

## EEG HIPPOCAMPIQUE DE L'HOMME, DU CHIEN ET DU CHAT

(Communication préliminaire)

D. E. A. T. ARNOLDS, J. W. AITINK, P. BOEYINGA et F. H. LOPES DA SILVA

*Département des Recherches sur le cerveau, Institut de Physique Médicale TNO, Utrecht, Pays-Bas.*

### SUMMARY

#### *Hippocampal EEG in dog, cat and man.*

*A comparative neurophysiological study of the reactivity of hippocampal EEG in dog, cat and human (an epileptic patient with chronically indwelling electrodes) was carried out. In all 3 species the same type of qualitative changes in hippocampal spectral parameters in the theta frequency band (peak frequency, peak amplitude and rhythmicity) in relation to behavioural tasks was encountered. These results were obtained by means of computing triggered averages of spectral parameters in relation to behavioural events. Both in dog and in cat it was found that transitions in behaviour from a low intensity (e. g. sitting) to a high intensity (e. g. walking) motor activity were accompanied by an increase in the value of the afore mentioned spectral parameters. In man a similar relation between such a transition in gross motor behaviour and hippocampal EEG was, however, not observed. The highest frequencies in the theta band appeared in man to be related to « verbal behaviour and writing ».*

*In all 3 species the following generalization appeared to hold ; when the same behavioural state occurs at different levels of intensity, a higher intensity of the behaviour — as measured in terms of its motor components — is related to higher values for the spectral parameters of the hippocampal EEG.*

Dans plusieurs situations l'E.E.G. de l'hippocampe est caractérisé par une activité rythmique avec une fréquence dominante entre 4 et 7 c/s chez le chien, le chat et le lapin, un peu plus élevée chez le rat.

Cette activité est appelée rythme thêta ou activité lente rythmique (ou RSA = « rhythmic slow activity »). Nombre de recherches consacrées à la physiologie de l'hippocampe s'attachent à définir les relations éventuelles entre la « RSA » et le comportement. Ainsi l'apparition de la « RSA » dans l'E.E.G. hippocampique serait associée à différents aspects de l'apprentissage (ELAZAR et ADEY, 1967, GRAY, 1972 ; LANDFIELD *et al.*, 1972) ou au processus de l'attention ou de l'éveil (GREEN et ARDUINI, 1954 ; KEMP et KAADA, 1975 ; LINDSLEY et WILSON, 1975), ou à l'exécution des mouvements dits « volontaires » (VANDERWOLF *et al.*, 1973).

Notre groupe de recherche a surtout mis en évidence chez le chien une modulation de la fréquence dominante de la RSA (LOPES DA SILVA et KAMP, 1969 ; KAMP *et al.*, 1971) en relation directe avec des mouvements divers, aussi bien complexes (ARNOLDS *et al.*, 1979 a) qu'élémentaires ou même avec un réflexe déclenché par une accélération linéaire (ARNOLDS *et al.*, 1979 b). Dans la littérature déjà citée l'interprétation des corrélations entre l'E.E.G. hippocampique et le comportement fait l'objet de controverses. L'un des facteurs importants qui, selon nous les alimente est lié au fait que les recherches se rapportent presque toujours à une seule espèce animale ; par ailleurs l'analyse des données est presque toujours purement qualitative et descriptive. Pour cette raison nous nous sommes demandés si une étude neurophysiologique et comportementale

Communication présentée à la *Société d'E.E.G. et de Neurophysiologie clinique de langue française* le 7-6-1979 ; texte remis le 16-7-1979 ; définitivement accepté le 7-12-1979.

*Tirés-à-part* : F. H. LOPES DA SILVA à l'adresse indiquée ci-dessus.

employant dans différentes espèces animales une même analyse quantitative ne pourrait apporter des données nouvelles dans l'interprétation des corrélations entre l'E.E.G. hippocampique et le comportement. Aussi avons-nous examiné chez le chien et le chat la relation entre les transitions vers un comportement moteur plus actif et les caractéristiques fondamentales de l'E.E.G. de l'hippocampe ; à savoir son amplitude, sa fréquence et sa rythmicité. En outre, nous avons pu élargir notre étude à l'homme parce que nous avons eu la possibilité d'examiner une malade épileptique chez laquelle des électrodes à demeure avaient été implantées au niveau de l'hippocampe, afin d'étudier la réactivité de l'activité épileptique dans différentes situations comportementales. Cette opportunité nous a donné aussi l'occasion de vérifier les conclusions de HALGREN *et al.*, 1978 selon lesquels l'activité RSA ou thêta observée chez plusieurs espèces animales au cours de comportements spécifiques ne serait pas notée chez l'homme au cours de comportements analogues. En effet, l'absence d'une activité thêta hippocampique chez l'homme en réponse à des stimulations éveillantes a souvent été mise en évidence (BRAZIER, 1977).

Ceci nous a fait élargir le champ de notre étude de neurophysiologie comportementale comparée à trois espèces : le chien, le chat et l'homme. Nous nous limitons à rapporter ici certains résultats préliminaires.

#### MÉTHODES ET MATÉRIEL

a) Les chiens (4) et les chats (3) étudiés étaient porteurs d'électrodes implantées à demeure dans l'hippocampe et dans d'autres aires cérébrales selon une méthodologie décrite antérieurement (PAIVA *et al.*, 1977 pour le chat ; ARNOLDS *et al.*, 1979 a pour le chien). Les enregistrements E.E.G. des animaux en liberté relative sont réalisés à l'aide d'un appareil de radio-télémetrie de 16 canaux. Les animaux pouvaient se mouvoir dans une cage écurie (Treadmill) effectuant une révolution autour d'un axe central vertical ; un bras horizontal de 1,30 m attaché à cet axe vertical permettait à l'animal qui était relié à l'extrémité de ce bras de marcher en rond ; une révolution complète correspondait à un développement d'environ 8 mètres. La vitesse de déplacement de l'animal était constamment mesurée à l'aide d'un dispositif placé dans l'axe vertical de la cage écurie. Celle-ci était placée dans une chambre d'environ 15 m<sup>2</sup> et un circuit de télévision en boucle fermée permettait d'étudier en permanence le comportement de l'animal. Les animaux portaient en outre des accéléromètres enregistrant les

mouvements globaux de la tête et du corps. D'autres électrodes à demeure permettaient d'enregistrer l'E.M.G. des muscles des pattes antérieures et des muscles du cou. Chez certains animaux les mouvements oculaires étaient également enregistrés.

b) L'E.E.G. hippocampique a été soumis à une analyse spectrale continue, à l'aide d'un analyseur de spectre composé d'une série de filtres passe bande à une bande passante de 1 Hz. Les fréquences de résonance couvraient la gamme de 2 à 20 Hz. Chaque 1/5 sec les signaux de sortie des filtres étaient digitalisés et stockés dans la mémoire d'un ordinateur. En même temps les signaux indicatifs du comportement de l'animal étaient digitalisés. De cette façon pour chaque 1/5 sec l'ordinateur stockait les données de l'analyse spectrale et du comportement. Pour obtenir une réduction de données, permettant une analyse statistique, à partir des spectres de l'E.E.G. 3 indices ont été calculés : IAM ou indice d'amplitude des composantes rythmiques de l'E.E.G. dans la bande 3-8 c/sec ; IPF ou indice de la fréquence dominante dans cette bande ; IR ou indice de rythmicité, lequel fournit une mesure de la largeur du sommet du spectre en relation avec le bruit de fond. Des programmes d'analyse permettaient de calculer la moyenne des valeurs des paramètres spectraux et comportementaux pendant un nombre de périodes caractérisées par un comportement identique. On pouvait calculer aussi la moyenne de ces paramètres en fonction du temps ou en relation avec un certain point de synchronisation (trigger point). Les procédures de moyennage nous permettaient de juger de la variabilité des données et donc de la significativité statistique. Ce système d'analyse est décrit en détail par ARNOLDS *et al.* (1979 a).

c) Chez l'Homme des électrodes à demeure (cf. LOPES DA SILVA *et al.*, 1978) ont été implantées dans le but d'aboutir à une localisation précise d'un foyer épileptogène. Chez cette malade, de nombreux E.E.G. ont été enregistrés durant une période de trois semaines avec et sans médication anti-épileptique. Les enregistrements faisant partie de cette étude ont été réalisés alors que la malade recevait 300 mg de Valproate de sodium et 200 mg de Carbamazépine par jour.

d) L'animal (chien ou chat) était entraîné à marcher en rond dans la cage écurie ; il devait s'arrêter à une distance d'un mètre environ d'un distributeur automatique d'une récompense alimentaire et y attendre sans faire des mouvements pendant 5 à 15 secondes. Quand cette tâche était exécutée correctement l'animal obtenait une récompense alimentaire : il se déplaçait pour s'approcher de la mangeoire, mangeait et recommençait immédiatement le tour suivant. Les transitions comportementales de la situation « être debout en mangeant » vers « marcher » ont été analysées pour le chat et pour le chien. Chez la malade un comportement analogue était étudié : la malade d'abord assise au repos devait se lever et marcher pour aller écrire au tableau une réponse à une tâche cognitive ; cette tâche était commandée par projection d'une diapositive sur un écran placé à côté du

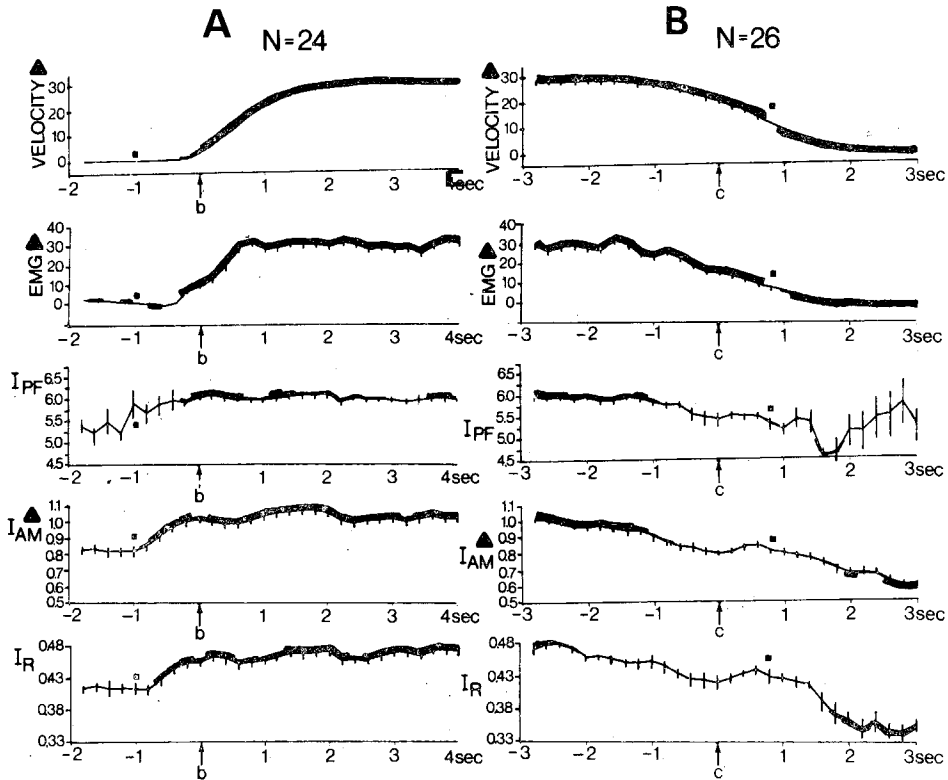


FIG. 1. — Sous A et B figurent les valeurs moyennes (les traits verticaux indiquent l'écart-type) de la vitesse de la marche du chien, de l'E.M.G. de l'un des membres antérieurs ainsi que les 3 paramètres de l'E.E.G. de l'hippocampe : I PF (fréquence dominante), I AM (amplitude) et I R (rythmicité). La colonne A montre les moyennes de 24 épisodes équivalents où le chien commence à marcher (moment indiqué par la flèche). La colonne B montre les moyennes de 26 épisodes où le chien s'arrête (moment indiqué par la flèche). Il existe une différence significative ( $p < 0.05$ ) entre les valeurs représentées par la ligne plus épaisse et le point de référence indiqué par l'astérisque. On note l'augmentation de tous les indices avec le commencement de la marche et une diminution avec l'arrêt (adapté d'Electroenceph. clin. Neurophysiol. ARNOLDS *et al.*, 1979 a).

*Under A and B are reported the mean values (the vertical lines indicate the standard deviations) of the rate of walking of the dog, of the EMG of one of the forelimbs, as well as the 3 parameters of the EEG of the hippocampus : I PF (dominant frequency), I AM (amplitude), and I R (rhythmicity). Column A shows the means of the 24 episodes when the dog starts to walk (the moment is indicated by the arrow). Column B shows the means of the 26 episodes when the dog stops (moment indicated by the arrow). There is a significant difference ( $p < 0.05$ ) between the values represented by the thicker line and the reference point, indicated by an asterisk. There is an increase in all indices on starting to walk and a decrease after stopping (adapted from Electroenceph. clin. Neurophysiol. Arnolds *et al.*, 1979 a).*

tableau ; la projection avait lieu pendant que la malade était assise ; après avoir écrit la réponse la malade regagnait sa place.

## RÉSULTATS

Les résultats chez le chien sont représentés dans la figure 1 : la transition de l'état de repos à la marche

(fig. 1 A) est caractérisée par une augmentation des indices de l'amplitude, de la fréquence et de la rythmicité dans la bande thêta de l'E.E.G. hippocampique. A des transitions comportementales en direction inverse (fig. 1 B) correspondent des changements inverses du tracé de l'hippocampe. Chez le chat des relations du même type ont été obtenues (fig. 2 A

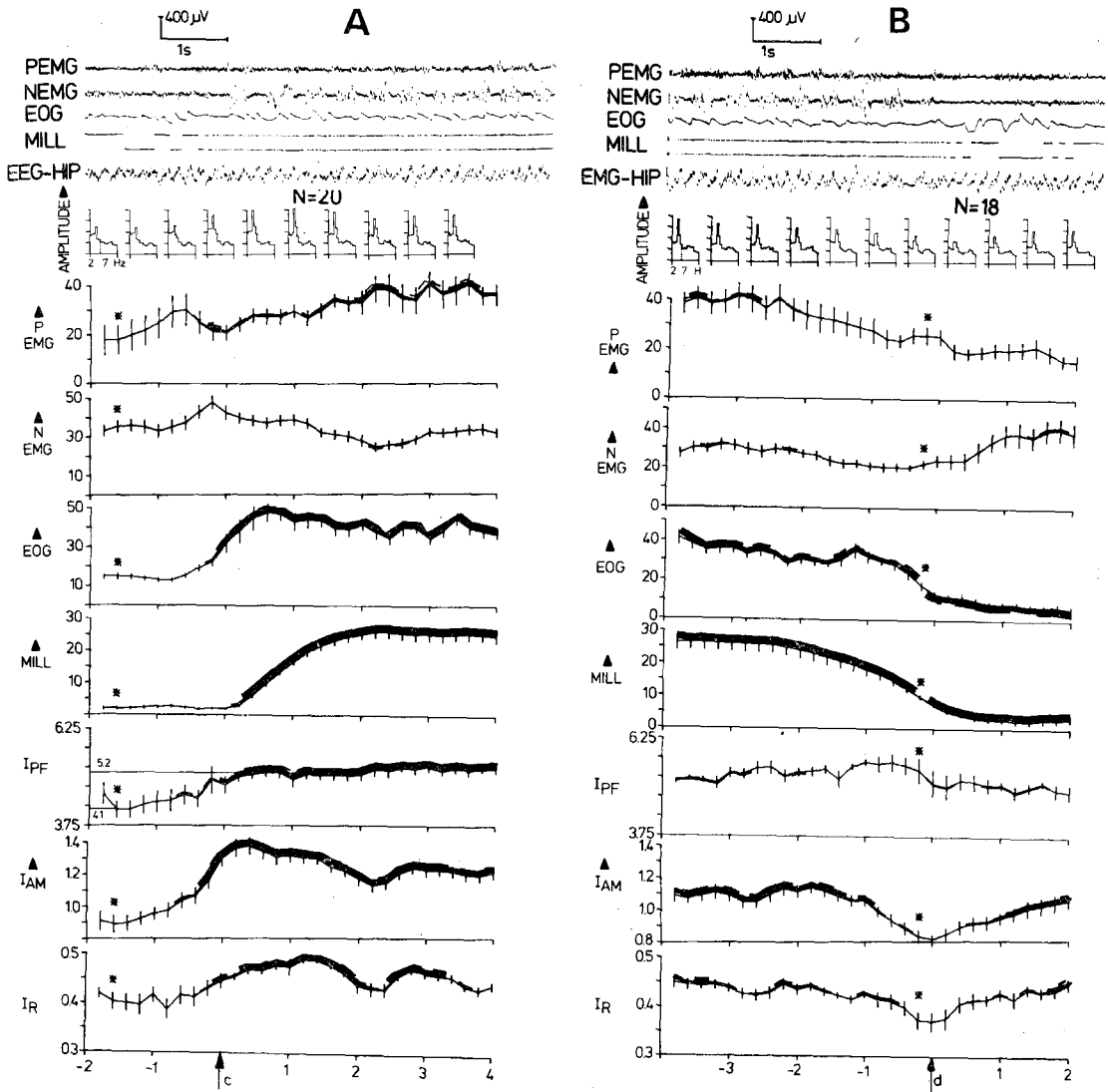
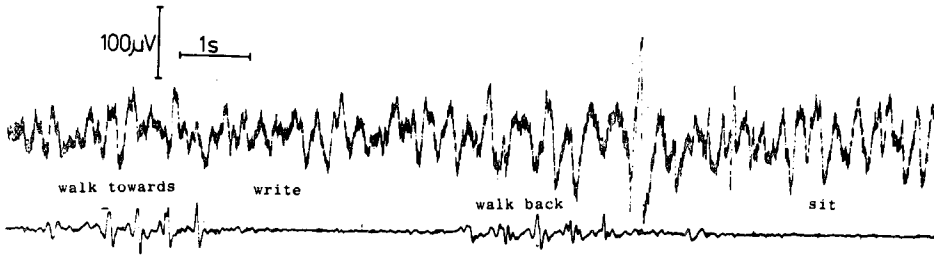
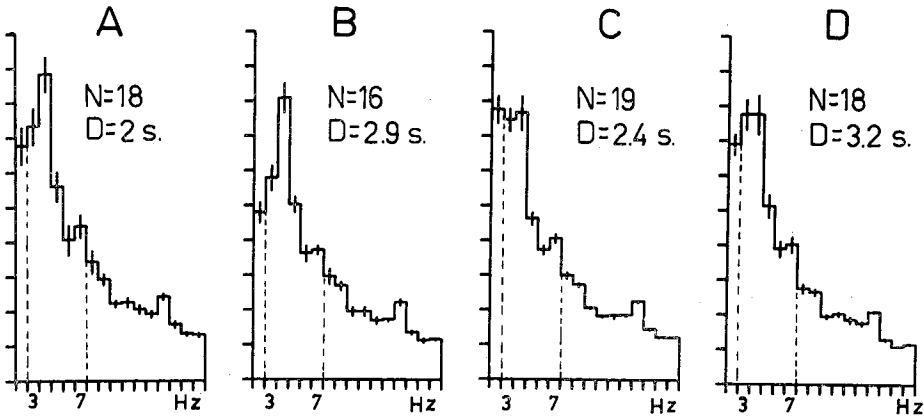


FIG. 2. — Résultats comparables à ceux de la figure 1 mais concernant le chat. En haut figurent les tracés de l'E.M.G. d'un muscle d'une patte antérieure (PEMG), d'un muscle de la nuque (NEMG), de l'électrooculogramme (EOG) de l'indicateur de la vitesse du déplacement (MILL) et de l'EEG d'une dérivation hippocampique. Immédiatement en dessous figurent les spectres de fréquence au cours du temps ; on note une augmentation des composantes  $\theta$  quand le chat commence à marcher et une diminution quand il s'arrête. Les courbes moyennes de différences variables obtenues à partir de 20 épisodes où le chat commence à marcher (colonne A) et de 18 où il s'arrête (colonne B) sont celles du PEMG, du NEMG, de l'EOG, de la vitesse (MILL) et des 3 indices de l'EEG hippocampique : I-PF, I-AM et I-R. On note en A l'augmentation de tous les indices (excepté le NEMG) avec le commencement de la marche indiqué par la flèche ( $p < 0.05$ ). En B on note un changement en sens inverse, cependant que la diminution de l'I-PF est plus faible.

Similar results to those of figure 1 but concerning the cat. Above are the EMG tracings of a front paw muscle (PEMG), a neck muscle (NEMG), an electro-oculogram (EOG), the indicator of the rate of displacement (MILL), and the EEG of a hippocampic lead. Immediately below are the frequency spectra in relation to time : there is an increase in the  $\theta$  component when the cat starts to walk and a reduction when he stops. The mean curves of the different variables obtained from 20 episodes when the cat starts to walk (col. A), and of 18 when it stops (col. B), are those of the PEMG, NEMG, EOG, rate : MILL, and the 3 hippocampal EEG indices I-PF, I-AM and I-R. It can be seen from A that there is an increase in all indices (except the NEMG) on starting to walk, as indicated by the arrow ( $p < 0.05$ ). At B there is a change in the opposite direction while the reduction in I-PF is less.



FAST



$I_{PF}$	$363 \pm 0.06$	$3.83 \pm 0.08$	$3.16 \pm 0.09$	$3.30 \pm 0.09$
$I_{AM}$	$0.69 \pm 0.04$	$0.58 \pm 0.03$	$0.67 \pm 0.03$	$0.69 \pm 0.03$
$I_R$	$0.441 \pm 0.015$	$0.466 \pm 0.011$	$0.387 \pm 0.019$	$0.442 \pm 0.019$
ACC	$0.212 \pm 0.033$	$0.058 \pm 0.002$	$0.200 \pm 0.012$	$0.057 \pm 0.002$

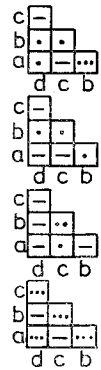


FIG. 3.

et B). De cette façon on peut conclure que la réactivité de l'E.E.G. hippocampique est du même type chez le chien et chez le chat en ce qui concerne les transitions vers un état plus actif aussi bien que vers un état moins actif, avec cependant des petites différences quantitatives.

Chez l'homme, à des états comportementaux différents correspondent également des différences significatives de l'E.E.G. hippocampique. L'analyse des spectres E.E.G. correspondant aux situations *a* (malade marchant vers le tableau), *b* (malade écrivant au tableau), *c* (malade regagnant sa chaise), *d* (malade assise au repos et attendant la prochaine consigne) est représentée dans la figure 3. Les spectres représentés correspondent à la moyenne d'un certain nombre de spectres obtenus dans des circonstances comportementales semblables. La figure 3 objective les différences significatives des indices de fréquence et d'amplitude en relation avec les états comportementaux : l'IPF est plus élevé pendant que la malade est en train d'écrire ; tandis qu'au contraire l'amplitude (IAM) de l'activité rythmique diminue de façon significative. Ceci permet de dire que chez l'homme la réactivité de l'E.E.G. hippocampique existe et se traduit par une augmentation de la fréquence dominante et une diminution relative de l'amplitude. Il faut encore ajouter qu'aussi bien chez le chien

(ARNÓLDS *et al.*, 1979 *b*) que chez le chat (observations non encore publiées) la fréquence et l'amplitude des composantes  $\theta$  augmentent au fur et à mesure que l'animal marche plus vite. Ceci a été également observé chez la malade épileptique ; la marche vers le tableau à une vitesse lente est caractérisée par un E.E.G. hippocampique avec un IPF (3,32 Hz, pas montré dans la figure 3) qui diffère de façon significative ( $p < 0.05$ ) de l'IPF noté lorsque la malade marche rapidement (IPF = 3,63, voir fig. 3). De même le IR est plus bas lorsque la malade marche lentement (IR = 0,364,  $p < 0.05$ ). En ce qui concerne IAM aucune différence significative n'est relevée.

#### DISCUSSION

Dans une perspective de neurophysiologie comportementale comparée les résultats décrits ici ont pour but de démontrer, aussi bien chez le chien que chez le chat, que les transitions vers un comportement plus actif sont accompagnées d'une augmentation de l'amplitude, de la fréquence et de la rythmicité dans la bande de fréquence  $\theta$  de l'E.E.G. de l'hippocampe. Inversement, les transitions comportementales vers un comportement moins actif correspondent à des changements des caractéristiques de l'E.E.G. hippocampique en sens opposé. Les différences entre

FIG. 3. — Exemple d'une époque de l'E.E.G. d'une malade épileptique porteuse d'électrodes à demeure. La première courbe montre l'E.E.G. de la formation hippocampique (référence intracrânienne). La deuxième courbe provient d'un accéléromètre indiquant surtout les périodes pendant lesquelles la malade marche ; *a*, *b*, *c* et *d*) sont des spectres de fréquence moyens obtenus à partir d'un certain nombre *N* d'épisodes comparables ; *a* = la malade marche vers le tableau (voir texte) ; *b* = la malade est en train d'écrire au tableau ; *c* = la malade regagne sa chaise ; *d* = la malade est assise. En dessous sont représentés les valeurs moyennes des 3 indices de l'E.E.G. hippocampique IPF, IAM et IR ainsi que celles de l'accéléromètre. Les résultats de l'analyse statistique sont présentés à droite : — pas de différence significative ; . différence significative  $p < 0.05$  ; ..  $p < 0.01$  ; ...  $p < 0.005$ . On note, par exemple, que l'IPF est significativement supérieur dans la situation *b* à sa valeur dans la situation *a* ( $p < 0.005$ ), *d* ( $p < 0.05$ ) et *c* ( $p < 0.05$ ). L'index de l'amplitude (IAM) au contraire est significativement plus petit dans la situation *b* que dans les situations *a*, *d* ou *c* (pour tous les cas  $p < 0.05$ ). L'index de rythmicité (IR) présente seulement des différences significatives si l'on compare les situations *b* et *c* (IR plus grand en *b*,  $p < 0.01$ ) et les situations *a* et *c* (IR plus grand en *a*,  $p < 0.05$ ).

*A period of EEG recordings in an epileptic patient with indwelling electrodes. The first curve shows the EEG of the hippocampal formation (intracranial reference). The second curve is from an accelerometer which indicates more particularly the periods during which the patient was walking : a), b), c), and d), are the mean frequency spectra obtained from several comparable episodes ; a = the patient walks to the blackboard ; b = the patient writes on the blackboard ; c = the patient returns to her chair ; d = the patient is sitting down. Below are represented the mean values of the 3 hippocampal EEG indices, IPF, IAM and IR, as well as those of the accelerometer. The results of statistical analysis are shown on the right : — no significant difference ; . significant difference  $p < 0.05$  ; ..  $p < 0.01$  ; ...  $p < 0.005$ . It can be seen for example that the IPF is significantly superior in situation b to the value in situation a ( $p < 0.005$ ), d ( $p < 0.05$ ), and c ( $p < 0.05$ ). In contrast, the amplitude index (IAM) is significantly smaller in situation b than in situations a, d, or c (for all cases  $p < 0.05$ ). The index of rhythmicity (IR) shows significant differences only if situations b and c are compared (IR greater in b,  $p < 0.01$ ) and situations a and c (IR greater in a,  $p < 0.05$ ).*

les deux espèces animales sont plutôt d'ordre quantitatif mais non qualitatif ; les différences quantitatives reflètent surtout la variabilité avec laquelle la même tâche est effectuée dans les deux espèces animales étudiées. Les résultats obtenus chez l'homme démontrent pour la première fois d'une façon claire que l'E.E.G. de l'hippocampe comporte une activité rythmique que l'on peut identifier à un rythme thêta, malgré sa fréquence dominante basse (entre 3 et 4 c/s) et qui possède une réactivité nette en relation directe avec des tâches comportementales. Les résultats concernant la relation entre la fréquence hippocampique et la vitesse de la marche sont particulièrement intéressants. On peut en conclure que l'E.E.G. hippocampique chez l'homme réagit de façon semblable à celui du chat et du chien. Cependant des différences existent : par exemple chez l'homme il n'y a pas de différence significative de l'E.E.G. hippocampique entre les 2 comportements : « assis » et « marchant » tandis que chez le chien et chez le chat cette différence est très évidente. Les résultats obtenus chez l'homme permettent cependant de démontrer que l'activité « thêta » de l'E.E.G. de l'hippocampe chez l'homme est qualitativement du même type que celle des deux autres espèces animales examinées.

REMERCIEMENTS : Nous remercions le P<sup>r</sup> D<sup>r</sup> W. STORM VAN LEEUWEN et le D<sup>r</sup> K. VAN HULTEN de nous avoir permis d'examiner la malade (H.) porteuse d'électrodes à demeure et admise à l'Hôpital Universitaire d'Utrecht.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ARNOLDS (D. E. A. T.), LOPES DA SILVA (F. H.), AITINK (J. W.) and KAMP (A.). Hippocampal EEG and behaviour in dog. I. Hippocampal EEG correlates of gross motor behaviour. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1979 a, 46, 552-570.
2. ARNOLDS (D. E. A. T.), LOPES DA SILVA (F. H.), AITINK (J. W.) and KAMP (A.). Hippocampal EEG and behaviour in dog. II. Hippocampal EEG correlates with elementary motor acts. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1979 b, 46, 571-580.
3. BRAZIER (M. A. B.). *The electrical activity of the nervous system*. Pitman Medical, London, 1977, 317 pp.
4. ELAZAR (Z.) and ADEY (W. R.). Spectral analysis of low frequency components in the electrical activity of the hippocampus during learning. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1967, 23, 225-240.
5. GRAY (J. A.). Effects of septal driving of the hippocampal theta rhythm on resistance to extinction. *Physiol. Behav.*, 1972, 8, 481-490.
6. GREEN (J. D.) and ARDUINI (A. A.). Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 534-557.
7. HALGREN (E.), BABB (T. L.) and CRANDALL (P. H.). Human hippocampal formation EEG desynchronizes during attentiveness and movement. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1978, 44, 778-781.
8. KAMP (A.), LOPES DA SILVA (F. H.) and STORM VAN LEEUWEN (W.). Hippocampal frequency shifts in different behavioural situations. *Brain Res.*, 1971, 31, 287-294.
9. KEMP (I. R.) and KAADA (B. R.). The relation of hippocampal theta activity to arousal, attentive behaviour and somatomotor movements in unrestrained cats. *Brain Res.*, 1975, 95, 323-342.
10. LANDFIELD (P. W.), MCGAUGH (J. L.) and TUSA (R. J.). Theta rhythm : a temporal correlate of memory storage processes in the rat. *Science*, 1972, 175, 87-89.
11. LINDSLEY (D. B.) and WILSON (C. L.). Brainstem - hypothalamic systems influencing hippocampal activity and behaviour. In : R. L. ISAACSON and K. H. PRIBRAM (Eds), *The Hippocampus*, vol. 2. Plenum Press, New York, 1975, 445.
12. LOPES DA SILVA (F. H.) and KAMP (A.). Hippocampal theta frequency shifts and operant behaviour. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1969, 26, 133-143.
13. LOPES DA SILVA (F. H.) et VAN HULTEN (K.). Analyse quantitative de l'activité intercritique en EEG et SEEG dans l'épilepsie. *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 1978, 8, 198-204.
14. PAIVA (T.), LOPES DA SILVA (F. H.) and MOLLEVANGER (W.). Modulating systems of hippocampal E.E.G. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1976, 40, 470-480.
15. VANDERWOLF (C. H.). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1969, 26, 407-418.