

Sur un modèle de prise de décision en neurosciences

Simona Mancini

MAPMO - Fédération Denis Poisson

Université d'Orléans

Collaboration avec :

J.A. Carrillo & G. Deco (Barcelona),

S.Cordier & N. Berglund (Orléans)

Plan exposé

- Introduction
- Les modèles de Wilson-Cowan et de Deco-Martì
- L'équation de Fokker-Planck associée^[1]
- Approximation lent-rapide^{[2],[3]}
- Conclusions et perspectives

[1] J.A. Carrillo, S.Cordier, S.M. *J. Math. Biol.* (2012),

[2] J.A. Carrillo, S.Cordier, S.M., *submitted*

[3] J.A. Carrillo, S.Cordier, G. Deco, S.M., *in preparation*

Le neurone

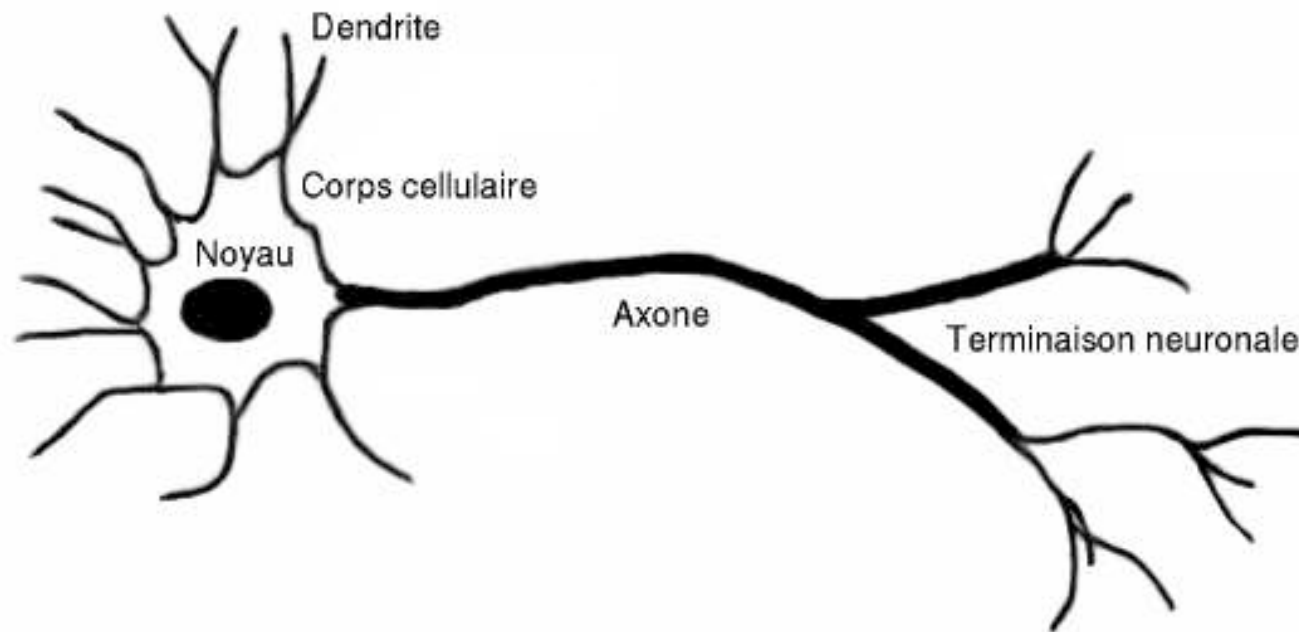


Schéma d'un neurone

- 10^{11} neurones cerveau humain
- différence de potentiel à repos intra/extra membrane (-60 mV)
- reçoit un signal par les dendrites
- transmet un signal (train de potentiels d'action ou spikes) via l'axone et les synapses

Hodgkin-Huxley

Potentiel d'action calamar géant

$$\dot{V} = \frac{1}{C} \left(I - \sum_{i=K,Na,L} I_i \right),$$

$V(t)$ potentiel d'action, $I(V, t)$ intensité du stimulus
 C capacité, I_i courants ionique

$$I_i(V, t) = (V - E_i)g_i(V, t), \quad i = K, Na, L$$

E_i potentiel d'inversion de membrane,
 g_i conductivité de canaux ioniques

$$g_i(V, t) = \bar{g}_i \phi^\alpha \chi^\beta, \quad \dot{\phi} = \frac{1}{\tau_\phi} (\phi_\infty - \phi), \quad \dot{\chi} = \frac{1}{\tau_\chi} (\chi_\infty - \chi)$$

- axon calamar géant ($\sim 1 \text{ m}$)
- **4 e.d.o. non-linéaires**

[HH] A. Hodgkin, A. Huxley, *J. Physiol.* (1952)

FitzHugh-Nagumo

Modèle mathématique du potentiel d'action

$$\varepsilon \dot{V} = V - V^3 + W,$$

$$\dot{W} = a - bV - cW, \quad a, b, c \in \mathbb{R}$$

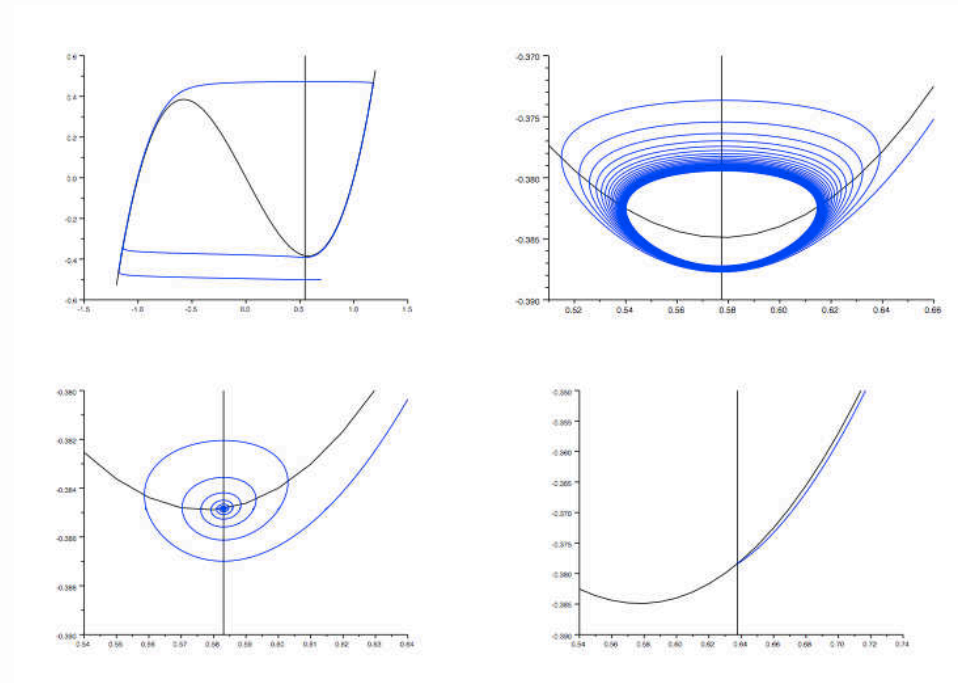
où W variable de reprise $\varepsilon \ll 1$ paramètre lent-rapide

- **2 e.d.o. non-linéaires**
- extrapolation mathématique \rightarrow potentiel de type Van der Pool
- même comportement que Hodgkin-Huxley

[FHN1] R. FitzHugh, *Biophys. J.* (1961)

[FHN2] J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa, *Proc. IRE.* (1962)

Comportement FHN



Solutions FHN en fonction de $\delta = (1 - 3a^2)/2$

- $\delta > 0$, équilibre instable, grand cycle limite (spike)
- $\delta = 0$, équilibre stable, bifurcation de Hopf, petit cycle limite
- $0 > \delta > -\sqrt{\epsilon}$, trajectoire s'enroule autour point d'équilibre stable
- $-\sqrt{\epsilon} > \delta$, trajectoire converge directement au point d'attraction

[PhD. Landon] D. Landon, *Thèse* (2012)

Wilson-Cowan

- deux **populations** de neurones/cellule
- néglige les interactions spatiales
- considère la dynamique en temps des agrégats

$E(t)$ prop. cellules **excitatrices** actives au temps t /unité de temps

$I(t)$ prop. cellules **inhibitrices** actives au temps t /unité de temps

L'activité d'une sous-population au temps t est égale à la proportion de cellules qui sont sensibles (pas réfractaires) et qui dépasse un seuil θ .

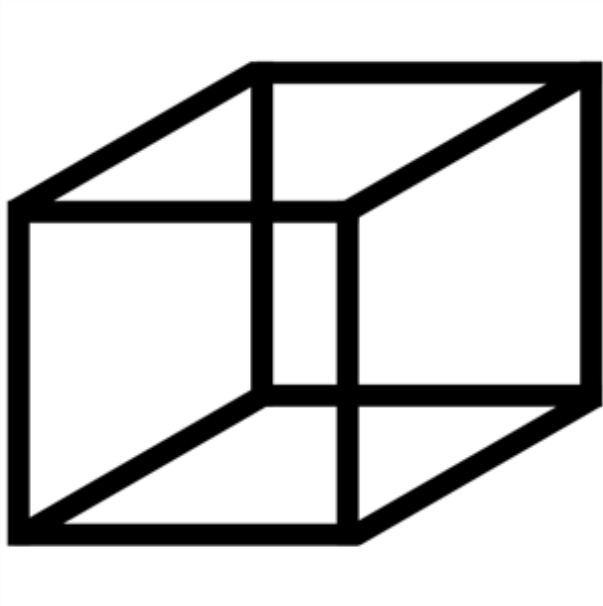
$$\tau \frac{dE}{dt} = -E + (1 - rE) \mathcal{S}_e(w_{e,e}E - w_{e,i}I + \lambda_e(t))$$

$$\tau' \frac{dI}{dt} = -I + \underbrace{(1 - rI)}_{\text{sensitive}} \underbrace{\mathcal{S}_i(w_{i,e}E - w_{i,i}I + \lambda_i(t))}_{\text{excitation moyenne}}$$

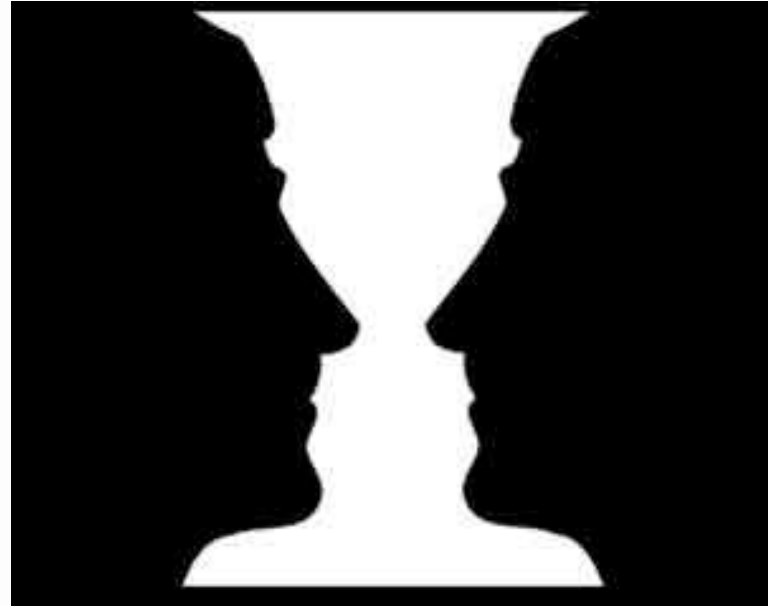
$\mathcal{S}_{e,i}(x)$ sigmoïde = fonction de réponse à l'excitation moyenne x
 $w_{(e,i),(e,i)}$ coef. connectivité, r temps réfractaire, $\lambda_{e,i}$ stimuli

[WC] H.R. Wilson, J.D. Cowan, *Biophysical Journal* (1972)

Problèmes de perception visuelle bistable

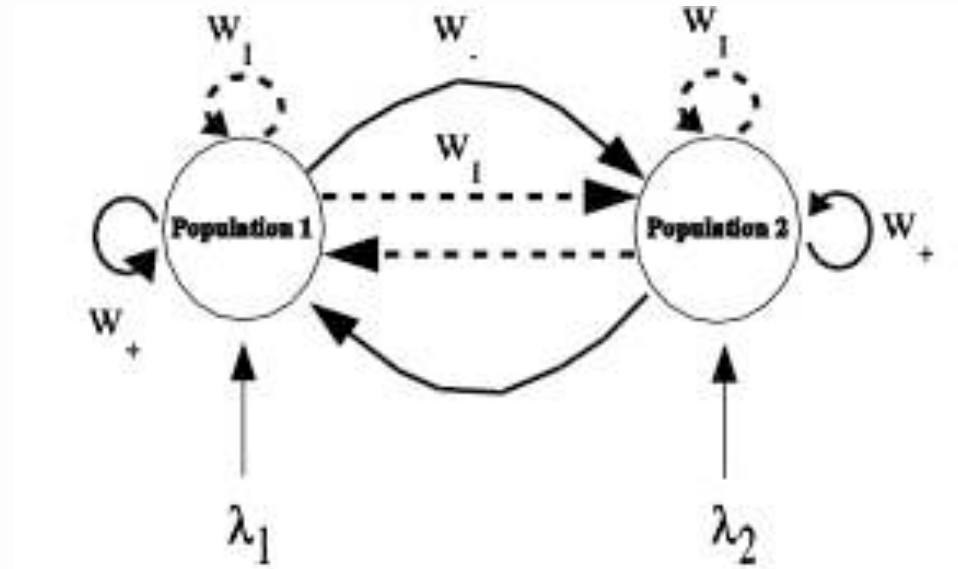


Cube de Necker



Vase/visage de Rubin

- interactions populations de neurones (excitateurs, inhibiteurs)
- selon les connexions les spikes peuvent se synchroniser
- oscillations spontanées décrite par le modèle de Wilson-Cowan



Forces synaptiques entre populations : w_+ , w_- excit., w_I inhib.

$$w_{ij} = \begin{cases} w_+ - w_I & i = j \\ w_- - w_I & i \neq j \end{cases} \Rightarrow w_{11} = w_{22}, w_{12} = w_{21}$$

$$\lambda_{1,2} \text{ stimuli} \Rightarrow \begin{cases} \lambda_2 = \lambda_1 & \text{Cas impartial (unbiased)} \\ \lambda_2 = \lambda_1 + \Delta\lambda & \text{Cas décentré (biased)} \end{cases}$$

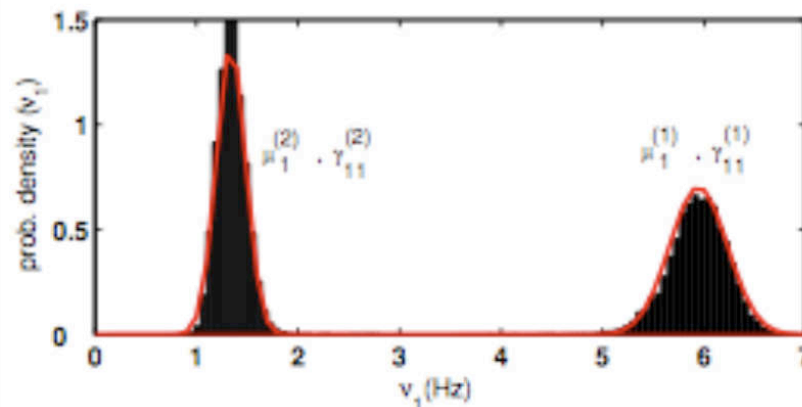
Le système stochastique

$\nu_1 = \nu_1(t)$, $\nu_2 = \nu_2(t)$ fréquences moyennes d'émission
 $\xi = \xi(t)$ bruit blanc d'écart type β^2

$$\begin{cases} \tau \dot{\nu}_1 = -\nu_1 + \phi \left(\lambda_1 + \sum_{j=1,2} w_{1j} \nu_j \right) + \xi_1 \\ \tau \dot{\nu}_2 = -\nu_2 + \phi \left(\lambda_2 + \sum_{j=1,2} w_{2j} \nu_j \right) + \xi_2 \end{cases}$$

$\phi(x)$ est la sigmoïde (fct. de réponse), strict. monotone et bornée :

$$\phi(x) = \frac{\nu_c}{1 + \exp(-\alpha(x/\nu_c - 1))}, \quad \alpha, \nu_c \in \mathbb{R}$$



[DM] G.Deco, D.Marti, *Biological Cybernetics* (2007)

L'équation de Fokker-Planck

Pour $t \geq 0$ et $\nu = (\nu_1, \nu_2) \in \Omega$ soit $f(t, \nu)$ la distribution de probabilité et $Ff = (-\nu + \Phi(\Lambda + W \cdot \nu))f$ le flux. Alors f est solution de

$$\partial_t f + \nabla \cdot \left(Ff - \frac{\beta^2}{2} \nabla f \right) = 0$$

(FP_{2D})

$$\left(Ff - \frac{\beta^2}{2} \nabla f \right) \cdot n = 0$$

Hypothèses :

(H1) flux entrant $F \cdot n \leq 0$

(H2) normalisation $\int_{\Omega} f d\nu = 1$

Remarques :

Pas de solution explicite stationnaire : $\partial_{z_2} F_1 \neq \partial_{z_1} F_2 \Rightarrow F \neq \nabla U$

Pas de principe de maximum : $\nabla \cdot F \leq 0$

Etude théorique

Th 1. $\exists! f_\infty(\nu) > 0$ au problème stationnaire.

(Preuve : Th. Krein-Rutman)

Th 2. $\exists! f(t, \nu)$ au problème d'évolution.

(Preuve : $a(t, f, g) + \rho \langle f, g \rangle$ est coercive pour $\rho \in \mathbb{R}$ suffisamment grand)

Th. 3 (GRE) Si $f_1, f_2 > 0$ sol. (FP_{2D}) , $g > 0$ sol. problème dual :

$$\frac{d}{dt} \underbrace{\int_{\Omega} g f_1 H \, d\nu}_{\mathcal{H}_g(f_2|f_1)} = - \underbrace{\frac{\beta^2}{2} \int_{\Omega} g f_1 H'' \left| \nabla \left(\frac{f_2}{f_1} \right) \right|^2 \, d\nu}_{\mathcal{D}_g(f_2|f_1)} \leq 0, \quad \forall H \text{ convexe}$$

Corollaires:

• Conservation : $\int_{\Omega} f(t, \nu) \, d\nu = \int_{\Omega} f_0(\nu) \, d\nu$

• Positivity : $f_0(\nu) > 0 \Rightarrow f(t, \nu) > 0, \forall t$

(Preuve : $f_1 = f_\infty, g = 1, f_2(0, \nu) > 0$, et $H(f_2/f_1) = (f_2/f_1)^- : \Rightarrow \mathcal{H}_g(t) = 0, \forall t$)

• Convergence : $\lim_{t \rightarrow \infty} \int_{\Omega} |f(t, \nu) - f_\infty(\nu)|^2 \, d\nu = 0$

(Preuve : $g = 1, f_1 = f_\infty, H(s) = s^2/2$, th. d'Aubin-Lions)

Approximation numérique - FVM

Soient : $n_i = (i + \frac{1}{2})\Delta N$, $n_j = (j + \frac{1}{2})\Delta N$, $i, j = 0 \dots N - 1$, $f^k(i, j) = f(k\Delta t, n_i, n_j)$.
Alors :

$$\begin{aligned} f^{k+1}(i, j) &= f^k(i, j) \\ &+ \Delta t (F^k(i + 1/2, j) - F^k(i - 1/2, j)) / \Delta N \\ &+ \Delta t (G^k(i, j + 1/2) - G^k(i, j - 1/2)) / \Delta N, \end{aligned}$$

où $F^k(i + \frac{1}{2}, j)$, $G^k(i, j + \frac{1}{2})$ sont les flux aux interfaces :

$$\begin{aligned} F^k(i + 1/2, j) &= (-n_{i+1/2} + \Phi(\lambda + w_{11}n_{i+1/2} + w_{12}n_j)) f^k(i + 1/2, j) \\ &\quad - \frac{\beta^2}{2\Delta N} (f^k(i + 1, j) - f^k(i, j)), \\ G^k(i, j + 1/2) &= (-n_{j+1/2} + \Phi(\lambda + w_{21}n_i + w_{22}n_{j+1/2})) f^k(i, j + 1/2) \\ &\quad - \frac{\beta^2}{2\Delta N} (f^k(i, j + 1) - f^k(i, j)). \end{aligned}$$

et nous avons choisi l'interpolation la plus simple pour f aux interfaces :

$$f^k(i + 1/2, j) = \frac{f^k(i + 1, j) + f^k(i, j)}{2}, \quad f^k(i, j + 1/2) = \frac{f^k(i, j + 1) + f^k(i, j)}{2}.$$

Remarque Δt adaptatif (gagner facteur 100) \Rightarrow for i, j t.q. $f^k(i, j) \neq 0$ et $\mathcal{F}^k(i, j) \neq 0$:

$$\Delta t = \min_{i,j} \frac{f^k(i, j)}{2|\mathcal{F}^k(i, j)|}$$

Quantités calculées

Marginales de $f(t, \nu_1, \nu_2)$ par rapport à ν_2 et ν_1 :

$$\mathcal{N}_1(t, \nu_1) = \int_0^{\nu_M} f(t, \nu_1, \nu_2) d\nu_2, \quad \mathcal{N}_2(t, \nu_2) = \int_0^{\nu_M} f(t, \nu_1, \nu_2) d\nu_1.$$

Moments d'ordre 1 :

$$\mu_i(t) = \int \int_{\Omega} \nu_i f(\nu_1, \nu_2, t) d\nu_1 d\nu_2, \quad i = 1, 2$$

Moments d'ordre 2 :

$$\gamma_{ij}(t) = \int \int_{\Omega} \nu_i \nu_j f(\nu_1, \nu_2, t) d\nu_1 d\nu_2, \quad i, j = 1, 2.$$

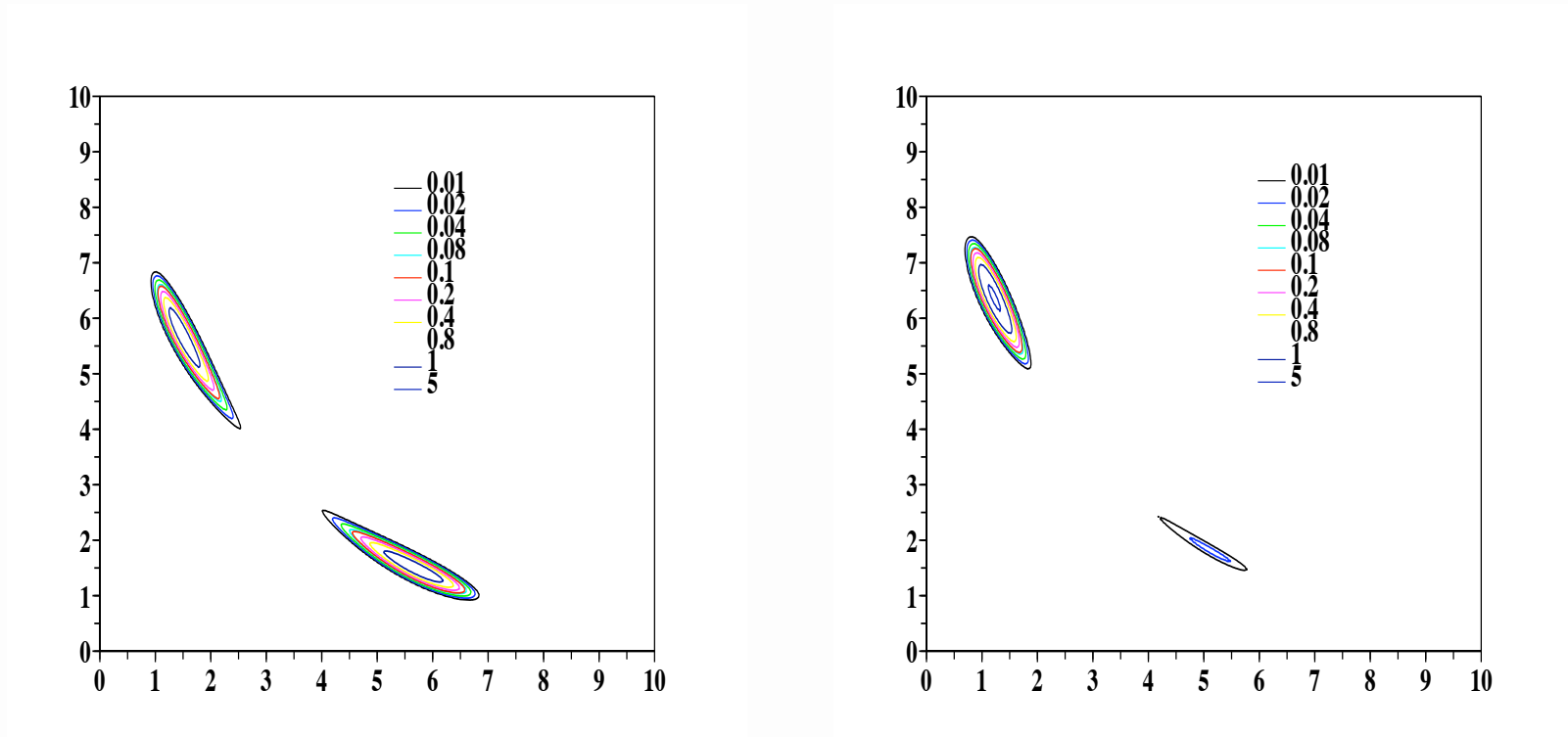
Probabilité $\rho_i(t)$ d'appartenir aux domaines, Ω_i :

$$\rho_i(t) = \int \int_{\Omega_i} f(\nu_1, \nu_2, t) d\nu_1 d\nu_2.$$

Nous prenons $N = 200$ points de discretisation, et arrêtons le calcul quand on atteint une différence de 10^{-10} entre deux itérations.

$\beta = 0.1$, $\alpha = 4$, $\nu_c = 20$, $r = 0.3$, $w_+ = 2.35$, $w_I = 1.9$, $\tau = 10^{-2}$,
 $\lambda_1 = 15$, $\Delta\lambda = \{0, 0.01, 0.05, 0.1\}$.

Solutions à "l'équilibre" ($T = 4 \text{ sec}$)

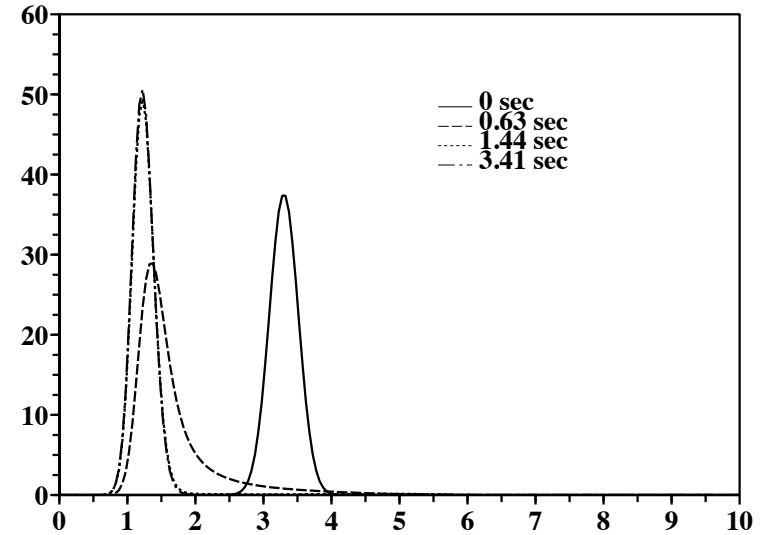
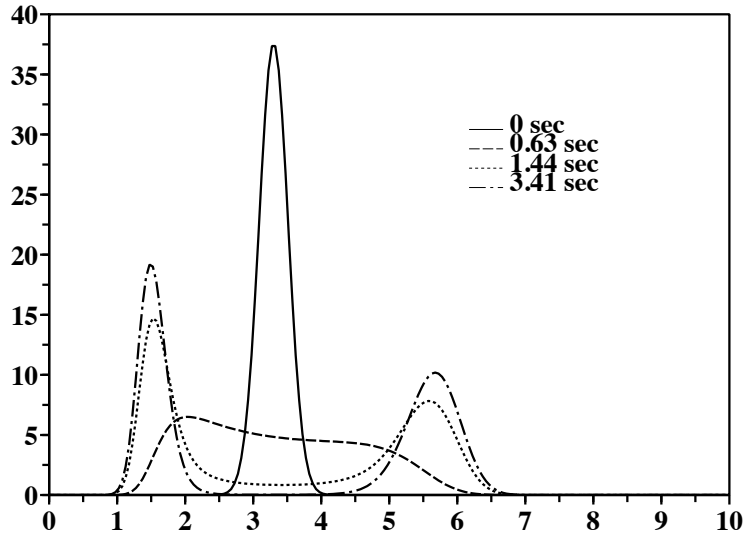


Isovaleurs pour la distribution $f(\nu_1, \nu_2)$ à l'équilibre.

Gauche : cas impartial, distribution symétrique, et deux concentrations aux points $S_1 = (1.3, 5.9)$ et $S_3 = (5.9, 1.3)$.

Droite : cas décentré, plus de symétrie, concentration aux points $S_1 = (1.1, 6.6)$ et $S_3 = (5.5, 1.6)$

Évolution en temps pour les marginales

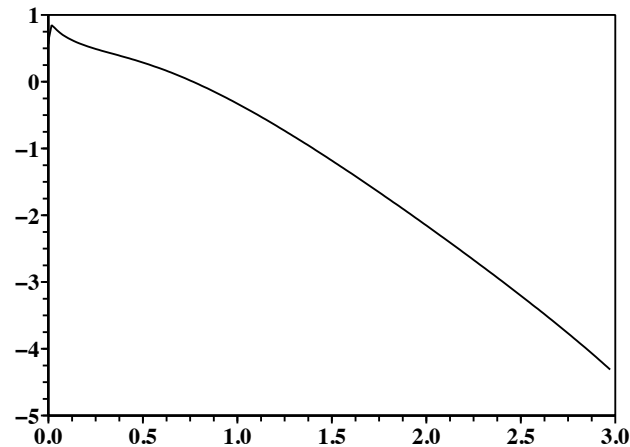


Donnée initiale : gaussienne centrée en $S = (3, 3)$, près du point instable S_2 .

Gauche : cas impartial, évolution vers une distribution à deux bosses (symétriques) centrées en S_1 et S_3 .

Droite : cas décentré, évolution vers une distribution à deux bosses, une plus importante centrée en S_1 et l'autre très petite (pratiquement inexistante) centrée en S_3 .

Convergence vers l'équilibre

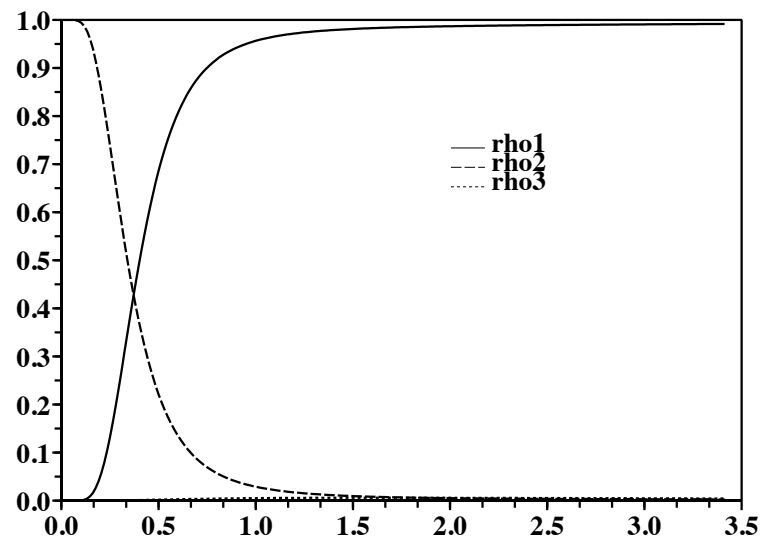
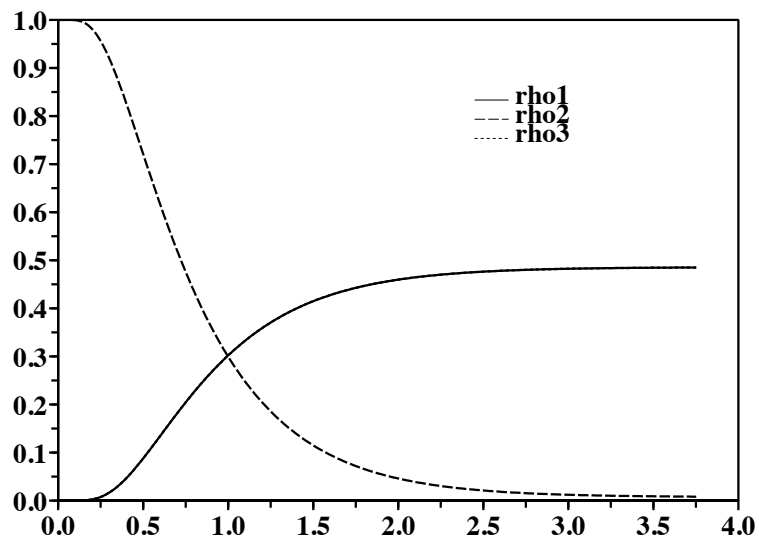


Convergence vers l'équilibre , dans le cas impartial, échelle log

Une analyse par régression linéaire sur le dernier quart de la courbe a une pente de -0.08 avec un écart type de 0.004.

Après une petite période transitoire (effet lent-rapide), la **convergence** en norme L^2 vers la solution d'équilibre est **exponentielle**.

Distributions dans les domaines



Les domaines : $\Omega_1 = [0, 2] \times [5, 10]$, $\Omega_2 = [2, 5] \times [2, 5]$, $\Omega_3 = [5, 10] \times [0, 2]$

Donnée initiale : gaussienne centrée près du point instable S_2 , dans Ω_2 .

Gauche : cas impartial, évolution en temps des densités ρ_i , $\rho_1 = \rho_3$.

Droite : cas décentré, ρ_3 reste presque à zéro.

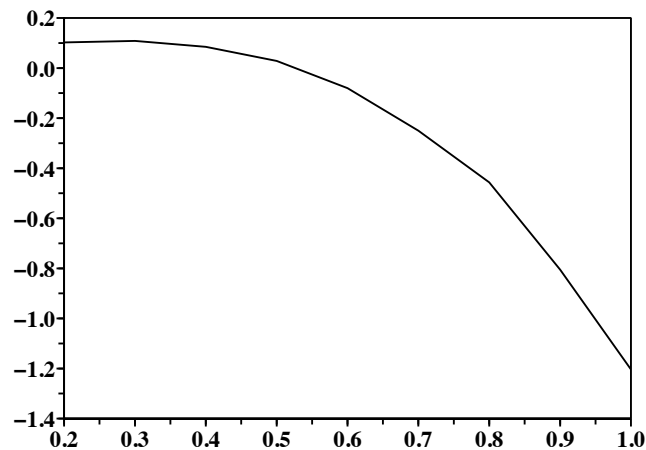
Temps de sortie

- 1 dim: Loi de Kramers $\mathbb{E}(t) \sim \exp(H/\sigma)$, $H =$ diff. potentiel, $\sigma =$ bruit.
- dim > 1 , pas de formule générale

Soit $f(0, \nu_1, \nu_2)$ une distribution gaussienne centrée en S_1 , $\beta = 0.2, \dots, 1$ et $\Delta\lambda = 0$
Soit T le temps de sortie = le temps nécessaire pour passer la moitié de la masse d'un voisinage Ω_1 de S_1 à un voisinage de Ω_3 de S_3 : $\rho_1(T) < 2\rho_3(T)$.

β	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
T	12.91	3.33	1.69	1.12	0.80	0.59	0.49	0.37	0.30

$$\mathbb{E}(T) \sim \exp(2H/\beta^2), \quad H?$$



$$\lim_{\beta \rightarrow 0} \beta^2 \log(T) = 0.1$$

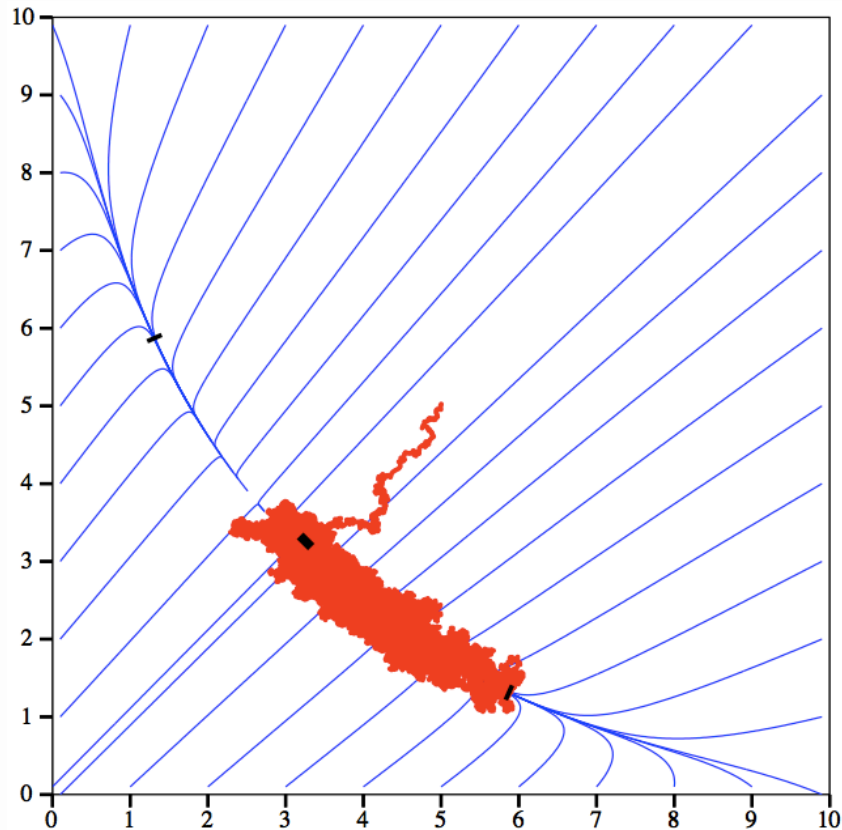
$H \sim 0.1$ correspond à la hauteur maximale de la différence du potentiel.

$H = \beta^2 \log(T)$ en fonction de β .

Conclusions - modèle 2D

- Nous étudions un modèle cinétique pour l'évolution en temps de deux populations (de neurones) qui interagissent, déduit d'un système de type Wilson-Cowan. Il nous permet de **suivre l'évolution au cours du temps** et pas seulement à l'équilibre.
- Nous obtenons, en particulière, des **résultats d'existence, unicité, positivité, convergence à l'équilibre**, des solutions de l'équation de Fokker-Planck avec **flux qui n'est pas le gradient d'un potentiel**.
- Nos simulations numériques sont en **accord avec les résultats de Deco et Martì** concernant le système stochastique et de moments.
- Estimation du **temps de sortie** dans le cas impartial et de la **différence de potentiel H** .
- Convergence exponentielle → **CPU trop grand**

Le système déterministe



Réalisation d'une trajectoire pour les ODE partant en (5,5)

Les lignes bleues sont des approximations numériques de la solution de (ODE)

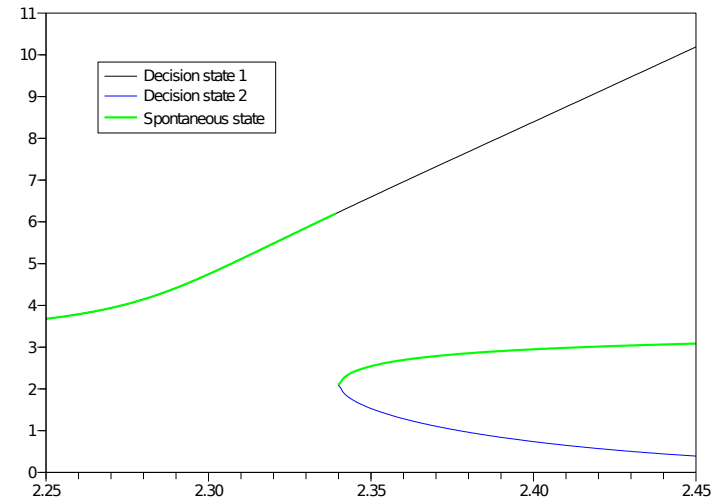
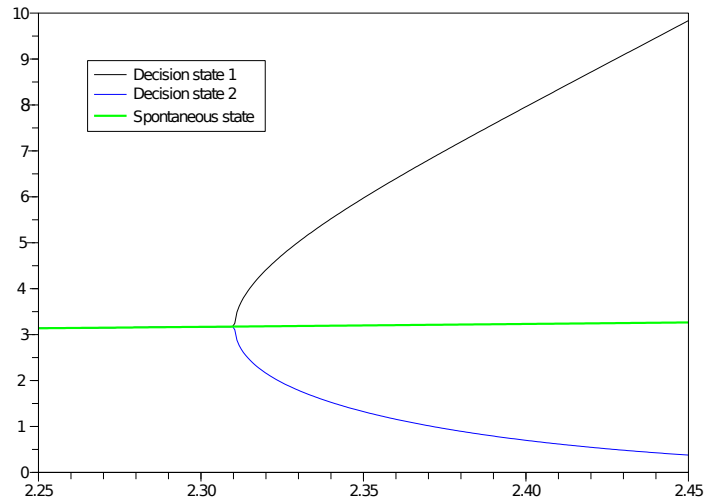
$$\begin{cases} \dot{\nu}_1 = -\nu_1 + \phi\left(\lambda_1 + \sum_{j=1,2} w_{1j}\nu_j\right) \\ \dot{\nu}_2 = -\nu_2 + \phi\left(\lambda_2 + \sum_{j=1,2} w_{2j}\nu_j\right) \end{cases}$$

elles mettent en évidence la variété lente à laquelle appartiennent les points d'équilibre du système

⇒ rapide vers la variété, lent sur la variété

[BG] N.Berglund, B.Gentz, *Noise-Induced Phenomena in Slow-Fast Dynamical Systems. A Sample-Paths Approach*. Springer, Probability and its Applications (2005)

Diagramme de bifurcation du système déterministe en w_+



Gauche : cas impartial

Droite : cas partial $\Delta\lambda = 0.1$

Si $w_+ \leq 2.31$ il n'y a plus 3 points d'équilibre

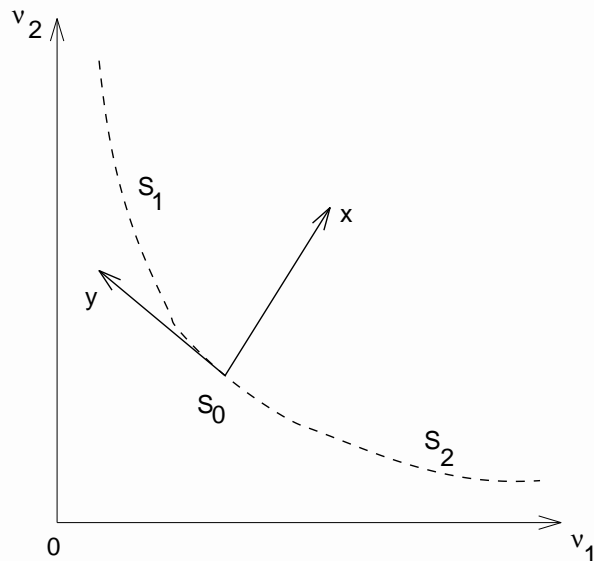
Pour $w_+ = 2.35$ toujours 3 points d'équilibre.

Diagonalisation du problème

Soit $X = (x, y)$ le vecteur de nouvelles variables : $X = P^{-1}(\nu - \nu^{eq})$
où P est la matrice de passage pour la diagonalisation du jacobien de F
au point spontané ν^{eq} , associée aux valeurs propres $\delta_2 > 0 \gg \delta_1$

$$\Delta\lambda = 0 : \quad \nu^{eq} = \begin{pmatrix} 3.19 \\ 3.19 \end{pmatrix} \quad P = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$$

$$\Delta\lambda = 0.1 : \quad \nu^{eq} = \begin{pmatrix} 3.49 \\ 3.08 \end{pmatrix} \quad P = \begin{pmatrix} 0.7498 & -0.7845 \\ 0.6616 & 0.6201 \end{pmatrix}$$

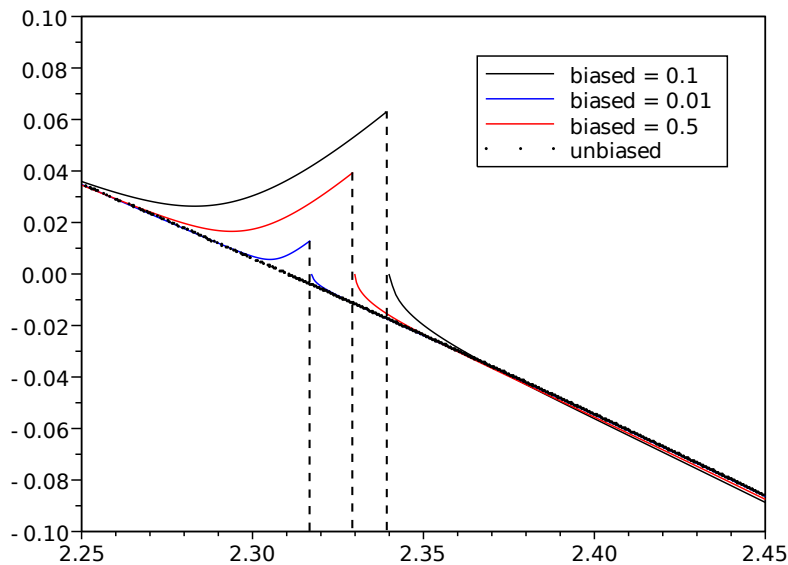


En utilisant le changement de variable X :

$$\begin{cases} \dot{x} = \tilde{h}(x, y) \\ \dot{y} = g(x, y) \end{cases}$$

Paramètre lent-rapide-problème 1D

On définit un petit paramètre $\varepsilon = \frac{-\delta_2}{\delta_1} \ll 1$



ε en fonction de w_+ et pour $\Delta\lambda = 0, 0.01, 0.05, 0.1$.

Pour $w_+ = 2.35$, $\varepsilon \sim 10^{-2}$.

Soit $h = \varepsilon \tilde{h}$, on a le système **lent-rapide** :

$$\begin{cases} \varepsilon \dot{x} = h(x, y) \\ \dot{y} = g(x, y) \end{cases}$$

Soit $x^*(y)$ tel que $h(x, y) = 0$
Nous obtenons **l'éq. 1D** définie sur la variété lente :

$$\dot{y} = g(x^*(y), y)$$

Quid du terme stochastique ?

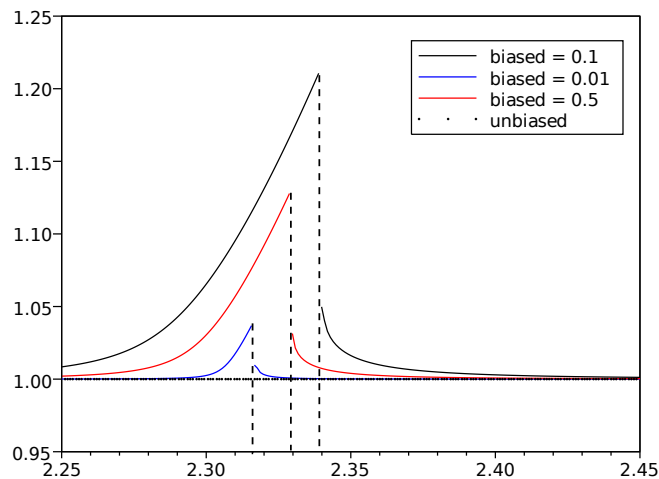
Terme stochastique

En utilisant les variables $X = (x, y)$, il faut modifier l'écart type pour y .
Puisque :

$$y = (P^{-1})_{21}(\nu_1 - \nu_1^{eq}) + (P^{-1})_{22}(\nu_2 - \nu_2^{eq})$$

est combinaison linéaire de ν_i , $i = 1, 2$, et que $d\nu_i = \beta d\xi_i$, alors pour un bruit blanc ξ , $dy = \beta_y d\xi$ avec :

$$\beta_y = \beta \sqrt{\left((P^{-1})_{21}\right)^2 + \left((P^{-1})_{22}\right)^2}$$



β_y/β with respect to w_+

Fokker-Planck 1D

Nous obtenons ainsi l'e.d.s. définie sur la variété lente :

$$\dot{y} = g(x^*(y), y) + \beta_y \xi$$

et l'e.d.p. de Fokker-Planck unidimensionnelle pour $q(t, y)$:

$$\partial_t q + \partial_y \left(g(x^*(y), y) q - \frac{\beta_y^2}{2} \partial_y q \right) = 0$$

qui admet comme solution à l'équilibre (stationnaire) :

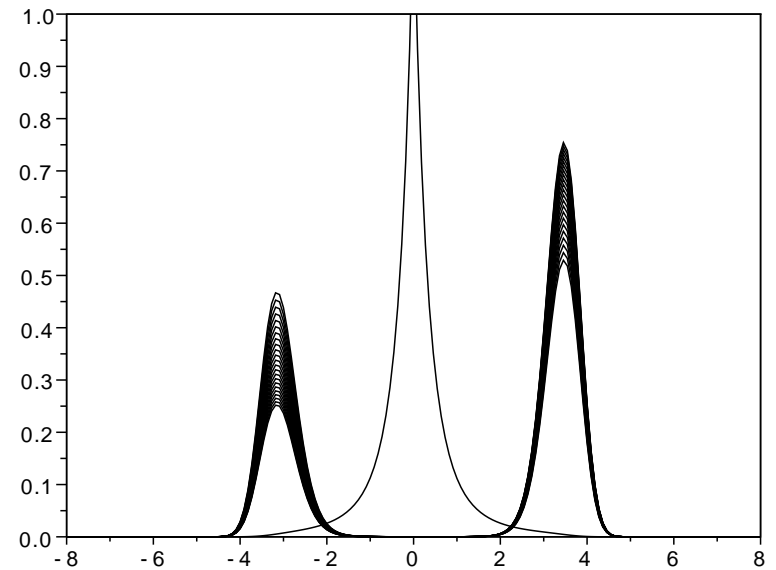
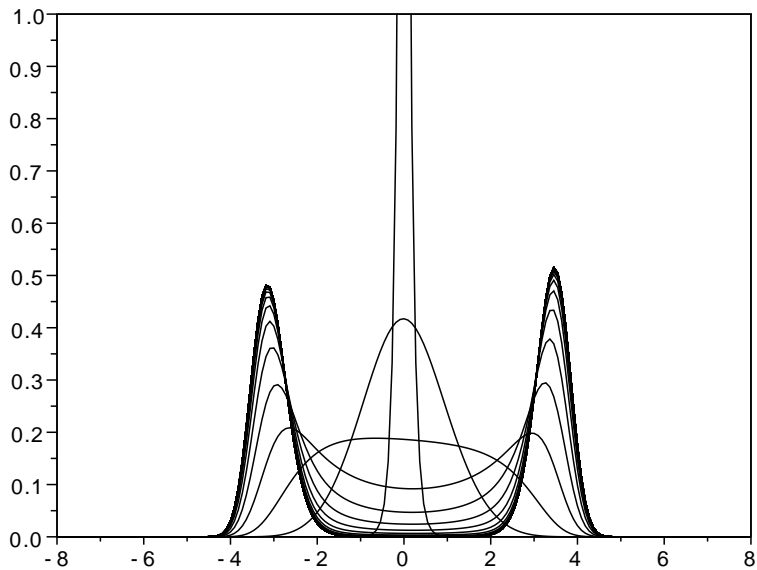
$$q_\infty(y) = C \exp \left(\frac{-2G(y)}{\beta_y^2} \right)$$

avec

$$G(y) = \int_0^y g(x^*(z), z) dz$$

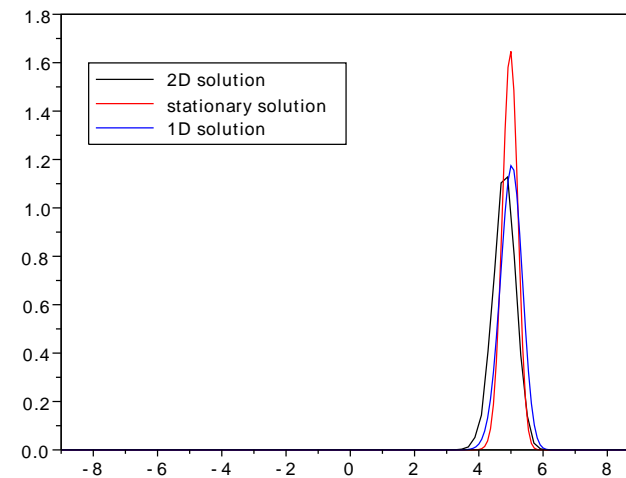
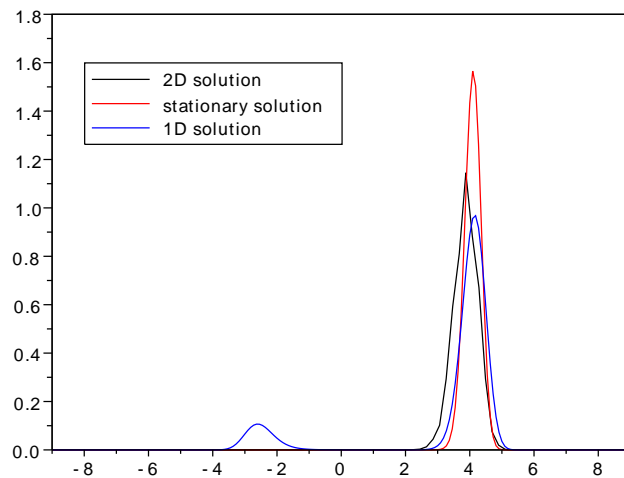
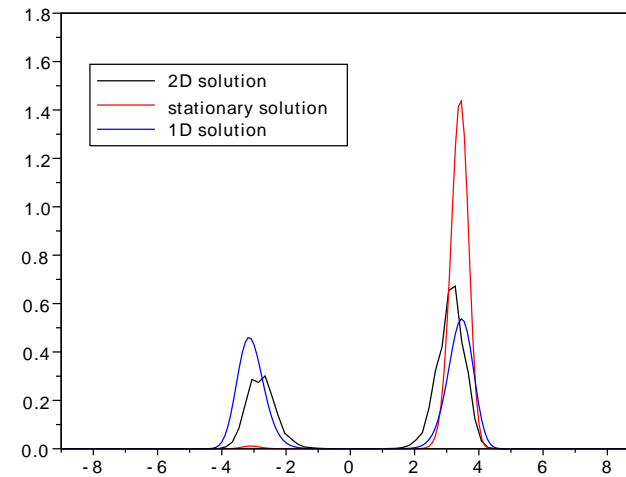
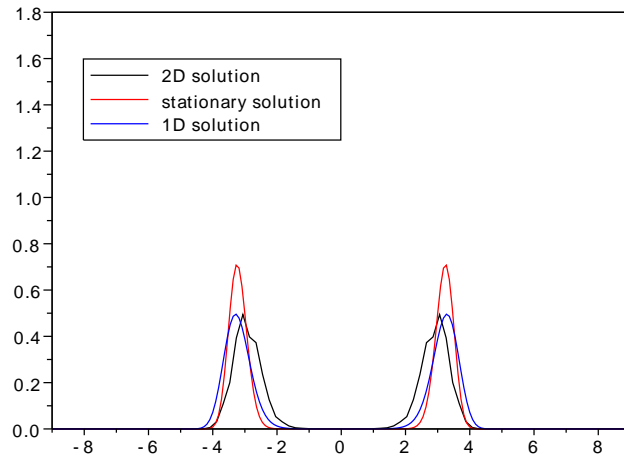
1D en temps

Schéma differences finies en implicite \rightarrow plus de problème de CPU.



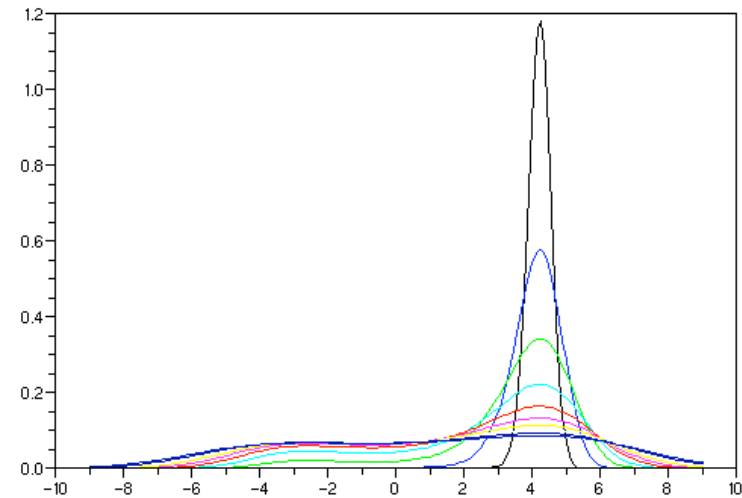
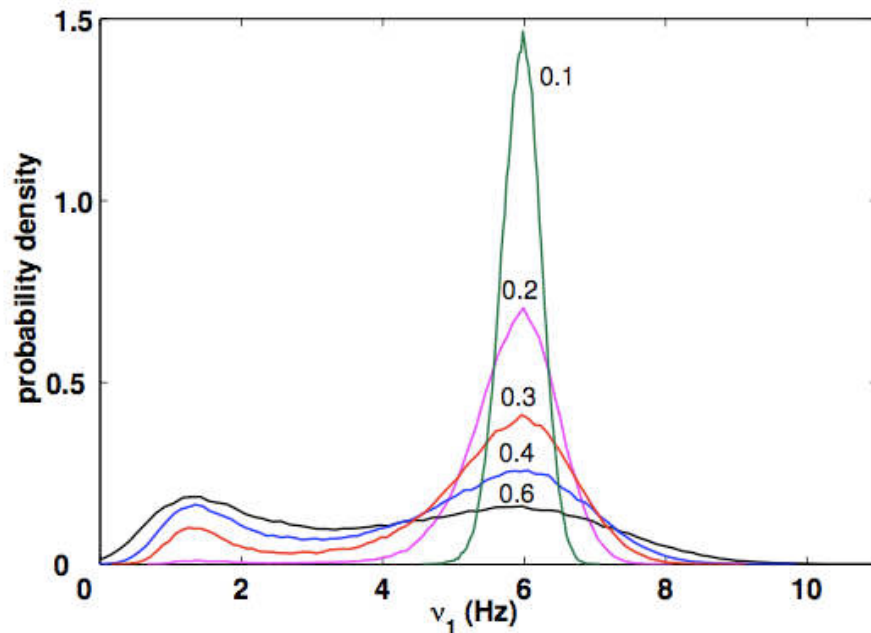
Evolution de $q(t, y)$ avec $\Delta\lambda = 0.1$

Comparaison : 2D vs. 1D



Marginales en y , $\Delta\lambda = 0, 0.01, 0.05, 0.1$.

1D vs. Deco-Martí



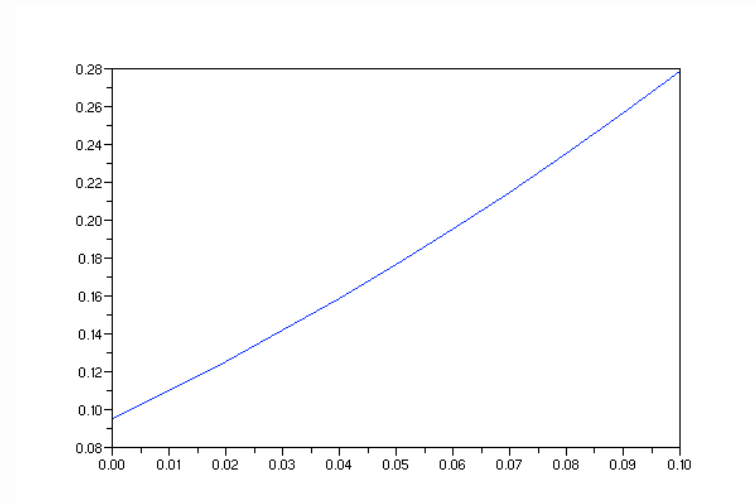
Gauche : Marginale en ν_1 obtenue par la méthode des moments, voir papier de Deco and Martí pour différents valeurs de $\beta \in [0.1, 0.6]$ et $\Delta\lambda = 0$.

Droite: Marginale en y obtenue pour le système réduit, β variable et $\Delta\lambda = 0$.

Temps de sortie 1D

Pour $\Delta\lambda$ fixé et β variable, la formule de Kramer donne:

$$\mathbb{E}(t) \sim \exp(H_G/\beta^2), \quad H_G = G_{max} - G_{min}$$

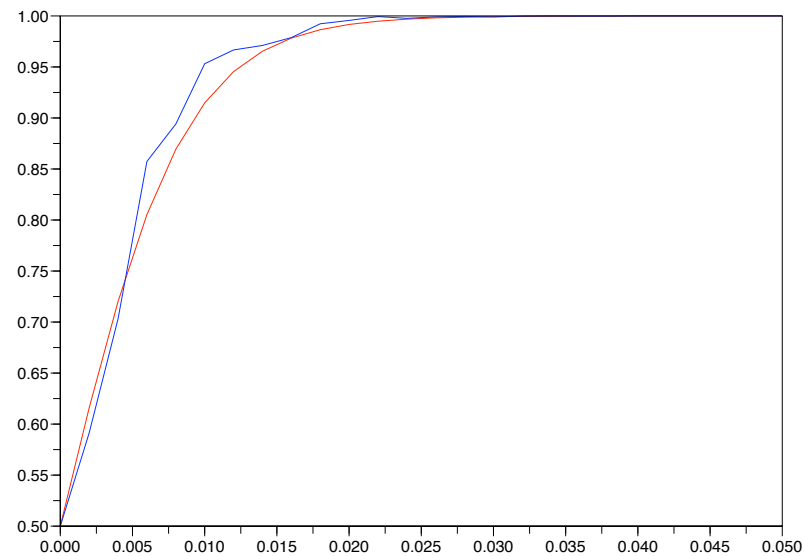


Différence de potentiel H_G en fonction de $\Delta\lambda$.

- Pas besoin de calculer la solution $q(t, y)$ du FP-1D.
- Valeur de H_G pour $\Delta\lambda = 0$ proche de celle extrapolée avec FP-2D.

Probabilité droite et gauche

Soient ρ^+ , ρ^- les prob. d'appartenir aux demi-plans: $[0, y_m]$, $[-y_m, 0]$
Pour le problème 2D : On remarque que la probabilité ρ^+ a un comportement exponentiel, $\rho^+(t) = \rho_\infty - a \exp(-t/\tau)$ dont nous pouvons extrapoler la valeur ρ_∞ à l'aide d'une régression exponentielle.



Valeurs ρ^+ (1D, rouge) et ρ_∞ (2D, blue) en fonction de $\Delta\lambda = 0, \dots, 0.05$.

Potentiel à 3 puits

Soit la sigmoïde définie par : $\phi(z) = \frac{\nu_c}{1 + \exp(-bz + \alpha)}$

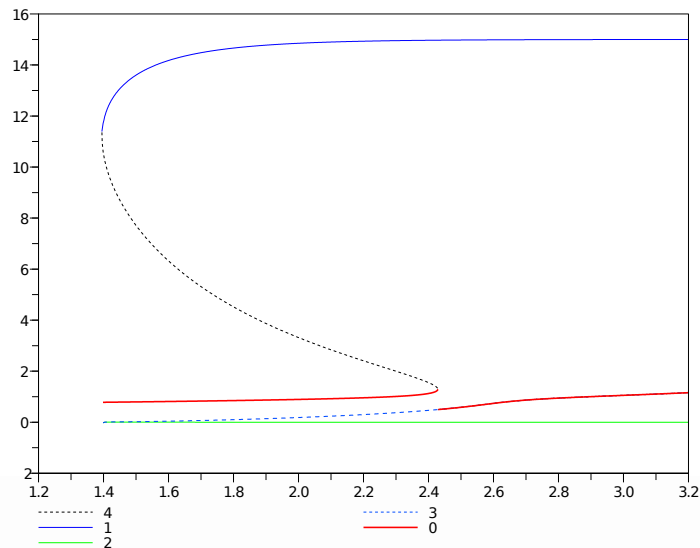
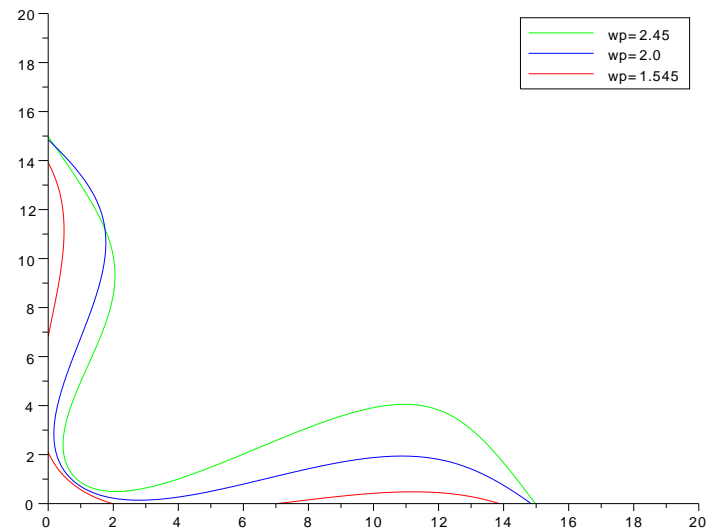


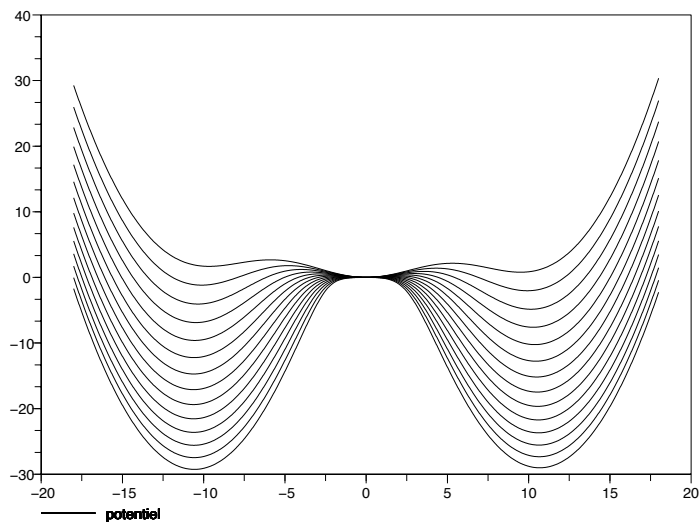
Diagramme de bifurcation



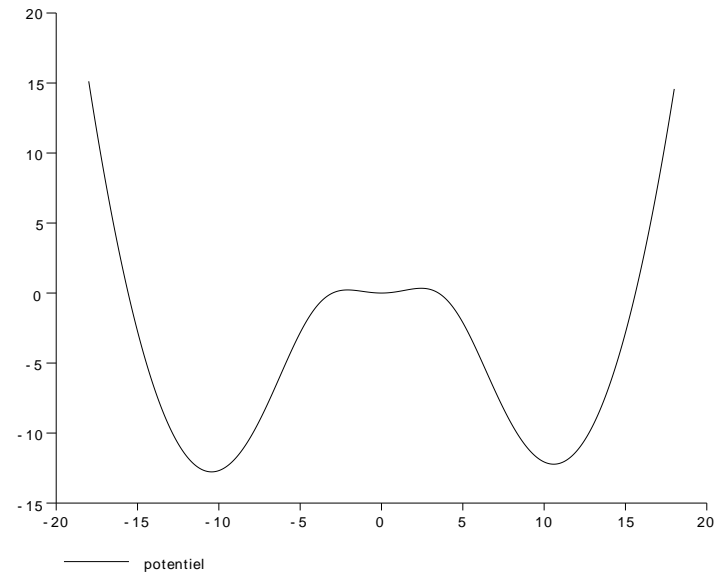
Variété lente dans le plan ν_1, ν_2

Le potentiel

On fixe $\Delta\lambda = 0$



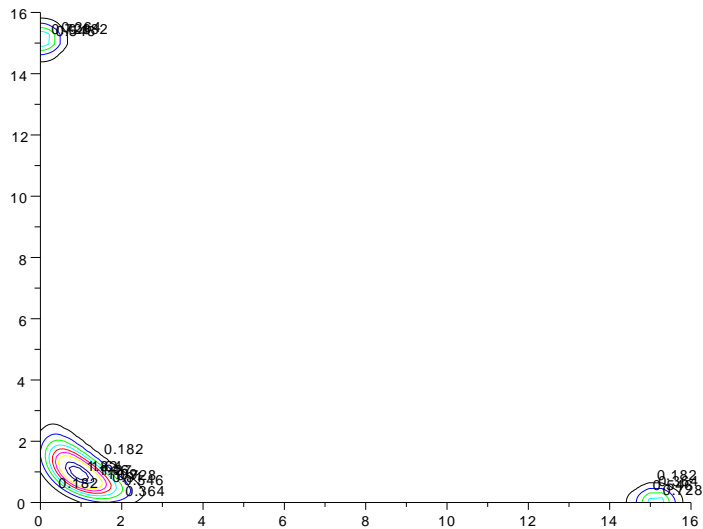
Potentiel G en y



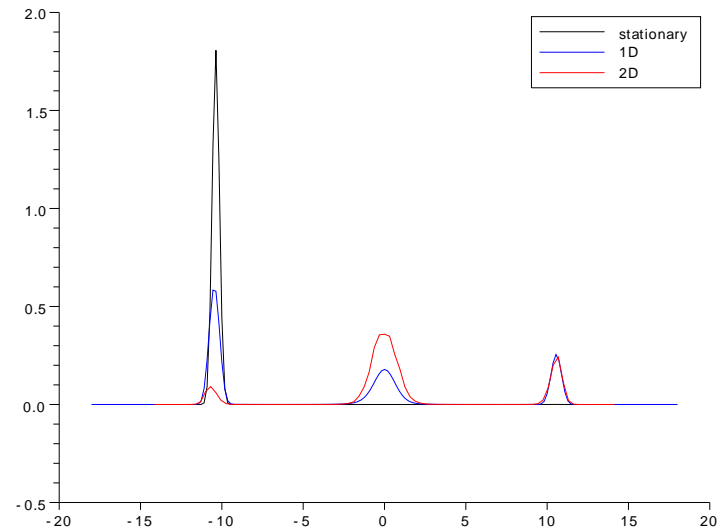
Potentiel G en y pour $w_+ = 2.0$

Lignes de contour et marginale en y

On fixe $w_+ = 2.0$ et $\Delta\lambda = 0.1$



Lignes de contour



Marginales en y

Conclusions

- Nous proposons une **réduction 1D** définie le long de la **variété lente**.
- Nous avons ainsi une **formulation "explicite"** de la solution stationnaire le long de la variété lente. \Rightarrow informations "macroscopiques" : temps de sortie, temps de réaction, performance.
- Le problème du long **temps de calcul** pour atteindre l'équilibre a été réduit par une résolution numérique en **implicite** de l'éq. de Fokker-Planck 1D.
- Les résultats numériques sont en accord avec ceux du problème de Fokker-Planck 2D et aussi avec ceux de Deco et Martí.
- Limite de la réduction 1D \Rightarrow analyse asymptotique de :

$$\partial_t f + \frac{1}{\varepsilon} \partial_x(hf) + \partial_y(gf) = \frac{\tilde{\beta}^2}{\sqrt{\varepsilon}} \Delta f$$