

# 一种由脉冲时间依赖性可塑性形成和消除回路的理论

A theory of loop formation and elimination by spike timing-dependent plasticity

James Kozloski\* and Guillermo A. Cecchi

Biometaphorical Computing, Computational Biology Center, IBM Research Division,  
IBM T. J. Watson Research Center, Yorktown Heights, NY, USA

Edited by: Dmitri ‘Mitya’ Chklovskii, Cold Spring Harbor, USA

Reviewed by: Alex Koulakov, Cold Spring Harbor, USA; Armen Stepanyants, Northeastern University, USA

\*Correspondence: James Kozloski, Computational Biology, IBM T. J. Watson Research Center, 1101 Kitchawan Rd., Rm. 05-144, Yorktown Heights, NY 10598, USA.

e-mail: [kozloski@us.ibm.com](mailto:kozloski@us.ibm.com)

(Song Jian, translate)

**摘要:** 我们发现, 在模拟的神经网络中, 局部尖峰时间依赖可塑性(STDP)规则可以调节任意长度的回路的跨突触(trans-synaptic)权值。我们证明, 根据 STDP 的极性(polarity), 在由随机的、部分相关的输入驱动的网络中, 功能环(functional loops)会形成或被消除, 其中功能环包含超过正阈值的突触权重。进一步证明了在噪声驱动的线性网络中, STDP 是一种回路调节塑性形式。因此, 一个值得注意的局部突触学习规则对标准 STDP 存在的大脑突触做出了一个特别的预测: 在正常的峰值条件下, 它们应该在所有的尺度上参与主要的前馈连接。我们的模型表明, 任何偏离这一预测的偏差都需要对标准 STDP 的假设作用进行实质性的修改。考虑到它在大脑中广泛存在, 我们预测 STDP 也可以调节所有大脑尺度上的单个神经元之间的长范围功能环, 甚至包括全局大脑网络拓扑的尺度。

**关键字:** STDP, 微回路, 网络, 拓扑, 神经调制, 合成, 新皮质, 纹状体

## 引言

脑内单个神经元之间的连接首先受到神经纤维网(neuropil)内轴突和树突空间分布的限制(Braitenberg 和 Schuz, 1998; Stepanyants 等人, 2007)。全局大脑网络包括组织内部的紧密连接, 这些组织嵌入其中的整体结构, 以及连接这些结构的双向长程投射。然而, 这些网络的拓扑结构还没有在微回路的层次上完全细化。这种层次的组织的一个理论约束是“无强循环假设(no strong loops hypothesis)”, 它只考虑由发育决定的区域到区域的连接模式来实现其神经元到神经网络的拓扑约束(Crick and Koch, 1998)。虽然已知局部突触修饰可直接形成局部神经组织的连接模式, 从而形成局部微回路拓扑结构(Le Be 和 Markram, 2006), 但我们对整体大脑网络拓扑结构的理解仍主要来自于这种发育模式, 即区域间的连接。此外, 同时测量特定微回路连接的相对强度在技术上仍然具有挑战性, 甚至对于中等大小的微回路(100-200 个神经元, 0.05-0.1mm)也是不可能

的。由于这些原因，目前还不清楚大规模、长距离的微回路拓扑结构和它所支持的计算是如何通过大脑中的突触改变而产生的。

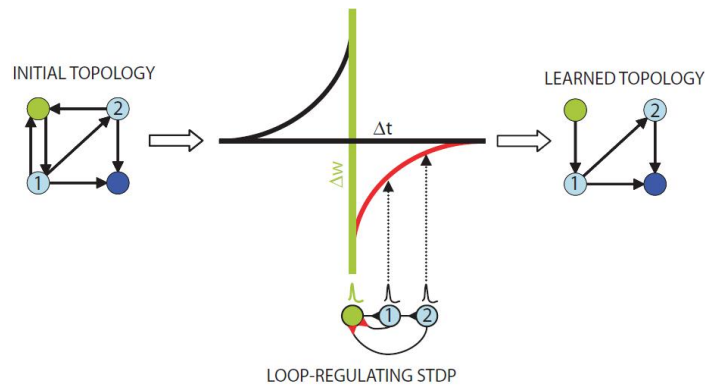


图 1:STDP 拓扑效应示意图。初始拓扑中的反馈连接(左)从第一(1)和第二(2)阶跟随神经元(淡蓝色)到触发神经元(绿色)创建长度为  $k=2$  和  $k=3$  的环路。这些连接被 STDP 学习规则选择性地惩罚(中下, 红色)。图(中)描述了这一规律,  $x$  轴是追随者(黑色)和触发(绿色)动作电位的时间差,  $y$  轴是预期的突触调节。当这些尖峰信号成功地通过环形网络传播时, 它们会反馈给触发器, 在触发神经元激活后立即到达跟随者的触发突触, 从而导致突触抑制(红色)。通过重复的脉冲传播事件, STDP 产生一个完全前馈的学习拓扑(右)到输出神经元(深蓝色)。

我们想知道的是, 突触的改变是否在局部回路准备中普遍观察到, 并被广泛假设为形成大脑结构的局部动态, 即脉冲时间依赖可塑性(STDP;Markram 等人, 1997), 是否可以被分析, 从而理解它对任何规模的微回路预测的拓扑结构。STDP 模型与传统的 Hebb 学习模型有所不同, 传统的 Hebb 学习模型认为, 一起激发动作电位的神经元之间的相互连接将得到加强。相反, STDP 考虑的是突触前和突触后神经元放电的特定时间顺序(Morrison 等人, 2008), 这样规则就改变了突触的反对称性 (anti-symmetry), 这取决于突触前或突触后神经元是先激活的(图 1)。然后, 我们旨在回答的基本问题是: 这种反对称性对脑微电路拓扑结构的影响是什么?

首先, 如果一个突触前的触发神经元 (“trigger” neuron) 导致一个突触后的一阶跟随神经元 (first-order “follower” neuron) 被激活。那么这个“跟随”神经元与“触发”神经元之间的直接反馈连接就会被削弱。因为在触发神经元的向后传播动作电位之后, 跟随者产生的脉冲会立即到达后续触发突触(图 1)。STDP 适用于消除两个神经元之间的强周期性连接的原理最初是由 Abbott 和 Nelson(2000) 提出的。这里我们扩展原则与观察, 它适用于所有的多突触的循环连接触发器 (trigger) 和追随者 (follower): 如果某个  $n$  阶跟随者的动作电位在原触发器触发后产生阈下电位, 则反馈连接的脉冲时间依赖性突触减弱将破坏功能环。基于这种直觉, 我们开始通过分析和数值模拟的方法来证明, 网络拓扑结构, 特别是高连通网络中功能环的出现, 是由 STDP 直接和必然地调节的。

该理论为 STDP 对神经回路拓扑结构的影响提供了明确的预测。该证明和仿真表明, 在局部和长范围微回路连接方面有很强的限制。我们认为, 如果真实的神经回路不遵守这些约束条件, 则必须修正标准 STDP 形成真实神经系统结构和功能的假设。我们的方法表明, 对其他学习规则的分析可能会对神经回路拓扑施加类似的约束, 这些规则的假设意义也可能会得到类似的检验。

## 方法

### 模拟

采用 Song 等人(2000)的仿真方法对 100 个神经网络中的每个神经元进行仿真。我们观察了网络活动 10 秒后每次模拟的拓扑结果。在某些情况下，我们对网络活动进行了附加的、更长的模拟，以探索这些拓扑度量在各种条件下的收敛性和稳定性。简单地说，每个神经元模型都是整合发放的，而且膜电位由 Song 等人(2000)所确定：

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = V_{rest} - V + g_{exc}(t)(E_{exc} - V) + g_{inh}(t)(E_{inh} - V)$$

其中  $\tau_m=20\text{ms}$ ， $V_{rest}=-60\text{mV}$ ， $E_{exc}=0\text{mV}$ ， $E_{inh}=-70\text{mV}$ ， $V_{thresh}=-54\text{mV}$ ，以及峰后的复位电压  $V_{reset}=-60\text{mV}$ 。

突触电导  $g_{exc}$  和  $g_{inh}$  根据突触前峰的到来被修改，如同 Song 等人(2000)那样，即有

$$g_{exc}(t) \rightarrow g_{exc}(t) + \bar{g}_a \text{ 和 } g_{inh}(t) \rightarrow g_{inh}(t) + \bar{g}_{inh}。$$

在没有峰的情况下，这些量是通过以下方式衰减的：

$$\tau_{exc} \left( \frac{dg_{exc}}{dt} \right) = -g_{exc} \text{ 和 } \tau_{inh} \left( \frac{dg_{inh}}{dt} \right) = -g_{inh}，$$

其中  $\tau_{exc}=\tau_{inh}=5.0\text{ms}$ ， $\bar{g}_{inh}=0.015$ ， $0 \leq \bar{g}_a \leq \bar{g}_{max}$ ，并且  $\bar{g}_{max}=0.01$ 。我们为内部网络（intra-network）和外部网络（extra-network）的输入初始化  $\bar{g}_a$  为不同的值，内部网络  $\bar{g}_a=0.005$  和外部网络  $\bar{g}_a=0.01$ 。

对于外部网络输入，以恒定的速率  $r_{exc}=20\text{Hz}$  产生兴奋性的齐次 Poisson 尖峰序列。抑制性的，模型快速局部抑制的非齐次的 Poisson 尖峰列以速率  $r_{inh}$  产生，其中  $r_{min} \leq r_{inh} \leq r_{max}$ ， $r_{min}=5\text{Hz}$ ，并且  $r_{max}=1000\text{Hz}$ 。在每一个时间步长上， $dt=0.1\text{ms}$ ， $r_{inh}$  以一个时间常数  $\tau_r=2.0\text{ms}$  延迟，然后以与一个分数  $\gamma$  成比例的数量递增，网络神经元在这一时间步长产生峰的，因此

$$\tau_r \frac{dr_{inh}}{dt} = -r_{inh} \text{ 和 } r_{inh}(t) \rightarrow r_{inh}(t) + (r_{max} - r_{min})\gamma(t)。$$

对于所有的模拟我们在这里进行说明，STDP 对于从神经元  $j$  到神经元  $i$  的突触更新规则的方式是

$$\bar{g}_a(i, j) = \bar{g}_a(i, j) + \bar{g}_a(i, j)^\mu M(i)，\text{ 突触抑制}$$

$$\bar{g}_a(i, j) = \bar{g}_a(i, j) + (\bar{g}_{max} - \bar{g}_a(i, j))^\mu P_a(i, j)，\text{ 突触增强}$$

其中  $\mu=0.1$ ， $\bar{g}_a$  被维持在区间  $[\bar{g}_{min}, \bar{g}_{max}]$ 。正如 Song 等人(2000)， $M(i)$  和  $P_a(i, j)$  衰减指数，因此

$$\tau_- \frac{dM}{dt} = -M(i) \text{ 和 } \tau_+ \frac{dP_a}{dt} = -P_a$$

其中  $\tau_+=\tau_-=20\text{ms}$ 。正如 Song 等人(2000)所述，每当一个神经元  $i$  产生一个动作电位时， $M(i)$  就会减少  $A_-$ ， $A_-=0.00035$ ，而当神经元  $j$  上的一个

突触接收到一个动作电位时， $P_a(i,j)$ 就会增加  $A+$ ， $A+=0.00035$ 。该更新规则有效地实现了 STDP 的反对称函数(见图 1)。

## 分析

为了随机化 (randomize) 我们的网络进行分析(图 2B,C,4C 和 5)，我们创建了一个随机序列的索引，范围从 1 到  $n$ ，其中  $n$  是我们的网络的权值矩阵中非对角元素的数量。我们利用这些指标索引对矩阵中所有非对角元素的位置进行唯一变换，从而保留了网络的学习权矩阵 (learned weight matrix)，同时破坏了网络的学习拓扑。

我们选择对网络中的唯一环路 (图 2C) 进行采样，而不是枚举它们，因为对于长环路 ( $k>20$ )，要搜索的可能路径数将超过  $10^{20}$  条。为此，对于每个循环长度  $k$ ，我们构建了 100 万个长度为  $k-1$  的随机路径。我们之所以将这些路径称为唯一路径，是因为我们在每条路径中对神经元进行采样而不进行替换 (即，没有生成包含子循环的路径，因此单个神经元被遍历多次)。然而，我们允许每条路径可以在一百万条构建的路径中多次表示。事实上，对于构造的最短路径 ( $k\leq 3$ )，这是必然的情况，因为可能的唯一路径的总数小于一百万。

我们从相邻矩阵中抽取唯一的环路，这样权重阈值 (weight threshold) 产生一个精确的半满 (half-full) 矩阵 (对于 100 个神经元，一个有 5000 个 1 和 5000 个 0 的矩阵)。对于 4.0、2.0、1.0、0.5 和 0.1 ms 延迟，这些阈值分别为 0.0032、0.0030、0.0033、0.0037 和 0.0046。通过这种方式，我们控制不同权重分布的实验，并在所有实验中从相同数量的链路中采样环路。所计的数量与由 5000 个链接构成的随机网络进行比较。

为了检测网络事件 (图 5B, C)，我们采用了 Thivierge 和 Cisek (2008) 描述的方法。简而言之，对于检测到网络事件的每个模拟，我们以 1ms 的分辨率为每个神经元生成尖峰序列，其持续时间与所分析的时间序列相等，并且包含与观察到的该神经元相同数量的尖峰。我们用一个 10ms 的格子宽度构建了所有神经元的网络尖峰时间直方图，然后我们确定了一个阈值，该阈值等于这些格子中超过 5% 的格子的计数。为每个网络和每个模拟确定 1000 次阈值，并将这 1000 个值的平均值用作在每个模拟的网络尖峰时间直方图中检测到网络事件的阈值。

## 结果

### 证明 STDP 是一种循环调节可塑性 (Loop-regulating plasticity) 的形式

首先，我们表示 STDP 在绝热近似 (adiabatic approximation) (即小学习率) 上与两个神经元和它们的输出变量  $x(t)$  到  $y(t)$  之间的连接相关联的权值  $W$ ，即：

$$\Delta w_{xy} \propto \int_{-\infty}^{\infty} C_{xy}(t)S(t)dt,$$

其中  $C_{xy}(t)=\int x(t'-t)y(t')$  是相关因子 (correlator)， $S(t)$  是反对称 STDP 更新函数，满足  $S(t<0)=\exp(\lambda t)$ ， $S(t>0)=-\exp(-\lambda t)$ 。考虑这个函数在一个由不相关高斯输入  $\zeta$  驱动的线性网络中的连接上运行，使得  $\dot{x}(t)=Wx(t)+\zeta(t)$ ，

其中  $x$  是活动的一个向量，其分量定义为  $x_i$ ，权重连接矩阵（weight connection matrix）具有分量  $W_{ij}$ ，并且输入满足

$$\langle \xi_i(t) \xi_j^T(t+\tau) \rangle_i = \sigma^2 \delta(\tau) \delta_{ij}。$$

我们证明（见附录中“权重矩阵的更新规则”一节），公式 1 中定义的学习规则会导致网络权重矩阵的更新，形式为  $\Delta W = \Delta W(W, \tau, C_0)$ ，其中  $\tau$  是 STDP 的指数的时间常数， $C_0$  是瞬时相关器（instantaneous correlator） $C(0)$ 。此更新规则以非常特定的方式影响全局网络拓扑。

为了解析地形式化我们最初的直觉，考虑一个只有兴奋性连接的线性网络，这样动力学可以表示为如下形式

$$\dot{x} = Wx = (-I + A)x，$$

其中  $A_{ij} \geq 0$ ，是网络连接矩阵（包括权重矩阵的非对角元素和对角线上的零）， $-I$  表示自衰减项（self-decay term）。接下来，我们介绍一个“环度”度量（“loopiness” measure）来估计网络中所有尺寸的所有环路的强度，即

$$\varepsilon_i = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \text{tr}[A^k]。$$

函数  $\text{tr}[\cdot]$  表示迹运算（trace operation），当作用于相邻矩阵的  $k$  指数（包括 1 和 0，其中非零项  $a_{ij}$  表示从网络节点  $i$  到网络节点  $j$  的连接）时，该运算计算长度完全等于  $k$  的闭合路径的总数，即  $k$ -（环路）<sup>2</sup>。当应用于网络连接矩阵（network connectivity matrix） $A$  时，该运算根据循环连接的突触强度的乘积对环路进行计数，从而得到略有不同但仍然有用的“环路”的度量。

然而，通过简单地减少所有连接的权重，可以在不实际调整拓扑的情况下简化此度量。因此，一个拓扑环路度量应该包括对权值消失的惩罚；我们选择  $-1/2 \text{tr}[AA^T]$ ，（ $T$  代表转置操作），对于加权图，它测量所有网络权值的平方和，对于二元图，它计算链路数。然后我们定义总拓扑环度（topological loopiness）为：

$$\varepsilon = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \text{tr}[A^k] - \frac{1}{2} \text{tr}[AA^T]$$

我们解析地证明，对于任何稳定的权重矩阵  $W = -I + A$ ，随机噪声下能量的变化是 STDP， $\Delta \varepsilon \sim \text{tr}[\partial_A \varepsilon \Delta A^T]$  下网络演化的函数，是严格的半负的，因此 STDP 必然会调节这个测度，从而导致拓扑“环度”的减少（参见附录中的“更新权重矩阵规则”一节）。因此，我们始终交替使用术语 STDP 和“回路调节塑性（loop-regulating plasticity）”。

### 模拟神经网络中的回路调节可塑性

这种形式的可塑性对神经微回路等非线性网络的拓扑结构（特别是功能环路的数量）有什么影响？因为我们对 STDP 作为一种回路调节塑性形式的证明只适用于线性网络或可线性化的非线性网络，我们的目标是

通过模拟来表明，同样的原理也适用于生物学相关的非线性系统。我们复制了 Song 等人(2000)的模拟，以三种方式扩展(参见模拟)。首先，我们创建了一个由 100 个神经元组成的网络，每个神经元接收来自所有其他 99 个“网络内”输入源的兴奋性突触，以及从 2500 个齐次泊松过程中随机选择的 401 个随机尖峰的“外部网络”输入源。所有的兴奋性突触都经历了 STDP。其次，我们从 1250 个刺激源中取样，为每个神经元提供 250 个抑制性突触；抑制输入使用非齐次泊松过程对网络进行快速局部抑制建模，其速率由网络的瞬时聚合（instantaneous aggregate）激发速率调节(参见仿真)。第三，我们探索了四种不同形式的 STDP 更新(Burkitt 等人，2004)，并观察了每种更新的鲁棒回路调节塑性；这里的结果使用了 Gütig 等人(2003)的 STDP 更新规则。

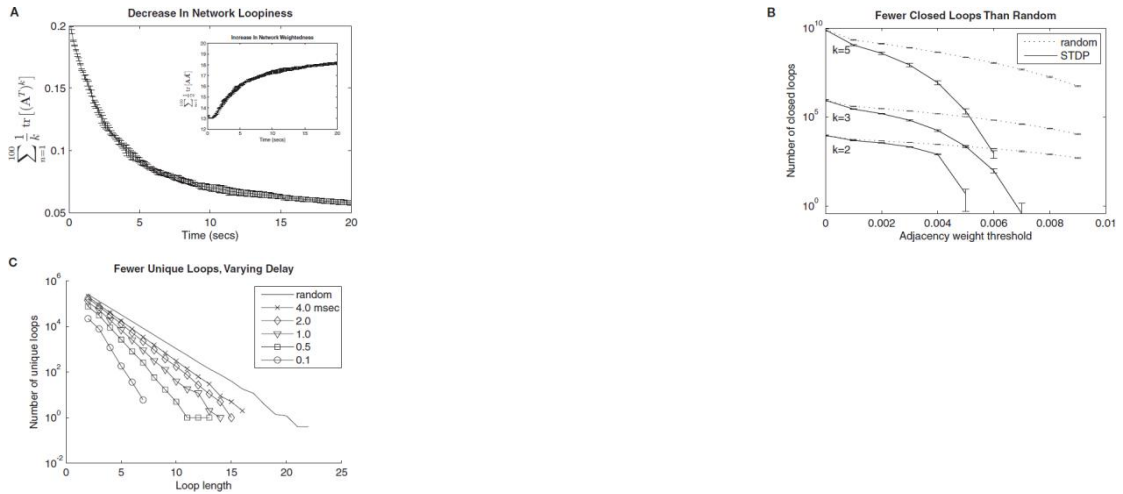


图 2: STDP 的全局拓扑效应。(A)环度随时间的单调下降(参见公式 2, 第一项), 在 100 个神经元进行 STDP 的模拟网络中观察到。同时, STDP 导致网络权重的净增加(插图, 见公式 2, 第二项)。这里和(B)中分别显示的是对 20s 网络活动的八个单独模拟的平均值;误差条是标准差。(B)长度为 5、3 和 2 的闭环数目随网络连接的权值阈值的函数而减少。虚线表示具有相同总连接数的随机网络的计数。(C)模拟活动 10 秒后, 从 5 个突触延迟不同的网络和 5000 个连接的随机网络中采样的唯一循环数。循环数是循环长度的函数。通过改变每个延迟的权值阈值(从 0.003 到 0.0046), 在不同的学习网络之间采样循环, 同时将网络连接数量保持在 5000 个。较大的突触延迟降低了标准 STDP 的环消除拓扑效应。

我们使用最大的外部网络权值初始化我们的网络, 而内部网络权值为最大的一半。这导致当网络外输入活跃时, 网络会出现剧烈的峰值, 但由于快速的局部抑制, 峰值率受到限制。经过 20s 的模拟网络活动, STDP 对如等式 2 所定义的拓扑环度有着深远的影响, 为了方便起见, 在长度为  $2 \leq k \leq 100$  的环上测量 (图 2A)。我们使用  $\text{tr}([A]^k)$  计算了不同

长度的闭合功能环路的数量, 其中  $[A]$  是通过对网络连接矩阵应用滑动阈值 (sliding threshold) 来构造的 (图 2B)。我们将这个量与随机网络 (randomized network) 中的相同量进行了比较, 随机网络是通过将学习到的权重分布中的权重随机重新分配给网络中的突触来构建的 (见分析)。这些结果代表了测量的所有环路长度 ( $2 \leq k \leq 100$ ), 并且表明



随着权值阈值的增加，STDP 学习网络中的闭合功能环路的数量比随机网络中的减少更多。因此，这种回路调节塑性的形式可以描述为回路消除。

### 突触延迟对回路调节可塑性的影响

我们想知道突触延迟会对这个结果产生什么影响，因为我们预期当跟随者反馈峰值从 STDP 更新函数的零时间差最大值进一步下降时，会减少反环路学习（anti-loop learning）。我们还想知道，与随机化网络相比，封闭的功能环路的数量是否也减少了，这种随机化网络也适用于唯一的环路，在这个环路中没有神经元被重复遍历。因此，我们通过使用 0.1 到 4.0ms 的突触延迟来模拟网络，对独特的功能性循环进行了采样。对于每个循环长度  $2 \leq k \leq 25$ ，我们构建了 100 万条长度为  $k-1$  的随机路径，对于学习网络和随机网络(见分析)。我们在所有研究的网络中搜索每条路径，如果完成功能循环的路径和第  $k$  个链接存在于网络中，我们将其计入该网络(参见分析)。结果与闭环相似，正如所预期的那样，较长的突触延迟导致了循环数量的指数下降，这是一个与随机网络相同的循环长度的函数，这表明了较弱的回路调节塑性(图 2C)。

### 网络内中心 (In-hubs)、外中心 (Out-hubs) 和环路调节塑性

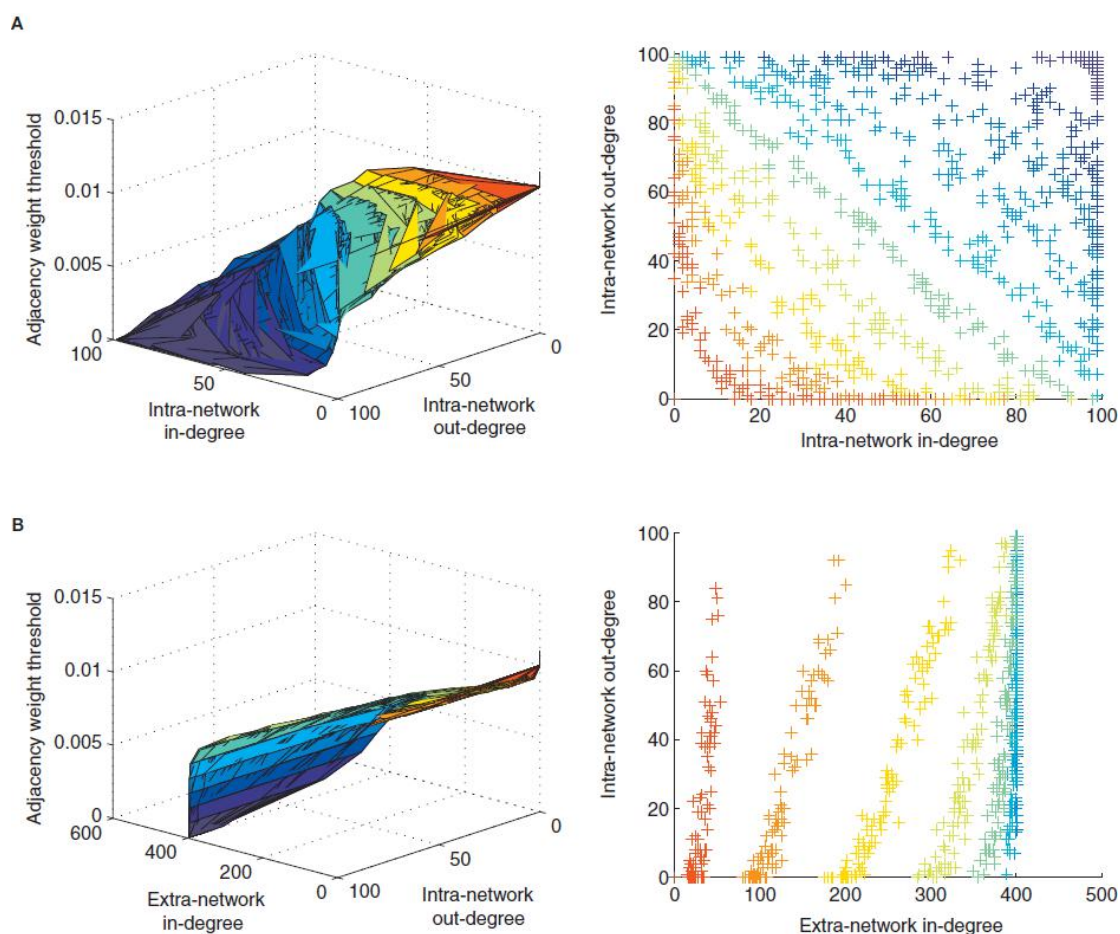


图 3: STDP 的局部拓扑效应。(A) 经过多个网络连接权值的 STDP 处理 10s 后，网络中每个神经

元的内部网络连接的入度与出度的逆关系。左右面板的颜色对应于一个权值阈值，该阈值用于构建网络，在该网络上测量度。颜色键可以从左面板的垂直轴和相应的颜色发现沿每个流形。(B) 对应的外部网路入度和内部网路出度表明 STDP 对网外输入的影响相反。

接下来，我们问 STDP 学习网络的其他拓扑度量是否与我们观察到的 STDP 对环度的影响有关，因为许多不同的拓扑特性可能与这种影响相一致或支持这种影响。例如，创建缺乏环路的网络的一种方法是确保网络中的节点要么是“外中心”(Out-hubs)，要么是“内中心(In-hubs)”，而不是两者都是(Ma'ayan 等人, 2008)。神经网络中的外中心有许多强突触后连接，但强突触前连接很少，而内中心有许多强突触前连接，但强突触后连接很少。我们将滑动阈值应用到 STDP 学习的网络连接矩阵中，并对流形进行检验，根据每个应用阈值着色，将我们网络中每个神经元的入度 (in-degree) 和出度 (out-degree) 相关联(度 (Degree) 是超过阈值的权值的数量)。这表明入度和出度之间存在明显的逆关系，它们的形式随权重阈值的变化而变化(图 3A)。相反，通过检查来自外部网络输入的入度，我们发现了一个正相关关系(图 3B)，这表明在较大的外部网络拓扑中，外中心更可能是内中心，而我们的网络中的内中心更可能只接收最弱的外部网络输入。

### 在环路消除塑性 (Loop-eliminating plasticity) 之后的反向 STDP 恢复环路

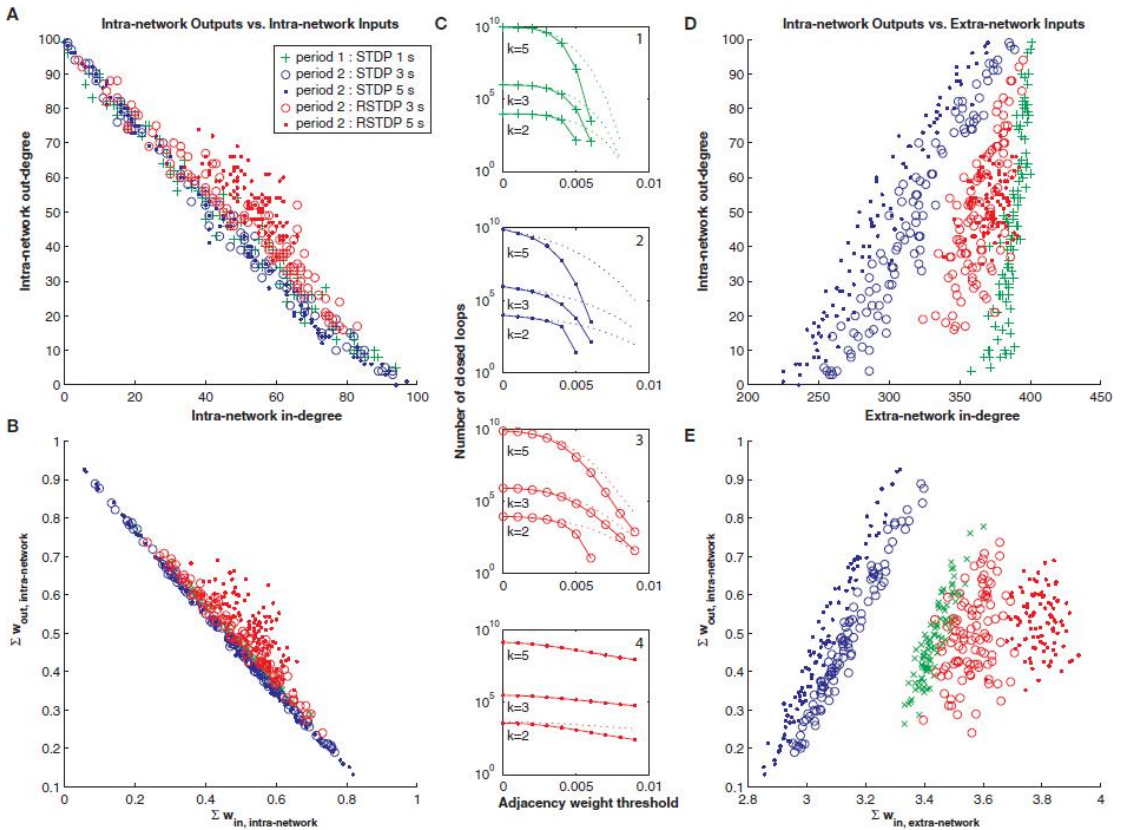


图 4: 反向 STDP 的效应。(A) 在 STDP 的不同时间和极性之后，内部网连接的进度和出度，显示了标准 STDP 的强反关系。邻接权值为 0.005。标记表示标准 STDP(绿色)1 秒后的网络，接着是标准 STDP(蓝色)或反向 STDP (RSTDP, 红色)3 秒或 5 秒后的网络。(B) 内部网连接的突触总输入与输出与标准 STDP 呈类似的负相关关系。(C) 长度为 5、3、2 的闭环数量，通过标准 STDP 减少，



通过反向 STDP 恢复(如图 2B 所示)。(D)图中(A)所示,外部网输入的程度与内部网输出的程度呈显著正相关。外部网输入的邻接权值为 0.007,内部网输出的邻接权值为 0.005。(E)突触外部网输入总量与突触内部网输出总量(B)显示出类似的正相关关系。在每个面板中,STDP 的拓扑效应被反向 STDP 逆转。

除了这些标准的拓扑分析,我们还检查了网络的生物特性。我们测量了 STDP-学习网络中所有神经元的突触总输入作为突触总输出的函数。在同一个实验中,我们询问了标准 STDP 函数的极性反转(reversing the polarity)是否会抵消标准 STDP 产生的回路调节可塑性的影响,因为在这种反转的情况下,追随者尖峰会导导致闭环反馈连接的加强。这个极性反转是生物相关的,因为它发生在主要大脑结构的突触之间的接口之间,例如大脑皮层和纹状体等(Fino 等人, 2008),专门出现在特定的细胞类型的突触之间,由胆碱能控制和肾上腺素能神经调节,例如在皮层微回路(Seol 等人, 2007)。我们发现,在我们的网络中,每个神经元的进度与出度之间存在相同的负相关关系(图 4A, 绿色标记),而在标准 STDP 的 1.5 s 后,总突触输入与输出之间也存在相同的负相关关系(图 4B, 绿色标记)。这些影响导致闭环的数量的减少(图 4C, 描绘成图 2B),和这些关系可以在很大程度上被额外 3 到 5s 的反向 STDP(图 4, 红色标记),与额外 3 到 5s 的标准 STDP(图 4 中, 蓝色标记),而加强。我们还发现,外部网络的输入的入度与网络内输出的出度之间存在同样的正相关关系(图 4D),网络外突触总输入与网络内突触总输出之间也存在同样的正相关关系(图 4E)。3-5s 的反向环路调节塑性也基本消除了这种影响,而 3-5s 的标准环路调节塑性则增强了这种影响。

### 回路调节塑性的动力学效应

这种拓扑以外的网络可塑性的结果是什么?在线性网络的情况下,减少环路的数量意味着更稳定的动态。考虑如下的无源系统(unforced system)的稳定性:

$$\dot{\vec{x}}(t) - W\vec{x}(t) = 0$$

$W = -I + A$  的特征值  $\lambda$  可以表示为如下形式:

$$-\sum_{i=1}^N \log|\lambda_i| = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \text{tr}[A^k]$$

该形式强调了环路对系统不稳定性的贡献(Prasolov, 1994)。然而,如此简单的观察并不能清楚地预测回路调节可塑性对非线性神经回路功能的影响。我们惊奇地发现,栅格图激增的网络活动,当按照一定的拓扑排序的指标(如外部网络输入权重的总和,内部网络输出权重的总和,入度,或出度)对网络尖峰活动的栅格图进行排序时,发现在 8 个独立的现象模拟中,网络事件都是由外中心之间的弱同步引起的,然后是内中心之间的强同步引起的(图 5A, 顶部)。通过随机化内部网络的权重,这种效果被改变了,这样同步事件变得更强,更频繁地全局化,并且在单独的外中心之间更频繁(图 5A, 底部)。通过 8 个独立模拟构建的事件前后时间直方图显示了相同的效果(图 5B, 左侧面板),在 STDP 学习网络中,当弱的出度激活后,入度和随机网络中出现了强烈的同步(有关如何检测网络事件的描述,请参见分析)。

在 STDP 学习网络中，内中心和外中心的峰值率都维持在 4-9 Hz 之间，与入度不相关，而在随机网络中，峰值率范围更广(3-16 Hz)，与外部网络入度高度相关(图 5B, 右侧面板)。我们检查了 STDP 学习网络和随机化了它们的内部网络权值、外部网络权值或两者的网络的总和网络事件时间直方图(图 5C, 上图)，分别针对每种情况进行了八个模拟。根据配对的 Kolmogorov-Smirnov 检验( $P \approx 0$ )，结果的分布，以及所有随机网络的混合分布，都与其他分布不同。为了检验这些分布的特性，我们测量了每个模拟的每个分布的峰度(kurtosis)和歪斜度(skew)，并比较了各组间峰度和歪斜度的分布。峰度在 STDP 学习网络拓扑结构和随机拓扑结构之间存在显著差异(内部网络随机、外部网络随机、双网络随机，图 5C, 底部)。四种模拟条件下(分别为八种模拟计算)的歪斜和峰度测量分布的不配对 t 检验结果如表插图(图 5C, 底部)所示。这些差异表明，标准回路调节可塑性的作用是生成网络拓扑，支持网络事件在时间上有更大的扩展和更尖锐的峰值。

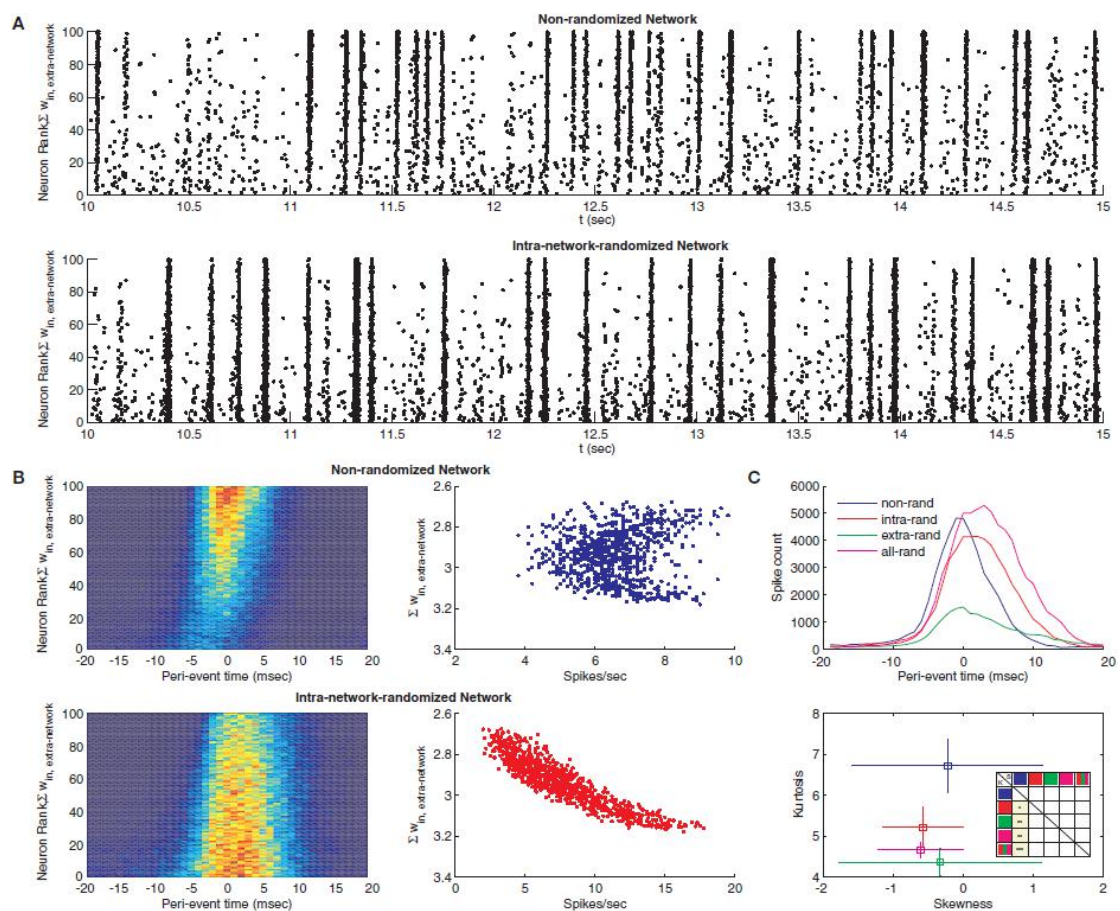


图 5 : STDP 的动态效应。(A) STDP 后网络的峰值活动的栅格图(上)，以及将网内权值随机分配给网络连接的代理网络，从而破坏 STDP 学习拓扑(下)。每个点对应于每个神经元的峰值。每个神经元根据其网络外输入权值的和被赋予一个等级，最低的等级对应最高的等级。(B) STDP 网络中每个神经元的围事件时间直方图(左上)及其替代物(左下)，共八个单独的模拟(bin width, 2 ms)。直方图显示了不同的网络传播特性。在 STDP 学习拓扑中，相同网络的峰值计数和额外网络权值不共变(右上)，但是代理服务器高度相关(右下)。(C) STDP 网络(蓝色)和三个替代物的所有模拟和所有神经元的围事件时间直方图，其中网络内连接(红色)、网络外连接(绿色)或两者都是随机的(顶部)。这些直方图的偏态与峰度在八个单独的模拟中平均(底部，误差条显示标准差)，表明在 STDP 学习拓扑中，峰值的网络分布越尖峰，分布越广泛。内嵌表显示了四个条件之间的

八个模拟中,歪斜(右上三角形)和峰度(左下三角形)测量分布的不配对 t 检验的 p 值,以及随机网络的整个分布(红色、绿色、品红、图标)。黄色方块表示显著性,星星表示 P 值的数量级( $P < 0.05$  或  $0.0005$ )。

## 讨论

基于我们的模拟和分析结果,我们提出标准的 STDP 必须在真实的神经组织中产生一种网络拓扑结构,这种拓扑结构在封闭的和独特的回路中都表现出明显的缺陷,并且它将把神经元隔离到中心外和中心内来实现这一点。通过分析在 STDP 被观察的结构中多膜片钳实验中记录的神经元产生的功能输入连接数和功能输出连接数之间的相关性,可以很容易地检验这种预测(如 Song 等人, 2005; Le Be 和 Markram, 2006)。我们的理论预测这种相关性应该是负的。

在这些组织中出现的网络将有序地组织其与其他结构输入的关系,使本地输出中心成为远程输入的主要目标,从而在网络及其输入池之间建立前馈关系。在更大的系统中,我们预计本地中心将成为远程输出。这种预测也可以通过将一个神经元的局部拓扑关系与其作为该结构中的输入、输出或间神经元的角色相关联来进行检验。

我们还明确预测了突触延迟对 STDP 拓扑效应的调节作用。这些延迟与来自接受 STDP 的连接神经元的多膜片钳记录的功能连接数据之间的相关性也可以被测量,以确定突触延迟是否预示了相互连接的强度。此外,我们观察到,在 STDP 被神经调节逆转的脑结构之间的接口,可以通过网络拓扑结构的预期变化来预测回路动力学。例如,皮质-纹状体突触 STDP 的改变(Fino 等人, 2005)导致 STDP 逆转,这将有利于皮质-纹状体-丘脑皮质回路的出现,从而导致该回路的振荡。

有趣的是,最近,在各种复杂的生物系统中,包括在功能磁共振成像的时空分辨率水平上的功能网络,以及秀丽隐杆线虫的神经网络中,都报道了环路的枯竭以及结点分离到中心外和中心内 (Ma'ayan 等人, 2008), 提出了整个功能网络类别的组织 and 动力学稳定性的一般原则。这些观察结果表明,对脊椎动物微回路拓扑结构的定量测量可能会产生类似的有趣结果。

在局部回路制备中发现,大鼠新皮层第 5 层锥体神经元之间存在着对强相互连接的偏置(Song 等人, 2005; Le Be 和 Markram, 2006), 以及该神经元类三胞胎的循环主题 (looping motifs) (Song 等人, 2005)。此外,在那些由最强突触权重连接的神经元中,环路连接最强。这些神经元在连接它们的兴奋性突触上也表现出 STDP (Markram 等, 1997)。根据我们的分析,现在很清楚,这些观察结果相互矛盾;特别地,我们已经证明了标准 STDP 在正常的尖峰条件下与随机的、弱相关的输入是环路消除的。因此,除了我们分析的那些机制和约束之外,其他的机制和约束肯定也在起作用。

以网络为例,由于网络内的兴奋性增加(如受伤、癫痫等)或其他方面的外部网络输入增加,网络内的兴奋率最近出现了异常高的上升。如果大部分由回路反馈产生的突触后电位立即引起动作电位,则标准 STDP 可能具有强化回路的作用。

用。此外，由高度相关的输入驱动的网络可能会在有利于 STDP(我们目前正在研究的假设)环路强化的时间模式中出现峰值。最后，正如我们所展示的，一个最近经历了 STDP 极性反转的尖峰网络也会显示出观察到的环路数的增加。显然，需要更多的实验和观察才能确定或排除这些机制。

我们观察到，网络活动通过 STDP 生成的前馈拓扑平稳地传播(图 5A，上面板)，而没有通过平均峰值率将神经元隔离(图 5B，右上角面板)。这些特性对全局大脑功能的影响包括所有神经元间共享的稳定的平均放电率，而不考虑它们的拓扑位置，以及类似于“synfire 链”的强健的信号传播(Abeles,1991;Hosaka 等人,2008)。最后，我们的理论认为 STDP 极性的反转代表了局部开关对全局脑网络拓扑结构和全局脑动力学的修正。因此，局部实现这种逆转的调制源 (sources of modulation) (Pawlak 和 Kerr, 2008)实际上是通过这种开关来调节全局大脑功能。

## 附录

### 权重矩阵的更新规则

连接两个动态变量  $x(t)$  和  $y(t)$  的权重  $w$  的 Hebbian 学习的经典定义可以写成最简单的形式：

$$\Delta W = \eta C_{xy} \quad (\text{A1})$$

$$C_{xy} = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)y(t)dt \quad (\text{A2})$$

其中  $\eta$  是学习常数，为了便于说明将被设置为 1。然而，重要的是要记住，为了写出等式 A1-A2，我们假设一个绝热近似，也就是说，这个学习量足够小，系统可以被认为是处于稳态，以便计算相关关系。

等式 A1-A2 的自然延拓是为了引入时间，即考虑延迟和瞬时相关：

$$\Delta W \sim \int_{-\infty}^{\infty} C_{xy}(t)S(t)dt \quad (\text{A3})$$

$$C_{xy}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t'-t)y(t')dt' \quad (\text{A4})$$

假设当长时延时，时间相关权重函数消失，即  $\lim_{t \rightarrow \pm\infty} S(t) = 0$ ；经典学习规则当  $S(t) = \delta(t)$  时被恢复。如果 STDP 的一些实验结果表明(Markram 等人, 1997)，权函数表现出严格的时间反对称性，即  $S(t) = -S(-t)$ ，则

$$\Delta W \sim \int_{-\infty}^0 C_{xy}S(t)dt + \int_0^{\infty} C_{xy}S(t)dt \quad (\text{A5})$$

$$\Delta W \sim \int_0^{\infty} [C_{xy}(t) - C_{xy}(-t)]S(t)dt \quad (\text{A6})$$

一个由不相关输入驱动的多维线性系统可以描述为：

$$\dot{x}(t) = Wx(t) + \zeta(t) \quad (\text{A7})$$

其中每个单元独立服从高斯白噪声 $\zeta(t)$ ， $\zeta(t)$ 是一个向量，它的分量满足 $\langle \zeta_i(t)\zeta_j(s) \rangle = \sigma^2 \delta_{ij} \delta(t-s)$ 。滞后相关器（lagged correlator）与 Risken(1996)无滞后相关器（zero-lagged correlator）相关：

$$C(t) = \begin{cases} e^{W|t|} C_0 & t < 0 \\ C_0 e^{Wt} & t > 0 \end{cases} \quad (\text{A8})$$

其中为了记号上的方便，记 $C_0 = \int xT(t)x(t)dt$ ，即相关器在零时的滞后，通过构造一个对称矩阵。因此，学习更新的表达式为：

$$\Delta W \sim \int_0^\infty [C_0 e^{Wt} - e^{Wt} C_0] S(t) dt \quad (\text{A9})$$

权函数的时间行为已被近似成分段指数形式：

$$S(t) = \begin{cases} +e^{-t/\tau} & t < 0 \\ 0 & t = 0 \\ -e^{-t/\tau} & t > 0 \end{cases} \quad (\text{A10})$$

其中 $\tau$ 是 STDP 的时间常数，即它所表达的由于时间巧合产生的塑性的改变的窗口意义重大。假设网络连接只有兴奋，并且不丧失一般性的表达 $W = -I + A$ ，我们推导出突触权重更新 $\Delta W = \Delta A$ 如下：

$$\Delta A = -\int_0^\infty S(t) e^{Wt} C_0 dt + \int_0^\infty S(t) C_0 e^{Wt} dt \quad (\text{A11})$$

鉴于

$$\int_0^\infty e^{-t/\tau} e^{Wt} dt = \int_0^\infty e^{-t/\tau + Wt} dt = -[W - \frac{1}{\tau}]^{-1} \quad (\text{A12})$$

我们获得如下关系：

$$\Delta A = -[W - 1/\tau]^{-1} C_0 + C_0 [W - 1/\tau]^{-1} \quad (\text{A13})$$

最后得到

$$\Delta A \sim \left[ I - \frac{\tau}{1+\tau} A \right]^{-1} C_0 - C_0 \left[ I - \frac{\tau}{1+\tau} A^T \right]^{-1} \quad (\text{A14})$$

然后去掉乘法倍数（常数） $\tau/(1+\tau)$ 。从这个表达式可以得出，权值更新是反对称的，一个完全对称的系统不会被修改，因为 $C_0$ 将与 $A$ 交换（参见下面的等式 A20）。当然，任何微小的初始不对称最终都会被放大。我们还可以看到，STDP 的时间常数同样也为 $A$ 引入了放大系数 $\tau/(1+\tau)$ ，它可能被重整化（renormalization）吸收；因此，对于延拓的剩余部分，我们将假设 $\tau/(1+\tau) \rightarrow 1$ 。一致的，等式 A14 的极限行为意味着 $\Delta A(\tau \rightarrow 0) = 0$ 。

### 最小化环路和动态

现在我们可以估计等式 A14 表达的突触时间依赖可塑性对网络拓扑结构的影响。为此，我们将假设一个惩罚或能量函数，我们称之为网络的“环度”。衡量环路发生在网络的数量，可以通过对网络连接矩阵求幂后的迹而获得，即 $\sum_k \text{tr}[A^k]/k$ 。这种环路密度可以通过使连接消失来最小化，因此我们需要引入正则化惩罚来避免这种影响；一个明显的衡量网络连接强度的方法是 $\text{tr}[AA^T]$ ，它在一个二进制图中等于连接的总数。我们假设有如下的“环度”能量：



$$\varepsilon = \sum_k \frac{1}{k} \text{tr}[A^k] - \frac{1}{2} \text{tr}[AA^T] \quad (\text{A15})$$

这种能量的变化在小变化  $\Delta A$  表示为  $\Delta\varepsilon \sim \text{tr}[\partial_A \varepsilon \Delta A^T]$ ；可以很容易地被验证  $\partial_A \varepsilon = (I - A^T)^{-1} - A$ ，因此：

$$\begin{aligned} \Delta\varepsilon &\sim -\text{tr}[K_1] - \text{tr}[K_2] \\ K_1 &= (I - A^T)^{-1} [(I - A)^{-1} C_0 - C_0 (I - A^T)^{-1}] \\ K_2 &= A [C_0 (I - A^T)^{-1} - (I - A)^{-1} C_0] \end{aligned} \quad (\text{A16})$$

接下来我们将证明，在 STDP(即等式 A14)引起的突触变化下， $K_1$  和  $K_2$  的迹是严格的半正的，因此环度能量只能随时间减小。这对于任何稳定的权矩阵都是成立的，即只要所有的特征值都有负的实分量，并且假设系统是由高斯噪声驱动的。

让我们考虑  $\text{tr}[K_1]$ ，重写为：

$$\text{tr}[(I - A^T)^{-1} (I - A)^{-1} - (I - A^T)^{-2}] \quad (\text{A17})$$

并且它具有如下形式：

$$\text{tr}[(PP^T - P^2)] \quad (\text{A18})$$

对于任何矩阵  $P$ ，有

$$\text{tr}[(P^T - P)(P^T - P)^T] = \text{tr}[RR^T] \geq 0$$

展开即得：

$$\text{tr}[PP^T - P^2] \geq 0 \quad (\text{A19})$$

在假设  $C_0 \approx I$  的条件下，保证了  $\text{tr}[K_1]$  的正性，并且证明了这对于任意的  $C_0$  都是有效的。在稳定性和齐次高斯噪声假设下，相关性和权重矩阵通过李雅普诺夫方程(Risken, 1996; DelSole, 1999)被关联：

$$WC_0 + C_0 W^T = -QQ^T \quad (\text{A20})$$

其中  $QQ^T$  是噪声的广义温度张量 (generalized temperature tensor)，它的分量  $Q_i Q_j = (\sigma_{ij})^2$  对应于噪声方差。对于我们考虑的情况， $QQ^T = I$ ，一个对称系统  $W = W^T$  有解  $C_0 = -W^{-1}/2$ 。一般情况的正式解是 (Horn 和 Johnson, 1991)：

$$C_0 = \int_0^\infty e^{Wt} e^{W^T t} dt \quad (\text{A21})$$

可以进一步简化为

$$C_0 = \int_0^\infty e^{-2t} e^{At} e^{A^T t} dt \quad (\text{A22})$$

按照 A18-A19 的公式推导， $\text{tr}[K_1]$  的完整表达式可以写成：

$$\text{tr}[K_1] = \text{tr}[RR^T C_0] \quad (\text{A23})$$

鉴于

$$\text{tr}[RR^T e^{A^T} e^A] = \text{tr}[(e^A R)(e^A R)^T] \geq 0 \quad (\text{A24})$$

根据等式 A22 它满足  $\text{tr}[K_1] \geq 0$ .

相似的, 等式 A16 中的第二项  $\text{tr}[K_2]$ , 可以被写为:

$$\text{tr}[A^T(I - A^{-1}C_0)] - \text{tr}[A(I - A)^{-1}C_0]$$

它可以被简化为如下形式:

$$\text{tr}[(A^T - A)(I - A^{-1})C_0]$$

用  $(I - A)^{-1}I$  代替  $A(I - A)^{-1}$ , 该项可以转换为如下形式:

$$\text{tr}[C_0] - \text{tr}[(I - A^T)(I - A)^{-1}C_0] = \text{tr}[C_0] - \text{tr}[W^T W^{-1}C_0] \quad (\text{A25})$$

在等式 A20 中假设  $QQ^T = I$ , 前置乘  $W^{-1}$ , 我们可以得到:

$$W^{-1}C_0W^T = -W^{-1} - C_0 \quad (\text{A26})$$

$$\text{tr}[W^T W^{-1}C_0] = -\text{tr}[W^{-1}] - \text{tr}[C_0] \quad (\text{A27})$$

我们从中可以推导出:

$$\text{tr}[K_2] = 2\text{tr}[C_0] + \text{tr}[W^{-1}] \quad (\text{A28})$$

现在我们可以使用李雅普诺夫方程的形式解, 即方程 A21, 对于一个稳定的矩阵, 如  $W$ , 我们可以这样写:

$$W^{-1} = -\int_0^{\infty} e^{Wt} dt$$

相应地修改式 A28

$$\text{tr}[K_2] = 2\int_0^{\infty} \text{tr}[e^{Wt} e^{W^T t}] dt - \int_0^{\infty} \text{tr}[e^{Wt}] dt \quad (\text{A29})$$

任何矩阵的特征值满足  $\lambda(e^W) = e^{\lambda(W)}$ ;

因此

$$\text{tr}[K_2] = 2\int_0^{\infty} \sum_{k=1}^N e^{2\text{Re}(\lambda_k)t} dt - \int_0^{\infty} \sum_{k=1}^N e^{\lambda_k t} dt \quad (\text{A30})$$

其中  $\lambda^k$  是  $W$  的  $N$  个特征值, 记为  $\lambda^k = -\mu^k + i\gamma^k$ ,  $\mu > 0$ , 上面的 r.h.s 的第一项是

$$2\int_0^{\infty} \sum_{k=1}^N e^{-2\mu_k t} dt = \int_0^{\infty} \sum_{k=1}^N e^{-\mu_k t} dt$$

现在我们可以对每个  $k, t$  比较在等式 A30 中的 r.h.s. 这两个项:

$$\text{Re}(e^{-\mu_k t}) \geq \text{Re}(e^{-\mu_k t + i\gamma_k t})$$

它直接导致  $\text{tr}[K_2] \geq 0$  并且完成了能量函数(等式 A16)的半负定的证明。

有趣的是, 这个结果与  $M$ -矩阵的一个性质有关。一个矩阵是一个  $M$ -矩阵时, 满足: (1)非对角元素是半负定的, 即  $M_{ij} \leq 0$ ,  $\forall i \neq j$ , 和(2)它是“正稳定的 (positive stable)”, 即对  $\forall i$ ,  $\text{Re}[\lambda_i(M)] > 0$ 。可以证明对任何  $N$  维的  $M$  矩阵满足  $\text{tr}[M^T M] \leq \text{tr}[I] = N$  (Th 5.7.23, Horn 和 Johnson, 1991)。选择  $W$  作为  $M$ -矩阵, 当  $C_0$  接近恒等式时, 该定理得到  $\text{tr}[K_2]$  的非负性的相似结果。

我们始终假设系统处于动态稳定状态,并在公式 3 中通过连接环路和特征值来说明 STDP 的稳定效果。由此可知,环度最小化(等式 2)等价于稳定性最大化(由等式 3 的 l.h.s.定义),由总矩阵权约束。我们可以通过显式地将更新等式 A14 扩展到一阶来进一步理解这一点,以查看它对  $U=-\sum_i \log|\lambda_i|$  的影响。再次假设  $QQ^T=I$ , 李亚普洛夫等式 (A21) 的解可以被近似为 A 的幂级数展开(Horn 和 Johnson, 1991)。第一近似值  $C_0 \approx I+1/2(A+A^T)$ , 导致  $\Delta A \sim A-A^T$ 。通过等式 3 我们获得  $\delta U \approx 1/2\text{tr}[A\delta A+\delta AA]$ , 反过来  $\delta U \approx (\text{tr}[A^2]-\text{tr}[AA^T])\leq 0$ , 使系统更加稳定。

## 致谢

我们要感谢科罗拉多大学博尔德分校的 Lucas Monzon 和 IBM Research 的 Gustavo Stolovitzky 对数学分析的贡献,以及手稿审稿人的细心关注。

## 参考文献

- Abbott, L. F., and Nelson, S. B. (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat. Neurosci.* 3, 1178-1183.
- Abeles, M. (1991). *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Braitenberg, V., and Schuz, A. (1998). *Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity*, 2nd edn. Berlin, Springer-Verlag.
- Burkitt, A. N., Meffin, H., and Grayden, D. B. (2004). Spike-timing-dependent plasticity: the relationship to rate-based learning for models with weight dynamics determined by a stable fixed point. *Neural Comput.* 16, 885-940.
- Crick, F., and Koch, C. (1998). Constraints on cortical and thalamic projections: the no-strong-loops hypothesis. *Nature* 391, 245-250.
- DelSole, T. (1999). Stochastic models of shear-flow turbulence with enstrophy transfer to subgrid scales. *J. Atmos. Sci.* 56, 3692-3703.
- Fino, E., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2008). Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in cortico-striatal rat brain slices. *J. Physiol.* 586, 265-282.
- Fino, E., Glowinski, J., and Venance, L. (2005). Bidirectional activity-dependent plasticity at cortico-striatal synapses. *J. Neurosci.* 25, 11279-11287.
- Gütig, R., Aharonov, R., Rotter, S., and Sompolinsky, H. (2003). Learning input correlations through nonlinear temporally asymmetric Hebbian plasticity. *J. Neurosci.* 23, 3697-3714.
- Horn, R. A., and Johnson, C. R. J. (1991). *Topics in Matrix Analysis*. New York, Cambridge University Press.
- Hosaka, R., Araki, O., and Ikeguchi, T. (2008). STDP provides the substrate for igniting synfire chains by spatiotemporal input patterns. *Neural Comput.* 20, 415-435.
- LeBe, J.-V., and Markram, H. (2006). Spontaneous and evoked synaptic rewiring in the neonatal neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 13214-13219.
- Maayan, A., Cecchi, G. A., Wagner, J., Rao, A. R., Iyengar, R., and Stolovitzky, G. (2008). Ordered cyclic motifs contribute to dynamic stability in biological and engineered networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 19235-19240.
- Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213-215.
- Morrison, A., Diesmann, M., and Gerstner, W. (2008). Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. *Biol. Cybern.* 98, 459-478.

Pawlak, V., and Kerr, J. N. D. (2008). Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing dependent plasticity. *J. Neurosci.* 28, 2435-2446.

Prasolov, V. V. (1994). *Problems and Theorems in Linear Algebra*. Providence, American Mathematical Society.

Risken, H. (1996). *The Fokker Planck Equation: Methods of Solutions and Applications*, 2nd edn. Springer, Berlin, Germany.

Seol, G. H., Ziburkus, J., Huang, S., Song, L., Kim, I. T., and Takamiya, K. (2007). Neuromodulators control the polarity of spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Cell* 130, 919-929.

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., Sjöström, P. J., Reigl, M., Nelson, S., and Chklovskii, D. B. (2005). Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. *PLoS Biol.* 3, e68. doi: 10.1371/journal.pbio.0030068.

Stepanyants, A., Hirsch, J. A., Martinez, L. M., Kisvárdy, Z. F., Ferecskó, A. S., and Chklovskii, D. B. (2007). Local potential connectivity in cat primary visual cortex. *Cereb. Cortex* 18, 13-28.

Thivierge, J. P., and Cisek, P. (2008). Nonperiodic synchronization in heterogeneous networks of spiking neurons. *J. Neurosci.* 28, 7968-7978.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 27 May 2009; paper pending published: 05 August 2009; accepted: 20 February 2010; published online: 10 March 2010.

Citation: Kozloski J and Cecchi GA (2010) A theory of loop formation and elimination by spike timing-dependent plasticity. *Front. Neural Circuits* 4:7. doi: 10.3389/fncir.2010.00007

Copyright © 2010 Kozloski and Cecchi. This is an open-access article subject to an exclusive license agreement between the authors and the Frontiers Research Foundation, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are credited.