratnadurai Giridharan et al. 2014), ce qui ne permet donc pas d'étudier finement le rôle de la connectivité dans la génération des rythmes. Notre modèle viserait à prendre en compte simultanément ces aspects.

Le travail présentera donc plusieurs aspects portant à la fois sur des problématiques – d'où la nécessité d'une collaboration CRAN-LORIA – de traitement du signal et de modélisation de la mesure faite par l'électrode et de modélisation en neurosciences computationnelles.

#### 4.3.2 Implémentation

Plusieurs pistes sont ainsi envisagées. Il s'agira d'apporter les modifications suivantes.

1. Enrichir la structure du modèle en incorporant des caractéristiques cellulaires non encore prises en compte dont :
  - différents types d'interneurones présents dans l'hippocampe. Nous prédisons, en écho à la première partie de ce manuscrit Section 1, que cela aura une importance déterminante dans la dynamique et la résonance des réseaux neuronaux recrutés car les interneurones présentent des fréquences d'émission des potentiels d'actions préférentielles d'un type à l'autre (Hartwich et al. 2009 ; Komendantov et al. 2019 ; Pelkey et al. 2017 ; Kepecs et Fishell 2014). De plus, certains types d'interneurones ont une sensibilité plus importante au niveau de leurs récepteurs extra-synaptiques (c'est-à-dire en dehors des lieux communément observés dans la communication entre les neurones), ce qui peut être critique dans le développement de nouvelles cibles thérapeutiques car les traitements pharmaceutiques passant la barrière hémato-encéphalique ciblent généralement indifféremment récepteurs synaptiques et extrasynaptiques.
  - la présence d'un canal calcique de type T,  $Ca_v3.2$ , dans les cellules granulaires matures du DG. En effet, les cellules granulaires matures du DG, qui représentent la majorité des cellules granulaires du DG, ont une faible résistance d'entrée et un potentiel de repos très hyperpolarisé et émettent donc peu de PA isolés spontanés. Néanmoins, elles présentent une activité en burst

qui favorise l'activation des neurones de CA3 sur lesquels elles projettent via des connexions facilitatrices à court terme et pourrait jouer un rôle dans la genèse des SWR. Un canal  $Ca_v3.2$  serait à l'origine de cette dynamique à bursts (Dumenieu et al. 2018).

2. Prendre en compte le fait que l'hyperactivation/hypersynchronisation induite par l'activité épileptique entraîne une augmentation de la concentration en  $Ca^{2+}$  intracellulaire cytosolique qui engendre à son tour :
  - une modulation des courants CAN,
  - une modulation des courants  $K(Ca)$  en général,
  - une modulation de l'activité des  $Ca_v$ , dont les  $Ca_v3.2$  du DG,
  - sclérose (sclérose de type I, la plus commune, déjà prise en compte )
  - une modulation de l'activité synaptique
3. Modéliser plus finement la mesure acquise par les différents types d'électrode en prenant en compte les lieux de projections synaptiques sur les neurones pyramidaux. S'il est admis que ces derniers sont les contributeurs principaux au LFP (potentiels électriques extracellulaires mesurés par les électrodes), il n'est pas clair quelles sont les synapses prépondérantes (les synapses, excitatrices ou inhibitrices, peuvent avoir des projections différentes sur la morphologie du neurone pyramidal postsynaptique) (Teleńczuk et al. 2017). Par ailleurs, nous souhaiterions évaluer la contribution des potentiels d'action aux mesures extracellulaires (Aussel, Tran et al. 2019 ; Scheffer-Teixeira et al. 2013).
4. Ajuster et, dans la mesure du possible, optimiser les nouveaux paramètres du modèle proposé en comparant ses sorties aux signaux fournis par d'autres modèles de la littérature, moins précis biologiquement mais plus tractables mathématiquement, notamment en termes de connexions entre les populations des différentes structures (intra- et inter-structure) (Fabrice Wendling, Chauvel et al. 2010 ; Ursino et al. 2010 ; Xiang et al. 2017), ce qui permettra également d'étendre le modèle aux interactions hippocampocorticales. Un stage/projet 2A de l'école des Mines sous ma direction a déjà été réalisé dans l'équipe Neurosys du Loria en 2019-2020 (Cécile Aprili). Celui-ci portait sur l'analyse, pendant le sommeil lent profond, chez l'être humain (sur des données SEEG acquises au CHRU de Nancy), de la co-occurrence de rythmes spécifiques dans l'hippocampe et le cortex ; l'analyse est corrélée à la réalisation de tâches cognitives spécifiques (voir axe de recherche de la section précédente, Section 4.2). La poursuite de cette étude devrait permettre de mettre en lumière des mécanismes neuronaux de la mémorisation chez l'humain et est un pré-requis au travail de modélisation des interactions hippocampe-cortex (et réciproquement) qui pourra être mis en oeuvre dans cet aspect du projet.
5. Par la suite, nous souhaiterions étendre le travail de modélisation de l'activité hippocampique saine à d'autres stades de sommeil. Il n'existe en effet actuellement, à notre connaissance, aucun modèle unique capable de reproduire les différents rythmes hippocampiques du fait de la variabilité des constantes de temps synaptiques mises en jeu et de la complexité des interactions entre neurotransmetteurs.

La compréhension du système “sain” servira à la prise en charge des rythmes pathologiques du lobe temporal mesian.

### 4.4 Modélisation des ganglions de la base et maladie de Parkinson

Cette section s’inscrit dans le cadre et le prolongement de la thèse de Nathalie Azevedo (2018-2021) : *Un modèle informatique biologiquement réaliste des oscillations neuronales pathologiques observées dans la maladie de Parkinson* – première partie, section 3.4.

Il s’agit d’un projet en collaboration avec Dominique Martinez, Sylvain Contassot, LORIA, et Jérôme Baufreton, Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux.

#### 4.4.1 Positionnement

Comme évoqué dans la première partie, section 3.4.3, les mécanismes neurophysiologiques induisant la symptomatologie de la maladie de Parkinson, affectant principalement les ganglions de la base avec une dégénérescence des neurones dopaminergiques, demeurent mal compris. En outre, une meilleure adaptation individuelle du traitement symptomatique de la maladie par stimulation cérébrale profonde en boucle fermée bénéficierait au confort des patients. Or, le développement d’une méthode de stimulation mieux adaptée doit passer par la compréhension des mécanismes de genèse des oscillations pathologiques de la maladie de Parkinson et nécessite, de ce fait, un modèle prédictif de l’activité des GB et donc, d’une modélisation réaliste des structures cérébrales stimulées impliquées dans les troubles moteurs. Il est donc important d’inclure, dans les modèles computationnels, les éléments physiologiques responsables de l’apparition des oscillations  $\beta$ . Différents facteurs, synaptiques et intrinsèques aux dynamiques neuronales peuvent être impliqués.

Nous avons vu, d’une part, qu’il était plausible que ces rythmes pathologiques émanant de synchronisations dans la bande  $\beta$  prennent naissance dans le circuit striatal FSN-MSN, avant d’être amplifiées par les interactions GPe-FSN et propagées au STN ; d’autre part, que de récents travaux (Aristieta et al. 2020) avaient identifié une voie de circulation de l’information dans laquelle deux sous-groupes de neurones du GPe, les  $GPe_A$  et  $GPe_P$ , jouaient des rôles différents dans la synchronisation, du fait de leurs projections et de leurs dynamiques individuelles. Nous n’avons pas pris en compte cette architecture de réseau dans notre précédent modèle.

De plus, plusieurs études ont établi un lien possible entre la signalisation calcique et la progression de la maladie de Parkinson (pour un état de l’art, voir (Zaichick et al. 2017 ; Liss et Striessnig 2019)), ce qui suggère qu’au delà des mécanismes de nécrose ou d’apoptose cellulaire de neurones dopaminergiques, les dynamiques des neurones porteurs de canaux calciques et dépendants du calcium pourraient être affectées par des modulations de l’homéostasie calcique. Des particularités des canaux  $Ca_v2.3$  seraient

d’ailleurs impliquées dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans un modèle animal (souris) de la maladie (Benkert et al. 2019), et les canaux de types L,  $Ca_v1.2$  et  $Ca_v1.3$ , présents dans les neurones dopaminergiques de la substance noire, bien que n’étant pas requis pour la génération de l’activité pacemaker de ces neurones, semblent nécessaires à la stabilisation de cette activité, à sa robustesse et donc, à la libération de dopamine (Guzman et al. 2009; Duda et al. 2016) (pour une étude computationnelle, voir (Drion et al. 2011)).

Par ailleurs, des canalopathies de canaux potassiques dépendant du voltage et du calcium ont été identifiées chez des patients Parkinsonniens (Dragicevic et al. 2015), certains canaux, comme les  $K_v1$  jouant un rôle dans la libération dopaminergique (Martel et al. 2011).

### 4.4.2 Implémentation

Les premières contributions concerneront au départ des améliorations de notre modèle en conditions normales. Sur le plan du réseau, la première consistera à prendre en compte les derniers résultats sur la connectivité du réseau STN-GPe-striatum (Aristieta et al. 2020) dans l’implémentation du modèle pour plus de plausibilité biologique, comme schématisé à la figure 4.4.2 en conditions physiologiques non pathologiques. En effet, à la différence de ce que nous avons implémenté dans notre précédente version du modèle, les résultats expérimentaux démontrent l’existence d’une connexion inhibitrice directe des  $GPe_P$  vers les  $GPe_A$ , mais pas de connexion des  $GPe_A$  vers les  $GPe_P$  et les MSN (ou D2-SPN) projettent également des afférences inhibitrices sur les  $GPe_A$ . Il y a, de plus, très peu de connexions récurrentes au sein des populations  $GPe_A$  et  $GPe_P$ . Enfin, il existe des projections des  $GPe_A$  vers les D2-SPN dont le nombre est important (environs 10000), mais s’agissant de projections sur les dendrites, ces connexions ont une influence inhibitrice faible sur le plan physiologique ; elles interviennent davantage dans la régulation des interactions corticales.

Sur le plan des propriétés physiologiques individuelles, le courant sodique persistant des  $GPe_A$  est deux fois plus faible que celui des  $GPe_P$ . Nous traduirons cette caractéristique en divisant par deux la conductance sodique correspondante. Néanmoins, la modification de ce paramètre modifiant la réponse fréquentielle du neurone, il sera nécessaire d’ajuster les autres paramètres du modèle afin de rester fidèle aux enregistrements biologiques. Nathalie Azevedo implémente actuellement sur notre problème des méthodes d’optimisation stochastique développées durant mon doctorat et s’appuyant sur l’algorithme d’évolution différentielle (Buhry 2010). Le second élément à prendre en compte sera la présence de différents canaux calciques, en particulier  $Ca_v1.2$  et  $Ca_v1.3$  dans les D2-SPN qui ne sont pour le moment pas différenciés dans notre modèle et qui semblent, au même titre que les canaux SK dans GPe, moduler l’excitabilité du neurone, les premiers jouant plutôt sur le rebond post-inhibition et le SK, engendrant une puissante hyperpolarisation post-inhibition.

Concernant la modélisation du circuit parkinsonien, nous prendrons en particulier en compte le renforcement important de la voie D2-SPN- $GPe_P$  (et non vers les  $GPe_A$  comme nous l’avions initialement modélisé).

## 4.5 Activité électrique rétinienne et neuropsychiatrie

Afin de s'orienter vers un modèle de stimulation profonde en boucle fermée, il faudra inclure des propriétés topologiques et anatomiques au modèle de la structure cérébrale, ainsi qu'un modèle de l'électrode de mesure. Des questions pratiques et biologiques demeurent néanmoins cruciales concernant l'activité mesurée par l'électrode d'enregistrement/stimulation implantée dans le striatum et sa modélisation. En effet, l'activité électrique mesurée par ce type d'électrode s'apparente à un LFP. Or, ce LFP, dans les GB est très "pollué" par les potentiels d'actions pour des raisons mal identifiées : du fait de la structure anatomique des GB ou simplement de la conduction volumique d'oscillations provenant de structures externes aux GB (Lalla et al. 2017). Une modélisation du champ mesuré comme un LFP n'est donc peut-être pas tout à fait pertinente pour le développement d'un modèle de stimulation et il nous restera à étudier cette question de manière approfondie.

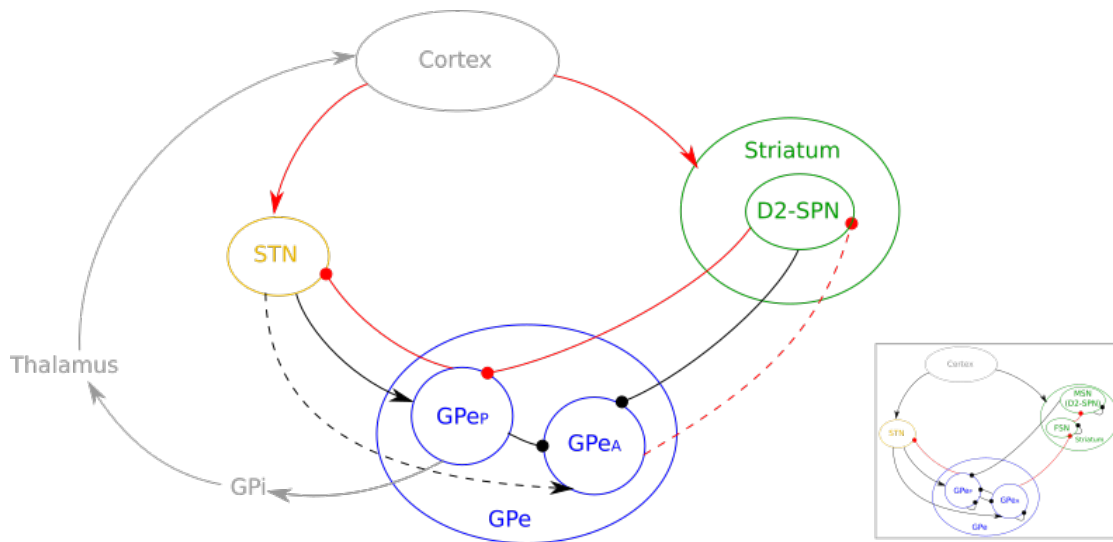


FIGURE 4.8 – Schéma de connectivité des ganglions de la base en conditions normales et Parkinson. D'après les résultats expérimentaux de (Aristieta et al. 2020). En rouge : connexions renforcées dans le cas pathologique. Dans l'encadré : version antérieure de notre modèle (Partie I, section 3.4.3).

Le GPe contient 30% de GPe<sub>A</sub> et 70% de GPe<sub>P</sub>. (Nous ne modéliserons pas le globus pallidus interne (GPi), ni le thalamus et le cortex.)

## 4.5 Activité électrique rétinienne et neuropsychiatrie

En collaboration avec Valérie Louis-Dorr (CRAN) et des cliniciens du CHRU de Nancy.



Des étudiants de M1 et M2 à l'IDMC ont été recrutés sur l'année universitaire 2020-2021 dans le cadre de leurs projets tutorés et stage de M2 pour travailler sur ce sujet sous ma direction. J'ai également soumis une proposition de projet sur l'appel unique de l'INS2I - CNRS 2020, en collaboration avec Valérie Louis-Dorr (CRAN) et Thomas Schwitzer (CPN).

### 4.5.1 Modélisation des effets de l'inflammation et des substances psychoactives sur l'activité rétinienne

#### Positionnement

On s'appuiera, pour la comparaison avec des données expérimentales, sur des électrorétinogrammes acquis au CHRU de Nancy chez des sujets consommateurs d'alcool ou de cannabis et ayant fait l'objet de publications récentes (Lucas et al. 2018; Schwitzer et al. 2019). Valérie Louis Dorr, CRAN, nous appuiera dans l'analyse de ces signaux, préalablement à la modélisation.

Les auteurs rapportent en particulier une perte d'amplitude ainsi qu'un "retard de traitement" ou délai de réponse, au niveau des signaux enregistrés. La perte d'amplitude est actuellement attribuée par les auteurs à une potentielle mort cellulaire et le délai de réponse à une perturbation de la communication synaptique glutamatergique-dépendante.

Néanmoins, nous observons que les tracés de l'électrorétinogramme sont assez caractéristiques d'une modulation par des courants ioniques, calciques en particulier qui, d'une part peuvent être affectés à différents niveaux de la cellule (y compris le soma) par les substances psychoactives à l'étude dans ces articles et, d'autre part, peuvent en effet être à l'origine d'une apoptose cellulaire et/ou de modifications de la communication synaptique. La modélisation d'un réseau de cellules rétinienne à partir du formalisme d'Hodgkin-Huxley nous permettrait de tester l'hypothèse selon laquelle une modulation de l'homéostasie calcique et une modification de la dynamique des canaux potassiques voltage-dépendants et dépendants du calcium pourraient être à l'origine des tracés caractéristiques observés dans le contexte de la consommation d'alcool et de cannabis.

#### Implémentation

Concernant les effets de l'alcool, ceux-ci ont certes été peu étudiés au niveau des cellules rétinienne spécifiquement, mais leur action sur les canaux ioniques neuronaux et la communication synaptique a fait l'objet de nombreux travaux. On retrouve les canaux et récepteurs en question sur plusieurs types de cellules rétinienne. Il agit notamment sur les canaux potassiques par inhibition des canaux  $K_v$  (dépendants du voltage) et  $K(Ca)$  (Sun et al. 2008). Ces canaux sont localisés au niveau des cellules ganglionnaires dont ils influencent le potentiel de repos et le seuil d'excitabilité qui serait alors augmenté, rendant la cellule moins excitable. Son action sur les canaux calciques dépend de la fréquence de consommation et de la quantité consommée.

## 4.5 Activité électrique rétinienne et neuropsychiatrie

Dans le cas de consommation aiguë, il a tendance à inhiber les courants  $Ca_v$  de type L et  $K(Ca)$  en diminuant la durée du potentiel d'action et en augmentant le seuil d'excitabilité, notamment via les canaux  $Ca_v1$  dans les neurones supra optiques et le système nerveux central en général.

Dans le cas d'une consommation chronique, il a principalement, chez le primate, un effet inverse au niveau des  $Ca_v3$  (N'Gouemo et al. 2018). Au niveau synaptique, il est connu pour être un puissant agoniste GABAergique et pour réduire l'effet excitateur glutamatergique via les récepteurs NMDA. Cependant, en cas de consommation chronique, les récepteurs NMDA développent une hypersensibilité au glutamate et on observe parallèlement une désensibilisation des récepteurs GABAergiques. Il aurait également un effet promouvant la libération de dopamine (Abraham et al. 2017).

Concernant l'action du cannabis, cette plante contient plusieurs centaines de substances actives et nous ne connaissons malheureusement pas la composition chimique des substances consommées par les sujets ayant participé à l'étude (Schwitzer et al. 2019). Nous nous limiterons, dans un premier temps, à la modélisation de l'influence du cannabidiol (CBD), puis nous tenterons, dans une étude ultérieure, d'inclure les effets du tétrahydrocannabinol (THC), les deux principales substances psychoactives les plus étudiées du cannabis. La validation du modèle ne pourra donc pas être complète (Sulcova 2019), néanmoins, la modélisation permettra de mettre en évidence des tendances qui pourront s'avérer utiles dans la compréhension de l'influence des paramètres du modèle et du rôle joué par les différents canaux et récepteurs dans le comportement du réseau. Nous prendrons en considération les effets du CBD au niveau des récepteurs CB1, CB2 (effet antagoniste),  $GABA_A$  (effet activateur), NMDA et comme inhibiteur non sélectif des canaux sodiques voltage-dépendants (Sulcova 2019). L'effet anti-inflammatoire du CBD pourra éventuellement, si le temps le permet, être pris en compte sous la forme d'une modulation de l'homéostasie calcique.

La modélisation comportera deux volets dont nous détaillons ci-dessous les éléments d'implémentation.

- ***Modèle mathématique des cellules rétiniennes dont photorecepteurs (cônes et bâtonnets), cellules bipolaires, ganglionnaires et amacrines :***

nous reprendrons, pour débiter, le modèle de cellules rétiniennes saines proposé en 2006 par Rodrigo Publico et ses collègues (Publico et al. 2006) en simplifiant la morphologie des cellules et l'adaptant à un modèle de neurones points de façon à faciliter l'exécution des calculs, mais en respectant la topologie du réseau rétinien. Les bâtonnets seront modélisés sur la base du formalisme d'Hodgkin-Huxley comportant quatre types de canaux ioniques : un canal  $h$  cationique non sélectif, un canal potassique  $K_v$  voltage-dépendant de type " delayed rectifying ", un canal potassique non inactivateur ("noninactivating potassium channel")  $K_x$  et un canal calcique  $Ca$  de type  $Ca_v1.3$ .

Les cônes comporteront des courants potassiques  $IK_v$  ("rectifier potassium current") dépendant du voltage et dépendant du calcium,  $I_K(Ca)$ , un courant  $I_h$  activé par hyperpolarisation, un courant calcique  $I_{Ca}$  type  $Ca_v1.3$  et un courant

chlorique dépendant du calcium,  $I_{Cl}(Ca)$ .

Les cellules bipolaires sur les cônes et bâtonnets comprendront des courants  $IK_v$ ,  $I_K(Ca)$ ,  $I_h$ ,  $I_{Ca}$  et les cellules bipolaires cônes contiendront de plus un canal potassique  $I_A$  sensible au TEA.

Les cellules horizontales (ou amacrines) modélisées par Publio et al. (AII amacrines) ne comportent que des canaux sodiques et potassiques simples, or ces cellules expriment également des canaux calciques de type L ( $Ca_v1.3_{\alpha1}$ ) au niveau de leurs terminaisons synaptiques qu'il conviendrait de prendre en considération (Habermann et al. 2003).

Enfin, les cellules ganglionnaires compteront des courants  $IK_v$ ,  $I_K(Ca)$ ,  $I_{Ca}$  et  $I_A$ .

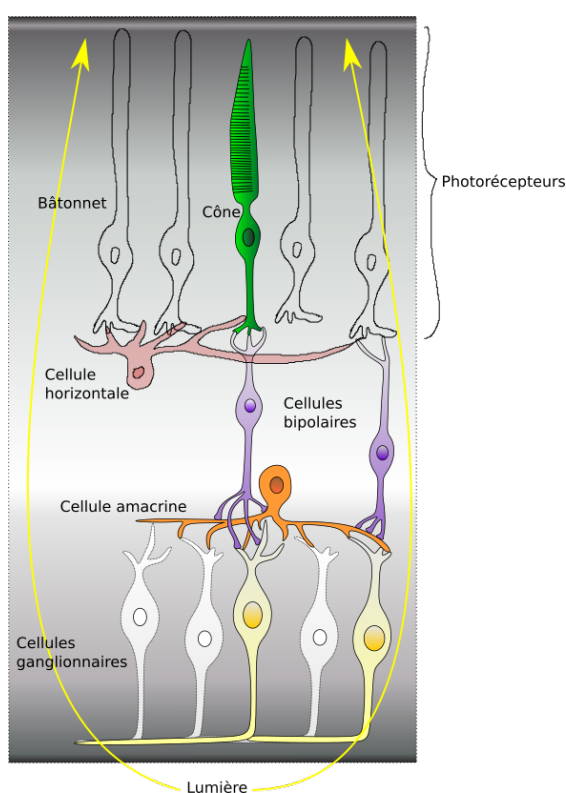


FIGURE 4.9 – Schéma de connectivité des principales cellules de la rétine.

Adapté d'une image sous licence Creative Common.

### - *Modèle d'électrorétinogramme* :

un électrorétinogramme s'apparente à un enregistrement de type LFP. Étant donnée la configuration de la rétine, on peut considérer que le champs électrique enregistré reflète principalement l'activité des photorécepteurs car leurs axones sont perpendiculaires à la cornée (voir schéma 4.9). Afin de comparer nos résultats de simulation aux données expérimentales, nous approcherons donc, dans un premier temps, les électrorétinogrammes par la somme des courants synaptiques

des cônes et des bâtonnets simulés.

### 4.5.2 Vers la modélisation de mécanismes impliqués dans certaines affections psychiatriques

Cette partie du projet fait écho à notre proposition de projet ANR *Retour de Postdoc* soumise en 2012, en collaboration avec Kevin Jones, pharmacologue, University of Michigan, US (anciennement à l'Université de Washington). Celle-ci se focalisait initialement sur les  $K_v1.1$  avec données expérimentales *in vitro/in vivo* de modèles pharmacologiques de schizophrénie chez le rongeur. On se focalisera ici davantage sur  $K_v2.1$  dont l'implication dans cette pathologie a récemment été démontrée (Gonzalez-Burgos et al. 2015; Nakazawa et Sapkota 2020).

L'étude des affections psychiatriques a fait jusqu'à présent peu l'objet de travaux de modélisation mathématique, en particulier au niveau cellulaire, malgré leur potentiel (Goodyer 2012; Huys et al. 2016). La majorité des travaux utilisant la modélisation en psychiatrie repose essentiellement sur des modèles bayésiens pour la compréhension des processus comportementaux, tels la prise de décision et la perception des "récompenses" et "punitions", comme l'illustre la revue *Computational Psychiatry* éditée par Peter Dayan and Read Montague. Des initiatives se développent néanmoins pour exploiter les capacités de la modélisation dans ce domaine comme c'est le cas au NIMH. Il s'agit donc d'un sujet en future expansion.

#### Positionnement

Des mutations des gènes *CACNA1F*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA1I* et *KCNN3* ont été retrouvées chez l'être humain et sont associées à des troubles du spectre schizophrénique (et, pour certains de ces gènes, du spectre autistique) (Dolphin et A. Lee 2020; Ripke et al. 2013; Wei et Hemmings 2006). Or, ceux-ci encodent respectivement les protéines des *Cav1.4* (retrouvés sur les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires (McRory 2004)), des *Ca\_v1.2*, de plusieurs canaux de type L, des *Ca\_v3.3* et des *SK3* (M. J. Miller et al. 2001)

Par ailleurs, on retrouve des alterations de canaux potassiques dépendants du voltage, notamment  $K_v2.1$ , dans les modèles d'animaux schizophrènes et des mutations de gènes codant pour ces mêmes canaux chez l'être humain (Gonzalez-Burgos et al. 2015; Nakazawa et Sapkota 2020). Or, les canaux  $K_v2.1$  sont présents dans les interneurons à parvalbumine (de type Fast-Spiking), à l'instar de certaines cellules ganglionnaires rétinienne. Une altération de ces canaux induirait donc, outre une modification de la dynamique membranaire, des modifications de la communication GABAergique (Nakazawa et Sapkota 2020), y compris dans les cellules de la rétine.

Nous émettons là encore l'hypothèse qu'une modulation de l'homéostasie calcique et une modification des propriétés des canaux calciques et potassiques dépendants du voltage seraient à l'origine d'une majorité des modifications observées dans les électrorétinogrammes des patients. Nous proposons donc une approche par modélisation mathématique sur la base du modèle développé à la section 4.5.1.

### Implémentation

Nous prendrons en compte les altérations des canaux  $Ca_v1.2$ ,  $Ca_v1.4$ ,  $Ca_v3.3$ ,  $K(Ca)$  en particulier BK, et  $K_v2$ , présents dans la rétine, au niveau du soma et des terminaisons synaptiques des photorecepteurs, cellules ganglionnaires et amacrines. Ces modifications par rapport au modèle “sain” seront introduites une à une et nous évaluerons les combinaisons permettant de reproduire les enregistrements in vivo obtenus chez les patients schizophrènes.

## 4.6 Autres projets envisagés

En sus des axes de projets présentés ci-dessus, au moins trois autres directions dont j’ai discuté avec mes collaborateurs pourront être envisagées.

La première se situe dans le prolongement direct de nos travaux de modélisation des rythmes hippocampiques. Il s’agirait, dans le cadre d’une collaboration avec Boris Gutkin (ENS Ulm), d’étudier le rôle et le fonctionnement du circuit septum–hippocampe–cortex entorhinal dans la génération et la propagation des rythmes  $\theta$  ainsi que l’influence de la modulation cholinergique. Boris Gutkin et ses collaborateurs développent en effet actuellement un modèle détaillé de plasticité hippocampique et y étudient l’influence des entrées cholinergiques. Le projet viserait à combiner ce modèle avec notre approche de modélisation de réseaux hippocampiques afin de préciser les conditions sous lesquelles les oscillations  $\theta$  émergent dans le circuit.

La seconde concerne l’analyse d’ECG pour la détection de patterns dans le cadre d’affections neuropsychiatriques. En effet, même en l’absence de comorbidités cardiovasculaires caractérisées, le fait que certains sous-types de canaux ioniques affectés dans le cadre de pathologies neuropsychiatriques soient à la fois présents dans le système nerveux entral et dans les cellules cardiaques laisse à penser que les ECG pourraient présenter des particularités indétectables à l’œil de l’expert, mais repérables par des techniques d’apprentissage automatique. Ceci suggère la possibilité d’utiliser l’ECG comme outil diagnostique en psychiatrie. Nous étudions actuellement la mise en oeuvre d’un protocole expérimental avec des cardiologues du CHRU de Nancy et un cabinet de psychiatrie en libéral.

La troisième concerne la modélisation de la voie visuelle ventrale et la reconnaissance des visages ou des caractères (lecture), en collaboration avec Bruno Ression, Radu Ranta et Steven Le Cam (CRAN, Université de Lorraine). Les structures impliquées dans le traitement de ce type d’informations visuelles présentent des réponses fréquentielles spécifiques au type de stimulus ainsi que des propriétés de résonance qui pourraient refléter des mécanismes de synchronisation de sous-populations d’interneurones. La modélisation nous permettrait de mieux identifier les mécanismes de la reconnaissance des visages à partir des données rares que constituent les enregistrements par microélectrodes profondes réalisés au CHRU de Nancy chez l’être humain. Ce dernier sujet d’étude fait l’objet d’une soumission de projet ANR en réponse à l’AAP générique 2020.

---

## Conclusion

Au terme de cette présentation, nous souhaiterions revenir sur quelques aspects des phénomènes modélisés et les contributions apportées par les travaux menés dans le cadre de nos encadrements scientifiques et collaborations. Cette conclusion s'ouvre sur une synthèse de nos perspectives de recherche.

Les oscillations, à différentes échelles du système nerveux et sensoriel, constituent la base des observables que nous avons souhaité reproduire avec nos modèles pour toutes les raisons invoquées dans l'introduction générale et le positionnement de notre projet de recherche. Une partie de ces oscillations est le reflet de synchronisations de l'activité de populations cellulaires, sub- ou supra-seuil, et peut traduire le degré de complexité de traitement de l'information effectué par le système. Une désynchronisation de l'activité d'un réseau apparaissant globalement (mais ne signifiant pas nécessairement qu'il n'y a pas synchronisation de l'activité de sous-éléments) représente sur le plan mathématique, comme sur le plan cognitif ou moteur, une augmentation de la complexité du signal transmis et reflète une certaine finesse d'encodage de l'information. Illustrons ce propos par des exemples : lorsque l'on s'intéresse aux états de conscience, les électroencéphalogrammes réalisés pendant le sommeil lent profond (SWS) et les stades de coma font apparaître des ondes lentes qui traduisent une activité globale synchronisée à basse fréquence, signal peu complexe très différent de celui observé pendant le sommeil paradoxal ou la veille. Cette illustration rappelle d'ailleurs les réflexions autour de l' "Integrated information theory" (Tononi 2004). Si l'on prend l'exemple de l'activité motrice, le potentiel évoqué enregistré par des électrodes de scalp montre une activité de base synchronisée dans les bandes  $\mu$  et  $\beta$  qui vient à être perturbée et désynchronisée en cas d'intention de mouvement, puis de mouvement (Derambure et al. 1999). Cette constatation apparaît également dans nos simulations de l'activité épileptique où le rapport signal sur bruit (SNR : signal to noise ratio) décroît dans deux configurations : soit lorsque l'amplitude maximale du signal décroît, soit lorsque le "bruit de fond" augmente en raison d'une synchronisation plus prononcée des neurones alentours. Le système perd alors la finesse de détection des différentes caractéristiques du signal, et donc sa complexité, qui devient masquée par une synchronisation globale, induisant elle-même une crise épileptique. La réalisation de tâches complexes par le sujet devient par conséquent impossible.

Pour reprendre l'analogie avec la musique, une mélodie avec une rythmique simple (synchronisation temporelle stricte) et/ou des notes uniquement consonnantes (synchronisation dans des bandes de fréquences harmoniques) et peu de nuances (amplitude des synchronisations), permet peu de richesse d'interprétation et rend difficile l'identification d'un compositeur et de l'interprète ; elle ne suscite en outre pas particulièrement d'émo-

tion. On peut donc penser que la richesse d'interprétation du signal véhiculé repose sur sa complexité ordonnée.

Revenons maintenant sur les différentes contributions de nos travaux en collaboration avec d'autres chercheurs et dans le cadre de nos encadrements et co-encadrements.

Il est raisonnable de se demander dans quelle mesure, lorsque l'on modélise une activité, le modèle utilisé lui-même, et non les caractéristiques biologiques étudiées, peut induire une synchronisation. Dans le premier chapitre, nous avons présenté une contribution visant, par comparaison, à identifier les capacités de synchronisation de plusieurs modèles de neurones à spikes à deux variables ou plus (Shiau et Buhry 2019 ; Buhry et John Rinzel 2011). Ce travail a été réalisé en collaboration avec LieJune Shiau, Université de Houston Clearlake, USA.

Dans un second temps, en utilisant le formalisme d'Hodgkin-Huxley qui fournit un réalisme biologique important, nous avons mis en évidence les contributions de propriétés neuronales intrinsèques à la synchronisation et au maintien de l'activité dans les réseaux de neurones de type hippocampique. Nous avons notamment introduit un modèle de neurones à activité persistante dont la présence dans l'hippocampe a été observée expérimentalement. Ces neurones présentent la particularité de posséder des canaux CAN (Calcium-Activated Non-specific cationic channels) (Giovannini, Knauer et al. 2017) qui pourraient être l'un des mécanismes de maintien de l'activité oscillatoire et de la rétention en mémoire à court terme de stimuli transitoires dans la mémoire de travail. Cette étude a été menée en collaboration avec Motosharu Yoshida, neurophysiologiste au Deutsches Zentrum für Degenerative Erkrankungen, Helmholtz-Gemeinschaft, Magdeburg (Allemagne). Un autre aspect concernant l'influence des propriétés neuronales individuelles sur la synchronisation portait sur le rôle de l'inhibition tonique liée à la présence de récepteurs GABAergiques extrasynaptiques sur la membrane du neurone dans le cadre de travaux sur les effets d'un anesthésique général (Hutt et Buhry 2014a ; Buhry, Langlet et al. 2017 ; Buhry et Giovannini 2018).

La complexification de nos modèles précédemment développés nous a permis d'élaborer ensuite, sur cette base, un modèle anatomiquement et physiologiquement réaliste de l'hippocampe réconciliant la présence concomitante de rythmes lents et rapides du sommeil lent profond et de la veille sous un même formalisme, ainsi qu'un modèle de la mesure acquise par l'électrode intracérébrale. En plus de reproduire les oscillations caractéristiques de la structure, cette modélisation est compatible avec le modèle fonctionnel et la théorie cholinergique de la formation et de la consolidation de la mémoire proposés par Mike Hasselmo. Cette étude a été réalisée en collaboration avec des collègues enseignants-chercheurs du CRAN (Centre de Recherche en Automatique de Nancy), dont Radu Ranta.

Parmi nos contributions figurent des applications dans le domaine biomédical que nous avons détaillées dans le dernier chapitre de la première partie de ce manuscrit. Nous y avons présenté des facteurs influençant le comportement des structures cérébrales en fonctionnement pathologique ou en présence de substances psychoactives. La première application, abordée en collaboration avec Radu Ranta et des neurologues du

---

CHRU de Nancy, plus particulièrement Louis Maillard, Louise Tyvaert et Olivier Aron, concerne les épilepsies du lobe temporal méso-temporal. Dans une publication en cours de soumission, nous caractérisons plus spécifiquement des propriétés intrinsèques neuronales contribuant à l'activité interictale et des propriétés de connectivité structurelle et fonctionnelle participant davantage à l'activité de crise épileptique (Aussel, R. Ranta, Aron et al. 2020). Ces observations ont des conséquences sur la compréhension des déficits cognitifs associés à la maladie et le fonctionnement du système mnésique (en lien avec les contributions apportées par la collaboration avec Motoharu Yoshida). Elle confirment en outre les observations cliniques concernant les effets et l'(in)-efficacité des traitements pharmacologiques sur les crises dans les épilepsies résistantes. Elle peuvent donc avoir des ouvertures en termes thérapeutiques et nous prévoyons de poursuivre nos recherches dans cette direction comme proposé dans la deuxième partie du document. La deuxième application proposée a trait aux effets du propofol, un anesthésique général, sur l'activité oscillatoire des populations de neurones (Hashemi et al. 2018 ; Buhry, Langlet et al. 2017 ; Buhry et Giovannini 2018). Nous y évoquons les possibles implications quant à la communication dans les structures impliquées dans la formation de la mémoire pendant une anesthésie générale. Notre modèle exhibe, sous certaines conditions de concentration de l'agent anesthésique, une excitation paradoxale qui pourrait expliquer une activation de l'hippocampe et des voies de communication avec le néocortex en cas de stimulation externe via la formation réticulée. Enfin, nous participons, avec Sylvain Contassot, enseignant-chercheur au Loria et Dominique Martinez, chercheur au Loria, au développement d'un logiciel initialement créé par Dominique Martinez pour la simulation grande échelle de réseaux de neurones biologiques. Ce logiciel permet d'implémenter des réseaux de neurones dans un formalisme d'Hodgkin-Huxley en combinant méthodes à pas de temps et événementielle avec génération "on-line" de la connectivité. Ce dernier développement a notamment pour objectif d'aller vers une troisième application qu'est la simulation d'un modèle prédictif de l'activité des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson, en collaboration avec Jérôme Baufreton et Nicolas Mallet de l'Institut des maladies Neurodégénératives de Bordeaux, pour l'élaboration d'une stimulation en boucle fermée dans le traitement symptomatique de la maladie.

Au-delà des axes de prolongement des travaux sur l'épilepsie, les rythmes hippocampiques veille/sommeil et la maladie de Parkinson, nous prévoyons d'étendre notre activité de recherche à d'autres applications du champ de la neurologie et de la psychiatrie en collaboration avec le CHRU de Nancy et les collègues du CRAN. En effet, nombre d'affections neurologiques et psychiatriques présentent des caractéristiques communes, tant au niveau de certains aspects de la sémiologie que des origines supposées, de propriétés de perturbations d'homéostasie ionique, de prédispositions génétiques ou de mutation de gènes codant pour certains types de canaux ioniques induites par des interactions avec l'environnement. Dans beaucoup de cas, on note l'apparition simultanée de phénomènes neuroinflammatoires ayant pour conséquence une perturbation de l'homéostasie calcique qui, combinée avec des particularités génétiques de canaux calciques dépendants du voltage, de canaux potassiques dépendant du calcium ou dépendant du voltage, ou sous

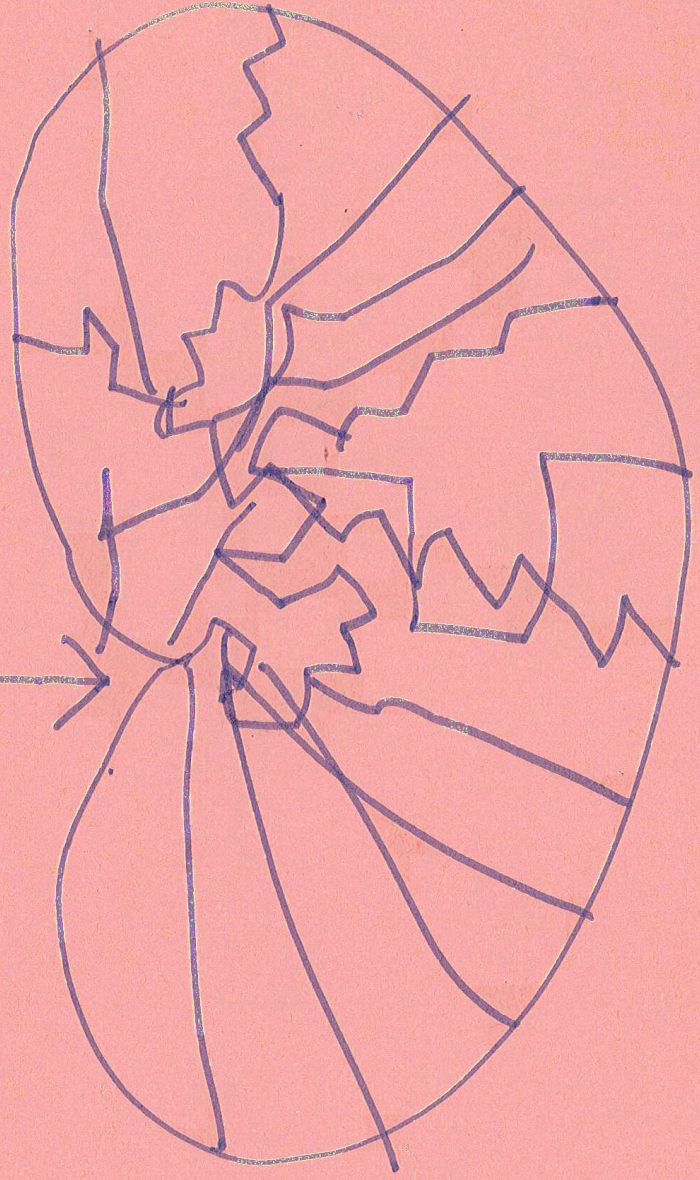


## CONCLUSION

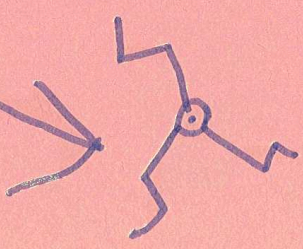
---

l'effet de substances neuroactives, induisent des modifications de génération et de transmission du signal neuronal pouvant être à l'origine de manifestations cliniques. Cette thématique revête un fort caractère interdisciplinaire, aussi espérons-nous que le récent développement du Réseau IT-neuro (Réseau lorrain Interdisciplinaire et Translationnel de recherche en Neurosciences) participe au développement des collaborations au sein du tissu scientifique et clinique lorrain.

CERVICIAU



NEURONE



## CONCLUSION

---

---

## Bibliographie



---

## Bibliographie

- Abdi, A, N Mallet, F Y Mohamed, A Sharott, P D Dodson, K C Nakamura, S Suri, S V Avery, J T Larvin, F N Garas, S N Garas, F Vinciati, S Morin, E Bezard, J Baufreton et P J Magill (2015). « Prototypic and Arkypallidal Neurons in the Dopamine-Intact External Globus Pallidus ». In : *The journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 35.17. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 4, 194, 196, 198, 199).
- Abrahamo, Karina P., Armando G. Salinas et David M. Lovinger (2017). « Alcohol and the Brain : Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits ». In : *Neuron* 96.6, p. 1223-1238. ISSN : 0896-6273. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317310255> (cf. p. 245).
- Adodra, Snehal et Tim G. Hales (1995). « Potentiation, activation and blockade of GABA-B receptors of clonal murine hypothalamic GT1-7 neurones by propofol ». In : *British Journal of Pharmacology* 115.6, p. 953-960. ISSN : 14765381. DOI : 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15903.x (cf. p. 140, 142, 162).
- Alasmari, Fawaz, Sary Alsanea, Afshan Masood, Khalid Alhazzani, Ibrahim O. Alanazi, Mohthash Musambil, Assim A. Alfadda, Musaad A. Alshammari, Abdullah F. Alasmari et Hicham Benabdelkamel (2020). « Serum proteomic profiling of patients with amphetamine use disorder ». In : *Drug and Alcohol Dependence* 214, p. 108157. ISSN : 0376-8716. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108157>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871620303227> (cf. p. 221).
- Alkire, Michael T., Jayme R. McReynolds, Emily L. Hahn et Akash N. Trivedi (2007). « Thalamic Microinjection of Nicotine Reverses Sevoflurane-induced Loss of Righting Reflex in the Rat ». In : *Anesthesiology* 107.2, p. 264-272. ISSN : 0003-3022. DOI : 10.1097/01.anes.0000270741.33766.24. URL : <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/01.anes.0000270741.33766.24> (cf. p. 165).
- Andersen, Per, Richard Morris, David Amaral, Tim Bliss et John O'Keefe (2007). *The hippocampus book*. Oxford University Press (cf. p. 97, 121).
- Andrade, Jackie et Catherine Deeprose (sept. 2007). « Unconscious memory formation during anaesthesia ». In : *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 21.3, p. 385-401. ISSN : 15216896. DOI : 10.1016/j.bpa.2007.04.006. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689607000390> (cf. p. 164).
- Aoyagi, Toshio, Takashi Takekawa et Tomoki Fukai (2003). « Gamma rhythmic bursts : coherence control in networks of cortical pyramidal neurons. » In : *Neural computation* 15.5, p. 1035-61. ISSN : 0899-7667. DOI : 10.1162/089976603765202659. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12803956> (cf. p. 86).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Aristieta, Asier, Massimo Barresi, Shiva A. Lindi, Gregory Barriere, Gilles Courtand, Brice de la Crompe, Lise Guilhemsang, Sophie Gauthier, Stéphanie Fioramonti, Jérôme Baufreton et Nicolas P. Mallet (2020). « A disynaptic circuit in the globus pallidus controls locomotion inhibition ». In : *bioRxiv*. DOI : 10.1101/2020.07.19.211318. URL : <https://www.biorxiv.org/content/early/2020/07/21/2020.07.19.211318> (cf. p. 202, 241, 242, 243).
- Asadi-Pooya, Ali A., Gregory R. Stewart, Daniel J. Abrams et Ashwini Sharan (mar. 2017). « Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States ». In : *World Neurosurgery* 99, p. 662-666. DOI : 10.1016/j.wneu.2016.12.074. URL : <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.074> (cf. p. 112, 115).
- Auer, Theresa, Philipp Schreppel, Thomas Erker et Christoph Schwarzer (jan. 2020). « Impaired chloride homeostasis in epilepsy : Molecular basis, impact on treatment, and current treatment approaches ». In : *Pharmacology & Therapeutics* 205, p. 107422. DOI : 10.1016/j.pharmthera.2019.107422. URL : <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107422> (cf. p. 118).
- Aussel, Amélie, Laure Buhry et Radu Ranta (déc. 2017). « Stability conditions of Hopfield ring networks with discontinuous piecewise-affine activation functions ». In : *56th IEEE Conference on Decision and Control, CDC 2017*. Melbourne, Australia. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645410> (cf. p. 5, 89).
- Aussel, Amélie, Laure Buhry, Louise Tyvaert et Radu Ranta (déc. 2018). « A detailed anatomical and mathematical model of the hippocampal formation for the generation of sharp-wave ripples and theta-nested gamma oscillations ». In : *Journal of Computational Neuroscience* 45.3, p. 207. DOI : 10.1007/s10827-018-0704-x. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01917285> (cf. p. 3, 5, 22, 89, 115, 116, 117, 119, 122, 123, 125, 133, 202, 239).
- Aussel, Amélie, Radu Ranta, Olivier Aron, Sophie Colnat-Coulbois, Louise Tyvaert, Louis Maillard et Laure Buhry (2020). « Computational modeling of epileptic hippocampal oscillations : role of the network and channel ». In : *Soumis à Journal of Computational Neuroscience* (cf. p. 3, 5, 26, 89, 112, 251).
- Aussel, Amélie, Radu Ranta, Laure Buhry, Louise Tyvaert et Patrick Henaff (juil. 2018). « A detailed model of the hippocampal formation for the generation of sharp-wave ripples and theta-nested gamma oscillations ». In : *27th Annual Computational Neuroscience Meeting, CNS\*2018*. Seattle, WA, United States. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01843023> (cf. p. 3, 5, 22, 89).
- Aussel, Amélie, Harry Tran, Laure Buhry, Steven Le Cam, Louis Maillard, Sophie Colnat-Coulbois, Valérie Louis-Dorr et Radu Ranta (2019). « Extracellular synaptic and action potential signatures in the hippocampal formation : a modelling study ». In : (cf. p. 240).
- Axmacher, Nikolai, Melanie M. Henseler, Ole Jensen, Ilona Weinreich, Christian E. Elger et Juergen Fell (2010). « Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.7, p. 3228-3233. ISSN : 0027-8424. DOI : 10.1073/pnas.0911531107.

- eprint : <http://www.pnas.org/content/107/7/3228.full.pdf>. URL : <http://www.pnas.org/content/107/7/3228> (cf. p. 90, 115).
- Azevedo-Carvalho, Nathalie, Sylvain Contassot-Vivier, Laure Buhry et Dominique Martinez (août 2020). « Simulation of large scale neural models with event-driven connectivity generation ». In : *En révision à Frontiers in Neuroinformatics*. Accepté le 31 Août 2020. DOI : 10.3389/fninf.2020.522000 (cf. p. 4, 5, 166, 167).
- Babb, TL, JK Pretorius, WR Kupfer et PH Crandall (juil. 1989). « Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus ». In : *The Journal of Neuroscience* 9.7, p. 2562-2574. DOI : 10.1523/jneurosci.09-07-02562.1989. URL : <https://doi.org/10.1523/jneurosci.09-07-02562.1989> (cf. p. 118).
- Bai, D, P S Pennefather, J F MacDonald et Beverley A Orser (1999). « The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19.24, p. 10635-10646. ISSN : 1529-2401 (cf. p. 140, 142, 162).
- Bai, Donglin, Guoyun Zhu, Peter Pennefather, Michael F. Jackson, John F. MacDonald et Beverley A. Orser (avr. 2001). « Distinct Functional and Pharmacological Properties of Tonic and Quantal Inhibitory Postsynaptic Currents Mediated by gamma-Aminobutyric AcidA Receptors in Hippocampal Neurons ». In : *Molecular Pharmacology* 59.4, p. 814-824. ISSN : 1521-0111 (Online). URL : <http://molpharm.aspetjournals.org/content/59/4/814.abstract> (cf. p. 140, 142, 151, 162).
- Bailey, A R et J G Jones (1997). « Patients' memories of events during general anaesthesia. » In : *Anaesthesia* 52.5, p. 460-476. ISSN : 0003-2409. DOI : 10.1111/j.1365-2044.1997.133-az0134.x. URL : <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed%7B%5C%7Ddid=9165967%7B%5C%7Dretmode=ref%7B%5C%7Dcmd=prlinks%7B%5C%7D5Cnpapers3://publication/uuid/FE367CA9-C6C6-4D4B-9D1F-8AC457FB5BBC> (cf. p. 164).
- Banks, Matthew I, Tong-Bin Li et Robert A Pearce (1998). « The Synaptic Basis of GABAA,slow ». In : *The journal of neuroscience* 18.4, p. 1305-1317. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 66).
- Barkai, E., I. Kanter et H. Sompolinsky (1990). « Properties of sparsely connected excitatory neural networks ». In : *Phys Rev A* 41, p. 590-597 (cf. p. 33, 60).
- Bartos, Marlene, Imre Vida, Michael Frotscher, Axel Meyer, Hannah Monyer, Jorg R P Geiger et Peter Jonas (2002). « Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99.20, p. 13222-13227. ISSN : 00278424. DOI : 10.1073/pnas.192233099 (cf. p. 162).
- Bartos, Marlene, Imre Vida et Peter Jonas (2007). « Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. » In : *Nature reviews. Neuroscience* 8.January, p. 45-56. ISSN : 1471-003X. DOI : 10.1038/nrn2044 (cf. p. 66, 91, 115, 140, 162).



## BIBLIOGRAPHIE

---

- Bédard, Claude et Alain Destexhe (2009). « Macroscopic Models of Local Field Potentials and the Apparent 1/f Noise in Brain Activity ». In : *Biophysical journal*. 96.7. ISSN : 0006-3495 (cf. p. 61).
- Behnisch, Thomas et Klaus G Reymann (1998). « Inhibition of apamin-sensitive calcium dependent potassium channels facilitate the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus in vitro ». In : *Neuroscience letters*. 253.2. ISSN : 0304-3940 (cf. p. 227).
- Bejjani, G., P.-Y. Lequeux, D. Schmartz, E. Engelman et L. Barvais (2009). « No Evidence of Memory Processing During Propofol-Remifentanyl Target-Controlled Infusion Anesthesia With Bispectral Index Monitoring in Cardiac Surgery ». In : *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 23.2, p. 175-181. ISSN : 10530770. DOI : 10.1053/j.jvca.2008.09.016. URL : <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2008.09.016> (cf. p. 164).
- Benkert, Julia, Simon Hess, Shoumik Roy, Dayne Beccano-Kelly, Nicole Wiederspohn, Johanna Duda, Carsten Simons, Komal Patil, Aisyly Gaifullina, Nadja Mannal, Elena Dragicevic, Desirée Spaich, Sonja Müller, Julia Nemeth, Helene Hollmann, Nora Deuter, Yassine Mousba, Christian Kubisch, Christina Poetschke et Joerg Striessnig (2019). « Cav2.3 channels contribute to dopaminergic neuron loss in a model of Parkinson's disease ». In : *Nature communications*. 10.1. ISSN : 2041-1723 (cf. p. 229, 242).
- Bergson, Henri (1934). « La pensée et le mouvement ». In : *Paris : PUF*. Chap. La Perception du Changement et De la Position des Problèmes. (cf. p. 17).
- Berkefeld, Henrike, Claudia A. Sailer, Wolfgang Bildl, Volker Rohde, Jörg-Oliver Thumfart, Silke Eble, Norbert Klugbauer, Ellen Reisinger, Josef Bischofberger, Dominik Oliver, Hans-Günther Knaus, Uwe Schulte et Bernd Fakler (2006). « BKCa-Cav Channel Complexes Mediate Rapid and Localized Ca<sup>2+</sup>-Activated K<sup>+</sup> Signaling ». In : *Science* 314.5799, p. 615-620. ISSN : 0036-8075. DOI : 10.1126/science.1132915. eprint : <https://science.sciencemag.org/content/314/5799/615.full.pdf>. URL : <https://science.sciencemag.org/content/314/5799/615> (cf. p. 227).
- Bevan, J C, G R Veall, a J Macnab, C R Ries et C Marsland (1997). « Midazolam premedication delays recovery after propofol without modifying involuntary movements. » In : *Anesthesia and analgesia* 85.1, p. 50-4. ISSN : 0003-2999. DOI : 10.1097/00000539-199707000-00009. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9212121> (cf. p. 164).
- Bianchi, Daniela, Addolorata Marasco, Alessandro Limongiello, Cristina Marchetti, Helene Marie, Brunello Tirozzi et Michele Migliore (2012). « On the mechanisms underlying the depolarization block in the spiking dynamics of CA1 pyramidal neurons ». In : *Journal of Computational Neuroscience* 33.2, p. 207-225. ISSN : 09295313. DOI : 10.1007/s10827-012-0383-y (cf. p. 68).
- Bjørklund, Geir, Khaled Saad, Salvatore Chirumbolo, Janet K Kern, David A Geier, Mark R Geier et Mauricio A Urbina (2017). « Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder ». In : *Acta neurobiologiae experimentalis*. 76.4. ISSN : 0065-1400 (cf. p. 221).

- Blümcke, Ingmar et al. (mai 2013). « International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy : A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods ». In : *Epilepsia* 54.7, p. 1315-1329. DOI : 10.1111/epi.12220. URL : <https://doi.org/10.1111/epi.12220> (cf. p. 116, 118).
- Boaretto, B. R. R., R. C. Budzinski, T. L. Prado et S. R. Lopes (nov. 2019). « Mechanism for explosive synchronization of neural networks ». In : *Phys. Rev. E* 100 (5), p. 052301. DOI : 10.1103/PhysRevE.100.052301. URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.100.052301> (cf. p. 22).
- Bonett, Emily, Xiuzhi Pham, Katherine R. Smith, Kelly Howard, Suzette Sheppard et Andrew Davidson (2014). « Implicit memory formation using the word stem completion task during anesthesia in children ». In : *Paediatric Anaesthesia* 24.3, p. 290-296. ISSN : 11555645. DOI : 10.1111/pan.12299 (cf. p. 164).
- Börgers, Christoph et Nancy Kopell (2003). « Synchronization in Networks of Excitatory and Inhibitory Neurons with Sparse, Random Connectivity ». In : *Neural Computation* 15.3, p. 509-538. DOI : 10.1162/089976603321192059. eprint : <https://doi.org/10.1162/089976603321192059>. URL : <https://doi.org/10.1162/089976603321192059> (cf. p. 22).
- Bragin, E., G. Jando, Z. Nadasdy, J. Hetke, K. Wise et G. Buzsáki (1995). « Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. » In : *J Neurosci* 15, p. 47-60 (cf. p. 58).
- Brette, R (2006). « Exact simulation of integrate-and-fire models with synaptic conductances. » In : *Neural Computation* 18, p. 2004-2027 (cf. p. 171).
- (2007). « Exact simulation of integrate-and-fire models with exponential currents. » In : *Neural Computation* 19, p. 2604-2609 (cf. p. 171).
- Brette, Romain et Wulfram Gerstner (2005). « Adaptive Exponential Integrate-and-Fire model as an effective description of neuronal activity ». In : *J. Neurophysiol.* 94.5, p. 3637. ISSN : 0022-3077. DOI : 10.1152/jn.00686.2005. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014787> (cf. p. 34).
- Brown, Emery N, Ralph Lydic et Nicholas D Schiff (déc. 2010). « General anesthesia, sleep, and coma. » In : *The New England journal of medicine* 363.27, p. 2638-50. ISSN : 1533-4406. DOI : 10.1056/NEJMr0808281. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402289> (cf. p. 136, 140, 163, 164).
- Brunel, Nicolas (2000). « Phase diagrams of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons ». In : *Neurocomputing* 32-33, p. 307-312 (cf. p. 22, 33).
- Brunel, Nicolas et Xiao-Jing Wang (2001). « Effects of Neuromodulation in a Cortical Network Model of Object Working Memory Dominated by Recurrent Inhibition ». In : *Journal of Computational Neuroscience* 11, p. 63-85 (cf. p. 77).
- Buckmaster, Paul S., Guo Feng Zhang et Ruth Yamawaki (août 2002). « Axon Sprouting in a Model of Temporal Lobe Epilepsy Creates a Predominantly Excitatory Feedback Circuit ». In : *The Journal of Neuroscience* 22.15, p. 6650-6658. DOI : 10.1523/jneurosci.22-15-06650.2002. URL : <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-15-06650.2002> (cf. p. 116, 118).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Buhry, Laure (sept. 2010). « Estimation de paramètres de modèles de neurones biologiques sur une plate-forme de SNN (Spiking Neural Network) implantés "in silico" ». Theses. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I. URL : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00561396> (cf. p. 24, 25, 242).
- Buhry, Laure, Azizi Amir H. et Cheng Sen (juin 2011). « Reactivation, Replay, and Preplay : How It Might All Fit Together ». In : *Neural Plasticity*, Hindawi 2011, Article ID 203462, 11 pages. DOI : 10.1155/2011/203462. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00670406> (cf. p. 2).
- Buhry, Laure et Francesco Giovannini (2018). *Tonic Inhibition Mediates a Synchronisation Enhancement during Propofol Anaesthesia in a Network of Hippocampal Interneurons : a Modelling Study*. Rapp. tech. Rapport Inria RR-9320. URL : <https://hal.inria.fr/hal-02447006/file/RR9320.pdf> (cf. p. 2, 6, 136, 138, 250, 251).
- Buhry, Laure, Clément Langlet et Francesco Giovannini (juil. 2017). « Modelling the effects of propofol on neuronal synchronization in network of interneurons ». In : *Proceedings of the 26th Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS\*2017) : Part 2BMC Neuroscience* 18.Suppl 1 :59. DOI : 10.1186/s12868-017-0371-2. URL : <https://hal.inria.fr/hal-01580190> (cf. p. 2, 5, 136, 250, 251).
- Buhry, Laure, Michele Pace et Sylvain Saïghi (avr. 2012). « Global parameter estimation of an Hodgkin–Huxley formalism using membrane voltage recordings : Application to neuro-mimetic analog integrated circuits ». In : *Neurocomputing* 81, p. 75-85. ISSN : 09252312. DOI : 10.1016/j.neucom.2011.11.002. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231211006618> (cf. p. 26).
- Buhry, Laure et John Rinzel (nov. 2011). « Gamma-like activity in network models : The influence of intrinsic cellular properties ». In : *Proceedings of the 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA*. SfN. URL : <https://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=474fe91c-ec47-45f9-8abf-0414c4c90a50&cKey=f768e010-de26-489f-8f6a-18cebbb91563&mKey=%7B8334BE29-8911-4991-8C31-32B32DD5E6C8%7D> (cf. p. 30, 250).
- Burstein, Sumner (2015). « Cannabidiol (CBD) and its analogs : a review of their effects on inflammation ». In : *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23.7, p. 1377-1385. ISSN : 0968-0896. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089615000838> (cf. p. 221).
- Butler, J., P.F. Mendonca, H.P.C. Robinson et O. Paulsen (2016). « Intrinsic Cornu Ammonis Area 1 Theta-Nested Gamma Oscillations Induced by Optogenetic Theta Frequency Stimulation ». In : *J. of Neuroscience* 36.15, p. 4155-4169 (cf. p. 57).
- Buzsáki, György (jan. 2002). « Theta Oscillations in the Hippocampus ». In : *Neuron* 33.f, p. 325-340. ISSN : 08966273. DOI : 10.1016/S0896-6273(02)00586-X. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089662730200586X> (cf. p. 61, 110).
- (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press (cf. p. 59).
- (2015). « Hippocampal sharp wave-ripple : A cognitive biomarker for episodic memory and planning ». In : *Hippocampus* 25.10, p. 1073-1188. ISSN : 10981063. DOI : 10.1002/hipo.22488 (cf. p. 91, 99, 115).

- Buzsáki, György et Andreas Draguhn (juin 2004). « Neuronal oscillations in cortical networks. » In : *Science (New York, N.Y.)* 304.5679, p. 1926-9. ISSN : 1095-9203. DOI : 10.1126/science.1099745. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218136> (cf. p. 162).
- Buzsáki, György et Xiao-Jing Wang (2012). « Mechanisms of Gamma Oscillations ». In : *Annual Review of Neuroscience* 35.1, p. 203-225. ISSN : 0147-006X. DOI : 10.1146/annurev-neuro-062111-150444. arXiv : NIHMS150003 (cf. p. 61, 162).
- Cao, Y., K. S. Wilcox, C. E. Martin, J. Rachinsky T. L. Eberwine et M. A. Dichter (1996). « Presence of mRNA for glutamic acid decarboxylase in both excitatory and inhibitory neurons ». In : *Neurobiology* 93, p. 9844-9849 (cf. p. 33).
- Carbone, Emilio, Chiara Calorio et David H F Vandaël (2014). « T-type channel-mediated neurotransmitter release ». In : *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. 466.4. ISSN : 0031-6768 (cf. p. 229).
- Carlessi, Anelise S., Laura A. Borba, Alexandra I. Zugno, João Quevedo et Gislaïne Z. Réus (2019). « Gut microbiota–brain axis in depression : The role of neuroinflammation ». In : *European Journal of Neuroscience* n/a.n/a. DOI : 10.1111/ejn.14631. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejn.14631>. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.14631> (cf. p. 221).
- Catterall, William A (2011). « Voltage-gated calcium channels ». In : *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 3.8, a003947 (cf. p. 223, 226).
- Ceccarelli, B et WP Hurlbut (1980). « Ca<sup>2+</sup>-dependent recycling of synaptic vesicles at the frog neuromuscular junction. » In : *The Journal of Cell Biology* 87.1, p. 297-303 (cf. p. 228).
- Chatzikonstantis, G., H. Sidiropoulos, C. Strydis, M. Negrello, G. Smaragdos, C. I. De Zeeuw et D. J. Soudris (2019). « Multinode implementation of an extended Hodgkin–Huxley simulator ». In : *Neurocomputing* 329, p. 370-383. ISSN : 0925-2312. DOI : 10.1016/j.neucom.2018.10.062. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231218312906> (cf. p. 169).
- Chklovskii, D B, B W Mel et K Svoboda (2004). « Cortical rewiring and information storage. » In : *Nature* 431.7010, p. 782-788. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483599> (cf. p. 33).
- Chow, C.C. (1998). « Phase-locking in weakly heterogeneous neuronal networks ». In : *Physica D* 118, p. 343-370 (cf. p. 33).
- Chung, Hyowon, Kyerl Park, Hyun Jae Jang, Michael M Kohl et Jeehyun Kwag (2020). « Dissociation of somatostatin and parvalbumin interneurons circuit dysfunctions underlying hippocampal theta and gamma oscillations impaired by amyloid  $\beta$  oligomers in vivo ». In : *Brain Structure and Function*, p. 1-20 (cf. p. 224).
- Clark, Donald L et Burton S Rosner (1973). « Neurophysiologic effects of general anesthetics. I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man ». In : *Anesthesiology* 38.6, p. 564-82 (cf. p. 164).
- Clark, Kenneth H, Clayton A Wiley et Charles W Bradberry (2012). « Psychostimulant Abuse and Neuroinflammation : Emerging Evidence of Their Interconnection ». In : *Neurotoxicity Research* 23.2. ISSN : 1029-8428 (cf. p. 221).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Clopath, C, R Jolivet, A Rauch, H Luscher et W Gerstner (2007). « Predicting neuronal activity with simple models of the threshold type : Adaptive Exponential Integrate-and-Fire model with two compartments ». In : *Neurocomputing* 70.10-12, p. 1668. ISSN : 09252312. DOI : 10.1016/j.neucom.2006.10.047. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231206003602> (cf. p. 34).
- Cobb, S R, E H Buhl, K Halasy, O Paulsen et P Somogyi (1995). « Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons ». In : *Nature* 378.6552, p. 75-8. ISSN : 0028-0836. DOI : 10.1038/378075a0. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/378075a0> (cf. p. 29, 87, 140, 162).
- Colgin, Laura Lee (2013). « Mechanisms and functions of theta rhythms. » In : *Annual review of neuroscience* 36, p. 295-312. ISSN : 1545-4126. DOI : 10.1146/annurev-neuro-062012-170330. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724998> (cf. p. 66, 77, 87).
- (2016). « Rhythms of the hippocampal network ». In : *Nature Reviews Neuroscience*. ISSN : 1471-003X. DOI : 10.1038/nrn.2016.21. URL : <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrn.2016.21> (cf. p. 162).
- Colgin, Laura Lee et Edvard I Moser (oct. 2010). « Gamma oscillations in the hippocampus. » In : *Physiology* 25.5, p. 319-29. ISSN : 1548-9221. DOI : 10.1152/physiol.00021.2010. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940437> (cf. p. 61, 162).
- Compte, Albert (avr. 2006). « Computational and in vitro studies of persistent activity : edging towards cellular and synaptic mechanisms of working memory. » In : *Neuroscience* 139.1, p. 135-51. ISSN : 0306-4522. DOI : 10.1016/j.neuroscience.2005.06.011. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337341> (cf. p. 81).
- Conway, B A, D M Halliday, S F Farmer, U Shahani, P Maas, A I Weir et J R Rosenberg (1995). « Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man ». In : *Journal of Physiology* 489.3, p. 917-924 (cf. p. 163).
- Corbit, Victoria L., Timothy C. Whalen, Kevin T. Zitelli, Stephanie Y. Crilly, Jonathan E. Rubin et Aryn H. Gittis (2016). « Pallidostriatal Projections Promote  $\beta$  Oscillations in a Dopamine-Depleted Biophysical Network Model ». In : *J Neurosci* 36.20, p. 5556-5571. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.0339-16.2016. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871989/> (cf. p. 4, 178, 201).
- Cork, R C, J F Heaton, C E Campbell et J F Kihlstrom (1996). « Is there implicit memory after propofol sedation ? » In : *British journal of anaesthesia* 76.4, p. 492-8. ISSN : 0007-0912. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652318> (cf. p. 164).
- Couey, Jonathan J, Aree Witoelar, Sheng-Jia Zhang, Kang Zheng, Jing Ye, Benjamin Dunn, Rafal Czajkowski, May-Britt Moser, Edvard I Moser, Yasser Roudi et al. (2013). « Recurrent inhibitory circuitry as a mechanism for grid formation ». In : *Nature neuroscience* 16.3, p. 318-324 (cf. p. 98).
- Coulter, D. A. et C. Steinhauser (avr. 2015). « Role of Astrocytes in Epilepsy ». In : *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5.3, a022434-a022434. DOI : 10.1101/

- cshperspect.a022434. URL : <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022434> (cf. p. 116, 118).
- Crespel, Arielle, Michel Baldy-Moulinier et Philippe Coubes (fév. 1998). « The Relationship Between Sleep and Epilepsy in Frontal and Temporal Lobe Epilepsies : Practical and Physiopathologic Considerations ». In : *Epilepsia* 39.2, p. 150-157. DOI : 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01352.x. URL : <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01352.x> (cf. p. 133).
- Cressman, John R., Ghanim Ullah, Jokubas Ziburkus, Steven J. Schiff et Ernest Barreto (jan. 2009). « The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states : I. Single neuron dynamics ». In : *Journal of Computational Neuroscience* 26.2, p. 159-170. DOI : 10.1007/s10827-008-0132-4. URL : <https://doi.org/10.1007/s10827-008-0132-4> (cf. p. 115).
- Crews, Fulton T et Ryan P Vetreno (2014). « Neuroimmune basis of alcoholic brain damage ». In : *International review of neurobiology*. T. 118. Elsevier, p. 315-357.
- Crook, S M, G B Ermentrout et J M Bower (1998). « Spike frequency adaptation affects the synchronization properties of networks of cortical oscillations. » In : *Neural Computation* 10.4, p. 837-854. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9573408> (cf. p. 33).
- Csicsvari, Jozsef et David Dupret (2014). « Sharp wave/ripple network oscillations and learning-associated hippocampal maps ». In : *Philosophical transactions*. 369.1635. ISSN : 0962-8436 (cf. p. 61).
- Czirr E, Wyss-Coray T.. (2012). « The immunology of neurodegeneration ». In : *Journal of Clinical Investigation* 2012 122.4, p. 1156-1163. DOI : 10.1172/JCI58656 (cf. p. 222).
- Deeprouse, C., J. Andrade, S. Varma et N. Edwards (2004). « Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia ». In : *British Journal of Anaesthesia* 92.2, p. 171-177. ISSN : 00070912. DOI : 10.1093/bja/ae054 (cf. p. 164).
- DeLorenzo, Robert J et Steven D Freedman (1978). « Calcium dependent neurotransmitter release and protein phosphorylation in synaptic vesicles ». In : *Biochemical and Biophysical Research Communications* 80.1, p. 183-192 (cf. p. 228).
- Demont-Guignard, S., P. Benquet, U. Gerber et F. Wendling (déc. 2009). « Analysis of Intracerebral EEG Recordings of Epileptic Spikes : Insights From a Neural Network Model ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56.12, p. 2782-2795. ISSN : 1558-2531. DOI : 10.1109/TBME.2009.2028015 (cf. p. 115, 239).
- Denker, M., S. Roux, H. Lindén, M. Diesmann, A. Riehle et S. Grün (déc. 2011). « The Local Field Potential Reflects Surplus Spike Synchrony ». In : *Cerebral Cortex* 21.12, p. 2681-2695. ISSN : 1460-2199. DOI : 10.1093/cercor/bhr040. URL : <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr040> (cf. p. 20).
- Derambure, P., L. Defebvre, J.L. Bourriez, F. Cassim et J.D. Guieu (1999). « Désynchronisation et synchronisation liées à l'événement Étude de la réactivité des rythmes électrocorticaux en relation avec la planification et l'exécution du mouvement volontaire ». In : *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 29.1, p. 53-70. ISSN : 0987-7053. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(99\)80041-0](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(99)80041-0). URL :

## BIBLIOGRAPHIE

---

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987705399800410> (cf. p. 249).
- Deshpande, Laxmikant S., Jeffrey K. Lou, Ali Mian, Robert E. Blair, Sompong Sombati et Robert J. DeLorenzo (juil. 2007). « In vitro status epilepticus but not spontaneous recurrent seizures cause cell death in cultured hippocampal neurons ». In : *Epilepsy Research* 75.2-3, p. 171-179. DOI : 10.1016/j.eplepsyres.2007.05.011. URL : <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.05.011> (cf. p. 133).
- Destexhe, Alain, A Babloyantz et Terrence J Sejnowski (sept. 1993). « Ionic mechanisms for intrinsic slow oscillations in thalamic relay neurons. » In : *Biophysical journal* 65.4, p. 1538-52. ISSN : 0006-3495. DOI : 10.1016/S0006-3495(93)81190-1. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1225880%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 69).
- Destexhe, Alain, D Contreras, Terrence J Sejnowski et M Steriade (août 1994). « A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus. » In : *Journal of neurophysiology* 72.2, p. 803-18. ISSN : 0022-3077. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527077> (cf. p. 68, 70).
- Deuchars, J. et A. M. Thomson (1996). « CA1 pyramid-pyramid connections in rat hippocampus in vitro : Dual intracellular recordings with biocytin filling ». In : *Neuroscience* 74.4, p. 1009-1018. ISSN : 03064522. DOI : 10.1016/S0306-4522(96)00251-5 (cf. p. 78, 86).
- Dickerson, D. D., A. R. Wolff et D. K. Bilkey (sept. 2010). « Abnormal Long-Range Neural Synchrony in a Maternal Immune Activation Animal Model of Schizophrenia ». In : *J. Neurosci.* 30.37, p. 12424-12431. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.3046-10.2010. URL : <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3046-10.2010> (cf. p. 21).
- Dilly, Sébastien, Sylvie Poncin, Cédric Lamy, Jean-François Liégeois et Vincent Seutin (2012). « Physiologie, pharmacologie et modélisation de canaux potassiques-Zoom sur les canaux SK ». In : *médecine/sciences* 28.4, p. 395-402 (cf. p. 230).
- Doesburg, Sam M, Alexa B Roggeveen, Keiichi Kitajo et Lawrence M Ward (mar. 2008). « Large-scale Gamma-band phase synchronization and selective attention ». In : *Cerebral Cortex* 18.2, p. 386-96. ISSN : 1460-2199. DOI : 10.1093/cercor/bhm073. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556771> (cf. p. 32).
- Dolphin, Annette C et Amy Lee (2020). « Presynaptic calcium channels : specialized control of synaptic neurotransmitter release ». In : *Nature Reviews Neuroscience*, p. 1-17 (cf. p. 223, 224, 228, 229, 247).
- Dong, Wei, Tamara Radulovic, R Oliver Goral, Connon Thomas, Monica Suarez Montesinos, Debbie Guerrero-Given, Akari Hagiwara, Travis Putzke, Yamato Hida, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Naomi Kamasawa, Toshihisa Ohtsuka et Samuel M Young (2018). « CAST/ELKS Proteins Control Voltage-Gated Ca<sup>2+</sup> Channel Density and Synaptic Release Probability at a Mammalian Central Synapse ». In : *Cell reports*. 24.2. ISSN : 2211-1247 (cf. p. 229).
- Dragicevic, E, J Schiemann et B Liss (2015). « Dopamine midbrain neurons in health and Parkinson's disease : Emerging roles of voltage-gated calcium channels and ATP-sensitive potassium channels ». In : *Neuroscience*. 284. ISSN : 0306-4522 (cf. p. 242).

- Drever, Benjamin D., Gernot Riedel et Bettina Platt (2011). « The cholinergic system and hippocampal plasticity ». In : *Behavioural Brain Research* 221.2. The cholinergic system and brain function, p. 505-514. ISSN : 0166-4328. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.037>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643281000762X> (cf. p. 91).
- Drion, Guillaume, Laurent Massotte, Rodolphe Sepulchre et Vincent Seutin (2011). « How modeling can reconcile apparently discrepant experimental results : the case of pacemaking in dopaminergic neurons ». In : *PLoS Comput Biol* 7.5, e1002050 (cf. p. 242).
- Duda, Johanna, Christina Pötschke et Birgit Liss (2016). « Converging roles of ion channels, calcium, metabolic stress, and activity pattern of Substantia nigra dopaminergic neurons in health and Parkinson's disease ». In : *Journal of neurochemistry* 139, p. 156-178 (cf. p. 242).
- Al-Dujaili, Arafat Hussein, Hussein Kadhem Al-Hakeim, Ahmed Jasim Twayej et Michael Maes (2019). « Total and ionized calcium and magnesium are significantly lowered in drug-naïve depressed patients : effects of antidepressants and associations with immune activation ». In : *Metabolic brain disease*. 34.5. ISSN : 0885-7490 (cf. p. 220).
- Dumenieu, Mael, Oleg Senkov, Andrey Mironov, Emmanuel Bourinet, Michael R Kreutz, Alexander Dityatev, Martin Heine, Arthur Bikbaev et Jeffrey Lopez-Rojas (2018). « The low-threshold calcium channel Cav3.2 mediates burst firing of mature dentate granule cells ». In : *Cerebral Cortex* 28.7, p. 2594-2609 (cf. p. 240).
- Dupuy, Jean-Pierre (1941-....) (jan. 2000). *Les savants croient-ils en leurs théories ?* Versailles Cedex : Editions Quæ. ISBN : 978-2-75920-740-4 (cf. p. 17).
- Dyhrfjeld-Johnsen, Jonas (2008). « Upregulated H-Current in hyperexcitable CA1 dendrites after febrile seizures ». In : *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2. DOI : 10.3389/neuro.03.002.2008. URL : <https://doi.org/10.3389/neuro.03.002.2008> (cf. p. 115).
- Einevoll, Gaute T., Alain Destexhe, Markus Diesmann, Sonja Grün, Viktor Jirsa, Marc de Kamps, Michele Migliore, Torbjørn V. Ness, Hans E. Plesser et Felix Schürmann (2019). « The Scientific Case for Brain Simulations ». In : *Neuron* 102.4, p. 735-744. ISSN : 0896-6273. DOI : 10.1016/j.neuron.2019.03.027. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627319302909> (cf. p. 168).
- Eliasmith, Chris et Oliver Trujillo (2014). « The use and abuse of large-scale brain models ». In : *Current Opinion in Neurobiology*. Theoretical and computational neuroscience 25, p. 1-6. ISSN : 0959-4388. DOI : 10.1016/j.conb.2013.09.009. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095943881300189X> (cf. p. 169).
- Engel, Andreas K., Pascal Fries et Wolf Singer (2001). « Dynamic predictions : Oscillations and synchrony in top-down processing ». In : *Nature Reviews Neuroscience* 2.10, p. 704-716. ISSN : 1471-003X. DOI : 10.1038/35094565. URL : <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/35094565> (cf. p. 162).



## BIBLIOGRAPHIE

---

- Erickson, Emma K., Emily K. Grantham, Anna S. Warden et R.A. Harris (2019). « Neuroimmune signaling in alcohol use disorder ». In : *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 177, p. 34-60. ISSN : 0091-3057. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.12.007>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305718302442> (cf. p. 221).
- Ermentrout, Bard (1996). « Type I neurons, phase resettings curves and synchrony ». In : *Neural Comput* 8.5, p. 979-1001 (cf. p. 33).
- (2001). « Simplifying and Reducing Complex Models ». In : *Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks*, p. 307-323 (cf. p. 33).
- Ermentrout, Bard et Tae-Wook Ko (2009). « Delays and weakly coupled neuronal oscillators ». In : *Phil Trans Soc A* 367.1891, p. 1097-115. DOI : 10.1098/rsta.2008.0259 (cf. p. 33).
- Ermentrout, G. Bard et David H. Terman (2010). *Mathematical Foundations of Neuroscience*. New York, NY : Springer, xv, 422 p. ISBN : 978-0-387-87707-5. DOI : 10.1007/978-0-387-87708-2 (cf. p. 34, 36).
- Ersche, Karen D et Rainer Döffinger (2017). « Inflammation and infection in human cocaine addiction ». In : *Current opinion in behavioral sciences* 13, p. 203-209 (cf. p. 221).
- Faber, E. S. Louise et Pankaj Sah (2003). « Calcium-Activated Potassium Channels : Multiple Contributions to Neuronal Function ». In : *The Neuroscientist* 9.3. PMID : 15065814, p. 181-194. DOI : 10.1177/1073858403009003011. eprint : <https://doi.org/10.1177/1073858403009003011>. URL : <https://doi.org/10.1177/1073858403009003011> (cf. p. 226).
- (2007). « Functions of SK Channels in Central Neurons ». In : *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 34.10, p. 1077-1083. ISSN : 0305-1870. DOI : 10.1111/j.1440-1681.2007.04725.x. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1440-1681.2007.04725.x>. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1681.2007.04725.x> (cf. p. 226).
- Fan, Kai Y., Jérôme Baufreton, D. James Surmeier, C. Savio Chan et Mark D. Bevan (oct. 2012). « Proliferation of external globus pallidus-subthalamic nucleus synapses following degeneration of midbrain dopamine neurons ». In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32.40, p. 13718-13728. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.5750-11.2012. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475197/> (visité le 01/08/2018) (cf. p. 197).
- Fan, Xiaoduo, Donald C Goff et David C Henderson (2007). « Inflammation and schizophrenia ». In : *Expert Review of Neurotherapeutics* 7.7, p. 789-796. DOI : 10.1586/14737175.7.7.789. eprint : <https://doi.org/10.1586/14737175.7.7.789>. URL : <https://doi.org/10.1586/14737175.7.7.789> (cf. p. 221).
- Farmer, S. (juin 2002). « Neural rhythms in Parkinson's disease ». In : *Brain* 125.6, p. 1175-1176. DOI : 10.1093/brain/awf144. URL : <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf144> (cf. p. 21).

- Farrant, Mark et Zoltan Nusser (mar. 2005). « Variations on an inhibitory theme : phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. » In : *Nature reviews. Neuroscience* 6.3, p. 215-29. ISSN : 1471-003X. DOI : 10.1038/nrn1625. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738957> (cf. p. 138).
- Fatt, P. et B. Katz (1952). « Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. » In : *The Journal of physiology* 117.1. ISSN : 0022-3751 (cf. p. 228).
- Feigenson, Keith A, Alex W Kusnecov et Steven M Silverstein (2014). « Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia ». In : *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 38, p. 72-93 (cf. p. 221).
- Fell, Juergen, P Klaver, K Lehnertz, T Grunwald, C Schaller, C E Elger et G Fernández (déc. 2001). « Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. » In : *Nature neuroscience* 4.12, p. 1259-64. ISSN : 1097-6256. DOI : 10.1038/nn759. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694886> (cf. p. 163, 164).
- Fell, Juergen, Mario Staedtgen, Wieland Burr, Edgar Kockelmann, Christoph Helmstaedter, Carlo Schaller, Christian E Elger et Guillen Fernandez (sept. 2003). « Rhinal-hippocampal EEG coherence is reduced during human sleep ». In : *European Journal of Neuroscience* 18.6, p. 1711-1716. ISSN : 0953-816X. DOI : 10.1046/j.1460-9568.2003.02934.x. URL : <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1460-9568.2003.02934.x> (cf. p. 137).
- Fell, Juergen, G Widman, B Rehberg, Christian E Elger et G Fernández (fév. 2005). « Human mediotemporal EEG characteristics during propofol anesthesia. » In : *Biological cybernetics* 92.2, p. 92-100. ISSN : 0340-1200. DOI : 10.1007/s00422-004-0538-7. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685392> (cf. p. 138, 164).
- Feyerabend, Paul (mar. 1988). *Contre la Méthode*. Sous la dir. de Seuil. Baudouin Jurdant (Traducteur) Agnès Schlumberger (Traducteur). Seuil (cf. p. 17).
- Fischer, Yacov, Beat H. Gaehwiler et Scott M. Thompson (1999). « Activation of intrinsic hippocampal theta oscillations by acetylcholine in rat septo-hippocampal cocultures ». In : *The Journal of Physiology* 519.2, p. 405-413. ISSN : 00223751. DOI : 10.1111/j.1469-7793.1999.0405m.x (cf. p. 62, 66, 86).
- Formenti, Alessandro, Marzia Martina, Alessio Plebani et Mauro Mancina (1998). « Multiple modulatory effects of dopamine on calcium channel kinetics in adult rat sensory neurons ». In : *The Journal of physiology* 509.2. ISSN : 0022-3751 (cf. p. 229).
- Foster, David J et Matthew A Wilson (2006). « Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state ». In : *Nature* 440.7084, p. 680 (cf. p. 91).
- Fourcaud-Trocme, Nicolas, David Hansel, Carl van Vreeswijk et Nicolas Brunel (déc. 2003). « How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs ». In : *J Neurosci* 23.37, p. 11628-40. ISSN : 1529-2401. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684865> (cf. p. 34).
- Fourrier, Célia, Gaurav Singhal et Bernhard Baune (fév. 2019). « Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions ». In : *CNS Spectrums*. DOI : 10.1017/S1092852918001499 (cf. p. 216).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Fransén, Erik, Angel Alonso et Michael E Hasselmo (2002). « Simulations of the Role of the Muscarinic-Activated Calcium- Sensitive Nonspecific Cation Current I NCM in Entorhinal Neuronal ». In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22.3, p. 1081-1097 (cf. p. 86).
- Fraser, D D, D Doll et B A MacVicar (2001). « Serine/threonine protein phosphatases and synaptic inhibition regulate the expression of cholinergic-dependent plateau potentials ». In : *Journal of Neurophysiology* 85.3, p. 1197-1205. ISSN : 0022-3077 (cf. p. 85).
- Fraser, D D et B a MacVicar (1996). « Cholinergic-dependent plateau potential in hippocampal CA1 pyramidal neurons. » In : *The Journal of Neuroscience* 16.13, p. 4113-4128. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 85).
- Freund, T.F. et G. Buzsáki (1996). « Interneurons of the hippocampus ». In : *Hippocampus* 6.4, p. 347-470. ISSN : 1098-1063. DOI : 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIP01>3.0.CO;2-I. URL : [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:4%3C347::AID-HIP01%3E3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4%3C347::AID-HIP01%3E3.0.CO;2-I) (cf. p. 97).
- Fries, Pascal (oct. 2005). « A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence. » In : *Trends in cognitive sciences* 9.10, p. 474-80. ISSN : 1364-6613. DOI : 10.1016/j.tics.2005.08.011. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150631> (cf. p. 141, 162).
- Fries, Pascal, John R Reynolds, Alan E Rorie et Desimone Robert (2001). « Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention ». In : *Science* 291.5508, p. 1560-1563. ISSN : 00368075. DOI : 10.1126/science.1055465. URL : <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1055465> (cf. p. 32, 163).
- Fritschy, Jean-Marc, Tania Kiener, Viviane Boullieret et Fabienne Loup (mai 1999). « GABAergic neurons and GABAA-receptors in temporal lobe epilepsy ». In : *Neurochemistry International* 34.5, p. 435-445. DOI : 10.1016/S0197-0186(99)00040-6. URL : [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(99\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(99)00040-6) (cf. p. 118).
- Frotscher, Michael, Michael Schlander et Csaba Leranth (1986). « Cholinergic neurons in the hippocampus ». In : *Cell and Tissue Research* 246, p. 293-301. ISSN : 0302-766X. DOI : 10.1007/BF00215891 (cf. p. 87).
- Fujita, Tomohiro, Tomoki Fukai et Katsunori Kitano (juin 2012). « Influences of membrane properties on phase response curve and synchronization stability in a model globus pallidus neuron ». en. In : *Journal of Computational Neuroscience* 32.3, p. 539-553. ISSN : 0929-5313, 1573-6873. DOI : 10.1007/s10827-011-0368-2. URL : <http://link.springer.com/10.1007/s10827-011-0368-2> (visité le 05/07/2018) (cf. p. 195, 196, 203).
- Fukai, T. (1999). « Sequence generation in arbitrary temporal patterns from theta-nested gamma oscillations : a model of the basal ganglia-thalamo-cortical loops ». In : *Neural Networks* 12.7-8, p. 975-987. ISSN : 0893-6080. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(99\)00057-X](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(99)00057-X). URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089360809900057X> (cf. p. 91, 115).

- Funahashi, S, C J Bruce et Patricia S Goldman-Rakic (1989). « Mnemonic Coding of Visual Space in the Monkey's Dorsolateral Prefrontal Cortex ». In : *Journal of Neurophysiology* 61, p. 331-349 (cf. p. 77).
- Fuster, Joaquin (2008). « Executive Function ». In : *The Prefrontal Cortex*. 4<sup>e</sup> éd. Academic Press. Chap. Human Neur, p. 171-219 (cf. p. 66).
- Fuster, Joaquin et G. E. Alexander (août 1971). « Neuron Activity Related to Short-Term Memory ». In : *Science* 173.3997, p. 652-654. ISSN : 0036-8075. DOI : 10.1126/science.173.3997.652. URL : <http://www.sciencemag.org/content/173/3997/652.abstract> (cf. p. 66, 77).
- Garcia, Paul S, Scott E Kolesky et Andrew Jenkins (2010). « General anesthetic actions on GABA(A) receptors. » In : *Current neuropharmacology* 8.1, p. 2-9. ISSN : 1875-6190. DOI : 10.2174/157015910790909502. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808541%7B%5C%7D5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2866459> (cf. p. 140).
- Gaspard, Nicolas, Rafeed Alkawadri, Pue Farooque, Irina I. Goncharova et Hitten P. Zaveri (juin 2014). « Automatic detection of prominent interictal spikes in intracranial EEG : Validation of an algorithm and relationship to the seizure onset zone ». In : *Clinical Neurophysiology* 125.6, p. 1095-1103. DOI : 10.1016/j.clinph.2013.10.021. URL : <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.021> (cf. p. 122).
- Gelinas, Jennifer N, Dion Khodagholy, Thomas Thesen, Orrin Devinsky et György Buzsáki (avr. 2016). « Interictal epileptiform discharges induce hippocampal-cortical coupling in temporal lobe epilepsy ». In : *Nature Medicine* 22.6, p. 641-648. DOI : 10.1038/nm.4084. URL : <https://doi.org/10.1038/nm.4084> (cf. p. 112, 115).
- Gerstner, W (2000). « Population dynamics of spiking neurons : fast transients, asynchronous states, and locking. » In : *Neural Comput.* 12.1, p. 43-89 (cf. p. 33).
- Gerstner, W, J L Van Hemmen et J D Cowan (1996). « What matters in neuronal locking? » In : *Neural Comput.* 8, p. 1653-1676 (cf. p. 33).
- Ghoneim, Mohamed M et Robert I Block (1997). « Learning and Memory during General Anesthesia An Update ». In : *Anesthesiology* 87, p. 387-410 (cf. p. 164).
- Ghoneim, Mohamed M, Robert I. Block, Mary Haffarnan et Maya J. Mathews (2009). « Awareness during anesthesia : Risk factors, causes and sequelae : A review of reported cases in the literature ». In : *Anesthesia and Analgesia* 108.2, p. 527-535. ISSN : 00032999. DOI : 10.1213/ane.0b013e318193c634 (cf. p. 163).
- Gibbs, F A, E L Gibbs et W G Lennox (1936). « Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity ». In : *Archives of Internal Medicine* 60.1, p. 154-166 (cf. p. 164).
- Gin, Elan, Martin Falcke, Larry E Wagner, David I Yule et James Sneyd (2009). « A Kinetic Model of the Inositol Trisphosphate Receptor Based on Single-Channel Data ». In : *Biophysical journal*. 96.10. ISSN : 0006-3495 (cf. p. 222).
- Giovannini, Francesco, Beate Knauer, Motoharu Yoshida et Laure Buhry (jan. 2017). « The CAN-In network : A biologically inspired model for self-sustained theta oscillations and memory maintenance in the hippocampus ». In : *Hippocampus* 27.4, p. 450-463. ISSN : 10509631 (cf. p. 2, 5, 22, 62, 64, 91, 93, 250).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Giovannini, Francesco, Jean-Baptiste Schneider et Laure Buhry (2015a). « Investigating the Effects of Propofol-induced Tonic Inhibition on Rhythmic Neural Activity in a Hippocampal Interneuron Network ». In : *Proceedings of the 11th Bernstein Conference 2015, Heidelberg, Germany*. Heidelberg, Germany. URL : <https://abstracts.g-node.org/conference/BC15/abstracts%7B%5C%7D/uuid/a03ff732-7b92-4b8b-bfc4-16fb1d1d487f> (cf. p. 2, 5, 136).
- (2015b). « Investigating the effects of propofol-induced tonic inhibition on rhythmic neural activity in a hippocampal interneuron network ». In : *Proceedings of the 11th Bernstein Conference*. Heidelberg, Germany. URL : <https://abstracts.g-node.org/conference/BC15/abstracts%7B%5C%7D/uuid/a03ff732-7b92-4b8b-bfc4-16fb1d1d487f> (cf. p. 2, 5).
- Giovannini, Francesco, Motoharu Yoshida et Laure Buhry (2016). « Firing Patterns in Model Networks of Hippocampal Persistent Firing Neurons. » In : *Proceedings of the Society for Neuroscience annual meeting. San Diego, Novembre 2016*. (Cf. p. 2, 5, 64).
- Girardeau, G., K. Benchenane, S. I. Wiener, G. Buzsaki et M. B. Zugaro (sept. 2009). « Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory ». In : *Nat Neurosci* 12.10, p. 1222-1223. ISSN : 1097-6256. DOI : 10.1038/nm.2384. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2384> (cf. p. 61).
- Girardeau, Gabrielle et Michaël Zugaro (2011). « Hippocampal ripples and memory consolidation ». In : *Current Opinion in Neurobiology* 21.3. Behavioural and cognitive neuroscience, p. 452-459. ISSN : 0959-4388. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.02.005>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438811000316> (cf. p. 61, 91, 115).
- Gittis, Aryn H, Giao B Hang, Eva S LaDow, Liza R Shoenfeld, Bassam V Atallah, Steven Finkbeiner et Anatol C Kreitzer (2011). « Rapid target-specific remodeling of fast-spiking inhibitory circuits after loss of dopamine ». In : *Neuron* 71.5, p. 858-868 (cf. p. 197).
- Glykys, Joseph et Istvan Mody (déc. 2007). « Activation of GABAA receptors : views from outside the synaptic cleft. » In : *Neuron* 56.5, p. 763-770. ISSN : 0896-6273. DOI : 10.1016/j.neuron.2007.11.002. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18054854> (cf. p. 138).
- Goedeke, S. et M. Diesmann (jan. 2008). « The mechanism of synchronization in feed-forward neuronal networks ». In : *New Journal of Physics* 10.1, p. 015007+. ISSN : 1367-2630. DOI : 10.1088/1367-2630/10/1/015007. URL : <http://dx.doi.org/10.1088/1367-2630/10/1/015007> (cf. p. 22).
- Golomb, David, Karnit Donner, Liron Shacham, Dan Shlosberg, Yael Amitai et David Hansel (2007). « Mechanisms of Firing Patterns in Fast-Spiking Cortical Interneurons ». en. In : *PLoS Computational Biology* 3.8, e156. ISSN : 1553-734X, 1553-7358. DOI : 10.1371/journal.pcbi.0030156. URL : <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.0030156> (visité le 06/07/2018) (cf. p. 195, 197, 205).

- Golomb, David et David Hansel (1999). « The number of synaptic inputs and the synchrony of large, sparse neuronal networks. » In : *Neural Computation* 12.5, p. 1095-1139. URL : <http://cogprints.org/83/> (cf. p. 33).
- Gonzalez-Burgos, Guillermo, Raymond Y. Cho et David A. Lewis (2015). « Alterations in Cortical Network Oscillations and Parvalbumin Neurons in Schizophrenia ». In : *Biological Psychiatry* 77.12. Cortical Oscillations for Cognitive/Circuit Dysfunction in Psychiatric Disorders, p. 1031-1040. ISSN : 0006-3223. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.010>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315002243> (cf. p. 247).
- Goodman, Dan F M et Romain Brette (2009). « The Brian simulator ». In : *Frontiers in Neuroscience* 3.SEP, p. 192-197. ISSN : 16624548. DOI : [10.3389/neuro.01.026.2009](https://doi.org/10.3389/neuro.01.026.2009) (cf. p. 37, 74).
- (2008). « Brian : a simulator for spiking neural networks in Python ». In : *Front. Neuroinform.* 2. ISSN : 1662-5196. DOI : [10.3389/neuro.11.005.2008](https://doi.org/10.3389/neuro.11.005.2008). URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.11.005.2008/full> (cf. p. 182).
- Goodyer, Ian M. (2012). « Mathematical models as an aid for improving the validity of descriptive psychiatry ». In : *British Journal of Psychiatry* 201.5, p. 335-336. DOI : [10.1192/bjp.bp.112.109538](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.109538) (cf. p. 247).
- Goutagny, Romain, Jesse Jackson et Sylvain Williams (2009). « Self-generated theta oscillations in the hippocampus. » In : *Nature neuroscience* 12.12, p. 1491-3. ISSN : 1546-1726. DOI : [10.1038/nn.2440](https://doi.org/10.1038/nn.2440). URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19881503> (cf. p. 62, 66, 86, 87).
- Gray, C. M. (1994). « Synchronous oscillations in neuronal systems : Mechanisms and functions. » In : *J. Comp. Neurosci.* 1, p. 11-38 (cf. p. 32).
- Gray, Charles M., Peter König, Andreas K. Engel et Wolf Singer (1989). *Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties.* DOI : [10.1038/338334a0](https://doi.org/10.1038/338334a0). URL : <http://www.nature.com/doi/10.1038/338334a0> (cf. p. 162).
- Groff, JR, H DeRemigio et GD Smith (2009). « Markov chain models of ion channels and calcium release sites, chap. 2 ». In : *Stochastic Methods in Neuroscience*, p. 29-64 (cf. p. 222).
- Guerrier, Claire et David Holeman (2016). « Hybrid Markov-mass action law model for cell activation by rare binding events : Application to calcium induced vesicular release at neuronal synapses ». In : *Scientific reports.* 6.1. ISSN : 2045-2322 (cf. p. 222).
- Gugino, L. D., R. J. Chabot, L. S. Prichep, E. R. John, V. Formanek et L. S. Aglio (sept. 2001). « Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane ». In : *British Journal of Anaesthesia* 87.3, p. 421-428. ISSN : 1471-6771. DOI : [10.1093/bja/87.3.421](https://doi.org/10.1093/bja/87.3.421). URL : <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.3.421> (cf. p. 21, 165).
- Günay, Cengiz, Jeremy R. Edgerton et Dieter Jaeger (juil. 2008). « Channel Density Distributions Explain Spiking Variability in the Globus Pallidus : A Combined Physiology and Computer Simulation Database Approach ». In : *The Journal of neu-*

## BIBLIOGRAPHIE

---

- rosience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28.30, p. 7476-7491. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.4198-07.2008. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771640/> (visité le 09/07/2018) (cf. p. 195, 196).
- Guzman, Jaime N, Javier Sánchez-Padilla, C Savio Chan et D James Surmeier (2009). « Robust pacemaking in substantia nigra dopaminergic neurons ». In : *Journal of Neuroscience* 29.35, p. 11011-11019 (cf. p. 242).
- Habermann, Christopher J, Brendan J O'Brien, Heinz Wässle et Dario A Protti (2003). « AII Amacrine Cells Express L-Type Calcium Channels at Their Output Synapses ». In : *The journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 23.17. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 246).
- Hammond, C., H. Bergman et P. Brown (juil. 2007). « Pathological synchronization in Parkinson's disease : networks, models and treatments ». In : *Trends in Neurosciences* 30.7, p. 357-364. ISSN : 01662236. DOI : 10.1016/j.tins.2007.05.004. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004> (cf. p. 21).
- Hangya, Balázs, Zsolt Borhegyi, Nóra Szilágyi, Tamás F. Freund et Viktor Varga (2009). « GABAergic Neurons of the Medial Septum Lead the Hippocampal Network during Theta Activity ». In : *Journal of Neuroscience* 29.25, p. 8094-8102. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.5665-08.2009. eprint : <http://www.jneurosci.org/content/29/25/8094.full.pdf>. URL : <http://www.jneurosci.org/content/29/25/8094> (cf. p. 110).
- Hansel, D., G. Mato et C. Meunier (1995). « Synchrony in Excitatory Neural Networks ». In : *Neural Computation* 7.2, p. 307-337. ISSN : 0899-7667. DOI : 10.1162/neco.1995.7.2.307. URL : <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/neco.1995.7.2.307> (cf. p. 33, 58).
- Hansel, David, German Mato, Claude Meunier et L Neltner (1998). « On Numerical Simulations of Integrate-and-Fire Neural Networks ». In : *Neural Computation* 10, p. 467-83. DOI : 10.1162/089976698300017845. URL : [https://www.researchgate.net/publication/13757388\\_On\\_Numerical\\_Simulations\\_of\\_Integrate-and-Fire\\_Neural\\_Networks](https://www.researchgate.net/publication/13757388_On_Numerical_Simulations_of_Integrate-and-Fire_Neural_Networks) (cf. p. 171, 176, 181).
- Harrison, Paul J, Nicola Hall, Arne Mould, Noura Al-Juffali et Elizabeth M Tunbridge (2019). « Cellular calcium in bipolar disorder : systematic review and meta-analysis ». In : *Molecular Psychiatry*, p. 1-11 (cf. p. 216).
- Hartwich, K, T Pollak et T Klausberger (2009). « Distinct Firing Patterns of Identified Basket and Dendrite-Targeting Interneurons in the Prefrontal Cortex during Hippocampal Theta and Local Spindle Oscillations ». In : *The journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 29.30. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 239).
- Hashemi, Meysam, Axel Hutt, Laure Buhry et Jamie Sleight (avr. 2018). « Optimal Model Parameter Estimation from EEG Power Spectrum Features Observed during General Anesthesia ». In : *Neuroinformatics* 16.2. DOI : 10.1007/s12021-018-9369-x (cf. p. 2, 26, 136, 251).
- Hasselmo, Michael E (sept. 1999). « Neuromodulation : acetylcholine and memory consolidation ». In : *Trends in Cognitive Sciences* 3.9, p. 351-359. ISSN : 13646613. DOI :

- 10.1016/S1364-6613(99)01365-0. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661399013650> (cf. p. 62, 91, 107).
- Hawrylycz, Michael, Costas Anastassiou, Anton Arkhipov, Jim Berg, Michael Buice, Nicholas Cain, Nathan W. Gouwens, Sergey Gratiy, Ramakrishnan Iyer, Jung Hoon Lee, Stefan Mihalas, Catalin Mitelut, Shawn Olsen, R. Clay Reid, Corinne Teeter, Saskia de Vries, Jack Waters, Hongkui Zeng, Christof Koch et MindScope (2016). « Inferring cortical function in the mouse visual system through large-scale systems neuroscience ». In : *Proc Natl Acad Sci USA* 113.27, p. 7337-7344. ISSN : 0027-8424, 1091-6490. DOI : 10.1073/pnas.1512901113. URL : <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1512901113> (cf. p. 168).
- Hefft, Stefan et Peter Jonas (2005). « Asynchronous GABA release generates long-lasting inhibition at a hippocampal interneuron–principal neuron synapse ». In : *Nature neuroscience*. 8.10. ISSN : 1097-6256 (cf. p. 228).
- Heinemann, Stefan H., Heinrich Terlau, Walter Stühmer, Keiji Imoto et Shosaku Numa (1992). « Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations ». In : *Nature* 356, p. 441-443. DOI : 10.1038/356441a0 (cf. p. 226).
- Herrmann, C. S., M. H. Munk et A. K. Engel (août 2004). « Cognitive functions of gamma-band activity : memory match and utilization. » In : *Trends in cognitive sciences* 8.8, p. 347-355. ISSN : 1364-6613. DOI : 10.1016/j.tics.2004.06.006. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2004.06.006> (cf. p. 21, 32).
- Hessler, Neal A, Aneil M Shirke et Roberto Malinow (1993). « The probability of transmitter release at a mammalian central synapse ». In : *Nature* 366.6455, p. 569-572 (cf. p. 228).
- Hipp, Joerg, Andreas Engel et Markus Siegel (2011). « Oscillatory synchronization in large-scale cortical networks predicts perception ». In : *Neuron* 69.2, p. 387-396. ISSN : 1097-4199 (cf. p. 32).
- Hirsch, Etienne C. et David G. Standaert (2020). « Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson’s Disease ». In : *Movement Disorders* n/a.n/a. DOI : 10.1002/mds.28075. eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mds.28075>. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.28075> (cf. p. 220).
- Hodgkin, A. L. et A. F. Huxley (1952). « A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve ». In : *The Journal of Physiology* 117.4, p. 500-544. ISSN : 1469-7793. DOI : 10.1113/jphysiol.1952.sp004764. URL : <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764> (cf. p. 22, 23, 24, 68, 69, 93).
- Hofmanis, Janis, Olivier Caspary, Valérie Louis-Dorr et Louis Maillard (jan. 2011). « Automatic depth electrode localization in intracranial space ». In : *4th International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing, Biosignals 2011*. Rome, Italy, CDROM. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00605570> (cf. p. 92, 120).
- Hori, Hiroaki et Yoshiharu Kim (2019). « Inflammation and post-traumatic stress disorder ». In : *Psychiatry and clinical neurosciences* 73.4, p. 143-153 (cf. p. 221).



## BIBLIOGRAPHIE

---

- Houston, Catriona M, Thomas P McGee, Georgina Mackenzie, Kevin Troyano-Cuturi, Pablo Mateos Rodriguez, Elena Kutsarova, Efthymia Diamanti, Alastair M Hosie, Nicholas P Franks et Stephen G Brickley (mar. 2012). « Are extrasynaptic GABA receptors important targets for sedative/hypnotic drugs? » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32.11, p. 3887-97. ISSN : 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.5406-11.2012. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423109> (cf. p. 138).
- Howard, Marc W, Daniel S Rizzuto, Jeremy B Caplan, Joseph R Madsen, John E Lisman, Richard Aschenbrenner-Scheibe, Andreas Schulze-Bonhage et Michael J Kahana (déc. 2003). « Gamma Oscillations Correlate with Working Memory Load in Humans ». In : *Cerebral Cortex* 13.12, p. 1369-1374. ISSN : 1460-2199. DOI : 10.1093/cercor/bhg084. URL : <http://www.cercor.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/cercor/bhg084> (cf. p. 61, 66).
- Huberfeld, G., L. Wittner, S. Clemenceau, M. Baulac, K. Kaila, R. Miles et C. Rivera (sept. 2007). « Perturbed Chloride Homeostasis and GABAergic Signaling in Human Temporal Lobe Epilepsy ». In : *Journal of Neuroscience* 27.37, p. 9866-9873. DOI : 10.1523/jneurosci.2761-07.2007. URL : <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2761-07.2007> (cf. p. 116, 118).
- Hutt, Axel et Laure Buhry (2014a). « Study of GABAergic extra-synaptic tonic inhibition in single neurons and neural populations by traversing neural scales : application to propofol-induced anaesthesia ». In : *Journal of Computational Neuroscience*. URL : <https://hal.inria.fr/hal-00916420> (cf. p. 250).
- (déc. 2014b). « Study of GABAergic extra-synaptic tonic inhibition in single neurons and neural populations by traversing neural scales : application to propofol-induced anaesthesia. » In : *Journal of computational neuroscience* 37.3, p. 417-37. ISSN : 1573-6873. DOI : 10.1007/s10827-014-0512-x. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4224752%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 137, 141, 143).
- Huys, Quentin JM, Tiago V Maia et Michael J Frank (2016). « Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications ». In : *Nature neuroscience* 19.3, p. 404 (cf. p. 247).
- Ibarz, Jose M., Guglielmo Foffani, Elena Cid, Marion Inostroza et Liset Menendez de la Prida (2010). « Emergent Dynamics of Fast Ripples in the Epileptic Hippocampus ». In : *Journal of Neuroscience* 30.48, p. 16249-16261. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.3357-10.2010. eprint : <https://www.jneurosci.org/content/30/48/16249.full.pdf>. URL : <https://www.jneurosci.org/content/30/48/16249> (cf. p. 113).
- Izhikevich, Eugene et Gerald Edelman (mar. 2008). « Large-scale model of mammalian thalamocortical systems ». In : *Proc Natl Acad Sci USA* 105.9, p. 3593-8. ISSN : 1091-6490. DOI : 10.1073/pnas.0712231105. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2265160%5C&tool=pmcentrez%5C&rendertype=abstract> (cf. p. 169, 170).

- Izhikevich, Eugene M (jan. 2003). « Simple model of spiking neurons. » In : *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council* 14.6, p. 1569-72. ISSN : 1045-9227. DOI : 10.1109/TNN.2003.820440. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18244602> (cf. p. 34, 36, 49).
- (oct. 2007). « Solving the distal reward problem through linkage of STDP and dopamine signaling. » In : *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 17.10, p. 2443-52. ISSN : 1047-3211. DOI : 10.1093/cercor/bhl152. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220510> (cf. p. 34, 35, 36, 49).
- Jalonen, TO, RR Margraf, DB Wielt, CJ Charniga, M-L Linne et HK Kimelberg (1997). « Serotonin induces inward potassium and calcium currents in rat cortical astrocytes ». In : *Brain research* 758.1-2, p. 69-82 (cf. p. 222).
- Jin, Young-Ho, Zhenxiong Zhang, David Mendelowitz et Michael C. Andresen (août 2009). « Presynaptic actions of propofol enhance inhibitory synaptic transmission in isolated solitary tract nucleus neurons ». In : *Brain Research* 1286, p. 75-83. ISSN : 00068993. DOI : 10.1016/j.brainres.2009.06.058. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.058> (cf. p. 154, 162).
- Jinno, Shozo et Toshio Kosaka (2010). « Stereological estimation of numerical densities of glutamatergic principal neurons in the mouse hippocampus ». In : *Hippocampus* 20.7, p. 829-840. ISSN : 1098-1063. DOI : 10.1002/hipo.20685. URL : <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20685> (cf. p. 95).
- Jochems, Arthur et Motoharu Yoshida (juil. 2013). « Persistent firing supported by an intrinsic cellular mechanism in hippocampal CA3 pyramidal cells. » In : *The European journal of neuroscience* 38.2, p. 2250-9. ISSN : 1460-9568. DOI : 10.1111/ejn.12236. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651161> (cf. p. 74, 85).
- (2015). « A robust in vivo-like persistent firing supported by a hybrid of intracellular and synaptic mechanisms. » In : *PLoS one* 10.4, e0123799. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0123799. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4406621%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 68, 69, 77, 219).
- Jolivet, Renaud, Felix Schürmann, Thomas K Berger, Richard Naud, Wulfram Gerstner et Arnd Roth (2008). « The quantitative single-neuron modeling competition ». In : *Biol. Cybern.* 99.4-5, p. 417. ISSN : 1432-0770. DOI : 10.1007/s00422-008-0261-x. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011928> (cf. p. 34).
- Jonas, Peter, Josef Bischofberger, Desdemona Fricker et Richard Miles (2004). « Interneuron Diversity series : Fast in, fast out - Temporal and spatial signal processing in hippocampal interneurons ». In : *Trends in Neurosciences* 27.1, p. 30-40. ISSN : 01662236. DOI : 10.1016/j.tins.2003.10.010 (cf. p. 140).
- Jones, J G (1994). « Perception and memory during general anaesthesia ». In : *British Journal of Anaesthesia* 73.1, p. 31-37 (cf. p. 163, 164).
- Joo, Hannah R et Loren M Frank (2018). « The hippocampal sharp wave-ripple in memory retrieval for immediate use and consolidation ». In : *Nature reviews.* 19.12. ISSN : 1471-003X (cf. p. 61).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Jordan, Jakob, Tammo Ippen, Moritz Helias, Itaru Kitayama, Mitsuhsa Sato, Jun Igarashi, Markus Diesmann et Susanne Kunkel (2018). « Extremely Scalable Spiking Neuronal Network Simulation Code : From Laptops to Exascale Computers ». In : *Front. Neuroinform.* 12. Publisher : Frontiers. ISSN : 1662-5196. DOI : 10.3389/fninf.2018.00002. URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2018.00002/full> (cf. p. 171).
- Kaczorowski, Catherine Cook, John Disterhoft et Nelson Spruston (2007). « Stability and plasticity of intrinsic membrane properties in hippocampal CA1 pyramidal neurons : effects of internal anions. » In : *The Journal of physiology* 578.Pt 3, p. 799-818. ISSN : 0022-3751. DOI : 10.1113/jphysiol.2006.124586 (cf. p. 85).
- Kadish, Inga, Olivier Thibault, Eric M Blalock, Kuey-C Chen, John C Gant, Nada M Porter et Philip W Landfield (2009). « Hippocampal and cognitive aging across the lifespan : a bioenergetic shift precedes and increased cholesterol trafficking parallels memory impairment ». In : *Journal of Neuroscience* 29.6, p. 1805-1816 (cf. p. 221).
- Kahana, Michael J., David Seelig et Joseph R. Madsen (2001). « Theta returns ». In : *Current Opinion in Neurobiology* 11.6, p. 739-744. ISSN : 09594388. DOI : 10.1016/S0959-4388(01)00278-1 (cf. p. 162).
- Kang, D., M. Ding, I. Topchiy, L. Shifflett et B. Kocsis (2015). « Theta-rhythmic drive between medial septum and hippocampus in slow-wave sleep and microarousal : a Granger causality analysis ». In : *Journal of Neurophysiology* 114.5. PMID : 26354315, p. 2797-2803. DOI : 10.1152/jn.00542.2015. eprint : <https://doi.org/10.1152/jn.00542.2015>. URL : <https://doi.org/10.1152/jn.00542.2015> (cf. p. 110).
- Kearse, Lee A., Paul Manberg, Nassib Chamoun, Fred deBros et Alan Zaslavsky (déc. 1994). « Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Correlates with Patient Movement to Skin Incision during Propofol/Nitrous Oxide Anesthesia ». In : *Anesthesiology* 81.6, p. 1365-1370. ISSN : 0003-3022. DOI : 10.1097/00000542-199412000-00010. eprint : <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/81/6/1365/370917/0000542-199412000-00010.pdf>. URL : <https://doi.org/10.1097/00000542-199412000-00010> (cf. p. 137).
- Kemp, MJ et TP Powell (1971). « The structure of the caudate nucleus of the cat : light and electron microscopy ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*. URL : <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.1971.0102> (cf. p. 178).
- Kepecs, Adam et Gordon Fishell (2014). « Interneuron cell types are fit to function ». In : *Nature* 505.7483. ISSN : 0028-0836 (cf. p. 239).
- Kerssens, Chantal, Gitta H. Lubke, Jan Klein, Andries van der Woerd et Benno Bonke (août 2002). « Memory function during propofol and alfentanil anesthesia : predictive value of individual differences. » In : *Anesthesiology* 97.2, p. 382-389. ISSN : 0003-3022. URL : <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151928> (cf. p. 137).
- Kerssens, Chantal, Takashi Ouchi et Peter S Sebel (2005). « No Evidence of Memory Function during Anesthesia with Propofol or Isoflurane with Close Control of Hypnotic State ». In : *Anesthesiology* 102.1, p. 57-62. ISSN : 0003-3022. DOI : 10.1097/00000542-200501000-00012 (cf. p. 164).

- Kiersey, Donald K., Reginald G. Bickford et Albert Faulconer (1951). « Electro-encephalographic patterns produced by thiopental sodium during surgical operations : Description and classification ». In : *British Journal of Anaesthesia* 23.3, p. 141-152. ISSN : 00070912. DOI : 10.1093/bja/23.3.141 (cf. p. 164).
- Kihlstrom, John F., Daniel L Schacter, Randall C. Cork, Catherine a. Hurt et Steven E. Behr (sept. 1990). « Implicit and Explicit Memory Following Surgical Anesthesia ». In : *Psychological Science* 1.5, p. 303-306. ISSN : 0956-7976. DOI : 10.1111/j.1467-9280.1990.tb00222.x. URL : <http://pss.sagepub.com/lookup/doi/10.1111/j.1467-9280.1990.tb00222.x> (cf. p. 164).
- Kimelberg, Harold K (1995). « Receptors on astrocytes—what possible functions ? » In : *Neurochemistry international* 26.1, p. 27-40 (cf. p. 222).
- Kish, Leonard J., Michael R. Palmer et Greg A. Gerhardt (1999). « Multiple single-unit recordings in the striatum of freely moving animals : effects of apomorphine and d-amphetamine in normal and unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats ». In : *Brain Research* 833.1, p. 58-70. ISSN : 0006-8993. DOI : 10.1016/S0006-8993(99)01496-1. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899399014961> (cf. p. 185).
- Kitamura, Akira, Ryoichi Sato, William Marszalec, Jay Z Yeh, Ryo Ogawa et Toshio Narahashi (2004). « Halothane and propofol modulation of gamma-aminobutyric acidA receptor single-channel currents. » In : *Anesthesia and analgesia* 99.2, 409-15, table of contents. ISSN : 0003-2999. DOI : 10.1213/01.ANE.0000131969.46439.71. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271715> (cf. p. 140, 151, 162).
- Kleen, J. K., R. C. Scott, G. L. Holmes, D. W. Roberts, M. M. Rundle, M. Testorf, P.-P. Lenck-Santini et B. C. Jobst (mai 2013). « Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans ». In : *Neurology* 81.1, p. 18-24. DOI : 10.1212/wnl.0b013e318297ee50. URL : <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318297ee50> (cf. p. 112, 115, 135).
- Knauer, Beate (2015). « Persistent firing and depolarization block in rat Ca1 pyramidal neurons ». Thèse de doct. Ruhr University Bochum, p. 208. URL : <http://hss-opus.ub.ruhr-uni-bochum.de/opus4/frontdoor/index/index/year/2016/docId/4608> (cf. p. 68, 85).
- Knauer, Beate, Arthur Jochems, Maria Jesus Valero-Aracama et Motoharu Yoshida (sept. 2013). « Long-lasting intrinsic persistent firing in rat CA1 pyramidal cells : a possible mechanism for active maintenance of memory ». In : *Hippocampus* 23.9, p. 820-31. ISSN : 1098-1063. DOI : 10.1002/hipo.22136. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609880> (cf. p. 62, 66, 71, 74, 77, 83, 85, 86).
- Knight, J.C. et T. Nowotny (avr. 2020). « Larger GPU-accelerated brain simulations with procedural connectivity ». Preprint : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.063693v1> (cf. p. 170).
- Knoflach D. Schicker K., Glösmann M. et Koschak A. (2015). « Gain-of-function nature of Cav1.4 L-type calcium channels alters firing properties of mouse retinal ganglion cells. » In : *Channels (Austin)*. 9.5, p. 298-306. DOI : 10.1080/19336950.2015.1078040 (cf. p. 223).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Koch, Professor of Computation {and} Neural Systems Christof, Christof Koch et Idan Segev (1998). *Methods in Neuronal Modeling : From Ions to Networks*. Google-Books-ID : 5GMV2onekvsC. MIT Press. 700 p. ISBN : 978-0-262-11231-4 (cf. p. 169).
- Kocsis, B, A Bragin et György Buzsáki (1999). « Interdependence of multiple theta generators in the hippocampus : a partial coherence analysis. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19.14, p. 6200-6212. ISSN : 1529-2401 (cf. p. 62, 66, 86).
- Komendantov, Alexander O, Siva Venkadesh, Christopher L Rees, Diek W Wheeler, David J Hamilton et Giorgio A Ascoli (2019). « Quantitative firing pattern phenotyping of hippocampal neuron types ». In : *Scientific reports*. 9.1. ISSN : 2045-2322 (cf. p. 239).
- Kopell, N et GB Ermentrout (2002). « Mechanisms of phase-locking and frequency control in pairs of coupled neural oscillators ». In : *Handbook of dynamical systems* 2, p. 3-54 (cf. p. 22).
- (2004). « Chemical and electrical synapses perform complementary roles in the synchronization of interneuronal networks ». In : *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 101, p. 15482-7 (cf. p. 22, 53, 56).
- Kopell, N. (1988). *Toward a theory of modeling central pattern generators*. In A. Cohen (Ed.) New York : Wiley, p. 369-413 (cf. p. 33).
- Kopell, Nancy J, C Boegers, D Pervouchine, P Malerba et A Tort (2010). « Gamma and theta rhythms in biophysical models of hippocampal circuits ». In : *Hippocampal Microcircuits A Computational Modeler's Resource Book*. Sous la dir. de Vassilis Cutsuridis, Bruce Graham, Stuart Cobb et Imre Vida. New York, NY : Springer New York. Chap. Gamma and, p. 423-457. ISBN : 978-1-4419-0995-4. DOI : 10.1007/978-1-4419-0996-1. URL : <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0996-1> (cf. p. 71, 78, 141).
- Krashia, Paraskevi, Alberto Cordella, Annalisa Nobili, Livia La Barbera, Mauro Federici, Alessandro Leuti, Federica Campanelli, Giuseppina Natale, Gioia Marino, Valeria Calabrese, Francescangelo Vedele, Veronica Ghiglieri, Barbara Picconi, Giulia Di Lazzaro, Tommaso Schirinzi, Giulia Sancesario, Nicolas Casadei, Olaf Riess, Sergio Bernardini et Antonio Pisani (2019). « Blunting neuroinflammation with resolvin D1 prevents early pathology in a rat model of Parkinson's disease ». In : *Nature communications*. 10.1. ISSN : 2041-1723 (cf. p. 220).
- Krauss, G. L., M. Summerfield, J. Brandt, S. Breiter et D. Ruchkin (oct. 1997). « Mesial temporal spikes interfere with working memory ». In : *Neurology* 49.4, p. 975-980 (cf. p. 112, 115, 135).
- Kshatri, Aravind S, Alberto Gonzalez-Hernandez et Teresa Giraldez (juil. 2018). « Physiological Roles and Therapeutic Potential of Ca<sup>2+</sup> Activated Potassium Channels in the Nervous System ». In : *Frontiers in molecular neuroscience*. 11. ISSN : 1662-5099 (cf. p. 215).
- Kunkel, Susanne, Tobias C. Potjans, Jochen Martin Eppler, Hans Ekkehard Ekkehard Plesser, Abigail Morrison et Markus Diesmann (2012). « Meeting the Memory Challenges of Brain-Scale Network Simulation ». In : *Front. Neuroinform.* 5. Publisher :

- Frontiers. ISSN : 1662-5196. DOI : 10.3389/fninf.2011.00035. URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2011.00035/full> (cf. p. 171).
- Kunkel, Susanne, Maximilian Schmidt, Jochen M. Eppler, Hans E. Plesser, Gen Masumoto, Jun Igarashi, Shin Ishii, Tomoki Fukai, Abigail Morrison, Markus Diesmann et Moritz Helias (2014). « Spiking network simulation code for petascale computers ». In : *Front. Neuroinform.* 8. Publisher : Frontiers. ISSN : 1662-5196. DOI : 10.3389/fninf.2014.00078. URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2014.00078/full> (cf. p. 171).
- L'Ecuyer, Pierre et Richard Simard (août 2007). « TestU01 : A C Library for Empirical Testing of Random Number Generators ». In : *ACM Trans. Math. Softw.* 33.4, 22 :1-22 :40. ISSN : 0098-3500. DOI : 10.1145/1268776.1268777. URL : <http://doi.acm.org/10.1145/1268776.1268777> (cf. p. 170, 175).
- Ladenbauer, J., M. Augustin, L. Shiau et K. Obermayer (2012). « Impact of adaptation currents on synchronization properties of coupled exponential integrate-and-fire neurons ». In : *PLoS Comput. Biol.* Biol 8(4) : e1002478. doi : 10.1371 /journal.pcbi.1002478 (cf. p. 33, 34).
- Lalla, Laetitia, Pavel E. Rueda Orozco, Maria-Teresa Jurado-Parras, Andrea Brovelli et David Robbe (2017). « Local or Not Local : Investigating the Nature of Striatal Theta Oscillations in Behaving Rats ». In : *eNeuro* 4.5. DOI : 10.1523/ENEURO.0128-17.2017. eprint : <https://www.eneuro.org/content/4/5/ENEURO.0128-17.2017.full.pdf>. URL : <https://www.eneuro.org/content/4/5/ENEURO.0128-17.2017> (cf. p. 243).
- Lamy, Cédric (2010). « Propriétés biophysiques et pharmacologie des canaux KCa2 ». Thèse de doct. Doctorat en sciences biomédicales et pharmaceutiques Doctorat en sciences biomédicales et pharmaceutiques, Département Médecine - Pharmacie. URL : <http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-09032011-114127/> (cf. p. 226, 227).
- Lansner, Anders et Markus Diesmann (2012). « Virtues, Pitfalls, and Methodology of Neuronal Network Modeling and Simulations on Supercomputers ». In : *Computational Systems Neurobiology*. Sous la dir. de N. Le Novère. Dordrecht : Springer Netherlands, p. 283-315. ISBN : 978-94-007-3858-4. DOI : 10.1007/978-94-007-3858-4\_10. URL : [https://doi.org/10.1007/978-94-007-3858-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-94-007-3858-4_10) (cf. p. 169, 171).
- Lee, Albert K. et Matthew A. Wilson (2002). « Memory of Sequential Experience in the Hippocampus during Slow Wave Sleep ». In : *Neuron* 36.6, p. 1183-1194. ISSN : 0896-6273. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01096-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01096-6). URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627302010966> (cf. p. 231).
- Lee, Chieh-Hsin et Fabrizio Giuliani (2019). « The Role of Inflammation in Depression and Fatigue ». In : *Frontiers in Immunology* 10, p. 1696. ISSN : 1664-3224. DOI : 10.3389/fimmu.2019.01696. URL : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01696> (cf. p. 221).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Lefort, Sandrine, Christian Tamm, J. C. Floyd Sarría et Carl C H Petersen (2009). « The Excitatory Neuronal Network of the C2 Barrel Column in Mouse Primary Somatosensory Cortex ». In : *Neuron* 61.2, p. 301-316 (cf. p. 33).
- Lehmer, D. H. (1951). « Mathematical methods in large-scale computing units ». In : *Proceedings of a Second Symposium on Large Scale Digital Calculating Machinery*. T. 26. Annals of the Computation Laboratory, Harvard Univ., p. 141-146 (cf. p. 175).
- Lehnertz, K., S. Bialonski, M-T. Horstmann, D. Krug, A. Rothkegel, M. Staniek et T. Wagner (sept. 2009). « Synchronization phenomena in human epileptic brain networks ». In : *Journal of Neuroscience Methods* 183.1, p. 42-48. ISSN : 01650270. DOI : 10.1016/j.jneumeth.2009.05.015. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.05.015> (cf. p. 21).
- Lengyel, Máté, Jeehyun Kwag, Ole Paulsen et Peter Dayan (2005). « Matching storage and recall : hippocampal spike timing-dependent plasticity and phase response curves ». In : *Nature neurosci* 8.12, p. 1677-83. ISSN : 1097-6256. DOI : 10.1038/nrn1561 (cf. p. 32).
- Lerche, Holger, Mala Shah, Heinz Beck, Jeff Noebels, Dan Johnston et Angela Vincent (déc. 2012). « Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy ». In : *The Journal of Physiology* 591.4, p. 753-764. DOI : 10.1113/jphysiol.2012.240606. URL : <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.240606> (cf. p. 116, 118).
- Li, Liyi, Josef Bischofberger et Peter Jonas (2007). « Differential Gating and Recruitment of P/Q-, N-, and R-Type Ca<sup>2+</sup> Channels in Hippocampal Mossy Fiber Boutons ». In : *Journal of Neuroscience* 27.49, p. 13420-13429. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.1709-07.2007. eprint : <https://www.jneurosci.org/content/27/49/13420.full.pdf>. URL : <https://www.jneurosci.org/content/27/49/13420> (cf. p. 228).
- Lichtman, Jeff W et Joshua R Sanes (2008). « Ome sweet ome : what can the genome tell us about the connectome? » In : *Current Opinion in Neurobiology* 18.3, p. 346-353. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801435> (cf. p. 33).
- Lindahl, Mikael et Jeanette Hellgren Kotaleski (2017). « Untangling Basal Ganglia Network Dynamics and Function : Role of Dopamine Depletion and Inhibition Investigated in a Spiking Network Model ». In : *eNeuro* 3.6. ISSN : 2373-2822. DOI : 10.1523/ENEURO.0156-16.2016. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228592/> (cf. p. 179, 200).
- Lindahl, Mikael, Iman Kamali Sarvestani, Örjan Ekeberg et Jeanette Kotaleski (2013). « Signal enhancement in the output stage of the basal ganglia by synaptic short-term plasticity in the direct, indirect, and hyperdirect pathways ». English. In : *Frontiers in Computational Neuroscience* 7. ISSN : 1662-5188. DOI : 10.3389/fncom.2013.00076. URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncom.2013.00076/full> (visité le 09/07/2018) (cf. p. 200).
- Lipasti, M.H., A. Nere, A. Hashmi et J.F. Wakerly (2019). *Efficient and scalable systems for calculating neural network connectivity in an event-driven way*. Talchemy Corporation. US patent : US10339439B2. URL : <https://patents.justia.com/patent/10339439> (cf. p. 170, 171).

- Lisman, J. E., H. J. Pi, Y. Zhang et N. A. Otmakhova (juil. 2010). « A Thalamo-Hippocampal-Ventral Tegmental Area Loop May Produce the Positive Feedback that Underlies the Psychotic Break in Schizophrenia ». In : *Biological Psychiatry* 68.1, p. 17-24. ISSN : 00063223. DOI : 10.1016/j.biopsych.2010.04.007. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.007> (cf. p. 66, 162).
- Lisman, John E et Ole Jensen (2013). « The Theta-Gamma Neural Code ». In : *Neuron* 77.6, p. 1002-1016. ISSN : 08966273. DOI : 10.1016/j.neuron.2013.03.007. arXiv : NIHMS150003. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007> (cf. p. 61, 66, 162).
- Liss, Birgit et Jörg Striessnig (2019). « The Potential of L-Type Calcium Channels as a Drug Target for Neuroprotective Therapy in Parkinson's Disease ». In : *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 59.1. PMID : 30625283, p. 263-289. DOI : 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021214. eprint : <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021214>. URL : <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021214> (cf. p. 220, 241).
- Llinas, R. et U. Ribary (1993). « Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90.5, p. 2078-2081. ISSN : 0027-8424. DOI : 10.1073/pnas.90.5.2078. URL : <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.90.5.2078> (cf. p. 162).
- Loane, David J., Pedro A. Lima et Neil V. Marrion (2007). « Co-assembly of N-type Ca<sup>2+</sup> and BK channels underlies functional coupling in rat brain ». In : *Journal of Cell Science* 120.6, p. 985-995. ISSN : 0021-9533. DOI : 10.1242/jcs.03399. eprint : <https://jcs.biologists.org/content/120/6/985.full.pdf>. URL : <https://jcs.biologists.org/content/120/6/985> (cf. p. 227).
- Lobb, C.J, Z Chao, R.M Fujimoto et S.M Potter (2005). « Parallel event-driven neural network simulations using the Hodgkin-Huxley neuron model. » In : *in Workshop on Principles of Advanced and Distributed Simulation (PADS'05)* (cf. p. 171).
- Longnecker David E, David L Brown, Mark F Newman et Warren M Zapol (2008). *Anesthesiology*. McGraw-Hill, p. 1-2305. ISBN : 0071593330 (cf. p. 163).
- Lopim, Glauber Menezes, Diego Vannucci Campos, Sérgio Gomes da Silva, Alexandre Aparecido de Almeida, Roberto Lent, Esper Abrão Cavalheiro et Ricardo Mario Arida (avr. 2016). « Relationship between seizure frequency and number of neuronal and non-neuronal cells in the hippocampus throughout the life of rats with epilepsy ». In : *Brain Research* 1634, p. 179-186. DOI : 10.1016/j.brainres.2015.12.055. URL : <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.055> (cf. p. 128).
- Lubke, Gitta H, Chantal Kerssens, Hans Phaf et Peter S Sebel (1999). « Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients ». In : *Anesthesiology* 90, p. 670-680 (cf. p. 164).
- Lucas, Alice, Audrey Thirion, Raymund Schwan, Julien Krieg, Karine Angioi-Duprez, Vincent Laprevote et Thomas Schwitzer (2018). « Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use ». In : *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 89. ISSN : 0278-5846 (cf. p. 244).



## BIBLIOGRAPHIE

---

- Lytton, William W., Ahmet Omurtag, Samuel A Neymotin et Michael L Hines (2008). « Just in time connectivity for large spiking networks ». In : *Neural Comput* 20.11, p. 2745-2756. ISSN : 0899-7667. DOI : 10.1162/neco.2008.10-07-622. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562879/> (cf. p. 172, 173).
- Lytton, William W. et Mark Stewart (2006). « Rule-based firing for network simulations ». In : *Neurocomputing. Computational Neuroscience : Trends in Research 2006* 69.10, p. 1160-1164. ISSN : 0925-2312. DOI : 10.1016/j.neucom.2005.12.066. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231205003929> (cf. p. 170).
- Magistretti, Jacopo, Li Ma, Mark H Shalinsky, Wei Lin, Ruby Klink et Angel Alonso (2004). « Spike Patterning by Ca<sup>2+</sup>-Dependent Regulation of a Muscarinic Cation Current in Entorhinal Cortex Layer II Neurons ». In : *Journal of Neurophysiology* 92, p. 1644-1657 (cf. p. 87).
- Maingret, Nicolas, Gabrielle Girardeau, Ralitsa Todorova, Marie Goutierre et Michaël Zugaro (2016). « Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep ». In : *Nature Neuroscience* April. ISSN : 1097-6256. DOI : 10.1038/nn.4304. URL : <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nn.4304> (cf. p. 3, 163, 231, 235).
- Makino, T (2003). « A discrete-event neural network simulator for general neuron models. » In : *Neural Computing and Applications* 11, p. 210-223 (cf. p. 171).
- Mallet, Nicolas, Benjamin R. Micklem, Pablo Henny, Matthew T. Brown, Claire Williams, J. Paul Bolam, Kouichi C. Nakamura et Peter J. Magill (juin 2012). « Dichotomous Organization of the External Globus Pallidus ». en. In : *Neuron* 74.6, p. 1075-1086. ISSN : 08966273. DOI : 10.1016/j.neuron.2012.04.027. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627312004242> (visité le 06/07/2018) (cf. p. 194).
- Manninen, Tiina, Riikka Havela et MarjaLeena Linne (2018). « Computational models for calcium-mediated astrocyte functions ». In : *Frontiers in computational neuroscience* 12, p. 14 (cf. p. 222).
- Markram, Henry (2006). « The Blue Brain Project ». In : *Nat Rev Neurosci* 7.2, p. 153-160. ISSN : 1471-0048. DOI : 10.1038/nrn1848. URL : <https://www.nature.com/articles/nrn1848> (cf. p. 168).
- Martel, Philippe, Damiana Leo, Stephanie Fulton, Maxime Bérard, Louis-Eric Trudeau et Colin Combs (2011). « Role of Kv1 Potassium Channels in Regulating Dopamine Release and Presynaptic D2 Receptor Function ». In : *PloS one*. 6.5. ISSN : 1932-6203 (cf. p. 242).
- Martone, Gerald (juin 2019). « The inflammation hypothesis and mental illness ». In : *Journal of Clinival Psychiatry Neuroscience* 2.1 (cf. p. 216, 220).
- Marty, A (1981). « Ca-dependent K channels with large unitary conductance in chromaffin cell membranes ». In : *Nature* 291.5815. ISSN : 0028-0836 (cf. p. 226).
- Mashour, George A., éd. (2010). *Consciousness, Awareness, and Anesthesia*. Cambridge University Press. ISBN : 9780521518222 (cf. p. 163).
- Matta, Samantha M., Elisa L. Hill-Yardin et Peter J. Crack (2019). « The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder ». In : *Brain, Behavior, and*

- Immunity* 79, p. 75-90. ISSN : 0889-1591. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159118307025> (cf. p. 221).
- Mattia, M et P Del Giudice (2000). « Efficient Event-Driven Simulation of Large Networks of Spiking Neurons and Dynamical Synapses. » In : *Neural Computation* 12.10, p. 2305-2329 (cf. p. 171).
- Mazzoni, Alberto, Henrik Lindén, Hermann Cuntz, Anders Lansner, Stefano Panzeri et Gaute T. Einevoll (2015). « Computing the Local Field Potential (LFP) from Integrate-and-Fire Network Models ». In : *PLoS Computational Biology* 11.12, p. 1-38. ISSN : 15537358. DOI : 10.1371/journal.pcbi.1004584 (cf. p. 97, 121).
- McCarthy, M. M., C. Moore-Kochlacs, X. Gu, E. S. Boyden, X. Han et N. Kopell (juil. 2011). « Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease ». In : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108.28, p. 11620-11625. ISSN : 1091-6490. DOI : 10.1073/pnas.1107748108 (cf. p. 178, 179, 185, 186, 187, 194, 195, 197, 205).
- McCarthy, Michelle M., Emery N. Brown et Nancy Kopell (déc. 2008). « Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28.50, p. 13488-13504. ISSN : 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.3536-08.2008. URL : <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3536-08.2008> (cf. p. 142, 164, 165).
- McDougall, Stuart J., Timothy W. Bailey, David Mendelowitz et Michael C. Andresen (2008). « Propofol enhances both tonic and phasic inhibitory currents in second-order neurons of the solitary tract nucleus (NTS) ». In : *Neuropharmacology* 54.3, p. 552-563. ISSN : 00283908. DOI : 10.1016/j.neuropharm.2007.11.001 (cf. p. 140, 142, 143, 151, 154, 162).
- McEchron, M D et John F Disterhoft (1997). « Sequence of single neuron changes in CA1 hippocampus of rabbits during acquisition of trace eyeblink conditioned responses. » In : *Journal of neurophysiology* 78.2, p. 1030-44. ISSN : 0022-3077. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307133> (cf. p. 77).
- McEchron, M D, Aldis P. Weible et John F. Disterhoft (2001). « Aging and learning-specific changes in single-neuron activity in CA1 hippocampus during rabbit trace eyeblink conditioning. » In : *Journal of neurophysiology* 86.4, p. 1839-57. ISSN : 0022-3077. URL : <http://jn.physiology.org/content/86/4/1839.short%7B%5C%7D5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600644> (cf. p. 77).
- McEchron, Matthew D. et John F. Disterhoft (1999). « Hippocampal encoding of non-spatial trace conditioning ». In : *Hippocampus* 9.4, p. 385-396. ISSN : 10509631. DOI : 10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:4<385::AID-HIP05>3.0.CO;2-K (cf. p. 77).
- McManus, Owen B (1991). « Calcium-activated potassium channels : Regulation by calcium ». In : *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 23.4. ISSN : 0145-479X (cf. p. 226).
- McRory, J E (2004). « The CACNA1F Gene Encodes an L-Type Calcium Channel with Unique Biophysical Properties and Tissue Distribution ». In : *The journal of*

## BIBLIOGRAPHIE

---

- neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 24.7. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 247).
- Melloni, Lucia, Carlos Molina, Marcela Pena, David Torres, Wolf Singer et Eugenio Rodriguez (2007). « Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception ». In : *J Neurosci* 27.11, p. 2858-65. ISSN : 1529-2401 (cf. p. 32).
- Migliore, M., C. Cannia, W. W. Lytton, Henry Markram et M. L. Hines (2006). « Parallel network simulations with NEURON ». In : *J Comput Neurosci* 21.2, p. 119. ISSN : 1573-6873. DOI : 10.1007/s10827-006-7949-5. URL : <https://doi.org/10.1007/s10827-006-7949-5> (cf. p. 169).
- Miller, Andrew H et Charles L Raison (2016). « The role of inflammation in depression : from evolutionary imperative to modern treatment target ». In : *Nature reviews immunology* 16.1, p. 22 (cf. p. 216).
- Miller, Mark J, Heiko Rauer, Hiroaki Tomita, Heike Rauer, J Jay Gargus, George A Gutman, Michael D Cahalan et K George Chandy (2001). « Nuclear Localization and Dominant-negative Suppression by a Mutant SKCa3 N-terminal Channel Fragment Identified in a Patient with Schizophrenia ». In : *Journal of biological chemistry*. 276.30. ISSN : 0021-9258 (cf. p. 247).
- Mizoguchi, Yoshito, Takahiro A Kato, Hideki Horikawa et Akira Monji (2014). « Microglial intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling as a target of antipsychotic actions for the treatment of schizophrenia ». In : *Frontiers in cellular neuroscience* 8, p. 370 (cf. p. 220).
- Moerman, N, B Bonke et J Oosting (1993). « Awareness and recall during general anesthesia : Facts and feelings. » In : *Anesthesiology* 79, p. 454-464. ISSN : 00015172. DOI : 10.1167/8.5.1. (cf. p. 163).
- Moore, John W. et Fidel Ramon (1974). « On numerical integration of the Hodgkin and Huxley equations for a membrane action potential ». In : *Journal of Theoretical Biology* 45.1, p. 249-273. ISSN : 0022-5193. DOI : 10.1016/0022-5193(74)90054-X. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002251937490054X> (cf. p. 188).
- Morgan, R. J. et I. Soltesz (mar. 2008). « Nonrandom connectivity of the epileptic dentate gyrus predicts a major role for neuronal hubs in seizures ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.16, p. 6179-6184. DOI : 10.1073/pnas.0801372105. URL : <https://doi.org/10.1073/pnas.0801372105> (cf. p. 115).
- Morrison, Abigail, Sirko Straube, Hans Ekkehard Plesser et Markus Diesmann (2007). « Exact Subthreshold Integration with Continuous Spike Times in Discrete-Time Neural Network Simulations ». In : *Neural Computation* 19.1, p. 47-79. ISSN : 0899-7667, 1530-888X. DOI : 10.1162/neco.2007.19.1.47. URL : <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/neco.2007.19.1.47> (cf. p. 171).
- Müller, Christian P, Martin E Pum, Davide Amato, Jürgen Schüttler, Joseph P Huston et Maria a De Souza Silva (nov. 2011). « The in vivo neurochemistry of the brain during general anesthesia. » In : *Journal of neurochemistry* 119.3, p. 419-46. ISSN : 1471-4159. DOI : 10.1111/j.1471-4159.2011.07445.x. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883214> (cf. p. 162).

- Murphy, Michael, Marie-Aurélié Bruno, Brady a Riedner, Pierre Boveroux, Quentin Noirhomme, Eric C Landsness, Jean-Francois Brichant, Christophe Phillips, Marcello Massimini, Steven Laureys, Giulio Tononi et Mélanie Boly (mar. 2011). « Propofol anesthesia and sleep : a high-density EEG study. » In : *Sleep* 34.3, 283-91A. ISSN : 1550-9109. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3041704%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 21).
- N’Gouemo, Prosper, Kathleen A Grant et David M Lovinger (2018). *Voltage-Sensitive Calcium Channels in the Brain : Relevance to Alcohol Intoxication and Withdrawal*. T. 248. The Neuropharmacology of Alcohol. Springer International Publishing. ISBN : 978-3-319-96522-2 (cf. p. 245).
- Nádasdy, Zoltán, Hajime Hirase, András Czurkó, Jozsef Csicsvari et György Buzsáki (1999). « Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus ». In : *Journal of Neuroscience* 19.21, p. 9497-9507. ISSN : 0270-6474. eprint : <http://www.jneurosci.org/content/19/21/9497.full.pdf>. URL : <http://www.jneurosci.org/content/19/21/9497> (cf. p. 102).
- Naftulin, Jason S., Omar J. Ahmed, Giovanni Piantoni, Jean-Baptiste Eichenlaub, Louis-Emmanuel Martinet, Mark A. Kramer et Sydney S. Cash (juin 2018). « Ictal and preictal power changes outside of the seizure focus correlate with seizure generalization ». In : *Epilepsia* 59.7, p. 1398-1409. DOI : 10.1111/epi.14449. URL : <https://doi.org/10.1111/epi.14449> (cf. p. 122).
- Nagarkatti, Prakash, Rupal Pandey, Sadiye Amcaoglu Rieder, Venkatesh L Hegde et Mitzi Nagarkatti (2009). « Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs ». In : *Future Medicinal Chemistry* 1.7. PMID : 20191092, p. 1333-1349. DOI : 10.4155/fmc.09.93. eprint : <https://doi.org/10.4155/fmc.09.93>. URL : <https://doi.org/10.4155/fmc.09.93> (cf. p. 221).
- Nakazawa, Kazu et Kiran Sapkota (2020). « The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia ». In : *Pharmacology & therapeutics*. 205. ISSN : 0163-7258 (cf. p. 247).
- Nargeot, J et P Charnet (1994). « Diversité moléculaire des canaux calciques : du gène à la fonction ». In : *MS. Médecine sciences* 10.12. ISSN : 0767-0974 (cf. p. 229).
- Navakkode, S, S Sajikumar, M Korte et T W Soong (2012). « Dopamine induces LTP differentially in apical and basal dendrites through BDNF and voltage-dependent calcium channels ». In : *Learning & memory : molecules, cells, systems, and behavior* 19.7. ISSN : 1072-0502 (cf. p. 229).
- Nelson, L E, T Z Guo, J Lu, C B Saper, N P Franks et M Maze (2002). « The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. » In : *Nature neuroscience* 5.10, p. 979-84. ISSN : 1097-6256. DOI : 10.1038/nn913. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195434%7B%5C%7D5CnH:%7B%5C%7D5CData%7B%5C%7D5CDropbox%7B%5C%7D5Cartikelen> (cf. p. 140).
- Neltner, L, D Hansel, G Mato et C Meunier (2000). « Synchrony in heterogeneous networks of spiking neurons. » In : *Neural computation* 12.7, p. 1607-1641 (cf. p. 33).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Netoff, T. I. (sept. 2004). « Epilepsy in Small-World Networks ». In : *Journal of Neuroscience* 24.37, p. 8075-8083. DOI : 10.1523/jneurosci.1509-04.2004. URL : <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1509-04.2004> (cf. p. 115).
- Nettis, Maria Antonietta et Carmine Maria Pariante (2020). *Is there neuroinflammation in depression ? Understanding the link between the brain and the peripheral immune system in depression*. T. 152. Stress and Brain Health : In Clinical Conditions. New York : Academic Press. ISBN : 9780128211168 (cf. p. 221).
- Norris, Christopher M, Shelley Halpain et Thomas C Foster (1998). « Reversal of Age-Related Alterations in Synaptic Plasticity by Blockade of L-Type Ca<sup>2+</sup> Channels ». In : *The journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 18.9. ISSN : 0270-6474 (cf. p. 227).
- Nyhus, Erika et Tim Curran (juin 2010). « Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. » In : *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34.7, p. 1023-35. ISSN : 1873-7528. DOI : 10.1016/j.neubiorev.2009.12.014. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2856712%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 61, 66).
- O'Keefe, John et Michael L. Recce (1993). « Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm ». In : *Hippocampus* 3.3, p. 317-330. ISSN : 1098-1063. DOI : 10.1002/hipo.450030307. URL : <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.450030307> (cf. p. 90, 115).
- Olsen, Michelle L, Baljit S Khakh, Serguei N Skatchkov, Min Zhou, C Justin Lee et Nathalie Rouach (2015). « New insights on astrocyte ion channels : critical for homeostasis and neuron-glia signaling ». In : *Journal of Neuroscience* 35.41, p. 13827-13835 (cf. p. 222).
- Oorschot, Dorothy E. (1996). « Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia : A stereological study using the cavalieri and optical disector methods ». In : *Journal of Comparative Neurology* 366.4, p. 580-599. ISSN : 1096-9861. DOI : 10.1002/(SICI)1096-9861(19960318)366:4<580::AID-CNE3>3.0.CO;2-0. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%5C%28SICI%5C%291096-9861%5C%2819960318%5C%29366%5C%3A4%5C%3C580%5C%3A%5C%3AAID-CNE3%5C%3E3.0.CO%5C%3B2-0> (cf. p. 179, 197).
- Osipova, Daria, Atsuko Takashima, Robert Oostenveld, Guillén Fernández, Eric Maris et Ole Jensen (juil. 2006). « Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26.28, p. 7523-31. ISSN : 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.1948-06.2006. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837600> (cf. p. 61, 66).
- Osterman, Janet E, James Hopper, William J Heran, Terence M Keane et Bessel A Van Der Kolk (2001). « Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder ». In : *General hospital psychiatry* 23, p. 198-204 (cf. p. 137, 163).
- Osterman, Janet E et Bessel A Van Der Kolk (sept. 1998). « Awareness during anesthesia and posttraumatic stress disorder. » In : *General hospital psychiatry* 20.5, p. 274-81.

- ISSN : 0163-8343. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11543846> (cf. p. 137, 163).
- P Silva, Ana, Tania Martins, Sofia Baptista, Joana Goncalves, Fabienne Agasse et Joao O Malva (2010). « Brain Injury Associated with Widely Abused Amphetamines : Neuroinflammation, Neurogenesis and Blood-Brain Barrier ». In : *Current Drug Abuse Reviewse* 3.4. ISSN : 18744737 (cf. p. 221).
- Pan, Zhuo-Hua, Hui-Juan Hu, Paul Perring et Rodrigo Andrade (2001). « T-Type Ca<sup>2+</sup> Channels Mediate Neurotransmitter Release in Retinal Bipolar Cells ». In : *Neuron*. 32.1. ISSN : 0896-6273 (cf. p. 229).
- Pantev, C., S. Makeig, M. Hoke, R. Galambos, S. Hampson et C. Gallen (oct. 1991). « Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88.20, p. 8996-9000. ISSN : 0027-8424. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC52638/> (cf. p. 21).
- Partridge, L Donald, Thomas H Muller et Dieter Swandulla (1994). « Non-selective channels in the nervous system ». In : *Brain research reviews* 19, p. 319-325 (cf. p. 70).
- Partridge, L Donald et Dieter Swandulla (1988). « Calcium-activated non-specific cation channels ». In : *Trends in neurosciences* 11.2, p. 69-72 (cf. p. 66).
- Partridge, L. Donald et C. Fernando Valenzuela (2000). « Block of hippocampal CAN channels by flufenamate ». In : *Brain Research* 867.1-2, p. 143-148. ISSN : 00068993. DOI : 10.1016/S0006-8993(00)02275-7 (cf. p. 75).
- Pastoll, Hugh, Lukas Solanka, Mark C.W. van Rossum et Matthew F. Nolan (2013). « Feedback Inhibition Enables Theta-Nested Gamma Oscillations and Grid Firing Fields ». In : *Neuron* 77.1, p. 141-154. ISSN : 0896-6273. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.032>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627312011191> (cf. p. 91, 115).
- Patel, Jagdish, Erik W. Schomburg, Antal Berényi, Shigeyoshi Fujisawa et György Buzsáki (2013). « Local Generation and Propagation of Ripples along the Septo-temporal Axis of the Hippocampus ». In : *Journal of Neuroscience* 33.43, p. 17029-17041. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.2036-13.2013. eprint : <http://www.jneurosci.org/content/33/43/17029.full.pdf>. URL : <http://www.jneurosci.org/content/33/43/17029> (cf. p. 102).
- Patton, Paul E. et Bruce McNaughton (1995). « Connection matrix of the hippocampal formation : I. The dentate gyrus ». In : *Hippocampus* 5.4, p. 245-286. ISSN : 1098-1063. DOI : 10.1002/hipo.450050402. URL : <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.450050402> (cf. p. 95, 98).
- Paul, Yash (juil. 2018). « Various epileptic seizure detection techniques using biomedical signals : a review ». In : *Brain Informatics* 5.2. DOI : 10.1186/s40708-018-0084-z. URL : <https://doi.org/10.1186/s40708-018-0084-z> (cf. p. 122).
- Pedarzani, P et M Stocker (2008). « Molecular and cellular basis of small-and intermediate-conductance, calcium-activated potassium channel function in the brain ». In : *Cellular and Molecular Life Sciences* 65.20, p. 3196-3217 (cf. p. 227).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Peigneux, Philippe, Steven Laureys, Sonia Fuchs, Fabienne Collette, Fabien Perrin, Jean Reggers, Christophe Phillips, Christian Degueldre, Guy Del Fiore, Joël Aerts, André Luxen et Pierre Maquet (2004). « Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? » In : *Neuron* 44.3, p. 535-545. ISSN : 0896-6273. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627304006452> (cf. p. 231).
- Pelkey, Kenneth A, Ramesh Chittajallu, Michael T Craig, Ludovic Tricoire, Jason C Wester et Chris J McBain (2017). « Hippocampal GABAergic inhibitory interneurons ». In : *Physiological reviews* 97.4, p. 1619-1747 (cf. p. 224, 239).
- Percha, Bethany, Rhonda Dzakpasu, Michał Żochowski et Jack Parent (sept. 2005). « Transition from local to global phase synchrony in small world neural network and its possible implications for epilepsy ». In : *Phys. Rev. E* 72 (3), p. 031909. DOI : 10.1103/PhysRevE.72.031909. URL : <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.72.031909> (cf. p. 22).
- Pettersen, Klas H, Henrik Lindén, Anders M Dale et Gaute T Einevoll (2012). « Extracellular spikes and CSD ». In : *Handbook of neural activity measurement* 1, p. 92-135 (cf. p. 91, 97, 120).
- Philippart, Fabian, Geoffrey Destreel, Paulina Merino-Sepúlveda, Pablo Henny, Dominique Engel et Vincent Seutin (2016). « Differential somatic Ca<sup>2+</sup> channel profile in midbrain dopaminergic neurons ». In : *Journal of Neuroscience* 36.27, p. 7234-7245 (cf. p. 195).
- Pisarchik, A N et al. (2001). « Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. » In : *Phys. Rev. Lett.* 86.1, p. 4175-4178 (cf. p. 33).
- Platt, Bettina et Gernot Riedel (2011). « The cholinergic system, {EEG} and sleep ». In : *Behavioural Brain Research* 221.2. The cholinergic system and brain function, p. 499-504. ISSN : 0166-4328. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.017>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432811000428> (cf. p. 91).
- Power, John M., Wendy W. Wu, Evgeny Sametsky, M. Mathew Oh et John F. Disterhoft (2002). « Age-Related Enhancement of the Slow Outward Calcium-Activated Potassium Current in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons In Vitro ». In : *Journal of Neuroscience* 22.16, p. 7234-7243. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.22-16-07234.2002. eprint : <https://www.jneurosci.org/content/22/16/7234.full.pdf>. URL : <https://www.jneurosci.org/content/22/16/7234> (cf. p. 227).
- Publio, Rodrigo, Rodrigo F. Oliveira et Antonio C. Roque (2006). « A realistic model of rod photoreceptor for use in a retina network model ». In : *Neurocomputing* 69.10. Computational Neuroscience : Trends in Research 2006, p. 1020-1024. ISSN : 0925-2312. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2005.12.037>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231205003620> (cf. p. 245).
- Raghavachari, S, M J Kahana, D S Rizzuto, J B Caplan, M P Kirschen, B Bourgeois, J R Madsen et John E Lisman (2001). « Gating of human theta oscillations by a working memory task. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the*

- Society for Neuroscience* 21.9, p. 3175-3183. ISSN : 1529-2401. DOI : 21/9/3175[pii] (cf. p. 61).
- Rampil, Ira J (1998). « A primer for EEG signal processing in anesthesia. » In : *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 89.4, p. 980-1002 (cf. p. 164, 165).
- Ranta, Seppo O.-V., Riitta Laurila, Johanna Saario, Timo Ali-Melkkila et Markku Hynnenen (1998). « Awareness with Recall During General Anesthesia ». In : *Anesthesia & Analgesia* 86.5, p. 1084-1089. ISSN : 0003-2999. DOI : 10.1097/00000539-199805000-00035. URL : <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage%7B%5C%7Dan=00000539-199805000-00035> (cf. p. 163).
- Ratnadurai Giridharan, Shivakeshavan, Roxana Stefanescu, Pramod Khargonekar, Paul Carney et Sachin Talathi (2014). « Genesis of interictal spikes in the CA1 : a computational investigation ». In : *Frontiers in Neural Circuits* 8, p. 2. ISSN : 1662-5110. DOI : 10.3389/fncir.2014.00002. URL : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2014.00002> (cf. p. 239).
- Reuveni, I, A Friedman, Y Amitai et Michael J Gutnick (nov. 1993). « Stepwise repolarization from Ca<sup>2+</sup> plateaus in neocortical pyramidal cells : evidence for nonhomogeneous distribution of HVA Ca<sup>2+</sup> channels in dendrites. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13.11, p. 4609-21. ISSN : 0270-6474. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229187> (cf. p. 68).
- Reyes-Garcia, Selvin Z, Carla A Scorza, Noemi S Araújo, Nancy N Ortiz-Villatoro, Anaclara Prada Jardim, Ricardo Centeno, Elza Márcia Targas Yacubian, Jean Faber et Esper A Cavalheiro (2018). « Different patterns of epileptiform-like activity are generated in the sclerotic hippocampus from patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy ». In : *Scientific reports*. 8.1. ISSN : 2045-2322 (cf. p. 113).
- Rhodes, Oliver, Petruț A. Bogdan, Christian Brenninkmeijer, Simon Davidson, Donal Fellows, Andrew Gait, David R. Lester, Mantas Mikaitis, Luis A. Plana, Andrew G. D. Rowley, Alan B. Stokes et Steve B. Furber (2018). « sPyNNaker : A Software Package for Running PyNN Simulations on SpiNNaker ». In : *Front. Neurosci.* 12. Publisher : Frontiers. ISSN : 1662-453X. DOI : 10.3389/fnins.2018.00816. URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00816/full> (visité le 23/07/2020) (cf. p. 171).
- Rinzel, John et Bard Ermentrout (1998). « Analysis of neural excitability and oscillations. » In : *Methods in neuronal modeling* 2, p. 251-292 (cf. p. 143).
- Ripke, Stephan, Colm O'Dushlaine, Kimberly Chambert, Jennifer Moran, Anna Kähler, Susanne Akterin, Sarah Bergen, Ann Collins, James Crowley, Menachem Fromer, Yunjung Kim, Sang Lee, Patrik Magnusson, Nick Sanchez, Eli Stahl, Stephanie Williams, Naomi Wray, Kai Xia, Francesco Bettella et Patrick Sullivan (oct. 2013). « Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia ». In : *Nature Genetics* 45. DOI : 10.1038/ng.2742 (cf. p. 247).
- Rochel, Olivier et Dominique Martinez (2003). « An event-driven framework for the simulation of networks of spiking neurons ». In : *European Symposium on Artificial*



## BIBLIOGRAPHIE

---

- Neural Networks (ESANN)*. URL : <https://hal.inria.fr/inria-00099501> (cf. p. 171).
- Ropireddy, Deepak, Ruggero Scorcioni, Bonnie Lasher, Gyorgy Buzsáki et Giorgio A Ascoli (2011). « Axonal morphometry of hippocampal pyramidal neurons semi-automatically reconstructed after in vivo labeling in different CA3 locations ». In : *Brain Structure and Function* 216.1, p. 1-15 (cf. p. 97).
- Ros, Eduardo, Richard Carrillo, Eva M. Ortigosa, Boris Barbour et Rodrigo Agís (2006). « Event-Driven Simulation Scheme for Spiking Neural Networks Using Lookup Tables to Characterize Neuronal Dynamics ». In : *Neural Computation* 18.12, p. 2959-2993. ISSN : 0899-7667. DOI : 10.1162/neco.2006.18.12.2959. URL : <https://doi.org/10.1162/neco.2006.18.12.2959> (cf. p. 171).
- Rüdiger, Sten (2014). « Stochastic models of intracellular calcium signals ». In : *Physics Reports* 534.2. Stochastic models of intracellular calcium signals, p. 39-87. ISSN : 0370-1573. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2013.09.002>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370157313003463> (cf. p. 222).
- Rudolph, Uwe et Bernd Antkowiak (sept. 2004). « Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics ». In : *Nat Rev Neurosci* 5.9, p. 709-720. DOI : 10.1038/nrn1496. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1496> (cf. p. 140, 162).
- Ruivo, Leonor M. Teles-Grilo, Keeley L. Baker, Michael W. Conway, Peter J. Kinsley, Gary Gilmour, Keith G. Phillips, John T.R. Isaac, John P. Lowry et Jack R. Mellor (2017). « Coordinated Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex and Hippocampus Is Associated with Arousal and Reward on Distinct Timescales ». In : *Cell Reports* 18.4, p. 905-917. ISSN : 2211-1247. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.085>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124716318071> (cf. p. 91).
- Sah, Pankaj et ES Louise Faber (p. d.). « Channels underlying neuronal calcium-activated potassium currents ». In : *Progress in neurobiology*. 66.5 (). ISSN : 0301-0082 (cf. p. 226).
- Sah, Pankaj et Elspeth M. McLachlan (août 1991). « Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> currents underlying the afterhyperpolarization in guinea pig vagal neurons : A role for Ca<sup>2+</sup>-activated Ca<sup>2+</sup> release ». In : *Neuron* 7.2, p. 257-264. DOI : DOI:[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90264-Z](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90264-Z) (cf. p. 226).
- Sama, Diana M et Christopher M Norris (2013). « Calcium dysregulation and neuroinflammation : discrete and integrated mechanisms for age-related synaptic dysfunction ». In : *Ageing research reviews* 12.4, p. 982-995 (cf. p. 220, 221, 222).
- Sandin, Rolf H, Enlund, Gunnar, Peter Samuelsson et Claes Lennmarken (2000). « Awareness during anaesthesia. A prospective study. » In : *The Lancet* 355, p. 707-711. ISSN : 01406736. DOI : 10.1016/S0140-6736(99)11010-9 (cf. p. 163).
- Santhakumar, Vijayalakshmi, Ildiko Aradi et Ivan Soltesz (jan. 2005). « Role of Mossy Fiber Sprouting and Mossy Cell Loss in Hyperexcitability : A Network Model of the Dentate Gyrus Incorporating Cell Types and Axonal Topography ». In : *Journal of*

- Neurophysiology* 93.1, p. 437-453. DOI : 10.1152/jn.00777.2004. URL : <https://doi.org/10.1152/jn.00777.2004> (cf. p. 128).
- Sarter, Martin, Vinay Parikh et William M. Howe (2009). « Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis : time to move on ». In : *Nature Reviews Neuroscience* 10, p. 383-390 (cf. p. 91).
- Scheffer-Teixeira, Robson, Hindiael Belchior, Richardson N. Leão, Sidarta Ribeiro et Adriano B. L. Tort (2013). « On High-Frequency Field Oscillations (>100 Hz) and the Spectral Leakage of Spiking Activity ». In : *Journal of Neuroscience* 33.4, p. 1535-1539. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.4217-12.2013. eprint : <https://www.jneurosci.org/content/33/4/1535.full.pdf>. URL : <https://www.jneurosci.org/content/33/4/1535> (cf. p. 240).
- Schiff, N. D., J. T. Giacino, K. Kalmar, J. D. Victor, K. Baker, M. Gerber, B. Fritz, B. Eisenberg, J. O'Connor, E. J. Kobylarz, S. Farris, A. Machado, C. McCagg, F. Plum, J. J. Fins et A. R. Rezai (2007). « Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury ». In : *Nature* 448.7153, p. 600-603. ISSN : 0028-0836. DOI : 10.1038/nature06041. URL : <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature06041> (cf. p. 165).
- Schiff, Nicholas D et Jerome B Posner (2007). « Another "Awakenings" ». In : *Annals of Neurology* 62.1, p. 5-7. ISSN : 0364-5134. DOI : 10.1002/ana.21158. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514746> (cf. p. 165).
- Schiff, Nicholas D. (2008). « Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness ». In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129, p. 105-118. ISSN : 00778923. DOI : 10.1196/annals.1417.029 (cf. p. 165).
- Schultz, J. E. (1990). « Potassium Channels. Structure, classification, function and therapeutic potential. Hrsg. Nigel S. Cook. Allis Horwood, Chichester, UK. 1990. 412 S., zahlr. Abb., geb., \$ 59.95 ». In : *Pharmazie in Unserer Zeit* 19.4, p. 172-172. ISSN : 0048-3664. DOI : 10.1002/pauz.19900190436. URL : <http://doi.wiley.com/10.1002/pauz.19900190436> (cf. p. 70).
- Schwender, D, H Kunze-Kronawitter, P Dietrich, S Klasing, H Forst et C Madler (1998). « Conscious awareness during general anaesthesia : patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. » In : *British Journal of Anaesthesia* 80.2, p. 133-139. ISSN : 0007-0912. URL : <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed%7B%5C%7Ddid=9602573%7B%5C%7Dretmode=ref%7B%5C%7Dcmd=prlinks%7B%5C%7D5Cnpapers3://publication/uuid/BADA986E-D661-4B91-A3B2-3699C9A95873> (cf. p. 163).
- Schwitzer, Thomas, Marie-Laure Henrion, Daphné Sarre, Eliane Albuissou, Karine Angioi-Duprez, Anne Giersch, Laurence Lalanne, Raymund Schwan et Vincent Laprevote (2019). « Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users : The relevance of the multifocal electroretinogram ». In : *Schizophrenia research*. 219. ISSN : 0920-9964 (cf. p. 244, 245).
- Sebel, Peter S, T Andrew Bowdle, Mohamed M Ghoneim, Ira J Rampil, Roger E Padilla, Tong Joo Gan et Karen B Domino (sept. 2004). « The incidence of awareness during

## BIBLIOGRAPHIE

---

- anesthesia : a multicenter United States study. » In : *Anesthesia and analgesia* 99.3, 833-9, table of contents. ISSN : 0003-2999. DOI : 10.1213/01.ANE.0000130261.90896.6C. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333419> (cf. p. 137, 163).
- Sederberg, Per B, Andreas Schulze-Bonhage, Joseph R Madsen, Edward B Bromfield, Brian Litt, Armin Brandt et Michael J Kahana (2007). « Gamma oscillations distinguish true from false memories. » In : *Psychological science : a journal of the American Psychological Society / APS* 18, p. 927-932. ISSN : 0956-7976. DOI : 10.1111/j.1467-9280.2007.02003.x (cf. p. 61, 66).
- Sedigh-Sarvestani, M., G. I. Thuku, S. Sunderam, A. Parkar, S. L. Weinstein, S. J. Schiff et B. J. Gluckman (jan. 2014). « Rapid Eye Movement Sleep and Hippocampal Theta Oscillations Precede Seizure Onset in the Tetanus Toxin Model of Temporal Lobe Epilepsy ». In : *Journal of Neuroscience* 34.4, p. 1105-1114. DOI : 10.1523/jneurosci.3103-13.2014. URL : <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3103-13.2014> (cf. p. 133).
- Seifert, Gerald et Christian Steinhäuser (2004). « Ion channels in astrocytes ». In : *Glial ⇔ Neuronal Signaling*. Springer, p. 187-213 (cf. p. 222).
- Seung, H Sebastian (2009). « Reading the Book of Memory : Sparse Sampling versus Dense Mapping of Connectomes ». In : *Neuron* 62.1, p. 17-29 (cf. p. 33).
- Sheffield, Mark E J, Tyler K Best, Brett D Mensh, William L Kath et Nelson Spruston (2011). « Slow integration leads to persistent action potential firing in distal axons of coupled interneurons. » In : *Nature neuroscience* 14.2, p. 200-207. ISSN : 1471-2202. DOI : 10.1186/1471-2202-12-S1-017. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2728> (cf. p. 71).
- Shelley, Michael J. et Louis Tao (2001). « Efficient and Accurate Time-Stepping Schemes for Integrate-and-Fire Neuronal Networks ». In : *J Comput Neurosci* 11.2, p. 111-119. ISSN : 1573-6873. DOI : 10.1023/A:1012885314187. URL : <https://doi.org/10.1023/A:1012885314187> (cf. p. 171).
- Shiau, Liejune et Laure Buhry (fév. 2019). « Interneuronal gamma oscillations in hippocampus via adaptive exponential integrate-and-fire neurons ». In : *Neurocomputing* 331, p. 220-234. DOI : 10.1016/j.neucom.2018.11.017. URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02431627> (cf. p. 5, 30, 31, 250).
- Simms, Brett A et Gerald W Zamponi (2014). « Neuronal voltage-gated calcium channels : structure, function, and dysfunction ». In : *Neuron* 82.1, p. 24-45 (cf. p. 223).
- Simon, Axelle Pascale, Frédérique Poindessous-Jazat, Patrick Dutar, Jacques Epelbaum et Marie-Hélène Bassant (2006). « Firing Properties of Anatomically Identified Neurons in the Medial Septum of Anesthetized and Unanesthetized Restrained Rats ». In : *The Journal of Neuroscience* 26.35, p. 9038-9046. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.1401-06.2006. URL : <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1401-06.2006> (cf. p. 87).
- Singer, W. (1993). « Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. » In : *Annual review of physiology* 55.1, p. 349-374.

- ISSN : 0066-4278. DOI : 10.1146/annurev.ph.55.030193.002025. URL : <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.002025> (cf. p. 21).
- Singer, Wolf (1996). « Neurophysiology : The changing face of inhibition ». In : *Current Biology* 6.4, p. 395-397. ISSN : 0960-9822. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00505-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00505-5). URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982202005055> (cf. p. 29).
- (1999). « Neuronal synchrony : A versatile code for the definition of relations ? » In : *Neuron* 24, p. 49-65 (cf. p. 32).
- Somogyi, Peter, Linda Katona, Thomas Klausberger, Bálint Lasztóczy et Tim J. Viney (2014). « Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus ». In : *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences* 369.1635. ISSN : 0962-8436. DOI : 10.1098/rstb.2012.0518. eprint : <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1635/20120518.full.pdf>. URL : <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1635/20120518> (cf. p. 102).
- Song, Inseon, Leonid Savtchenko et Alexey Semyanov (jan. 2011). « Tonic excitation or inhibition is set by GABA(A) conductance in hippocampal interneurons. » In : *Nature communications* 2, p. 376. ISSN : 2041-1723. DOI : 10.1038/ncomms1377. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3144593%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 140, 143, 162).
- Song, Sen, Per Jesper Sjöström, Markus Reigl, Sacha Nelson et Dmitri B Chklovskii (2005). « Highly Nonrandom Features of Synaptic Connectivity in Local Cortical Circuits ». In : *PLoS Biology* 3.3. Sous la dir. de Karl J Editor Friston, e68. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737062> (cf. p. 33).
- Sontheimer, H (1992). « Astrocytes, as well as neurons, express a diversity of ion channels ». In : *Canadian journal of physiology and pharmacology* 70.S1, S223-S238 (cf. p. 222).
- Sontheimer, Harald (1994). « Voltage-dependent ion channels in glial cells ». In : *Glia* 11.2, p. 156-172 (cf. p. 222).
- Spencer, K. M., P. G. Nestor, M. A. Niznikiewicz, D. F. Salisbury, M. E. Shenton et R. W. McCarley (août 2003). « Abnormal Neural Synchrony in Schizophrenia ». In : *The Journal of Neuroscience* 23.19, p. 7407-7411. ISSN : 1529-2401. URL : <http://www.jneurosci.org/content/23/19/7407.abstract> (cf. p. 21).
- Stackman, Robert W, Rebecca S Hammond, Eftihia Linardatos, Aaron Gerlach, James Maylie, John P Adelman et Thanos Tzounopoulos (2002). « Small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels modulate synaptic plasticity and memory encoding ». In : *Journal of Neuroscience* 22.23, p. 10163-10171 (cf. p. 227).
- Steardo, Luca, Mario Luciano, Gaia Sampogna, Elvira Anna Carbone, Vito Caivano, Arcangelo Di Cerbo, Vincenzo Giallonardo, Carmela Palumbo, Alfonso Vece, Valeria Del Vecchio, Pasquale De Fazio et Andrea Fiorillo (2020). « Clinical Severity and Calcium Metabolism in Patients with Bipolar Disorder ». In : *Brain sciences*. 10.7. ISSN : 2076-3425 (cf. p. 216).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Stefanescu, Roxana A., R.G. Shivakeshavan et Sachin S. Talathi (déc. 2012). « Computational models of epilepsy ». In : *Seizure* 21.10, p. 748-759. DOI : 10.1016/j.seizure.2012.08.012. URL : <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.08.012> (cf. p. 115).
- Stepanyants, Armen, Judith A Hirsch, Luis M Martinez, Zoltan F Kisvárdy, Alex S Ferecsko et Dmitri B Chklovskii (2008). « Local potential connectivity in cat primary visual cortex. » In : *Cerebral Cortex* 18.1, p. 13-28. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420172> (cf. p. 33).
- Stewart, Mark et Steven E. Fox (1990). « Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? » In : *Trends in Neurosciences* 13.5, p. 163-169. ISSN : 01662236. DOI : 10.1016/0166-2236(90)90040-H (cf. p. 62, 66, 86).
- Stimberg, Marcel, Dan F. M. Goodman, Victor Benichoux et Romain Brette (2014). « Equation-oriented specification of neural models for simulations ». In : *Frontiers in Neuroinformatics* 8.6. ISSN : 1662-5196. DOI : 10.3389/fninf.2014.00006 (cf. p. 37, 123).
- Storm, Hanne (2008). « Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain ». In : *Current Opinion in Anaesthesiology* 21.6, p. 796-804. ISSN : 0952-7907. DOI : 10.1097/AC0.0b013e3283183fe4. arXiv : 1607.00331. URL : <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage%7B%5C%7Dan=00001503-200812000-00019> (cf. p. 163).
- Sulcova, Alexandra (2019). « Pharmacodynamics of cannabinoids ». In : *Archives of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3.1. ISSN : 2639992X (cf. p. 245).
- Sun, Hong, Honggang Zhao, Glenda M. Sharpe, Denise M. Arrick et William G. Mayhan (2008). « Influence of chronic alcohol consumption on inward rectifier potassium channels in cerebral arterioles ». In : *Microvascular Research* 75.3, p. 367-372. ISSN : 0026-2862. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2007.11.004>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286207001288> (cf. p. 244).
- Tabata, Yoshikuni, Yoichi Imaizumi, Michiko Sugawara, Tomoko Andoh-Noda, Satoe Banno, MuhChyi Chai, Takefumi Sone, Kazuto Yamazaki, Masashi Ito, Kappei Tsukahara, Hideyuki Saya, Nobutaka Hattori, Jun Kohyama et Hideyuki Okano (2018). « T-type Calcium Channels Determine the Vulnerability of Dopaminergic Neurons to Mitochondrial Stress in Familial Parkinson Disease. » In : *Stem cell reports*. 11.5. ISSN : 2213-6711 (cf. p. 229).
- Tallon-Baudry, C. (2009). « The roles of gamma-band oscillatory synchrony in human visual cognition. » In : *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 14, p. 321-332. ISSN : 1093-4715. URL : <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273069> (cf. p. 21).
- Taverna, Stefano, Ema Ilijic et D. James Surmeier (2008). « Recurrent Collateral Connections of Striatal Medium Spiny Neurons Are Disrupted in Models of Parkinson's Disease ». In : *J Neurosci* 28.21, p. 5504-5512. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.5493-07.2008. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235738/> (cf. p. 179).

- Taxidis, Jiannis, Stephen Coombes, Robert Mason et Markus R. Owen (2012). « Modeling sharp wave-ripple complexes through a CA3-CA1 network model with chemical synapses ». In : *Hippocampus* 22.5, p. 995-1017. ISSN : 10509631. DOI : 10.1002/hipo.20930 (cf. p. 91, 97, 98, 110, 115).
- Teleńczuk, Bartosz, Nima Dehghani, Michel Le Van Quyen, Sydney S Cash, Eric Halgren, Nicholas G Hatsopoulos et Alain Destexhe (2017). « Local field potentials primarily reflect inhibitory neuron activity in human and monkey cortex ». In : *Scientific reports*. 7.1. ISSN : 2045-2322 (cf. p. 240).
- Terman, D., J. E. Rubin, A. C. Yew et C. J. Wilson (2002). « Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia ». In : *Journal of Neuroscience* 22.7, p. 2963-2976. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.22-07-02963.2002. eprint : <https://www.jneurosci.org/content/22/7/2963.full.pdf>. URL : <https://www.jneurosci.org/content/22/7/2963> (cf. p. 194, 195, 197, 204).
- Tesche, C D et J Karhu (2000). « Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97.2, p. 919-924. ISSN : 00278424. DOI : 10.1073/pnas.97.2.919 (cf. p. 61, 66).
- Tiesinga, Paul et Terrence J. Sejnowski (2009). « Cortical Enlightenment : Are Attentional Gamma Oscillations Driven by ING or PING ? » In : *Neuron* 63.6, p. 727-732 (cf. p. 45).
- Tiesinga, Paul H.E., Jean-Marc Fellous, Jorge V. José et Terrence J. Sejnowski (2001). « Computational model of carbachol-induced delta, theta, and gamma oscillations in the hippocampus ». In : *Hippocampus* 11.3, p. 251-274. ISSN : 1098-1063. DOI : 10.1002/hipo.1041. URL : <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.1041> (cf. p. 91).
- Tikidji-Hamburyan, Ruben A, Joan José Martínez, John A White et Carmen C Canavier (2015). « Resonant Interneurons Can Increase Robustness of Gamma Oscillations ». In : *The Journal of Neuroscience* 35.47, p. 15682-15695 (cf. p. 33, 35, 45).
- Tikidji-Hamburyan, Ruben A. et Carmen C. Canavier (2020). « Shunting Inhibition Improves Synchronization in Heterogeneous Inhibitory Interneuronal Networks with Type 1 Excitability Whereas Hyperpolarizing Inhibition Is Better for Type 2 Excitability ». In : *eNeuro* 7.3. DOI : 10.1523/ENEURO.0464-19.2020. eprint : <https://www.eneuro.org/content/7/3/ENEURO.0464-19.2020.full.pdf>. URL : <https://www.eneuro.org/content/7/3/ENEURO.0464-19.2020> (cf. p. 30).
- Tonnelier, A, H Belmabrouk et D Martinez (2007). « Event-driven simulation of nonlinear integrate-and-fire neurons. » In : *Neural Computation* 19, p. 3226-3238 (cf. p. 171).
- Tononi, Giulio (2004). « An information integration theory of consciousness ». In : *BMC Neuroscience* 5.1. ISSN : 14712202. DOI : 10.1186/1471-2202-5-42 (cf. p. 249).
- Tóth, K, T F Freund et R Miles (1997). « Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. » In : *The Journal of Physiology* 500 ( Pt 2, p. 463-74. ISSN : 0022-3751. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1159396%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 62, 66, 86).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Touboul, Jonathan et Romain Brette (2008). « Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential Integrate-and-Fire model ». In : *Biol. Cybern.* 99.4-5, p. 319. ISSN : 1432-0770. DOI : 10.1007/s00422-008-0267-4. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011921> (cf. p. 34, 42).
- Traub, R D, Nancy Kopell, Andrea Bibbig, Eberhard H. Buhl, Fiona E. N. LeBeau et M A Whittington (2001). « Gap Junctions between Interneuron Dendrites Can Enhance Synchrony of Gamma Oscillations in Distributed Networks ». In : *J. of Neuroscience* 21.23, p. 9478-9486 (cf. p. 53).
- Traub, R D, M A Whittington, S B Colling, G Buzsaki et J G Jefferys (1996). « Analysis of gamma rhythms in the rat hippocampus in vitro and in vivo ». In : *The Journal of Physiology* 493, p. 471-484. URL : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8782110](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8782110) (cf. p. 53, 56, 58, 59).
- Traub, R. D. et R. K. Wong (mai 1982). « Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy ». In : *Science* 216.4547, p. 745-747. ISSN : 0036-8075. DOI : 10.1126/science.7079735. URL : <http://dx.doi.org/10.1126/science.7079735> (cf. p. 21).
- Traub, Roger D, Andrea Bibbig, André Fisahn, Fiona E N Lebeau, Miles A Whittington et Eberhard H Buhl (2000). « A model of gamma-frequency network oscillations induced in the rat CA3 region by carbachol in vitro ». In : *European Journal of Neuroscience* 12.11, p. 4093-4106. ISSN : 0953816X. DOI : 10.1046/j.1460-9568.2000.00300.x (cf. p. 115).
- Traub, Roger D et Richard Miles (mai 1991). *Neuronal Networks of the Hippocampus*. New York : Cambridge University Press. ISBN : 0521364817. URL : <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=574330> (cf. p. 24, 68).
- Traub, Roger D, Richard Miles et Robert K S Wong (1989). « Model of the origin of rhythmic population oscillations in the hippocampal slice ». In : *Science* 243, p. 1319-1325 (cf. p. 62, 66, 86).
- Traub, Roger D. et Andrea Bibbig (2000). « A Model of High-Frequency Ripples in the Hippocampus Based on Synaptic Coupling Plus Axon-Axon Gap Junctions between Pyramidal Neurons ». In : *Journal of Neuroscience* 20.6, p. 2086-2093. ISSN : 0270-6474. eprint : <http://www.jneurosci.org/content/20/6/2086.full.pdf>. URL : <http://www.jneurosci.org/content/20/6/2086> (cf. p. 91).
- Treves, Alessandro (1993). « Mean-field analysis of neuronal spike dynamics ». In : *Network* 4.3, p. 259. ISSN : 0954-898X. DOI : 10.1088/0954-898X/4/3/002. URL : <http://www.informaworld.com/openurl?genre=article%5C&doi=10.1088/0954-898X/4/3/002%5C&magic=crossref%7C%7CD404A21C5BB053405B1A640AFFD44AE3> (cf. p. 34).
- Troubat, Romain, Pascal Barone, Samuel Leman, Thomas Desmidt, Arnaud Cressant, Boriana Atanasova, Bruno Brizard, Wissam El Hage, Alexandre Surget, Catherine Belzung et Vincent Camus (2020). « Neuroinflammation and depression : A review ». In : *European journal of neuroscience : EJN*. ISSN : 0953-816X (cf. p. 221).

- Uhlhaas, P., G. Pipa, B. Lima, L. Melloni, S. Neuenschwander, D. Nikolic et W. Singer (2009). « Neural synchrony in cortical networks : history, concept and current status ». In : *Frontiers in Integrative Neuroscience* 3.0. ISSN : 1662-5145. DOI : 10.3389/neuro.07.017.2009. URL : [http://www.frontiersin.org/Journal/Abstract.aspx?s=571&name=integrative%20neuroscience&ART\\_DOI=10.3389/neuro.07.017.2009](http://www.frontiersin.org/Journal/Abstract.aspx?s=571&name=integrative%20neuroscience&ART_DOI=10.3389/neuro.07.017.2009) (cf. p. 21).
- Uhlhaas, P. et W. Singer (oct. 2006). « Neural Synchrony in Brain Disorders : Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology ». In : *Neuron* 52.1, p. 155-168. ISSN : 08966273. DOI : 10.1016/j.neuron.2006.09.020. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.020> (cf. p. 21).
- Ursino, Mauro, Filippo Cona et Melissa Zavaglia (2010). « The generation of rhythms within a cortical region : Analysis of a neural mass model ». In : *NeuroImage* 52.3. Computational Models of the Brain, p. 1080-1094. ISSN : 1053-8119. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.084>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909013731> (cf. p. 240).
- Vallat, Raphaë (sept. 2018). *A simple and efficient sleep spindles detector*. <https://raphaelvallat.com/spindles.html>. Consulté le 16 novembre 2020. URL : [Rapha%7B%5C%22e%7D%20Vallat](https://raphaelvallat.com/spindles.html) (cf. p. 234).
- Vallée, Alexandre, Yves Lecarpentier, Rémy Guillevin et Jean-Noël Vallée (2020). « Circadian rhythms, Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Story of Parkinson's Disease ». In : *Cells* 9.2. ISSN : 2073-4409. DOI : 10.3390/cells9020314. URL : <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/314> (cf. p. 220).
- Valtorta, F., R. Fesce, F. Grohovaz, C. Haimann, W.P. Hurlbut, N. Iezzi, F. Torri Tarelli, A. Villa et B. Ceccarelli (1990). « Neurotransmitter release and synaptic vesicle recycling ». In : *Neuroscience* 35.3, p. 477-489. ISSN : 0306-4522. DOI : [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90323-V](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90323-V). URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030645229090323V> (cf. p. 228).
- van der Staay, F.J, R.J Fanelli, A Blokland et B.H Schmidt (1999). « Behavioral effects of apamin, a selective inhibitor of the SKCa-channel, in mice and rats ». In : *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 23.8, p. 1087-1110. ISSN : 0149-7634. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00043-3). URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763499000433> (cf. p. 227).
- Vanlersberghe, C et F Camu (2008). « Propofol ». In : *Modern Anesthetics : Handbook of Experimental Pharmacology*. Sous la dir. de Jürgen Schüttler et Helmut Schwilden. 182. Springer Verlag, p. 227-252. DOI : 10.1007/978-3-540-74806-9\_11. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175094> (cf. p. 140, 162).
- Van Vugt, Marieke K, Andreas Schulze-Bonhage, Brian Litt, Armin Brandt et Michael J Kahana (fév. 2010). « Hippocampal gamma oscillations increase with memory load. » In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30.7, p. 2694-9. ISSN : 1529-2401. DOI : 10.1523/JNEUROSCI.0567-09.2010. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2835496%7B%5C%7Dtool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 61).



## BIBLIOGRAPHIE

---

- Varela, F, J P Lachaux, E Rodriguez et J Martinerie (2001). « The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. » In : *Nature reviews. Neuroscience* 2.4, p. 229-39. ISSN : 1471-003X. DOI : 10.1038/35067550. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283746> (cf. p. 162).
- Velly, Lionel J., Marc F. Rey, Nicolas J. Bruder, François A. Gouvitsos, Tatiana Witjas, Jean Marie M. Regis, Jean Claude C. Peragut et François M. Gouin (août 2007). « Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. » In : *Anesthesiology* 107.2, p. 202-212. ISSN : 0003-3022. DOI : 10.1097/01.anes.0000270734.99298.b4. URL : <http://dx.doi.org/10.1097/01.anes.0000270734.99298.b4> (cf. p. 21).
- Vergara, Cecilia, Ramon Latorre, Neil V Marrion et John P Adelman (1998). « Calcium-activated potassium channels ». In : *Current Opinion in Neurobiology* 8.3, p. 321-329. ISSN : 0959-4388. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(98\)80056-1](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(98)80056-1). URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438898800561> (cf. p. 226).
- Vida, Imre, Marlene Bartos et Peter Jonas (2006). « Shunting Inhibition Improves Robustness of Gamma Oscillations in Hippocampal Interneuron Networks by Homogenizing Firing Rates ». In : *Neuron* 49.1, p. 107-117. ISSN : 08966273. DOI : 10.1016/j.neuron.2005.11.036. URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627305010627> (cf. p. 56).
- Vinogradova, O. S. (1995). « Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm ». In : *Progress in Neurobiology* 45.6, p. 523-583. ISSN : 03010082. DOI : 10.1016/0301-0082(94)00051-I (cf. p. 62, 66, 86).
- Vreeswijk, V., L. Abbott et B. Ermentrout (1995). « When inhibition not excitation synchronizes neural firing ». In : *J Comput Neurosci* 1.4, p. 313-322 (cf. p. 33, 58).
- Waldner D. M., Bech-Hansen N. T. et Stell W. K. (2018). « Channeling Vision : CaV1.4-A Critical Link in Retinal Signal Transmission. » In : *BioMed research international*. DOI : <https://doi.org/10.1155/2018/7272630> (cf. p. 223).
- Wang, X J, D Golomb et J Rinzel (1995). « Emergent spindle oscillations and intermittent burst firing in a thalamic model : specific neuronal mechanisms. » In : *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92.12, p. 5577-5581 (cf. p. 33, 60).
- Wang, X J et J Rinzel (1992). « Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons. » In : *Neural Comput* 4, p. 84-97 (cf. p. 33, 58).
- (1993). « Spindle rhythmicity in the reticularis thalami nucleus : synchronization among mutually inhibitory neurons. » In : *Neuroscience* 53, p. 899-904 (cf. p. 33, 58, 59).
- Wang, Xiao-Jing (nov. 1999). « Synaptic basis of cortical persistent activity : the importance of NMDA receptors to working memory ». In : *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19.21, p. 9587-603. ISSN : 1529-2401. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10531461> (cf. p. 77).
- (août 2001). « Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity ». In : *Trends in neurosciences* 24.8, p. 455-63. ISSN : 0166-2236. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476885> (cf. p. 81).

- (2010). « Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition ». In : *Physiological reviews* 90.3, p. 1195-1268. ISSN : 0270-6474. DOI : 10.1152/physrev.00035.2008.Neurophysiological. arXiv : NIHMS150003. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177956> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944237> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC16941/pdf/pq009777.pdf> <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.039> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/arti> (cf. p. 32).
- Wang, Xiao-Jing et György Buzsáki (oct. 1996). « Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. » In : *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16.20, p. 6402-13. ISSN : 0270-6474. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815919> (cf. p. 29, 32, 33, 37, 40, 45, 47, 57, 58, 59, 73, 74, 102, 140, 143, 144).
- Wang, Yan et Zheng-hong Qin (mar. 2010). « Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death ». In : *Apoptosis* 15.11, p. 1382-1402. DOI : 10.1007/s10495-010-0481-0. URL : <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0481-0> (cf. p. 133).
- Wei, Jun et Gwynneth P. Hemmings (2006). « A further study of a possible locus for schizophrenia on the X chromosome ». In : *Biochemical and Biophysical Research Communications* 344.4, p. 1241-1245. ISSN : 0006-291X. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.018>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X06008308> (cf. p. 247).
- Welch, Peter D (1967). « The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra : a method based on time averaging over short modified periodograms ». In : *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 15.2, p. 70-73 (cf. p. 75).
- Wendling, F., F. Bartolomei, J. J. Bellanger et P. Chauvel (mai 2002). « Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition ». In : *European Journal of Neuroscience* 15.9, p. 1499-1508. DOI : 10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x. URL : <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x> (cf. p. 115).
- Wendling, Fabrice, Fabrice Bartolomei, Faten Mina, Clément Huneau et Pascal Benquet (juil. 2012). « Interictal spikes, fast ripples and seizures in partial epilepsies - combining multi-level computational models with experimental data. » In : *European Journal of Neuroscience* 36.2, p. 2164-77. DOI : 10.1111/j.1460-9568.2012.08039.x. URL : <https://www.hal.inserm.fr/inserm-00728701> (cf. p. 239).
- Wendling, Fabrice, Patrick Chauvel, Arnaud Biraben et Fabrice Bartolomei (2010). « From intracerebral EEG signals to brain connectivity : identification of epileptogenic networks in partial epilepsy ». In : *Frontiers in systems neuroscience* 4, p. 154 (cf. p. 240).
- West, Mark J. et H. J. G. Gundersen (1990). « Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus ». In : *The Journal of Comparative Neurology* 296.1, p. 1-22. ISSN : 1096-9861. DOI : 10.1002/cne.902960102. URL : <http://dx.doi.org/10.1002/cne.902960102> (cf. p. 95).

## BIBLIOGRAPHIE

---

- West, Timothy O., Luc Berthouze, David M. Halliday, Vladimir Litvak, Andrew Sharrott, Peter J. Magill et Simon F. Farmer (mai 2018). « Propagation of beta/gamma rhythms in the cortico-basal ganglia circuits of the parkinsonian rat ». en. In : *Journal of Neurophysiology* 119.5, p. 1608-1628. ISSN : 0022-3077, 1522-1598. DOI : 10.1152/jn.00629.2017. URL : <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.00629.2017> (visité le 09/07/2018) (cf. p. 166).
- White, J A, M I Banks, Robert A Pearce et Nancy J Kopell (2000). « Networks of interneurons with fast and slow gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. » In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97.14, p. 8128-33. ISSN : 0027-8424. DOI : 10.1073/pnas.100124097. URL : <http://www.pnas.org/content/97/14/8128.full> (cf. p. 57, 62, 66, 86, 87).
- White, John A, Carson C Chow, Jason Rit, Cristina Soto-Trevino et Nancy Kopell (juil. 2001). « Stationary bumps in networks of spiking neurons. » In : *Neural computation* 13.7, p. 1473-94. ISSN : 0899-7667. DOI : 10.1162/089976601750264974. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440594> (cf. p. 33).
- Whittington, M A, R D Traub et J G Jefferys (1995). « Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. » In : *Nature* 373.6515, p. 612-615. URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854418> (cf. p. 58).
- Whittington, Miles A, Mark O. Cunningham, Fiona E.N. LeBeau, Claudia Racca et RD Traub (2010). « Multiple Origins of the Cortical Gamma Rhythm ». In : *Developmental Neurobiology* 71.1, p. 92-106 (cf. p. 45).
- Whittington, Miles A, Roger D Traub, Nancy J Kopell, Bard Ermentrout et Eberhard H Buhl (2000). « Inhibition-based rhythms : Experimental and mathematical observations on network dynamics ». In : *International Journal of Psychophysiology* 38, p. 315-336. ISSN : 01678760. DOI : 10.1016/S0167-8760(00)00173-2 (cf. p. 22, 45).
- Willems, Sylvie J, Alain Forster et Martial Van Der Linden (2005). « Investigation of Implicit Memory during Isoflurane Anesthesia for Elective Surgery Using the Process ». In : *Anesthesiology* 103, p. 925-933 (cf. p. 164).
- Xiang, Wentao, Ahmad Karfoul, Huazhong Shu et Régine Le Bouquin Jeannès (2017). « A local adjustment strategy for the initialization of dynamic causal modelling to infer effective connectivity in brain epileptic structures ». In : *Computers in Biology and Medicine* 84, p. 30-44. ISSN : 0010-4825. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.03.006>. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482517300550> (cf. p. 240).
- Yamada, Walter M., Christof Koch et Paul R. Adams (1989). « Multiple Channels and Calcium Dynamics ». In : *Methods in neuronal modeling*. Sous la dir. de Christof Koch et I Segev. MIT Press, p. 97-134 (cf. p. 68, 69).
- Yi, Feng, Elizabeth Catudio-Garrett, Robert Gábel, Marta Wilhelm, Ferenc Erdelyi, Gabor Szabo, Karl Deisseroth et Josh Lawrence (2015). « Hippocampal "cholinergic interneurons" visualized with the choline acetyltransferase promoter : Anatomical distribution, intrinsic membrane properties, neurochemical characteristics, and ca-

- capacity for cholinergic modulation ». In : *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 7.MAR, p. 1-18. ISSN : 16633563. DOI : 10.3389/fnsyn.2015.00004 (cf. p. 87).
- Young, Brian J, Tim Otto, Gregory D Fox et Howard Eichenbaum (1997). « Memory Representation within the Parahippocampal Region ». In : *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17.13, p. 5183-5195 (cf. p. 77).
- Zaichick, Sofia V., Kaitlyn M. McGrath et Gabriela Caraveo (2017). « The role of Ca<sup>2+</sup> signaling in Parkinson's disease ». In : *Disease Models & Mechanisms* 10.5, p. 519-535. ISSN : 1754-8403. DOI : 10.1242/dmm.028738. eprint : <https://dmm.biologists.org/content/10/5/519.full.pdf>. URL : <https://dmm.biologists.org/content/10/5/519> (cf. p. 195, 202, 241).
- Zamponi, Gerald W (2016). « Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases ». In : *Nature reviews*. 15.1. ISSN : 1474-1776 (cf. p. 215).
- Zhou, Cheng, Jin Liu et Xiang-Dong Chen (2012). « General anesthesia mediated by effects on ion channels. » In : *World journal of critical care medicine* 1.3, p. 80-93. ISSN : 2220-3141. DOI : 10.5492/wjccm.v1.i3.80. URL : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3953864%7B%5C%7Dttool=pmcentrez%7B%5C%7Drendertype=abstract> (cf. p. 140).
- Zündorf, Gregor et Georg Reiser (2011). « Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection ». In : *Antioxidants & redox signaling* 14.7, p. 1275-1288 (cf. p. 216, 220).