

## Oscillations sous-seuil et réponse stationnaire dans des modèles neuronaux simples à conductance

B. Ibarz<sup>1</sup>, Miguel A.F. Sanjuán<sup>1</sup> et K. Aihara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Grupo de Dinámica no Lineal y Teoría del Caos*

*Departamento de Matemáticas y Física Aplicadas y Ciencias de la Naturaleza  
Universidad Rey Juan Carlos, Tulipán s/n, 28933 Móstoles, Madrid, Espagne*

<sup>2</sup>*Department of Complexity Science and Engineering,*

*Graduate School of Frontier Science, The University of Tokyo, 113-8656 Tokyo,  
Japan*

`bibarz@escet.urjc.es`

### Résumé

Le travail présenté essaie de clarifier certains aspects des modèles neuronaux simples à conductance. Au moyen de l'étude des bifurcations d'un modèle générique de conductance qui couvre quelques modèles neuronaux très utilisés [1], [2], [3], nous montrons qu'il existe un compromis entre l'habilité à présenter des oscillations sous-seuil - propriété qui détermine la sélectivité en fréquence de plusieurs neurones - et l'habilité à répondre à des variations stationnaires du courant externe - qui est une des propriétés fondamentale des modèles de conductance. Ce compromis montre les limitations de ces modèles simplifiés, et nous aide à mieux comprendre les mécanismes sous-seuil des neurones.

## 1 Introduction

Les modèles dynamiques neuronaux simples essaient d'extraire les mécanismes fondamentaux qui régissent le comportement des neurones: la génération de potentiels d'action (*spikes*) et de bouffées (*bursts*), la synchronisation ou la sélectivité en fréquence. Les modèles de conductance présentent une variable correspondante au voltage de la membrane cellulaire, et d'autres variables modelant des canaux et concentrations ioniques déterminant les courants qui chargent ou déchargent la dite membrane. Ces variables, ou quelques-unes d'entre elles, évoluent souvent sur une échelle de temps notamment plus lente que celle du voltage. On parle donc des sub-systèmes rapide et lent, et l'analyse se simplifie avec cette décomposition.

Pour introduire dans ces modèles des potentiels d'action, au moins deux variables sont nécessaires: une pour le voltage, qui doit perdre la stabilité à partir d'une certaine valeur seuil (générant un *spike*), et une autre plus lente pour activer, quand le potentiel d'action s'est généré, un courant de récupération qui ramène le voltage au niveau sous-seuil. Néanmoins, les modèles *Integrate and Fire* (IF) n'emploient qu'une variable, le voltage. Quand celui-ci dépasse une valeur préfixée, on considère le potentiel d'action comme généré, et le voltage retourne au valeur sous-seuil. On perd ainsi toute information sur la dynamique des *spikes*, mais dans plusieurs cas c'est une approximation pleinement justifiée.

Pour modéliser des bouffées de potentiels d'action autonomes, il faut ajouter une troisième variable (deuxième dans le cas IF) gouvernant la transition entre l'état du *spiking* et celui de silence. Le modèle est alors enrichi avec une dynamique sous-seuil qui, en

plus des bouffées, peut inclure adaptation, oscillation et résonance [5]. Deux modèles bien connus dans cette catégorie sont ceux proposés par N. Rulkov et E. Izhikevich respectivement.

## 2 Les modèles de Rulkov et d'Izhikevich

Ces deux modèles partagent beaucoup de caractéristiques. Ils possèdent deux variables, une rapide pour le voltage et autre lente, de porte. Pour certaines valeurs de la variable lente le voltage tend au repos; pour des autres, il perd la stabilité et croit jusqu'à ce qu'il atteigne une valeur où l'on considère qu'un potentiel d'action s'est généré, moment où le voltage est forcément ramené à la région sous-seuil. La variable lente évolue en fonction du voltage, alternant entre les valeurs correspondant au repos et à la instabilité. On présente ici les deux modèles en temps discret, mais les caractéristiques discutées sont les mêmes en temps continu, comme on verra.

La forme du modèle proposé par N. Rulkov [1] qui nous intéresse correspond aux équations:

$$x_{n+1} = \begin{cases} \frac{-\alpha^2}{4} - \alpha + y_n + I_n & \text{if } x < -1 - \frac{\alpha}{2} \\ \alpha x + (x+1)^2 + y_n + I_n & \text{if } -1 - \frac{\alpha}{2} \leq x \leq 0 \\ y_n + 1 + I_n & \text{if } 0 < x < y + 1 + I_n \\ -1 & \text{if } x \geq y + 1 + I_n \end{cases} \quad (1)$$

$$y_{n+1} = y_n + \mu(x_n + 1 - \sigma_n) \quad (2)$$

Dans ce modèle  $\mu$  est un paramètre de petite magnitude, et alors  $x_n$  est la variable rapide, représentant le voltage, et  $y_n$  est une variable de porte lente. Le modèle présente deux types d'excitations externes:  $I_n$  entraîne directement la variable rapide vers des voltages plus élevés, donc équivalant au courant injecté dans des neurones réels, tant que  $\sigma$  appartient à la dynamique lente et peut modéliser des effets de modulation.

La figure 1 montre le diagramme des nullclines. La nullcline rapide a deux branches, une stable ( $N_s$ ) et autre instable ( $N_u$ ). Pour valeurs de  $y$  à gauche du sommet le sous-système rapide a deux points d'équilibre, l'un d'entre eux stable, où le neurone se repose. Mais si  $y_n$  (ou la stimulation externe  $I_n$ ) surpasse le sommet, les points d'équilibre disparaissent;  $x_n$  s'envole alors jusqu'à atteindre la valeur  $y + 1 + I_n$ , où elle retourne à  $x = -1$  et recommence: la neurone est en état de *spiking*. Pour sa part,  $y_n$  augmente quand  $x_n$  est en bas de la nullcline lente  $x = -1 + \sigma_n$  et diminue autrement. Alors si l'état est au-dessous de cette nullcline, il suivra de près la branche stable de la nullcline rapide vers le sommet; il s'arrêtera s'il trouve le point d'intersection avec l'autre nullcline avant de surpasser le sommet, ou s'élancera en haut produisant un ou plusieurs potentiels d'action.

Le système de Rulkov n'a qu'un état stationnaire. Si  $\mu \approx 0$ , cet état est stable s'il est sur la branche stable de la nullcline de  $x_n$ , et instable autrement. La perte de la stabilité arrive suite à des variations de la valeur de  $\sigma_n$ . Par contre, les variations de  $I_n$ , en déplaçant la nullcline rapide horizontalement, n'ont pas d'effet sur la position relative des nullclines, et alors ne peuvent modifier que provisoirement l'état du système.

Les équations du modèle neuronal proposé par Izhikevich [2] sont:

$$\left. \begin{aligned} v_{n+1} &= 0.04v_n^2 + 6v_n + 140 - u_n + I_n \\ u_{n+1} &= u_n + a(bv_n - u_n) \end{aligned} \right\} \quad \text{if } v_n < 30$$

$$\left. \begin{aligned} v_{n+1} &= c \\ u_{n+1} &= u_n + d \end{aligned} \right\} \quad \text{if } v_n \geq 30 \quad (3)$$

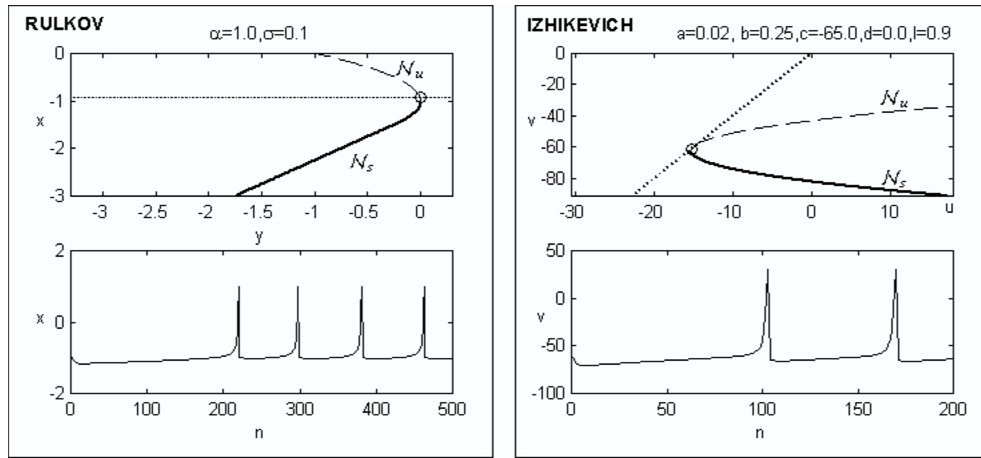


FIG. 1 – Plan des phases (en haut) et exemple d'évolution (en bas) des modèles de Rulkov (à gauche) et Izhikevich (à droite)

Dans la figure 1 on voit la similitude avec le modèle de Rulkov. La variable  $v_n$  est rapide (le paramètre  $a$  est petit) et représente le voltage, alors que  $u_n$  est lente et module la dynamique de  $v_n$ . La nullcline rapide a aussi une branche stable  $N_s$  et une autre instable  $N_u$ ; la nullcline de la variable lente est une droite. Toutefois, à la différence du modèle de Rulkov, cette droite n'est pas horizontale, et donc coupe la nullcline rapide en deux points. Que la pente ne soit pas nulle signifie que la variable lente est asymptotiquement stable, alors que dans le modèle de Rulkov elle est neutralement stable. C'est le paramètre  $b$  qui décide la pente de la nullcline. Il pourrait être vaguement assimilé à l'entrée externe  $\sigma_n$  dans le modèle de Rulkov: des valeurs petites de  $b$  situent l'intersection des nullclines sur la branche stable de la nullcline rapide, tandis que des valeurs plus grandes de  $b$  provoquent la perte de stabilité (comme dans le modèle de Rulkov lorsque l'on augmente  $\sigma_n$ ). Mais un effet similaire se produit si l'on augmente  $I_n$  (i.e., en déplaçant la nullcline rapide horizontalement), car maintenant la nullcline lente est inclinée. Les paramètres  $c$  et  $d$  ne sont pas importants pour notre discussion.

### 3 Oscillations sous-seuil

Tant dans le modèle de Rulkov comme dans le modèle de Izhikevich la bifurcation qui donne lieu à la perte de stabilité du point de repos (par la variation des courants considérés comme paramètres) est de type Neimark-Sacker (Hopf en temps discret). Si cette bifurcation est sous-critique, le neurone sautera immédiatement à un cycle complètement développé (*spiking*). Mais si la bifurcation est supercritique, un petit cycle apparaîtra. C'est ainsi que se forment des oscillations sous-seuil.

Pour des valeurs typiques des paramètres, la bifurcation dans le modèle de Izhikevich est sous-critique, pendant que celle du modèle de Rulkov est supercritique [1]. Alors le modèle d'Izhikevich ne peut pas soutenir des oscillations sous-seuil. Mais les deux modèles sont localement identiques au niveau de la variable rapide (quadratique par rapport à elle-même et linéaire par rapport à la variable lente); la différence repose dans la dynamique de la variable lente, c'est à dire, dans la pente de la nullcline lente.

Pour mieux comprendre cette relation, nous prenons un modèle générique:

$$v_{n+1} = f(v_n) - u_n + I_v \quad (4)$$

$$u_{n+1} = u_n + pv_n - qu_n + I_u \quad (5)$$

Ici paramètres adimensionnels  $p$  et  $q$  sont positifs et petits ( $p, q \ll 1$ ). Soit  $(v^*, u^*)$  un point fixe du système. La condition nécessaire pour qu'il perde la stabilité via une bifurcation de Neimark-Sacker, c'est:

$$f'(v^*) = \frac{1-p}{1-q}, \quad p - q^2 \equiv \omega^2 > 0$$

La criticalité de cette bifurcation dépend du premier coefficient de Lyapunov,  $l_1$ , que se peut obtenir de manière relativement simple pour un système bidimensionnel [6], résultant:

$$l_1 = \frac{1-q}{8p} \left[ f'''(v^*) - \left(1 - \frac{q}{\omega^2}\right) (1-q)[f''(v^*)]^2 \right]$$

Si  $l_1 > 0$  la bifurcation sera sous-critique; si  $l_1 < 0$ , supercritique. Alors, pour l'existence des oscillations sous-seuil il faudra que le terme en  $[f''(v^*)]^2$  soit aussi positif que possible; on voit bien que cela équivaut à ce que  $q$  soit aussi petit que possible. On achève un résultat similaire sur un système en temps continu. Dans le modèle

$$\dot{v} = f(v) - u + I_v \quad (6)$$

$$\dot{u} = pv - qu + I_u \quad (7)$$

la condition de Hopf est:

$$f'(v^*) = q, \quad p - q^2 \equiv \omega^2 > 0$$

et le premier coefficient de Lyapunov est:

$$l_1 = \frac{1}{8p} \left[ f'''(v^*) + \frac{q}{\omega^2} [f''(v^*)]^2 \right]$$

À différence du cas discret,  $l_1$  ne peut pas être négatif si  $f'''(v^*)$  ne l'est pas; mais il est également convenable, pour la super-criticalité de la bifurcation, que  $q$  soit aussi petit que possible, puisque son terme est croissant avec  $q$ .

L'analyse linéaire manifeste la même relation. En effet, avant de perdre la stabilité (soit à travers d'une bifurcation sous-critique ou supercritique) le point fixe, ayant deux valeurs propres complexes, est une spirale, autour de laquelle le système tourne en tombant. Quoique les oscillations résultantes ne soient pas stables, elles peuvent se tenir longtemps si la partie imaginaire des valeurs propres du point fixe en est beaucoup plus grande que la partie réelle; cela suffit pour observer des phénomènes de résonance [4]. Alors une mesure raisonnable de la capacité de production des oscillations sous-seuil est l'extension des valeurs du courant  $I_v$  pour lesquelles les valeurs propres du point fixe restent proches à l'axe imaginaire. Par exemple, dans le système 4, 5, les valeurs propres satisfaisant  $\lambda_1 + \lambda_2 = f'(v^*) - q$ ,  $\lambda_1 \lambda_2 = p - qf'(v^*)$ , on peut trouver les valeurs de  $f'(v^*)$  qui leur confèrent un angle  $\theta$  préfixé avec l'axe imaginaire. Ensuite, puisque  $\frac{df'(v^*)}{dI_v} = \frac{qf''(v^*)}{p - qf'(v^*)}$  et  $f''(v^*)$  reste pratiquement constante pour  $p, q \ll 1$  dans l'intervalle de  $v$  considéré, on trouve une relation  $\Delta I_v = \frac{F(p, q, \theta)}{f''(v^*)}$  décroissante avec  $q$  pour chaque valeur de  $p$ .

Nous pouvons étendre ces conclusions à des modèles avec 3 variables, comme celui de Hindmarsh-Rose [3]. Ayant compte que la troisième variable, qui est rapide, ne dépend

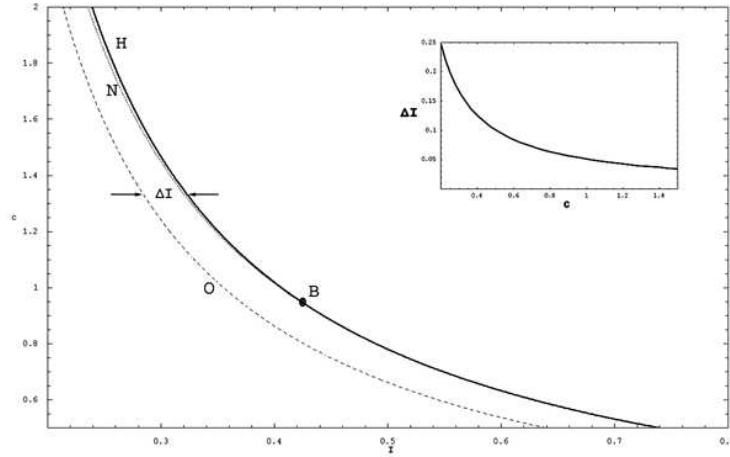


FIG. 2 – Diagramme de bifurcations du modèle de Hindmarsh-Rose pour les paramètres  $I$  et  $c$ .  $H$  - bifurcation de Hopf;  $B$  - point de Bautin;  $O$  - oscillations soutenues;  $N$  - noeud-col de cycles. Médaille: intervalle de courant pour oscillations soutenues en fonction de  $c$

pas de la variable lente, on peut la remplacer par sa valeur asymptotique pour étudier la dynamique sous-seuil:

$$\begin{cases} \dot{v} = -v^3 + 3v^2 + 0.125 - r - h - I \\ \dot{r} = -r + 5v^2 - 1 \\ \dot{h} = 0.025(-h + 2v + 3) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \dot{v} = -v^3 - 2v^2 + 1.125 - h - I \\ \dot{h} = 0.025(-ch + 2v + 3) \end{cases}$$

On a ajouté le paramètre  $c$  – équivalant à  $q$  dans le modèle générique (5) – pour varier la pente de la nullcline lente. La figure 2 montre le diagramme de bifurcations du point de repos du système simplifié en fonction  $I$  et  $c$ . On voit (trait continu) la courbe de bifurcation de Hopf avec le point de Bautin (changement supercritique–sous-critique) et la courbe de bifurcations noeud-col de cycles qui l’accompagne. En trait pointillé on montre la courbe non-bifurcationnelle où les valeurs propres se situent à un angle  $\tan \theta < .1$  de l’axe imaginaire avant de perdre la stabilité. Comme on verra, la distance horizontale (intervalle des courants) entre cette courbe et la courbe de Hopf est rapidement décroissant avec  $c$ : plus  $c$  augmente, plus la possibilité des oscillations diminue. En même temps, la perte de la supercriticalité a lieu avec des valeurs de  $c$  croissantes.

## 4 Simulations et conclusion

Les raisonnements précédents mènent à la conclusion suivante: il existe un compromis entre la sensibilité à des courants externes et la possibilité de soutenir des oscillations sous-seuil dans les modèles bidimensionnels de conductance avec des échelles de temps rapide et lente. Si la variable lente est fortement stable, le modèle sera très sensible au courant, mais incapable de soutenir des oscillations sous-seuil. Si par contre la variable lente est proche de la neutralité, des oscillations stables ou de longue durée seront observables, mais la réponse à des changements dans le courant externe diminuera.

Nous corroborons cette conclusion en simulant le système discret de Izhikevich pour divers valeurs de  $a$ , conservant  $ab$  constant (c’est à dire, nous varions  $q$  en conservant  $p$  constant dans le modèle générique). L’entrée se compose d’un courant stationnaire  $I(a,b)$

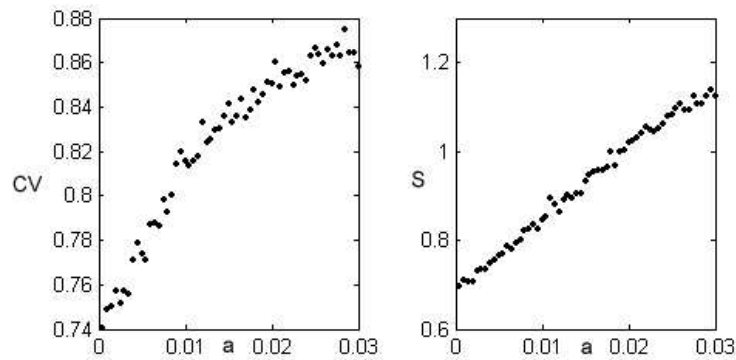


FIG. 3 – Coefficient de variation  $CV$  et sensibilité  $S$  en fonction de  $a$  pour le modèle de Izhikevich

qui assure que le point de repos du système se trouve en  $v = -62.7$  dans tous les cas, auquel nous superposons un courant de bruit blanc et un courant poissonien de fonctions alpha simulant la stimulation synaptique. Le bruit provoque la génération de potentiels d'action. Nous mesurons le coefficient de variation des spikes ( $CV = \sigma_T / \langle T \rangle$ ) et la sensibilité à des accroissements du niveau des courants bruyants ( $S = d \ln f_{spiking} / d \ln I_{bruyant}$ ). La figure 3 montre le résultat: avec  $a$  croissant ( $q$  croissant dans le modèle générique 5) la sensibilité augmente, mais le coefficient de variation augmente aussi, à la suite de la perte progressif des oscillations sous-seuil.

## Remerciements

Nous remercions le soutien financier du Ministère des Sciences et Technologie de l'Espagne, projet BFM2003-03081, et l'Universidad Rey Juan Carlos pour une Bourse de stage predoctoral pour l'Université de Tokyo où partie de ce travail a été développé.

## Références

- [1] A. L. Shilnikov and N.F. Rulkov, *Subthreshold oscillations in a map-based neuron model*, Physics Letters A 328 (2004).
- [2] E. M. Izhikevich, *Simple model of spiking neurons*, IEEE Transactions on Neural Networks (2004).
- [3] J. L. Hindmarsh and R. M. Rose, *A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations*, Proc R. Soc. Lond. B (1984).
- [4] M. J. E. Richardson, N. Brunel and V. Hakim, *From subthreshold to firing-rate resonance*, J. Neurophysiol 89 (2003).
- [5] H. R. Wilson, *Spikes, decisions and actions*, Oxford University Press (1999).
- [6] J.Guckenheimer and P. Holmes, *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcations of vector fields*, Springer (1983).
- [7] B. Ibarz, M. A.F. Sanjuán and K. Aihara, *Trade-off between stationary response and subthreshold oscillations in simple conductance models*, en préparation (2005).