

Effets de la stimulation électrique intracérébrale sur l'activité corticale : apport de la modélisation biomathématique

FATEN MINA^{1,2}, PASCAL BENQUET^{1,2}, ANCA PASNICU³, ARNAUD BIRABEN^{1,2,3}, FABRICE WENDLING^{1,2}

¹ INSERM, U1099, Rennes, F-35000, France

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

³ Unité d'Épileptologie, Service de Neurologie, CHU, Rennes, F-35000, France

faten.mina@univ-rennes1.fr, pascal.benquet@univ-rennes1.fr,

fabrice.wendling@univ-rennes1.fr

Résumé – Plusieurs études récentes mettent en évidence le potentiel antiépileptique de la stimulation électrique intracérébrale. Cependant, pour la plupart de ces études, le choix des paramètres de stimulation reste souvent déterminant pour empêcher l'activité épileptique. La mise au point des paramètres est déterminée de manière empirique, non optimisée, s'explique par une connaissance incomplète des mécanismes d'action de la stimulation électrique profonde. Cette étude adresse cette problématique en couplant la modélisation biomathématique aux données cliniques. Elle concerne plus particulièrement les effets de la stimulation thalamique sur l'activité corticale épileptique. Les résultats montrent que l'activité épileptique corticale est fortement modulée en fonction de la fréquence de stimulation thalamique. Les différents mécanismes cellulaires responsables de cette modulation sont ensuite identifiés et étudiés.

Abstract – Recent clinical trials and animal studies highlight the antiepileptic potential of Deep Brain Stimulation (DBS) on epileptic neural dynamics. However, for the majority of these studies, the choice of stimulation parameters remains critical for obtaining antiepileptic effects. This suboptimal empirical approach is due to our limited knowledge about the mechanisms by which DBS modulates neuronal dynamics. This study addresses this issue with a coupled computational/clinical approach. In particular, we study the effects of thalamic stimulation on epileptic cortical activity. The results show that epileptic cortical activity is modulated by thalamic stimulation in a frequency-dependent manner. The different cellular mechanisms responsible for this modulation are then identified and studied.

1 Introduction

Depuis deux décennies, plusieurs études (voir [1] pour une revue) se sont intéressées aux effets antiépileptiques de la stimulation intracérébrale, notamment pour diminuer la survenue des crises. Ceci est particulièrement utile dans le cas des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Pourtant, les approches empiriques employées dans ces études n'ont pas répondu aux questions les plus fondamentales concernant l'optimisation des paramètres de stimulation : à quel endroit faut-il stimuler, à quelle fréquence, à quelle intensité du courant ? Cet empirisme est en partie dû à une compréhension très incomplète des mécanismes cellulaires qui sous-tendent la stimulation électrique [2], et particulièrement dans le contexte des activités épileptiques humaines.

Dans cette étude, un modèle biomathématique basé sur les connaissances neurophysiologiques actuelles est proposé pour étudier les effets de la stimulation électrique sur les dynamiques neuronales épileptiques. Le couplage de ce modèle avec des données cliniques a permis l'identification de certains facteurs clés responsables de la modulation – observée en clinique – de l'activité corticale épileptique par stimulation thalamique. Nos résultats montrent qu'en fonction de la fréquence de stimulation choisie, des mécanismes cellulaires distincts sont déclenchés suite à la stimulation thalamique.

2 Méthodes et Matériaux

2.1 Modélisation biomathématique

Dans ce travail, les effets de la stimulation électrique intracérébrale sur la dynamique neuronale de la boucle thalamocorticale (particulièrement visée en clinique) sont étudiés. Pour se faire, un modèle méso-scopique de cette structure cérébrale a été implémenté. L'architecture du modèle proposé (Fig. 1) est inspirée des modèles précédemment publiés de la boucle thalamocorticale [3, 4]. Il se compose de 3 modules principaux, cortical, thalamique et réticulaire, chacun comportant des sous-populations de neurones. Cependant, les aspects nouveaux de ce modèle se situent dans : 1) l'intégration des entrées de stimulation au niveau des modules thalamique et réticulaire, 2) l'implémentation d'un module cortical [5] plus complet par rapport aux modèles précédents de la boucle thalamocorticale afin de mieux reproduire les dynamiques épileptiques observées dans les signaux de stéréo-électro-encéphalographiques (SEEG) réels, et enfin 3) l'implémentation de deux mécanismes potentiellement impliqués pendant la stimulation à l'interface des modules thalamique et cortex cérébral, à savoir l'inhibition antérograde ($TC \rightarrow I_c^1$ et $TC \rightarrow I_c^2$) et la dépression synaptique à court terme ($TC \rightarrow P$).

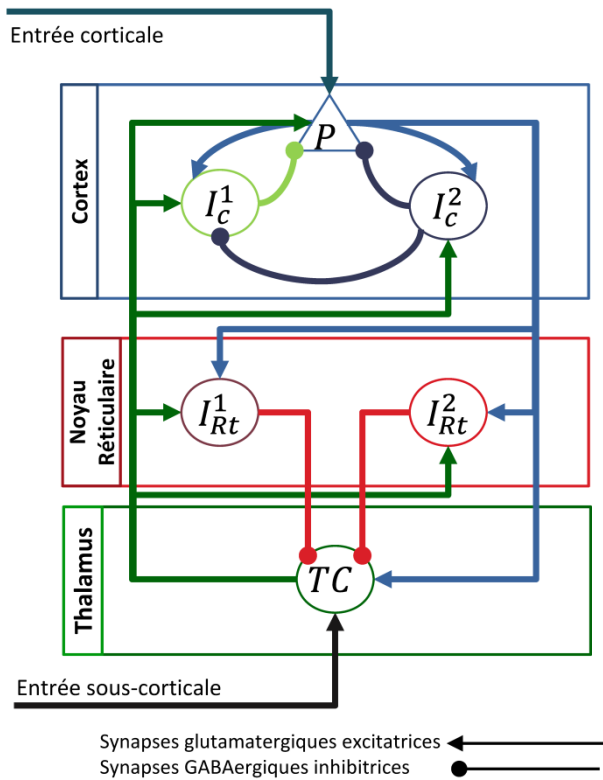


Figure 1 : Architecture du modèle

2.1.1 Implémentation de la stimulation

Les propriétés électriques des neurones sont sensibles aux champs électriques extérieurs (\vec{E}) [6]. Plus précisément, la variation du potentiel transmembranaire (ΔV) des neurones, et par conséquent l'excitabilité neuronale, est supposée être une fonction linéaire du champ électrique $\Delta V = \lambda \cdot \vec{E}$ (λ étant un constant électrique) [7]. En se basant sur cette hypothèse de linéarité, la stimulation électrique a été implémentée de la façon suivante dans notre modèle : 1) un train de pulses monophasiques de fréquence ajustable a été utilisé comme signal de stimulation, 2) à l'entrée de chaque sous-population, ce signal a été multiplié par une constante d'impact caractéristique de la sous-population ciblée, soit S_{TC} , S_{Rt1} , S_{Rt2} . Celle-ci décrit l'impact du courant de stimulation sur les différentes sous-populations cellulaires. Enfin, 3) le signal résultant s'ajoute directement aux variables correspondants aux potentiels transmembranaires des sous-populations réticulaires et thalamiques. Ainsi donc, les pulses de stimulations dépolarisaient les sous-populations ciblées.

2.1.2 Les mécanismes cellulaires

En termes neurophysiologiques, l'inhibition antérograde (Feed-Forward Inhibition) est assurée par des afférentes glutamatergiques (excitatrices) en provenance thalamique qui ciblent à la fois les cellules principales (pyramides) et les interneurons inhibiteurs du cortex. D'un point de vue neurophysiologique, les potentiels d'action générés par les cellules principales thalamo-corticales vont engendrer des potentiels postsynaptiques excitateurs sur ces deux types de cellules en même temps. Donc, à chaque décharge thalamique, un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) sera suivi

d'un potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI) sur les synapses des cellules pyramidales avec un délai disynaptique [8]. Ces données sont prises en compte dans le modèle. La dépression à court terme est un phénomène neurobiologique d'adaptation de la transmission synaptique. Dans cette étude, on implémente un modèle de dépression à court terme suite à une stimulation à basse fréquence. Selon l'étude [9], il existe un effet particulier de ce type de stimulation sur les synapses thalamocorticales innervant les cellules principales du cortex. Cela se traduit par une dépression transitoire de 40% de l'amplitude des PPSE produits par ces synapses. Pour cela, Ce mécanisme est restreint à l'interface ($TC \rightarrow P$) dans le modèle.

2.2 Données cliniques

Pour identifier les paramètres du modèle et ainsi générer des signaux de sortie épileptiques pertinents, l'ensemble des enregistrements SEEG d'un patient épileptique pharmaco-résistant acquis lors du bilan SEEG pré-chirurgical a été analysé [10].

Pendant l'enregistrement, les neurologues ont constaté que la stimulation du noyau thalamique centromédian (CM) peut affecter l'activité épileptique d'une malformation corticale déclarée chez ce patient dans le cortex prémoteur droit. Cette malformation, de type dysplasie focale corticale, caractérisée par son hyperexcitabilité provoque des décharges épileptiques. Effectivement, des stimulations à basse fréquence (2 Hz ; 4mA), ainsi que des stimulations à haute fréquence (70, 100 and 150 Hz ; 0,8mA) ont complètement inhibé l'activité épileptique de la dysplasie chez ce patient. Cependant, des stimulations à moyenne fréquence (50 Hz ; 0,8mA) n'ont aucun effet, et peuvent même renforcer les décharges épileptiques de la dysplasie.

La durée de pulse (0,5 ms) ainsi que l'aspect biphasique de stimulation ont été conservés pour toute fréquence de stimulation.

2.3 Traitement de données et optimisation du modèle

Les signaux SEEG observés dans la dysplasie hors et pendant la stimulation à différentes fréquences ont été décomposés en utilisant un algorithme de type « matching pursuit » (MPTK- [11]). Pour cela, un dictionnaire multi-échelles (10 échelles, 0.125s – 5s) d'atomes de Gabor, Fourier et Dirac a été défini pour représenter les signaux. En utilisant les paramètres des atomes (type, fréquence, échelle, position, phase) extrait par MPTK, les signaux correspondants ont été reconstruits analytiquement et puis attribués aux sous-bandes classiques de l'EEG selon la fréquence identifiée. Ces sous-bandes de fréquences sont définies par δ_1 [0 – 1.9Hz], δ_2 [1.9 – 3.4 Hz], θ_1 [3.4 – 5.4 Hz], θ_2 [5.4 – 7.4 Hz], α_1 [7.4 – 10 Hz], α_2 [10 – 12 Hz], β_1 [12 – 18 Hz], β_2 [18 – 24 Hz] and γ [24 – 128 Hz]. En résumé, une décomposition parcimonieuse, mais exhaustive (200 atomes par 3s du signal), en sous-bandes du signal initial a été constituée à la fin de cette

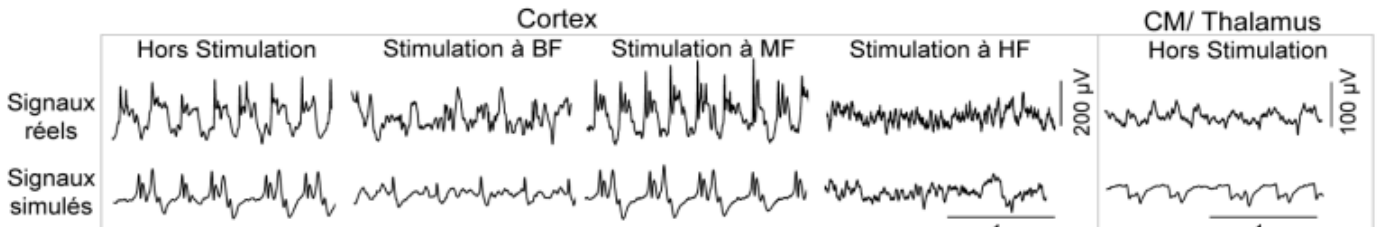


Figure 2 : Signaux réels et simulés sous les différentes conditions de stimulation

étape. Ensuite, un vecteur 9D de caractéristiques (\vec{V}_c) a été défini, correspondant à la distribution normalisée de l'énergie du signal (s_i ; $i = \{1, 2, \dots, 9\}$) dans les neuf sous-bandes fréquentielles $\{\delta_1, \delta_2, \dots, \gamma\}$.

$$\vec{V}_c(i) = \frac{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N s_i(j)^2}{\sum_{i=1}^9 \vec{V}_c(i)}$$

N est le nombre d'échantillons dans le signal s_i , i définit l'indice de \vec{V}_c et désigne une sous-bande fréquentielle. La sortie du modèle a été optimisée par une recherche exhaustive menée sur trois paramètres clés du modèle : l'excitation (A_c) et l'inhibition corticale (B_c , G_c). La distance euclidienne entre la moyenne des vecteurs de caractéristiques des signaux réels hors stimulation $\vec{V}_{c,réel}$ et le vecteur de caractéristiques du signal ainsi simulé $\vec{V}_{c,simulé}$ pour un triplet donné [A_c , B_c , G_c] représente ainsi la fonction du coût choisie pour optimiser la sortie du modèle hors stimulation. Par conséquent, le triplet [A_c , B_c , G_c] = argmin ($d(\vec{V}_{c,réel}, \vec{V}_{c,simulé})$) qui a permis de minimiser cette fonction de coût a été retenu comme le triplet optimal et nécessaire pour simuler une activité épileptique semblable à celle enregistrée chez le patient.

3 Résultats

3.1 Simulation de l'activité corticale hors et pendant la stimulation

L'optimisation des 3 paramètres corticaux a permis la reproduction d'une activité simulée « réaliste », c'est à dire comparable à celle observée dans la dysplasie hors stimulation (Fig. 2). Le triplet [A_c , B_c , G_c] optimal présente une augmentation de l'excitation corticale (100% de la valeur de A_c) et une diminution de

l'inhibition (72% et 25% de la valeur de B_c et de G_c respectivement) par rapport à un triplet attribué à une dynamique normale.

Pour simuler les signaux observés sous différentes conditions de stimulation, trois paramètres désignant l'impact de la stimulation sur les sous-populations thalamique et réticulaire S_{TC} , S_{R11} et S_{R12} ont été manuellement réglés. Ces trois paramètres étaient considérés constants pendant toutes les simulations. Le signal de stimulation utilisé pour les simulations était un train de pulses de durée constante et de fréquence réglable selon la condition de stimulation. La sortie du modèle montre trois zones de fonctionnement qui coïncident avec la stimulation à basse fréquence (BF, < 20 Hz), la stimulation à moyenne fréquence (MF, 20 – 70 Hz) et la stimulation à haute fréquence (HF, ≥ 70 Hz).

3.2 Bifurcations du modèle et mécanismes impliqués

La Figure 3 montre les portraits de phase du modèle : taux de décharge de la sous-population thalamique TC en fonction de l'amplitude de l'activité corticale (à la sortie de sous-population P) dans les différentes conditions étudiées. La stimulation induit, dans le modèle, le même type de bifurcations que celles observées lors de la stimulation chez le patient. A basse fréquence (Fig. 3B), le taux de décharge de la sous-population TC augmente considérablement alors que l'amplitude de l'activité corticale diminue. A moyenne fréquence (Fig. 3C), le portrait de phase est similaire à celui obtenu hors stimulation (Fig. 3A), indiquant que cette gamme de fréquence a peu d'effets. Enfin, à haute fréquence (Fig. 3D), on observe une réduction importante des deux quantités représentées avec une

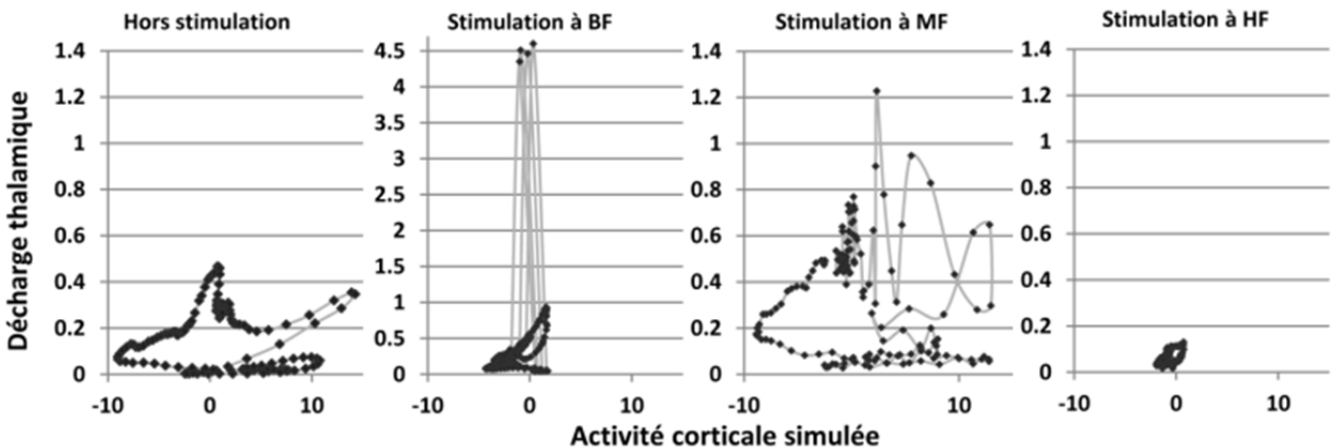


Figure 3 : Portrait de phase. Taux de décharge de la sous-population thalamique (TC) en fonction de l'amplitude de l'activité corticale (somme des potentiels post-synaptiques au niveau de la sous-population P)

suppression quasi-complète des oscillations. Une analyse détaillée des mécanismes impliqués dans ces trois configurations a conduit aux résultats suivants. Pendant la stimulation à basse fréquence, la diminution de l'amplitude de l'activité corticale est causée une dépression synaptique à court terme ($TC \rightarrow P$) qui s'ajoute à une inhibition antérograde ($TC \rightarrow IC$) renforcée. A haute fréquence, la stimulation induit une inhibition locale qui supprime la sortie thalamique conduisant ainsi à une baisse de l'excitabilité corticale. Enfin, à moyenne fréquence, la dépolarisation des neurones thalamiques (TC) renforce les oscillations pathologiques observées au niveau du cortex.

4 Discussion et conclusion

Les résultats présentés dans ce travail sont en conformité avec des études précédentes concernant les effets de la stimulation à basse [9], moyenne [12], et haute fréquence [13]. L'intérêt de cette étude concerne l'utilisation d'une approche computationnelle-clinique basé sur des hypothèses neurobiologiques récentes pour expliquer les effets sur les dynamiques épileptiques, de la stimulation électrique de la boucle thalamocorticale sur une plage étendue de fréquences de stimulation. Cette étude révèle des hypothèses originales quant aux mécanismes cellulaires impliqués dans les effets fréquence-dépendants de la stimulation électrique intracérébrale.

5 Références

[1] P. Boon, et al., Electrical stimulation for the treatment of epilepsy, *Neurotherapeutics*, Vol. 6, pp. 218-27, 2009.
 [2] C. C. McIntyre, et al., Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both, *Clinical Neurophysiology*, Vol. 115, pp. 1239-48, 2004.
 [3] J. A. Roberts and P. A. Robinson, Modeling absence seizure dynamics: Implications for basic mechanisms and measurement of thalamocortical and corticothalamic

latencies, *Journal of theoretical biology*, Vol. 253, pp. 189-201, 2008.

[4] P. Suffczynski, et al., Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network, *Neuroscience*, Vol. 126, pp. 467-84, 2004.

[5] B. Molaee-Ardekani, et al., Computational modeling of high-frequency oscillations at the onset of neocortical partial seizures: from 'altered structure' to 'dysfunction', *Neuroimage*, Vol. 52, pp. 1109-22, 2010.

[6] M. Bikson, et al., Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro, *J Physiol*, Vol. 557, pp. 175-90, 2004.

[7] P. C. Miranda, et al., Brain stimulation: models, experiments and open questions, Deliverable D1.1: review of the state of the art in currents distribution and effects HIVE (FET Open FP7 EU project), Available at <http://hive-eu.org>, 2009.

[8] F. Pouille and M. Scanziani, Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed-forward inhibition, *Science*, Vol. 293, pp. 1159-63, 2001.

[9] S. Chung, et al., Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo, *Neuron*, Vol. 34, pp. 437-46, 2002.

[10] A. Pasnicu, et al., Modulation of paroxysmal activity in focal cortical dysplasia by centromedian thalamic nucleus stimulation, *Epilepsy research*, 2012.

[11] S. Krstulovic and R. Gribonval, Mptk: Matching Pursuit Made Tractable, *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing* vol. 3, pp. 496 - 499, 2006.

[12] G. V. Goddard, Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity, *Nature*, Vol. 214, pp. 1020-1, 1967.

[13] H. L. Kendall, et al., High frequency stimulation abolishes thalamic network oscillations: an electrophysiological and computational analysis, *Journal of Neural Engineering*, Vol. 8, p. 046001, 2011.