

尖峰时间依赖性可塑性

Spike Timing Dependent Plasticity (STDP)

J. Sjöström and W. Gerstner

Scholarpedia, 5(2):1362 (2010)

(Song Jian, translate)

尖峰时间依赖性可塑性(Spike Timing Dependent Plasticity, STDP)是一种由突触前和突触后神经元尖峰之间紧密的时间相关性诱导的时间不对称 Hebbian 学习。与其他形式的突触可塑性一样,人们普遍认为,突触可塑性是大脑学习和信息储存的基础,也是大脑发育过程中神经回路发展和完善的基础(例如, Bi 和 Poo, 2001; Sjöström 等人, 2008)。在 STDP 中,突触后动作电位前几毫秒的突触前峰反复到达导致许多突触类型的长时程增强(LTP),而突触后峰反复到达导致同一突触的长时程抑制(LTD)。突触的变化被称为 STDP 功能或学习窗口,是突触前和突触后动作电位相对时间的函数。STDP 函数随峰值相对时间的快速变化,表明了毫秒级上实现时间编码方案的可能性。

目录

1 实验性 STDP 方案.....	2
2 基础的 STDP 模型.....	2
3 STDP 模型的变体.....	3
3.1 在线实现 STDP 模型.....	3
3.2 权重依赖:硬边界和软边界.....	4
3.3 权重变化:突触前和突触后表达.....	5
3.4 瞬时全对全与最近邻域的峰相互作用.....	5
3.5 STDP 的三重法则.....	5
3.6 自我平衡的条件.....	6
3.7 电压依赖性.....	6
3.8 生物物理模型.....	6
4 STDP 与其他学习规则的关系.....	7
4.1 STDP 和 Hebbian 学习规则.....	7
4.2 STDP 与基于速率的学习规则.....	7
4.3 STDP 和 Bienenstock-Coopers-Munro(BCM)规则.....	8
5 功能的结果.....	9
5.1 峰-峰相关性.....	9
5.2 减少延迟.....	9
5.3 时间编码.....	9
5.4 速率标准化.....	10
6 实验结果和开放问题.....	10
6.1 STDP 的多样性.....	10
6.2 生物物理和生化机制.....	11
6.3 反向传播动作电位的作用.....	11
6.4 STDP 中的电压依赖性和协作性.....	11
6.5 长时程增强的诱导与表达.....	12
6.6 长期增强的维持.....	13
6.7 神经调节剂的影响.....	13
6.8 离散或连续突触.....	13

1 实验性 STDP 方案

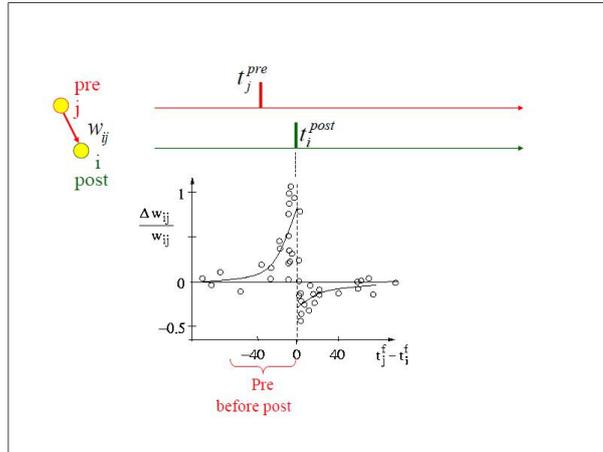


图 1.1: STDP 函数显示了突触连接在 60 次突触前和突触后峰值相对时间的变化。

Bi 和 Poo(1998)的重新绘制。

在典型 STDP 方案(Markram 和 Sakmann, 1997; Bi 和 Poo, 1998; Sjöström 等人, 2001)中, 突触在通过注射短电流脉冲使突触后神经元放电之前或之后不久, 通过刺激突触前神经元(或突触前通路)被激活。以固定频率(例如 10Hz)重复配对 50-100 次。突触的权重是以突触后电位的幅度(或初始斜率)来衡量的。突触权重的变化与突触前峰到达和突触后放电之间的相对时间有关, 见图 1。生成的图是 STDP 函数或学习窗口。值得注意的是, 不同的突触类型可能具有不同形式的 STDP 功能(Abbott 和 Nelson, 2000; Bi 和 Poo, 2001)。与其他许多突触可塑性诱导方案相比, STDP 尤其具有吸引力, 因为它被认为在生物学上是合理的。在完整的大脑中, 动作电位常常被精确地定时以适应外界的刺激, 尽管这并不适用于所有的大脑区域和细胞类型。然而, 在这种情况下, STDP 很可能被诱发, 许多研究提供了确凿的证据, 证明事实确实如此(Zhang 等人, 1998; Allen 等人, 2003; Jacob 等人, 2007; Meliza 和 Dan, 2006)。

2 基础的 STDP 模型

突触前神经元 j 突触的权重变化 Δw_j 取决于突触前峰到达和突触后峰间的相对时间。让我们通过计算突触前峰的数量来命名突触前尖峰到达突触 j 的时间 t_j^f , 其中 $f=1,2,3,\dots$ 。类似的, t_i^n 标记着突触后神经元的放电时间, 其中 $n=1,2,3,\dots$ 。所以, 刺激方案对突触前和突触后的刺激引起的总权重 Δw_j 变化是(Gerstner 等人, 1996, Kempter 等人, 1999):

$$\Delta w_j = \sum_{f=1}^N \sum_{n=1}^N W(t_i^n - t_j^f)$$

其中 $W(x)$ 表示图 1 中所示的一个 STDP 函数(也称为学习窗口)。STDP 函数 $W(x)$ 的常用选择如下:

$$W(x) = A_+ \exp(-x/\tau_+) \quad \text{for } x > 0$$

$$W(x) = -A_- \exp(-x/\tau_-) \quad \text{for } x < 0$$

已将该式应用于实验数据(Zhang 等人, 1998)和模型(Song 等人, 2000)。其中的参数 A_+ 和 A_- 可能依赖突出点权重 w_j 的电流值。时间常数大约是 $\tau_+=10\text{ms}$ 和 $\tau_-=10\text{ms}$ 。

3 STDP 模型的变体

3.1 在线实现 STDP 模型

具有 STDP 函数(如式(2)所示)的尖峰时间依赖性可塑性可以在使用以下假设的在线更新规则中实现。每一个突触前峰的到来都会留下一个痕迹 $x_j(t)$ ，这个痕迹在峰到来的那一刻会更新一个数量 $a_+(x_j)$ ，而在没有峰的情况下会指数衰减：

$$\tau_+ \frac{dx_j}{dt} = -x_j + a_+(x_j) \sum_f \delta(t - t_j^f)$$

该变量的生物物理性质不需要详细说明，但潜在的候选者是与突触后受体结合的谷氨酸的量；或开放状态下 NMDA 受体的比例。同样地，每一个突触后的突起都会留下痕迹 y ：

$$\tau_- \frac{dy}{dt} = -y + a_-(y) \sum_n \delta(t - t^n)$$

在突触后峰值时增加一个量 $a_-(y)$ 。这个轨迹可以解释为反向传播的动作电位在突触处引起的电压；或者是由于反向传播的动作电位引起的钙离子进入。然后是权重变化

$$\frac{dw_j}{dt} = A_+(w_j)x(t) \sum_n \delta(t - t^n) - A_-(w_j)y(t) \sum_f \delta(t - t_j^f)$$

因此，在突触后放电的瞬间，权重增加了多少取决于突触前峰留下的痕迹 x 的值。同样地，权重在突触前峰时被按比例降低，与之前突触后峰留下的痕迹 y 成比例。对式(5)进行积分，得到式(2)，参见图 2。

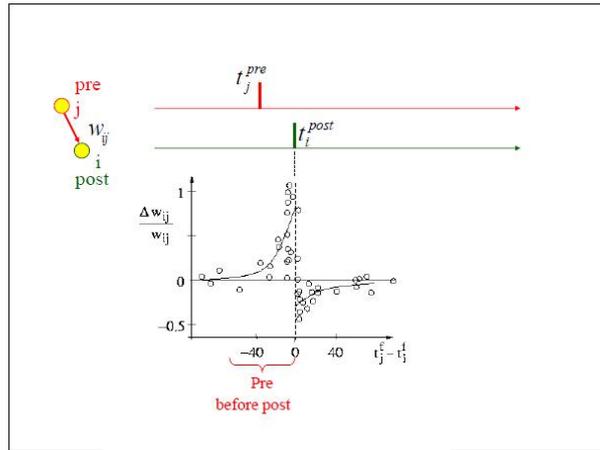


图 1.2: 可以通过局部变量来实现与尖峰计时相关的可塑性(Spike-Timing Dependent Plasticity)。上图:突触前突在突触后突的瞬间会留下一个 $x_j(t)$ 的痕迹(箭头所示)。权重变化与 $x_j(t_n)$ 值成比例。下图:突触后突峰留下的痕迹 $y(t)$ 在突触前突峰的瞬间被读出(箭头)。

3.2 权重依赖: 硬边界和软边界

由于生物学上的原因, 我们希望将突触的权重保持在一个范围内, 即 $w^{min} < w_j < w^{max}$, 这个范围可以通过对函数 $A_+(w_j)$ 和 $A_-(w_j)$ 的适当选择来实现, 为了简单起见, 大多数模型的下界设置为零, 即 $w^{min}=0$ 。以下是一种选择:

$$A_+(w_j) = (w^{max} - w_j)\eta_+ \quad \text{和} \quad A_-(w_j) = w_j\eta_-$$

具有正的常数 η_+ 和 η_- , 称为软边界或乘法权依赖。另一种选择:

$$A_+(w_j) = \Theta(w^{max} - w_j)\eta_+ \quad \text{和} \quad A_-(w_j) = \Theta(-w_j)\eta_-$$

被称为硬边界, 参见图 3。这里 $\Theta(x)$ 表示 Heaviside 阶跃函数。在实践中, 硬边界是指具有固定参数 η_+ 和 η_- 的更新规则, 并一直使用到达到边界为止 (Gerstner 等人, 1996; Kempter 等人, 1999; Roberts 等人, 1999; Song 等人, 2000)。软边界意味着, 对于大权重, 突触抑制支配着增强 (Kistler 和 van Hemmen, 2000; van Rossum 等人, 2000; Rubin 等人, 2001)。可以在这两种情况之间插入 (Guetig 等人, 2003)。

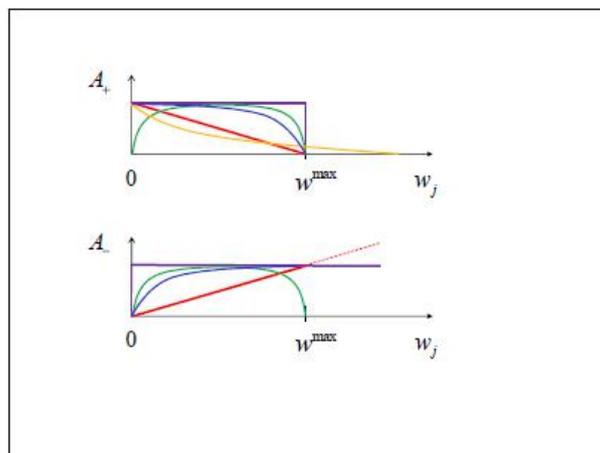


Fig.1.3: 上图: 如果参数 $A_+(w_j)$ 具有硬边界(洋红色)、线性软边界(红色)、 w^{max} 处的非线性软边界(蓝色)或双侧非线性软边界(绿色), 则增强保持有界。与黄色的重量依赖, 增强是越小的重

量越大, 但没有一个固定的上限。底图: 类似地, 抑制在零权值时停止, 为 $A_-(w_j)$ 选择一些界限。

3.3 权重变化: 突触前和突触后表达

在绝大多数突触可塑性模型中, 突触效能的变化表现为突触增益 Δw_j 的变化, 这实际上相当于突触可塑性表达的突触后位点。然而, 在生物神经网络中, 表达位点可以是突触前的 (Markram 和 Tsodyks, 1996; Sjöström 等人, 2003), 也可以是突触后的 (Lisman, 2003), 或者两者兼而有之 (Sjöström 等人, 2007)。这一点很重要, 因为可塑性的表达轨迹对突触的信息传递具有重要的意义。例如, 突触前表达的增强通过增加释放的概率导致更多的短期抑制, 从而导致增加动态增益控制 (Abbott 等人, 1997)。这使得增强的突触对时间相干性更敏感, 而不是绝对的放电率 (Tsodyks 和 Markram, 1997)。只有少数 STDP 模型在突触前表达可塑性的同时 (Costa 等人, 2015) 或代替 (Senn 等人, 2000) 突触后表达。然而, 突触前表达的可塑性可以赋予神经网络惊人的计算特性, 如更快速地重新学习被遗忘的信息, 或发展具有更好辨别能力的接受域 (Costa 等人, 2015)。因此, 在 STDP 模型中考虑只改变突触增益 Δw_j 的选择的影响是重要的, 因为它不是一个中立的选择。

3.4 瞬时全对全与最近邻域的峰相互作用

如果式(2)的总和包括所有突触前和突触后的尖峰, 那么所有的尖峰对的贡献是相等的。这种情况被称为全对全 (all-to-all) 峰相互作用 (spike interaction) (图 4)。在式(5)的机制更新规则中, 最近邻域交互 (nearest-neighbor interaction) 可以实现如下。突触后电位的增强应该只取决于最近一次突触前电位的增强时间。为了实现这一点, 假设轨迹变量 x 在突触前峰时增加了一个量 $a+(x)=1-x$, 其中 x 表示更新之前变量 x 的值。换句话说, x 的更新不是累积的, 而是始终保持一个固定的值, 这样就消除了之前峰值的影响; 参见 Morrison 等人 (2008) 的综述。

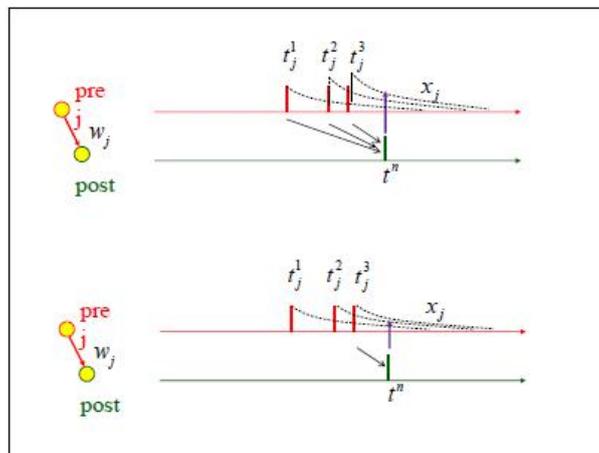


图 1.4: 顶图: 所有三个突触前突峰 (黑色箭头) 与后期突触后突峰 (All-to-All 相互作用) 相互作用。这可以通过累积的踪迹 $x_j(t)$ 来实现。底图: 只有最近的突触前突峰 (黑色箭头) 与后来的突触后突峰 (最近-邻近的相互作用) 相互作用。这可以通过踪迹 $x_j(t)$ 来实现, 它在每个突触前突点之后以相同的值开始。

3.5 STDP 的三重法则

在式(1)中, 峰峰之间的成对相互作用可以预测重复 60 次前后配对 (比如, 突触前峰比突触后峰早 10 毫秒) 会得到相同的结果, 而这与峰峰配对是在 1Hz 还是 5Hz 是无关的。在 25Hz 以上的频率下, 成对的相互作用模型会预测电位的降低, 因为除了 10 毫秒的前-后对, 30 毫秒的虚拟后-前对还会产生——这会导致抑制。然而, 在实验中观察到相反的情况 (Senn 等人,

2001; Sjöström 等人, 2001)。如果我们假设 STDP 实验中增强的基本构件不是式(1)中假设的成对相互作用, 那么 STDP 实验的频率依赖性是可以解释的, 而是两个突触后和一个突触前的三重相互作用(见图 5)。如果一个使用两个突触后的轨迹 y_1 和 y_2 和两个不同的时间常数, 而不是一个单一的轨迹, 这样的三重相互作用可以在机械模型中实现(Pfister 和 Gerstner, 2006)。这样的模型也与显式三重态实验兼容(Wang 等人, 2005), 而基于成对的模型则不兼容。

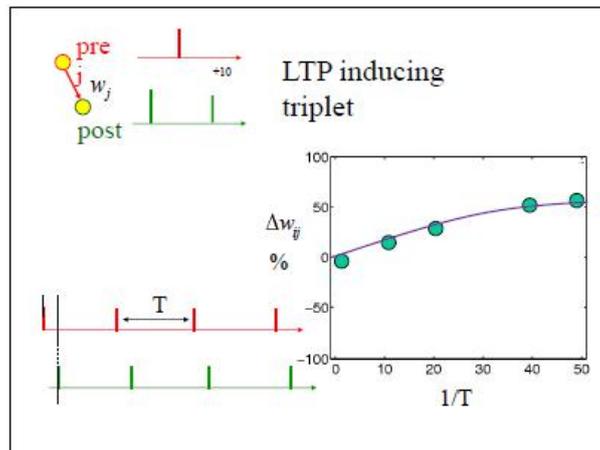


图 1.5: 顶图: 在三重态模型中, LTP 的基本组成部分不是一对, 而是 1 个突触前和 2 个突触后峰值的组合。底图: LTP 的频率依赖性。在不同的时间间隔 T 重复相同的 10ms 前后配对次数。在右侧, LTP 的数量是重复频率 $1/T$ 的函数, 在 Sjöström 等人(2001)之后重新绘制。

3.6 自我平衡的条件

除了上述基于配对和基于三重的 STDP 效应外, 我们还可以考虑另一种 STDP 模型, 在该模型中, 一个孤立的突触后或突触前峰会引起突触权重的微小变化, 即使不与另一个突峰配对。这些项可以在模型中用于产生突触后神经元总输入的稳态控制(Kempster 等人, 1999; van Rossum, 2001)。

在 STDP 模型中实现内稳态的另一种可能性是通过使式(2)中的参数 A -依赖于以秒为时间尺度计算的平均运行速率(Pfister 和 Gerstner, 2006)。

3.7 电压依赖性

STDP 的实验和模型表明, 突触权重的变化是由突触前和突触后的短时间相关性引起的。然而, 在其他的实验中, 突触前的峰与突触后神经元的固定去极化(例如, 在电压钳下)配对, 表明突触后的峰并不是诱导突触长期增强和抑制的必要条件(Artola 等人, 1990; Ngezahayo 等人, 2000; Sjöström 等人, 2004)。此外, 在动作电位产生前, 突触后神经元的电压会影响突触的变化方向, 即使是固定了峰时间(Sjöström 等人, 2001), 这说明突触后电压比峰时间更基本。事实上, 突触可塑性模型假设突触前峰值到达和突触后电压之间存在配对, STDP 模型是一个特例(Brader 等人, 2007; Clopath 等人, 2008)。

3.8 生物物理模型

由于参与诱导长期增强和抑制的信号链部分未知, STDP 的模型多为现象学模型。然而, 一些模型试图用特定的生物物理量来识别变量, 如轨迹和上述机械模型中的变量。几个例子:

①Senn-Markram-Tsodyks 模型。该模型与上述的机械性三联体模型具有相同的特征，并识别了一些具有 NMDA 受体内部状态和未指定的第二信使的变量(Senn 等人, 1997; 2001)。

②Karmarkar-Buonomano 模型。该模型强调了上调(upregulation)和下调(downregulation)的通路是独立的，并从 NMDA 受体、钙和反向传播动作电位等方面解释了内部变量(Karmarkar 和 Buonomano, 2002)。

③Shouval 模型。Shouval 模型从突触附近的细胞内钙浓度控制突触权重的上升和下降的假设开始(Shouval 等人, 2002)。

④Rubin 等人的模型。该模型详细描述了将钙离子时间过程转化为突触权重变化的一些信号传递步骤(Rubin 等人, 2005)。

⑤Lisman 模型。该模型关注 CaMKII 的自磷酸化作为记忆形成的关键步骤(Lisman 和 Zhabotinsky, 2001; Lisman, 2003)。钙基模型可以简化并显示 STDP (Graupner 和 Brunel, 2007)。

4 STDP 与其他学习规则的关系

4.1 STDP 和 Hebbian 学习规则

STDP 可以看作是一个基于峰的 Hebbian 学习规则构想。Hebb 指出，如果突触前神经元“反复或持续地参与激活”突触后神经元，则突触应得到加强(Hebb, 1949)。这个构想表明了两个神经元放电之间的潜在因果关系。因果关系要求突触前神经元比突触后神经元稍早激活。事实上，在标准的 STDP 实验中，在锥体神经元的突触上，突触的增强发生在事前-事后定时，这与 Hebb 的假设一致。然而，Hebb 并没有假设突触减弱的存在(Hebb, 1949)。在典型的 STDP 学习规则中，连接强度减弱的时间窗的存在在某种意义上是对 Hebbian 假设的扩展。然而，突触弱化的存在早在 STDP 发现之前就被假定了。Stent 早在 1973 年就提出，突触前细胞与突触后细胞持续不活跃的输入应该被削弱(Stent, 1973)。与 STDP 相比，一个重要的区别是对 Hebb 假设的 Stent 的扩展不强调时间对比，只强调持续性的不一致性(Stent, 1973)，因此，与 STDP 相比，它更类似于异突触 LTD(Sjöström 等人, 2008)。另一方面，标准 STDP 具有典型的时间不对称性(图 1; Caporale 和 Dan, 2008; Abbott 和 Nelson, 2000; Sjöström 等人, 2008)。

4.2 STDP 与基于速率的学习规则

在突触前和突触后神经元放电时间的平稳泊松统计假设下，STDP 函数最相关的方面是它的积分，STDP 模型可以映射到一个等价的基于速率的学习规则(Kempton 等人, 1999)。在突触前和突触后放电独立的假设下，总权重变化为：

$$\Delta w_{ij} = \alpha f_i(t) f_j(t)$$

其中 $f_j(t)$ 和 $f_i(t)$ 表示一段时间 T 内突触前和突触后神经元的平均放电率，而且 $\alpha = \int W(s) ds$ 是对学习窗口的积分。如果积分为正，则 STDP 与标准的基于速率的 Hebb 学习相同。对于通常用于建模的负积分，STDP 对应于反 Hebb 速率规则。

然而，突触前和突触后放电的独立性的假设显然是错误的，因为它忽略了两个神经元相互作用产生的因果关系。如果将突触后神经元描述为具有速率的非齐次泊松过程，就可以实现到速率模型的更精确映射：

$$f_i(t) = \gamma \sum_j \sum_f \varepsilon(t - t_j^f)$$

其中 t_j^f 表示由速率 $f_j(t)$ 的泊松过程产生的突触前神经元的峰时间, $\varepsilon(s), s > 0$ 描述突触后电位的时间过程。在一个周期 T 内的整体权重的改变如下:

$$\Delta w_{ij} = \alpha f_i(t) f_j(t) + \beta f_j(t)$$

其中 $\beta = \gamma \int_0^\infty \varepsilon(s) W(s) ds$ 是对学习窗口的“因果”部分的积分, 即, 在任何时候都存在“事前-事后”关系 (Kempster 等人, 1999)。对于标准 STDP 模型, 即一般来说, 突触前的峰到达会导致突触的平均的正向变化, 因为这可能会引起突触后的放电。这常常与 STDP 函数 $\alpha < 0$ 上的负积分相结合, 使得突触前和突触后放电的随机配对, 导致突触的减少 (Gerstner 等人, 1996; Song 等人, 2000)。这种选择的功能后果将在下面讨论 (请参阅速率标准化)。

4.3 STDP 和 Bienenstock-Coopers-Munro (BCM) 规则

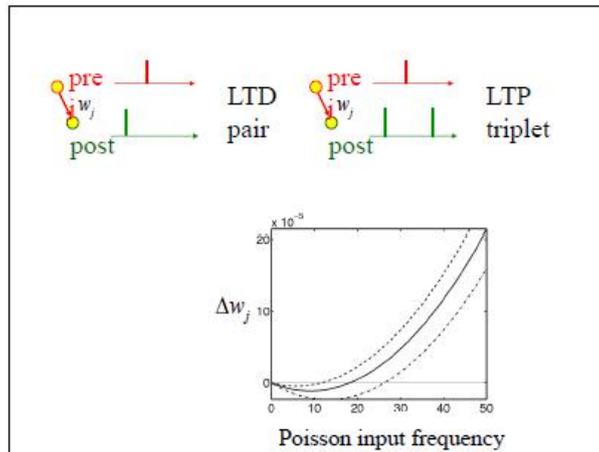


图 1.6: STDP 规则 (顶部), 其中后-前配对导致 LTD, 后-前-后三元组导致 LTP 为泊松输入生成重量变化的频率依赖性, 如 BCM 模型 (底部)。

STDP 也与一个非线性速率模型有关, 在这个模型中, 权重变化线性地依赖于突触前速率, 而非线性地依赖于突触后速率 (Bienenstock 等人, 1982)。这可以通过两种不同的方式实现。第一种可能是使用最近邻而不是全对全耦合来实现标准 STDP (参见上文)。这导致了与 BCM 规则一致的非线性 (Izhikevich 和 Desai, 2003)。第二种可能性是使用一个三联体 STDP 规则 (参见上文), 而不是标准的基于配对的规则 (图 6)。如果增强需要两个突触后峰和一个突触前峰的三联体 (在时间上的前后或前后触发), 而抑制是通过前-后配对的相互作用来建模的, 那么在上述泊松放电假设下的等效速率模型为:

$$\Delta w_{ij} = a_+ [f_i]^2 f_j - a_- f_i f_j = \psi(f_i - \theta) f_j$$

其中 θ 描述用于增强的最小突触后频率, ψ 是一个二次函数(Pfister 和 Gerstner, 2006)。如果抑制程度随平均突触后频率增加, 则阈值随平均突触后频率改变。在这种情况下, STDP 的三重规则与 BCM 规则相同(Bienenstock 等人, 1982)。

5 功能的结果

如上所述, STDP 模型可以在突触前和突触后神经元泊松放电的假设下与速率模型相关。因此 STDP 规则继承了速率模型的功能结果。特别是突触学习对主成分分析的潜力;易于接受的领域发展;如果从基于速率的模型切换到基于峰的模型, 集群和映射形成不会发生根本的变化(Kempler 等人, 1999; Song 和 Abbott, 2001)。在本节的其余部分中, 我们将重点讨论 STDP 特有的方面, 并超越基于速率的学习的已知特性。

5.1 峰-峰相关性

兴奋性突触峰的到来所引起的突触后去极化使突触后神经元更容易被激活。在所有的尖峰神经元模型(包括由突触前输入驱动的泊松模型)中, 这导致了突触前和突触后神经元尖峰在毫秒时间尺度上的相关性。在 STDP 模型中, 这些峰-峰相关性有助于学习(Kempler 等人, 1999), 但在标准的学习速率模型中完全被忽略。参见“STDP 与基于速率的学习规则”一节。

5.2 减少延迟

假设一个突触后神经元在几毫秒内连接到 N 个突触前神经元, 这些神经元依次按 1-2-3-...-N; 请参见图 7。假设突触输入使突触后神经元在突触前神经元 N-1 和 N 之间发生放电。由于 STDP 神经元 N 的突触后神经元的连接是削弱了(因为事前-事后时间)而连接神经元 N-1, N-2, N-3...突触后神经元被加强(因为适当的事前-事后放电)。同样的刺激重复几次后, 突触后神经元会更早活动, 也就是说, 由于输入更强, 反应潜伏期会缩短。因此突触后峰的时间是向前移动的(Song 等人, 2000; Mehta 等人, 2000)。

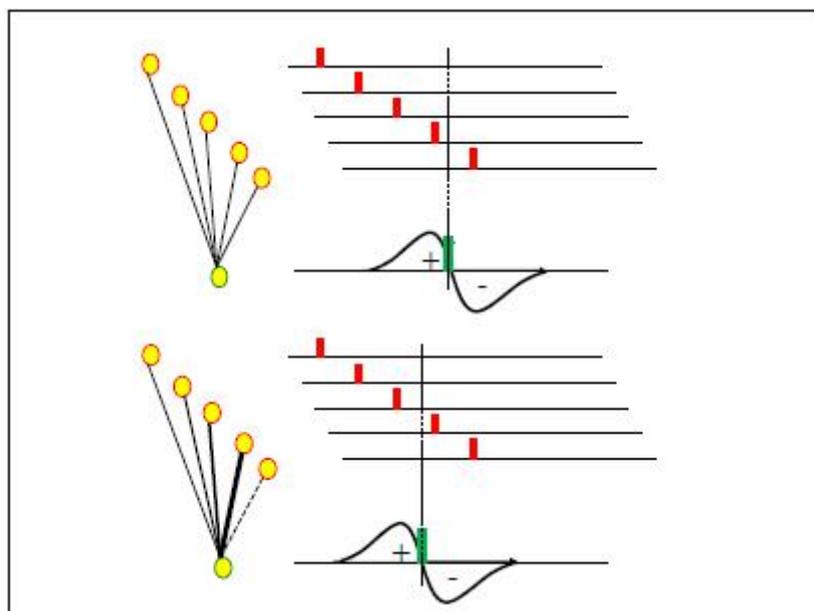


图 1.7:上图:突触前神经元一个接一个地形成环状, 使突触后神经元重新形成单个动作电位(绿色竖条)。STDP 功能将加强那些在突触后高峰之前被激活的突触。下图:如果刺激模式重复新的突触重量, 则突触后神经元的反应会更早。

5.3 时间编码

由于 STDP 对以毫秒为单位的脉冲时间非常敏感, 因此可以用于时间编码范式。例如, 在听觉通路的声源定位模型中, 突触连接的调整(Gerstner 等人, 1996); 联想记忆模型中空尖峰模式的学习(Gerstner 等人, 1993); 电鱼电感觉系统模型中可预测信号的抑制(Roberts 和 Bell, 2000); 学习时间顺序码(Guyonneau 等人, 2005); 还有很多。

5.4 速率标准化

基于速率的 Hebb 学习本质上是不稳定的: 驱动神经元达到高激活率的突触输入将进一步增强。一方面, 这种不稳定性对于使神经元检测到输入信号中的弱相关性并变得敏感是必要的。另一方面, 这不仅会导致个别突触的生长, 也会导致突触后神经元的放电率激增。在实践中, 在基于速率的学习中, 突触的生长和触发率是通过以下方式来控制:

- ①为单个权重引入上界和下界;
- ②对每个时间步长或每个事件的权重进行重新正规化。

重新标准化也可以通过权值的速率相关衰减项在线实现(Oja, 1982)。令人惊讶的是, 具有适当参数集的 STDP 模型并不需要这样一个显式的正常化步骤(Kempton 等人, 1999; Song 等人, 2000; Kempton 等人, 2001)。正如上面所讨论的部分 STDP 与基于速率的学习规则, 标准的 STDP 规则的等效速度模型如下:

$$\Delta w_{ij} = \alpha f_i(t) f_j(t) + \beta f_j(t)$$

对于参数的选择, 其中对 STDP 函数的积分是负的($\alpha < 0$), 并且事前-事后放电导致增强增强作用($\beta > 0$), 突触后神经元的放电频率有一个稳定的不动点, 虽然学习规则对突触前和突触后神经元的时间相关性很敏感(Kempton 等人, 2001)。

6 实验结果和开放问题

6.1 STDP 的多样性

STDP 在突触类型和大脑区域之间存在巨大差异(Abbott 和 Nelson, 2000)。即便如此, 经典 STDP 的时间不对称性也被很好地保存了下来, 从大鼠、青蛙、蝗虫、斑胸草雀、猫, 可能还有人类都有这种不对称性(见 Sjöström 等人, 2008; Caporale 和 Dan, 2008)。在哺乳动物中, STDP 也被发现存在于多个大脑区域, 如前额叶、嗅内、体感和视觉皮质、海马、纹状体、耳蜗核和杏仁核(Sjöström 等人, 2008; Caporale 和 Dan, 2008)。然而, 这些不同突触中控制 STDP 的活动需求是可变的。例如, LTD 和 LTP 的时间窗宽度在海马兴奋性突触处大致相等(Bi 和 Poo, 1998; Nishiyama 等人, 2000; Zhang, 2000), 而 LTD 的时间窗在几个新皮质突触上比 LTP 要宽得多(Feldman 等人, 2000; Sjöström 等人, 2001)。

对于某些突触, STDP 时序窗口与 STDP 的经典形式相反, 因此前后计时顺序会导致 LTD, 而相反的时间顺序的结果是 LTP。这些情况出现于例如, 皮质纹状体突触(Fino 等人, 2005)和长腭电鱼的电感觉叶(Bell 等人, 1997), 新皮质 L2/3 锥体神经元的抑制性连接(Holmgren 和 Zilberter, 2001)。STDP 在大鼠躯体感觉皮层棘状星状细胞连接时的时序要求再次不同: 在这里, 突触似乎不受时间顺序的限制(Egger 等人, 1999)。在新皮层第 5 层锥体神经元中, 对时间的要求也主要依赖于突触在树突树中的位置: 近端输入端执行经典 STDP, 远端突触执行“暂时性倒转(temporally inverted)”STDP 规则(Letzkus 等人, 2006)。这些相同的输入也经过非赫布的 LTD 或赫布的 LTP, 这取决于顶端树突的去极化状态(Sjöström 和 Hausser, 2006)。因

此, STDP 的活跃性需求不仅在大脑区域和突触类型上有相当大的差异, 而且在细胞内, 在不同的树突状隔间中也有差异。一个悬而未决的问题是, 这种变化有什么好处。由于突触可塑性是神经回路发育的基础(Katz 和 Shatz, 1996), 这意味着在发育过程中所涉及的 STDP 规则决定了成熟大脑的回路功能。换句话说, STDP 的这种变异性很可能不是巧合。

6.2 生物物理和生化机制

LTP 和 LTD 都依赖于细胞内钙瞬变(Calcium transients): LTP 是由短暂而强烈的突触后钙事件触发的, 而 LTD 是由更小、更长的钙升高引起的, 这一概念被称为突触可塑性中的钙假说(Sjöström 等人, 2008)。可塑性的钙依赖性是非常依赖于存在于棘中的突触后 NMDA 受体的激活: 这些 NMDA 受体检测到由于突触前突增而释放的谷氨酸和由于突触后突增而去极化的同时, 导致 LTP 期间突触后钙的超线性上升(Yuste 和 Denk, 1995; Koester 和 Sakmann, 1998; Schiller 等人, 1998)。然而, 钙假说可能过于简化了, 因为钙的其他来源, 如电压依赖性钙通道(Bi 和 Poo, 1998; Magee 等人, 1997)和其他信号机制, 如变性谷氨酸受体(Nevian 等人, 2006)也有助于 STDP。

钙内流的后一阶段是钙调蛋白, 它可能提供分水岭读取机制(watershed readout mechanism)(DeMaria 等人, 2001)来区分 LTP 和 LTD 促进的钙信号(Sjostrom 和 Nelson, 2002; Sjostrom 等人, 2008)。最终, 钙酶/钙调蛋白依赖性激 II 酶, 或 CaMKII, 受到钙瞬变的影响。这种酶被假设为通过活跃的子单元的分级来编码突触权重(Lisman, 1985; 1989; Lisman 和 Zhabotinsky, 2001; Lisman 等人, 2002)。

虽然对潜在的增强机制有相对一致的看法, 但抑制的机制尚不明确。在一种观点中, 亚线性钙总和(sublinear calcium summation)触发 LTD(Koester 和 Sakmann, 1998), 可能是因为突触后 NMDA 受体在 STDP 诱导过程中被抑制(Froemke 等人, 2005)。然而, 越来越清楚的是突触前末端也积极参与了 STDP 的诱导。特别是, 突触前定位的 NMDA 受体触发时间依赖 LTD(Sjostrom 等人, 2003; Rodriguez-Moreno 和 Paulsen, 2008)。因此, 钙假说显然是有缺陷的, 需要做更多的工作来阐明支持 STDP 的生物物理和生化机制。

6.3 反向传播动作电位的作用

以上所述的基于 NMDA 受体(NMDA-receptor-based)的棘重合探测器(spine coincidence detector), 要求动作电位从轴突小丘附近的起始区反向传播到树突树, 并一直传播到突触。然而, 如果一个突触距离细胞体很远, 反向传播的动作电位失效而进行被动传播, 那么它可能不足以使棘内的 NMDA 受体去极化, 从而使开放和钙离子流入(Golding 和 Spruston, 2002; Sjostrom 和 Hausser, 2006)。这种动作电位反向传播失败的普遍性取决于树突状分枝的生物物理特性和形态、阈上和阈下活动模式以及神经调节状态(Sjostrom 等人, 2008)。例如, 树突状去极化可能会促进失败的反向传播动作电位, 从而促进适时突触的 LTP 输入远端树突(Sjostrom 和 Hausser, 2006)。这并不是说反向传播的动作电位对于基于 NMDA 受体的 LTP 来说是至关重要的; 至少在某些情况下, 局部的树突棘可能完全取代它们(Golding 和 Spruston, 2002)。然而, 根据定义, STDP 依赖于突触后细胞中相对整体的动作电位。

6.4 STDP 中的电压依赖性和协作性

典型地, 基于 NMDA 受体的突触可塑性与突触后细胞的激活程度密切相关: 适度去极化只部分打开 NMDA 受体, 导致钙水平相对较低和 LTD, 而强去极化导致更大的钙反应和 LTP(Artola 等人, 1990; 另见上文)。与此相一致, 突触前峰与阈下突触后去极化配对导致时间依赖性抑制(Sjöström 等人, 2004; Markram 等人, 1997)。

经典 LTP 的另一个特征是协作性;认为只有与强通路同步时,一个弱通路的高频刺激会导致 LTP(McNoutton 等人, 1978)。有人认为,输入之间的这种协作性要求达到 LTP 阈值,反映了达到突触后尖峰阈值的需要。如果这一推理是正确的,那么 STDP 就不应该表现出协作性要求,因为根据定义,总是存在突触后的尖峰。然而,事实证明,即使在突触后出现峰值的情况下,新皮质 STDP 确实需要足够数量的输入被共同激活,以便诱发 LTP(Sjöström 等人, 2001)。已经证明,STDP 中的这种协作性要求是由电压依赖性引起的,因此大的去极化(例如,由于大量的同步输入)使电位增强成为可能,而小的去极化则不能(Sjostrom 等人, 2001)。这种电压依赖性至少部分是由于这样一个事实,即动作电位除非受到一个相对去极化的树突状态的促进,否则就会逆向衰减到树状树突中(Sjostrom 和 Hausser, 2006)。换句话说,在 STDP 中,反向传播的动作电位可能需要帮助才能到达突触,尤其是远离细胞体的突触,否则无法使棘重合探测器充分去极化,触发电位增强。

虽然已经相对确定 STDP 是电压依赖性的,并且反向传播动作电位是至关重要的,但是其他电压依赖性机制在多大程度上起作用还不清楚。例如,由电压依赖性钙通道直接介导的钙内流可能起作用。另一个开放的问题是,是否存在一种形式的 STDP 局部树突尖峰,即没有突触后尖峰输出(参见 Golding 和 Spruston, 2002)。

6.5 长时程增强的诱导与表达

总之,STDP 指的是一种实验性的塑性诱导方案。因此,我们很容易得出这样的结论:突触可塑性是如何表达的这个有争议的问题——特别是 LTP 中所谓的前后辩论(Malenka 和 Nicoll, 1999)——与 STDP 模型无关。然而,这样的结论可能是仓促的。

尽管有充分的理由(例如 Bolshakov 和 Siegelbaum, 1994)对其提出了质疑,但典型观点仍然认为,CA1 锥体细胞 Schaeffer 侧支输入的 LTP 是突触后表达的(Malenka 和 Nicoll, 1999)。在这一观点中,增强是一种简单的突触增益控制,是大脑信息存储的基础。

然而,对于突触前 LTP,情况要复杂得多,因为突触前 LTP 不仅改变突触增益,还影响跨突触的信息传递。在新皮质第 5 层的兴奋性连接处,LTP 明显通过释放概率的上调表达,从而导致短期抑制的增加,这一概念被称为突触效能的再分配(Redistribution of Synaptic Efficacy, RSE; Markram 和 Tsodyks, 1996)。与这一发现一致的是,在视觉皮层的第 5 层突触上诱导的时间依赖性抑制通过明显降低释放的概率而导致短期抑制的长期下调(Sjöström 等人, 2003),这实际上是反 RSE 的。

由于短期抑制能有效区分特定输入的速率与时间的关系,随着输入速率的变化,这可能导致短暂的突触后细胞活动爆发和抵消(Abbott 等人, 1997)。因此,具有短期抑制输入的单元成为有效的相干检测器(coherence detector)(Abbott 等人 1997; Markram 和 Tsodyks, 1996)。因此,RSE 在突触输入端的存在可能使神经元对输入一致性更加敏感(Markram 和 Tsodyks, 1996),而反 RSE(Sjöström 等人, 2003)则可能起相反的作用。

在连接的神经网络中,短期抑制的上下调节可能会显著改变尖峰时序的统计数据。考虑到 STDP 对尖峰时序的极度敏感性,因此,具有 STDP 触发 RSE 的网络可能导致 STDP 与网络活动之间的复杂循环。随后的活动动态可能与 STDP 不触发 RSE 的网络中的活动动态大不相同。据我们所知,这种可能性及其对网络编码的功能影响尚未在理论和实验上得到探索。事实上,大多数模型将突触权重作为对应于突触传递过程中 EPSP 幅值或最大电导的形式参数。然而,如果将 STDP 模型与具有多个参数的短期可塑性模型结合起来,则术语“突触权重”不够精确,因为长期可塑性可能对短期可塑性参数产生差异性影响。因此,我们所说的突触权重的基本问题仍有待妥善解决。

6.6 长期增强的维持

STDP 作为一种实验范式(因此也是本文的重点)的重点是通过合适的协议来诱导可塑性。突触可塑性所引起的变化如何维持数小时、数周、甚至数年,如长期记忆所预期的那样,是维持突触可塑性的课题。

6.7 神经调节剂的影响

STDP 取决于是否存在多巴胺等神经调节剂(Pawlak 和 Kerr, 2008; Zhang 等人, 2009)。这些研究表明,神经调节剂不仅仅是打开或关闭可塑性的简单开关。神经调节不能被认为是一个简单的乘法因子。相反,神经调节剂的存在改变了 STDP 的时间分布(Pawlak 和 Kerr, 2008, Zhang 等人, 2009)。

第三个因素如多巴胺对 STDP 的调节具有潜在的有趣的功能性后果,将 STDP 从无监督学习转变为基于奖励的学习范式(Izhikevich, 2007; Florian, 2007; Pfister, 2006; Farries 和 Fairhall, 2008; Legenstein 等人, 2008)。

6.8 离散或连续突触

大多数模型将突触权重描述为一个连续的变量,尽管可以想象权重是以离散跳跃的形式编码的。事实上,这种离散的突触权重会带来某些好处。例如,单个突触的双稳态将有助于确保突触在存在分子翻转(molecular turnover)的情况下在数周或数年内的长期稳定性(Lisman, 1985)。虽然这是一个支持离散突触的有力论据,但并不排除在较短的时间尺度上,突出权重经历持续的突触抑制或促进,这将叠加在离散的长期动力学上。

由于在典型的 STDP 实验中,结果是在几个突触上平均的,因此单突触对具有离散或连续变化的可塑性协议的响应问题不容易回答。至少有两项研究表明海马 CA1 锥体神经元上的突出权重是以离散步骤改变的(Petersen 等人, 1998; O'Connor 等人, 2005)。然而,其他研究似乎不同意这一观点。例如,最近的谷氨酸盐分离(uncaging)实验表明,重量不断变化(Tanaka 等人, 2008)。

最后,即使权重是离散的,也很难提供确凿的实验证据来显示塑性的逐步变化。举例来说,尽管谷氨酸的分离将有助于解决这一问题,神经递质释放的随机性阻碍了这类实验,因为它增加了噪音,使得逐步变化可能会被掩盖。此外,情况可能是复杂的,可塑性可能是例如离散的突触后和连续的突触前。最后但并非最不重要的是,突触与细胞体的距离不同,因此它们相应的突触后电位在向细胞体传播时受到不同数量的树突筛选(filtering)。由于大脑中的大多数连接是由一个以上的突触接触构成的,这两个突触接触在不同的电刺激距离上与细胞体不同,因此最终结果是,任何可能存在的离散步骤都很难找到确凿的实验证据。即使权值是离散的,突触权值分布也是连续的,离散的可塑性也是连续的。

因此,突触是离散的还是连续的仍然是一个开放但非常有趣的问题。

参考文献

- Abbott, L.F., and Nelson, S.B. (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. *Nature Neuroscience* 3, 1178-1183.
- Abbott, L. F. and Blum, K. I. (1996). Functional significance of long-term potentiation for sequence learning and prediction. *Cereb. Cortex*, 6:406-416.
- Allen, C.B., Celikel, T., and Feldman, D.E. (2003). Long-term depression induced by sensory deprivation during cortical map plasticity in vivo. *Nat Neurosci* 6, 291-299.
- Artola, A., Bröcher, S. and Singer, W. (1990). Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 347, 69-72.
- Bell, C.C., Han, V.Z., Sugawara, Y., and Grant, K. (1997). Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. *Nature* 387, 278-281.
- Bi, G. Q. and Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured Hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 18:10464-72.
- Bi, G. and Poo, M. (2001). Synaptic modification of correlated activity: Hebb's postulate revisited. *Ann. Rev. Neurosci.*, 24:139-166.
- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N., and Munro, P. W. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 2:32-48.
- Caporale, N., and Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci* 31, 25-46.
- DeMaria, C.D., Soong, T.W., Alseikhan, B.A., Alvania, R.S. and Yue, D.T. (2001). Calmodulin bifurcates the local Ca²⁺ signal that modulates P/Q-type Ca²⁺ channels. *Nature* 411, 484-9.
- Egger, V., Feldmeyer, D., and Sakmann, B. (1999). Coincidence detection and changes of synaptic efficacy in spiny stellate neurons in rat barrel cortex. *Nat Neurosci* 2, 1098-1105.
- Farriss, M.A., Fairhall A.L. (2007) Reinforcement learning with modulated spike timing-dependent synaptic plasticity. *J Neurophysiol* 98: 3648-3665.
- Feldman, D.E. (2000). Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 27, 45-56.
- Fino, E., Glowinski, J., and Venance, L. (2005). Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J Neurosci* 25, 11279-11287.
- Florian, R.V. (2007) Reinforcement learning through modulation of spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Neural Computation* 19: 1468-1502.
- Froenke, R., Poo, M., and Dan, Y. (2005). Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature*, 434:221-5.
- Frey U, Morris R (1997) Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385:533-536.
- Gamble, E. and Koch, C. (1987). The dynamics of free calcium in dendritic spines in response to repetitive synaptic input. *Science*, 236:1311-1315.
- Gerstner, W., Ritz, R., and van Hemmen, J. L. (1993). Why spikes? Hebbian learning and retrieval of time-resolved excitation patterns. *Biol. Cybern.*, 69:503-515.
- Gerstner, W., Kempter, R., van Hemmen J.L., and Wagner H. (1996). A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. *Nature*, 386:76-78.
- Golding, N.L., Staff, N.P. and Spruston, N. (2002). Dendritic spikes as a mechanism for cooperative long-term potentiation. *Nature* 418, 326-31.
- Graupner, M. and Brunel, N. (2007). STDP in a Bistable Synapse Model Based on CaMKII and Associated Signaling Pathways. *PLoS Comput Biol* 3(11): e221. doi:10.1371/journal.pcbi.0030221
- Gutig, R., Aharonov, R., Rotter, S. and Sompolinsky, H. (2003). Learning Input Correlations through Nonlinear Temporally Asymmetric Hebbian Plasticity. *J. Neurosci.* 23:3697-3714
- Guyonneau, R., VanRullen, R., and Thorpe, S.J. (2005) Neurons tune to the earliest spikes through STDP. *Neural Computation*, 17:859-879, 2005.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior; a neuropsychological theory*. Wiley, New York.
- Herz, A. V. M., Sulzer, B., Kuhn, R., and van Hemmen, J. L. (1988). The Hebb rule: Representation of static and dynamic objects in neural nets. *Europhys. Lett.*, 7:663-669.
- Holmes, W. and Levy, W. (1990). Insights into associative long-term potentiation from computational models of NMDA receptor-mediated calcium influx and intracellular calcium concentration changes. *J Neurophysiol*, 63:1148-68.
- Holmgren, C.D., and Zilberter, Y. (2001). Coincident spiking activity induces long term changes in inhibition of neocortical pyramidal cells. *J Neurosci* 21, 8270-8277.
- Izhikevich, E. and Desai, N. (2003). Relating STDP to BCM. *Neural Comput*, 15:1511-23.
- Izhikevich, E. (2007) Solving the distal reward problem through linkage of STDP and dopamine signaling. *Cerebral Cortex* 17: 2443-2452.
- Jacob, V., Brasier, D.J., Erchova, I., Feldman, D., and Shulz, D.E. (2007). Spike timing-dependent synaptic depression in the in vivo barrel cortex of the rat. *J Neurosci* 27, 1271-1284.
- Karmarkar, U. and Buonomano, D. V. (2002). A model of spike-timing dependent plasticity: one or two coincidence detectors? *J Neurophysiol*, 88:507-13.
- Katz, L.C., and Shatz, C.J. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274, 1133-1138.
- Kempter, R., Gerstner, W., and van Hemmen, J. L. (1999). Hebbian learning and spiking neurons. *Phys. Rev. E*, 59:4498-4514.
- Kempter, R., Gerstner, W., and van Hemmen, J. L. (2001). Intrinsic stabilization of output rates by spike-based Hebbian learning. *Neural Comput*. 13:2709-2741
- Kleinfeld, D. and Sompolinsky, K. (1988). Associative neural network model for the generation of temporal patterns. Theory and application to central pattern generators. *Biophysical J.* 54:1039-1051
- Koester, H.J. and Sakmann, B. (1998). Calcium dynamics in single spines during coincident pre- and postsynaptic activity depend on relative timing of back-propagating action potentials

and subthreshold excitatory postsynaptic potentials. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, 9596-601.

Legenstein, R., Pecevski, D., and Maass W. (2008) A learning theory for reward modulated spike-timing-dependent plasticity with application to biofeedback. *PLoS Computational Biology* 4(10): e1000180.

Letzkus, J.J., Kampa, B.M., and Stuart, G.J. (2006). Learning rules for spike timing-dependent plasticity depend on dendritic synapse location. *J Neurosci* 26, 10420-10429.

Lisman, J.E. (1985). A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: a bistable autophosphorylating kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82, 3055-7.

Lisman, J. (1989). A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:9574-9578.

Lisman, J. and Zhabotinsky, A. (2001). A model of synaptic memory: A CaMKII/PP1 switch that potentiates transmission by organizing an AMPA receptor anchoring assembly, *Neuron* 31:191-201

Lisman, J., Schulman, H., Cline, H. (2002) The molecular basis of CamKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 3:175190.

Lisman, J. (2003) Long-term potentiation: outstanding questions and attempted synthesis. *Phil Trans R Soc Lond B: Biological Sciences* 358:829-842.

Magee, J.C. and Johnston, D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275, 209-13.

Markram, H. and Sakmann, B. (1995). Action potentials propagating back into dendrites triggers changes in efficacy. *Soc. Neurosci. Abs.*

Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275:213-5.

McNaughton, B.L., Douglas, R.M. and Goddard, G.V. (1978). Synaptic enhancement in fascia dentata: cooperativity among coactive afferents. *Brain Research* 157, 277-93.

Mehta, M. R., Quirk, M., and Wilson, M. (2000). Experience-dependent asymmetric shape of hippocampal receptive fields. *Neuron*, 25:707-715.

Meliza, C.D., and Dan, Y. (2006). Receptive-field modification in rat visual cortex induced by paired visual stimulation and single-cell spiking. *Neuron* 49, 183-189.

Nevejan, T. and Sakmann, B. (2006). Spine Ca²⁺ signaling in spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 26, 11001-13.

Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M.M., and Kato, K. (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature* 408, 584-588.

O'Connor, D., Wittenberg, G., and Wang, S.H. (2005) Graded bidirectional synaptic plasticity is composed of switch-like unitary events. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:96799684.

Pawlak, V. and Kerr, J.N.D. (2008) Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 28: 24352446.

Petersen, C., Malenka, R., Nicoll, R., and Hopfield, J. (1998) All-or-none potentiation of ca3-ca1 synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:47324737.

Pfister, J.P., Toyozumi, T., Barber, D., and Gerstner, W. (2006) Optimal spike-timing dependent plasticity for precise action potential firing in supervised learning. *Neural Computation* 18: 1309-1339.

Pfister, J.P. and Gerstner, W. (2006) Triplets of Spikes in a Model of Spike Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 26:9673-9682

Roberts, P.D. and Bell, C.C. (2000). Computational consequences of temporally asymmetric learning rules: II. Sensory image cancellation. *J. Comput. Neurosci.*, 9:67-83.

Rodriguez-Moreno, A. and Paulsen, O. (2008). Spike timing-dependent long-term depression requires presynaptic NMDA receptors. *Nat Neurosci* 11, 744-5.

Rubin, J., Gerkin, R., Bi, G., and Chow, C. (2005). Calcium time course as a signal for spike-timing-dependent plasticity. *J Neurophysiol*, 93:2600-13.

Schiller, J., Schiller, Y. and Clapham, D.E. (1998). NMDA receptors amplify calcium influx into dendritic spines during associative pre- and postsynaptic activation. *Nature Neuroscience* 1, 114-8.

Senn, W., Tsodyks, M., and Markram, H. (1997). An algorithm for synaptic modification based on exact timing of pre- and postsynaptic action potentials. In Gerstner, W., Germond, A., Hasler, M., and Nicoud, J.-D., editors, *Artificial Neural Networks-ICANN'97*, pages 121-126. Springer.

Senn, W., Markram, H., and Tsodyks, M. (2001). An algorithm for modifying neurotransmitter release probability based on pre- and post-synaptic spike timing. *Neural Comput*, 13:35-67.

Shouval, H. Z., Bear, M. F., and Cooper, L. N. (2002). A unified theory of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:10831-6.

Sjöström, P.J., Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2001). Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron* 32, 1149-1164.

Sjöström, P.J. and Nelson, S.B. (2002). Spike timing, calcium signals and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 12, 305-14.

Sjöström, P.J., Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2003). Neocortical LTD via coincident activation of presynaptic NMDA and cannabinoid receptors. *Neuron* 39, 641-654.

Sjöström, P.J., Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2004). Endocannabinoid-dependent neocortical layer-5 LTD in the absence of postsynaptic spiking. *J Neurophysiol* 92, 3338-3343.

Sjöström, P.J., and Häusser, M. (2006). A cooperative switch determines the sign of synaptic plasticity in distal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 51, 227-238.

Sjöström, P.J., Rancz, E.A., Roth, A., and Häusser, M. (2008). Dendritic Excitability and Synaptic Plasticity. *Physiological Reviews* 88, 769-840.

Sompolinsky, H. and Kanter, I. (1986). Temporal association in asymmetric neural networks. *Phys. Rev. Lett.*, 57:2861-2864.

Song, S., Miller, K.D., and Abbott, L.F. (2000). Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 3, 919-926.

Song, S., and Abbott, L.F. (2001). Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity. *Neuron* 32, 339-350.

Stent, G.S. (1973). A physiological mechanism for Hebb's postulate of learning. *PNAS* 70, 997-1001.

Tanaka, J., Horiike, Y., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Ellis-Davies, G.C. and Kasai, H. (2008). Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines.

Science 319, 1683-7.

Yuste, R. and Denk, W. (1995). Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature* 375, 682-4.

Zhang, L. I., Tao, H. W., Holt, C. E., Harris, W. A., and Poo, M.-M. (1998). A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. *Nature*, 395:37-44.

Zhang, J.C., Lau P.M., Bi G.Q. (2009) Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of stdp by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 13028-13033.