

Complexité des systèmes neuronaux : apport du traitement du signal et de la modélisation dans l'interprétation des activités épileptiques

F. Wendling

**Laboratoire Traitement du Signal et de L'Image
INSERM U642 - Université de Rennes 1
35042 Rennes - France**

Objectifs de ce cours

- Présenter une pathologie neurologique « l'épilepsie » dans laquelle les **signaux** acquis sur les patients occupent une place essentielle
- Montrer comment l'**articulation** entre **traitement du signal et modèles physiologiques** peut permettre de réaliser des progrès dans l'interprétation des observations
 - Introduire les **signaux** et les **systèmes neuronaux** générant ces signaux
 - Présenter une classe de **modèles décrivant ces systèmes neuronaux** (à une échelle donnée)

Complexité des **systemes** **neuronaux** :

apport du traitement du signal et de
la modélisation dans l'interprétation
des activités épileptiques

F. Wendling

INSERM U642 - Université de Rennes 1
Laboratoire Traitement du Signal et de L'Image
35042 Rennes - France

Systemes neuronaux: differents niveaux d'etude

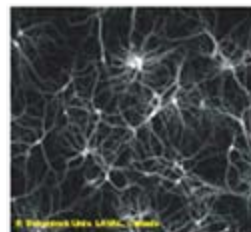
- **Moléculaire** (dynamique membranaire, chimie cellulaire)
- **Sous-cellulaire** (dendrite, axone, synapse)
- **Cellulaire** (neurone entier)
- **Réseaux ou groupes de neurones** (excitation, inhibition, dynamique de la plasticité entre 2 ou 3 neurones)
- **Assemblées de neurones** (colonne corticale, aire V1 de la vision, ...)
- **Système neuronal** (fonction cognitive, vision, olfaction, ou d'une unité organique identifiée, hypothalamus, hippocampe...)
- **Comportementale** (fonctions cognitives, comportements)



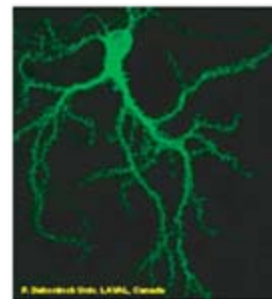
Behavioral level



System level

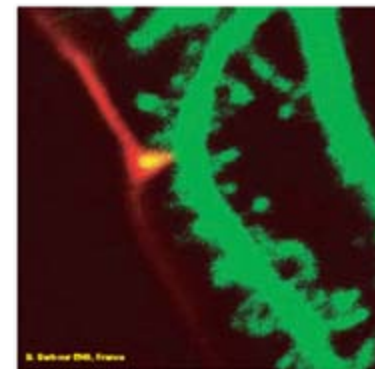


Network level



Single neuron level

There are 10^{12} neurons in the brain, forming approx. 10^{15} synapses.



Level of synapses
(communication between neurons)

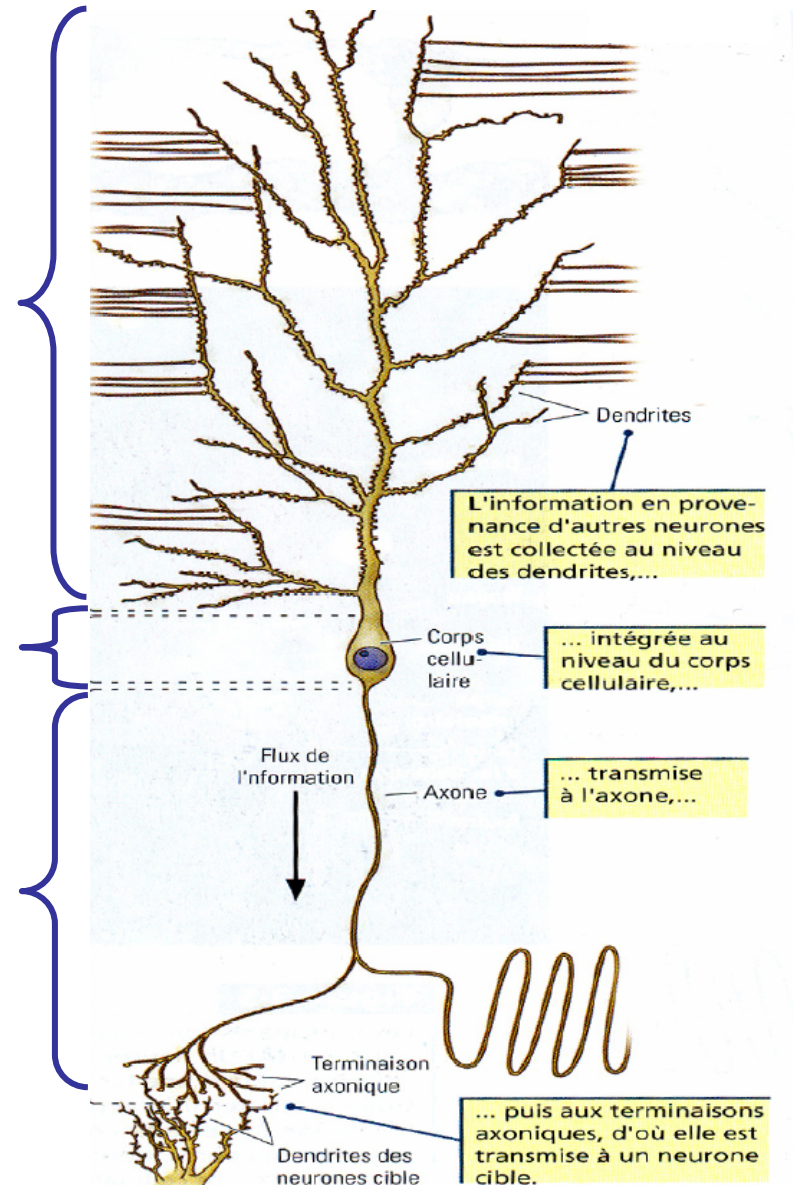
« Brique de base » du SNC : le neurone

Principales fonctions:

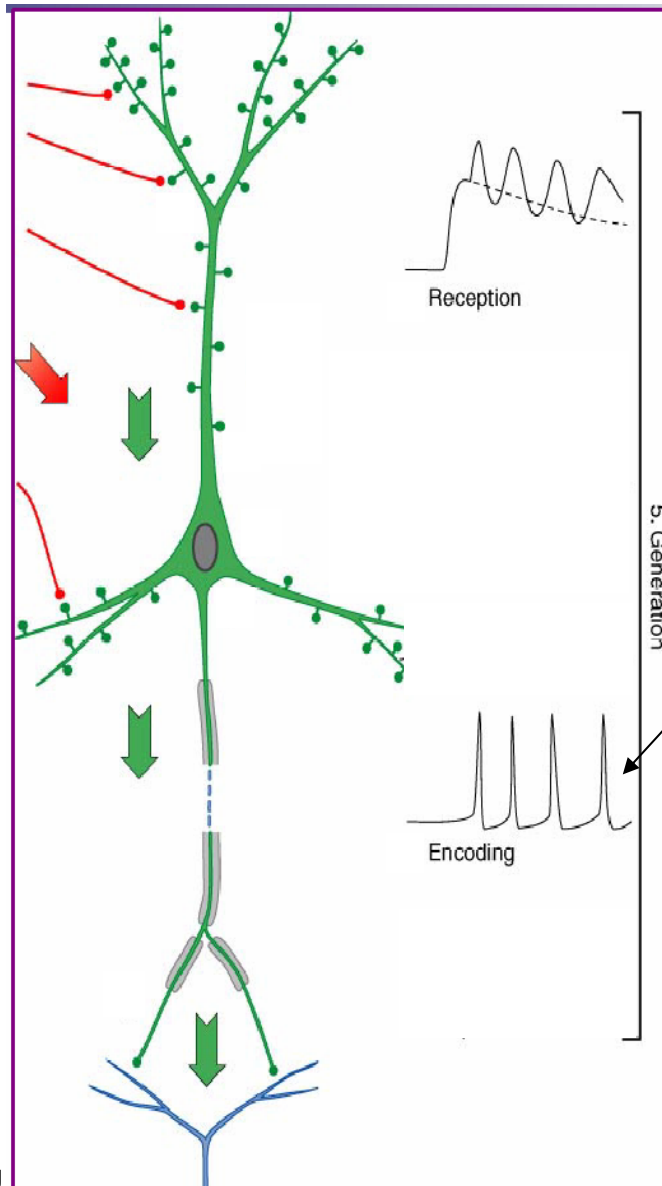
1. Collecter de l'information

2. Intégrer de l'information

3. Transmettre de l'information

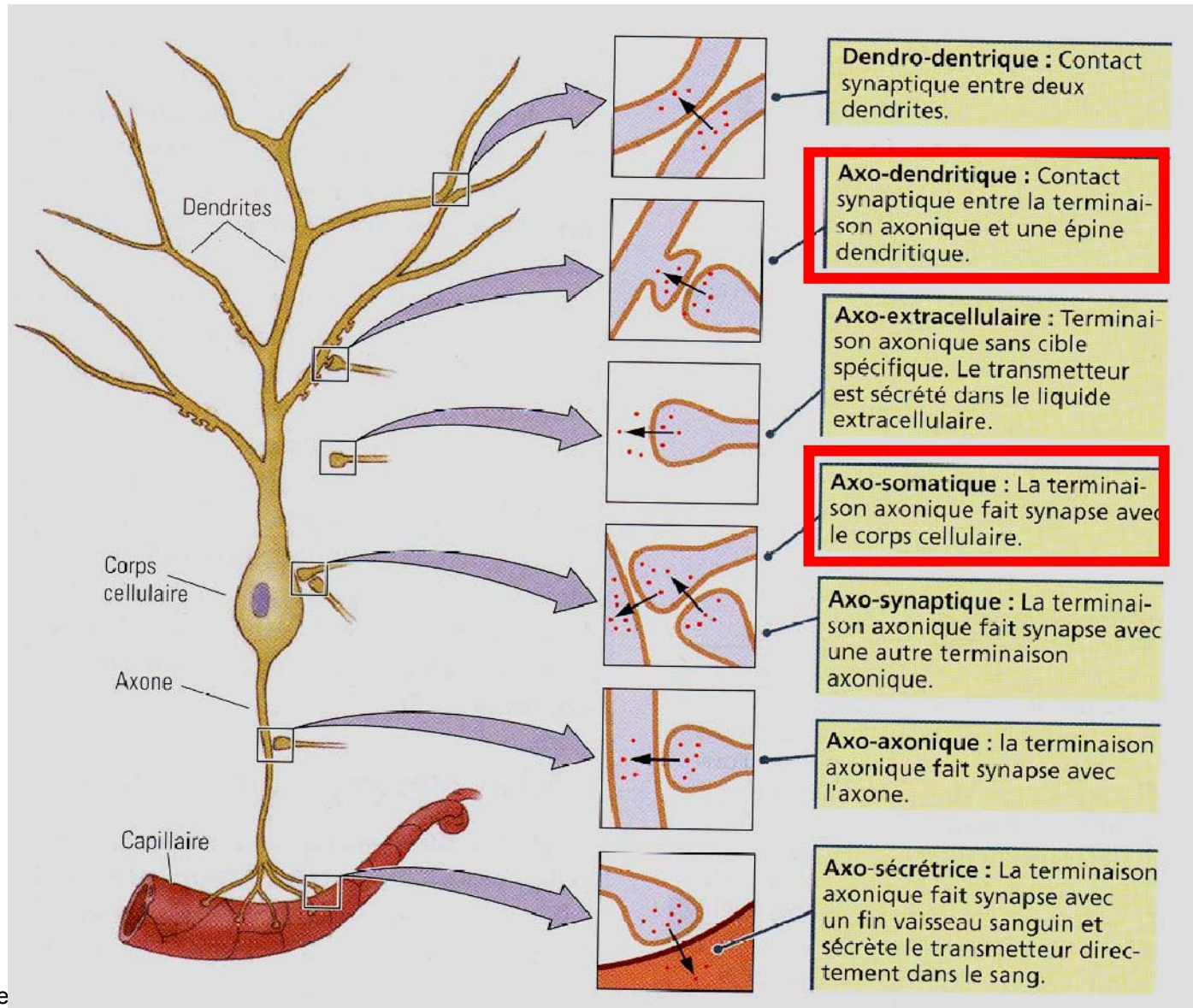


Signaux neuronaux

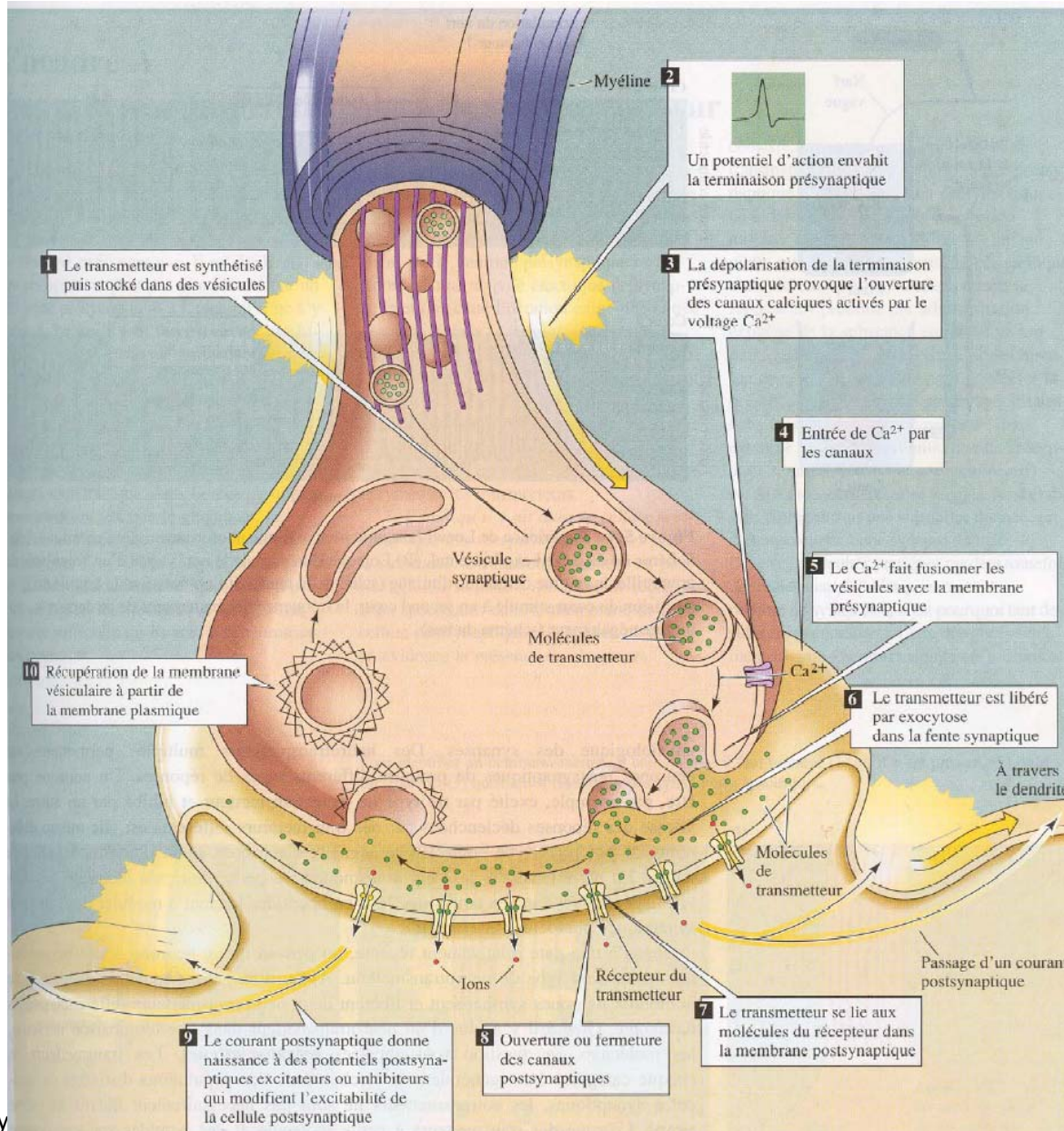


Les signaux enregistrés au niveau des dendrites et de l'axone sont différents

Transmission synaptique

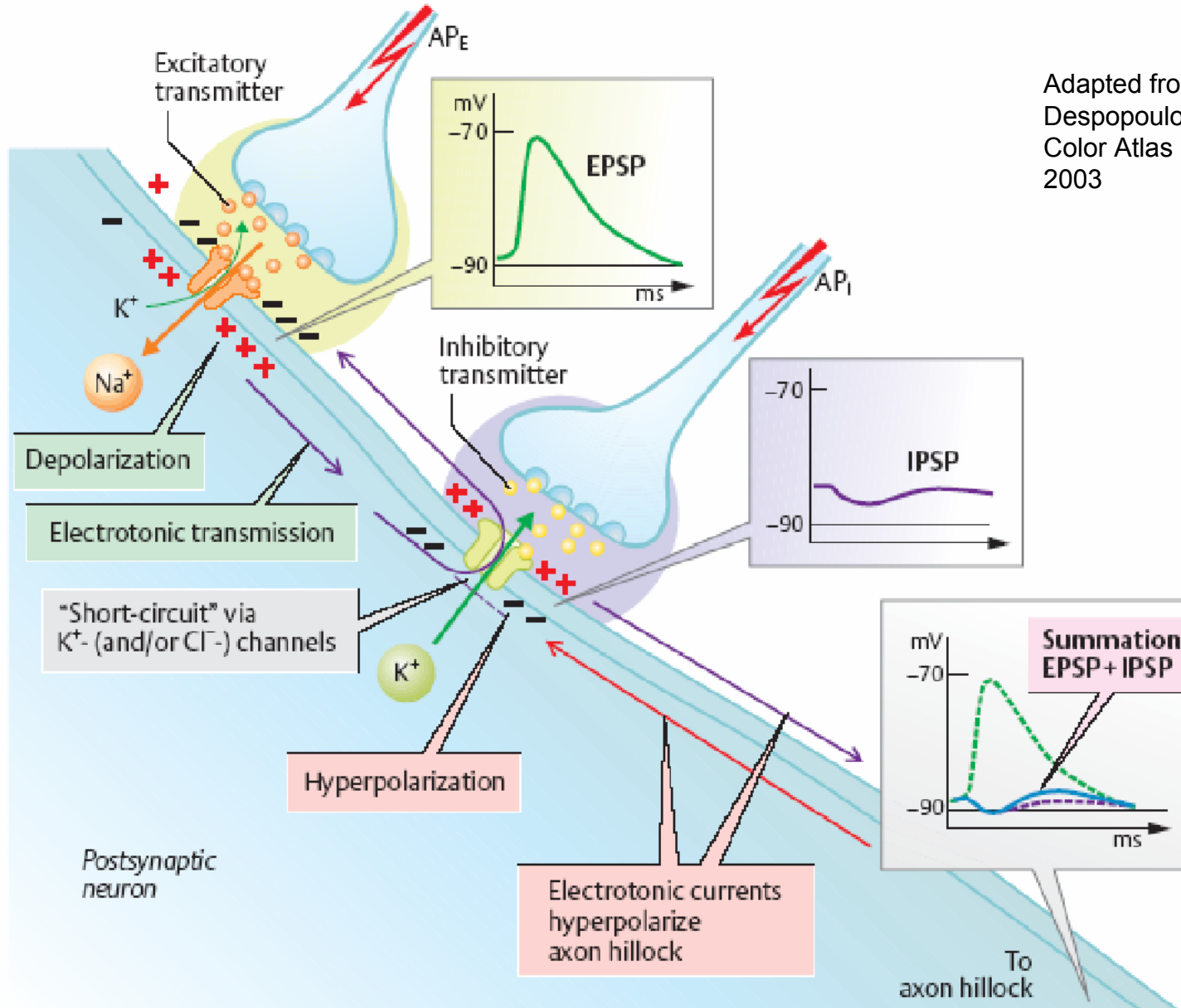


Synapse

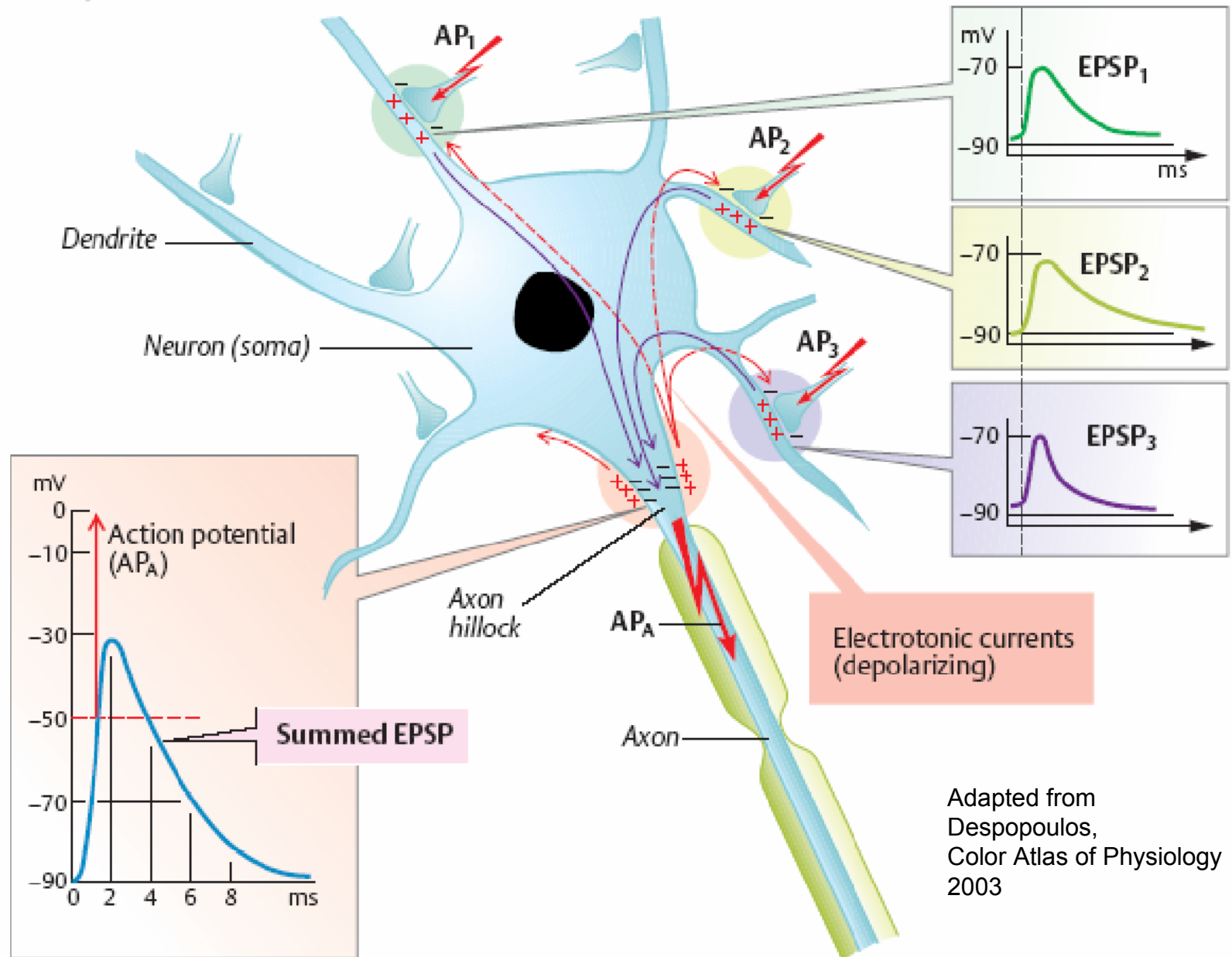


Potentiels post-synaptiques

Adapted from
Despopoulos,
Color Atlas of Physiology
2003

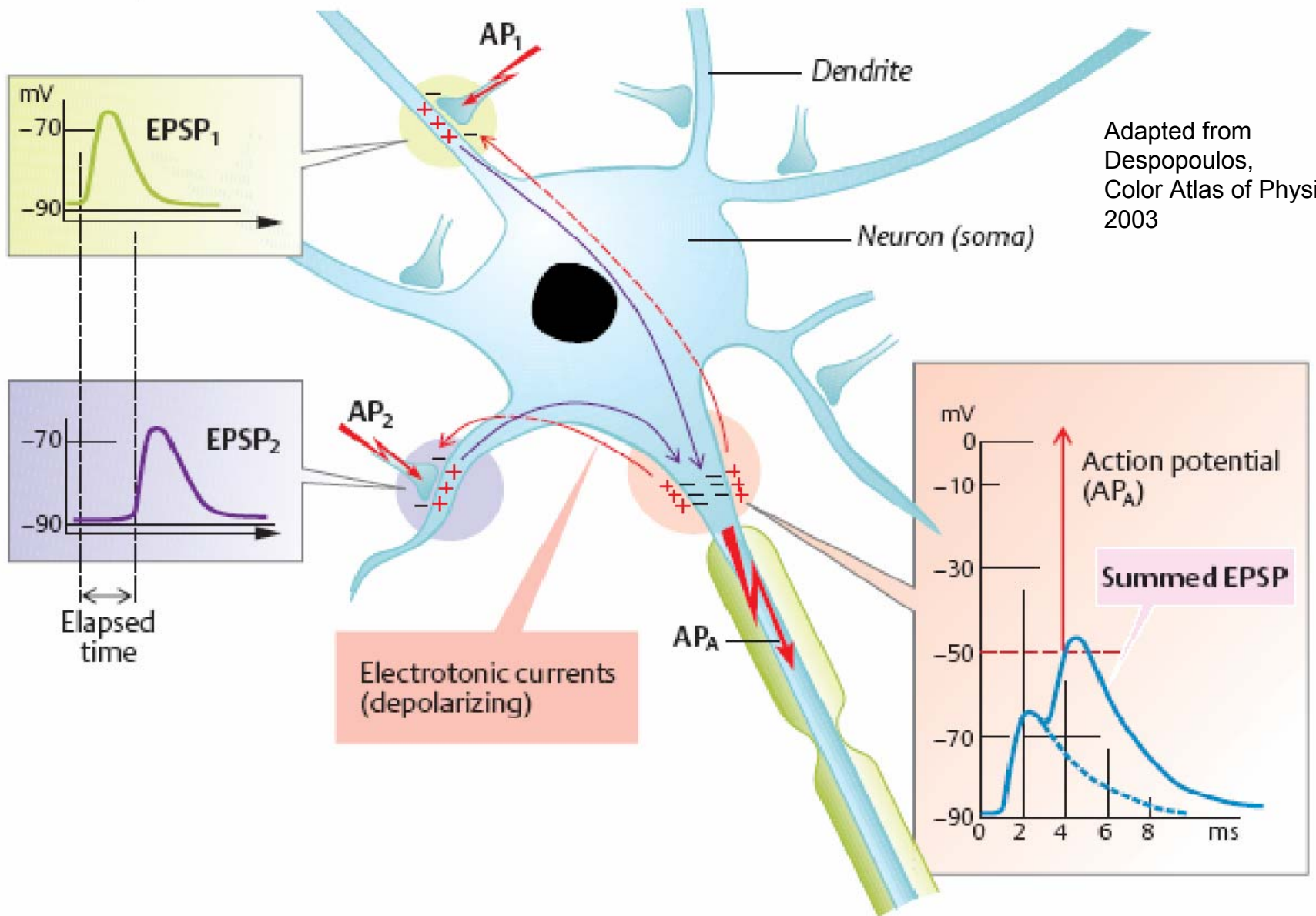


Sommation spatiale

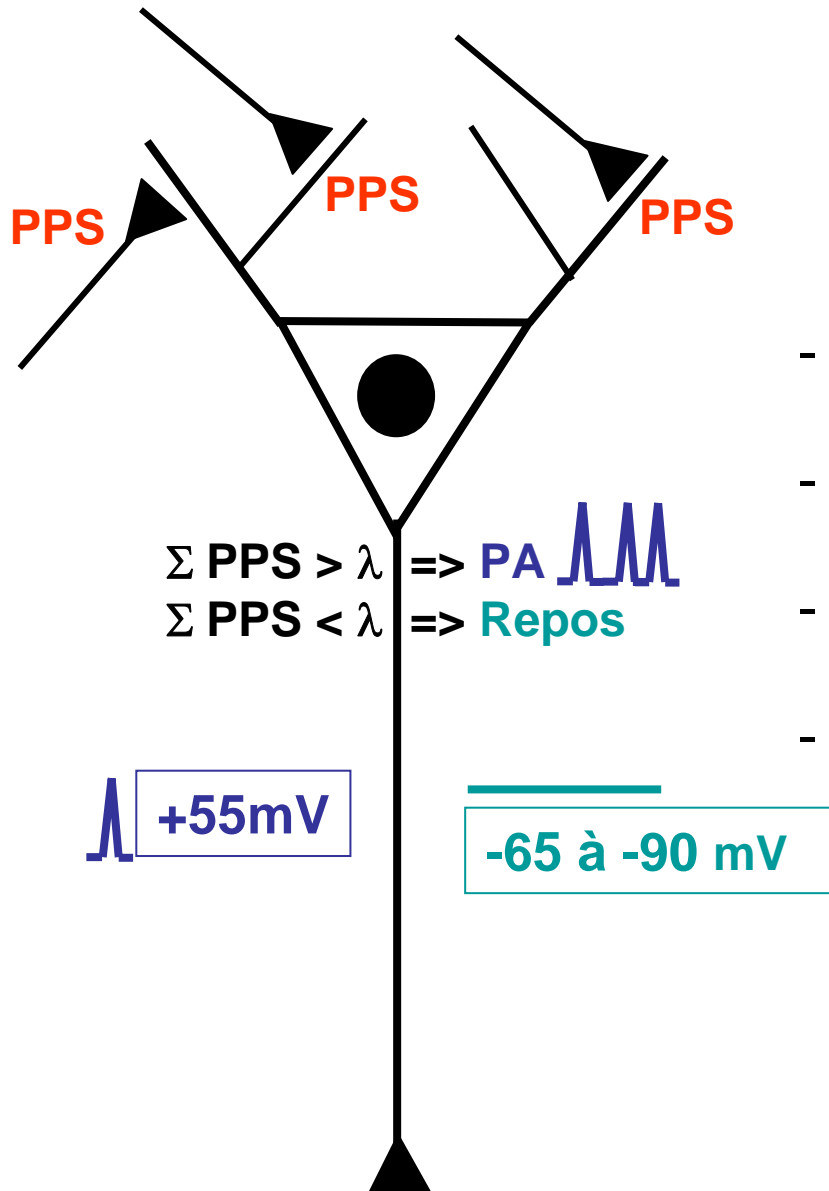


Adapted from
Despopoulos,
Color Atlas of Physiology
2003

Sommation temporelle



Ce qu'il faut retenir ...



- Intégration spatiale et temporelle : ΣPPS
- Seuillage : PA si $\Sigma \text{PPS} > \lambda$
- Codage : fréquence des PA = $f(\Sigma \text{PPS})$
- Saturation: fréquence des PA $< f_{\text{max}}$

**Complexité des systèmes
neuronaux :
apport du traitement du signal et de
la modélisation dans l'interprétation
des **activités épileptiques****

F. Wendling

INSERM U642 - Université de Rennes 1
Laboratoire Traitement du Signal et de L'Image
35042 Rennes - France

Épilepsie (1/2)

- Pathologie neurologique caractérisée par des crises récurrentes
- 1% de la population
- Crises partielles vs généralisées
- 30% pharmaco-résistantes (chirurgie? ⇒ UEC)

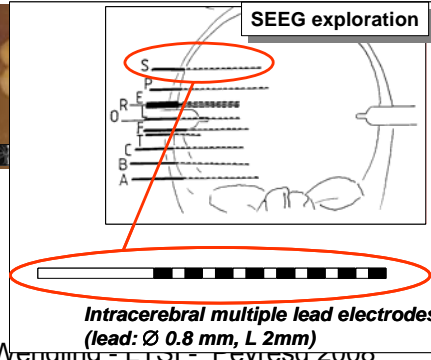
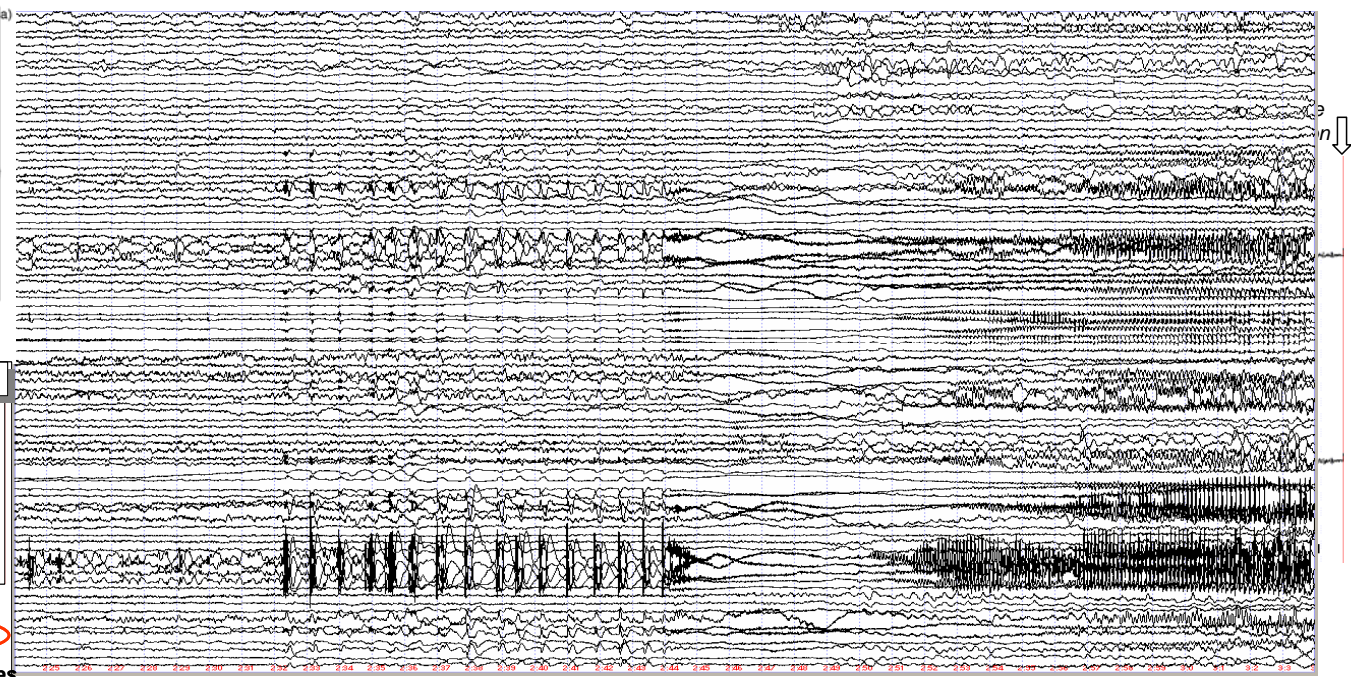
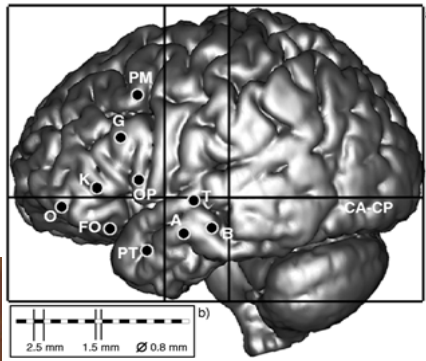
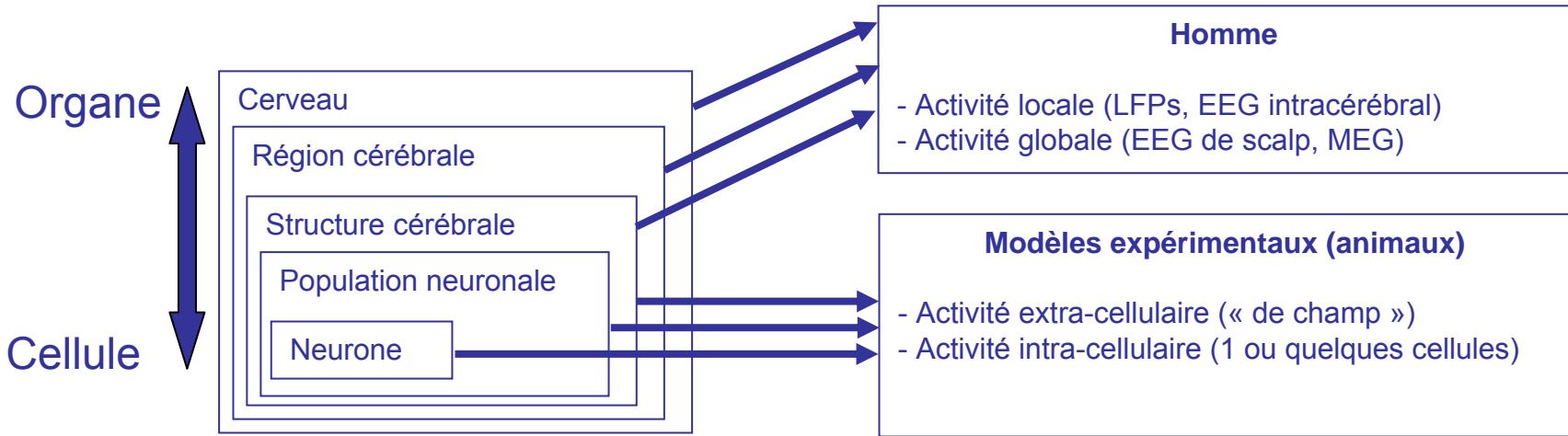
Monitoring video-eeeg



Épilepsie (2/2)

- Pathologie neurologique caractérisée par des crises récurrentes
- Mécanismes de transition entre activité normale et épileptique encore mal connus
 - Altérations au niveau des cellules et des réseaux
 - Décharges excessives des neurones, synchronisation anormalement élevée au sein des réseaux neuronaux
 - Déséquilibre entre excitation et inhibition neuronale
- ➡ Développement de nombreuses techniques d'observation de l'activité neuronale
- ➡ Développement de modèles

Méthodes d'observation électrophysiologiques



Résolutions spatiale et temporelle

Activité neuronale

Mesures directes (électrophys.)

- Intracellular (single cell)
- Single/multiple unit recordings
- Potentiels de champ locaux (LFP)
- Stereoelectroencephalography (**SEEG**)
- Electrocorticography (**ECoG**)
- Electroencephalography (**EEG**)
- Magnetoencephalography (MEG)

Mesures indirectes (imagerie)

- TEP / SPECT
- IRM / IRMf

Résolution spatiale

Résolution temporelle

Elevée

Basse

Aspect invasif
Niveau d'intégration

Elevée

Elevée

Basse

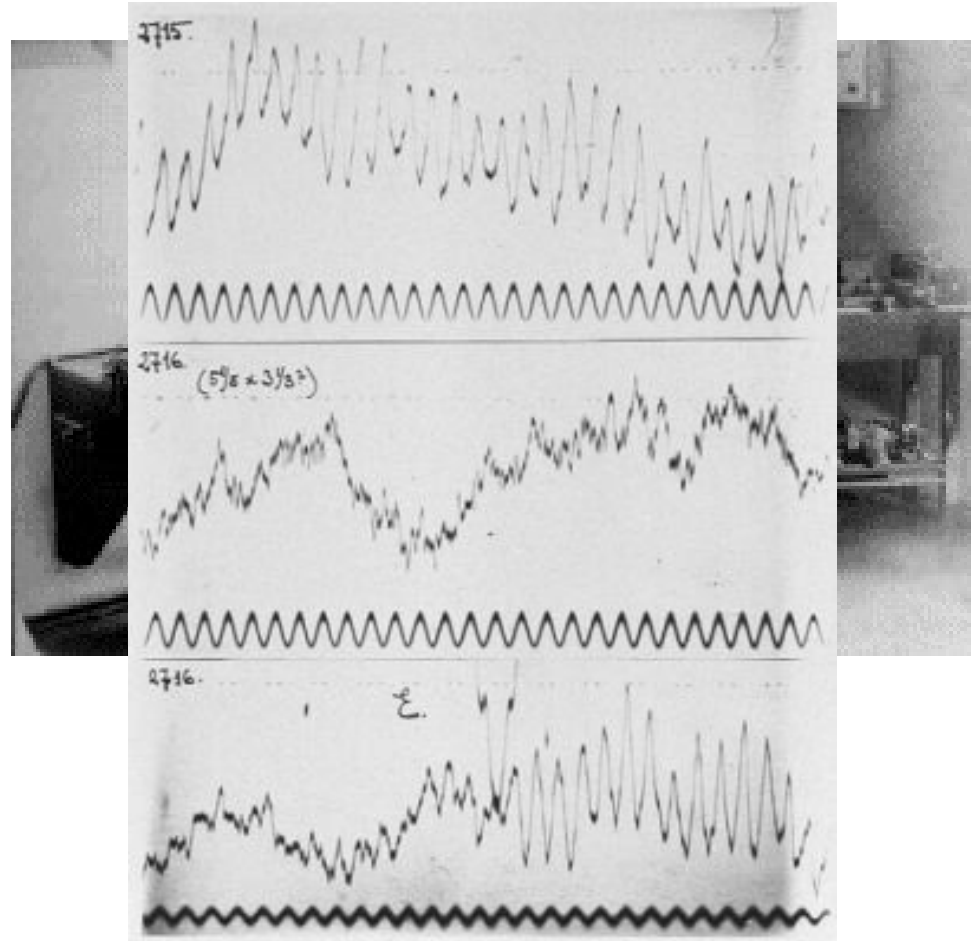
Electroencéphalographie (EEG): un peu d'histoire ...



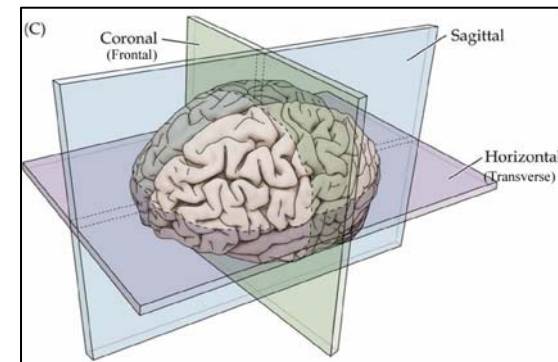
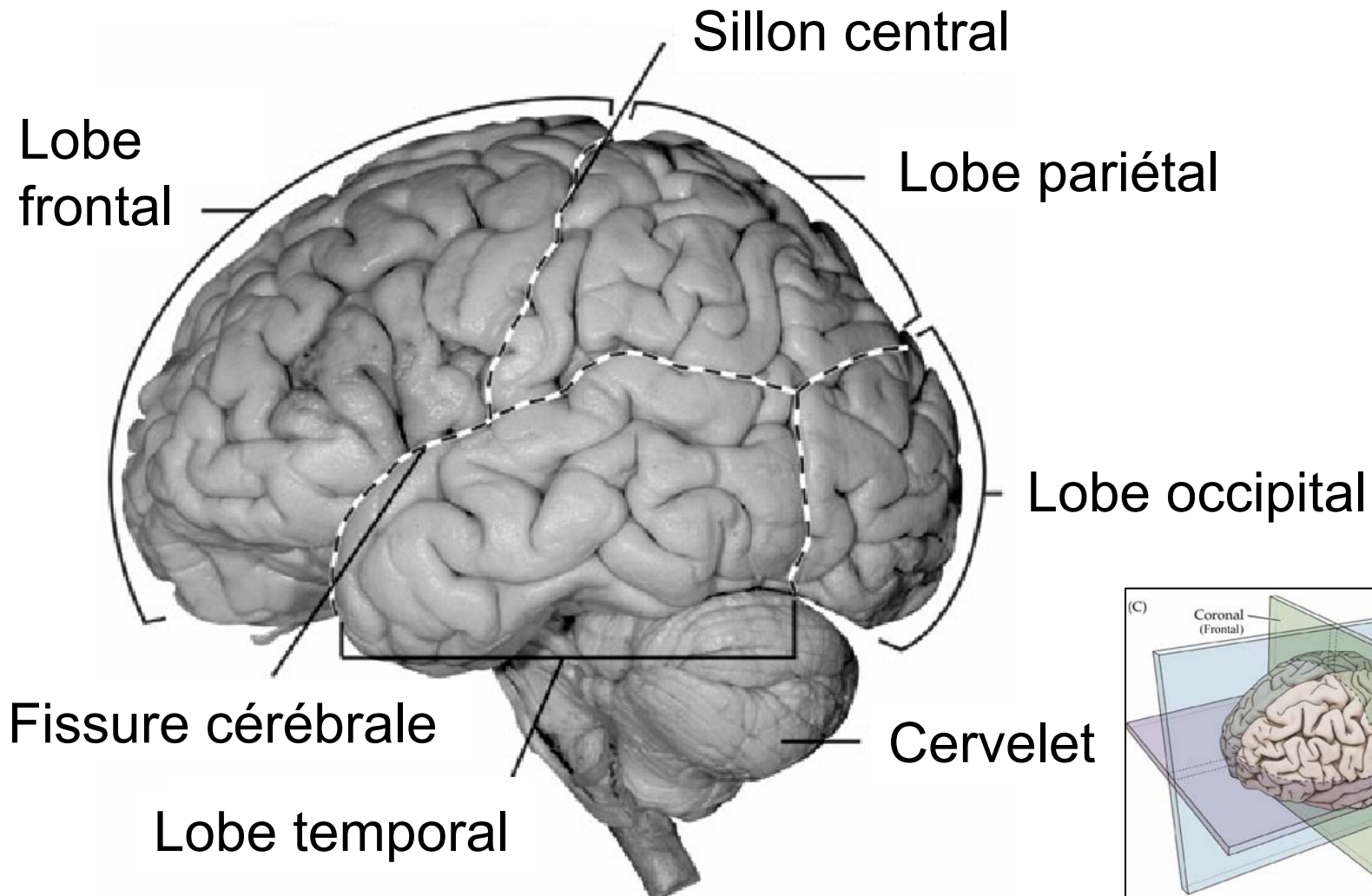
Hans Berger (1873 - 1941)

Psychiatre allemand

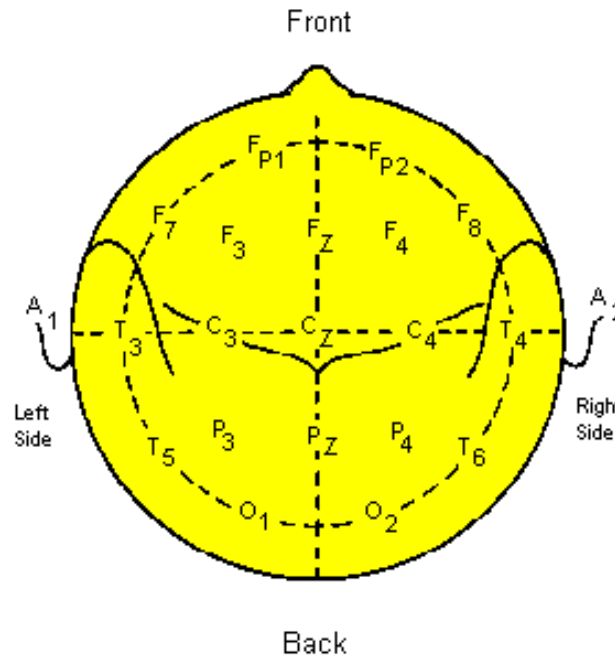
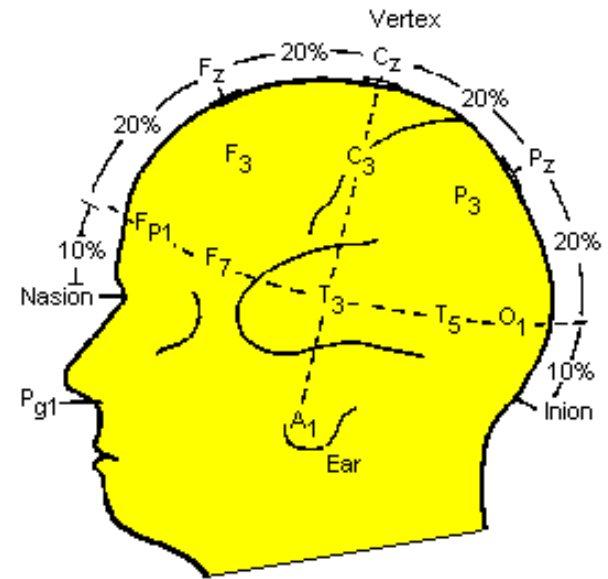
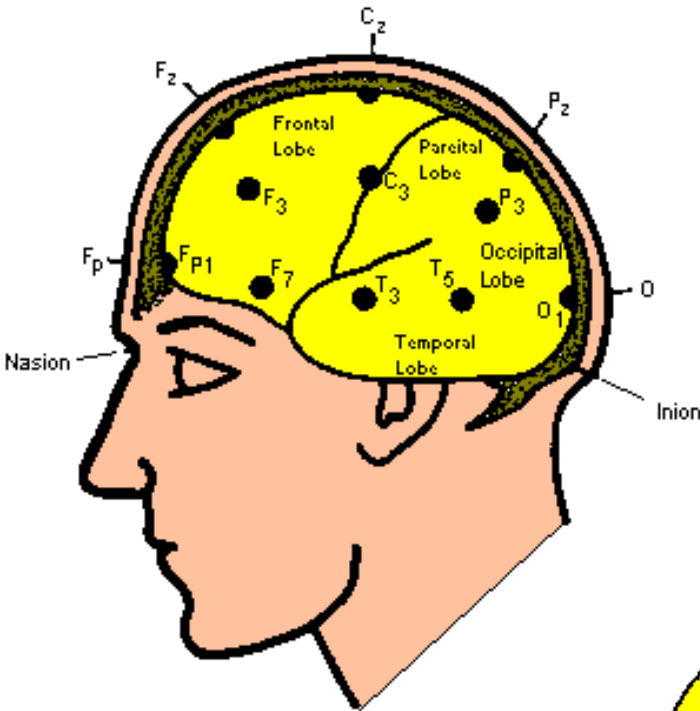
Premier à mesurer les potentiels électriques du cerveau humain à l'aide d'un appareil nommé électroencéphalographe, qui en amplifiait les signaux (~1928)



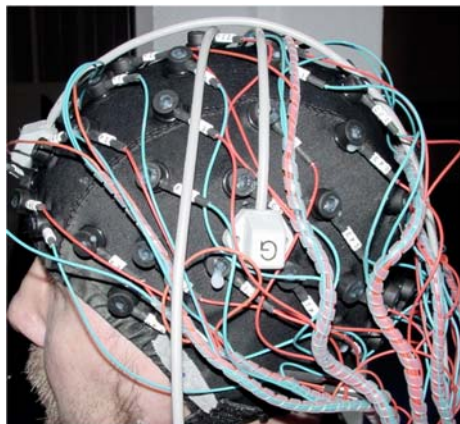
Notions d'anatomie cérébrale



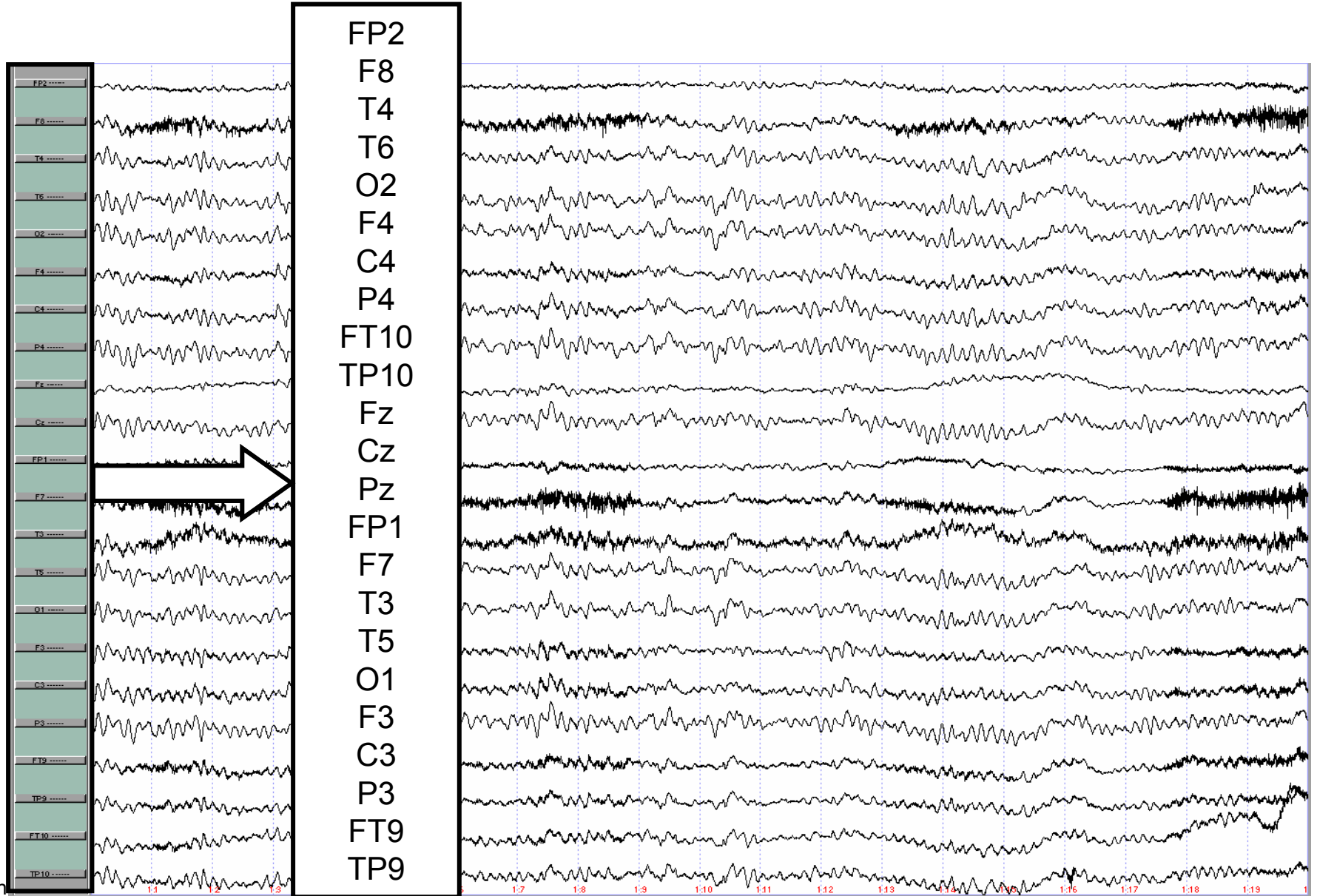
EEG: système 10-20



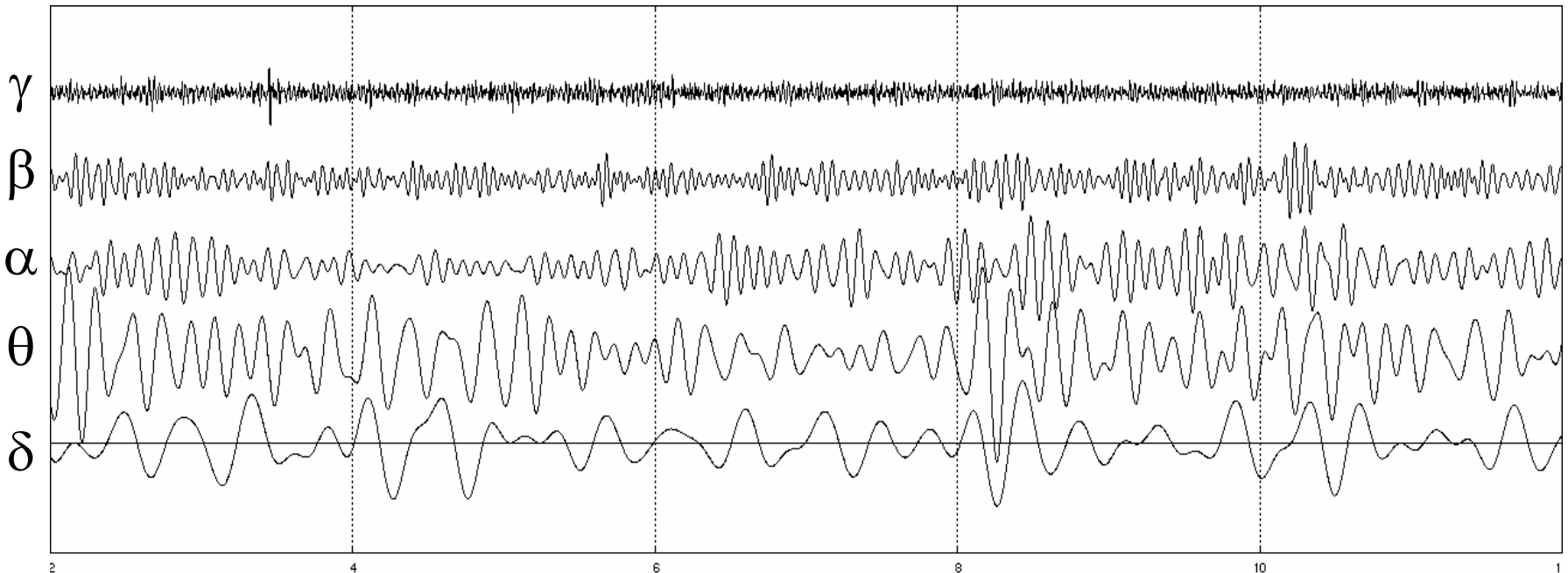
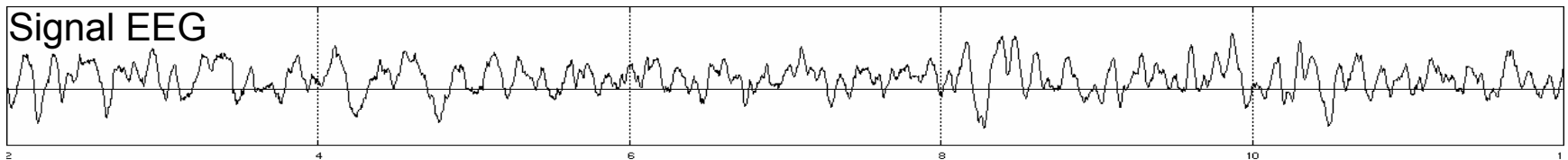
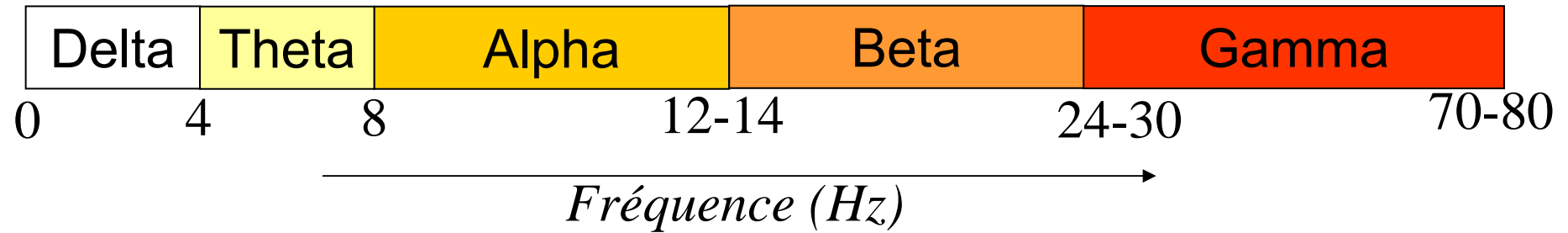
F = frontal
 Fp = fronto-polaire
 T = temporal
 C = central
 P = pariétal
 O = occipital



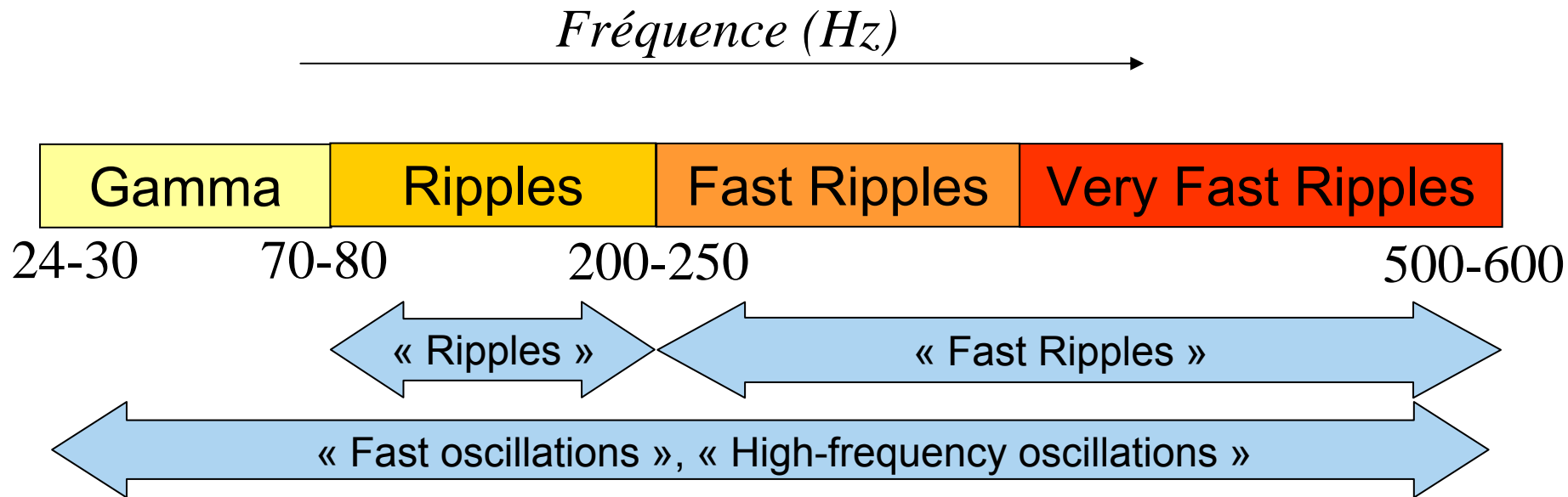
Electroencéphalographie (EEG de scalp)



Caractéristiques fréquentielles (1/2)

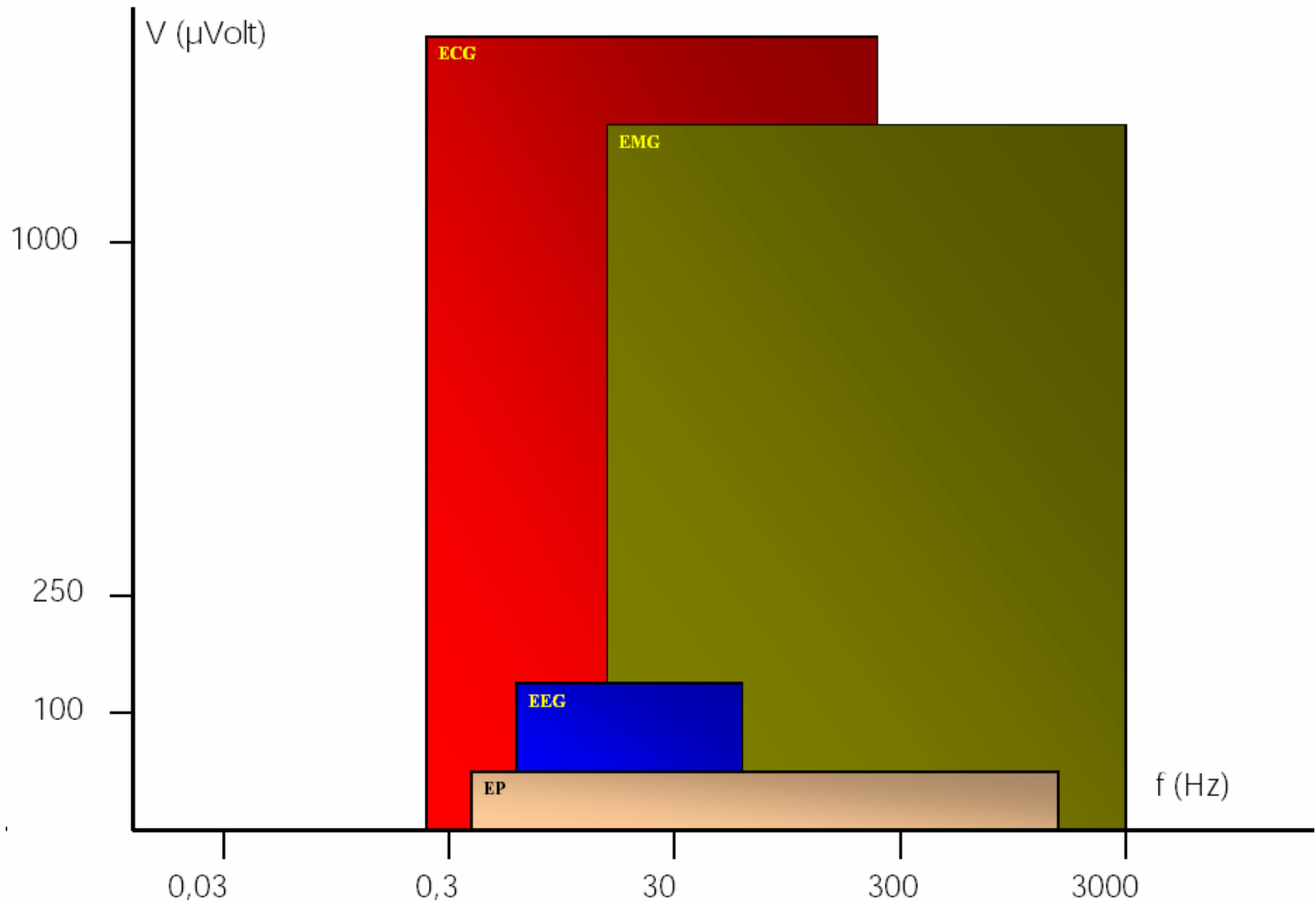


Caractéristiques fréquentielles (2/2)

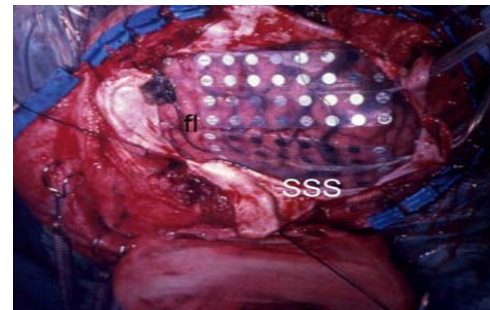
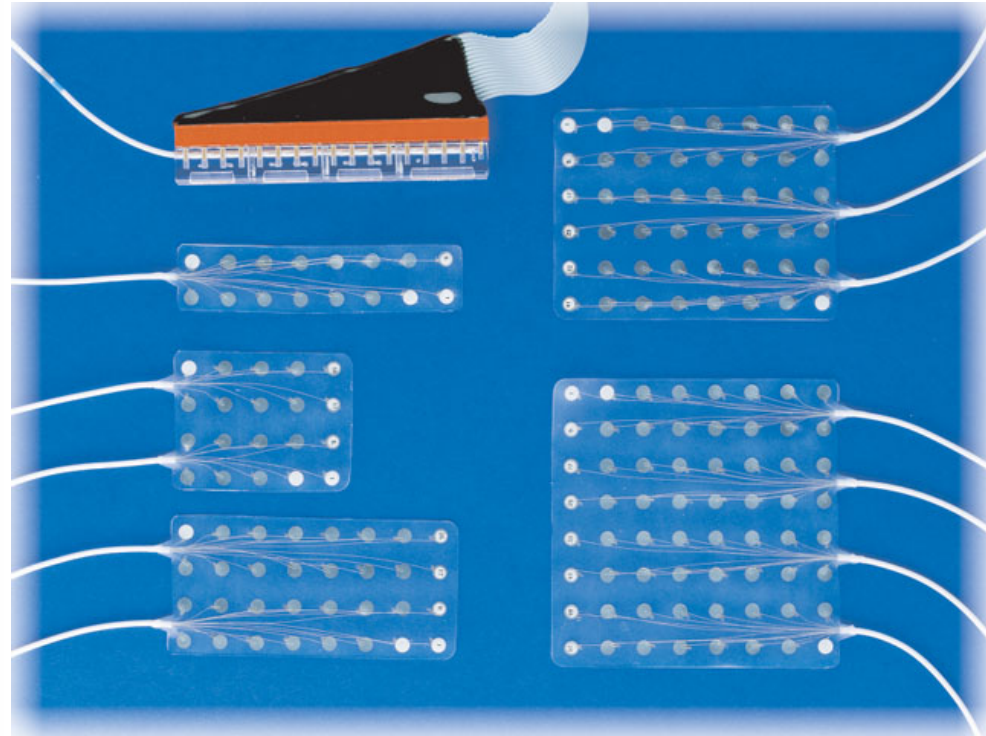
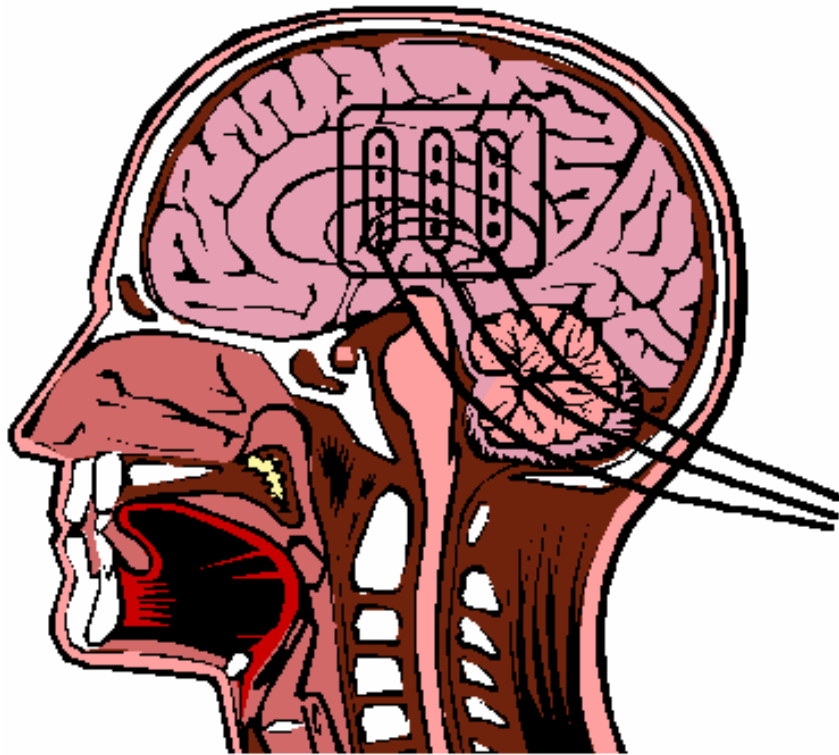


- Bande gamma: « lower gamma band », « upper gamma band »
- « Very fast oscillations » = ripples ou fast ripples
- « Very fast ripples »: peu utilisé, souvent à mauvais escient

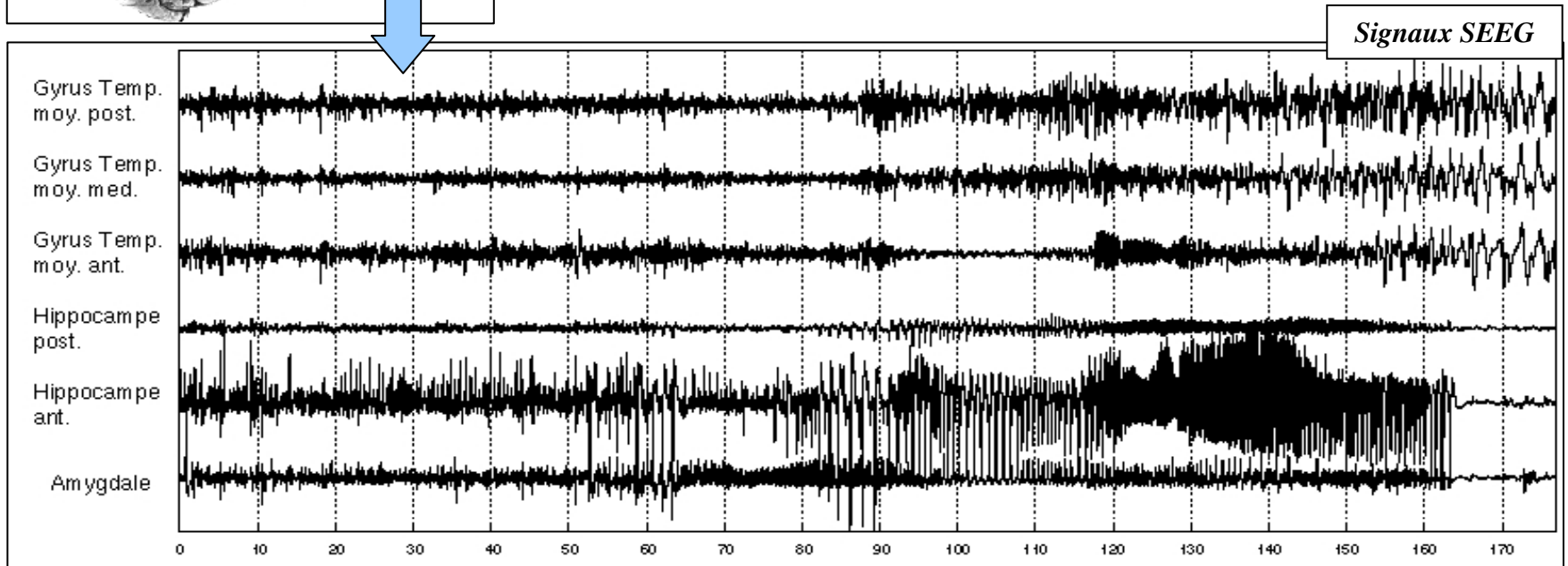
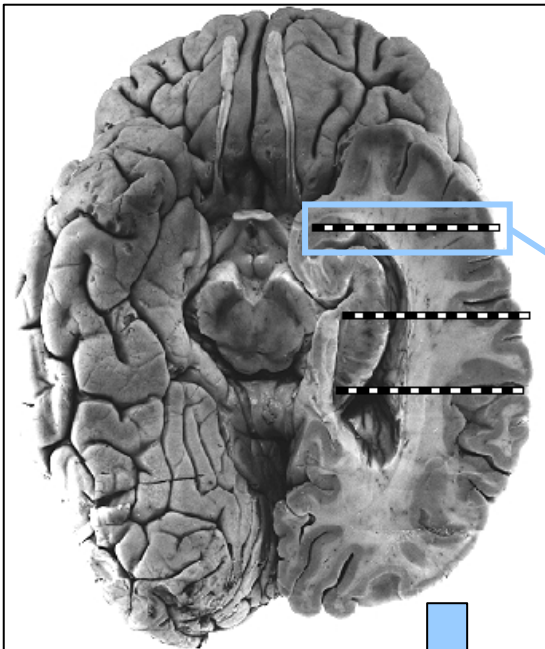
Amplitude et fréquence: ordres de grandeur



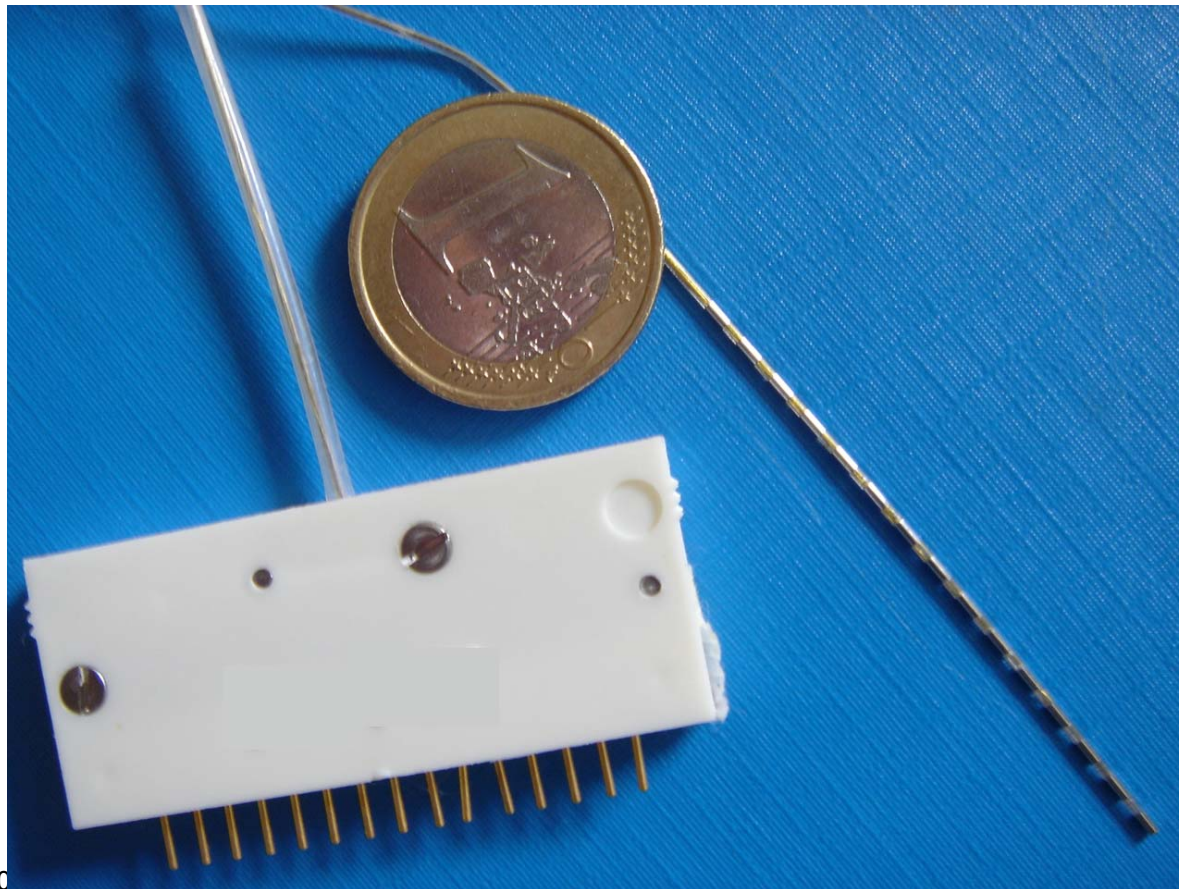
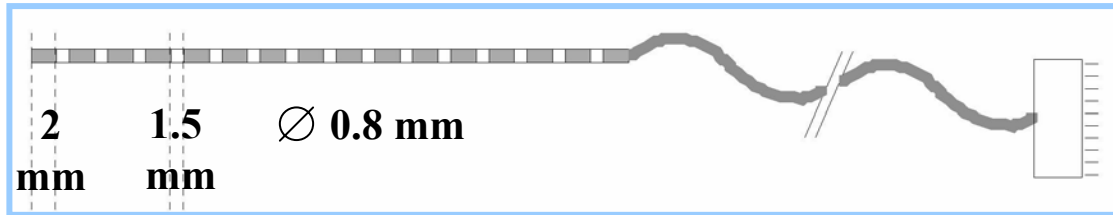
Electrocortigraphie (ECoG)



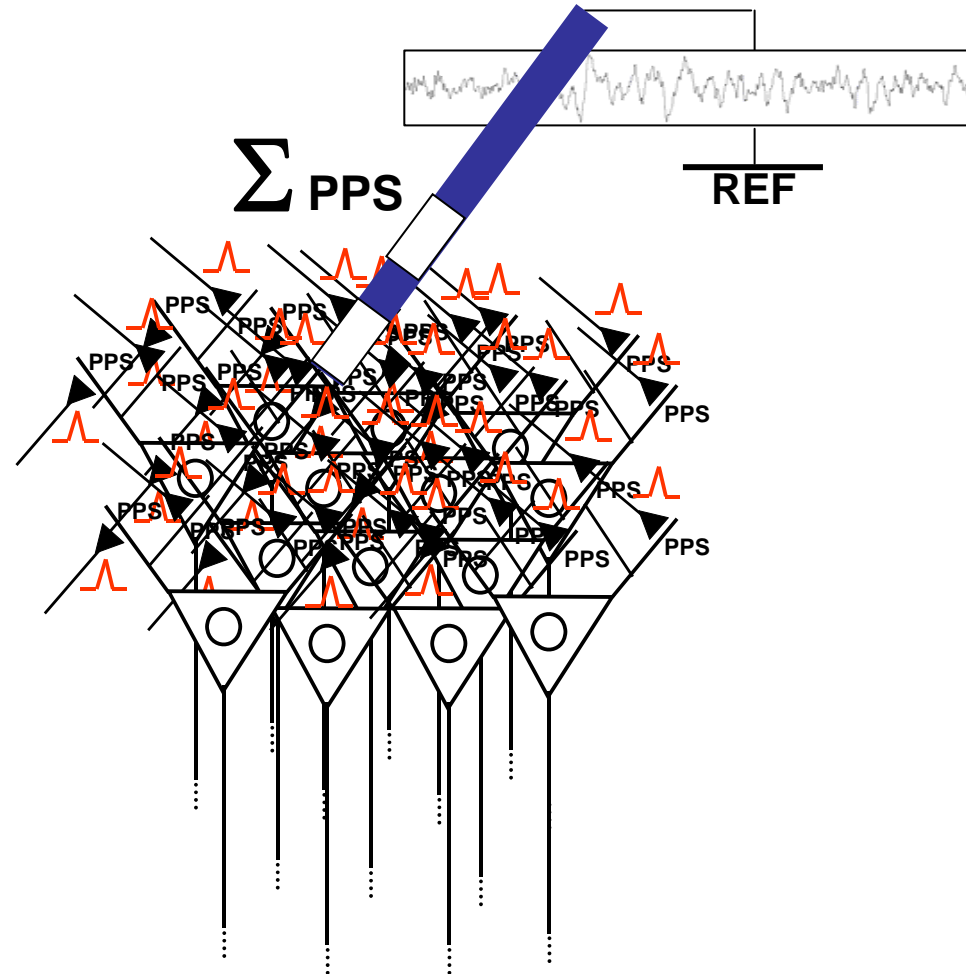
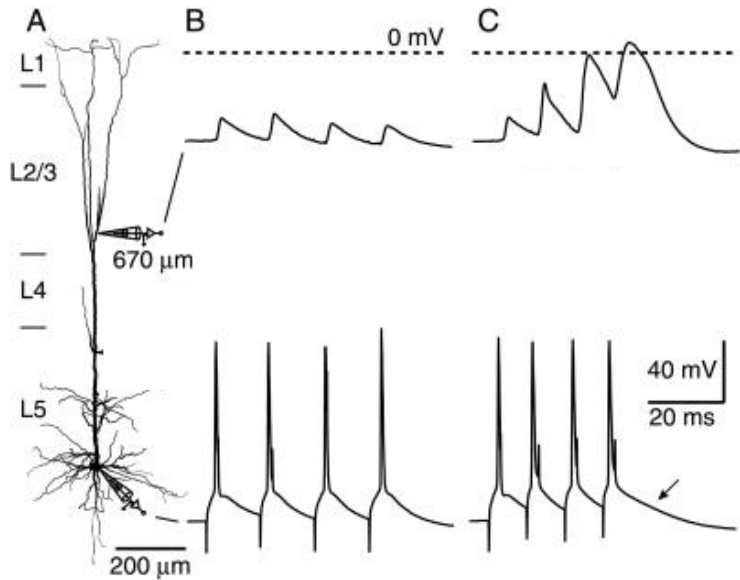
EEG intracerebral (SEEG)



Electrode intracérébrale (SEEG)



De l'activité intra-cellulaire aux signaux EEG



Assemblée

Enjeu : interprétation des observations (1/2)

- Question identifiée comme essentielle dans la littérature récente

“[...] modeling extracellular current flow using networks of neurons may yield insights into the relative contribution of spiking and nonspiking neurons to local field potentials”. (Buzsaki, Neuron, 2002)

“Bridging between single units and EEG” (Kahana, JN, 2006)

- « Décoder » les signaux : un problème difficile

- Observations **parcellaires**

- . dans le temps : épilepsie = maladie évolutive, fenêtre temporelle d'observation restreinte

- . dans l'espace : sous-échantillonnage spatial, structures non-enregistrées (accès difficile)

- Mécanismes pathologiques s'exprimant sur **différentes échelles** temporelles

- . « Pointes » épileptiques : quelques centaines de ms

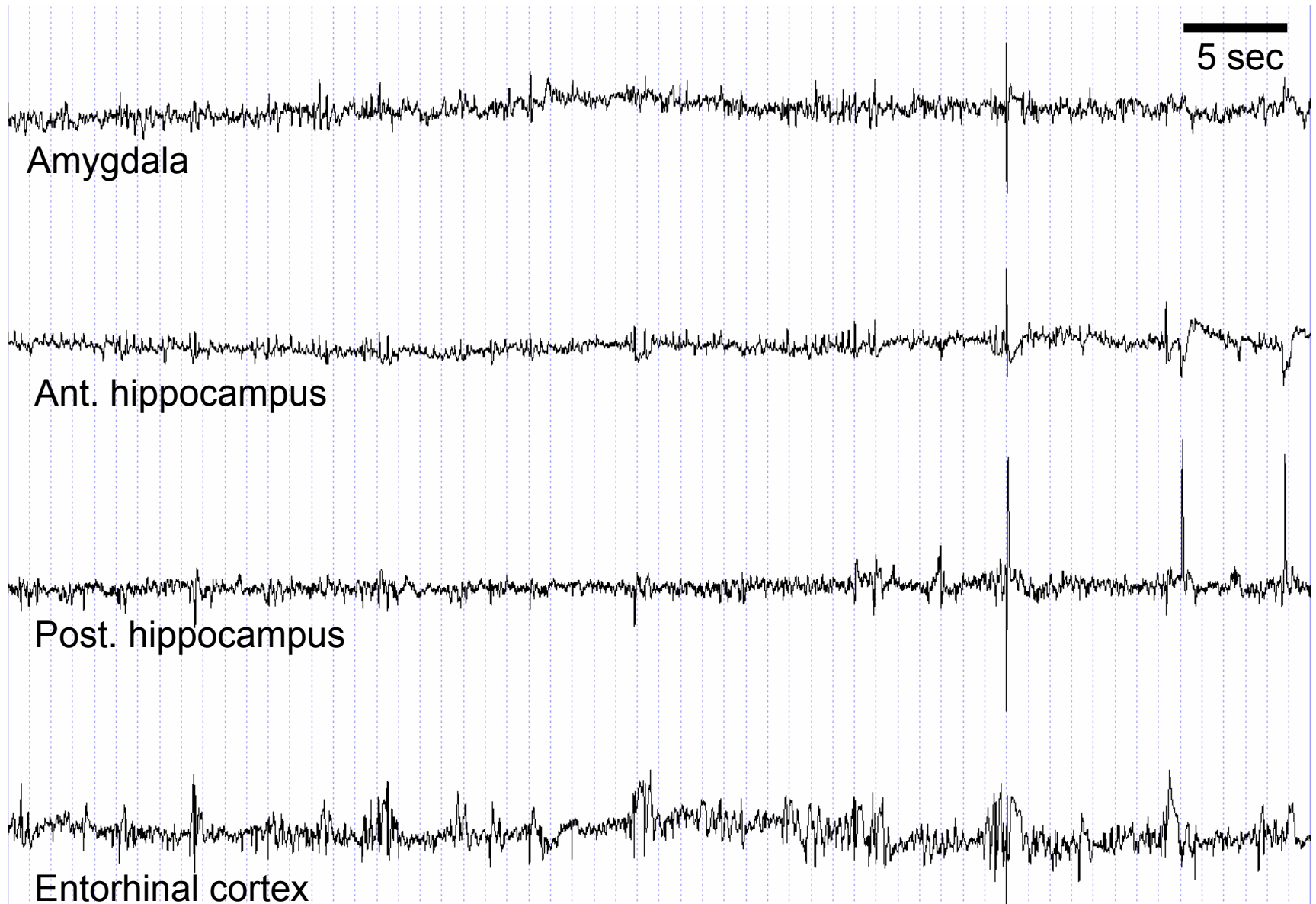
- . Crises : dizaine de secondes à plusieurs minutes (**non prédictibilité**)

- . Fréquence des crises : plusieurs/jour à quelques unes/mois (**régulations ?**)

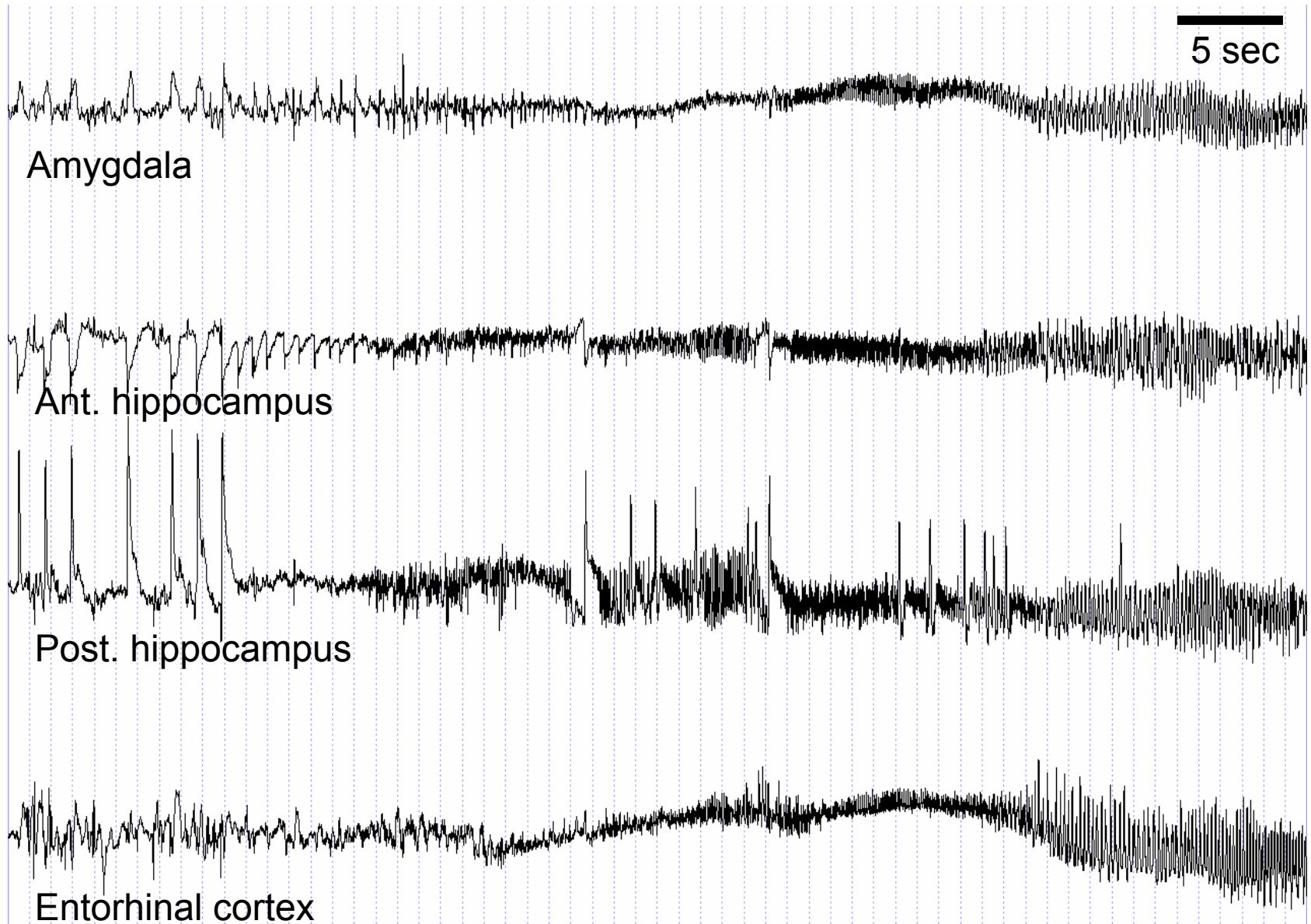
Enjeu : interprétation des observations (2/2)

- « Décoder » les signaux : un problème difficile
 - **Diversité** des systèmes enregistrés (cyto-architectonie spécifique des structures cérébrales)
 - **Systèmes complexes**
 - . mécanismes **non linéaires**
 - . **échelles** :
 - . sub-cellulaire (canaux ioniques et récepteurs membranaires)
 - . cellulaire (neurone)
 - . tissulaire (réseaux de neurones)
 - . régionale (réseaux de réseaux de neurones)
 - . **plasticité** (court/long terme)
- ➔ Mélanges **non stationnaires** incluant des événements **transitoires**, des **dynamiques** variées, des **ruptures** entre ces dynamiques

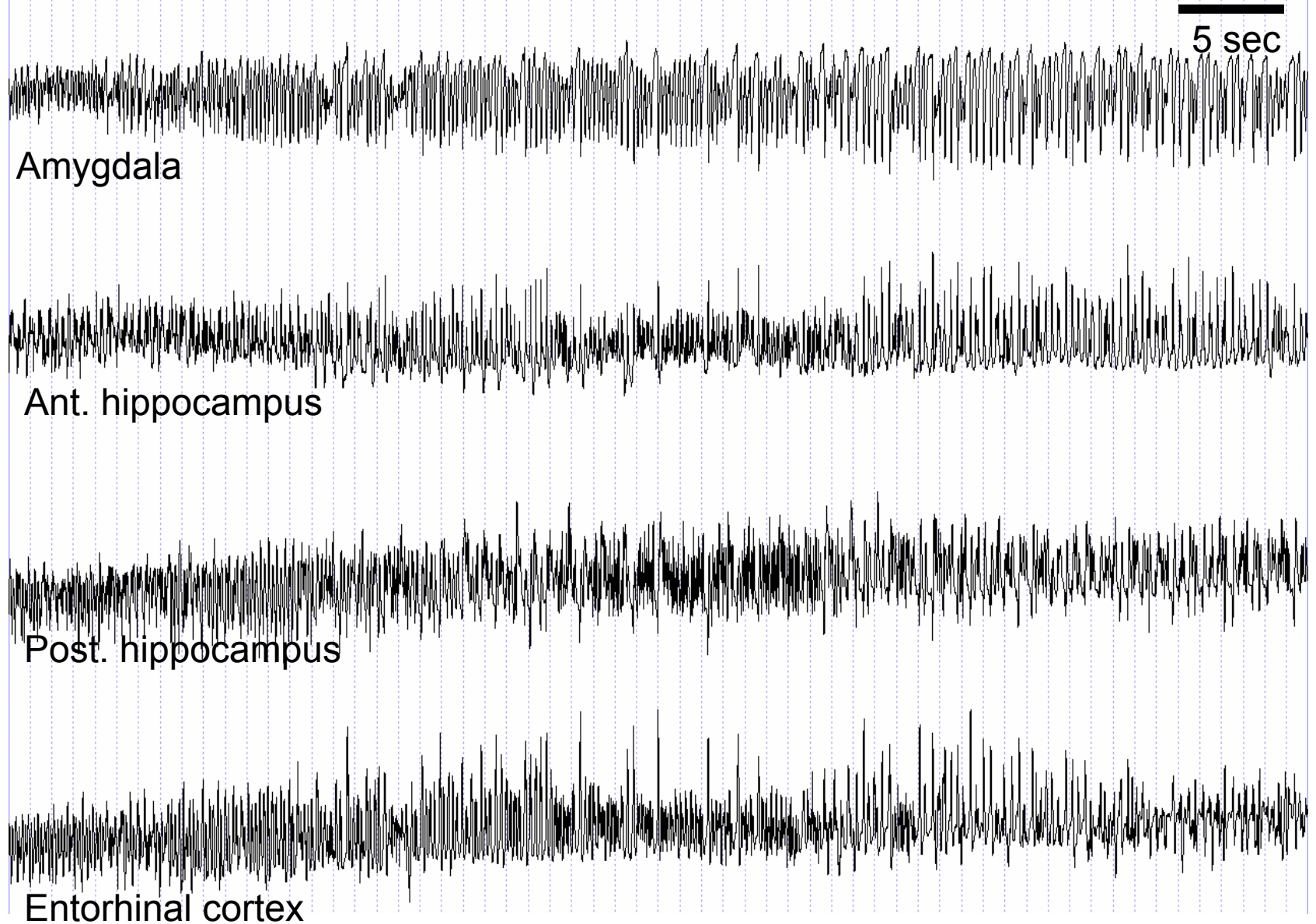
Activité intercritique et critique (TLE)



Début de la crise



Activité critique



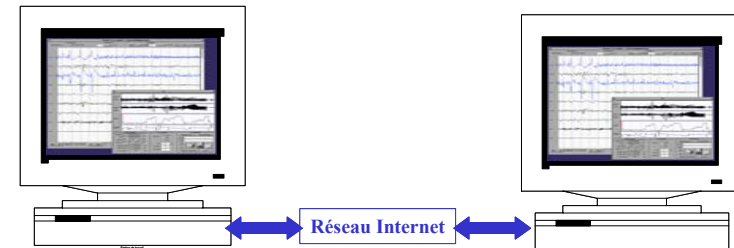
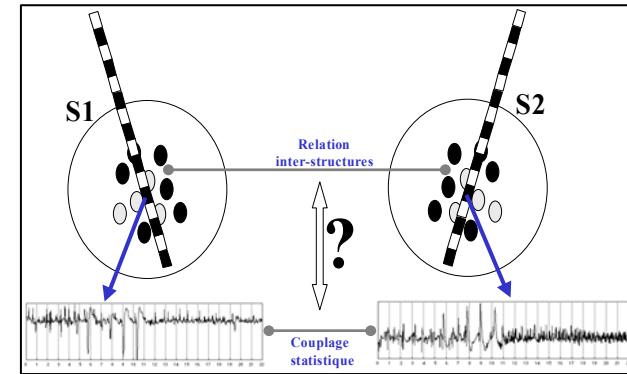
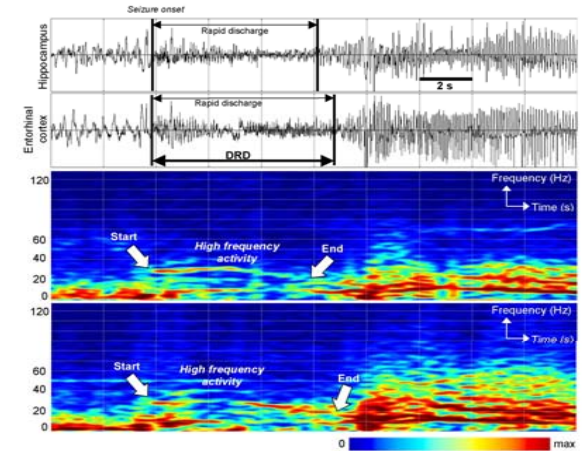
Complexité des systèmes
neuronaux :
apport du **traitement du signal** et de
la **modélisation** dans l'interprétation
des activités épileptiques

F. Wendling

INSERM U642 - Université de Rennes 1
Laboratoire Traitement du Signal et de L'Image
35042 Rennes - France

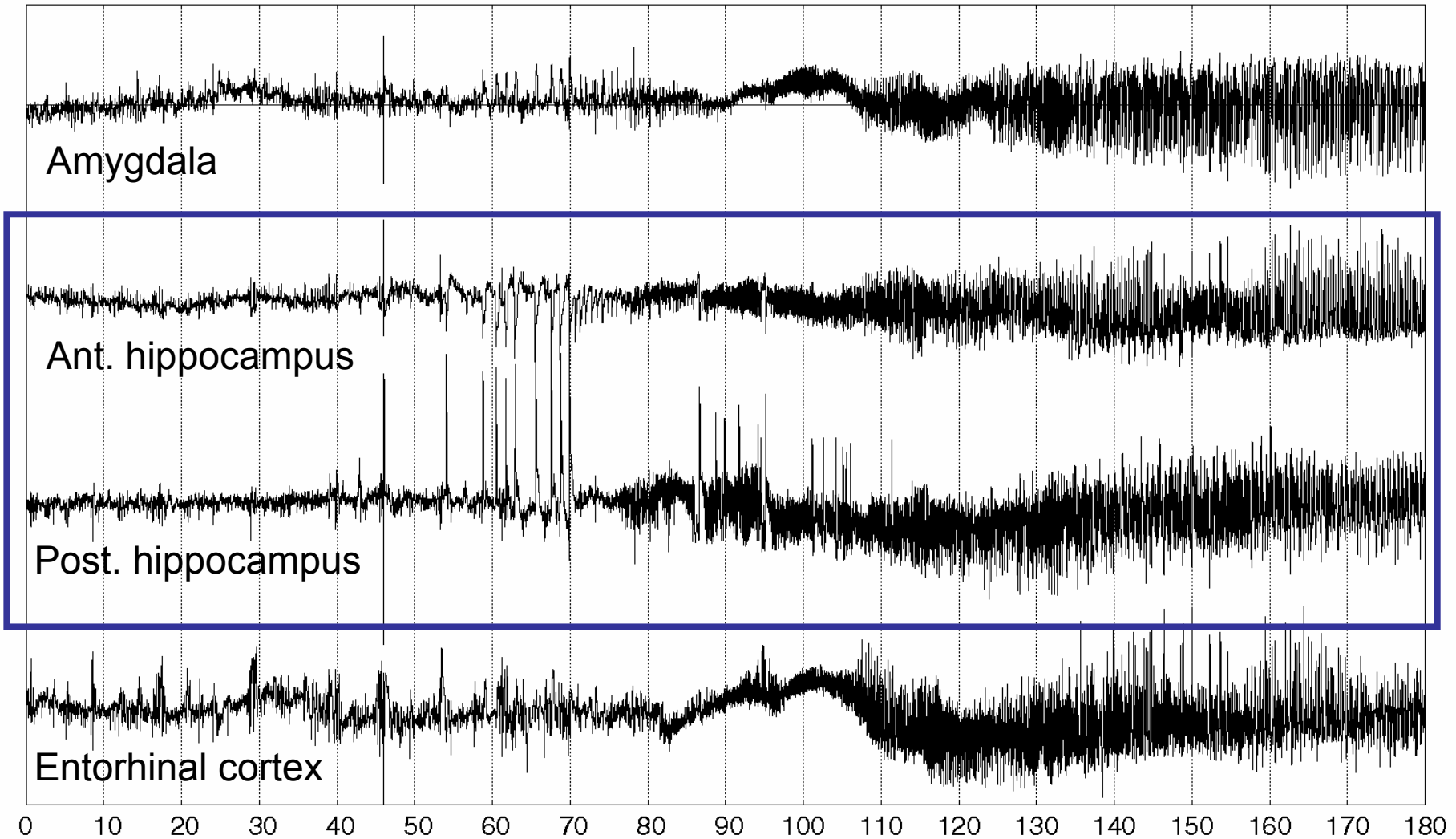
Traitement des signaux EEG

- Caractérisation des **dynamiques et transitions**
 - *Détection de transitoires, de ruptures, méthodes temps-échelle, temps-fréquence*
- **Reproductibilité** des processus critiques
 - *Codage et mise en correspondance des signaux*
- Caractérisation des **relations interstructures**
 - *Méthodes linéaires et non linéaires*
- Logiciels de **visualisation et d'analyse des signaux**
 - *Utilisation en clinique*

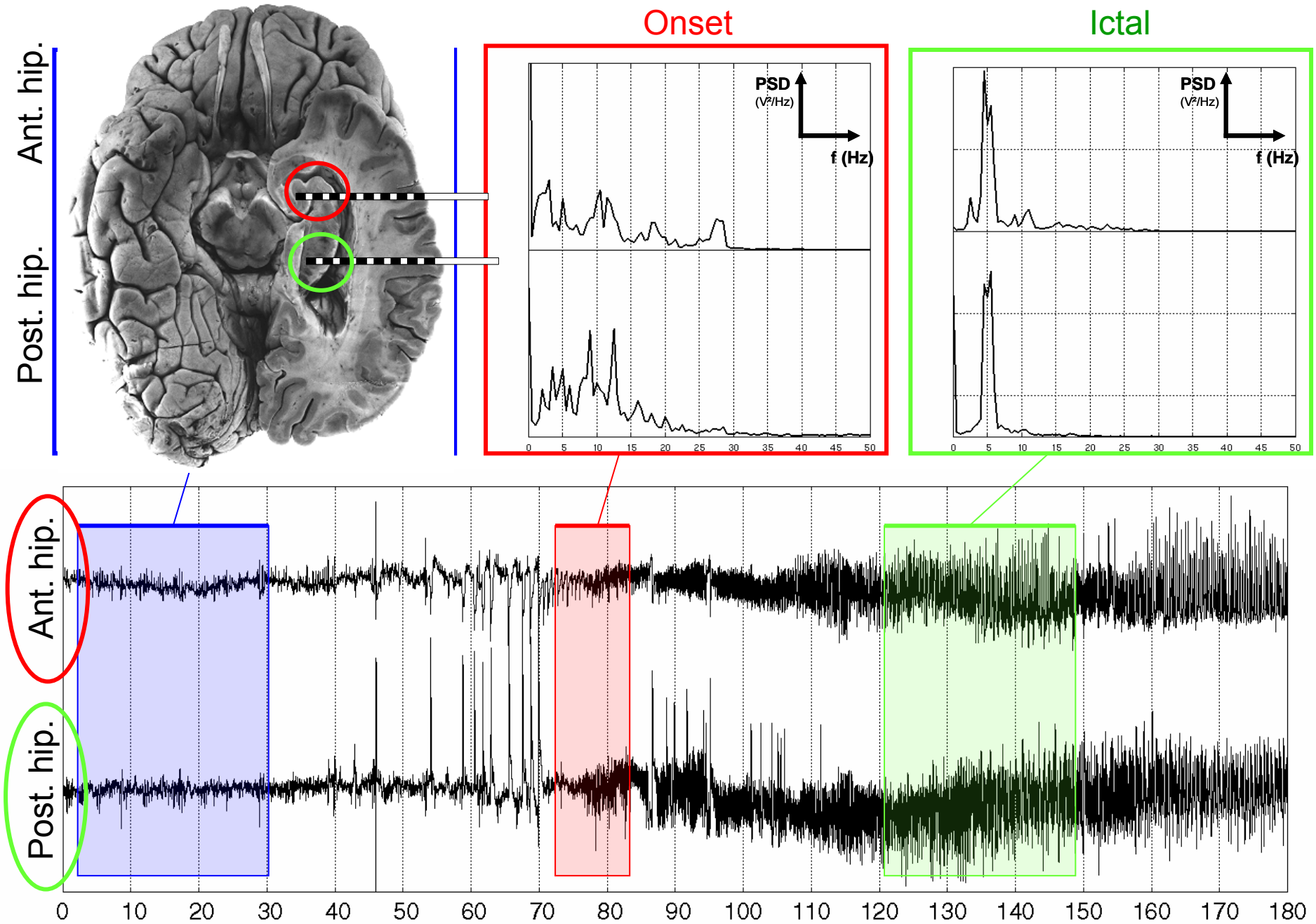


➔ TS : descriptions quantifiées des observations

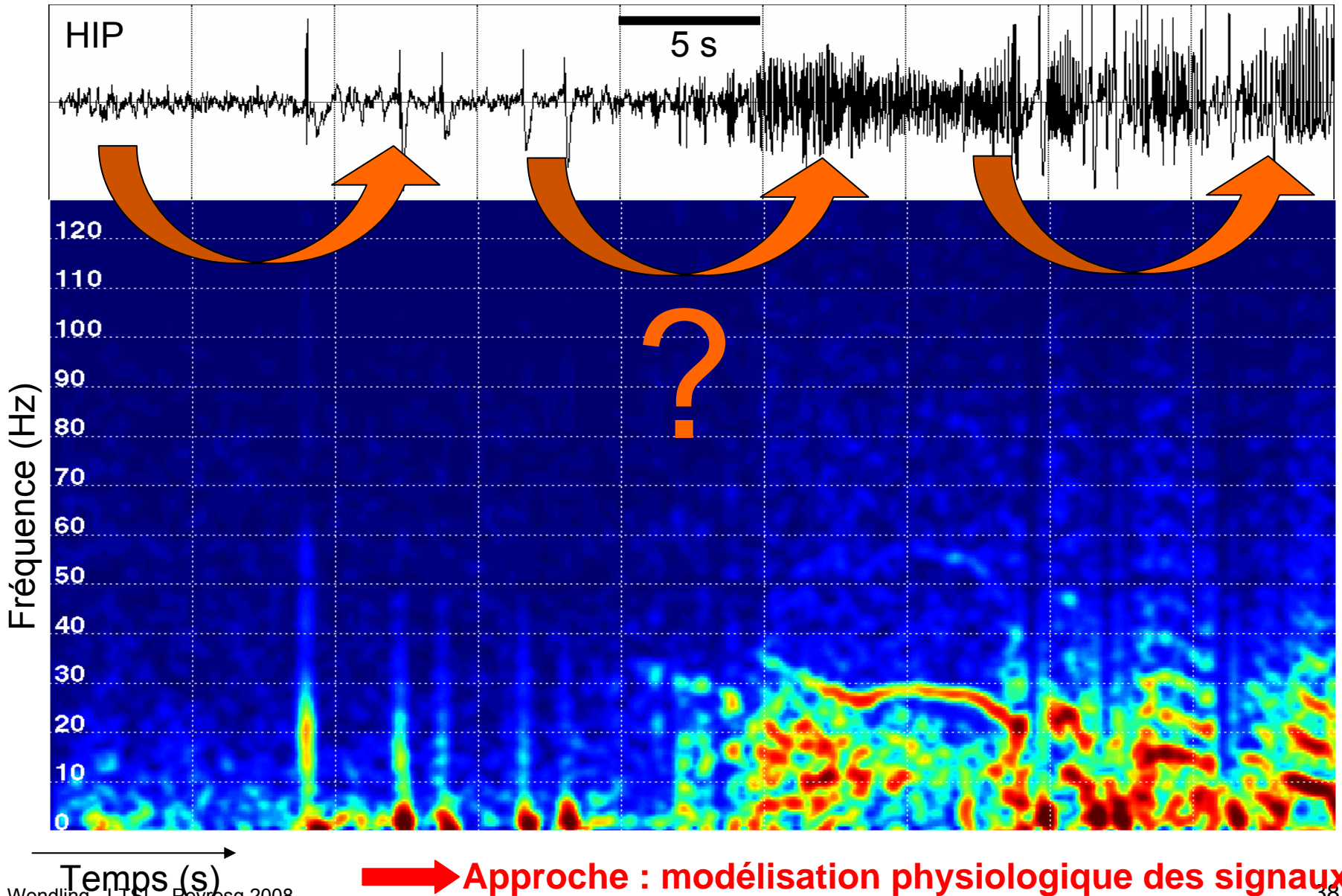
Transition intercritique / critique



Densités spectrales

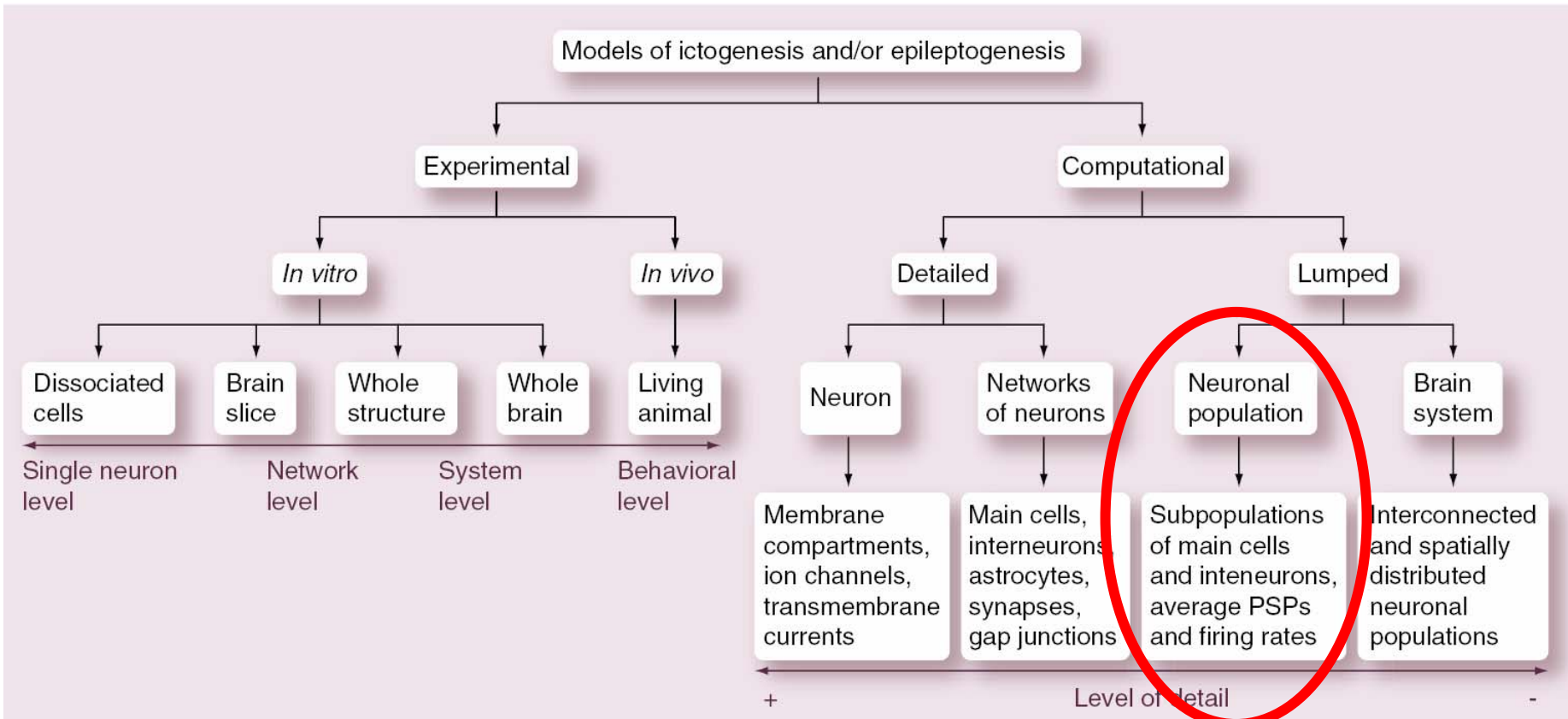


Représentation temps-fréquence



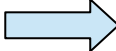
➔ Approche : modélisation physiologique des signaux

A taxonomy of models used in the study of epilepsy



F. Wendling,
Computational models of epileptic activity: a bridge between observation and pathophysiological interpretation,
Expert Review of Neurotherapeutics (2008)

Why a 'population-oriented' approach ?

- Main figures:
 - Cerebral cortex : 10 billions of neurons
 - Each neuron is connected to a large number of neurons (100 to 100 000 synapses/neuron)
- Interactions between subpopulations of cells  Ensemble dynamics (*Positive or negative feedback*)
- EEG dynamics
 - reflect these ensemble interactions
 - summation of PSP generated by a large number of cells

Background

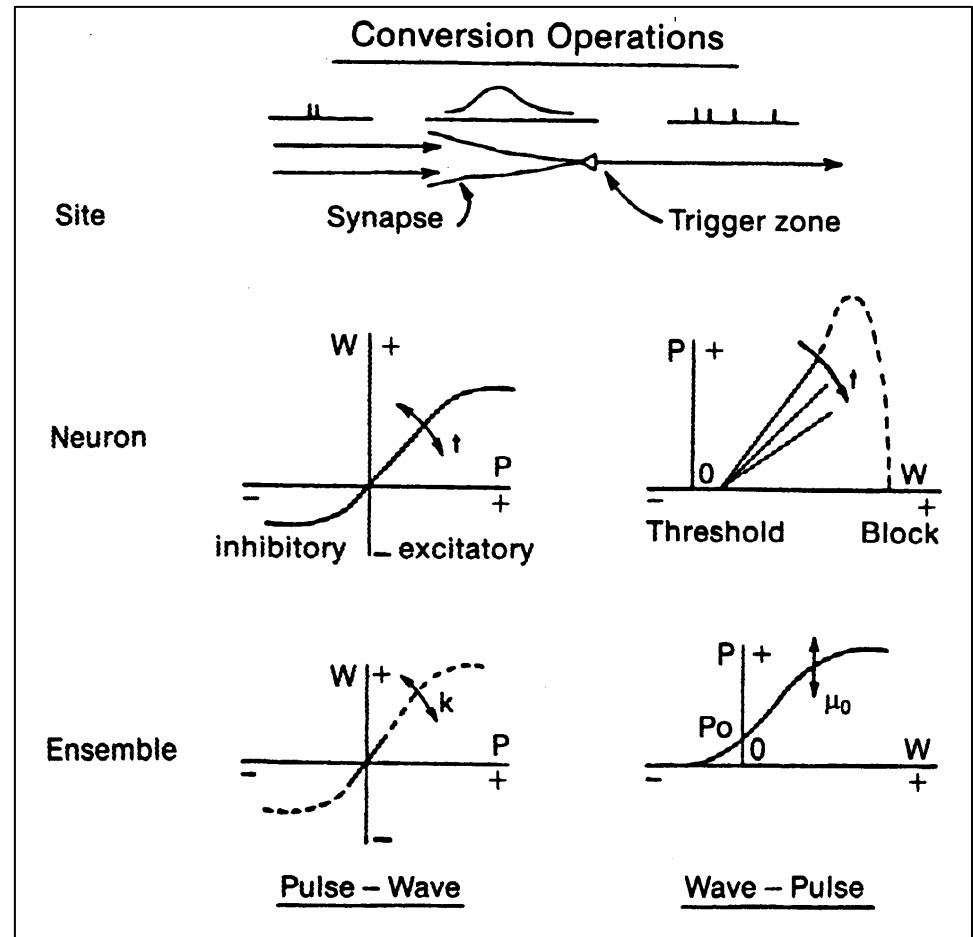
- Modèles de populations : Wilson & Cowan (1972), Freeman (~1970), Lopes da Silva (~1970), Jansen (1993, 1995), Suffczynski (2001)

- Principales caractéristiques

- Variable pertinente : “firing-rate”

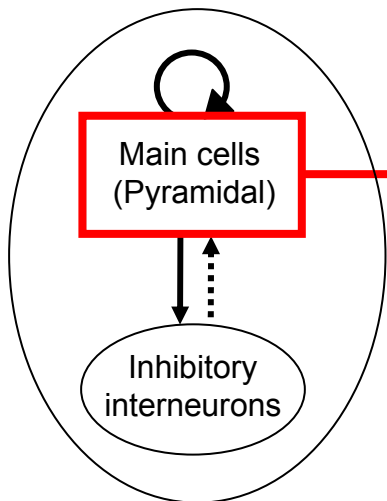
- Sommation linéaire des entrées synaptiques au niveau du soma (approximation “champ moyen”)

- Taux de décharge calculé à partir du courant total délivré par les entrées synaptiques

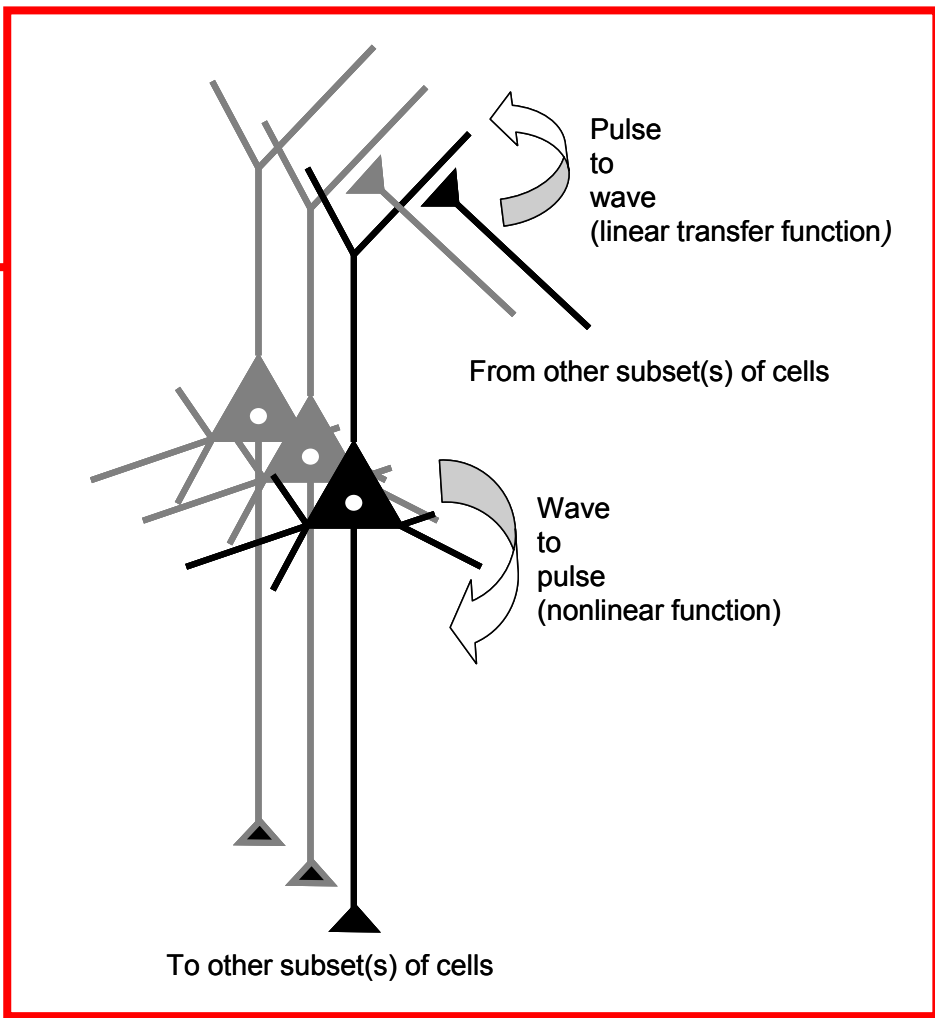


Modèle de population neuronale : principes

Neuronal population

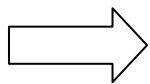


— excitatory
- - - - - inhibitory

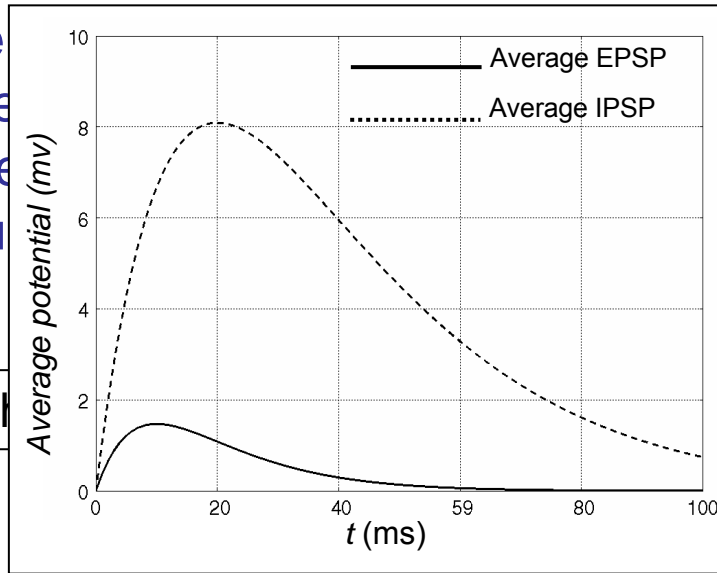
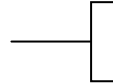


“Pulse-to-wave” et “wave-to-pulse”

- « **Pulse to wave** »
 intégration passive
 → représentée par une
 réponse implu



\overline{AP}

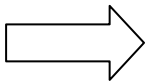


oyen resulte de l'
 nt AP's (dendrites)
 du second ordre de

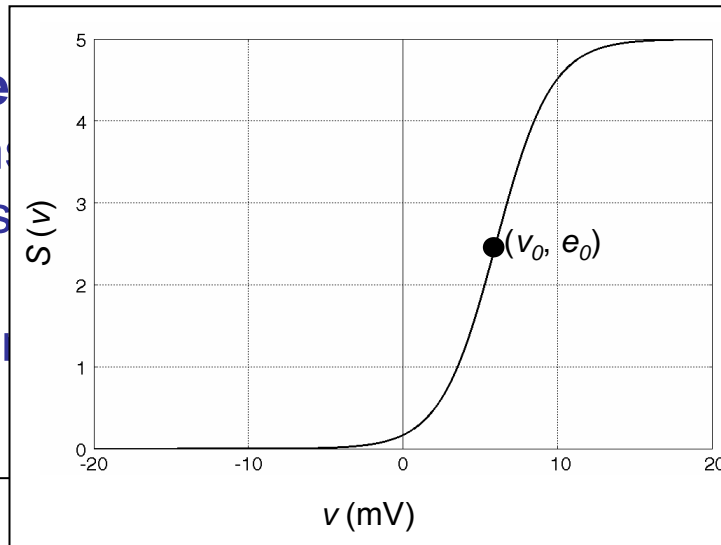
)

$$x(t) - 2a z_1(t) - a^2 z(t)$$

- « **Wave to pulse** »
 dépend d'une tran
 moyen (effets de s
 → représentée par



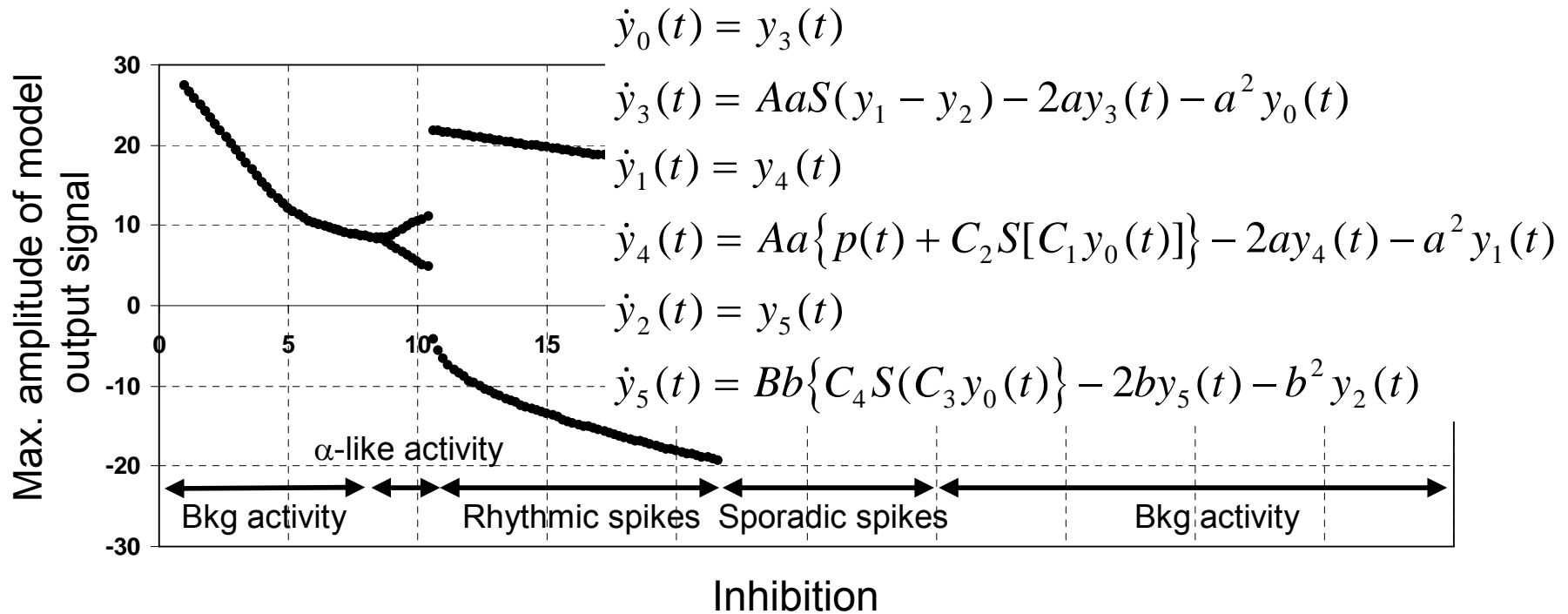
\overline{PSP}



tentiels d'action
 entiel membranaire

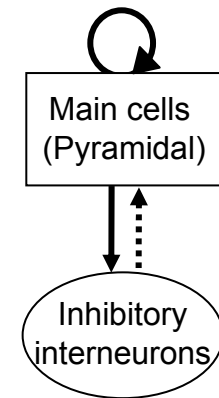
$$\frac{2e_0}{1 + e^{r(v_0 - v)}}$$

Schéma bloc et signaux générés

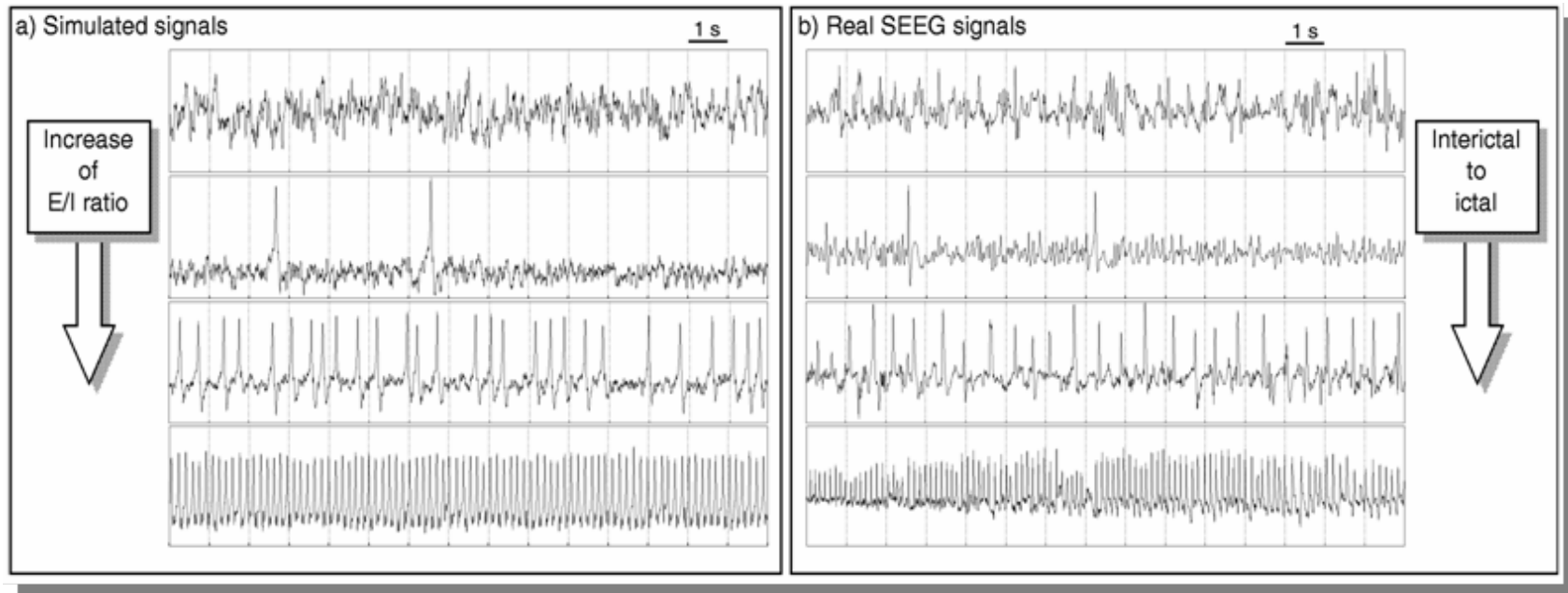


- Propriétés des signaux simulés comparables à celles des signaux observés

Single population model

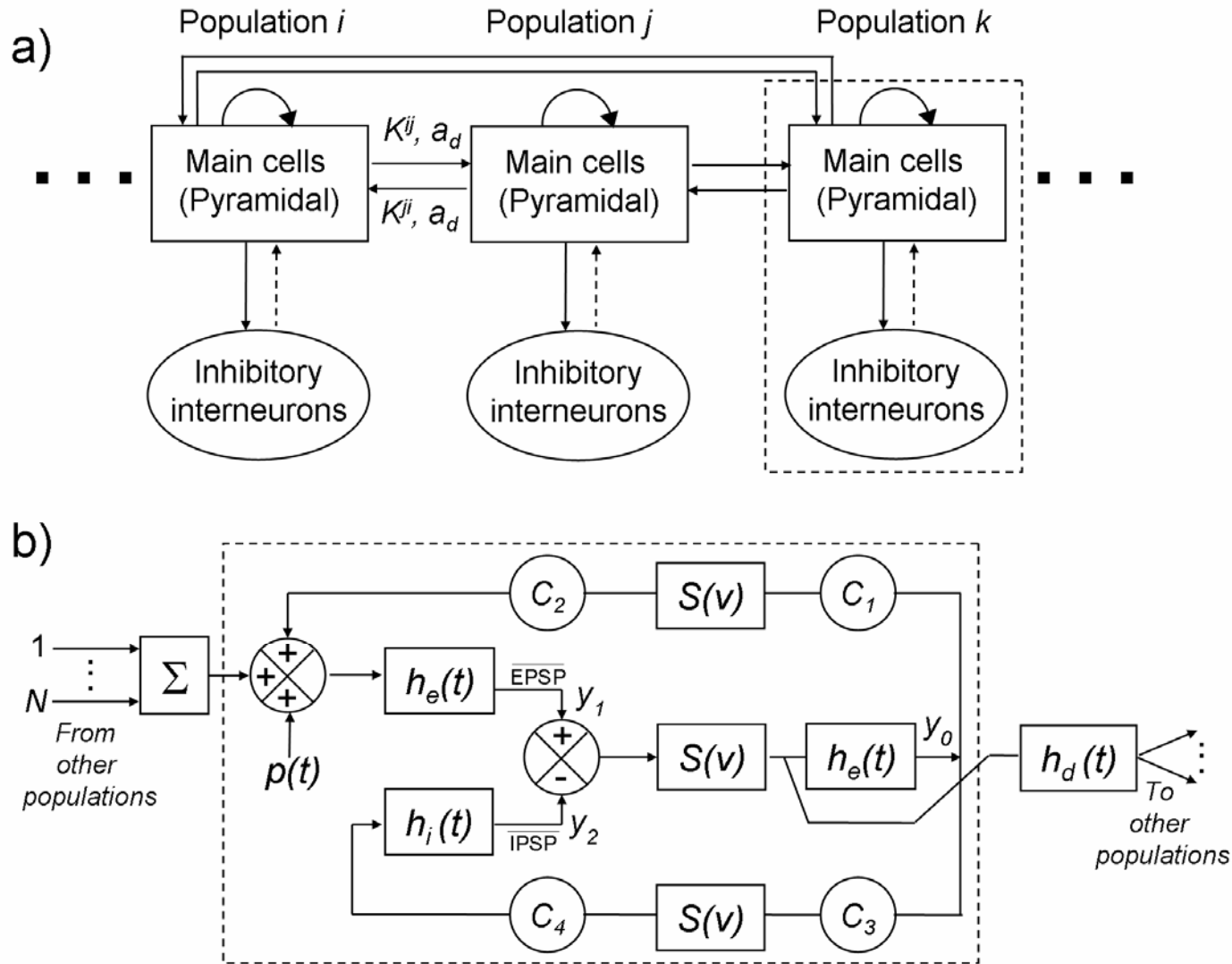


- Model configuration :
Single population + progressive increase of the E/I ratio

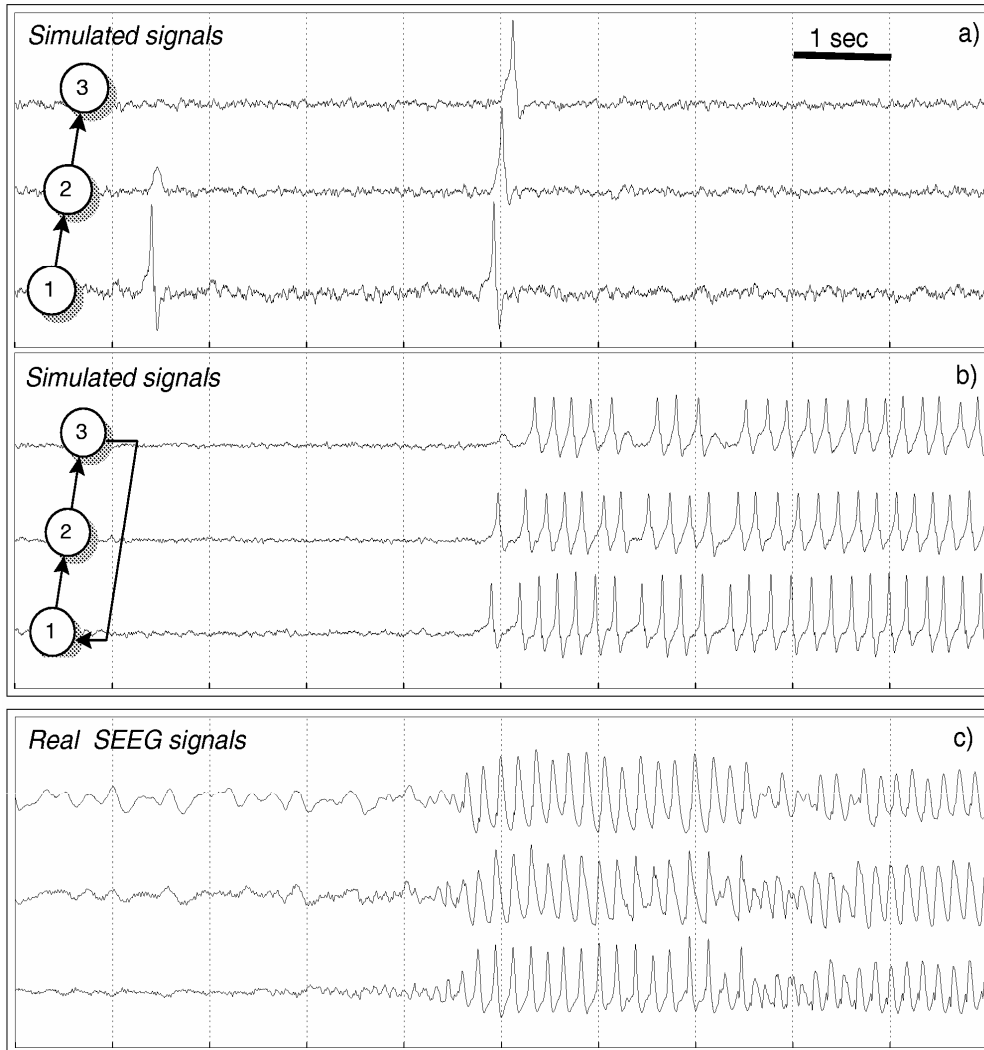


- Similarity with real intracerebral EEG signals

Model of multiple coupled populations

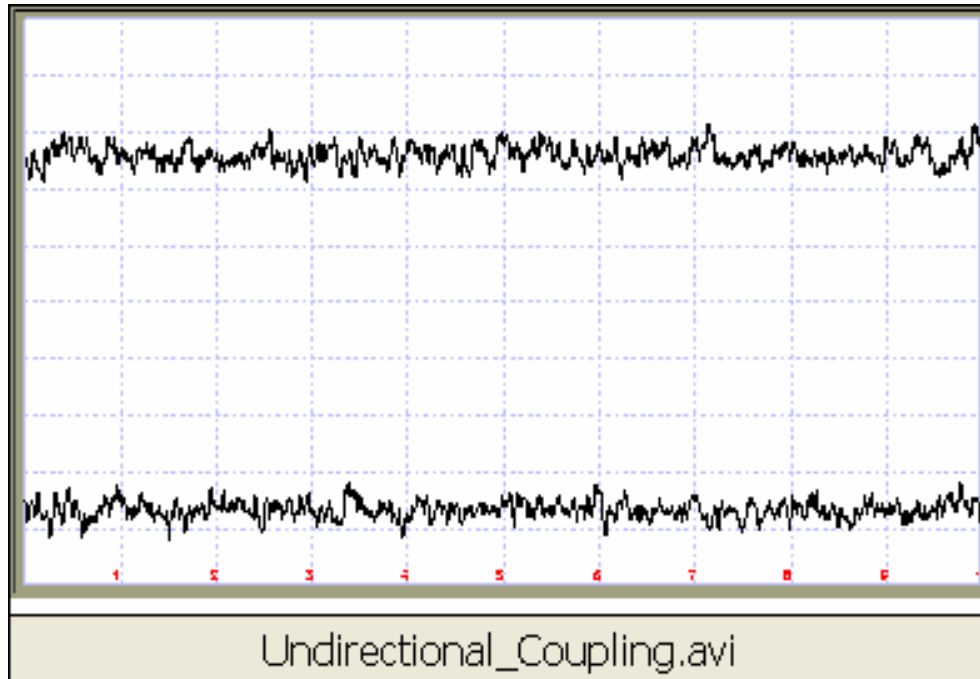
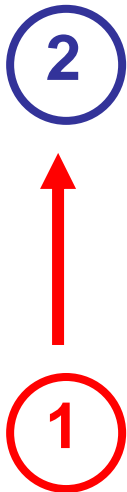


Influence of couplings



- Model configuration :
3 populations, unidirectional couplings & slight increase of the E/I ratio : *isolated spikes that propagate from P1 to P3*
- Introduction of a recurrent connection:
isolated spikes → *sustained discharges of spikes*
- Real intracerebral EEG signals recorded from neocortical structures during a seizure (TLE)

Simulation de signaux EEG à partir d'un couplage **UNI-DIRECTIONNEL**

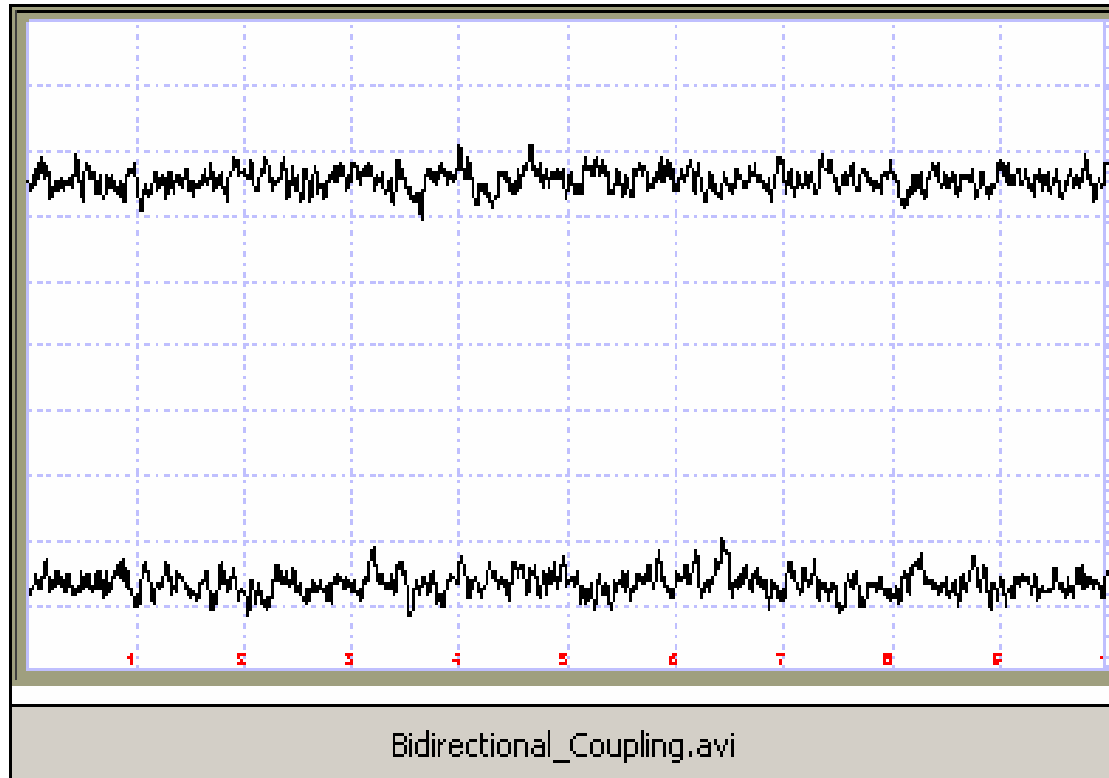


Légende

E/I + : Augmentation du rapport Excitation/Inhibition

↑ C+ : Augmentation du couplage **UNI-DIRECTIONNEL**

Simulation de l'EEG à partir d'un couplage **BI-DIRECTIONNEL**



Légende

E/I + : Augmentation du rapport Excitation/Inhibition

↕ C+ : Augmentation du couplage **BI-DIRECTIONNEL**

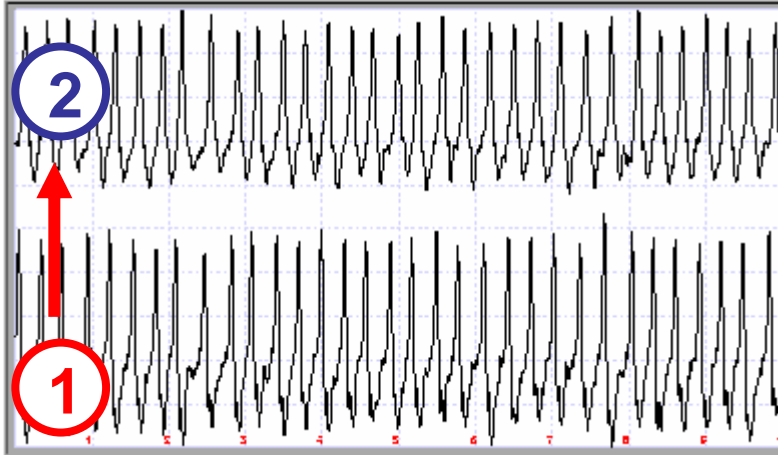
Une articulation Signal / modèle

Evaluation de méthodes de mesure de relation entre signaux

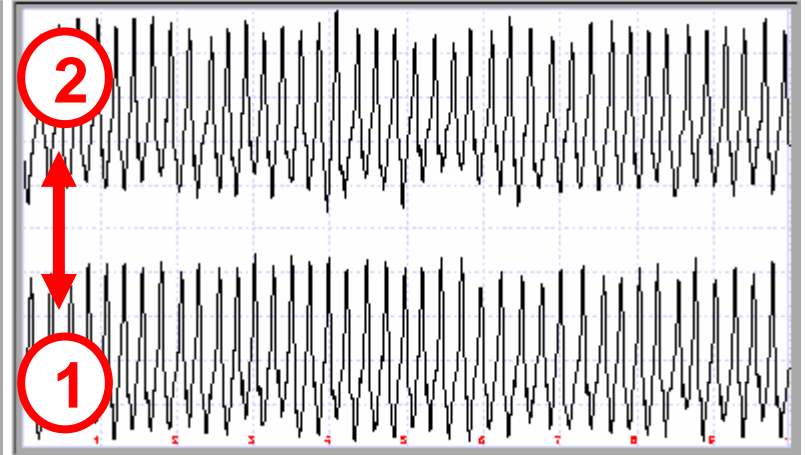
Problème posé

Signaux
simulés

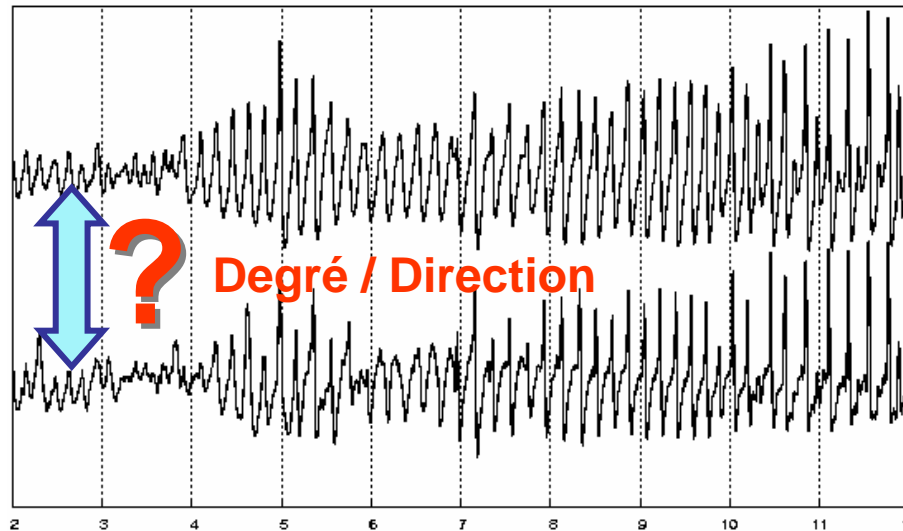
Couplage UNIDIRECTIONNEL



Couplage BIDIRECTIONNEL



Signaux
SEEG réels

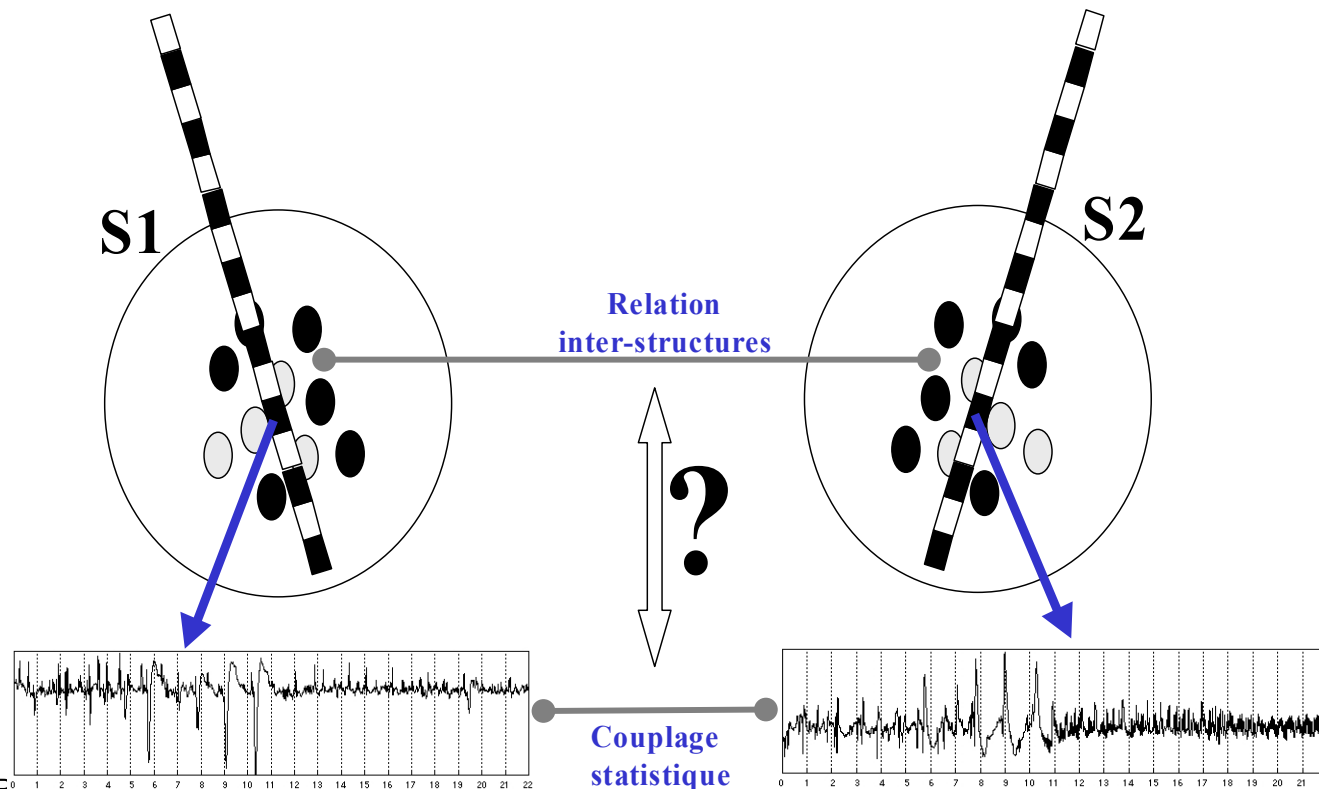


Gyrus
temporal
moyen

Gyrus
temporal
supérieur

Caractérisation des relations entre structures ou régions cérébrales

- Objectif: quantifier le degré de relation entre structures ou régions à partir de la mesure d'un couplage statistique les signaux générés
- Les méthodes permettant d'évaluer ce couplage peuvent être **linéaires** ou **non linéaires**, **paramétriques** ou **non paramétriques**, **simples** ou **partielles**.



Applications

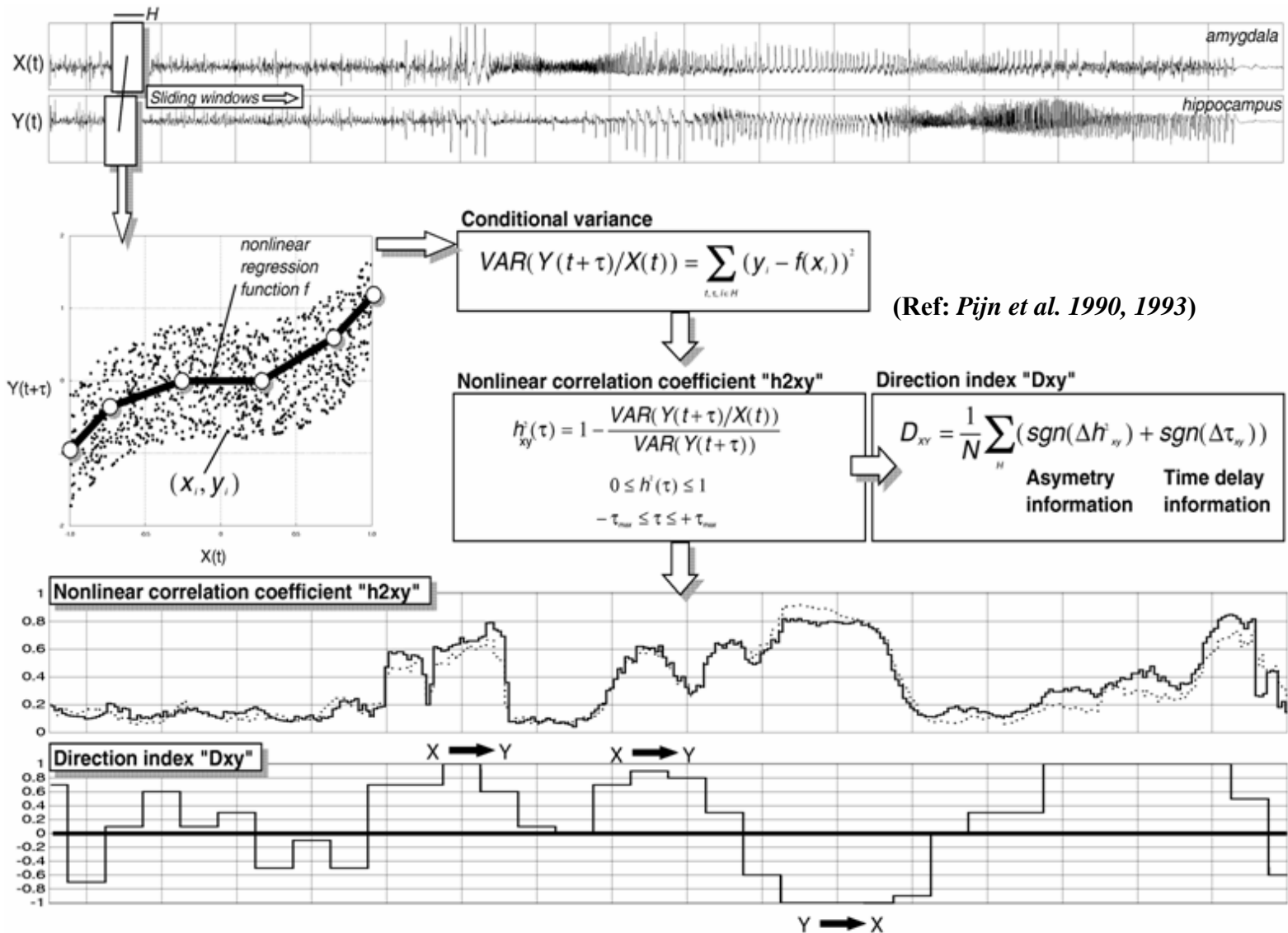
- Nombreuses: processus impliqués dans la cognition ou dans certaines pathologies (Épilepsies, Alzheimer, Schizophrénie)
- Point commun: déduire des information sur la connectivité cérébrale à partir de mesures effectuées sur les signaux EEG
- Difficultés
 - Signaux EEG non stationnaires
 - Peu d'information *a priori* sur le type de relation
 - Méthodes dépendantes du modèle de relation choisi
 - Dépendance de la relation / fréquence
 - Influence du bruit et de la référence
 - Performances des estimateurs (biais, variance)

Quelques repères bibliographiques

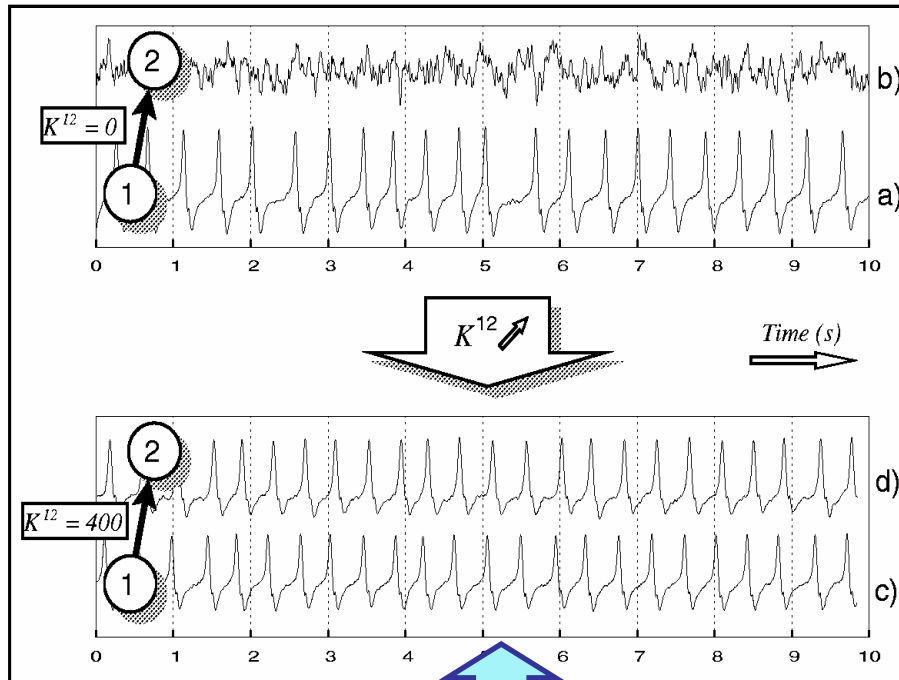
Suivant les hypothèses sur la nature de la relation ...

- Méthodes linéaires
 - Coefficient de corrélation linéaire
 - Cohérence (Brazier 65, Gotman, Duckrow, ~80)
 - Cohérence de phase (synchronies)
- Méthodes non linéaires
 - Entropie mutuelle (AAMI, Mars 83)
 - Régression non linéaire (Lopes da Silva, Pijn ~90)
 - Indices de similarité (méthodes issues de la théorie des systèmes dynamiques non linéaires, Lehnertz ~95)

Characterization of functional couplings between structures using nonlinear regression analysis of SEEG signals

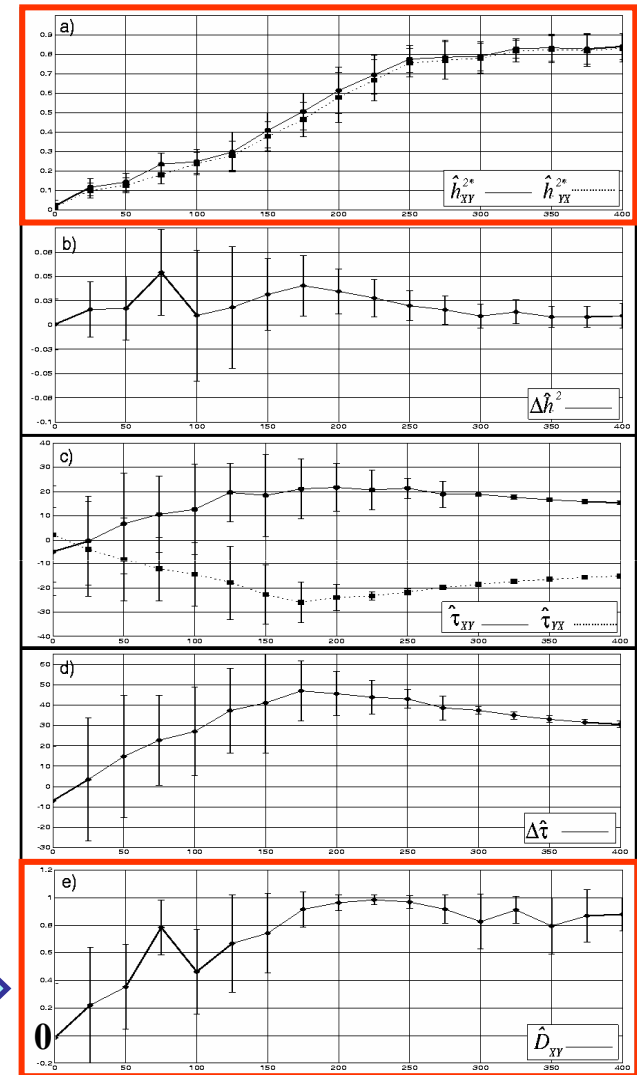


Evaluation of the method using the model : *unidirectional coupling*



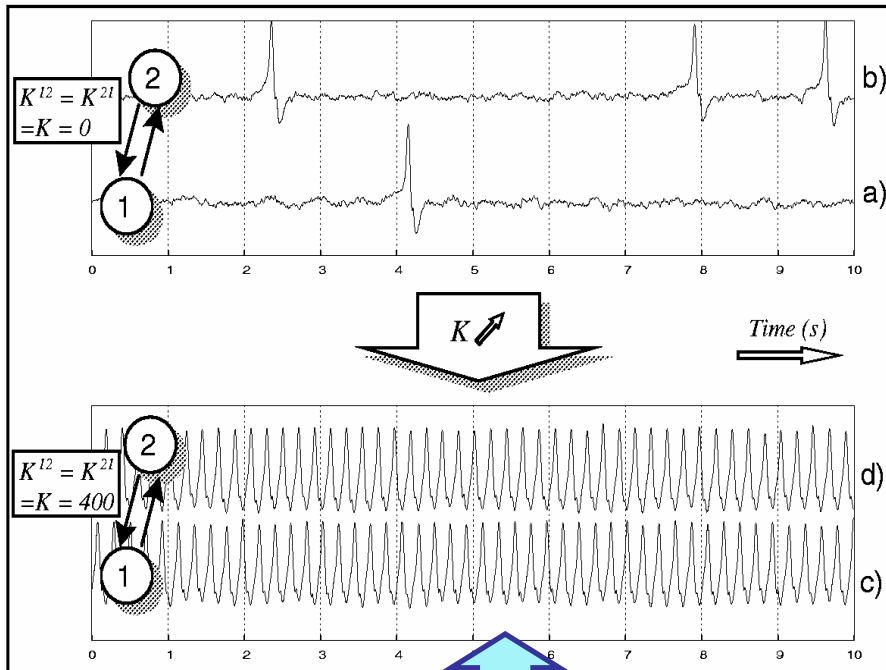
Model configuration :
 2 populations, increasing UNI-directional coupling: activity in population 2 depends on that in population 1

Nonlinear analysis results :
 h_{2xy} "follows" the degree of coupling
 D_{xy} indicates unidirectional coupling from 1 to 2



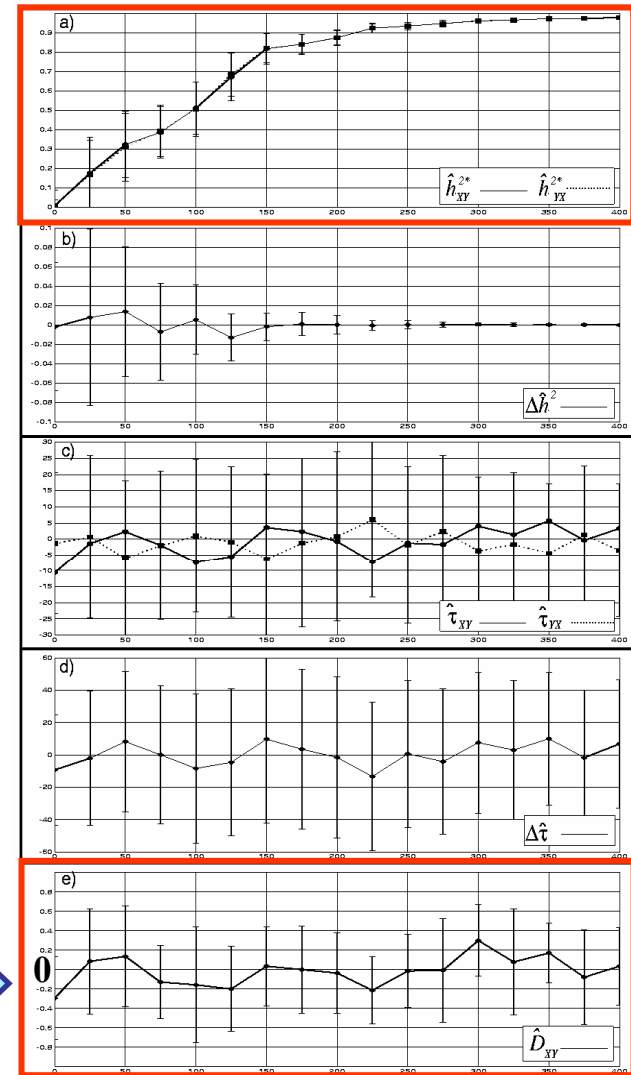
$K^{12} \Rightarrow$

Evaluation of the method using the model : *bidirectional coupling*



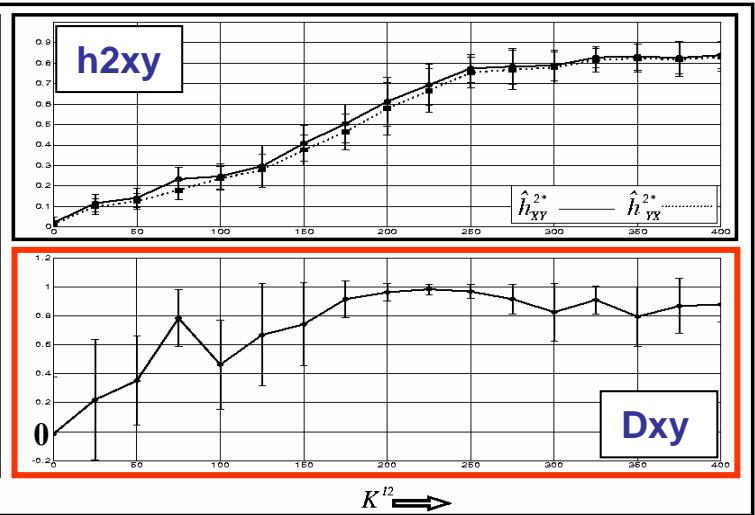
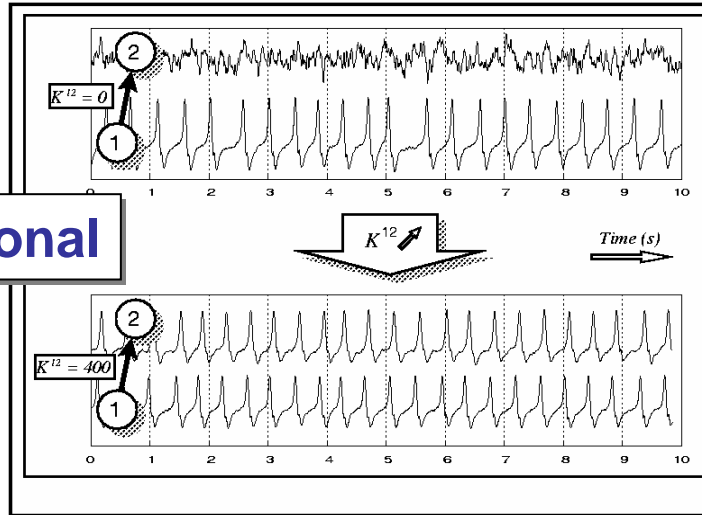
Model configuration :
 2 populations, increasing BI-directional coupling: *interdependent activities in both populations*

Nonlinear analysis results :
 h_{2xy} “follows” the degree of coupling
 D_{xy} indicates BI-directional coupling between 1 & 2

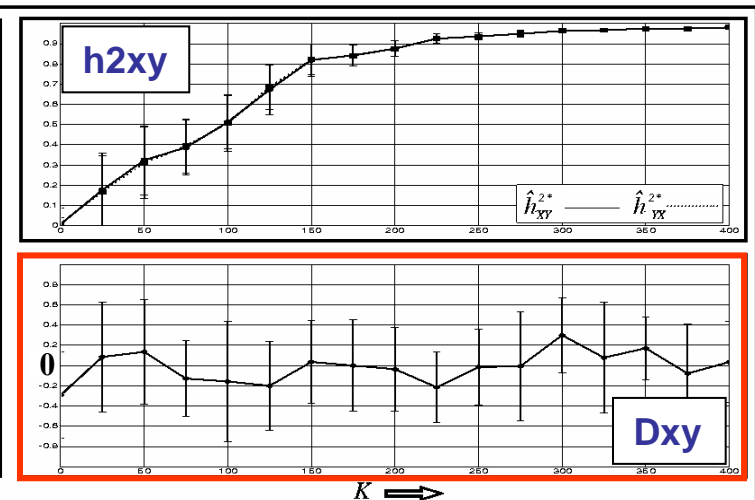
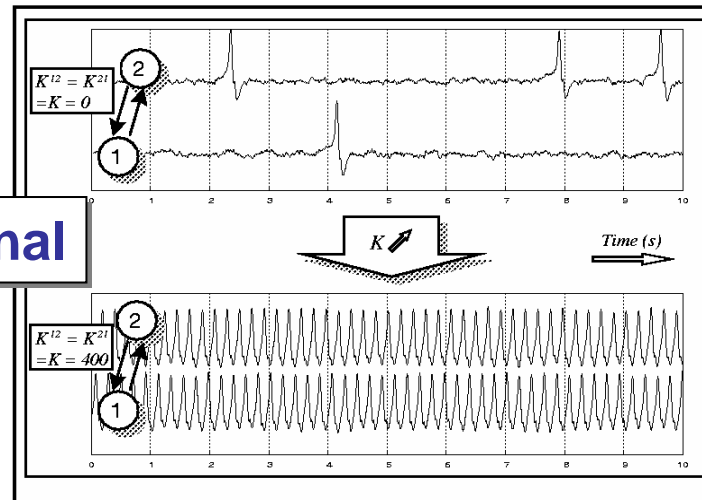


Uni-directional coupling versus bi-directional coupling

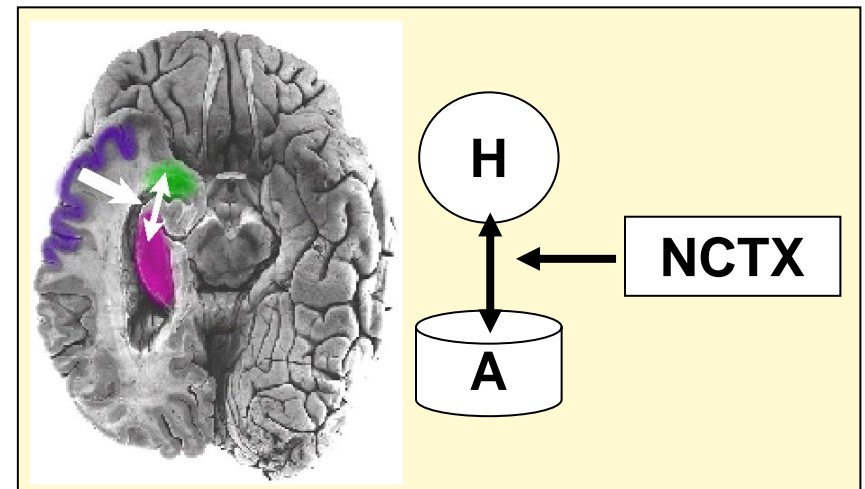
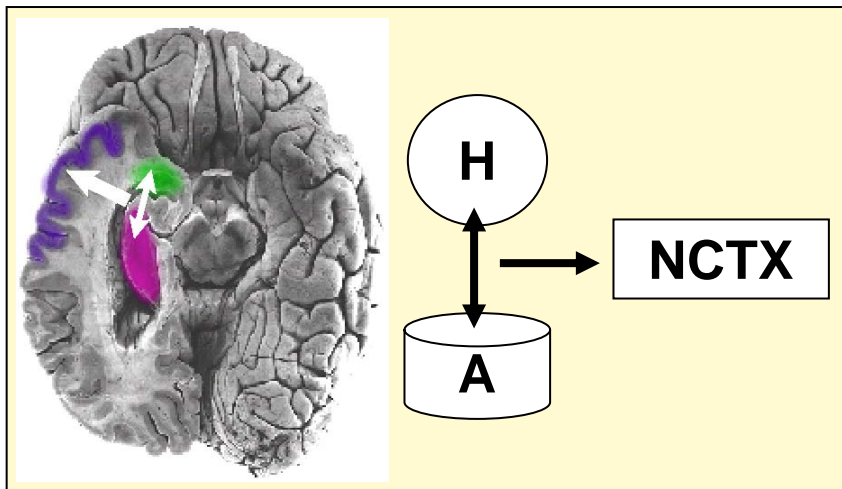
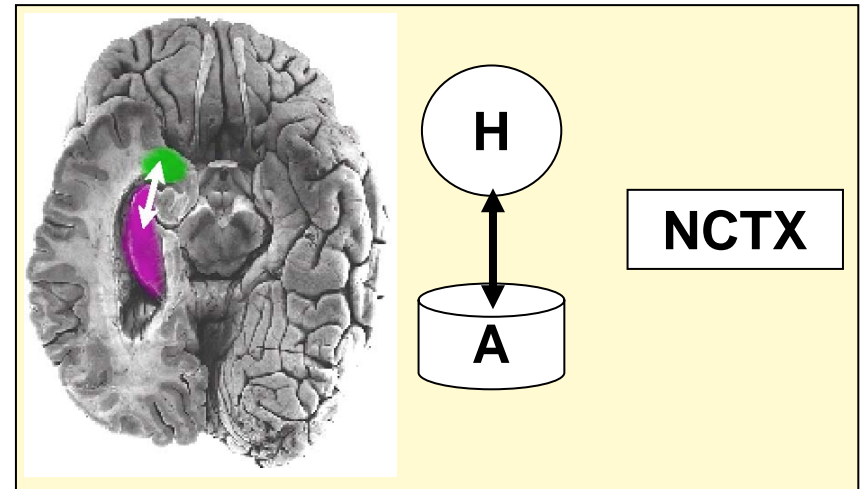
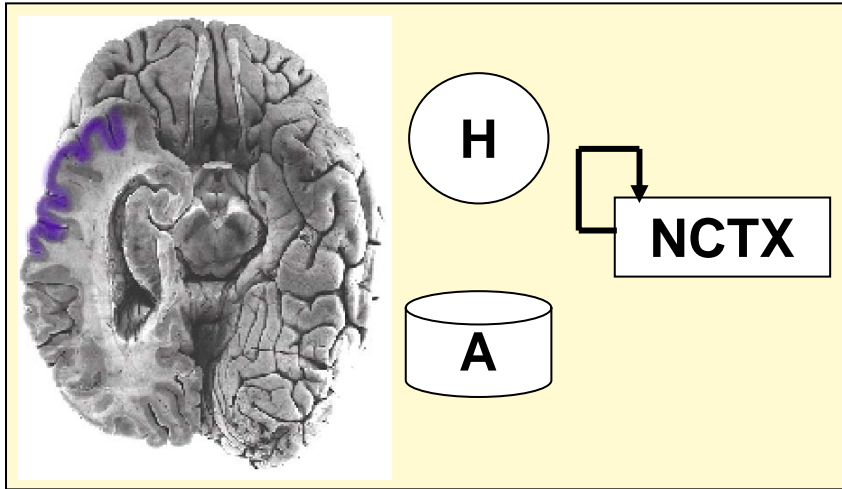
Uni-directional



Bi-directional



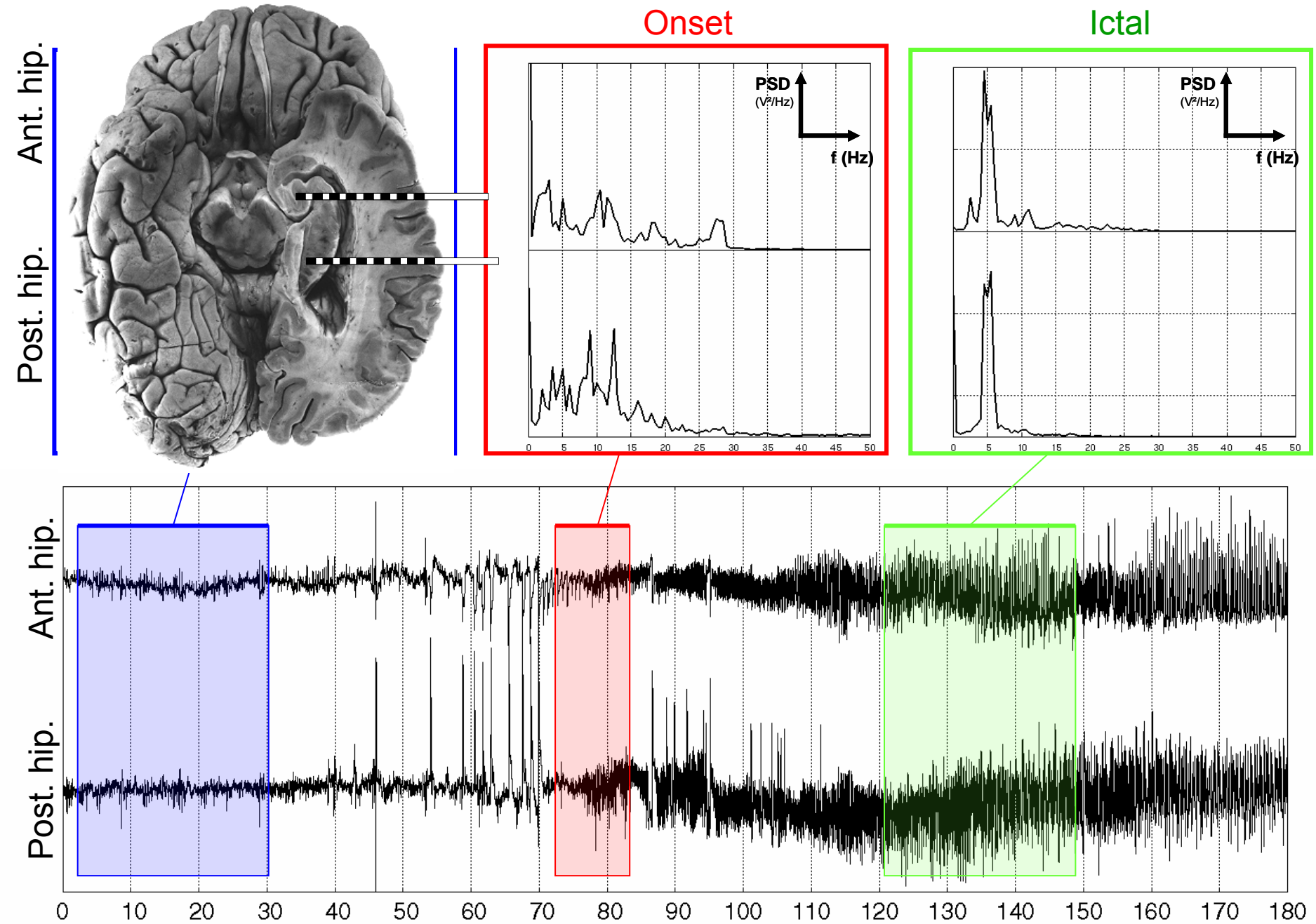
Clinical findings. Identification of TLE subtypes



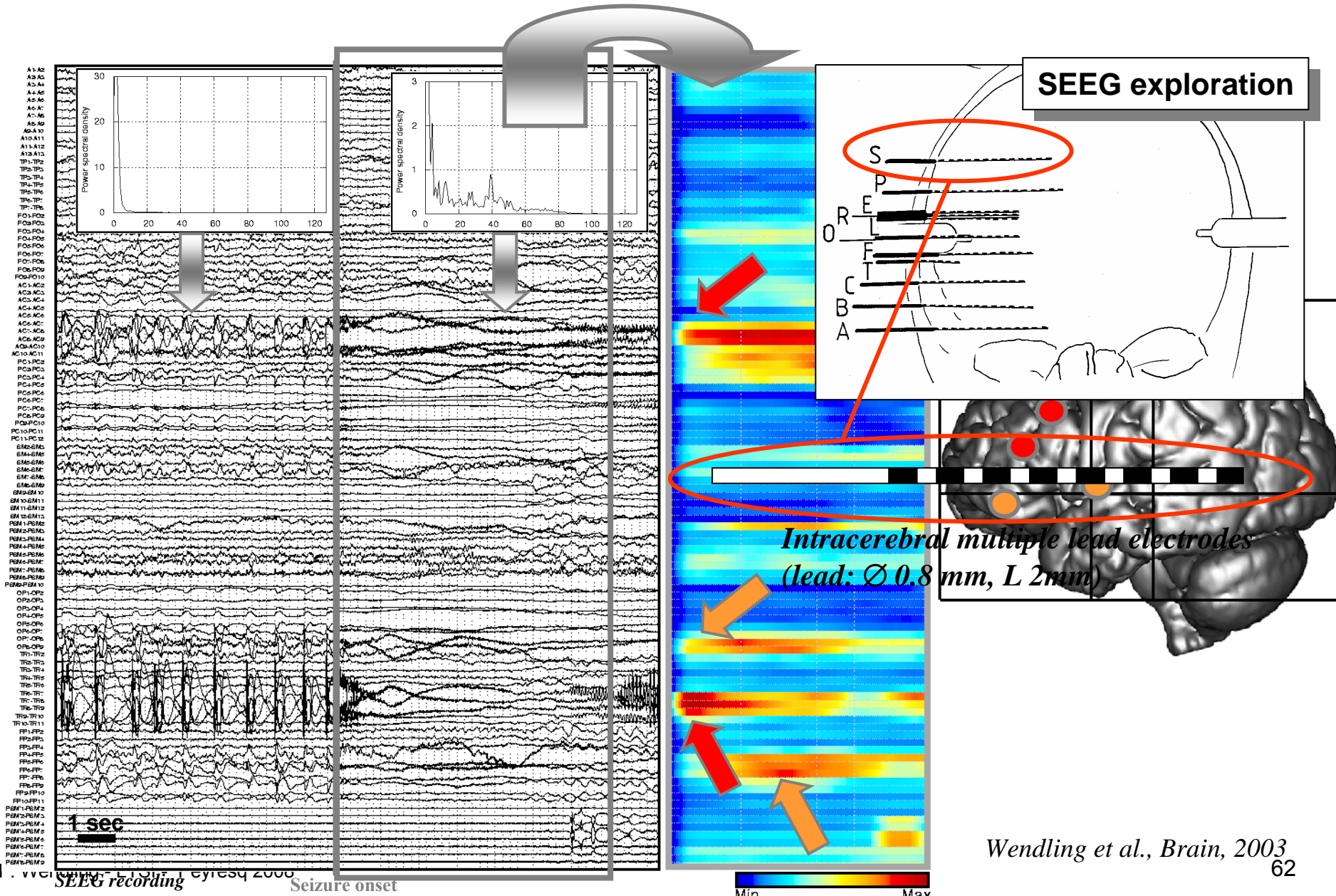
Ref: Bartolomei et al., *Clinical Neurophysiology*, 1999, 2002.

Oscillations rapides & incomplétude du modèle ...

Densités spectrales



Oscillations rapides. Début des crises

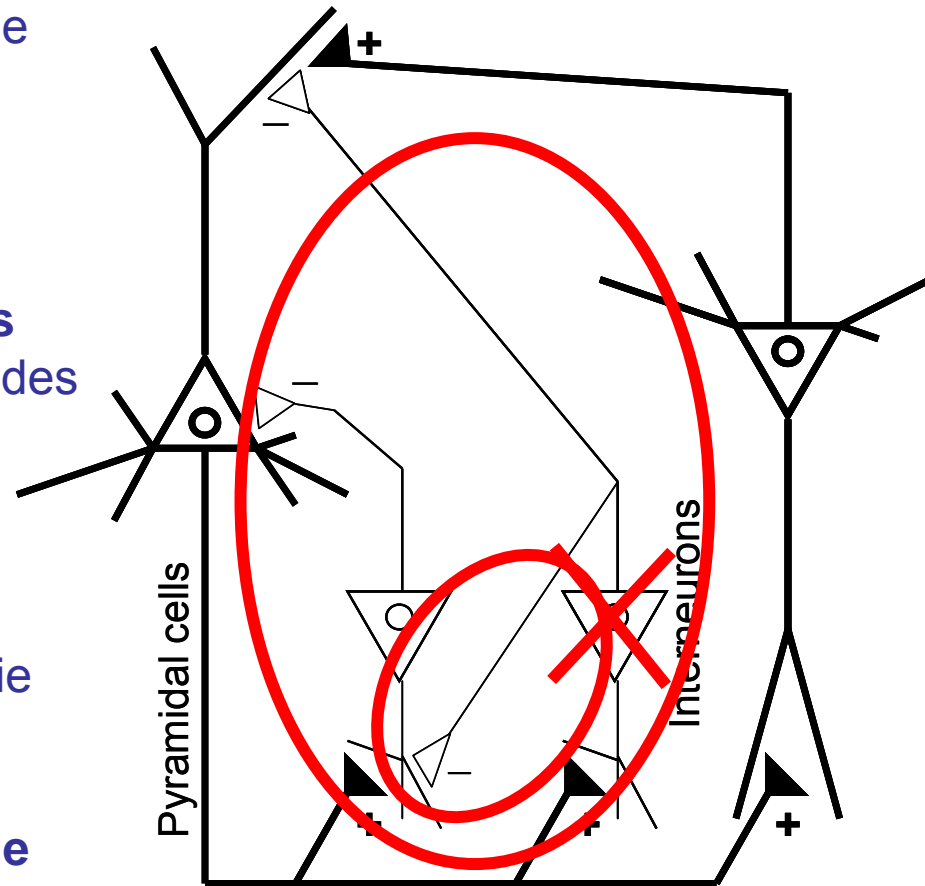


Données issues de la neurobiologie

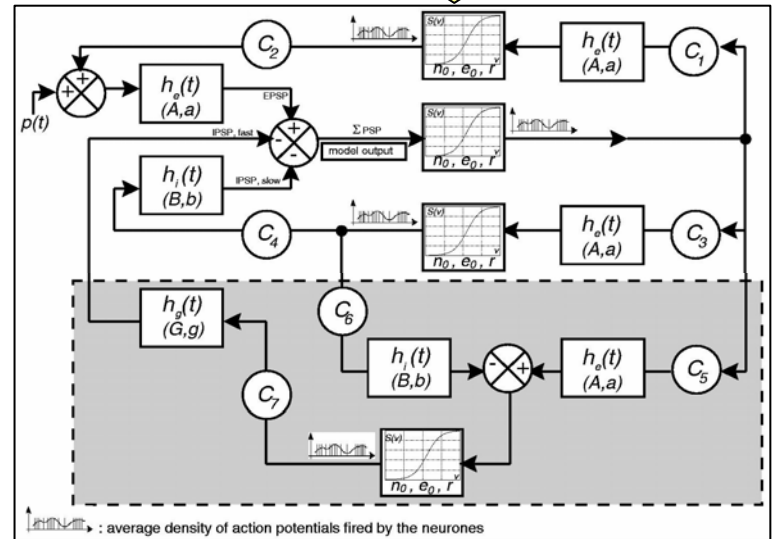
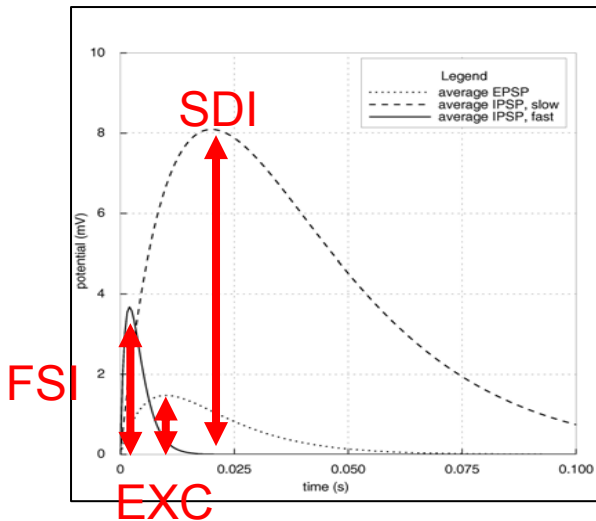
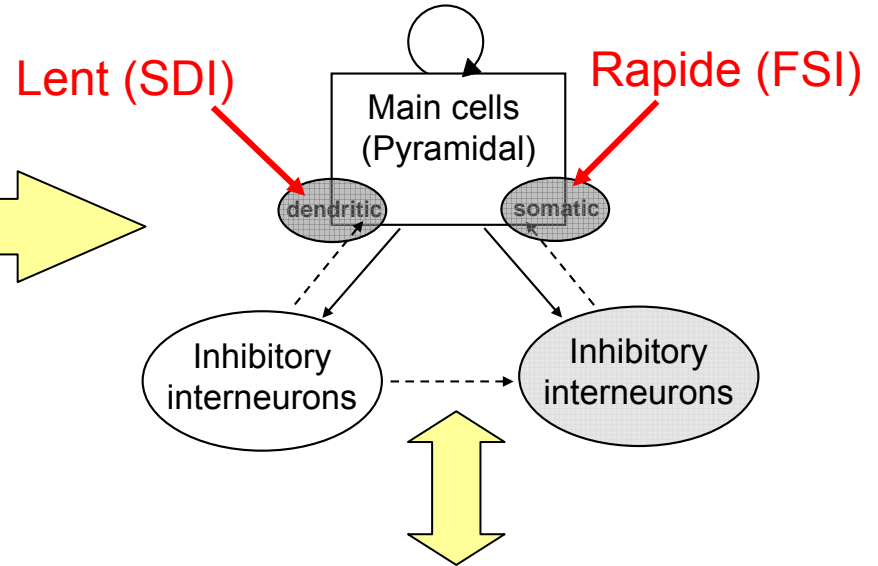
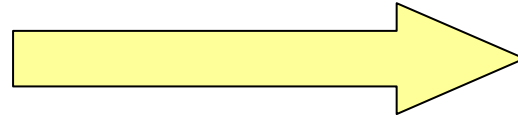
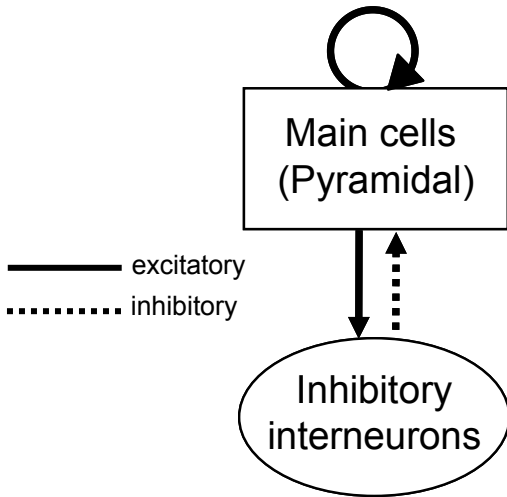
1) La génération des activités dans la bande gamma est liée au comportement des **interneurones** (« inhibition-based rhythms ») (*Traub, Jefferys, ..., 1999*)

2) L'activité des interneurones **somatiques** (circuit $GABA_{A,fast}$) est **contrôlée par** celle des interneurones **dendritiques** ($GABA_{A,slow}$) (*Banks, Neuron 2000*)

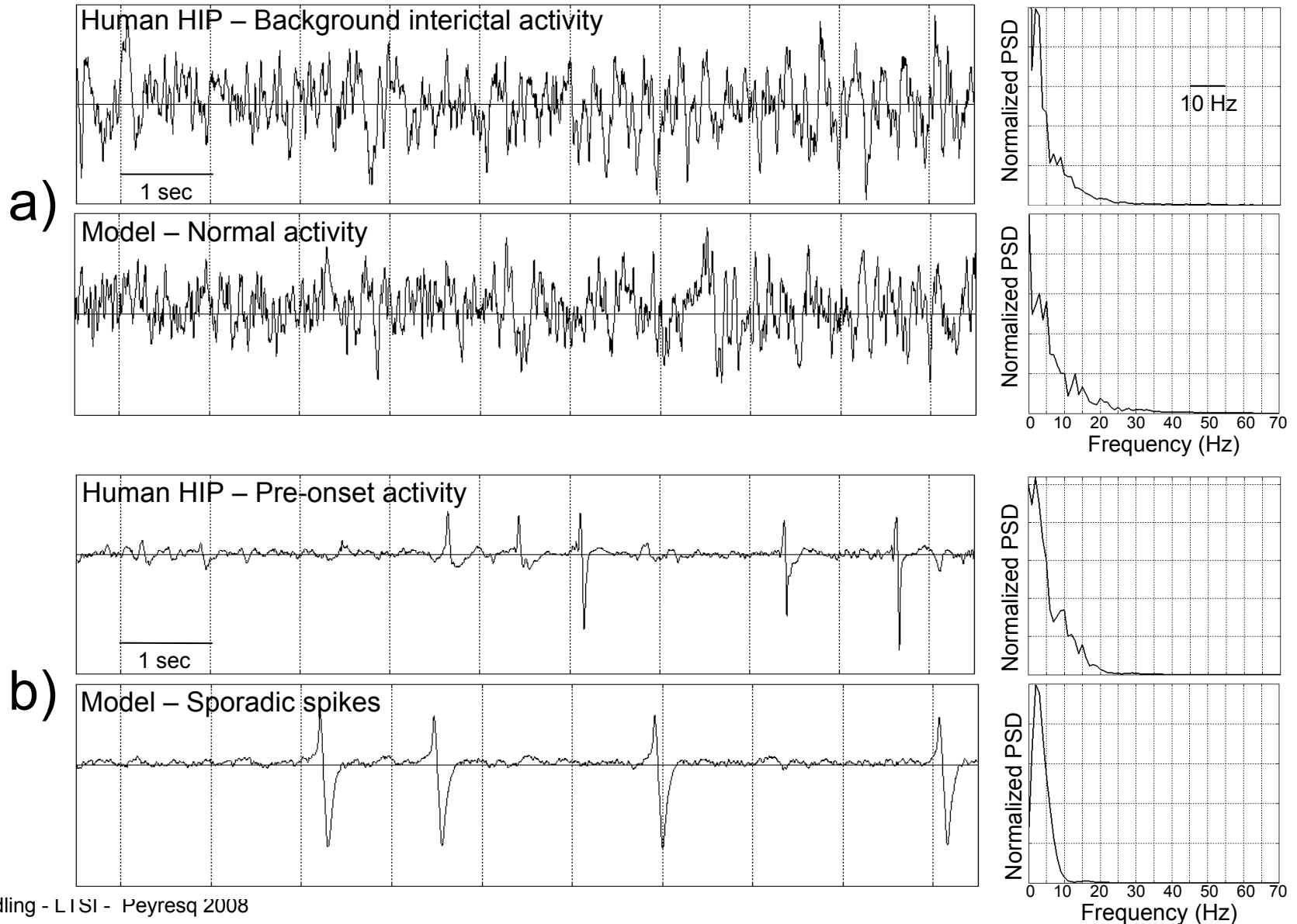
3) Dans le modèle expérimental d'épilepsie focale (acide kainate), l'altération de l'inhibition GABAergique n'est pas uniforme: **baisse** de l'inhibition **dendritique** et **hausse** de l'inhibition **somatique** (*Cossart, Nature Neurosc. 2001*)



Extension du modèle initial



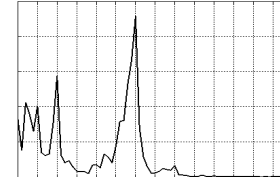
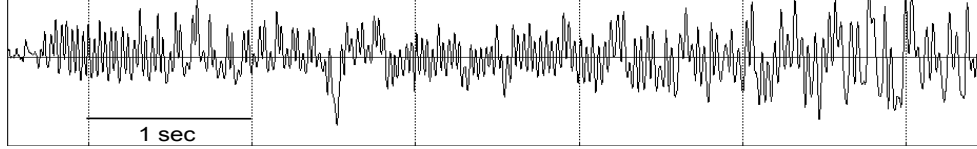
Signaux simulés versus signaux réels (intercritique)



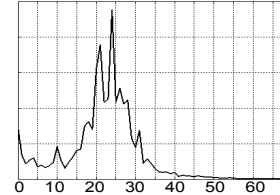
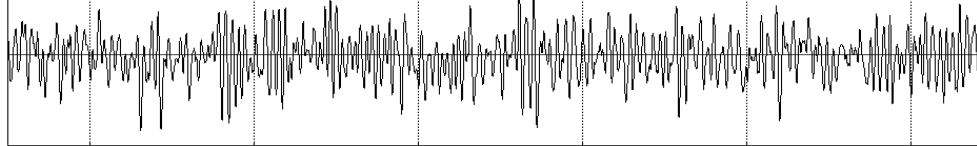
Signaux simulés versus signaux réels (critique)

c)

Human HIP – Fast onset activity

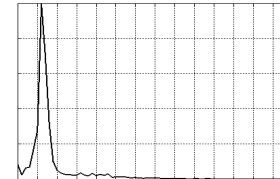
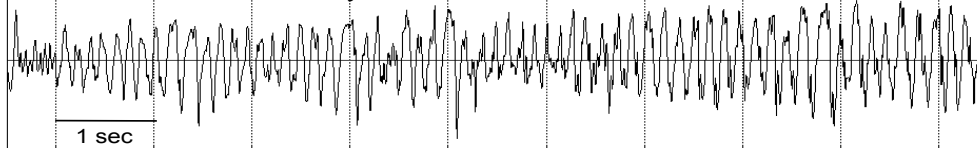


Model – Fast activity (β , low γ)

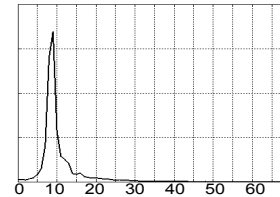
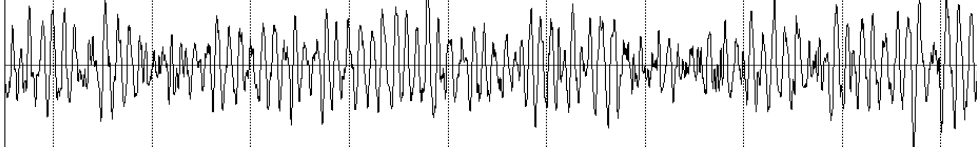


d)

Human HIP – Ictal activity

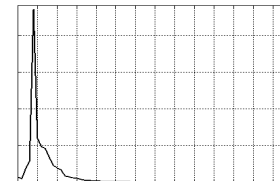
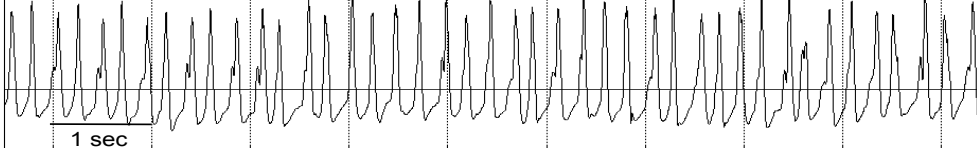


Model – Narrow band activity (θ , α)

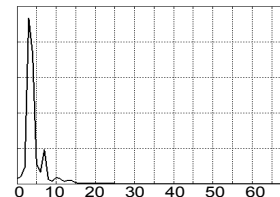
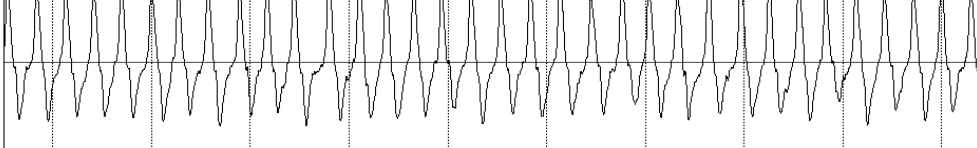


e)

Human HIP – Ictal activity

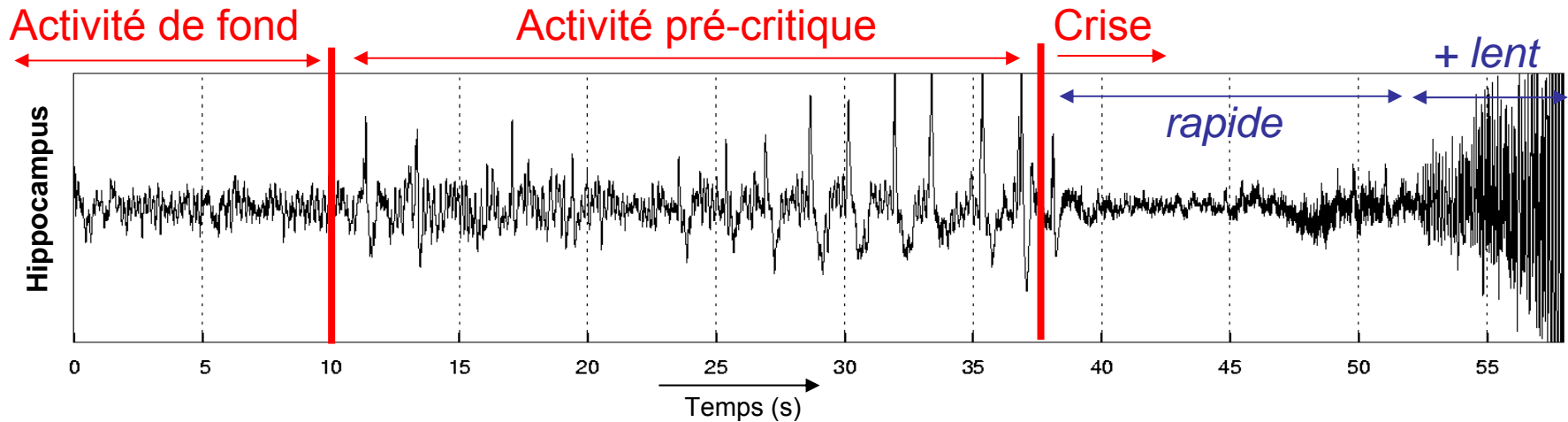


Model – Rhythmic spiking activity (θ)



Normalized PSD
↑
Frequency (Hz) →

Transitions de dynamiques

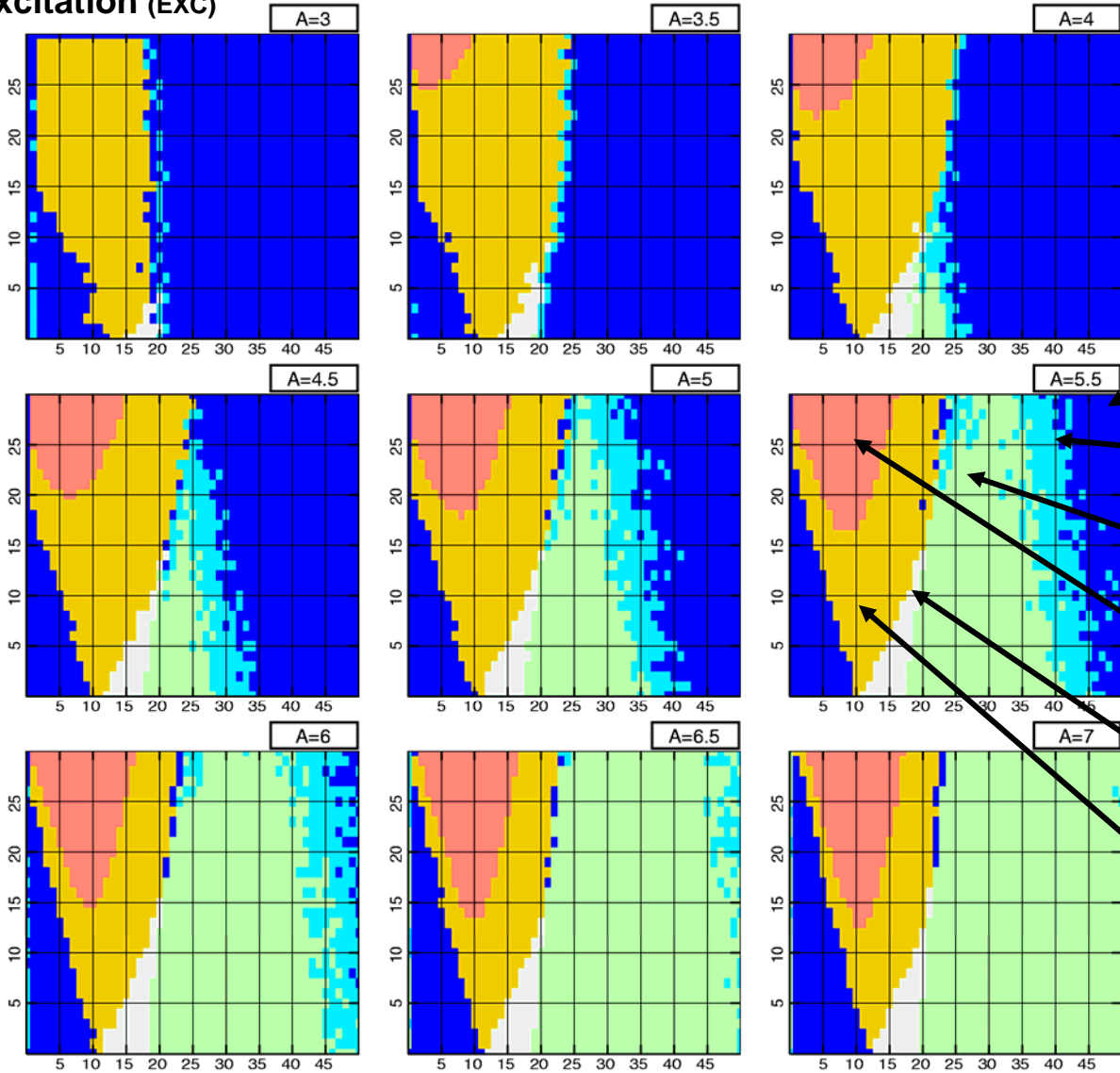


Objectif: interpréter, dans le modèle, les ruptures observées en fonction des paramètres liés à l'excitation et l'inhibition (**EXC**, **SDI**, **FSI**)

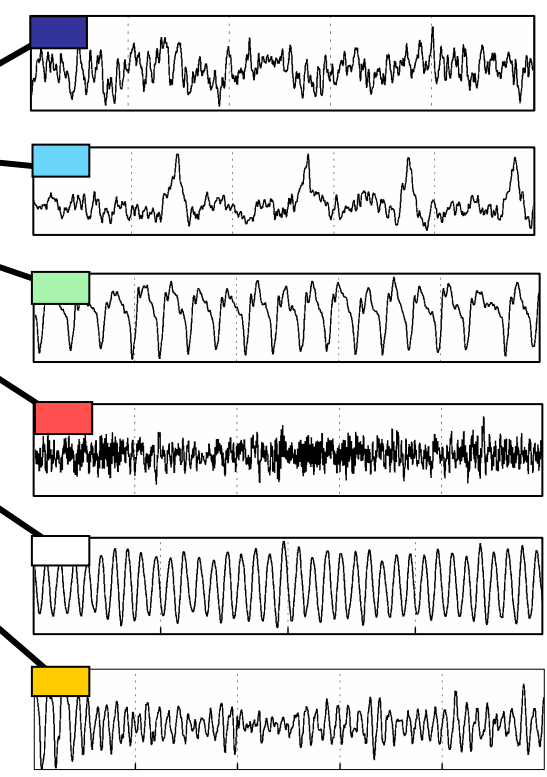
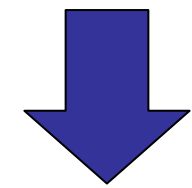
➡ **Analyse de sensibilité aux paramètres**

Espace des paramètres et classes de signaux simulés

Excitation (EXC)

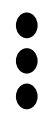
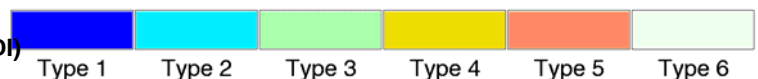


(EXC,SDI,FSI)

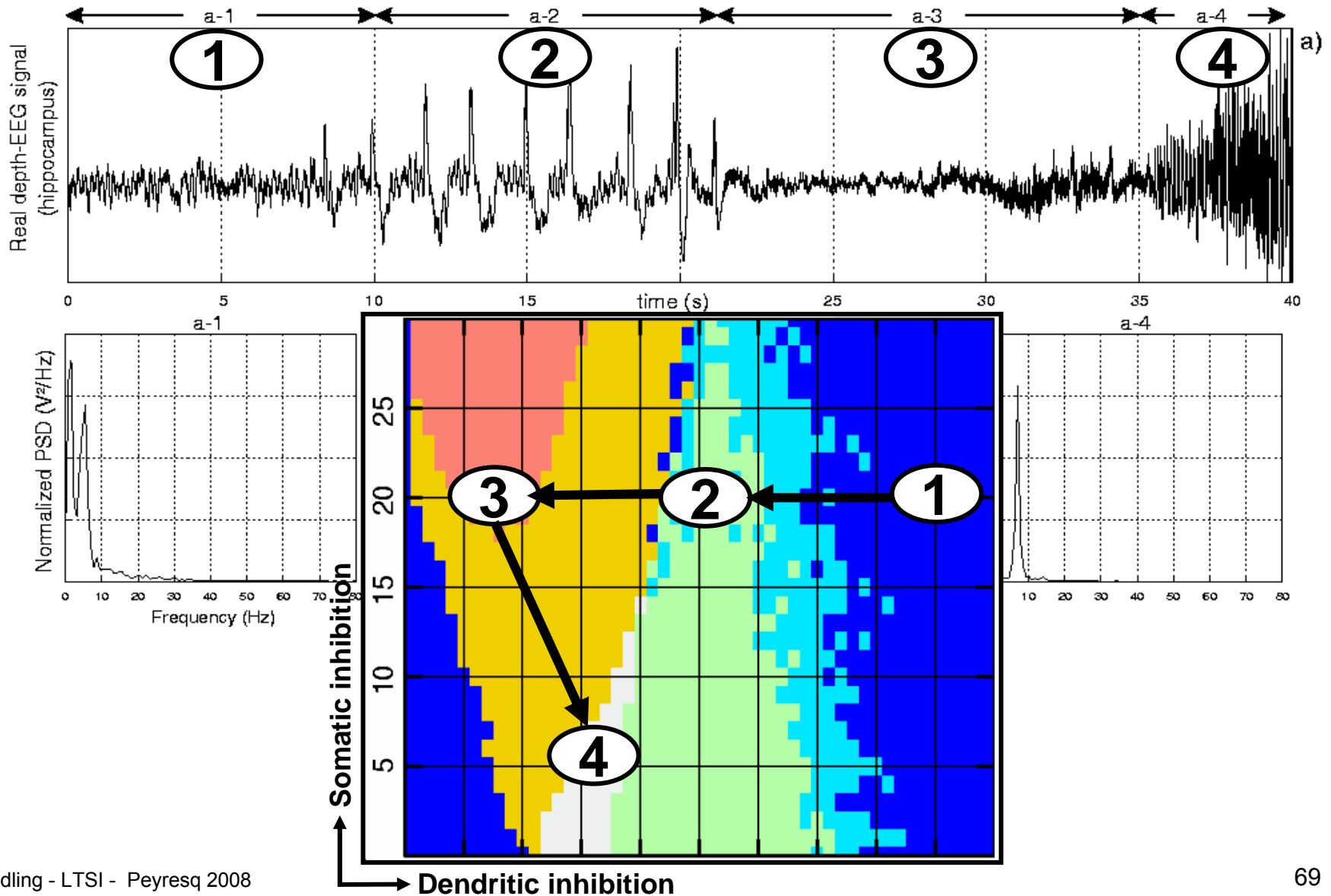


Somatic inhibition (FSI)

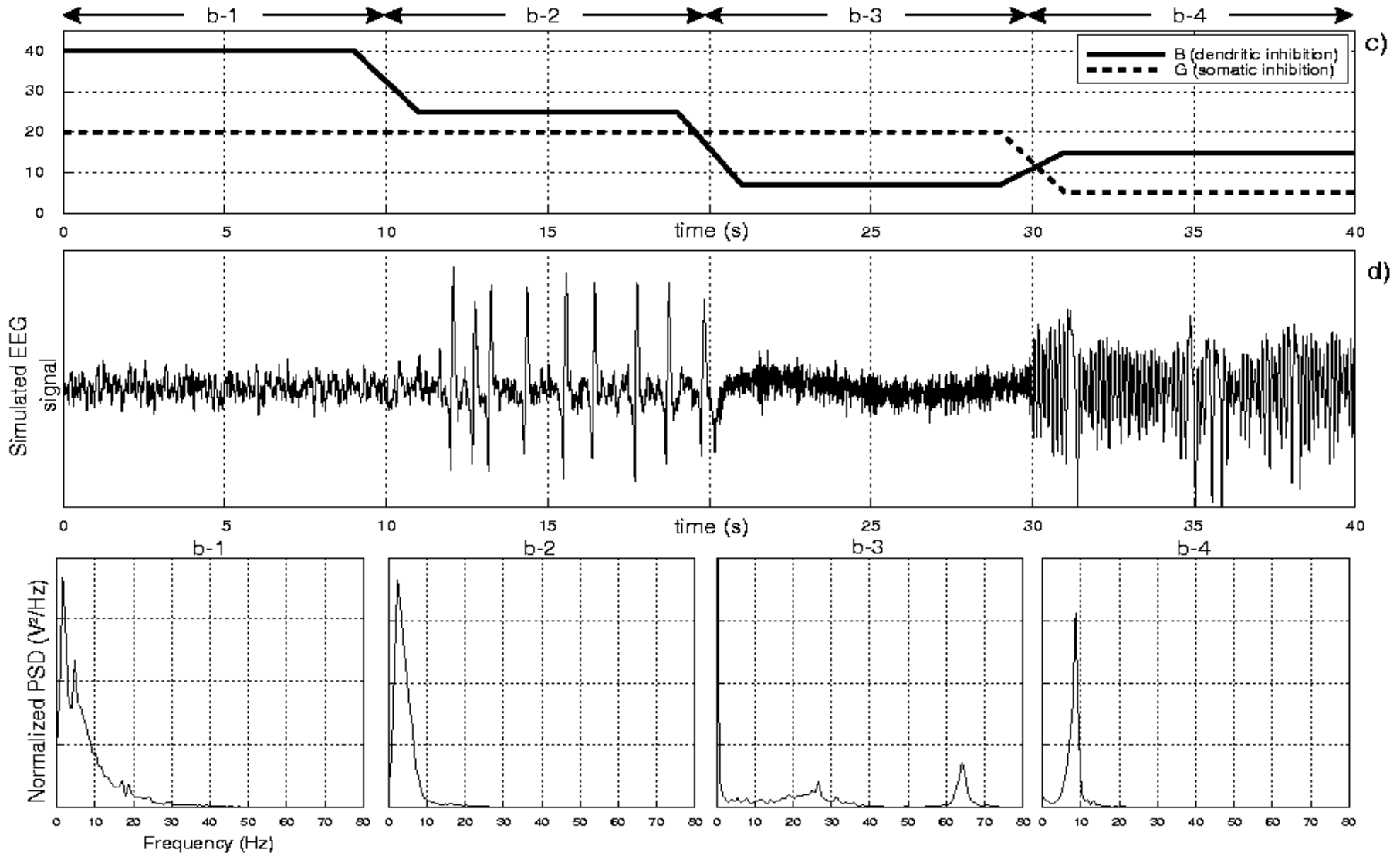
Dendritic inhibition (SDI)



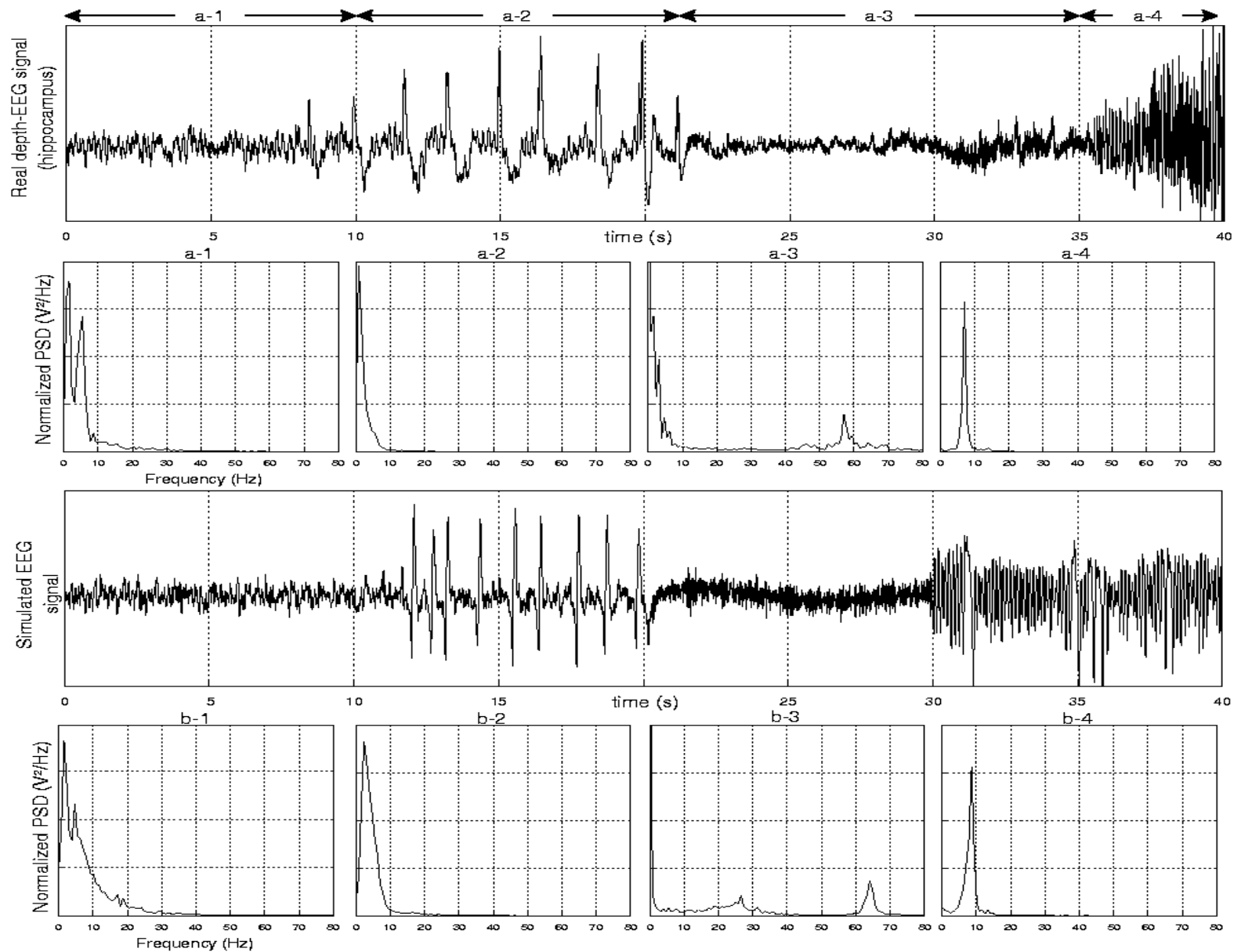
Transition intercritique → critique : interprétation (1/2)



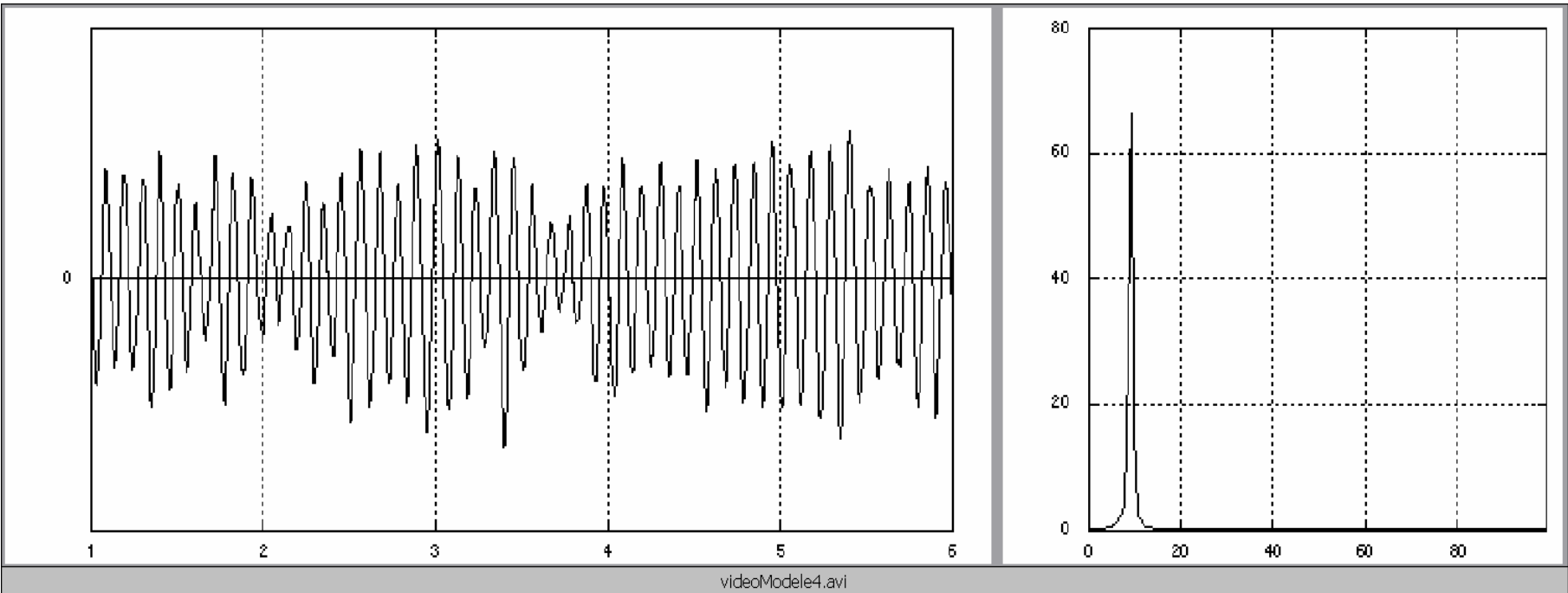
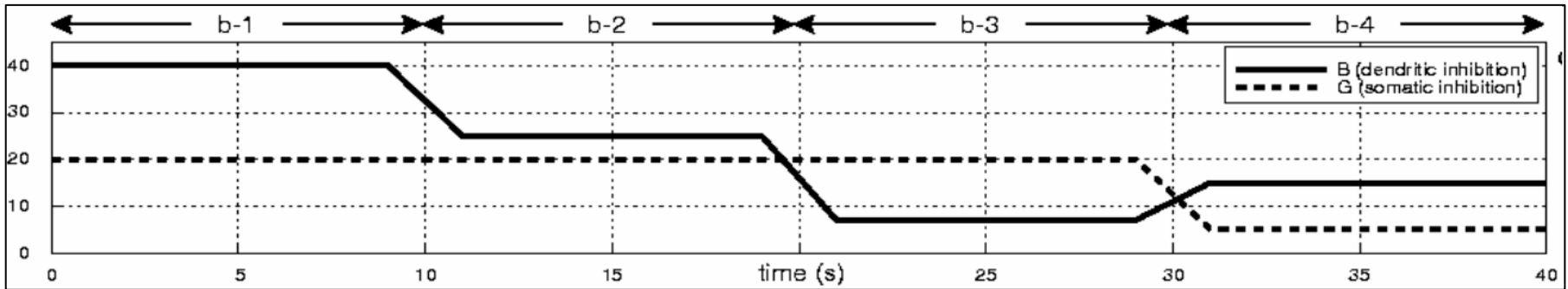
Transition intercritique → critique : interprétation (2/2)

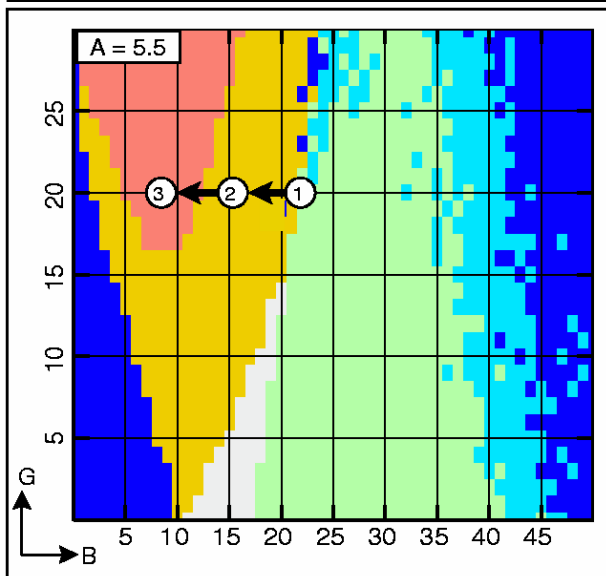
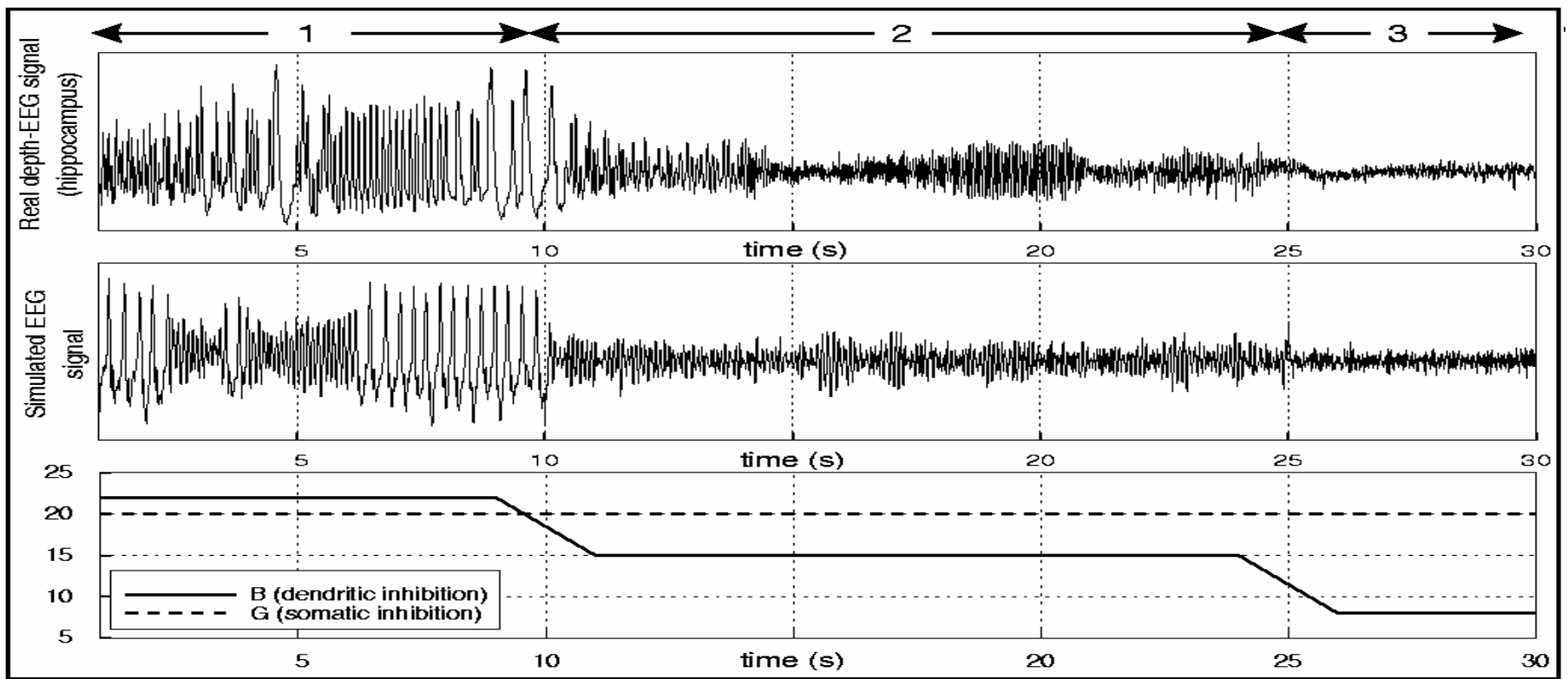


Réel versus simulé



Transition intercritique → critique





**Interictal → ictal transition:
2nd example**

Discussion about the « macroscopic approach »

- Confirmation of particular experimental results
 - *alteration of interneurons (targeting the dendrites of Pyr cells)*
 - *role of inhibitory interneurons (targeting the soma of Pyr cells) in the generation of fast oscillations*
- Macroscopic level of the model (population) \Rightarrow nature of real EEG signals (intracerebral macroelectrodes).
- Class of models can be specifically adapted to explored brain structures (ex: hippocampus) or macrocircuits (thalamo-cortical loop, olfactory system)

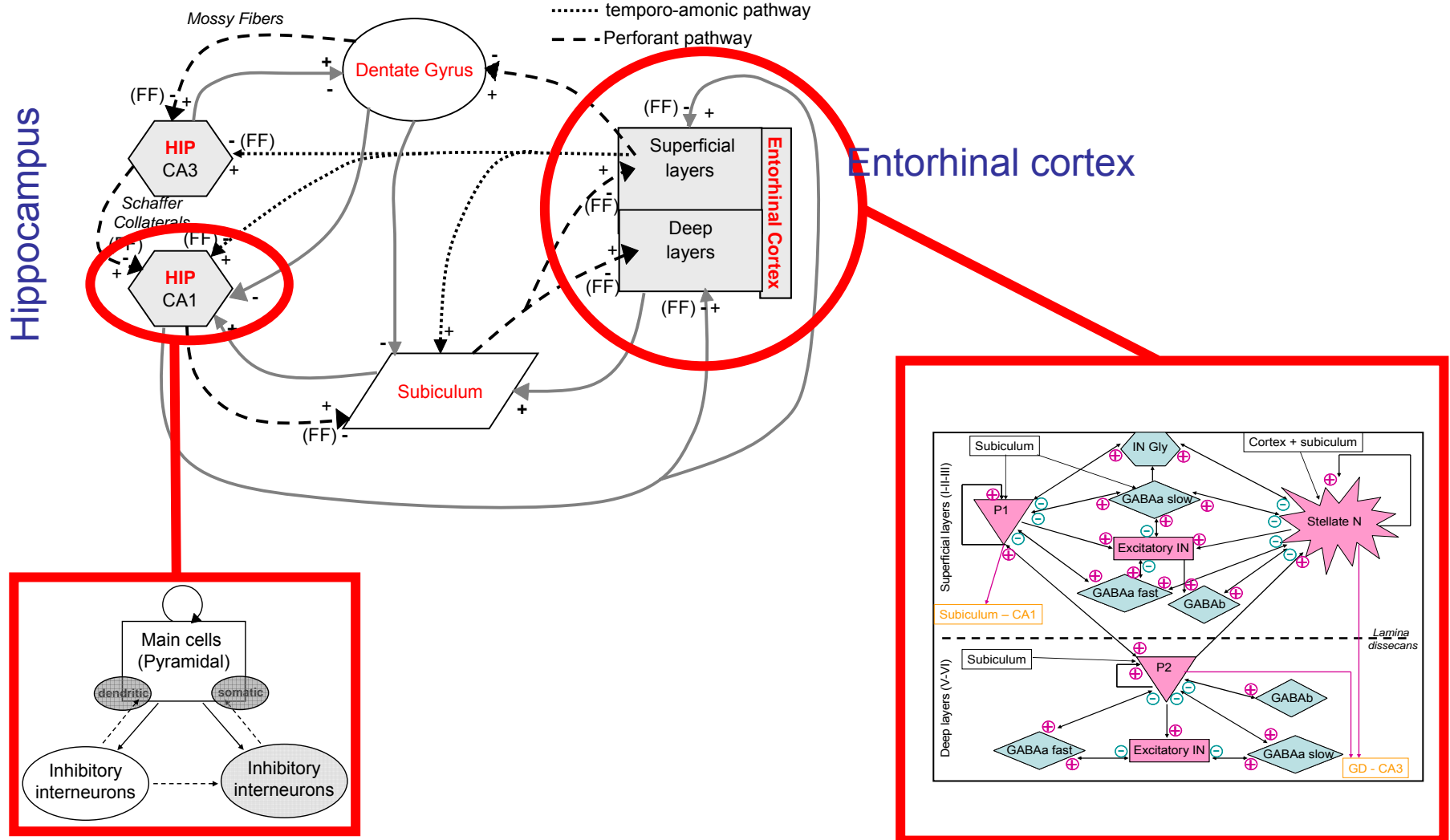
However

- 1) Several structures are often involved simultaneously (hippocampus-entorhinal cortex system in MTLE)
- 2) Identified parameters remain « macroscopic » (excitation, inhibition)
- 3) Non invasive data (scalp EEG, MEG) also contain information

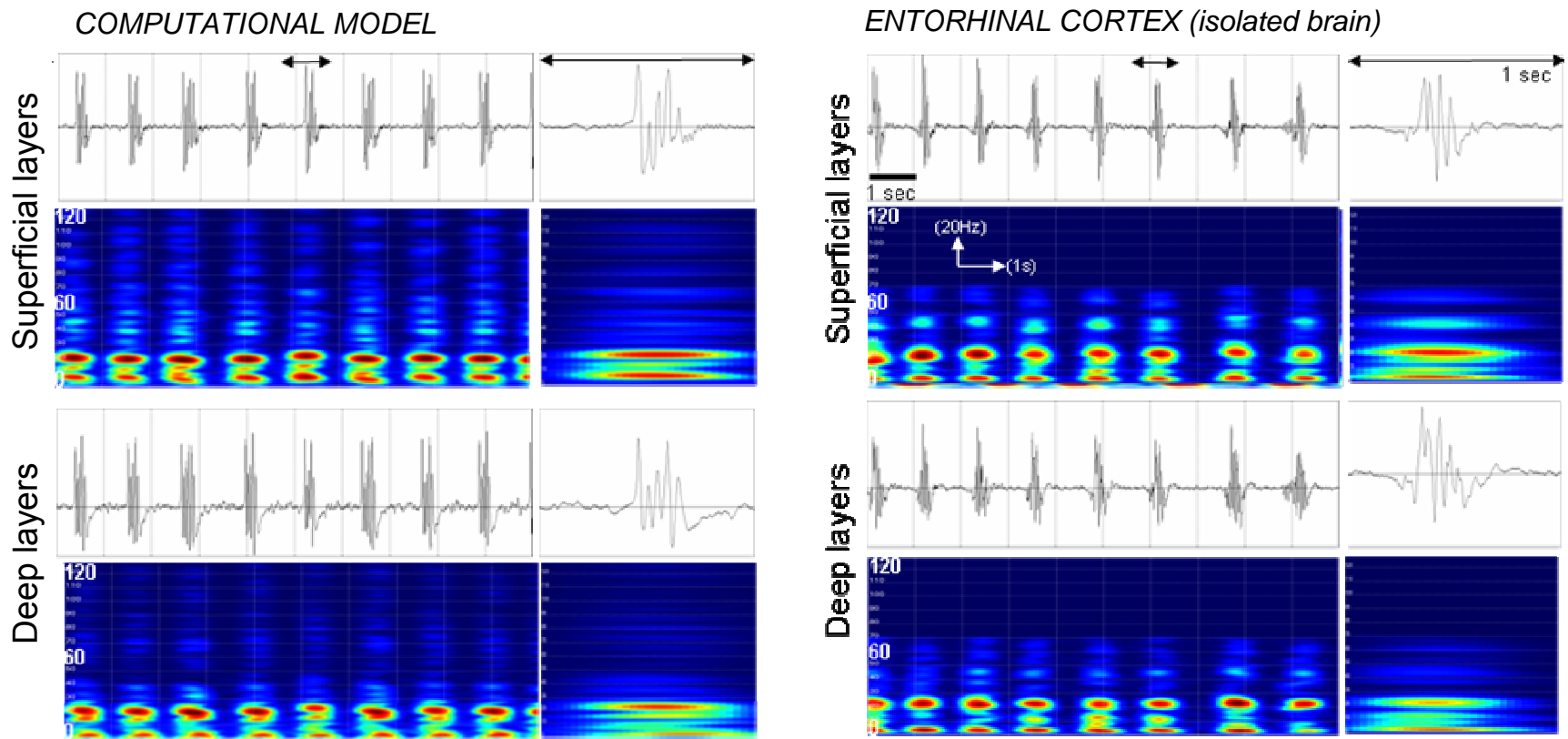
 **Future directions**

1) Towards « larger scale models » (brain region)

Objective: Mesial temporal lobe epilepsy. Role of HIP-EC « closed-loop » system

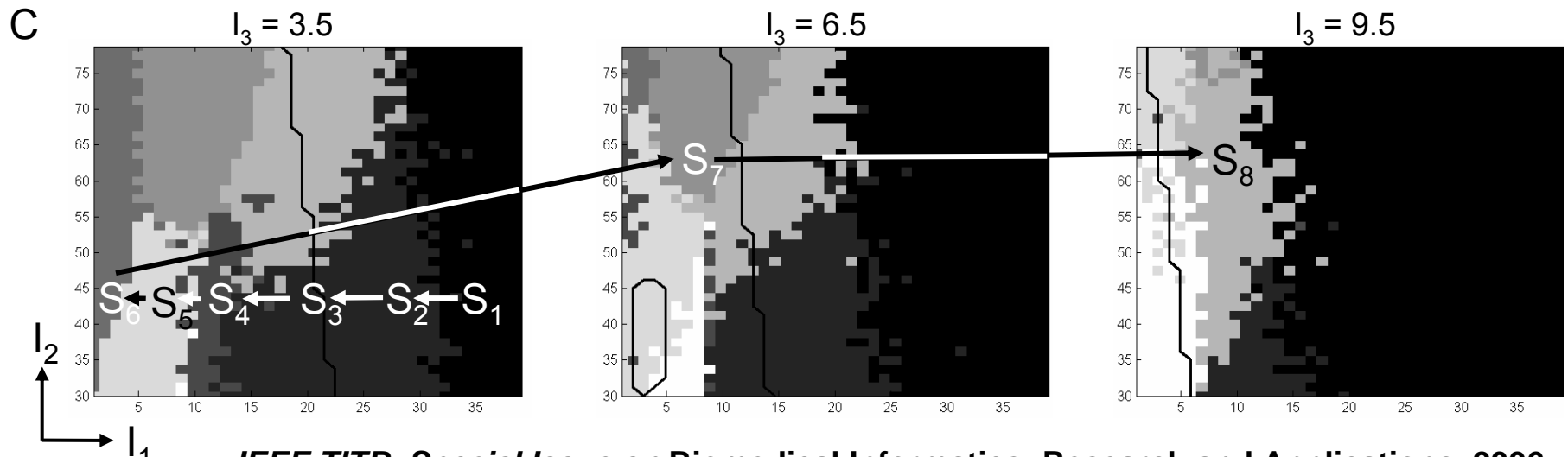
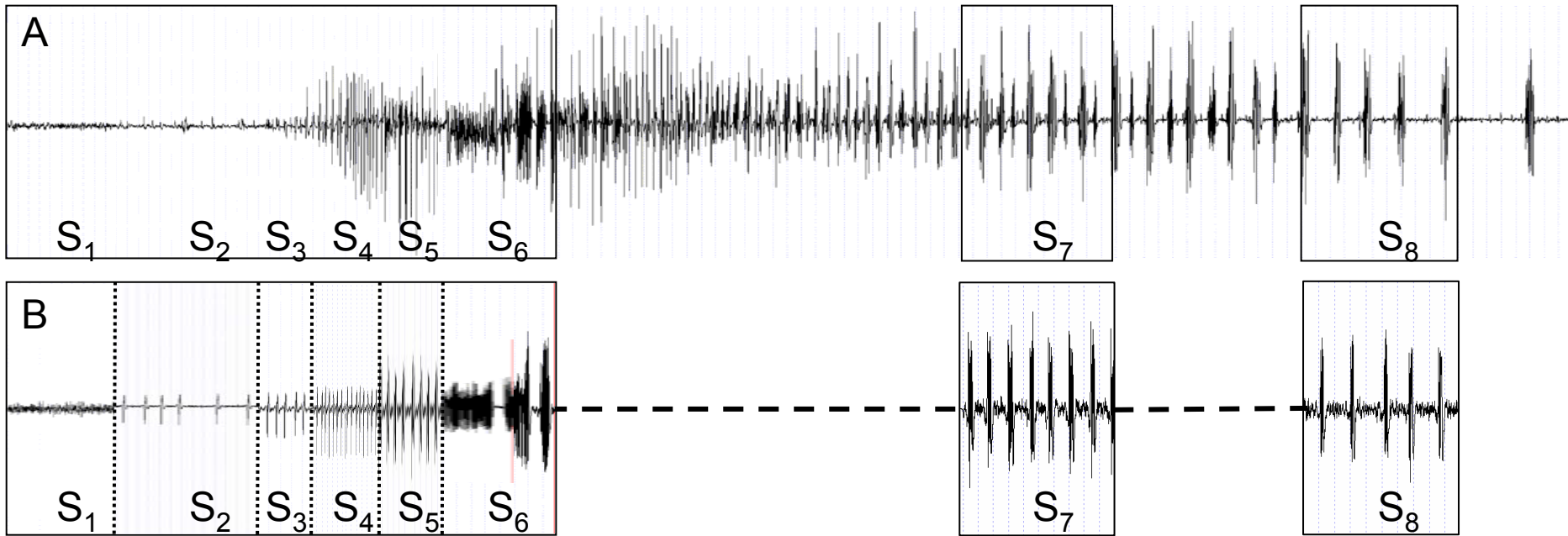


1) Entorhinal cortex model and evaluation on experimental data

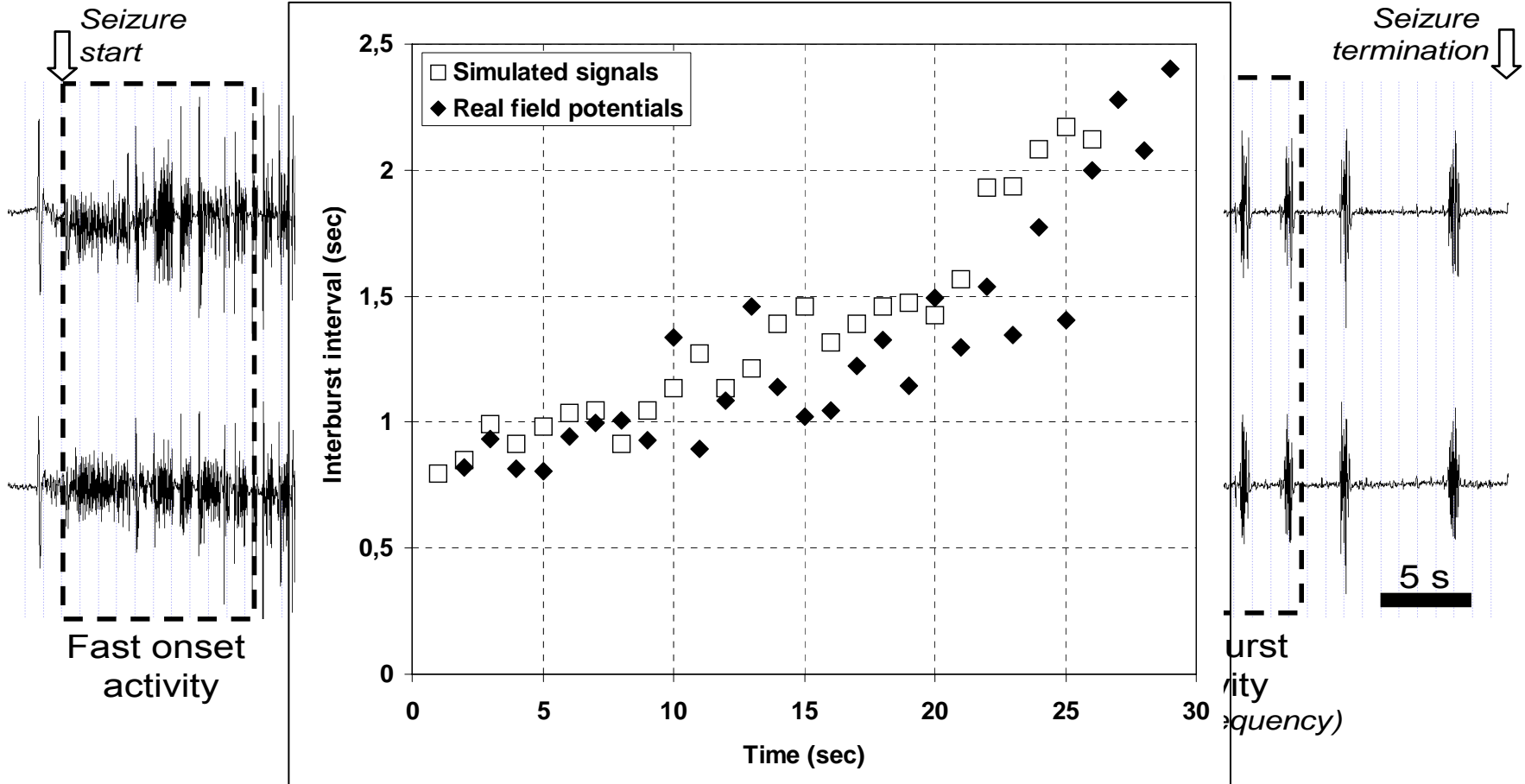


➔ Role of inhibition (GABA_A réceptors) // experimental protocol (bicuculline)

Real vs simulated



Interburst interval



This effect is obtained in the model by a progressive increase of inhibition mediated by GABA_B receptors.
To be tested experimentally...

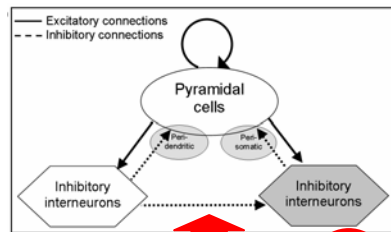
2) From population models to detailed models

Objective : to interpret observations as a function of subcellular parameters (epilepsy and « channelopathy »)

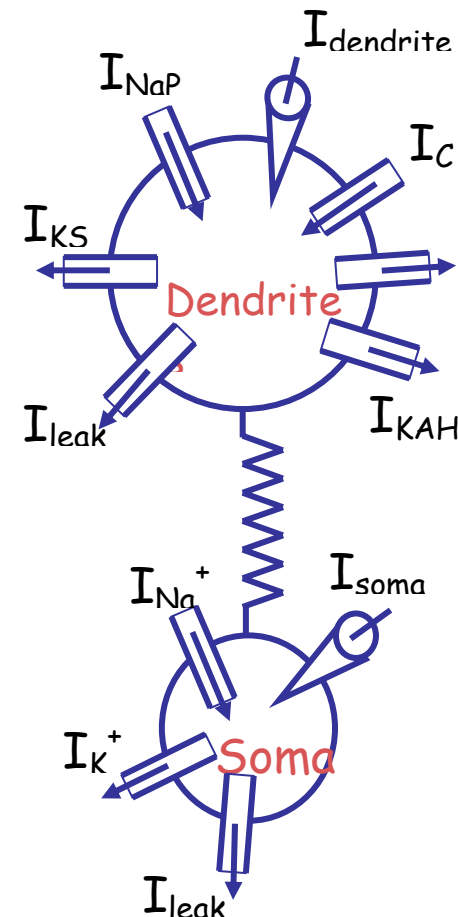
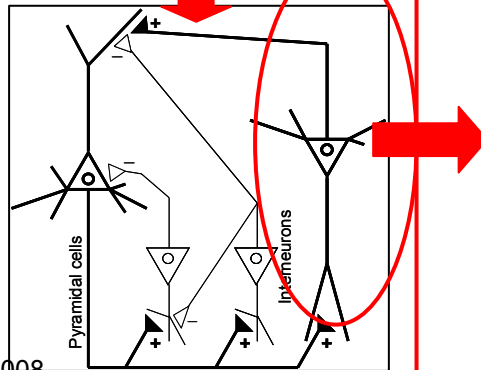
Methods:

- Detailed models (network)
- Cell level: ion channels (H)

Neuronal population

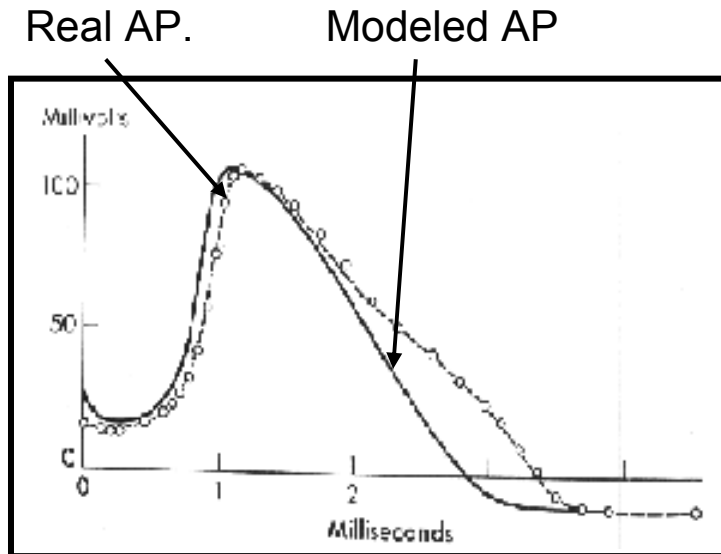


Neuronal networks
(~ 10⁴ Cell.)



Modèle de Hodgkin-Huxley

- Hodgkin and Huxley theory (1952). Experiments on the giant axon of the squid
- Voltage-dependent Na^+ and K^+ ion channels control the flow of ions through the cell membrane
- Established the NL ordinary differential equations that describe the membrane potential at a given point of the axon (curve-fitting)



Hodgkin AL

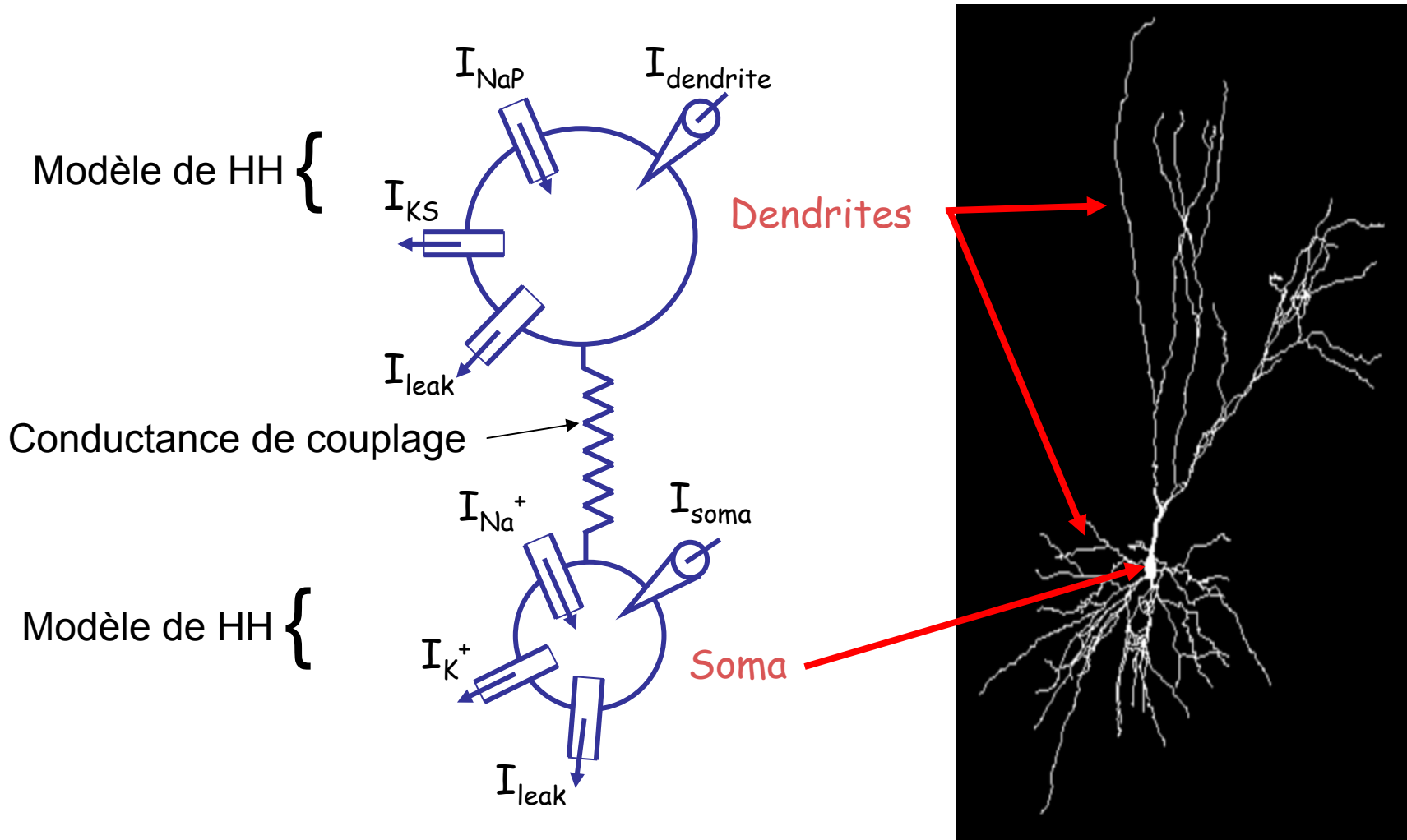


Huxley AF

A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. Journal of Physiology 117: 500-544, 1952

Modèle compartimental réduit

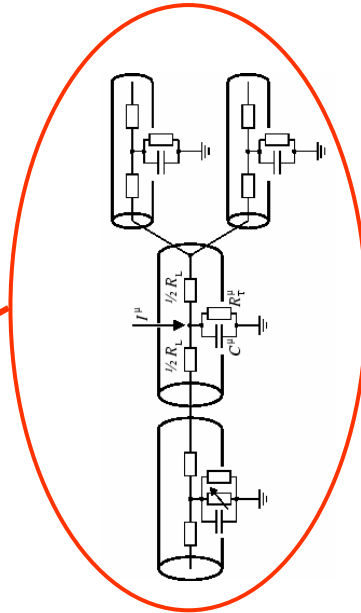
- 2 compartiments : dendritique et somatique
- Présence de canaux spécifiques dans chaque compartiment



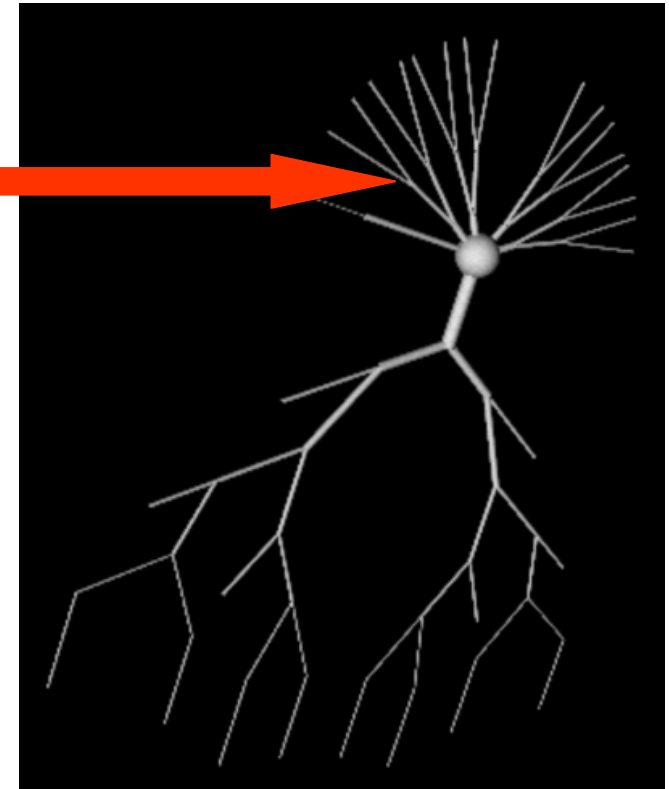
Modèle compartimental détaillé



Biological CA3 pyramidal cell reconstructed
Turner *et al.* (*J Comp Neurol*, 1993)



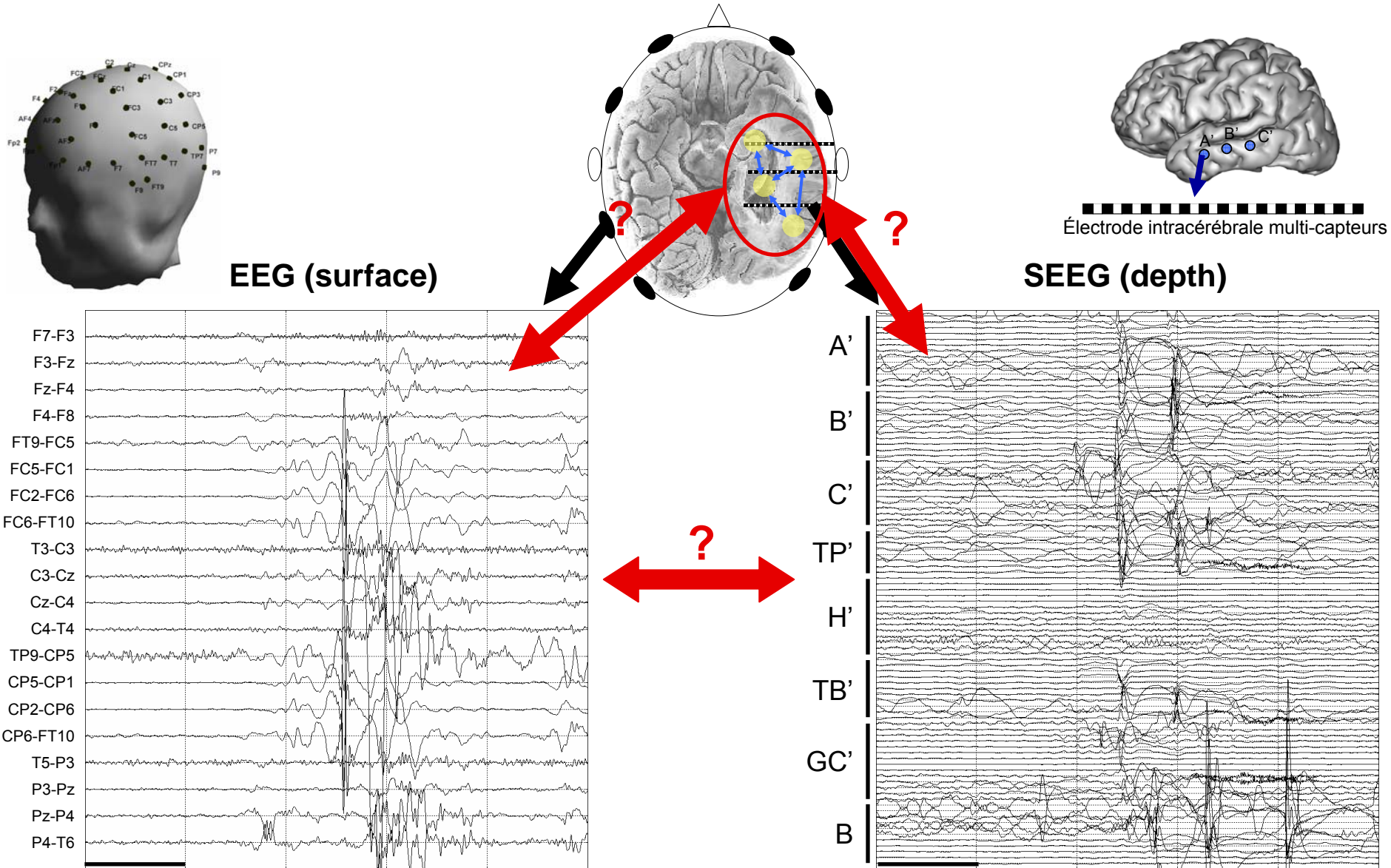
66 compartments



Model CA3 pyramidal cell
Traub *et al.* (*J Physiol* 1994, 481:79-95)

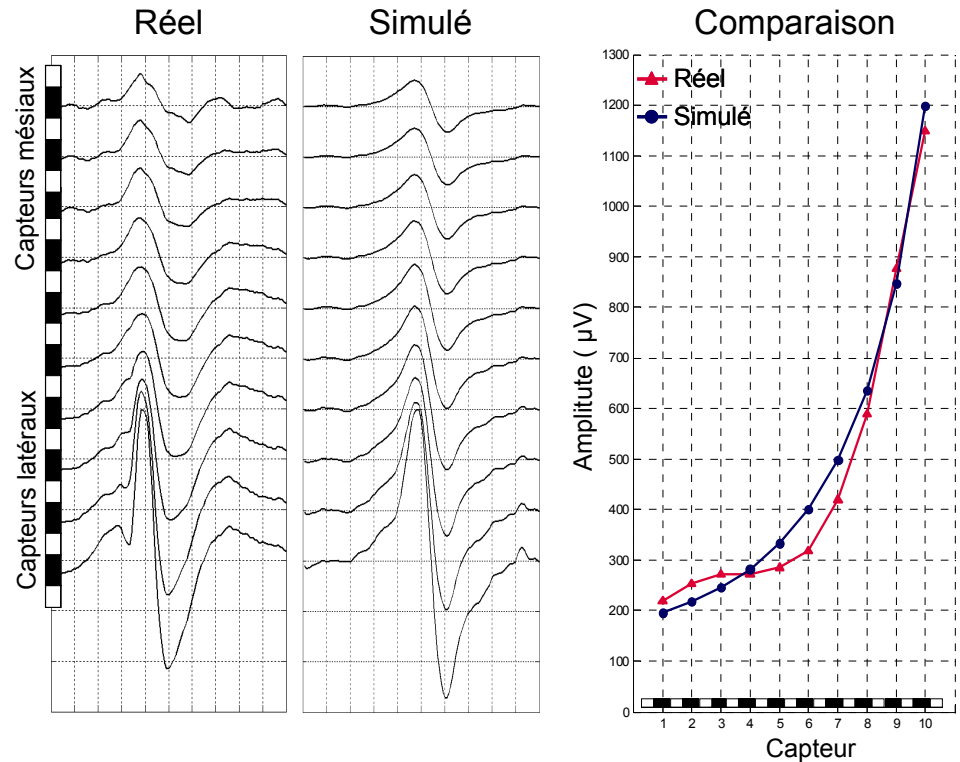
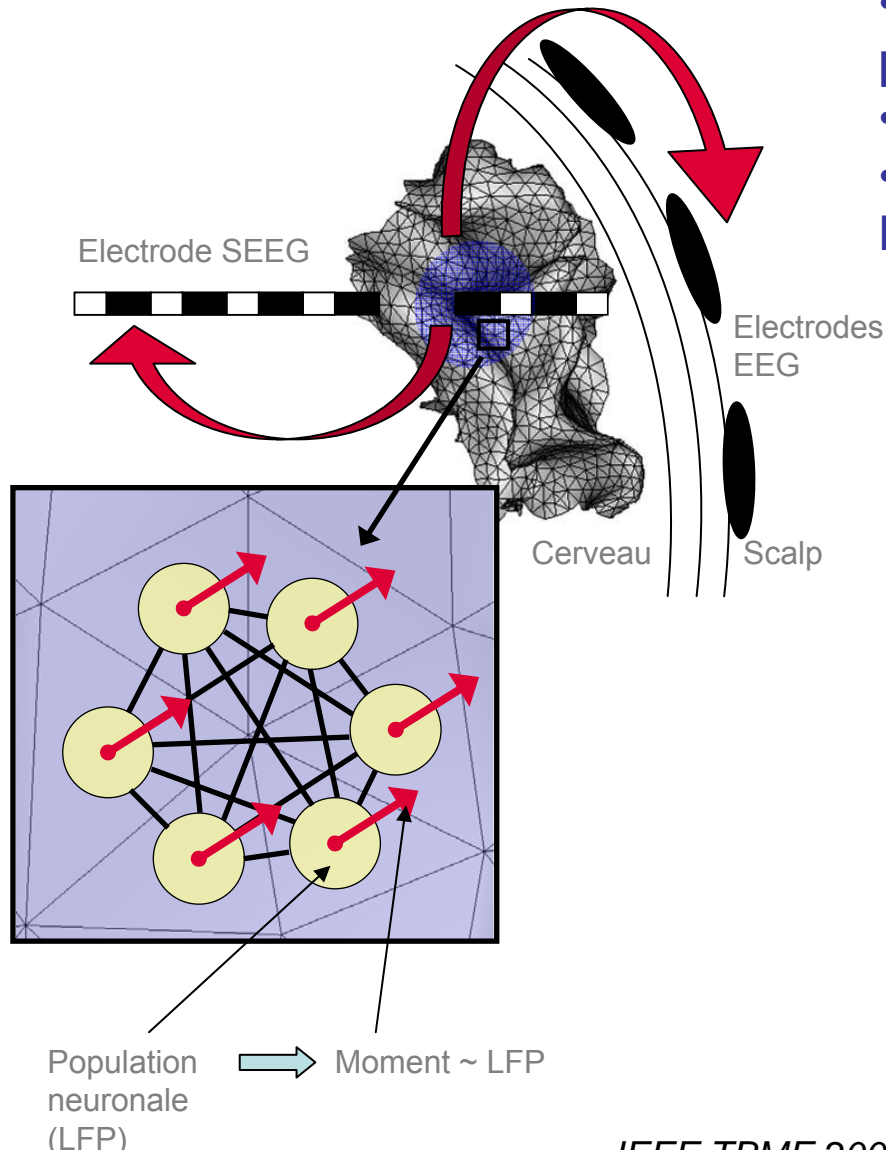
Adapted from « Introduction to Biophysical Modeling », Neuroengineering Research Laboratory, [University of Pennsylvania](http://www.ece.upenn.edu/~traub/)

3) Relationship between scalp EEG and intracerebral EEG



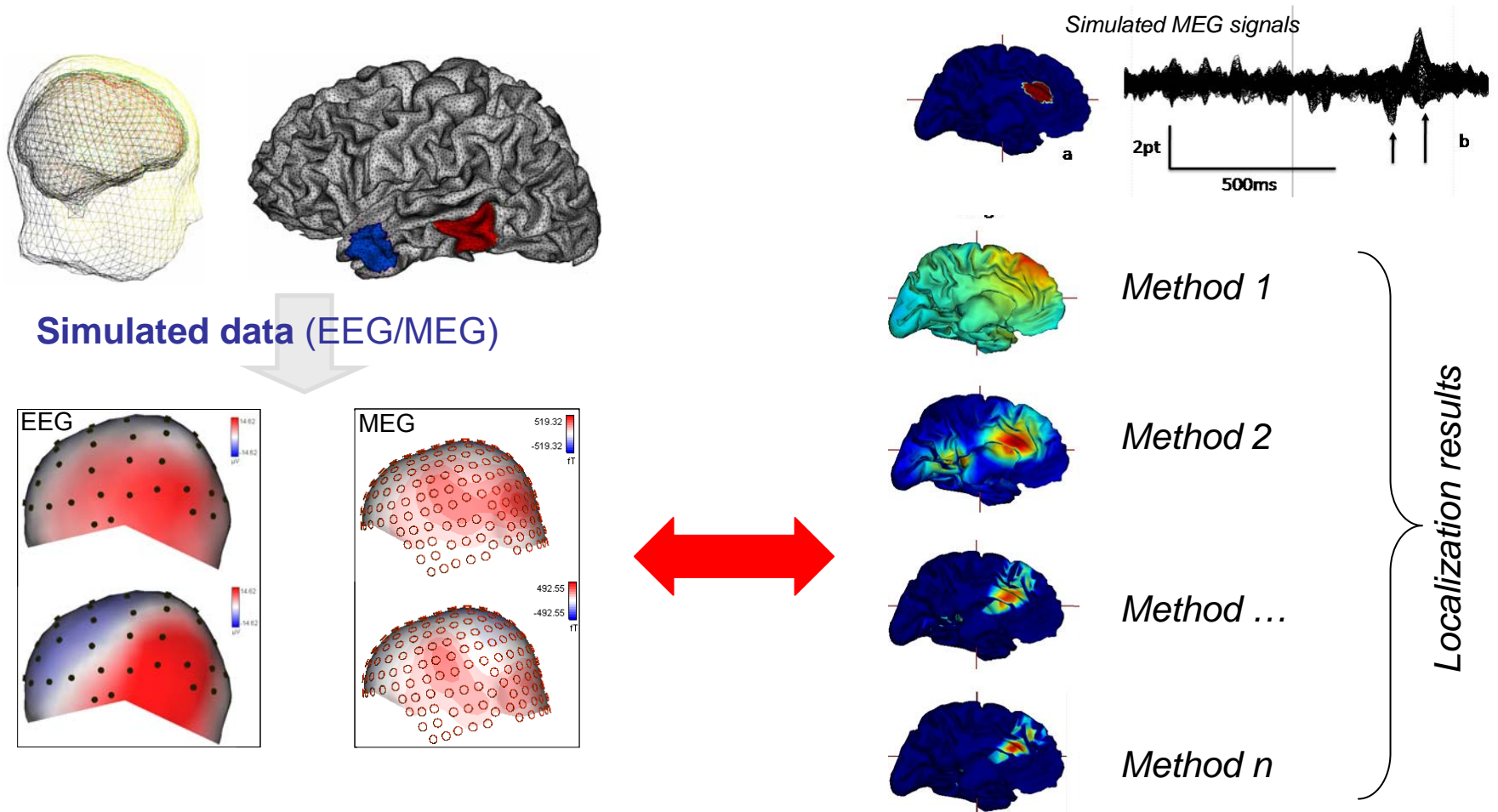
3) Modeling of scalp and intracerebral EEG

- Source model: **dipole layer + neuronal population model**
- Realistic head model (IRM)
- Electrical potentials : **Forward problem (sources → sensors)**



3) Work in progress

- **Parametric study of the model** : influence of source parameters related to **space** and **time** (extension of sources, position, synchronisation degree)



Discussion - Conclusion

- “**Epilepsy** is a **complex dynamical** disease” (F. Lopes da Silva)
- **Approach** combining **signal processing** and **modeling** in order to interpret the observations and to identify some pathological mechanisms
- **Intervallidation** with experimental models is required (intimate link between models and experiments)
- **Open questions**
 - ☑ Necessity to develop « multi-scale » approaches
 - Aggregation of variables
 - Dynamical change of modeling level (multi-formalism?)
 - ☑ Relationship between neuronal sources of activity and signals collected on sensors (forward problem, biophysics)

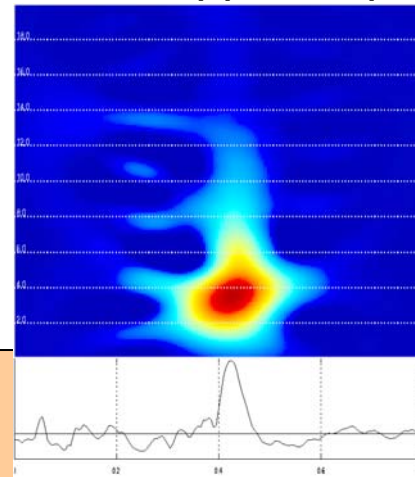
Conclusion

Les étapes du développement d'un modèle
physiologique

Etape 1 : Observations électrophysiologiques

- Analyse visuelle des signaux
- Caractérisation (TS)
- Classification

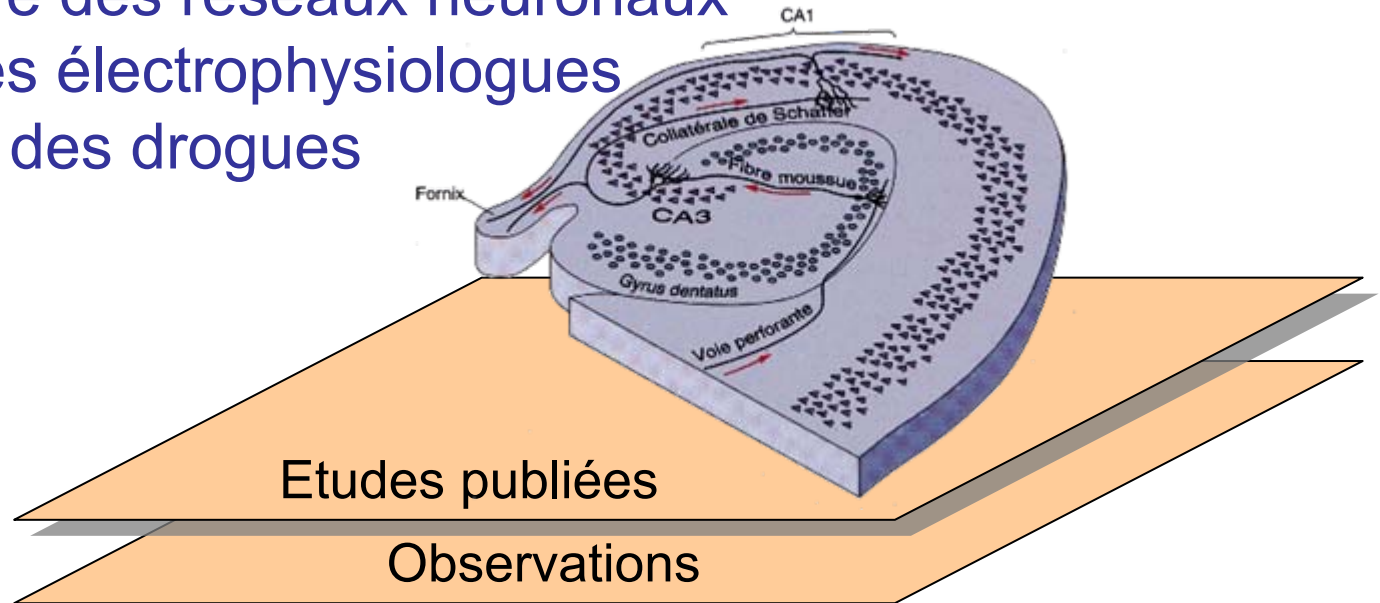
Human hippocampus



Observations

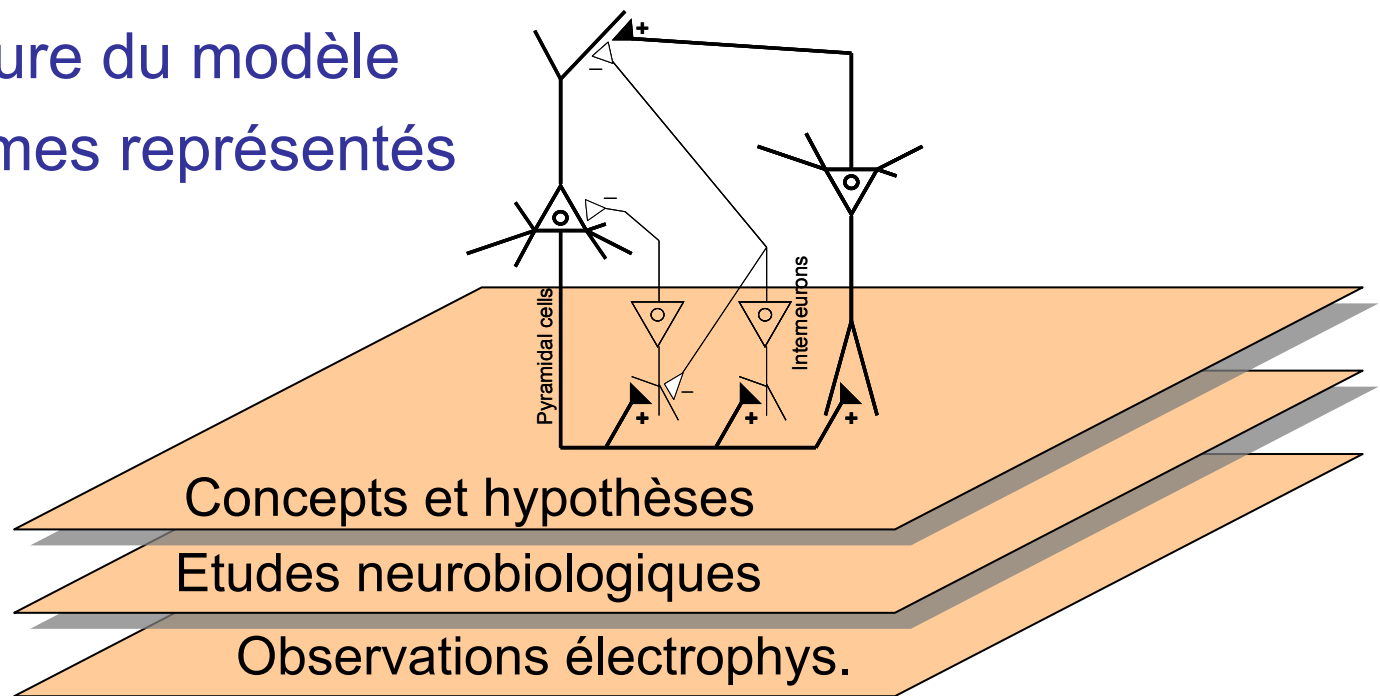
Etape 2 : Données issues de la littérature

- Neuro-anatomie
- Neurophysiologie
- Structure des réseaux neuronaux
- Données électrophysiologiques
- Actions des drogues



Etape 3 : Conceptualisation des hypothèses biologiques

- Architecture du modèle
- Mécanismes représentés



Etape 4 : Formalisme de représentation du modèle

- Adéquation / hypothèses
- Qualitatif / quantitatif

$$\dot{y}_0(t) = y_3(t)$$

$$\dot{y}_3(t) = AaS(y_1 - y_2) - 2ay_3(t) - a^2 y_0(t)$$

$$\dot{y}_1(t) = y_4(t)$$

$$\dot{y}_4(t) = Aa\{p(t) + C_2S[C_1y_0(t)]\} - 2ay_4(t) - a^2 y_1(t)$$

$$\dot{y}_2(t) = y_5(t)$$

$$\dot{y}_5(t) = Bb\{C_4S(C_3y_0(t))\} - 2by_5(t) - b^2 y_2(t)$$

DP, ...

Formalisme de représentation

Concepts et hypothèses

Etudes publiées

Observations

Etape 5 : Implémentation informelle

- Choix d'un environnement
- Plusieurs outils déjà disponibles
Genesis
- Programmation

```
/* pyrCellPFmod.h created by wendling on Fri 31-Mar-2006 */  
typedef struct  
{  
    /* currents */  
    float I_Na;  
    float I_K;  
    float I_NaP;  
    float I_KS;  
    float I_leak_s;  
    float I_leak_d;  
  
    float I_soma;  
    float I_dendrite;  
  
    /* membrane capacitance */  
    float Cm;  
  
    /* compartment coupling parameter */  
    float p;  
  
    /* dynamic gate equations */  
    float m_inf;  
    float l_inf;  
    float q_inf;  
    float tau_q;  
  
    float alpha_h;  
    float alpha_n;  
    float beta_h;  
    float beta_n;  
  
    /* Equilibrium potentials and conductances */  
    float E_leak;  
    float E_Na;  
    float E_K;  
  
    float g_leak;  
    float g_Na;  
    float g_K;  
  
    float g_c;  
    float g_NaD;  
};
```

Implémentation

Formalisme de représentation

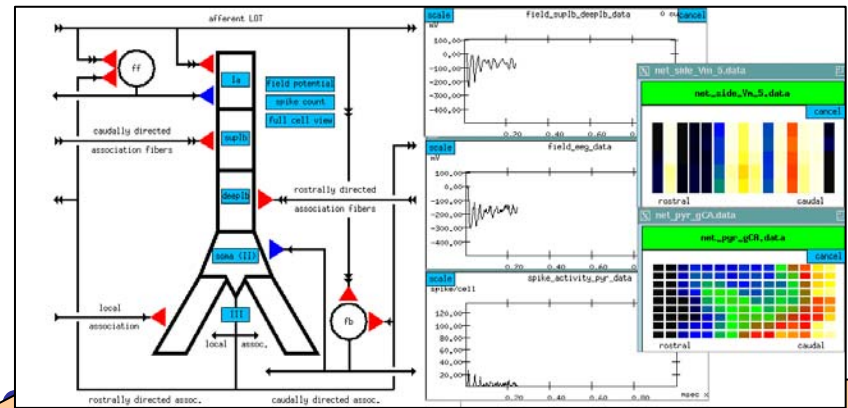
Concepts et hypothèses

Etudes publiées

Observations

Etape 6 : Simulation

- Accès aux paramètres
- données comparées



Simulation

Implémentation

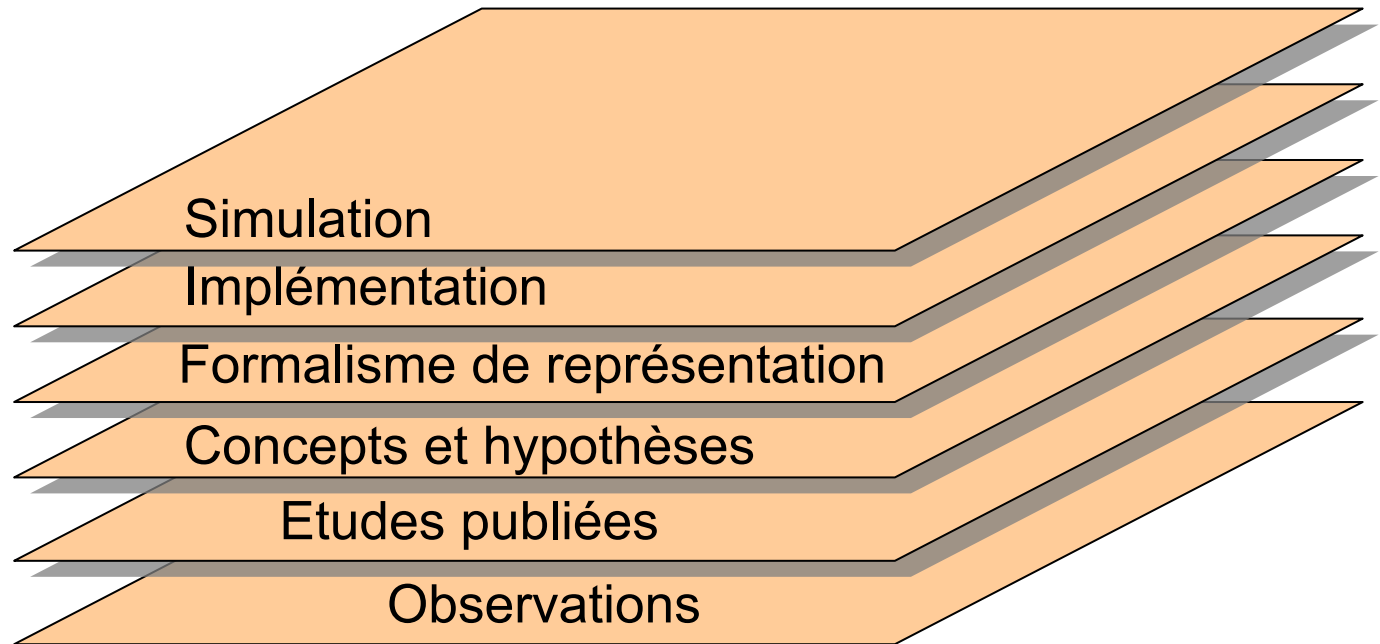
Formalisme de représentation

Concepts et hypothèses

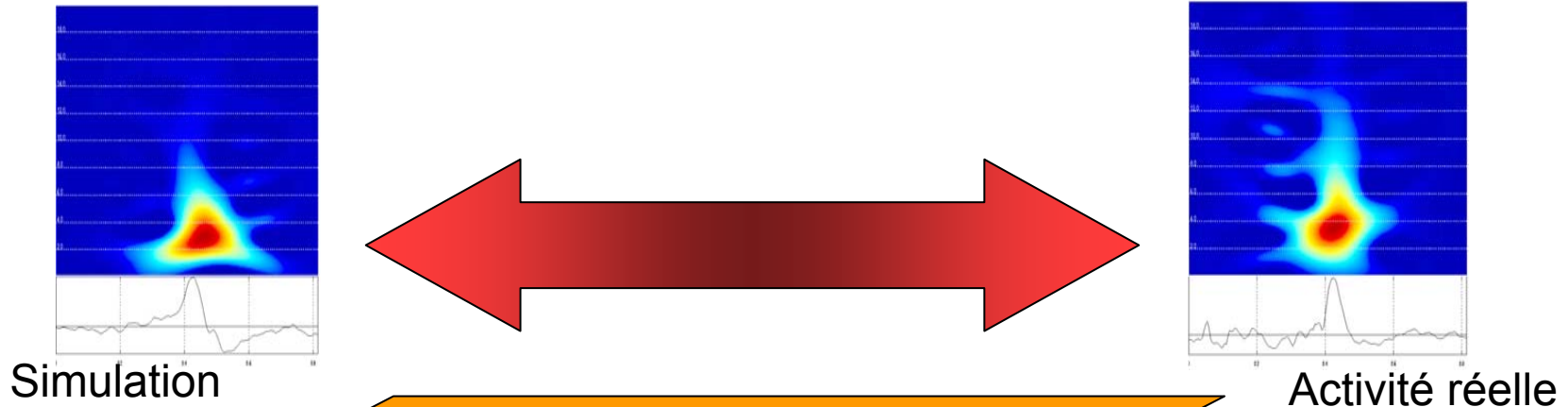
Etudes neurobiologiques

Observations électrophys.

Élaboration d'un modèle



Élaboration d'un modèle



Simulation

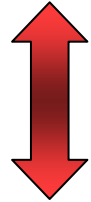
Implémentation

Formalisme de représentation

Concepts et hypothèses

Etudes neurobiologiques

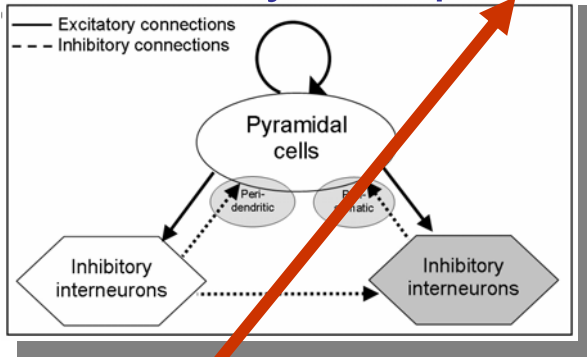
Observations électrophys.



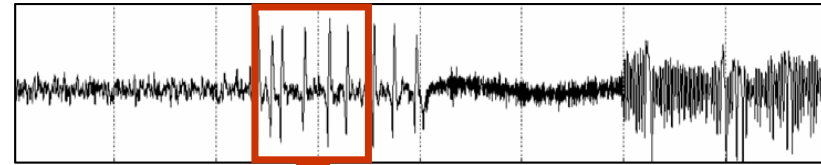
- Analyse et interprétation / paramètres du modèle
- Génération d'hypothèses et validation



Modèles dynamiques

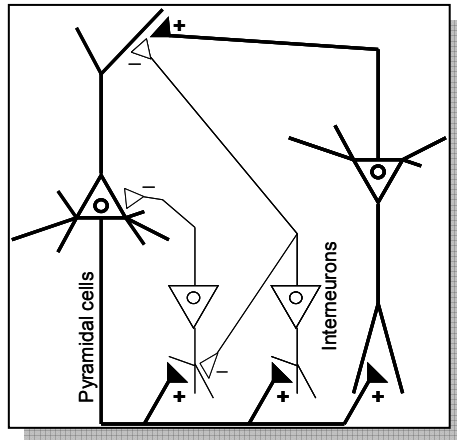


Simulations

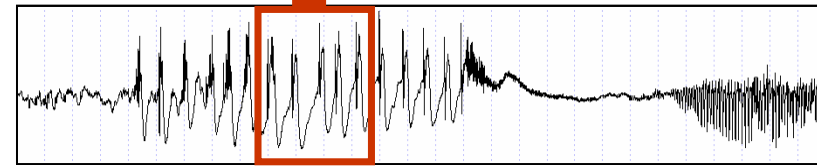


Traitement du signal
Optimisation

Interprétation
physiopathologique



Tissu neuronal



Activités épileptiques

Merci pour votre attention...