新皮层多柱多层模型中垂直和水平抑制的短期动力学模拟

SIMULATING 5ERTICAL AND HORIZONTAL INHIBITION WITH SHORT-TERM DYNAMICS IN A MULTI-COLUMN MULTI-LAYER MODEL OF NEOCORTEX

BEATA STRACK

Department of Computer Science 6rginia Commonwealth Un4ersity Richmond, 5A, USA strackb@5cu.edu KIMBERLE M. JACOBS Department of Anatomy and Neurobiology 6rginia Commonwealth Un4ersity Richmond, 5A, USA kmjacobs@5cu.edu **KRZYSZTOF J. CIOS*** Department of Computer Science 6rginia Commonwealth Un4ersity Richmond, 5A, USA 2TiS Polish Academy of Sciences, Poland kcios@5cu.edu Accepted 6 February 2014 Published Online 21 March 2014

本文介绍了一个使用四种不同神经元类型和短期可塑性动力学的皮层多层多列模型。它是根据文献中提供的神经元 连接细节设计的,并满足以下条件: (1)生物学上精确的层状 (laminar)和柱状 (columnar)活动流, (2)低阈 值 (low-threshold spiking)和快尖峰神经元 (fast spiking neurons)的正常功能,以及 (3)产生不同阶段癫痫样活动 的能力。有了这些特征,该模型就可以对受损或畸形的皮层进行建模,也就是说,研究发育中的畸形皮层的特性, 其中抑制性神经元亚型之间的平衡受到干扰。

关键词:多柱多层计算模型;皮层;低阈值尖峰间神经元;快速尖峰的中间神经元。

1.引言

新皮质的水平和柱状组织对其正常运作至关重要。丘脑输入皮层以特定的层流方式传播,从第4层到第2/3层,再到第5和6层、在这种输入的焦点是由控制水平扩散的篮状细胞提供的周围抑制来维持的激发。这个包含篮状细胞抑制中间神经 元的快速尖峰蛋白(fast spiking, FS)功能与双极形态(bipolar morphology)结构的中间神经元不同,后者允许在不同层同时抑制,但在皮质柱内。一些双极中间神经元含有生长抑素(somatostatin)和低阈值尖峰(low-threshold spiking, LTS)特征。这些两种抑制细胞类型不仅在形态上不同,而且在膜特性、突触输入以及突触后目标。因为在这种变化中,预期LTS中间神经元的有效性会发生变化产生与改变FS中间神经元输出有本质不同的网络效应。在某些疾病条件下,这两种中间神经元亚型实际上是受不同的影响。计算对这些个体间神经元亚型的修饰有助于理解神经网络的改变,特别是在疾病条件下。

这两种抑制亚型以前都是用不同层次的细节来模拟的,从非常简单的单室单元到复杂的多室模型。多个皮质或丘脑皮质 回路的模型设计功能在抑制性神经元模型中,特别强调了抑制性神经元亚型,但没有区分它们的神经元振荡。不同的抑制亚 型在一个柱状或多个层的模型中被使用,在大规模模拟中,只有全局活动是主题分析(subject of analysis)。我们我们不知 道另一种皮层模型有两种中间神经元亚型,它保留了多层、多柱状的结构,这对于分析一种正常或畸形皮层的活动非常重要。

我们在这里介绍了一个由多个皮层柱组成的计算多层模型,它采用了两种抑制亚型,并详细描述了层和柱之间的神经联系。此外,我们使用了一个突触模型,它可以模拟短时可塑性。连接的参数,即连接的概率、最大振幅、突触后电位 (postsynaptic potential, PSP)的半宽度 (half-width)和峰值潜伏期 (latency to peak),因连接神经元的类型和位置而异。 这使得所得到的模型可以使用一个简单的神经元模型来模拟神经元连接的细节。

开发这样一个大脑皮层模型是在产生和测试关于发育畸形的抑制亚型调控的新想法之前的第一步皮质。这里我们证明该 模型模拟了正常的生物皮层。

论文组织如下。第二节介绍了皮层网络模型的结构和组成。第二节讨论了仿真结果。最后我们得出结论。

2. 方法论

2.1.计算方法

这里所描述的人工神经网络的设计与生物学数据相一致,这些数据包括连接概率、突触强度、PSP 特性和已发表报告中的神经元数量;我们还使用了 Jacobs 实验室的生物数据。特别是,网络的设计主要基于研究数据神经元间成对的细胞内记录类型 44-47。下面我们描述了模型中最重要的组成部分。

虽然有软件包可以进行网络建模48-51,但我们开发了自己的模型,以便能够轻松地修改网络结构、神经元模型、连接模式和从模拟中收集的数据。

2.1.1.网络拓扑

网络的拓扑结构是由五列四层组成的空间结构,但列数和层数可以很容易地扩展。该模型与大鼠体感皮层一致,如下所示:

•第2/3 层-一个关联层,由规则的尖峰(regular spiking, RS)、LTS 和FS 神经元组成

•第4层-输入层(丘脑投射到该层),包含FS和LTS神经元,以及棘状星状(spiny stellate,SS)神经元,建模为RS 神经元

•第5层-输出层,不仅由RS、LTS和FS神经元组成,而且还包括固有迸发(intrinsically bursting, IB)神经元 •第6层-产生皮层输出,由RS、FS和LTS神经元组成。

	表1用于产生不同类型神经元的参数以及神经类型在各层之间的分布											
神经元模型参数 每层平均数/百分1												
	а	Ь	С	d	最大发放频率(Hz)	层 2/3	层 4	层 5	层 6			
RS	0.02	0.2	[-65; 60]	[5; 8]	160	169/79	83/73	84/52	230/84			
IB	0.02	0.2	[-55; -50]	[2; 4]	300			28/17				
FS	[0.08; 0.1]	[0.175; 0]	65	2	350	30/14	20/18	33/21	27/21			
LTS	[0; 0.02]	[0.2250.25]	65	2	212	16/7	11/9	15/10	15/5			

每一层中每种神经类型的数量如表1所示。尽管并不是所有的细胞内在特性和连通性都已经在生物学上对哺乳动物的新 大脑皮层进行了检查,但数百项研究提供了许多需要的研究细节。生物学验证的信息用于指定不同层内神经元的相对数量, 在特定层中GABA 能神经元总数、P5 染色(par5albumin-stained)神经元(FS)百分比、SS 免疫染色神经元百分比(LTS) 和IB。同时还有其他类型的GABA 能神经元,这些神经元的数量要少得多,对它们的连通性知之甚少。由于 P5 和 SS 免疫 染色神经元占新皮质GABA 能神经元的大多数,我们将我们的模型局限于这两种抑制类型。我们在一列中使用的神经元总 数是761个,相当于整个网络有3805个。该模型只在大脑皮层的一列中实现了约5%的神经元,但保留了神经元类型的比例。

该网络的空间大小与大鼠体感皮层一致,即柱中心间距为400μm,层高分别为:400、200、600和600μm,层2/3、4、5和6。当一个神经元被放置在一个特定的层中时,它的空间坐标是随机选择的,在这一层中分布均匀。

构建任何网络的关键在于其拓扑结构的设计。两个神经元之间的连接取决于连接的概率、振幅和 PSPs 的形状。在我们的设计中,我们使用了已发布的数据,这些数据汇总在表 A.1 (附录 A)中。连接的概率不仅随神经元的类型而变化,而且与它们在列和层中的位置有关。结果,每个单元类型以独特的方式连接到模型中使用的其他单元类型(图1)。概率定义了网络的空间结构,例如度分布(degree distribution)(连接的数量)或者树突的形状。神经元之间的突触以其权重为特征,其权重由表 A.1 (附录 A)所示的数据确定。连接强度计算为已发表结果的加权平均值,权重为报告方差的倒数。这样做是为了考虑到不同报告中报告的数值由于样本大小和使用的方法不同而具有不同的标准偏差。连接的延迟(突触前神经元和突触后神经元产生的 PSPs 之间的时间)是基于神经元之间的距离和信号传播的平均速度(4 m/s)。



图1 (彩色线)连接示例。(a) 第6层的 RS 神经元(浅绿色三角形)与第5层的 IB 神经元(深绿色三角形)、同一列和 相邻列的第6层 FS 神经元(蓝色圆圈)、第6层的 LTS 细胞(红色椭圆)连接的概率不同,以及第5层和第6层中的其他 RS 细胞。显示的数字反映了连接到该细胞类型的概率。(b) 丘脑输入到一个柱的连接。

所描述的连接性细节使模型能够准确地模拟神经元连接,而无需对神经元的各个部分进行实际建模。

丘脑输入被建模为一个连接到单个列中选定细胞的单个细胞,并提供给第4层的RS和FS神经元,以及第5层的RS神 经元。这与大鼠体感皮层中活动的过程一致。脑电被视为三种刺激方式的局部电位。尖峰模式可以深入了解每个神经元的行 为以及单个神经元的反应如何对整个网络活动做出贡献。计算EEG是由第3层和第5层的所有兴奋性锥体细胞的兴奋性 (EPSP)和抑制性(IPSP)突触后电位之和产生的。LFPs通过将第3层和第5层兴奋性锥体细胞的电压加在一根柱上计算得到。

2.1.2.神经元模型

一个简单的神经元模型由 Izhike6chis 介绍用于这项工作。它是一个二维非线性常方程组的形式

满足如下条件:

$$v > 30 \Longrightarrow v = c, u = u + d \tag{2}$$

其中v代表神经元的膜电位, u是膜恢复变量(两者都是时间的函数), a、b、c和d是无量纲参数, I是神经元的输入值。膜电位v有mV标度和时间ms标度。取决于方程式中参数的值。(1)和(2)这个模型模拟了不同类型神经元的尖峰模式(图2)。

用于产生四种类型神经元的参数如表1所示,并基于先前发表的文献值。到为了实现神经元动力学的异质性,有些参数是固定的,有些参数是由给定间隔上的均匀分布产生的。这些方程用欧拉法求解。方程的稳定性和参数的敏感性得到了彻底的验证分析。



图2不同类型神经元的放电模式: (a)RS, (b)FS, (c)IB和(d)LTS。上面的轨迹是神经元的膜电位,下面的轨迹是刺激。

上述模型的缺点是它不能保持神经元的最大放电频率,当人们想解释频率依赖性可塑性(短期动力学)时,这一点尤为重要。当满足(2)中的条件时,总是会产生尖峰。在一个非常强大的输入(等式(1)中的*I*)的情况下,神经元可以任意快地出现峰值。在我们的修正中,如果前一个尖峰的时间比最大激发频率给出的时间短(表1),就可以防止动作电位的产生。

输入值(式(1)中的*I*)表示在给定时间(*I=I(t)*)到达神经元的所有输入总和,包括 PSPs 或直接刺激。 此外,白高斯噪声被输入到所有神经元(独立)有两个主要原因。首先,要考虑到每个神经元接收到的连接比 模型中的要多。大量的独立输入可以用高斯分布(通过中心极限定理)来近似,所以加入这种噪声是模拟额外 的远距离连接的一种方法。第二,在没有任何刺激的情况下,生物网络表现出自发的活动,这在没有任何噪声 的人工神经网络中是不会发生的。请注意,这是一种生物诱导的噪声,而不是测量产生的噪声。

2.1.3.短时可塑性与突触

研究报告参考文献[70-77]表明非线性突触对于模拟和理解网络的同步行为和各种学习机制至关重要。因此,短期可塑性(short-term plasticity, STP)的使用对于保持皮质模型的重要特征至关重要。快速突触动力学(fast synaptic dynamics, FSD)模型已被广泛接受,尤其是Tsodyk的现象学模型和Abbot等人的模型。我们使用这些模型中的第一个是因为它解释了文献中报道的不同突触行为,例如第6层新皮层突触的短期动态。

短时可塑性是突触固有的一种动态过程,它导致突触后神经元对突触前的不同时间模式的反应不同。具体 地说,突触后反应可以比前一个小(抑制,例如,在2/3层RS神经元之间连接的情况下)或更大(促进,例如 在第4层从RS到LTS神经元连接的情况下)。 Tsodyks 等人的模型。由四个方程式组成:

$$\begin{cases} x' = \frac{z}{\tau_{rec}} - ux\delta(t - t_{pres}) \\ y' = -\frac{y}{\tau_{I}} + ux\delta(t - t_{pres}) \\ z' = \frac{y}{\tau_{I}} - \frac{z}{\tau_{rec}} \\ u' = -\frac{u}{\tau_{fac}} + U(1 - u)\delta(t - t_{pres}) \end{cases}$$
(3)

其中x,y,z分别是恢复、活跃和不活跃状态下突触来源的占比,tpres是突触前尖峰的时间,Tz是突触后电流的 衰减常数,Trec代表突触抑制的恢复。变量u是突触前峰值所使用的可用资源的占比。它随着每个突触前峰电位 的增加而增加(这种变化用常数U来描述),并随着Tfac的变化而衰减。

这些方程可以用精确积分技术求解,因为在连续的突触前尖峰之间,系统可以线性积分。

突触行为,例如促进或抑制的速率,不仅与突触前和突触后神经元的类型有关,而且与神经元所在的层次 有关。我们从许多已发布的报告中收集数据,并选择模型中的参数来反映报告的行为(表 A.1,附录 A)。

当突触前神经元激发时,突触后神经元的输入, PSP 计算为

$$PSP(t) = wy(t)C_{norm} \left(e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2} \right)$$
(4)

其中w是连接的重量, y为根据(3)计算得到的突触中活动资源的比例, τ₁和τ₂是衰变常数, C_{norm}是一个标准化常数。选择τ₁、τ₂和 C_{norm}的值,以匹配文献中针对特定连接(表 A.1,附录 A)中报告的 PSP 形状。

事实上,神经元的不同部分没有被建模,但这里用现实的方法来补偿: PSP 的形状,时间,STP,和生物学上测量的连接强度。例如,LTS 和FS 神经元可能沿着锥体神经元细胞体树突轴的不同部位终止,这一事实在网络中通过产生的 IPSPs 的不同平均振幅和半宽度反映出来。这样,在没有单独的房室的情况下,我们仍然能够模拟树突与细胞体突触连接的差异。由于我们的目标是模拟网络结构的修改(结构变形),使用一个简单的神经元模型就足够了。其他研究人员在他们的建模研究。

2.2. 生物学方法

正常 Sprague-Dawley 大鼠 (P12-18)体感皮层的冠状切片如前所述制备描述。场电位 (Field potential recordings)是用玻璃微量吸液管(2-8MΩ, 1M氯化钠)放置在表面的层在深层网络刺激后,与正常 aCSF 保持在 34℃。正常 aCSF 包含:(单位:mM)126 NaCl、3 KCl、2 MgCl₂、2 CaCl₂、1.25 NaH₂PO₄、10 葡萄糖和 26 NaHCO₃。场电位放大 1000 倍 (AxoClasp 2B, Axon Instruments 和 FLA-01 amplifier, Cygnus Technologies)并用 Digidata 1322a (Axon 仪器)数字化,并用 Clampex 软件 (Axon Instruments)记录到硬盘上。为了产生一系列的强度响应,首先通过在产生 0.2mV 峰值负性的电流水平上施加 0.02ms 的方脉冲来确定电流的阈值水平。然后将强度加倍四倍,得出以下级别:1X (阈值)、2X、4X、8X 和 16X。然后重复这个系列,以便每个级别可以得出三个演示的平均值。为了证明局灶性输入的丢失以及几种类型的癫痫样活动,在一些实验中,荷包牡丹碱被应用于 0.01、0.05 和 0.1mM 浓度的切片浴介质中。在其他实验中,为了增加 NMDA 受体的活性,诱导癫痫样活动, aCSF 中省略了 MgCl₂。

3. 结果与讨论

我们试图从以下几个方面验证所设计的模型模拟生物学的特性: (1)适当的活动的层流; (2)具有 输入焦点的柱状组织; (3)LTS 神经元功能正常,因为其输入的增强会产生局部1Hz 的振荡,其活动的 减少不会诱发癫痫样活动,因为它们主要起调节作用,同时,由于 FS 神经元的输出是在柱内的,所以它 们的功能被阻断不会导致活动扩散到相邻的神经柱; (4)FS 神经元功能正常,当它们被阻滞在一层时, 该层的活动会扩散到相邻的柱体,当这些神经元的活动增加时,伽玛节律在神经网络中被诱导;最后, (5)随着抑制性阻滞水平的增加或 NMDA 受体的增强,可以观察到不同阶段的癫痫样活动(发作间期样 和发作样)。

所有的模拟都是在一个由五列组成的网络上进行的,时间步长为0.1ms,第二列为受激列,除非另有 说明,否则网络中加入平均值为零、标准差为8的高斯噪声。



图 3 层流和柱状活动流。(a-b)相邻(a)和受激(b)列中的峰值活动模式,作为对振幅为 3 的刺激的响应。(d)在两个不同的受激场(d)和(c)列中的受激响应。(f-g)刺激柱(f)和 0.5mm 外(g)的生物 LFP,作为对两种刺激水平的反应。(e-h) LFP 的峰值负性与刺激强度的关系。计算结果(e)得到平均 10 个模拟。刺激柱 2,相邻柱 3。

3.1.层流和柱状选择性活动流

为了确定是否发生适当的层流活动,我们检查了丘脑输入(激活选择性丘脑细胞,见图3(a)和3(b))。丘脑对一个柱的输入导致活动首先发生在第4层,其次是第2/3层,然后是第5层和第6层,类似于所示从生物学角度来说刺激与反应之间的时间延迟在第3层为4.44(±0.17)ms,在第5层为0.9(±0.23)ms(五个实验的平均值和计算值这与实验结果一致。

此外,兴奋发生在被刺激柱内最显著。虽然一个微弱的兴奋通过皮质内的相邻柱,它被周围的抑制所 抑制。 生成的 LFPs 还演示并确认了输入的这种焦点性质。也就是说,计算 LFP 在形状和峰值负性方面与典型的生物 LFP 相匹配,同时增加刺激强度(图 3(c)--3(e)和 3(h))。对于被刺激柱和邻柱都是如此。模拟结果表明,抑制和激发在柱内和柱间得到了适当的平衡。

3.2.LTS 神经功能

用 1Hz 的振荡输入使 LTS 神经元去极化导致相邻的 FS 和锥体细胞同步(图 4(a)和 4(b)),不会横向 扩展到相邻立柱中。这是应用代谢型谷氨酸激动剂后从生物学角度观察到的典型现象。

由于 LTS 神经元只提供调节性抑制,对这些细胞的选择性阻断预计不会导致活性在柱内或柱间扩散。 神经细胞的阻滞是通过降低所有传出连接的强度(振幅)来模拟的。当两列中的所有 LTS 细胞被阻断 50% 时,计算的 LFP 几乎没有变化(图 4(c)和 4(d))。阻断 70%可使阻断柱诱发的 LFP 潜伏期略有下降,并且 增加了计算 LFP 的后期分量的振幅(图。4(c)和4(d))。即使两个柱中 LTS 细胞被阻断 80%后,其 邻近的柱几乎没有变化。



图 4 (彩色线) LTS 神经元功能 (a-b) LTS 细胞 (红色) 在 1Hz 频率输入下去极化,使 RS (绿色)和FS (蓝色)神经元 同步。值为 5 的去极化电流仅用于第 2 列 (黑色箭头表示刺激时间) (b),不会在相邻列 (a)中引起振荡。 (c-d) 受刺 激的第 2 列 (c)和相邻的第 3 列 (d)中的局部场电位 (LFP),不同程度的 LTS 神经元阻滞。

3.3.FS 神经功能

FS 神经元提供抑制作用, 控制皮层内兴奋的水平扩散。

第3层神经元的计算强度在第5层内呈下降趋势(图5)。此外,与受刺激物相邻的色谱柱中的响应降低,显示焦距增加(图5(g)和5(h))。

相反,当FS神经元的强度被选择性地降低时,活动会在皮层内横向扩散(图5(a)和5(b))。抑制性突触有效性的降低或增加是通过减少或增加连接抑制性神经元与其他细胞的突触的重量来实现的。



图 5 (彩色) FS 神经功能。(a-b) 第三层 FS 细胞被阻断 50%的结果: 受刺激(a) 和相邻柱(b)的活性。刺激幅度为 8。 (e-f) 阻断情况下的(e-f) LFP(紫色)与对照组(黑色)在受激(e)和相邻(f)列中进行比较;(c-d)伽马振荡: EEG(c)及其傅里叶变换(d),峰值为 33Hz。去极化输入为: RS 细胞 2~6个,LTS 和 IB 细胞 3个,FS 细胞 4个。(gh)将FS 细胞增强到其振幅的 200%的结果。受激(g)和相邻(h)柱的 LFP。刺激幅度为 25。刺激柱 2,相邻柱 3。

皮质和丘脑皮层在伽玛频率(30 80Hz)振荡被充分研究和描述。例如,它们发生在药理学上孤立的抑制 神经元网络中,并且已经证明驱动伽马振荡的神经元是 FS 细胞。

应用去极化电流,有效地增加了FS细胞的功能,导致计算生成的EEG中持续的伽马振荡(图5(c)和5(d)),计算为第3层和第5层所有兴奋性细胞突触后电位和抑制性突触后电位之和。电流值:3、4层RS神经元2mV,5层LTS、IB、RS神经元3mV,6层RS神经元6mV,FS神经元4mV。

3.4.发作间期和发作样癫痫样活动的产生

通过观察诱发电位可以观察到三种降低 GABAA 受体阻断水平的顺序效应。首先,较短的潜伏期诱发 场持续时间增加,反映了更大的兴奋性突触后反应。第二,较长但可变的潜伏期、多相、全或无电场被诱 发,类似于间质类癫痫活动。第三,重复的尖锐的像 ictallike 波产生自发和响应刺激。 所有这三个水平都可以通过计算网络中所有抑制性突触的增加来模拟(图 6(b)-6(d))。在这些条件下产生的计算 LFP 与应用 GABAA 拮抗剂荷包牡丹碱在生物学上产生的 LFP 相似(图 6(k)-6(m))。在这些条件下,一个单一的刺激脉冲会导致反应潜伏期的增加,跨列传播和重复的峰值。这种随着抑制性阻断的增加而逐渐增加的活性在神经元网络模型中并没有实现,这种模型没有经过修改以适应最大放电频率(图 6(f)-6(i))。

在将 50μM 荷包牡丹碱添加到浴液中后,8X 刺激在所有三个试验中的6个切片上产生重复的黄疸样峰值。 我们的计算模型以类似的方式进行,在所有18个实验中(使用不同的种子)产生发作样的尖峰,刺激8m5,抑 制率为60%。

在不添加 MgCl₂的情况下,通过使用沐浴液激活 NMDA 受体,也可以在皮层切片中急性诱发癫痫样活动。 计算上,通过增加 EPSC 的晚期成分来模拟增强 NMDA 受体(图 6(e)),因为 NMDA 受体占 EPSP 的后期部 分。具体而言,式(4)中τ₁的值增加了2倍。

4. 讨论

在这项工作中,我们提出了一个新大脑皮层的模型,该模型允许对强大的抑制进行选择性调制,以保 持在焦点激发上的边界与同时在一个柱内对多个层提供调节抑制的形式分开。该模型的一个特点是多柱、 多层结构。这样可以更好地理解跨列传播的过程,以及创建层间同步的过程。这个模型可以专门用来探究 畸形皮层诱发癫痫样活动的机制。



图 6 不同条件下刺激柱内不同阶段的抑制阻滞(a-e)计算 LFPs:对照组(a),抑制阻滞水平增加(b-d):分别为20%、30%和90%,NMDA 受体增强模拟(e)。输入振幅为8m5;(f-i)在不改变神经元模型的情况下,计算神经网络中受激柱的 LFPs,抑制阻滞水平分别为0(对照)、20%、30%和90%。输入振幅为3m5;(j-n)生物学测量 LFP:对照组(j),增加水平荷包牡丹碱(k-m)和增强 NMDA 受体(n)。

在建立新皮质的计算模型时,有许多问题需要问。首先,要回答提出的具体问题需要多少细节。高层 次的模型没有考虑突触输入的形状,而更复杂或更"详细"的模型对单个神经元使用多个房室,从而限制了 可以在合理计算时间内建模的网络大小。在这项工作中,我们使用了每种模型的最佳方面,允许模拟不同的 EPSC 形状,如有必要对 NMDA 输入进行建模,但由于神经元只有一个单独的房室,因此仍然具有快速的计算能力。因为这里的主要目的是了解特定中间神经元亚型的改变如何影响传播兴奋性活动的发展,所以不需要多个房室。

例如,LTS和FS神经元可能沿着锥体神经元的生长发育轴的不同部分终止,这一事实通过产生的IPSPs的不同平均振幅和半宽度反映在网络中。这样,在没有单独的隔间的情况下,我们仍然能够模拟树突与体细胞之间突触连接的差异。

另一个关键问题是,为了证明计算模型的性能接近生物网络,需要对功能的哪些方面进行测试。显然,组成网络的各个细胞必须进行测试。我们采用了 Izhikevich 神经元模型,该模型已在许多研究中使用和测试,以创建具有特定放电模式的神经元亚型。我们已经确认了这种独特的放电模式,以应对去极化,并添加了一个关键的修改,以防止"失控"发放。没有这种改变,神经元可以以比生物学上更高的频率发放。此外,在我们的网络中,我们还确认了另外两个关键方面: (1)细胞接收到的突触输入上正确形式的 STP; (2)特定细胞类型输出的正确幅度和概率,如成对的细胞内记录所示。我们也证明了它们产生的生物反应的结果。对于 LTS 神经元,这包括一个跨越各层但仍局限于一个柱状结构的调节性抑制输出。对于 FS 中间神经元,这包括一种主要在单层内的强大的抑制作用。

这项工作的目标是设计一个模型,例如,可以用来确定产生癫痫样活动的连通性模式。因此,其他需要测试的功能方面是那些在正常网络功能和异常兴奋或癫痫发作的功能两种情况下影响活动模式的功能。在这里,我们证明丘脑输入产生预期的层流和柱状模式,即在一个柱内的第4层到第2/3层到第5层和第6层,没有扩散到其他柱或激活癫痫样活动。我们以前已经通过模拟全局和局部病变来演示层流和柱状活动流的其他方面,即 清除所有层或仅在一个柱内的特定层。我们已经证明,随着抑制阻断的增加,这种活性在深层和浅层都能跨柱 传播,但在深层,这种传播成功的阈值较低,就像在生物皮层中一样。

当产生癫痫样活动的条件应用于模型(阻断抑制性受体,或增加 NMDA 受体的功能)时,网络会经历同样的变化模式,这在生物学上可以观察到。例如,将低水平的荷包牡丹碱应用于皮层切片的沐浴液中,可阻断GABAA受体,并增强短潜伏期诱发场电位。这个在我们的模型中也观察到了20%的抑制性阻断。随着生物切片中荷包牡丹碱水平的增加,发作间期发生癫痫样活动,其特征是刺激后潜伏期不同,但通常较长,形式可变,或全部或无事件。这个意味着发作间期事件的振幅不随刺激强度而变化。在我们的模型中,我们在30%的抑制性阻断下观察到了这些相同的特征。最终,无论是强有力的GABAA阻断还是从沐浴液中去除镁,皮质切片中都会产生类似发作的事件。这些事件通常有一个突然的开始重复。在我们的模型观察到这些相同的特征,在90%的抑制阻断水平下,或增强 NMDA 受体,相当于从切片浴溶液中去除镁。

计算模型通常被用来理解癫痫样活动的不同方面。例如,宏观的方法,包括建模更多的神经元而不是单独的细胞,提供了许多有价值的见解,包括脑电图的建模和从间歇活动到间歇活动的过渡。然而,当我们的目标 是模拟连通性、特定的神经亚型或突触特性对癫痫形态活动的影响时,网络模型更合适。虽然网络方法已经成 功地与实验研究相结合,但仍有几个领域尚未进行计算研究,例如皮质的畸形如何影响癫痫样活动的传播。

这里描述的模型被设计用来模拟潜在致痫条件下的局部畸形皮质。我们在其他地方已经表明,它产生的结果与生物学上的发现一致,无论是在全局性病变还是局灶性病变的情况下,但是皮层畸形不仅涉及组织的损失,而且在畸形周围的区域还涉及一些神经和连接的异常。目前还不清楚这些变化对整个网络功能的影响,我们的计算模型可以为实现这一目标提供有价值的见解。

5.结论

在这篇论文中,我们介绍了一个多层、多列的皮层模型,一个由尖峰神经元组成的网络,它使用了四种不 同类型的神经元,它们具有已知的放电模式。重要的是,该模型还结合了短期突触可塑性模型来修正突触强 度。该网络的设计使用了所有已发表的(截至本文写作时)神经元连接的细节。我们已经证明,该模型在生物 学方面模仿了生物学:生物学上精确的层流和柱状活动流,LTS和FS神经元的正常功能,以及产生不同阶段癫 痫样活动的能力。将这些独特的特征结合在一起,就可以检查先前未经计算建模的大脑皮层的特性。特别是, 它被证明是非常适合模拟活动的传播损伤皮层。

附录A

网络中使用的所有连接参数如表 A.1 所示。D 表示抑制,F 表示促进突触。T1、Trec、Tfac、U 为 STP 模型的参数(2.1.3 中 Eq. (3)),T1、T2 为 PSP 的参数(2.1.3 中 Eq.(4))。神经元类型和位置编码为 Ax,其中 A 为神经元类型的首字母,x 为代表某层的数字,如 R6 表示第 6 层的 RS 神经元。

它的方动化子	它的后神极子	空触后神经元		连接			S	TP		PSP		众去 寸計
天赋前神经儿	天赋石神经儿		概率	强度	型	T1	Trec	TF	U	T1	T2	沙内人瞅
R3	R3	0	0.16	0.49	D	3	100	10-6	0.3	0.5	20	
	F3	0	0.36	0.56	D	3	110	10-6	0.2	0.5	5	
	L3	0	0.07	0.37	F	3	150	100	0.02	0.1	5	
	R4	0	0.02	0.36						1	12	
	F4	0	0.01	0.05						0.1	5	
	L4	0	0.01	0.05						0.1	5	
	R5	0	0.3	1.13	D	3	100	10-6	0.4	1	18	
	15	0	0.3	1.13						1	18	
	F5	0	0.15	0.5						0.1	5	
	R3	1	0.08	0.343	D	3	100	10-6	0.3	0.5	20	
	F3	1	0.29	0.45	D	3	110	10-6	0.2	0.5	5	
	R3	2	0.04	0.24	D	3	100	10-6	0.3	0.5	20	
	F3	2	0.23	0.29	D	3	110	10-6	0.2	0.5	5	
F3	R3	0	0.37	-0.83	D	3	100	10-6	0.5	0.3	24	
	F3	0	0.62	-1.5	D	3	100	10-6	0.5	1	10	
	L3	0	0.34	-1.5	D	3	100	10-6	0.42	1	10	
	R3	1	0.3	-0.7	D	3	100	10-6	0.5	0.3	24	
	R3	2	0.24	-0.6	D	3	100	10-6	0.5	0.3	24	
L3	R3	0	0.54	-0.23	D	3	250	10-6	0.32	0.5	24	
	F3	0	0.53	-0.8	D	3	100	10-6	0.53	1	10	
	L3	0	0.09	-1.5	F	3	600	1000	0.09	1	10	
	R5	0	0.35	-0.2						1	20	
	F5	0	0.53	-0.83						1	10	
	15	0	0.04	-0.08						1	20	
	R6	0	0.25	-0.2						1	20	
	F6	0	0.53	-0.5						1	10	
R4	R3	0	0.16	1.25						0.5	15	
	F3	0	0.23	1						0.1	5	
	L3	0	0.02	0.3						0.1	5	
	R4	0	0.1	1.09						0.8	18	

表Al 连接参数

Presynantic	Possynaptic	Columns	Connec		STP				$_{\rm PS}$	Р		
neuron	neuron	away	Probability	Strength	Type	T1	Trec	TF	U	T1	T2	References
	F4	0	0.55	1.73	D	3	250	10-6	0.26	0.1	7	44, 55, 114, 126
	L4	0	0.26	0.5775	\mathbf{F}	3	20	300	0.01	0.5	15	3, 44, 114, 120
	R5	0	0.08	0.53						1	12	44, 128
	F5	0	0.1	0.45						0.1	5	
	15	0	0.08	0.53						1	12	
	R6	0	0.03	0.25						1	12	
	F6	0	0.01	0.1						0.1	5	
	R4	1	0.08	0.872						0.8	18	
	F4	1	0.44	1.038	D	3	250	10-6	0.26	0.1	7	
	F4	2	0.22	0.623	D	3	250	10-6	0.26	0.1	7	
F4	R4	0	0.35	-1.025	D	3	250	10-6	0.26	0.08	20	44,114,126,129
	F4	0	0.74	-1.5						1	10	
	L4	0	0.36	-1						1	10	
	R4	1	0.28	-0.82	D	3	250	10-6	0.26	0.08	20	
	R4	2	0.22	-0.61	D	3	250	10-6	0.26	0.08	20	
L4	R3	0	0.1	-0.4						1	20	
	F3	0	0.3	-0.4	_					1	10	
	R4	0	0.39	-0.839	F,	2	70	60	0.09	0.3	25	44, 114, 120
	F'4	0	0.62	-0.8						1	10	
	L4	0	0.08	-0.8						1	10	
	R5	0	0.1	-0.4						1	20	
	F5	0	0.3	-0.4						1	10	
	R6 E6	0	0.05	-0.2						1	20	
	FO	0	0.15	-0.2						1	10	
R5	R3	0	0.08	0.9	D	3	100	10-6	0.40	1	12	14
	F3	0	0.43	0.86						0.1	5	
	L3	0	0.52	0.5						0.1	5	
	R4	0	0.01	0.48						1	12	
	F'4	0	0.43	0.5						0.1	5	
	L4	0	0.51	0.3	Ð	0	0 F 0	10.0	0 50	0.1	5	Ka 11a 110 100 100
	R5	0	0.087	0.588	D	3	350	10-6	0.50	0.8	15	56, 116, 118, 130–138
	F'5	0	0.6	0.585						0.1	12	56, 114, 139
	LD	0	0.08	0.4039	D	9	250	10 C	0 50	1.1	10	50, 135, 140
	10 D <i>C</i>	0	0.087	0.588	D	3	390	10-0	0.50	1	12	
	R0 F6	0	0.05	0.05						1	12	
	FO	0	0.1	0.00						0.1	5	
	D5	1	0.19	0.02 0.47	D	9	250	10 G	0 50	0.1	15	
	n5 F5	1	0.000	0.47	D	5	550	10-0	0.50	0.0	10	
	го 15	1	0.275	0.4 0.47	D	9	250	10 G	0 50	1	12	
	15 R5	1	0.07	0.47	D	ა ვ	350	10-0	0.50	1	12	
	F5	2	0.049	0.370 0.17	D	5	000	10-0	0.50	0.8	10	
	IS IS	2	0.2 0.056	0.17 0.376	D	3	350	10-6	0.50	1	$12 \\ 12$	
F5	R5	0	0.33	-0.8	D	3	60	10-6	0.60	1	15	14, 55, 114, 141
~	F5	Ő	0.62	-1.5	D	3	80	10-6	0.50	1	10	142
	L5	0	0.34	-1	-	~			0.00	1	10	-
	15	Ũ	0.1	-0.8	D	3	60	10-6	0.60	1	15	
	R5	1	0.26	-0.64	D	3	60	10-6	0.60	1	15	
	I5	1	0.06	-0.4	D	3	60	10-6	0.60	1	15	

Table A.1. (Continued)

Presynantic	Possynaptic	Columns	Connec			S	TP		\mathbf{PS}	Р		
neuron	neuron	away	Probability	Strength	Type	T1	Trec	TF	U	Τ1	T2	References
	R5	2	0.21	-0.51	D	3	60	10-6	0.60	1	15	
	I5	2	0.03	-0.2	D	3	60	10-6	0.60	1	15	
L5	R3	0	0.35	-0.83						1	20	
	F3	0	0.53	-0.83						1	10	
	R5	0	0.35	-0.83						1	20	14
	F5	0	0.53	-1						1	10	
	L5	0	0.09	-1						1	10	
	I5	0	0.03	-0.08						1	20	
	R6	0	0.25	-0.83						1	20	
	F6	0	0.53	-0.83						1	10	
I5	R3	0	0.08	0.9	D	3	100	10-6	0.4	1	12	
	F3	0	0.43	0.5						0.1	5	
	L3	0	0.52	0.3						0.1	5	
	R4	0	0.01	0.48						1	12	
	F4	0	0.43	0.5						0.1	5	
	L4	0	0.51	0.3						0.1	5	
	R5	0	0.176	0.7	D	3	350	10-6	0.5	1	12	
	F5	0	0.25	0.56						0.1	5	
	L5	0	0.08	0.62						0.1	5	
	I5	0	0.16	1.06						1	12	
	R6	0	0.03	0.6						1	12	
	F6	0	0.1	0.05						0.1	5	
	L6	0	0.19	0.02	-	_				0.1	5	
	R3	1	0.04	0.45	D	3	100	10-6	0.40	1	12	
	F3	1	0.21	0.43						0.1	5	
	L3	1	0.25	0.25	D	0	050	10.0	~ ~	0.1	5	
	R5	1	0.15	0.8	D	3	350	10-6	0.5	1	12	
	F'5	1	0.15	0.4						0.1	5	
	L5 IF	1	0.06	0.5	D	9	950	10.0	0 5	0.1	5 10	
	15 D 2	1	0.112	0.8	D	ა ე	350	10-6 10-6	0.5	1	12	
	пэ 52	2	0.02	0.25	D	3	100	10-0	0.4	1	12	
	го 19	2	0.09	0.22						0.1	5	
	L3 D5	2	0.15	0.15	D	9	250	10.6	0.5	0.1	0 19	
	n5 F5	2	0.00	0.3	D	ა	390	10-0	0.5	1	12	
	15 15	2	0.052	0.3						0.1	5	
	15 15	$\frac{2}{2}$	0.078	0.4	D	3	350	10-6	0.5	1	12^{-12}	
R6	R4	0	0.002	0.23						0.1	15	196
110	F4	0	0.002	0.25						0.1	10	120
	R5	0	0.00	1 39						0.01	20	1/13
	F5	0	0.010	0.51						0.0	5	140
	15	0	0.018	1.39						1	12	
	R6	0	0.036	0.5	D	3	150	10-6	0.2	0.8	10	47.143
	F6	õ	0.225	0.69	F	2	70	100	0.1	0.1	7	47, 143
	L6	Ő	0.21	0.16	-	-				1	7	143
	F6	1	0.18	0.28	F	2	70	100	0.1	0.1	7	
	F6	2	0.14	0.11	F	2	70	100	0.1	0.1	7	
F6	R6	0	0.44	-0.9						1	15	
	F6	0	0.62	-1.5						1	10	

Table A.1. (Continued)

Presynantic	Possynaptic neuron	Columns	Connec			S	ΓР		PS	P		
neuron		away	Probability	Strength	Type	Τ1	Trec	TF	U	T1	T2	References
	L6	0	0.34	-1						1	10	
	R6	1	0.35	-0.72						1	15	
	L6	2	0.28	-0.57						1	10	
L6	R3	0	0.35	-0.83						1	20	
	F3	0	0.53	-0.83						1	10	
	R5	0	0.25	-0.83						1	20	
	F5	0	0.53	-0.83						1	10	
	I5	0	0.25	-0.83						1	20	
	R6	0	0.35	-0.63						1	20	
	F6	0	0.53	-0.83						1	10	
	L6	0	0.09	-0.63						1	10	

Table A.1. (Continued)

percentage of the values obtained for the same connection within a column. The percentage is cell-type specific and is based on the references cited for connections within a column.

References

- R. J. Douglas and K. A. Martin, Neuronal circuits of the neocortex, Annu. Rev. Neurosci. 27 (2004) 419–451.
- A. J. Trevelyan, D. Sussillo, B. O. Watson and R. Yuste, Modular propagation of epileptiform activity: Evidence for an inhibitory veto in neocortex, J. Neurosci. 26 (2006) 12447–12455.
- A. M. Thomson and D. C. West, Presynaptic frequency filtering in the gamma frequency band; dual intracellular recordings in slices of adult rat and cat neocortex, *Cereb. Cortex* 13 (2003) 136–143.
- Y. Kubota and Y. Kawaguchi, Three classes of GABAergic interneurons in neocortex and neostriatum, Jpn. J. Physiol. 44 Suppl 2 (1994) S145– S148.
- J. L. Ramirez *et al.*, Deficiency of somatostatin (SST) receptor type 5 (SSTR5) is associated with sexually dimorphic changes in the expression of SST and SST receptors in brain and pancreas, *Mol. Cell Endocrinol.* **221** (2004) 105–119.
- Y. Wang *et al.*, Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat, *J. Physiol.* 561 (2004) 65–90.
- Y. Kawaguchi and Y. Kubota, Physiological and morphological identification of somatostatin- or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex, J. Neurosci. 16 (1996) 2701–2715.
- 8. Y. Kawaguchi and S. Kondo, Parvalbumin, somatostatin and cholecystokinin as chemical markers for

specific GABAergic interneuron types in the rat frontal cortex, J. Neurocytol. **31** (2002) 277–287.

- H. Monyer and H. Markram, Interneuron diversity series: Molecular and genetic tools to study GABAergic interneuron diversity and function, *Trends Neurosci.* 27 (2004) 90–97.
- A. Bacci, U. Rudolph, J. R. Huguenard and D. A. Prince, Major differences in inhibitory synaptic transmission onto two neocortical interneuron subclasses, *J. Neurosci.* 23 (2003) 9664–9674.
- A. Bacci, J. R. Huguenard and D. A. Prince, Modulation of neocortical interneurons: Extrinsic influences and exercises in self-control, *Trends Neurosci.* 28 (2005) 602–610.
- Y. Kawaguchi, Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum, *J. Neurosci.* 13 (1993) 4908–4923.
- Y. Kubota and Y. Kawaguchi, Two distinct subgroups of cholecystokinin-immunoreactive cortical interneurons, *Brain Res.* **752** (1997) 175–183.
- A. M. Thomson, D. C. West, J. Hahn and J. Deuchars, Single axon IPSPs elicited in pyramidal cells by three classes of interneurones in slices of rat neocortex, *J. Physiol.* 496(Pt 1) (1996) 81–102.
- A. Binaschi, G. Bregola and M. Simonato, On the role of somatostatin in seizure control: Clues from the hippocampus, *Rev. Neurosci.* 14 (2003) 285– 301.
- R. J. Robbins *et al.*, A selective loss of somatostatin in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy, *Ann. Neurol.* **29** (1991) 325–332.
- R. Kuruba, B. Hattiangady, V. K. Parihar, B. Shuai and A. K. Shetty, Differential susceptibility of interneurons expressing neuropeptide Y or parvalbumin in the aged hippocampus to acute seizure activity, *PLoS One* 6 (2011) e24493.
- 18. P. R. Hof *et al.*, Age-related changes in GluR2 and NMDAR1 glutamate receptor subunit protein

immunoreactivity in corticocortically projecting neurons in macaque and patas monkeys, *Brain Res.* **928** (1991) 175–186.

- R. Miettinen *et al.*, Neocortical, hippocampal and septal parvalbumin- and somatostatin-containing neurons in young and aged rats: Correlation with passive avoidance and water maze performance, *Neuroscience* 53 (1993) 367–378.
- S. A. Trotter, J. Kapur, M. J. Anzivino and K. S. Lee, GABAergic synaptic inhibition is reduced before seizure onset in a genetic model of cortical malformation, *J. Neurosci.* 26 (2006) 10756–10767.
- P. J. Franaszczuk, P. Kudela and G. K. Bergey, External excitatory stimuli can terminate bursting in neural network models, *Epilepsy Res.* 53 (2003) 65–80.
- E. M. Izhikevich, Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Trans. Neural Netw.* 15 (2004) 1063–1070.
- 23. J. J. Lovelace and K. J. Cios, A very simple spiking neuron model that allows for modeling of large, complex systems (2007), Available at http://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/neco.2008.20.1.65>.
- W. Gerstner, A. K. Kreiter, H. Markram and A. V. Herz, Neural codes: Firing rates and beyond, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94 (1997) 12740–12741.
- R. D. Traub *et al.*, Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts, *J. Neurophysiol.* 93 (2005) 2194–2232.
- W. W. Lytton, Computer modelling of epilepsy, Nat. Rev. Neurosci. 9 (2008) 626–637.
- J.-M. Fellous, Regulation of persistent activity by background inhibition in an *in vitro* model of a cortical microcircuit, *Cereb. Cortex* **13** (2003) 1232– 1241.
- F. Wendling, Computational models of epileptic activity: A bridge between observation and pathophysiological interpretation, *Expert Rev. Neurother.* 8 (2008) 889–896.
- G. Deco , V. K. Jirsa, P. A. Robinson, M. Breakspear and K. Friston, The Dynamic Brain: From Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields, *PLoS Comput Biol* 4 (2008) e1000092.
- P. Suffczynski, S. Kalitzin and F. H. Lopes da Silva, Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network, *Neuro*science **126** (2004) 467–484.
- S. Ghosh-Dastidar and H. Adeli, Improved spiking neural networks for EEG classification and epilepsy and seizure detection, *Integr. Comput. Aided. Eng.* 14 (2007) 187–212.
- H. Lim *et al.*, Connectional parameters determine multisensory processing in a spiking network model of multisensory convergence, *Exp. Brain Res.* 213 (2011) 329–339.

- R. D. Traub, J. G. Jefferys and M. A. Whittington, Simulation of gamma rhythms in networks of interneurons and pyramidal cells, *J. Comput. Neurosci.* 4 (1997) 141–50.
- 34. P. Bush and T. Sejnowski, Inhibition synchronizes sparsely connected cortical neurons within and between columns in realistic network models, *J. Comput. Neurosci.* 3 (1996) 91–110.
- 35. R. D. Traub *et al.*, GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100** (2003) 11047–11052.
- M. A. Whittington, R. D. Traub, N. Kopell,
 B. Ermentrout and E. H. Buhl, Inhibition-based rhythms: Experimental and mathematical observations on network dynamics, *Int. J. Psychophysiol.* 38 (2000) 315–336.
- C. Börgers, S. Epstein and N. J. Kopell, Background gamma rhythmicity and attention in cortical local circuits: A computational study, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102** (2005) 7002–7007.
- M. O. Cunningham *et al.*, A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations *in vitro*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101** (2004) 7152–7157.
- T. Yamanishi, J.-Q. Liu and H. Nishimura, Modeling fluctuations in default-mode brain network using a spiking neural network, *Int. J. Neural Syst.* 22 (2012) 1250016.
- E. M. E. Izhikevich and G. G. M. Edelman, Largescale model of mammalian thalamocortical systems, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105** (2008) 3593–3598.
- H. Markram, The blue brain project, Nat. Rev. Neurosci. 7 (2006) 153–160.
- P. Suffczynski, S. Kalitzin, G. Pfurtscheller and F. H. Lopes da Silva, Computational model of thalamo-cortical networks: Dynamical control of alpha rhythms in relation to focal attention, *Int.* J. Psychophysiol. 43 (2001) 25–40.
- A. L. George and K. M. Jacobs, Altered intrinsic properties of neuronal subtypes in malformed epileptogenic cortex, *Brain Res.* 1374 (2011) 116– 128.
- M. Beierlein, J. R. Gibson and B. W. Connors, Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex, *J. Neurophysiol.* **90** (2003) 2987– 3000.
- 45. A. M. Thomson and C. Lamy, Functional maps of neocortical local circuitry, *Frontiers in Neuro*science 1(2) (2007) 19–42.
- 46. S. Lefort, C. Tomm, J. C. Floyd Sarria and C. C. Petersen, The excitatory neuronal network of the C2 barrel column in mouse primary somatosensory cortex, *Neuron* **61** (2009) 301–316.
- 47. M. Beierlein and B. W. Connors, Short-term dynamics of thalamocortical and intracortical

synapses onto layer 6 neurons in neocortex, J. Neurophysiol. 88 (2002) 1924–1932.

- D. Goodman and R. Brette, Brian: A simulator for spiking neural networks in python, *Front. Neuroin*form. 2 (2008) 5.
- M.-O. Gewaltig and M. Diesmann, NEST (Neural Simulation Tool), *Scholarpedia* 2 (2007) 1430.
- E. Ros, R. Carrillo, E. M. Ortigosa, B. Barbour and R. Agís, Event-driven simulation scheme for spiking neural networks using lookup tables to characterize neuronal dynamics, *Neural Comput.* 18 (2006) 2959–2993.
- R. Brette *et al.*, Simulation of networks of spiking neurons: A review of tools and strategies, *J. Comput. Neurosci.* 23 (2007) 349–398.
- B. W. Connors and A. E. Telfeian, Dynamic properties of cells, synapses, circuits, and seizures in neocortex, *Adv. Neurol.* 84 (2000) 141–152.
- J. Lubke and D. Feldmeyer, Excitatory signal flow and connectivity in a cortical column: Focus on barrel cortex, *Brain Struct. Funct.* **212** (2007) 3–17.
- H. Markram *et al.*, Interneurons of the neocortical inhibitory system, *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (2004) 793–807.
- 55. A. M. Thomson, D. C. West, Y. Wang and A. P. Bannister, Synaptic connections and small circuits involving excitatory and inhibitory neurons in layers 2–5 of adult rat and cat neocortex: Triple intracellular recordings and biocytin labelling in vitro, *Cereb. Cortex* 12 (2002) 936–953.
- A. M. Thomson and J. Deuchars, Synaptic interactions in neocortical local circuits: Dual intracellular recordings *in vitro*, *Cereb. Cortex* 7 (1997) 510–522.
- J. Watts and A. M. Thomson, Excitatory and inhibitory connections show selectivity in the neocortex, J. Physiol. 562 (2005) 89–97.
- N. Voges, A. Schüz, A. Aertsen and S. Rotter, A modeler's view on the spatial structure of intrinsic horizontal connectivity in the neocortex, *Prog. Neurobiol.* 92 (2010) 277–292.
- J. DeFelipe *et al.*, Neocortical circuits: Evolutionary aspects and specificity versus non-specificity of synaptic connections. Remarks, main conclusions and general comments and discussion, *J. Neurocy*tol. **31** (2002) 387–416.
- 60. J. Q. Ren, Y. Aika, C. W. Heizmann and T. Kosaka, Quantitative analysis of neurons and glial cells in the rat somatosensory cortex, with special reference to GABAergic neurons and parvalbumin-containing neurons, *Exp. Brain Res.* **92** (1992) 1–14.
- K. Mizukawa, P. L. McGeer, S. R. Vincent and E. G. McGeer, The distribution of somatostatinimmunoreactive neurons and fibers in the rat cerebral cortex: Light and electron microscopic studies, *Brain Res.* 426 (1987) 28–36.

- B. W. Connors, M. J. Gutnick and D. A. Prince, Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro, J. Neurophysiol. 48 (1982) 1302–1320.
- B. W. Connors and M. J. Gutnick, Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons, *Trends Neurosci.* 13 (1990) 99–104.
- D. Cosandier-Rimélé, I. Merlet, F. Bartolomei, J.-M. Badier and F. Wendling, Computational modeling of epileptic activity: From cortical sources to EEG signals, J. Clin. Neurophysiol. 27 (2010) 465–470.
- E. M. Izhikevich, Simple model of spiking neurons, *IEEE Trans. Neural Netw.* 14 (2003) 1569–1572.
- E. M. Izhikevich, Dynamical Systems in Neuroscience (MIT Press, 2007), p. 441.
- B. Strack, K. M. Jacobs and K. J. Cios, Biological restraint on the Izhikevich neuron model essential for seizure modeling, in *Neural Eng. 2013. Conf. Proc. 6th Annu. Int. IEEE EMBS Conf.* (2013), pp. 395–398.
- G. Deco, V. K. Jirsa, P. A. Robinson, M. Breakspear and K. Friston, The dynamic brain: From spiking neurons to neural masses and cortical fields, *PLoS Comput. Biol.* 4 (2008) e1000092.
- A. Roxin, N. Brunel, D. Hansel, G. Mongillo and C. van Vreeswijk, On the distribution of firing rates in networks of cortical neurons, *J. Neurosci.* 31 (2011) 16217–16226.
- M. Tsodyks, A. Uziel and H. Markram, Synchrony generation in recurrent networks with frequencydependent synapses, *J. Neurosci.* 20 (2000) RC50.
- 71. M. Gilson, A. N. Burkitt, D. B. Grayden, D. A. Thomas and J. L. van Hemmen, Emergence of network structure due to spike-timing-dependent plasticity in recurrent neuronal networks IV: Structuring synaptic pathways among recurrent connections, *Biol. Cybern.* **101** (2009) 427–444.
- R. Legenstein, H. Markram and W. Maass, Input prediction and autonomous movement analysis in recurrent circuits of spiking neurons, *Rev. Neurosci.* 14 (2003) 5–19.
- M. J. Richardson, O. Melamed, G. Silberberg, W. Gerstner and H. Markram, Short-term synaptic plasticity orchestrates the response of pyramidal cells and interneurons to population bursts, *J. Comput. Neurosci.* 18 (2005) 323–331.
- D. Sussillo, T. Toyoizumi and W. Maass, Selftuning of neural circuits through short-term synaptic plasticity, J. Neurophysiol. 97 (2007) 4079–4095.
- L. F. Abbott and S. B. Nelson, Synaptic plasticity: Taming the beast, *Nat. Neurosci.* 3 (2000) 1178– 1183.
- W. K. Wong, Z. Wang, B. Zhen and S. Leung, Relationship between applicability of current-based synapses and uniformity of firing patterns, *Int. J. Neural Syst.* 22 (2012) 1250017.

- A. Morrison, M. Diesmann and W. Gerstner, Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing, *Biol. Cybern.* 98 (2008) 459–478.
- K. Ramanathan *et al.*, Presynaptic learning and memory with a persistent firing neuron and a habituating synapse: A model of short term persistent habituation, *Int. J. Neural Syst.* 22 (2012) 1250015.
- M. Tsodyks, K. Pawelzik and H. Markram, Neural networks with dynamic synapses, *Neural Comput.* 10 (1998) 821–835.
- L. F. Abbott, J. A. Varela, K. Sen and S. B. Nelson, Synaptic depression and cortical gain control, *Science* 275 (1997) 220–224.
- D. Feldmeyer, J. Lübke, B. Sakmann and J. Lubke, Efficacy and connectivity of intracolumnar pairs of layer 2/3 pyramidal cells in the barrel cortex of juvenile rats, J. Physiol. 575 (2006) 583–602.
- P. Kudela, P. J. Franszczuk and G. K. Bergey, Synaptic plasticity in neuronal network models can explain patterns of bursting activity seen in temporal lobe epileptic seizures, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Vol. 1 (2004), pp. 715–717.
- J.-M. Fellous and T. J. Sejnowski, Regulation of persistent activity by background inhibition in an *in vitro* model of a cortical microcircuit, *Cereb. Cortex* 13 (2003) 1232–1241.
- A. L. George and K. M. Jacobs, Altered intrinsic properties of neuronal subtypes in malformed epileptogenic cortex, *Brain Res.* 1374 (2011) 116– 128.
- M. Armstrong-James, K. Fox and A. Das-Gupta, Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa, J. Neurophysiol. 68 (1992) 1345–1358.
- M. Beierlein, J. R. Gibson and B. W. Connors, A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex, *Nat Neurosci.* 3 (2000) 904–910.
- M. A. Long, S. J. Cruikshank, M. J. Jutras and B. W. Connors, Abrupt maturation of a spikesynchronizing mechanism in neocortex, *J. Neu*rosci. 25 (2005) 7309–7316.
- M. A. Whittington, R. D. Traub and J. G. R. Jefferys, Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation, *Nature* 373 (1995) 612–615.
- H. P. Robinson and N. Kawai, Single channel properties at the synaptic site, EXS 63 (1993) 250–265.
- L. L. Zhang, P. A. Collier and K. W. Ashwell, Mechanisms in the induction of neuronal heterotopiae following prenatal cytotoxic brain damage, *Neurotoxicol. Teratol.* **17** (1995) 297–311.
- B. Strack, K. M. Jacobs and K. J. Cios, Simulating lesions in multi-layer, multi-columnar model of neocortex, in *Neural Eng. 2013. Conf. Proc. 6th Annu. Int. IEEE EMBS Conf.* (2013), pp. 835–838.

- A. E. Telfeian and B. W. Connors, Layer-specific pathways for the horizontal propagation of epileptiform discharges in neocortex, *Epilepsia* **39** (1998) 700–708.
- 93. Y. Chagnac-Amitai and B. W. Connors, Synchronized excitation and inhibition driven by intrinsically bursting neurons in neocortex, J. Neurophysiol. 62 (1989) 1149–1162.
- Y. Chagnac-Amitai and B. W. Connors, Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition, *J. Neu*rophysiol. **61** (1989) 747–758.
- B. W. Connors, Initiation of synchronized neuronal bursting in neocortex, *Nature* **310** (1984) 685–687.
- H. Adeli, Z. Zhou and N. Dadmehr, Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform, J. Neurosci. Methods 123 (2003) 69–87.
- H. Adeli and S. Ghosh-Dastidar, Automated EEG-Based Diagnosis of Neurological Disorders: Inventing the Future of Neurology (CRC Press, 2010), p. 423.
- S. Ghosh-Dastidar, H. Adeli and N. Dadmehr, Mixed-band wavelet-chaos-neural network methodology for epilepsy and epileptic seizure detection, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54 (2007) 1545–1551.
- 99. H. Adeli, S. Ghosh-Dastidar and N. Dadmehr, A wavelet-chaos methodology for analysis of EEGs and EEG subbands to detect seizure and epilepsy, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54 (2007) 205–211.
- K. Vonck *et al.*, A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy, *Int. J. Neural Syst.* 23 (2013) 1250034.
- 101. S. Ghosh-Dastidar and H. Adeli, A new supervised learning algorithm for multiple spiking neural networks with application in epilepsy and seizure detection, *Neural Netw.* 22 (2009) 1419–1431.
- 102. P. Suffczynski, F. Lopes da Silva, J. Parra, D. Velis and S. Kalitzin, Epileptic transitions: Model predictions and experimental validation, *J. Clin. Neu*rophysiol. **22** (2005) 288–299.
- 103. D. Serletis, P. L. Carlen, T. A. Valiante and B. L. Bardakjian, Phase synchronization of neuronal noise in mouse hippocampal epileptiform dynamics, *Int. J. Neural Syst.* **23** (2013) 1250033.
- 104. M. O. Cunningham *et al.*, A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations *in vitro*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101** (2004) 7152–7157.
- S. Ghosh-Dastidar and H. Adeli, Spiking neural networks, *Int. J. Neural Syst.* 19 (2009) 295–308.
- 106. A. E. Telfeian and B. W. Connors, Widely integrative properties of layer 5 pyramidal cells support a role for processing of extralaminar synaptic inputs in rat neocortex, *Neurosci. Lett.* **343** (2003) 121– 124.

- 107. R. D. Chervin, P. A. Pierce and B. W. Connors, Periodicity and directionality in the propagation of epileptiform discharges across neocortex, *J. Neurophysiol.* **60** (1988) 1695–1713.
- 108. C. Kapfer, L. L. Glickfeld, B. V. Atallah and M. Scanziani, Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex, *Nat. Neurosci.* **10** (2007) 743–753.
- A. Reyes *et al.*, Target-cell-specific facilitation and depression in neocortical circuits, *Nat. Neurosci.* 1 (1998) 279–285.
- 110. C. Holmgren, T. Harkany, B. Svennenfors and Y. Zilberter, Pyramidal cell communication within local networks in layer 2/3 of rat neocortex, *J. Physiol.* 551 (2003) 139–153.
- M. Blatow *et al.*, A novel network of multipolar bursting interneurons generates theta frequency oscillations in neocortex, *Neuron* **38** (2003) 805– 817.
- 112. J. Von Engelhardt, M. Eliava, A. H. Meyer, A. Rozov and H. Monyer, Functional characterization of intrinsic cholinergic interneurons in the cortex, J. Neurosci. 27 (2007) 5633–5642.
- 113. A. Rozov, J. Jerecic, B. Sakmann and N. Burnashev, AMPA receptor channels with long-lasting desensitization in bipolar interneurons contribute to synaptic depression in a novel feedback circuit in layer 2/3 of rat neocortex, J. Neurosci. 21 (2001) 8062–8071.
- 114. A. B. Ali, A. P. Bannister and A. M. Thomson, Robust correlations between action potential duration and the properties of synaptic connections in layer 4 interneurones in neocortical slices from juvenile rats and adult rat and cat, J. Physiol. 580 (2007) 149–169.
- 115. B. M. Kampa, J. J. Letzkus and G. J. Stuart, Cortical feed-forward networks for binding different streams of sensory information, *Nat. Neurosci.* 9 (2006) 1472–1473.
- 116. A. M. Thomson and A. P. Bannister, Postsynaptic pyramidal target selection by descending layer III pyramidal axons: Dual intracellular recordings and biocytin filling in slices of rat neocortex, *Neuro*science 84 (1998) 669–683.
- 117. N. R. Hardingham *et al.*, Extracellular calcium regulates postsynaptic efficacy through group 1 metabotropic glutamate receptors, *J. Neurosci.* 26 (2006) 6337–6345.
- 118. A. Reyes and B. Sakmann, Developmental switch in the short-term modification of unitary EPSPs evoked in layer 2/3 and layer 5 pyramidal neurons of rat neocortex, J. Neurosci. 19 (1999) 3827–3835.
- 119. G. Tamás, P. Somogyi and E. H. Buhl, Differentially interconnected networks of GABAergic interneurons in the visual cortex of the cat, *J. Neurosci.* 18 (1998) 4255–4270.

- 120. G. Tamás, E. H. Buhl and P. Somogyi, Fast IPSPs elicited via multiple synaptic release sites by different types of GABAergic neurone in the cat visual cortex, J. Physiol. 500(Pt 3) (1997) 715–738.
- 121. M. C. Angulo, J. F. Staiger, J. Rossier and E. Audinat, Developmental synaptic changes increase the range of integrative capabilities of an identified excitatory neocortical connection, *J. Neurosci.* 19 (1999) 1566–1576.
- 122. E. E. Fanselow, K. A. Richardson and B. W. Connors, Selective, state-dependent activation of somatostatin-expressing inhibitory interneurons in mouse neocortex, J. Neurophysiol. **100** (2008) 2640–2652.
- 123. A. P. Bannister and A. M. Thomson, Dynamic properties of excitatory synaptic connections involving layer 4 pyramidal cells in adult rat and cat neocortex, *Cereb. Cortex* 17 (2007) 2190–2203.
- 124. D. Feldmeyer, V. Egger, J. Lubke and B. Sakmann, Reliable synaptic connections between pairs of excitatory layer 4 neurones within a single "barrel" of developing rat somatosensory cortex, *J. Physiol.* 521(Pt 1) (1999) 169–190.
- 125. A. Maffei, S. B. Nelson and G. G. Turrigiano, Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation, *Nat. Neurosci.* 7 (2004) 1353–1359.
- 126. K. Tarczy-Hornoch, K. A. Martin, J. J. Jack and K. J. Stratford, Synaptic interactions between smooth and spiny neurones in layer 4 of cat visual cortex *in vitro*, *J. Physiol.* **508**(Pt 2) (1998) 351– 363.
- 127. C. C. H. Petersen and B. Sakmann, The excitatory neuronal network of rat layer 4 barrel cortex, *J. Neurosci.* 20 (2000) 7579–7586.
- 128. D. Feldmeyer, A. Roth and B. Sakmann, Monosynaptic connections between pairs of spiny stellate cells in layer 4 and pyramidal cells in layer 5A indicate that lemniscal and paralemniscal afferent pathways converge in the infragranular somatosensory cortex, J. Neurosci. 25 (2005) 3423–3431.
- 129. Y. Wang, A. Gupta, M. Toledo-Rodriguez, C. Z. Wu and H. Markram, Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex, *Cereb. Cortex* 12 (2002) 395–410.
- 130. A. B. Ali, Involvement of post-synaptic kainate receptors during synaptic transmission between unitary connections in rat neocortex, *Eur. J. Neurosci.* **17** (2003) 2344–2350.
- 131. A. Frick, D. Feldmeyer and B. Sakmann, Postnatal development of synaptic transmission in local networks of L5A pyramidal neurons in rat somatosensory cortex, J. Physiol. 585 (2007) 103–116.
- H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, A. Roth and B. Sakmann, Physiology and anatomy of synaptic

connections between thick tufted pyramidal neurones in the developing rat neocortex, *J. Physiol.* **500**(Pt 2) (1997) 409–440.

- 133. A. M. Thomson, J. Deuchars and D. C. West, Large, deep layer pyramid-pyramid single axon EPSPs in slices of rat motor cortex display paired pulse and frequency-dependent depression, mediated presynaptically and self-facilitation, mediated postsynaptically, J. Neurophysiol. **70** (1993) 2354– 2369.
- 134. Y. Wang *et al.*, Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex, *Nat. Neurosci.* 9 (2006) 534–542.
- 135. J.-V. Le Bé, G. Silberberg, Y. Wang and H. Markram, Morphological, electrophysiological, and synaptic properties of corticocallosal pyramidal cells in the neonatal rat neocortex, *Cereb. Cortex* 17 (2007) 2204–2213.
- 136. N. Kalisman, G. Silberberg and H. Markram, The neocortical microcircuit as a tabula rasa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102** (2005) 880–885.
- 137. Z. Gil and Y. Amitai, Properties of convergent thalamocortical and intracortical synaptic potentials in single neurons of neocortex, J. Neurosci. 16 (1996) 6567–6578.

- 138. N. R. Hardingham *et al.*, Quantal analysis reveals a functional correlation between presynaptic and postsynaptic efficacy in excitatory connections from rat neocortex, *J. Neurosci.* **30** (2010) 1441–1451.
- 139. M. C. Angulo, J. Rossier and E. Audinat, Postsynaptic glutamate receptors and integrative properties of fast-spiking interneurons in the rat neocortex, J. Neurophysiol. 82 (1999) 1295–1302.
- 140. A. M. Thomson, D. C. West and J. Deuchars, Properties of single axon excitatory postsynaptic potentials elicited in spiny interneurons by action potentials in pyramidal neurons in slices of rat neocortex, *Neuroscience* **69** (1995) 727–738.
- G. Silberberg and H. Markram, Disynaptic inhibition between neocortical pyramidal cells mediated by Martinotti cells, *Neuron* 53 (2007) 735–746.
- 142. S. Pangratz-Fuehrer and S. Hestrin, Synaptogenesis of electrical and GABAergic synapses of fast-spiking inhibitory neurons in the neocortex, *J. Neurosci.* **31** (2011) 10767–10775.
- 143. D. C. West, A. Mercer, S. Kirchhecker, O. T. Morris and A. M. Thomson, Layer 6 cortico-thalamic pyramidal cells preferentially innervate interneurons and generate facilitating ePSPs, *Cereb. Cortex.*