Applications aux neurosciences et compléments

Olivier FAUGERAS

2 décembre 2008

Plan

Plan

Plan

Plan

Plan

Sources de variabilité

- Bruit thermique dû au caractère discret des charges électriques.
- Nombre fini de canaux ioniques dont les fluctuations induisent des fluctuations du potentiel de membrane.
- Echecs des transmissions synaptiques.

Modélisation du bruit synaptique

- Les courants synaptiques sont décrits par l'équation

$$dI_f^{syn} = \sum_{i=1}^{N} \omega_i \sum_k \delta(t - t_i^k) \stackrel{\text{def}}{=} \sum_{i=1}^{N} \omega_i dS_i(t)$$

- Les $S_i(t)$ sont les processus ponctuels représentant les trains de spikes pré-synaptiques.
- Si l'on suppose que chaque train est poissonnien (moyenne μ_i et variance μ_i) et que les trains sont indépendants, I^{syn} est la somme de N processus de Poisson indépendants de moyenne $\omega_i \mu_i$ et de variance $\omega_i^2 \mu_i$.

Modélisation du bruit synaptique

- On suppose aussi que les ω_i sont tels qu'il existe μ et σ positifs tels que

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^N \omega_i \mu_i & \underset{N\to\infty}{\longrightarrow} & \mu \\ \sum_{i=1}^N \omega_i^2 \mu_i & \underset{N\to\infty}{\longrightarrow} & \sigma^2 \end{cases}$$

- Alors, par le théorème de Donsker

$$\sum_{i=1}^N \omega_i (S_i(t) - \mu_i t) \xrightarrow{\mathcal{L}} \sigma W_t$$

- Approximation de diffusion des courants synaptiques instantanés

$$I_t^{syn} = \mu t + \sigma W_t$$

Courants synaptiques à décroissance exponentielle

- Les courants synaptiques sont décrits par l'équation

$$\tau_s dI_t^{syn} = -I_t^{syn} dt + \sum_{i=1}^{N} \omega_i \sum_k \delta(t - t_i^k)$$

- Approximation de diffusion des courants synaptiques à décroissance exponentielle

$$\tau_s dI_t^{syn} = (-I_t^{syn} + \mu) dt + \sigma dW_t$$

Intègre et tire à fuite à courants synaptiques instantanés

- $$\begin{cases} \tau_m dV_t & = & (V_{\text{rest}} - V_t + I_e(t))dt + \sigma dW_t \\ V_0 & = & 0 \end{cases}$$
- On intègre

$$V_t = V_{\text{rest}}(1 - e^{-\frac{t}{\tau m}}) + \frac{1}{\tau m} \int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau m}} I_e(s)\, ds + \frac{\sigma}{\tau m} \int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau m}}\, dW_s$$

- V_t est la somme d'un processus déterministe et d'un processus stochastique défini à partir de $M_t = \int_0^t e^{\frac{s}{\tau m}}\, dW_s$

Intègre et tire à fuite à courants synaptiques instantanés

Théorème (Dubins-Schwarz)

Si M_t est une martingale continue telle que $\langle M \rangle_\infty = \infty$ p.s. $\left(\langle M \rangle_t = \mathbb{E}\left[\left(\int_0^t e^{\frac{s}{\tau_m}} \, dW_s \right)^2 \right] \right)$ alors il existe un mouvement brownien W tel que

$$M_t = W_{\langle M \rangle_t}$$

Intègre et tire à fuite à courants synaptiques instantanés

- Dans le cas précédent, $M_t = \int_0^t e^{\frac{s}{\tau_m}}\, dW_s$ et

$$\langle M \rangle_t = \frac{\tau_m}{2}\left(e^{2\frac{t}{\tau_m}} - 1\right)$$

- Le temps d'atteinte du seuil θ de déclenchement du potentiel d'action est donc un problème de premier temps d'atteinte d'un mouvement brownien à une frontière $a(t)$:

$$\int_0^t e^{\frac{s}{\tau_m}}\, dW_s = W_{\langle M \rangle_t} =$$

$$\frac{\tau_m}{\sigma}\left[(\theta(t) - V_{\text{rest}})e^{\frac{t}{\tau_m}} + V_{\text{rest}} - \frac{1}{\tau_m}\int_0^t e^{\frac{s}{\tau_m}} I_e(s)\, ds\right] \stackrel{\text{def}}{=} a(t)$$

Intègre et tire à courants synaptiques à décroissance exponentielle

- $$\left\{ \begin{array}{rcl} \tau_m dV_t & = & (V_{\rm rest} - V_t + I_e(t))dt + I_t^{syn} dt \\ \tau_s dI_t^{syn} & = & -I_t^{syn} dt + \sigma dW_t \end{array} \right.$$
- On intègre la première EDS

$$V_t = V_{\rm rest}(1 - e^{-\frac{t}{\tau_m}}) + \frac{1}{\tau_m} \int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau_m}} I_e(s)\, ds + \frac{1}{\tau_m} \int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau_m}} I_s^{syn}\, ds,$$

- et la seconde

$$I_t^{syn} = I_0^{syn} e^{-\frac{t}{\tau_s}} + \frac{\sigma}{\tau_s} \int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau_s}}\, dW_s,$$

- I_0^{syn} est une variable aléatoire donnée.

Intègre et tire à courants synaptiques à décroissance exponentielle

- On obtient finalement V_t comme la somme d'un processus déterministe

$$V_t = V_{\text{rest}}(1 - e^{-\frac{t}{\tau_m}}) + \frac{1}{\tau_m}\int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau_m}} I_e(s)\, ds + \frac{I_0^{syn}}{1-\frac{\tau_m}{\tau_s}}(e^{-\frac{t}{\tau_s}} - e^{-\frac{t}{\tau_m}}),$$

- et d'un processus stochastique où apparaît l'intégrale double d'un Brownien (un “Double Integral Process” ou DIP)

$$X_t = \int_0^t e^{s/\alpha}\left(\int_0^s e^{u/\tau_s} dW_u\right) ds \quad \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{\tau_m} - \frac{1}{\tau_s},$$

- avec le facteur

$$\frac{\sigma}{\tau_m \tau_s} e^{-\frac{t}{\tau_m}}$$

Intègre et tire à courants synaptiques à décroissance exponentielle

- Le temps d'atteinte du seuil θ de déclenchement du potentiel d'action est donc un problème de premier temps d'atteinte de l'intégrale double d'un mouvement brownien à une frontière déterministe.

Etude du DIP

- Soient f et g deux fonctions mesurables réelles, on définit

$$X_t = \int_0^t g(s) M_s ds = \int_0^t g(s) \left(\int_0^s f(u) dW_u \right) ds$$

- $\mathcal{F}_t^X \subset \mathcal{F}_t^M$
- M est une martingale. C'est un processus de Gauss-Markov.

Etude du DIP

- X_t n'est pas Markov, par contre le couple (X_t, M_t) l'est :

$$X_t = X_s + \int_s^t g(u)(M_u - M_s)\, du + M_s \int_s^t g(u)\, du$$

Conditionnellement à M_s le processus $\int_s^t g(u)(M_u - M_s)\, du$ est indépendant de $\mathcal{F}_s^M$ donc la loi de X_t sachant (X_s, M_s) est indépendante de la filtration $\mathcal{F}_t^{(X,M)}$. Il en est de même de M qui est une martingale.

- Le couple (X_t, M_t) est gaussien

Etude du DIP

- Si $Y_t = (X_t,\ M_t)$, $\mathbb{E}\left[Y_t\right] = 0$ et la matrice de covariance est

$$\mathbb{E}\left[Y_t^T\ Y_t\right] = \begin{bmatrix} \rho_X(t) & C_{(X,M)}(t) \\ C_{(X,M)}(t) & \rho_M(t) \end{bmatrix}$$

- avec

$$\begin{cases} \rho_M(t) & := \int_0^t f(s)^2 ds \\ \rho_X(t) & := 2\int_0^t g(s)\left(\int_0^s g(u)\rho_M(u)du\right) ds \\ C_{(X,M)}(t) & := \int_0^t g(s)\rho_M(s)ds \end{cases}$$

Processus de Gauss-Markov

- Soit $(X_t)_{t\geq 0}$ un processus de Gauss-Markov de moyenne nulle et de dimension 1.
- Il existe un mouvement brownien W, une fonction réelle h non décroissante et une fonction réelle g non nulle telles que

$$X_t = g(t) W_{h(t)}, \; t \geq 0$$

- D'où la fonction de corrélation

$$\mathbb{E}\left[X_t X_s\right] = g(t)g(s)(h(s) \wedge h(t))$$

- et la densité de la probabilité de transition

$$q(t, x|s, y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(h(t) - h(s))}} \exp\left(-\frac{\left(\frac{x}{g(t)} - \frac{y}{g(s)}\right)^2}{2(h(t) - h(s))} \right) \quad s \leq t$$

Processus de Gauss-Markov

- Loi du premier temps d'atteinte à une frontière $a(t)$ (Markov):

$$q(t, a(t)|0, x_0) = \int_0^t \mathbb{P}(t, a(t), \tau \in ds|0, x_0) = \int_0^t q(t, a(t)|s, a(s))p(s)ds = \int_0^t \frac{1}{\sqrt{2\pi(h(t)-h(s))}} \exp\left(-\frac{\left(\frac{a(t)}{g(t)} - \frac{a(s)}{g(s)}\right)^2}{2(h(t)-h(s))} \right) p(s)\, ds$$

- C'est une équation de Volterra du premier type en $p(s)$ faiblement singulière.

Processus de Gauss-Markov

- La singularité en $s = t$ est intégrable :

$$\begin{cases} h(t) - h(s) \underset{s \to t}{\sim} h'(t)(t-s) \\ \dfrac{\left(\frac{a(t)}{g(t)} - \frac{a(s)}{g(s)}\right)^2}{2(h(t)-h(s))} \underset{s \to t}{\sim} \dfrac{\left(\left[\frac{a}{g}\right]'(t)\right)^2}{2h'(t)}(t-s) \end{cases}$$

Application au neurone LIF avec des courants synaptiques instantanés

- Le potentiel de membrane dépend d'un processus de Gauss-Markov

$$U_t := \int_0^t e^{\frac{s-t}{\tau_m}} dW_s$$

- dont la fonction de corrélation vaut

$$\mathbb{E}\left[U_t U_s\right] = \frac{\tau_m}{2} e^{-(t+s)} \left(e^{\frac{2s}{\tau_m}} - 1 \right) \quad 0 \leq s \leq t$$

- D'où

$$\begin{cases} g(t) = e^{-t} \\ h(t) = \frac{\tau_m}{2} \left(e^{\frac{2t}{\tau_m}} - 1 \right) \end{cases}$$

- On vérifie que la méthode précédente peut s'appliquer

Rappels et compléments sur les formules de Feynman-Kac

- Soit X le processus de diffusion défini par l'EDS

$$dX_t = b(X_t)dt + \sigma(X_t)dW_t$$

- $W := ((W_t^{(i)})_{t\geq 0})_{i=1,\dots,d}$ est un processus de Wiener d-dimensionnel
- Le générateur infinitésimal est donné par

$$\mathcal{L}f(x) := \frac{1}{2}\sum_{i,j=1}^{d} a_{ij}(x)\frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j}f(x) + (b(x)\cdot\nabla)f(x)$$

- avec $a(x) = (a_{ij}(x))_{i,j} \in \mathcal{M}_d$ la matrice symétrique $a(x) = \sigma(x)\sigma^T(x)$.

Rappels et compléments sur les formules de Feynman-Kac

Soit D un domaine régulier borné, q une fonction $\mathcal{C}^2$ sur $\bar{D}$, f une fonction continue sur ∂D. Soit τ_D le premier temps d'atteinte de la frontière ∂D of D par le processus X solution de :

$$\tau_D := \inf\{t > 0; X_t \in \partial D\}$$

Soit u la solution de l'EDP avec condition de Dirichlet :

$$\begin{cases} \mathcal{L}u(x) + q(x)u(x) = 0 & \forall x \in D \\ u(x) = f(x) & \forall x \in \partial D \end{cases}$$

Rappels et compléments sur les formules de Feynman-Kac

Théorème

Si q est telle que :

$$\mathbb{E}_x \left[e^{\int_0^{\tau_D} q^+(X_s)ds} \right] < \infty$$

où $q^+(x) := max(q(x), 0)$*, alors la solution u de l'EDP peut s'écrire :*

$$u(x) = \mathbb{E}_x \left[f(X_{\tau_D}) e^{\int_0^{\tau_D} q(X_s)ds} \right]$$

Rappels et compléments sur les formules de Feynman-Kac

- Lien avec la transformation de Laplace (dimension 1)
- Soit $\tau_a(X)$ le premier temps d'atteinte de X à la frontière fixe a et $u_\lambda(x)$ la transformée de Laplace de $\tau_a(X)$ conditionnellement à $X_0 = x$:

$$\tau_a(X) := \inf\{t > 0; X_t = a\}$$

$$u_\lambda(x) := \mathbb{E}_x\left[e^{-\lambda\tau_a(X)}\right] \quad , \ \lambda \geq 0$$

Rappels et compléments sur les formules de Feynman-Kac

On a les deux théorèmes

Théorème

Si $x < a$, la transformée de Laplace $u_\lambda(x)$ est solution de l'EDO suivante avec les conditions aux limites :

$$\begin{cases} \mathcal{L}u_\lambda(x) - \lambda u_\lambda(x) = 0 \\ u_\lambda(a) = 1 \\ \lim_{x \to -\infty} u_\lambda(x) = 0 \end{cases}$$

Rappels et compléments sur les formules de Feynman-Kac

Théorème

La transformée de Laplace du premier temps d'atteinte d'un processus de diffusion de générateur $\mathcal{L}$ s'écrit :

$$\mathbb{E}_x\left[e^{-\lambda\tau_a(X)}\right] = \frac{\Psi_\lambda(x)}{\Psi_\lambda(a)}$$

où $\Psi_\lambda(\cdot)$ est proportionnel à l'unique solution croissante positive de

$$\mathcal{L}\Psi_\lambda = \lambda\Psi_\lambda$$

(c.a.d la fonction propre de l'opérateur $\mathcal{L}$ associé à la valeur propre λ).

Neurone LIF avec courant extérieur constant et des courants synaptiques instantanés

- On fait un changement d'origine

$$\begin{cases} dV_t = -\lambda V_t dt + dW_t \\ V_0 = x \in \mathbb{R} \end{cases}$$

- Le générateur infinitésimal

$$\mathcal{L}f(x) = \frac{1}{2}\frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(x) - \lambda x \frac{\partial f}{\partial x}(x), \quad x \in \mathbb{R}$$

Neurone LIF avec courant extérieur constant et des courants synaptiques instantanés

Théorème

Si $x < a$ la transformée de Laplace de $\tau_a(V)$ est donnée par

$$\mathbb{E}_x \left[e^{-\alpha \tau_a(V)} \right] = \frac{\mathcal{H}_{-\alpha/\lambda}(-x\sqrt{\lambda})}{\mathcal{H}_{-\alpha/\lambda}(-a\sqrt{\lambda})}$$

où $\mathcal{H}_\nu$ est la fonction de Hermite

Neurone LIF avec courant extérieur constant et des courants synaptiques instantanés

- En effet, cette transformée est donnée par

$$\begin{cases} \mathcal{L}u(x) & = \alpha u(x), \quad \text{pour} \quad x < a \\ u(a) & = 1 \\ \lim_{x \to -\infty} u(x) & = 0 \end{cases}$$

Neurone LIF avec courant extérieur constant et des courants synaptiques instantanés

- D'après l'un des théorèmes précédents la solution s'écrit

$$\mathbb{E}_x\left[e^{-\alpha\tau_a}\right] = \frac{\psi_\alpha(x)}{\psi_\alpha(a)}$$

- où $\psi_\alpha(\cdot)$ est, à un facteur multiplicatif près, l'unique solution croissante de $\mathcal{L}u = \alpha u$ qui, à un changement de variable près est l'équation des fonctions de Hermite :

$$f''(z) - 2zf'(x) + 2\nu f = 0$$

Fokker-Planck

Soit X un processus de diffusion solution de :

$$dX_t = b(X_t)\,dt + \sigma(X_t)\,dW_t.$$

Sous les conditions d'existence et d'unicité le processus existe et si sa fonction de transition

$$P(t,x,\Gamma) := \mathbb{P}\left(X_{t+s} \in \Gamma \middle| X_s = x\right)$$

a une densité par rapport à la mesure de Lebesgue $P(t,x,\Gamma) = \int_\Gamma p(t,x,y)\,dy$ qui satisfait des conditions de régularité sur $\frac{\partial p}{\partial t}$, $\frac{\partial p}{\partial x^i}$ and $\frac{\partial^2 p}{\partial x^i \partial x^j}$

Fokker-Planck

alors cette densité est solution de l'EDP :

$$\frac{\partial p(t,x,y)}{\partial t} = \frac{1}{2}\sum_{i,j=1}^{d} a_{i,j}(x)\frac{\partial^2 p(t,x,y)}{\partial x^i \partial x^j} + \sum_{j=1}^{d} b_j(x)\frac{\partial p(t,x,y)}{\partial x^j}.$$

c.a.d. $\frac{\partial p(t,x,y)}{\partial t} = \mathcal{L}_x p(t,x,y)$, où $\mathcal{L}_x$ est le générateur infinitésimal du processus. C'est l'équation de Kolmogorov directe.

Fokker-Planck

Sous des conditions de régularité sur $\frac{\partial p}{\partial t}$, $\frac{\partial p}{\partial y^i}$ and $\frac{\partial^2 p}{\partial y^i \partial y^j}$, la densité est aussi solution de l'équation de Kolmogorov inverse ou équation de Fokker-Planck :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{d} \frac{\partial^2 a_{i,j}(y) p(t,x,y)}{\partial y^i \partial y^j} - \sum_{j=1}^{d} \frac{\partial b^i(y) p(t,x,y)}{\partial y^i}$$

ou :

$$\frac{\partial p(t,x,y)}{\partial t} = \mathcal{L}_y^* p(t,x,y),$$

où $\mathcal{L}_y$ est l'adjoint du générateur infinitésimal du processus.

Fokker-Planck

Dans le cas du Brownien de dimension 1, $b = 0$, $\sigma = 1$:

$$\frac{\partial p(t,x,y)}{\partial t} = \frac{1}{2}\frac{\partial^2 p(t,x,y)}{\partial y^2}$$

C'est l'équation de la chaleur !