

基底神经节迸发的脉冲神经网络模型

Mark D. Humphries*, Kevin N. Gurney

Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield, S10 2TP, UK

Translate by Songjian

摘要

我们提出了扩展棘突神经元 (spiking neurons) 功能的新技术, 该技术允许将以前局限于低水平模型领域的神经元功能的几个方面结合在一起。这些方面包括自发 (或内源性) 放电、多离子类型的复杂相互作用和细胞膜上突触接触的空间分布。这些想法被应用于一个神经回路, 该回路由皮层和基底神经节、丘脑底核 (STN) 和苍白球外段 (GPe) 中的一个子核组成。Plenz 和 Kitai (Plenz, D., & Kitai, S. T. 1999. 在体外对该回路进行了深入地研究。由丘脑底核和苍白球形成的基底神经节起搏器。Nature, 400 677-682) 我们用它的的数据来约束我们的模型。关于这个电路, 我们得到了三个主要的结果。第一, 它的特征性猝发是由于一个 Ca^{2+} 电流的介质机制导致。第二, 噪声有助于猝发产生, 而且, 自相矛盾的是, 这使得突触权重变量下的网络行为更稳定。第三, 为了获得全范围的迸发行为, 必须进行各种树突化处理。

关键词: 棘突神经元; STN; GPe; 基底神经节; Ca^{2+} 电流; 噪声; 隔间模型

一、引言

神经元模型的复杂性从简单的布尔值 (Boolean-valued) McCulloch 和 Pitts 型单位 (Gurney, 1997) 到试图模拟神经元膜中离子电流 (通道) 动力学, 并将几何影响纳入多个膜室中 (Segev, Fleshman Burke, 1989)。在这两个极端之间存在着一系列可能的模型神经元类型。在相当长的一段模拟实时时间内, 模拟一个多分区单元网络所需的计算能力是做不到的, 并且很可能在不久的将来仍然如此。更有针对性的是, 即使在一个简单的网络中, 参数空间的维数也变得很大, 以至于无法有效地探索。虽然这些参数可能受到 Neurophysiol 数据的限制, 但它们的值始终存在一些不确定性, 而且, 每个参数化的机械特性对神经电路行为的贡献变得越来越难以评估。

命名法		θ	激活阈值
c_{ss}^+	STN 内轴突侧支权重	α_{Ca}	由于 Ca^{2+} 机制引起的电流输入水平
c_{sg}^+	STN→GPe 连接的权重	θ_{Ca}	Ca^{2+} 机制触发阈值
c_{gs}^-	GPe→STN 连接的权重	t_1	Ca^{2+} 电流脉冲分量周期
c_{cs}^+	皮层 STN 连接的权重	t_2	Ca^{2+} 电流斜坡分量周期
J_{prox}^+	近端 GPe 突触产生的最大突触电流	I_{spont}	引起自激活的电流
J_{soma}^+	体细胞 GPe 突触产生的最大突触后电流	I_{noise}	噪声引起的电流输入
C	膜电容	I_{ref}	相对不应期产生的电流
τ_m	膜时间常数	I_{syn}	突触前峰值引起的电流
τ_s	突触时间常数	I_{Ca}	由于 Ca^{2+} 机制引起的电流

考虑到这一点, Maass (1997) 已经区分了三代模型神经元, 它们在网络中可以有效使用: 感知器、激活功能单元 (例如那些使用乙状结肠输出功能的单元) 和尖峰单元。尖峰模型单元 (Gerstner, 1999; Maass, 1997) 试图通过结合一系列模仿不同机械成分的功能核, 从现象学上模拟膜电位 U 的动力学。尖峰神经元模型的发展提出了一个有趣的问题: 是否有可能利用这一系列模型来模拟真实神经元所显示的一些复杂的动力学过程 (这当然是在基于膜室的潜在更强大模型的控制范围内)? 本文的主要目的是证明, 至少对于某些神经电路来说, 这个问题有一个肯定的答案。我们通过展示一个已经被孤立地研究过并且显示出丰富信号行为的神经电路模型来实现这一点 (Plenz 和 Kitai, 1999 年)。所讨论的电路是基底神经节 (BG)

的一部分，基底神经节是一组与运动控制和行为调节有关的大脑皮质结构（Hikosaka,1991；Redgrave,Prescott 和 Gurney,1999）。该回路由包含两个 BG 亚核的相关联的环路组成——丘脑底核（STN）和苍白球（GPe）外节段。

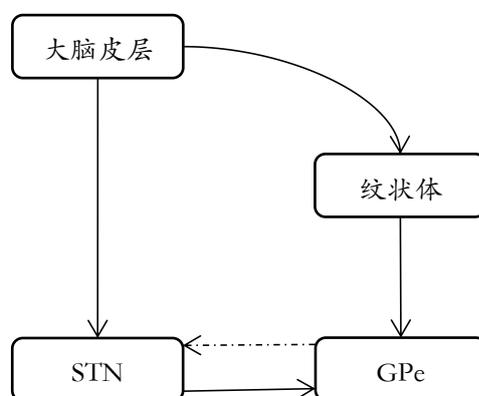


图 1: Plenz 和 Kitai (1999) 构造的基底神经节回路。实线: 兴奋线; 虚线: 抑制线

大脑皮层和相关结构(纹状体和皮质)的大体解剖连通性如图 1 所示。STN 是 BG(Gerfen Wilson,1996) 和 GPe 结构中的产生应激的源头。GPe 向 STN 发送 GABA 能(抑制性)投射，纹状体 (BG 的主要输入核) 向 GPe 发送 GABA 能投射。纹状体和 STN 都接受谷氨酸(兴奋性)皮质输入 (Bevan,Francis 和 Bolam,1995;Turner 和 DeLong,2000)。最后，STN 包含该核内部的兴奋性连接 (Fujimoto 和 Kita, 1993)。

除了提供丰富且描述良好的神经信号指令外，而且作为我们对基底神经节更广泛计算研究的一部分，对我们特别有意义(Gurney, Prescott 和 Redgrave, 2001a,b; Humphries 和 Gurney, 1999;Redgrave 等人, 1999)。这对我们在建模第 2 节中详细介绍的网络架构时所采用的方法有影响。

Plenz 和 Kitai (1999) 的工作是基于从新生大鼠体内获得的器官型培养的单体和多体记录。成熟培养物包括 STN、GPe、纹状体和皮质，如图 1 所示。STN-GPe 电路在整个培养过程中(皮质完整状态下)显示 STN 神经元对和 STN-GPe 神经元对在两个主要突发频率(0.4 和 0.8Hz) 下的同步海绵状新脉冲放电。此外，皮质受损导致破裂主要发生在 0.8Hz (皮质断开状态)。纹状体损伤对突发频率没有影响。这并不奇怪，因为纹状体神经元通常是静默的，除非由调节输入驱动，将它们从“向下”状态转换为“激发就绪”状态 (Gerfen 和 Wilson, 1996;Wickens 和 Wilson,1998)。因此，GPe 从纹状体接收到的抑制性输入很少或没有，因此纹状体对 STN-GPe 回路中的迸发没有影响。Plenz 和 Kitai 得出结论，STN-GPe 回路可以作为基底神经节的中心起搏器，控制过程的时间方面。这表明，迸发的假设是由于对可通过皮质输入进行调制的 STN-GPe 电路的固有特性，特别是我们假设 Plenz 和 Kitai 所观察到的迸发行为是由 Beurrier,Congar,Bioulac 和 Hammond (1999) 所描述的基于电流的 Ca^{2+} 机制引发的，在此假设下，我们的模型能够解释没有皮质输入的单峰迸发，但无法模拟皮质输入时发生的行为多样性。然而，我们随后将 GPe 突触在 STN 神经元表面的相对分布对膜电位的影响纳入研究。这种特别的真实度使模型能够显示行为与 Plenz 和 Kitai 在他们的皮质完整的培养中观察到的相似。

Ca^{2+} 电流和突触分布的细节，以及它们各自的模型对应物在第 2 节中给出。然而，允许它们加入我们模型的基本方法是继续在发展基本的尖峰神经元模型本身时采用的方法。也就是说，我们假设每一个进一步对膜电位的贡献可以用一个额外的功能成分来模拟，这种功能

成分被明确地设计出来，以捕捉相应的潜在成分的现象学时间过程。在这个建模水平上，我们不关心从更多的基本物理过程（如离子通道）中导出膜电位的功能形式。我们认为，这种现象学方法是将尖峰神经元模型扩展到广泛的神经类和电路中的关键。本文描述了这种新技术的应用，它包括一系列对 STN 神经元膜电位的额外贡献。

二、方法

2.1 模型神经元

模型神经元是基于 Gerstner（1999）所描述的混合发放神经元（也可以参考 Brunel 和 Sergi, 1998）。我们首先描述这个神经元的基本版本，然后在 2.2 节中加入其他特性。

总膜电流 $I(t)$ 由电容分量和电阻分量之和给出：

$$I(t) = \frac{u(t)}{R} + C \frac{du}{dt} \quad (1)$$

其中 C 是膜电容， R 是电阻， u 是膜电位。乘积 $\tau_m = RC$ 具有时间维度，并确定了信号在膜中变化的特征时间尺度（膜时间常数）。利用等式（1）中 τ_m 的定义给出

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u(t) + RI(t) \quad (2)$$

注意到，在没有电流输入时， u 的平衡点值是零。

如果 θ 从从小到大达到阈值，则模型神经元就会“激发”；也就是说， $u = \theta$ 和 $du/d\theta = u' > 0$ 。我们用 F 记为神经元的激发时间集，其中 $F = \{t^{(0)}, t^{(2)}, \dots, t^{(n)}\}$ 。激发后，膜电位重置为 u_r 值，这一过程模拟了神经元在激发后的相对不应期（relative refractory period）（静默）。尽管如此，细胞膜仍有可能受到（通过突触输入或直接通入电流）驱动，很难再次快速达到 θ 值。然而，神经元也有一个固定的时间，即绝对不应期（absolute refractory period） τ_{abs} ，在此期间，无论输入的强度如何，它都不能触发峰值。这是通过在绝对不应期 τ_{abs} 中止（2）式的解，并在这段时间内使膜电位为零来模拟的。绝对不应期将单个模型神经元的理论最大激活率限制为 $1/\tau_{abs}$ Hz。 τ_{abs} 的值设置为固定值，这样整个过程的不应期（绝对和相对不应期的组合）在生物学上是合理的。

电流 $I(t)$ 由三个来源组成。首先， $I(t)$ 包含一个来自突触输入的电流 $I_{syn}(t)$ 。把 Γ 记作为所考虑的神经元传入的指标集合（我们将此神经元的任何指标简化为符号）。设 c_j 代表来自传入 j 的连接强度（权重），并假设每个电流脉冲都是根据某个内核函数 $\alpha(s)$ 形成的。则假设后突触电位（PSPs）加成化和为

$$I_{syn}(t) = \sum_{j \in \Gamma} c_j \sum_{t_i^{(j)} \in F_j} \alpha(t - t_i^{(j)}) \quad (3)$$

通常，我们取 $\alpha(s)$ 为指数衰减函数：

$$\alpha(s) = \frac{1}{\tau_s} e^{-s/\tau_s} H(s) \quad (4)$$

其中 $H(s)$ 是阶跃函数（Heaviside step function），当 $s \leq 0$ 时该函数为零，否则为 1， τ_s 是突触时间常数。因此，方程（3）的第二项模拟了由突触前尖峰到来时引起的电流衰减。

其次，可以使用由一系列 Dirac δ 脉冲组成的电流 I_{ref} 来模拟激活后重置条件（以及相对不应期）。

$$I_{ref} = -C(\theta - u_r) \sum_{t_i^{(r)} \in F_r} \delta(t - t_i^{(r)}) \quad (5)$$

最后，还有一个噪声分量 I_{noise} ，它模拟细胞膜中发生的许多随机过程（Gerstner,1999）。该电流确保输入和参数相同的不同单元的膜电位不相同。因此，式（2）变为

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u(t) + R[I_{syn}(t) + I_{ref}(t) + I_{noise}(t)] \quad (6)$$

2.2 扩展模型

在本节中，我们将描述如何将对膜电位的进一步输入添加到上文所述的基础尖峰神经模型中。在下面的所有内容中，假设我们处理的是一个 STN 神经元；GPe 神经元由形式（6）的方程描述。

2.2.1 STN 自发输出

在静息状态时，在活的机体内，由于皮层输入和在体外可观察到的 3-4Hz 节律性自发振荡，STN 神经元的高频放电频率为 10-30Hz（Fujimoto 和 Kita,1993;Wichmann,Bergman 和 DeLong,1994）。在应用谷氨酸受体阻滞剂（Bevan 和 Wilson,1999）后，这种剩余的自发放电率并不是因为兴奋性输入引起的。因此，它必是 STN 神经元膜固有的一种特性，并被归因于一个 Na^+ 电流（Beurrier,Bioulac 和 Hammond,2000）。为了模拟这种自发输出，我们在膜电位方程（6）中加入了一个小的恒定流 I_{spont} ，得到下式：

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u(t) + R[I_{syn}(t) + I_{spont}(t) + I_{ref}(t) + I_{noise}(t)] \quad (7)$$

这种电流的作用是使 STN 单元的输出变为一个非常低的频率脉冲序列，由于式（7）中的噪声的存在，这个脉冲序列必然是不规则的。

2.2.1 模拟 Ca^{2+} 机制

本节基于 Beurrier 等人（1999）的研究，该研究探讨了 STN 神经元的迸发。本研究最核心的发现是，通过施加一个小的超极化电流，可以使 STN 神经元在体外迸发。超极化后活性的突然增加导致了“回光返照”这一现象的迸发。Beurrier 等人（1999）将这一反直觉的结果归因于以下离子通道活动的序列。超极化激活 Ca^{2+} 电流 $I_{T/R}$ ，使膜去极化，直到它跨过 Ca^{2+} 电流 I_L 的激活阈值（从下面），然后它 $I_{T/R}$ 立即失活。由于 I_L 电流随着膜电位的去极化而增加，因此它是自我维持的，膜电位随后达到一个平稳阶段，在该阶段，由于膜电位持续高于激发阈值，因此连续产生动作电位。然而，高水平的细胞内 Ca^{2+} 现在启动一个 Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流 I_K ，作用于超极化膜。 I_K 略大于 I_L ，导致膜电位降低和猝发减弱。当失活阈值通过（从上面）并快速失活时，会发生复（再）极化。然后这种循环准备再次开始。

我们的电流激活和失活循环模型是基于跨膜净电流的简单分段线性近似 $I_{ca}(t)$ 。没有试图对每个分量电流（ $I_{T/R}$ ， I_L ， I_K ）或其复杂相互作用的详细动力学建模。因此，我们假设 I_{ca} 是由低于阈值 θ_{ca} 的膜电位超极化激活的，然后在持续时间为 t_1 和高度为 α_{ca} 的 I_{ca} 中有一个初始阶跃脉冲，模拟由 Ca^{2+} T/R-和 L-型电流引起的停滞期开始时的快速去极化，然后是一个缓慢下降的斜坡（持续时间为 t_2 ）通过 I_L 和 I_K 的联合作用模拟进入膜的净电流缓慢下降。我们的伪电流（pseudo-current） I_{ca} 可以用下式形式来表示

$$I_{ca} = \begin{cases} 0 & \text{if } u > \theta_{ca} \\ \alpha_{ca} & \text{if } u < \theta_{ca} \text{ and } 0 < t < t_1 \\ -\alpha_{ca}(t-t_1)/t_2 + \alpha_{ca} & \text{if } u < \theta_{ca} \text{ and } t_1 < t < t_2 \end{cases} \quad (8)$$

其中 t 是自 t_2 期开始以来的时间。 t_1 期和 t_2 期的值与 STN 脉冲可以持续数百毫秒这一事实相对应（Magill,Bolam 和 Bevan,2000;Plenz 和 Kitai,1999）。 α_{ca} 的水平决定了脉冲内放电的频率： α_{ca} 越大，神经元在脉冲内放电的速度越快。通过对单个 STN 单元的模拟，确定了 α_{ca} 的

初始值为 $7.5 \mu\text{A}$ 。将模拟的超极化电流注入该单元，并改变 α_{Ca} 值，直到该单元在迸发初期以 80Hz 至 100Hz 的频率激活，这些目标激活频率由 Plenz 和 Kitai 的 STN 神经元以 0.8Hz 的频率爆发的数据确定，因为这些单元没有收到来自皮质的任何输入。由此产生的 STN 发射模式如图 2 所示。

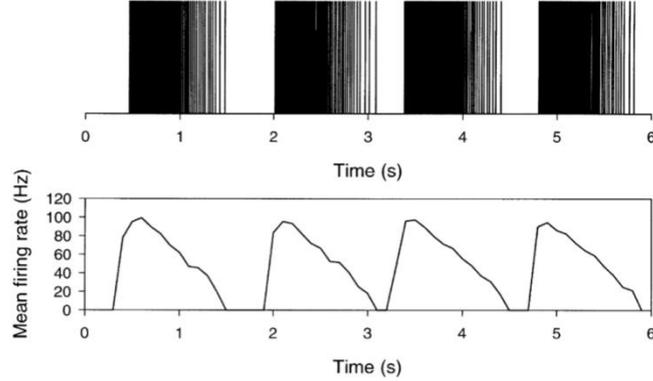


图 2: 顶部: 带 Ca^{2+} 机制的孤立模拟 STN 单元的尖峰序列。当电流失活时, 脉冲群显示出典型的初始快速激活周期, 随后出现速率衰减。底部: 该单元的嵌入尖峰间隔数据, 显示最大激活率在 80 至 100Hz 之间。模拟参数为: $I_1=200; I_2=1000; \text{ACA}=7.5$ 。

加入 I_{Ca} 后, STN 的膜方程 (7) 现在修改为下式 (为了清晰起见, 把 (t) 下调):

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u(t) + R [I_{syn}(t) + I_{spon} + I_{ref} + I_{Ca} + I_{noise}] \quad (9)$$

2.2.3 准隔间模型

来自每个传入类型的 STN 神经元上的突触接触模式不相同。皮质和 STN 轴突侧支突触主要位于远端树突上 (Gerfen 和 Wilson, 1996 年)。另一方面, GPe 在远端树突、近端树突和人体细胞上的突触比例大致相同 (对近端树突有轻微的偏好)。(Bevan, Clarke 和 Bolam, 1997; Gerfen 和 Wilson, 1996)。

远端树突上的突触与 PSPs 的产生有关, PSP 倾向于结合在一起 (Borst 和 Egelhaaf, 1994)。这只是一由等式 (3) 模拟的 PSP 相互作用。然而, 近端树突和体细胞上的抑制性突触往往对远端突触输入具有增加或“门控”作用 (Blomfield, 1974), 通常称为“分流抑制”。这意味着它们可以实质性地减弱任何起始于远端树突的 PSP, 甚至完全“否决”它们的影响 (Shepherd 和 Brayton, 1987)。因此, 考虑到上述突触接触模式, 以及 GPe 对 STN 的抑制性传入, 在给定的 STN 神经元中, 大约 70% 的 GPe 突触可能对皮质、STN 轴突侧支和 (剩余的) GPe 输入产生分流抑制作用。

模拟不同的突触接触模式的一种方法是创建一个完整的三室模型神经元 (Segev 等人, 1989), 其中室有远端和近端树突, 以及人体细胞 (见图 3)。这需要模拟信号在跨室传输时的时间演化, 以及所有的跨室通信, 以及任何隔室间衰减。然而, 为了保持模型神经元的简单性, 突触输入模式的增加是通过假设这些间隔间特征与细胞体附近和内部的抑制信号门控的主要算术处理相比具有二阶来完成的。因此, 我们对单个“隔间”中的主要算术信号组合建模, 同时考虑到图 3 中所述的空间分离对该处理的贡献。

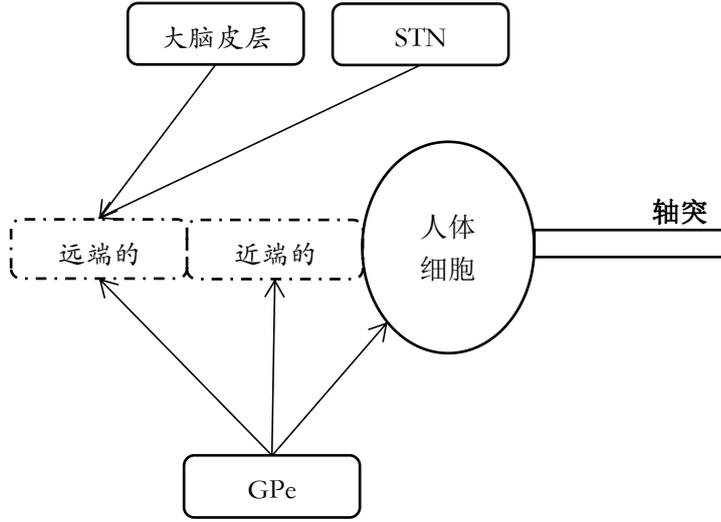


图 3: STN 准间隔模型神经元的示意图。皮质和核内的 STN 轴突侧枝投射主要在远端树突上。GPe 将突触投射到远端和近端树突以及细胞体上, 分别占单个 STN 神经元上 GPe 突触的 31%、39%和 30% (Gerfen 和 Wilson,1996)。这些值对应于网络中单个 STN 单元的 GPe 输入比为 5:6:5。

设 Γ_p 是一组 GPe 传入与该神经元近端树突室接触的 STN 神经元, 且设 J_{prox} 是从 GPe 在该隔间上输入的总加性突触电流, 这样, 从等式 (3) 中得出:

$$J_{prox}(t) = \sum_{j \in \Gamma_p} c_{gs}^- \sum_{i^{(j)} \in F^j} \alpha(t - t_j^{(i)}) \quad (10)$$

其中 c_{gs}^- 是位于 GPe 和 STN 之间突触强度的度量。在等式 (10) 中的求和的任何单个分量的最大值都可以是 c_{gs}^- / τ_s , 因为 $\alpha(s)$ 由等式 (4) 给出。如果 $J_{prox}^* = |\Gamma_p| c_{gs}^- / \tau_s$, 则 $J_{prox}(t) \leq J_{prox}^*$ 。现在输入

$$h_{prox}(t) = 1 - \frac{J_{prox}(t)}{J_{prox}^*} \quad (11)$$

其中 $0 \leq h_{prox}(t) \leq 1$ 。 $h_{prox}(t)$, 当与其他突触输入相乘时, 表示一个抑制性门控因子, 它会减弱该输入。

一个类似的过程可以用来模拟体细胞抑制门控。因此, 如果 Γ_s 是从 Gpe 到体细胞传入数, 则定义

$$J_{soma}(t) = \sum_{j \in \Gamma_s} c_{gs}^- \sum_{i^{(j)} \in F^j} \alpha(t - t_j^{(i)}) \quad (12)$$

并且如果 $J_{prox}^* = |\Gamma_p| c_{gs}^- / \tau_s$ 则输入

$$h_{soma}(t) = 1 - \frac{J_{soma}(t)}{J_{soma}^*} \quad (13)$$

设 I_{dist} 是由于远端树突输入引起的电流, 其中 I_{dist} 是等式 (3) 中的形式, 由 GPe 和 STN 产生输入。我们假设近端树突上的 GPe 门控减弱 I_{dist} , 使远端传入的贡献变为 $h_{prox}(t) I_{dist}$ 。此外, 我们假设体细胞门控不仅影响近端树突, 而且也影响 I_{spoon} , I_{spoon} 代表一种内在的 Na^+ 电流, 这种电流可能对体细胞有效。因此, 有关于 STN 神经元细胞膜等式可以变为下式 (为了清晰起见, 把 t 下调):

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u(t) + R[h_{prox}(t) I_{dist} + I_{spoon}(t) + I_{ref}(t) + I_{Ca}(t) + I_{noise}(t)] \quad (14)$$

2.3 网络设计

正如引言中所述，STN-GPe 相关联的环路的这个案例研究也是一个更广泛的基底神经节建模工作计划的一部分(Gurney 等人, 2001b; Gurney, Redgrave 和 Prescott, 1998; Humphries 和 Gurney, 1999)。在开发这些模型的过程中，我们确定了图 1 的一般架构的两个特征，并将其转移到这里描述的网络设计中。首先，BG 按逻辑排列成功能分离的通道 (Gerfen 和 Wilson, 1996; Hoover 和 Strick, 1993, 1999; Joel 和 Weiner, 1997)。此外，我们采用了一种简化的排列方式，在这种排列方式中，通道由离散的神经元群所代表。因此，我们一般认为，在整个基底神经节中，没有通道间串扰。这种情况的关键例外是考虑来自 STN 的投射；来自 Hazrati 和 Parent (1992a, b) 的研究证据表明，STN 向目标核提供扩散投射。在目前的论文中，这一解剖特征是使用全连通性建模的，其中每个 STN 单元都投影到每个 GPe 单元。然而，离散信道方案意味着，GPe 单元只能投影回同一信道中的 STN 单元。

现在我们来看看每个通道中神经元的数量。在真正的神经组织中，每个神经元由多达几千个轴突络脉支配。很明显，这在模型中很难复制，因此我们试图了解如何使用较少的突触输入。总的来说，如果我们将传入的数量减半，但将每个传入的突触权重增加一倍，那么事实上就不会减少。然而，由于传入尖峰顺序会产生噪声和不连续的影响，它们的组合影响是非线性的。为了确定我们可以使用的最小数量的传入，在不显著损失神经元传递特性的情况下，我们进行了一系列实验，将不同输入数量 N 输入到由等式 (6) 描述的单个模型神经元中。每个输入都是使用二项式分布生成的尖峰序列。结果如表 1 所示。每列表示，对每一个 N 值，神经元的输出 (以 Hz 为单位) 对输入尖峰序列的不同平均激活率的响应。最后一列显示控制情况，192 个输入，且权重 c 为 1。该神经元的输出被用作所有后续实验的目标值，使用较小的 N 值来确定相应的权重增加是否导致输出的显著差异。从这些结果可以清楚地看出，少量的输入 (相应地具有较大的权重) 会导致控制神经元输出的真实性还原的丢失 (与实际情况相比)，这在高输入触发率下尤其严重。另一方面，在 N 大于 16 输入时，没有发现精度有所增加，因此我们每个通道使用 16 个单元。我们只模拟了两个通道，因为这足以观察通道间的相互作用。

表 1

模型神经元输出触发率 (以 Hz 为单位) 响应输入数量和平均输入激活率的变化

平均输入频率 (Hz)	输入数量 (重量)						
	2(96)	8(24)	16(12)	32(6)	64(3)	128(1.5)	192(1)
2	1	0	0	0	0	0	0
8	1	3	3	2	2	0	0
16	16	15	14	14	14	14	14
32	32	32	34	34	35	35	35
64	63	64	67	68	68	69	69
128	86	116	123	123	124	124	124

2.3.1 STN 轴突络脉

Fujimoto 和 Kita (1993) 已经为 STN 中广泛的轴突侧支提供了间接证据。此外，最近的一项研究 (Atherton, Gillies 和 Arbuthnott, 2000) 已经证明，谷氨酸拮抗剂可以影响切片制备中的 STN 神经元放电模式，在切片制备中，所有外部输入的 STN 都被移除，从而涉及谷氨酸核内络脉。据估计，每个 STN 神经元最多通过其核内轴突络脉与其他每个 STN 神经元形成两个突触 (Gillies 和 Willshaw, 1998)。这意味着一个 STN 神经元通过其轴突络脉直接与突触接触，在我们的网络中大约有 25% 的 STN 神经元。为了模拟 STN 中的核内连接，因

此每个单元随机连接到通道内和通道间的所有其他 STN 单元中的 25 个。因此，我们模型的 STN 是大规模互连的。

最近的建模工作（Gillies, Atherton 和 Arbuthnott, 2000）表明，由一个 STN 神经元接触另一个 STN 神经元引起的兴奋性突触后电位（EPSP）可能很小。因此，大量同时发生的 STN 侧支诱导的 EPSPs 对于一个 STN 神经元充分去极化以释放动作电位是必要的。为了与这些数据保持一致，正常工作网络中 STN-STN 连接的权重 c_{ss} 相对较小（约为其他权重的 10%，见表 2）。

表 2

模型参数值

参数	值	参数	值
c_{ss}^+	1.2	c_{sg}^+	9.6
c_{gs}^-	-12	c_{cs}^+	12
J_{prox}^*	72	J_{soma}^*	60
C	2 μF	τ_m	70ms
τ_s	3ms	θ	30mv
α_{Ca}	7.5 μA	θ_{Ca}	-10mv
t_1	200ms	t_2	1000ms
I_{spont}	0.8 μA		

2.3.2 皮层输入

Plenz 和 Kitai（1999）关于迸发频率的数据表明，其中一个主要迸发频率（0.4Hz）的存在取决于 STN 的皮质神经支配。由于在体外没有感觉输入，这意味着皮层的自发输出足以引起这种行为的改变。为了模拟对 STN 的皮质输入，每个 STN 单元被 16 个代表自发皮质放电的尖峰序列所支配。这个数字与基底神经节通道中的神经元数量和 STN 的广泛皮质神经支配一致（Bevan 等人，1995）。每一个尖峰序列都是使用二项式分布（在模拟的每一个时间步骤中使用伯努利试验）生成的，该二项式分布经过修改以考虑皮质绝对不应期；因此，任何两个动作电位尖峰的分离时间都不能小于 2 ms。而随机神经尖峰序列被认为遵循泊松分布（Segundo, Tiber 和 Vibert, 1995），当试验成功的机会很小并且进行了大量试验时，泊松分布也近似于二项分布（Ross, 1985）。这种近似在我们的情况下是成立的，因为每个输入到 STN 的皮质的平均激活率被设置为 4Hz。

2.4 仿真数据分析

分析的目的是表征单个单元和成对单元的迸发行为。特别是，我们希望知道哪些单元正在迸发，如果是，那么迸发是否与其他单元锁相。结果集合需要额外的分析工具，这些在第 3 节的相应部分中有详细说明。

从各单元的尖峰序列中计算出尖峰间隔（ISI）数据。然后在 50ms 的料仓中对 ISI 数据进行采样，并确定每个料仓中的平均燃烧率。然后在进行功率谱密度（PSD）分析之前，减去每个生成信号的平均或 DC 分量。每个 PSD 分析使用宽度等于料仓数量一半的汉宁窗（例如，在 T=60s 模拟中，然后在 50ms 储存器中对 ISI 数据进行采样，并确定每个储存器的平均激活率。然后，在进行功率谱密度（PSD）分析之前，减去每个产生信号的平均值或 DC。每个 PSD 分析使用一个汉宁窗，宽度等于储存器数的一半（例如，在 T=60s 模拟中，50 ms 储存器的汉宁窗宽度为 600）。PSD 分析在 0.07Hz 下进行高通滤波，以消除窗口边缘效应。然后给每个单元分配一个基频 f_0 ，即与 PSD 中最大功率相关的频率。

基频 f_0 是进发的频率，但进发状态的确定需要更多的研究工作。该分析的起点是单元的自相关图（ACF）的计算（提取 DC 分量后）。ACF 始终包含一个振荡分量，该振荡分量对应于 f_0 ，并且该部件的调制深度表示该频率下原始信号中的功率。因此，我们使用这个特性来确定一个单元是否正在进发。为了量化这一点，让 ACF 函数形式用 $A(t)$ 表示。 $A(t)$ 是对称的，大约 $t=0$ ，此时取其最大值。设 $\tau_0=1/f_0$ （单位的基本周期）。为了确保检查一个完整的周期，我们在（半开）间隔 $\Delta t=(0,3\tau_0/2)$ 内检查了 $A(t)$ 。设 $a_{\max}=\max_{\Delta}(A(t))$ ， $a_{\min}=\min_{\Delta}(A(t))$ ，且 $d=|a_{\max}-a_{\min}|$ 。因此，数量 d 是在 f_0 时 ACF 调制深度的度量。现在，确定一个阈值比 θ_c ；然后，如果满足（15），则该单位被视为进发。

$$d > \theta_c A(0) \quad (15)$$

我们通过确保在我们的一个模拟（通过直接目视检查其 ISI 数据）中明显爆裂的单元来选择 θ_c ，该模拟根据等式（15）分配爆裂状态；这给出了一个值 $\theta_c=0.2$ 。

我们现在继续描述我们确定进发同步性存在的方法。进发同步的候选对象是所有 STN-STN，GPe-GPe 和 STN-GPe 这两个对中的两个单元都满足等式（15）。为了确定一对是否同步（锁相），我们计算一个同步指标（synchrony index） S ，如下所示。设 f_1, f_2 是两个单元的基频。将其表示为分析中可表示的最小频率的整数倍 n_1^i, n_2^i （这只是 PSD 中的频率阶跃，依次由汉宁窗口大小和原始 ISI 数据的存储器大小确定）。设 N_{12} 为 n_1^i 和 n_2^i 的最小公倍数（lcm）。然后，该信号与每个信号 1 的 N_{12}/n_1^i 周期和每个信号 2 的 N_{12}/n_2^i 周期都是一致的。因此，高同步度与这些量的小值相关，或者与它们的倒数的大值相关。因此，我们将 S 定义为后两个量的平均值

$$S = \frac{n_1^i + n_2^i}{2N_{12}} \quad (16)$$

其中 $0 < S \leq 1$ 。为了阐明我们对这个定义的理解，我们现在考虑两个例子。第一个例子，我们假设相同的信号构成最大同步的情况，这与它们给出的 $S=1$ 一致。第二个例子，考虑两个信号的情况，它们的频率稍有不同，其中 $N_{12} = n_1^i n_2^i \approx n_0^2$ 。在这种情况下，随着 n_0^i 变得非常大， $S \approx 1/2n_0^i$ 趋向于零。这与以下观点一致：频率稍有不同的两个信号可能没有因果关系，因此不应被视为锁相信号。

为了研究同步信号对中的相位角，我们首先对同步信号对进行交叉谱密度分析（CSD）（在 DC 减去后），以确定两个单元 f_0^c 的共发射频率及其相关周期 τ_0^c 。接下来，我们计算交叉相关图（CCF）（直流减法之后），并用 C 定义其功能形式。一般来说，这个函数不是关于零的对称函数，它有一个最大值 $c(t_{\max})$ ，其中（通常也是） $t_{\max} \neq 0$ 。 t_{\max} 是两个信号为了找到最大重叠而必须经历的相对时间位移。我们现在根据

$$\phi_{\max} = 360^\circ \frac{t_{\max}}{\tau_0^c} \quad (17)$$

并满足 f_0^c 将其转换为相位差 ϕ_{\max} 。所有 $\phi_{\max} > 360^\circ$ 的对被排除在外，因为相位角大于 360° 的脉冲群在每个信号中的出现与对应信号的时间不一致。

2.5 实施细则

在固定时间间隔为 0.1ms 的离散时间模拟中求解了 GPe 和 STN 单元的膜电位方程，这是在各种条件下与精确解相称的最大时间间隔。对于下面描述的所有模拟，在每个时间步从高斯分布（ $\bar{x}=0, \sigma^2=0.5$ ）采样噪声（ I_{noise} 分量）。仿真代码是用 matlab v5.2 编写的。

三、结果

下面描述的所有模拟的参数及其标准常态值列在表 2 中。其中一些参数与某些模拟不相关或有所变化。这些在适当的案例中有详细说明。在每一个模拟中，GPe 神经元都由等式 (6) 描述。

3.1 没有 Ca^{2+} 机制，STN 类神经元迸发是不可能的

本文的一个主要假设是，Beurrier 等人 (1999) 描述的 Ca^{2+} 机制对于引起 Plenz 和 Kitai (1999) 观察到的 STN 神经元的迸发行为至关重要。因此，我们预计，没有 Ca^{2+} 机制的 STN-GPe 电路将无法显示神经生理学上真实的迸发行为。这不是不言而喻的，因为已经证明，当两个单元都不是内生迸发器时，由两个相互连接的兴奋单元组成的简单中央模式发生器 (CPG) 电路可以表现出同步迸发行为 (Rowat 和 Selverston, 1997)。该 CPG 内的迸发取决于具有不同燃烧阈值的单元，或者取决于接受显著不同注入电流的单元。简而言之，迸发是由两个单元之间的对称性破坏引起的。

这些发现与这里讨论的网络直接相关，因为 STN 单元之间的相互兴奋连接建立了这样一个电路，其中两个相互兴奋的单元可能接收不同水平的输入 (来自 GPe 单元和其他 STN 轴突络脉)。此外，由 $I_{noise}(t)$ 电流引入的噪声大致等于噪声阈值 (Gerstner, 1999)。因此，任何两个单元将有效地在任何特定的时间步具有不同的激活阈值。因此，任何相互连接的 STN 单元对的对称性都可能被充分破坏，从而导致迸发发生。为了测试在没有 Ca^{2+} 机制的情况下，STN 单元可能被诱导迸发的可能性。使用 STN-GPe 网络进行了三次模拟，其中 STN 模型神经元用等式 (7) 描述， c_{ss}^+ 分别取 1.2、6 和 12。这是为了确定是否任何水平的轴突侧支连接强度都可能导致迸发。所有其他相关参数的值如表 2 所示。网络没有外部输入。

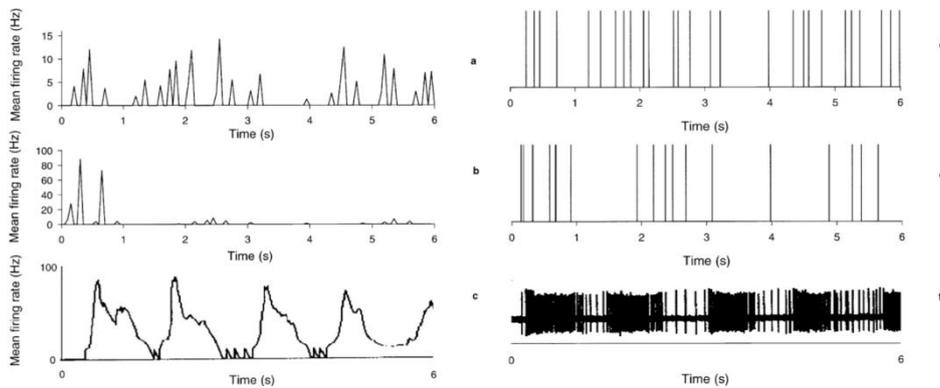


图 4: 没有 Ca^{2+} 机制，STN 单元不能激活。(a) - (c) 分别根据 (d) - (f) 中的尖峰序列确定的嵌入 ISI 图。(a) 通过 $c_{ss}^+ = 1.2$ 的模拟得出的 STN 单元示例。它显示了非常短的激活脉冲，最大内部脉冲 15Hz。(b) 泊松过程产生的尖峰序列的 ISI 图。(c) 来自 Plenz 和 Kitais (1999) 研究的迸发 STN 神经元。(d) 模拟 STN 单元的尖峰序列。例如，在 $t=2s$ 时，一些尖峰的近距离发生导致短脉冲出现在根据泊松过程生成的嵌入 ISI 图。(e) 根据泊松过程生成的尖峰序列。(f) Plenz 和 Kitai 研究中迸发 STN 神经元的尖峰序列。很明显，模拟的 STN 单元并没有像典型的 STN 神经元那样定性地迸发，而是类似于随机增加的输出。经 *nature* (400:677) copyright (1999) Macmillan Magazines Ltd 许可转载。

图 4(a) 显示了在 $c_{ss}^+ = 1.2$ 的情况下模拟的 STN 示例的嵌入 ISI 图。其他两个模拟的 STN 单元定性地显示了相同的结果。平均激活率的窄峰与三个时间相近的尖峰上的双峰重合 (图 4(d))。

图 4(c) 和 (f) 显示了 Plenz 和 Kitai 研究中典型 STN 突发神经元的嵌入 ISI 图和峰值序列。将这些数据与示例 STN 单元的嵌入 ISI 图和峰值序列进行比较，表明这些单元并没有以与真正的 STN 神经元相同的方式迸发。

因此，似乎不可能在没有向 STN 单位添加 Ca^{2+} 机制的情况下诱导 STN 神经元类神经元迸发。然而，在有关丘脑神经元恢复迸发的文献中，作者说明了由两个峰值组成的迸发

(Ulrich 和 Huguenard,1997),其一般范围为 5-15 个峰(Kim 和 McCormick,1998;Kim,Sanchez, Vives 和 McCormick, 1997)。此外,很少有研究者报告多发性进发的发生率。因此,它们对进发构成的标准可以被描述为:动作电位必须及时发生;只有两个动作电位足以定义进发:动作电位组的重复出现的缺失并不排除神经元被归类为进发。类似的标准也被用于哺乳动物大脑其他区域神经元进发的研究(White,Lovinger 和 Weight,1989)。因此,根据这些标准,可以将示例 STN 单元的嵌入 ISI 图和尖峰序列解释为显示进发(showing bursting)。

然而,示例 STN 单元的尖峰序列类似于服从泊松分布的尖峰序列。图 4(e)中的序列说明了这一点,该序列是根据泊松分布生成的。相应的嵌入 ISI 图如图 4(b)所示。因此,尽管可以将示例 STN 单元的数据解释为显示进发,但这些数据与根据泊松分布生成的数据之间的相似性表明,没有导致此进发的潜在机制,因为它与随机生成的示例不可区分。

3.2 噪声的作用

已经证明,没有 Ca^{2+} 机制,神经生理上现实 STN 进发是不可能的。还有待证明,将这种机制添加到模型神经元将导致网络中 STN 单元的进发。在本节中,我们使用如等式(9)所述的模型神经元用于所有 STN 单元,参数来自表 2(除非下面明确说明)。同样,网络没有外部输入,按照下面的描述进行了四个实验。前两个实验证实了 Ca^{2+} 机制的加入导致了进发的发生。另外两个实验研究了从网络中去除噪声的影响。

3.2.1 实验一

对 STN 网络(无附加(collateral-free)的网络, $c_{ss}^+ = 0$)中没有核内轴突络脉的 STN-GPe 网络进行了仿真,结果表明,在 STN 网络中,具有 Ca^{2+} 机制的单元能够进发,而进发检测算法(bursting detection algorithm)发现所有单元都会进发。所有单元的 f_0 为 0.67Hz,表明网络是单模进发。交叉谱密度分析表明,各进发单元对之间的共频 f_0^c 也为 0.67Hz,平均同步指数 S 为 0.982。将该值分解为 STN 单位对(S_{ss})、GPe 单位对(S_{gg})和 STN-GPe 单位对(S_{sg})的组成平均值为: $S_{ss}=0.982$, $S_{gg}=1$, $S_{sg}=0.964$ 。这些值表明,绝大多数的单位是完全锁相在 STN 和 GPe 内,并跨越两个核。

3.2.2 实验二

对 STN 内的轴突络脉网络进行了三次模拟, c_{ss}^+ 值分别为 1.2、6 和 12。所有 c_{ss}^+ 值的结果与实验 I 的结果非常相似。在每个模拟中,每个单元的 f_0 为 0.67Hz。几乎所有进发对的 f_0^c 也为 0.67Hz。图 5(a) - (c) 中的相角图表明,在所有三个模拟中, ϕ_{max} 的变化是一致的,因此,不会随着 c_{ss}^+ 的增加而改变。

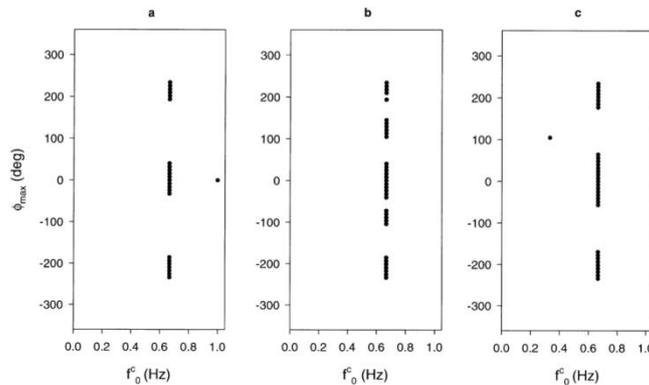


图 5: 实验 2 三个模拟中 STN 单元对的相角 (ϕ_{max}) 图, c_{ss}^+ 分别为 1.2 (a), 6 (b) 和 12 (c)。几乎所有单元的激活频率都是 0.67Hz, 与 c_{ss}^+ 的水平无关, 而且所有单元的 ϕ_{max} 范围都很宽, 这表明大多数单元不同步。

3.2.3 实验三

为了研究噪声的存在对网络行为的影响,我们使用与实验二中相同的参数进行了三次模拟,但把 I_{noise} 设置为零。所有三个模拟都显示了所有单位的迸发激活。同样,对于 c_{ss}^+ 的所有三个取值, f_0 均为为 0.67Hz。STN 单元对的相位角图如图 6 所示。很明显,随着 c_{ss}^+ 的增加,出现了越来越多样化的数据集: ϕ_{max} 随着 $c_{ss}^+=1.2$ 增加到 $c_{ss}^+=6$ 而变化,在 $c_{ss}^+=12$ 时,观察到了第三个 f_0 。这与实验二中报告的等效噪声模拟结果形成了直接对比,并表明噪声作用于使网络中各单元的行为均匀化。

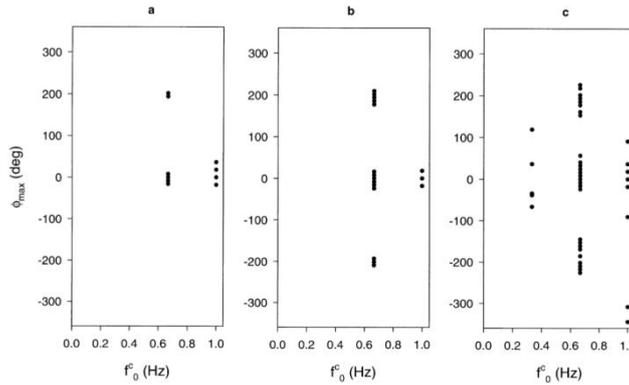


图 6: 实验 3 给出了三种模拟 STN 迸发单元对的相角图。分别使用 $c_{ss}^+=1.2$ (a)、6 (b) 和 12 (c)。相角图显示,增加的 c_{ss}^+ 导致数据集多样化: ϕ_{max} 和两个单元对之间的第三个常见激活频率范围更广。

这个想法得到了实验二和三的平均 S 值的验证。所有六个模拟(三个有噪声,三个没有噪声)在表 3 中都被分解。平均 S 值表明,当噪声从网络中去除时,STN-GPe 单元对和 STN 单元对的锁相量变小。网络中噪声的存在与否并不影响 GPe 单元对的锁相程度。因此, S 值表明去除噪声会降低 STN-GPe 电路的同步性水平。

3.2.4 实验四

对实验中使用的无附加(collateral-free)网络(即, $c_{ss}^+=0$),但噪声设置为零的模拟显示,任何单元都没有激活现象。显然,去除噪声意味着 STN 单元的膜电位永远不会达到 0。因此,没有 STN 输出随之驱动 GPe 单元,这反过来意味着 GPe 对 STN 单元没有抑制作用,从而导致迸发。

为了确定一个没有噪声的无附加(collateral-free)网络是否会发生激活,我们对同一网络进行了两次模拟,数值为 I_{spont} (3 和 5),比表 2 中的默认值高。增加 I_{spont} 会增加 STN 单位输出,因此会导致更大的 GPe 抑制反馈。反过来,这将使 STN 单元的膜比初始模拟中的超极化更多,默认值为 I_{spont} ,并且可能达到 θ_{crit} 的水平。

两次模拟中的所有 STN 单元都有类似的输出:初始脉冲后是持续的增强。迸发检测算法(bursting detection algorithm)证实,在这两次模拟中,没有 STN 或 GPe 单元发生迸发。这表明,消除旁系网络中的噪声可以防止 STN 单元迸发-激活(burst-firing)。不管他们提供给 GPe 单位的输入水平如何。

3.3 基底神经节起搏器的模拟

在确定了 Ca^{2+} 机制可以引起网络中单元的迸发激活后,仍然需要证明由 Plenz 和 Kitai 观测到的多频迸发时可以被模拟的。前一节的结果表明,等式(9)描述的模型神经元能够在 0.67hz 的频率下进行单模迸发,我们的主要假设之一是皮层输入将调节 STN-GPe 电路的

固有迸发特性并导致多频迸发。为了验证这一假设，我们引入了皮质输入，如第 2.3.2 节所述，使用等式 (9) 所述的模型神经元，将 STN 轴突侧支的网络用于 STN 单元。参数设置如表 2 所示。仿真结果表明，在 STN-GPe 网络中，皮质输入不足以引起多频迸发。所有单元的基频 f_0 为 0.7Hz，因此，迸发频率也是如此（迸发检测算法发现所有单元都迸发了）。PSD 和 CSD 分析没有发现其他频率。然后，我们测试了在 STN 中使用准间隔模型神经元的网络，如等式 (14) 所示。使用的参数如表 2 所示。

3.3.1 实验五

在没有皮质输入的情况下，模拟 60 秒的持续时间，试图重复实验 1 和 2 中网络已经实现的单模态 (mono-modal) 迸发。图 7 (a) 显示了所有迸发单元的平均 PSD 分析。从 PSD 分析可以明显看出，任何意义上的激活的唯一频率是 0.82Hz ($p(f_0=0.82)=1$)。突发检测算法发现所有单元都在迸发。因此，在没有皮质输入的情况下，STN 和 GPe 准间隔单元在约 ~0.8Hz 的频率下迸发，这与 Plenz 和 Kitai (1999) 在皮质断开状态下观察到的结果有很好的吻合。

图 7 (b) 中的相位角图显示，STN 单元对具有广泛的 ϕ_{\max} 范围，这表明，尽管大部分是锁相的 ($S=0.94$)，它们通常不同步。锁相 GPe 单元对与 $\phi_{\max}=0^\circ$ 完全同步 ($S=1$)，表明所有单元完全同相。

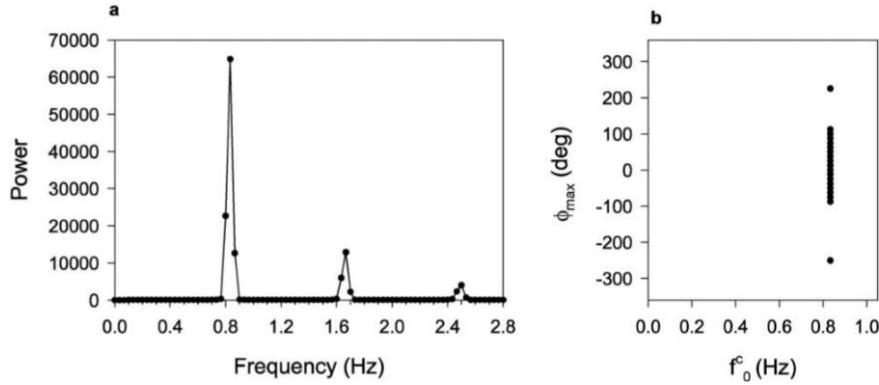


图 7: (a) 模拟具有准间隔模型神经元的网络中所有迸发单元的平均功率谱密度分析 (实验五)。迸发的主要频率为 0.82Hz。 (b) STN 单元对的相位角图显示了广泛的 ϕ_{\max} 范围，表明大多数锁相单元彼此异相。

3.3.2 实验六

为了研究皮质输入对网络行为的影响，运行了三个如第 2.3.2 节所述的皮质输入的 60 秒持续时间的模拟。这样做是为了收集一个大数据集。从第一次模拟中可以明显看出，数据集非常丰富，我们需要大量的单元来建立结果。因此，下面概述的结果中的单位总数为 192 (96 个 STN 单位和 96 个 GPe 单位)。

为了分析这个数据集，我们使用了 100 毫秒的存储器。增加存储器的大小可以作为一个低通滤波器 (low-pass filter)，因为可以检测到的最大频率 f_{\max} 由下式决定

$$n = \frac{1}{s} \quad f_{\max} = \frac{n}{2} \quad (18)$$

其中 s 是以秒为单位的存储器的大小， n 是以 1 秒为单位的存储器的数量。因此，随着存储器大小的增加，可以检测到的最大频率会随着 100 毫秒的存储器而降低， $n=10$ 且 $f_{\max}=5\text{Hz}$ 。我们使用了 100 毫秒的存储器来低通过滤 GPe 数据，因为功率谱密度分析显示在高频下功率很大，这掩盖了任何低频迸发。为了进行跨核分析 (交叉相关图、交叉光谱密度分析和相

角图) STN 数据也在 100 ms 时进行了处理。然而, 为了进行比较, 我们还将 50 ms 时的所有 STN 数据进行了处理, 并且核内分析 (功率谱密度分析、自相关图、STN-STN 相角) 与此处所示的分析相同。

图 8 (a) 显示了所有进发单元的平均功率谱密度分析。结果表明, 进发发生在两个主要频率 $f_{01}=0.67\text{Hz}$ 和 $f_{02}=0.83\text{Hz}$ 。最大的平均 PSD 分析峰值出现在 f_{02} , 表明它是主要的进发频率。Plenz 和 Kitai (1999) 的平均 PSD 分析如图 8 (b) 所示。它清楚地说明了在 ~ 0.4 和 $\sim 0.8\text{Hz}$ 时的两个峰值, 它们阐明为主要的进发频率, 并且在质量上与我们的平均 PDS 分析相似。

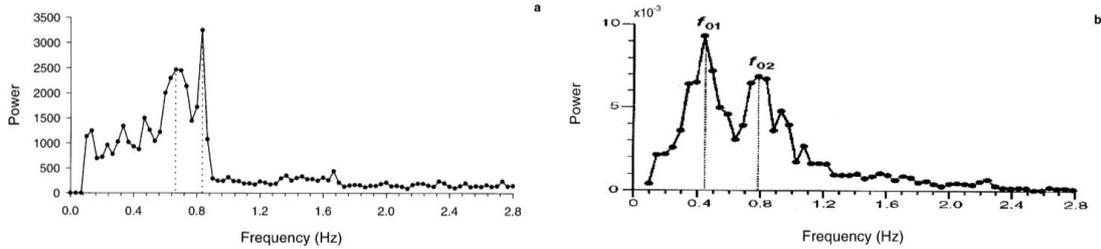


图 8: (a) 从接受皮质输入的准间隔单元的 STN-GPe 网络的三次模拟中得出的所有进发单元的平均 PSD 分析 (实验六)。主频为 0.67Hz 和 0.83Hz。(b) Plenz 和 Kitai (1999) 研究的等效平均功率谱分析显示两个主频分别为 0.4Hz 和 0.8Hz。经 nature (400:677) copyright (1999) Macmillan Magazines Ltd 许可转载。

进发检测算法返回 101/192 (测试 192 个单元中的 101 个) 单元作为进发 (69/96 STN 单元, 32/96 GPe 单元)。Plenz 和 Kitai 阐明了这些核中进发神经元的比例相似: 83/181 进发的 STN 神经元和 31/102 进发的 GPe 神经元。

所有进发对 (STN-STN、STN-GPe 和 GPe-GPe) 的平均交叉谱密度分析如图 9 (a) 所示。同样, 有两个主频, $f_{01}=0.63\text{Hz}$ 和 $f_{02}=0.8\text{Hz}$ 与平均 PSD 分析中发现的频率非常接近, 但是与平均 PSD 分析相比, 较低的频率 (f_{01}) 占主导地位。同样, 为了进行比较, Plenz 和 Kitai (1999) 的平均 PSD 分析如图 9 (b) 所示: 请注意, 两个光谱中的较大功率在较低的峰值处。

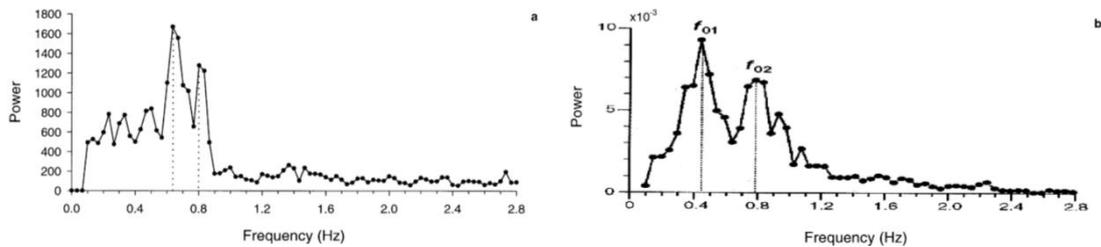


图 9: (a) 所有进发单元对的平均 CSD 分析, 来自具有准间隔单元和皮质输入的网络的三个模拟。主峰分别为 0.88 和 0.63Hz。这些频率与图 8 (a) 中的平均分析频率相似, 但在这种情况下, 总功率的频率较低。(b) Plenz 和 Kitai (1999) 研究的平均功率谱分析表明, 在最低峰值 (0.4Hz) 时功率最大。经 nature (400:677) copyright (1999) Macmillan Magazines Ltd 许可转载。

STN 单元对和 GPe 单元对的相角图如图 10 所示。STN 单元对的相角图清楚地表明, 同步激活不限于单个 f_0^c 。当常用频率 f_0^c 较低时, STN 单元对显示出最接近的进发阶段。这种相位随 f_0^c 的增加而变化, 因此相位差最大的是 $f_0^c \approx 0.8\text{Hz}$ 的相位差。相位锁定的 GPe 单元对在所有 f_0^c ($\phi_{\max} = 0$) 都处于完全同步状态。平均值 S 为 0.449, 表明许多单元对没有相位锁定。将相角图与非皮质输入网络的等效相角图进行比较 (见图 7 (b)) 表明, 引入皮质输入导致了单位输出的实质性多样化。

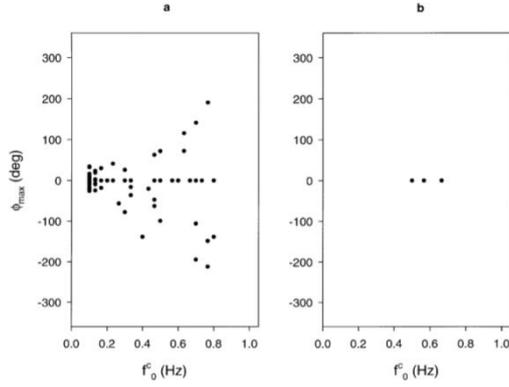


图 10: 实验六中所有进发 STN (a) 和 GPe (b) 单元对的相角图。STN 单元对显示出广泛的 ϕ_{\max} 范围: 在低 f_0 单元对时, 单元对发生同相进发; 在高 f_0 单元对中, 单元对实质上为异相 (不同步) 进发。 ϕ_{\max} 在零的聚类表明, 所有锁相 GPe 单元都发生同相进发。

图 11 (a) - (c) 中嵌入 ISI 图示例说明了 STN 单元行为的范围: 非进发单元 (显示了快速振荡高频强制激活)、零星进发单元和定期进发单元。图 11 (e) 显示了从 Plenz 和 Kitai 的研究中获得的 STN 神经元在 0.8Hz 下爆发的综合 ISI 数据。将这些数据与图 11 (d) 中的 0.8Hz 进发单元进行比较, 表明两者的最大内进发激活率为~100Hz, 进发之间有静态和低水平强制激活的交替进发期。

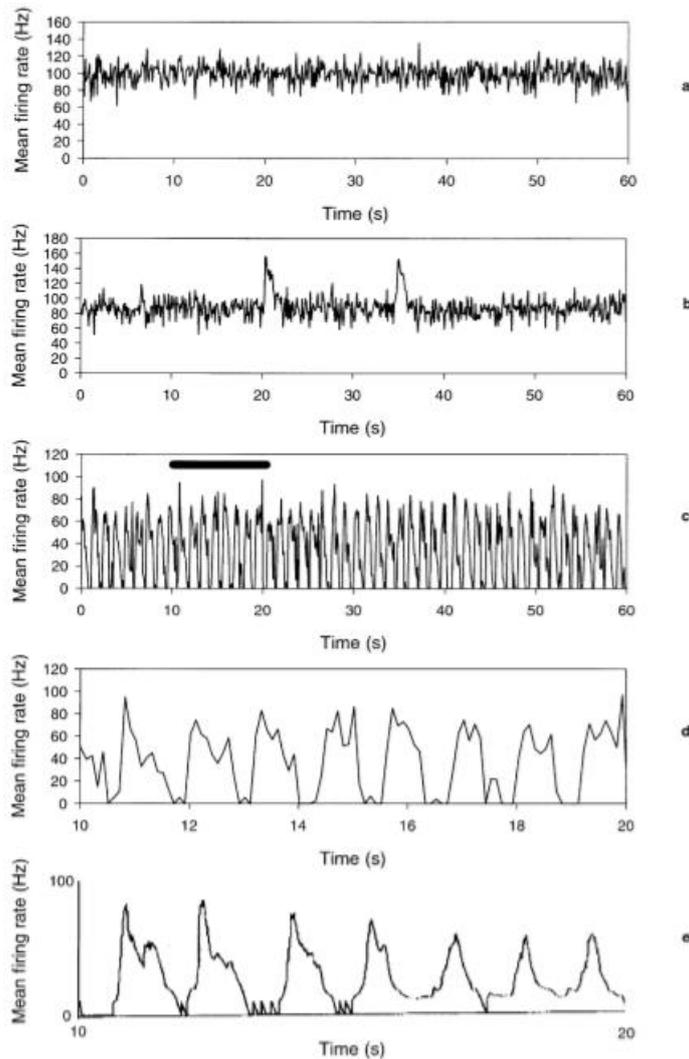


图 11: 来自 STN 单元的嵌入 ISI 图示例, 显示有噪声的强制激活 (a)、零星进发 (b) 和规则的 0.8Hz 爆发 (c)。粗黑条表示 (d) 中放大的截面。

图 12 显示了来自皮质和非皮质输入模拟的 STN 单位尖峰序列和来自 Plenz 和 Kitai 的研究的等效尖峰序列。来自皮质完整培养 (Aa) 的 STN 神经元尖峰序列表明伴有短间隔迸发静态期的长迸发经常被偶尔产生的高峰打断。来自皮层分离培养 (Ab) 的 STN 神经元尖峰群显示非常短的迸发，具有长的、完全静态的内迸发周期。从皮质和无皮质输入模拟 (分别是 Ba 和 Bb) 中得到的 STN 单位尖峰序列的例子表明，我们的模型神经元可以很好地模拟这些真实现象。

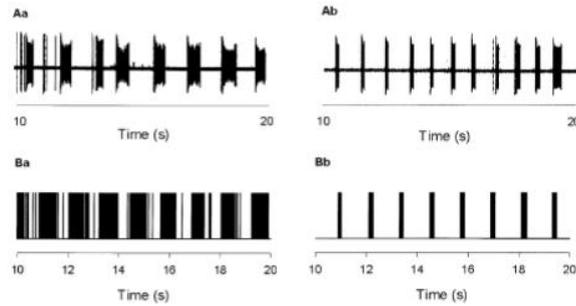


图 12: Aa, Ab 例子: 根据 Plenz 和 Kitai 的研究, STN 神经元对皮层完整和皮层断开状态的尖峰序列是有反应的。在相应的网络模拟中, 分别使用皮质输入和不使用皮质输入的情况下, 以 Ba, Bb 为例的 STN 单元尖峰序列为例。研究数据和模拟数据在定性上是相似的。经 nature(400:677)copyright (1999) Macmillan Magazines Ltd 许可转载。

四、讨论

4.1 Ca^{2+} 对迸发至关重要。

第 3.1 节的结果表明, 没有 STN 模型神经元内的 Ca^{2+} 机制, STN-GPe 网络无法实现神经生理上真实的 STN 神经元迸发。此外, 尽管有可能将 STN 模型神经元输出解释为迸发, 但根据丘脑神经元恢复迸发的研究人员提出的标准, 这并不支持 Rowat 和 Selverston (1997) 的发现 (见第 3.1 节概述)。这是因为 STN 单元的尖峰序列类似于泊松分布产生的尖峰序列, 因此, 没有导致迸发的潜在机制。相反, 观察到的迸发的可能来源是膜方程的噪声分量: 短时间的高电平正噪声会导致一些尖峰在短时间内连续激活, 从而出现“迸发”。

4.2 噪声影响

噪声对模型神经元输出的其中一个影响是很明显的: 没有噪声, 所有具有相同参数的模型神经元都会给出相同的输出。然而, 我们发现噪声以非直观的方式与扩展的尖峰模型神经元相互作用。

在无噪声网络中, 没有 STN 轴突侧枝, 无论 I_{spont} 的水平如何, 都不能使任何单元发生迸发。因此, 噪声对于无侧枝 STN-GPe 电路的迸发是必不可少的。相比之下, 在一个没有噪音的网络且具有轴突侧枝的 STN, 迸发激活仍然发生。此外, 我们还发现在无噪声网络中增加 c_{ss}^+ 会导致单元输出多样化。一个相同的网络, 但有噪声的情况下, 不管 c_{ss}^+ 的值是多少, 都显示出一个非常相似的数据集。我们从这些结果得出的结论, 自相矛盾的是, 在无噪声网络中引入噪声是为了减少网络行为的无序性。

STN 单元在无噪声网络中迸发激活的能力完全取决于核内轴突侧支的存在。因为来自每个 STN 单元的侧枝随机连接到所有其他 STN 单元中的 25 个, 所以每个单元接收一组不同的 STN 轴突侧枝输入。因此, 一些 STN 单元将比其他单元接收更大的激励, 因为它们具

有更多的辅助输入。由于所有 GPe 单元都接收来自每个 STN 单元的输入,因此在配备了 STN 辅助侧枝的网络中,这些单元的驱动比在没有侧枝的网络中更为困难。反过来,这将导致更大的 GPe 激活,这将足以在较低的激励下超极化 STN 单元,并导致它们进发。因此,轴突侧枝的存在引入了可能被称为“结构性”的噪声,这种噪声可能与 I_{noise} 电流成分发挥相同的作用。

4.3 准部件建模

4.3.1 使用 Plenz 和 Kitai 的研究

我们重点关注 Plenz 和 Kitai 的研究,主要是因为我们使用他们的数据作为我们的建模方法的试验台:每一个额外输入的细胞膜电位的现象学模拟和突触分布的简单模仿。在这方面,他们的研究是理想化的,因为培养性质的高度控制性,允许与有限的电路模型进行密切的比较。此外,他们观察到的进发频率足够慢,在行为层面上是相关的。这是我们特别感兴趣的一部分,也作为我们对基底神经节参与行动选择的广泛计算研究的一部分(Gurney 等人,2001a,b;Humphries 和 Gurney,1999;Redgrave 等人,1999)。

Plenz 和 Kitai 指出,由于缺乏多巴胺,他们的培养可以被认为是“帕金森病”,但我们没有将网络的表现与帕金森病患者或动物模型数据进行任何比较。我们认为这些数据不相关,因为培养不严格地处于帕金森状态有两个重要原因。首先,有许多神经生理学证据表明,D2 多巴胺受体对纹状体神经元具有抑制作用,配备 D2 的纹状体神经元主要向 GPe 投射(Delgado, Sierra, Querejeta, Valdiosera 和 Aceves, 2000; Gerfen 和 Wilson, 1996; Hsu, Huang, Yang 和 Gean, 1995)。因此,在帕金森病条件下,缺乏多巴胺会增加 D2 型纹状体神经元对 GPe 神经元的净抑制,导致 GPe 神经元放电率降低(Raz, Vaadia 和 Bergman, 2000)。这在 Plenz 和 Kitai 的培养中不可能发生,因为皮层输入不足以引起纹状体神经元放电。其次,在多巴胺耗尽的基底神经节内发现的振荡/爆裂的主要频率在 3Hz 到 8Hz 之间(Bergman, Feingold, Nini, Raz, Solvin 和 Abels 等人, 1998; Bergman, Wichmann, Karmon 和 DeLong, 1994; Magnin, Morel 和 Jeanmonod, 2000),这与 MPTP 治疗灵长类和帕金森病患者的静息震颤频率范围相对应。在来自 Plenz 和 Kitai 的培养数据中没有发现任何接近这些频率的东西。因此,我们认为,将我们的网络性能与帕金森病患者和动物模型的数据进行比较是不恰当的。

4.3.2 Plenz 和 Kitai 数据的定性模拟

我们已经证明,一个 STN-GPe 网络,在 STN 内具有准间隔模型神经元,并有皮质输入,在 STN 和 GPe 单元中显示出两个主要频率($\sim 0.67\text{Hz}$ 和 $\sim 0.83\text{Hz}$)的进发。同一个没有皮质输入的网络只有一个 0.82Hz 的进发频率。这在性质上与 Plenz 和 Kitai 的研究结果相似:有两个主频的皮层完整进发,只有一个频率的皮层断开。

我们还发现,与 Plenz 和 Kitai 论文中的等效数据相比,模拟数据中的尖峰序列和嵌入 isi 图与神经生理数据中得出的等价物在性质上相似。准隔间模型网络也显示了一些 Plenz 和 Kitai 没有研究的特征。最重要的是,我们发现皮质输入的增加导致单元变得不同步(就 S 值而言)。因此,我们能够根据我们的模型的结果做出预测;随后的神经生理学研究,或者,可能是对 Plenz 和 Kitai 的数据的重新分析,将显示大脑皮层的损伤可以提高 STN-GPe 电路的同步性水平。

在我们的模拟中,以及在 Plenz 和 Kitai 的研究中,观察到皮质输入的单元行为的多样性,例如进发的多频率。这可以归因于非线性系统的“驱动”,即 STN-GPe 电路,已知它会导致这些系统行为模式的分岔(Gaponov-Grekhov 和 Rabinovich, 1992):在 STN-GPe 网络

的情况下，皮质输入会导致进发频率的分岔。然而，我们确实发现，在我们的频率数据和 Plenz 和 Kitai 之间有两个主要的差异。首先，我们发现~0.83Hz 频率在皮质和非皮质输入情况下的功率谱密度峰值最高。他们的数据显示，在皮层输入下，两个主频中的较低频率（在他们的情况下为 0.4Hz，在我们的情况下为 0.67Hz）是迄今为止最强的。为了确定平均功率谱（他们称之为“差分功率谱”），从中获得进发频率，他们对功率谱和交叉谱密度分析进行了平均化处理。我们认为，这种分析可能掩盖了 STN-GPe 电路中单个群体的进发频率，因为交叉谱密度分析显示了这两种类型神经元可能共享的每个频率中的相对功率。这是合理的，因为我们发现皮质输入数据的平均交叉光谱密度分析在较低的主频（0.63Hz）下具有更大的功率；见图 9。因此，我们建议，如果不包括成对的单位频率数据，他们的光谱分析可能已经显示 0.8Hz 频率是完整皮层和断开皮层的主要频率。

其次，在皮层完整状态下发现的 0.4Hz 和 0.8Hz 峰值的比值为 0.5，而我们网络数据中的功率谱密度峰值（0.67Hz 和 0.83Hz）的比值为 0.81。Plenz 和 Kitai 没有讨论频率比的可能意义。然而，我们认为，原则上，使用我们的模型可以获得 0.4Hz 下的平均功率谱密度峰值。实验 6 的数据表明，单个单元的进发频率在 0.1Hz 到 0.86Hz 之间，一小部分单元的进发频率约为 0.4Hz（6/101 爆破单元）。进一步探索模型参数或在准间隔模型的某些方面使用替代形式（如分流抑制）可能产生两个主频率为 0.5 比的结果。

总之，包含准间隔模型神经元的网络能够证实我们关于 Plenz 和 Kitais（1999）研究的假设：Beurrier 等人（1999）所描述的 Ca^{2+} 机制是启动频率约为 0.8Hz 的进发的 STN-GPe 电路的内在特性，以及大脑皮层的输入调节了这种进发。为了实现这一点，我们首先引入了一种建模方法，从现象学上模仿了每一种对膜电位的输入。对该神经元模型的探索表明，如果没有 Ca^{2+} 机制，则不会发生进发，噪声有助于进发的产生，并且可以作用于使网络上的单元输出均匀化。我们的简化神经元模型（与真正的多房室模型相比）可以成功地解释神经生理数据的进一步方面。本文所介绍的模型神经元的一些性质仍有待探讨。有两个方面特别有趣：首先，需要研究噪声在多大程度上导致网络中单元行为的一致性。使用包含 Ca^{2+} 机制版本的简单、无尖峰、漏积分模型神经元的 STN-GPe 网络的初步结果表明，噪声的这种一致性是特定于尖峰模型神经元的。此外，在同一个网络中，但在无轴突侧枝的 STN 中。除了与这里报告的结果直接相反的非常小的 θ_c 级，噪声的增加使进发停止。第二，突触处理（由加和分流抑制的相互作用决定）被一个准比较模型神经元捕获的程度仍有待建立。

感谢

M.D.Humphries 受来自英国 EPSRC 的奖学金提供支持。我们要感谢 Peter Redgrave, Tony Prescott 和 Tom Stafford, 感谢他们和我们进行了许多富有启发性的讨论，并感谢他们的支持。M.D.Humphries 还要感谢 Nick Davis 和我们的进一步讨论和建议。

References

- Atherton, J. F., Gillies, A. J., & Arbuthnott, G. W. (2000). Evidence for the presence of glutamatergic interconnections between neurones in the rat subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, *12* (Supp. 11), 62–70.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M., & Vaadia, E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neurosciences*, *21* (1), 32–38.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, *72*, 507–520.
- Beurrier, C., Bioulac, B., & Hammond, C. (2000). Slowly inactivating sodium current (I_{NaP}) underlies single-spike activity in rat subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, *83*, 1951–1957.
- Beurrier, C., Congar, P., Bioulac, M., & Hammond, C. (1999). Subthalamic nucleus neurons switch from single spike-activity to burst-firing mode. *Journal of Neuroscience*, *19* (2), 599–609.
- Bevan, M. D., & Wilson, C. J. (1999). Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *Journal of Neuroscience*, *19*, 7617–7628.
- Bevan, M. D., Clarke, N. P., & Bolam, J. P. (1997). Synaptic integration of functionally diverse pallidal information in the entopeduncular nucleus and subthalamic nucleus in the rat. *Journal of Neuroscience*, *17* (1), 308–324.
- Bevan, M. D., Francis, C. M., & Bolam, J. P. (1995). The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: convergence with GABA-positive terminals. *Journal of Comparative Neurology*, *361*, 491–511.
- Blomfield, S. (1974). Arithmetical operations performed by nerve cells. *Brain Research*, *69*, 115–124.
- Borst, A., & Egelhaaf, M. (1994). Dendritic processing of synaptic information by sensory interneurons. *Trends in Neurosciences*, *17*, 257–263.
- Brunel, N., & Sergi, S. (1998). Firing frequency of leaky integrate-and-fire neurons with synaptic current dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, *195*, 87–95.
- Delgado, A., Sierra, A., Querejeta, E., Valdiosera, R. F., & Aceves, J. (2000). Inhibitory control of the GABAergic transmission in the rat neostriatum by D2 dopamine receptors. *Neuroscience*, *95*, 1043–1048.
- Fujimoto, K., & Kita, H. (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Research*, *609*, 185–192.
- Gaponov-Grekhov, A. V., & Rabinovich, M. I. (1992). *Non-linearities in action*. Berlin: Springer-Verlag.
- Gerfen, C., & Wilson, C. (1996). The basal ganglia. In L. Swanson, A. Bjorklund & T. Hokfelt, *Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 12: integrated systems of the CNS. Part III* (pp. 371–468). Amsterdam: Elsevier.
- Gerstner, W. (1999). Spiking neurons. In W. Maass & C. M. Bishop, *Pulsed neural networks* (pp. 3–53). Cambridge, MA: MIT Press.
- Gillies, A. J., & Willshaw, D. J. (1998). A massively connected subthalamic nucleus leads to the generation of widespread pulses. *Proceedings of the Royal Society of London-B*, *265*, 2101–2109.
- Gillies, A., Atherton, J., Arbuthnott, G., & Willshaw, D. (2000). Glutamatergic interactions between subthalamic nucleus projection neurons. *European Journal of Neurosciences*, *12*, (Supp. 11), 226.03.
- Gurney, K. (1997). *An introduction to neural networks*. London: UCL Press.
- Gurney, K., Prescott, T. J., & Redgrave, P. (2001a). A computational model of action selection in the basal ganglia I: a new functional anatomy. *Biological Cybernetics*, *85*, 401–410.
- Gurney, K., Prescott, T. J., & Redgrave, P. (2000b). A computational model of action selection in the basal ganglia II: analysis and simulation of behaviour. *Biological Cybernetics*, *85*, 411–423.
- Gurney, K., Redgrave, P., & Prescott, A. (1998). *Analysis and simulation of a model of intrinsic processing in the basal ganglia*. Technical Report AIVRU 131, Dept. Psychology, University of Sheffield.
- Hazrati, L. -N., & Parent, A. (1992a). Convergence of subthalamic and striatal afferents at pallidal level in primates: an anterograde-labeling study with biocytin and PHA-L. *Brain Research*, *569*, 336–340.
- Hazrati, L. -N., & Parent, A. (1992b). Differential patterns of arborisation of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain Research*, *598*, 311–315.
- Hikosaka, O. (1991). Basal ganglia—possible role in motor coordination and learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *1*, 638–643.
- Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1993). Multiple output channels in the basal ganglia. *Science*, *259*, 819–821.
- Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1999). The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *Journal of Neuroscience*, *19* (4), 1446–1463.
- Hsu, K.-S., Huang, C.-C., Yang, C.-H., & Gean, P.-W. (1995). Pre-synaptic D2 dopaminergic receptors mediate inhibition of excitatory synaptic transmission in the rat neostriatum. *Brain Research*, *690*, 264–268.
- Humphries, M. D., & Gurney, K. (1999). *A computational model of action selection in the basal ganglia: thalamic and cortical interactions*. Technical Report AIVRU 132, Dept. Psychology, University of Sheffield.
- Joel, D., & Weiner, L. (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal gangliathalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, *23*, 62–78.
- Kim, U., & McCormick, D. A. (1998). The functional influence of burst and tonic firing mode on synaptic interactions in the thalamus. *Journal of Neuroscience*, *18* (22), 9500–9516.
- Kim, U., Sanchez-Vives, M. V., & McCormick, D. A. (1997). Functional dynamics of the GABAergic inhibition in the thalamus. *Science*, *278*, 130–134.
- Maass, W. (1997). Networks of spiking neurons: the third generation of neural network models. *Neural Networks*, *10*, 1659–1671.
- Magill, P. J., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2000). Relationship of activity in the subthalamic nucleus–globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, *20*, 820–833.
- Magnin, M., Morel, A., & Jeanmonod, D. (2000). Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience*, *96*, 549–564.
- Plenz, D., & Kitai, S. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, *400*, 677–682.
- Raz, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience*, *20*, 8559–8571.
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, *89* (4), 1009–1023.
- Ross, S. M. (1985). *Introduction to probability models*, (3rd ed). Orlando: Academic Press.
- Rowat, P. F., & Selverston, A. I. (1997). Synchronous bursting can arise from mutual excitation, even when individual cells are not endogenous bursters. *Journal of Computational Neuroscience*, *4*, 129–139.
- Segev, I., Fleshman, J. W., & Burke, R. E. (1989). Compartmental models of complex neurons. In C. Koch & I. Segev, *Methods in neuronal modeling* (pp. 63–96). Cambridge, MA: MIT Press.
- Segundo, J. P., Stüber, M., & Vibert, J. -F. (1995). Synaptic coding of spike trains. In M. A. Arbib, *The handbook of brain theory and neural networks* (pp. 953–956). Cambridge, MA: MIT Press.
- Shepherd, G. M., & Brayton, R. K. (1987). Logic operations are properties of computer-simulated interaction between excitatory dendritic spines. *Neuroscience*, *21*, 151–165.

- Turner, R. S., & DeLong, M. R. (2000). Corticostriatal activity in primary motor cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience*, *20*, 7096–7108.
- Ulrich, D., & Huguenard, J. R. (1997). GABA_A-receptor-mediated rebound burst firing and burst shunting in the thalamus. *Journal of Neurophysiology*, *78*, 1748–1751.
- White, G., Lovinger, D. M., & Weight, F. F. (1989). Transient low-threshold Ca²⁺ current triggers burst firing through an after-depolarizing potential in an adult mammalian neuron. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *86*, 6802–6806.
- Wichmann, H., Bergman, H., & DeLong, M. (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of Neurophysiology*, *72*, 494–506.
- Wickens, B. G., & Wilson, C. J. (1998). Regulation of action-potential firing in spiny neurons of the rat neostriatum in vivo. *Journal of Neurophysiology*, *79*, 2358–2364.