

# **Rapport final**

## *Modélisation du taux de décharges neuronales dans les zones cérébrales impliquées dans la maladie de Parkinson*

De :

William de Vazelhes

François Carey

*Encadrant :*

M. Antoine Chaillet

## **Introduction :**

La maladie de Parkinson, dont le symptôme principal est la bradykinésie, un ralentissement de l'exécution des mouvements, se répand de plus en plus parmi la population. Elle serait provoquée par la présence d'oscillations anormales dans le ganglion basal, dans une bande de fréquences de 13 à 30 Hz. Ces oscillations seraient ainsi causées par une interaction entre deux noyaux cérébraux : le noyau sous-thalamique (STN) et le globus pallidus pars externe (GPe). Afin d'étudier les particularités de ces régions, il s'agit de pouvoir modéliser des populations neuronales de façons fiable. Plusieurs modèles de l'activité neuronale ont été proposés, comme le modèle d'Hodgkin-Huxley ou le modèle « integrate-and-fire ».

Dans le cadre de ce projet, nous nous intéresserons au modèle d'Izhikevich, un modèle qui est un compromis entre les deux modèles décrits précédemment : la compatibilité biologique, avec de nombreux comportements neuronaux possibles, du modèle d'Hodgkin-Huxley avec l'efficacité calculatoire de « integrate-and-fire ». Le but de ce projet est, dans un premier temps, de simuler le modèle d'Izhikevich pour des neurones du noyau sous-thalamique sous Matlab-Simulink. Dans un second temps, il s'agira de créer une fonction capable de calculer le nombre de taux de décharges neuronales, appelé « firing-rate ». Il s'agira de comparer les résultats ainsi trouvés, pour différentes valeurs d'intensité envoyées au neurone, avec les résultats déterminés par l'intermédiaire d'autres modèles, en particulier celui d'Holgado.

### **Plan du rapport**

- Généralités : La communication neuronale

- I- Le modèle

- II- La simulation

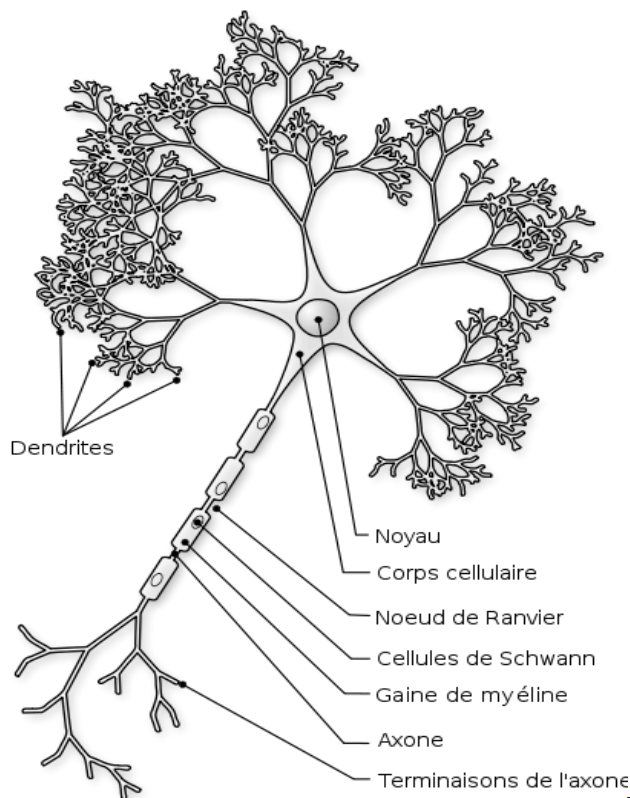
- Résultats et conclusion

- Références bibliographiques

## Généralités : La communication neuronale

Le neurone est une cellule nerveuse constituée :

- d'un corps cellulaire, communément appelé péricaryon.
  - de milliers de prolongements appelés dendrites, qui conduisent l'influx nerveux arrivant depuis l'extrémité du neurone jusqu'à son corps cellulaire.
  - d'un prolongement unique, l'axone, pouvant se ramifier en son extrémité, et qui conduit un potentiel d'action jusqu'aux boutons synaptiques. Ces boutons synaptiques, sous l'influence de cet influx nerveux, libéreront des neurotransmetteurs, qui déclencheront de nouveaux influx nerveux dans d'autres neurones par connexion synaptique.
- Cet influx nerveux est généré par la différence de potentiel de membrane, entre un potentiel de repos négatif aux environs de -60 mV et un potentiel positif, crée par la libération d'ions positifs à travers des canaux ioniques dans la membrane.
- Ce sont ces influx nerveux qui nous intéresseront par la suite.



[?](#) Réf [1] pour l'image

Réf [2] et [3] pour les informations

## I – Le modèle (Réf [4])

Le modèle d'Izhikevich consiste en deux équations différentielles, non linéaires et couplées, de variables  $v$  et  $u$ , respectivement le potentiel de membrane du neurone et son temps de récupération. Suivant le type de comportement neuronal attendu, un jeu de paramètres à faire varier est présent dans les équations. Remarquons également la présence d'une variable d'entrée  $I$ , qui représente l'excitation nerveuse à l'entrée du neurone.

$$v' = 0.04*v^2 + 5*v + 140 - u + I \quad (1)$$

$$u' = a*(b*v - u) \quad ; \quad (2)$$

Il y a également une fonction de remise à zéro, pour modéliser les impulsions neuronales sous formes de pics :

$$\begin{aligned} \text{si } v \geq 30 \text{ mV, alors } v &\leftarrow c \\ u &\leftarrow u + d \quad ; \quad (3) \end{aligned}$$

$a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $d$  sont des paramètres à fixer.

Il y a théoriquement plusieurs comportements neuronaux possibles, en faisant varier le jeu de paramètres.

Les principaux sont :

- Regular spiking (comportement en pics successifs)
- Intrinsically bursting (présence d'un « burst » de pics puis pics successifs)
- Chattering (présence de « bursts » de pics rapprochés)

Voir annexe 1 pour les différents jeux de paramètres.

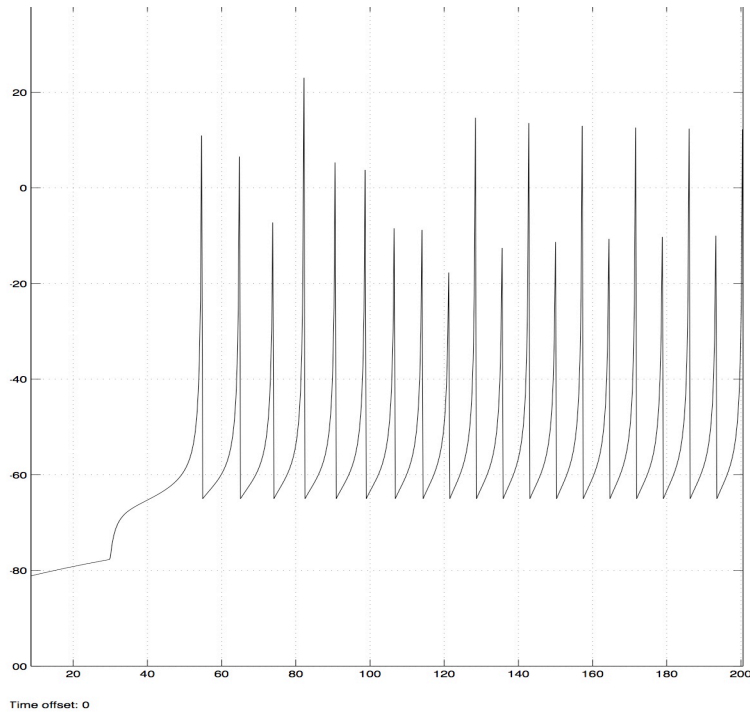
## II- La simulation

### 1) Résultats sur Simulink

Pour modéliser les différents comportements neuronaux, nous utilisons différents jeux de paramètres dans les équations. Voir Annexe 1 pour les valeurs des paramètres.

En implémentant les équations sous la forme de schémas bloc sous Simulink (Annexe 2), nous obtenons le potentiel membranaire  $V$  en fonction du temps :

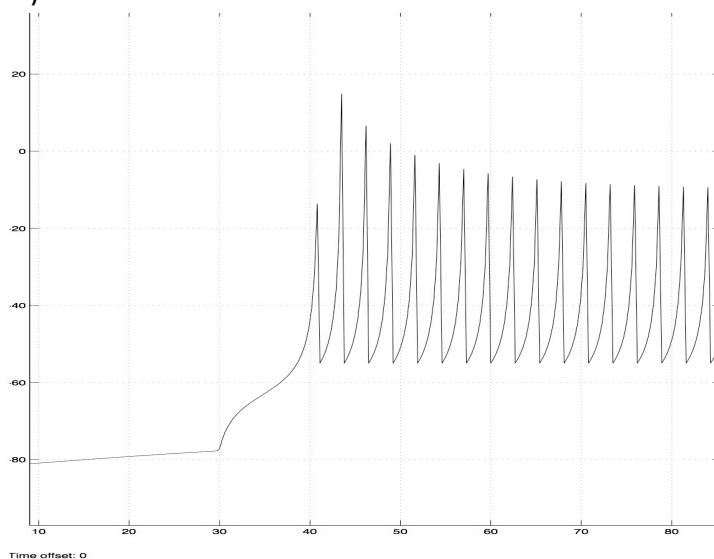
Regular Spiking (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)



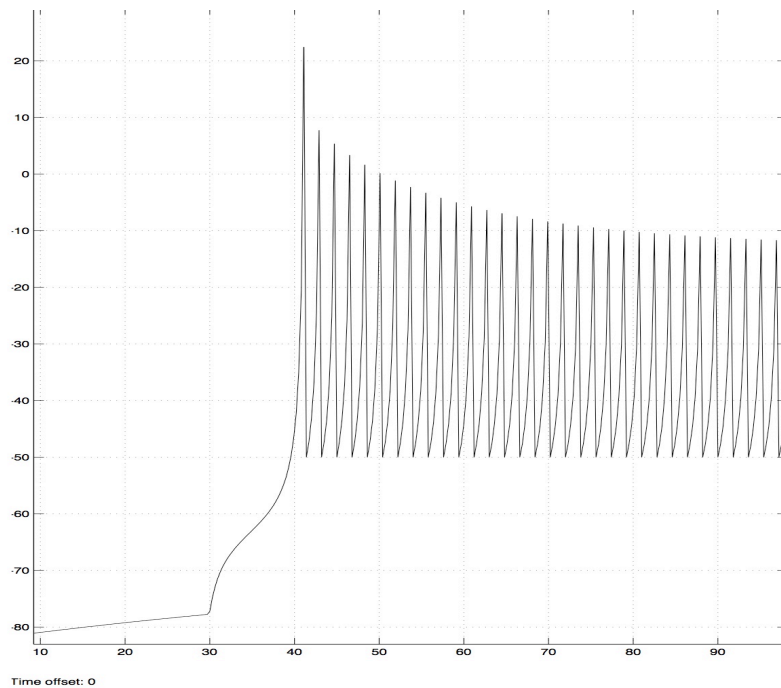
→ Nous obtenons bien la forme de pics attendue

Cependant, nous n'obtenons pas les résultats attendus pour l'*Intrinsically Bursting* et le *Chattering* ; il n'y a pas les rassemblements de pics par paquet, dénommés « bursts ».

Intrinsically Bursting (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)



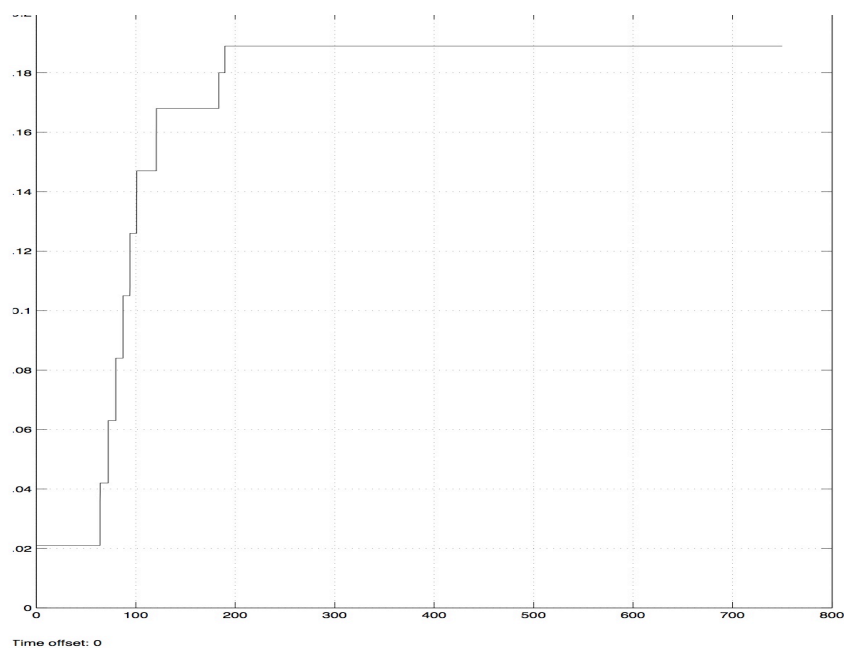
Chattering (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)



A cause de ces problèmes, nous nous plaçons par la suite sur Matlab pour modéliser les comportements neuronaux, en particulier pour l'interconnexion.

Sur Simulink, grâce à un schéma bloc qui permet la détection et le comptage des pics (Voir Annexe 2), nous obtenons le Firing Rate en fonction du temps suivant :

FR=f (t) (en abscisse le temps en ms et en ordonnée le FR en décharges/ms)

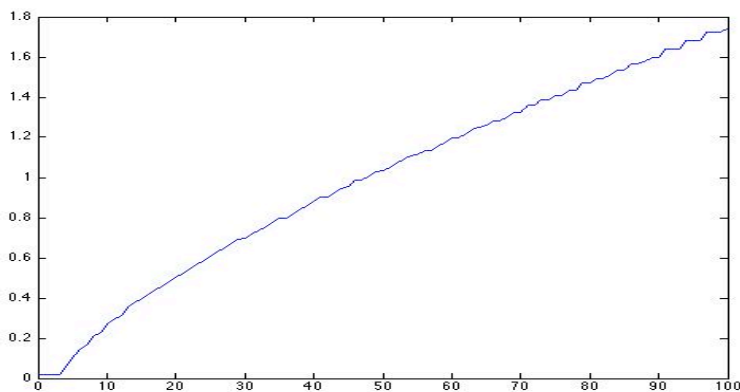


La taille de fenêtre, de 50 ms, a été choisie afin d'avoir **au moins un pic à l'intérieur**, même pour des valeurs de  $I$  faible, où les pics sont très espacés.

La forme de la courbe est cohérente. En effet, nous atteignons un régime permanent quand le nombre de pics par unité de temps ne varie plus ; l'effet de paliers est dû au fait que le nombre de pics dans la fenêtre est un nombre entier, ce qui induit des discontinuités dans le nombre de pics par unité de temps.

Pour le programme qui permet de dessiner le Firing Rate en fonction de l'intensité excitatrice  $I$ , voir en Annexe 3.

FR=f(I) (FR en décharges/ms et  $I$  en mA)



Nous obtenons une courbe croissante, avec une pente de plus en plus faible. Cependant, nous n'obtenons pas la sigmoïde attendue ; il n'y a pas de saturation pour des hautes intensités.

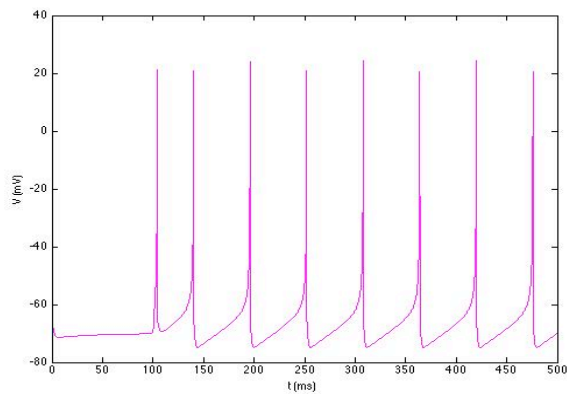
Pour vérifier que ce n'est pas une erreur de notre modélisation, nous avons réalisé les mêmes courbes à partir de programmes Matlab

## 2) Résultats sur Matlab

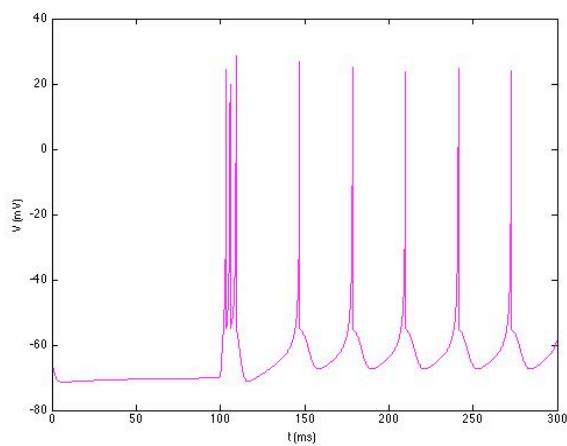
Le programme de calcul de  $V$  est présent en début d'Annexe 4.

Nous obtenons les courbes suivantes :

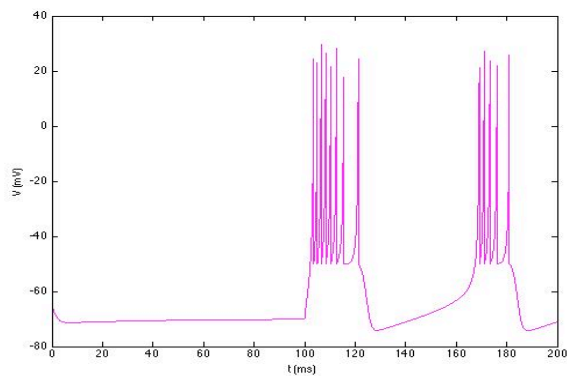
Regular Spiking (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)



Intrinsically Bursting (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)



Chattering (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)

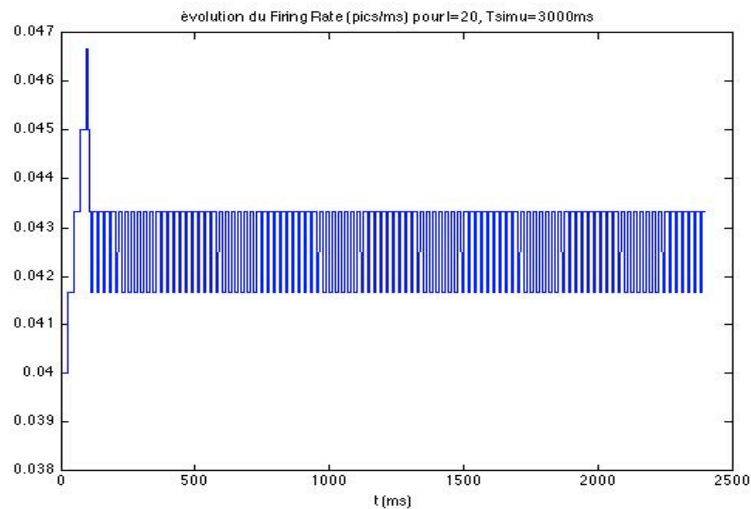


→ Les résultats sont **identiques** à ceux attendus dans le modèle d'Izhikevich.



Nous obtenons ensuite la courbe du Firing Rate en fonction du temps (programme en Annexe 4) :

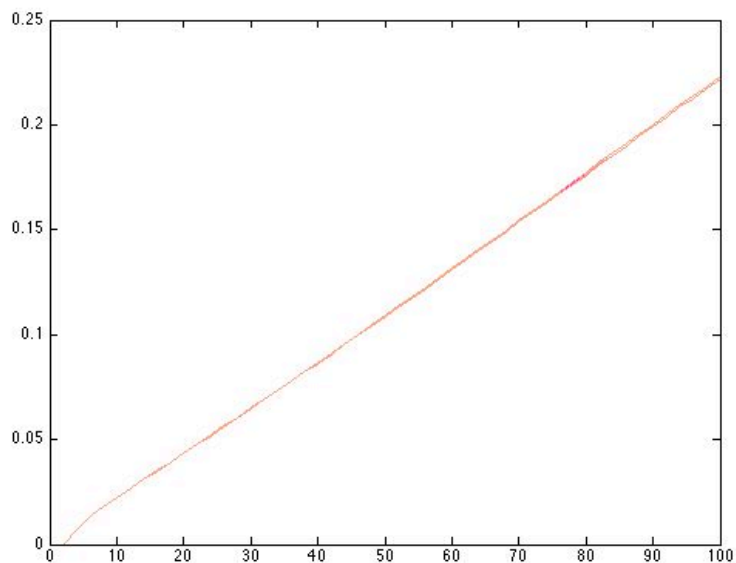
FR=f (t) (en abscisse le temps en ms et en ordonnée le FR en décharges/ms)



Nous prenons la valeur moyenne comme valeur de FR asymptotique pour le calcul de  $FR=f(I)$ . La variation rapide entre deux paliers peut s'expliquer ici **par l'entrée puis la sortie d'un pic** dans la fenêtre de comptage, ce qui induit des variations rapides de Firing Rate.

FR=f (I) et avec plusieurs tailles de fenêtres de comptage (différentes couleurs de courbe)

en abscisse l'intensité en mA, en ordonnée le FR en décharges/ms



Nous pouvons conclure que la taille de la fenêtre n'a **pas d'influence** sur la courbe ; en effet, les couleurs ne sont pas distinctes.

Nous obtenons une courbe assez similaire à celle trouvée précédemment, **sans saturation pour les hautes intensités et avec un comportement asymptotique linéaire.**

### 3) Modèle d'interconnexions neuronales (pour les codes Matlab, voir ANNEXE 5)

Ce modèle étant validé pour un seul neurone, il convient de voir comment l'utiliser pour des **interconnexions neuronales**.

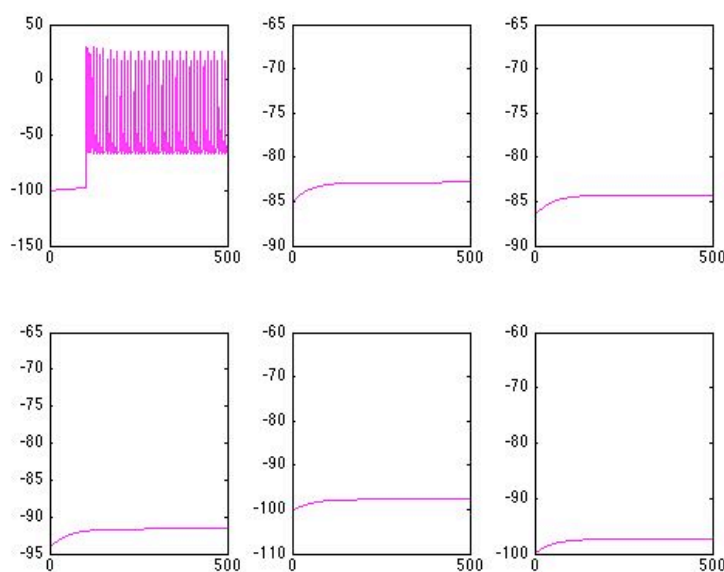
Pour établir une connexion entre les neurones nous avons créé des **matrices d'interconnexion** (5 ou 6 neurones). Lorsqu'un neurone était connecté à un autre, nous avons ajouté sa sortie divisée par R (résistance trouvée de manière empirique: ordre de grandeur des U/ ordre de grandeur des I), à l'intensité I input de l'autre. Nous avons trouvé R=5 Ohm.

Nous avons étudié les interconnexions suivantes: **all to all, cercle, cascade, aléatoire.**

#### a) Intensité injectée dans le premier neurone

Nous avons tout d'abord injecté un **échelon d'intensité dans un seul neurone**, le "premier", mais seul le premier neurone était alors actif. D'après nous les spikes du premier neurone étaient trop rapides et sa tension membranaire était négative le reste du temps, donc les autres neurones recevaient un input majoritairement négatif et ne faisaient pas de spikes.

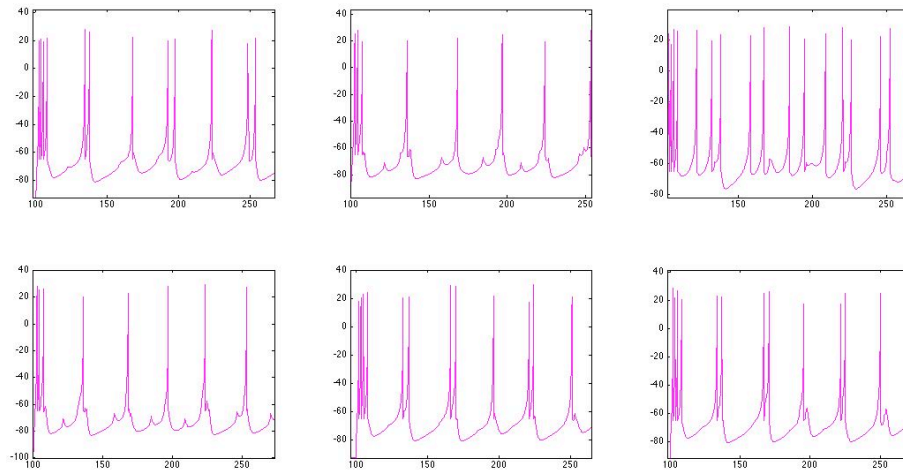
Ci-dessous les courbes de tension membranaire obtenues: (en abscisse le temps en ms et en ordonnée la tension membranaire en mV)



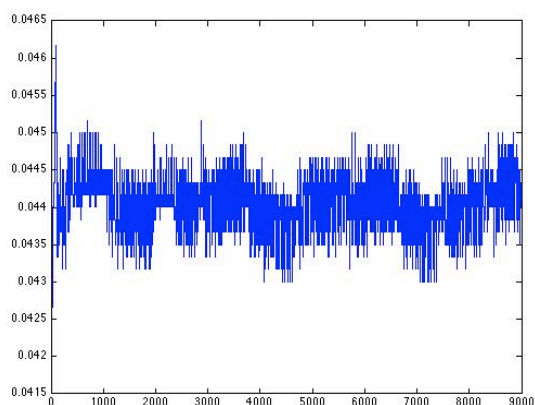
### b) Intensité injectée dans chaque neurone

Puis nous avons injecté un **échelon I dans chaque neurone** (toujours avec une résistance R entre chaque). Tous les neurones s'activaient alors, presque tous différemment: l'interconnexion a donc ici de l'influence sur les spikes de chaque neurone.

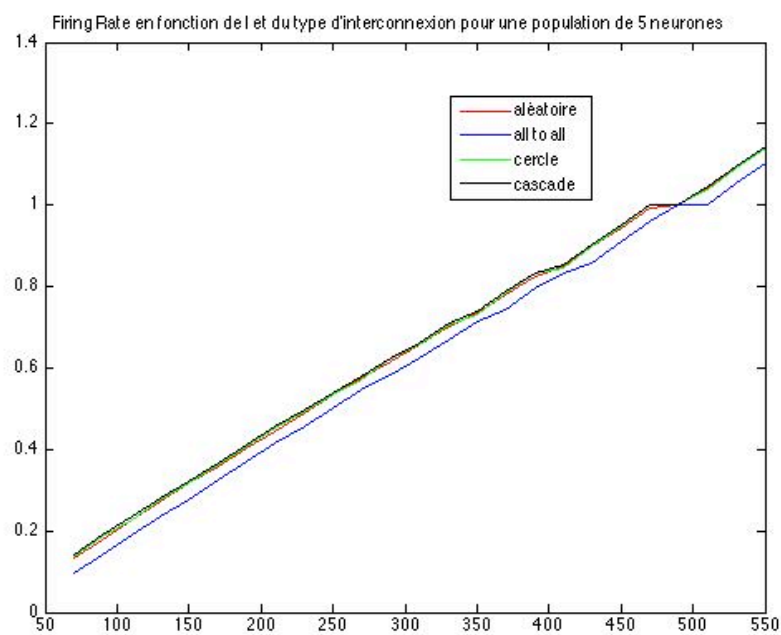
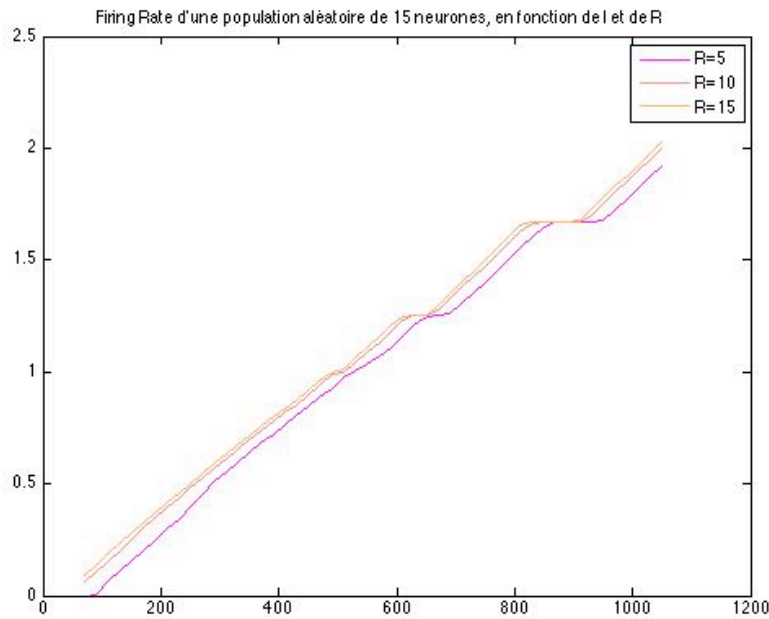
Ci-dessous les courbes de leur tension, pour une interconnexion aléatoire de 5 neurones:



Ci-dessous la courbe de  $FR=f(t)$  obtenue. On remarque des oscillations, donc on prendra une valeur finale moyenne pour les points de la courbe  $FR=f(I)$  (en abscisse le temps en ms et en ordonnée le FR en décharges/ms)



Ci dessous les courbe  $FR=f(I)$  obtenues pour différentes valeurs de R, puis pour différentes interconnexions. (FR en décharges/ms et I en mA)



Sur la courbe, on voit l'apparition de paliers que nous n'arrivons pas à expliquer, mais la relation est sinon globalement linéaire. **Cette courbe ressemble à celle obtenue précédemment sans les interconnexions.**

On remarque que **la résistance translate la courbe horizontalement**, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il faille, à résistance supérieure, une intensité supérieure en input pour un même résultat.

De plus, les **différents types d'interconnexion ne changent pas vraiment la forme de la courbe**, sauf peut-être le all to all, où il faut rajouter probablement plus d'intensité en input

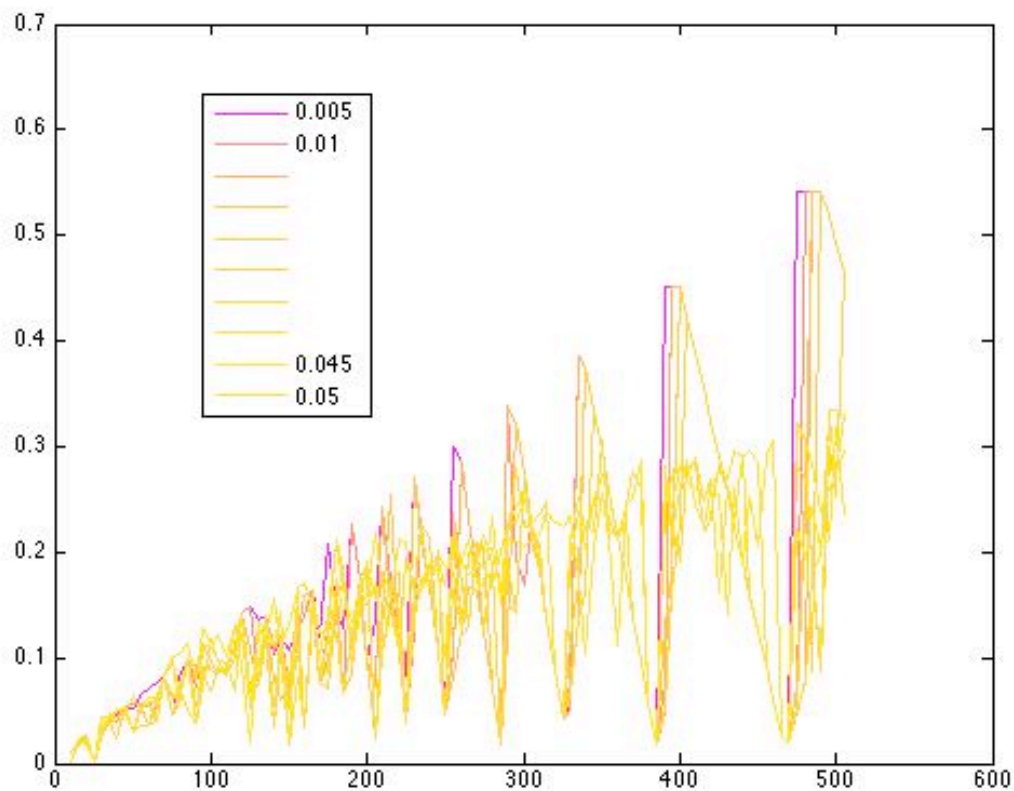
pour compenser les connexions plus nombreuses qui créent un input plus négatif entre chaque neurone.

#### Connexion "tout ou rien"

Pour essayer d'être plus réalistes dans la connexion neuronale, nous avons fait un modèle "tout ou rien" où seuls les courants positifs sont transmis. **Mais si l'échelon d'intensité est injecté dans chaque neurone, ils s'activent tous de la même façon:** comme un Regular Spiking seul vu au début. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'ils ne sont sensibles qu'à cet échelon, et non aux spikes reçus des autres neurones, très courts (un pic). **C'est comme si les neurones n'étaient pas connectés.**

Si nous injectons un **échelon uniquement dans le premier neurone**, les neurones s'activent différemment, à condition d'avoir des valeurs de  $R$  très faibles (de l'ordre de 0.05 Ohm). On observe une courbe de  $FR=f(I)$  de plus en plus oscillante. Nous n'avons pas réussi à comprendre pourquoi. Cependant, cette courbe ne paraît **pas très exploitable** en raison des valeurs très faibles de  $R$  par rapport à la valeur obtenue par quotient des valeurs nominales de tension et d'intensité.

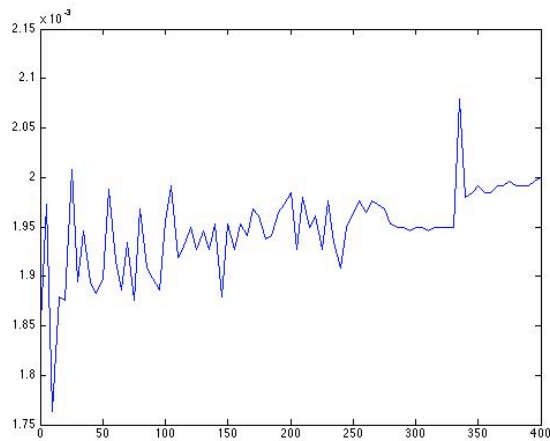
Tracé de la courbe  $FR=f(I)$  pour différentes valeurs de  $R$  mises en légende (FR en décharges/ms et  $I$  en mA)



### Influence de l'aléatoire et des neurones inhibiteurs

Pensant que nous modélisions mal la population neuronale par manque d'aléatoire et de diversité selon les neurones nous avons repris le **modèle Matlab d'Izhikevich**, avec une fonction simple pour compter le Firing Rate (nombre moyen de spikes dans la deuxième moitié de la simulation / temps de cette simulation), mais nous n'avons pas observé de sigmoïde, la courbe  $FR=f(I)$  étant très irrégulière (voir ci-dessous).

NB: Nous avons vérifié mais la création des paramètres aléatoires est bien implémentée avant la boucle de création de la courbe  $FR=f(I)$ , nous ne comprenons donc pas pourquoi la courbe prend une telle forme..



## Discussion et Conclusion:

En conclusion, nous n'avons pas réussi, malgré les différentes simulations, à obtenir de sigmoïde pour la courbe  $FR=f(I)$ . Voici des hypothèses qui pourraient expliquer pourquoi:

- Les modèles ne tiennent pas compte des caractéristiques des neurones telles qu'elles sont dans les zones GPe et STN.
- Les modèles ne représentent pas bien les interconnexions synaptiques entre neurones.
- Le modèle d'Izhikevich ne sature tout simplement pas comme il devrait aux plus hautes intensités.

Pour améliorer ce travail, une étude plus approfondie de la population des spécificités des neurones des zones GPe et STN serait probablement utile, notamment au niveau des paramètres de l'équation d'Izhikevich, et des connexions synaptiques.

### Références bibliographiques

Réf [1] : <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron-figure-fr.svg>

Auteur : Nicolas Rougier

Réf [2] : [http://www.academie-sciences.fr/academie/membre/s111011\\_triller.pdf](http://www.academie-sciences.fr/academie/membre/s111011_triller.pdf)

Auteur : Académie des Sciences, Antoine Triller

Réf [3] : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone>

Réf [4] : <http://www.izhikevich.org/publications/spikes.pdf>

Auteur : Eugene Izhikevich

Réf [5]: Alejo J. Nevado Holgado, John R. Terry, Rafal Bogacz, *Conditions for the generation of beta-oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network*, *The Journal of Neuroscience*, 15 septembre 2010