

一种受生物学启发的基底神经节活动选择计算模型

A Biologically Inspired Computational Model of Basal Ganglia in Action Selection

Chiara Baston and Mauro Ursino

Department of Electrical, Electronic and Information Engineering "Guglielmo Marconi", University of Bologna, Viale Risorgimento 2, 40136 Bologna, Italy

Correspondence should be addressed to Chiara Baston; chiara.baston@unibo.it

Received 7 April 2015; Revised 13 July 2015; Accepted 21 July 2015

Academic Editor: Jose Alfredo Hernandez

Copyright © 2015 C. Baston and M. Ursino. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(Song Jian, translate)

基底神经节 (BG) 是一种与行为选择有关的皮质下结构。这项工作的目的是提出一个新的认知神经科学模型, 该模型希望代表着简单性和完整性之间的平衡。该模型包括 BG 环路中的三个主要通路, 即直接 (Go)、间接 (NoGo) 和超直接通路。与之前的模型相比, 最初的主要方面是使用两项 Hebb 规则来训练纹状体中的突触, 这完全基于多巴胺峰值或低谷引起的神经元活动变化, 以及胆碱能间神经元(受多巴胺本身影响)在学习过程中的作用。本文列举了几个典型案例: 基础条件下的行为选择、存在强烈冲突时的行为选择 (超直接通路的作用由此产生)、阶段性多巴胺诱发的突触变化, 以及基于以往奖惩史的学习新行为。最后, 一些模拟显示模型在多巴胺水平改变的情况下工作, 以说明病理情况 (帕金森病患者的多巴胺耗尽或多巴胺过度用药)。由于该模型的简化方法, 它可能代表了一个简单的工具来分析行为实验中的 BG 功能。

1. 引言

基底神经节 (BG) 是皮质下结构的集合, 被认为与许多任务有关, 包括行为选择。虽然他们的角色传统上局限于运动功能, 但最近的研究也集中在它们对认知的参与上。事实上, 正如人类特别是非人类的行为、临床和生物化学实验所表明的那样, 如今 BG 在各种认知功能中的含义得到了越来越多的考虑[1-5]。解剖结果进一步证实了这些结果, 证明了 BG 与涉及不同认知任务的大脑结构有关[1]。

BG 在最近的神经生理学和神经科学研究中所获得的巨大兴趣, 不仅是因为它们在健康状态下的几个运动和认知任务 (行为选择、分类、工作记忆等) 中发挥了重要作用, 而且还因为它们的故障导致了一种神经退行性疾病, 主要是帕金森病 (PD), 与多巴胺能神经递质的消耗有关。事实上, 在健康对照组和 PD 受试者中进行的人类认知研究记录了 PD 患者的认知缺陷, 包括记忆、注意力、学习和解决视觉空间任务的缺陷[6-11]。如果不纳入一个连贯的理论框架, 近年来获得的多种数据 (生化、细胞、解剖、功能和行为) 以及在 BG 中运行的机制的复杂性都将受到不充分的理解或利用。神经计算模型提供了一种很好的方法, 可以将大量的知识汇总到一个综合的环境中。事实上, 在过去的 20 年中, 越来越多的文献通过计算建模技术来研究 BG 功能 (对于最有影响力的最近模型的总结和讨论, 请参阅本工作的最后一节, 以及 Cohen 和 Frank[12], Helie 等人[13]和 Schroll 和 Hamker[14]的优秀评论论文)。这些模型的目标是以严格的定量方式评估控制 BG 功能的机制; 为此目的, 它们将涉及不同神经通路的生理学知识、突触可塑性规则以及相关结构结合起来, 形成了独立的科学领域还无法解释的新特性和独特特征。最终目标是了解生理和病理条件下的认知行为和/

或运动功能。

尽管最近文献中提出了大量有效的模型，但仍有几个方面值得注意，并可能受益于额外的计算机模拟研究。本文提出了一种新的行为选择中的 BG 简化模型，该模型结合了对主要机制和神经通路描述的严谨性和一般方程的简单性，并在行为实验的解释中最终确定。这项研究的主要目的是：

(i) 介绍胆碱能中间神经元在 BG 机制和突触学习中的作用。尽管各种数据强调纹状体中的突触学习反映了多巴胺和乙酰胆碱可能的协同作用，并可能由胆碱能中间神经元介导 [15]，我们只知道几个模型明确地考虑了这方面，但假设乙酰胆碱的作用与我们的模型不同 [16,17]。

(ii) 分析 BG 运行的一些重要机制。特别是，我们将说明一个简单的“两项 Hebb 学习机制”如何解释 BG 根据以往的奖励和惩罚历史选择新行为的能力。此外，我们将提供明确的例子，说明超直接途径在冲突解决任务中的作用。虽然后两个方面也包括在最近的模型中 [18]，但是对它们的功能作用进行深入的分析仍然对建模界有价值。

(iii) 展示模型中引入的多巴胺能机制如何解释临床相关性的各个方面，例如多巴胺消耗对反应时间的影响以及对相关反应的忽视。

2. 定性模型描述

2.1. 模型结构

网络的定性结构如图 1 所示。该模型包括皮层的感受表征 (S)、皮层的运动表征 (C)、丘脑 (T)、纹状体，功能上根据多巴胺受体的表达而划分 (D1:Go, D2:NoGo)、底丘脑核 (STN)、苍白球外段 (GPe)，以及由苍白球内段 (GPi) 和黑质网状部 (SNr) 组成的输出部分。与之前的大多数模型相比，本模型的一个特点在于明确表示胆碱能中间神经元 (以单个 ChI 表示) 及其特定网络。

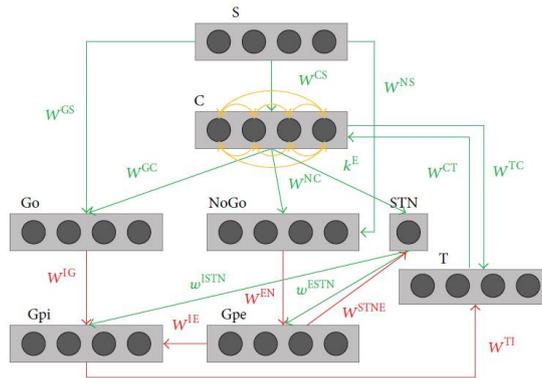


图 1: 整个基底神经节模型的图形表示。矩形代表不同的结构，圆形神经元，箭头投影: 绿色表兴奋性，红色表抑制，橙色表侧抑制。该图描述了当前模型中考虑的主要区域: 皮层的感受表征 (S)、皮层的运动表征 (C)、丘脑 (T)、纹状体，功能上根据多巴胺受体的表达而划分 (D1:Go, D2:NoGo)、底丘脑核 (STN)、苍白球外段 (GPe)，以及由苍白球内段 (GPi) 和黑质网状部 (SNr) 组成的输出部分。学习发生的突触分别是纹状体皮层到 Go (W^{GC}) 和 NoGo (W^{NC}) 区域，以及纹状体刺激表征区到 Go (W^{CS}) 和 NoGo (W^{NS}) 区域。

刺激在皮层由一个向量 S 表示。我们假设 N 个不同的动作通道，每个通道编码一个不

同的选择。这些通道在 BG 中被分离，但在皮质的运动前额叶部分通过 Winner-takes-all 的动态情况相互作用。

虽然所有其他结构都被建模为 N 个神经元层（代表 N 个可选的分离选择），但 STN 和 ChI 被建模为单个神经元，因为它们的活动代表整个网络的全局属性；也就是说，它们对所有通道都施加全局作用。

在下面，输入中的每个刺激 S 表示为一个 4 元向量，我们还假设存在 4 个分离的通道（即，我们有 4 个可能的选择，N=4）。我们仅使用 4 个动作通道将模型复杂性降至最低，仍然允许对模型动态情况进行彻底分析：事实上，4 个通道足以探索出当多个可能的选择相互竞争时发生的关系的复杂性。模型中的每个神经元都被表示为一个计算单元，它根据输入的加权和计算其活动。输出活动在 [0, 1] 范围内，代表神经元的正常放电率。特别是，我们使用了 Sigmoid 的静态关系来表示神经元活动的低阈值和高饱和度的存在，以及一阶低通动态情况来模拟神经元膜的整合能力。

关于生物学的第一个简化是对 BG 使用一个单一的输出区域：也就是说，苍白球内段和黑质网状部被视为一个单一的区域（以下简称为 GPi）。这是常见的大多数 BG 模型的背景，并证明其严格的解剖和功能相似性。进一步的简化包括直接使用多巴胺（DA）作为调制输入因子，而不明确表示黑质致密部中的多巴胺能神经元，后者负责释放多巴胺能神经递质。这种选择可以简单模拟正常和病理状态，在这种情况下，多巴胺水平可以被疾病或外部干预人为改变。

先前的神经元被连接起来，以实现 3 个主要的途径（直接、间接和超直接），以及这些途径在 BG 功能中起作用。就像主要的“刹车加速器”观点那样，BG 只能抑制皮质已经选择的一种选择：换句话说，3 个通路的联合作用只调节从 GPi 到丘脑的抑制，因此，同意或阻止由皮质神经元编码的反应。事实上，丘脑只接受来自 BG 的抑制性投射，而兴奋只由皮质 C 的选定神经元提供。

让我们对模型中主要通路的作用和功能进行探索。模型的输入是向量 S，可以解释为外部刺激的皮质表示。S 与负责执行反应的皮层 C 部分（运动前额叶）和纹状体（Go 和 NoGo）相连，这样纹状体就可以情境化。我们假设当 C 中的对应神经元超过给定的动作阈值（选择接近 1:0.95）时，响应被激活。

如果输入中没有刺激（即网络处于其基本稳定状态），则丘脑会受到全局抑制，因为在没有任何皮层刺激的情况下，它只受到 GPi 的强直抑制[19]。相反，适当的刺激可以解除丘脑的抑制。从这个意义上说，该模型实现了一个 Winner-takes-all (WTA) 机制，因此只能触发更强的响应。WTA 机制是通过皮层神经元间的横向抑制和一个正的自我循环来实现的。后者是通过皮层中每个神经元之间的反馈连接及其在丘脑中的相应表现来实现的（见图 1）。获胜者完成足够的活动需要激活这个自我循环；因此，相应的在丘脑的表现可以提前被 BG 解除抑制。

为了调节丘脑抑制/去抑制，皮质的每个神经元通过兴奋训练的突触与自己的 Go（直接或纹状体黑质）和 NoGo（间接或纹状体苍白球）通路相连，这是第一个促进反应集中的途径。由相应的神经元和负责其聚焦抑制的第二路径编码。

Go 通路中的每个纹状体黑质神经元依次向 GPi 的相应神经元发送抑制性突触：Go 的神经元越兴奋，GPi 的神经元就越受到抑制，其强直活性降低。因此，如果丘脑可以被皮层刺激，通过这个过程，BG 试图促进这种特定反应的门控。

同样，每一个纹状体苍白球 NoGo 神经元向 GPe 的相应神经元发送抑制性突触，降低其强直活性。这导致提供给 GPi 的抑制减少，从而变得更为活跃。通过这一补充过程，BG 试图阻止候选的行动。

事实上，由于突触的不同值，这两个通路之间的不平衡最终调节了 GPi 的活性：如果 Go 通路占主导地位，GPi 对丘脑相应神经元的抑制作用就较小（即 BG“let go”的反应）；相反，如果 NoGo 通路更活跃，GPi 对丘脑的抑制作用就更强（即 BG 停止响应）。Go 和 NoGo 路径中的每一个路径对于皮层的每一个神经元都是并行运行的[20]，这就是网络通常如何处理响应选择任务：仅一个神经元在皮层中赢得竞争，一个动作被选择。然而，在备选方案之间存在强烈冲突的情况下，大脑皮层的选择可能会变得特别困难：在这种情况下，BG 可以提供快速但矛盾的反馈，冲突的反应可以一起取胜（见结果部分）。这种具有挑战性的情况是由超直接途径管理的，由 STN 执行：它的作用实际上是向 GPi 的所有单元提供一个全面的停止信号，以防止 BG 的任何反馈，从而让更多的时间到皮层来解决冲突。更详细地说，STN 接收来自皮层的能量信号，总结了冲突程度，并向 GPi 的所有神经元发送兴奋性投射，对丘脑提供全面的抑制。最后，与生理学文献一致，我们在 GPe 和 STN 之间包含了一个短循环（见图 1）。它的作用主要是控制 STN 活动，以避免过度活动或不希望的振荡[21]。

2.2. 多巴胺和乙酰胆碱

有证据[2]表明基底神经节能够改变它们的突触权重，特别是皮质和纹状体的 Go (W^{GC}) 和 NoGo (W^{NC}) 部分之间的权重，以及刺激表征 S 和纹状体的 Go (W^{GS}) 及 NoGo (W^{NS}) 部分之间的权重。

此外，多巴胺不是唯一的兴奋性或抑制性，但可以根据受体发挥不同的作用：如果它结合 D1 受体，通常提供兴奋，而如果它结合 D2 受体，提供抑制[20]。因此，纹状体内多巴胺的作用是不同的，主要是兴奋的 Go 部分和抑制的 NoGo 部分。更详细地说，在 Go 神经元中发现了一种对比增强现象[22]：如果 Go 神经元的活性足够高，多巴胺会产生进一步的兴奋，而对于低活性的 Go 神经元，多巴胺会提供进一步的抑制。这会产生对比度增强效果。到目前为止，还没有关于 NoGo 神经元的类似作用的报道：在这些神经元中，多巴胺只发挥抑制作用。

在模型中，多巴胺表现出一种强直性。此外，在惩罚或奖励的情况下，会产生多巴胺的阶段变化（奖励期间短暂的多巴胺峰值；惩罚期间短暂的多巴胺下降）。这导致纹状体神经元的活动发生短暂的变化，获胜的 Go 神经元在获得奖励时通常会受到进一步的刺激，而失败的 NoGo 神经元则受到抑制。相反，当受到惩罚时，Go 神经元受到抑制，而所有获胜的 NoGo 神经元都处于兴奋状态。

本模型引入的一个很强的新颖性是在学习过程中对纹状体胆碱能中间神经元的明确描述，这里用一个单位 (ChI) 表示。胆碱能中间神经元对多巴胺的依赖似乎在生理学文献中得到了很好的证实：胆碱能中间神经元表达 D1 和 D2 受体[23,24]，因此，像其他纹状体神经元一样，可以感知多巴胺的变化。此外，医学文献中的数据显示，随着多巴胺浓度的增加，胆碱能活性下降，表明多巴胺对胆碱能神经元有抑制作用[15]。相反，多巴胺的下降会刺激胆碱能神经元高于其基础活动。此外，我们假设这些中间神经元的激活对 Go 神经元具有抑制作用，对 NoGo 神经元具有兴奋作用，与多巴胺作用相反。尽管这一作用在文献中仍有争议，但在一定程度上得到了新的研究结果的支持[25-28]（另见讨论），但在以前的神经计算模型中从未被评估过。胆碱能单位与网络其余部分之间关系的总结如图 2 所示。

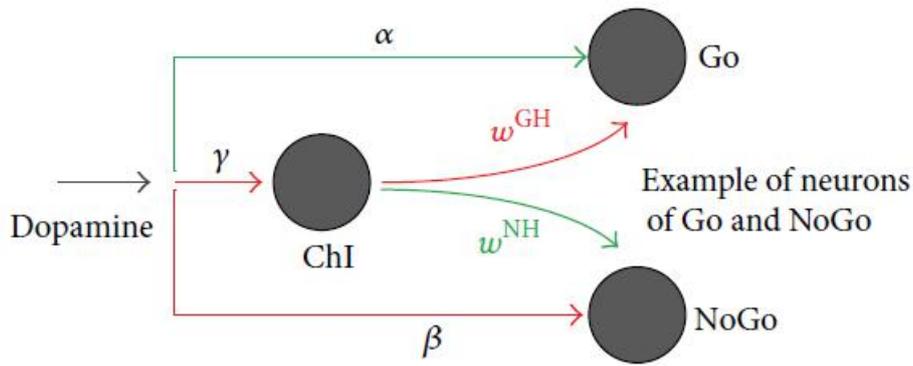


图 2: 关注模型中多巴胺和胆碱能中间神经元对 Go 和 NoGo 细胞的影响。箭头投射: 绿色表兴奋, 红色表抑制。

由于这种机制, 胆碱能神经元增强了多巴胺对纹状体神经元的作用, 特别是在多巴胺下降时。

2.3. Hebb 规则和学习

如上所述, 我们假设奖励或惩罚导致多巴胺水平的阶段性变化 (分别出现峰值或下降), 反过来, 这反映在胆碱能神经元间活动的相反变化中。

多巴胺水平的阶段性变化和胆碱能神经元间活动的随之变化影响纹状体神经元的活动。这对突触可塑性有影响。

根据突触前和突触后活动之间的相关性, 利用“两项 Hebb 规则”在模型中实现突触可塑性, 影响所有进入纹状体神经元的突触 (即模型中的突触 w^{GC} 、 w^{NC} 、 w^{GS} 和 w^{NS})。值得注意的是, 这个规则不同于以前大多数模型中采用的规则, 后者通常使用三项规则, 包括由阶段性多巴胺直接调制的乘法项。

在目前的模型中, 我们没有使用时间规则来训练, 而是基于神经元活动的最终值的简单的关联规则。将稳态突触前和突触后活动与阈值进行比较。只有当突触前活动高于临界值时, 突触才有资格接受训练。这样, 只有来自大脑皮层活跃神经元 (赢家) 和来自感觉皮层重要刺激的突触才能改变它们的价值。根据突触后活动是否高于或低于阈值, 突触被加强 (增强) 或减弱 (抑制)。

我们规则的一个基本方面是, 在没有阶段性多巴胺变化的情况下, 胜利者 (突触后) 纹状体神经元的活动接近阈值 (我们假设阈值高达 0.5, 表示平均激活)。因此, 由于突触后的活动, 它们的突触没有改变 (或表现出轻微的改变)。

赫布规则中的项接近于 0。相反, 多巴胺的阶段性变化 (奖赏时的峰值或惩罚时的下降) 和胆碱能活性的随之阶段性变化会导致纹状体神经元的活性发生显著变化, 使纹状体神经元远离突触后阈值, 并诱导显著的突触, 并引起突触增强或抑制。

综上所述, 多巴胺和乙酰胆碱引起的纹状体活动的短暂变化导致了活动驱动的可塑性, 这种可塑性能够改变网络行为, 并随着奖惩的及时进行, 创造出与经验相关的新刺激反应。因此, 突触可塑性导致了特定刺激与后续反应之间联系的变化: 先前获得奖励的结果在未来更有可能被选择, 而受到惩罚的结果将被积极避免。

3. 数学模型描述

3.1.个体神经元动态变化

在下一节中，我们将识别为一个突触后神经元 i ，接收来自突触前神经元 j 的突触 w_{ij} ，其活性是 y_j 。神经元最终也可以有额外的输入，这些输入来自模型中没有直接表示的外部源：这些输入以一个单独的项 I_i 传递。

突触和非突触输入到突触后神经元 i ，可概括为一个合成变量 x_i 。如果有 N 个突触前神经元投射到突触后神经元 i ，我们可以写作

$$x_i = \sum_{j=1}^N w_{ij} y_j + I_i \quad (1)$$

为了模拟细胞膜整合过程，输入 x_i 被转换为突触后变量 u_i ，使用含有时间常数 τ 的一阶微分方程：

$$\tau \frac{du_i}{dt} = -u_i + x_i \quad (2)$$

最后，一个 Sigmoid 函数 ζ 根据先前微分方程 u_i 的输出计算神经元 i 的活动 y_i ：

$$y_i = \zeta(u_i) \quad (3)$$

在本模型中，Sigmoid 函数 ζ 实现为

$$y_i = \frac{1}{1 + e^{-a(u_i - u_0)}} \quad (4)$$

其中 a 和 u_0 是设置中央坡度（斜率）和 Sigmoid 图像的中心位置的参数。

3.2.网络连接

单个神经元的空间位置用下标 i 表示， $i=1, \dots, N$ ，对于大多数层（S、C、Go、NoGo、GPe 和 GPi）， $N=4$ 。STN 和胆碱能中间神经元 ChI 在模型中均以单个单位表示，不需要下标。

为了描述网络中的连通性，突触用 2 个上标和 2 个下标表示，2 个下标分别表示突触后和突触前神经元的位置。上标分别表示靶层（突触后神经元 i 所属层）和供体层（突触前神经元 j 所在层）。用于表示各层的首字母缩略词是 S:感觉皮层；C:运动皮层；T:丘脑；G:Go；N:NoGo；I:GPi；E:GPe；H:胆碱能中间神经元 ChI；STN:底丘脑核。此外， L 还可以用来表示大脑皮层的横向抑制动态情况。

为了提供一个例子， w_{ij}^{GS} 项表示从感觉皮层 S 位置 j 的神经元到纹状体 Go 部分（G）位置 i 的神经元的突触。参照图 1 和图 2，突触的性质由投射的特定颜色表示：兴奋性投射用绿色表示，抑制性投射用红色表示。侧抑制用橙色箭头表示。在所有的突触矩阵和突触权重中，我们强调了一个不同的命名用于 k^E ，因为这个投影并不连接单个神经元，而是通知 STN 关于 C 皮层内的冲突，通过能量函数 E 表达。

3.2.1.皮质

第一组方程描述了如何计算 C 皮质神经元的活动。我们可对每个 i ， $i=1, \dots, N$ 写作如下

$$\tau_L \frac{du_i^L}{dt} = -u_i^L + \sum_{j=1, j \neq i}^N l_{ij}^L y_j^C \quad (5)$$

$$\tau \frac{du_i^C}{dt} = -u_i^C + \sum_{j=1}^N w_{ij}^{CS} s_j + u_i^L + w_{ii}^{CT} y_i^T \quad (6)$$

$$y_i^C = \zeta(u_i^C) \quad (7)$$

前面的方程可以解释如下。皮质 C 的每一个神经元接收整个刺激 S 的兴奋性输入和丘脑相应神经元的兴奋性投射。此外，它还接收到一个额外的输入信号 u_i^t ，反映大脑皮层其他神经元的横向抑制。后者具有不同的时间常数 τ_L 。如果丘脑的神经元是活跃的，皮层的神经元会收到赢得 WTA 选择所需的正反馈。

3.2.2.纹状体的 Go 部分

第二组方程描述了 Go 中神经元的活动。我们可以对每个 $i, i=1, \dots, N$ 写作如下

$$\tau \frac{du_i^G}{dt} = -u_i^G + \sum_{j=1}^N w_{ij}^{GS} s_j + w_{ii}^{GC} y_i^C + \alpha \cdot DA \cdot (y_i^G - \vartheta_G) + w^{GH} y^H \quad (8)$$

$$y_i^G = \zeta(u_i^G) \quad (9)$$

至于皮质 C，Go 的每一个神经元从整个刺激 S 接收兴奋性输入，从皮质 C 的相应神经元接收兴奋性投射，从这里开始是直接途径。特别值得注意的是，矩阵 W^{GC} 是对角的，反映了不同作用通道之间的分离。

多巴胺 (DA) 和胆碱能中间神经元活性 (y^H) 调节每个 Go 神经元的活性。多巴胺具有兴奋性 ($\alpha > 0$)，如果 Go 活性高于某一阈值 (ϑ_G)，则抑制相反：该机制实现了对比度增强效果[22]。胆碱能中间神经元总对 Go 的抑制 ($w^{GH} < 0$) 一直都存在。多巴胺和乙酰胆碱都对 Go 活性产生强直和阶段性效应。

3.2.3.纹状体的 NoGo 部分

第三组方程描述了 NoGo 中神经元的活动。我们可以对每个 $i, i=1, \dots, N$ 写作如下

$$\tau \frac{du_i^N}{dt} = -u_i^N + \sum_{j=1}^N w_{ij}^{NS} s_j + w_{ii}^{NC} y_i^C + \beta \cdot DA + w^{NH} y^H \quad (10)$$

$$y_i^N = \zeta(u_i^N) \quad (11)$$

就像 Go 一样，NoGo 的每一个神经元也接受整个刺激 S 的兴奋性输入和皮质 C 中相应神经元的兴奋性投射，从这里开始间接通路（因此，矩阵 W^{NC} 是对角的）。多巴胺 (DA) 和胆碱能中间神经元 (H) 也以不同的方式调节每个 NoGo 神经元的活动。

多巴胺对所有的 NoGo 神经元都具有抑制作用 ($\beta < 0$)，而胆碱能中间神经元则为 NoGo 提供刺激 ($w^{NH} > 0$)。多巴胺和乙酰胆碱都会对 NoGo 活性产生强直和阶段性效应，这种作用以镜面反射的方式类比以前的 Go 情况。

3.2.4.苍白球

第四组方程描述了 GPe 神经元的活动。我们可以对每个 $i, i=1, \dots, N$ 写作如下

$$\tau \frac{du_i^E}{dt} = -u_i^E + w_{ii}^{EN} y_i^N + w^{ESTN} y^{STN} + I^E \quad (12)$$

$$y_i^E = \zeta(u_i^E) \quad (13)$$

GPe 的每个神经元从纹状体 NoGo 部分的相应神经元接收兴奋性投射，继续间接通路，而 STN 的兴奋 (w^{ESTN}) 是反馈回路的一部分，以控制 STN 的活动，如前所述。由于外部输入 (I^E)，每一个神经元在静默时都是活跃的。

3.2.5.苍白球内段

第五组方程描述了 GPi 中神经元的活动。我们可以对每个 $i, i=1, \dots, N$ 写作如下

$$\tau \frac{du_i^I}{dt} = -u_i^I + w_{ii}^{IG} y_i^G + w_{ii}^{IE} y_i^E + w^{ISTN} y^{STN} + I^I \quad (14)$$

$$y_i^I = \zeta(u_i^I) \quad (15)$$

GPi 的每一个神经元从纹状体 Go 部分的相应神经元接收兴奋性投射，继续直接通路，并从 GPe 接收抑制性投射，而 STN 的兴奋 (w^{ISTN}) 是超直接通路的一部分。事实上，STN 刺激 GPi 的所有神经元，进而抑制丘脑中相应的神经元，从而阻止任何行为选择。

每个神经元在静默时都是活跃的。尤其是外部输入 (I^I) 克服了 GPe 的抑制输入，这也是 GPe 提供抑制的原因，GPi 在强直状态下是活跃的，抑制丘脑。

3.2.6. 底丘脑核

第六组方程描述了 STN 的活动。我们可以写作 (y^{STN} 和 u^{STN} 是标量)

$$\tau \frac{du^{STN}}{dt} = -u^{STN} + k^E E + \sum_{j=1}^N w_j^{STNE} y_j^E \quad (16)$$

$$E = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^N y_i^C y_j^C \quad (17)$$

$$y^{STN} = \zeta(u^{STN}) \quad (18)$$

STN 与皮质 C 相连，但其活性不依赖于单个神经元，而是依赖于通过能量函数 E 感知的 C 的整体活性。后者反映了发生在大脑皮层的冲突；也就是说，它标志着同时有 2 个或 2 个以上的皮层神经元高度活跃。 E 越高，STN 的激发越强。这就是超直接通路的开始。GPe 的投影是控制 STN 活动的反馈循环的一部分，如前所述。

3.2.7. 丘脑

第七组方程描述了丘脑 T 的神经元的活动，我们可以对每个 i , $i=1, \dots, N$ 写作如下

$$\tau \frac{du_i^T}{dt} = -u_i^T + w_{ii}^{TI} y_i^I + w_{ii}^{TC} y_i^C \quad (19)$$

$$y_i^T = \zeta(u_i^T) \quad (20)$$

丘脑的每一个神经元都从皮质 C 的相应神经元接收兴奋性投射和 GPi 的相应神经元接收抑制性投射：两者之间的不平衡决定了相应的动作是否被门控。值得注意的是，从皮质到丘脑的兴奋与从丘脑到皮质的反向兴奋共同实现了正反馈回路，这是 WTA 皮质机制的重要组成部分。每一个丘脑神经元在休息时都是静默的，这是 GPi 休息时强直活动的结果。

3.2.8. 胆碱能中间神经元

最后一组方程描述了胆碱能中间神经元的活动。我们有 (y^H 和 u^H 是标量)

$$\tau \frac{du^H}{dt} = -u^H + I^H + \gamma \bullet DA \quad (21)$$

$$y^H = \zeta(u^H) \quad (22)$$

胆碱能中间神经元被多巴胺 (DA) 抑制 ($\gamma < 0$)；因此，它在强制性和阶段性上都受到影响。在静息时，ChI 强直性活跃 (I^H)。

3.3. 突触学习：Hebb 法则

在这一节中，我们介绍了专门设计用来重现在我们的 BG 模型中出现的突触可塑性的 Hebb 规则的数学细节。

设 Δw_{ij}^{AB} 为 B 层 (B=S 或 C) 的突触前神经元与 A 层 (A=G 或 N) 的突触后神经元之间的突触变化, 其规律如下:

$$\Delta w_{ij}^{AB} = \sigma(v_j^B - \vartheta_{PRE})^+ (v_i^A - \vartheta_{POST}) \quad (23)$$

其中, 突触权重的变化是由于突触前和突触后项之间的相关性, 将突触活动与特定阈值进行比较。由于多巴胺能和胆碱能神经递质的调节作用, 突触前和突触后阈值的引入是这一规律重现可塑性的关键因素。

突触前项使用函数阳性部分($[\]^+$)来检测学习实际发生的位置: 只有来自皮质兴奋神经元的突触 C 或来自阈值 ϑ_{PRE} 以上的 S 中显著刺激的突触才能被修改。特别地, 这意味着只有来自所选动作的突触(C 中的高值)和来自当前背景事件的突触(S 中的高值)才需要学习。突触后项考虑突触后活动 y_i (在我们的纹状体神经元中) 是否高于或低于某一阈值 ϑ_{POST} , 该阈值 ϑ_{POST} 被设置为接近胜利者的强直活动水平, 无误差反馈。它决定是突触增强还是抑制地发生。

最后, 我们假设突触不能改变它们的值 (特别是所有进入纹状体的突触都是兴奋的, 不能变成负的), 或者不能增加到超过最大饱和值。因此, 对于每一个经过训练的突触, 我们有 $0 \leq w_{ij}^{AB} \leq w_{max}$ (A=G 或 N, B=S 或 C)。

3.4. 参数分配

由于模型极为复杂, 且包含许多参数, 因此没有执行自动识别过程。此外, 大多数参数描述了群体之间的平均长期联系, 而神经生理数据并非直接可用。因此, 我们使用启发式方法来调整参数。

特别是, 调整参数以考虑一定数量的约束, 首先与没有外部刺激的正常工作点有关, 然后与外部刺激的响应有关, 最后与奖惩的效果有关。

(i) 单个神经元: 给出单个神经元的 Sigmoid 函数的特征, 以便在没有任何输入的情况下, 活动可以忽略不计 (接近 0); Sigmoid 函数的坡度 (斜率) 允许从 0 逐渐增加到饱和和上限, 从而允许神经活动的精细的调节。时间常数是速率神经元通常采用的范围, 与更复杂的整合发放模型产生的时间动态一致。

(ii) 基础工作点: 在基础条件下, 皮质、丘脑和纹状体必须受到抑制; 反之, GPi 和 GPe 表现出一定的基础活性。我们假设 GPe 的基础活性大约是最大活性的一半; 相反, GPi 的基础活性更高, 接近饱和上限。GPi 的高活性与生理数据[19]一致, 是维持丘脑抑制的必要条件。以前的限制是通过给 GPi 和 GPe 的外部输入赋值, 以及从 GPi 到 GPe 和从 GPe 到丘脑的连接来实现的。

(iii) 皮质与丘脑: 皮质内部的横向连接, 皮质与丘脑之间的连接, 以及丘脑与皮质之间的连接, 都被赋予了相当强的 WTA 机制。特别是, 皮质丘脑环代表一种自我激励, 这是使获胜神经元接近饱和和状态所必需的。侧抑制足够强, 以至于胜者神经元 (接近饱和) 几乎可以完全抑制所有其他皮质神经元。从刺激到皮层的突触值适中, 因此在没有丘脑刺激的情况下, 在皮层中的神经元不能达到高活性水平 (因此不会触发相应的动作)。

(iv) 纹状体: 在训练前, 从刺激和从皮层到纹状体 (Go 和 NoGo) 神经元的突触被给予中等的值, 这样活跃通路中的纹状体神经元 (获胜者) 就可以在抑制和高饱和度之间进行中间活动 (近似于 0.5)。此活动接近 Hebb 规则的阈值。因此, 相应的突触只有在对奖赏

或惩罚反馈作出反应时才会增强或减弱，这会显著改变神经元的活动水平。在没有反馈的情况下，突触的变化可以忽略不计。

(v) 苍白球：从纹状体到 GPe 和 GPi 的突触，即使是纹状体神经元的适度激活（由于皮质胜者神经元和感官输入的结果）也能诱导几乎完全抑制下游神经元（在 GPi 和 GPe 中）。从 GPi 到丘脑的突触确保了当 GPi 激活时，丘脑被完全抑制。因此，GPi 去抑制对应于所需的门控机制。

(vi) 底丘脑核：选择皮质与 STN 的连接，以便即使是中度冲突（即 2 个皮质神经元同时活跃）也能刺激 STN。从 STN 到 GPi 的连接确保了即使在 STN 的适度活动下 GPi 的强激发，从而阻止了 BG 的任何门控。最后，选择 STN 和 GPe 之间的反馈连接，以便在冲突解决时快速停用 STN。

(vii) 多巴胺和乙酰胆碱：设定纹状体神经元多巴胺作用的参数被分配，以便在奖励期间多巴胺的增加能够激活纹状体中接近饱和上限的获胜的 Go 神经元，几乎完全抑制所有 NoGo 神经元。同样，多巴胺的下降必须能够强烈抑制所有的 Go 神经元（也通过胆碱能途径的激活），并刺激赢家 NoGo 神经元。通过设置适当的增益或突触权重，从多巴胺到纹状体，从多巴胺到胆碱能中间神经元再到纹状体，这些限制条件都得到了满足。因此，Hebb 规则可以按要求起作用，在奖励期间帮助 Go 路径，在惩罚期间帮助 NoGo 路径。

表 1:模型在默认状态下的参数值和状态变量的初始值。

变量记号	取值
τ/τ_L	10[ms]/50[ms]
a	4
u_0	1
ϑ_G	0.3
I^E	1
I^I	3
I^H	1.25
α	1
β	-1
γ	-1
σ	0.1
ϑ_{PRE}	0.5
ϑ_{POST}	0.5

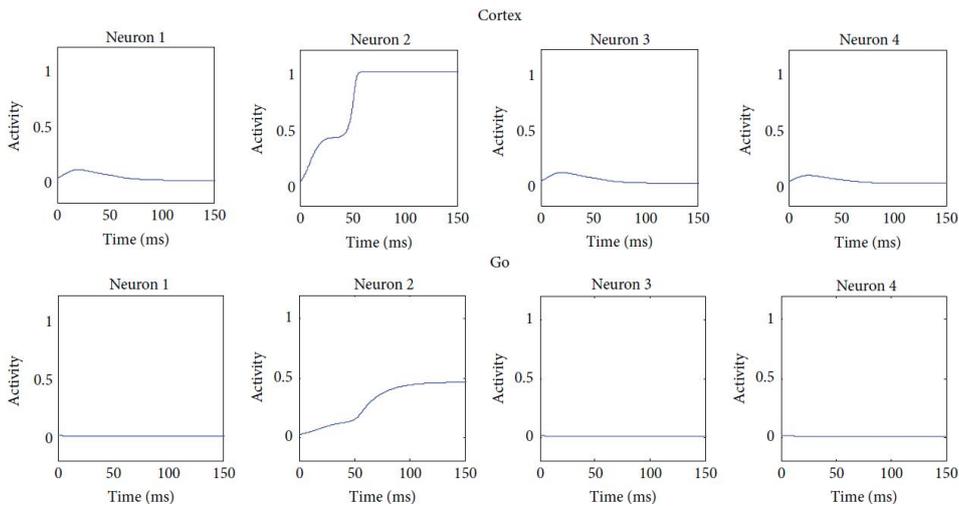
从能够满足约束 (i) 和 (ii) 的参数的初始值集群开始，该技术评估网络的行为，以便通过逐步包括后续约束、固定先前的参数和数据来获得所需的行为输出，确定新的输出。得到了一些参数，包括或剔除了特定的结构，如 STN。整个调优过程进行了多次迭代，循环地考虑前面的一组参数，最后对整个神经网络进行评估，以验证整个行为是否满足所有的生物学要求。默认状态下模型的参数值和状态变量的初始值列在表 1 中。用上述方法推导出的模型的突触权重列在表 2 中。

表 2:模型突触值(训练前)。

变量名	投射分类	矩阵类型	取值
L	抑制	对角线矩阵	$I_{ij(i \neq j)} = -1.2$
W^{CS}	激活	全矩阵	$w_{ii}^{CS} = 1.1$; $w_{ii(i \neq j)}^{CS} = 0.2$
W^{CT}	激活	对角矩阵	$w_{ii}^{CT} = 4$
W^{GC}	激活	对角矩阵	$w_{ii}^{GC} = 0.48$
W^{GS}	激活	全矩阵	$w_{ii}^{GS} = 0.9$; $w_{ii(i \neq j)}^{GS} = 0$
W^{NC}	激活	对角矩阵	$w_{ii}^{NC} = 1.08$
W^{NS}	激活	全矩阵	$w_{ii}^{NS} = 0.1$; $w_{ii(i \neq j)}^{NS} = 0$
W^{EN}	抑制	对角矩阵	$w_{ii}^{EN} = -2.2$
W^{AE}	抑制	对角矩阵	$w_{ii}^{AE} = -3$
W^{AG}	抑制	对角矩阵	$w_{ii}^{AG} = -12$
W^{TC}	激活	对角矩阵	$w_{ii}^{TC} = 3$
W^{TI}	抑制	对角矩阵	$w_{ii}^{TI} = -3$
w^{ESTN}	激活	标量	$w^{ESTN} = 1$
w^{ISTN}	激活	标量	$w^{ISTN} = 14$
k^E	激活	标量	$k^E = 7$
W^{STNE}	抑制	行向量	$w_i^{STNE} = -1$
w^{GH}	抑制	标量	$w^{GH} = -1$
w^{NH}	激活	标量	$w^{NH} = 1$

4.结果

在下面的部分中，我们将描述一些模拟结果，以展示当前模型如何在范例条件下工作。大多数的模拟都是在我们的一组参数中，使用与稳健的强直水平相对应的强直多巴胺值(0.45)来运行的。在多巴胺水平下降或增加的情况下进行的模拟被清楚地表明。



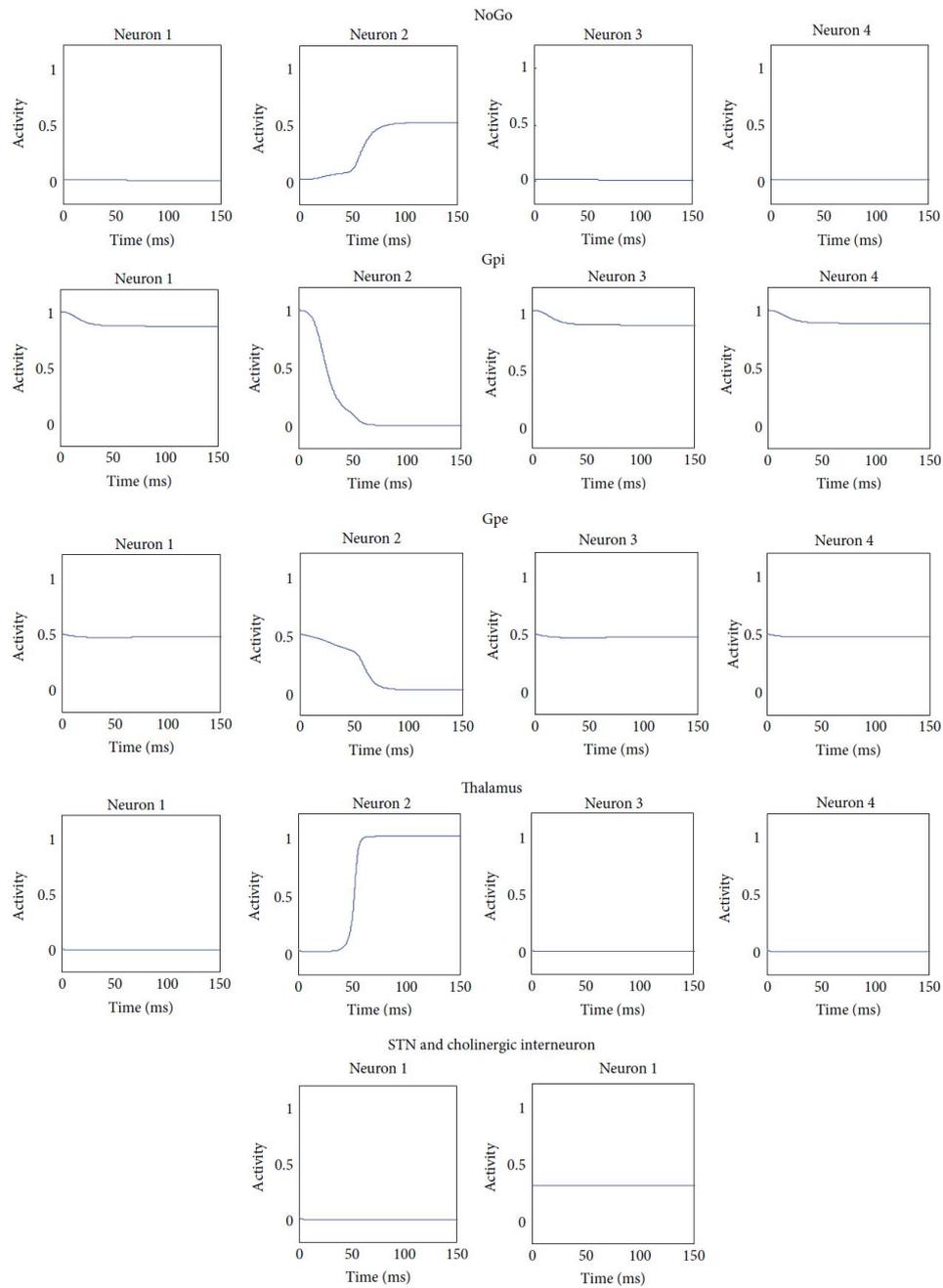


图 3:默认情况下,假设输入刺激倾向于第二个响应,整个网络每个结构的神经元的时间活动。在这种情况下,基底神经节门的反应与较高的输入刺激(即,本例中的第二个):皮质中的第二个神经元与丘脑中相应的神经元一起最大程度地活跃。Go 和 NoGo 通路都是活跃的,但这种不平衡导致了门控的正确反应。在这种情况下,STN 的活性较低,这表明网络在皮层中没有感知到任何冲突情况。

4.1.默认行为

图 3 给出了默认情况下的模型模拟示例(即参数值和状态变量的初始值如表 1 所示,突触值如表 2 所示,没有学习)。作为网络输入的刺激是 $S=[0.3 \ 0.8 \ 0.3 \ 0.2]$ 。

在突触的对称基础值下, BG 控制了与高输入刺激相关的反应(即本例中的第二个):因此,皮层中的第二个神经元赢得竞争,并与丘脑中的相应神经元一起发挥最大活性。Go 和 NoGo 部分显示,直接和间接的途径都被激活,以获得胜利。然而,由于 Go 和 NoGo 神

经元的活动不平衡，正确的反应被门控，导致对 GPi 中第二个神经元的抑制更大，因此对丘脑相应神经元的抑制更小。因此，皮层的获胜神经元和丘脑的相应神经元之间会出现一个正回路。STN 活性较低，表明网络没有察觉到大脑皮层的任何冲突情况。此外，在整个模拟过程中，胆碱能中间神经元的活性在强直水平上是稳定的，因为没有错误反馈被释放。

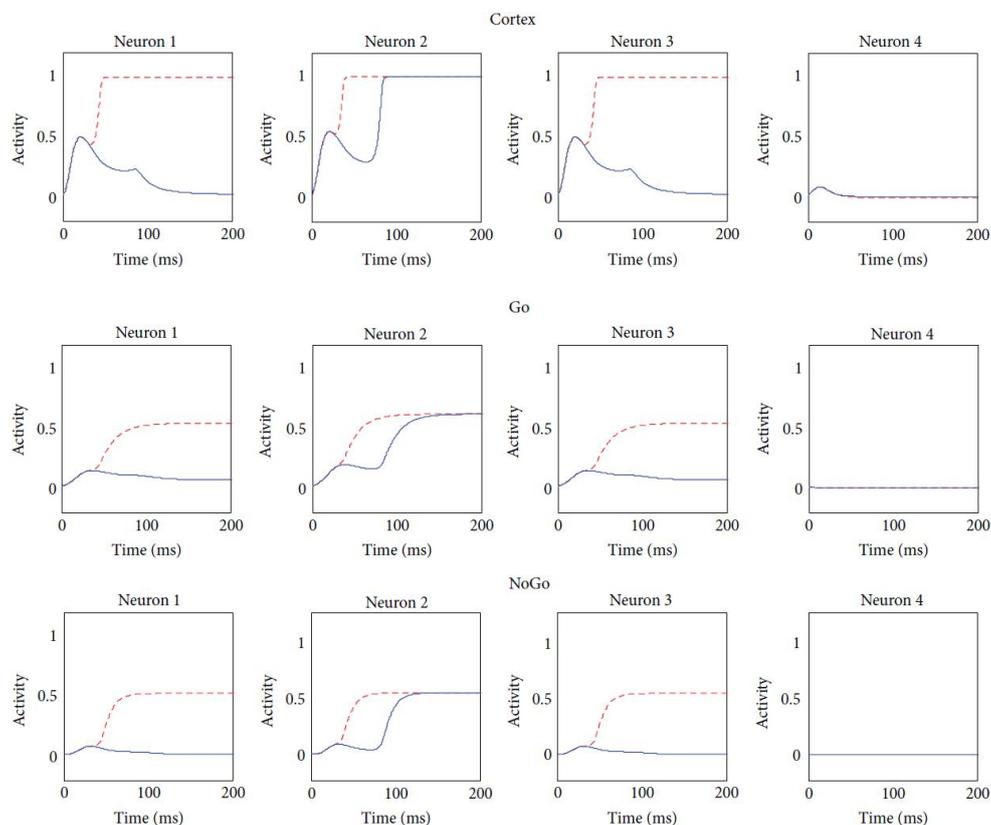
4.2.冲突解决

在特定情况下，当皮质的选择特别困难时，由 STN 执行的超直接通路会阻止 BG 的任何门控。为了分析这种情况，我们使用一个相互冲突的刺激 $S=[0.85 \ 0.9 \ 0.85 \ 0.1]$ 作为网络的输入。这种刺激在大脑皮层内产生了巨大的冲突，尤其是在前 3 个神经元之间，尽管第二个神经元受到了更高的刺激。结果如图 4 所示。

红色虚线表示通过人工消除超直接路径进行的模拟结果（为此，在整个模拟过程中，STN 活动设置为 0）。在这里，一个非生理的情况发生，在这种情况下 3 个候选动作迅速达到高皮质激活。所有 3 个动作的 Go 和 NoGo 信号都会升高，相应的丘脑神经元也会被抑制。当然，这种情况是不可接受的，因为 3 个相互矛盾的行动可以同时被门控。

蓝色实线表示假设一个完整的 STN 进行的不同模拟：在这种情况下，从 C 中的皮质信号和能量函数 E 来看，冲突的初始状态也很明显。因此，STN 的活性开始升高，并暂时停止基底神经节的反馈，直到大脑皮层内的冲突得到解决。与以前的病例相比，GPi 和丘脑活动的延迟也突出了这一点。

最终的结果是，大脑皮层有更多的时间来解决它的冲突；因此，BG 提供了正确的反馈，即使速度较慢：最终的输出响应是正确的，也就是说，由 C 的第二个神经元编码。更重要的是，尽管存在多个强输入，模型可以只选择一个最终响应，来避免冲突的体验。一旦 STN 的作用完成，它的活动就不那么必要了，本质上神经元就会变得静默。



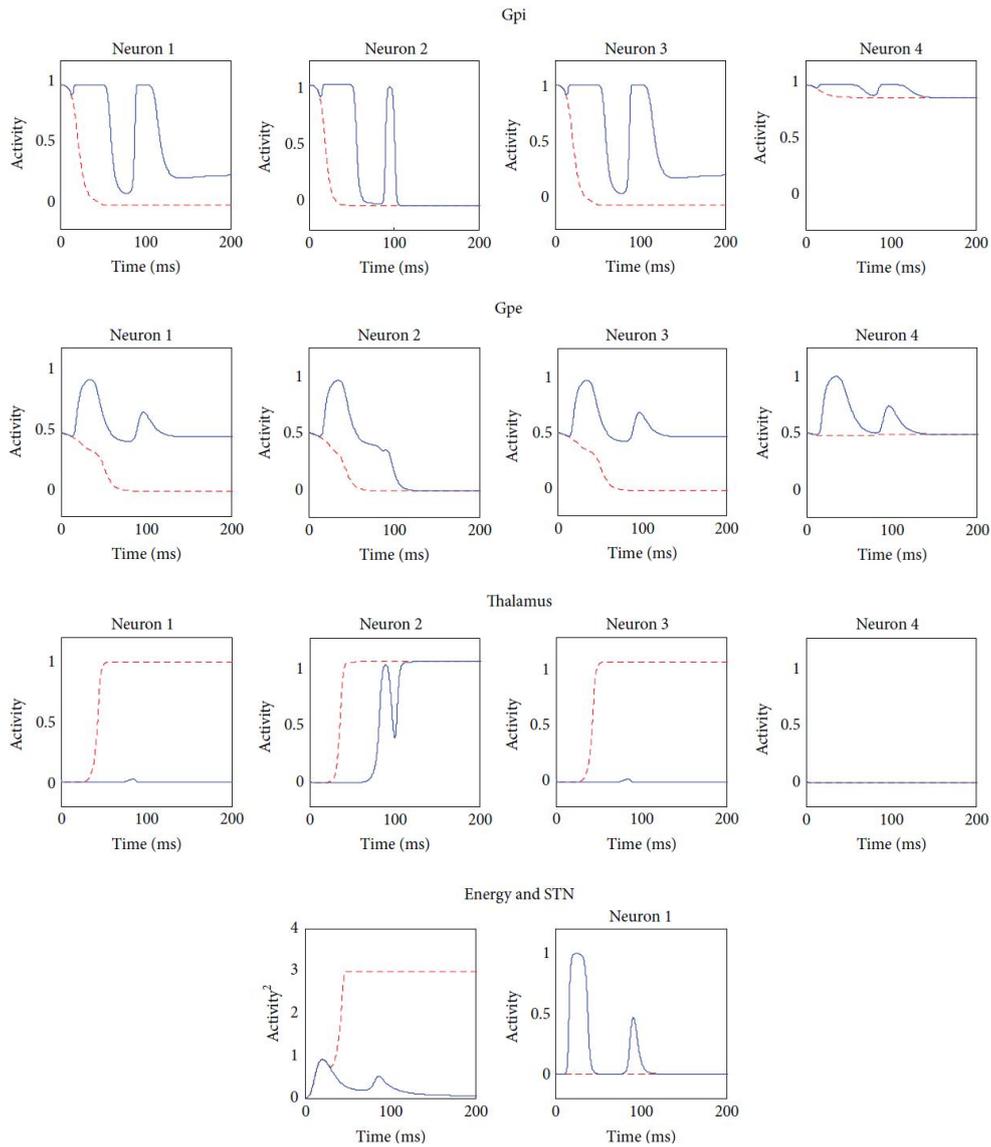


图4：整个网络各结构神经元在皮质强烈冲突的情况下的时间活动，红色虚线表示没有STN，蓝色实线表示有STN。皮质的红色信号强调3强有力的候选人竞争行为很快就提供基底神经节的反馈,STN。大脑皮层的红色信号表明，竞争中的3个强有力的候选动作很快就会得到基底节的反馈，即STN关闭。蓝色信号强调，在STN的存在下，只有一个皮质神经元达到高值并被门控：最初的冲突状态在能量E功能中很明显。STN的活性开始升高，暂时停止基底节的反馈，直到大脑皮层内的冲突得到解决。因此，基底节提供较慢但正确的反馈，仅允许1个响应被门控。

4.3. 奖惩

在前面的一节中，我们提到多巴胺和胆碱能神经元间的阶段性变化是导致BG突触可塑性的原因。在这里，我们介绍误差反馈（即奖励和惩罚）如何能够改变纹状体的活动，这是基于我们的Hebb规则所描述的突触可塑性。

在下面的模拟中（图5），我们说明了奖励或惩罚对网络中不同活动的影响。使用的刺激是 $S=[0.4 \ 0.8 \ 0.6 \ 0.5]$ 。在默认状态下（即没有训练），门控响应是由C的第二个神经元编码的，因为它接收到更大的激励。

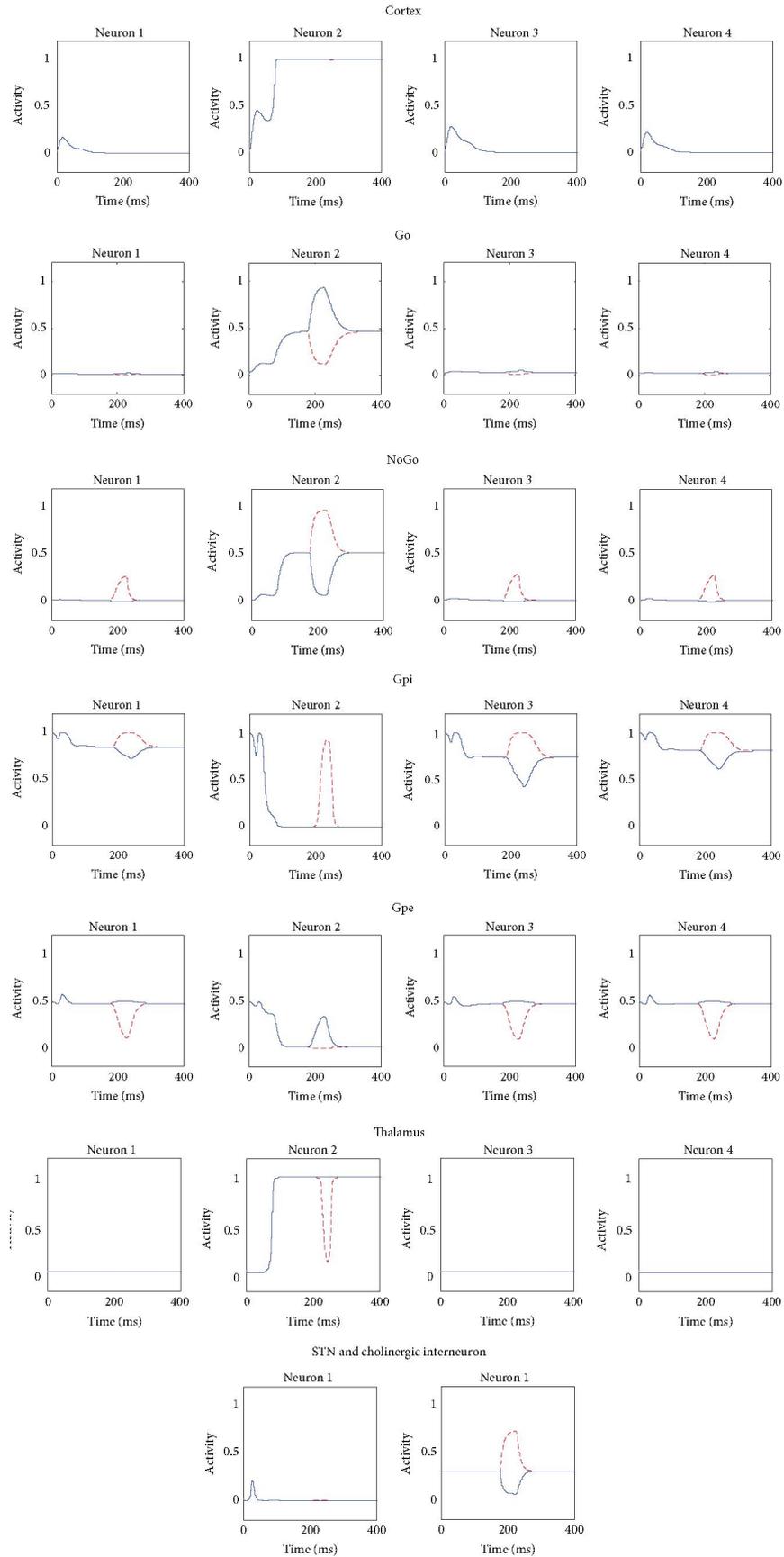


图 5: 误差反馈过程中整个网络各结构神经元的时间活动, 红色虚线表惩罚、蓝色实线表奖励。奖惩效应在纹状体神经元的活动中表现得十分明显。在惩罚的情况下 (红色信号), 获胜的 Go 神经元的活动会短暂下降。相反, NoGo 单元

明显显示出一个峰值，特别是在获胜神经元的单位中。此外，我们可以注意到胆碱能中间神经元活性的短暂峰值，这是多巴胺对 ChI 的抑制作用的基础。在奖励（蓝色信号）的情况下，获胜的 Go 单元的活动会出现短暂的峰值。由于多巴胺的对比增强作用，其他 Go 单位的活性维持在较低水平。所有的 NoGo 神经元都表现出短暂的活动下降，特别是对所选动作通道中的单位而言。最后，胆碱能中间神经元的活性表现出短暂的下降，这有助于激活 Go 通路和抑制 NoGo 通路。

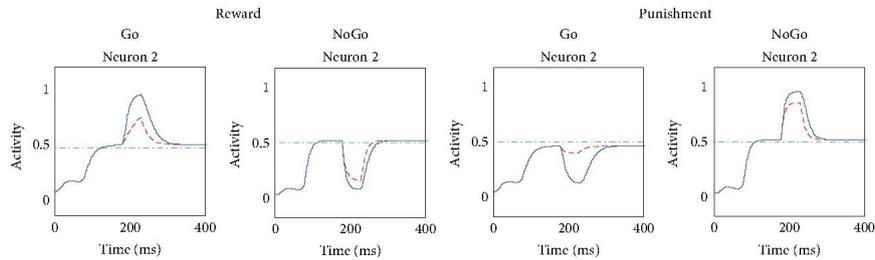


图 6: 奖赏和惩罚时 Go 和 NoGo 神经元胜利者动作通道的时间活动，与图 5 相同的条件: 红色虚线表没有 ChI 的阶段性活动 (ChI 的活动被人为地限制在一个恒定的基础水平上)，蓝色实线表有 ChI 的阶段性活动。红色点状信号具有较低的峰值和较高的下降; 这意味着 ChI 的贡献对于使纹状体活动远离所建立的阈值 θ_{POST} 是至关重要的(这个阈值用绿色点和虚线表示)，从而根据我们特定的 Hebb 规则允许突触权重的更大变化。

在第一个模拟（红色虚线）中，我们假设网络的最终响应受到惩罚。这是通过将多巴胺水平从其基础值（0.45）降低到零来模拟的。多巴胺下降从 $t = 100 \text{ ms}$ 开始，当网络达到稳态水平时，持续 50 ms(这些值适用于阶段性多巴胺能反应[2]的潜伏期和持续时间)。在第二个模拟中(蓝色实线)，我们假设奖励发生了，用多巴胺峰值（从 0.45 到正常值的两倍，即 0.9）仍然在 100 到 150ms 之间。

奖赏和惩罚的效果并没有明显改变大脑皮层的活动，但在纹状体神经元的活动中却很明显。在惩罚的情况下，获胜的 Go 神经元的活动会短暂下降。相反，NoGo 单位明显显示出一个峰值，特别是在获胜神经元的单位中。此外，我们可以注意到胆碱能中间神经元活性的短暂峰值，这是多巴胺对 ChI 的抑制作用的基础。

在奖励的情况下，获胜单元的活动会出现短暂的峰值。由于多巴胺的对比增强作用，其他 Go 单位的活性维持在较低水平。所有的 NoGo 神经元都表现出短暂的活动下降，特别是对所选动作通道中的单元而言。最后，胆碱能中间神经元的活性表现出短暂的下降，这有助于激活 Go 通路和抑制 NoGo 通路。

总之，由于多巴胺的短暂变化，纹状体中的阶段性活动，无论是奖赏还是惩罚，都远离突触后阈值，从而允许对传入突触进行显著的 Hebb 学习。

4.4.胆碱能神经元对奖赏的贡献

本模型的主要创新之一是引入胆碱能中间神经元并模拟它们在突触可塑性中的作用。为了阐明这一特定机制的作用，以前的模拟是通过人为地将 ChI 的活动维持在一个恒定的基础水平上进行的。图 6 显示了正常情况(蓝色实线)和缺 ChI(红色虚线)之间的比较。

由于在奖惩过程中，所选动作通道（即图 5 中的第二个通道）的纹状体神经元（Go 和 NoGo）的活动发生了主要变化，因此图 6 中只显示了这两个神经元的活动。

红点信号具有较低的峰值和较高的下降: 这意味着 ChI 的贡献对于将纹状体活动远离既定的阈值位置（该阈值用绿点和虚线表示）是至关重要的，从而允许突触权重根据我们的赫

布规则产生更大变化。特别值得注意的是，ChI 对 Go 神经元的贡献尤其重要，特别是在惩罚过程中；如果没有这个机制，Hebb 规则中的突触后项将接近 0，阻止了直接通路的任何可塑性。

4.5. 训练

基底神经节可通过突触可塑性改变其行为和刺激反应相关性。给定刺激 S ，训练的目的是将所选择的反应从默认的前置反应（在以前的模拟中，与 S 中最强元素相关的反应）转移到另一个皮质神经元编码的反应。

为了训练网络，我们假设刺激 $S=[0.15\ 0.15\ 0.9\ 0.7]$ 。在默认状态下，第三个皮质神经元接收到更强的激励，因此选择第三个动作。我们的目的是逐步抑制由第三个皮层神经元编码的反应，当这个刺激被输入到网络中，并训练网络来控制所需的响应，也就是由第四个神经元编码的响应。

在这些模拟中，将一些噪声（平均值为 0 和标准偏差为 0.25 的正态分布）添加到原始刺激 S 中。由于刺激 S 的每个元素必须在先前指定的精确值范围内，在添加噪声后，检查 S 的每个元素并最终确定在范围 $[0, 1]$ 内强制。噪声的增加允许对相同的外部输入做出反应的替代动作的门控，以及在不同时期内出现奖惩。这意味着受试者不仅利用了以前的知识信息（用突触值编码），而且探索了新的可能性。这种探索-开发权衡对于有效学习至关重要。

训练包括 100 个时期。

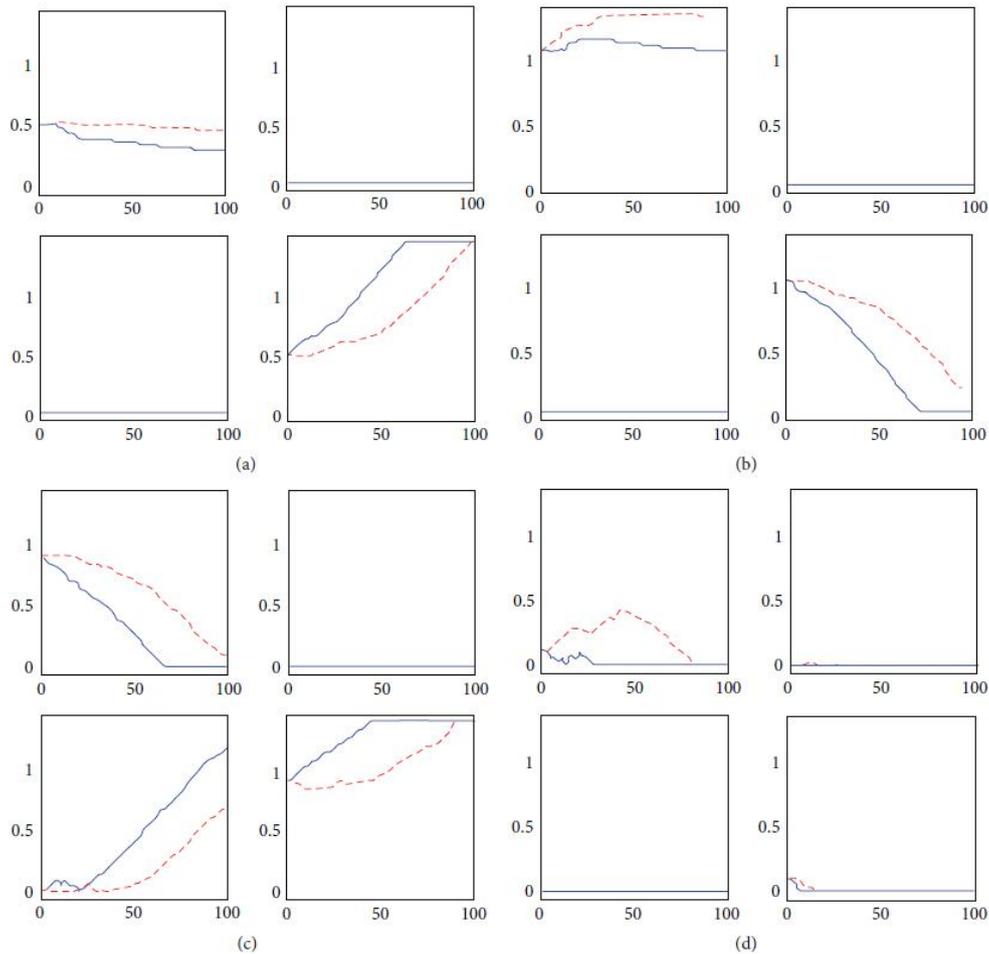


图 7：突触在训练的 100 个阶段更新，红色虚线没有 ChI 的阶段性活动，蓝色实线有 ChI 的阶段性活动。在这些模拟中

(与图 3 相反), 我们假设在训练之前, 输入刺激有利于第三种反应。但是, 在训练过程中, 第三种反应会受到惩罚, 第四种反应会得到奖励。每个子图代表子矩阵 W^{ij} (3:4; 3:4)。行 i 是突触后神经元 i , 而列 j 是突触前神经元 j (a) W^{GC} (3:4; 3:4)、(b) W^{NC} (3:4; 3:4)、(c) W^{GS} (3:4; 3:4) 和 (d) W^{NS} (3:4; 3:4)。回顾隐含在直接通路中的 W^{GC} , 位置(3,3)中元素的轻微增加往往抑制前置反应。相反, 位置(4,4)中元素的减少对编码所需响应。回顾隐含在间接通路中的 W^{NC} , 位置(3,3)中元素的轻微增加往往抑制前置反应。相反, 位置(4,4)中元素的减少对编码所需响应的神经元提供了较少的抑制。同样的考虑也适用于 W^{GS} , 而非 W^{NS} 。从红色信号中可以明显看出, 缺乏乙酰胆碱的影响导致学习过程普遍较慢, 与正常情况相比, 突触的变化较小。

不同时期突触 W^{GC} 、 W^{NC} 、 W^{GS} 和 W^{NS} 的变化如图 7 所示 (蓝色实线)。由于重要的突触变化只发生在第三和第四动作通道 (突触前活动很高的地方), 所以只有涉及第三和第四动作通道的亚区, 即 W^{GC} (3:4; 3:4)、 W^{NC} (3:4; 3:4)、 W^{GS} (3:4; 3:4) 和 W^{NS} (3:4; 3:4) 被简明扼要地描绘。

(i) 从皮质到 Go 的突触: 回顾隐含在直接通路中的 W^{GC} , 位置(3,3)的元素减少不利于前置反应。反之, 增加位置(4,4)中的元素对应于所需反应的促进作用的增加, 相应的突触增加到其高饱和度。

(ii) 从皮质到 NoGo 地突触: 回顾隐含在间接通路中的 W^{NC} , 位置(3,3)中元素的轻微增加往往抑制前置反应。相反, 位置(4,4)中元素的减少对编码所需响应的神经元提供了较少的抑制; 在这种情况下, 相应的突触降低到 0 (饱和度较低)。

(iii) 从感觉皮层到 Go 的突触: 回顾隐含在直接通路中的 W^{GS} , 位置(3,3)中元素的减少和位置(3,4)中元素增加的缺乏对前置反应提供了较少的便利。与 W^{GC} 类似, 这一次 2 个突触(4,3)和(4,4)上升, 以提供更多的便利, 以达到预期的反应。

(iv) 从感觉皮层到 NoGo 的突触: 隐含在间接通路中的 W^{NS} , 其变化不太直接。事实上, 由于训练, 这个矩阵只表现出轻微的变化。有些变化 (元素(3,3)的增加抑制了第三项行动) 只在最初的阶段才明显, 因此对训练的第一阶段有很大的贡献。原因是, 在最后一个时期, 惩罚很少发生 (因为网络学习了正确的策略), 奖励占主导地位, 这抑制了所有的 NoGo 神经元, 而输入刺激的不同元素仍然很高。因此, 由于 Hebb 法则, 所有从“高 S 值到 NoGo”的突触都逐渐减少。这一方面可以通过减少多巴胺峰值来改善, 以防出现预期奖励 (见讨论)。

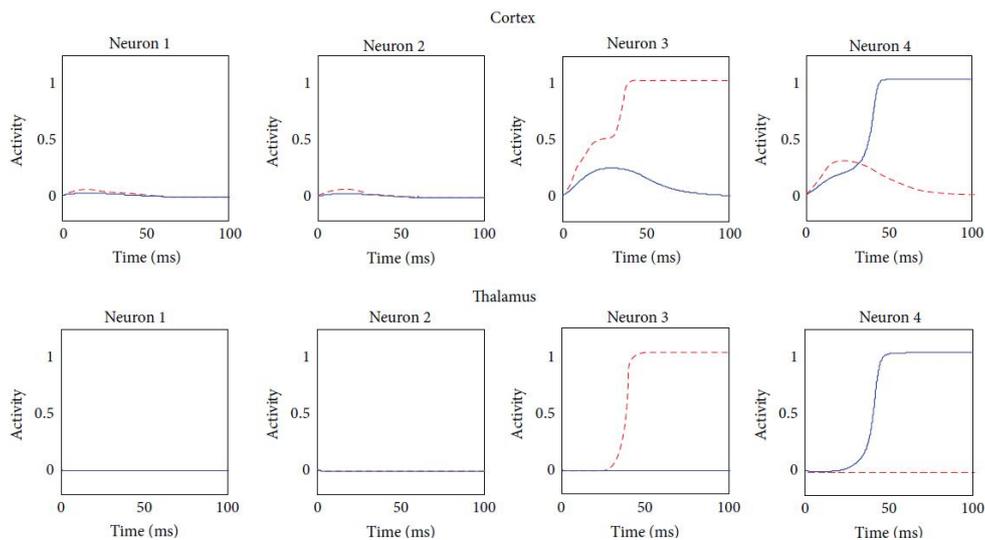


图 8: 训练前后模型决策对比 (ChI 完整)。皮质和丘脑神经元的时间活动: 训练前红色虚线, 训练后蓝色实线。很明显, 突触可塑性能够引入一种不同的刺激反应关联。

然而，尽管有这种不一致，但在训练开始和结束时皮质和丘脑活动的对比（图 8）表明，表明突触学习的效果是成功的，训练后的网络现在能够根据需要调整刺激反应编码。此图显示了网络对刺激 $S=[0.15\ 0.15\ 0.9\ 0.7]$ 的时间响应，在训练的初始阶段（红色点信号）和最终阶段（蓝色实心信号）没有噪音。

在训练前，通过大脑皮层和丘脑的最后一个活动，对预适应反应进行门控。训练的第一个弱信号是丘脑第三个神经元的活动略有下降，表明训练开始惩罚预适应反应，如预期的那样。经过 100 个时期的训练，网络呈现出相同的刺激，但现在 BG 门控期望的反应，表明训练过程是成功的。最后，我们通过降低 ChI 重复训练过程，如图 6 的模拟所示（ChI 的活动被人为地维持在一个恒定的基础水平，抑制任何阶段性活动）。结果如图 7 所示，带有红色虚线。很明显，由于缺乏乙酰胆碱（如图 6 所示），Go/NoGo 神经元中较低峰值和较高下降的影响会导致学习过程变慢，尽管训练时间相同，但与正常情况相比，突触变化较小。因此，胆碱能中间神经元被证明是执行正确的突触可塑性必不可少的。

4.6. 分别具有低、正常和高强直多巴胺水平的神经网络

在我们的模型中，多巴胺既有强直性，也有阶段性。

阶段性多巴胺在突触可塑性中的作用在以前被广泛讨论过。现在，我们希望重点关注模型如何能够重现由于不同水平的强直多巴胺引起的行为变化，以及强直多巴胺如何影响我们模型中的 BG 行为。

在下面的模拟中，刺激 $S=[0.3\ 0.3\ 0.85\ 0.3]$ 被表示为网络的输入，假设 3 个不同的条件具有不同的强直多巴胺值：正常值（0.45，蓝色实线）、高值（0.55，黑色虚线）和低值（0.35，红色点线）。使用所有其他参数和突触的基础值进行模拟（之前没有进行过训练）。因此，获胜的动作是前一个，也就是第三个，其特点是对皮质神经元的刺激更大。因此，为了简洁起见，只显示第三个动作通道中的神经元活动（图 9）。

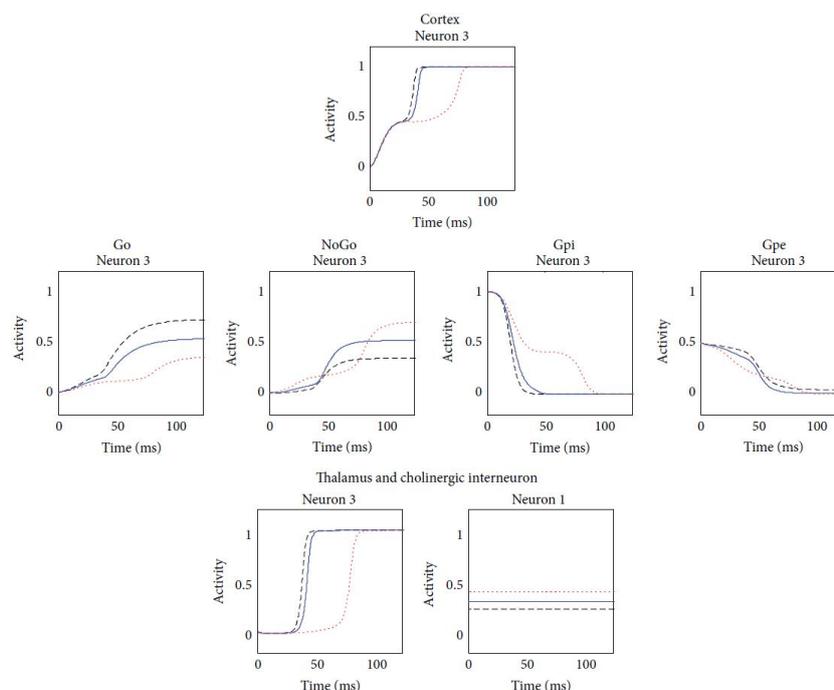


图 9：整个网络各结构中获胜动作通道的时间活动，具有不同的强直多巴胺水平、红色虚线低水平、蓝色实线正常水平和黑色虚线高水平。以前没有进行过训练。多巴胺的强直水平对网络的每个结构都有影响。在皮质 C，多巴胺水平越高，

反应越快，这是由丘脑的快速反馈引起的。此外，高强度多巴胺水平可促进间接通路的直接通路：这在获胜者的 Go 和 NoGo 神经元的活动中尤为明显，第一个神经元的活动高于正常人，第二个神经元的活动低于正常人。在低紧张性多巴胺水平的情况下，相反的效果是明显的，促进间接相对于直接途径。不同水平的强直性多巴胺对胆碱能单位 ChI 的强直性也有不同的作用：较低的多巴胺水平会增加其激活，而较高的多巴胺水平则会抑制其激活。

可以很容易地看到，多巴胺的强直水平对网络的每个结构都有影响。在皮层 C，多巴胺水平越高，反应越快，这是由丘脑的快速反馈引起的。

其中一个最有趣的结果是纹状体的活动：我们的模型直接翻译了生理学知识，即强直性多巴胺水平与直接间接通路整体失衡有关[29,30]。事实上，高强度多巴胺水平相对于间接途径促进了直接途径[30,31]：这在获胜者的 Go 和 NoGo 神经元的活动中尤为明显，第一个神经元的活动高于正常人，第二个神经元的活动低于正常人。这可以解释为对传统药物帕金森病的一种可能的模拟，因为它通常以左旋多巴假设的高强度多巴胺为特征。

低兴奋性多巴胺水平所描绘的情况反而产生相反的效果，相对于直接途径促进了间接途径作用：同样，最明显的例子是胜利者的 Go 和 NoGo 神经元的活动，它们分别低于正常水平和高于正常水平。这种情况也可以有临床解释，因为众所周知，帕金森病的主要特征之一是强直性多巴胺水平低于正常水平。

此外，不同水平的强直性多巴胺对胆碱能单元 ChI 的强直性也有不同的作用：较低的多巴胺水平会增加其激活，而较高的多巴胺水平则会抑制其激活。

4.7.对**不同强直性多巴胺水平刺激的敏感性**

先前的模拟清楚地表明，低强度多巴胺水平可能会产生更长的反应时间。在这组模拟中，我们使用不同强度的刺激，研究了不同水平的强直性多巴胺与网络反应潜伏期之间的关系；目的是评估强直性多巴胺水平、对刺激的主观敏感性和门控反应的时间延迟之间是否存在关系。

在这些模拟中，网络呈现出刺激 $S=[0.3 \ 0.3 \ a \ 0.3]$ ，其中 a 在 $0.31 \div 1$ 范围内变化。此外，还采用了 4 种不同水平的强直性多巴胺：极低，0.35（红色点线）；低，0.4（绿点和虚线）；生理（正常），0.45（蓝色实线）；高，0.55（黑色虚线）。

结果汇总在图 10 中。

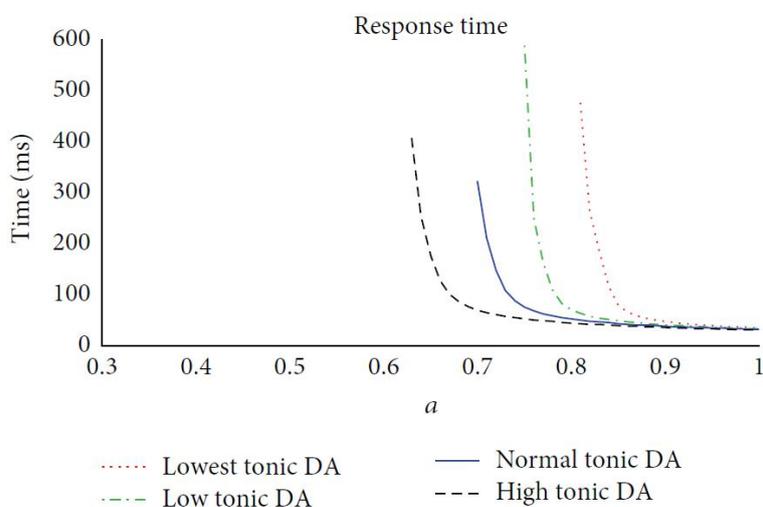


图 10：达到对给定强度的刺激的正确反应所需的时间延迟，具有非常低、低、正常和高强度的多巴胺。点的缺少意味着，

在给定的刺激和多巴胺水平下，基底神经节没有可接受的反应，因此皮质神经元也没有达到激活阈值。模拟结果表明，在中等强度的刺激（ a 在 0.8 到 0.9 之间）的情况下，达到有效反应所需的时间主要取决于多巴胺水平：多巴胺水平越高，反应越快，而多巴胺水平越低。相反，当刺激水平较高（ >0.9 ）时，时间反应几乎不受多巴胺水平的影响。此外，在多巴胺含量较低的情况下，网络只能屏蔽足够强度的刺激（大约 $a>0.8$ ），但忽略了较低振幅的刺激。

模拟结果表明，在中等强度（0.8 到 0.9 之间）的刺激下，达到有效反应所需的时间至关重要地取决于多巴胺水平：多巴胺水平越高相较于多巴胺水平越低，反应越快。相反，当刺激水平较高（ >0.9 ）时，时间反应几乎不受多巴胺水平的影响。

此外，在多巴胺含量较低的情况下，网络只能门控足够强度的刺激（大约 $a>0.8$ ），但忽略了较低振幅的刺激。事实上，多巴胺水平越低，激活相应反应所需的刺激量越大。

这也解释了帕金森病的特殊行为，这是由低强直多巴胺水平或过量用药后，强直多巴胺值高于正常值引起的。在第一种情况下，模型预测，如果刺激不够高，受试者可以忽略重要的反应。在第二种情况下，可能会对刺激产生过敏反应。

5. 讨论

本研究的目的是在基底神经节（BG）中建立一个新的简单的行为选择模型，它可以代表完整性和简单性之间的良好折衷。因此，我们结合了在 BG 环路中运行的主要路径和相关学习机制的基本方面，仍然保持对神经单元和神经动态变化的简化描述。

实际上，在过去的几年中，已经开发出许多不同的 BG 模型，并且在过去的十年中有了很大的增长。如 Cohen 和 Frank[12]以及 Helic 等人[13]所明确指出的生物启发模型大致可分为两大类。一方面，我们有解剖学和生物学上详细的模型，其中包括对神经元和突触内的生物物理过程(例如离子通道)的精确描述；另一方面，不太详细的模型试图用更简单和紧凑的方程来描述神经元动力学和突触学习，仍然受到神经生物学结构的限制。最后一类模型的优势在于，它们可以模拟行为方面，并通过将个体机制与重要的认知神经科学问题（如注意力、决策和学习）联系起来，有助于理解整个大脑区域执行的计算的本质。

本模型明确属于第二类。我们试图将参与行为选择过程的主要机制和神经通路包括在 BG 中，在不引入不必要自由度的情况下，简化神经元及其相互连接的描述，以模拟整个电路的涌现特性。换言之，我们采用了一种简化的方法，希望实现一种有效的工具来了解系统的功能组织及其在各种生理病理条件下的行为。

当然，由于文献中已有许多好的模型，有必要讨论本研究的创新方面，并指出它与现有模型相似或不同的部分。

在随后的分析中，我们将特别关注行动选择模型。只有当有用时，才会提到其他目标不同的模型（例如面向运动功能或工作记忆的模型）。

过去几年开发的大多数 BG 模型并没有包含所有 3 种主要途径（直接、间接和超直接）。例如，间接通路没有几个重要模型中建模，例如 Ashby 等人[32]、Moustafa 和 Gluck [33]、Ashby 和 Crossley [17]及 Schroll 等人[34]的模型。

然而，最近，一些神经认知模型开始包括所有的 3 个主要环路组件，作为目前的一个。在下面的部分中，我们将首先介绍这些模型。

当然，目前的模型显示出许多相似之处，并与 Frank 和合著者在最近的论文中提出的各种观点背道而驰（Frank[18]；Cavanagh 等人[35]；Wiecki 和 Frank[36]）。在他们的最后一

个模型中，作者包括了所有的 3 种途径，并纳入了这样的想法(也见 Nambu 等人的[37])，即超直接途径实现了弥漫性抑制，在皮质高度冲突的条件下阻止任何决策。此外，他们的模型基于多巴胺水平的阶段性调制利用纹状体中的 Hebb 机制。

然而，与这些相似的贡献相比，目前的工作有两个主要的差异，这证明了我们的研究是正确的。

(1) 首先，我们纳入了胆碱能神经元在学习中的作用，这也表明胆碱能对训练纹状体中的突触至关重要，尤其是在惩罚期间。事实上，Cohen 和 Frank[12]明确地讨论了惩罚过程中突触学习的问题：问题是，由于多巴胺的基础浓度处于中等水平，多巴胺的下降是否足以用于学习。这些作者支持多巴胺下降的持续时间是惩罚过程中的关键因素的观点。相反，我们提出了不同的解释；也就是说，多巴胺的下降可以解除胆碱能通路的抑制，胆碱能通路反过来又显著地调节纹状体神经元的活动，从而使 NoGo（纹状体苍白球）神经元比 Go（纹状体黑质）神经元更受欢迎。

(2) 其次，Frank 模型使用了不同的数学形式主义（基于 LEABRA 框架），它介于生物物理细节神经元和更抽象的连接神经元之间。数学方程在多个出版物中进行了描述，使读者难以合成所有方程和参数数值及其计算实现。相反，目前的工作在一篇论文中报告了所有的方程和参数，从而允许对求解微分方程的数值方法有基本知识的任何用户直接实现（此外，作者还可以从 matlab 版本的模型中获得根据要求）。

通过与其他作者的比较，Stocco 等人[16]描述一个模型，该模型反映了 BG 解剖学的最重要特征，其结构与本模型非常相似。和我们的一样，他们的模型使用范围[0, 1]内的简单计算单位。然而，它也表现出重要的差异。首先，正如 Ashby 等人的[32]，Stocco 的模型通过在 Hebb 规则中添加第三项来模拟多巴胺的作用。此外，由于不存在复发性兴奋性连接（因此，在他们的模型中，皮层不能用作工作记忆），该模型不允许前额叶皮层的兴奋性被积极维持。与现有模型相比，这是一个重要的区别，对模型动态变化有很大的影响。事实上，在我们的模型中，BG 的主要作用是通过控制激活丘脑来选择最佳的动作，从而在丘脑和皮层之间触发一个正反馈。例如，在冲突行为的情况下，超直接通路的作用是抑制所有这些正回路，从而避免同时选择冲突行为。

Ashby 和 Crossley[17]最近的一个模型着重于胆碱能中间神经元的作用，但存在根本性差异。首先，他们使用的数学方法属于这里公开的第一类计算模型（即，用电导值进行详细的数学描述）；其次，作者对胆碱能间神经元作用的解释与我们的不同，因为他们假设这些中间神经元只作为一个切换起作用，能够让 BG 识别什么时候应该学习，什么时候不应该。因此，它们的描述类似于下面讨论的其他人采用的“资格跟踪”建模。

Chersi 等人[38]的模型还包括 3 条通道，其结构与当前类似。然而，由于神经元被描述为“漏整合发放模型”，并且采用了更多的神经元（整个模型总共包括 14600 个神经元），因此它属于更具生理导向的模型类别。更具体地说，它的学习规则是两个组成部分的组合：“峰值时间依赖”可塑性和合格性跟踪。这种突触可塑性应用于更多的突触组合，包括那些进入 STN 层和运动层的突触（在我们的模型中没有更新）。因此，他们的模型在个体神经元水平上比目前的模型更现实，但当它用于行为目的时，就不那么简化了。

Schroll 等人[39]的模型与目前更为相似，这也是基于 3 个路径和速率神经元，包括基于多巴胺的学习机制。特别是，该模型包括 GPi 内的侧抑制性突触的可塑性（我们的模型中不存在）和使用双因子 Hebb 规则的皮质丘脑突触的可塑性；然而，其他的突触，包括那些汇聚到纹状体的突触，是通过三因子 Hebb 规则（即利用突触前、突触后和多巴胺项）。通

过这个模型，作者能够研究多巴胺丧失对突触可塑性的影响，强调它在帕金森症症状中的作用。

一个重要的观点是，大多数上述模型（[16,38,39]，但也见 Guthrie 等人[40]和 Moustafa 和 Gluck[33]）使用三因子 Hebb 规则训练进入纹状体神经元的突触。这个规则包括 3 个项的乘积：突触前、突触后和基于阶段性多巴胺的三个乘法项。Frank 最近推出的模型提供了一个例外，它不使用三因素规则。然而，作者使用的规则比本规则更为复杂，采用了 Oja 规则（即带遗忘因子的 Hebb 规则）和与 Boltzmann 机制中常用的规则相似的误差驱动规则（有关更多详细信息，请参见 Frank[18]）。

值得注意的是，在三因素规则中，与阶段性多巴胺相比，强直性多巴胺起着不同的作用，作用于神经元的输入，从而设定其工作点；也就是说，强直性多巴胺和阶段性多巴胺在概念上是不同的。相反，在我们的模型中，用于突触学习的 Hebb 方程不需要第三项，而是简单地使用经典的双因素 Hebb 规则：多巴胺只作用于神经元的输入（纹状体和胆碱能中间神经元）；阶段性多巴胺与强直性多巴胺的区别仅仅在于其由奖赏或惩罚事件触发的短暂性。基本的想法是，在没有阶段性多巴胺变化的情况下，纹状体中获胜神经元的工作状态接近 Hebb 规则中突触后术语的阈值。因此，没有发生突触变化（或只是可忽略的突触变化）。在奖赏或惩罚过程中，阶段性多巴胺会改变纹状体神经元的活动，将一个神经元的活动推向高饱和和度（引起突触增强），将其他神经元的活动推向抑制（引起突触抑制）。在这方面，值得注意的是，我们还在纹状体神经元中加入了多巴胺的对比增强机制（另见 Frank[31]），以便多巴胺会刺激基础活动较强的 Go 神经元，但会进一步抑制基础活动较弱的神经元。这些方程式（方程式（8））与之前的模型相比也是原始的。

最后，我们要强调的是，选择二因子法则与三因子法则并非取决于更好地重现突触可塑性，而是取决于其更大的生理可靠性。在我们看来，三因素法则中使用的多巴胺信号在生理上并不是很有根据的：简单的 Hebb 法则在生理上更可靠。

从以往的考察可以看出，与以往的建模文献相比，本文主要介绍了两个有价值的方面：

- （1）包括胆碱能机制，特别是在学习阶段；
- （2）使用不假设任何“资格追踪”的生理“双因素”Hebb 规则。

由于胆碱能在学习中的作用是本模型的一个重要新假设，因此值得进一步评论。尽管仍有部分假设，但这一机制在神经生理学文献中得到了一些支持。胆碱能中间神经元是活跃的[41]，在灵长类动物中，在奖赏过程中会出现一个突然的停顿[42]。胆碱能中间神经元对条件刺激（即奖赏）活动的暂停被认为反映了与多巴胺能神经元活动的联系，因为损伤多巴胺能神经元会同时取消暂停和学习[2, 42]。最近的其他发现进一步强化了这一观点，表明灵长类体内多巴胺能神经元的活动完全反映了神经元间活动的暂停[43]。Wang 等人[25]的研究结果还表明多巴胺能控制纹状体突触的长期抑制不是直接的，而是由胆碱能中间神经元介导的。多巴胺和乙酰胆碱在纹状体突触可塑性诱导中可能的协同作用也被 Calabresi 等人[26]长期强调。本模型进一步假设胆碱能神经元对 Go 和 NoGo 神经元有不同的作用。虽然我们不知道这一特定假设的直接证据，但合理的生化机制可以证明我们的假设是正确的：例如，基于纹状体 Go 和 NoGo 中毒蕈碱 M1、M2 和 M4 受体所发挥的不同作用和浓度，它可能是可持续的[44]。众所周知，胆碱能中间神经元与多巴胺一起，在阶段性信号传导中起着基本作用：生理学发现表明，这种机制可以通过结合 Ca^{2+} 和毒蕈碱 M1 效应来解释[24]：这肯定证明了在惩罚过程中 Go 神经元受到了额外的抑制。在我们的模型中，我们假设在奖赏和惩罚两个方面，NoGo 神经元受到双重影响。

对该模型进行了几次模拟，以说明对于基本参数值，其行为与预期一致。其中一些需要进一步的评论。

正如 Frank 在他的一篇著作[18]中所指出的，在强烈的皮质冲突条件下的模拟强调了超直接途径通过 STN 所起的关键作用。Nambu 等人[45]提出通过超直接途径传递的信号首先抑制丘脑的大面积区域。虽然我们的描述类似 Frank[18]中使用的模拟，我们声称，当前的模拟对于理解该机制的实际工作方式具有指导意义。结果清楚地表明，如果没有这种超直接信号的作用，大脑皮层中的强烈冲突可能会引起不同动作通道的同时激发。为了避免这种不期望的效果(导致相互矛盾的行为)，需要一个除丘脑外的制动器，以消除皮质 WTA 机制中的强兴奋性自我循环。这与在冲突的初始阶段消除 WTA 网络中的任何正的自循环相同，只有当抑制性的皮质内竞争解决（或减少）冲突时才能再次恢复它[46]。

其他有趣的模拟关注的是模型可以修改其行为选择策略的方式，这取决于以前在正常情况下奖励和惩罚的历史记录。在这方面，模型中最重要的突触是那些从皮层到纹状体神经元的突触：我们证明了简单的 Hebb 规则，加上接近平均神经元活动的突触后阈值，可以很好地训练这些突触，以达到预期的目的。此外，从感觉皮层到 Go 神经元的突触也得到了很好的训练。相反，从皮层的感觉部分到纹状体的突触起着不那么重要的作用：它们只在学习新动作的开始被调节。

由于引入胆碱能机制是本模型的一个新的重要特征，为了了解胆碱能中间神经元在突触可塑性中的作用，我们假设胆碱能系统受损，进行了敏感性分析。正如预期的那样，这些进一步的模拟有力地证明和强调了胆碱能中间神经元在训练中的作用。事实上，在它们不存在的情况下，很容易观察到进入受惩罚的 Go 神经元的突触的不充分的维持，以及进入被奖赏神经元的突触的缓慢增强。因此，惩罚行为保持活跃，并与奖励行为竞争。

值得注意的是，在进行我们的模拟时，我们假设外部刺激不仅包括激活单个输入，而且可以同时激活更多输入。换句话说，这里的刺激向量 S 表示一个背景事件，在这个背景事件中必须选择正确的动作，而不仅仅是一个单点输入（事实上，在图 7 (c) 所示的模拟中， S 的第三和第四个组件都是活动的）。众所周知，如果非正交刺激在训练过程中与不同的反应相关，则可能会出现干扰，因为在先前学习的刺激反应关联之间可能会发生干扰[47]。我们在目前的研究中没有测试这个问题，因为我们只想分析单一刺激反应学习，这个问题可能会在未来的模型应用中被研究。在这种情况下，可以解决可能的干扰，就像通常在神经网络模型中那样，假设一个预处理网络将刺激向量正交化，以减少相关性并使用更多的输入神经元。

此外，我们还测试了强直性多巴胺在模型中的作用。这对于模拟病理状况非常重要，比如帕金森病 (PD) 患者多巴胺耗尽或多巴胺药物过量。结果清楚地表明，强直性多巴胺水平的降低会导致各种行为缺陷：首先，可能需要更强的刺激来引发相同的行为反应；其次，如果刺激足够，则触发相同的反应需要更长的时间。这两个结果都与临床结果一致，表明强直性多巴胺对加快反应时间很重要[48,49]。

由于该模型仅使用一个多巴胺项，该项作用于纹状体和胆碱能神经元输入，因此在学习阶段也会出现类似的多巴胺消耗效应。这一特性将在未来的模型应用中进行测试，并将模型预测与行为数据进行比较。在可以用模型模拟的不同行为测试中，我们可以提到手指敲击测试[50]和威斯康星卡片分类测试[51]，事实上，执行这些测试的能力在帕金森病患者中经常受到损害，并且在临床实践中经常被使用。与口服左旋多巴的药理学特征密切相关[52,53]。

关于帕金森病的研究，还有许多其他的行为结果，可以在以后的研究中用我们的模型加

以探讨。例如，比较药物治疗和非药物治疗的 PD 患者对奖励和惩罚的敏感性差异是很有趣的，该模型也可以用来测试抗胆碱能药物对 PD 患者的效果。这些分析可能进一步证实多巴胺和乙酰胆碱学习作用的模型假设，或可能导致有用的纠正。

最后，我们希望强调对现有模型的一些简化，这可能成为未来改进的目标。首先，我们没有采用时序差分学习规则（Sutton[54]，Suri[55]）：这个模型只是使用了一个延迟的联想学习规则，基于实验结束时的值来修改突触。此外，惩罚和奖励信号被视为外部输入。如今，人们普遍认为，阶段性多巴胺变化尤其是由“意外的奖励”和“意外的奖励缺失”引起的[2,20,54,56–59]。这意味着，例如，我们应该在训练期间使用奖励和惩罚的时间调制，从而在成功学习策略时逐步降低阶段性多巴胺峰值；也就是说，奖励变得很好。一个更复杂的未来模型策略可能包含一个时间规则，也可能包括 Critic 和 Actor 之间的划分，以实现更复杂的学习策略。实际上，只有 Actor 在当前模型版本中实现。此外，如上所述，乙酰胆碱对 Go 和 NoGo 细胞有不同影响的假设仍然是部分假设。最后，该模型假设感觉和运动（皮质）输入信号收敛到纹状体的同一个细胞：这一假设仍然没有得到解剖学数据的充分支持。

最后，模型不包含一些假设。例如，正如大多数计算模型假设的那样，传统观点认为 BG 在功能上被组织成前面提到的 3 个主要路径。这一观点最近受到质疑，提供了其他合理功能解释的证据和例子[60]。模型忽略了从丘脑到纹状体以及从 GPe 到纹状体的反馈投射。然而，这种简化对于大多数模型来说是常见的（例如，参见 Stocco 等人[16]）。一些作者还训练了皮质-皮质突触（见 Cohen 和 Frank[12]）：正如这些作者所讨论的，这可能使过去经常选择的习惯直接融入皮质，而不需要 BG 的任何促进。

原创性声明

作者声明，本论文的出版不存在利益冲突。

致谢

作者感谢 Calabresi 教授和他的所有研究小组，特别是 Alessandro Tozzi 博士，为理解胆碱能中间神经元的功能提供了帮助，并为基底神经节回路提供了多个观点。

参考文献

- [1] S. Zola-Morgan and L. R. Squire, “Preserved learning in monkeys with medial temporal lesions: sparing of motor and cognitive skills,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 4, no. 4, pp. 1072–1085, 1984.
- [2] W. Schultz, “Predictive reward signal of dopamine neurons,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 80, no. 1, pp. 1–27, 1998.
- [3] J. A. Gray, “Dopamine release in the nucleus accumbens: the perspective from aberrations of consciousness in schizophrenia,” *Neuropsychologia*, vol. 33, no. 9, pp. 1143–1153, 1995.
- [4] G. S. Robertson, G. Damsma, and H. C. Fibiger, “Characterization of dopamine release in the substantia nigra by in vivo microdialysis in freely moving rats,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 11, no. 7, pp. 2209–2216, 1991.
- [5] J. C. S. Furtado and M. F. Mazurek, “Behavioral characterization of quinolinate-induced lesions of the medial striatum: relevance for Huntington’s disease,” *Experimental Neurology*, vol. 138, no. 1, pp. 158–168, 1996.
- [6] A. M. Gotham, R. G. Brown, and C. D. Marsden, “‘Frontal’ cognitive function in patients with parkinson’s disease ‘on’ and ‘off’ levodopa,” *Brain*, vol. 111, no. 2, pp. 299–321, 1988.
- [7] J. A. Harder, H. F. Baker, and R. M. Ridley, “The role of the central cholinergic projections in cognition: implications of the effects of scopolamine on discrimination learning by monkeys,” *Brain Research Bulletin*, vol. 45, no. 3, pp. 319–326, 1998.

- [8] R. D. Rafal, M. I. Posner, J. A. Walker, and F. J. Friedrich, "Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 107, part 4, pp. 1083–1094, 1984.
- [9] R. D. Rogers, B. J. Sahakian, J. R. Hodges, C. E. Polkey, C. Kennard, and T. W. Robbins, "Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease," *Brain*, vol. 121, no. 5, pp. 815–842, 1998.
- [10] A. Price, J. V. Filoteo, and W. T. Maddox, "Rule-based category learning in patients with Parkinson's disease," *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 5, pp. 1213–1226, 2009.
- [11] R. G. Cohen, K. A. Klein, M. Nomura et al., "Inhibition, executive function, and freezing of gait," *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 4, no. 1, pp. 111–122, 2014.
- [12] M. X. Cohen and M. J. Frank, "Neurocomputational models of basal ganglia function in learning, memory and choice," *Behavioural Brain Research*, vol. 199, no. 1, pp. 141–156, 2009.
- [13] S. Helie, S. Chakravarthy, and A. A. Moustafa, "Exploring the cognitive and motor functions of the basal ganglia: an integrative review of computational cognitive neuroscience models," *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 7, article 174, 2013.
- [14] H. Schroll and F. H. Hamker, "Computational models of basal ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy," *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 7, article 122, 2013.
- [15] C. Straub, N. X. Tritsch, N. A. Hagan, C. Gu, and B. L. Sabatini, "Multiphasic modulation of cholinergic interneurons by nigrostriatal afferents," *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 25, pp. 8557–8569, 2014.
- [16] A. Stocco, C. Lebiere, and J. R. Anderson, "Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination," *Psychological Review*, vol. 117, no. 2, pp. 541–574, 2010.
- [17] F. G. Ashby and M. J. Crossley, "A computational model of how cholinergic interneurons protect striatal-dependent learning," *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 23, no. 6, pp. 1549–1566, 2011.
- [18] M. J. Frank, "Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making," *Neural Networks*, vol. 19, no. 8, pp. 1120–1136, 2006.
- [19] S. J. van Albada and P. A. Robinson, "Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I. Firing rates in healthy and parkinsonian states," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 257, no. 4, pp. 642–663, 2009.
- [20] J. W. Mink, "The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs," *Progress in Neurobiology*, vol. 50, no. 4, pp. 381–425, 1996.
- [21] A. Pavlides, S. John Hogan, and R. Bogacz, "Improved conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network," *European Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 2, pp. 2229–2239, 2012.
- [22] S. Hernandez-López, J. Bargas, D. J. Surmeier, A. Reyes, and E. Galarraga, "Receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca²⁺ conductance," *The Journal of Neuroscience*, vol. 17, no. 9, pp. 3334–3342, 1997.
- [23] T. Aosaki, K. Kiuchi, and Y. Kawaguchi, "Dopamine D1-like receptor activation excites rat striatal large aspiny neurons in vitro," *The Journal of Neuroscience*, vol. 18, no. 14, pp. 5180–5190, 1998.
- [24] A. Tozzi, A. de Iure, M. Di Filippo et al., "The distinct role of medium spiny neurons and cholinergic interneurons in the D2/A2A receptor interaction in the striatum: implications for Parkinson's disease," *The Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 5, pp. 1850–1862, 2011.
- [25] Z. Wang, L. Kai, M. Day et al., "Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons," *Neuron*, vol. 50, no. 3, pp. 443–452, 2006.
- [26] P. Calabresi, B. Picconi, L. Parnetti, and M. Di Filippo, "A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance," *Lancet Neurology*, vol. 5, no. 11, pp. 974–983, 2006.
- [27] J. A. Goldberg, J. B. Ding, and D. J. Surmeier, "Muscarinic modulation of striatal function and circuitry," *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 208, pp. 223–241, 2012.
- [28] A. Pisani, G. Bernardi, J. Ding, and D. J. Surmeier, "Reemergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders," *Trends in Neurosciences*, vol. 30, no. 10, pp. 545–553, 2007.

- [29] J. A. Obeso, M. C. Rodriguez-Oroz, M. Rodriguez et al., “Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson’s disease,” *Trends in Neurosciences*, vol. 23, supplement 1, pp. S8–S19, 2000.
- [30] R. Cools, R. A. Barker, B. J. Sahakian, and T. W. Robbins, “Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson’s disease as a function of dopaminergic medication and task demands,” *Cerebral Cortex*, vol. 11, no. 12, pp. 1136–1143, 2001.
- [31] M. J. Frank, “Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 17, no. 1, pp. 51–72, 2005.
- [32] F. G. Ashby, J. M. Ennis, and B. J. Spiering, “A neurobiological theory of automaticity in perceptual categorization,” *Psychological Review*, vol. 114, no. 3, pp. 632–656, 2007.
- [33] A. A. Moustafa and M. A. Gluck, “A neurocomputational model of dopamine and prefrontal-striatal interactions during multicue category learning by Parkinson patients,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 23, no. 1, pp. 151–167, 2011.
- [34] H. Schroll, J. Vitay, and F. H. Hamker, “Working memory and response selection: a computational account of interactions among cortico-basal ganglio-thalamic loops,” *Neural Networks*, vol. 26, pp. 59–74, 2012.
- [35] J. F. Cavanagh, T. V. Wiecki, M. X. Cohen et al., “Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold,” *Nature Neuroscience*, vol. 14, no. 11, pp. 1462–1467, 2011.
- [36] T. V. Wiecki and M. J. Frank, “A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia,” *Psychological Review*, vol. 120, no. 2, pp. 329–355, 2013.
- [37] A. Nambu, H. Tokuno, I. Hamada et al., “Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 84, no. 1, pp. 289–300, 2000.
- [38] F. Chersi, M. Mirolli, G. Pezzulo, and G. Baldassarre, “A spiking neuron model of the cortico-basal ganglia circuits for goal-directed and habitual action learning,” *Neural Networks*, vol. 41, pp. 212–224, 2013.
- [39] H. Schroll, J. Vitay, and F. H. Hamker, “Dysfunctional and compensatory synaptic plasticity in Parkinson’s disease,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 39, no. 4, pp. 688–702, 2014.
- [40] M. Guthrie, C. E. Myers, and M. A. Gluck, “A neurocomputational model of tonic and phasic dopamine in action selection: a comparison with cognitive deficits in Parkinson’s disease,” *Behavioural Brain Research*, vol. 200, no. 1, pp. 48–59, 2009.
- [41] B. D. Bennett and C. J. Wilson, “Spontaneous activity of neostriatal cholinergic interneurons in vitro,” *Journal of Neuroscience*, vol. 19, no. 13, pp. 5586–5596, 1999.
- [42] T. Aosaki, A. M. Graybiel, and M. Kimura, “Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys,” *Science*, vol. 265, no. 5170, pp. 412–415, 1994.
- [43] G. Morris, D. Arkadir, A. Nevet, E. Vaadia, and H. Bergman, “Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons,” *Neuron*, vol. 43, no. 1, pp. 133–143, 2004.
- [44] I. A. Oldenburg and J. B. Ding, “Cholinergic modulation of synaptic integration and dendritic excitability in the striatum,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 21, no. 3, pp. 425–432, 2011.
- [45] A. Nambu, H. Tokuno, and M. Takada, “Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal ‘hyperdirect’ pathway,” *Neuroscience Research*, vol. 43, no. 2, pp. 111–117, 2002.
- [46] B. Zavala, K. Zaghoul, and P. Brown, “The subthalamic nucleus, oscillations, and conflict,” *Movement Disorders*, vol. 30, no. 3, pp. 328–338, 2015.
- [47] J. Hertz, A. Krogh, and R. G. Palmer, *Introduction to the Theory of Neural Computation*, vol. 1, Westview Press, 1991.
- [48] Y. Niv, N. D. Daw, D. Joel, and P. Dayan, “Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor,” *Psychopharmacology*, vol. 191, no. 3, pp. 507–520, 2007.
- [49] A. A. Moustafa, M. X. Cohen, S. J. Sherman, and M. J. Frank, “A role for dopamine in temporal decision making and reward maximization in Parkinsonism,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 47, pp. 12294–12304, 2008.
- [50] I. Shimoyama, T. Ninchoji, and K. Uemura, “The finger-tapping test. A quantitative analysis,” *Archives of Neurology*, vol. 47, no. 6, pp. 681–684, 1990.

- [51] E. A. Berg, "A simple objective technique for measuring flexibility in thinking," *The Journal of General Psychology*, vol. 39, pp. 15–22, 1948.
- [52] A. J. Espay, J. P. Giuffrida, R. Chen et al., "Differential response of speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 26, no. 14, pp. 2504–2508, 2011.
- [53] F. Caillava-Santos, R. Margis, and C. Rieder, "Wearing-off in Parkinson's disease: neuropsychological differences between on and off periods," *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, vol. 11, pp. 1175–1180, 2015.
- [54] R. S. Sutton, "Learning to predict by the methods of temporal differences," *Machine Learning*, vol. 3, no. 1, pp. 9–44, 1988.
- [55] R. E. Suri, "TD models of reward predictive responses in dopamine neurons," *Neural Networks*, vol. 15, no. 4–6, pp. 523–533, 2002.
- [56] W. Schultz, P. Dayan, and P. R. Montague, "A neural substrate of prediction and reward," *Science*, vol. 275, no. 5306, pp. 1593–1599, 1997.
- [57] J. W. Mink and W. T. Thach, "Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 3, no. 6, pp. 950–957, 1993.
- [58] H. M. Bayer, B. Lau, and P. W. Glimcher, "Statistics of midbrain dopamine neuron spike trains in the awake primate," *Journal of Neurophysiology*, vol. 98, no. 3, pp. 1428–1439, 2007.
- [59] R. E. Suri and W. Schultz, "A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task," *Neuroscience*, vol. 91, no. 3, pp. 871–890, 1999.
- [60] P. Calabresi, B. Picconi, A. Tozzi, V. Ghiglieri, and M. Di Filippo, "Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal," *Nature Neuroscience*, vol. 17, no. 8, pp. 1022–1030, 2014.