

BG 的下丘脑核-苍白球回路竞争性运动程序的促进和抑制建模

Modeling facilitation and inhibition of competing motor programs in basal ganglia subthalamic nucleus-pallidal circuits

Leonid L. Rubchinsky*, Nancy Kopell‡, and Karen A. Sigvardt*§

*Center for Neuroscience and §Department of Neurology, University of California, Davis, CA 95616; and ‡Center for BioDynamics and Department of Mathematics, Boston University, Boston, MA 02215

Contributed by Nancy Kopell, September 29, 2003

(Song Jian, translate)

帕金森病 (PD) 的运动症状在运动控制的某些方面与基底神经节 (BG) 有关, 尽管 BG 在运动行为调节中的作用还不完全清楚。本文提供的模型研究利用可用的细胞, 系统和临床 BG 和 PD 的数据开始构建一个基于生物物理网络模型的 BG 苍白球下丘脑电路, 集成这些信息, 更好地理解生理正常的 BG 和 PD 病理生理学。该模型反映了实验支持的假设, 即 BG 参与促进所需运动程序和抑制干扰所需运动的竞争性运动程序。我们的模型网络由下丘脑和苍白球 (内外节段) 神经组件组成, 输入来自皮质和纹状体。每个 BG 核内的功能子集对应所需的运动程序和不需要的运动程序。基于单室电导的模型表示每个子集。该网络可以区分运动程序启动的竞争信号, 从而促进单个运动程序。这种能力取决于从外侧苍白球到下丘脑核的代谢性 γ -氨基丁酸 B 投射和下丘脑细胞的反弹特性, 以及苍白球和下丘脑之间投射的结构。这种能力的丧失会导致运动机能减退, 即众所周知的 PD 运动机能减退, 其特征是运动程序之间切换缓慢或无力。

基底神经节在运动控制中起着重要作用。然而, 这种控制的生理机制和帕金森病运动症状的病理生理学仍不清楚。组成 BG 的结构包括纹状体、苍白球内外段 (分别为 GPi 和 GPe)、黑质致密部和网状部 (SNc 和 SNr) 和下丘脑核 (STN)。BG 功能的标准模型, 如图 1 所示, 基于 BG 包含两个处理流的假设: 直接和间接路径 (1, 2)。这个模型最初 (1, 3) 是为了提供一个简单的框架来理解低动力和高动力锥体外运动障碍 (分别是 PD 和亨廷顿氏病)。然而, 该模型未能充分解释运动程序的控制、PD 运动症状以及 BG 手术干预的结果 (参考文献 4-6 中进行了回顾)。“盒箭”标准模型的概念框架是仅基于解剖连接的稳态模型, 因此, 不能充分处理与 BG 神经传感器中存在的不同离子电流相关的动力学或 BG 核内的活性。人们普遍认为, 需要对 BG 运动控制进行基于生物物理学的建模 (见参考文献 7 和 8)。

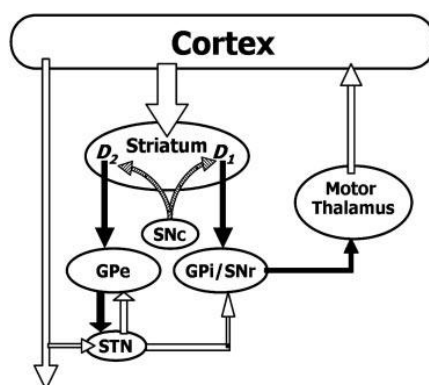


图 1: 灵长类 BG 标准模型。实心的箭头代表抑制连接, 空心的箭头代表兴奋连接, 阴影的箭头代表纹状体多巴胺能神经支配。皮层直接通路(纹状体-GPi-丘脑)的激活通过释放运动丘脑, 使其不受 GPi 的抑制, 并允许相应的皮层运动区域的兴奋, 从而促进运动。间接通路(纹状体-GPe-STN-GPi-丘脑)的激活具有相反的作用。

迄今为止, BG 计算模型的发展主要集中在纹状体中的强化学习或序列学习 (如参考文献 9-11) 和简化模型的开发 (12-14), 没有一个包含离子通道动力学。最近开始的基于生物

物理学的建模（15）研究了仅 GPe 和 STN 神经元的模型网络动力学，发现在这个简单的模型网络中，神经元的生物物理学特性可以支持广泛的时空振荡活动模式。这项研究是了解 BG 功能的重要一步，但它并不是用来模拟运动行为的控制。

在研究行为与 BG 中神经活动之间的关系时，记录显示了许多不同的活动模式，与运动开始的时间不同（有些不一致）（参见参考文献 16 进行回顾）。基于一系列的实验观察（17-19），Mink（4）建议，BG 的功能是控制竞争性的运动项目，抑制干扰自主运动的项目，并将重点放在解除抑制这一期望运动上。这一假设得到了证据的支持，即 GPi 中的运动相关活动比皮质运动相关活动发生的晚（16），大约 70% 与运动相关活动的 GPi 神经元随着运动而增加放电率，而 30% 与运动相关活动的 GPi 神经元则随着运动而减少放电率，这与 GPi 输出抑制“丘脑目标”多于解除抑制（20-22）的观点一致。

模拟 BG 在运动控制中的作用需要研究 BG 网络对皮质输入的反应如何影响负责运动控制的丘脑皮质电路。本文介绍了一种基于生物物理的 BG 运动控制电路模型的开发与分析。我们的模型是在实验激励理论（experimentally motivated theory）的基础上构建的，在该理论中，假设 BG 有助于执行运动程序，并抑制可能干扰正在进行的运动的运动程序（4,23-25）。在这种情况下，帕金森病会导致无法正确抑制不需要的运动项目和支持需要的运动项目，从而导致失运动症、运动迟缓和僵化。该模型旨在阐明正常运动控制和与 PD 相关的病理生理学的可能机制。

方法：模型的构建

运动控制 BG 电路的网络结构

首先，我们假定 STN、GPe 和 GPi 神经元组是由皮质和纹状体的输入瞬时形成的，以参与特定运动程序的执行。其他组的苍白球和下丘脑神经元此时起到抑制可能干扰所需运动的运动程序的作用。这种运动过程中的激活模式得到了非人类灵长类动物（如 20）记录的实验数据的支持。随后，新的运动需要在每个核内形成新的神经元亚群。在我们的模型电路（图 2）中，我们有 GPe、STN 和 GPi 的两个子集，每个子集代表一组短暂形成的神经元。来自皮质和纹状体的输入决定了目标结构中哪个亚群被激活或抑制。显然，这里所考虑的简单电路（图 2）仅限于两个运动程序的控制，其目标是表示一次仅一个运动程序的瞬态执行（“需要”）和另一个运动程序的抑制（“不需要”）。根据已知的 BG 解剖结构的循环的连通性（参考文献综述 26 和 27）。我们在这个提议的电路中添加的是苍白球和 STN 子集之间的连接方式。如下文所讨论的，交叉连接被选择来提供一种机制来区分所需运动的皮质纹状体信号和不适当的皮质纹状体输入。

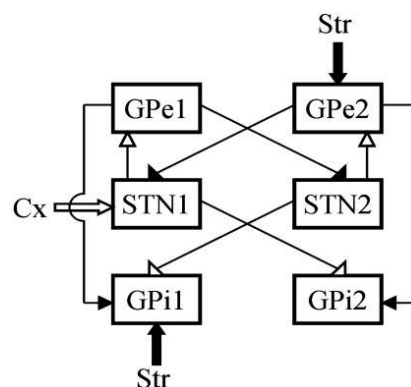


图2: 运动控制模型 BG 网络示意图(实心箭头对应抑制连接, 空心箭头对应兴奋连接)。所描述的皮质纹状体输入模式对应着运动程序 1(需要)的执行和运动程序 2(不需要)的抑制。皮质纹状体输入的相反的、互补的结构(例如, 输入 GPe1、STN2、GPi2)将反转所需要和不需要的运动程序:提升运动程序 2, 抑制运动程序 1。

在我们的最小模型中, 纹状体和皮质输入被表示为向我们的模型系统发送的外部信号, 指定的定时目标是特定的电路子集。这些输入信号不是来自皮质纹状体网络的生物物理学模型。相反, 我们使用简单的时空组织形式将输入信号组织到 GP-STN 网络(在本研究中, “空间”仅限于每个核内的两个子集)。该策略简化了模型的分析。进一步支持这一策略的基础是 GPi 和 STN 是减轻 PD 运动症状的有效手术部位。纹状体已被广泛研究(参见参考文献 26-30), 并将为苍白球和 STN 的皮质纹状体输入的时间和结构提供必要的实验限制, 以便进行更详细的建模。

建立苍白球/STN 亚群模型

对 STN 和 GPe 的细胞生理学进行了广泛的研究(参考文献 31-33 中的 STN 和参考文献 34-36 中的 GPe)。这些研究提出了基于电导的 STN 和 GPe 细胞模型(15)。在我们的网络中, 这些模型用于 STN 和苍白球子集。有关 GPi 细胞生理学的实验数据有限。因此, 我们的 GPi 模型与 GPe 模型具有相同的形式, 但其参数的调整方式使网络行为产生与活体观察到的类似的尖峰率的强直 GPi 活动。所有这些模型包括标准钠、钾和泄漏电流, 并包含低阈值 T 型 Ca^{2+} 电流、高阈值 Ca^{2+} 电流和 Ca^{2+} -激活“电压依赖”的后超极化 K^+ 电流。膜电位方程为

$$C \frac{dV}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{syn} + I_{app}$$

其中

泄漏电流: $I_L = g_L(V - V_L)$;

钾钠快电流: $I_k = g_k n^4 (V - V_K)$ 和 $I_{Na} = g_{Na} m^3 (V) h (V - V_{Na})$;

钙电流: $I_T = g_T a_s^3 (V) b_s^2 (r) (V - V_{Ca})$ 和 $I_{Ca} = g_{Ca} s_s^2 (V) (V - V_{Ca})$;

后超极化电流: $I_{AHP} = g_{AHP} ([Ca] / [Ca] + k_1) (V - V_K)$, 其中 $[Ca]$ 为胞内 Ca^{2+} 离子浓度, 钙平衡方程为 $d[Ca] / dt = \epsilon (-I_{Ca} - I_T - k_{Ca} [Ca])$ 。

n 、 h 和 r 是由一阶动力学方程描述的慢门控变量, m 、 a 和 s 是瞬时激活的门控变量, 取决于电压(详见参考文献 15)。模型参数来自参考文献 15, 差异如下: $\phi_n = 2.0$ 、 $\tau_n^0 = 0.005$ 、 $\tau_n^1 = 0.31$ 、 $\phi_h = 0.1$ 和 $\phi_n = 0.005$ 。GPi 模型的参数与 GPe 模型的参数相同, 但 $g_T = 0.1$ 、 $g_{Ca} = 0.03$ 、 $g_{AHP} = 10.0$ 和 $\phi_n = 0.05$ 除外, 这使得 GPi 细胞的发放率更高, 在实验中已经观察到(见下文)。

模拟突触连接: 离子型和代谢型突触。

图 2 中所示的所有连接都代表离子型突触[兴奋性谷氨酸和抑制性 GABA 能 (GABA, γ -氨基丁酸)]。这些突触由在参考文献 15 中描述活化受体比例的一阶动力学方程建模:

$$\frac{ds}{dt} = \alpha H_\infty (V_{preyn} - \theta_g) (1 - s) - \beta s$$

其中 Sigmoid 函数 $H_\infty = 1 / (1 + \exp[-(V - \theta_g) / \sigma_g])$ 。单连接产生的突触电流由下式给出:

$$I_{syn} = g_{syn} (V - V_{syn}) s$$

离子型突触的参数值取自参考文献 15。

在我们的模型中, 我们包括 GPe-STN 抑制代谢型的 GABA_B 突触 (37, 38)。这些慢作

用的突触的加入可以在足够长的时间内抑制 STN，从而在抑制释放后引起强烈的反弹。GABA_B 突触模型由两个动力学方程组成，其中包括一个描述活化 G 蛋白 (39) 浓度的方程：

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= k_1 T(1-R) - k_2 R \\ \frac{dG}{dt} &= k_3 R - k_4 G\end{aligned}$$

其中 R 是活化受体的占比且 $T = T_{\max} H_{\infty}$ 。突触电流描述如下：

$$I_{\text{syn}} = g_B \frac{G^4}{G^4 + k} (V - V_{\text{syn}})$$

GABA_B 突触的参数值遵循参考文献 40 中考虑的值，分别为 $T_{\max} = 0.5$ 、 $g_B = 6.0$ 、 $k_1 = 0.5$ 、 $k_2 = 0.012$ 、 $k_3 = 0.18$ 、 $k_4 = 0.034$ 、 $k = 100$ 和 $V_{\text{syn}} = -80.0$ 。

皮质纹状体输入到 BG 网络的建模

从皮层到 STN，从纹状体到 GPe 和 GPi 的输入信号被模拟为一系列尖峰信号，形式如下： $f = \left(\frac{t}{\tau}\right) \exp(-t/\tau)$ （为了简单起见，当新尖峰发生时 f 设置为零）。

输入 BG 模型子集的电流为 $I_{\text{app}} = g \Sigma f$ ，输入 STN、GPe 和 GPi 的电流分别为 $g = g_{Cx}$ 、 g_{Str-e} 和 g_{Str-i} ，输入电流的参数为 $g = g_{Cx} = 80.0$ 、 $g_{Str-e} = 50.0$ 、 $g_{Str-i} = 50.0$ 、 $\tau = 1\text{ms}$ ，峰速率为每秒 100 个峰值。

模型电路动力学的实验约束

模型网络中的突触强度不能直接从现有的实验数据中估计出来。因此，为了找到适合本建模研究的值，在一系列模拟中调整了突触强度，使得模型神经元的活动模式在生理上是合理的。最近的一篇文章 (40) 提供了啮齿动物 STN 和 GP 在几种体内条件下同时记录的结果。参考文献 4 和 25 综述了正常和帕金森灵长类动物体内 BG 结构的激发模式。突触强度值为 $g_{\text{stn} \rightarrow \text{gpe}} = 4.0$ 、 $g_{\text{gpe} \rightarrow \text{stn}} = 1.0$ 、 $g_{\text{stn} \rightarrow \text{gpi}} = 15.0$ 和 $g_{\text{gpe} \rightarrow \text{gpi}} = 0.5$ 。对于这些参数值，模型网络行为是稳健的，尽管所选的值不是参数的唯一组合，这些参数在模型网络中产生适当的峰速率。

结果：

BG 模型电路在运动控制中的行为

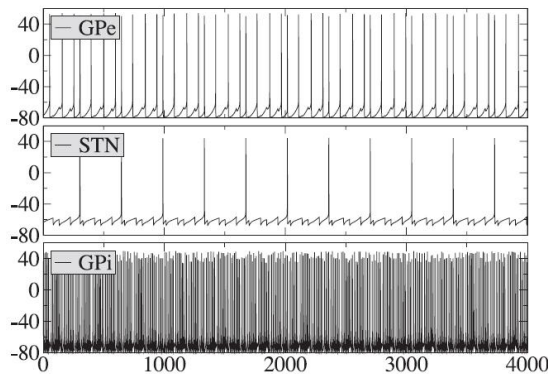


图 3: 孤立模型电路的动力学。给出了 GPe、STN 和 GPi 子集的膜电位轨迹(在没有输入的情况下，网络的动力学是对称的：子集 1 和子集 2 中的活动是相同的)。在所有的图形中，水平轴表示时间(毫秒)，垂直轴表示膜电位 V (毫伏)。

在没有任何输入的情况下，模型网络的所有子集均呈强放电状态（图 3）。注意，在基线状态下，当没有运动程序被执行时，GPI 的发放率相对较高（4）（体内 GPI 投射到丘脑，抑制丘脑皮质运动回路以防止运动执行）。

皮质纹状体输入下的模型电路：单个动作的执行和动作之间的切换。

执行单个移动的命令被建模为同时到达 GPe2、STN1 和 GPI1（输入 1）的一系列尖峰信号，导致网络行为的以下重组：由于皮层输入，STN1 发放频率强烈增加。反过来，STN 发放导致 GPe1 中的频率增加，从而抑制 GPI1 和 STN2（因此 STN2 不会激发 GPI1）。纹状体输入 GPe2 释放 STN1 和 GPI2 抑制，纹状体输入 GPI1 有助于抑制 GPI1 发放。结果，在 BG 网络的输出核中观察到以下情况（图 4）：GPI1 停止发放尖峰，GPI2 发放率增加。输入信号消失后，经过一段时间的瞬态动力学后，发放率恢复到正常值（GPI2 中有一段短暂的静默期，可能是由于 GPe2 中的反弹抑制了 GPI2；同时 GPI1 中有一段时间的发放增加）。因此，在运动过程中，GPI1 是沉默的（释放运动丘脑相应部分的抑制，从而促进所需的运动），GPI2 是过度活跃的，因此抑制了负责不需要的运动程序的皮层回路。

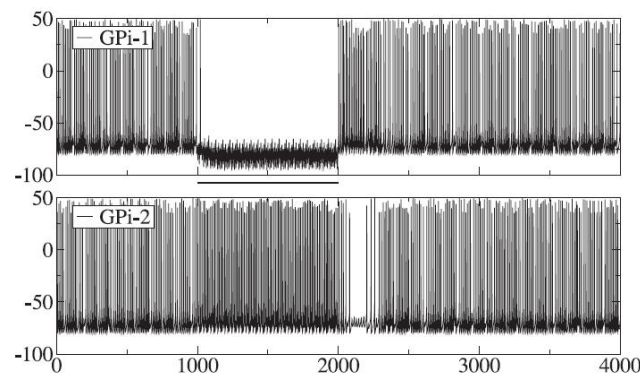


图 4：执行单个动作。图 2 中膜电位的轨迹为模型电路对皮质纹状体信号 $t=1-2$ 秒的响应的 GPI 子集的输出。在所有的图中，横轴表示输入到网络的时间(实线：输入 1;虚线：输入 2)。

因为我们的目标是开发一个与帕金森病正常行为和行为缺陷相关的模型，所以我们选择模拟运动切换（例如，简单的反向运动，如简单神经检查，伸展和内旋或外旋），在 PD 中这是严重受损的（41，42）。我们通过将皮质纹状体输入从一组网络子集切换到另一组网络子集来模拟模型电路的动态。因此，输入 2 将驱动 GPe1、STN2 和 GPI2。在这种情况下（图 5A），当输入 1 出现时，GPI1 停止触发，当输入 2 处于活动状态时，GPI1 以高于基线的速率触发，而 GPI2 具有相反的行为。因此，在激活输入 1 的过程中，运动程序 1 被简化，运动程序 2 被抑制，当切换输入以促进运动程序 2 并抑制先前执行的运动程序 1 时，GPI 活动的模式跟随它。

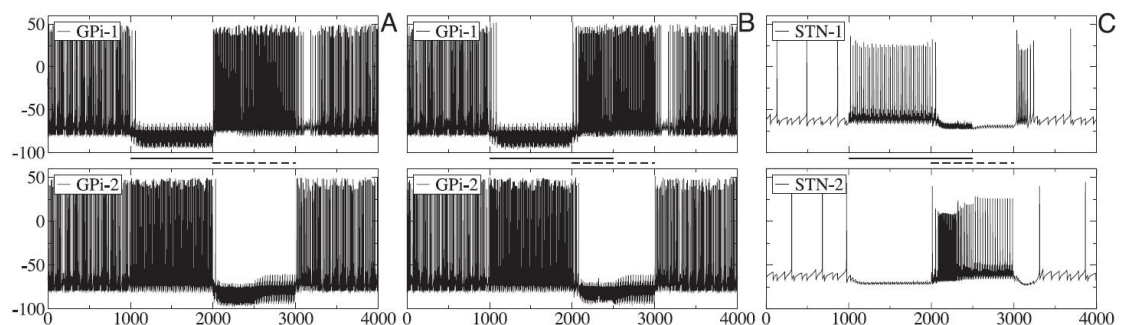


图 5: 在不同的动作之间切换。(A) 皮质纹状体输入 1 从 $t=1-2$ 秒开始激活, 输入 2 (反向, 互补信号) 从 $t=2-3$ 秒开始激活。(B 和 C) 皮质纹状体输入重叠。输入 1 从 $t=1-2.5$ 秒开始激活, 输入 2 从 $t=2-3$ 秒开始激活。给出了 GPi 和 STN 的动力学模型。

我们可以看到, 即使输入信号切换到互补信号是瞬时的, GPi 输出中的切换却不是。输入 1 消失且输入 2 激活后, GPi1 尖峰出现 100 毫秒。因此, 我们的模型下丘脑苍白球神经网络对运动程序控制的时间精度是有限的。在一系列的模拟中, 我们研究了改变输入 2 的持续时间 (随后反转回输入 1) 对网络行为的影响。如果 Δ 是 200 毫秒或更小, 那么 GPi 2 在这段时间内继续产生高频峰发放, 并且没有检测到输入 2。对于较大的 Δ , 较短的替代信号反映在 GPi 输出中, 因此, 相应的运动程序更容易实现, 而竞争运动程序则被抑制。时间精度的极限值取决于 STN 中的反弹特性 (取决于 $GABA_B$ 突触的特性和 I_T 电流)。

皮质纹状体输入冲突下的模型电路

现在, 我们考虑在输入信号冲突的情况下, 即当两个输入 (对应于冲突的运动程序 1 和 2) 在一定时间内共存时, 下丘脑苍白球神经网络的动力学。对于有冲突的皮质纹状体输入的数值模拟, 我们考虑输入信号在时间上重叠: 在输入 1 停止之前输入 2 开始一段时间 (两个输入的输入电流特性相同)。图 5b 中给出了一个典型示例。这里, 输入 1 在输入 2 引入后 500 ms 结束。GPi2 中的峰发放消失, 因此新的运动 (运动 2) 可以在输入 2 启动时开始, 而正在进行的运动 1 应该由于强烈的 GPi1 峰发放而被抑制。因此, 输出模式改变以终止正在进行的运动并促进新的运动, 即使旧运动的输入信号仍然处于活动状态。这是因为在 $t=2$ 秒时对 STN2 的高频皮质输入使 STN2 去极化, 从而导致 STN2 中尖峰的强烈反弹 (图 5c)。这种在 STN2 中的反弹会激发 GPi1 并激发 GPe2 (尽管 GPe2 仍然存在抑制输入)。这反过来又有助于抑制 GPi2 和 STN1 (否则, 会刺激 GPi2), 即使 STN1 继续接受皮质刺激。这就是网络中空间对称性因时间不对称而被破坏的原因: 网络是对称的 (每个核中的子集 1 和子集 2 是相同的), 输入 1 和输入 2 的结构是对称的 (具有相同的特征和目标互补子集), 但输入 1 和输入 2 的时间是不同的, 这反映在 GPi 子集的动态差异中。

慢 $GABA_B$ 突触影响模型电路行为

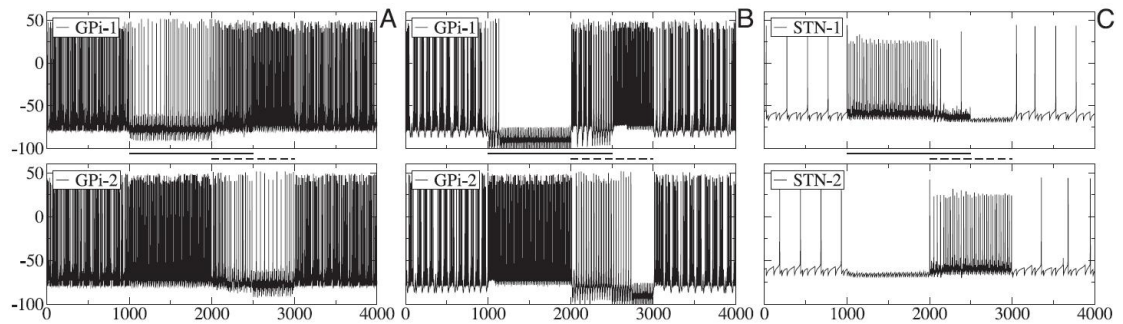


图 6: 具有弱 $GABA_B$ 突触 ($g_b=1$) (A 和 C) 和不具有 $GABA_B$ 突触 ($g_b=0$) (B) 的 BG 模型网络动力学。输入的配置与图 5 B 和 C 中的相同。在没有 $GABA_B$ 突触的网络中, 突触连接的强度被修改以补偿 $GABA_B$ 对 STN 没有 GPe 的抑制。

在两个重叠信号中新信号的检测依赖于从 GPe 到 STN 的缓慢代谢型 $GABA_B$ 突触投射。这种突触会导致 STN 的超极化, 只要 GPe 产生“紧张性峰发放”。当 GPe 停止“紧张性峰发放”时, STN 从抑制中释放, 导致 STN 中 T 型瞬时钙电流产生强烈的反弹迸发。用一个弱 $GABA_B$ 突触或完全没有 $GABA_B$ 突触的网络进行数值模拟, 证实了慢 $GABA_B$ 突触的作用 (图 6)。没有这些 $GABA_B$ 突触的神经网络受上述相同的重叠皮质纹状体输入的影响。由于 STN 的苍白球抑制总量发生了变化, GPi 的动力学不像图 5 中的例子 (静默与高频峰发放) 那

么极端，但 GPi 动力学的一般规律很容易看出。当任何时刻只有一个输入存在时，GPi 活动促进运动程序 1，并抑制运动程序 2。然而，当输入信号在时间上重叠时，BG 输出核的两个子集 GPi1 和 GPi2 都会产生高频尖峰（图 6a 和 b）。因此，对应于两个不同的运动程序的两个丘脑皮质电路都被抑制，不进行任何运动。这可以解释为一种无运动状态，在这种情况下，STN 中没有由 GABA_B 突触和短暂的钙 T 电流提供的反弹迸发（图 6c）。因此，空间对称性不能因时间对称性的破坏而被破坏，网络也失去了区分输入的能力。

GPe-STN 连接的不可逆结构是模型电路功能的关键

本文所考虑的网络结构包括 GPe 与 STN 子集之间的不可逆耦合。这个假设的网络组织有助于区分与苍白球下丘脑神经网络竞争的皮质纹状体输入。我们研究了 GPe 和 STN 之间的相互作用链接（图 2 中网络中相互作用链接除外）是否影响这种能力。增加弱突触强度的相互作用链接（非相互作用链接强度的 5%）不会影响网络响应冲突输入的性能，但随着相互联系突触强度的增加，区分相互冲突的运动程序的能力逐渐丧失。因此，网络行为与 GABA_B 突触弱时观察到的网络行为相似（图 7）：两个 GPi 片段都被激活，这导致了丘脑的抑制和旧运动程序的执行，这是一种类似失运动症的情况。这种效应的一个合理解释是，当 STN 受到皮层的刺激时，相互联系向 STN 提供负反馈。因此，STN 发放率变低，皮质纹状体信号 2 开始时没有活动反弹迸发（图 7），并且无法区分皮质纹状体输入。请注意，即使在目前的情况下，相互连接并不影响模型子集的强直行为，但对于其他参数值，它们可能有助于基线状态下振荡活动的发生[考虑了具有各种耦合类型的 STN-GPe 模型网络中的振荡 [15];这些振荡与 PD 震颤的关系尚不清楚。

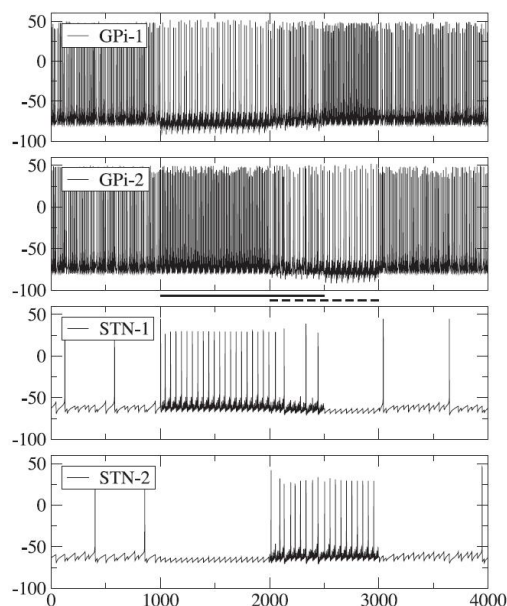


图 7: 在 GPe 和 STN 之间有额外相互作用链接的 BG 模型的动力学（这些链接的突触强度是不可逆链接强度的一半）。显示了 GPi 和 STN 膜电位轨迹。

讨论

促进期望的运动项目和抑制竞争的运动项目

根据目前对 BG 生理学的理解，从苍白球抑制释放丘脑皮质回路允许运动执行。在我们

的模型网络中，GPI 中有两个不同的子集；两个子集的激活对应于没有移动，而一个或另一个子集的停用对应于执行两个不同的运动程序中的一个。在模型电路的基线动力学中(图 3)，两个 GPI 亚组均以高速率进行强直放电，因此所有丘脑皮质电路都处于苍白球抑制下，不可能移动。传入的皮质纹状体信号作用于抑制 GPI 子集之一的活动(取决于该信号的空间模式，该信号针对哪个子集)。仿真结果表明，由于慢 GABA_B 突触的作用、STN 神经元的反弹特性以及 STN 与 GPe 亚群之间连接的非相互作用结构，该网络能够进行这种鉴别，并且只支持一个运动程序。

提出了 BG 中行为选择的网络模型 (12, 43)。在这些网络中，最“突出”的输入是通过使用横向抑制来选择的，并且在特定的神经元和特定的运动程序之间有一个硬连线的对应关系。特别地，文献 43 中讨论的研究假设，纹状体侧抑制的功能障碍(通过 winner-takes-all 机制起作用)直接导致 PD 中运动程序控制的失败。相比之下，目前的模型并不是设计用来检测许多在纹状体-苍白球-丘脑下通路中最显著的作用。相反，它处理的是抑制与正在执行的运动程序相冲突的运动程序。苍白球或 STN 内的一组神经元是根据皮质纹状体的活动而动态形成的。代表这个组的模型子集可以包含从一个时刻到下一个时刻的不同组真实神经元。

BG 模型网络的运动功能减退的行为

PD 运动症状包括运动功能减退：失运动和运动迟缓。当 GPI 的两个子集都变得活跃并显著抑制丘脑皮质回路时，模型网络中会出现类似运动的行为，从而阻止任何运动程序的便利化。这一情况是在受竞争性皮质纹状体输入影响的破坏模型网络的数值模拟中观察到的。如果 GABA_B-GPe 到 STN 投设较弱或不存在，那么这两个 GPI 子集都是活动的，这是低动力行为的特征。在本模型研究中，关于 GABA_B 突触对网络功能影响的预测需要在体内或体外实验中进行确认。该模型的一个相关预测是，帕金森病症状应伴有从 GPe 到 STN 的代谢型氨基酸能预测功能缺陷。要确定这种情况是否发生在帕金森氏症背景中，需要研究帕金森氏多巴胺能变性背景中的变化。

除了非互相作用的连接外，引入 BG 核亚群之间相互连接的模型网络也导致了失运动症动力学。在 PD 患者中，对 GPI 被动运动的神经元反应的特异性丧失 (22, 44)，而远端神经区域的活动之间的相关性增加 (45)。相互连接的作用(在正常情况下会被抑制)可能是导致特异性丧失的一种机制。从模型中得出的第三个预测可以通过检查可能伴随接收场扩展的连接结构的变化来预测。关于所观察到的特异性丧失在低动力行为中的作用的进一步预测，可能是由本文所提出的更大版本的网络的建模研究得出的。

对 PD 患者在特定运动任务中的表现进行的研究表明，尽管运动序列的组成部分的运动比健康受试者的运动慢，但如果该序列涉及到肌肉群之间的切换，则运动序列的运动会更加慢 (41,42)。观察到的网络行为变化伴随着不同运动程序之间切换的缺陷，这让人联想到运动切换的缓慢。GABA_B 受体的功能和 STN 细胞在体内的反弹特性尚不清楚；模型中的这些现象可能提供了避免低动力行为的机制。

用于控制许多运动程序的 BG 模型网络

我们的最小模型只描述了两个不同的运动程序的控制。我们认为，该网络可扩展到大量的苍白球和 STN 亚群，这些亚群需要研究在持续行为期间伴随流体运动的单个运动程序之间的聚焦激活和快速转换的机制。在较大的网络中，可以实现连接的空间模式。该网络将包括从 GPe 到 STN 的“非中心”抑制投射，允许抑制干扰持续运动的运动程序。然而，要完全理解 BG 运动程序控制，还需要对皮层和纹状体输入到大脑皮层/STN 网络的时空模式进

行更详细的建模，这对于丘脑下部网络中适当细胞群的瞬时形成是必要的。

我们感谢 J.W.Mink 博士和 C.J.Wilson 博士对之前版本的手稿发表的评论。这项工作得到了国家卫生研究院 NS39121 和 MH47150 的资助。

参考文献

1. Albin,R.L.,Young,A.B.&Penney,J.B.(1989)*TrendsNeurosci.*12,366–375.
2. Alexander, G. E., Crutcher, M. D. & DeLong, M. R. (1990) *Prog. Brain Res.* 85, 119–146.
3. DeLong, M. R. (1990) *Trends Neurosci.* 13, 281–285.
4. Mink, J. W. (1996) *Prog. Neurobiol.* 50, 381–425.
5. Wichmann, T. & DeLong, M. R. (1996) *Curr. Opin. Neurobiol.*
6. 751–758. 6. Levy, R., Hazrati, L. N., Herrero, M. T., Vila, M., Hassani, O. K., Mouroux, M., Ruberg, M., Asensi, H., Agid, Y., Feger, J., et al. (1997) *Neuroscience* 76, 335–343.
7. Bar-Gad, I. & Bergman, H. (2001) *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 689–695.
8. Bergman, H. & Deuschl, G. (2002) *Movement Disorders* 17, Suppl., S28–S40.
9. Houk, J., Adams, J. & Barto, A. (1995) in *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*, eds. Houk, J. C., Davis, J. L. & Beiser, D. G. (MIT Press, Cambridge, MA), pp. 249–270.
10. Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. (1997) *Science* 275, 1593–1599.
11. Berns, G. S. & Sejnowski, T. J. (1998) *J. Cognit. Neurosci.* 10, 108–121.
12. Gurney, K., Prescott, T. J. & Redgrave, P. (2001) *Biol. Cybern.* 84, 411–423.
13. Gillies, A. J. & Willshaw, D. J. (1998) *Proc. R. Soc. London Ser. B* 265, 2101–2109.
14. Humphries, M. D. & Gurney, K. N. (2001) *Neural Netw.*14, 845–863.
15. Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C. & Wilson, C. J. (2002) *J. Neurosci.* 22, 2963–2976.
16. Kimura, M. & Matsumoto, N. (1997) *Adv. Neurol.* 74, 111–118.
- Georgopoulos, A. P., DeLong, M. R. & Crutcher, M. D. (1983) *J. Neurosci.* 3, 1586–1598.
18. Anderson, M. E. & Horak, F. B. (1985) *J. Neurophysiol.* 54, 433–448.
19. Mink, J. W. & Thach, W. T. (1991) *J. Neurophysiol.* 65, 330–351.
20. Turner, R. S. & Anderson, M. E. (1997) *J. Neurophysiol.* 77, 1051–1074.
21. Wenger, K. K., Musch, K. L. & Mink, J. W. (1999) *J. Neurophysiol.* 82, 2049–2060.
22. Boraud, T., Bezdard, E., Bioulac, B. & Gross, C. E. (2000) *J. Neurophysiol.* 83, 1760–1763. 23. Mink, J. W. & Thach, W. T. (1993) *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 950–957.
24. Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawagoe, R. (2000) *Physiol. Rev.* 80, 953–978.
25. Boraud, T., Bezdard, E., Bioulac, B. & Gross, C. E. (2002) *Prog. Neurobiol.* 66, 265–283.
26. Wilson, C. J. (1998) in *Synaptic Organization of the Brain*, ed. Shepherd, G. M. (Oxford Univ. Press, New York), pp. 329–375.
27. Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. & Bevan, M. D. (2000) *J. Anat.* 196, 527–542.
28. Gerfen, C. R. (1992) *Annu. Rev. Neurosci.* 15, 285–320.
29. Flaherty, A. W. & Graybiel, A. M. (1994) in *Movement Disorders* 3, eds. Marsden, C. D. & Fahn, S. (Buterworth-Heinemann, Oxford), pp. 3–27.
30. Miller, R. & Wickens, J. R., eds. (2000) *Brain Dynamics and Striatum Complex* (Harwood Academic, Amsterdam).
31. Bevan, M. D. & Wilson, C. J. (1999) *J. Neurosci.* 19, 7617–7628.
32. Bevan,M.D.,Wilson,C.J.,Bolam,J.P.&Magill,P.J.(2000)*J.Neurophysiol.* 83, 3169–3172.

33. Beurrier,C.,Bioulac,B.&Hammond,C.(2000)*J.Neurophysiol.*83,1951–1957.
34. Kita, H. & Kitai, S. T. (1991) *Brain Res.* 564, 296–305.
35. Nambu, A. & Llinas, R. (1994) *J. Neurophysiol.* 72, 1127–1139.
36. Cooper, A. J. & Stanford, I. M. (2000) *J. Physiol.* 527, 291–304.
37. Charara, A., Heilman, T. C., Levey, I. A. & Smith, Y. (2000) *Neuroscience* 95, 127–140.
38. Smith, Y., Charara, A., Paquet, M., Kieval, J. Z., Pare, J. F., Hanson, J. E., Hubert, G. W., Kuwajima, M. & Levey A. I. (2002) *J. Chem. Neuroanat.* 22, 13–42.
39. Destexhe, A., Mainen, Z. F. & Sejnowski, T. J. (1998) in *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Channels*, eds. Koch, C. & Segev, I. (MIT Press, Cambridge, MA), pp. 1–25.
40. Magill, P. J., Bolam, J. P. & Bevan, M. D. (2001) *Neuroscience* 106, 313–330.
41. Benecke, R., Rothwell, J., Dick, J., Day, B. & Marsden, C. (1987) *Brain* 110, 361–379.
42. Weiss, P., Stelmach, G. E. & Hefter, H. (1997) *Brain* 120, 91–102.
43. Wickens, J. (1993) *A Theory of the Striatum* (Pergamon, Oxford).
44. Filion, M., Tremblay, L. & Bedard, P. J. (1988) *Brain Res.* 444, 165–176.
45. Bergman,H.,Feingold,A.,Nini,A.,Raz,A.,Slovin,H.,Abeles,M.&Vaadia, E. (1998) *Trends Neurosci.* 21, 32–38.