

直接、间接和超直接通路突触短期可塑性对基底神经节输出期信号的增强作用

Signal enhancement in the output stage of the basal ganglia by synaptic short-term plasticity in the direct, indirect, and hyperdirect pathways

(Translated by Song Jian)

Mikael Lindahl^{*}, Iman Kamali Sarvestani¹, Örjan Ekeberg¹ and Jeanette Hellgren Kotaleski^{1,2}

¹Department of Computational Biology, School of Computer Science and Communication, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

²Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Edited by: Si Wu, Beijing Normal University, China

Reviewed by: Florentin Wörgötter, University Goettingen, Germany; John Lisman, Brandeis University, USA

***Correspondence:** Mikael Lindahl, Department of Computational Biology, School of Computer Science and Communication, KTH Royal Institute of Technology, Albanova University Centre, Roslagsvägen 30B, 106 91 Stockholm, Sweden e-mail: lindahlm@csc.kth.se

摘要: 基底神经节的许多突触显示出短期的可塑性。然而，计算模型还没有被用来研究这是如何影响信号的。本文利用基底神经网络模型，在现有数据的约束下，定量研究突触短期可塑性对基底神经节输出核黑质网状结构 (SNr) 的影响。我们发现 SNr 对直接和间接途径纹状体中棘神经元 (MSN) 的特征性迸发样活动有特别的反应。正如标准模型所预期的那样，直接通路 MSNs 有助于降低 SNr。特别是，我们的模拟表明，只有百分之几的直接通路 MSNs 的迸发足以完全抑制 SNr 神经元的活动。标准模型还表明，间接通路中的 SNr 活性是由 MSNs 通过外苍白球 (GPe) 去抑制丘脑底核 (STN) 控制的。我们的模型表明，SNr 活动是由直接的 GPe-SNr 预测控制的。这部分是因为 GPe 强烈抑制 SNr，但也由于抑制 STN-SNr 突触。此外，抑制 GPe-SNr 突触可以使系统对不规则的 GPe 亚群放电变得敏感，这在多巴胺耗尽的情况下可以看到，即使 GPe 的平均放电频率没有改变。模拟结果表明，与直接通路类似，只有少数突发性间接通路 MSNs 能显著提高 SNr。最后，该模型预测了抑制 STN-SNr 突触，因为这样的假设解释了实验表明，短暂短暂的超直接通路激活会在 SNr 中产生三相反应，而持续的 STN 激活则影响较小。这可以解释如果 STN-SNr 突触是抑制的，以至于它们的影响被 (已知的) 抑制的 GPe-SNr 输入抵消。

关键词: 黑质网状部，短期可塑性，基底神经节，网络模型，丘脑下核，苍白球，促进，抑郁

1 引言

在神经科学中的一个重要问题是理解突触信号如何促进大脑中的网络功能。突触作为神经元之间的一个基本信息传输通道，被经典地视为提供突触前神经元是否有峰发放的信息。然而，突触信号的影响在突触的一侧或两侧随先前的活动模式而变化，这些改变包括短期到长期的可塑性，这些可塑性从毫秒持续到数月 (Abbott 和 Regehr, 2004)。因此，突触的活动史在决定其在神经回路中的电流功能时变得非常重要。突触在一段时间内对信号进行非线性转换的能力使得它们成为神经系统中实现各种电路功能的关键部件，例如增益控制、信息过滤、重合检测、短期和长期记忆 (Abbott 和 Regehr, 2004; Deng 和 Klyachko, 2011)。

具有短期可塑性的突触常出现在基底神经节，这是一组参与动作选择和程序学习的皮质下核 (Mink, 1996; Redgrave 等人, 1999; Grillner 等人, 2005)，但这些突触的功能作用仍不清楚。在基底神经节的几个部位可以发现在 100ms 的时间尺度上经历频率依赖性易化和抑制的突触 (Hanson 和 Jaeger, 2002; Sims 等人, 2008; Connelly 等人, 2010; Gittis 等人, 2010; Planert 等人, 2010)。基底神经节的计算模型很多。然而，关于突触连接性的

表现方式,它们大致可分为两类,无突触可塑性的和具有长期突触可塑性的(例如见, Bar Gad 等人, 2000; Terman 等人, 2002; Humphries 等人, 2006; Leblois 等人, 2006; O Reilly, 2006; Houk 等人, 2007; Kumar 等人, 2011)。虽然基底神经节的突触短期可塑性很强,但尚未被纳入基底神经节的计算模型。

基底神经节核被认为参与了行为选择、工作记忆表征、序列学习和适当行为的强化学习 (Chakravarthy 等人, 2010; Kamali Sarvestani 等人, 2011)。纹状体的兴奋性输入是基底神经节的主要输入阶段,几乎来自大脑皮层的所有部分 (Gerfen 和 Bolam, 2010),以及中线、层内、嗅中和腹侧以及前丘脑 (Groenewegen, 1988; Smith 等人, 2004)。基底神经节输出的靶点也包括中线、层内和内侧丘脑以及腹侧丘脑,参与大脑皮层运动行为的规划和执行 (Smith 等人, 2004)。另一个主要输出是脑干的区域,如产生眼睛和头部运动的上丘,以及参与身体运动定向 (Gerfen 和 Bolam, 2010) 和肌肉张力控制 (Takakusaki 等人, 2004) 的脚额叶核。黑质网状 (SNr) 的第三个重要输出是向邻近的黑质致密 (SNc) 神经元输出,以有效控制 SNc 多巴胺能神经元的活动 (Tepper 和 Lee, 2007)。已经描述了在基底神经节输出期汇合的三个主要途径,直接、间接和超直接途径 (Nambu, 2008)。具体地说,输出核接受纹状体中表达多巴胺受体 D1 (MSN-D1) 的棘状神经元 (直接途径) 和通过苍白球 (GPe) 和丘脑底核 (STN) 表达多巴胺受体 D2 (MSN-D2) 的 MSN (间接途径) 的输入,直接从皮层通过 STN (超直接途径)。这三条通路在输出核上的时空整合决定了基底神经节信号传导对行为反应的最终影响。

STR、GPe 和 STN 信号对基底神经节输出核活动变化 (如 SNr) 的相对贡献还不清楚,也不清楚 SNr 活动的变化如何促进或抑制靶区的尖峰行为。SNr 对丘脑和脑干区域具有抑制性控制作用 (Deniau 等人, 2007), 标准观点是降低 SNr 活性促进作用而增加活性抑制作用 (Mink, 1996; Redgrave 等人, 1999)。最近的实验数据支持这一观点,并显示了 SNr 神经元如何增加和减少其活动与行为的关系 (Fan 等人, 2012)。增加 MSN-D1 或 GPe 的输入可以降低 SNr 活性,而通过 GPe 去抑制或增加 STN 的兴奋性输入可以提高 SNr 活性。在实验中观察到的 SNr 活动的增加和减少是由哪些输入引起的,这仍然是一个悬而未决的问题 (Fan 等人, 2012)。这些对 SNr 的输入大多还表现出短期的可塑性,因此随着时间的推移,随着活动而调整。

在这里,我们建立了纹状体、苍白球和丘脑底神经节点输入到基底神经节输出级 SNr 的定量计算模型,假设生物学上合理的神经元动力学、突触传导和投射模式,以及适当的突触前神经元放电模式。我们量化了直接、间接和超直接路径对提高和降低 SNr 活动以及输入时间积分的相对贡献。我们假设促进纹状体黑质和抑制苍白质黑质和丘脑底黑质突触在很大程度上决定了在 SNr 下输入信号的时间和强度之间的关系。我们发现直接通路是 SNr 活性下降的原因,而 GPe 的停顿是 SNr 神经元活性增加的主要原因。通过假设 STN 突触处于抑制状态,我们可以解释实验表明,与短暂的瞬时 (ms) STN 活动相比,STN 输入在较慢的时间尺度上作为改变 SNr 活动的较低有效源的作用。通过仿真研究了速率编码随输入信号持续时间和活动神经元比例的变化规律。我们还展示了如何促进和抑制突触对输入背景活动波动的缓冲。

2 材料和方法

2.1 神经元发放率

在体内（麻醉和非麻醉制剂中）MSN 活性的特征是由迸发中断的低频放电（Wilson, 1993）。MSN 的基本发放率在模拟中介于 0.01 至 2.0Hz 之间，而在迸发期间的尖峰频率在 17 至 48Hz 之间（Miller 等人, 2008）。迸发长度设置为 500 ms，这与实验结果一致，实验表明，MSN 通常迸发 100-1000 ms（Miller 等人, 2008; Gage 等人, 2010）。

GPe 神经元在高频时有强直性放电，被阵发和停顿打断（Jaeger 和 Kita, 2011; Kita 和 Kita, 2011），据报道在啮齿动物体内有 17Hz（Gage 等人, 2010）、26Hz（Walters 等人, 2007）、29Hz（Kita 和 Kita, 2011）、32Hz（Urbain 等人, 2000）、36Hz（Ruskin 等人, 1999）和 52Hz（Celada 等人, 2011, 1999）。这里的 GPe 基本发放率要求在 30Hz 左右。

STN 神经元的基本放电频率要求在 10Hz 左右，这与大鼠体内的记录一致：6Hz（Walters 等人, 2007）、10Hz（Farries 等人, 2010）、11Hz（Fujimoto 和 Kita, 1993）和 13Hz（Paz 等人, 2005）。当 MSN 输入达到 0.1Hz，GPe 输入达到 30Hz，STN 背景达到 10Hz 时，SNr 神经元的基本放电频率要求在 30Hz 左右，这在大鼠体内记录的报告值范围内：22Hz（Zahr 等人, 2004），24Hz（Walters 等人, 2007），2427Hz（Maurice 等人, 2003），和 29Hz（Gernert 等人, 2004）。

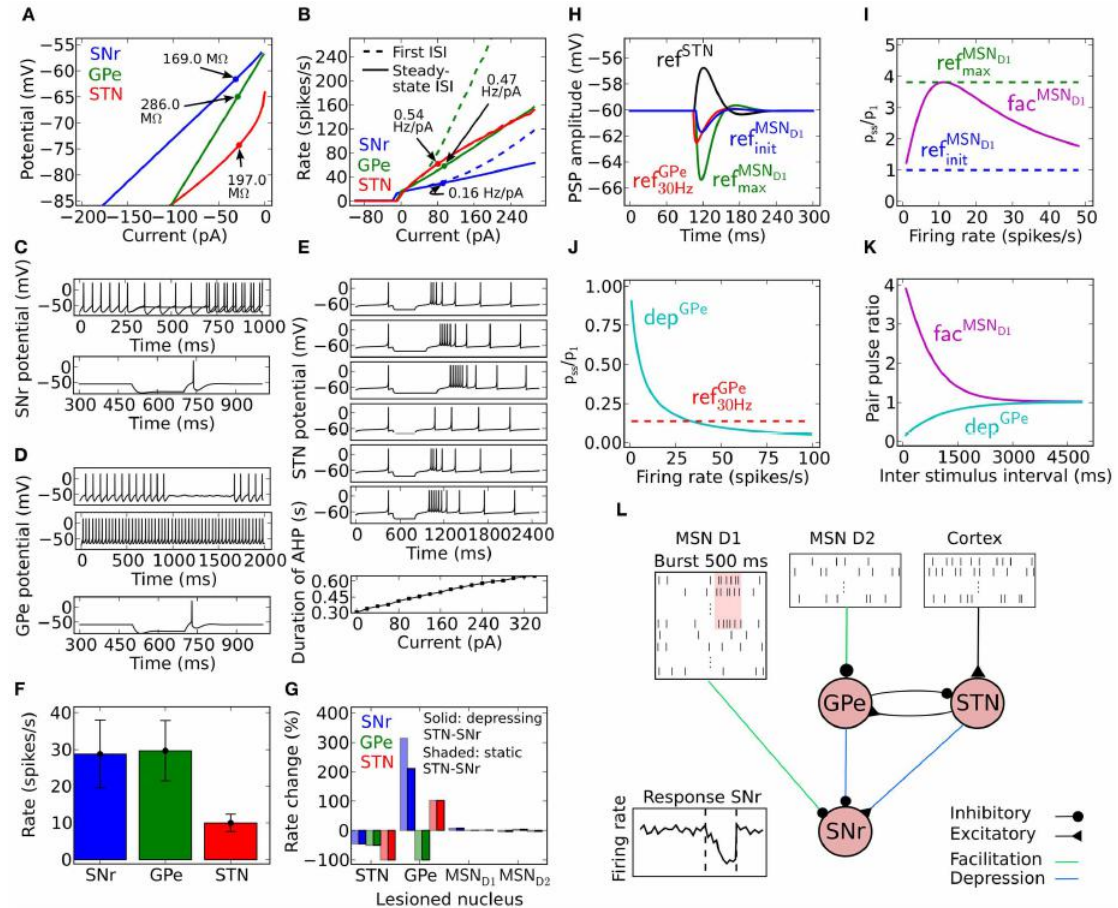


图 1: 模型属性。(A) SNr (蓝色)、GPe (绿色) 和 STN (红色) 的稳态电流-电压关系。(B) SNr (蓝色)、GPe (绿色) 和 STN (红色) 的当前频率关系。(C) SNr 神经元特性。上面板: 在 250-750ms 间隔内注入的超极化电流相差 5pA, 可以将 SNr 神经元从高于 1Hz 的峰值切换到无声。较低的面板; 反弹尖峰是在释放提供 200ms 的超极化电流时触发的。(D) GPe 神经元特性。膜振荡/尖峰是通过增加噪声 (第一个面板) 显示接近阈值。电流注入导致有规律的高频尖峰 (第二个面板)。超极化激发尖峰 (第三个面板)。(E) STN 神经元特性。第一至第三个面板; 增加 70pA 超极化电流 (300、450 和 600ms) 的持续时间会增加产生的脉冲串的长度。第四至第六个面板; 300ms 超极化电流 (40、

70 和 100 帕) 的强度增加导致超极化诱发的脉冲串长度增加。第七个面板; 500ms 持续时间的去极化电流脉冲的振幅与注入电流释放后的超极化持续时间呈线性关系, 定义为从电流脉冲结束到第一个尖峰。(F) 每个种群的基本射击率。误差条显示了群体中神经元个体放电率的标准差。(G) 去除 GPe、STN、MSN D1 或 MSN D2 核时, SNr、GPe 和 STN 的发射率变化与基频 (F) 相比。固体条显示了在 SNr 下抑制 STN 突触的结果, 阴影条显示了在 SNr 下使用静态 STN 突触的结果。(H) GPe-ref^{GPe} 30Hz (红色)、MSN-D1-ref^{MSND1-init} (蓝色)、MSN-D1-ref^{MSND1-max} (绿色) 和 STN-ref^{STN} (黑色) 突触的 SNr 突触后电位 (PSP)。有关进一步的解释, 请参阅资料和方法。(I) ref^{MSND1-init} (蓝色)、ref^{MSND1-max} (绿色) 和 fac^{MSND1} (品红) MSN-D1 突触在 SNr 中的稳态 IPSP (Pss) 振幅与不同尖峰频率的初始响应 (P1) 的关系。(J) 与 (I) 中相同, 但在 SNr 中为 ref^{GPe} 30Hz (红色) 和 dep^{GPe} (青色) GPe 突触。(K) SNr 中 MSN-D1 和 GPe 突触分别从易化和抑制中恢复。(L) 说明完整的网络模型, 包括 15000 MSN D1 和 15000 MSN D2 的模拟输入, 以及从皮层到 STN 神经元 189Hz 的总回传输入。在图中, MSN D1 突发的一个子群, 这导致 SNr 中的活动延迟降低。

2.2 神经元建模方法

为了模拟 SNr、GPe 和 STN 神经元, 我们选择了自适应指数整合发放模型 (Brette 和 Gerstner, 2005)。与更复杂的生物物理模型相比, 该模型参数少, 简化了对有限实验数据的估计。该模型能够捕捉到尖峰的起始和上击, 以及阈下共振和神经活动的适应性。它可以被调节以重现模拟的阈下和峰值行为, 这些行为与体外和体内的神经元电压反应非常相似。模型方程解释如下, 其中 V 是膜电位, w 是神经元慢电流的贡献:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) - w + I$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V - E_L) - w \quad (1)$$

if $V > V_{peak}$ then $V = V_r$ and $w = w + b$

这里 C 是电容, g_L 是漏电导, E_L 和 V_T 是静息和阈值电位, Δ_T 是峰上行的斜率系数, I 是一个电流源和代表注入电流 I_{inj} 和/或突触的贡献 I_{syn} , τ_w 和 a 分别是时间常数和恢复电流 w 的阈下适应。当膜电位 V 到达切断 V_{peak} 复位为 V_r , 然后恢复电流 w 增加 b 。

2.2.1 SNr 神经元模型

在没有任何突触输入的情况下, SNr 神经元在高于 54mV 的膜电位下有张力地激发 (Richards 等人, 1997; Atherton 和 Bevan, 2005; Chuhma 等人, 2011)。自主放电是由钠依赖的 TTX 不敏感内向电流激活高于 60mV 和 TTX 敏感电流激活接近尖峰阈值。它还有一个外向的 SK 通道介导电流, 负责超极化后的尖峰和精确的规则自主尖峰 (Atherton 和 Bevan, 2005; Zhou 等人, 2008)。下面我们列出了模型捕捉到的 SNr 神经元的数量特性:

1、在 80 到 65mV 范围内的电流-电压关系, 与 80-400m 范围内的输入电阻兼容 (参见图 1A; Nakanishi 等人, 1997; Richards 等人, 1997; Lee 和 Tepper, 2007a, b; Chuhma 等人, 2011)。

2、电流频率关系为 0.08-0.2 Hz/pA, 范围为 0-300 pA (见图 1B; Nakanishi 等人, 1987b; Richards 等人, 1997)。

3、从仅低于尖峰阈值的保持电位来看, 注入电流在 5pA 左右的微小变化足以使神经元从静息放电转变为重复放电 (见图 1C; Atherton 和 Bevan, 2005)。

4、54mV 以下无声（Richards 等人，1997；Atherton 和 Bevan，2005；Chuhma 等人，2011）。

5、超极化释放后的反弹峰值（见图 1C；Nakanishi 等人，1987b，1997）。得到的 SNr 神经元模型参数如表 1 所示。

Table 1 | SNr neuron model parameters.

Name	Value	Description
a	3 nS	Subthreshold adaptation
b	200 pA	Spike-triggered adaptation
C	80 pF	Membrane capacitance
Δ_T	1.8 ms	Slope factor of spike upstroke
E_L	-55.8 mV	Leak reversal potential
g_L	3 nS	Leak conductance
$I_{in\ vitro}$	15 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate without synaptic input
$I_{in\ vivo}$	254 pA	I_{inj} to obtain <i>in vivo</i> firing rate with synaptic input
τ_w	20 ms	Adaptation time constant
V_{peak}	20 mV	Spike cut off
V_r	-65 mV	Spike reset
V_T	-55.2 mV	Threshold potential

Table 2 | GPe neuron model parameters.

Name	Value	Description
a	2.5 nS	Subthreshold adaptation
b	70 pA	Spike-triggered adaptation
C	40 pF	Membrane capacitance
Δ_T	1.7 ms	Slope factor of spike upstroke
E_L	-55.1 mV	Leak reversal potential
g_L	1 nS	Leak conductance
$I_{in\ vitro}$	5 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate without synaptic input
$I_{in\ vivo}$	47 pA	I_{inj} to obtain <i>in vivo</i> firing rate with synaptic input
τ_w	20 ms	Adaptation time constant
V_{peak}	15 mV	Spike cut off
V_r	-60 mV	Spike reset
V_T	-54.7 mV	Threshold potential

为了捕捉注入超极化电流后引起的反弹尖峰（Nakanishi 等人，1987b，1997），阈值适应 a 的水平设为 3nS，时间常数 τ_w 设为 20ms。这也有助于实现具有特征性后低极化的模型（Atherton 和 Bevan，2005）和一个积极的 a 确保了模型的 SNr 神经元从沉默到峰值在 1Hz 以上注入电流的微小变化（Atherton 和 Bevan，2005）。然后通过将 g_L 设置为 3ns 来产生 SNr 神经元的稳态 I-V 关系（Nakanishi 等人，1987b；Richards 等人，1997；Atherton 和 Bevan，2005；Zhou 等人，2008）。在近尖峰启动时，自适应指数整合发放灾模型可以近似于上升行程，从而近似于动作电位的电压速度/加速度（Platkiewicz 和 Brette，2010）。对于模拟的 SNr 神经元，在大约 54mV 时从静默到尖峰（Richards 等人，1997；Atherton 和 Bevan，2005；Chuhma 等人，2011），在 52mV 时具有尖峰阈值（Richards 等人，1997），定义为当上升率为 10.2mV/ms 时，静息和阈值电位以及斜率因子 E_L ， V_T ，分别估计为 55.8、55.2 和 1.8mV。注意，在 Richards 等人（1997）中，当上升率为最大值的 5% 时测量动作电位阈值。我们从一个动作电位的上行程的乙状结肠拟合估计为 10.2 mV/ms。电容 C 设置为 80 pF（Nakanishi 等人，1997），尖峰复位时的总恢复电流贡献 b 设置为 200 pA，以获得 SNr 神经元的频率加速度和尖峰频率自适应（Nakanishi 等人，1987b；Richards 等人，1997）。根据文献（Lee 和 Tepper，2007b），在 65mV 时，尖峰电压复位， V_r ，尖峰切断， V_{peak} ，在 20mV 时，我们得到一个后超极化和尖峰幅度。 $I_{inj}=I_{in\ vitro}$ 设置为 15pA，以沿电流轴移动电流-电压和频率曲线，从而使神经元在 14Hz（见图 1A, B）左右无任何突触输入的情况下放电，14Hz 在大鼠/小鼠切片制备 7Hz（Richards 等人，1997）、9-13Hz（Atherton 和 Bevan，2005）的实验测量平均值范围内，16Hz（Nakanishi 等人，1997）、16Hz（Chuhma 等人，2011）和 16-20Hz（Lee 和 Tepper，2007b）。为了获得图 1A,B 中的电流-频率和电压曲线，连续改变 $I_{in\ vitro}$ 。在网络模拟中， $I_{inj}=I_{in\ vivo}$ 被设置为 254pa，以获得在网络模型中具有全突触连接的约 30Hz 基线放电率（见图 1F）。

2.2.2 GPe 神经元模型

GPe 中有几种不同类型的神经元。根据电生理特性，如反弹放电、膜电阻、电流频率关系、超极化诱发凹陷和放电模式，它们被分为亚组（Kita 和 Kitai，1991；Nambu 和 Linna s，1994；Cooper 和 Stanford，2000；Bugaysen 等人，2010）。然而，在一项详尽的建模和实验研究中，发现 GPe 神经元的性质在一个连续的空间中变化，没有任何明确的亚型划分

(Günay 等人, 2008)。因此, 目前还不清楚如何建立一个 GPe 神经元模型。我们的方法是建立一个 GPe 神经元模型, 该模型显示了以下 GPe 神经元的一般显性特征:

1、80mV 至 65mV 范围内的电流-电压关系与 90-560M Ω 范围内的输入电阻兼容 (见图 1A; Cooper 和 Stanford, 2000; Bugaysen 等人, 2010; Chuhma 等人, 2011)。

2、电流频率关系为 0.2-0.6 Hz/pA, 范围为 0-300 pA (见图 1B; Cooper 和 Stanford, 2000; Bugaysen 等人, 2010)。

3、膜振荡接近尖峰阈值, 在较高的去极化电流下引起不规则放电和规则放电 (见图 1D; Nambu 和 Llinas, 1994; Cooper 和 Stanford, 2000)。

4、在 53mV 以下静息 (Bugaysen 等人, 2010; Chuhma 等人, 2011)。

5、超极化释放后的反弹峰值 (见图 1D; Nambu 和 Llinas, 1994; Cooper 和 Stanford, 2000)。得到的 GPe 神经元模型参数如表 2 所示。

超极化触发尖峰 (Nambu 和 Llinas, 1994; Cooper 和 Stanford, 2000) 通过将阈下适应 a 设置为 2.5 nS 和时间常数 τ_w 设置为 20 ms 来捕捉。然后, 通过让 g_L 为 1.0 nS 来产生 GPe 神经元的稳态电流-电压关系 (Cooper 和 Stanford, 2000; Bugaysen 等人, 2010)。电容 C 设置为 40 pF (Cooper 和 Stanford, 2000)。注意, 在这些参数下, GPe 神经元表现出接近基强度电流 (引起尖峰所需的最小电流) 的阈下振荡。Touboul 和 Brette (2008) 表明, 自适应指数整合发放神经元模型是否表现出接近尖峰阈值的振荡取决于参数 a 、 C 、 g_L 和 τ_w , 并在满足方程 2 和 3 ($\tau_m=C/g_L$) 时发生。对于模拟的 GPe 神经元, 在大约 53mV 时从静默到峰值 (Bugaysen 等人, 2010; Chuhma 等人, 2011) 并且在 43mV 时具有峰值阈值 (Bugaysen 等人, 2010), 定义为膜电位的加速度达到其最大值的 50%, Bugaysen 等人 (2010) 估计为 1270 mV/ms²。静息电位、阈电位和斜率因子 E_L 、 V_T 和 Δ_T 分别设为 55.1、54.7 和 1.7mV。尖峰复位时的总恢复电流贡献 b 设置为 70pA, 以模拟 GPe 神经元的频率加速和尖峰频率适应 (Nambu 和 Llinas, 1994; Cooper 和 Stanford, 2000; Bugaysen 等人, 2010)。尖峰电压复位, V_r , 在 60mV, 尖峰切断, V_{peak} , 在 15mV 时, 我们得到一个后超极化和尖峰幅度符合文献 (Cooper 和 Stanford, 2000)。 $I_{inj}=I_{in vitro}$ 设置为 5pA, 沿电流轴移动电流-电压-频率曲线, 使神经元在 15Hz 左右发放, 无任何突触输入 (见图 1A, B), 这在速率切片制备 8-14Hz (Cooper 和 Stanford, 2000) 和 4-18Hz (Bugaysen 等人, 2010)。为了得到图 1A 中的电流-频率和电压曲线, 在体外连续改变了 $B I_{in}$ 。在网络模拟中, $I_{inj}=I_{in vivo}$ 被设置为 47pA, 以获得在网络模型中具有全突触连接的 30Hz 基线发放率 (见图 1F)。

2.2.3 STN 神经元模型

选择 STN 神经元模型的参数, 使其获得 STN 神经元的一些特性 (Bevan 和 Wilson, 1999; Bevan 等人, 2000)。在体外和没有突触输入的情况下, STN 神经元表现出由电压依赖性 Na (Nav) 通道产生的自主节律性单脉冲活动, 在电流注入后可在 250Hz 激发 (Bevan 和 Wilson, 1999)。

1、电流-电压关系在 80-70mV 范围内, 与 150-250M Ω 范围内的输入电阻兼容 (见图 1A; Nakanishi 等人, 1987a; Beurrier 等人, 1999; Loucif 等人, 2008)。

2、电流频率关系为 0.4-0.8 Hz/pA, 范围为 0-300 pA (见图 1B; Bevan 和 Wilson, 1999; Hallworth 等人, 2003)。

3、短暂去极化约 500ms 后的后去极化持续时间应取决于注入电流强度（见图 1E; Bevan 和 Wilson, 1999）。

4、64mV 以下静默（Kass 和 Mintz, 2006）。

5、将神经元在 70mV 以下去极化一段时间会导致反弹迸发（图 1E; Bevan 等人, 2000; Hallworth 等人, 2003）。

得到的 STN 神经元模型参数如表 3 所示。为了解释引起反弹迸发的超极化激活的内向电流, 亚阈值适应 a 被设置为 70mV 以下的 0.3nS, τ_w 设置为 333ms, 使得 $333\dot{w}=0.3(V+70)w$, 并且为了获得最小的尖峰频率适应 (Bevan 和 Wilson, 1999), a 被设置为 70mV 以上的 0nS, 使得 $333\dot{w}=-w$ 通过将 g_L 设置为 10.0nS 来获取稳态电流-电压关系 (Nakanishi 等人, 1987a; Beurrier 等人, 1999)。当膜电位加速度为 $50\text{mV}/\text{ms}^2$ (Farries 等人, 2010) 时, 为了获得 64mV 的静息膜电位 (Kass 和 Mintz, 2006) 和 35mV 的尖峰阈值, 静息和阈值电位以及斜率因子 E_L 、 V_T 和 Δ_T 分别设置为 80.2、64.0 和 16.2mV。捕捉电流注入增加 (Bevan 和 Wilson, 1999) 引起的特征延迟后去极化以及尖峰频率加速 (Bevan 和 Wilson, 1999; Hallworth 等人, 2003) 电容 C 、尖峰复位时的总恢复电流贡献 b 和尖峰电压复位时的 V_r , 分别设为 60pF、0.05pA 和 70mV。超极化诱发的迸发 (图 1E; Bevan 等人, 2000; Hallworth 等人, 2003) 是通过在 $w<0$ 时将 V 重置为 $V_r+\max(w*-10, 10)$ 或将 V 重置为 V_r 来捕获的。Izhikevich (2003) 对尖峰重置点做了类似的修改。切断尖峰, V_{peak} , 在 15mV 时, 我们得到了符合文献的尖峰幅度 (Beurrier 等人, 1999)。 $I_{inj}=I_{in vitro}$ 设置为 6pA, 沿电流轴移动电流电压和频率曲线, 使神经元在没有任何突触输入的情况下发放, 频率约为 10Hz (见图 1A, B), 这在速率切片制备实验中的测量平均值范围内, 6Hz (Baufreton 等人, 2005), 8Hz (Wilson 等人, 2004), 8Hz (Loucif 等人, 2008), 10Hz (Farries 等人, 2010) 12Hz (Hallworth 等人, 2003)。为了获得图 1A 中的电流-频率和电压曲线, 连续改变了体外 I_{in} 。在网络模拟中, $I_{inj}=I_{in vivo}$ 也被设置为 6pA, 以获得在网络模型中具有全突触连接的 10Hz 基线发放率 (见图 1F)。

Table 3 | STN neuron model parameters.

Name	Value	Description
a	0.3 nS	Subthreshold adaptation (below -70) otherwise equal to 0
b	0.05 pA	Spike-triggered adaptation
C	60 pF	Membrane capacitance
Δ_T	16.2 ms	Slope factor of spike upstroke
E_L	-80.2 mV	Leak reversal potential
g_L	10 nS	Leak conductance
$I_{in vitro}$	6 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate without synaptic input
$I_{in vivo}$	6 pA	I_{inj} to obtain <i>in vivo</i> firing rate with synaptic input
τ_w	333 ms	Adaptation time constant
V_{peak}	15 mV	Spike cut off
V_r	-70 mV	Spike reset
V_T	-64.0 mV	Threshold potential

2.4 网络模型

该模型网络由一组 SNr、GPe 和 STN 神经元组成, 这些神经元接收 MSN-D1、MSN-D2 和皮层的模拟抑制性突触输入, 其峰值频率如实验所见。假设尖峰的时间分布来自不相关的泊松过程。表 4 列出了突触输入和所用神经元数量, 并与实验结果一致 (Oorschot, 1996)。为了解释神经元平均放电率的变异性, 实验中观察到, SNr、GPe 和 STN 中神经元的放电率呈高斯分布, 每个核的平均放电率的标准差分别为 0.2。这些分布是通过改变群体中每个神经元的注入电流而产生的。

Table 4 | Summary of network properties.

Name	Value	Description
$N_{MSN_{D1}}$	15,000	Number of MSN D1 inputs
$N_{MSN_{D2}}$	15,000	Number of MSN D2 inputs
N_{SNr}	300	Size of SNr population
N_{GPe}	300	Size of GPe population
N_{STN}	100	Size of STN population
$V_{MSN_{D1}}$	0–47 Hz	Firing rate interval of individual MSN D1 neurons
$V_{MSN_{D2}}$	0–47 Hz	Firing rate interval of individual MSN D2 neurons
V_{STN}	189 Hz	Basal rate of external poisson type excitatory input to STN
$N_{MSN_{D1}-SNr}$	500	Number of MSN D1 connecting to each SNr neuron
$N_{GPe-SNr}$	32	Number of GPe connecting to each SNr neuron
$N_{STN-SNr}$	30	Number of STN connecting to each SNr neuron
$N_{MSN_{D2}-GPe}$	500	Number of MSN D2 connecting to each GPe neuron
$N_{STN-GPe}$	30	Number of STN connecting to each GPe neuron
$N_{GPe-GPe}$	30	Number of GPe reciprocal connections
$N_{GPe-STN}$	30	Number of GPe connecting to each STN neuron

2.4.1 网络的连通性

突触参数，如传导和投射模式，受实验数据的限制（表 4，5）。下面我们首先估计网络中从 MSN-D1 到 SNr 的连通性。

1、进入 SNr 的纹状体纤维遵循单个 SNr 神经元的树突过程（Rinvik 和 Grofová, 1970; Schwyn 和 Fox, 1974; Tokuno 等人, 1990），轴突沿途呈树状排列（Wu 等人, 2000）。基于 Miller（2007）（第 2128 页），我们假设来自 MSN 的单个轴突在单个 SNr 神经元上形成 20 个突触接触，与苍白球（GPi）相似。我们通过假设模型中 MSN-SNr 连接的突触效能是突触前神经元与突触后神经元之间所有突触接触的效能之和来建立模型。

2、MSN 在 SNr 中发出的突触数目的上限是 192（Wu 等人, 2000）。通过将 192 除以 20，即一个 SNr 下的突触接触数，我们估计一个 MSN 平均接触 10 个 SNr 神经元。

3、大鼠纹状体含有 280 万个 MSN（Oorschot, 1996），其中一半，140 万，属于 SNr 的直接途径和项目（Gerfen 等人, 1990），其中一个亚群也向更小的内踝核（EP）（与大鼠的 GPi 同源）（Wu 等人, 2000）。

4、SNr 包含 26000 个神经元，EP 包含 3200 个（Oorschot, 1996），MSN 和 SNr 神经元的数量之比约为 50（140 万除以 26000；假设 EP 只接受 SNr 络脉）

5、将 2 和 4 中的信息结合起来表明，每个 SNr 可以接收高达 500 MSNs 的输入。

Table 5 | Basic synaptic model parameters.

Name	Value	Source
$\tau_{gaba}^{MSN_{D1}-SNr}$	5.2 ms	Connelly et al., 2010
$g_0^{MSN_{D1}-SNr}$	2 nS	constrained by Connelly et al. (2010)
$\tau_{delay}^{MSN_{D1}-SNr}$	7 ms	Connelly et al., 2010
$E_{rev}^{MSN_{D1}-SNr}$	-80 mV	Connelly et al., 2010
$\tau_{gaba}^{GPe-SNr}$	2.1 ms	Connelly et al., 2010
$g_0^{GPe-SNr}$	76 nS	Connelly et al., 2010
$\tau_{delay}^{GPe-SNr}$	3 ms	Nakanishi et al., 1991
$E_{rev}^{GPe-SNr}$	-72 mV	Connelly et al., 2010
$\tau_{ampa}^{STN-SNr}$	12 ms	n.d. assume as for STN to GPe Hanson and Jaeger (2002)
$g_0^{STN-SNr}$	0.91 nS	fitted to model constrains and in range of Shen and Johnson (2006)
$\tau_{delay}^{STN-SNr}$	4.5 ms	Shen and Johnson (2006) and Ammari et al. (2010)
$E_{rev}^{STN-SNr}$	0 mV	n.d.
$\tau_{gaba}^{MSN_{D2}-GPe}$	6 ms	Shen et al., 2008
$g_0^{MSN_{D2}-GPe}$	2 nS	constrained by Shen et al. (2008)
$\tau_{delay}^{MSN_{D2}-GPe}$	7 ms	Park et al., 1982
$E_{rev}^{MSN_{D2}-GPe}$	-65 mV	Rav-Acha et al., 2005
$\tau_{ampa}^{STN-GPe}$	12 ms	Hanson and Jaeger, 2002
$g_0^{STN-GPe}$	0.35 nS	fitted to model constrains and in range of Hanson and Jaeger (2002)
$\tau_{delay}^{STN-GPe}$	5 ms	Ammari et al., 2010
$E_{rev}^{STN-GPe}$	0 mV	n.d.
$\tau_{gaba}^{GPe-GPe}$	5 ms	Shen et al., 2008
$g_0^{GPe-GPe}$	1.3 nS	fitted to model constrains and in range of Hanson and Jaeger (2002)
$\tau_{delay}^{GPe-GPe}$	1 ms	n.d.
$E_{rev}^{GPe-GPe}$	-65 mV	n.d. assumed as for MSN D1
$\tau_{ampa}^{CTX-STN}$	4 ms	Baufreton et al., 2005
$g_0^{CTX-STN}$	0.25 nS	n.d.
$\tau_{delay}^{CTX-STN}$	2.5 ms	Fujimoto and Kita, 1993
$E_{rev}^{CTX-STN}$	0 mV	n.d.
$\tau_{gaba}^{GPe-STN}$	8 ms	Baufreton et al., 2005
$g_0^{GPe-STN}$	0.08 nS	n.d. fitted to model constrains
$\tau_{delay}^{GPe-STN}$	5 ms	Baufreton et al., 2005
$E_{rev}^{GPe-STN}$	-84 mV	Baufreton et al., 2009

为了估计 GPe 和 SNr 之间的连接性，我们使用以下方法：

1、GPe 轴突在目标 SNr 神经元周围形成篮子，产生多个大的突触束 (Smith 等人, 1998)，单个 GPe 神经元的激活引起大的 IPSP，其电导估计为 76nS (Connelly 等人, 2010)。这表明 GPe 神经元通过多个突触接触对 SNr 神经元具有较强的抑制控制作用。

2、药物诱导的对 GPe 的抑制导致在超过基础 SNr 活性的 300%时发放率的大幅度增加 (Celada 等人, 1999)。我们通过注入电流 (254pa) 和加入 STN 输入 (10Hz) 来调谐网络中的 SNr 神经元，使其在没有 GPe 输入的情况下，以 GPe 基发放率的 300%以上发放。注意，据报道，在没有 GPe 输入的情况下，STN 的活动增加到 20Hz (Farries 等人, 2010)，因此将 STN 保持在 10Hz 似乎是错误的做法。然而，实验 (Moran 等人, 2011; Rosenbaum 等人, 2012a) 和模型预测 (见下面的结果) 表明，STN 和 SNr 之间的突触是抑制的。因此，在利用 STN 和 SNr 之间的静态突触来调整模型时，我们没有改变 STN 的活性，以避免高估 STN 对 SNr 的影响。我们发现，32 个 GPe 神经元的模拟输入 (每个神经元的放电频率约为 30Hz) 和 76 nS 的抑制性突触 (Connelly 等人, 2010) 作为最大电导强度，需要将 SNr 神经元的放电频率降低到接近 30Hz。

为了估计 GPe 和 STN 之间的连接性，我们使用以下方法：

1、GPe 与 STN 有稀疏但选择性的连接，估计每个 GPe 神经元有 300 个突触 (Baufreton 等人, 2009)。据估计，单个 GPe 轴突与一个 STN 细胞有多个突触接触 (Smith 等人, 1990)。

2、我们假设一个单一的 GPe 与每个 STN 平均有 10 个突触接触，然后，给定 1，我们估计每个 GPe 在 STN 中有 30 个连接。

3、去除 GPe 输入时，STN 神经元的放电频率增加 100% (Farries 等人, 2010)，而去除 STN 输入时，GPe 的放电频率减少 50% (Féger 和 Robledo, 1991)。GPe 和 STN 之间的突触重量进行了调整，以实现这一点。

为了估计 STN 到 GPe 和 SNr 之间的连接性，我们使用以下方法：

1、STN 终末均匀分布于 GPe 和 SNr 神经元的核周和树突上 (Smith 等人, 1998)，GPe 和 SNr 的突触电导约为 1nS (Hanson 和 Jaeger, 2002; Shen 和 Johnson, 2006)。

2、STN 在体内以 10Hz 的频率燃烧 (Fujimoto 和 Kita, 1993; Paz 等人, 2005; Walters 等人, 2007; Farries 等人, 2010), 核沉默导致 GPe 和 SNr 活性降低 50% (Féger 和 Robledo, 1991)。

3、假设 STN 神经元在 GPe 或 SNr 中有 30 个连接, 我们发现 STN-GPe 和 STN-SNr 连接的突触重量分别为 0.35ns 和 0.91ns, 我们在标准 1 和标准 2 的范围内。

MSN-D2 型与 SNr 中 MSN-D1 型相似, 在 GPe 中优先在远端树突上进行突触接触 (Smith 等人, 1998)。假设 MSN 以类似的方式支配其目标, 我们假设 MSN-D2 和 GPe 之间的连接数等于 MSN-D1 和 SNr 之间的连接数。

GPe 络脉的估计:

1、GPe 络脉支配胞体和近端树突, 可靠地传递信息 (Sadek 等人, 2007; Sims 等人, 2008), 每个神经元大约有 500 个突触 (Sadek 等人, 2007)。

2、我们假设一个 GPe 神经元与每个 GPe 平均有 17 个突触接触, 然后, 在上面给出的 1 中, 我们估计每个 GPe 神经元在 GPe 中有 30 个连接。

3、当 MSN 和副 GPe 输入被移除时, GPe 发放率增加 55% (Celada 等人, 1999)。

4、我们发现, 3 的完成与苍白球突触的电导设置为 1.3nS, 这是符合 Sims 等人。(2008)。

皮层与 STN 间突触输入率的估计:

1、STN 神经元在体外以约 10Hz 的频率放电 (Fujimoto 和 Kita, 1993; Paz 等人, 2005; Walters 等人, 2007; Farries 等人, 2010)。

2、在没有抑制性输入的情况下, STN 神经元以 20Hz 的频率放电 (Farries 等人, 2010)。

3、假设电导为 0.25ns, 我们将皮层输入速率设置为 189Hz, 以满足 1 和 2 的要求。

所得到的连接性参数列于表 4 中, 所提到的突触电导列于表 5 中。不同损伤对网络基础发放率的影响见图 1G。

2.5 突触模型

为了揭示活动依赖性突触对突触后神经元放电频率的影响, 还将所有模拟结果与使用静态参考 (即频率无关) 突触的情况进行了比较。为了模拟更简单的静态突触, 使用了基于标准电导的指数衰减模型 (方程式 4)。

$$\frac{dg}{dt} = -\frac{g}{\tau_{syn}} + g_o \times \delta(t - t_{spike}) \quad (4)$$

这里 g 是电导, τ_{syn} ($syn=ampa/gaba$) 是突触时间常数, g_o 是突触事件的最大电导, t_{spike} 是突触事件的时间, δ 是 Dirac- δ 函数。当突触前峰到达时, 电导 g 用 g_o 更新, 然后在峰间, 电导随时间常数 τ_{syn} 向零衰减。突触后电流由 $I_{syn}=g (E_{rev}-V)$ 给出。

为了建立频率依赖性突触模型, 使用了 Tsodyks 模型 (Tsodyks 等人, 1998) (等式 5 和 6) 和常见的 FD 形式 (Abbott 等人, 1997; Dittman 等人, 2000; Abbott 和 Regehr, 2004; Puccini 等人, 2007)。FD 形式主义指出突触强度是由促进 (F) 和抑制 (D) 变量/因子的乘积来更新的。这一描述在数量上显示了实验测量突触动力学的良好近似 (Tsodyks 和

Markram, 1997; Markram 等人, 1998; Planert 等人, 2010; Klaus 等人, 2011)。模型形式假设一个有限的突触资源池处于活动 (y)、非活动 (z) 和恢复 (x) 状态。静止时 y 和 z 为 0, x 为 1。由于某些资源在进入恢复状态之前以恢复时间常数 τ_{rec} 确定的速率保持一段时间处于非活动状态, 因此会发生凹陷。利用系数 U 和 $1-u$ (u 在 0 之间) 的乘积在每个峰值处逐步增加的变量 u 模拟了促进作用和 1) 并在尖峰之间随时间常数 τ_{fac} 指数向 0 衰减 (方程 5)。活性态 y 中的资源随着变量 x 和 u (分别捕获抑制和促进) 的乘积而增加, 然后随着时间常数 τ_{syn} 向零衰减而迅速失活 (方程 6)。突触后电导与激活状态下的资源比例成正比, 由 $g=g_o \times y$ 给出, 由此产生的突触后电流 $I_{syn}=g (E_{rev}-V)$ 。

$$\frac{du}{dt} = -\frac{u}{\tau_{fac}} + U \times (1-u) \times \delta(t - t_{spike}) \quad (5)$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{z}{\tau_{rec}} - u \times x \times \delta(t - t_{spike})$$

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{y}{\tau_{syn}} + u \times x \times \delta(t - t_{spike})$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{y}{\tau_{syn}} - \frac{z}{\tau_{rec}} \quad (6)$$

基本突触参数, τ_{syn} (syn=ampa/gaba)、 g_o 、 t_{delay} 和 E_{rev} 的值和来源见表 5。在模拟中, 突触的重量和延迟是从 50% 的峰传导 g_o 和延迟 t_{delay} 的均匀间隔中随机抽取的。我们从 MSN-D1 数据中创建了两个静态参考突触: 一个弱静态突触 ref^{MSN-D1}_{init} 表示初始非促进峰电导, $g^{MSN-D1-SNr}_0$, 一个强静态突触 ref^{MSN-D1}_{max} 表示稳态期间最大促进峰电导, $4 \times g^{MSN-D1-SNr}_0$ (另请参见图 1)。Connelly 等人不能建立纹状体-黑质突触的单一传导强度 $g^{MSN-D1-SNr}_0$ (2010 年)。然而, 根据他们的数据, 我们估计电导为 2nS, 假设它是最小刺激 MSNs 输入诱发的测量平均电导强度的 50%。将第一抑制性突触后电流的测量峰值 300pA 除以驱动力 75mV (GABA 高氯离子翻转电位 5mV, 保持电位 70mV) 计算平均电导。对于 GPe, 我们有一个参考突触 ref^{GPe} 30 Hz, 电导为 $0.15 \times g^{GPe-SNr}_0$, 这是 30Hz 激活时抑制突触的稳态强度 (典型的体内频率)。根据 Connelly 等人的测量, $g^{GPe-SNr}_0$ 的一元导电强度设置为 76nS。 (2010 年)。SNr 中的静态突触 STN 突触命名为 ref^{STN} , 突触强度为 $g^{STN-SNr}_0$ 。图 1H 显示了 SNr 上静态突触的动力学。为了促进和抑制 SNr 中的突触, 我们使用了从 Connelly 等人 (2010) 发表的材料中收集的两个数据集。调整突触模型。第一个数据集描述了在 10、50 和 100Hz 时超过 10 个连续峰值的相对突触电流增加, 第二个数据集显示了在 100Hz 下 5 个脉冲后和在 60、160、560、3000 和 9000ms 后测量的恢复峰值的相对大小。为了促进 GPe 中的突触, 我们使用了 Sims 等人的一个数据集。 (2008) 在 20 和 50Hz 时, 随着相对突触电流连续增加超过 10 次。采用最小二乘法对 Tsodyks 突触参数进行拟合, 使实验数据与模型电流对脉冲数据的平方误差最小。为了找到解决方案, 我们在 Matlab 中使用了实现 Nelder-Mead 单纯形方法的 `fminsearch` 方法 (Lagarias 等人, 1998)。表 6 列出了促进 MSN-D1 突触、 fac^{MSN-D1} 突触和抑制 GPe 突触的参数 dep^{GPe} (在 SNr 中) 和促进 MSN-D2 突触的参数 fac^{MSN-D2} (在 GPe 中), 以及动态突触在 SNr、 fac^{MSN-D1} 和 dep^{GPe} 上的行为, 如图 1I-K 所示。对动态突触的权重进行了调整, 使得 MSN 突触到 SNr 或 GPe 的第一个尖峰的电导等于 $g^{MSN-D1-SNr}_0$ 和 $g^{MSN-D2-GPe}_0$, 而 GPe 抑制突触到 SNr 的第一个尖峰的电导等于 $g^{GPe-SNr}_0$ 。最后, Moran 等人 (2011) 和 Rosenbaum 等人 2012b)。 (提示 STN 与基底节输出核 SNr 的抑制性突触有关。对于 SNr 中的 STN 突触, 我们假设标准的抑制性突触参数 (Tsodyks 和 Markram, 1996), $U=0.35$, $\tau_{ref}=800$, 峰值电导为 $3.64 \times g^{STN-SNr}_0$ 。这确保了在 10Hz 激活时抑制 STN 突触的突触效能等于 $g^{STN-SNr}_0$ 。

Table 6 | Parameters for facilitating and depressing Tsodyks synapse models.

Synapse	U	τ_{rec} (ms)	τ_{fac} (ms)
fac ^{MSN_{D1}}	0.0192	623	559
dep ^{GPe}	0.196	969	0
fac ^{MSN_{D2}}	0.24	11	73
dep ^{STN}	0.35	800	0

2.5.1 SNr 中阈值编码和速率编码的定义

纹状体 MSNs 显示了与行为选择或某些行为的奖励或预期奖励有关的发放率变化 (Ito 和 Doya, 2009)。SNr 神经元同样也会改变其活动, 并受到动作持续时间和偶然性的调节 (Fan 等人, 2012)。SNr 神经元可能编码动作开/关或分级动作值/显著性。在假定基底神经节参与动作选择的任务中 (Albin 等人, 1989; DeLong, 1990; Mink, 1996; Redgrave 等人, 1999), 当通过阈值时选择动作, 因此动作是开或关。我们称之为阈值编码, 根据先前的工作, 我们定义当 SNr 神经元的触发率下降到 5Hz 以下时, 动作被信号/选择 (Chevalier 和 Deniau, 1990; Humphries 等人, 2006)。此外, 基底神经节可能在编码不同的动作值 (Samejima 等人, 2005) 或动作显著性 (Redgrave 等人, 1999)。对猴子的研究表明, 独立于所产生的动作的动作值是由 STR 神经元的放电频率编码的 (Samejima 等人, 2005; Lau 和 Glimcher, 2007、2008; Pasquereau 等人, 2007)。此外, SNr 神经元的放电频率随动作持续时间和可能性的变化呈现出梯度性的增加和减少 (Fan 等人, 2012)。我们称之为速率编码, 因此我们还研究了输入速率的变化, 通过活动依赖性突触过滤, 如何在输出核中被提取。

2.5.2 实现

仿真使用 NEST 模拟器运行 (Gewaltig 和 Diesmann, 2007), 网络使用 PyNest 构建, PyNest 是 NEST 模拟器的 Python 接口。动态突触的模型拟合在 matlab 中完成。运行模型所需的脚本可从 ModelDB (<http://senselab.med.yale.edu/ModelDB/>)。

2.6 结果

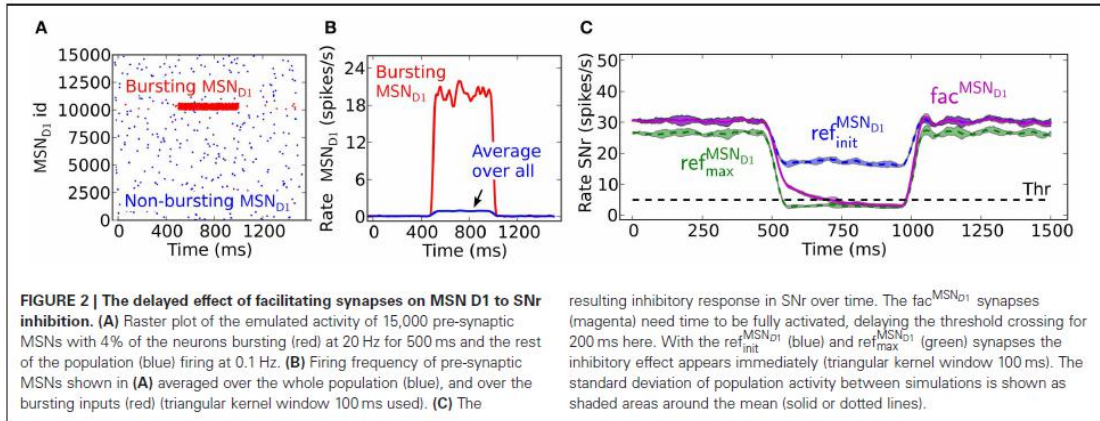
2.6.1 衍生的模型神经元及其突触输入的特征

对 SNr、GPe 和 STN 神经元模型进行调整, 以显示这些神经元在体外放电的特性, 显示真实的膜电阻 (图 1A) 和电流频率关系 (图 1B)。对 SNr 神经元模型进行调谐, 以显示在 54mV 下从静默到高于 1Hz 的峰值的转换 (图 1C 上面板), 此外, 它还显示了超极化诱导的反弹峰值 (图 1C 下面板)。GPe 神经元表现出接近尖峰阈值的噪声诱发振荡 (图 1D 第一轨迹), 然后在较高的电流输入强度下有规律地激发 (图 1D 第二轨迹)。它还显示了从超极化释放时的反弹峰值 (图 1D 第三道)。STN 神经元模型模拟了特征性的超极化诱发脉冲群, 其中脉冲群的长度取决于持续时间 (图 1E 第一第三道) 和幅度 (图 1E 第四第六道)。它还显示了在去极化 500ms 电流引起的高频放电后, 第一次尖峰出现的时间依赖性 (图 1E 第七轨迹)。为了获得 SNr (7-20Hz)、GPe (7-17Hz) 和 STN (8-12Hz) 神经元模型的体外自发活动, 体外参数 I_m (见表 13) 分别设置为 15、5 和 6pA。模型 (表 5) 中选择的突触传导与体外实验一致。模型中的一些参数 (见材料和方法) 在生物学实际范围内进行了调整, 使得在控制和损伤实验中的 SNr、GPe 和 STN 群体的稳态发放率与文献一致

(图 1F、G)。促进纹状体-黑质和纹状体-苍白质以及抑制苍白质-黑质突触的模型符合体外实验的数据(表 6)。图 1ik 显示了 SNr 上的塑性突触类型的动力学。在 10Hz 时突触稳态强度达到峰值的促进性 MSN-D1 到 SNr 突触大约是静息状态(基)电导的四倍(图 1I)，在 30Hz 下，一个快速下降的 GPe-SNr 突触的稳态电导约为静息状态基线的 15%(图 1J)。SNr 中的抑制 STN 突触被认为具有标准的抑制突触参数(Tsodyks 和 markram, 1996)。我们的完整模型由 SNr、GPe 和 STN 神经元组成,连接参数见表 4,网络通过分别来自 MSN-D1、MSN-D2 和皮层的模拟活动模式激活(图 1L)。

2.6.2 在直接途径中由于突触促进而导致的延迟 SNr 抑制

在纹状体-黑质通路中,促进性突触的存在可以显著延迟 SNr 放电的抑制,这是因为只有少数突触前 MSN 在中等突发频率下被激活。当输入通过静态 ref^{MSN-D1}_{init} 、 ref^{MSN-D1}_{max} 和 fac^{MSN-D1} 突触到达时,SNr 触发率的降低和突发期间的时间变化是不同的(图 2A C)。在本例中,4%的 MSN 在 20Hz 下迸发。如果采用阈值编码,则在 ref^{MSN-D1}_{max} 和促进突触模型的模拟中会发生阈值传递,而在 ref^{MSN-D1}_{init} 突触模型中,SNr 神经元不会受到有效抑制。然而,纹状体-黑质通路中的促进性突触需要大约 200 毫秒才能达到与使用 ref^{MSN-D1}_{max} 静态突触时相同的传导强度。因此,当只有少数突触前 MSN 处于活动状态时,阈值传递延迟 200 ms,这表明所传递的抑制信号在抑制 SNr 神经元之前随着时间的推移逐渐增加。



2.6.3 间接途径中的突触抑制允许检测不规则的 GPe 活动

当 MSN-D2 子群中的突发导致 GPe 子群中的暂停时,在抑制 SNr 方面最有效(图 3A C)。GPe 神经元在体内具有独特的放电模式。它们在体内以 30Hz 左右的高频率有声发放,被迸发和停顿打断(Jaeger 和 Kita, 2011; Kita 和 Kita, 2011)。在多巴胺耗尽的情况下,迸发和停顿的次数增加,但仍保持相同的平均发放率。在多巴胺耗尽的条件下,GPe 神经元的的活动增加,被认为干扰了基底神经节输出核的信息处理(Kita 和 Kita, 2011)。在这里我们研究了抑制 GPe 突触如何将不规则的 GPe 活动传递给 SNr。我们通过设置两个场景来测试这一点。第一种情况是当突触前突破和非突破的 MSN-D2 亚群以扩散方式投射到所有突触后 GPe 神经元时,使得 GPe 神经元群只感知 MSN 输入的平均变化(图 3C)。MSN-D2 亚群中的突变会导致 GPe 群体的轻微同质性下降。模拟结果表明,静态突触(ref^{GPe} 30Hz)比抑制性突触(图 3D)对 SNr 的抑制作用更强,因为随着时间的推移,抑制性突触在 SNr 中的抑制强度会随着 GPe 尖峰频率的降低而恢复,因此,在突发开始时,SNr 中的发放率更高。因此,在这种情况下,抑制性突触负责在 MSN-D2 突发后产生 SNr 的短暂去抑制。第二种情况是纹状体破裂和非破裂 MSN-D2 以非扩散方式(即地形)投射到突触后 GPe 神

经元。在这里，接收来自突如其来的突触前 MSN-D2 的输入的 GPe 神经元几乎变得沉默，接收来自非突如其来的突触前 MSN 的输入的 GPe 种群进一步增加了它们的放电（由于来自直接受抑制的 GPe 神经元的抑制减少）（见图 3C）。尽管突触前 GPe 神经元总池中的突触事件数/秒与上述相同（图 3C 实心品红与蓝色虚线），但这种情况在整个突发过程中更有效地抑制 SNr（图 3D）。这种解释是，已经有张力性放电的 GPe 神经元亚群的突触，进一步增加了它们的放电，变得更加压抑，因此无法补偿从亚群中移除的抑制，这种抑制变得安静。注意，当 SND2 到 GPe 的抑制突然被释放时，先前沉默的 GPe 亚群的突触已经恢复强度，并且在 SNr 中负责短暂的抑制反应（关于这种假设效应的讨论）。因此，目前的模拟结果表明，尽管 GPe 到 SNr 的平均突触激活频率没有变化，但不规则活动的 GPe 亚群导致 SNr 的峰值增加。这可能是帕金森病期间基底神经节输出核信号紊乱的原因之一。

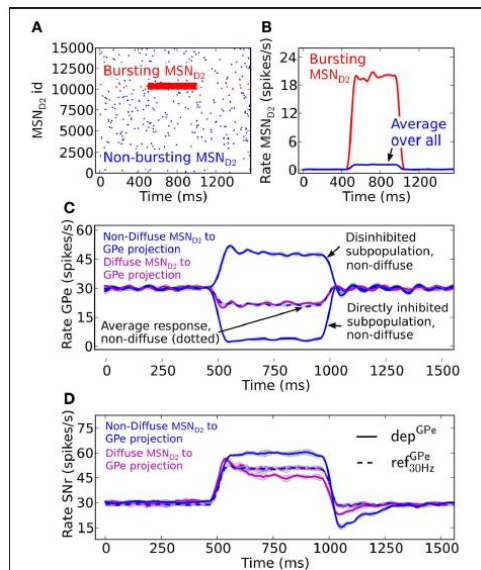


FIGURE 3 | The effect in SNr of depressing GPe to SNr synapses following activation of the indirect pathway. (A) Raster plot of a population of 15,000 MSN D2 with 5% neurons bursting (red) at 20 Hz for 500 ms and the remaining population (blue) firing at 0.1 Hz. **(B)** Firing frequency of MSN D2 input populations bursting- (red) and total population (blue) (triangular kernel window 100 ms). **(C)** Firing frequency of the GPe population when they are assumed to be diffusely inhibited by the whole pre-synaptic MSN D2 pool (magenta) and firing frequency of the GPe population when a non-diffuse (topographic) MSN D2 to GPe projection is assumed (blue). This results in some (almost) pausing GPe neurons and some with increased firing. Note that together the GPe neurons have the same average firing rate change as the diffusely inhibited population (blue dotted) (triangular kernel window 100 ms used). The standard deviation of population activity between simulations is shown as shaded areas around the mean (solid or dotted lines). **(D)** Resulting disinhibition in SNr when the pre-synaptic GPe neurons receive non-diffuse or diffuse inhibition from MSN D2, magenta vs. blue in **(C)** for depressing (solid lines) and static (dotted lines) synapses. When the pre-synaptic GPe neurons are diffusely inhibited (magenta) the spike elevation in SNr is decreasing over time with depressing GPe to SNr synapses (magenta solid line) in contrast to when static synapses are used (magenta and blue dotted lines). The disinhibition of SNr via the indirect pathway is most efficient when the GPe projections are assumed to be non-diffusely inhibited such that the GPe has pausing subpopulations (blue solid line) (triangular kernel window 100 ms). The standard deviation of population activity between simulations is shown as shaded areas around the mean (solid or dotted lines).

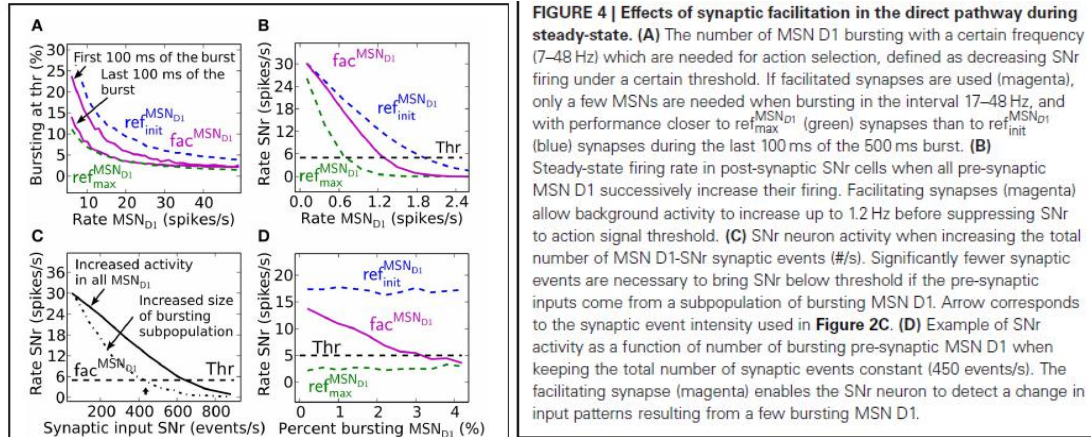
2.6.4 直接途径中 MSN-D1 突变亚群的检测

促进突触有选择地增强高频率输入，就像体内实验一样。这可能很重要，因为纹状体中同时迸发的 MSN 的数量估计在任何给定的时间点都很低（Wilson, 1993）。只有少数的突触前直接通路 MSN 被激活，这些 MSN 以生理上真实的迸发频率（17-48Hz）迸发（Miller 等人, 2008），导致在稳态期间 SNr 被强烈抑制（图 4A）。在较低的 MSN-D1 峰值频率下，如果假设动作信号需要阈值编码，则需要激活显著较高数量的突触前 MSN 的资源需求会更高。如上面的图 2 所示，随着时间的推移，易化增加了对突触前信号的反应，结果是，如果迸发持续几 100ms，维持相同抑制量所需的神经元更少（图 4A）。因此，突触易化使得纹状体-黑质通路中持续迸发的信号放大。海马体中也观察到由于突触便利化而产生的这种放大（Klyachko 和 Stevens, 2006），在那里，便利性突触增强了与海马位置场相关的高频放电时期的输入，这表明这可能是便利性突触的一般功能。

促进突触滤除低频输入可能防止由于背景 MSN-D1 活性的波动而对 SNr 发放率进行不特定的调制。当在低输入速率下激活时，促进突触保持微弱（如用 ref^{MSN-D1}_{init} 模拟），限制了这种信号的抑制作用（图 4B）。模拟结果表明，当整个突触前 MSN-D1 池的背景活动增加到 1.2Hz 时，SNr 中的阈值通过并不发生。因此，促进突触忽略低频输入和有效缓冲基础活动的波动。

另一种量化促进性突触如何检测高频输入，但缓冲背景放电变化的方法如图 4C 所示，当输入通过具有高频放电的突触前亚群到达时，抑制 SNr 所需的突触事件/秒（400 比 600）

要少得多，而不是整个纹状体池中 MSN-D1 放电率的非特异性增加（箭头表示图 2C 中使用的强度）。



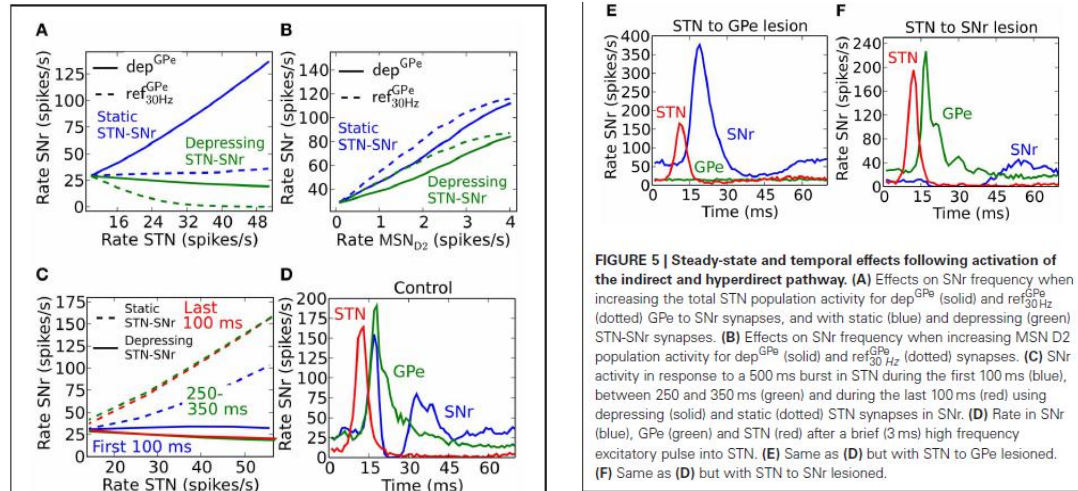
上述结果表明，促进性突触使突触后神经元能够区分突破型和非突破型 MSN-D1 活性模式，即使存在恒定数量的突触前事件。增加高频直接发放 MSN 的数量，同时降低 MSN-D1 池其余部分的背景发放率，因此，如果假设 ref_{init}^{MSN-D1} 或 ref_{max}^{MSN-D1} 静态突触，突触后 SNr 神经元中的突触事件数保持恒定，将产生恒定的总抑制效应（蓝色和绿色图 4D）。然而，通过促进突触的检测，改变的突触前放电模式被视为随着突触前神经元之间尖峰频率的增加而降低的 SNr 放电率（品红色图 4D）。

2.6.5 抑制 STN-SNr 和 GPe-SNr 突触对间接和超直接信号通路的影响

STN 活性的增强可直接激发 SNr 和/或通过 GPe 抑制 SNr。如果 SNr 中的 GPe 和 STN 突触都是静态的，人们会期望它们相互抵消，例如，它们甚至可能相互抵消，使得 STN 中的活动增加只会导致 SNr 中非常小的活动变化（图 5A，蓝色虚线）。但是，由于 SNr 中的 GPe 突触是抑制的（Connelly 等人，2010），来自 STN 的活动将支配 SNr 中的响应，因此 STN 中的活动增加导致 SNr 中的活动增加（图 5A，蓝色固体）。这是因为抑制性突触趋向于随着放电频率的增加向恒定的突触后电流会聚（Tsodyks 和 Markram，1996），因此通过抑制性 GPe-SNr 突触的抑制信号的作用将饱和，而来自 STN 的兴奋性输入将随着频率的增加而继续增加。然而，在大鼠和猴子身上进行的实验研究与这种情况相矛盾，相反，表明 STN 活动的增加不会导致基底神经节输出核 GPi（与 SNr 类似）的增加（Maurice 等人，2003；Kita 等人，2005；Moran 等人，2011）。发表的（Moran 等人，2011）和未发表的（Rosenbaum 等人，2012b）研究都很好地解释了这一结果，这些研究表明，STN 被假定与 SNr 通过抑制突触相连。采用标准的抑制 STN-SNr 突触参数（Tsodyks 和 markram，1996）（表 6）， $U=0.35$ ， $\tau_{fac}=0$ ， $\tau_{rec}=800$ ，我们的模拟结果与实验结果一致，即 STN 对 SNr 的兴奋性控制较弱（图 5A，绿色）。这表明，如果输入通过 GPe 并行信道化，STN 并不是 SNr 活动增强的主要贡献者。

与上述超直接通路的稳态激活对 SNr 的影响很小的预测相反，当从 MSN-D2 群体激活时，间接通路增强了 SNr 激发（图 5B）。在 MSN-D2 背景活动持续升高后，SNr 以（亚）线性方式被解除抑制。增加 MSN-D2 对 GPe 的抑制将通过去抑制间接增加 STN 的发放，而如果 STN-SNr 突触是静态的（图 5B，蓝线），则反过来显著增加 SNr 的发放。当假设降低 STN-SNr 突触时，在稳态期间可以看到通过间接途径的更为温和的去抑制（图 5B，绿色曲线）。

从这些结果可以预测，对于超直接和间接通路的稳态激活，主要是间接通路对控制 SNr 活性水平起着重要作用。然而，如果在例如 500ms 突发的不同部分期间考虑时间效应，则出现另一种情况。如果假设非抑制性 STN-GPe 突触，则 STN 输入将在 500ms 迸发期间间接激发 SNr 更多和更多 SNr，因为 GPe-SNr 突触抑制（图 5C 中的实线）。然而，我们注意到，随着 STN 和 SNr 之间以及 GPe 和 SNr 之间的突触降低，兴奋性效应不可见（虚线图 5C）。说明 STN-GPe-SNr 通路的抑制作用平衡了 STN-SNr 通路的兴奋作用。



要想在模拟中看到兴奋性 STN 效应，当假设同时抑制 STN-SNr 和 GPe-SNr 突触时，我们需要关注一个更精细的 ms 的时间尺度。短时间激活 STN 后的反应会导致活性快速增加，随后出现抑制，然后 SNr 再次增加（图 5D）。这与在大鼠和猴子身上的实验一致，在这些实验中，短脉冲直接在 STN 或皮层诱发这种三相反应（Maurice 等人，2003；Kita 等人，2005；Jaeger 和 Kita，2011）。请注意，在模拟中，仅 STN 的激活就足以解释三相反应，尽管直接和间接通路的募集可能在刺激皮层时的体内样条件下起作用。短时间 STN 激活后 SNr 的抑制反应可以通过去除 STN 到 GPe 的连接而消失（图 5E），这也可以解释为 GPe 和 STN 不在相同的突触后 SNr 神经元上聚合，STN 激活将在较长时间内刺激这些 SNr 群体。实验证实了 Gabazine 在猴 GPi（SNr 同源物）中的应用是如何在体内激活 Tachibana 等人的皮层后，抑制 GPi 的抑制性和晚期兴奋性反应的。（2008）。如预期的那样，当 STN 和 SNr 之间的连接被移除时，STN 将通过 GPe 间接地抑制 SNr 更长的时间（图 5F）。这也得到了实验的支持，实验中阻断猴 GPi 中的 AMPA 受体会导致 GPi 中的长时间抑制，随后出现短时间的高活性速殖子等。（2008）。因此，模拟预测，如果 GPe 和 STN 收敛到 SNr 神经元上，在短暂激活超直接通路的情况下，可以看到 SNr 中的三相兴奋抑制兴奋响应模式。对于较长时间的 STN 迸发，STN SNr 和 GPe-SNr 突触中的突触抑制阻止了 SNr 中的持续效应。因此，可以说，抑制性突触的存在解释了有点令人费解的实验结果，即短输入的 STN 刺激 SNr，但长激活的 STN 对 SNr 中的放电率没有影响，甚至降低（Maurice 等人，2003；Tachibana 等人，2008；Moran 等人，2011）。注意，如果 STN-SNr 和 STN-GPe-SNr 通路在 SNr 中不收敛，STN 中的突发仍然可以在 SNr 中产生短暂的兴奋效应，受抑制 STN 突触的动力学控制。

2.6.6 突触整合与神经编码的 SNr

纹状体 MSNs 显示了行为选择对放电率的影响。在基底神经节中，神经元根据候选动作的奖赏概率来改变放电频率（Ito 和 Doya，2009）。SNr 神经元同样会改变它们的活动，并受作用持续时间和偶然性的调节（Fan 等人，2012）。因此，SNr 中的神经元可以潜在地

编码分级动作值/显著性（速率编码）。为了确定突触易化和抑制是如何影响速率编码的，我们通过测量 MSN-D1 或 MSN-D2 和 SNr 频率曲线的线性拟合斜率（SNr/MSN）以及不同数量的突发 MSN 来量化这一点。斜率因子表示在 SNr 下如何感知 wellMSN 的输入速率。小斜率因子表明 MSN 的突发频率对 SNr 中的活动水平的控制是适度的，而大斜率因子则表明 MSN 的输入频率在 SNr 中有很好的表现。

促进突触可以更好地检测在突发的第一部分期间 SNr 的 MSN-D1 发放率变化（图 6A）。在图 6A 的底部面板中进一步说明了这一点，其中在前 100 ms 期间，斜率的大小与 500 ms 突发的最后 100 ms 相比以 3 的因子不同。这一结果表明，MSN-D1 亚群在纹状体激活后的最初短暂时间窗内具有更好的信号率编码动作值。这可以通过促进 MSN-D1 突触的稳定稳定激活曲线的形状来解释（图 11）。在较长的时间间隔内，对 SNr 的有效抑制（尖峰频率乘以促进）减弱。

抑制 GPe-SNr 突触可使突触前 MSN-D2 群体在整个突发间隔内进行速率编码（图 6B）。突触前 burstingMSN-D2 群体的大小决定了这种速率编码何时是最理想的。对于速率编码，MSN-D2 子群的最佳大小在 500ms 突发时略微增加（图 6B，底部面板）。

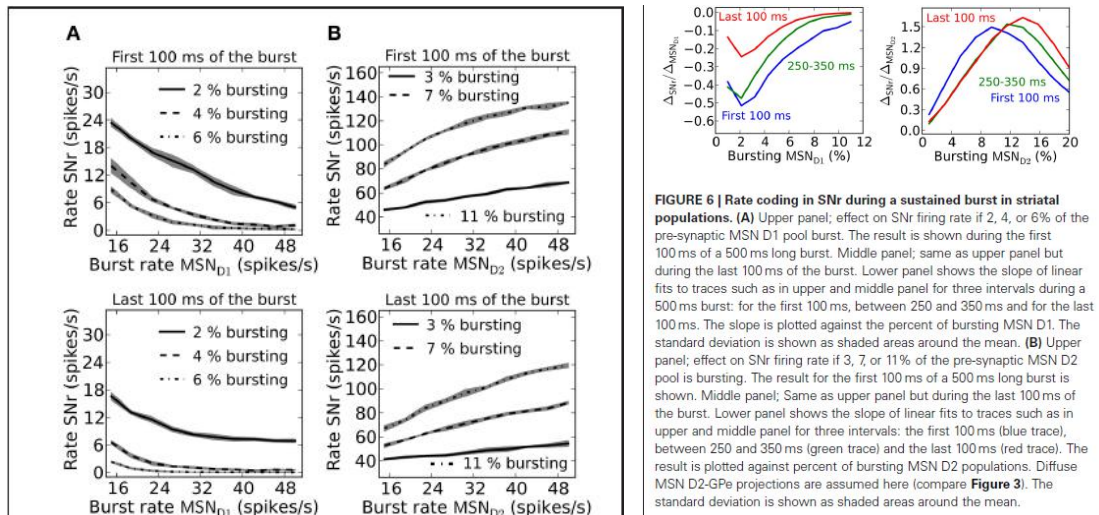


FIGURE 6 | Rate coding in SNr during a sustained burst in striatal populations. (A) Upper panel: effect on SNr firing rate if 2, 4, or 6% of the pre-synaptic MSN D1 pool burst. The result is shown during the first 100 ms of a 500 ms long burst. Middle panel: same as upper panel but during the last 100 ms of the burst. Lower panel shows the slope of linear fits to traces such as in upper and middle panel for three intervals during a 500 ms burst: for the first 100 ms, between 250 and 350 ms and for the last 100 ms. The slope is plotted against the percent of bursting MSN D1. The standard deviation is shown as shaded areas around the mean. (B) Upper panel: effect on SNr firing rate if 3, 7, or 11% of the pre-synaptic MSN D2 pool is bursting. The result for the first 100 ms of a 500 ms long burst is shown. Middle panel: Same as upper panel but during the last 100 ms of the burst. Lower panel shows the slope of linear fits to traces such as in upper and middle panel for three intervals: the first 100 ms (blue trace), between 250 and 350 ms (green trace) and the last 100 ms (red trace). The result is plotted against percent of bursting MSN D2 populations. Diffuse MSN D2-GPe projections are assumed here (compare Figure 3). The standard deviation is shown as shaded areas around the mean.

2.6.7 直接、间接或超直接途径的共同激活

SNr 神经元增加和减少其活动与行为的关系 (Sato 和 Hikosaka, 2002; Basso 和 Sommer, 2011; Fan 等人, 2012)。SNr 接收来自 MSN-D1、GPe 和 STN 的输入，并可能通过纹状体 MSN-D1 输入中的活性增加或 GPe 输入中的活性增加而降低，而 SNr 中的活性可以通过 GPe 去抑制或通过 STN 激发的增加而增加。在行为实验中，在 SNr 中，哪个输入对活动的增加和减少负责并不明显 (Fan 等人, 2012)。我们的结果表明，正是来自 MSN-D1 的抑制性输入导致了 SNr 的抑制，而 STN 通过 GPe 的双突触输入对非常短的输入只有显著的影响（比较图 5）。相反，我们发现 MSN-D2 可以通过 GPe 去抑制产生 SNr 活性的增加，而 STN 对 SNr 活性的影响很小。结合对 SNr 的输入，我们看到 MSND2 的招募如何增加 SNr 中的活动，潜在地抑制通过 MSN-D1 发起的动作信号，特别是在其 500 ms 突发的初始阶段（图 7A，绿线）。注意，对于较小比例的 MSN-D2，当 MSN-D1 的 SNr 突触相继促进时，我们可能会得到一个延迟的动作信号。当超直接通路被招募时，同样的观察也成立。如果假设 STN 和 SNr 之间的突触是静态的（图 7A；红线），它们会抵消（或延迟）通过直接通路诱导的动作选择信号。然而，在我们预测 STN-SNr 突触抑制之后，STN 对 SNr 的兴奋性控制可以

忽略不计（图 7A；品红色线，也比较上面的图 5）。最后，我们测试了如果 GPe 和 STN 在 SNr 神经元中不收敛，STN 活性的增加如何影响 SNr。现在，当用抑制 STN-SNr 突触模拟 SNr 神经元时，我们看到（图 7B；品红色线）STN 如何将 MSN-D1 活动诱导的动作信号延迟 100-200 ms，这一延迟直接由抑制突触的动力学决定。因此，直接、间接和超直接通路的会聚模式决定了一个信号的作用，尽管这两个通路都可能存在。

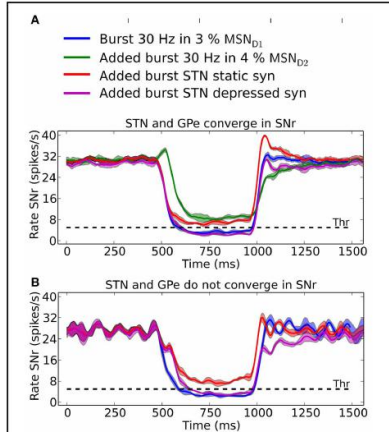


FIGURE 7 | The result of convergent and non-convergent striato-nigral, pallido-nigral and subthalamo-nigral inputs. (A) Scenario when STN and GPe converge onto SNr neurons. 500 ms 30 Hz bursts in 3% of the MSN D1 pool: alone (blue), combined with 4% bursting MSN D2 (green), combined with elevated STN input induced by doubling the background cortical drive to $2 \times v_{STN}$ Hz and using static (red) or depressive STN to SNr synapses (magenta). The standard deviation is shown as shaded areas around the mean. **(B)** Scenario where STN and GPe do not converge in SNr. GPe receives independent poisson input, instead of input from STN neurons, at 10 Hz. 500 ms 30 Hz bursts in 3% of the MSN D1 pool: alone (blue), combined with elevated STN input induced by doubling the background cortical drive to $2 \times v_{STN}$ Hz and using static (red) or depressive STN to SNr synapses (magenta). In **(B)** it is assumed that the SNr neurons measured from receive increased STN inputs in combination with a constant basal level of GPe inhibition. The standard deviation is shown as shaded areas around the mean.

2.6.8 参数扰动对基础发放的影响

仿真结果表明，GPe-SNr 和 STN-SNr 连接参数的变化对 SNr 下的发放速率影响最大。模型有许多参数，一个自然的问题是模型行为对参数变化的鲁棒性如何。我们试图通过改变每个突触前神经元的传导和传入连接的数量来解决这个问题，同时测量 SNr、GPe 和 STN 中的基本速率的变化。我们发现，SNr 中的速率对苍白质和丘脑底黑质通路的参数变化最敏感（图 8）（ $g_{GPe-SNr_0}$ 、 $g_{STN-SNr_0}$ 、 $N_{GPe-SNr}$ 和 $N_{STN-SNr}$ ）。特别地，当改变苍白质途径的参数时，我们可以看到在 SNr 下，发放率的超线性变化。超线性增长的原因是在基发放率下，GPe 对 SNr 有很强的抑制作用。SNr 神经元在去除 GPe（即用 100%降低 GPe 活性）时，其放电频率提高了 300%以上（见材料和方法），因此增加 GPe 与 SNr 之间的电导或连接数将有很强的效果。GPe 和 STN 核的发放率受影响较小，对参数值的变化更为稳健。

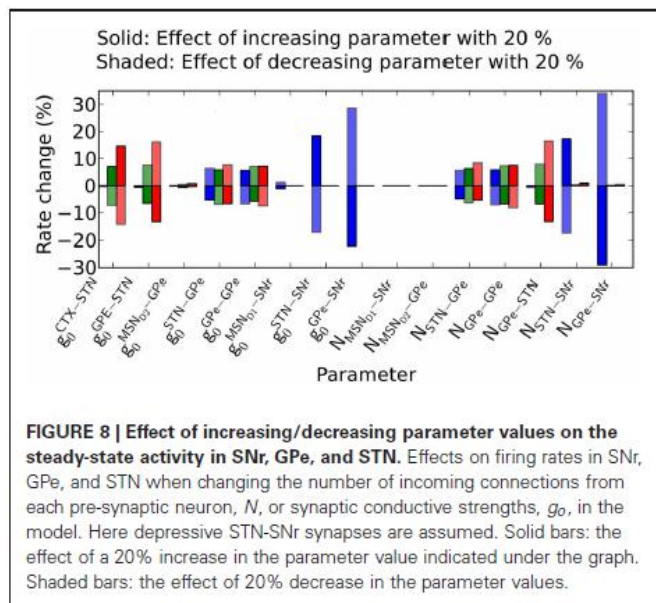


FIGURE 8 | Effect of increasing/decreasing parameter values on the steady-state activity in SNr, GPe, and STN. Effects on firing rates in SNr, GPe, and STN when changing the number of incoming connections from each pre-synaptic neuron, N , or synaptic conductive strengths, g_0 , in the model. Here depressive STN-SNr synapses are assumed. Solid bars: the effect of a 20% increase in the parameter value indicated under the graph. Shaded bars: the effect of 20% decrease in the parameter values.

2.7 讨论

本研究对如何认识基底神经节通路的作用有重要意义,并有助于进一步了解基底神经节通路的哪些组合负责基底神经节输出期的信号传导。

我们已经研究了直接、间接和超直接通路中的动态突触是如何随着时间的推移定量地影响 SNr 神经元的活动的。突触的频率依赖性在产生 SNr 神经元对 MSN-D1、MSN-D2 和皮层的特征性在体棘波模式的反应中起着重要作用。仿真结果表明,只有少数直接或间接路径中的突发活动才足以显著降低或提高 SNr。对于间接通路,该模型预测,由于抑制突触,GPe 中的不规则活动在提高 SNr 活性方面更为有效。我们假设 STN 和 SNr 之间的突触是抑制的,因此可以解释实验表明,STN 的长时间激活对 SNr 触发率的影响很小,而短时间的 STN 输入会导致 SNr 的三相响应。对 STN-SNr 突触抑制的预测以及 GPe 对 SNr 的抑制作用的研究表明,通过纹状体-GPe-SNr 或纹状体-GPe-STN-SNr 间接通路的信号传导在功能上受前者的支配。我们的发现进一步表明,在纹状体亚群 500ms 进发的初始阶段,纹状体-黑质通路中的速率码、信号作用值或显著性是最佳的。对于间接路径,仿真结果表明,在脉冲群的大部分时间内可以实现输入输出频率分离。模拟结果表明,为了获得最佳的编码速率,只需要在直接和间接途径中激活少量活跃的突触前 MSN (少数百分比)。我们还发现,促进 MSN-D1 的 SNr 突触增强了由突触前 MSN-D1 小群活动增加引起的动作信号,同时促进了突触缓冲区的存在,以对抗纹状体背景活动波动引起的非特异性动作信号。同样,由于抑制了 GPe-SNr 突触,MSN-D2 中背景活动的非特异性稳态变化也被忽略。总之,本研究所见频率依赖性突触对基底神经节输出期的定量影响,突出了基底神经节的短期可塑性在信号传导和最终行为控制中的作用。

除了控制动作选择外,SNr 还影响 SNc。SNc 为纹状体 and 大脑皮层提供主要的多巴胺能输入。SNc 神经元缺失是帕金森病的主要病理学基础。由于 SNc 的 GABAergic 控制的一个主要来源是相邻的 SNr (Tepper 和 Lee, 2007), SNr 中活动的时间分布可以有效地随时间改变 SNc 的活动。例如,我们的研究表明,当纹状体抑制从 GPe 解除时,由于 GPe-SNr 突触处于抑制状态,激活的 GPe 突触可以在短时间内抑制 SNr。这种对 SNr 的短暂抑制可能导致 SNc 的短激发。SNc (100-200 ms) 中这种活动的持续时间 (比较图 3D) 等于所报告的相多巴胺能信号 (Redgrave 和 Gurney, 2006)。然而,这一影响链是否与相多巴胺信号的产生有关,有待于将来阐明。

2.8 模型的假设

与定量结果相比,模型的定性结果对参数变化更为稳健。例如,当背景波动的变化被缓冲时,发现基底神经节核内迸发或暂停的神经元亚群出现,这是由短时可塑性引起的定性现象。它们并不依赖于精确的模型连接性或所使用的突触强度。这也适用于通过基底神经节途径的短期可塑性如何随着时间定性地塑造输出信号的结果。然而,参数的变化将影响纹状体种群的预测比例,纹状体种群需要被激活以显著影响基底神经节输出期。因此,为了提高模型的定量特性,有必要根据生成的新数据连续更新模型参数。

我们已经包括了基底神经节电路中输出级有关的重要方面,但是在本模型中,来自纹状体和皮层的输入是模拟的。通过包括 GPe 和 STN,我们试图解释它们的重要相互作用。在该网络的未来版本中,将有兴趣纳入纹状体模块及其与 GPe 的相互作用 (Mallet 等人, 2012)。最近的一些论文对使用确定性突触模型的价值提出了质疑,转而主张采用考虑突触信号随机性的模型 (De la Rocha 和 Parga, 2005; Merkel 和 Lindner, 2010; Rosenbaum 等

人, 2012a)。这些研究表明, 当考虑到突触释放事件的试验间变异性时, 所产生的突触后反应在个体上可能有相当大的差异然而, 审判, 考虑到可能是基底神经节输出核的神经元群为特定信息编码, 那么平均人口数很可能代表了结果。然而, 未来的一个方向可能是使用随机突触模型, 并研究这如何影响信号的可变性。

2.8.1 STN 在基底神经节中的作用

一些计算研究试图找到 STN 在基底神经节信号传导中的作用。Frank (2006) 认为 STN 通过刺激基底神经节输出核来减少过早的行为反应, 从而动态地调整基底神经节输出核的反应阈值。在 Leblois 等人。(2006) 假设通过 STNSNr/GPi 丘脑皮层的环与通过纹状体 SNr/GPi 丘脑皮层的环在 SNr/GPi 中竞争, 允许系统控制动作选择。在 Humphries 等人 (2006) 中 STN 的输入对基底神经节输出核有兴奋作用, 为动作选择设定了适当的对比度水平。所有这些模型都假设激活 STN 会导致 SNr 中的活动增加。实验表明, 在短时间同步输入下, STN 可以在 SNr 范围内控制发放速率, 但在长时间激活后不能控制发放速率。在再现这些观察结果时, 我们的模拟预测 STN 在 SNr 中抑制突触。我们的结果进一步表明, STN 对 SNr 信号的影响取决于 GPe 的收敛模式和 GPe-SNr 和 STN-SNr 突触中突触抑制的确切动力学。我们推测, 超直接路径会过滤输入信号, 使短暂的短暂信号被释放, 而忽略持续时间较长的信号。STN 对 SNr 的短暂激发可能会发出动作开始或停止的信号。但是, 这种 STN 过滤机制的作用有待于今后的工作来解决。

Mallet 等人 (2012) 最近的工作为 STN 在基底神经节网络中的作用提供了另一种假设。他们的研究表明, GPe 中的一部分神经元是由 STN 驱动的, 每个 GPe 神经元依次在纹状体中释放出超过 10000 个 GABAergic 突触, 因此可能对纹状体有明显的抑制作用。因此, STN 在调节纹状体神经元的活动和在纹状体水平上调控皮层和丘脑的输入活动中起着重要作用。与本研究一致, 这种增加或减少激活纹状体 MSN 数量的机制可能在基底神经节输出期显著控制信号传导。

作者贡献

Mikael Lindahl: 研究的概念和设计, 进行模拟, 分析数据, 解释模拟结果, 准备图表, 起草手册, 编辑和修订手稿, 批准手稿的最终版本。**Iman Kamali Sarvestani:** 研究的概念和设计, 模拟的解释结果, 起草手稿, 编辑和修订手稿, 批准手稿的最终版本。**Örjan Ekeberg:** 研究的概念和设计, 模拟的解释结果, 起草手稿, 编辑和修订手稿, 批准手稿的最终版本。**Jeanette Hellgren Kotaleski:** 研究的概念和设计, 模拟的解释结果, 分析数据, 起草手稿, 编辑和修订手稿, 批准手稿的最终版本。

本研究得到了瑞典研究委员会和斯德哥尔摩大脑研究所的资助

参考文献

- Abbott, L. F., and Regehr, W. G. (2004). Synaptic computation. *Nature* 431, 796–803. doi: 10.1038/nature03010
- Abbott, L. F., Varela, J. A., Sen, K., and Nelson, S. B. (1997). Synaptic depression and cortical gain control. *Science* 275, 220–224. doi: 10.1126/science.275.5297.221
- Albin, R. L., Young, A. B., and Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366–375.
- Ammari, R., Lopez, C., Bioulac, B., Garcia, L., and Hammond, C. (2010). Subthalamic nucleus evokes similar long lasting glutamatergic excitations in pallidal, entopeduncular and nigral neurons in the basal ganglia slice. *Neuroscience* 166, 808–818. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.011

- Atherton, J. F., and Bevan, M. D. (2005). Ionic mechanisms underlying autonomous action potential generation in the somata and dendrites of GABAergic substantia nigra pars reticulata neurons in vitro. *J. Neurosci.* 25, 8272-8281. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1475-05.2005
- Bar-Gad, I., Havazelet-Heimer, G., Goldberg, J. A., Ruppin, E., and Bergman, H. (2000). Reinforcement-driven dimensionality reduction: a model for information processing in the basal ganglia. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 11, 305-320. doi: 10.1515/JBCPP.2000.11.4.305
- Basso, M. A., and Sommer, M. A. (2011). Exploring the role of the substantia nigra pars reticulata in eye movements. *Neuroscience* 198, 205-212. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.026
- Baufreton, J., Atherton, J. F., Surmeier, D. J., and Bevan, M. D. (2005). Enhancement of excitatory synaptic integration by GABAergic inhibition in the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 25, 8505-8517. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1163-05.2005
- Baufreton, J., Kirkham, E., Atherton, J. F., Menard, A., Magill, P. J., Bolam, J. P., et al. (2009). Sparse but selective and potent synaptic transmission from the globus pallidus to the subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.* 102, 532-545. doi: 10.1152/jn.00305.2009
- Beurrier, C., Congar, P., Bioulac, B., and Hammond, C. (1999). Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *J. Neurosci.* 19, 599-609.
- Bevan, M. D., and Wilson, C. J. (1999). Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J. Neurosci.* 19, 7617-7628.
- Bevan, M. D., Wilson, C. J., Bolam, J. P., and Magill, P. J. (2000). Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 83, 3169-3172.
- Brette, R., and Gerstner, W. (2005). Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. *J. Neurophysiol.* 94, 3637-3642. doi: 10.4249/scholarpedia.8427
- Bugaysen, J., Bronfeld, M., Tischler, H., Bar-Gad, I., and Korngreen, A. (2010). Electrophysiological characteristics of globus pallidus neurons. *PLoS ONE* 5:e12001. doi: 10.1371/journal.pone.0012001
- Celada, P., Paladini, C. A., and Tepper, J. M. (1999). GABAergic control of rat substantia nigra dopaminergic neurons: role of globus pallidus and substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 89, 813-825. doi: 10.1016/S0306-4522(98)00356-X
- Chakravarthy, V. S., Joseph, D., and Bapi, R. S. (2010). What do the basal ganglia do? A modeling perspective. *Biol. Cybern.* 103, 237-253. doi: 10.1007/s00422-010-0401-y
- Chevalier, G., and Deniau, J.-M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* 13, 277-280. doi: 10.1016/0166-2236(90)90109-N
- Chuhma, N., Tanaka, K. F., Hen, R., and Rayport, S. (2011). Functional connectome of the striatal medium spiny neuron. *J. Neurosci.* 31, 1183-1192. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3833-10.2011
- Connelly, W., Schulz, J., and Lees, G. (2010). Differential short-term plasticity at convergent inhibitory synapses to the substantia nigra pars reticulata. *J. Neurosci.* 30, 14854-14861. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3895-10.2010
- Cooper, A. J., and Stanford, I. M. (2000). Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neuron in vitro. *J. Physiol.* 527(Pt 2), 291-304. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00291.x
- De la Rocha, J., and Parga, N. (2005). Short-term synaptic depression causes a non-monotonic response to correlated stimuli. *J. Neurosci.* 25, 8416-8431. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0631-05.2005
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13, 281-285. doi: 10.1016/0166-2236(90)90110-V
- Deng, P.-Y., and Klyachko, V. A. (2011). The diverse functions of short-term plasticity components in synaptic computations. *Commun. Integr. Biol.* 4, 543-548. doi: 10.4161/cib.4.5.15870
- Deniau, J.-M., Mailly, P., Maurice, N., and Charpier, S. (2007). The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. *Prog. Brain Res.* 160, 151-172. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60009-5
- Dittman, J. S., Kreitzer, A. C., and Regehr, W. G. (2000). Interplay between facilitation, depression, and residual calcium at three presynaptic terminals. *J. Neurosci.* 20, 1374-1385.
- Fan, D., Rossi, M. A., and Yin, H. H. (2012). Mechanisms of action selection and timing in substantia nigra neurons. *J. Neurosci.* 32,

5534 5548. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5924-11.2012

Farries, M. A., Kita, H., and Wilson, C. J. (2010). Dynamic spike threshold and zero membrane slope conductance shape the response of subthalamic neurons to cortical input. *J. Neurosci.* 30, 13180-13191. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1909-10.2010

Féger, J., and Robledo, P. (1991). The effects of activation or inhibition of the subthalamic nucleus on the metabolic and electrophysiological activities within the pallidal complex and substantia nigra in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 3, 947-952.

Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw.* 19, 1120-1136. doi: 10.1016/j.neunet.2006.03.006

Fujimoto, K., and Kita, H. (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res.* 609, 185-192. doi: 10.1016/0006-8993(93)90872-K

Gage, G. J., Stoetznner, C. R., Wiltshcko, A. B., and Berke, J. D. (2010). Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67, 466-479. doi: 10.1016/j.neuron.2010.06.034

Gerfen, C. R., and Bolam, J. P. (2010). The neuroanatomical organization of the basal ganglia, in *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, eds H. Steiner and K. Y. Tseng (London: Elsevier), 3-28.

Gerfen, C. R., Engber, T., Mahan, L., Susel, Z., Chase, T., Monsma, F. Jr., et al. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429. doi: 10.1126/science.2147780

Gernert, M., Fedrowitz, M., Wlaz, P., and Löscher, W. (2004). Subregional changes in discharge rate, pattern, and drug sensitivity of putative GABAergic nigral neurons in the kindling model of epilepsy. *Eur. J. Neurosci.* 20, 2377-2386. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03699.x

Gewaltig, M.-O., and Diesmann, M. (2007). NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia* 2, 1430.

Gittis, A. H., Nelson, A. B., Thwin, M. T., Palop, J. J., and Kreitzer, A. C. (2010). Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J. Neurosci.* 30, 2223-2234. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4870-09.2010

Grillner, S., Hellgren, J., Ménard, A., Saitoh, K., and Wikström, M. A. (2005). Mechanisms for selection of basic motor programs: roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci.* 28, 364-370. doi: 10.1016/j.tins.2005.05.004

Groenewegen, H. J. (1988). Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* 24, 379-431. doi: 10.1016/0306-4522(88)90339-9

Günay, C., Edgerton, J. R., and Jaeger, D. (2008). Channel density distributions explain spiking variability in the globus pallidus: a combined physiology and computer simulation database approach. *J. Neurosci.* 28, 7476-7491. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4198-07.2008

Hallworth, N. E., Wilson, C. J., and Bevan, M. D. (2003). Apamin-sensitive small conductance calcium-activated potassium channels, through their selective coupling to voltage-gated calcium channels, are critical determinants of the precision, pace, and pattern of action potential generation in rat subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 23, 7525-7542

Hanson, J. E., and Jaeger, D. (2002). Short-term plasticity shapes the response to simulated normal and parkinsonian input patterns in the globus pallidus. *J. Neurosci.* 22, 5164-5172.

Houk, J. C., Bastianen, C., Fansler, D., Fishbach, A., Fraser, D., Reber, P. J., et al. (2007). Action selection and refinement in subcortical loops through basal ganglia and cerebellum. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 362, 1573-1583. doi: 10.1098/rstb.2007.2063

Humphries, M. D., Stewart, R. D., and Gurney, K. N. (2006). A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J. Neurosci.* 26, 12921-12942. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3486-06.2006

Ito, M., and Doya, K. (2009). Validation of decision-making models and analysis of decision variables in the rat basal ganglia. *J. Neurosci.* 29, 9861-9874. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6157-08.2009

Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans. Neural Netw.* 14, 1569-1572. doi: 10.1109/TNN.2003.820440

Jaeger, D., and Kita, H. (2011). Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience* 198, 44-53. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.050

Kamali Sarvestani, I., Lindahl, M., Hellgren-Kotaleski, J., and Ekeberg, Ö. (2011). The arbitration-extension hypothesis: a hierarchical interpretation of the functional organization of the Basal Ganglia. *Front. Syst. Neurosci.* 5:13. doi: 10.3389/fnsys.2011.00013

Kass, J. I., and Mintz, I. M. (2006). Silent plateau potentials, rhythmic bursts, and pacemaker firing: three patterns of activity that coexist

in quadristable subthalamic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 183–188. doi: 10.1073/pnas.0506781102

Kita, H., and Kita, T. (2011). Role of striatum in the pause and burst generation in the globus pallidus of 6-OHDA-treated rats. *Front. Syst. Neurosci.* 5:42. doi: 10.3389/fnsys.2011.00042

Kita, H., and Kitai, S. T. (1991). Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res.* 564, 296–305. doi: 10.1016/0006-8993(91)91466-E

Kita, H., Tachibana, Y., and Nambu, A. (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.* 25, 8611–8619. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1719-05.2005

Klaus, A., Planert, H., Hjorth, J. J. J., Berke, J. D., Silberberg, G., and Kotaleski, J. H. (2011). Striatal fastspiking interneurons: from firing patterns to postsynaptic impact. *Front. Syst. Neurosci.* 5:57. doi: 10.3389/fnsys.2011.00057

Klyachko, V. A., and Stevens, C. F. (2006). Excitatory and feed-forward inhibitory hippocampal synapses work synergistically as an adaptive filter of natural spike trains. *PLoS Biol.* 4:e207. doi: 10.1371/journal.pbio.0040207

Kumar, A., Cardanobile, S., Rotter, S., and Aertsen, A. (2011). The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the Basal Ganglia. *Front. Syst. Neurosci.* 5:86. doi: 10.3389/fnsys.2011.00086

Lagarias, J. C., Reeds, J. A., Wright, M. H., and Wright, P. E. (1998). Convergence properties of the nelder mead simplex method in low dimensions. *SIAM J. Optim.* 9, 112–147. doi: 10.1137/S1052623496303470

Lau, B., and Glimcher, P. W. (2007). Action and outcome encoding in the primate caudate nucleus. *J. Neurosci.* 27, 14502–14514. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3060-07.2007

Lau, B., and Glimcher, P. W. (2008). Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron* 58, 451–463. doi: 10.1016/j.neuron.2008.02.021

Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., and Hansel, D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J. Neurosci.* 26, 3567–3583. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5050-05.2006

Lee, C. R., and Tepper, J. M. (2007a). A calcium-activated nonselective cation conductance underlies the plateau potential in rat substantia nigra GABAergic neurons. *J. Neurosci.* 27, 6531–6541. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1678-07.2007

Lee, C. R., and Tepper, J. M. (2007b). Morphological and physiological properties of parvalbumin- and calretinin-containing gammaaminobutyric acidergic neurons in the substantia nigra. *J. Comp. Neurol.* 500, 958–972. doi: 10.1002/cne.21220

Loucif, A. J. C., Woodhall, G. L., Schirli, U. S., and Stanford, I. M. (2008). Depolarisation and suppression of burst firing activity in the mouse subthalamic nucleus by dopamine D1/D5 receptor activation of a cyclic-nucleotide gated non-specific cation conductance. *Neuropharmacology* 55, 94–105. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.04.025

Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., et al. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 74, 1075–1086. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.027

Markram, H., Gupta, A., Uziel, A., Wang, Y., and Tsodyks, M. (1998). Information processing with frequency-dependent synaptic connections. *Neurobiol. Learn. Mem.* 70, 101–112. doi: 10.1006/nlme.1998.3841

Maurice, N., Thierry, A.-M., Glowinski, J., and Deniau, J.-M. (2003). Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 23, 9929–9936.

Merkel, M., and Lindner, B. (2010). Synaptic filtering of rate-coded information. *Phys. Rev. E* 81:041921. doi: 10.1103/PhysRevE.81.041921

Miller, B. R., Walker, A. G., Shah, A. S., Barton, S. J., and Rebec, G. V. (2008). Dysregulated information processing by medium spiny neurons in striatum of freely behaving mouse models of Huntington's disease. *J. Neurophysiol.* 100, 2205–2216. doi: 10.1152/jn.90606.2008

Miller, R. (2007). *A Theory of the Basal Ganglia and Their Disorders (Conceptual Advances in Brain Research)*. London: CRC Press.

Mink, J. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50, 381–425. doi: 10.1016/S0301-0082(96)00042-1

Moran, A., Stein, E., Tischler, H., Belevsky, K., and Bar-Gad, I. (2011). Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to

subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Front. Syst. Neurosci.* 5:21. doi: 10.3389/fnsys.2011.00021

Nakanishi, H., Kita, H., and Kitai, S. T. (1987a). Electrical membrane properties of rat subthalamic neurons in an in vitro slice preparation. *Brain Res.* 437, 35-44. doi: 10.1016/0006-8993(87)91524-1

Nakanishi, H., Kita, H., and Kitai, S. T. (1987b). Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *Brain Res.* 437, 45-55. doi: 10.1016/0006-8993(87)91525-3

Nakanishi, H., Kita, H., and Kitai, S. T. (1991). Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an in vitro slice preparation: response to subthalamic stimulation. *Brain Res.* 549, 285-291. doi: 10.1016/0006-8993(91)90469-C

Nakanishi, H., Tamura, A., Kawai, K., and Yamamoto, K. (1997). Electrophysiological studies of rat substantia nigra neurons in an in vitro slice preparation after middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience* 77, 1021-1028. doi: 10.1016/S0306-4522(96)00555-6

Nambu, A. (2008). Seven problems on the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18, 595-604. doi: 10.1016/j.conb.2008.11.001

Nambu, A., and Llinas, R. (1994). Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 72, 1127-1139.

O'Reilly, R. C. (2006). Biologically based computational models of high-level cognition. *Science* 314, 91-94. doi: 10.1126/science.1127242

Oorschot, D. E. (1996). Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J. Comp. Neurol.* 366, 580-599. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960318)366:4<580::AID-CNE3>3.0.CO;2-0

Park, M. R., Falls, W. M., and Kitai, S. T. (1982). An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. I. Responses and light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 211, 284-294. doi: 10.1002/cne.902110307

Pasquereau, B., Nadjar, A., Arkadir, D., Bezard, E., Goillandeau, M., Bioulac, B., et al. (2007). Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *J. Neurosci.* 27, 1176-1183. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3745-06.2007

Paz, J. T., Deniau, J.-M., and Charpier, S. (2005). Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J. Neurosci.* 25, 2092-2101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4689-04.2005

Planert, H., Szydlowski, S. N., Hjorth, J., Grillner, S., and Silberberg, G. (2010). Dynamics of synaptic transmission between fast-spiking interneurons and striatal projection neurons of the direct and indirect pathways. *J. Neurosci.* 30, 3499-3507. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5139-09.2010

Platkiewicz, J., and Brette, R. (2010). A threshold equation for action potential initiation. *PLoS Comput. Biol.* 6:e1000850. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000850

Puccini, G. D., Sanchez-Vives, M. V., and Compte, A. (2007). Integrated mechanisms of anticipation and rate-of-change computations in cortical circuits. *PLoS Comput. Biol.* 3:e82. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030082

Rav-Acha, M., Sagiv, N., Segev, I., Bergman, H., and Yarom, Y. (2005). Dynamic and spatial features of the inhibitory pallidal GABAergic synapses. *Neuroscience* 135, 791-802. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.069

Redgrave, P., and Gurney, K. N. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature reviews. Neuroscience* 7, 967-975. doi: 10.1038/nrn2022

Redgrave, P., Prescott, T. J., and Gurney, K. N. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 89, 1009-1023. doi: 10.1016/S0306-4522(98)00319-4

Richards, C. D., Shirogama, T., and Kitai, S. T. (1997). Electrophysiological and immunocytochemical characterization of GABA and dopamine neurons in the substantia nigra of the rat. *Neuroscience* 80, 545-557. doi: 10.1016/S0306-4522(97)00093-6

Rinvik, E., and Grofová, I. (1970). Observations on the fine structure of the substantia nigra in the cat. *Exp. Brain Res.* 11, 229-248.

Rosenbaum, R., Rubin, J., and Doiron, B. (2012a). Short term synaptic depression imposes a frequency dependent filter on synaptic information transfer. *PLoS Comput. Biol.* 8:e1002557. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002557

Rosenbaum, R., Zimnik, A., Turner, R., Doiron, B., and Rubin, J. (2012b). Synaptic neurotransmitter depletion as a mechanism for the reduction of Parkinsonian beta oscillations during deep brain stimulation, in 2012 Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience.

- Ruskin, D. N., Bergstrom, D. A., Kaneoke, Y., Patel, B. N., Twery, M. J., and Walters, J. R. (1999). Multisecond oscillations in firing rate in the basal ganglia: robust modulation by dopamine receptor activation and anesthesia. *J. Neurophysiol.* 81, 2046-2055.
- Sadek, A. R., Magill, P. J., and Bolam, J. P. (2007). A single-cell analysis of intrinsic connectivity in the rat globus pallidus. *J. Neurosci.* 27, 6352-6362. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0953-07.2007
- Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., and Kimura, M. (2005). Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310, 1337-1340. doi: 10.1126/science.1115270
- Sato, M., and Hikosaka, O. (2002). Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *J. Neurosci.* 22, 2363-2373.
- Schwyn, R. C., and Fox, C. A. (1974). The primate substantia nigra: a Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.* 15, 95-126.
- Shen, K.-Z., and Johnson, S. W. (2006). Subthalamic stimulation evokes complex EPSCs in the rat substantia nigra pars reticulata in vitro. *J. Physiol.* 573, 697-709. doi: 10.1113/jphysiol.2006.110031
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321, 848-851. doi: 10.1126/science.1160575
- Sims, R. E., Woodhall, G. L., Wilson, C. L., and Stanford, I. M. (2008). Functional characterization of GABAergic pallidopallidal and striatopallidal synapses in the rat globus pallidus in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 28, 2401-2408. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06546.x
- Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E., and Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86, 353-387. doi: 10.1016/S0306-4522(98)00004-9
- Smith, Y., Bolam, J. P., and Von Krosigk, M. (1990). Topographical and synaptic organization of the GABA-containing pallidosubthalamic projection in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2, 500-511.
- Smith, Y., Raju, D. V., Sidibé, M., and Pare, J.-F. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci.* 27, 520-527. doi: 10.1016/j.tins.2004.07.004
- Tachibana, Y., Kita, H., Chiken, S., Takada, M., and Nambu, A. (2008). Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 27, 238-253. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05990.x
- Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., and Kashiwayanagi, M. (2004). Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci. Res.* 50, 137-151. doi: 10.1016/j.neures.2004.06.015
- Tepper, J. M., and Lee, C. R. (2007). GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons. *Prog. Brain Res.* 160, 189-208. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60011-3
- Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C., and Wilson, C. J. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J. Neurosci.* 22, 2963-2976.
- Tokuno, H., Nakamura, Y., Kudo, M., and Kitao, Y. (1990). Laminar organization of the substantia nigra pars reticulata in the cat. *Neuroscience* 38, 255-270. doi: 10.1016/0306-4522(90)90390-P
- Touboul, J., and Brette, R. (2008). Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential integrate-and-fire model. *Biol. Cybern.* 99, 319-334. doi: 10.1007/s00422-008-0267-4
- Tsodyks, M., and Markram, H. (1996). Plasticity of neocortical synapses enables transitions between rate and temporal coding. *Artif. Neural Netw.* 1112, 445-450. doi: 10.1007/3-540-61510-5_77
- Tsodyks, M., and Markram, H. (1997). The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 719-723.
- Tsodyks, M., Pawelzik, K., and Markram, H. (1998). Neural networks with dynamic synapses. *Neural Comput.* 10, 821-835.
- Urbain, N., Gervasoni, D., Soulière, F., Lobo, L., Rentéro, N., Windels, F., et al. (2000). Unrelated course of subthalamic nucleus and globus pallidus neuronal activities across vigilance states in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3361-3374. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00199.x
- Walters, J. R., Hu, D., Itoga, C. A., Parr-Brownlie, L. C., and Bergstrom, D. A. (2007). Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine. *Neuroscience* 144, 762-776. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.006
- Wilson, C. J. (1993). The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog. Brain Res.* 99, 277-297.

Wilson, C. J., Puntis, M., and Lacey, M. G. (2004). Presynaptic GABAB and adenosine A1 receptors regulate synaptic transmission to rat substantia nigra reticulata neurones. *Neuroscience* 123, 187-200.

Wu, Y., Richard, S., and Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci. Res.* 38, 49-62. doi: 10.1016/S0168-0102(00)00140-1

Zahr, N. M., Martin, L. P., and Waszczak, B. L. (2004). Subthalamic nucleus lesions alter basal and dopamine agonist stimulated electrophysiological output from the rat basal ganglia. *Synapse* 54, 119-128. doi: 10.1002/syn.20064

Zhou, F.-W., Matta, S. G., and Zhou, F.-M. (2008). Constitutively active TRPC3 channels regulate basal ganglia output neurons. *J. Neurosci.* 28, 473-482. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3978-07.2008

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: 30 November 2012; paper pending published: 31 January 2013; accepted: 18 May 2013; published online: 19 June 2013.

Citation: Lindahl M, Kamali Sarvestani I, Ekeberg Ö and Kotaleski JH (2013) Signal enhancement in the output stage of the basal ganglia by synaptic short-term plasticity in the direct, indirect, and hyperdirect pathways. *Front. Comput. Neurosci.* 7:76. doi: 10.3389/fncom.2013.00076

Copyright © 2013 Lindahl, Kamali Sarvestani, Ekeberg and Kotaleski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.