

De l'aléa dans le cerveau

Christophe Pouzat

MAP5, Université Paris-Descartes et CNRS

`christophe.pouzat@parisdescartes.fr`

GT Probas, MAP5, vendredi 28 juin 2019

Outline

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

En guise d'introduction

- ▶ Ce qui frappe dans le comportement humain (en général) n'est pas son caractère aléatoire.
- ▶ Quand nous tendons la main pour saisir un verre, nous y arrivons de façon « reproductible » ; quand nous marchons, nos pas s'enchaînent de façon stable et régulière sans que nous ayons à y réfléchir.
- ▶ Pourtant, lorsqu'on commence à étudier les neurones « en fonctionnement », on est frappé par le caractère aléatoire ou variable de leur comportement.
- ▶ Cela suggère fortement qu'un modèle « acceptable » de dynamique neuronale devrait inclure une composante stochastique.
- ▶ Les mêmes considérations surgissent lorsque nous étudions le niveau « plus élevé » celui des réseaux formés par ces neurones. Là encore, des modèles de graphes aléatoires semblent s'imposer.

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

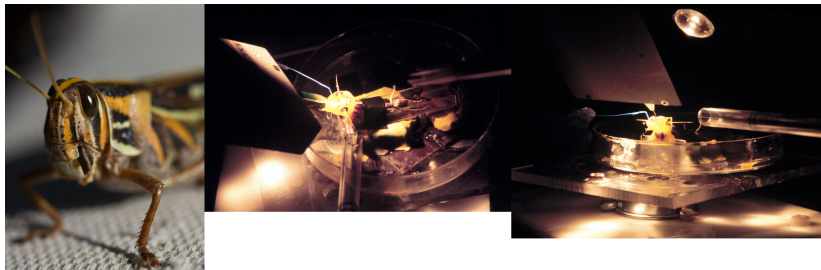
Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

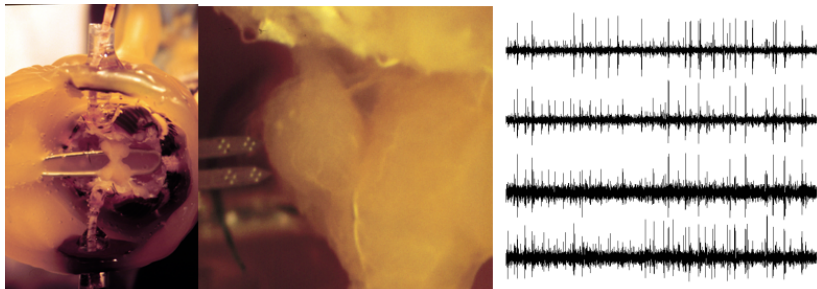
Autre application

Modèle expérimental



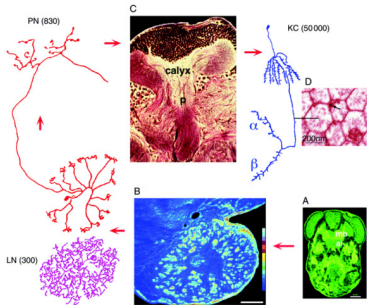
Le criquet, *Schistocerca americana*, « en situation ».

Les insectes ont un cerveau !



À gauche : la tête ouverte et le cerveau ; au centre : **le lobe antennaire** et la sonde d'enregistrement ; à droite : 1 sec d'enregistrements.

Le système olfactif du criquet et de la blatte



J. Boeckh and K.-D. Ernst: Neurophysiology of insect olfaction

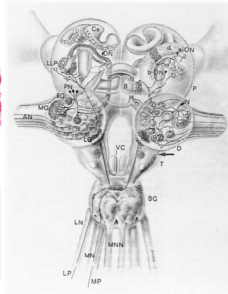
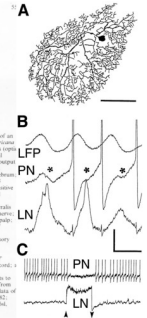


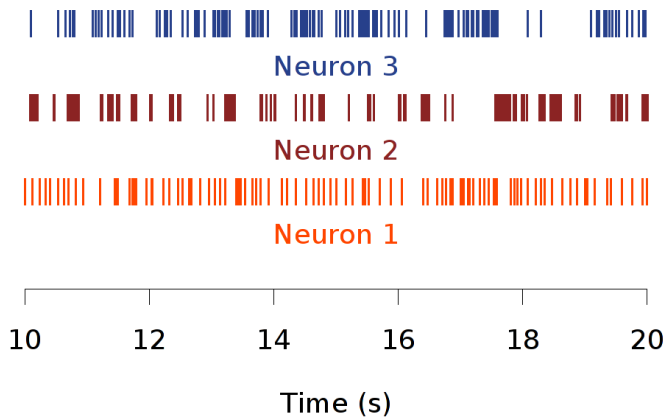
Fig. 4. Schematic representation of the brain of an adult male *Periplaneta americana* with identical neuron types (top): lobes centralis, AV antennal nerve, α/β-DN a glial-like output neuron, CA calyx of corpus, peduncularium; D deutocerebrum; DV descending neuron; LG glomerulus with axonole-sensitive projection neurons; LV labial lobe; glomerulus; LLLP lobes labialis protocerebrum; LN labial nerve; LP sensory nerve of labial palp; MN macroglomerular; MNV mandibular nerve; MNP sensory nerve of mandibular palp; P peritocerebrum; SG suboesophageal ganglion; T tricotocerebrum; VC ventral cord; VCN ventral nerve cord; α-lobe; β-lobe of corpus peduncularium. Arrow points to descending receptor axons from the antennal nerve. (After data of Ernst et al. 1977; Tautz 1982; Ernst and Boeckh 1983; Ibid., unpublished)



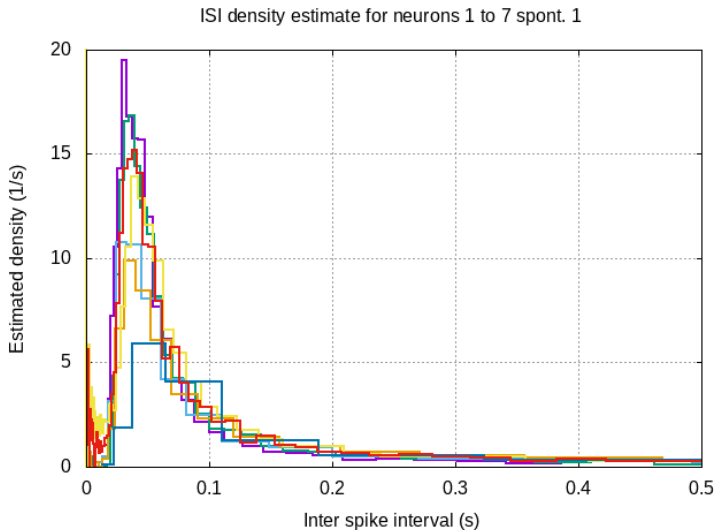
À gauche : Criquet (Laurent, 1996) ; au centre : la blatte, *Periplaneta americana* (Boeckh & Ernst, 1987) ; à droite : neurones locaux du criquet (MacLeod & Laurent, 1996).

Séquences de potentiels d'action

Après une analyse « un peu lourde » (le **tri des potentiels d'action**), nous pouvons construire les **raster plots** représentant les séquences de PA :

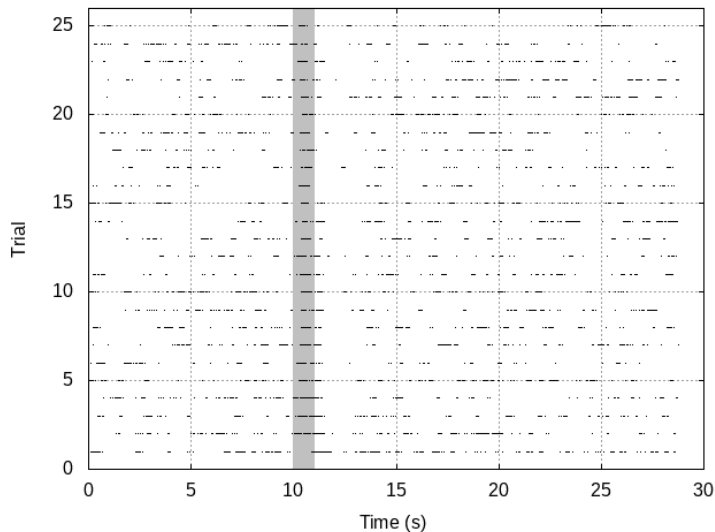


Distributions d'intervalles



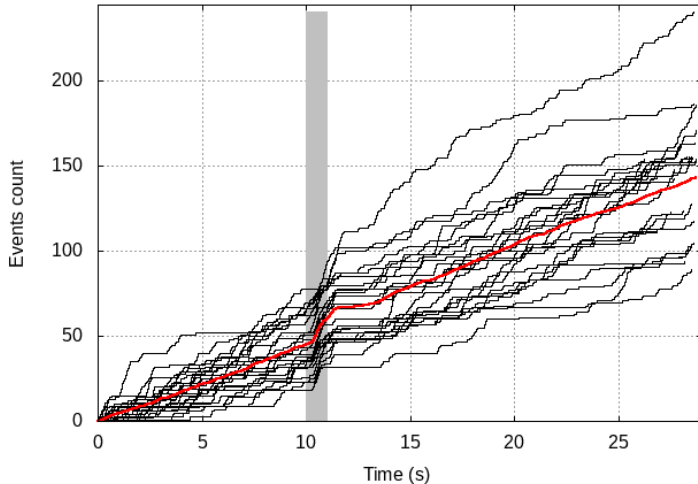
Densités estimées d'intervalles (*inter spike interval, ISI*) pour 7 neurones enregistrés simultanément.

Réponses à des stimulations



Raster plot d'un neurone lors de 25 présentations successives (fond gris) de cis-3-hexen-1-ol.

Observed counting processes



Compteurs observés pour les 25 présentations. En rouge, la moyenne empirique des 25.

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

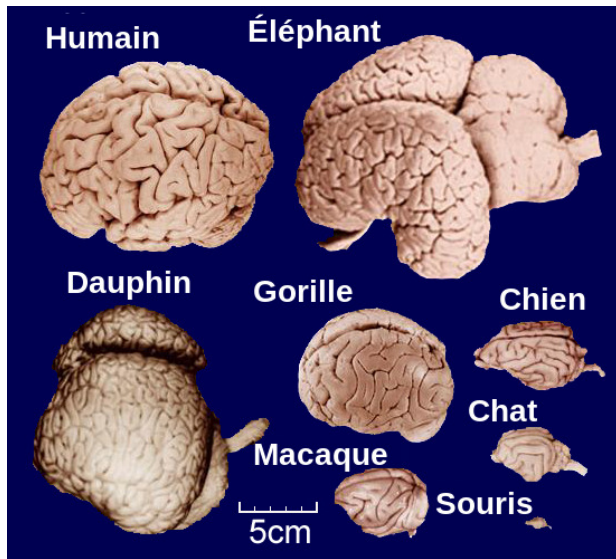
Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

Il n'y a pas **un** mais **des** cerveaux



Quelques cerveaux de vertébrés (source Wikimedia).

Le cerveau d'une espèce n'est pas homogène

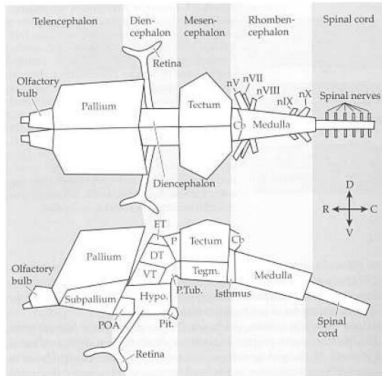


Figure 3.8 The Vertebrate Brain Archetype Schematic drawings of the vertebrate brain region archetype from dorsal (top) and lateral (bottom) perspectives. Some elements have been omitted for the sake of clarity. Abbreviations: C = caudal; Cb = cerebellum; D = dorsal; Dienc. = diencephalon; DT = dorsal thalamus; ET = epithalamus; Hypo. = hypothalamus; nV = trigeminal nerve; nVII = facial nerve; nVIII = octaval nerve; nIX = glossopharyngeal nerve; nX = vagal nerve; P = pretectum; Pit. = posterior pituitary; POA = preoptic area; P. Tub. = posterior tuberculum; R = rostral; Tegm. = tegmentum; V = ventral; VT = ventral thalamus.

Georg F. Striedter *Principles of Brain Evolution.*

Même le cortex cérébral (des vertébrés) n'est pas homogène

490

THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

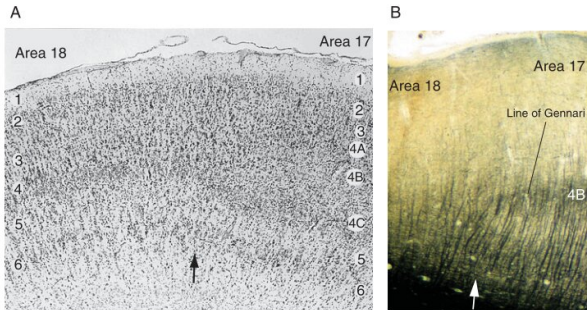


FIGURE 33.5 *The transition between area 17 (the striate area) and area 18.* **A:** Thionine-stained section from the human visual cortex. The various layers change in cell size, cell density, and thickness at the transition between the two cytoarchitectonic areas. Lamina 4 is particularly well developed in area 17, and is subdivided into sublayers (4A–4C). **B:** Section from the same region stained to show myelinated

nerve fibers. Note the myelinated fibers running parallel with the cortical surface in lamina 4B (the line of Gennari). See Fig. 16.17, which shows the macroscopic appearance of the line of Gennari. Most areal borders are less clear cut than the border between areas 17 and 18.

Per Brodal *The Central Nervous System.*

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

Deux principes « unificateurs » datant du XIX^e siècle

- ▶ En 1839, le botaniste Matthias Jakob Schleiden et le zoologiste Theodor Schwann énoncent la « théorie cellulaire » :
 - ▶ Tout organisme vivant est composé d'une ou plusieurs cellules.
 - ▶ La cellule est élémentaire à la vie.
 - ▶ En 1855, Rudolf Virchow la complète en suggérant que toute cellule provient d'une autre cellule.
- ▶ Le 24 novembre 1859, Darwin publie « L'Origine des espèces ».

Le cerveau est constitué de neurones (et de glies)

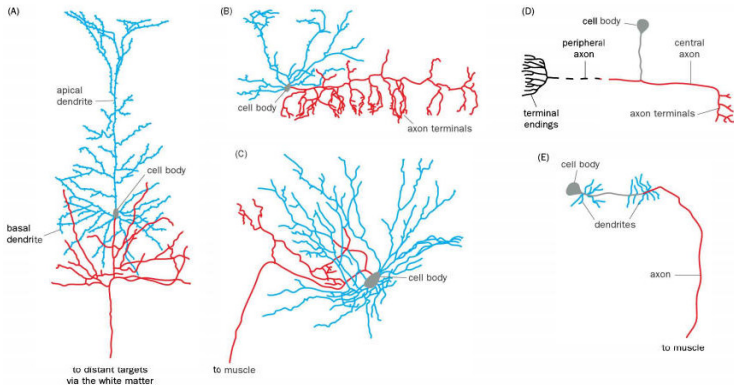


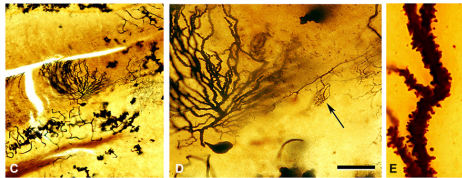
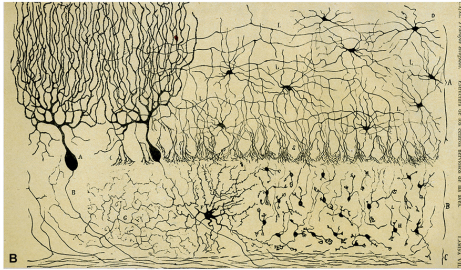
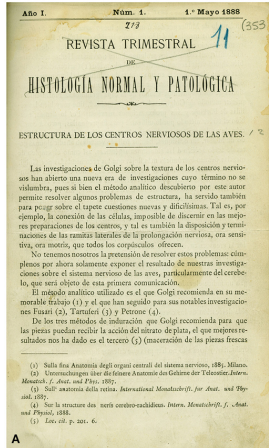
Figure 1-15, page 12 du livre *Principles of Neurobiology* de Liqun Luo.

Ramón y Cajal et l'extension de la théorie cellulaire aux neurones



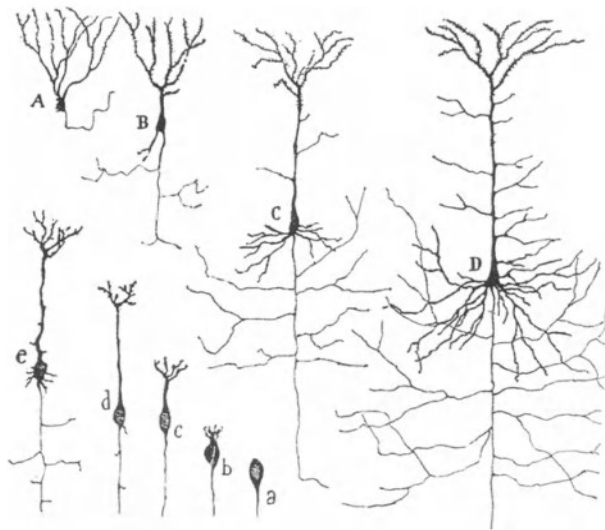
Source : Wikimedia commons.

Techniques d'investigation (au XIX^e)



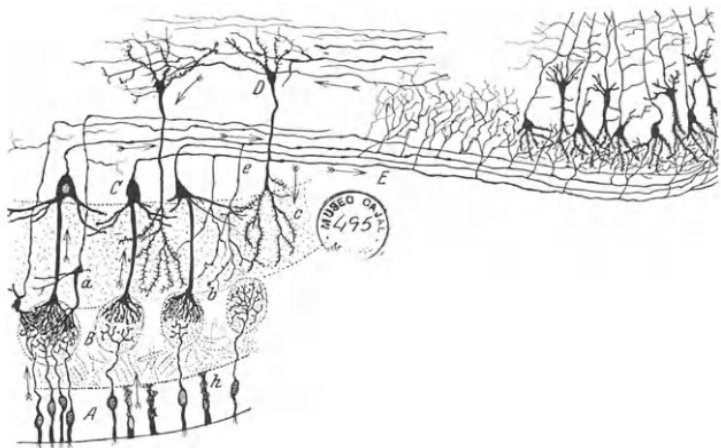
Source : The dendritic spine story: an intriguing process of discovery de Javier DeFelipe.

Observation clé de Cajal



S. Ramón y Cajal *Texture of the Nervous System of Man and the Vertebrates*. Vol. 1, figure 23.

« Polarisation dynamique »



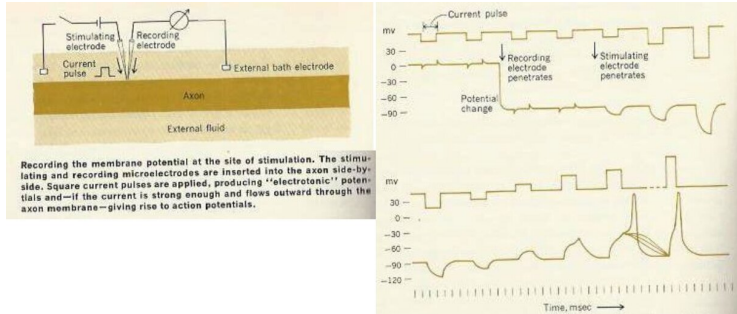
S. Ramón y Cajal *Texture of the Nervous System of Man and the Vertebrates*. Vol. 1, figure 24.

Deux problèmes

Si nous adoptons, comme hypothèse de travail, la « théorie cellulaire » pour les neurones et la « polarisation dynamique », deux questions / problèmes apparaissent :

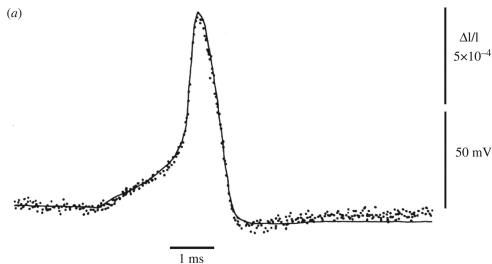
1. Comment le « signal » va-t-il des dendrites au bout de l'axone ?
2. Comment le « signal » se propage-t-il d'un neurone à l'autre ?

Réponse partielle à la question 1 : le potentiel d'action

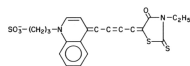


Bernard Katz *nerve, muscle and synapse* figure 10. Le signal dont il s'agit ici est une déviation du **potentiel membranaire** par-rapport à sa « valeur de repos ».

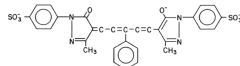
Diapo « technique » : les sondes fluorescentes sensibles au potentiel



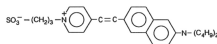
(b)



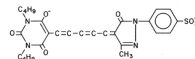
XVII, merocyanine, absorption, birefringence



RH155, oxonol, absorption



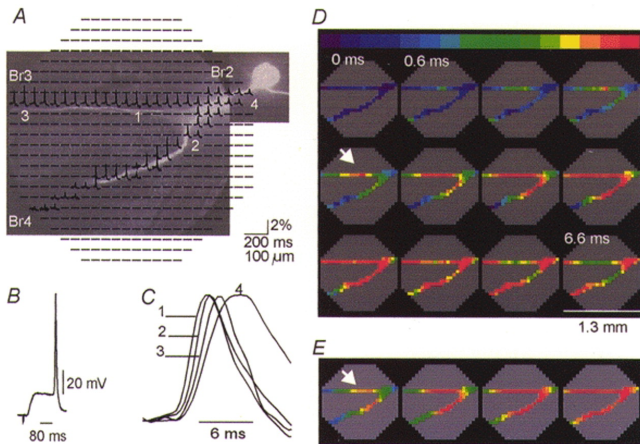
di-4-ANEPPS, styryl, fluorescence



XXV, oxonol, fluorescence, absorption

Figure 2 de Homma et col. (2009) *Phil Trans R Soc B*
364 :2453.

Le potentiel d'action se propage !



Enreg. par sonde fluo. sensible au potentiel du neurone meta-cérébrale géant de *Helix aspersa*. Fig. 2 de Antic et col. (2000) *J Physiol* **527** :55.

Le neurone meta-cérébrale géant de *Helix aspersa*

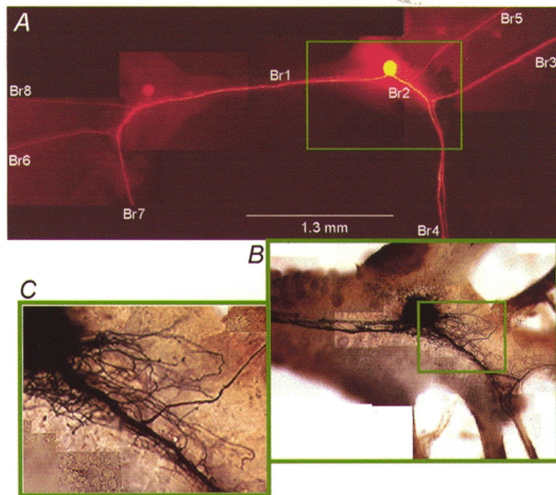


Figure 1 de Antic et col. (2000).

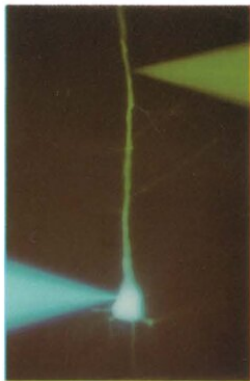
Helix aspersa



Source : Wikimedia Commons.

Un problème d'« équation de la chaleur » avec perte

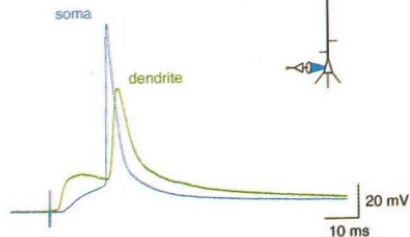
A



B subthreshold EPSP



C suprathreshold EPSP



G. Stuart & B. Sakmann Chap. 8 in *Single-Channel Recording*.
Il y a $190 \mu\text{m}$ entre les pipettes.

L'équation en question

Core conductor theory and cable properties of neurons

WILFRID RALL

Mathematical Research Branch, National Institute of Arthritis, Metabolism, and Digestive Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

By defining $\tau = r_m c_m$ and $\lambda^2 = r_m / r_i$, we can rewrite this partial differential equation in the form

$$\lambda^2 \partial^2 V / \partial x^2 - V - \tau \partial V / \partial t = 0, [V] \quad (2.14)$$

Effet de la localisation synaptique

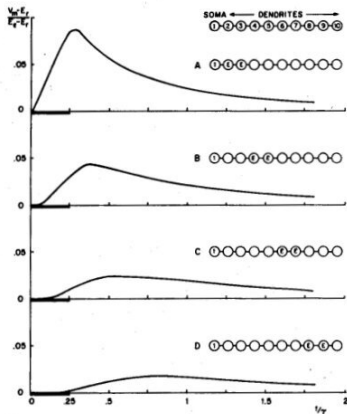


FIG. 7. Computed transients at the soma (compartment 1) for 4 synaptic inputs that differ only in their input locations. In each case, the synaptic input consisted of $G_s = G$, in 2 compartments for a time interval, $T=0$ to $T=0.25$, indicated by *heavy black bar*. In *A*, the input was applied to compartments 2 and 3, in *B* to 4 and 5, in *C* to 6 and 7, and in *D* to 8 and 9. [See Fig. 4 for the relation of such compartments to the dendritic branches; see (143) for equations and discussion of compartmental modeling.]

Effet de la séquence d'activation

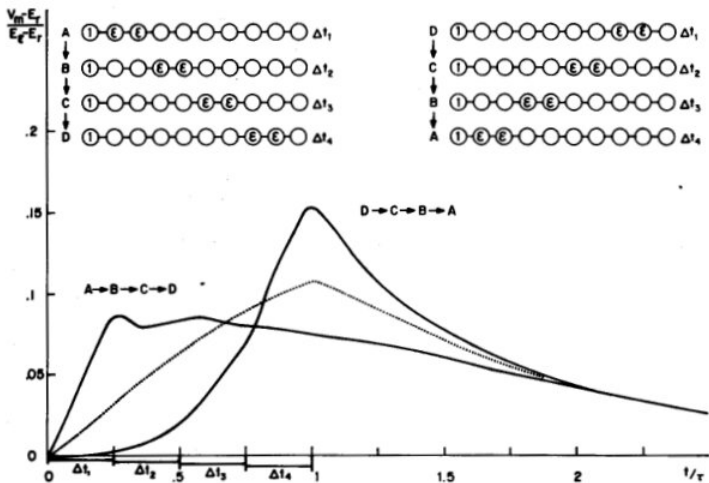


FIG. 8. Effect of two spatiotemporal sequences on transient soma-membrane depolarization. Two input sequences, $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ and $D \rightarrow C \rightarrow B \rightarrow A$, are indicated at *upper left* and *upper right*, respectively; component input locations are the same as in Fig. 7. Time sequence is indicated by means of the 4 successive time intervals, Δt_1 , Δt_2 , Δt_3 , and Δt_4 , each equal to 0.25τ . Dotted curve shows the computed effect of $G_c = 0.25 G_c$ in compartments 2-9 for the period $\tau = 0$ to $t = \tau$. [For further details, see (143).]

Attention aux données expérimentales !

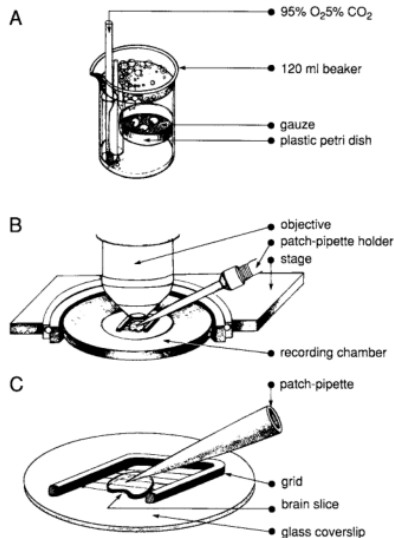


Figure 1 de Sakmann and Stuart (2009)

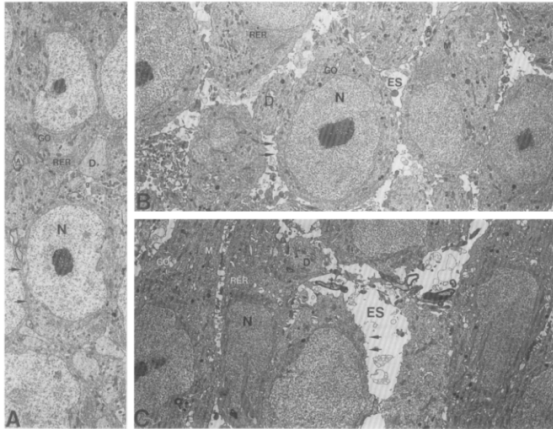


Fig. 2. Electron micrographs of CA1 pyramidal layer cells from the guinea-pig hippocampus. A: brain which was fixed in situ. B: from slices prepared using the 45 min zero $\text{Ca}/10 \text{ Mg}$ pre-incubation paradigm. C: from slices prepared in standard buffer only. Cells in (A) and (B) are class I. Cells in (C) are class II and class III. The arrows denote the plasmalemmal regions of the cells. Note the larger apparent extracellular spaces in the slices. Scale: $1 \text{ cm} = 3 \mu\text{m}$.

Figure 2 de Aitken et col. (1995) *J Neurosci Methods* **59** :139.

Fluctuation Phenomena in Nerve Membrane

A. A. VERVEEN AND H. E. DERKSEN

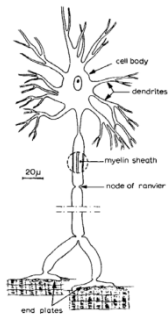


Fig. 1. Schematic representation of neuron

ulus per two seconds. Both the mean of the distribution function (defined as the threshold) and the standard deviation show an approximately hyperbolic relation to stimulus duration. The coefficient of variation (the normalized standard deviation) is constant for a given fiber. The latency distributions exhibit a rather complex dependence on duration and amplitude of the stimulus (Pecher,¹⁵ Horvath *et al.*,¹⁶ ten Hoopen and Verveen¹⁷).

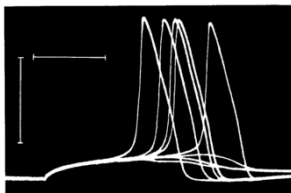


Fig. 2. Response of a Ranvier node to repeated stimulation at threshold intensity. Stimulus duration: 5 ms. Interval between successive stimuli: 2 seconds. Superposition of eight successive sweeps.

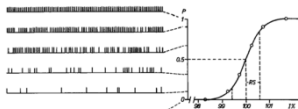


Fig. 3. Relation between stimulus intensity and probability of response. Frequency of stimulation: 0.5 Hz. (From Verveen¹⁸.)

Retour sur le potentiel d'action

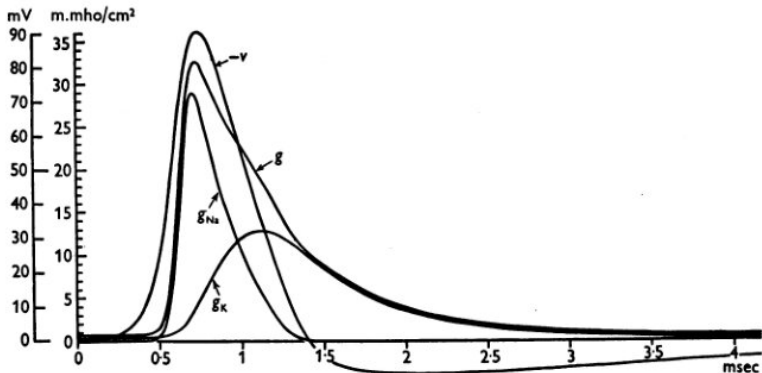


Fig. 17. Numerical solution of eqn. (31) showing components of membrane conductance (g) during propagated action potential ($-V$). Details of the analysis are as in Fig. 15.

Source : le dernier de la fameuse série des 4 articles de Hodgkin et Huxley (1952).

Les courants pendant le potentiel d'action

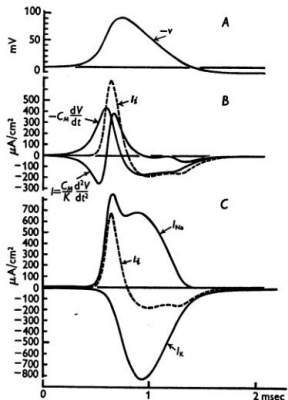
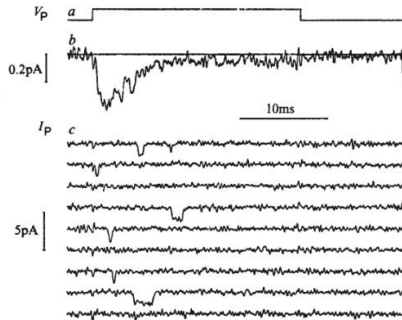
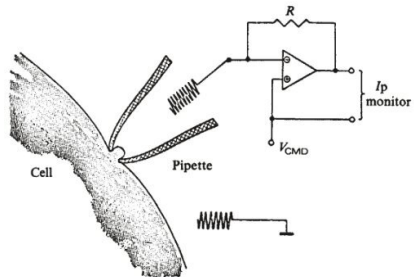


Fig. 18. Numerical solution of eqn. (31) showing components of membrane current during propagated action potential. *A*, membrane potential ($-V$). *B*, ionic current (I_i), capacity current ($-C_M \frac{dV}{dt}$) and total membrane current ($I = \frac{C_M}{K} \frac{d^2V}{dt^2}$). *C*, ionic current (I_i), sodium current (I_{Na}) and potassium current (I_K). The time scale applies to all the curves. Details of the analysis are as in Fig. 15.

Source : le dernier de la fameuse série des 4 articles de Hodgkin et Huxley (1952).

L'origine du bruit



Source : Sigworth et Neher (1980)

Transition

- ▶ Jusqu'ici nous avons vu comment « un bout du neurone » (*grosso modo* les dendrites) parle à un « autre bout » (la terminaison axonale).
- ▶ Reste à discuter de comment les neurones se parlent entre eux.

Portrait robot de « la » synapse

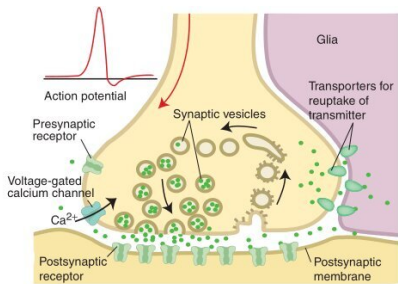


FIGURE 4.1 *Signal transmission at the synapse.* Schematic of some important features: calcium-dependent transmitter release, reuptake of transmitter by glia and neurons, and recycling of synaptic vesicles.

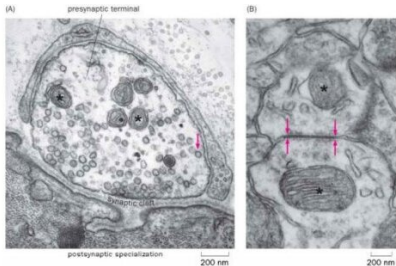
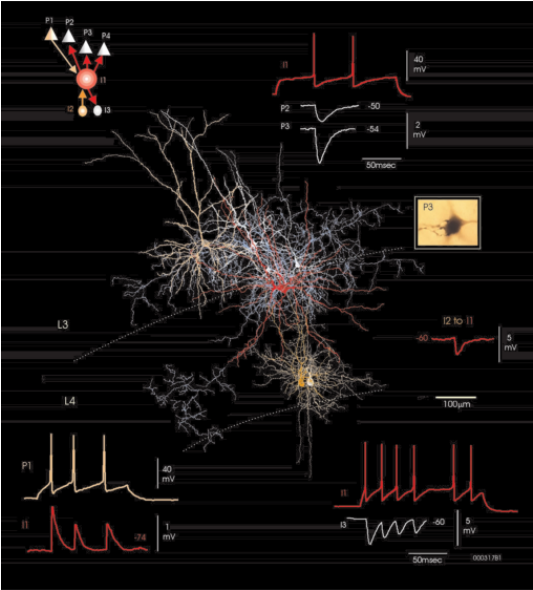


Figure 1-14 *Chemical and electrical synapses.* Asterisks indicate mitochondria in both micrographs. **(A)** Electron micrograph of a chemical synapse between the presynaptic terminal of a motor neuron and the postsynaptic specialization of its target muscle cell. A synaptic cleft separates the two cells. The arrow points to a synaptic vesicle. **(B)** Electron micrograph of an electrical synapse (gap junction) between two dendrites of mouse cerebral cortical neurons. Two opposing pairs of arrows mark the border of the electrical synapse. (A, courtesy of Jack McMahan; B, courtesy of Josef Spacek and Kristen M. Harris, Synapse Web.)

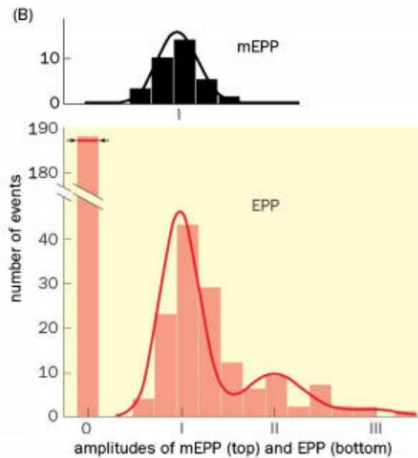
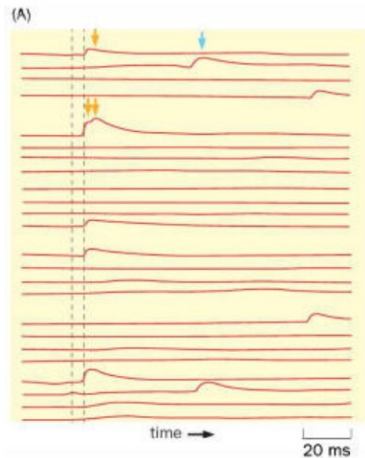
Source : gauche, Brodal ; droite, Luo.

Les synapses sont soit excitatrices, soit inhibitrices



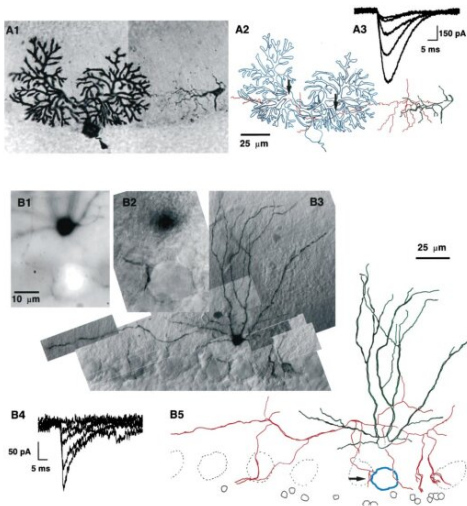
Source : Thomson et col. (2002).

Encore du « bruit »



Source : Luo d'après Del Castillo et Katz (1954)

Version « moderne » de la fluctuation synaptique



Source : mon premier papier de thèse (1997) avec Shaul Hestrin.

The Annals of Statistics
1979, Vol. 7, No. 2, 237–257

AN ANALYSIS OF CELL MEMBRANE NOISE

BY STUART BEVAN¹, RICHARD KULLBERG² AND JOHN RICE³

The Salk Institute and University of California-San Diego

This paper describes an analysis of cell membrane noise. The physiological nature of cell membrane noise is outlined, and the experimental methods and data processing methods used are described. The statistical methods used to make inferences about interesting physiological parameters are discussed and a summary of some of the experimental findings is given. Since cell membrane noise is modelled as a form of shot noise, background material on shot noise is reviewed.

Effet d'un application prolongée d'ACh

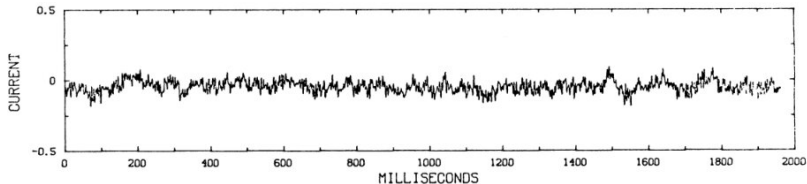


FIG. 1b. Traces of digitized records. ACh.

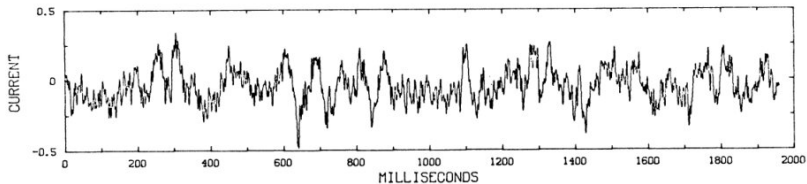


FIG. 1a. Traces of digitized records. Control.

Attention il se sont trompés entre 1a et 1b !

La théorie

3. Statistical analysis. If a cell is clamped at a voltage v above the equilibrium potential, and a channel has conductance γ , then the current flow through an open channel is $v\gamma$. We let λ denote the average rate of channel openings. Assuming a channel is open a random length of time which is exponentially distributed with mean τ , then it is shown in the appendix (equation (5.4) and following) that the net current flow, $X(t)$, which is a shot noise process, has the first two moments

$$(3.1) \quad \mu = EX(t) = \lambda v \gamma \tau$$

$$(3.2) \quad \begin{aligned} c(u) &= \text{Cov}(X(t), X(t+u)) \\ &= \lambda v^2 \gamma^2 \tau e^{-u/\tau} \\ &= \mu v \gamma e^{-u/\tau}. \end{aligned}$$

The power spectrum of $X(t)$ is thus

$$(3.3) \quad \begin{aligned} S(f) &= \int_{-\infty}^{\infty} e^{-2\pi i f u} c(u) du \\ &= \frac{2\mu v \gamma \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}. \end{aligned}$$

μ was estimated from the mean membrane current, and γ and τ were estimated by fitting the estimated power spectrum, obtained as described in the previous section.

Les résultats

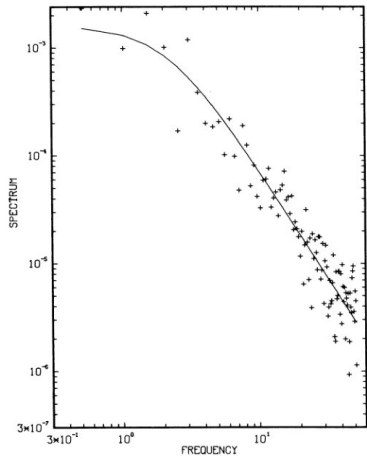


FIG. 5. Spectrum of a cell at 12°. $\tau = 74.3$ msec.

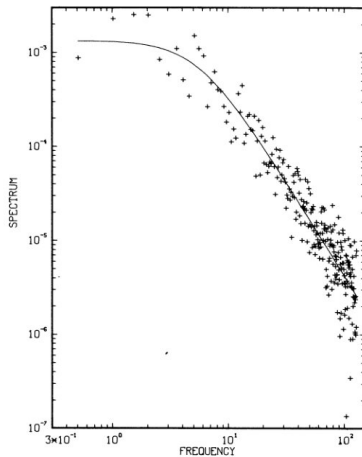


FIG. 6. Spectrum of a cell at 18°. $\tau = 28.4$ msec.

Premiers enregistrements de canaux

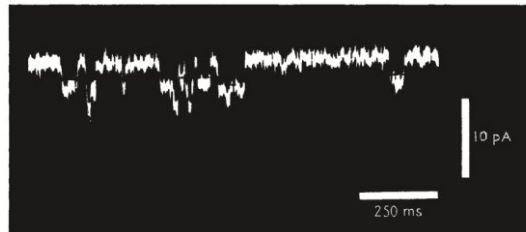


Fig. 2 Oscilloscope recording of current through a patch of membrane of approximately $10 \mu\text{m}^2$. Downward deflection of the trace represents inward current. The pipette contained 2×10^{-7} M SubCh in Ringer's solution. The experiment was carried out with a denervated hypersensitive frog cutaneous pectoris (*Rana pipiens*) muscle in normal frog Ringer's solution. The record was filtered at a bandwidth of 200 Hz. Membrane potential: -120 mV. Temperature: 8°C .

Source : Neher et Sakmann 1976.

« Louons un grand homme! »

Chapter 18

The Principles of the Stochastic Interpretation of Ion-Channel Mechanisms

DAVID COLQUHOUN and ALAN G. HAWKES

1. The Nature of the Problem

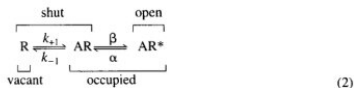
1.1. Reaction Mechanisms and Rates

Most mechanisms that are considered for ion channels (as for any other sort of chemical reaction) involve reversible transitions among the various possible discrete chemical states in which the system can exist. Other sorts of mechanisms may, of course, exist; for example, there may be an irreversible reaction step, a problem that is considered in Section 7. Our primary aim is to gain insight about the nature of the reaction mechanism from experimental observations. In this process, we may also obtain estimates of numerical values for the rate constants in the mechanism.

The sort of mechanism that is commonly considered can be illustrated by the following examples. In each case, the symbol that denotes the rate constant for a transition is appended to the arrow that represents the transition; the interpretation of these rate constants is considered below. The simplest reaction mechanism consists of a transition between a single shut state of the ion channel and a single open state:



There are two states altogether. If a ligand must be bound before the ion channel can open, at least three discrete states are needed to describe the mechanism. The mechanism of Castillo and Katz (1957) has two shut states and one open state; this is usually represented as



where R represents a shut channel, R* an open channel, and A represents the agonist molecule.

Petit résumé des sources de « bruit »

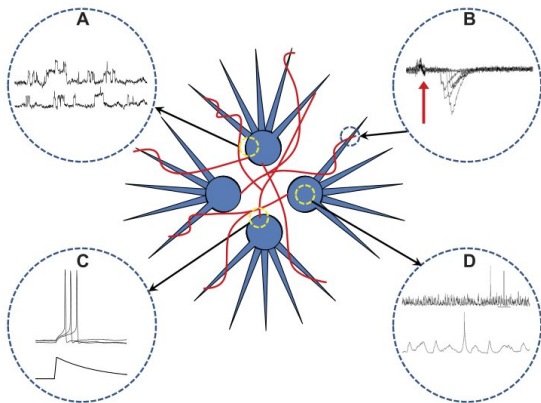


FIGURE 1 Origin of voltage noise in neurons. Schematic representation of a network of four neurons interconnected by reciprocal synapses (axons in red, dendrites in blue). *A*: channel noise illustrated by patch-clamp recording at -20 mV from cerebellar Purkinje cell. The noisy nature of channel activity is expressed by the random steplike changes in current flow. *B*: synaptic noise illustrated by fluctuations in synaptic current in loose patch recording from frog neuromuscular junction. The synaptic responses were evoked by stimulating the motor nerve. Arrow marks arrival of action potential at the synaptic site. Note the variable amplitude and onset of synaptic responses. (Records kindly provided by H. Parnas and I. Parnas.) *C*: uncertain spike timing: jittery spike initiation. Three superimposed responses to simulated synaptic current injected in the cell body of an interneuron from the cerebellar cortex. [From Mann-Metzer and Yarom (71).] *D*: background synaptic activity recorded from cortical neuron in anesthetized rat. The bottom trace is an enlargement of the marked line in the upper trace. (From Yarom-Jakoubovitch et al., unpublished data.)

Source : Yarom et Hounsgaard (2010).

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

Une marche aléatoire avec une dérive

RANDOM WALK MODELS FOR THE SPIKE ACTIVITY OF A SINGLE NEURON

GEORGE L. GERSTEIN *and* BENOIT MANDELBROT

From the Center for Communication Sciences, Research Laboratory of Electronics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts; Harvard University, Cambridge, Massachusetts; and I. B. M. Thomas J. Watson Research Center, Yorktown Heights, New York

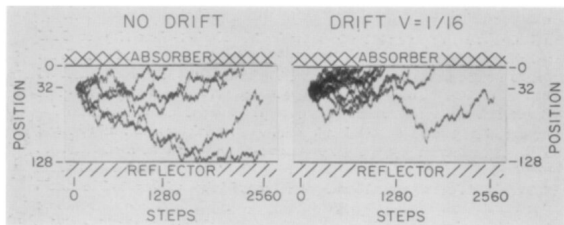


FIGURE 3 Typical random walks in one dimension in a computer simulation of the model.

Source : Biophysical Journal, (1964)

Un processus de Hawkes

Biol. Cybern. 59, 265–275 (1988)

Biological
Cybernetics

© Springer-Verlag 1988

Maximum Likelihood Identification of Neural Point Process Systems

E. S. Chornoboy^{1*}, L. P. Schramm¹, and A. F. Karr²

¹ Department of Biomedical Engineering, The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA

² Department of Mathematical Sciences, G.W.C. Whiting School of Engineering, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21218, USA

Assume that the SI of the i th component can be written as a sum of integrals (having time-invariant kernels) with respect to the system counting process paths: $j = 1, \dots, J$. With F_t^N as defined in the previous section, the likelihood function corresponding to observations over $[0, t]$ (see Karr 1986) is

$$\lambda_i(t) = h_i^0 + \sum_{j=1}^J \int_0^t h_{ij}^1(t-u) N_j(du). \quad (1) \quad \exp \left[\sum_{j=1}^J \int_0^t [1 - \lambda_j(u)] du + \sum_{j=1}^J \int_0^t \log[\lambda_j(u)] dN_j(u) \right], \quad (2)$$

but, without further restrictions on the kernels $h_{ij}^1(\cdot)$, the likelihood value is unbounded except in degenerate cases. This difficulty will be avoided here by turning to a parametric model. Assume, for each i and j , that $h_{ij}^1(\cdot)$ is of finite duration (i.e., the system has finite memory) and is piecewise constant:

Un modèle linéaire généralisé

Biol. Cybern. 59, 189–200 (1988)

Biological
Cybernetics
© Springer-Verlag 1988

Maximum Likelihood Analysis of Spike Trains of Interacting Nerve Cells*

D. R. Brillinger

Statistics Department, University of California, Berkeley, CA 94720, USA

computational purposes. Specifically, in the case of a neuron B influencing a neuron C , the unknown parameters are estimated by maximizing the expression

$$\prod_t p_t^{C_t} (1 - p_t)^{1 - C_t},$$

where, if B_t and C_t are 0–1 time series corresponding to the spike trains and if γ_t is the time elapsed since neuron C last fired

$$p_t = \Phi \left(\sum_{u=0}^{\gamma_t-1} b_u B_{t-u} + \theta_1 \gamma_t + \theta_2 \gamma_t^2 + \theta_3 \gamma_t^3 - \theta \right) \quad (1.1)$$

for $\Phi(x)$ the normal cumulative function. It is an approximation to the probability that neuron C fires at time t given the past behaviours.

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

L'intensité conditionnelle

On s'intéresse à une collection de temps ordonnés $\{t_1, t_2, \dots, \}$, tous différents, auxquels on associe un compteur (observé) N . Étant donnée une « histoire » ou filtration \mathcal{H}_t , l'intensité du compteur N est définie par :

$$\lambda(t | \mathcal{H}_t) \equiv \lim_{\delta \downarrow 0} \frac{\text{Prob}\{N(t, t + \delta) - N(t) = 1 | \mathcal{H}_t\}}{\delta}$$

La probabilité d'un intervalle

Pour obtenir la (densité de) probabilité de l'intervalle entre deux événements successifs $I_j = t_{j+1} - t_j$, nous définissons $\delta = \frac{t_{j+1} - t_j}{K}$, où $K \in \mathbb{N}^*$ et nous écrivons la proba comme le produit :

$$\begin{aligned} \Pr\{I_j\} &= \Pr\{N(t_j + \delta) - N(t_j) = 0 \mid \mathcal{H}_{t_j}\} \cdot \\ &\quad \cdot \Pr\{N(t_j + 2\delta) - N(t_j + \delta) = 0 \mid \mathcal{H}_{t_j + \delta}\} \cdots \\ &\quad \cdots \Pr\{N(t_j + K\delta) - N(t_j + (K-1)\delta) = 0 \mid \mathcal{H}_{t_j + (K-1)\delta}\} \\ &\quad \cdot \Pr\{N(t_j + (K+1)\delta) - N(t_j + K\delta) = 1 \mid \mathcal{H}_{t_j + K\delta}\} \end{aligned}$$

Si nous comprenons la définition de l'intensité de la façon suivante :

$$\text{Prob}\{N(t, t + \delta) - N(t) = 0 \mid \mathcal{H}_t\} = 1 - \lambda(t \mid \mathcal{H}_t) \delta + o(\delta)$$

$$\text{Prob}\{N(t, t + \delta) - N(t) = 1 \mid \mathcal{H}_t\} = \lambda(t \mid \mathcal{H}_t) \delta + o(\delta)$$

$$\text{Prob}\{N(t, t + \delta) - N(t) > 1 \mid \mathcal{H}_t\} = o(\delta)$$

où $o(\delta)$ est tel que $\lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{o(\delta)}{\delta} = 0$.

L'intervalle observé devient la réalisation d'une séquence de tirages de Bernoulli, chacun avec sa propre proba de succès, $\lambda_i \delta + o(\delta)$, où $\lambda_i \equiv \lambda(t_j + i \delta \mid \mathcal{H}_{t_j+i\delta})$, ce qui nous donne :

$$\Pr\{I_j = t_{j+1} - t_j\} = \left(\prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k \delta + o(\delta)) \right) (\lambda_{K+1} \delta + o(\delta))$$

Nous pouvons réécrire le premier facteur du membre de droite :

$$\begin{aligned}\prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k \delta + o(\delta)) &= \exp \log \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k \delta + o(\delta)) \\ &= \exp \sum_{k=1}^K \log(1 - \lambda_k \delta + o(\delta)) \\ &= \exp \sum_{k=1}^K (-\lambda_k \delta + o(\delta)) \\ &= \exp\left(-\sum_{k=1}^K \lambda_k \delta\right) \cdot \exp(K o(\delta))\end{aligned}$$

Du fait de la continuité de l'exponentielle, de la définition de l'intégrale de Riemann, de celle de δ et de la propriété de la fonction $o(\cdot)$, nous pouvons passer à la limite $K \rightarrow \infty$ des deux cotés de notre équation pour obtenir :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \prod_{k=1}^K (1 - \lambda_k \delta + o(\delta)) = \exp - \int_{t_j}^{t_{j+1}} \lambda(t | \mathcal{H}_t) dt$$

et la densité de proba de l'intervalle devient :

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \frac{\Pr\{I_j = t_{j+1} - t_j\}}{\frac{t_{j+1} - t_j}{K}} = \lambda(t_{j+1} | \mathcal{H}_{t_{j+1}}) \exp - \int_{t_j}^{t_{j+1}} \lambda(t | \mathcal{H}_t) dt$$

Si nous définissons l'*intensité intégrée* par :

$$\Lambda(t) = \int_{u=0}^t \lambda(u | \mathcal{H}_u) du$$

nous voyons que Λ est croissante puisque $\lambda \geq 0$ et que l'application :

$$t \in \mathcal{T} \subseteq \mathbb{R}^{+*} \rightarrow \Lambda(t) \in \mathbb{R}^{+*} \quad (1)$$

est bijective. Elle transforme $\{t_1, \dots, t_n\}$ en $\{\Lambda_1 = \Lambda(t_1), \dots, \Lambda_n = \Lambda(t_n)\}$.

Si nous revenons à la densité de proba de l'intervalle $t_{j+1} - t_j$, nous obtenons :

$$\begin{aligned} p(t_{j+1} - t_j) dt_{j+1} &= \lambda(t_{j+1} | \mathcal{H}_{t_{j+1}}) \exp\left(-\int_{t_j}^{t_{j+1}} \lambda(t | \mathcal{H}_t) dt\right) dt_{j+1} \\ &= \frac{d\Lambda(t_{j+1})}{dt} dt_{j+1} \exp\left(-(\Lambda(t_{j+1}) - \Lambda(t_j))\right) \\ &= d\Lambda_{j+1} \exp\left(-(\Lambda_{j+1} - \Lambda_j)\right) \end{aligned}$$

C'est-à-dire que les **intervalles transformés**, $\Lambda_{j+1} - \Lambda_j$ **sont de loi exponentielle de paramètre 1**. Ceci est la base du « théorème de ré-échelonnement du temps » qui a été dérivé maintes fois dans la littérature de neuro : Hagiwara (1954), Brillinger (1988), Chornoboy et al (1988), Johnson (1996),...

Conséquences

1. L'intensité, du fait de sa dépendance du passé par \mathcal{H}_t , décrit un processus qui « décide » d'émettre ou non un potentiel d'action à chaque instant et permet d'inclure des effets *dépendant du temps* comme des couplages synaptiques ou des stimulations.
2. Si nous avons un modèle d'intensité, nous pouvons calculer sa vraisemblance (une fois des données observées).
3. La transformation du temps :
 $\{t_1, \dots, t_n\} \rightarrow \{\Lambda_1 = \Lambda(t_1), \dots, \Lambda_n = \Lambda(t_n)\}$, nous fournit un test de qualité d'ajustement.
4. La transformation du temps nous permet aussi d'effectuer des simulations exactes.

Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence,
mais pas seulement. . .

Autre application

Le modèle d'intensité

Nous allons exprimer l'intensité comme « la transformée » d'une quantité plus fondamentale : le *processus de potentiel membranaire* (PPM), $u(t | \mathcal{H}_t)$:

$$\lambda(t | \mathcal{H}_t) \equiv \lambda_{max} (1 + \exp -u(t | \mathcal{H}_t))^{-1} ,$$

où $\lambda_{max} > 0$ est un paramètre permettant d'avoir une fréquence de décharge « correcte » (en Hz).

Nous allons écrire $u(t | \mathcal{H}_t)$ comme :

$$u(t | \mathcal{H}_t) \equiv s(t - t_l) + \sum_{j \in \mathbb{P}} \sum_{x \in T_j, x > t_l} g_j(t - x), \quad \text{for } t > t_l,$$

où t_l est le temps du dernier PA du neurone d'intérêt, \mathbb{P} est l'ensemble des indices des neurones pré-synaptiques au neurone d'intérêt, T_j est l'ensemble des temps de PA du neurone j , $g_j(t - x)$ est l'effet d'un PA du neurone j au temps x , $s(t - t_l)$ représente « l'auto-effet » ou, plus précisément l'effet de neurones qui ne sont pas enregistrés.

Précisions

- ▶ Ici je me place dans le cadre de ce qui est de plus en plus souvent appelé un modèle de « Galves-Locherbach » où $u(t+ | \mathcal{H}_t) = 0$ si le neurone d'intérêt émet un potentiel d'action au temps t .
- ▶ Cela implique la condition $x > t_l$ dans la somme du second membre.
- ▶ On peut aussi très bien ne pas changer u ou le diminuer tout en s'autorisant à sommer au-delà (dans le passé) de t_l (mais on sort alors du cadre « G-L »).

Sur « l'auto-effet »

Dans des conditions expérimentales concrètes, nous ne pouvons enregistrer qu'une petite fraction des neurones du réseau, mais nos connaissances de la biophysique de ces neurones, de l'anatomie et de la fonction du lobe antennaire nous amènent à penser que 3 facteurs vont contribuer à faire « décharger » un neurone :

- ▶ Les propriétés « intrinsèques » du neurone, c.-à-d., ses conductances sensibles au potentiel.
- ▶ Le bombardement continu dû à l'activité spontanée des récepteurs olfactifs.
- ▶ Les entrées synaptiques des autres neurones (non observés) du réseau.

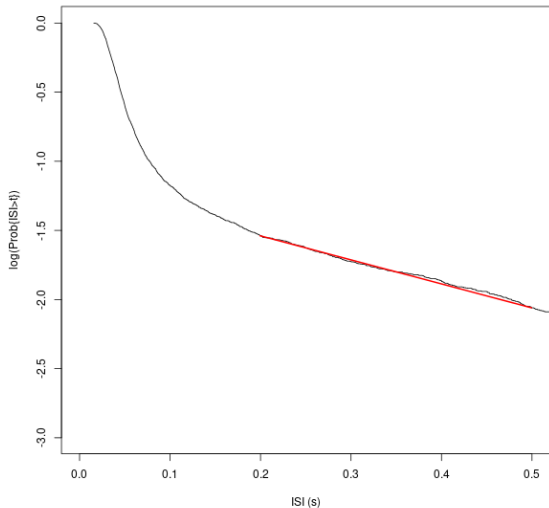
Des choix pragmatiques

Comme le calcul de la vraisemblance implique l'évaluation de nombreux termes comme :

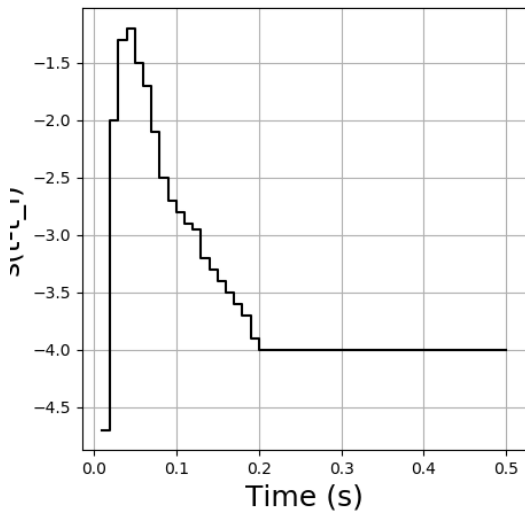
$$\lim_{K \rightarrow \infty} \frac{\Pr\{I_j = t_{j+1} - t_j\}}{\frac{t_{j+1} - t_j}{K}} = \lambda(t_{j+1} | \mathcal{H}_{t_{j+1}}) \exp - \int_{t_j}^{t_{j+1}} \lambda(t | \mathcal{H}_t) dt$$

Nous modélisons l'auto-effet et les couplages synaptiques comme des fonctions constantes par morceaux. Notre PPM ainsi que $\lambda(t | \mathcal{H}_t)$ seront ainsi aussi des fonctions constantes par morceaux et l'intensité intégrée sera linéaire par morceaux. L'auto-effet va prendre une valeur $-\infty$ durant la *période réfractaire* et une valeur *constante* au delà d'un temps seuil. Les effets synaptiques *auront des supports bornés*.

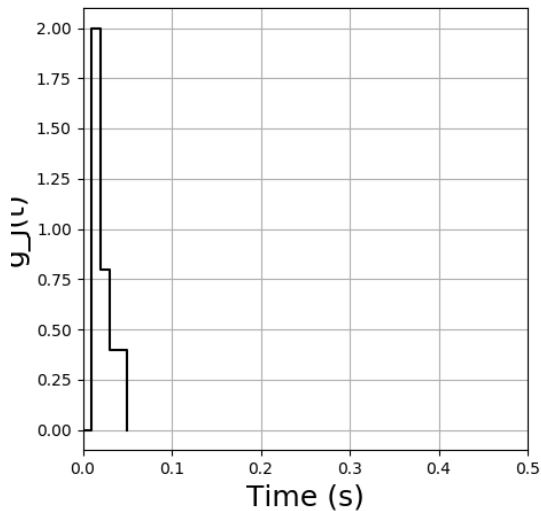
Justification de l'intensité constante au-delà d'un temps seuil



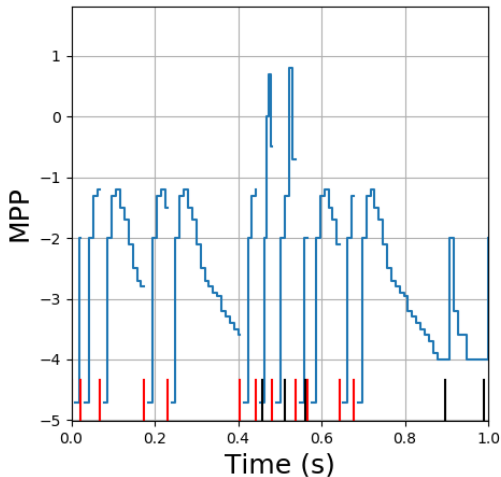
Exemple d'auto-effet



Exemple de couplage synaptique

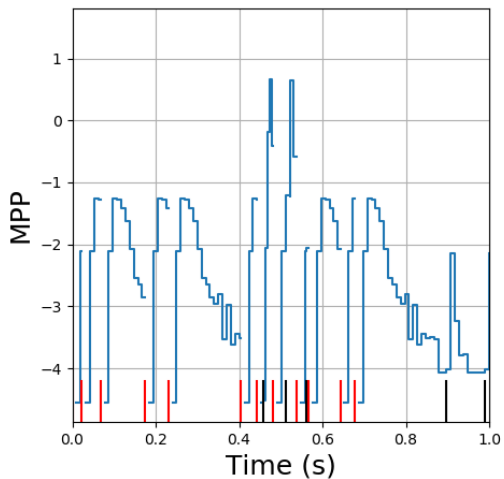


Exemple de PPM observé



Les PA du neurone pré-synaptique (bâtons noirs) indépendamment suivant un processus de renouvellement.

Exemple de PPM ajusté



Où en sommes nous ?

Introduction

Mon « point de départ »

Quelques faits et données au niveau « macroscopique »

Quelques faits et données au niveau « microscopique »

Quelques modèles d'activité stochastique de neurones

Utilisation de l'intensité

Retour sur les données du criquet : un problème d'inférence, mais pas seulement. . .

Autre application

Un phénomène intéressant

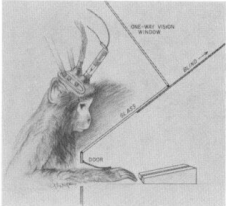


FIG. 1. Diagram of an experimental animal in the testing apparatus.

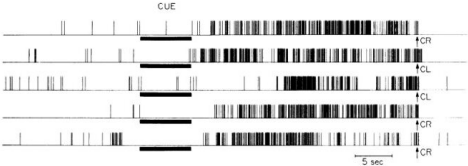


FIG. 4. Unit of type D during five delayed-response trials with 32-sec delay. Spikes are represented by vertical lines in a graphic display obtained by computer method. The notation next to the arrow at the end of each trial's delay refers to the accuracy (C, correct; I, incorrect) and side (R, right; L, left) of the response. The series of single-trial records in this figure—as in subsequent figures—is made of records from consecutive trials.

Source : Fuster 1973.

Rappel sur la plasticité synaptique à court terme

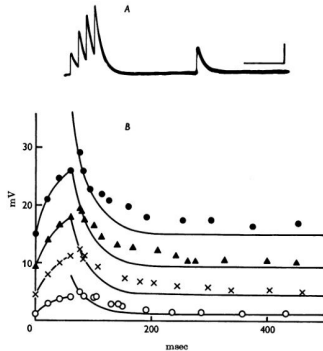


Fig. 1. *A.* Extracellular responses of end-plate region to train of four stimuli followed by a single test shock. Transmission blocked with 28 mM-Mg. Calibrations: 1 mV, 100 msec. *B.* Growth of responses during train and subsequent decay of single test amplitudes with time in four different concentrations of Mg. Solid lines are exponential rise and decay predicted by the values of f_1 and b derived from each set of points. The time constant $1/b$ was 32 msec in each case. ●, Mg 14 mM, f_1 0.76; ▲, Mg 17 mM, f_1 0.96; ×, Mg 21 mM, f_1 1.5; ○, Mg 28 mM, f_1 2.6. Deviation of experimental points from decay curve beginning about 40 msec and after end of train is due to second component of facilitation.

Source : Mallart et Martin (1968).

Expliquer la « mémoire à court terme » par la facilitation

A SYSTEM OF INTERACTING NEURONS WITH SHORT TERM PLASTICITY.

A. GALVES, E. LÖCHERBACH, C. POUZAT, AND E. PRESUTTI

Abstract

In this paper we present a simple microscopic stochastic model describing short term plasticity within a large homogeneous network of interacting neurons. Each neuron is represented by its membrane potential and by the residual calcium concentration within the cell at a given time. Neurons spike at a rate depending on their membrane potential. When spiking, the residual calcium concentration of the spiking neuron increases by one unit. Moreover, an additional amount of potential is given to all other neurons in the system. This amount depends linearly on the current residual calcium concentration within the cell of the spiking neuron. In between successive spikes, the potentials and the residual calcium concentrations of each neuron decrease at a constant rate.

We show that in this framework, short time memory can be described as the tendency of the system to keep track of an initial stimulus by staying within a certain region of the space of configurations during a short but macroscopic amount of time before finally being kicked out of this region and relaxing to equilibrium. The main technical tool is a rigorous justification of the passage to a large population limit system and a thorough study of the limit equation.

Un modèle « ultra simple »

- ▶ N neurones identiques, tout le monde « parle à tous le monde ».
- ▶ Deux processus sont associés au neurone i :
 - ▶ un processus de potentiel de membrane, $U_i(t)$;
 - ▶ un processus de « calcium résiduel », $R_i(t)$.
- ▶ Chaque neurone décharge indépendamment des autres avec une fréquence $\varphi(U(t))$.
- ▶ Quand le neurone i décharge au temps t :
 - ▶ il ajoute au MPP de tous les neurones $\alpha R_i(t-)/N$, $\alpha > 0$;
 - ▶ $R_i(t) = R_i(t-) + 1$.
- ▶ Entre les événements :
 - ▶ les U_i décroissent exponentiellement avec un taux $\beta > 0$;
 - ▶ les R_i décroissent exponentiellement avec un taux $\lambda > 0$.