

Université
de Liège



UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté des Sciences Appliquées
Institut Montefiore

Résonance stochastique dans les modèles
neuronaux de type Hodgkin-Huxley:
Etude et Application

Travail de fin d'études réalisé par
Anne COLLARD
en vue de l'obtention du grade de
Master en Ingénieur Civil Biomédical
Promoteur: **Pr. R. SEPULCHRE**

Année Académique 2008-2009

Remerciements

Lors de la conception de ce mémoire, j'ai été aidée et encouragée par diverses personnes, que je tiens à remercier ici.

Tout d'abord, mon promoteur R. Sepulchre pour m'avoir proposé ce sujet et suivie tout au long de l'année.

Ensuite, G. Drion et V. Seutin, sans qui la dernière partie ce mémoire n'existerait pas.

Mes parents, outre m'avoir encouragée tout au long de mes études, ont eu l'immense tâche de relire ces pages, et je sais que ce n'était pas simple.

Nous avons eu l'honneur d'« inaugurer » la section Biomédicale, et si cette expérience fût aussi bonne pour moi, c'est en grande partie grâce aux personnes avec qui je l'ai vécue.

Merci donc à toutes mes collègues de la section Biomed'.

Merci aussi à T. Close et Q. Collard, qui m'ont supportée pendant mes sautes d'humeur, et ont su me remettre d'aplomb lorsqu'il le fallait, ainsi qu'à mes amies de toujours pour avoir pensé à m'aérer le cerveau de temps en temps.

Pour finir, je voudrais remercier ici mon grand-père, qui m'a légué son intérêt pour les sciences. Je pense qu'il serait fier de moi.

Résumé

En 1981, Benzi *et al* ont introduit le phénomène de résonance stochastique pour expliquer leurs observations sur les changements climatiques de notre planète. Depuis, ce phénomène a été largement étudié dans toutes sortes de domaines, dont la neurophysiologie.

La résonance stochastique est un phénomène qui peut se manifester dans des systèmes non-linéaires, lorsqu'une entrée peut être amplifiée (optimisée) grâce à la présence de bruit dans le système. La présence d'une barrière énergétique, d'un seuil à franchir, ... dans le système empêche généralement les signaux de faible amplitude d'être transmis. La présence de bruit permettra d'amplifier l'entrée faible et provoquera des transitions du système. Le signal faible sera alors transmis grâce au bruit.

Les neurones étant habituellement représentés par des systèmes à seuils, la théorie de la résonance stochastique a été largement utilisée dans ce contexte.

Ce travail pose les bases de la théorie de la résonance stochastique et introduit les principales mesures qui y sont liées, telles que le rapport signal-à-bruit et l'histogramme des intervalles de temps entre transitions. Ces mesures sont illustrées sur différentes sortes de modèles neuronaux, notamment le modèle de FitzHugh-Nagumo. Plusieurs variantes de ce dernier modèle sont introduites, et les différents résultats qui en résultent sont comparés.

Dans un deuxième temps, nous étudions l'effet du bruit sur un modèle de Hodgkin et Huxley. Ce modèle a été modifié de façon à prendre en compte l'effet de la concentration intracellulaire en calcium. Il est étudié dans deux cas de figures, notamment grâce à une réduction à deux dimensions permettant l'analyse du plan de phase du modèle réduit.

Cette recherche théorique combinée à des simulations numériques permettra d'aboutir à deux hypothèses biologiques, à savoir que les courants potassiques calcium-dépendants présents sur les neurones pourraient jouer le rôle de protecteurs de la dynamique du potentiel de membrane face au bruit et que les variations stochastiques de la concentration en calcium intracellulaire doivent être empêchées par un mécanisme biologique afin d'éviter des irrégularités d'émission de potentiels d'action.

Table des matières

Introduction	6
1 Phénomènes stochastiques dans les modèles NL	8
1.1 Introduction	8
1.2 Résonance stochastique	8
1.2.1 Historique	8
1.2.2 Ingrédients et concept	9
1.3 Effets communs de la RS	10
1.3.1 Entrée impulsionnelle	10
1.3.2 Entrée périodique	13
1.3.3 Autres phénomènes	15
Résonance stochastique aperiodique	15
Amplification paramétrique des signaux	15
Résonance cohérente	15
1.4 Etude mathématique	16
1.4.1 Processus stochastiques	16
1.4.2 Equation de Fokker-Planck	17
1.4.3 Rapport signal-à-bruit	19
1.4.4 Histogramme des intervalles de temps entre spikes	21
1.4.5 Histogramme de cycles	22
1.4.6 Information mutuelle	24
1.5 Illustrations en neurosciences	27
1.5.1 Modèle à seuil	27
1.5.2 Modèle de Hopfield	28
1.5.3 Modèle « Leaky Integrate-and-Fire »	32
1.5.4 Modèles excitables	34
1.5.5 Canaux ioniques	35
2 Neurodynamique	38
2.1 Introduction	38
2.2 Eléments d'électrophysiologie	38
2.2.1 Anatomie du neurone	38
2.2.2 Potentiel de repos	39
2.2.3 Potentiel d'action	40
2.3 Propriétés induites par le bruit : Etat des lieux de la recherche	40

2.4	Modèle de FitzHugh-Nagumo	43
2.4.1	Modèle de FitzHugh-Nagumo déterministe	43
2.4.2	Modèle de FitzHugh-Nagumo stochastique	46
2.4.3	Interprétation biologique des modèles	51
3	Modèle de Hodgkin-Huxley modifié	54
3.1	Introduction	54
3.2	Modèle utilisé	54
3.3	Réduction à deux dimensions	56
3.4	Effet du bruit	64
3.4.1	Impulsion en $t = 8$	64
3.4.2	Entrée périodique et bruit de Poisson	66
3.5	Résonance stochastique en configuration pacemaker	67
4	Application au neurone dopaminergique	70
4.1	Introduction	70
4.2	Observations expérimentales	70
4.3	Simulations numériques	71
4.3.1	Bruit membranaire	71
4.3.2	Oscillations stochastiques de $[Ca^{2+}]_{in}$	77
4.4	Amélioration de la transmission	79
4.4.1	Taux de burst	79
	Conclusion	82
A	Traitement statistique du signal	85
A.1	Caractérisation des processus stochastiques	85
A.1.1	Moments pour un temps fixé n	85
A.1.2	Moments pour 2 instants fixés	86
A.2	Classes principales des processus stochastiques	86
A.2.1	Processus stationnaires	86
A.3	Domaine fréquentiel	87
B	Méthodes numériques	90
B.1	Intégration des équations stochastiques	90
B.2	Calcul du SNR	91
B.3	Calcul de l'ISIH	92
B.4	Calcul du CH	92
	Bibliographie	93

Introduction

Sur bon nombre de points, le cerveau peut-être comparé à des instruments électroniques de haut-niveau. Les modèles mathématiques utilisés pour décrire les neurones utilisent la plupart du temps une analogie entre la membrane neuronale et un circuit RC, les canaux ioniques sont assimilés à des résistances variables,...

Cette analogie est tout à fait légitime car, comme nous le verrons dans ce mémoire, la membrane cellulaire crée une différence de potentiel. Ainsi, le potentiel électrique à l'intérieur d'une cellule est toujours plus négatif que celui trouvé à l'extérieur de celle-ci. Ce sont les fluctuations de ce « potentiel de membrane » qui transmettent l'information le long d'un neurone.

Les instruments électroniques sont tous soumis à diverses fluctuations non désirées (à du *bruit*). Il est donc logique de se demander ce qu'il en est dans les neurones.

Dans cette optique, nous étudierons dans les pages qui suivent le phénomène de *résonance stochastique*. Plusieurs autres phénomènes stochastiques existent, mais nous avons décidé de nous concentrer sur celui-ci, car la littérature à ce sujet, et notamment en ce qui concerne les neurosciences, est abondante. Ceci s'explique par le fait que les neurones sont habituellement décrits en termes de systèmes non linéaires présentant un seuil d'activation. La présence d'un tel seuil est par ailleurs une composante essentielle de la résonance stochastique. En outre, il existe des preuves expérimentales de son existence dans les neurones (par exemple dans les cellules mécanoréceptrices de l'écrevisse [1]).

Nous commencerons ce travail par une étude générale de la résonance stochastique dans les systèmes non-linéaires : le concept en lui-même, son historique, les différentes manières de l'observer... Nous passerons ensuite au cadre plus limité des neurosciences en illustrant la résonance stochastique sur divers modèles neuronaux. Ceci clôturera le premier chapitre.

Au second, nous continuerons à utiliser la littérature pour étudier plus en détail un modèle neuronal très connu : celui de FitzHugh-Nagumo. Ce modèle a été largement utilisé, aussi bien dans sa version « déterministe » (en l'absence de bruit) que dans sa version « stochastique » (en présence de bruit). Nous utiliserons trois variantes du modèle stochastique et expliquerons les différences observées entre ceux-ci.

La dynamique du potentiel de membrane est étudiée par la neurophysiologie. Une des principales méthodes de recherche dans ce domaine consiste à inhiber l'action d'un canal ionique (grâce à l'ajout de toxines spécifiques) et à observer les changements que cette inhibition induit sur l'émission de potentiels d'action. C'est ainsi que les chercheurs ont

pu remarquer qu'alors que les neurones dopaminergiques ont un caractère pacemaker très régulier, l'inhibition d'un canal particulier conduit à la production de potentiels d'actions à un rythme irrégulier, où se succèdent séquences de burst (potentiels d'actions très rapprochés dans le temps) et de silence.

La seconde partie de ce travail tentera alors, à partir de l'étude d'un modèle simple de ce type de neurone, d'expliquer comment cette irrégularité apparaît. Nous montrerons que si le modèle représentant le neurone « complet » et celui représentant le neurone « avec canal inhibé » se comportent de la même façon lors de simulations en l'absence de bruit, ce n'est plus le cas en présence d'un bruit membranaire. Cette différence sera expliquée grâce à la simple analyse du plan de phase des modèles.

Cette partie fera donc le lien entre la théorie générale de la résonance stochastique et un comportement réel des neurones. Elle introduira en outre une « extension » du concept de résonance stochastique au cas particulier des neurones pacemakers. L'existence de ce lien entre théorie et réalité prouve à nos yeux l'importance et l'impact que peut avoir la modélisation mathématique de mécanismes biologiques.

Chapitre 1

Phénomènes stochastiques dans les modèles non-linéaires

1.1 Introduction

Dans ce premier chapitre, nous poserons les bases de la théorie de la résonance stochastique. Nous commencerons par expliquer l'historique de ce concept puis en illustrerons les différents effets sur un modèle simple.

Les mesures principales liées à ce concept seront introduites et illustrés sur ce même modèle.

Nous terminerons par la présentation de différents modèles neuronaux et montrerons que tous ces modèles peuvent être soumis à de la résonance stochastique, à la condition d'être dans les bonnes plages de valeurs des paramètres.

1.2 Résonance stochastique

Si, à l'heure actuelle, l'électrophysiologie est un domaine où la résonance stochastique est intensivement étudiée, son concept a d'abord été introduit et utilisé dans d'autres domaines scientifiques. Les sections suivantes font l'historique de ce concept, en introduisent l'idée de base ainsi que les quelques ingrédients nécessaires à son application.

1.2.1 Historique

Le terme « résonance stochastique » fut introduit pour la première fois dans un article de Benzi *et al*[2] traitant de la modélisation des passages du climat de la Terre de période glaciaire à période de chaleur relative (et *vice-versa*). Ces changements sont périodiques, avec une période d'environ 100 000 ans.

Il a été observé que durant cette période, l'excentricité de l'orbite de la Terre varie. Ces variations peuvent être considérées comme un signal, mais les théories courantes de l'époque considéraient que les variations n'étaient pas assez fortes pour provoquer un changement si drastique du climat. Les auteurs ont donc introduit un « potentiel climatique » bistable, ce qui leur a permis de suggérer l'existence d'un phénomène de

coopération entre le signal (considéré comme faible) et d'autres fluctuations aléatoires (*i.e* du bruit provenant de l'environnement de la Terre, au sens large du terme). D'après eux, ce phénomène de coopération doit être pris en compte pour expliquer la périodicité effectivement observée.

Ce phénomène de coopération fut appelé *résonance stochastique* bien que les auteurs fussent conscients qu'il ne s'agissait pas d'une résonance au sens strict du terme, étant donné qu'il n'y avait pas de condition de concordance de fréquences. Une analogie peut toutefois être faite, en ce sens que le rapport signal à bruit (*signal-to-noise ratio*, SNR), qui est ici considéré comme la réponse du système, est maximisé quand certains paramètres (dans ce cas le bruit entrant) sont choisis près d'une valeur particulière.

En réalité, les premiers papiers concernant la résonance stochastique se concentraient sur le comportement du signal de sortie et pas sur le rapport signal à bruit de celui-ci. Le premier article où le SNR fut utilisé pour caractériser le phénomène de résonance stochastique démontrait en outre expérimentalement ce phénomène. Cet article, datant de 1983 (soit deux ans après la « découverte » du phénomène), avait comme sujet un circuit électronique connu sous le nom de balance de Schmitt¹ [3]. Ce circuit est particulièrement intéressant car il peut être modélisé par un système discret à deux états avec hystérésis, ce qui prouve que le phénomène n'est pas limité au seul potentiel à double puits.

Cinq ans plus tard, les physiciens commencèrent eux aussi à s'intéresser à ce phénomène par le biais d'un article en montrant l'existence dans un anneau-laser bistable, qui peut être amené à passer d'un mode « horloger » à un mode « anti-horloger » [4].

Depuis, une large variété de systèmes physiques ont démontré le phénomène de résonance stochastique, ce qui a permis de développer une théorie fournie à ce sujet. La résonance stochastique a traversé les frontières entre disciplines et est maintenant utilisée dans des domaines variés (chimie, ingénierie, ...) ainsi qu'en biologie, et principalement en neurosciences [5].

1.2.2 Ingrédients et concept

Les ingrédients essentiels à la résonance stochastique sont :

- Un système non linéaire. La majorité de la théorie est basée sur des systèmes bistables mais s'applique aussi aux systèmes dits « à seuil » (système les plus simples), ainsi qu'aux systèmes à puits unique et aux systèmes « integrate-and-fire » (aux systèmes excitables [6]).
- Une entrée déterministe (par la suite nous utiliserons principalement des impulsions et des entrées sinusoïdales)
- Un bruit aléatoire
- Une sortie.

La résonance stochastique est le résultat d'une coopération entre le bruit aléatoire et l'entrée déterministe (habituellement considérée comme faible), qui induit des passages *réguliers* du système d'un état à l'autre. Contrairement à ce qui est d'ordinaire pensé², le

1. Instrument à 2 seuils V_A et $V_B > V_A$ qui obéit à la logique suivante : il y a transition de A à B lorsque l'entrée dépasse V_B et si l'état n'est pas déjà à B , et vice-versa.

2. Par exemple en traitement du signal, où le bruit est d'ordinaire considéré comme nuisible

bruit peut ici augmenter la régularité des transitions.

Une autre façon de voir la résonance stochastique concerne le problème de la détection de signaux faibles dans des environnements bruités [7]. Si le système et le signal ne sont pas visibles et que la seule information disponible est la sortie du système, *i.e.* une série temporelle d'occurrences de transition, la résonance stochastique permet au système de devenir plus sensible lorsque du bruit est ajouté, puisque les occurrences se feront plus nombreuses, même lorsque le signal est faible. La sensibilité est optimale pour un certain niveau non-nul du bruit.

Pour un système linéaire ou faiblement non-linéaire, le SNR à la sortie doit égaler le SNR à l'entrée, ce qui implique qu'un accroissement du bruit à l'entrée provoque une diminution du SNR à la sortie. A l'inverse, la signature de la résonance stochastique est qu'une augmentation du bruit à l'entrée résulte en une augmentation du SNR à la sortie. La nature non-linéaire du système est donc cruciale pour ce phénomène.

1.3 Effets communs de la RS

Dans cette section, nous allons illustrer l'effet de la résonance stochastique sur la sortie des modèles non-linéaires.

Afin d'être cohérent tout au long de ce chapitre, nous utiliserons un modèle unique :

$$\dot{x} = -\frac{\partial U}{\partial x} + u(t) + \xi(t) \quad (1.1)$$

$$y = x \quad (1.2)$$

où le potentiel bistable [7] $U(x)$ est donné par $U(x) = -\frac{x^2}{2} + \frac{x^4}{4}$ [1](FIG. 1.1), $u(t)$ correspond à une entrée et $\xi(t)$ est un bruit aléatoire.

Considérons par exemple que x représente la position d'une bille dans le potentiel bistable. Si l'on se trouve dans les limites d'un amortissement infini (*i.e.* que le mouvement de la bille est approximé par l'équation ci-dessus) et qu'il n'y a ni entrée ni sortie ($u(t) = 0$ et $\xi(t) = 0$), la bille va se trouver dans un état de repos dans l'un des deux minima du potentiel (en ± 1).

En présence d'une quantité faible de stimulus aléatoire, la bille va passer la plupart du temps près de l'un des minima mais va aussi effectuer des transitions occasionnelles (aléatoires) par dessus la barrière de potentiel. Plus le bruit est important plus le taux auquel les « sauts » ont lieu augmente.

1.3.1 Entrée impulsionnelle

Etudions le cas d'une entrée impulsionnelle. Soit la condition initiale $x_0 = -1$. Le système est intégré durant 100 unités de temps, avec un pas h de 0.1. Au temps $t = 20$, une impulsion est fournie au système. Cette impulsion est multipliée par un facteur m , dont nous allons étudier l'influence.

Pour chaque intensité de l'impulsion, le système est intégré 10 fois. La probabilité de passer du puits de potentiel -1 au puits $+1$ est ensuite calculée. La figure 1.2 montre les résultats obtenus.

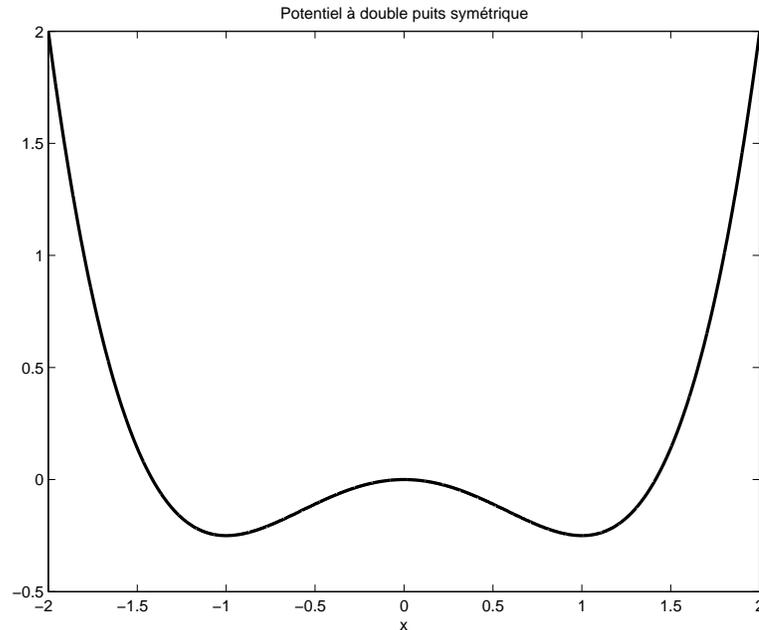


FIGURE 1.1 – Potentiel bistable symétrique : 2 puits en ± 1 séparés par une barrière de potentiel

Afin d'étudier l'effet du bruit, on a ajouté à l'intensité de l'impulsion un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et de différentes variances (voir TAB.1.1). Pour chaque observation, on ajoute au vecteur d'intensité initialement utilisé un vecteur de bruit. Les probabilités obtenues sont tracées en fonction de l'intensité « déterministe ».

	Variance
Bruit 1	$1 \cdot 10^{-2}$
Bruit 2	$2 \cdot 10^{-2}$
Bruit 3	0.3

TABLE 1.1 – Variances du bruit utilisées

La figure 1.3 montre l'effet des 3 variances. Pour plus de clarté, on a tracé des ajustements polynomiaux (de degré 8) sur les données.

Nous pouvons donc constater que le bruit a un effet de lissage sur la réponse impulsionnelle. Alors que sans bruit, la réponse est de type « tout ou rien » et présente un seuil, l'addition de bruit permet de passer d'un puits à l'autre pour des entrées déterministes inférieures à ce seuil.

Lorsque la variance du bruit augmente, la pente de l'ajustement diminue de plus en plus. Il faut cependant remarquer que le bruit 3 induit des passages d'un puits à l'autre même lorsque l'entrée est faible. Si le bruit augmente trop, il y a un risque de perte de cohérence entre l'entrée et les transitions, ce qui correspond à l'idée que l'on se fait habituellement du bruit (*i.e* qu'il est nuisible).

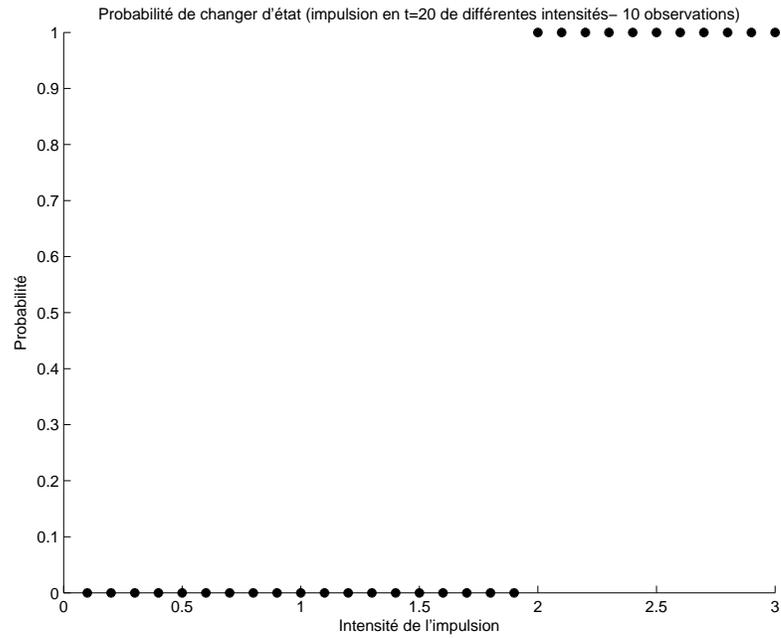


FIGURE 1.2 – Probabilité de passer d'un puits à l'autre en fonction de l'intensité de l'impulsion

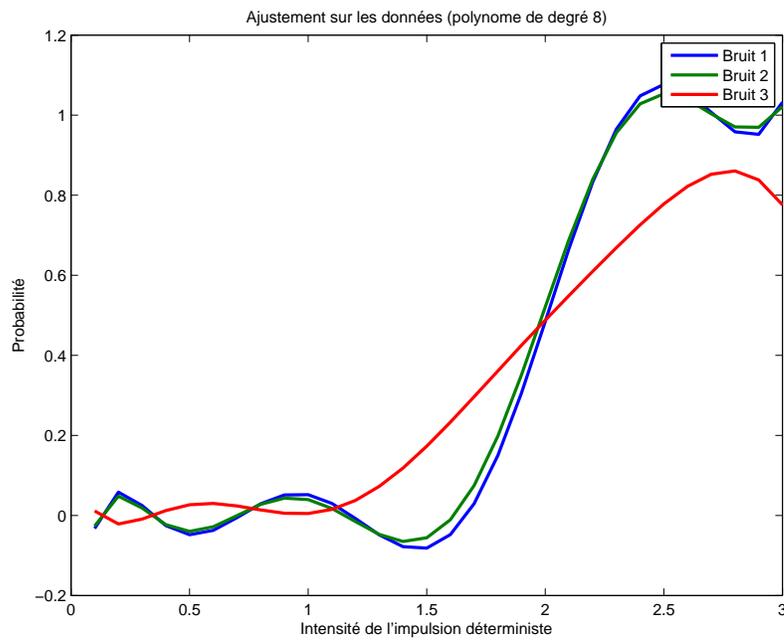


FIGURE 1.3 – Probabilités de passer d'un puits à l'autre en fonction de l'intensité de l'impulsion - Ajustements sur les résultats pour différentes variances de bruit

1.3.2 Entrée périodique

Ajoutons un signal périodique faible à notre modèle. Le qualificatif « faible » signifie ici qu'en l'absence de bruit, l'amplitude du signal est insuffisante pour forcer la particule à passer d'un puits à l'autre. Ce signal a comme effet de faire descendre le potentiel, d'abord à droite (ce qui signifie que la particule a plus de chance de se trouver en $+1$, puis à gauche (FIG 1.4).

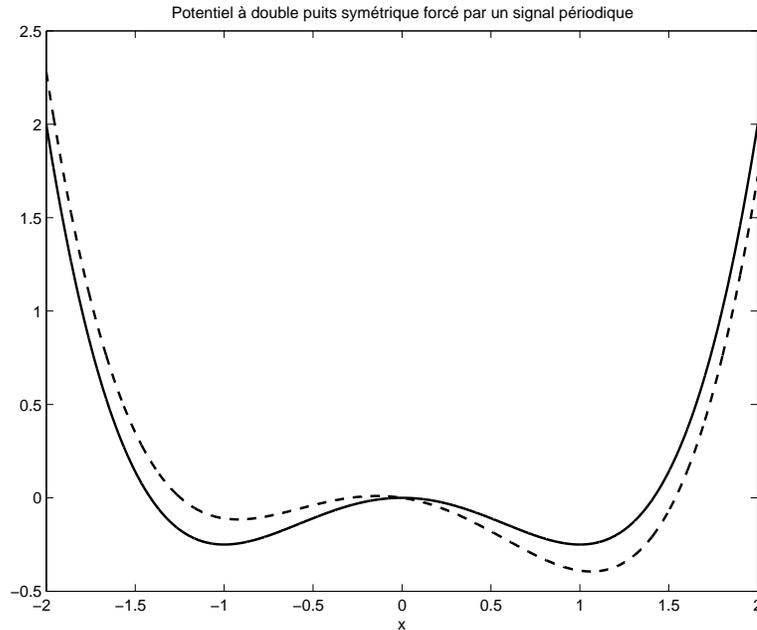


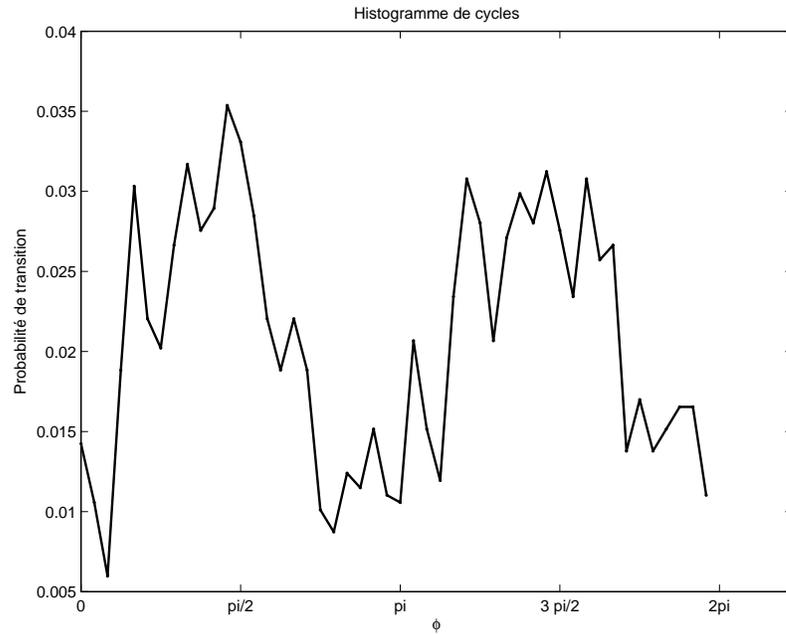
FIGURE 1.4 – Potentiel modulé par une sinusoïde

Ce signal périodique provoque la modulation du taux de fuite W , de telle sorte que W_+ (le taux de fuite à partir du puits $+$) oscille en quadrature de phase avec W_- (le taux de fuite à partir du puits $-$). Sans bruit, ces taux sont nuls, c'est-à-dire que, si nous reprenons l'exemple de la bille, celle-ci fera de petites oscillations autour d'un des puits, sans jamais pouvoir passer dans l'autre.

Lorsqu'on ajoute du bruit, les taux augmentent grâce au phénomène de coopération : la puissance du bruit incohérent alimente le signal de sortie cohérent. Si le bruit et le signal périodique vont dans le même sens (par exemple, le signal force la bille qui était en -1 à aller vers la barrière de potentiel, et le bruit aussi), l'addition de ces deux signaux peut permettre de passer de l'autre côté de la barrière. Il est donc logique de penser que les transitions seront plus nombreuses lorsque la valeur du signal périodique est maximale (en valeur absolue).

La figure 1.5 montre la probabilité de transition en fonction de $\phi = \text{mod}_{2\pi}(\omega t)$ pour le système considéré, avec une entrée périodique $u(t) = m \sin(\omega t)$ où $m = 0.025$ et $\omega = 0.5$. ϕ représente la phase de l'entrée.

On remarque que les maxima de probabilité sont éloignés de π et qu'ils se trouvent aux environs de $\pm \frac{\pi}{2}$, ce qui correspond aux maxima (en valeur absolue) de la fonction

FIGURE 1.5 – Probabilité de transition en fonction de ϕ

sinus. Entre ces deux points, l'addition du sinus et du bruit ne suffit pas toujours pour dépasser la barrière de potentiel, ce qui explique la réduction de probabilité de transition.

1.3.3 Autres phénomènes

Résonance stochastique aperiodique

Habituellement, les études sur la résonance stochastique impliquent un signal périodique. Certaines recherches ont utilisé des signaux aperiodiques et leurs résultats diffèrent de celles concernant des systèmes soumis à une entrée périodique. Cependant, ces études sont moins nombreuses et, dans le cadre de ce travail, nous nous contenterons d'exprimer les quelques grands résultats qu'elles exposent.

Chialvo *et al*, par exemple, ont tenté de montrer que la relation non monotone entre le bruit et la corrélation de la sortie à l'entrée associée à la résonance stochastique aperiodique (ASR, *Aperiodic Stochastic Resonance*) et à la résonance stochastique sans « tuning » (c'est-à-dire sans nécessité d'ajustement des paramètres du système et du bruit pour obtenir une transmission optimale) ne dépend pas de l'effet de coopération caractéristique de la résonance stochastique mais est plutôt la conséquence d'une linéarisation par le bruit de la fonction de transfert du système [8].

Amplification paramétrique des signaux

L'amplification paramétrique des signaux diffère de la résonance stochastique au niveau de l'introduction du bruit dans le système. La résonance stochastique utilise un bruit additif tandis que l'amplification paramétrique dépend principalement d'un bruit multiplicatif [9].

Résonance cohérente

La résonance cohérente désigne le même type de comportement que celui obtenu par la résonance stochastique, à l'exception que ce comportement n'est pas dû à une modulation externe. Autrement dit, la résonance cohérente est une résonance stochastique sans entrée. La fréquence qui est amplifiée est alors une fréquence propre au système. Certains systèmes peuvent exprimer les deux types de résonance selon les paramètres utilisés. La résonance cohérente a lieu lorsqu'on se place près d'un point de bifurcation du système, séparant un comportement avec point fixe d'un comportement avec cycle limite. Un exemple de système exprimant les deux types de résonance est illustré dans [10], le premier article introduisant la résonance cohérente (d'ailleurs à l'époque appelée « résonance stochastique sans modulation périodique externe »).

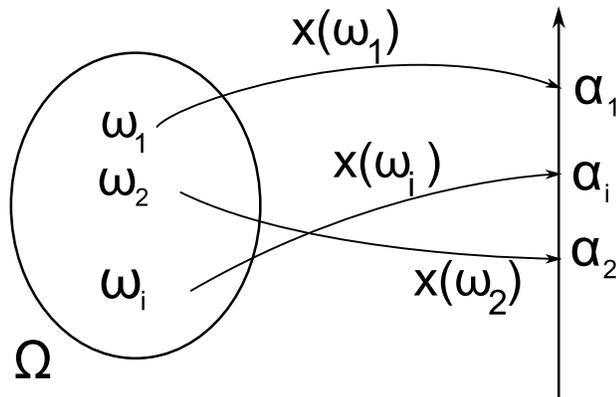
1.4 Etude mathématique

Cette section introduit divers concepts mathématiques particulièrement bien adaptés à l'étude de la résonance stochastique. Nous continuerons en outre à illustrer nos propos sur le modèle utilisé à la section précédente.

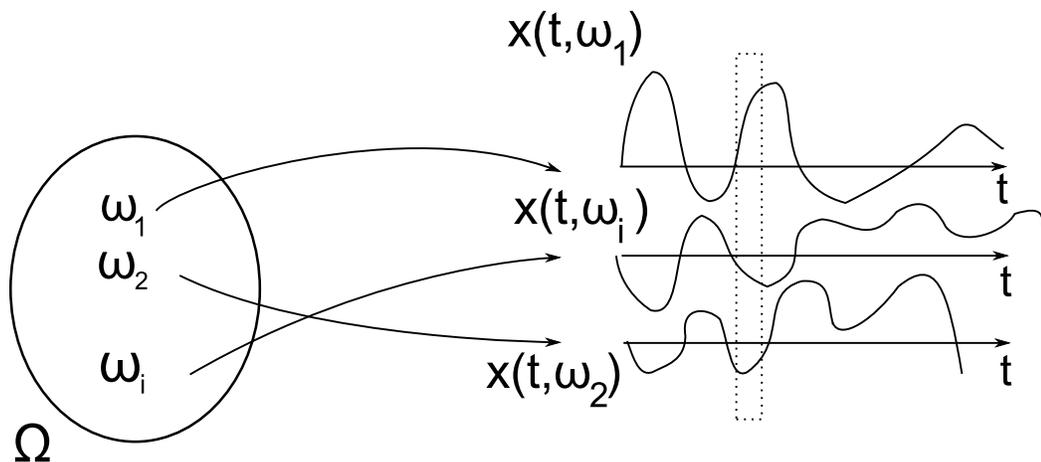
1.4.1 Processus stochastiques

Le concept même d'introduction de bruit dans un modèle implique la notion de processus stochastiques. Nous en rappellerons ici les principales propriétés, qui nous seront utiles par la suite.

Une variable aléatoire est une fonction mesurable qui associe un nombre à chaque résultat possible d'une expérience aléatoire, comme illustré ci-dessous.



De même, un *processus stochastique* ou *aléatoire* associe un signal (dépendant du temps) à chaque résultat possible d'une expérience aléatoire.



Le processus aléatoire dépend donc de deux paramètres t (ou n en temps discret) et ω le résultat d'une expérience aléatoire.

- Si l'on considère un événement fixé ω_i , nous avons que $x(t, \omega_i)$ est un signal déterministe fixé (entièrement déterminé par ω_i), ce que l'on appelle une *réalisation* du processus stochastique.
- Si l'on considère un temps t_0 fixé, alors le processus stochastique est une variable aléatoire (rectangle en pointillés dans le graphique).

Un processus aléatoire peut donc être vu comme une séquence de variables aléatoires indexée par le temps.

Un processus stochastique continu dans le temps possède des *incrémentés indépendants* si, pour toute séquence de temps $t_0 < t_1 < \dots < t_n$, les variables aléatoires données par

$$x(t_1, \omega) - x(t_0, \omega), x(t_2, \omega) - x(t_1, \omega), \dots, x(t_n, \omega) - x(t_{n-1}, \omega)$$

sont indépendantes.

La *fonction de probabilité de transition* $u(t, x|t', x')$ d'un processus stochastique est la densité de probabilité conditionnelle de x au temps t , sachant que le processus avait la valeur x au temps t' .

Un processus est dit *de Markov* si sa fonction de probabilité de transition vérifie l'équation de Chapman-Kolmogorov :

$$u(t_3, x_3|t_1, x_1) = \int_{-\infty}^{+\infty} u(t_2, x_2|t_1, x_1)u(t_3, x_3|t_2, x_2)dx_2$$

ce qui signifie qu'il ne faut pas connaître toute l'histoire du processus pour en trouver les valeurs suivantes, mais que la valeur au point précédent suffit.

Tout processus stochastique réel avec des incréments indépendants est un processus de Markov.

Un processus *de diffusion* est un processus de Markov dont la fonction de probabilité de transition satisfait les deux conditions suivantes.

- Il existe $D^{(2)}(x)$ et $D^{(1)}(x)$ tels que, pour tout $t \geq 0$ et pour tout $x \in \mathfrak{R}$,

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \int_{-\infty}^{+\infty} |x - y|u(t + h, y|t, x)dy = D^{(1)}(x)$$

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \int_{-\infty}^{+\infty} |x - y|^2u(t + h, y|t, x)dy = 2 D^{(2)}(x)$$

- Il existe un $\delta > 0$ tel que, pour tout $t \geq 0$ et pour tout $x \in \mathfrak{R}$,

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \int_{-\infty}^{+\infty} |x - y|^{2+\delta}u(t + h, y|t, x)dy = 0$$

1.4.2 Equation de Fokker-Planck

Soit une équation différentielle stochastique (SDE, *Stochastic Differential Equation*)

$$\frac{dx}{dt} = b(x) + \sigma(x)\xi$$

avec la condition initiale $x(0) = x^0$ et où ξ est un processus aléatoire de type « bruit ». Si la solution de cette SDE existe et est unique, alors c'est un processus de diffusion avec un terme $D^{(2)}(x) = \frac{\sigma^2}{2} > 0$ de coefficient de diffusion et $D^{(1)}(x) = b(x)$ de coefficient de dérive (drift).

Si les fonctions $\sigma, \frac{d\sigma}{dx}, \frac{d^2\sigma}{dx^2}, b, \frac{db}{dx}, \frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial x}$ et $\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$ sont continues pour $t > 0$ et $x \in \mathfrak{R}$, et si b, σ et leurs premières dérivées sont bornées alors le processus de diffusion $u(t, x)$ satisfait l'équation

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}[D^{(1)}(x)u(t, x)] + \frac{\partial^2}{\partial x^2}[D^{(2)}(x)u(t, x)]$$

qui est l'équation de Fokker Planck (ou équation de Kolmogorov forward)[11],[12].

Il peut être intéressant d'observer la solution stationnaire de cette équation (correspondant à $\frac{\partial u}{\partial t} = 0$), qui représente le comportement asymptotique du système décrit par l'équation différentielle stochastique.

L'équation aux dérivées partielles que constitue l'équation de Fokker-Planck devient dans ce cas une équation différentielle dépendant uniquement de x si le système est homogène (que les coefficients ne dépendent pas du temps). Il nous faut résoudre

$$\frac{1}{2} \frac{d^2[\sigma^2(x)u]}{dx^2} - \frac{d[b(x)u]}{dx} = 0$$

dont l'unique solution positive est

$$u^*(x) = \frac{c}{\sigma^2(x)} \exp B(x)$$

$$B(x) = \int_0^x \frac{2 b(y)}{\sigma^2(y)} dy$$

et la solution stationnaire dépend donc du terme multipliant le bruit.

Application au modèle Soit le modèle habituel, légèrement modifié :

$$\dot{x} = x - x^3 + u(t) + \sigma\xi(t) \tag{1.3}$$

Si l'on considère que $\xi(t)$ est un bruit blanc de moyenne nulle et de variance unitaire, la multiplication par σ en fera un bruit de variance σ^2 .

Nous pouvons facilement calculer $u^*(x)$, en considérant $u(t) = \text{cste}$ (afin de pouvoir utiliser les formules ci-dessus).

$$u^*(x) = \frac{c}{\sigma^2} \exp\left(\frac{1}{\sigma^2}\left(x^2 - \frac{x^4}{2} + u x\right)\right)$$

La figure 1.6 présente les résultats obtenus pour différentes valeurs de σ . On notera le changement d'échelle sur l'axe des ordonnées des différentes sous-figures.

Lorsque la variance du bruit augmente, la densité de probabilité perd progressivement sa forme de deux « pics ». En effet, l'augmentation du bruit implique un lissage de la densité stationnaire, qui est moins ponctuelle qu'auparavant.

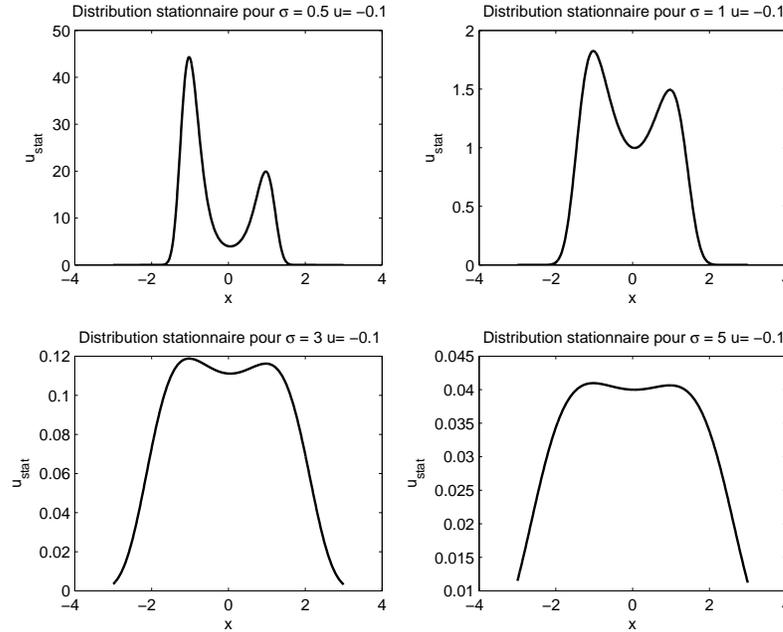


FIGURE 1.6 – Distribution stationnaire du modèle pour différentes valeurs de σ ; $c = 1$, $u = -0.1$.

Ici, l'entrée a été considérée comme étant constante et égale à -0.1 , ce qui explique que le « lobe » au-dessus du puits en -1 soit plus grand. En effet, l'entrée a tendance à ramener le système vers cet état. Cependant, l'augmentation du bruit fait « disparaître » cette prédominance. Il est bien entendu qu'une entrée égale à $+0.1$ aurait la conséquence inverse (lobe prédominant autour de 1).

Ceci est à mettre en relation avec le résultat trouvé au point précédent : lorsque la pente de la courbe reliant la probabilité de transition entre puits à l'intensité de l'impulsion diminue, cela signifie que la distribution de probabilité est plus étendue (et n'est plus concentrée en deux points précis), tout comme les graphiques précédents le montrent. Si l'on pense en terme de bille qui se déplace, lorsque le bruit augmente, la bille peut se trouver « en plus d'endroits » et n'est plus confinée autour des puits.

1.4.3 Rapport signal-à-bruit

La façon la plus commune de quantifier la résonance stochastique dans le cas d'une entrée périodique reste à ce jour le SNR [13]. Il peut facilement être obtenu en formant le spectre de puissance de la sortie (qui mesure le contenu fréquentiel d'une série temporelle). La sortie est obtenue en observant les transitions effectuées par le système. Chaque transition (de la gauche vers la droite dans cet exemple) donne lieu à la construction d'un « pulse » de longueur déterminée et de hauteur unitaire. Le reste de la sortie est à zéro. Le PSD (*Power Spectral Density*) d'un signal bruité est la transformée de Fourier de sa fonction d'autocorrélation (*cfr* à ce sujet l'annexe A). Les résultats typiques pour les signaux utilisés ici montrent un pic sur le spectre de puissance, à la fréquence du signal

d'entrée. Le SNR peut être obtenu en faisant le rapport entre l'importance de ce pic et le niveau de puissance du background.

Les théories développées, qu'elles concernent les systèmes bistables ou les systèmes à seuil, mènent toutes à une formule générale de calcul du SNR [13]

$$SNR \propto \left(\frac{\varepsilon \Delta U}{D}\right)^2 \exp(-\Delta U/D)$$

où

- ε est la force du signal d'entrée
- D est l'intensité du bruit entrant
- ΔU est une constante relative à la hauteur de la barrière ou du seuil

Cette formule correspond à la signature de la résonance stochastique : lorsque l'intensité du bruit D tend vers zéro le SNR tend lui aussi vers zéro (il n'y a pas de passages d'un puits à l'autre sans bruit si l'on considère une entrée faible). Si D augmente, le SNR augmente rapidement jusqu'à un maximum pour une certaine intensité optimale du bruit. Pour des intensités supérieures, le SNR diminue graduellement car l'effet coopératif disparaît et l'effet aléatoire l'emporte.

On obtient donc une courbe caractéristique en forme de cloche pour le SNR en fonction de l'intensité du bruit (FIG.1.7).

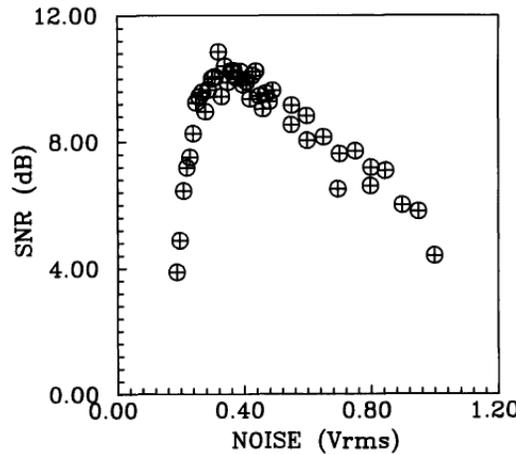


FIGURE 1.7 – Figure 4 de l'article [1] : SNR en fonction du bruit pour le modèle de FitzHugh-Nagumo

Pour notre modèle (EQ. 1.3), la courbe obtenue avec une entrée cosinusoidale ($u(t) = m \cos(\omega t)$ avec $m = 0.05$ et $\omega = \frac{\pi}{2}$) est tracée à la figure 1.8. Le spectre de puissance fait donc apparaître un pic pour la fréquence de 0.25. Nous avons fait varier σ de 0.004 à 0.3 par pas de 0.001, et répété l'intégration du modèle 25 fois. A chaque intégration, le SNR est donné par la hauteur du pic par rapport au niveau du background à la fréquence du signal d'entrée [13].

Après une moyenne sur les observations, les SNR sont tracés en fonction de σ .

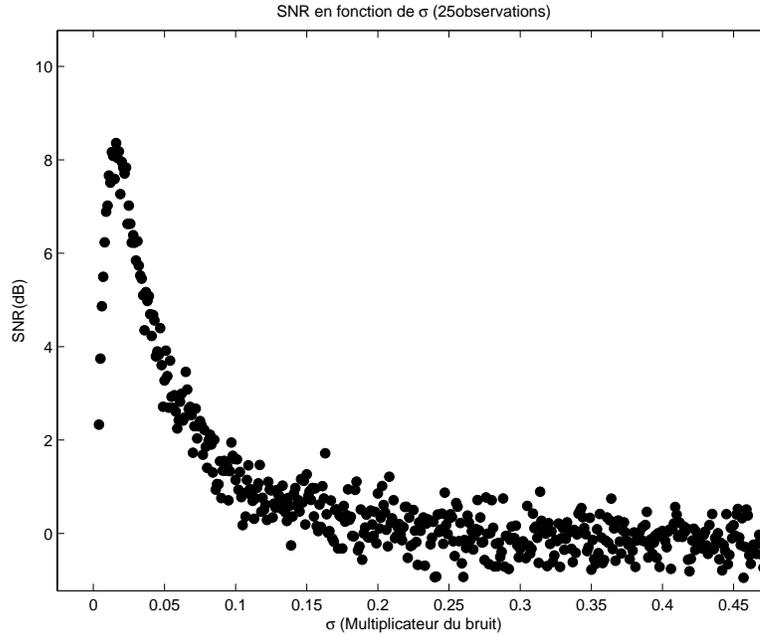


FIGURE 1.8 – Courbe caractéristique de la résonance stochastique : SNR en fonction de l'intensité du bruit

1.4.4 Histogramme des intervalles de temps entre spikes

Cet outil (abrégé ISIH pour *Interspike Interval Histogram*), principalement utilisé en neurodynamique, est constitué de l'assemblage dans un histogramme des intervalles de temps entre deux transitions successives. Les histogrammes habituellement obtenus expérimentalement (par exemple, lors de l'enregistrement d'un neurone du cortex visuel primaire du chat stimulé par des signaux périodiques) ont deux caractéristiques importantes [14] :

- Les « modes »(pics de l'histogramme) sont localisés aux multiples entiers de la période du stimulus
- L'amplitude des pics diminue rapidement, de manière presque exponentielle.

Les auteurs de l'article [14] ont tenté de découvrir un mécanisme simple expliquant ces caractéristiques pour le même modèle que celui que nous utilisons.

Comme expliqué à la section 1.3, la seule présence de bruit va induire des transitions aléatoires d'un puits à l'autre, tandis que lorsque $u(t) \neq 0$, les temps de transition vont devenir corrélés à la fonction périodique (à un certain niveau) vu le phénomène de résonance stochastique.

Si l'on s'intéresse uniquement aux intervalles de temps entre les transitions (sans s'occuper des mouvements de la bille dans les puits), la dynamique du système peut être remplacée par une dynamique à deux états, telle que par exemple la balance de Schmitt (1.2.1). Le seul paramètre ayant un impact sur la réponse est donc la hauteur de la barrière de potentiel et la localisation des deux états stables (notre potentiel étant symétrique).

La réponse d'un tel système est illustrée à la figure 1.9. Comme indiqué sur le graphique, il y a seulement deux « types de mesure »des intervalles de temps possibles :

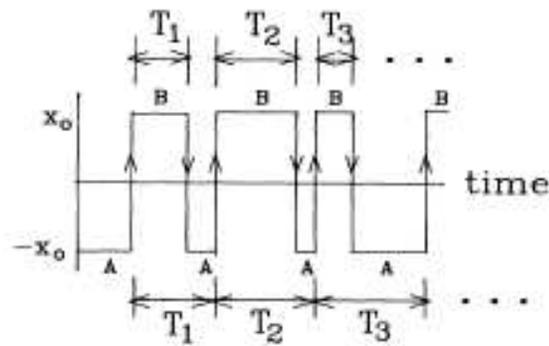


FIGURE 1.9 – Figure 2 de [14] : Sortie d’un système à deux états soumis à une stimulation périodique et du bruit ; Les deux états stables ± 1 sont étiquetés A et B

- La séquence sur le haut du graphique mesure les temps passés dans le puits B . Ce processus est appelé $ABBA$ et résulte en un ISIH dont les modes sont localisés aux multiples entiers impairs de la période du stimulus.
- La séquence du bas du graphique mesure les intervalles entre deux transitions ayant lieu « dans le même sens ». Ce processus est appelé $ABAB$ et résulte en un ISIH dont les modes sont localisés à tous les multiples entiers de la période du stimulus, comme le montre la figure 1.10, où la période du signal d’entrée vaut 2.

Le système possède donc la même caractéristique que celle observée pour des expériences biologiques. En outre, la figure 1.10 exhibe une décroissance exponentielle de l’amplitude des pics (fait confirmé par la figure 1.11 qui utilise une échelle semi-logarithmique pour laquelle la décroissance exponentielle devient linéaire).

Cette décroissance est elle aussi présente sur les diagrammes expérimentaux. Dans les simulations de [14], les auteurs ont trouvé que la constante de décroissance λ dépendait du stimulus et du bruit.

Il faut garder à l’esprit que cette configuration particulière des ISIH est observable uniquement en présence de bruit, ce qui en fait une « signature » de la résonance stochastique.

En outre, lorsque le bruit augmente, les amplitudes des premiers pics forment une courbe en forme de cloche (FIG.1.12) [15],[13] (semblable à celle formée par le SNR). Ce phénomène est bien entendu une autre signature de la résonance stochastique.

1.4.5 Histogramme de cycles

Cette mesure, plus utilisée dans le domaine de la neurophysiologie [16], est en fait celle déjà utilisée pour tracer la figure 1.5. Dans le domaine des neurosciences, elle représente la probabilité d’occurrence d’un spike (potentiel d’action) en fonction de la phase φ du signal périodique. Dans notre exemple, c’était la probabilité de transition d’un puits à l’autre qui était calculée. La phase du signal est une fonction linéairement croissante dans $[0, T]$ où T est la période du signal. Habituellement, la période est divisée en un certain nombre d’intervalles, et le nombre d’événements se produisant par intervalle est compté.

La figure 1.13 représente différents histogrammes de cycles pour différentes intensités

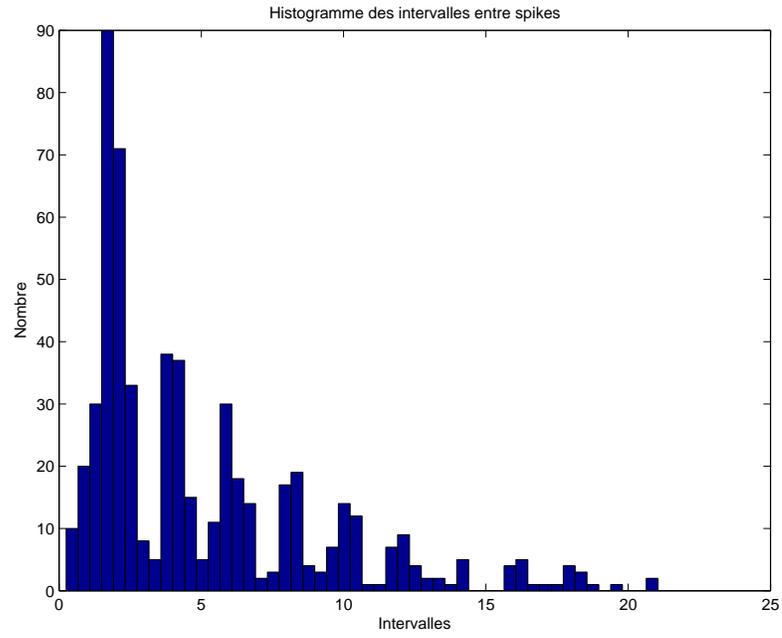


FIGURE 1.10 – ISIH mesuré sur le modèle conceptuel pour une séquence *ABAB* (détection des transitions de -1 à 1)- $m = 0.1$, $\omega = \pi$, $\sigma = 0.6$

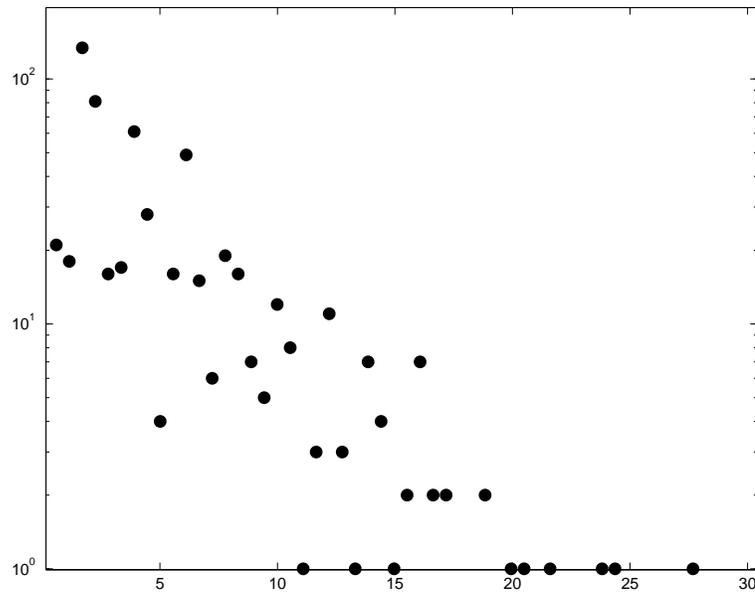


FIGURE 1.11 – Axes semi-logarithmiques

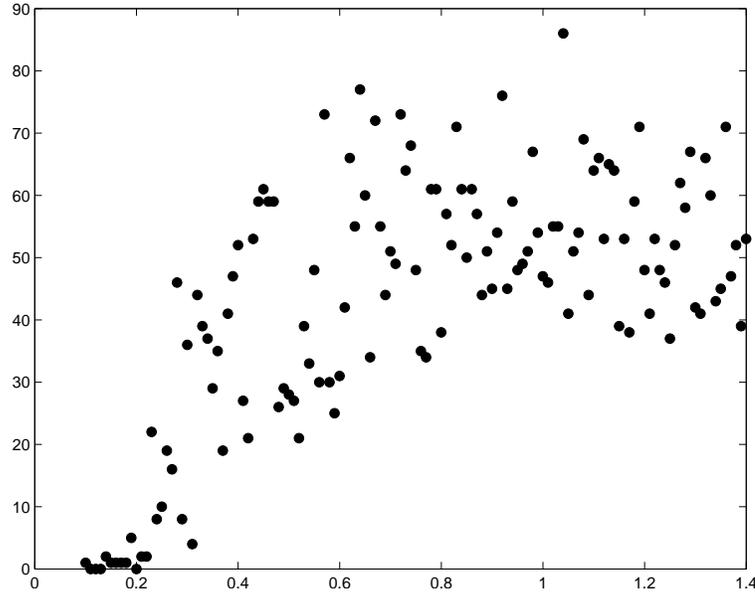


FIGURE 1.12 – Amplitude du pic correspondant à 4 unités de temps d'intervalle pour des intensités croissantes du bruit

de bruit et périodes de signal (signal sinusoïdal). Le modèle utilisé est un modèle de FitzHugh-Nagumo :

$$\epsilon \dot{v} = v(v - a)(1 - v) - w + A + S(t) + \xi(t)$$

$$\dot{w} = v - w - b$$

où $v(t)$ est une variable dite rapide et $w(t)$ la variable lente (de récupération). A est une constante d'activation, ϵ , a et b sont des paramètres. $S(t)$ est le signal et $\xi(t)$ le bruit. Ce modèle sera expliqué plus en détail au chapitre suivant.

On remarquera que certains ensembles de paramètres mènent à des histogrammes ressemblant à une demi-vague. C'est le cas des intensités de bruit faibles combinées avec toutes les périodes et des périodes faibles combinées avec toutes les intensités de bruit. Dans ces cas, il existe une valeur particulière de la phase pour laquelle la probabilité d'émettre un potentiel d'action est maximale. Ce phénomène est appelé « blocage de phase ». Cette probabilité est en outre faible sur un intervalle de phase d'environ π rad.

Lorsque l'on s'éloigne de ces ensembles de paramètres, les histogrammes ressemblent de plus en plus au signal sinusoïdal.

Ces observations sont donc le signe d'une résonance stochastique : lorsque le bruit augmente, la corrélation entre le signal et le bruit augmente.

1.4.6 Information mutuelle

Les outils présentés jusqu'à présent se focalisaient sur des entrées impulsionnelles, constantes ou périodiques. Les signaux du monde réel sont rarement de cette nature, et beaucoup plus souvent de type apériodique. Certains signaux biologiques ressemblent

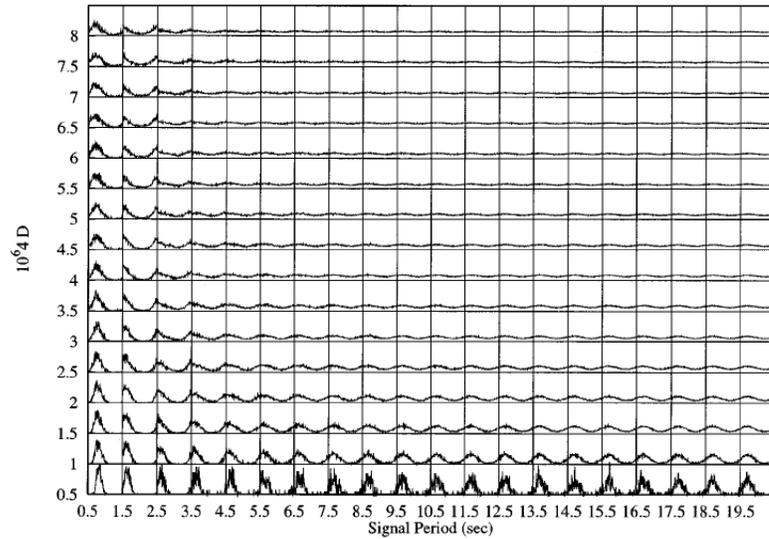


FIGURE 1.13 – FIG 11 de l'article [8] Histogrammes de cycle pour différentes intensités du bruit et périodes du signal

d'ailleurs plus au résultat d'un processus stochastique qu'à un quelconque processus déterministe. Les mesures précédentes ne se prêtant pas bien à ce type de signal, il nous est nécessaire d'utiliser d'autres outils, tels que ceux fournis par la théorie de l'information.

Un des outils utilisés est la mesure d'information mutuelle (MI) entre le signal d'entrée et le signal de sortie [17]. En accord avec le SNR, la relation entre le MI et le bruit indique un pic, c'est-à-dire qu'il existe une valeur du bruit pour laquelle l'information mutuelle est maximale.

Exemple Soit un canal de communication binaire dont la sortie est $y = \theta(x+n)$ [17]. Le signal x est une variable aléatoire binaire qui prend la valeur 1 avec une probabilité de P_x et la valeur -1 avec une probabilité $P_x^- = 1 - P_x$, n est une variable aléatoire Gaussienne de moyenne nulle et de variance σ^2 . La fonction θ est une fonction de seuil, ce qui signifie que $y = 1$ si $x+n > \mathcal{Q}$ et $y = -1$ sinon, où la constante \mathcal{Q} est la valeur du seuil. On note P_y et P_y^- les probabilités de ces deux situations.

L'information mutuelle entre l'entrée et la sortie est donnée par

$$I(X, Y) = H(Y) - H(Y|X)$$

où $H(Y)$ est l'entropie de Y , donnée par $-P_y \log_2 P_y - P_y^- \log_2 P_y^-$ et $H(Y|X)$ est l'entropie conditionnelle de Y sachant X .

$$H(Y|X) = P_x(-P_{y|x} \log_2 P_{y|x} - P_{\bar{y}|x} \log_2 P_{\bar{y}|x}) + P_x^-(-P_{y|\bar{x}} \log_2 P_{y|\bar{x}} - P_{\bar{y}|\bar{x}} \log_2 P_{\bar{y}|\bar{x}})$$

Dans cet exemple, la sortie vaut 1 lorsque

- Le signal est égal à 1 et le bruit est supérieur à $\mathcal{Q} - 1$

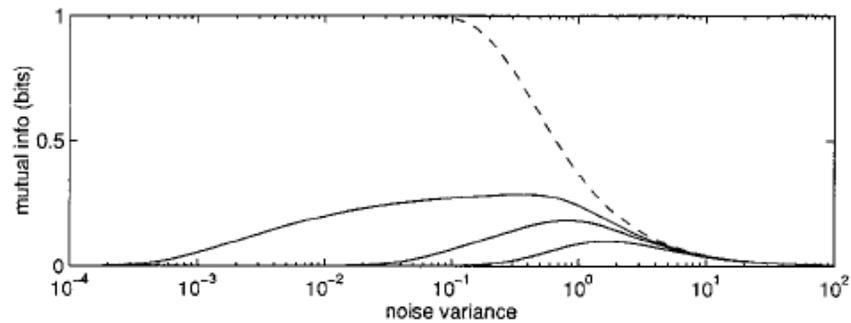


FIGURE 1.14 – FIG.1 de [17] : Information mutuelle en fonction de σ^2 pour différentes valeurs de \mathcal{Q}

– Le signal est égal à -1 et le bruit est supérieur à $1 + \mathcal{Q}$.

Ces probabilités peuvent être facilement calculées par la loi normale. La figure 1.14 représente l'information mutuelle en fonction de la variance du bruit pour différentes valeurs de seuils.

Les 4 différentes valeurs sont $\mathcal{Q} = 0, 1.25, 2.5, 5$. Nous voyons facilement que pour tous les $|\mathcal{Q}| < 1$, l'information transmise est unitaire jusqu'à une valeur critique du bruit. En effet, pour ces valeurs de seuils et pour un bruit faible, la valeur de y suivra toujours celle de x . Lorsque le bruit augmente, l'information mutuelle décroît rapidement. Dans ces conditions, le bruit est nuisible et le canal fonctionne mieux sans. Pour des valeurs de seuil supérieures en valeur absolue à 1 il n'en est pas de même puisque \mathcal{Q} est hors de l'intervalle de valeurs de x . Le bruit est donc « utile » en ce sens qu'il permet d'atteindre le seuil. En l'absence de bruit, la sortie est indépendante du bruit et l'information mutuelle est donc nulle. Lorsque celui-ci augmente, le seuil peut être atteint et I augmente. Il existe cependant une valeur de bruit au-delà de laquelle l'information mutuelle diminue, car la cohérence est perdue. Il y a donc pour chaque valeur de \mathcal{Q} une valeur du bruit pour laquelle l'information mutuelle est maximale (en analogie avec un SNR maximal).

1.5 Illustrations en neurosciences

Il existe de nombreux modèles pour représenter les neurones, chacun ayant leurs avantages, se focalisant souvent sur une propriété bien comprise des neurones. Cette section a pour but d'en introduire quelques-uns, alors que la chapitre suivant se focalisera sur un des modèles les plus répandus, celui de FitzHugh-Nagumo. Les différents outils de caractérisation de la résonance stochastique déjà présentés seront de plus illustrés sur ces modèles.

Nous nous plaçons ici dans le cadre de neurones sensoriels, pour lesquels les entrées peuvent effectivement être de type analogique. Les neurones centraux, eux, reçoivent des signaux de type « trains de potentiels d'action ». La littérature à ce sujet est nettement moins fournie que pour le cas des neurones sensoriels, bien que ce cas constitue vraisemblablement un sujet qui mériterait d'être étudié [18].

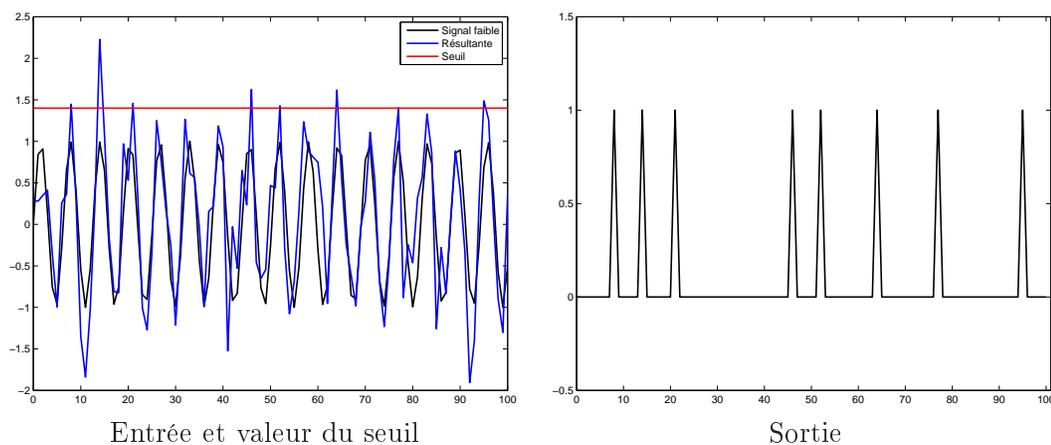
1.5.1 Modèle à seuil

Le modèle le plus simple pour représenter les neurones est le modèle à seuil. Il se base sur une unique caractéristique des neurones : ils émettent un potentiel d'action lorsque la différence de potentiel de la membrane est supérieure à un seuil fixe.

Ce modèle très simple nous permet d'expliquer le phénomène de résonance stochastique différemment. La non-linéarité nécessaire à la résonance stochastique provient du caractère « tout ou rien » de ce système (caractéristique retrouvée dans la plupart des neurones).

Si le signal est faible, il ne dépasse jamais le seuil et la sortie reste nulle (de même que le système présenté auparavant ne changeait pas d'état pour des conditions initiales faibles en l'absence de bruit). L'ajout de bruit permet à la résultante de franchir le seuil et donc d'émettre des pulses. La sortie exprimera le comportement périodique du signal, et ceci tant que le bruit ne sera pas trop élevé. En effet, si le bruit est trop grand, il peut donner lieu à des pulses par lui-même (sans l'aide du signal faible).

Les figures suivantes illustrent ce mécanisme.



1.5.2 Modèle de Hopfield

Ce modèle, développé en 1982 dans le cadre de l'apprentissage automatique [19] reste relativement simple et se base sur la propriété de seuil des neurones. L'effet de l'entrée est modulé par une fonction de saturation.

Le modèle de Hopfield pour un réseau de 2 neurones excitateurs s'exprime par les équations suivantes.

$$\dot{x}_1 = -x_1 + \text{sat}(x_2) \quad (1.4)$$

$$\dot{x}_2 = -x_2 + \text{sat}(x_1) \quad (1.5)$$

où la fonction de saturation a été choisie telle que

$$\text{sat}(x) = \frac{a x^3}{b + x^3}$$

avec $a = \frac{7}{6}$, $b = \frac{1}{6}$. Ce système bistable est illustré à la figure 1.15. Si les neurones étaient inhibiteurs, les signes + des équations précédentes seraient remplacés par des signes -, car l'effet est inverse.

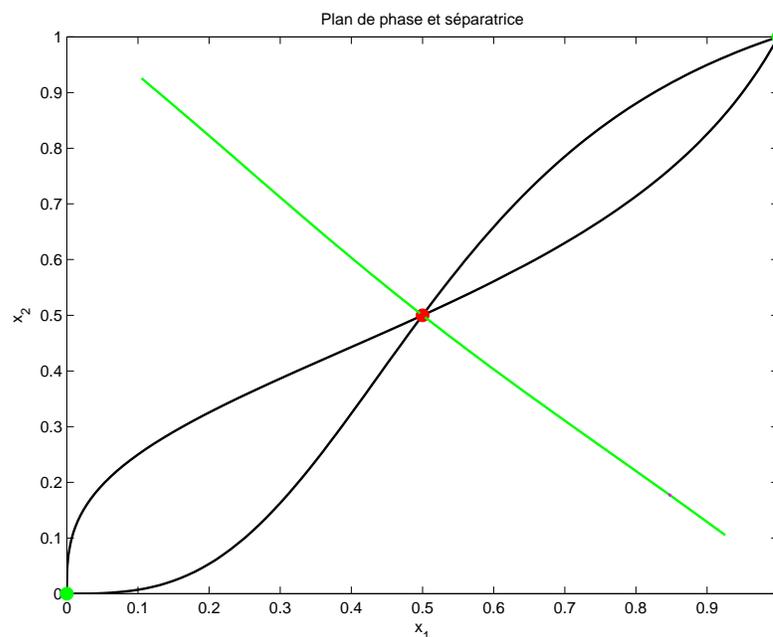


FIGURE 1.15 – Plan de phase d'un réseau de Hopfield E-E

Ce système est représentatif d'une mémoire à deux états. En effet, si l'on est par exemple dans l'état $(0, 0)$ et qu'une stimulation apparaît, le système reviendra soit à l'état $(0, 0)$ si la stimulation n'a pas permis de sortir du bassin d'attraction de cet état, soit à l'état $(1, 1)$ si la stimulation a permis de traverser la séparatrice des bassins d'attractions. Le système est donc tel qu'il se « souvient » qu'il a subi une impulsion suffisante pour changer d'état.

La figure 1.16 illustre ce phénomène en l’absence de bruit. On utilise différentes conditions initiales sur x_1 en conservant $x_{2,0}$ constante. Nous considérons donc une entrée impulsionnelle sur le neurone 1. L’évolution du système à partir de chaque condition initiale a été simulée 100 fois. Dès que la séparatrice est traversée, une variable est mise à 1. Ceci nous permet de calculer la probabilité des traversées en fonction de la condition initiale.

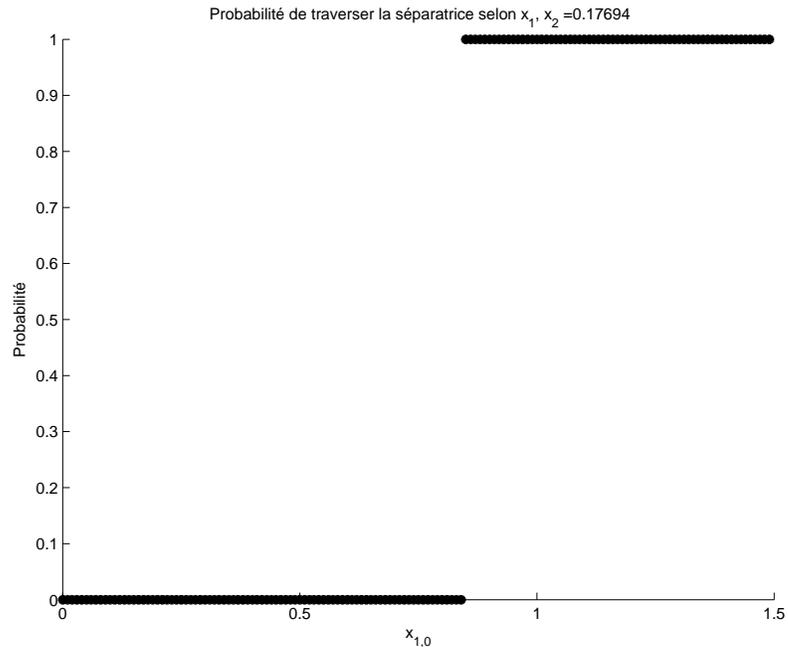


FIGURE 1.16 – Probabilité de traverser la séparatrice selon la condition initiale dans un modèle de Hopfield E-E

Cette figure illustre très clairement un phénomène de « tout-ou-rien » (qui est, notamment, caractéristique de plusieurs modèles neuronaux). Il existe un seuil en-dessous duquel le modèle ne change pas d’état, et au-dessus duquel le changement d’état est systématique.

La figure 1.17 est réalisée de la même façon que la figure 1.16 à l’exception près qu’à chaque simulation un bruit³ est rajouté à la condition initiale. Ce bruit peut permettre, pour une condition initiale normalement trop faible pour induire un changement d’état, de traverser malgré tout la séparatrice. La probabilité de traverser la séparatrice n’est donc plus nulle, sans cependant être égale à 1, puisque selon les essais, il y aura eu ou non traversée.

Nous constatons une fois de plus le phénomène de lissage de la réponse impulsionnelle, introduit en 1.3.1. De plus, lorsque nous utilisons plusieurs valeurs différentes pour la variance (reprises au tableau 1.2), les figures que l’on obtient sont très semblables à celles obtenues pour notre modèle conceptuel.

Nous constatons de même que lorsque le bruit devient trop important, il y a transitions d’un état à l’autre même pour des conditions initiales très faibles, ce qui peut induire une

3. Bruit gaussien de moyenne nulle et de variance $1 \cdot 10^{-2}$

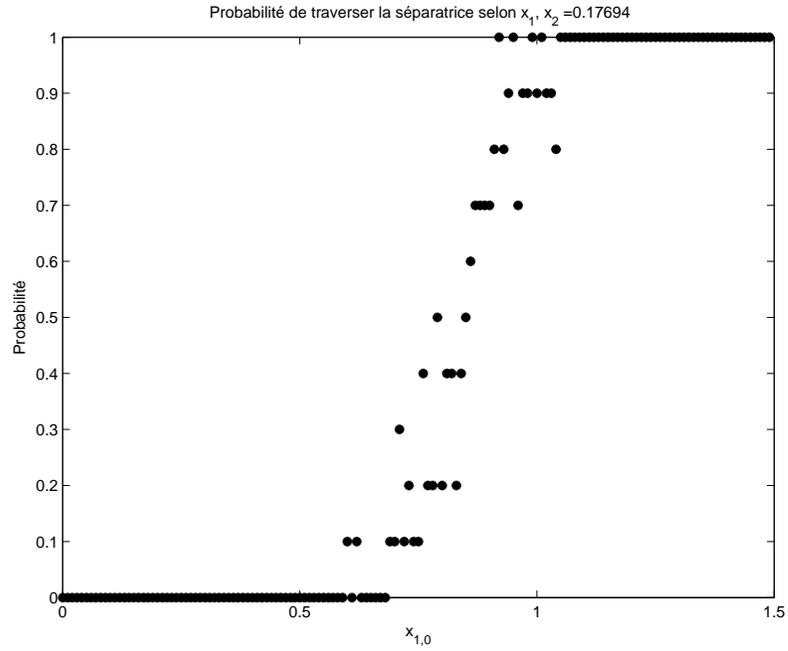


FIGURE 1.17 – Probabilité de traverser la séparatrice selon la condition initiale dans un modèle de Hopfield E-E en présence de bruit

	Variance
Bruit 1	$1 \cdot 10^{-2}$
Bruit 2	$2 \cdot 10^{-2}$
Bruit 3	0.1

TABLE 1.2 – Variances du bruit utilisées

perte de cohérence.

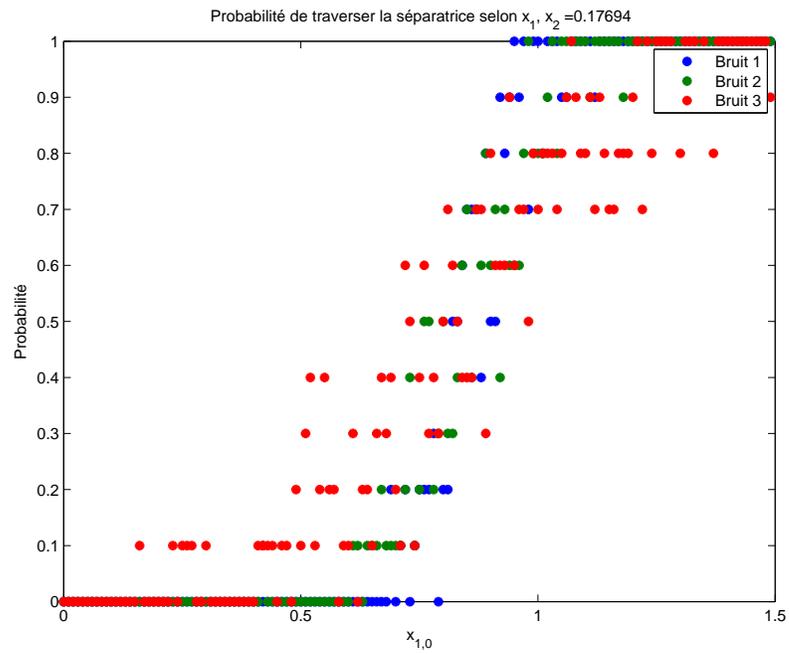


FIGURE 1.18 – Probabilité de traverser la séparatrice selon la condition initiale dans un modèle de Hopfield E-E en présence de bruit - Effet de différentes variances de bruit

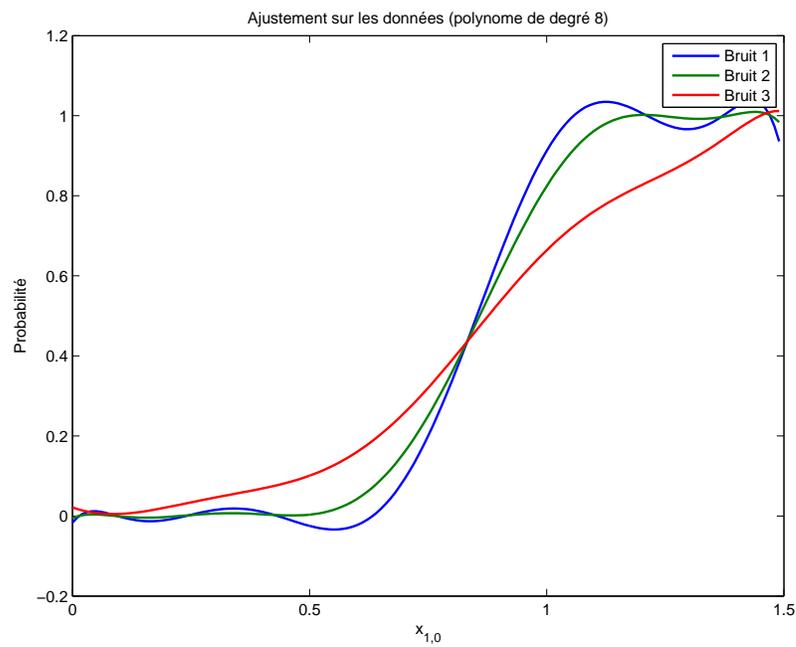


FIGURE 1.19 – Ajustement d'un polynôme de degré 8 sur les données obtenues à la figure 1.18

1.5.3 Modèle « Leaky Integrate-and-Fire »

Les neurones sont parfois représentés par un modèle dit « integrate-and-fire », supposant que le potentiel de leur membrane suit une loi différentielle jusqu'à arriver à un seuil, où il y a émission d'un potentiel d'action puis retour au potentiel de repos. L'introduction d'un terme de « fuite » ($-gV$) prend en compte le passage des ions à travers les canaux ioniques, qui opposent une certaine résistance au courant.

Ce modèle s'écrit

$$C\dot{V} = -gV + I(t)$$

où V est le potentiel de membrane, C est la capacité de la membrane, g est une conductance (gV représente le terme de fuite) et $I(t)$ représente une entrée (choisie constante dans notre exemple). Le potentiel de membrane V suit cette équation jusqu'à atteindre la valeur V_0 , où après émission d'un potentiel d'action, le potentiel retourne à son potentiel de repos et recommence à suivre l'équation (après une éventuelle période réfractaire). En présence de bruit, le modèle devient une équation de type Langevin⁴ [20]

$$C\dot{V} = -gV + I(t) + \xi(t)$$

Avec $\xi(t)$ un bruit Gaussien de moyenne nulle et de variance σ .

Distribution stationnaire L'équation de Fokker-Planck correspondant à ce modèle s'écrit (en considérant $I(t) = \text{cste}$)

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\partial [(-\frac{1}{C}(gV + I)u(V, t)]}{\partial V} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [\frac{1}{C^2}u(V, t)]}{\partial V^2}$$

Ce système est homogène et sa solution stationnaire est donc donnée par

$$u^*(V) = \frac{a}{C^2} \exp(-CgV^2 + CIV)$$

où a est une constante d'intégration.

Les figures présentées en FIG. 1.20 sont obtenues pour différentes valeurs de C .

On remarquera le changement d'échelles sur l'axe des ordonnées. Lorsque le bruit augmente (*i.e.* lorsque C diminue), la densité de probabilité s'étend de plus en plus autour d'une certaine valeur de $V > 0$. La distribution stationnaire est donc fortement dépendante du terme multipliant le bruit.

Les conclusions sont les mêmes que lorsque nous avons tracé la distribution stationnaire du modèle conceptuel. L'augmentation du bruit empêche le phénomène « tout-ou-rien », ce qui lisse la courbe entrée-sortie et étend la distribution stationnaire.

4. En physique statistique, une équation de Langevin est une équation différentielle stochastique décrivant un mouvement brownien dans un potentiel.

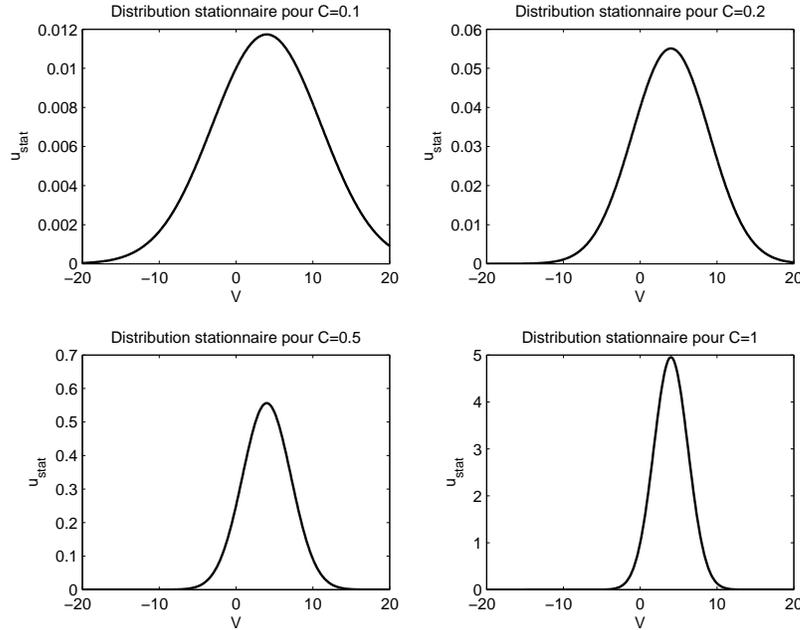


FIGURE 1.20 – Distribution stationnaire du modèle LIF pour différentes valeurs de C ; $a = 1, g = 0.1, I = 0.8$.

Rapport signal à bruit Nous pouvons en outre utiliser ce modèle relativement simple pour tracer l'évolution du rapport signal à bruit en fonction de l'intensité de ce dernier. Pour cela, le modèle utilisé sera légèrement différent du précédent [16] :

$$\frac{dV}{dt} = I(t) - V(t)$$

$$I(t) = I_0(1 + m \cos(\omega t)) + \xi(t)$$

Avec $I_0 = 0.9$, $m = 0.15$, $\omega = \frac{\pi}{2}$, $\xi(t)$ un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et de différentes variances. Les variances seront changées en multipliant un signal aléatoire « de base ». A chaque intégration du système, un signal aléatoire de moyenne nulle et de variance h est généré. Il est ensuite multiplié par σ . Le signal obtenu a alors une variance $\sigma^2 h$. Nous représentons cependant la variation du SNR en fonction de σ , par souci de clarté.

Nous effectuons plusieurs observations pour chaque variance de bruit utilisée. Chaque intégration est effectuée avec un pas de $h = 0.05$ durant $2 \cdot 10^4$ pas d'intégration. Le SNR est calculé à partir d'un signal de sortie construit comme suit :

- Si il y a eu passage du seuil, un pulse de hauteur unitaire et de largeur $3h$ est ajouté à la sortie.
- Le signal est à 0 autrement.

Ce signal est donc composé uniquement de 0 et de 1, et cette construction nous permet de mettre en évidence ce qui nous intéresse : les transitions croissantes du seuil.

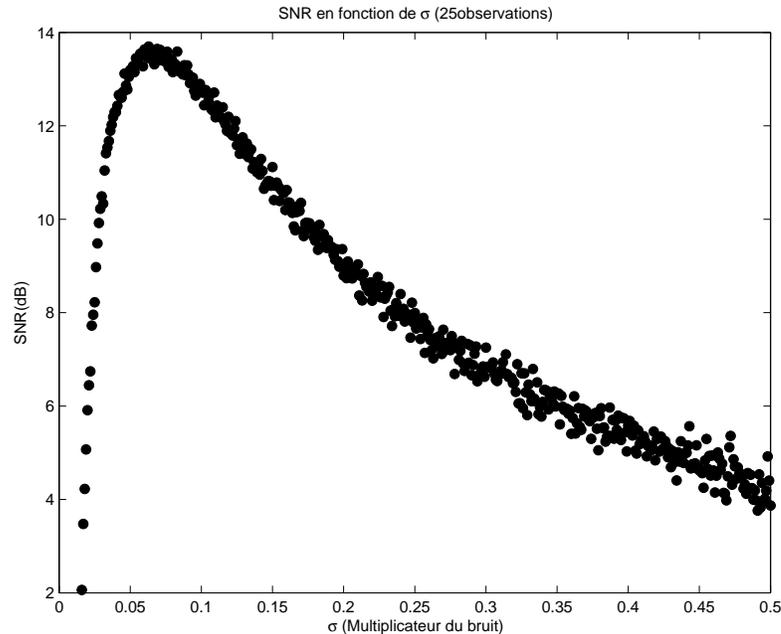


FIGURE 1.21 – Evolution du SNR en fonction du multiplicateur du bruit - Modèle LIF

La figure 1.21 est typique de la résonance stochastique : il existe une valeur optimale du bruit pour laquelle la cohérence de la sortie avec l'entrée est maximale. Un bruit plus élevé détruit cette cohérence.

1.5.4 Modèles excitables

L'ensemble des cellules biologiques peut être divisé en deux groupes selon la propriété d'excitabilité [21]. La plupart des cellules maintiennent un potentiel d'équilibre stable. Pour certaines, si un courant est appliqué durant une courte période de temps, le potentiel retournera directement à sa valeur d'équilibre lorsque le courant est enlevé. Ces cellules sont dites non-excitables. Pour d'autres cellules, si le courant appliqué est suffisamment fort, le potentiel de membrane va effectuer une grande excursion (va émettre un potentiel d'action) avant de retourner à son état de repos. Ces cellules sont excitables, ce qui est le cas de la plupart des neurones. L'excitabilité est un phénomène non-linéaire de « tout ou rien ». Le consensus habituel considère cette propriété comme un avantage, car elle permet de distinguer efficacement un stimulus d'amplitude suffisante du bruit de l'environnement. Le bruit est donc filtré et le signal est transmis efficacement. Cependant, ce travail cherche à prouver que le bruit n'est pas toujours filtré, et qu'il peut même permettre de transmettre des signaux d'amplitude plus faible que celle habituellement considérée comme suffisante.

Le modèle le plus connu de neurone excitable est celui de Hodgkin et Huxley [22]. Leur modèle était le premier modèle quantitatif de la propagation d'un signal électrique dans un axone (ils ont pour cela utilisé l'axone géant de calamar). Cette théorie a eu un impact remarquable sur l'électrophysiologie mais aussi sur les mathématiques appliquées. Les auteurs ont d'ailleurs reçu le Prix Nobel de Physiologie en 1963.

Le modèle est constitué des équations suivantes

$$C_m \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{app}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

où

- C_m est la capacité de la membrane,
- v est la différence de potentiel de la membrane,
- \bar{g}_i est la conductance de la membrane pour l'ion i (avec $L =$ canaux de fuite),
- v_i est le potentiel d'équilibre de l'ion i ,
- I_{app} est le courant appliqué,
- m, n et h sont des variables d'activation ou d'inactivation des canaux ioniques. Leur comportement est déduit expérimentalement.

Ce modèle utilise une analogie avec un circuit RC à résistances variables. Les résistances sont alors égales à l'inverse des différentes conductances. Le fait que les courants sodium et potassium ne soient pas modélisés de la même façon s'explique par la sélectivité des canaux ioniques, et par les dynamiques différentes de ces deux courants.

Un autre modèle couramment utilisé, et qui est considéré comme une simplification de celui de Hodgkin et Huxley, est celui de FitzHugh-Nagumo (ces deux chercheurs ayant dérivé les équations séparément).

Il a l'avantage de n'être qu'à deux dimensions, ce qui permet d'en étudier le plan de phase.

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = f(v) - w - w_0 \tag{1.6}$$

$$\frac{dw}{dt} = v - \gamma w - v_0 \tag{1.7}$$

où v est assimilée au potentiel de membrane (variable rapide) tandis que w est une variable lente (de récupération). $f(v)$ est une fonction cubique.

Le chapitre suivant a pour but d'étudier les effets de la résonance stochastique sur ce modèle.

1.5.5 Canaux ioniques

Il est aisé de comprendre que depuis la découverte du phénomène de résonance stochastique, un des objectifs les plus courants de la recherche en biologie est la validation de l'hypothèse que la nature a adopté, durant son évolution, l'utilisation du bruit intrinsèque pour optimiser la transduction sensorielle, même à son niveau le plus fondamental : les

canaux ioniques [23]. Il est en effet possible que la résonance stochastique pour les neurones trouve son origine dans les propriétés stochastiques des groupes de canaux ioniques, localisés sur la membrane de la cellule réceptrice.

Nous ne nous attarderons pas sur cette matière, mais signalerons quelques résultats intéressants.

Ainsi, certains auteurs [24] ont étudié l'effet d'un signal périodique (de modulation de la différence de potentiel) sur les transitions entre état *ouvert* et état *fermé* d'un canal K^+ de fuite voltage dépendant. La température est vue comme un facteur de bruit interne, et son influence sur les résultats est elle aussi étudiée.

Les principaux résultats de cet article peuvent se résumer de la manière suivante :

- Une stimulation périodique est capable de synchroniser des temps de résidence (en particulier, les « LC » : long-closure), ce qui est remarqué dans des outils tels que l'histogramme des intervalles de temps et l'histogramme de cycle
- Il n'y a pas de mémoire des phases initiales où l'ouverture ou la fermeture ont eu lieu
- Fait le plus marquant, le maximum de probabilité de la transition « ouvert - fermé » est en avance par rapport au pic d'hyperpolarisation (alors que si l'on suit un modèle normal à deux états, ces événements devraient être synchronisés)

L'article, qui date de 1994, ne savait pas comment expliquer ce dernier phénomène. Un autre article, de 1998 [25], a lui montré que cette anticipation par rapport à la phase disparaissait lorsque la fréquence du stimulus augmentait. Ils en déduisent que la constante de vitesse (pour le taux de transition entre les états) ne dépend pas de la valeur du stimulus, mais de son « histoire ».

De plus, ces articles illustrent le fait qu'augmenter la température résulte en des histogrammes de cycle dont l'amplitude des pics diminue, et dont l'amplitude du premier pic passe par un maximum, ce qui est caractéristique de la résonance stochastique. D'autres études s'intéressent aux canaux dépendants de ligands [26], et montrent par exemple l'augmentation du rapport signal-à-bruit avec le bruit.

Il semblerait donc que les canaux ioniques subissent le phénomène de résonance stochastique, bien que, comme montré dans [27], cette propriété soit due à un ensemble de canaux plutôt qu'à chaque canal pris séparément.

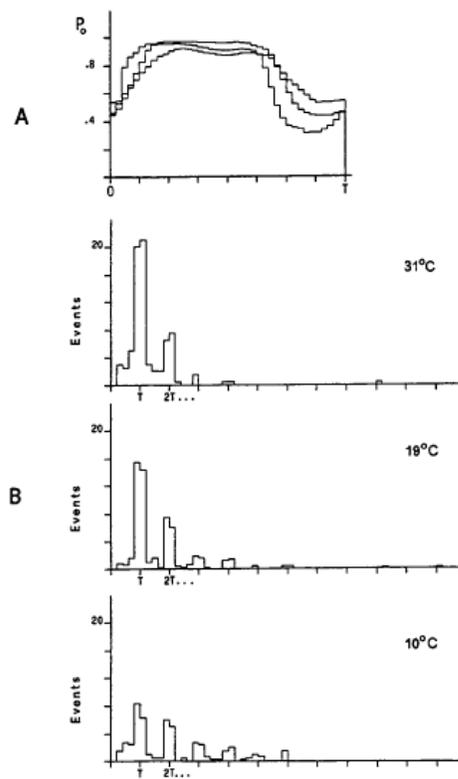


FIGURE 1.22 – FIG.7 de [24] : Histogramme de cycle et ISIH à différentes températures. La température joue ici l'effet d'un bruit interne.

Chapitre 2

Neurodynamique

2.1 Introduction

La résonance stochastique est un sujet d'importance en biologie, et particulièrement dans l'étude des neurones. En effet, ceux-ci sont à la base d'un immense et complexe processus de traitement de l'information. Que ces unités de traitement utilisent ou non la résonance stochastique est donc une question fondamentale, que plusieurs chercheurs ont déjà cherché à résoudre.

Ce chapitre, après un rappel succinct des grands concepts de base de neurophysiologie, fera un bref tour d'horizon des études menées sur le sujet de la résonance stochastique en neurosciences. Par la suite, le chapitre se concentrera sur le modèle de FitzHugh-Nagumo, qui a été abondamment utilisé dans le contexte de la résonance stochastique. Ses principales caractéristiques seront étudiées en l'absence de bruit et l'effet de l'introduction du bruit sera analysé dans trois modèles différents, afin de mieux comprendre à quel niveau le bruit affecte la dynamique des neurones.

2.2 Eléments d'électrophysiologie

2.2.1 Anatomie du neurone

Les neurones sont composés de 3 éléments principaux

- Le soma, ou corps cellulaire. C'est la partie du neurone qui contient l'ensemble de la « machinerie cellulaire ».
- Les dendrites. Ces prolongements du neurone amènent l'information vers le soma. Ils représentent l'entrée du système de traitement de l'information.
- L'axone. Ce prolongement (unique) représente la sortie du système.

Les neurones communiquent entre eux au moyen de synapses. Celles-ci sont le point de contact¹ entre deux neurones. Elles peuvent par exemple lier l'axone d'un neurone à un dendrite d'un autre neurone. On distingue alors le neurone pré-synaptique et le neurone post-synaptique.

1. Il n'y a toutefois pas de « vrai » contact entre les neurones : les cellules ne se touchent pas.

Les neurones étant des cellules, ils sont délimités par une membrane cellulaire. Cette membrane est constituée d'une double couche de phospholipides composés d'une tête hydrophile et d'une double queue lipidique. L'assemblage constitué est ainsi hydrophile en surface (parties en contact avec les liquides extra et intracellulaires) et hydrophobe dans son épaisseur. Les membranes biologiques sont ainsi imperméables aux molécules polaires telles que l'eau, mais perméables aux gaz et aux petites molécules non chargées. Ces substances traversent la membrane suivant un processus de diffusion simple (proportionnel à l'hydrophobicité de la substance et mû par la différence de concentration entre l'extérieur et l'intérieur de la membrane). Les autres molécules (principalement les ions), du fait de leur polarité et de leur taille, ne savent pas traverser la membrane par elles-mêmes. Elles sont aidées dans cette tâche par les protéines intégrales transmembranaires de transport, dont il existe plusieurs catégories :

- pompes : ces protéines utilisent l'énergie fournie par une hydrolyse de l'ATP pour transporter des molécules ou des ions contre leur gradient électrochimique².
- canaux ioniques : permettent le passage de molécules le long de leur gradient électrochimique, de façon très rapide mais « en file indienne ». L'intensité des échanges d'ions dépend tout à la fois du gradient chimique et de la différence de potentiel électrique existant entre les deux faces de la membrane.

Les protéines de transport sont pour la plupart sélectives, *i.e.* elles ne permettent le passage que d'un type d'ions précis, par exemple le K^+ .

2.2.2 Potentiel de repos

L'action des pompes permet de maintenir des gradients électrochimiques et donc une différence de potentiel entre les faces intra et extra-cellulaires de la membrane (la partie intra présentant une polarité plus négative que la partie extracellulaire). Cette différence de potentiel est générée par les gradients ioniques et par la perméabilité sélective de la membrane. Elle est donnée par l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K_e] + P_{Na}[Na_e] + P_{Cl}[Cl_i]}{P_K[K_i] + P_{Na}[Na_i] + P_{Cl}[Cl_e]} \right)$$

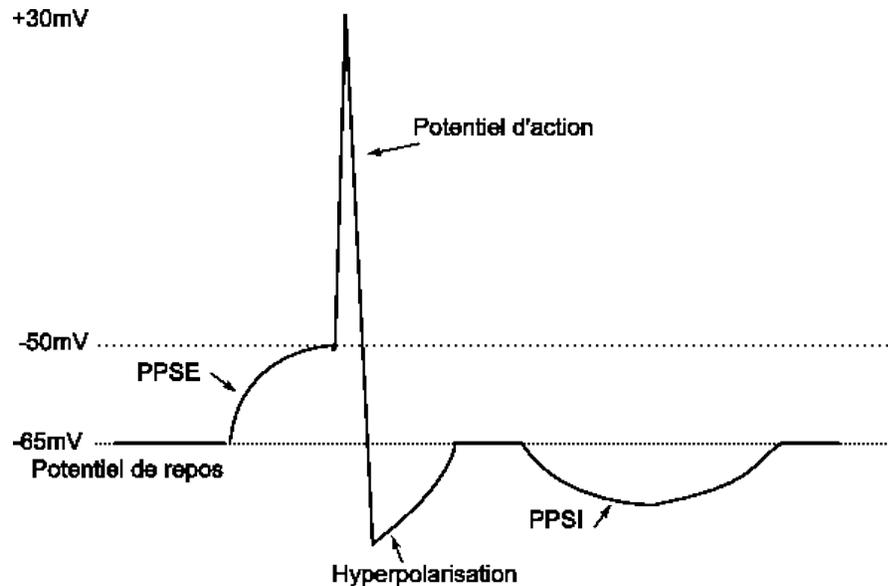
où P_G est la perméabilité de la membrane à l'ion G et $[G_e], [G_i]$ sont les concentrations extérieures et intérieures respectivement. R est la constante universelle des gaz parfaits ($R = 8.314472 \text{ J.K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T la température en K et F la constante de Faraday ($F = 9.65 \cdot 10^4 \text{ C mol}^{-1}$). V_m au repos est d'environ -65 mV pour les neurones.

Comme les canaux ont tendance à dissiper les gradients chimiques, les pompes sont essentielles pour maintenir ceux-ci (par exemple, elles font sortir le Na^+ qui est entré dans la cellule grâce à un canal ionique, tout en faisant entrer le K^+ qui lui a tendance à sortir).

2. Il existe en outre certaines molécules qui n'utilisent pas l'énergie fournie par l'ATP pour transporter les molécules, mais l'énergie fournie par un autre ion qui, lui, se déplace selon son gradient électrochimique. Ces molécules sont dites de cotransport.

2.2.3 Potentiel d'action

Les neurones possèdent une propriété très importante : ils sont excitables, *i.e.* ils peuvent réagir à un stimulus. Ces stimulus proviennent des synapses, et provoquent un changement de polarité de la membrane. Si la membrane est suffisamment dépolarisée (la différence de potentiel devient moins négative), il peut y avoir émission d'un « potentiel d'action ».



PPSE signifie Potentiel Post Synaptique Excitateur, PPSI est un Potentiel Post Synaptique Inhibiteur. Le flanc montant du potentiel d'action est caractérisé par l'ouverture de canaux sodiques voltage dépendants. Le sodium entre dans la cellule, ce qui la dépolarise. Des canaux potassiques s'ouvrent alors, ce qui permet au potassium de sortir de la cellule et donc de repolariser celle-ci. Il existe de plus une période d'hyperpolarisation, durant laquelle la cellule n'est plus excitable³.

L'ouverture des canaux ioniques est le plus souvent régulée. Cette régulation est soit voltage-dépendante, soit dépendante de la fixation d'un ligand.

Il faut cependant garder à l'esprit que, dans des conditions données, un canal n'est jamais toujours ouvert ou toujours fermé. Chaque canal s'ouvre de manière stochastique pour des périodes plus ou moins longues. C'est l'ensemble des canaux d'un même type qui exhibe un comportement « ouvert » ou « fermé ».

2.3 Propriétés induites par le bruit : Etat des lieux de la recherche

L'étude de la résonance stochastique en biologie a commencé par une publication qui montrait que les neurones sensoriels soumis à du bruit externe exhibaient le phénomène

3. Le mécanisme réel est bien entendu beaucoup plus complexe.

de résonance stochastique [14]. Cet article utilisait l'outil de l'histogramme des intervalles entre séquences, outil qui était déjà utilisé par les neuroscientifiques. L'article tirait par ailleurs quelques conclusions importantes :

- Le fait que les ISIH de neurones semblent suivre un processus ABAB (voir 1.4.4) est pour les auteurs significatif : il implique qu'il doit y avoir un événement additionnel (un mécanisme de « reset ») entre chaque paire de potentiels d'action. Ces événements sont identifiés à la repolarisation de la membrane du neurone qui a lieu après la dépolarisation due au potentiel d'action. Cet événement n'est pas toujours automatique, même en l'absence de bruit.
- Les auteurs ont remarqué que les séquences observées (aussi bien dans les expériences que dans les simulations) ne peuvent pas exister en l'absence de bruit. Si l'on suppose que le cerveau interprète la séquence de modes ainsi que leur décroissance pour obtenir des informations sur la fréquence et l'amplitude du stimulus, la conclusion s'impose : le bruit joue un rôle essentiel dans ce processus.

D'autres études suivirent, notamment des études basées sur les cellules mécanoréceptrices d'écrevisse. Ces cellules sont sensibles aux perturbations de l'eau dans leur voisinage [28]. D'autres outils sont alors utilisés, tels que le SNR et le taux d'information mutuelle.

On peut citer nombre d'études sur la résonance stochastique en neurodynamique. Ainsi, [16] a montré la résonance stochastique dans le modèle LIF en utilisant le SNR, un histogramme d'intervalles entre spikes et un histogramme de cycles. Les auteurs ont par ailleurs montré l'effet linéarisant du bruit, en traçant r , le taux moyen de « firing » du système, en fonction du niveau de courant entrant (FIG 2.1). Lorsqu'il n'y a pas de bruit, il y a un phénomène de « tout-ou-rien » qui s'estompe avec l'introduction d'un bruit d'intensité de plus en plus élevée.

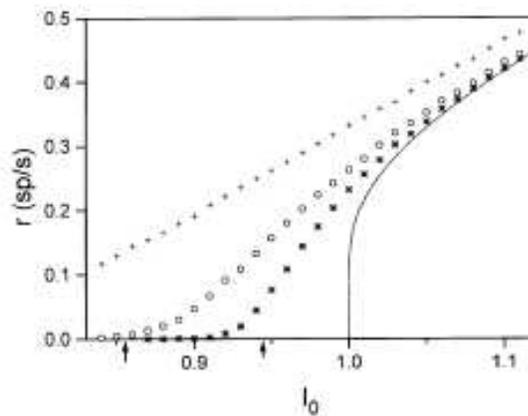


FIGURE 2.1 – Fig. 3 de [16] : Effet linéarisant du bruit. D est l'intensité du bruit. Ligne continue : $D = 0$, étoiles : $D = 7 \cdot 10^{-4}$, points : $D = 2 \cdot 10^{-3}$, croix : $D = 10^{-2}$

Le modèle LIF est aussi utilisé dans [18], un article qui utilise des trains de potentiels d'action plutôt que des signaux analogiques, ce qui correspond aux signaux reçus par des neurones centraux (et non sensoriels comme dans la plupart des autres études). Les

résultats obtenus, illustrés par l'évolution du SNR en fonction de l'intensité du bruit, sont les mêmes que pour des signaux analogiques, ce qui démontre pour les auteurs la possibilité que les neurones réels utilisent le phénomène de résonance stochastique.

L'article [20] postule que le bruit dans les neurones dépend du message qu'ils transmettent. En effet, les auteurs montrent que pour un modèle LIF soumis à du bruit interne, une entrée bruitée (contenant de hautes fréquences) mènera à moins de variabilité dans le schéma de déclenchement des potentiels d'action d'un essai à un autre. Ils utilisent en outre la dérivée du potentiel de membrane lorsque celui-ci franchit le seuil comme estimateur de la fiabilité du signal. D'après eux, plus vite le voltage approche le seuil, plus le timing des potentiels d'action sera fiable et facile à reproduire. Cet argument peut être compris en observant la FIG. 2.2, et particulièrement l'*inset* de celle-ci.

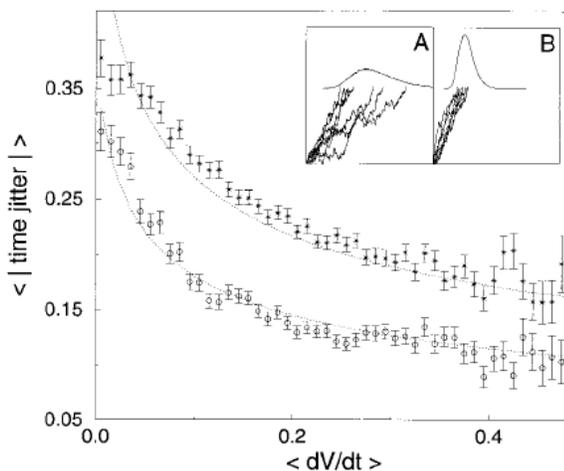


FIGURE 2.2 – Fig.2 de [20] : La valeur de la dérivée du potentiel de membrane à l'approche du seuil influence le timing des potentiels d'action

Par la suite, les recherches se sont appliquées à des modèles de plus en plus précis, comme par exemple [29], [30] qui étudie la résonance stochastique au niveau d'un « système » entier, le système de sensation tactile. De même, [31] étudie le rôle du bruit dans l'interprétation de figures ambiguës comme, par exemple, le cube de Necker. Ces recherches se situent donc à un niveau macroscopique, et sont en outre basées sur des expériences, ce qui n'était pas le cas auparavant, lorsque seuls des modèles théoriques étaient utilisés.

Comme expliqué plus haut, la recherche s'étend aussi au niveau microscopique, par le biais d'études sur les canaux ioniques.

2.4 Modèle de FitzHugh-Nagumo

Le modèle de FitzHugh-Nagumo [32], [33] a été largement utilisé dans les études sur la résonance stochastique en neurosciences. Comme expliqué en 1.5.4, il est plus simple à utiliser que celui de Hodgkin et Huxley, tout en capturant plus la dynamique réelle des neurones que le modèle LIF.

2.4.1 Modèle de FitzHugh-Nagumo déterministe

En l'absence de bruit, le modèle peut être donné par les équations suivantes

$$\frac{dV}{dt} = \alpha^2(V - V_{min})(V - V_s)(V_{max} - V) - w \quad (2.1)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(V - \gamma w - \delta) \quad (2.2)$$

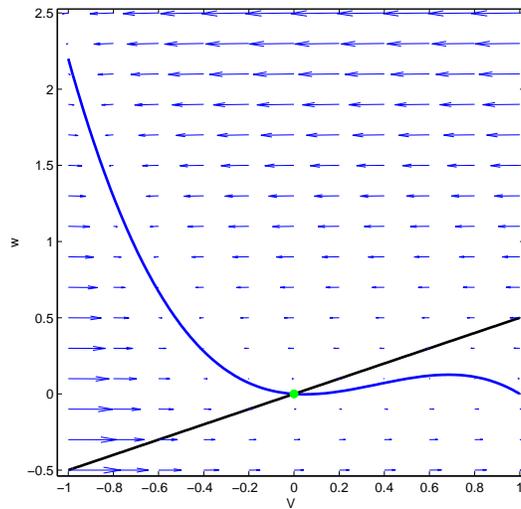
Ces équations ne sont pas exactement les mêmes que les formules 1.6 et 1.7, mais elles ne font qu'exprimer un peu différemment les propriétés principales du modèle : la variation de V est plus rapide que celle de w et est dépendante d'une cubique ; la variation de w dépend de la différence entre v et w (éventuellement multipliée par un paramètre).

Selon le choix des paramètres, le système peut être excitable ou posséder la propriété d'émettre intrinsèquement des potentiels d'actions (caractère pacemaker). Ceci s'explique facilement par une analyse de la stabilité du point d'équilibre.

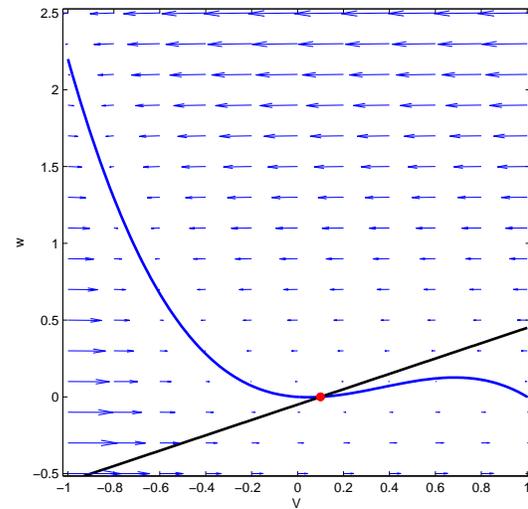
α^2	1
V_{min}	0
V_s	0.1
V_{max}	1
ε	10^{-2}

TABLE 2.1 – Choix des paramètres pour FHN

Par exemple, si dans le modèle précédent, les paramètres sont choisis comme au tableau 2.1 avec $\delta = 0$, le plan de phase obtenu est présenté à la figure ci-dessous à gauche.



Plan de phase de FHN avec $\delta = 0$



Plan de phase de FHN avec $\delta = 0.1$

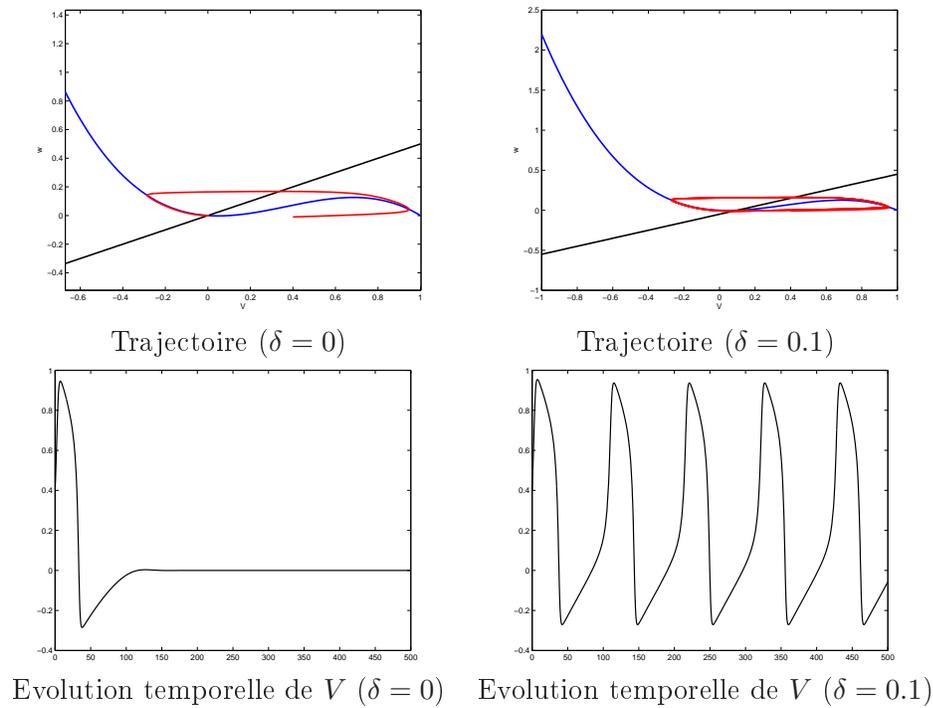
La matrice Jacobienne est donnée par

$$J = \begin{pmatrix} g(\bar{V}) & -1 \\ \varepsilon & -\gamma\varepsilon \end{pmatrix}$$

où $g(\bar{V}) = \alpha^2(-3\bar{V}^2 + 2\bar{V}(V_{max} + V_{min} + V_s) - (V_s V_{max} + V_s V_{min} + V_{max} V_{min}))$.

Avec $\delta = 0$, on a $\bar{V} = 0$. Les vecteurs propres de la matrice Jacobienne sont à parties réelles négatives et le point d'équilibre est stable. Si l'on choisit des conditions initiales assez éloignées de celui-ci, il y aura une longue excursion dans le plan de phase (correspondant à un potentiel d'action) puis retour au point d'équilibre.

La figure présentée à droite ci-dessus illustre le plan de phase du modèle lorsque $\delta = 0.1$. Dans ce cas, le point d'équilibre est instable. Le système change de comportement et devient « pacemaker », ce qui est illustré par les simulations ci-dessous. Le caractère pacemaker se traduit par un cycle limite sur le plan de phase et donc par des oscillations pour l'évolution temporelle de V .



Ce comportement est typique d'une bifurcation de Hopf supercritique, fait que l'on peut vérifier sur le diagramme de bifurcation de la figure 2.3. Pour δ supérieur à 0.07, il y a apparition d'un cycle limite dont la forme reste plus ou moins constante lorsqu'on augmente encore le paramètre de bifurcation. Ce cycle limite est représenté sur le graphique par ses deux extrêmes selon v .

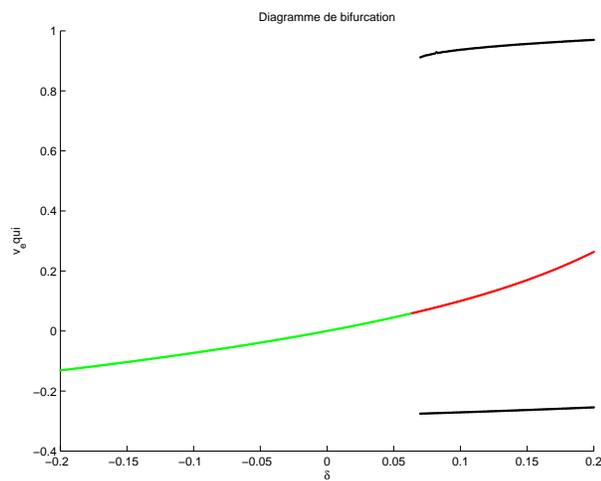


FIGURE 2.3 – Diagramme de bifurcation pour le modèle de FitzHugh-Nagumo - Vert : point stable ; Rouge : point instable ; Noir : Extréma du cycle limite

2.4.2 Modèle de FitzHugh-Nagumo stochastique

Il existe de nombreux articles qui utilisent le modèle de FitzHugh-Nagumo pour étudier la résonance stochastique. Par exemple, Moss *et al* dans [1], Ozer dans [34], Cecchi *et al* dans [20], Pei, Bachmann et Moss dans [35], Tuckwell et Rodriguez dans [36], Chialvo *et al* dans [8], Wiesenfeld dans [6] ... utilisent tous ce modèle dans leurs recherches.

Cette multitude d'articles et d'utilisations permet, lorsqu'on les compare, de mettre en avant un point qui nous semble important : où introduire le signal et le bruit dans ce modèle ? Dans la littérature, tous les cas de figure sont rencontrés : entrée pour la variable rapide et bruit pour la variable lente, entrée et bruit pour la variable rapide, entrée et bruit pour la variable lente, ...

Bien que l'interprétation biologique de ces différents modèles stochastiques change, les résultats sont interprétés qualitativement et les conclusions sont donc souvent du même ordre.

Les 3 outils principaux développés jusqu'ici, *i.e.* le SNR, l'ISIH et le CH, ont été tracés pour différentes configurations (positions de l'entrée et du bruit) et valeurs des paramètres. Le modèle utilisé est celui proposé par Ozer [34].

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + I \quad (2.3)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v + a - bw) + \xi(t) \quad (2.4)$$

avec le choix de paramètres :

- $\varepsilon = 0.2$
- $a = 0.7$
- $b = 0.8$
- $I = A \sin(\omega t)$ avec A et ω qui seront choisis différemment selon les outils utilisés
- $\xi(t)$: bruit de moyenne nulle et de variance dt , le pas utilisé pour l'intégration numérique

La suite fera référence à ce modèle sous le nom « Modèle original ».

Le point d'équilibre du système déterministe se trouve en $(-1.1994, -0.6243)$ et est stable. La valeur de $a = 0.7$ nous place en outre assez loin du point de bifurcation. Le système n'est donc pas en configuration pacemaker mais en configuration excitable, ce qui est logique pour l'étude que nous voulons faire.⁴

Deux « variantes » du modèle d'Ozer seront utilisées : le modèle « Entrée et bruit pour \dot{v} » (nommé par la suite « Variante v ») et le modèle « Entrée et bruit pour \dot{w} » (nommé « Variante w »). Le premier est donné par

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + I + \xi(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v + a - bw) \quad (2.6)$$

4. Pour détecter la création de PA, il faut partir d'une situation où ils sont absents.

tandis que la variante w est donnée par

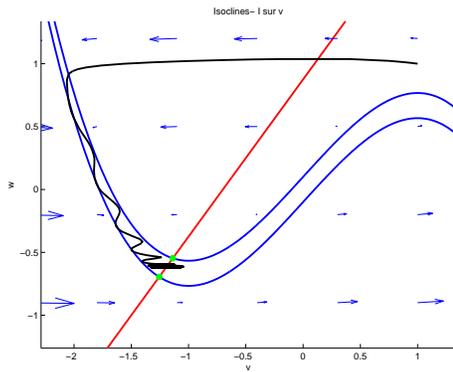
$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v - \frac{1}{3}v^3 - w \tag{2.7}$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v + a - bw + I) + \xi(t) \tag{2.8}$$

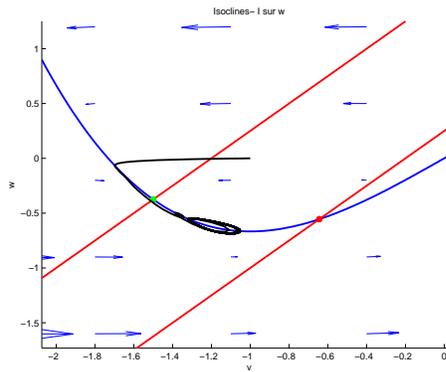
Les paramètres utilisés par les auteurs de [34] doivent être adaptés à ces différentes variantes. En effet, vu la séparation des échelles de temps entre les deux équations d'état, une entrée sinusoïdale appliquée à l'une des dynamiques ne donne pas le même effet que lorsqu'elle est appliquée à l'autre.

Le modèle original introduit un sinus d'amplitude $A = 0.1$ sur la variation de v . Le même choix d'amplitude sera fait pour la variante v , qui introduit le sinus au même endroit. Nous choisirons de plus une fréquence $\omega = \pi$, sachant qu'une fréquence trop basse peut permettre le déclenchement de potentiels d'action. Pour la variante w , les différents tests ont permis de remarquer qu'une amplitude $A = 0.5$ (combinée à une fréquence $\omega = \frac{\pi}{2}$) donnaient de meilleurs résultats qu'une amplitude de 0.1, tout en restant bien entendu sous le seuil de déclenchement des potentiels d'action.

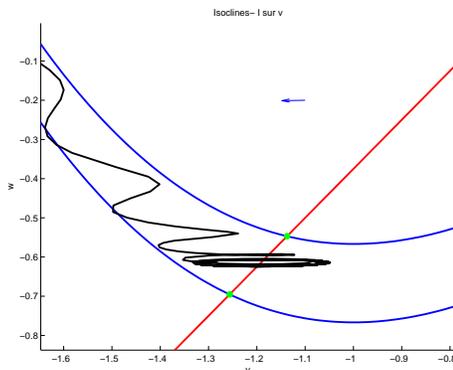
Les figures suivantes montrent que les sinus choisis de cette façon peuvent être qualifiés d'entrées faibles, en ce sens qu'en l'absence de bruit, ils ne suffisent pas à provoquer une excursion dans le plan de phase (sauf du fait de la condition initiale).



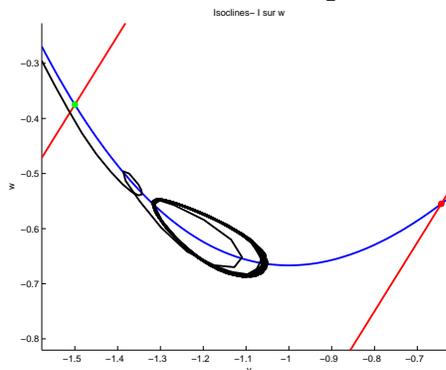
Plan de phase avec une entrée sur \dot{v}
 $A = 0.1$ et $\omega = \pi$



Plan de phase avec une entrée sur \dot{w}
 $A = 0.5$ et $\omega = \frac{\pi}{2}$



Zoom sur le graphique supérieur



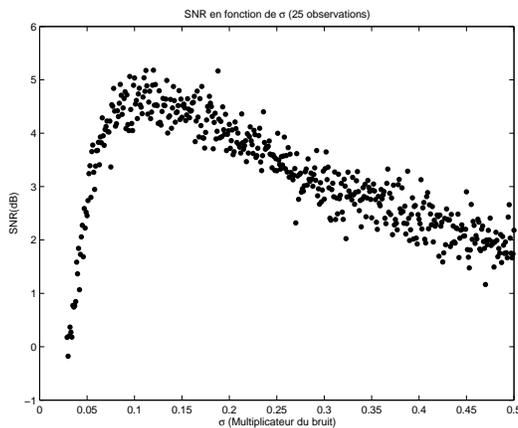
Zoom sur le graphique supérieur

Les diagrammes montrent les isoclines pour les deux cas extrêmes (A et $-A$). Les deux points d'équilibre pour une entrée sur v restent stables tandis que pour w , un des

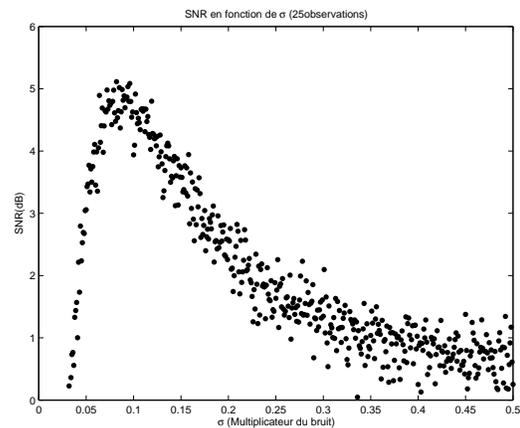
deux points est instable. Néanmoins, le choix des fréquences empêche l'apparition d'un caractère pacemaker.

Calcul du SNR Les calculs suivants ont été réalisés pour $\omega = \pi$ pour le modèle original et $\frac{\pi}{2}$ pour la variante sur w . Les conditions initiales sont $v_0 = -1, w_0 = 0$. Le signal $\xi(t)$ est simulé par un vecteur généré de façon aléatoire⁵ multiplié par un paramètre σ . Le bruit correspond alors à un bruit blanc de moyenne nulle et de variance $dt \sigma^2$. La durée de l'intégration est de 500ω . Chaque émission de potentiel d'action donne lieu à la création d'un pulse de longueur $3dt$ et de hauteur unitaire sur le signal de sortie. Les trois modèles sont intégrés par pas de 0.01, 25 fois chacun.

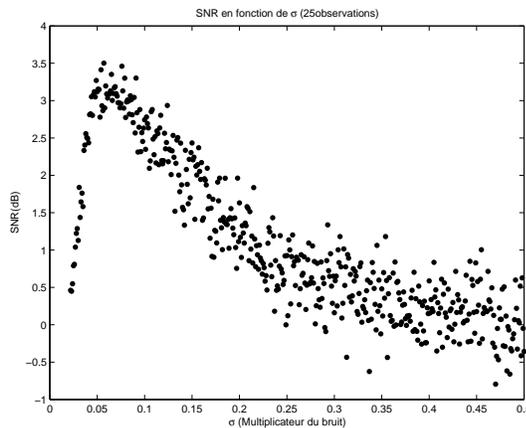
L'intervalle de variation de σ est $[1e - 2 : 1e - 3 : 0.5]$ pour les trois modèles. Il est à noter que pour la variante v , le terme de bruit est de plus multiplié par $\frac{1}{\varepsilon}$, en accord avec le modèle.



Modèle original - Moyenne sur 25 essais



Variante v - Moyenne sur 25 essais



Variante w - Moyenne sur 25 essais

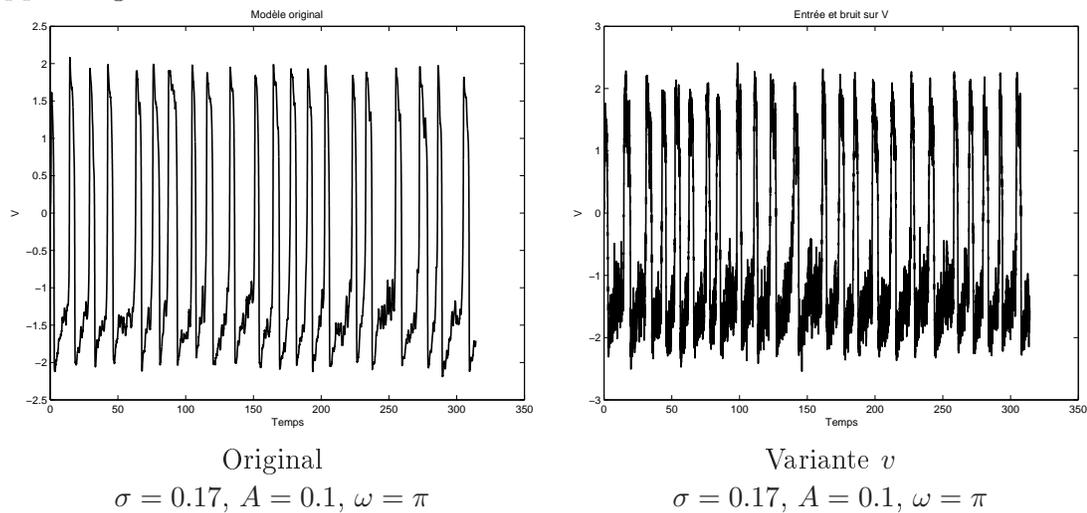
Même si les diagrammes ne sont pas exactement les mêmes, ils montrent tous un comportement similaire : le SNR augmente dans un premier temps et chute ensuite, ce qui est

5. Fonction $dW = \text{random}('normal', 0, \text{sqrt}(dt), 1, L)$; dans Matlab[®], où L est le nombre de pas d'intégration et dt est le pas d'intégration.

caractéristique de la résonance stochastique. Le maximum du SNR se trouve aux alentours de 0.07 pour les trois modèles.

Nous pouvons remarquer que les graphiques obtenus pour le modèle original et la variante v parcourent le même intervalle de SNR. Le modèle sur w a lui un maximum moins élevé. En effet, pour ce modèle, le sinus agit de manière indirecte sur v , par le biais de la variation sur w . Son influence se fait moins sentir, et le pic indiquant le signal périodique sur la densité de puissance spectrale est alors moins important.

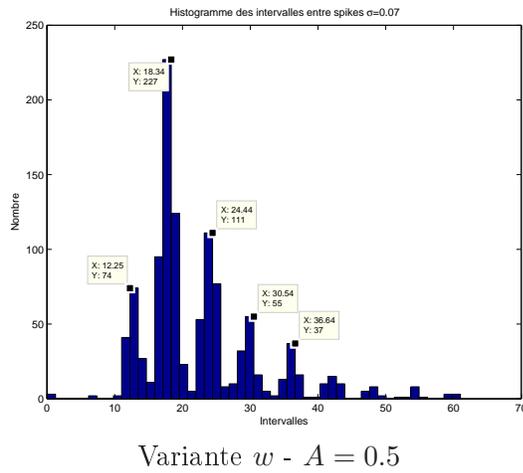
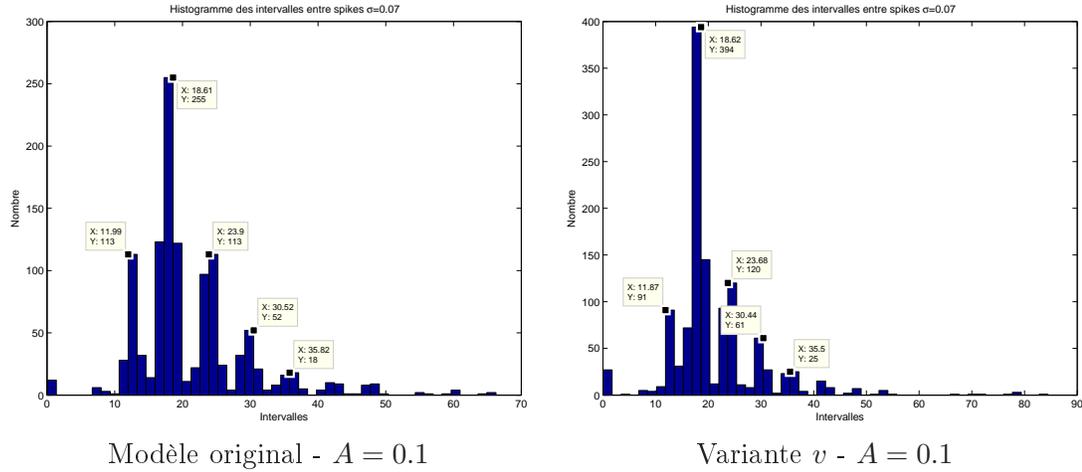
La variante v a une décroissance du SNR plus rapide que celle du modèle original. Ceci s'explique par le fait que le bruit agit « directement » sur v . Comme le montre les figures suivantes, sa variation s'en trouve fortement affectée, ce qui dégrade rapidement le rapport signal-à-bruit.



Il est en outre envisageable que, dans les conditions étudiées et pour un bruit important, le modèle original passe en configuration pacemaker. Dans ce cas, la dynamique est fortement périodique, ce qui expliquerait pourquoi le SNR reste élevé même pour des variances élevées. On se rapprocherait alors des situations observées pour la résonance cohérente (*cf* 1.3.3). En comparaison, la variante v est « trop » affectée par le bruit pour avoir le même comportement. La variante w n'est pas assez entraînée par le sinus pour passer en configuration pacemaker.

Calcul de l'ISIH Les trois mêmes modèles qu'au paragraphe précédent sont utilisés, avec $\omega = \frac{\pi}{3}$ et une période d'intégration de $T = 500\omega$. Les intégrations sont répétées 50 fois. Une valeur de $\sigma = 0.07$ a été choisie, au vu des graphiques précédents.

La fréquence utilisée a été choisie afin d'avoir des résultats marqués tout en continuant à éviter la configuration pacemaker. Une fréquence plus faible (par exemple $\frac{\pi}{6}$) n'aurait pas convenu.

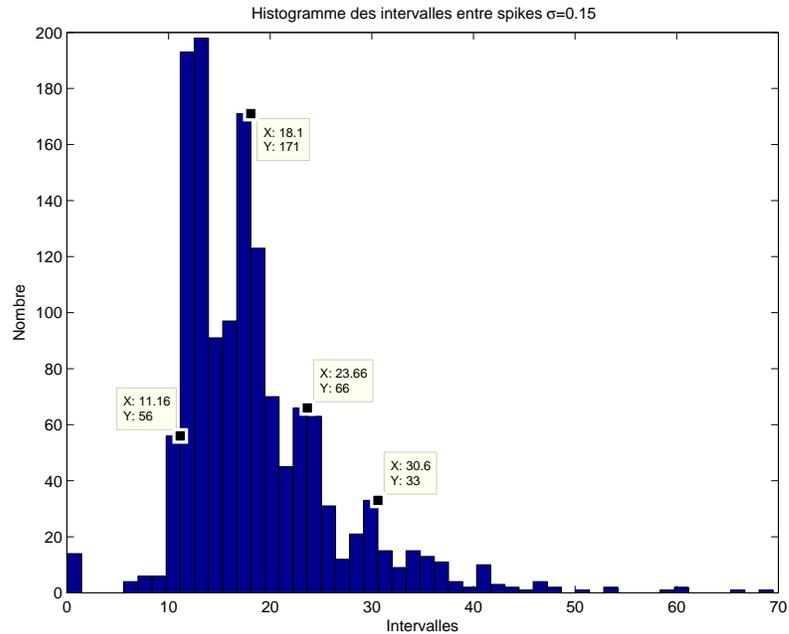


Les trois figures montrent qu'il existe une cohérence entre le signal d'entrée (de période 6) et la sortie. De plus, nous avons bien des pics plus importants aux multiples entiers de la période du sinus, ce qui correspond aux résultats de la sous-section 1.4.4 pour un processus *ABAB*.

Une augmentation du bruit (du paramètre σ) donne lieu à des résultats de moins en moins marqués, comme le montre par exemple la figure 2.4 pour le modèle original et $\sigma = 0.15$. Ceci prouve qu'il existe une valeur optimale du bruit où la cohérence « entrée-sortie » est plus élevée que pour d'autres valeurs du bruit.

Calcul du CH Soit le modèle original avec $\omega = \frac{\pi}{3}$ simulé pendant un temps $T = 500\omega$ pour différentes valeurs de σ , le calcul de l'histogramme de cycle fournit les résultats de la figure 2.5.

Les résultats sont différents de l'histogramme de cycle tracé pour le modèle conceptuel du chapitre précédent. En effet, ce modèle était bistable et il y avait deux directions de transitions possibles. Ici, il n'y a qu'une transition qui est prise en compte, c'est celle qui consiste en l'émission d'un potentiel d'action. Pour cela, le signal doit passer de valeurs négatives à des valeurs positives, il est donc normal que les transitions soient plus nombreuses lorsque le sinus est positif (premier lobe), puisqu'à ce moment, l'entrée « va dans le bon sens ».

FIGURE 2.4 – ISIH pour le modèle original- $\sigma = 0.15$

Nous pouvons encore une fois remarquer que l’histogramme de cycles se dégrade avec les σ les plus élevés : il y a apparition de potentiels d’action même quand le sinus est négatif. De même, le premier graphique montre une très faible cohérence entre le signal et la sortie.

Les figures obtenues en utilisant la variante v sont semblables à celles du modèle original.

Comme le sinus n’agit pas directement sur v lorsqu’on utilise la variante w , les résultats sont différents. En effet, la sortie est moins marquée par la composante périodique, et donc les histogrammes de cycle montrent une moins grande cohérence entre le sinus et la sortie.

Conclusion En conclusion, malgré quelques différences numériques, nous remarquons assez logiquement que, si les paramètres sont correctement choisis, les 3 modèles exhibent des résultats typiques de la résonance stochastique. La sous-section suivante tentera de justifier ces 3 modèles à partir d’arguments biologiques.

2.4.3 Interprétation biologique des modèles

Le modèle de Fitzhugh-Nagumo utilise deux variables, v et w . La variable v est habituellement identifiée au potentiel de membrane (qui varie rapidement) tandis que la variable w représente une variable « porte » ou de récupération. Cette variable modélise l’activation des canaux ioniques.

Le modèle original d’Ozer [34] introduit un terme I d’entrée pour la variation de v . En recherche expérimentale, la technique du « voltage clamp » permet de maintenir un

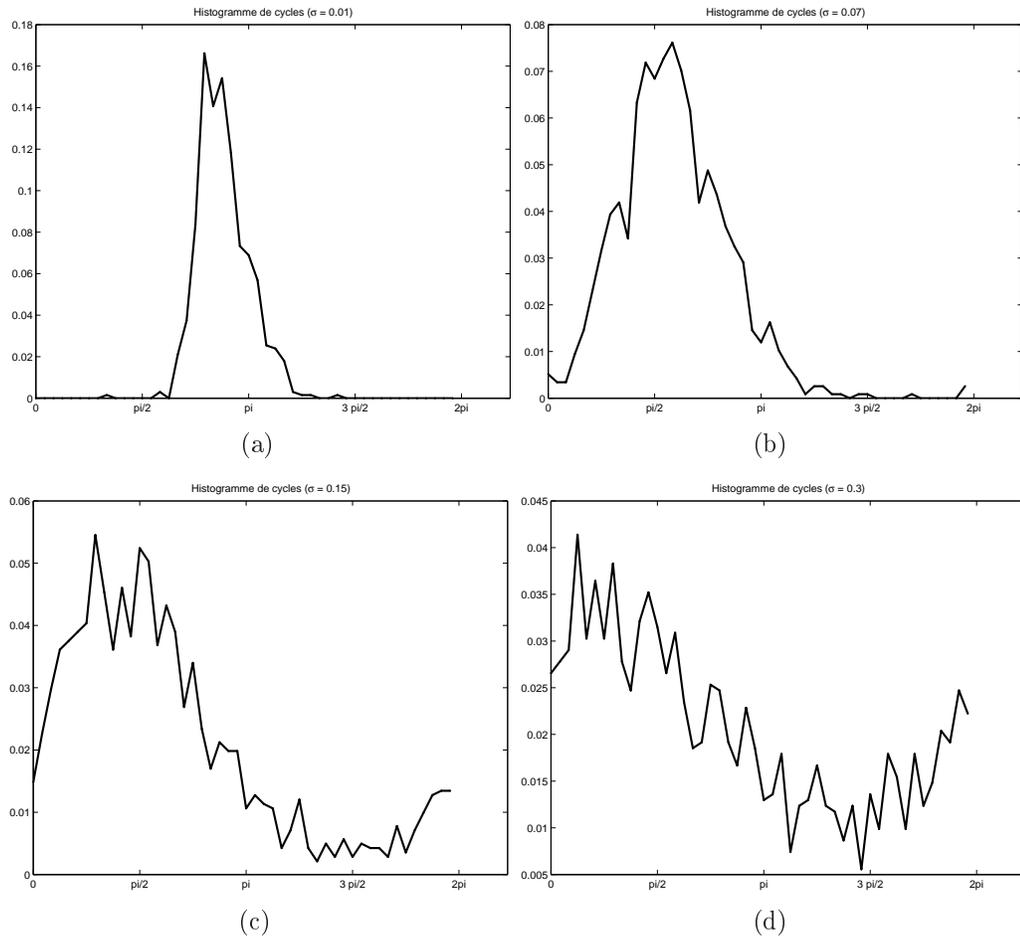


FIGURE 2.5 – Histogrammes de cycles du modèle de FitzHugh-Nagumo stochastique- (a) : $\sigma = 0.01$ - (b) : $\sigma = 0.07$ - (c) : $\sigma = 0.15$ et (d) : $\sigma = 0.3$

neurone à un voltage donné. Dans ce cas, le terme I représenterait le voltage imposé. *In vivo*, le terme d'entrée pourrait représenter les afférences synaptiques du neurone.

Le bruit utilisé dans le modèle original est appliqué sur la variable w . Il existe en effet un phénomène d'ouverture stochastique des canaux, qui peut donc être modélisé de la sorte.

Que pourrait représenter le bruit lorsqu'il est appliqué sur v ?

Il ne faut pas oublier que les neurones ne sont pas isolés les uns des autres, mais « baignent » tous ensemble dans le liquide extracellulaire. Si des neurones sont très proches l'un de l'autre (par exemple, deux axones suivant presque la même direction) il est possible que les changements de potentiel de l'un affectent l'autre, sans pour autant qu'il y ait eu volonté d'une transmission. Le bruit représente donc l'ensemble de ces changements de potentiel non voulus, et dû à l'environnement du neurone.

Il nous reste donc à interpréter le fait de placer une entrée sur \dot{w} . Nous pouvons premièrement remarquer que \dot{w} dépend de v , ce qui amène à croire que les canaux ioniques modélisés sont de type « voltage- dépendants » (plus la différence de potentiel est élevée

plus w est grand). Si une entrée a pour but de changer le comportement de cette variable, elle doit être du type différence de potentiel, ce qui est alors modélisé par le sinus. Cependant, il nous semble que cette entrée pourrait très bien intervenir par le biais de v , et n'est donc pas réellement indispensable.

Il est en réalité assez difficile de choisir un modèle qui serait meilleur qu'un autre, ce qui explique sans doute pourquoi les différents auteurs utilisent chacun « leur » modèle.

Par ailleurs, A. Longtin a montré dans [37] qu'il était possible de passer d'un modèle où l'entrée est appliquée sur la dynamique de la variable lente et le bruit sur la dynamique de la variable rapide à un modèle s'apparentant à la variante v utilisée *supra* par un changement de variables. Cette nouvelle variante, qui n'est pas étudiée ici, donne alors des résultats identiques à ceux de la variante v .

Chapitre 3

Modèle de Hodgkin-Huxley modifié

3.1 Introduction

Depuis 1952 et l'article fondateur de Hodgkin et Huxley [22], nombre de modèles basés sur les équations des deux auteurs ont vu le jour. La plupart avaient pour but d'inclure les effets de courants ioniques que les auteurs n'avaient pas modélisés à l'époque.

Celui que nous utiliserons tout au long de ce chapitre et du suivant a la particularité d'inclure l'effet des ions calcium. Pour ce faire, il modélise non seulement les entrées de calcium dues à l'ouverture de canaux calciques voltage dépendant, mais aussi l'effet des pompes calciques et l'ouverture des canaux SK, des canaux potassiques calcium-dépendant.

Ce modèle n'a pas été choisi au hasard. En effet, bien que simple, il suffit à décrire assez correctement le comportement dynamique des neurones dopaminergiques. Le but avoué de ces deux derniers chapitres est dès lors d'utiliser les résultats théoriques obtenus pour expliquer un comportement observé des neurones dopaminergiques au moyen de la résonance stochastique.

Dans cette optique, nous étudierons les caractéristiques du modèle dans deux cas particuliers, celui « avec » courants potassiques calcium dépendant, et celui sans. En effet, les observations expérimentales montrent des comportements différents dans ces deux configurations. Nous donnerons une interprétation de cette différence dans les pages qui suivent.

3.2 Modèle utilisé

Les canaux ioniques, qui sont responsables aussi bien du maintien du potentiel de membrane que des ses variations, sont de tous types. Parmi ceux-ci, un canal d'intérêt est celui habituellement nommé K_{Ca} . Lorsque l'on parle en terme de *conductance*, on utilise le terme *SK*. Ce canal est sélectif : il laisse passer les ions K^+ . Son ouverture dépend uniquement du niveau de calcium intracellulaire. Il intervient habituellement en fin de potentiel d'action, provoquant la période d'hyperpolarisation. En effet, lors du potentiel d'action, des canaux calciques voltage-dépendant s'ouvrent, provoquant l'entrée d'ions Ca^{2+} . Cette entrée élève la concentration en calcium dans des micro-domaines situés

au voisinage des canaux. L'augmentation de la concentration en calcium ne s'étend pas dans le liquide intracellulaire car nombre de mécanismes intracellulaires sont sensibles à cette concentration. Une concentration trop élevée pourrait avoir des effets néfastes sur la cellule.

L'apparition de micro-domaines où la concentration de calcium intracellulaire est élevée permet l'ouverture des canaux potassiques K_{Ca} . Ceux-ci s'ouvrent en fin de potentiel d'action, et la sortie de potassium qui en résulte provoque une hyperpolarisation accrue de la membrane. Cette hyperpolarisation est connue sous le nom d'AHP (*AfterHyperPolarization*) ou de période réfractaire. La probabilité de création d'un nouveau potentiel d'action durant cette période est fortement réduite, voire nulle.

Le modèle suivant est basé sur les équations de Hogkin et Huxley. Comme dans leur modèle, les canaux sodiques et potassiques voltage-dépendant sont modélisés par une conductance variable multipliant la différence entre le potentiel de membrane et le potentiel d'équilibre de l'ion en question. Les canaux dits « de fuite » sont modélisés de la même manière, ainsi que les canaux calciques voltage dépendants.

L'effet des pompes calciques ne dépend pas du potentiel de membrane, mais uniquement de la concentration intracellulaire en calcium.

Le courant créé par les canaux K_{Ca} dépend de la concentration en calcium (activation des canaux) et du potentiel de membrane (« force motrice » pour le déplacement des ions).

Les équations décrivant ce modèle sont alors :

$$C_m \dot{V} = -I_{Na} - I_{K,DR} - I_{Ca,L} - I_{Ca,pompe} - I_{leak}(-I_{K,Ca}) \quad (3.1)$$

avec

– I_{Na} le courant sodique voltage dépendant

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$$

Cette forme de loi est connue sous le nom de « loi d'Ohm modifiée », où le courant dû à un ion X est égal à la conductance (variable) de cet ion multipliée par la différence entre le potentiel de membrane et le potentiel d'équilibre de cet ion. Ici, la conductance variable est modélisée par le terme $\bar{g}_{Na} m^3 h$ où \bar{g}_{Na} est une constante et m et h varient comme suit :

$$\tau_m \dot{m} = m_\infty - m$$

$$\tau_h \dot{h} = h_\infty - h$$

– $I_{K,DR}$ le courant potassique voltage dépendant

$$I_{K,DR} = \bar{g}_{K,DR} n^4 (V - E_K)$$

$$\tau_n \dot{n} = n_\infty - n$$

- $I_{Ca,L}$ un courant calcique voltage dépendant

$$I_{Ca,L} = \bar{g}_{Ca,L} d_L f_L (V - E_{Ca})$$

$$\tau_{d_L} \dot{d}_L = d_{L,\infty} - d_L$$

$$f_L = \frac{K_{M,L}}{K_{M,L} + [Ca^{2+}]_{in}}$$

où

$$[Ca^{2+}]_{in} = -k_1 (I_{Ca,L} + I_{Ca,pompe}) \quad (3.2)$$

- $I_{Ca,pompe}$ un courant de pompe

$$I_{Ca,pompe} = I_{Ca,pompe,max} \left(1 + \frac{K_m}{[Ca^{2+}]_{in}}\right)^{-1}$$

- I_{leak} l'ensemble des courants de fuite

$$I_{leak} = g_l (V - V_l)$$

- $I_{K,Ca}$ le courant potassique calcium dépendant

$$I_{K,Ca} = \bar{g}_{K,Ca} \left(\frac{[Ca^{2+}]_{in}}{K_D + [Ca^{2+}]_{in}}\right)^2 (V - E_K)$$

Ce modèle est utilisé dans deux cas de figures : $\bar{g}_{K,Ca} \neq 0$ et $\bar{g}_{K,Ca} = 0$ (ce qui implique qu'il n'y a pas de courant potassique calcium dépendant).

La liste des valeurs des paramètres utilisées pour simuler le modèle se trouve à la table 3.1.

L'intégration des deux systèmes durant 2000 ms donne les résultats de la figure 3.1 .

Nous sommes en présence d'une dynamique dite *pacemaker*, *i.e.* d'oscillations auto-entretenues. Sans intervention extérieure, les deux modèles émettent d'eux-mêmes des potentiels d'action à intervalles plus ou moins réguliers. Ce comportement est habituellement interprété comme un cycle limite sur le plan de phase du modèle, ce qui est plus facilement représenté à partir d'un modèle à deux dimensions. La section suivante essaiera de se placer dans ces conditions.

3.3 Réduction à deux dimensions

Le modèle de Hodgkin et Huxley était de dimension 4, et ne pouvait donc être analysé facilement sur un plan de phase à deux dimensions. Certains auteurs ont alors cherché à le réduire, créant par exemple le modèle de FitzHugh-Nagumo déjà mentionné. Pour réduire notre modèle, nous nous baserons sur la démarche utilisée par FitzHugh et redétaillée par Keener et Sneyd dans [21], section 4.1.3.

Pour réduire le modèle de Hodgkin et Huxley, il « suffit » de faire deux hypothèses, aisément justifiables lorsque l'on observe les figures suivantes.

Paramètre	Valeur
V_0	$-65mV$
$[Ca^{2+}]_{in,0}$	$5 \cdot 10^{-5}mM?$
E_{Na}	$50mV$
E_K	$-77mV$
g_l	$0.3 \cdot 10^{-3}S$
E_l	$-54.3mV$
E_{Ca}	$120mV$
C_m	$1 \cdot 10^{-3}\mu F$
\bar{g}_{Na}	$0.54S$
\bar{g}_K	$0.036S$
\bar{g}_{Ca}	$1000 \cdot 10^{-6}S$
K_{ml}	$0.00045mM$
K_{mp}	$0.0005mM$
$I_{Ca,pompe,max}$	$0.0156mA/cm^2$
k_1	$0.0275 \cdot 10^{-3}$
k_c	0
f	50
$\bar{g}_{K,Ca}$	$10 \cdot 10^{-3}$ ou 0
K_d	$1 \cdot 10^{-3}$

TABLE 3.1 – Paramètres utilisés pour simuler le modèle de Hodgkin-Huxley modifié

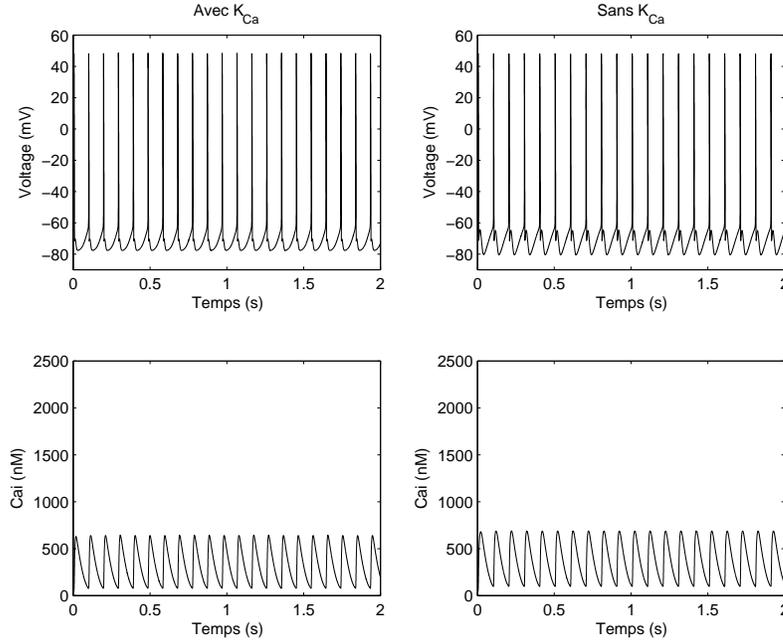
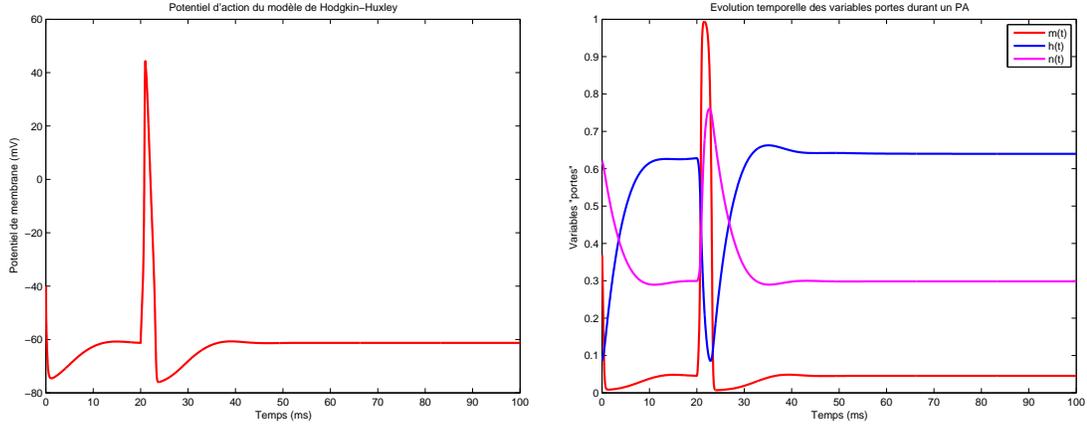


FIGURE 3.1 – Evolution temporelle du potentiel de membrane et de la concentration en calcium intracellulaire pour les deux modèles - Paramètres à la table 3.1



- L'activation des canaux sodiques est considérée comme rapide. En effet, la dynamique de m (qui modélise l'ouverture des canaux sodiques) est plus rapide que celle de n et h . Cette variable est alors modélisée de manière différente, par la formule $m \simeq m_\infty(v)$, qui est une fonction de v uniquement. Nous n'avons dès lors plus que 3 dimensions.
- Les variables n et h sont corrélées, et l'on peut écrire $n + h \simeq 0.8$ tout le long du potentiel d'action. Ceci nous permet d'écrire $h \simeq 0.8 - n$ et de n'avoir plus que 2 variables.

Les équations du modèle réduit s'écrivent

$$C_m \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m_\infty^3(v) (0.8 - n) (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{app}$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

avec les mêmes conventions qu'à la section 1.5.4.

Les deux variables restantes ont deux dynamiques différentes : V est rapide tandis que n est lente. Le modèle obtenu est parfois appelé « plan de phase lent-rapide », par opposition au plan de phase « rapide-rapide » qui peut aussi être tracé. La figure 3.2 illustre ce plan de phase ainsi qu'une trajectoire obtenue par intégration des équations réduites.

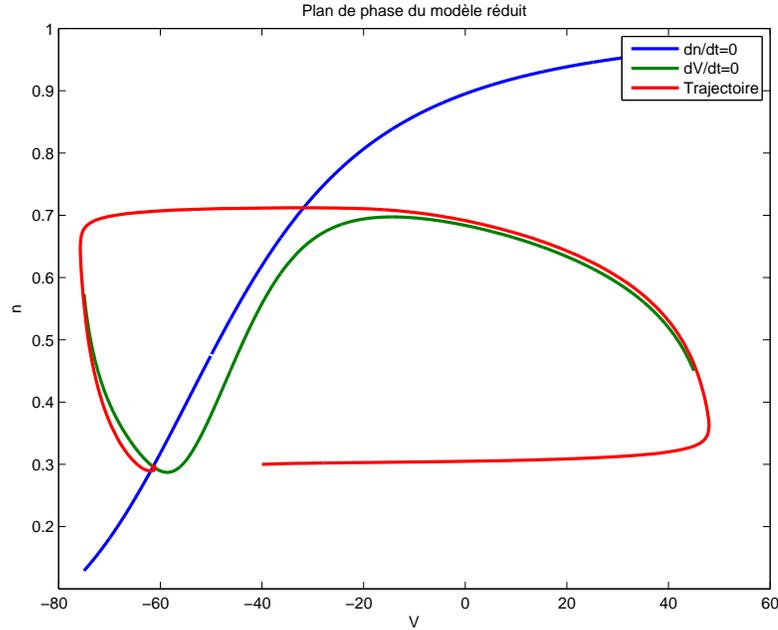


FIGURE 3.2 – Plan de phase du modèle de Hodgkin-Huxley réduit

Dans notre modèle, les choses sont un peu plus complexes, du fait de la présence de deux dynamiques de plus : celles de d_L et de $[Ca^{2+}]_{in}$.

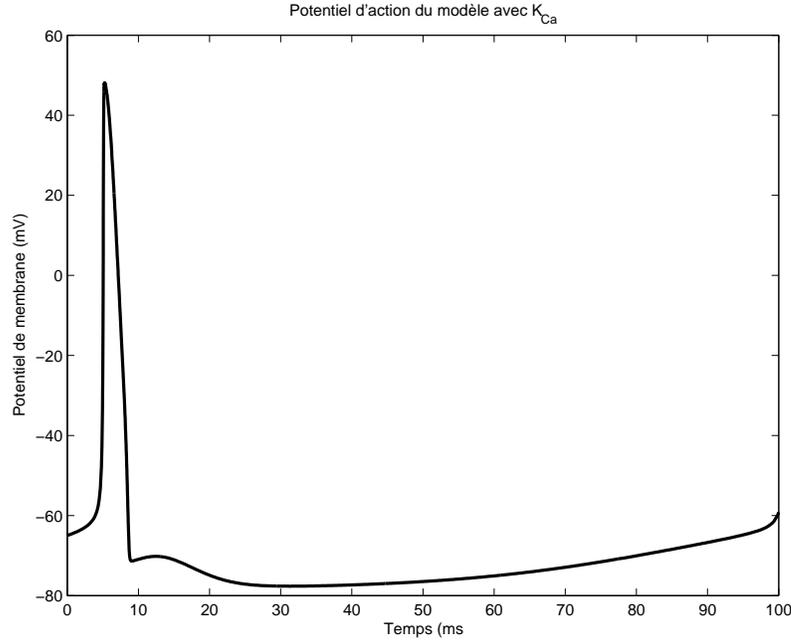
Lorsque le modèle complet avec K_{Ca} est simulé pendant 100 ms, on obtient le potentiel d'action de la figure 3.3 associée aux variables portes de la figure 3.4 et à la dynamique calcique de la figure 3.5.

Pour réduire le modèle, nous faisons, outre les hypothèses déjà faites par FitzHugh, les hypothèses suivantes :

- La concentration en calcium intracellulaire sera fixée en tant que paramètre. Un changement de cette concentration transformera le plan de phase.
- d_L est choisie comme étant une constante, soit $d_L = 0.6$.

Nous obtenons alors les équations suivantes

$$C_m \dot{V} = -\bar{g}_{Na} m_\infty^3(V)(0.9 - n)(V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4(V - E_K) - \bar{g}_l(V - E_l) - \bar{g}_{Ca,L} d_L f_L(V - E_{Ca}) - I_{Ca,pompe,max} \left(1 + \frac{K_m}{[Ca^{2+}]_{in}}\right)^{-1} - \bar{g}_{K,Ca} \left(\frac{[Ca^{2+}]_{in}}{K_D + [Ca^{2+}]_{in}}\right)^2 (V - E_K)$$

FIGURE 3.3 – Potentiel d'action du modèle avec K_{Ca}

$$\dot{n} = \frac{1}{\tau_n}(n_\infty - n)$$

avec les mêmes paramètres qu'auparavant et $d_L = 0.6$. Cette réduction du modèle n'est pas parfaite, car elle ne prend pas en compte toutes les dynamiques différentes. Néanmoins, après plusieurs essais, il nous semble qu'elle suffit à expliquer le phénomène de résonance stochastique que nous voulons mettre en évidence.

Traçons dans un premier temps les plans de phase associés aux deux modèles. Une variation de la concentration intracellulaire en calcium aura comme effet de déplacer l'isocline $\frac{dV}{dt} = 0$ (isocline verticale). Les plans de phase sont tracés aux figures 3.6 et 3.7.

Les isoclines sont tracées pour un même ensemble de valeurs de concentrations en calcium intracellulaire sur chaque figure. Nous pouvons dès lors remarquer rapidement la grande différence entre les deux modèles : lorsque la concentration en calcium intracellulaire augmente, le modèle avec K_{Ca} tend plus rapidement vers une situation où il existe un point d'équilibre stable¹ que le modèle sans K_{Ca} .

Par exemple, lorsque $[Ca^{2+}]_{in} = 750\text{nM}$ (courbe vert-bleue), il y a existence d'un point stable pour le modèle avec K_{Ca} alors que le modèle sans ne possède qu'un point fixe instable.

La figure 3.8 montre les mêmes plans de phase sur lesquels les trajectoires du modèle réduit pour $K_{Ca} = 4000\text{ nM}$ ont été tracées. Cette valeur de la concentration en calcium intracellulaire a été choisie afin de comparer les comportements des deux modèles. En effet, dans ce cas, ils possèdent tous deux un point stable.

Les modèles réduits sont excitable. Pour des conditions initiales proches du point

1. Le point d'intersection entre les isoclines le plus à gauche et en bas

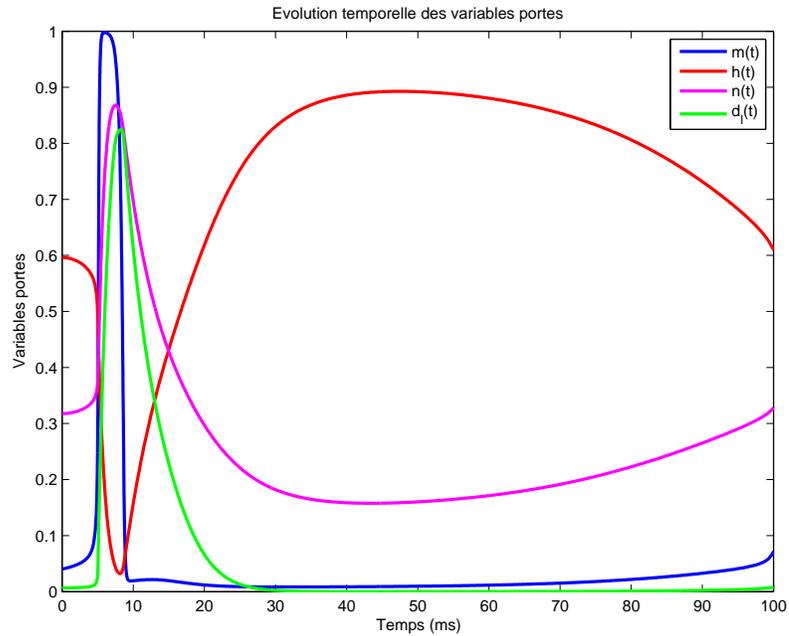


FIGURE 3.4 – Variables portes pour le modèle de Hodgkin-Huxley modifié - avec K_{Ca}

d'équilibre, il y a une excursion dans le plan de phase, puis le système reste au point d'équilibre.

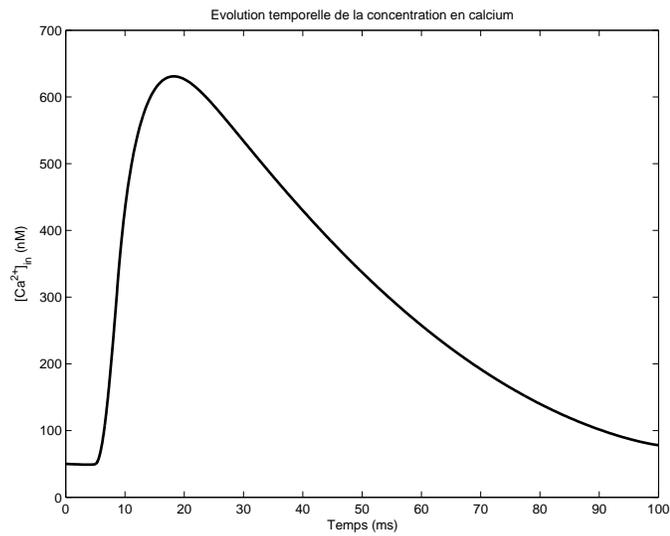


FIGURE 3.5 – Concentration en calcium intracellulaire pour le modèle de Hodgkin-Huxley modifié - avec K_{Ca}

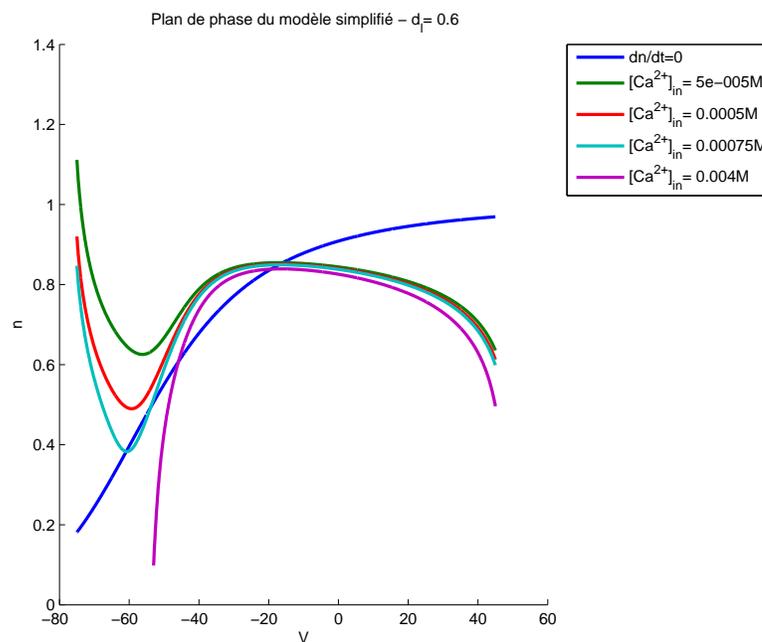


FIGURE 3.6 – Plan de phase du modèle réduit- Avec K_{Ca}

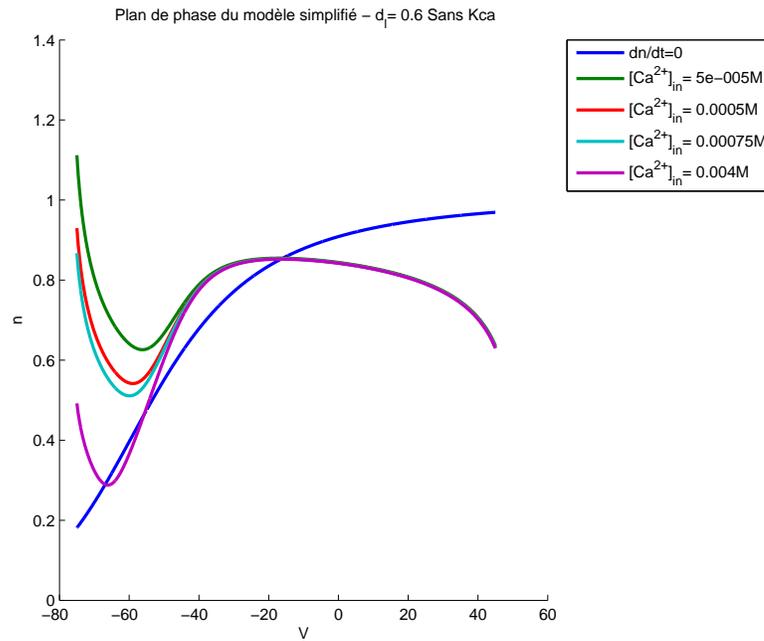


FIGURE 3.7 – Plan de phase du modèles réduit- Sans K_{Ca}

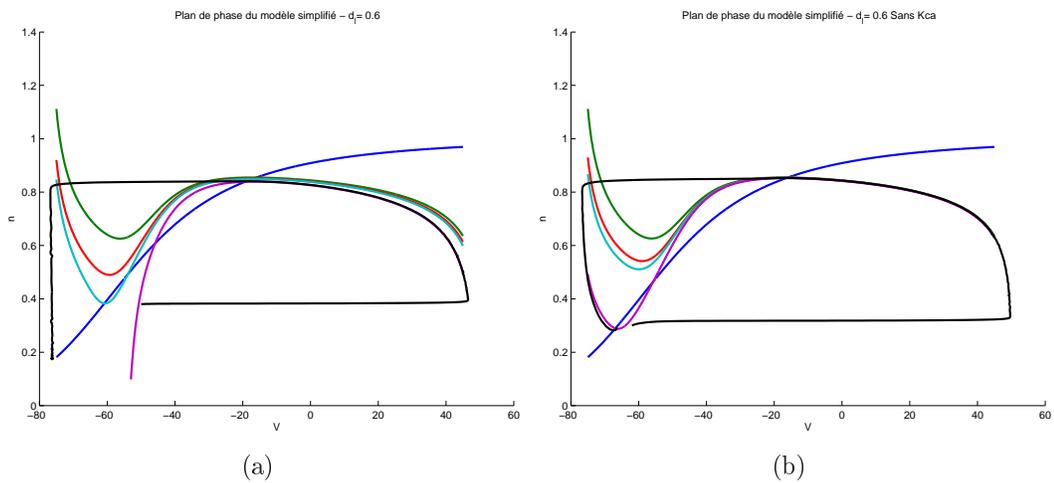


FIGURE 3.8 – Plans de phase (isoclines identiques à celles des figures 3.6 et 3.7) et trajectoires pour $[Ca^{2+}]_{in} = 4000nM$

3.4 Effet du bruit

3.4.1 Impulsion en $t = 8$

Comme nous l'avons vu à la section précédente, lorsque l'on fixe $d_L = 0.6$ et $[Ca^{2+}]_{in} = 4 \cdot 10^{-3}M$, les deux systèmes sont en configuration excitable.

Nous allons alors ajouter une impulsion en $t = 8$ ms, ce qui correspond à la fin du potentiel d'action dû aux conditions initiales. Quel va être l'effet de cet impulsion ? Il nous semble assez logique de penser que si elle est suffisante, le système fera une deuxième excursion dans le plan de phase avant de revenir vers le point stable. Si l'impulsion est trop faible, le système ne sera que peu affecté et continuera sa progression vers le point stable. Ces deux comportements sont illustrés FIG.3.9, où l'on peut voir qu'une même impulsion d'intensité 0.05 n'affecte que peu le modèle avec K_{Ca} alors qu'il provoque une deuxième excursion dans le plan de phase pour le modèle sans courant potassique calcium-dépendant.

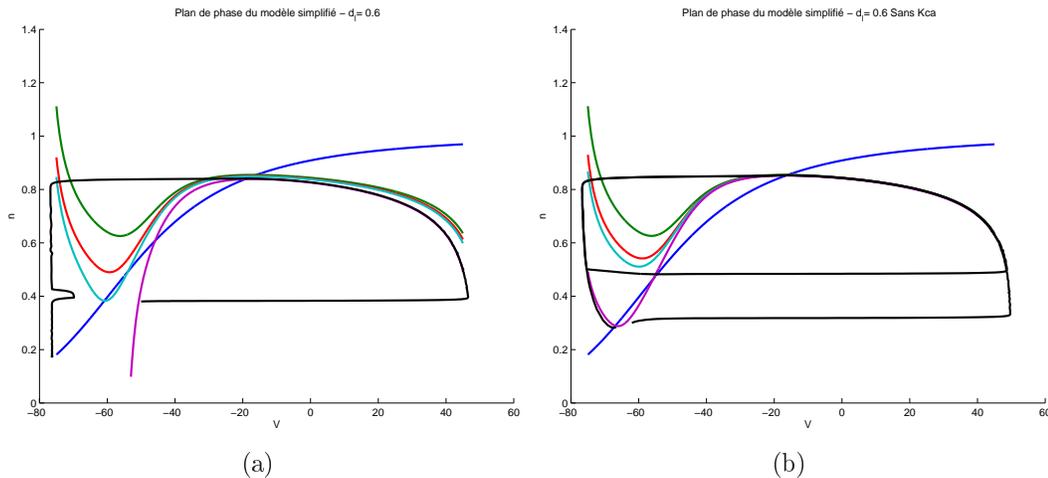


FIGURE 3.9 – Plans de phase (isoclines identiques à celles des figures 3.6 et 3.7) et trajectoires pour $[Ca^{2+}]_{in} = 4000nM$ - Impulsions en $t = 8$ ms

Les évolutions temporelles qui en résultent sont illustrées FIG. 3.10.

Il est alors intéressant de tracer un graphique reprenant le nombre de doublets émis en fonction de l'intensité de l'impulsion. Les doublets sont définis comme deux potentiels d'action rapprochés dans le temps. Lorsque l'intensité est entièrement déterministe, la courbe qui en résultera sera typique d'un phénomène de « tout-ou-rien », et la figure sera très similaire aux figures obtenues au chapitre 1 (FIG.1.2 par exemple). Il faut cependant noter que le modèle sans K_{Ca} émet des doublets dès que l'intensité de l'impulsion dépasse 0.03, alors qu'il faut une intensité supérieure ou égale à 0.14 pour que le modèle avec K_{Ca} produise deux potentiels d'action.

Si nous rajoutons du bruit sur l'intensité de l'impulsion (comme nous l'avons fait au chapitre 1), les résultats obtenus montrent une dépendance qui « s'adoucit » et n'est plus un seuil abrupt (FIG.3.11). Ceci est conforme aux résultats du premier chapitre, et semble

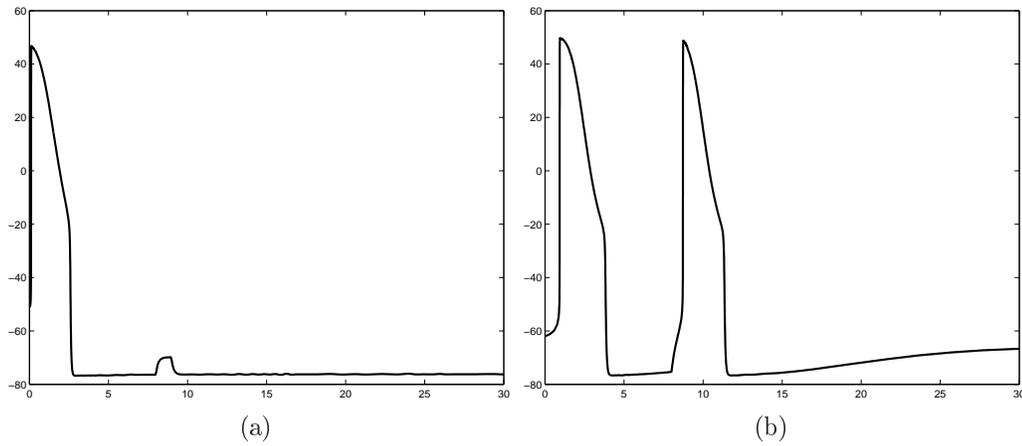


FIGURE 3.10 – Evolutions temporelles de V pour le modèle réduit - Impulsions en $t = 8$ ms - A gauche : avec K_{Ca} , à droite : sans K_{Ca}

indiquer qu'il pourrait y avoir un phénomène de résonance stochastique dans ces modèles. Cependant, le modèle avec courant potassique calcium dépendant est plus « résistant » au bruit que le modèle ne possédant pas ce type de courant. Les courants SK peuvent alors être vus comme une « protection » contre la résonance stochastique.

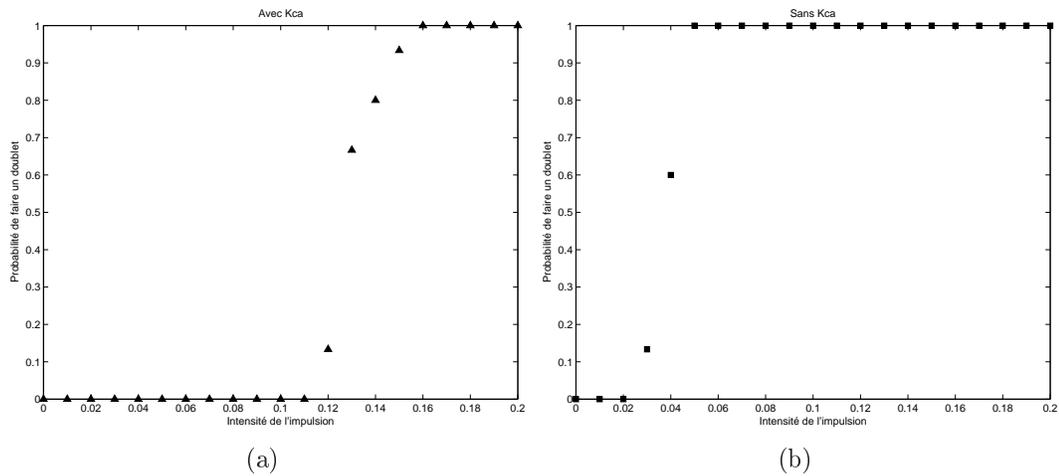


FIGURE 3.11 – Moyenne du nombre de doublets effectués selon l'intensité de l'impulsion - Impulsions en $t = 8$ ms

3.4.2 Entrée périodique et bruit de Poisson

La résonance stochastique est liée à la présence de trois éléments : une entrée périodique faible, un signal aléatoire et une sortie qui dépend de l'entrée et du bruit. Comme nous l'avons vu précédemment, on parle de résonance stochastique lorsqu'il existe une certaine cohérence entre la sortie et le signal périodique, cohérence observable uniquement en présence de bruit.

Nous allons utiliser le modèle réduit pour montrer l'effet que peut avoir le bruit sur le signal, lorsque celui-ci est modulé périodiquement.

Nous ajoutons à l'équation de la dynamique de V un terme $A_{app} \sin(\omega t)$. Avec $A_{app} = 0.001$ et $\omega = \frac{\pi}{20}$, l'évolution des deux systèmes n'est pas affectée : ils émettent un potentiel d'action et retournent aux points stables, où ils restent. Si l'on ajoute de plus un terme de bruit, le comportement va changer. Le bruit choisi pour cette partie est un bruit dit « de Poisson ». Il a l'avantage d'être moins rapide que le bruit blanc gaussien, et est toujours positif. En fait, il est composé d'une série d'événements, séparés par des intervalles de temps aléatoires. Entre chaque événement, la valeur du bruit diminue exponentiellement.

Comme à notre habitude, le bruit est multiplié par un facteur σ dont nous étudions l'influence. Les deux systèmes sont simulés plusieurs fois, et nous traçons la moyenne de doublets émis en fonction de l'intensité du bruit. La figure 3.12 illustre le type de résultats obtenus. A gauche, pour le modèle avec courant potassique calcium-dépendant, nous observons qu'il faut que l'intensité du bruit soit suffisamment élevée pour que le modèle émette des doublets. A droite, nous constatons que même un bruit faible peut donner lieu à plusieurs parcours du plan de phase. Pour certaines valeurs de bruit, il arrive que l'on fasse 3 tours (que l'on émette 3 potentiels d'action rapprochés). Les deux comportements sont donc bien différents, bien qu'il n'y ait qu'un paramètre qui différencie les deux modèles.

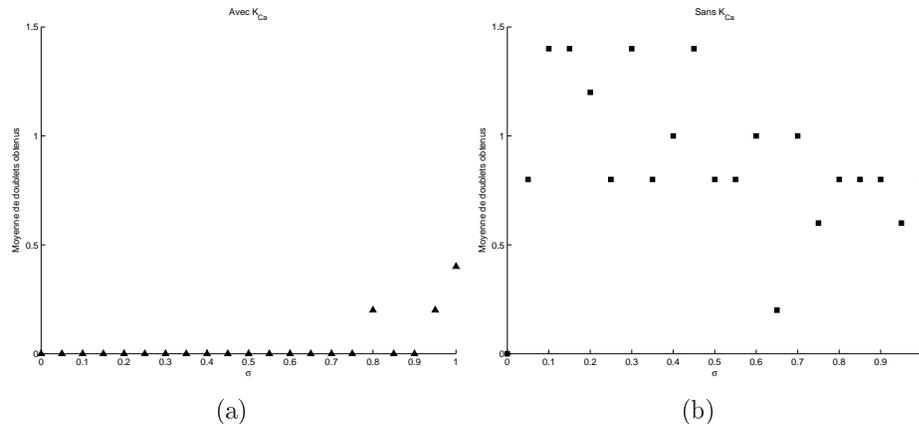


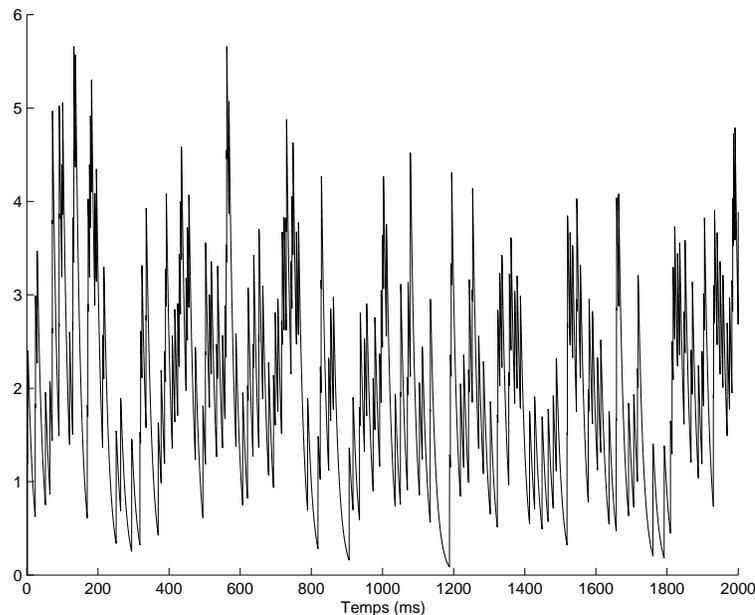
FIGURE 3.12 – Moyenne du nombre de doublets effectués selon l'intensité du bruit

Il est à noter que pour cette partie, l'élément d'importance n'est plus l'émission d'un potentiel d'action, comme ça l'était dans les chapitres précédents. Nous nous sommes concentrés ici sur l'émission de doublets, tout en sachant qu'un choix différent des conditions initiales aurait pu nous permettre d'étudier l'émission de potentiel d'action (puisque

les systèmes sont excitables). Ce choix est motivé par le désir de faire plus facilement le lien avec la section suivante, où nous utiliserons les modèles complets qui, comme montré auparavant, ont un comportement oscillatoire dans leur configuration « de base ».

3.5 Résonance stochastique en configuration pacemaker

Dans cette section, nous utiliserons les modèles complets, tels que présentés à la section 3.2. Le modèle sera simulé en présence de bruit et d'une entrée de courant périodique. Le bruit utilisé sera de type Poisson. Un exemple de réalisation de ce type de bruit est présenté à la figure suivante. Ce bruit est toujours positif (moyenne 0.19) et de variance 0.01. Le fait que le bruit soit positif implique qu'il modélise des afférences excitatrices. La dynamique des afférences inhibitrices étant beaucoup moins rapide que celle des afférences excitatrices, nous la négligeons dans ce travail.

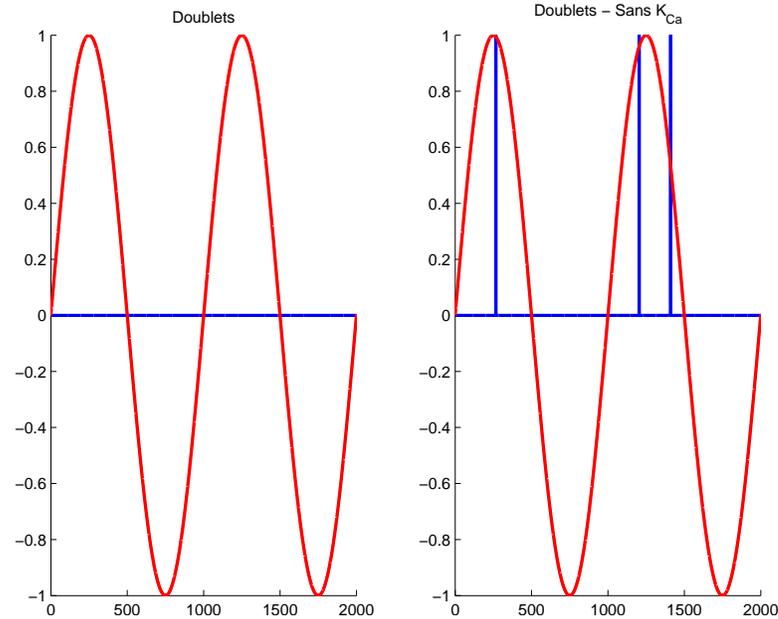


La dynamique de V devient

$$C_m \dot{V} = -I_{Na} - I_{K,DR} - I_L - I_{Ca,L} - I_{Ca,pump}(-I_{K,Ca}) + A_{app} \sin(\omega t) + \sigma \xi$$

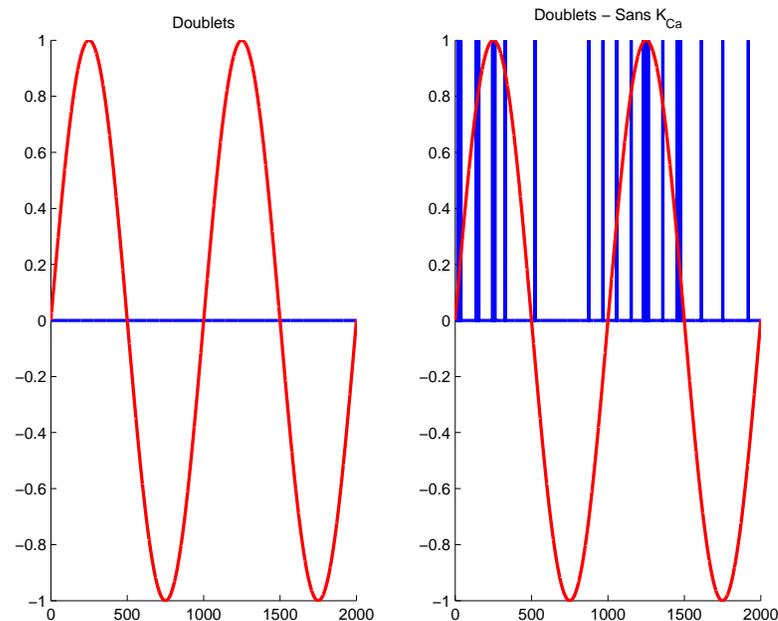
En l'absence de bruit, les deux modèles émettent des potentiels d'action à un rythme plus ou moins régulier (*cfr* FIG. 3.1). L'effet du bruit se marquera alors par la possible émission de doublets, comme à la section précédente.

La figure suivante illustre les résultats obtenus lorsque l'entrée périodique est « sous-seuil » (ne suffit pas à provoquer des changements dans la dynamique en l'absence de bruit). Les systèmes sont intégrés durant 2000 ms, le sinus possédant une fréquence de 1 Hz. L'amplitude du sinus est amplifiée pour clarifier la présentation des résultats.



Nous savions déjà que pour des valeurs relativement faibles du bruit, seul le modèle sans K_{Ca} était affecté par la présence du bruit. Nous pouvons de plus noter que l'apparition de doublets est cohérente avec le sinus, ce qui ressemble fortement aux résultats obtenus auparavant².

Lorsque le bruit augmente, les doublets apparaissent même pour des valeurs où le sinus est négatif, la cohérence diminue (ce qui est toujours en accord avec les résultats liés à la résonance stochastique).



2. A l'exception que c'était l'apparition de PA seuls qui était liée au sinus, et non pas de paires de PA

Nous prouvons donc ici que le modèle modifié de Hodgkin et Huxley sans courant potassique calcium dépendant possède la propriété de résonance stochastique : le bruit aide le système à suivre les oscillations de l'entrée périodique.

Grâce aux analyses effectuées aux sections précédentes, nous savons que le modèle sans K_{Ca} est moins sensible au bruit car il se trouve plus « rapidement » dans une configuration stable. Si nous augmentons le bruit jusqu'à une valeur assez élevée, le système sans K_{Ca} exhibera lui aussi un phénomène de résonance stochastique.

Le chapitre suivant expliquera pourquoi nous avons tant insisté sur les deux modèles et sur leurs différentes réactions face à l'introduction de bruit dans leurs dynamiques.

Chapitre 4

Application au neurone dopaminergique

4.1 Introduction

Le chapitre précédent a analysé deux modèles, dont l'unique différence résidait dans la présence ou non de canaux ioniques spécifiques, les canaux potassiques calcium-dépendant.

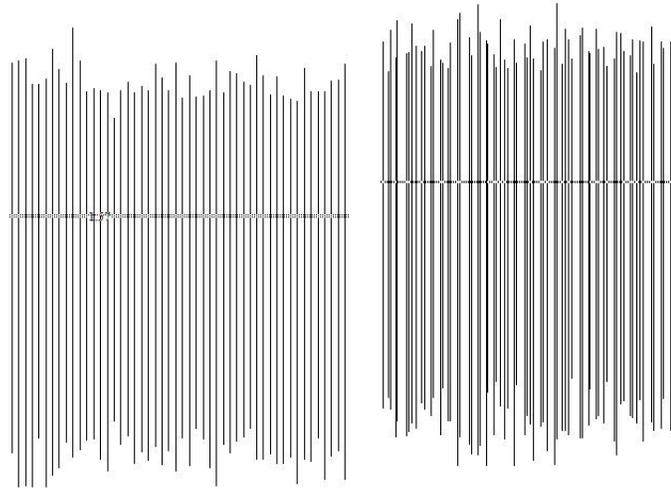
Dans ce chapitre, nous expliquerons ce qui a motivé cette démarche grâce à des résultats expérimentaux. Par la suite, nous utiliserons de nouveaux outils pour analyser plus en détail les comportements des deux modèles.

Ce chapitre constitue donc un véritable lien entre l'analyse théorique de modèles mathématiques et les observations expérimentales de la dynamique de neurones. Ce lien a été rendu possible grâce à la collaboration de Guillaume Drion et Vincent Seutin, que je tiens à remercier encore une fois.

4.2 Observations expérimentales

Expérimentalement, le modèle sans K_{Ca} est obtenu en inhibant ces mêmes canaux à l'aide d'une toxine. L'injection de cette toxine empêche le fonctionnement des canaux, ce qui peut résulter en une dynamique très différente de celle à l'« état normal ». Des oscillations auto-entretenues existent dans les deux cas (caractère pacemaker) mais, alors que le neurone *avec* courant SK a une dynamique très régulière, celui *sans* a une dynamique beaucoup plus irrégulière : apparition de « burst » (potentiels d'action très rapprochés dans le temps), variation dans les intervalles entre potentiels d'action ...

Les figures suivantes montrent des enregistrements expérimentaux de la dynamique des neurones « à l'état normal » et « avec canaux K_{Ca} inhibés ». La méthode utilisée est de type extracellulaire, et ne permet pas d'observer toutes les variations du potentiel de membrane d'un neurone. Néanmoins, l'émission d'un potentiel d'action peut-être remarquée, et résulte en une ligne verticale sur le graphique. Comme on peut le voir, les potentiels d'action ont lieu à intervalles réguliers à gauche, alors que la figure de droite possède un comportement irrégulier.



Observations réalisées par V. Gridelet (GIGA Neurosciences)- A gauche : avec canaux K_{Ca} - A droite : canaux K_{Ca} inhibés

4.3 Simulations numériques

Dans cette section, nous allons, à l'aide de bruit, tenter de reproduire les comportements observés expérimentalement .

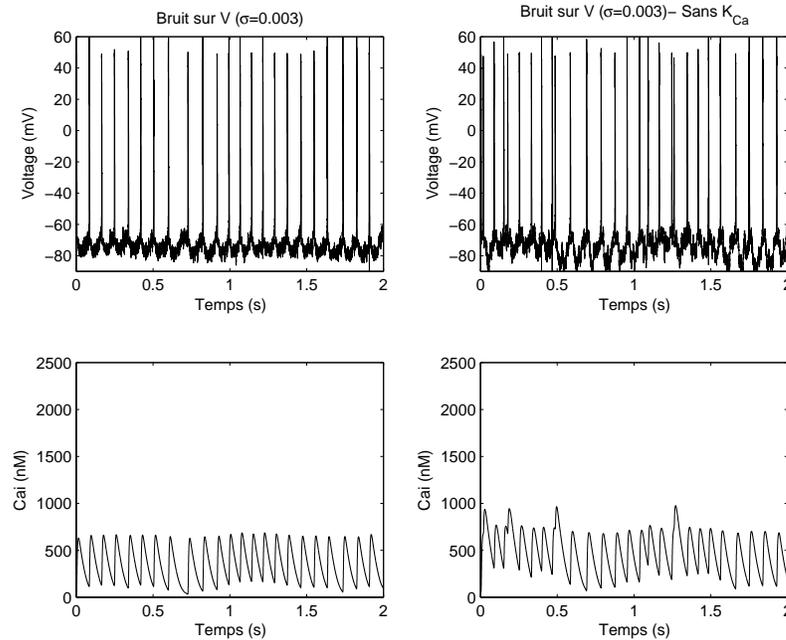
4.3.1 Bruit membranaire

Une des façons d'introduire du bruit dans les deux modèles consiste à changer la première équation de celui-ci (EQ. 3.1) par

$$C_m \dot{V} = -I_{Na} - I_{K,DR} - I_L - I_{Ca,L} - I_{Ca,pump}(-I_{K,Ca}) + \sigma \xi$$

tout en laissant le reste du modèle « intact ». Le bruit introduit dans ce cas peut être interprété biologiquement et est principalement lié à l'ouverture stochastique des canaux ioniques.

Dans les chapitres précédents, un terme de bruit était ajouté à chaque pas d'intégration. Nous pouvons remarquer que cette façon de faire n'est pas appropriée ici, car elle induit des changements beaucoup trop rapides par rapport à la dynamique étudiée. Par exemple, pour $\sigma = 3 \cdot 10^{-3}$ et un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et de variance 0.01, on obtient les figures suivantes.



La dynamique « sous-seuil » est alors très fluctuante, ce qui ne convient pas.

Une façon d'éviter ce problème, tout en se rapprochant de la forme que pourrait prendre le bruit expérimentalement est d'utiliser un processus de Poisson pour générer celui-ci. Cette méthode a déjà été utilisée au chapitre précédent.

La figure 4.1 illustre le comportement des deux modèles lorsque ce type de bruit est utilisé, multiplié par un facteur $\sigma = 1 \cdot 10^{-4}$.

On remarque aisément que le modèle *avec* canaux K_{Ca} possède encore une dynamique très régulière, ce qui n'est plus le cas du modèle *sans* canaux K_{Ca} . Nous obtenons donc des résultats comparables aux observations expérimentales, ce qui suggère que ces observations sont dues à la présence d'un bruit membranaire.

ISIH Il est intéressant de savoir comment évolue ce comportement en fonction du niveau (de la puissance) du bruit ajouté. Les précédents chapitres utilisaient pour cela trois outils principaux : le rapport signal-à-bruit, l'histogramme des intervalles de temps entre spikes et l'histogramme de cycles. Dans le cadre de ce chapitre, nous n'utilisons pas d'entrée périodique, ce qui rend le premier et le dernier de ces outils inadéquats.

L'ISIH peut lui encore être utilisé, mais mènera à des histogrammes bien différents des précédents. En effet, ceux-ci possédaient leurs modes principaux aux multiples entiers de la période du signal d'entrée, et exhibaient une décroissance exponentielle de ces modes. Dans le cas étudié ici, l'ISIH « idéal » (correspondant à un pacemaker très régulier) possèdera un mode principal à la fréquence du pacemaker, avec éventuellement une dispersion des résultats autour de cette fréquence. Cet histogramme pourra être comparé à une loi Gaussienne. Plus celle-ci sera large, moins la dynamique sera régulière. L'apparition de burst pourra en outre être mise en évidence par la présence de pics correspondant à de très faibles intervalles de temps entre spikes.

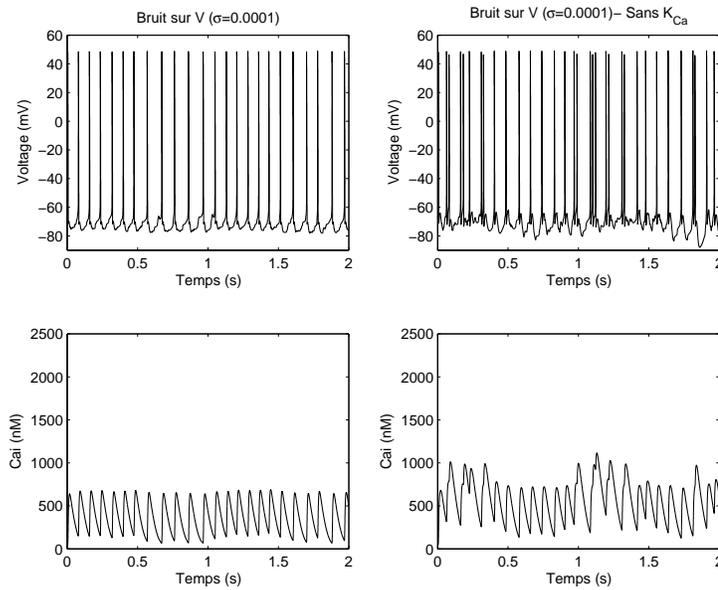


FIGURE 4.1 – Evolution de V et de $[Ca^{2+}]_{in}$ pour les deux modèles- A gauche : avec K_{Ca} , à droite : sans K_{Ca}

La figure 4.2 montre les ISIH des deux modèles pour un bruit très faible. Les Gaussiennes associées sont dessinées, et comme on peut le voir, les deux dynamiques sont régulières. A la figure 4.3, le bruit a été augmenté : l'ISIH du modèle sans K_{Ca} s'élargit et montre un comportement assimilable à du burst, alors que l'autre histogramme présente toujours une Gaussienne centrée sur un intervalle de $\sim 95ms$ entre PA. Lorsque la variance du bruit est à $\sigma^2 dt = 1.6 \cdot 10^{-9}$ (FIG. 4.4), l'ISIH du modèle avec K_{Ca} reste semblable aux précédents (bien qu'il s'étende sur une plus grande plage d'intervalles). Le modèle de droite montre par contre une prédominance du burst.

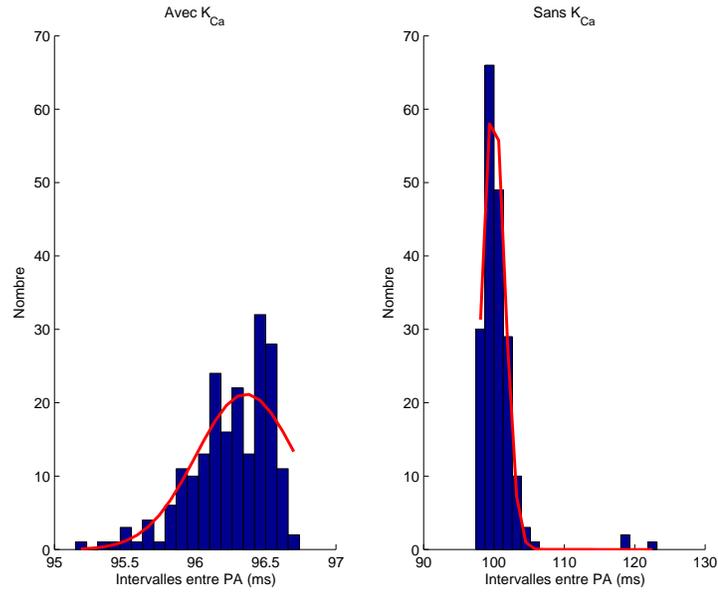


FIGURE 4.2 – ISIH pour le modèle utilisé- A gauche : avec K_{Ca} , à droite : sans K_{Ca} (Axes des abscisses différents) - Bruit de Poisson- $\sigma = 1 \cdot 10^{-6}$

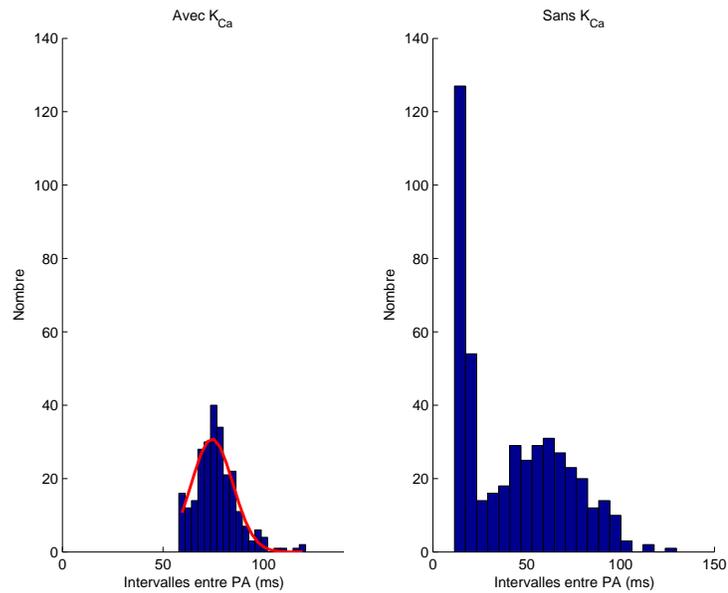


FIGURE 4.3 – ISIH pour le modèle utilisé- A gauche : avec K_{Ca} , à droite : sans K_{Ca} - Bruit de Poisson- $\sigma = 2 \cdot 10^{-4}$

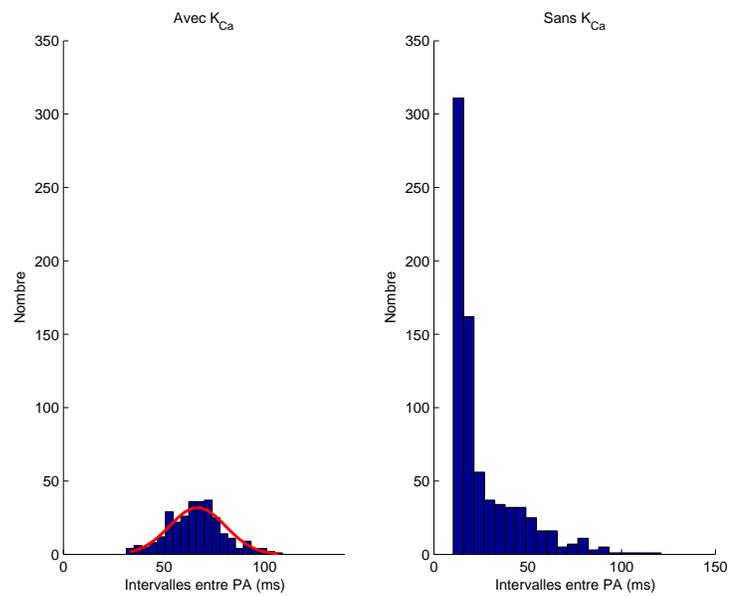


FIGURE 4.4 – ISIH pour le modèle utilisé- - A gauche : avec K_{Ca} , à droite : sans K_{Ca} - Bruit de Poisson- $\sigma = 4 \cdot 10^{-4}$

Coefficient de variation Une autre mesure permet d'illustrer de manière plus synthétique ces résultats. Il s'agit du coefficient de variation, outil fréquemment utilisé par les neuroscientifiques. Celui-ci est calculé à partir des intervalles de temps entre PA et est égal au rapport entre l'écart-type de ces intervalles et la moyenne de ceux-ci.

Son évolution dans le cas de nos deux modèles est illustrée à la figure 4.5. Le bruit utilisé pour construire cette figure est un bruit de Poisson. Le coefficient σ varie de 0 à $5 \cdot 10^{-4}$.

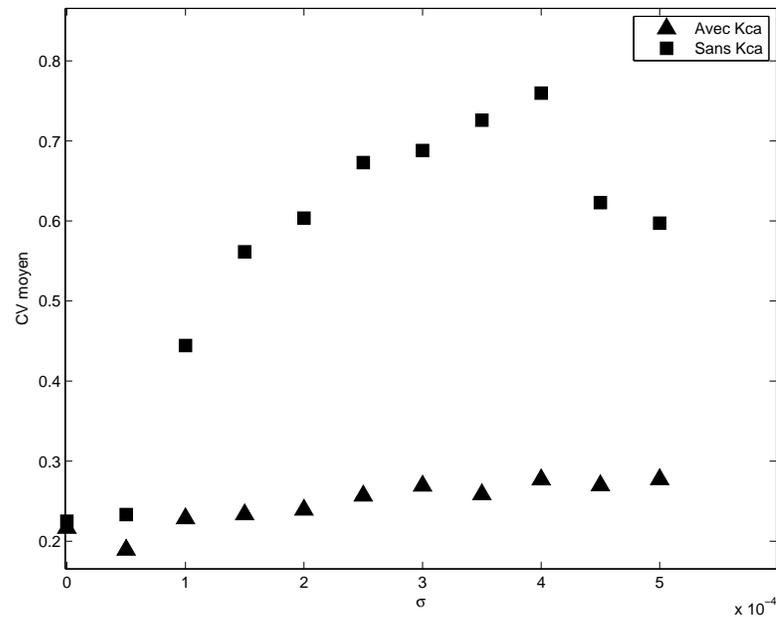


FIGURE 4.5 – Evolution du coefficient de variation pour un bruit de Poisson- $\lambda = 0.1$

Cette figure est en accord avec ce qui est observé expérimentalement : les neurones avec courant SK sont réguliers même en présence de bruit, ce qui n'est pas le cas des neurones sans courant SK , pour lesquels la régularité diminue lorsque le bruit augmente.

Cette figure représente une autre « preuve » que les canaux K_{Ca} sont une protection contre la résonance stochastique. Leur présence permet au pacemaker de rester régulier malgré les fluctuations du milieu.

Au-delà d'un certain bruit, le CV du modèle sans canaux SK commence à diminuer¹. Le modèle possède alors une dynamique de burst, et la fréquence des PA est élevée. Il faut cependant garder à l'esprit qu'un bruit trop élevé nous éloigne des conditions physiologiques, et que ce type de comportement n'est en réalité pas observable dans la nature.

Si nous augmentons encore le bruit (FIG 4.6), le CV du modèle avec K_{Ca} commencera à augmenter, en accord avec nos précédents résultats, pour lesquels le modèle avec canaux potassiques calcium-dépendants subissait l'influence du bruit lorsque celui-ci était de variance élevée.

1. Ce qui n'est pas sans rappeler le comportement du SNR en fonction du bruit présenté dans les chapitres précédents.

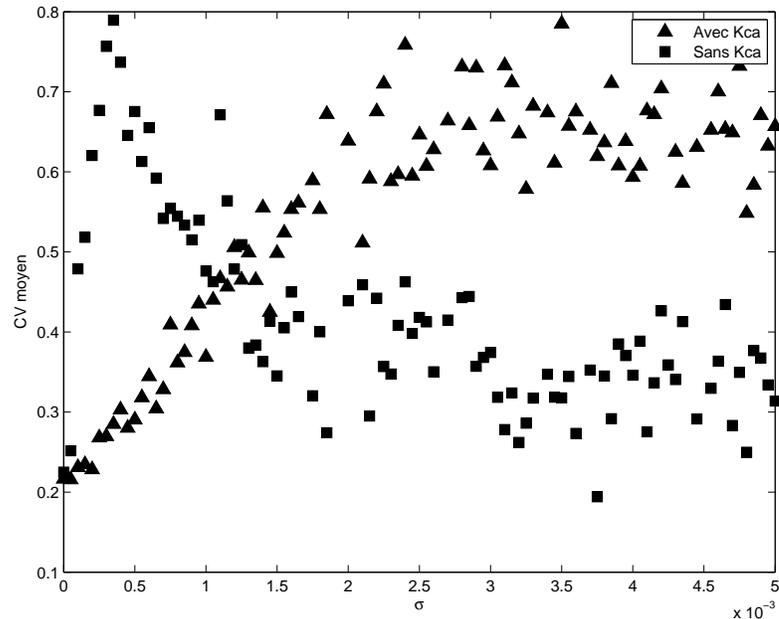


FIGURE 4.6 – Evolution du coefficient de variation pour un bruit de Poisson - Intervalle de σ plus grand

4.3.2 Oscillations stochastiques de $[Ca^{2+}]_{in}$

Les sources de bruit sont nombreuses, et l'on peut légitimement se demander si les résultats obtenus sont valables « pour n'importe quelle source de bruit ». Nous allons étudier l'influence d'un bruit sur la variation de calcium intracellulaire. L'équation 3.2 devient alors

$$[Ca^{++}]_i = f(-k_1(I_{Ca,L} + I_{Ca,pump} - \sigma\xi) - k_c[Ca^{++}]_i)$$

les autres équations ne changeant pas.

La figure suivante illustre le comportement des deux modèles pour $\sigma = 3 \cdot 10^{-4}$. Le bruit de Poisson est centré autour de zéro, et n'est donc plus uniquement positif. A première vue, les deux dynamiques sont irrégulières. Une étude de la variation du coefficient de variation permet de confirmer ce fait (FIG 4.7).

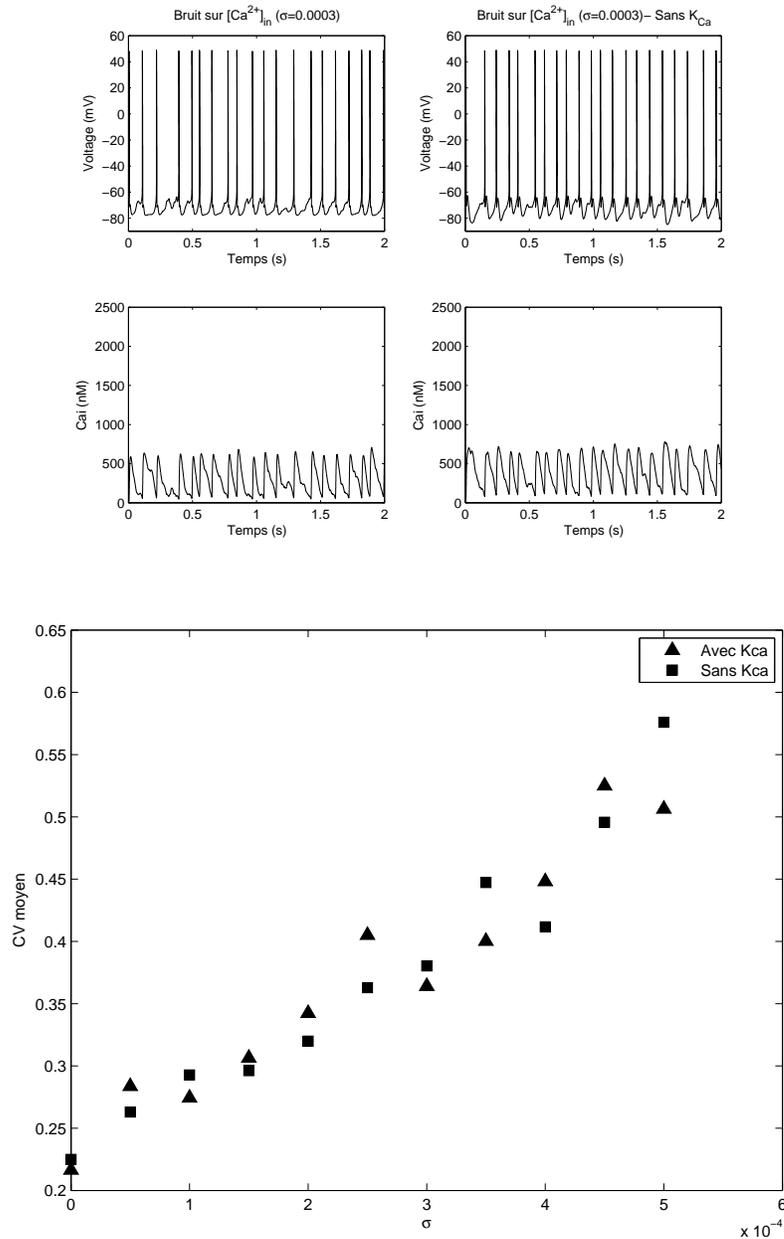


FIGURE 4.7 – Evolution du coefficient de variation pour un bruit de Poisson sur $[Ca^{2+}]_{in}$ - $\lambda = 0.1$

Quelle conclusion en tirer ? Il est possible que la nature ait développé une protection accrue contre les variations de concentration du calcium intracellulaire, étant donné que ces concentrations doivent impérativement rester minimales². Cela expliquerait pourquoi l'introduction de bruit sur la variation du calcium conduit à des résultats ne correspondant pas à la réalité, puisque ces effets aléatoires sont empêchés *in vivo* et *in vitro*.

2. Une concentration en calcium intracellulaire trop importante mène à la mort de cellule

4.4 Amélioration de la transmission

Aux chapitres précédents, nous avons supposé que le message « à transmettre » était l'entrée périodique, et que l'émission de potentiels d'action à une fréquence proche de celle de l'entrée correspondait à un bon signal. Lorsqu'il n'y avait pas de potentiels d'action, nous considérons que le message n'était pas transmis. Dans cette interprétation, puisque le bruit permettait l'émission de potentiels d'action, il était considéré comme bénéfique pour le système.

En réalité, les choses ne sont pas aussi simples. Le « code » utilisé par les neurones n'est pas connu (voir à ce sujet [38]), et il est difficile de dire si un message est transmis ou non. De ce fait, nous ne pouvons dire si la présence du bruit « améliore » ou « détruit » le message. Nous avancerons cependant dans les pages suivantes un argument basé sur la concentration en neurotransmetteurs dans la fente synaptique pour juger de l'effet du bruit.

4.4.1 Taux de burst

Bien que la mesure du coefficient de variation par rapport à l'amplitude du bruit nous donne des renseignements utiles par rapport à la régularité de la dynamique du système, elle ne nous donne pas d'information sur la « répartition » de cette irrégularité. En effet, comme nous l'avons signalé à propos de la figure 4.6, le CV diminue lorsque l'ensemble des potentiels d'action sont émis à haute fréquence. Nous pourrions ainsi avoir deux coefficients de variation égaux qui représenteraient deux situations tout à fait différentes. C'est cette constatation qui nous amène à introduire un autre type de mesure, qui permettra de séparer les situations où toute la dynamique est à basse fréquence de celles où les hautes fréquences dominent.

Cette nouvelle mesure est très simple. Pour chaque intégration du système, le nombre total de PA émis par le neurone est compté. Les doublets sont alors repérés, et le nombre de doublets est divisé par le nombre total de PA. Nous obtenons ainsi un pourcentage de potentiels émis à haute fréquence par rapport au nombre total de potentiels d'action émis. Lorsque la dynamique est de type pacemaker, ce pourcentage est nul. L'ajout de bruit augmente le pourcentage du modèle sans courant potassique calcium-dépendant. Un pourcentage élevé est signe, outre d'une dynamique dominée par les hautes fréquences, d'une situation non possible physiologiquement.

Pour les simulations, nous fixons à 30 ms l'intervalle maximal entre deux potentiels d'action pour qu'ils soient considérés comme formant un doublet. Cette valeur est choisie de la sorte :

- En l'absence de bruit, la fréquence d'émission de potentiels d'action est de 10 Hz (10 potentiels émis en une seconde)
- Les électrophysiologistes utilisent habituellement une fréquence égale à 3 fois la fréquence de base du neurone comme seuil des fréquences pouvant être assimilée à du burst
- Suivant ce principe, nous choisissons une fréquence de 30 Hz, soit un intervalle de 33.3ms entre deux PA pour considérer qu'ils forment un doublet.

Nous obtenons la figure 4.8 lorsque un bruit de Poisson positif est appliqué sur la variation du potentiel de membrane.

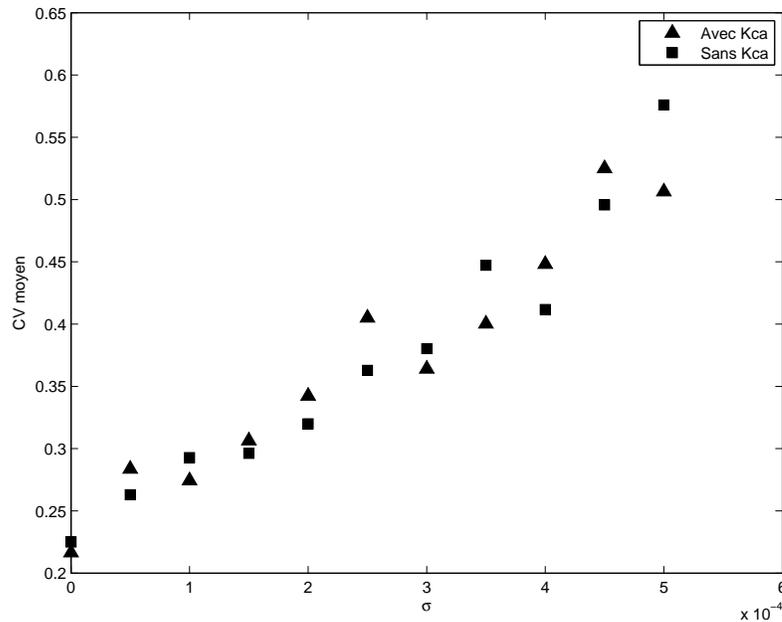


FIGURE 4.8 – Evolution du taux de PA émis à haute fréquence par rapport au nombre total de PA émis en fonction du bruit

Pourquoi avons-nous besoin de connaître le taux de PA émis à haute fréquence par rapport au nombre total de PA émis ? Ceci se justifie biologiquement, grâce aux faits suivants.

- La fonction d’un neurone est de transmettre l’information. Il est donc important de juger de la qualité de cette transmission.
- Dans le cerveau, l’information est transmise électriquement le long des axones neuronaux et chimiquement entre deux neurones. La transmission chimique a lieu dans la *synapse* et est assurée par les *neurotransmetteurs*.
- Les neurotransmetteurs sont émis par le neurone pré-synaptique (ils sortent de la cellule par exocytose) et captés par le neurone post-synaptique (ils se fixent sur les récepteurs du neurones). C’est la fixation sur les récepteurs qui provoque le potentiel post-synaptique excitateur ou inhibiteur, ce qui, dans le cas favorable d’un potentiel post-synaptique excitateur, permet au potentiel de membrane d’atteindre le seuil au-delà duquel le neurone émet un potentiel d’action.
- Les neurotransmetteurs sont alors « recapturés » *i.e.* enlevés de la fente synaptique.

Lorsqu’il y a émission de potentiels d’action à haute fréquence, un ensemble de mécanismes permet une grande augmentation de la concentration en neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Cette augmentation provoque alors une augmentation de l’activation des récepteurs post-synaptiques et donc un « meilleur » passage du signal. Les neurotransmetteurs sont ensuite éliminés rapidement. Une séquence de burst est donc limitée dans le temps.

Nous voyons donc que, dans les limites du physiologiquement possible, un taux de PA émis à haute fréquence correspond à une bonne transmission du signal. Le bruit permettrait alors la transmission de signaux qui ne seraient peut être pas transmis en l'absence de celui-ci.

Le caractère pacemaker n'est pour autant pas inutile. Il permet de garder un rythme de base qui entraîne par ailleurs le ganglion basal [39] ainsi que, dans le cas particulier des neurones dopaminergiques, la conservation d'un niveau constant de dopamine (nécessaire à la survie de l'organisme). Par ailleurs, le niveau de réponse aux stimuli du système dopaminergique est régulé par le rythme pacemaker. En effet, ce rythme possédant un temps de course relativement lent, la dopamine qui a été éjectée dans la fente synaptique peut alors participer à des mécanismes de régulation homéostatique. Par exemple, si le rythme pacemaker diminue pendant un certain temps, ces mécanismes vont faire en sorte d'augmenter la densité de récepteurs post-synaptiques, afin de conserver le niveau de base de dopamine et de permettre la transmission des stimuli d'une manière optimale. Cette régulation dynamique est étudiée de manière plus détaillée dans [40].

Conclusion

Ce mémoire avait pour but d'étudier le phénomène de résonance stochastique dans les modèles neuronaux, et en particulier dans les modèles de type Hodgkin et Huxley.

A l'origine, le concept de résonance stochastique n'a pas été développé dans le cadre de la neurophysiologie et c'est pourquoi, au premier chapitre, nous l'avons introduit et illustré dans un cadre plus général. Nous avons pour cela utilisé un modèle conceptuel et très cité dans la littérature sur le sujet : le potentiel bistable. Celui-ci nous a servi pour illustrer tour à tour l'effet d'une impulsion bruitée et d'une entrée périodique associée à un bruit blanc gaussien. Cette dernière configuration nous a par la suite permis d'introduire les principaux outils mathématiques utilisés dans le cadre de la résonance stochastique. Nous avons commencé par utiliser l'équation de Fokker-Planck, qui est rarement citée dans les articles sur le sujet, vraisemblablement à cause de sa difficulté de résolution pour les systèmes de dimensions supérieures à un. Cependant, comme nous l'avons illustré, sa solution stationnaire peut être facilement calculée dans le cadre du potentiel bistable soumis à du bruit blanc gaussien. Les trois principaux outils utilisés pour étudier la résonance stochastique dans le cadre particulier de la neurophysiologie ont ensuite été introduits. Il s'agit du rapport signal-à-bruit, de l'histogramme des intervalles de temps entre potentiels d'action et de l'histogramme de cycle. Ces mesures ont toutes été illustrées à partir du potentiel bistable et ont la particularité de mettre en avant la synchronisation entre la sortie et le signal périodique. Cette partie du mémoire a été complétée par la mise en avant de la résonance stochastique au moyen de la théorie de l'information (et principalement, de la notion d'information mutuelle).

Les dernières pages du premier chapitre ont été consacrées à l'introduction des modèles neuronaux les plus courants. Les différents outils précédemment cités ont en outre été utilisés, prouvant par là l'existence du phénomène de résonance stochastique dans ces modèles.

Au second chapitre, après avoir fait un rapide tour d'horizon de la littérature existante au sujet de la résonance stochastique dans les modèles neuronaux, nous nous sommes intéressés de plus près au modèle de FitzHugh-Nagumo. Ce modèle à deux dimensions est assez connu dans le domaine, et souvent utilisé comme une simplification du modèle de Hodgkin et Huxley. Nous avons commencé par exposer ses propriétés principales en l'absence de bruit.

Comme souligné dans ce chapitre, les différents auteurs qui ont utilisé le modèle de FitzHugh-Nagumo pour y illustrer l'effet de la résonance stochastique l'ont tous fait sur

des modèles « différents », sans nécessairement justifier leur choix. Dans le but de comprendre quel modèle était « le meilleur », trois variantes principales et souvent retrouvées dans la littérature ont été étudiées grâce aux outils de rapport signal-à-bruit, d'histogramme d'intervalles de temps entre potentiels d'action et d'histogramme de cycle. Pour construire ces trois variantes, nous avons choisi un modèle de la littérature dont nous avons changé les équations et réajusté les paramètres. Nous avons pu montrer que chacune de ces variantes pouvait exhiber le phénomène de résonance stochastique. Les différences de résultats entre les modèles ont été interprétées d'un point de vue systémique. Une interprétation biologique a en outre été esquissée, mais les modèles de FitzHugh-Nagumo restant de grandes simplifications de la réalité neuronale, il est clair qu'on ne peut en réalité pas choisir le « meilleur modèle » sur une base biologique.

Après avoir étudié les équations de FitzHugh-Nagumo, nous nous sommes tournés vers un autre modèle de type Hodgkin et Huxley. Ce système, introduit au troisième chapitre, utilise plus de courants ioniques que les deux auteurs ne l'avaient fait dans leur article. Il est donc de dimension plus élevée que le modèle original de Hodgkin et Huxley : alors que ce dernier utilisait 4 variables, le modèle étudié dans ces pages en possède 6. Par ailleurs, et *a contrario* des précédents chapitres, la dynamique « de base » du système est de type pacemaker. Dans le but d'assurer la continuité avec le dernier chapitre, ce modèle a dès le début été étudié selon deux variantes : *avec* ou *sans* courants potassiques calcium-dépendant.

Afin de visualiser ce que cette variation impliquait pour la dynamique des systèmes, nous avons introduit une réduction des équations. Cette réduction, inspirée de celles qui ont été faites sur le modèle de Hodgkin et Huxley, nous a permis de passer en dimension deux, et donc de tracer le plan de phase des deux variantes. L'impact de la présence ou non des canaux potassiques calcium-dépendant sur la dynamique des deux variantes fût alors clairement visible. Cette réduction n'est cependant pas parfaite, car elle néglige complètement une dynamique (celle de d_L , l'activation des courants calciques voltage dépendants).

Nous avons alors utilisé ces modèles réduits afin d'étudier l'influence de bruit sur leur dynamique. Comme pour le modèle conceptuel, une impulsion et un signal périodique ont été utilisés. Ces analyses ont pu montrer que le modèle avec courant potassique calcium dépendant est moins sensible au bruit que son homologue.

La réduction nous avait amené à utiliser une configuration excitable pour les deux modèles. Les simulations menées sur les systèmes « entiers » ont permis de montrer un phénomène de résonance stochastique dans une configuration pacemaker. Ce phénomène ne s'illustre plus par l'émission de potentiels d'action mais par l'émission de doublets (potentiels d'action rapprochés dans le temps). Comme dans les modèles réduits, le modèle sans K_{Ca} est plus sensible au bruit que le modèle avec K_{Ca} . Ces constatations nous ont permis d'émettre une hypothèse inédite et que nous pensons importante : les courants potassiques calcium dépendants protègent la dynamique des systèmes contre le bruit.

Le dernier chapitre a permis d'expliquer pourquoi nous avons cherché à montrer les différences entre deux variantes. Les résultats obtenus *in vitro* pour deux types de neurones (correspondant aux deux variantes) ont pu être expliqués par la présence de bruit dans

le système. En effet, les simulations numériques des deux systèmes en présence de bruit ont permis de reproduire assez fidèlement les observations expérimentales. Comme un des neurones possède des canaux K_{Ca} , il n'est que peu sensible au bruit et garde un comportement régulier. Le deuxième, où les courants K_{Ca} sont inhibés, est par contre « sans défense » face au bruit : son comportement devient irrégulier.

Les différentes analyses effectuées nous en outre permis d'avancer l'hypothèse que seul le bruit membranaire avait une influence sur la dynamique des neurones. Les oscillations de calcium intracellulaire semblent être empêchées d'une façon ou d'une autre, ce qui peut s'expliquer par l'extrême sensibilité des réactions intracellulaires à la concentration de cet ion.

En conclusion, après une première partie théorique et pouvant être considérée comme une revue de la résonance stochastique dans les modèles neuronaux, ce mémoire a tâché d'étudier de nouveaux modèles, plus précis biologiquement. Les résultats semblent prometteurs, car ils permettent d'expliquer un phénomène souvent observé expérimentalement mais non expliqué jusqu'ici.

Il est clair que nous considérons qu'approfondir la recherche dans ce secteur pourrait mener à plusieurs résultats intéressants. Cet approfondissement pourrait par exemple commencer par l'utilisation de modèles encore plus complets d'un point de vue électrophysiologique, ce qui implique évidemment une complexité d'analyse plus élevée. D'un autre côté, le principe de résonance stochastique pour un système à cycle limite a besoin d'être développé, avec notamment la conception de nouvelles mesures adéquates du phénomène.

Annexe A

Traitement statistique du signal

Les brefs rappels qui vont suivre sont tirés des notes de cours ELEN0072 « Traitement Statistique du Signal » de M. Verly.

A.1 Caractérisation des processus stochastiques

La caractérisation « complète » d'un processus stochastique est donnée par sa densité de probabilité. Pour une variable aléatoire, cette fonction donne la probabilité qu'une variable aléatoire soit inférieure à une certaine valeur fixée α . Cette notion peut être étendue aux processus aléatoires, qui sont en fait une série temporelle de variables aléatoires. Cependant cette fonction est rarement connue, et on utilise alors les différents *moments statistiques* pour caractériser un processus aléatoire.

A.1.1 Moments pour un temps fixé n

Lorsque l'on considère un temps fixé n , le processus stochastique se réduit à une simple variable aléatoire. Nous pouvons alors calculer facilement les moments principaux de celle-ci.

- La *moyenne* est donnée par

$$\mu_x(n) = E\{x(n)\}$$

où $E\{\dots\}$ est l'espérance mathématique

- Le *carré moyen* est donné par

$$r_x^2(n) = E\{|x(n)|^2\}$$

- La *variance* est donnée par

$$\sigma_x^2(n) = E\{|x(n) - \mu_x(n)|^2\}$$

Il est important de noter que ces paramètres sont fonction de n , et sont *déterministes*. De plus, il importe de ne pas confondre le terme de moyenne utilisé ici (qui se fait selon les observations en un temps fixé) avec le terme de moyenne utilisé parfois pour décrire la moyenne temporelle (moyenne d'un même signal au cours du temps). L'hypothèse d'ergodicité permet d'égaliser ces deux moyennes.

A.1.2 Moments pour 2 instants fixés

Etudier le processus stochastique en 2 instants fixés n_1 et n_2 revient à considérer 2 variables aléatoires. Il existe deux moments d'intérêt lorsqu'on étudie une paire de variables aléatoires : la corrélation (croisée) ($r_{xy} = E\{xy^*\}$) et la covariance (croisée) ($\gamma_{xy} = E\{(x - \mu_x)(y - \mu_y)^*\}$). Pour un processus stochastique, on parle d'*auto-corrélation*

$$r_{xx}(n_1, n_2) = r_x(n_1, n_2) = E\{x(n_1)x^*(n_2)\}$$

et d'*auto-covariance*

$$\gamma_{xx}(n_1, n_2) = \gamma_x(n_1, n_2) = E\{(x(n_1) - \mu_x(n_1))(x(n_2) - \mu_x(n_2))^*\}$$

Ces quantités sont dépendantes de n_1 et de n_2 , et peuvent être vues comme des matrices.

A.2 Classes principales des processus stochastiques

- Un processus stochastique est dit *indépendant* si sa densité de probabilité en un instant est indépendante de celles des autres instants (autrement dit, si la densité de probabilité peut être factorisée)
- Un processus stochastique est dit *indépendant et identiquement distribué* si en plus d'être indépendant, les densités sont identiques en chaque instant.
- Un processus stochastique est dit *non-corrélé* si

$$E\{x(n_1)x^*(n_2)\} = E\{x(n_1)\}E\{x^*(n_2)\} \quad \text{pour } n_1 \neq n_2$$

Cette définition peut être étendue, en prenant en compte les paires $n_1 = n_2$. On obtient alors

$$r_x(n_1, n_2) = \sigma_x^2(n_1)\delta(n_1 - n_2) + \mu_x(n_1)\mu_x^*(n_2)$$

Un *bruit blanc* est un processus stochastique non-corrélé à moyenne et variance constantes. On a alors

$$r_x(n_1, n_2) = \sigma_x^2\delta(n_1 - n_2) + |\mu_x|^2$$

et la fonction d'autocorrélation ne dépend plus que de la différence $n_1 - n_2$.

Un bruit blanc gaussien est un bruit blanc qui est aussi gaussien.

- Un processus stochastique est dit *orthogonal* si

$$E\{x(n_1)x^*(n_2)\} = 0 \quad \text{pour } n_1 \neq n_2$$

A.2.1 Processus stationnaires

- Un processus stochastique est dit stationnaire au premier ordre si la fonction de densité de probabilité des variables aléatoires obtenues en fixant le temps est identique pour chaque instant n .

$$f_x(\alpha_1; n_1) = f_x(\alpha_1; n_1 + k) \quad \forall n_1, k$$

- Un processus stochastique est dit stationnaire à l'ordre N si

$$f_x(\alpha_1, \dots, \alpha_N; n_1, \dots, n_N) = f_x(\alpha_1, \dots, \alpha_N; n_1 + k, \dots, n_N + k) \quad \forall n_1, \dots, n_N, k$$

ce qui signifie que la fonction de densité de probabilité jointe obtenue pour les N variables aléatoires (séparées par des instants de temps fixé) doit être la même partout.

- Un processus stochastique est stationnaire au sens strict s'il est stationnaire à l'ordre $N, \forall N$.

En pratique, la stationnarité au sens strict est trop restrictive. La notion de processus stationnaire au sens large (*Wide Sense Stationarity*, WSS) lui est donc préférée.

Un processus stochastique est stationnaire au sens large si les 3 conditions suivantes sont respectées :

1. La moyenne est indépendante de n , *i.e.*

$$\mu_x(n) = \mu_x$$

2. La séquence d'auto-corrélation dépend seulement de la différence $n_1 - n_2$

$$r_x(n_1, n_2) = r_x(n_1 - n_2)$$

3. La variance est indépendante de n et finie

$$\sigma_x^2(n) = \sigma_x^2 < \infty$$

De cette définition découle qu'un bruit blanc à variance finie est toujours WSS.

A.3 Domaine fréquentiel

Pour analyser le contenu fréquentiel d'un signal déterministe, il faut prendre sa transformée de Fourier. Pour un processus stochastique, on ne peut pas agir de la même façon. Prendre la transformée de Fourier d'une réalisation est possible, mais ne suffit pas à décrire entièrement le processus stochastique dans le domaine fréquentiel. Il faut alors, comme pour dans le domaine temporel, utiliser les différents moments qui sont à notre disposition.

La densité de puissance spectrale est donnée par la transformée de la fonction d'auto-corrélation du processus.

$$R_x(e^{j\omega}) = \sum_{l=-\infty}^{\infty} r_x(l) e^{-j\omega l}$$

Il est important de noter que la notion de PSD est limitée aux processus stochastiques WSS.

Cette définition théorique ne peut bien entendu être appliquée telle quelle lors de simulations numériques, puisque même la fonction d'autocorrélation ne peut être calculée exactement (il faudrait disposer pour cela de toutes les réalisations du processus).

Différentes méthodes d'estimation existent, pour lesquelles le biais et la variance sont plus ou moins grands¹. La méthode la plus simple (mais qui ne s'avère pas très précise) consiste à calculer un périodogramme.

$$\hat{R}_x(e^{j\omega}) = \frac{1}{2N+1} \left| \sum_{n=-N}^N v(n)e^{-j\omega n} \right|^2$$

où $v(n)$ est une réalisation du signal (qui a été fenêtrée par un signal rectangulaire), $2N+1$ est la largeur de la fenêtre.

Cette technique est asymptotiquement non biaisée (*i.e.* on peut rendre le biais nul en choisissant $N \rightarrow \infty$, ce qui signifie qu'on trouve exactement la valeur de la PSD) mais possède une très grande variance (si l'on change de réalisation, le résultat obtenu est très différent). D'autres techniques existent qui se basent sur le périodogramme mais qui tendent d'en diminuer la variance.

Dans ce travail, nous utilisons principalement la méthode de Welch. Cette méthode consiste à utiliser une réalisation du processus, qui est divisée en plusieurs segments (qui peuvent ou non se recouvrir). Un périodogramme est calculé pour chaque segment, et l'estimation finale est donnée par la moyenne des périodogrammes. En règle générale, calculer la moyenne d'estimateurs donne un estimateur final dont la variance est diminuée.

Cette méthode est schématisée à la figure A.1.

1. La notion de *biais* implique un écart par rapport à la réalité. La *variance* de l'estimation est élevée si un changement des données (par exemple, des réalisations utilisées pour le calcul) conduit à une estimation fort différente de la précédente

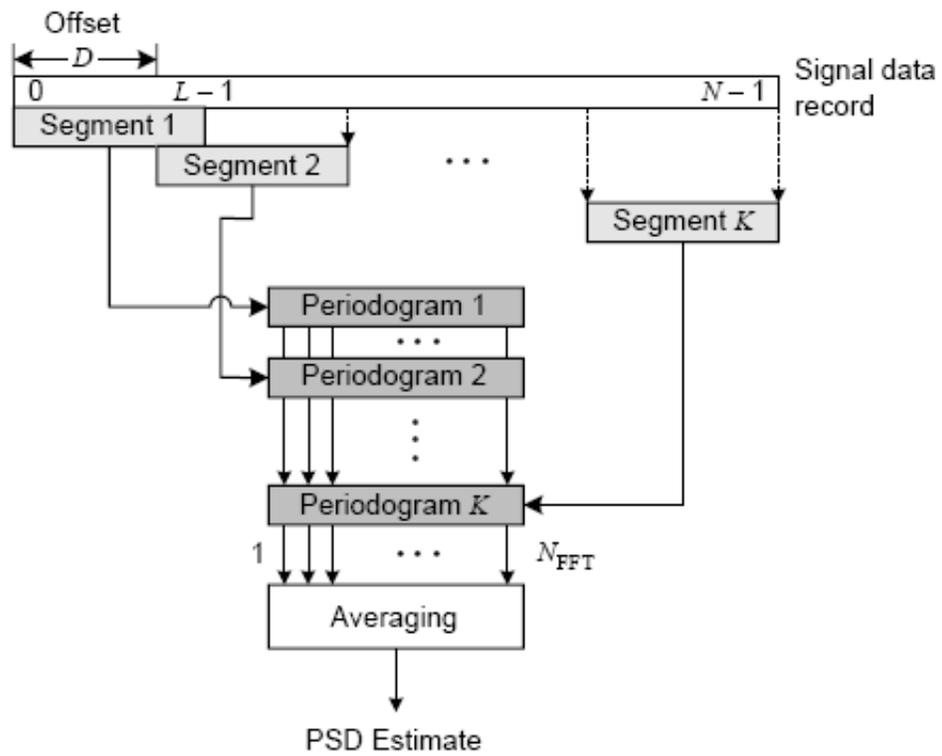


FIGURE A.1 – FIG 5.20 de [41] : Vue schématique de la méthode de Bartlett-Welch

Annexe B

Méthodes numériques

B.1 Intégration des équations stochastiques

Toutes les équations stochastiques sont simulées en utilisant la méthode simple d'Euler-Maruyama. Si l'on part de la SDE suivante :

$$dX_t = a(X_t)dt + b(X_t)dW_t$$

où W_t représente un processus de Wiener, et que l'on connaît $X_0 = x_0$, alors on peut approximer la trajectoire suivie par cette équation sur $[0, T]$ en posant $Y_0 = x_0$ et en utilisant la récurrence

$$Y_{n+1} = Y_n + \delta a(Y_n) + b(Y_n)\Delta W_n$$

où n va de 0 à N (N étant le nombre de pas fixés). Le pas d'intégration δ vaut $\frac{T}{N}$. ΔW_n est donné par $W_{(n+1)\delta} - W_{n\delta}$. Ces variables sont normales et indépendantes de variance δ , on peut donc directement utiliser $\Delta W_n \sim \mathcal{N}(0, \delta)$, ce qui est facilement obtenu par la fonction Matlab[®] `random`.

Par exemple, pour intégrer le modèle de FitzHugh-Nagumo (voir 2.4.2) , nous avons

```
T=500*omega;
dt=0.01;
L=round(T/dt);
sigma=0.07;
dW = random('normal',0,sqrt(dt),1,L);

Xem = zeros(2,L);
Xem(1,1)=vzero;
Xem(2,1)=wzero;
for j = 2:L
    vtemp= dt*(1/epsi)*(Xem(1,j-1)-(1/3)*Xem(1,j-1)^3-Xem(2,j-1)+A*sin(omega*j*dt));
    Xem(1,j) = Xem(1,j-1)+ vtemp;
    wtemp= dt*(epsi)*(Xem(1,j-1)-b*Xem(2,j-1)+a)+sigma*dW(j);
    Xem(2,j) = Xem(2,j-1)+ wtemp;
end
```

B.2 Calcul du SNR

Pour calculer le SNR ainsi que les deux autres outils, il est nécessaire de mettre en évidence les transitions effectuées par le système. Ceci se fait de manière très simple, en comparant la valeur de la variable d'intérêt (par exemple, le potentiel de membrane) avec une valeur seuil. Le seuil est habituellement choisi assez haut, pour diminuer les risques qu'un événement soit compté lorsque ça n'a pas lieu d'être. Pour le SNR et l'ISIH, les transitions sont comptées après l'intégration du système.

Le signal de sortie est composé d'une séquence de zéros, à laquelle on ajoute des 1 lorsqu'il y a eu transition. Les pulses sont habituellement longs de 3 pas de temps.

La densité spectrale de puissance est obtenue par la transformée de Fourier de la fonction d'autocorrélation de la sortie. Matlab[®] offre plusieurs outils capables de réaliser cette opération, par exemple la fonction `pwelch` qui fait une estimation de la densité spectrale de puissance par la méthode de Welch. Nous l'utilisons habituellement sous la forme

```
[pxx,f]=pwelch(Xem(1,:),[],[],[],Fs,'onesided');
```

qui nous donne en sortie les valeurs de l'estimation de la densité spectrale ainsi que les fréquences auxquelles elle a été calculée. Bien que cette méthode trace les puissances en décibels (dB), les valeurs obtenues pour `pxx` n'ont pas été transformées.

Comme nous utilisons des signaux périodiques, il y a un « pic » dans la PSD à la fréquence du signal. Le rapport signal à bruit peut-être facilement estimé en calculant la hauteur de ce pic (par rapport au niveau du bruit dans le voisinage du pic).

$$\text{SNR} = 10 \log_{10} \left(\frac{S}{N(\omega)} \right)$$

où S est la hauteur du pic et $N(\omega)$ est la puissance moyenne dans le voisinage du pic. Nous avons alors

```
% Calcul de la PSD
[pxx,f]=pwelch(Xem(1,:),[],[],[],Fs,'onesided');
% Détection du pic
ind=find(f<freq,1,'last');
% Calcul de N(omega)
puiss_moy= mean([pxx(ind-20:ind-2)' pxx(ind+2:ind+20)']);
% SNR
snr(k,i)=10*log10(pxx(ind)/puiss_moy);
```

Pour cette méthode comme pour les suivantes, les calculs sont effectués sur plusieurs réalisations du processus et le résultat final est construit à partir de la moyenne des résultats obtenus pour chaque réalisation. Le fait de calculer une moyenne permet de diminuer la variance des estimateurs, comme expliqué *supra*.

B.3 Calcul de l'ISIH

Le calcul de l'histogramme des intervalles de temps entre spikes commence par la détection des transitions qui ont eu lieu lors de l'intégration du système. Chaque fois qu'une transition est détectée, nous calculons l'intervalle entre l'événement précédent et celui que nous venons de trouver. L'ensemble des intervalles calculés est conservé, et il ne nous reste plus qu'à utiliser la fonction Matlab[®] `hist`. Cette fonction regroupe les intervalles par valeurs semblables, et compte le nombre d'occurrences par classe. Nous imposons habituellement un nombre de 50 classes.

B.4 Calcul du CH

La méthode de détection des potentiels d'action n'est pas exactement la même que les précédentes, puisque nous recherchons les potentiels d'action en même temps que le calcul de l'évolution du système.

Lorsqu'une transition est détectée, nous calculons la phase du sinus à ce moment. Nous avons auparavant divisé l'intervalle $[0, 2\pi]$ en classes de largeur $\frac{\pi}{24}$. Selon la phase trouvée, nous ajoutons un élément à la classe correspondante.

A la fin de l'intégration, le nombre total de potentiels d'action est calculé et la valeur obtenue pour chaque classe est divisée par celui-ci.

Cette procédure est implémentée comme suit dans Matlab[®].

```

phi=[0:pi/24:2*pi];
compte= zeros(length(sigma),length(phi));
obs=50; % Observations

for k=1:obs
    for i=1:length(sigma)
        for j=1:L
            %%% Intégration du système %%%
            if "Transition détectée"
                phi1= mod(omega*j*dt,2*pi);
                ind= find(phi>phi1,1);
                compte(i,ind-1)=compte(i,ind-1)+1;
            end
        end
    end
end

for i=1:length(sigma)
    total=sum(compte(i,:));
    compte(i,:)=compte(i,+)/total;
end

```

Bibliographie

- [1] Frank MOSS, John K. DOUGLASS, Lon WILKENS, David PIERSON et Eleni PANTAZELOU : Stochastic Resonance in an Electronic FitzHugh-Nagumo Model. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 706:26–41, 1993.
- [2] R BENZI, A SUTERA et A VULPIANI : The mechanism of stochastic resonance. *Journal of Physics A : Mathematical and General*, 14(11):L453–L457, 1981.
- [3] S. FAUVE et F. HESLOT : Stochastic resonance in a bistable system. *Physics Letters A*, 97(1-2):5 – 7, 1983.
- [4] Bruce MCNAMARA, Kurt WIESENFELD et Rajarshi ROY : Observation of Stochastic Resonance in a Ring Laser. *Phys. Rev. Lett.*, 60(25):2626–2629, 1988.
- [5] Luca GAMMAITONI, Peter HÄNGGI, Peter JUNG et Fabio MARCHESONI : Stochastic resonance. *Rev. Mod. Phys.*, 70(1):223–287, 1998.
- [6] Kurt WIESENFELD, David PIERSON, Eleni PANTAZELOU, Chris DAMES et Frank MOSS : Stochastic resonance on a circle. *Phys. Rev. Lett.*, 72(14):2125–2129, 1994.
- [7] Bruce MCNAMARA et Kurt WIESENFELD : Theory of stochastic resonance. *Phys. Rev. A*, 39(9):4854–4869, 1989.
- [8] Dante R. CHIALVO, André LONGTIN et Johannes MÜLLER-GERKING : Stochastic resonance in models of neuronal ensembles. *Phys. Rev. E*, 55(2):1798–1808, 1997.
- [9] Yu. I. BALKAREY, V. O. NAGOUTCHEV, M. G. EVTIKHOV et M. I. ELINSON : Parametric Amplification of Signals by Noise in Neurons and Neural Networks. *Neural Process. Lett.*, 12(3):215–223, 2000.
- [10] Hu GANG, T. DITZINGER, C. Z. NING et H. HAKEN : Stochastic resonance without external periodic force. *Phys. Rev. Lett.*, 71(6):807–810, 1993.
- [11] Hannes RISKEN : *The Fokker-Planck Equation : Methods of Solutions and Applications*. Springer Series in Synergetics. Springer, 1996.
- [12] Crispin W. GARDINER : *Handbook of Stochastic Methods : for Physics, Chemistry and the Natural Sciences (Springer Series in Synergetics)*. Springer, 3rd ed. édition, 2004.
- [13] Kurt WIESENFELD et Frank MOSS : Stochastic resonance and the benefits of noise : from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature*, 373:33–36, 1995.
- [14] André LONGTIN, Adi BULSARA et Frank MOSS : Time-interval sequences in bistable systems and the noise-induced transmission of information by sensory neurons. *Phys. Rev. Lett.*, 67(5):656–659, 1991.

- [15] Ting ZHOU, Frank MOSS et Peter JUNG : Escape-time distributions of a periodically modulated bistable system with noise. *Phys. Rev. A*, 42(6):3161–3169, 1990.
- [16] Michele BARBI, Santi CHILLEMI et Angelo Di GARBO : The leaky integrate-and-fire with noise : a useful tool to investigate stochastic resonance. *Chaos, Solitons & Fractals*, 11(12):1849 – 1853, 2000.
- [17] Adi R. BULSARA et Anthony ZADOR : Threshold detection of wideband signals : A noise-induced maximum in the mutual information. *Phys. Rev. E*, 54(3):R2185–R2188, 1996.
- [18] F. CHAPEAU-BLONDEAU, X. GODIVIER et N. CHAMBET : Stochastic resonance in a neuron model that transmits spike trains. *Phys. Rev. E*, 53(1):1273–1275, 1996.
- [19] J. J. HOPFIELD : Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *PNAS*, 79(8):2554–2558, 1982.
- [20] Guillermo A. CECCHI, Mariano SIGMAN, José-Manuel ALONSO, Luis MARTÍNEZ, Dante R. CHIALVO et Marcelo O. MAGNASCO : Noise in neurons is message dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(10):5557–5561, 2000.
- [21] James KEENER et James SNEYD : *Mathematical physiology*. Springer-Verlag New York, Inc., New York, NY, USA, 1998.
- [22] A. L. HODGKIN et A. F. HUXLEY : A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117(4):500–544, 1952.
- [23] Peter HÄNGGI : Stochastic resonance in biology. *CHEMPHYSICHEM*, 3:285–290, 2002.
- [24] D. PETRACCHI, M. PELLEGRINI, M. PELLEGRINO, M. BARBI et F. MOSS : Periodic Forcing of K^+ channel at various temperatures. *Biophysical Journal*, 66:1844–1852, 1994.
- [25] Maria Carla MENCONI, Monica PELLEGRINI, Mario PELLEGRINO et Donatella PETRACCHI : Periodic forcing of a single ion channel : dynamic aspects of the open-closed switching. *European Biophysics Journal*, 27:299–403, 1998.
- [26] Yoshiki KASHIMORI, Hirofumi FUNAKUBO et Takeshi KAMBARA : Effect of syn-cytium structure of receptor systems on stochastic resonance induced by chaotic potential fluctuation. *Biophysical Journal*, 75:1700–1711, 1998.
- [27] G. SCHMID, I. GOYCHUK et P. HANGGI : Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies. *EPL (Europhysics Letters)*, 56(1):22–28, 2001.
- [28] J. K. DOUGLASS, L. WILKENS, E. PANTAZELOU et F. MOSS : Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, 365:337–340, 1993.
- [29] Ashok PATEL et Bart KOSKO : Stochastic resonance in noisy spiking retinal and sensory neuron models. *Neural Netw.*, 18(5-6):467–478, 2005.
- [30] J. J. COLLINS, Thomas T. IMHOFF et Peter GRIGG : Noise-mediated enhancements and decrements in human tactile sensation. *Phys. Rev. E*, 56(1):923–926, 1997.

- [31] M. RIANI et E. SIMONOTTO : Stochastic resonance in the perceptual interpretation of ambiguous figures : A neural network model. *Phys. Rev. Lett.*, 72(19):3120–3123, 1994.
- [32] R. FITZHUGH : Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1(6):445–466, 1961.
- [33] J. NAGUMO, S. ARIMOTO et S. YOSHIZAWA : An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*, 50(10):2061–2070, 1962.
- [34] M. OZER et M. UZUNTARLA : Synchronization between neuronal spiking activity and sub-threshold sinusoidal stimuli based on the FitzHugh-Nagumo model. *Mathematical Methods in Engineering*, pages 415–421, 2007.
- [35] Xing PEI, Ken BACHMANN et Frank MOSS : The detection threshold, noise and stochastic resonance in the Fitzhugh-Nagumo neuron model. *Physics Letters A*, 206(1-2):61 – 65, 1995.
- [36] Tuckwell H.C. et Rodriguez R. : Analytical and Simulation Results for Stochastic Fitzhugh-Nagumo Neurons and Neural Networks. *Journal of Computational Neuroscience*, 5:91–113(23), 1998.
- [37] André LONGTIN : Stochastic resonance in neuron models. *Journal of Statistical Physics*, 70:309–327, 1993.
- [38] Richard B. STEIN, Roderich E. GOSSON et Kelvin E. JONES : Neuronal variability : noise or part of the signal? *Nature Reviews Neuroscience*, 6(5):389–397, 2005.
- [39] Nicholas E. HALLWORTH, Charles J. WILSON et Mark D. BEVAN : Apamin-Sensitive Small Conductance Calcium-Activated Potassium Channels, through their Selective Coupling to Voltage-Gated Calcium Channels, Are Critical Determinants of the Precision, Pace, and Pattern of Action Potential Generation in Rat Subthalamic Nucleus Neurons In Vitro. *J. Neurosci.*, 23(20):7525–7542, 2003.
- [40] A. A. GRACE : Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity – a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1):1–24, 1991.
- [41] Dimitris G. MANOLAKIS, Vinay K. INGLE et Stephen M. KOGON : *Statistical and adaptive signal processing : spectral estimation, signal modelling, adaptive filtering and array processing*. Artech House, 2005.
- [42] Igor GOYCHUK et Peter HÄNGGI : Stochastic resonance in ion channels characterized by information theory. *Phys. Rev. E*, 61(4):4272–4280, 2000.
- [43] J. J. COLLINS, C. C. CHOW et T. T. IMHOFF : Stochastic resonance without tuning. *Nature*, 376:236–238, 1995.
- [44] L. GAMMAITONI, F. MARCHESONI, E. MENICHELLA-SAETTA et S. SANTUCCI : Stochastic resonance in bistable systems. *Phys. Rev. Lett.*, 62(4):349–352, 1989.
- [45] Luca GAMMAITONI : Stochastic resonance and the dithering effect in threshold physical systems. *Phys. Rev. E*, 52(5):4691–4698, 1995.
- [46] Adi R. BULSARA, Tim C. ELSTON, Charles R. DOERING, Steve B. LOWEN et Katja LINDENBERG : Cooperative behavior in periodically driven noisy integrate-fire models of neuronal dynamics. *Phys. Rev. E*, 53(4):3958–3969, 1996.

- [47] Michele BARBI, Angelo Di GARBO et Francesco BARBI : Stochastic resonance in two simple compare-and-fire models. *Biosystems*, 89(1-3):58 – 62, 2007.
- [48] T MUNAKATA et M. KAMIYABU : Stochastic resonance in the FitzHugh-Nagumo model from a dynamic mutual information point of view. *The European Physical Journal B - Condensed Matter and Complex Systems*, 53:239–243, 2006.
- [49] André LONGTIN : Autonomous stochastic resonance in bursting neurons. *Phys. Rev. E*, 55(1):868–876, 1997.
- [50] James C. ALEXANDER, Eusebius J. DOEDEL et Hans G. OTHMER : On the resonance structure in a forced excitable system. *SIAM J. Appl. Math.*, 50(5):1373–1418, 1990.