

显示 γ -振荡、睡眠纺锤波和致痫性发作的单柱丘脑皮质网络模型

Single-Column Thalamocortical Network Model Exhibiting Gamma Oscillations, Sleep Spindles, and Epileptogenic Bursts

Roger D. Traub,¹ Diego Contreras,² Mark O. Cunningham,³ Hilary Murray,³ Fiona E. N. LeBeau,³

Anita Roopun,³ Andrea Bibbig,¹ W. Bryan Wilent,² Michael J. Higley,² and Miles A. Whittington³

¹*Departments of Physiology and Pharmacology and Neurology, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, New York;*

²*Department of Neuroscience, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania;*

³*School of Biomedical Sciences, University of Leeds, Leeds, United Kingdom*

Submitted 20 September 2004; accepted in final form 3 November 2004

(Translated by Song Jian)

为了更好地理解丘脑皮层神经元群中的群体现象，我们构建了一个由 3560 个多房室神经元(包括胞体、分支树突和部分轴突)组成的网络模型。神经元类型包括浅表锥体(superficial pyramids)(具有规则的尖峰[regular spiking, RS]和快速节奏性迸发[fast rhythmic bursting, FRB]放电行为); RS 棘状星状(spiny stellates); 快速尖峰(fast spiking, FS)中间神经元, 具有篮状(basket-type)和轴突型(axoaxonic types)连接, 位于皮层浅层和深层; 低阈值尖峰(low threshold spiking, LTS)间神经元, 与主细胞树突相接触; 深锥体(deep pyramids), 可能具有 RS 或固有的迸发(intrinsic bursting, IB)放电行为, 并具有非簇状的顶端树突(nontufted apical dendrites)或长簇状的顶端树突(long tufted apical dendrites); 丘脑皮质中继细胞(thalamocortical relay, TCR)和网状核(nucleus reticularis, nRT)细胞。尽管有许多随意的选择是必要的, 在可能的范围内, 电生理学和突触连接都是基于已发表的数据。除了突触连接(通过 AMPA/kainate、NMDA 和 GABA_A 受体), 我们还包括中间神经元树突、nRT 细胞和 TCR 细胞之间的电耦合, 以及某些皮质主神经元近端轴突之间的电耦合。我们的网络模型复制了一些观察到的群体现象, 包括 1) 持续的 γ -振荡; 2) 丘脑皮质睡眠纺锤波; 3) 一系列同步的群体迸发, 类似于电记录的癫痫发作; 4) 孤立的双神经元群迸发, 叠加极快振荡(>100Hz, “very fast Oscillations, VFO”); 5) 尖峰波(spike-wave), 长矛波(polyspike-wave), 速度快(fast runs)(约 10Hz)。我们发现, 当 GABA_A 和 GABA_B 受体同时被阻断时, 在有海藻酸钠存在的情况下, 大鼠听觉皮层会出现包含 VFO 的癫痫样迸发, 包括双脉冲和多脉冲。轴突之间的电耦合似乎是持续 γ -波的必要条件(如前所述), 此外, 还在致癫痫事件的详细形成过程中发挥作用。棘状星状细胞之间反复出现的突触兴奋程度, 以及它们在多次迸发过程中激发的倾向, 在形成致痫事件中也显得至关重要。

一、引言

在所有的大脑研究中, 最大的科学挑战也许是如何理解大量神经元的合作行为。对人类来说, 这种合作行为对于感觉加工(sensory processing)和运动控制(motor control)、规划(planning)是必要的, 至少对于思维和语言也是如此。然而, 观察到单个神经元是复杂的小机器, 以及观察到并非所有的神经元都离它很远, 这是一个真理; 最后还要观察到, 复杂网络的连接解剖学(connectional anatomy)和突触学(synaptology), 例如在大脑皮层, 已经进行了长期而艰苦的研究, 但还远远没有完成。任何模型, 哪怕是一小部分大脑皮层, 都会遇到困难和危险: 有限的数数据、大量的参数、对复杂程度堪比模型系统的批评、必要计算的费用和缓慢, 以及如何将复杂模型与实验进行比较并证明其具有预测性的严重不确定性。

上述困难和危险实在是太现实了, 不能轻易消除。我们认为, 唯一的办法是通过一种否定的状态, 即任何困难都需要致命。然后, 读者必须判断这些结果是否有助于我们的理解, 尽管它们必须是初步的。

以前的大脑皮层或丘脑皮层回路模型已经开发出来,通常考虑到特定的应用(Bal 等人,2000; Bazhenov 等人,2002、2004; Bush 和 Sejnowski,1996; Contreras 等人,1996; Destexhe 等人,1996、1999; Douglas 和 Martin,1991; Golomb 和 Amitai,1997; Lytton 等人,1997; Pinto 等人,2003; Wang 和 Rinzel,1993)。这些以前的模型倾向于使用少量的神经元,并且通常用一个或几个房室来表示每个神经元。我们不知道以前的模型在皮质细胞中有多种细胞类型和放电行为,包括规则尖峰(RS)、快速节律性迸发(FRB)(Gray 和 McCormick,1996; Steriade 等人,1998),以及内在迸发(IB)(McCormick 等人,1982; Nowak 等人,2003)。包括电耦合是不寻常的,特别是主细胞轴突之间的电耦合,这种耦合形式似乎对持续的 γ -振荡和非常快的振荡(>70 Hz)是必不可少的(Cunningham et al,2004a, b; Traub 等人,2002,2003a, b)。

我们试图建立一个丘脑皮层回路模型,该模型适用于丘脑皮层网络中一系列迸发行为(emergent behaviors)的研究。我们的努力依赖于对不同神经元类型的一系列内在特性的还原(Linás,1988)和包括各种细胞间的相互作用,包括化学突触和间隙连接介导。虽然该模型确实可以预测地描述几种网络行为(如下所示),但它不足以描述许多其他类型的网络行为:原因包括但不限于,省略了许多神经元类型,需要对结构细节进行许多猜测,缺乏模拟突触可塑性的机制(短期或长期),以及模型仅限于单个柱。特别是,目前的模型最适合解决生理网络振荡和癫痫的发生。

这里要解决的一个主要问题是在癫痫中的轴突间隙连接的作用(Schmitz 等人,2001)。许多实验研究表明间隙连接在癫痫发生中起作用(Gajda 等人,2003; Jahromi 等人,2002; Ko-hling 等人,2001; Pais 等人,2003; Perez Velazquez 等人,1994; Ross 等人,2000; Schweitzer 等人,2000; Szente 等人,2002; Traub 等人,2001、2002)。早期海马锥体细胞网络的建模研究(Traub 等人,1999)预测间隙连接,如果位于锥体细胞轴突之间,预计对癫痫的发生有两种影响:1)它们可以降低动作电位迸发的群体同步所需的周期性化学突触兴奋程度;2)它们会在发作间期电场电位上引入一个非常快的振荡(>70Hz, “VFO”)。[早期对海马体这种叠加的极快振荡的研究(Snow and Dudek 1984)考虑了场效应诱导同步化(field-effect-induced synchronization)的可能性]。在皮层中,VFO 不仅因为与人类癫痫有关而受到关注(Bragin 等人,1999; Staba 等人,2004),但也因为大鼠桶状皮质体感诱发电位中 VFO 的出现(Jones 和 Barth,1999,2002; Jones 等人,2000)。

我们特别关注主细胞轴突之间的电耦合,因为有必要包括这样一种效应,以解释红藻氨酸诱导的听觉皮层浅层持续 γ -振荡的实验记录(Cunningham 等人,2004),也由于临床数据记录,在人类癫痫患者中,VFO 的存在叠加在癫痫发作迸发复合物和发作间期峰波上(Traub 等人,2001):在海马体的早期研究(Traub 和 Bibbig,2000)已经表明海马锥体细胞之间轴突耦合的假设可以解释 VFO 在生理性尖峰波之上的发生(Ylinen 等人,尽管这些尖波主要由突触耦合网络介导。进一步的细节表明,轴突耦合可能发生在皮层,在附录 B 中讨论。

本文所涉及的主题包括:红藻氨酸诱发持续的 γ -振荡和睡眠纺锤波;然后是癫痫的发生,并举例说明类似发作间期峰波、快跑、单峰波和多峰波。之所以选择这些主题,是因为它们在逻辑上是相关的:它们都与体内缓慢的睡眠振荡及其向癫痫发作的过渡有关(Steriade,2003)。我们包括一些与模型预测相一致的实验记录,特别是在癫痫样场电位上叠加的极快振荡的存在,以及在癫痫样事件中第 4 层棘状星状细胞的放电模式。附录中讨论了更多的主题。附录 A 描述了如何对单个神经元类型进行建模。附录 B 描述了细胞间的相互作用,包括突触和电耦合。附录 C 涉及如何进行大型计算的技术问题。

术语注释:睡眠纺锤波是指一种众所周知的体内群体现象(Steriade,2001,2003),除了其他状态外,它还出现在自然慢波睡眠中,由涉及丘脑中继细胞、丘脑网状核(nRT)细胞的细胞振荡(约 10 至 15Hz,取决于物种)组成,以及皮质细胞。体外的网络现象,在细胞振荡方面表现出类似的现象,应简单地称为“纺锤波”。

二、方法

2.1 模拟方法

在这里，我们只对我们的建模哲学和整体网络架构进行一般综述。关于单细胞特性的具体细节，见附录 A；关于突触和间隙连接的相互作用(连接性、动力学和电导振幅)见附录 B；关于编程问题和并行计算机的使用，见附录 C。[此外，感兴趣的读者可以通过向作者发送邮件：roger.traub@downstate.edu]

建立单个神经元模型的方法源于两个早期的研究(Traub 等人,1994,2003c)。后一个参考文献中描述的代码是这里模拟 2 个神经元类型的基础。这种方法是使用一种包含数十个房室的电子学结构，但其数量远不及解剖重建神经元所用的房室数量。不管怎样，大规模的网络模拟对于如此详细的神经元是不实际的。几十个房室足以捕捉神经元功能的某些方面，包括轴突、胞体和树突之间电发生的差异；轴突中动作电位的启动；树突钙离子的峰值和迸发；尖峰反向传播；以及允许轴突和/或树突在神经元之间电耦合。

一个特定神经元的结构是由它的房室拓扑结构来描述的；电参数的值，如特定膜电容(specific membrane capacitance)、膜电阻率(membrane resistivity)和内阻率(internal resistivity)(其中一些在轴突中与胞体/树突相比可能有所不同)；一系列固定的离子导体的密度，其中为了简单起见，在所有类型的细胞中都使用了相同的电导谱(repertoire of conductances)；并且通过描述膜下薄壳中 $[Ca^{2+}]$ 浓度动力学的参数。为了简单起见，对于所有细胞类型，膜下 $[Ca^{2+}]$ 浓度的一阶动力学方案是相同的；只是特定参数不同。膜下 $[Ca^{2+}]$ 浓度被用来调节缓慢的 AHP 电导，和(与膜电压一起)快速 K^+ 电导之一的“C”电导。给定类型的所有神经元(例如 2/3 层的锥体神经元)都有相同的参数集：使用稍微不同的偏置电流(bias currents)可以引入异质性。最后一个简化方法是尽可能对不同神经元类型之间的电压敏感通道使用相同的动力学。后一条规则的例外情况包括锥体细胞与星状或中间神经元样形态细胞使用不同的快速 g_{Na} 和延迟整流 $g_K(DR)$ 动力学；nRT 与丘脑皮质中继(TCR)神经元使用不同的 T 通道动力学。我们已经有足够的经验来捕捉神经元的放电行为(Traub 等人,1994,2003c)。

活性离子导体的“标准配置”是：快速、瞬态： g_{Na} ；持久： g_{Na} ；延迟整流器的 K^+ 电导，A(瞬态，失活)、慢 AHP、C(快速电压和钙依赖型)、“K2”和“M”型；高阈值和低阈值 g_{Ca} ；以及相对缓慢的反常整流器，或“h”电导。

3560 神经元模型的细胞类型和细胞位置如图 1 所示。模型的皮质部分是一维的，维度是皮层深度：平行于 pia 的维度没有被表示，因此结构可以被认为是一个列。丘脑部分内空间不明确。读者应注意以下几点：没有第 1 层；第 2 层和第 3 层集中在一起；省略了大量的神经元类型，包括但不限于：神经胶质细胞(neurogliaform cells)、双束细胞(double bouquet cells)、多极迸发神经元(multipolar bursting neurons)(Blatow 等人,2003)，以及许多其他类型的中间神经元；第 4 层没有锥体细胞(pyramidal cells)；第 4 层的突触抑制主要来自深部间神经元(deep interneurons)；深层中没有 FRB 细胞，也没有 FRB 间神经元(Steriade 等人证明了其存在)。层内细胞结构均一。在选择我们使用的剧目时，我们考虑的因素是：我们从一个 2/3 层电路模型开始，该模型包括 RS 和 FRB 锥体细胞，以及浅表快尖峰(FS)和低阈值尖峰(LTS)中间神经元(Cunningham 等人,2004a)。我们需要第 4 层星状细胞作为丘脑输入的主要受体。第 5 层的簇状锥体是一种主要的神经元类型，已被大量研究，对皮质输出(未到达丘脑)很重要；这些细胞中的 IB 和偶尔的 RS 放电模式都有描述(Williams 和 Stuart 1999)。第 6 层锥体作为丘脑的接口。深中间神经元是必要的，因为除其他原因外，我们知道体外 γ/β 振荡在深层和浅层具有不同的结构(A.Roopun 和 M.A.Whittington, 未发表的数据)。最后，nRT 和 TCR 丘脑神经元对于理解丘脑振荡(包括这里介绍的睡眠纺锤波)以及随后的工作(包括 δ 波和睡眠的缓慢($<1\text{Hz}$))振荡(Steriade 等人,1993)的基础。

附录 A 提供了关于单个细胞模型结构的进一步细节，并举例说明了它们的一些放电行为，被认为是与其他神经元隔离的单个神经元。

神经元通过化学突触和间隙连接连接在一起：1)化学突触使用 AMPA 和 NMDA 受体，以及 γ -氨基丁酸-A($GABA_A$ ；但不是 $GABA_B$)受体；以及 2)间隙连接，它们是非反应性和电压无关的。这两种类型的连接都是随机“连接”起来的，受连接数量和突触后室可能位置的限制。一个特定的兴奋性突触同时激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)和 N-甲基 D-天冬氨酸(NMDA)受体。间隙连接位于 nRT 细胞皮层间神经元树突之间(Landisman 等人,2002)，以及 TCR 细胞(Hughes 等人,2002a)。间隙连接也可能位于：1)浅表锥体神经元池 RS 和

FRB 的轴突之间；和/或 2) 棘状星状神经元池；和/或 3) 第 5 层簇状锥体神经元池；和/或 4) 第 6 层非簇状锥体神经元的轴突之间。一个主要的假设是只有同源的谷氨酸能神经元可以通过轴突电耦合(见附录 B)。

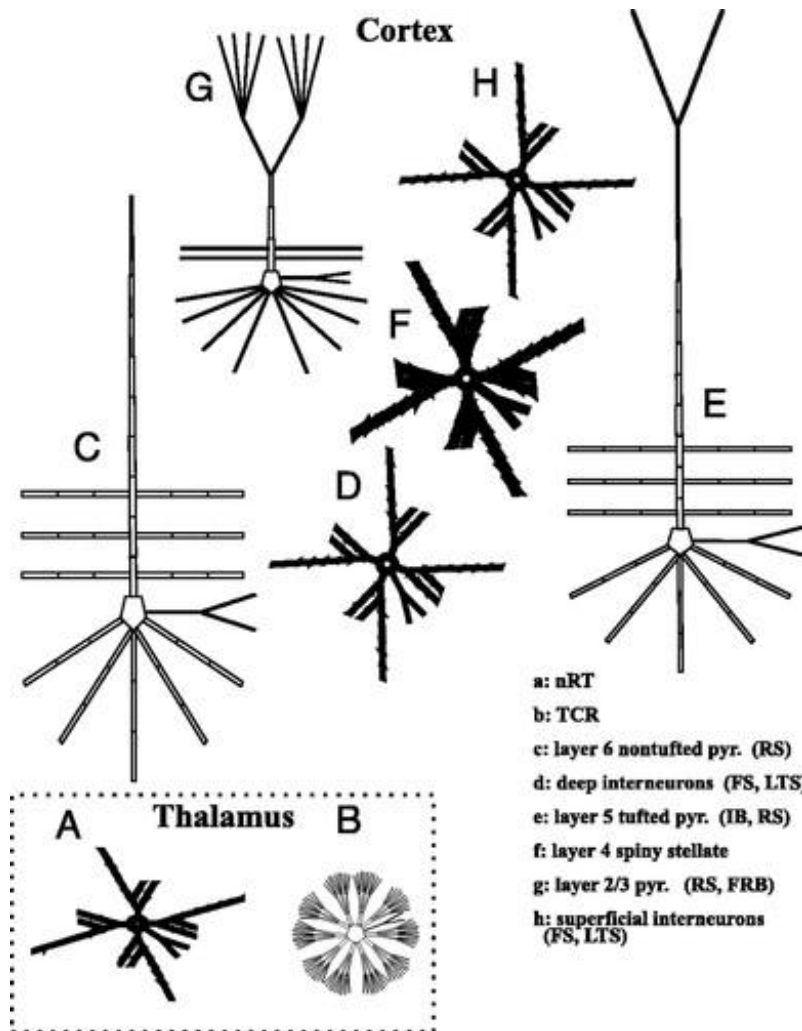


图 1 模型的一般架构。所有的神经元都是多房室的，有胞体、分枝树突和短分支轴突。该网络的丘脑部分包含 (a)100 个网状丘脑核(nRT)细胞[每个细胞包含低阈值 g_{Ca} ，缺乏固有的 γ -振荡特性(Conteras 等人,1993；Pinault 和 Deschênes,1992)，以及 (b)100 个“典型”丘脑皮层中继 (TCR) 细胞[即，也缺乏固有的 γ -振荡 (Steriade 等人,1992,1993)。皮质部分包含以下细胞类型：(c)500 个 6 层非簇状锥体神经元，与皮质内连接，以及 nRT 和 TCR 神经元(唯一连接到丘脑的模型皮层细胞)；(d)100 个深层快速尖峰(FS)篮状间神经元，100 个深层轴索间神经元，100 个深层低阈值尖峰(LTS)接触树突间神经元；(e)800 个第 5 层簇状固有迸发(IB)锥体神经元和 200 个第 5 层簇状规则尖峰(RS)锥体神经元；(f)240 个第 4 层棘状星状细胞，丘脑输入的主要(但不仅是)受体；(g)1000 个 2/3 层 RS 锥体细胞和 50 个 2/3 快速节律性迸发(FRB)锥体细胞；(h)90 个浅表篮状间神经元、90 个浅表轴突间神经元和 90 个 LTS 中间神经元。

我们证明轴突耦合的使用如下：1)它在 γ -振荡发生的模型中是必要的(Cunningham 等人,2004a)；2)皮层神经元出现小穗(spikelets)(Cunningham 等人,2004a；Deschênes,1981；Thomson 和 Bannister,2004；然而，Deschênes 的研究将小穗归因于突触激活)；3)泛连接蛋白-2(pannexin 2)[轴突间电耦合底物的假定成分]存在染色(Bruzzzone 等人,2003)整个皮层 2-6 层(Cunningham 等人,2004a)；4)大脑皮层出现非常快的振荡(Traub 等人,2001；本文)。

某些重要的状态变量不能包括在内，如细胞外离子浓度的波动。此外，我们没有考虑到传入输入(来自模型网络之外)，也没有考虑到神经调节剂对膜特性的特殊影响，尽管我们确实使用稳定的偏置电流对选定的神经元亚群(包括FRB神经元，有时还有第5层和第6层的锥体神经元)去极化。因此，在模型网络中，模拟的所有神经元群行为本质上都是“自主”的。

这里所作的许多简化所产生的影响将会随着越来越详细的模型的建立和它们的行为分析而被了解。我们希望，随着该模型包含更多的细胞类型、膜电流、代谢效应、更精确的突触连接等，那么就有可能研究更广泛的网络现象，包括睡眠的缓慢振荡、深层皮层的 γ -振荡，大脑皮层对丘脑激活的反应。

在附录B中，我们列出了“基线(baseline)”突触电导标度常数。这些，以及连通性的细节，都是在大量(几十)初步模拟之后得出的。(对于每个细胞模型，许多初步的模拟也是必要的。)然后，在本文中，我们可以列出相对于基线值的突触传导的修改。附录B还描述了细胞间的连接(突触和间隙连接)，估计场电位的方法，以及其他与整体活动效果有关的问题。

附录C描述了如何在并行计算机(Linux 集群)上执行大型计算的计算机科学和数值积分方面。(关于这些问题和代码的副本或部分内容的问题，读者可以联系 roger.traub@downstate.edu。)

研究结果中最令人感兴趣的参数将是：哪些皮层主细胞电耦合；皮层抑制性突触后传导(IPSCs)是如何标度的；特定神经元亚群的稳定去极化电流；第四层棘状星状细胞突触AMPA和NMDA传导特性的研究丘脑切断对皮层活动的影响。

2.2 体外实验方法

从成年雄性Wistar大鼠(150-250g)制备水平切片(450 μ m厚)。在温湿95%O₂-5%CO₂与人工脑脊液(CSF)之间的界面处，将含有初级和第二听觉区和第二顶骨区的皮层切片保持在34°C，其中包括KCl 3；NaH₂PO₄ 1.25；MgSO₄ 1；CaCl₂ 1.2；NaHCO₃ 24；葡萄糖 10；NaCl 126。用含有人工脑脊液(电阻<0.5M Ω)的玻璃微移液管从初级听觉皮层获得细胞外记录。用充满醋酸钾(电阻30-90M Ω)的锐利微电极获得细胞内记录，在某些情况下，会加入2%的生物毒素。为了鉴定充满生物毒素的细胞，切片在记录后立即固定在4%多聚甲醛(PFA)磷酸盐缓冲盐水中。信号在2kHz时进行模拟滤波，在10kHz时数字化。除第4层细胞外的其他细胞通过生理学标准(规则尖峰、快速尖峰、固有迸发)进行鉴定。切片用400nm海藻酸钠(英国布里斯托尔托拉斯)和40 μ M苦参毒素(Tocris)浸泡。在某些情况下，还添加CGP5584A(10 μ M，Sigma-Aldrich UK，Dorset，UK)来阻断GABA_B受体。所有程序均按照1986年英国动物(科学程序)法进行。

2.3 体内实验方法

实验是根据美国国立卫生研究院的伦理指导方针进行的，并得到宾夕法尼亚大学动物护理和使用委员会的批准。成年雄性Sprague-Dawley大鼠(350-450 g)用戊巴比妥(50 mg/kg 腹腔注射)麻醉。丁丙诺啡(皮下注射0.03mg/kg)以提供额外的镇痛作用。动物被五倍子胺麻痹，人工通气。持续监测潮气末二氧化碳(3.5-3.7%)和心率。通过伺服控制的加热毯和直肠温度计(Harvard Instruments，Holliston，MA)将体温维持在37°C。麻醉深度是通过补充剂量相同的麻醉剂来维持恒定的心率和恒定的高振幅、低频脑电图(EEG)来维持的。

对于皮质细胞内记录，进行开颅手术暴露桶状皮质(barrel cortex)的表面(布雷格玛后方1.0-3.0mm，中线外侧4.0-7.0mm)。在记录区切除硬脑膜，并用矿物油防止干燥。通过大池引流、髋关节悬吊术和用4%琼脂溶液填充记录孔，提高了记录的稳定性。

细胞内记录用装有3 M醋酸钾和80-90M Ω 直流电阻的玻璃微移液管进行。使用带有有源桥电路的高阻抗放大器(带通(band-pass)0-5 kHz)(天鹅座技术(Cygnus Technology)，特拉华州水隙(Delaware Water Gap)，PA)来记录电流并将电流注入细胞。数据以10 kHz的频率数字化并存储在Nicolet Vision上(Nicolet Instrument Technologies，麦迪逊，WI)。计算机操作Labview(国家仪器，奥斯汀，德克萨斯州)用于在线平均响应。所有数据分析都是使用Igor Pro(Wavemetrics，Lake Oswego，OR)编写的例程离线完成的。

三、结果

3.1 持续 γ -振荡

持续的或药理学诱导的 γ -振荡发生在体外制剂中，称之为“持续性”，因为一旦启动，只要切片保持健康，它们就会持续(Fisahn 等人,1998)。在离体大鼠听觉皮层中，红藻氨酸诱导的 γ -振荡在浅层有最大的振幅(Cunningham 等人,2004a)。有趣的是，另外两种体外 γ -振荡在浅层有最大的振幅：在药物阻断离子型谷氨酸受体的过程中，通过刺激代谢型谷氨酸受体而诱发的中间神经元 γ -振荡(Whittington 等人,1995)；在体外丘脑皮质切片中丘脑诱发丘脑皮层 γ -振荡(Metherate 和 Cruikshank 1999)。[然而，并非所有体外 γ -振荡都遵循这一规则：当体外体感皮层诱发 γ -波时，卡巴胆碱加上低浓度的红藻氨酸，则 γ -波出现在所有皮质层，深层 γ 180°与浅层 γ 不同步(Buhl 等人,1992,1998)]

我们早期的听觉皮层红藻氨酸诱发持续 γ -波的模型(Cunningham 等人,2004a)仅涉及 2/3 层的模拟，包括 RS 和 FRB 锥体细胞、FS 中间神经元(篮状和轴突)和 LTS 中间神经元。轴突之间的电耦合发生在 RS 和 FRB 锥体细胞群内部和之间；树突电耦合发生在 FS 神经元间树突和 LTS 神经元间树突之间。与早期海马持续 γ -波模型一样(Traub 等人,2000,2003a, b)，浅表的新皮质模型产生 γ -波，其结果是轴突尖峰渗透到主细胞轴突丛(在新皮质的情况下，这种尖峰受到 FRB 迸发的促进)，从而导致中间神经元的顺时针激活，然后中间神经元中断主细胞躯体和轴突约数十毫秒，受 GABA 能抑制，从而产生 γ 周期。

图 2 显示了新皮质全厚模型(full-thickness model)中持续的 γ -波(丘脑在这里断开)，其中包括原始浅表皮层模型的细胞类型，但也包括许多其他细胞类型：第 4 层棘状星状细胞、深锥体细胞、深中间神经元。对一些神经元，特别是浅表 FRB 神经元施加了不同的偏置电流(见图例)。(这也适用于其他模拟)和以前一样(比较 Cunningham 等人,2004a)， γ -波在浅层的振幅最高(图 2A)；浅层细胞的放电模式与之前的模型和体外实验相似：在节律性突触电位背景下，浅表 RS 锥体的分散的细胞体放电(图 2B)，浅表 FRB 锥体细胞大约每隔一次迸发就放电，浅表 FS 中间神经元(如右下角所示的篮子细胞)对大多数 γ -波放电，并且浅层的 LTS 中间神经元的活动比 FS 细胞少。然而，这一模拟不足以解释为什么深层没有产生自己的 γ -波，或者至少被浅层 γ -波驱动得更强烈。解释可能是两个区域之间的间隙连接连接不同，层间突触连接的特性不同，模型缺少深 FRB 神经元，或者其他结构特征不同。值得注意的是，在活体内(在猫十字韧带周围回、前、后外侧裂区和边缘回 18 区的记录中)， γ -振荡出现在浅层和深层，振幅相当(Steriade 等人,1995,1996)。此外，在猫十字韧带周围和外侧裂上回的颗粒下层(Steriade 等人,1998)和猫初级视觉皮层(J.Cardin 和 D.Contreras, 未发表的数据)中也发现了 FRB 细胞。

3.2 丘脑网络中产生的睡眠纺锤波

个体模型丘脑中继细胞(thalamic relay cells)和模型网状神经元(reticular neurons)，在生理上以迸发和强直模式发射(Bal 和 McCormick 1993; Jahnsen 和 Linnás,1984a 1984b; Contreras 等人,1993; Deschênes 等人)(附录 A);模型丘脑细胞可以在注入稳定电流(未显示)期间以大约 5Hz 的频率产生节律性迸发。图 3 显示了一个模拟丘脑网络纺锤波及其对皮层的影响。纺锤波是由网状神经元的自发迸发引起的(图 3A)。在正常人的纺锤波频率范围内有轻微的下降(在 TCR 的平均频率范围内为 16Hz)。此处显示的相对较快的纺锤波频率可能与用于在 TCR 细胞中 nRT 细胞诱导的 GABA_A受体介导的 IPSC 衰减的相对快速时间常数有关：快成分和慢成分分别为 3.3 和 9 ms(附录 B)。

有趣的是，图 3 中的纺锤波会自行停止；在模型的情况下，TCR 神经元没有时间依赖或钙依赖的 h-电流(time- or calcium-dependent h-current)动力学而停止(Lüthi and McCormick 1998)。注意单个 TCR 神经元表现出预期的锯齿状电压波动(由低阈值钙离子反弹引起)，每个神经元只对一小部分的波起作用。相比之下，nRT 神经元在每一个纺锤波上都会释放一个脉冲，在体内(Contreras 等人,1993)和体外(Bal 等人,1995b)的睡眠纺锤波中均出现这种情况。然而，nRT 神经元并不像在体内观察到的那样显示强直去极化[可能部分归因于持续的 g_{Na}(Conteras 和 Steriade,1993)]；模型 nRT 神经元表现出轻微的强直超极化，这通常发生在雪貂切片中(Bal 等人,1995a, b)。[然而，也有例外：有时 nRT 神经元在体外确实表现出潜在的去极化在纺锤波振荡期间，由持续的钠电导维持(Kim 和 McCormick,1998)]。这个纺锤体完全在模型的丘脑部分产生，因为 TCR(初始波后)的皮质丘脑兴奋性突触后传导(EPSCs)(AMPA)最大为 0.2nS。

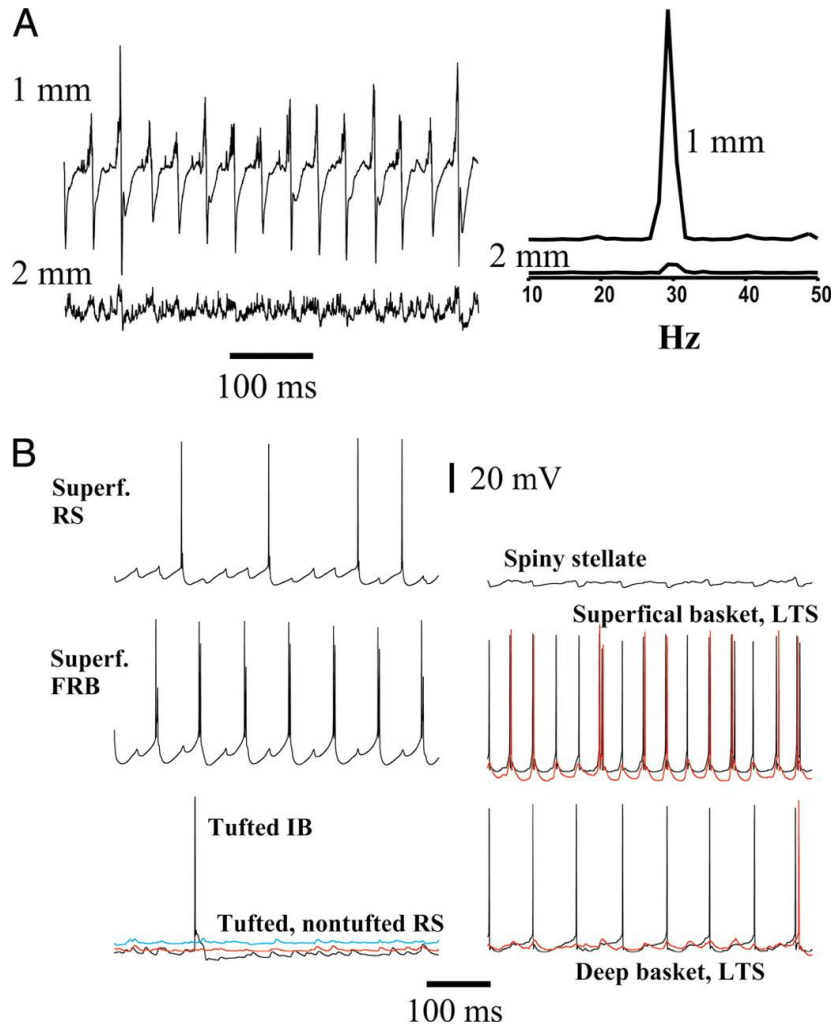


图2 红藻氨酸诱发 γ -振荡的模拟。A：浅部和深部的场，以及相应的功率谱。注意，振荡是在表层产生的。B：选定神经元的放电模式(比较 Cunningham 等人,2004a)。(LTS 中间神经元的轨迹显示为红色，篮状细胞的轨迹显示为黑色；簇状的 RS 轨迹为蓝色；非簇状的 RS 轨迹为红色。)该模拟以抑制性突触后传导(IPSCs)1.25 倍基线，皮层主细胞之间的“开放”轴突间隙连接(深锥体传导 4nS，浅层传导 3nA)锥体神经元和多棘的星状神经元)。FRB 神经元的去极化电流为 0.25-0.35nA，其他皮层主细胞的去极化电流为 0.1nA。

图3B显示丘脑纺锤波对棘状星状神经元的影响：一系列突触去极化，有时伴有动作电位。进一步注意棘状星状细胞的相干去极化，如图3B中的中间轨迹所示，所有第4层棘状星状细胞体电位的倒数(反向)平均值；这种相干性由模拟中使用的多棘星状轴突之间的电耦合辅助。此外，会发生小的迸发(图3，B和C，*)；这种迸发的结果是由于棘状星状之间强烈的化学突触兴奋；当耦合减弱8倍时，不会发生迸发(未显示)。有时在活体睡眠纺锤波中观察到类似于图3C中星号标记的迸发波的多相波(Contreras 和 Steriade 1996；另见 Beierlein 等人,2002)。

图3C显示(顶部部分)皮层神经元，特别是第5层簇状的IB锥体，在纺锤频率下，实际上“看到”突触兴奋和抑制的叠加；这种抑制导致了模型，因为丘脑传入纤维对中间神经元的强烈前向激励(Swadlow,2003)。在活体实验中，在皮层神经元慢振荡的去极化阶段观察到了IPSP序列(Steriade 等人,1993)。

最后，图3C示出浅层2/3 RS锥体神经元的行为，包括所有层2/3锥体神经元的平均值(注意，平均信号被反转，以便近似于局部场电势)。在纺锤波本身的过程中，存在纺锤波间期(spindle intervals，约16Hz)和 γ 间期(gamma intervals，约30Hz)的混合体； γ -波可能存在于浅层，因为在这个模拟中，浅表锥体神经元是由轴突电耦合的。当纺锤波结束时，只有 γ -波存在。在体内(猫)睡眠纺锤波通常伴随着 γ -振荡(Steriade 等人,1996年)，尽管体内 γ -波同时存在于大脑皮层和丘脑。在我们的模型中， γ -波只存在于大脑皮层。这种与体内结果的差异可能是因为模型不包

括 nRT 和 TCR 神经元持续去极化的机制，例如在体内缓慢振荡期间发生的(Contreras 和 Sterade,1995；他们的图.4 和 8)，可能由代谢型谷氨酸受体介导(Blethyn 等人,2003；Hughes 等人,2002)，和/或持续的钠电导(Kim 和 McCormick 1998)。

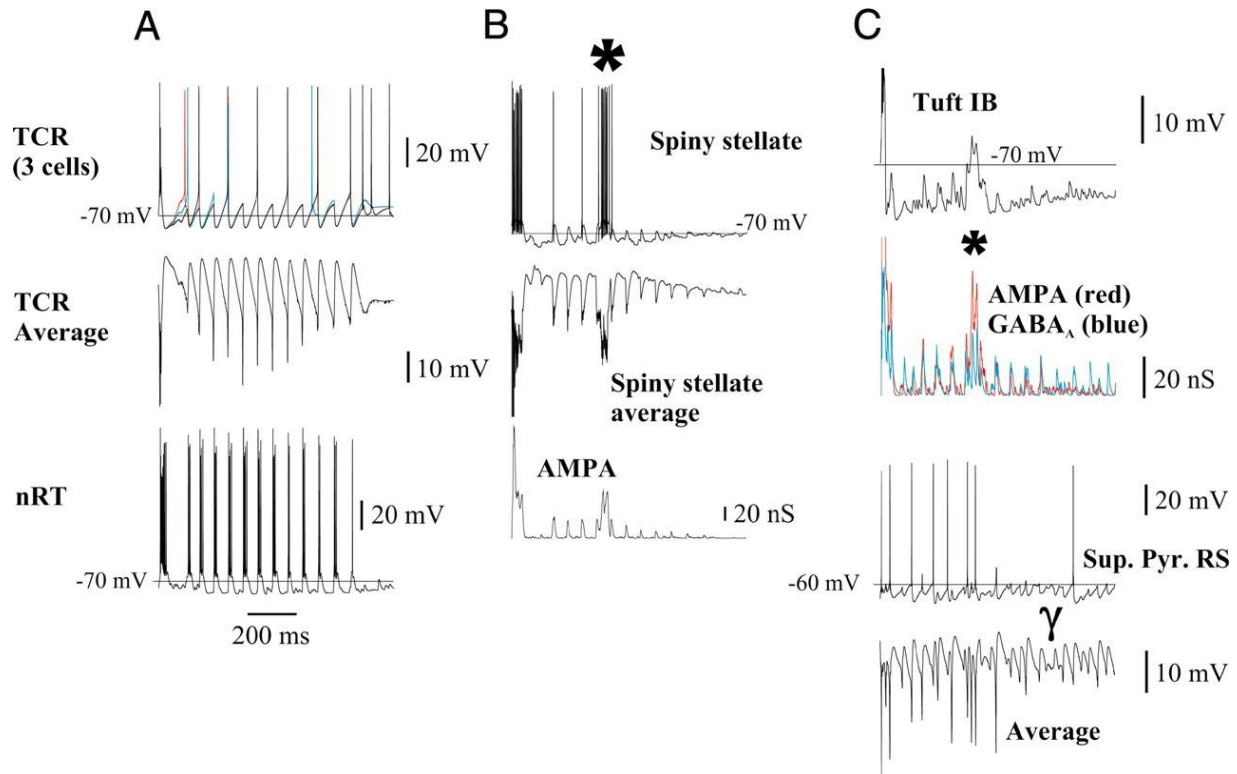


图3 丘脑纺锤波及其对皮层影响的模拟。在这种情况下，皮质丘脑的输入是小[峰值-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)电导 $<0.2\text{nS}$ 在纺锤波本身，即第一次迸发后]，因此纺锤波在丘脑内产生。注意(A)丘脑神经元的平均行为中的纺锤样外观(消长/升降)，单个 TCR 神经元的间歇性放电，以及每个纺锤波上 nRT 细胞的迸发。[例如，与氯胺酮-甲苯噻嗪麻醉猫的睡眠纺锤波相比较；Timofeev 和 Steriade(1996)图 11]纺锤波通过主细胞和中间神经元的 TCR 刺激，在皮层神经元(B、C)中诱导几乎同时的兴奋性突触后传导(EPSCs)和 IPSCs。*标志着棘状星状体之间发生了一个小的同步迸发，这取决于棘状星状细胞之间的强烈的周期性联系；复杂的突触电位出现在其他皮质神经元中(例如 C 中簇状的第 5 层 IB 锥体细胞)，与棘状星状体中的小迸发相一致。[注意，在体内睡眠纺锤波期间，皮质神经元有时也会出现复杂的突触电位：参见 Contreras 和 Steriade(1996)的图 1A。]纺锤波之后是浅层的 γ -振荡(C，底迹)。条件：nRT 细胞偏差为 $0.17\text{--}0.18\text{nA}$ ，TCR 细胞为 $0.08\text{--}0.07\text{nA}$ ；轴突间隙连接电导为 3nS ，所有其他皮质主细胞为 0nS ；相对于“基线电导”(附录 B)，固有 nRT-氨基丁酸(GABA)电导 $\times 0.2$ ；TCR GABA 电导 $\times 3$ ；TCR 到 nRT AMPA $\times 3$ ；第 6 层锥体神经元到 nRT N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA) $\times 0.02$ ；第 6 层锥体神经元到 TCR NMDA $\times 0.2$ 和 AMPA $\times 0.1$ 。

我们模拟的纺锤波需要 nRT 和 TCR 细胞之间的突触相互作用。图 4 显示，当 nRT 细胞与其他神经元(第 6 层锥体细胞和 TCR 神经元)隔离，但没有彼此隔离，那么无论是在 nRT 群体还是其他地方，都没有纺锤波。(图 4 模拟中的所有其他参数与图 3 相同)浅层(图 4B)显示连续的 γ -振荡。这种模型行为与 Bal 等人(1995a, b)在体外观察到的纺锤波雪貂切片模型相一致。但与体内所描述的不同，其中网状核的一个孤立部分似乎是独立的纺锤形(Steriade 等人,1995,1987)。现在所建立的模型似乎与 Ulrich 和 Huguenard(1997)的观点相当一致，即在 nRT 内，突触抑制起到了除纺锤作用之外的其他作用，也许他们称之为“侧抑制(lateral inhibition)”。

另一方面，如果我们重复图 4 的模拟，分离网状核，但现在(图 5)进一步去极化 nRT 神经元(图 4 中的偏置电流为 0.17 至 0.18nA ，图 5 中的偏置电流为 0.27 至 0.28nA)，则在大约 6Hz 时确实发生了同步网状核振荡(synchronized reticularis oscillation)(图 5)。这种模拟的孤立 nRT 振荡需要间隙连接保持同步(图 5B)，但不在 nRT 突触抑制内(图 5C)。模型中 nRT 神经元进一步去极化导致快速强直放电；另一方面，代谢效应，如减少一个或多个

K⁺电导,可能允许 10Hz 振荡,这一点在这里没有进一步探讨。Landsman 等人(2002)在体外观察到网状核的振荡,这需要间隙连接的传递(communucation),但不需要突触传递;它们的振荡可能发生在 10Hz 左右。一项体内研究也发现了 nRT 神经元之间电耦合的证据,以氟烷敏感的小穗(halothane-sensitive spikelets)形式存在,并且在该研究中的模拟显示,这种耦合可能有助于睡眠纺锤体振荡的同步(Fuentalba 等人,2004)。

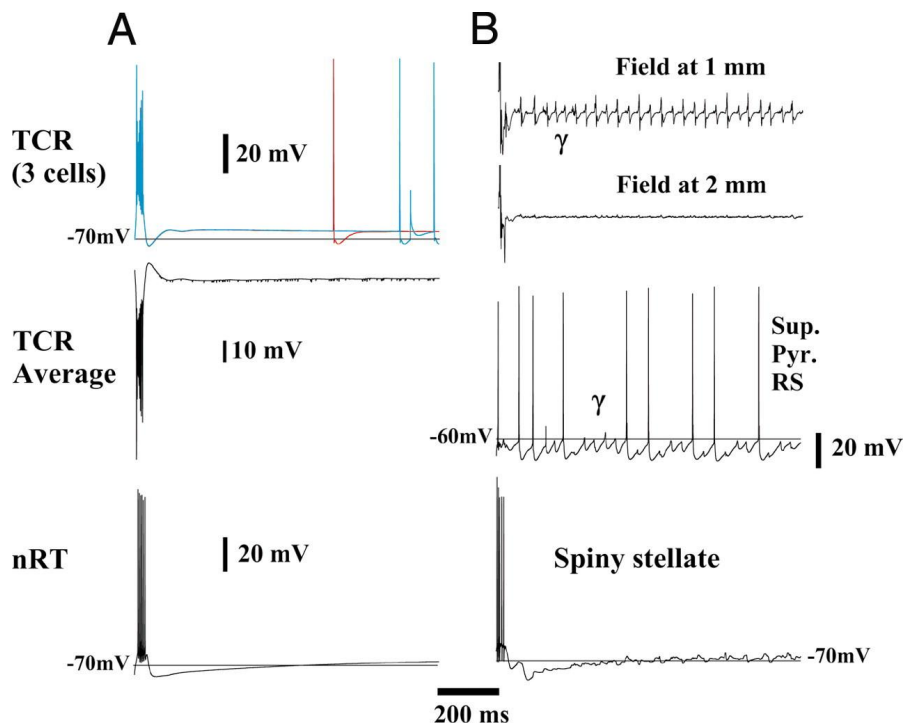


图 4 在图 3 的条件下,但当网状核被隔离时(即皮质网状(corticoreticular)连接被切断,从 nRT 神经元到 TCR 神经元的连接也被切断,反之亦然),纺锤波不会发生。A: 3 个叠加的 TCR 细胞体电位,所有 TCR 细胞体电位的反向平均值,以及一个 nRT 细胞体电位(如图 3A 所示)。B: 皮层场电位,浅表 RS 锥体神经元和第 4 层棘状星状细胞的细胞体电位。在这个模拟中,皮层浅层有连续的 γ -振荡(注意 B 中的区域),反映了那里锥体神经元之间的轴突耦合。在这个模型中,纺锤波发生对 nRT/TCR 相互作用的要求似乎与体外雪貂的数据相似(von Krosigk 等人,1993),与体外雪貂数据的报道不同(Steriade 等人,1987);但见图 5。

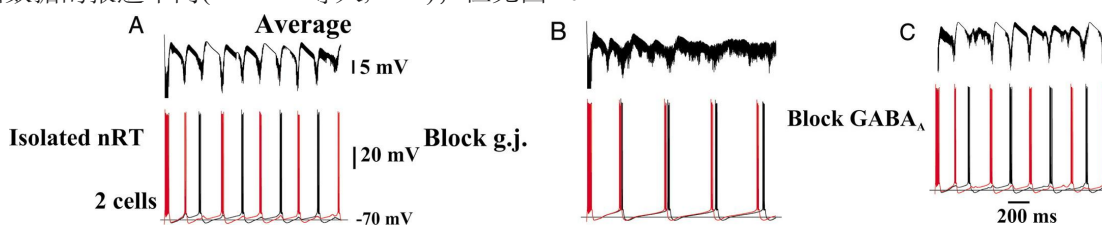


图 5 孤立模型网状核中 nRT 细胞的去极化导致 6Hz 的同步振荡,这需要间隙连接(在这个模型中,树突状细胞的电导为 1ns,每个细胞上平均有 2.5 个间隙连接),但不需要反复抑制。A: 重复图 4 的模拟,但随着 nRT 细胞的偏置电流增加了 0.1nA。有一个 6Hz 的人口振荡。B: 与 A 相同,但 nRT 间隙连接被阻断。C: 与 A 相同(间隙连接完整),但两者之间的突触抑制被阻断。

3.3 主神经元亚群间电耦合的新皮质癫痫发生

在 Traub 和 Miles(1991)的专著中,我们分析了体外去抑制海马 CA3 区癫痫发生的一些基本原理。CA3 锥体细胞是本质上的迸发神经元,通过突触连接的方式,单个突触前神经元的内在迸发可以引起单突触连接的突触后神经元迸发(Miles 和 Wong 1986,1987)。此外,即使在体外,也有足够多的反复兴奋性连接,因此平均来说,一个突触前神经元的迸发实际上会引发不止一个突触后神经元的迸发。因此,通过连锁反应,单个神经元的迸发可以导致整个群体的迸发,从最初的迸发到细胞放电的峰值的潜伏期取决于迸发在细胞间扩散的潜伏期,以及连接的密度。尽管新皮质第 5 层簇状锥体神经元之间的一些兴奋性突触连接非常强大(见附录 B),但对于第 5 层锥体或其他

成对的新皮质神经元(无论是否为同一细胞类型),我们还没有发现新皮质中记录到从一个神经元直接传递到另一个神经元的神经元的同步数据。因此,尚不清楚上述对海马迸发的分析是否适用于大脑皮层。当然,在新皮质的同步迸发过程中,每个主要神经元都会“经历”一个非常大的 EPSP(Gutnick 等人,1982),这与许多神经元的同步放电一致,尽管这些信息不足以定义同步是如何产生的。

在 Traub 和 Miles(1991)中,我们还考虑了这样一个情况:一个均匀的神经元群体都是有规律的尖峰,突触连接不足以将单个神经元的放电转移到另一个神经元(该专著图 6.11);我们问到需要什么样的刺激来同步群体。很明显,单神经元的放电将不再足够。很明显,单神经元的放电将不再足够。结果是,一个阈值数目的细胞需要一起放电;阈值数目的值当然取决于参数,但一般来说,它可以比细胞总数小得多,即使比一个大得多。然而,我们当时没有考虑到轴突之间电耦合的可能性(Schmitz 等人,2001),它构成了另一条通路(除了兴奋性化学突触),动作电位可以从一个神经元传到另一个神经元。

由于主神经元之间的电耦合很可能发生在新皮质(见附录 B),而且由于新皮质细胞类型的异质性,像“链式反应”(如上所述)这样简单的想法似乎不太可能准确地捕捉到同步是如何发生的。因此,我们在下面的工作是举例说明模型中可能发生的情况,并与实验观察结果进行一定的相关性。必须推迟进行更多的理论分析。

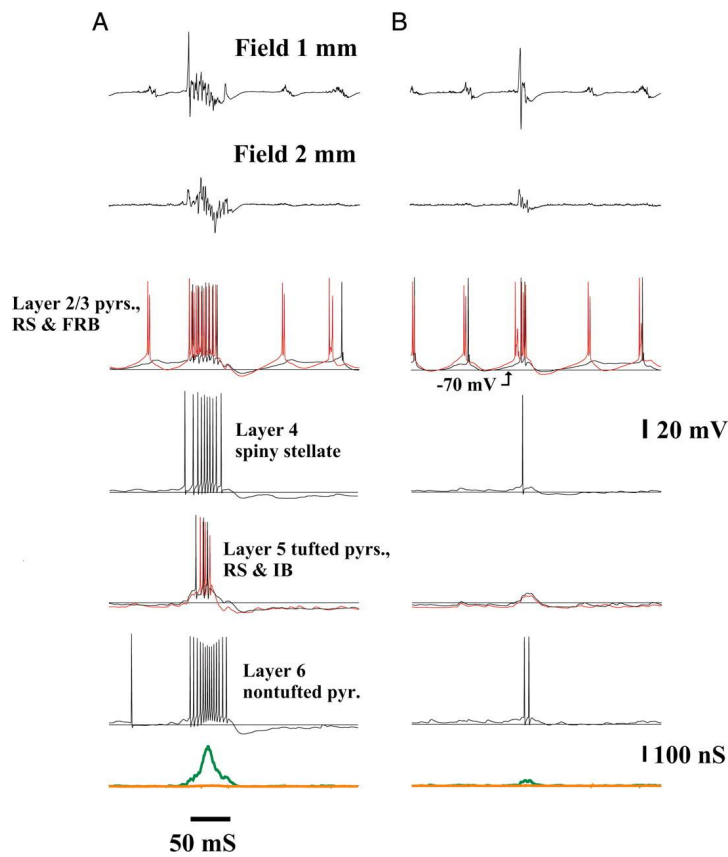


图 6 从相同的模拟中,癫痫样的同步爆发涉及所有皮层约 50ms。(A)或减弱并主要发生在表层。(B)注意叠加的非常快的振荡在 A(大约 300Hz)领域。2/3 层锥体 FRB 和 5 层簇状 IB 细胞踪迹为红色。底部轨迹:总 AMPA 输入(绿色)和 GABA_A 输入(橙色)到第 6 层的非簇状锥体神经元就在上面。丘脑断开,IPSC 电导 $\times 0.1$ 。轴突间隙连接开放之间的轴突浅表的锥体神经元,棘状星状和深层的非簇状的锥体神经元。多棘星状细胞间复发的突触连接值较低(基线 $\times 0.25$)。去极化偏压电流 0.1 nA 到深锥体神经元(簇状和非簇状)。

模型新皮层(丘脑断开)发作间期的同步和部分同步迸发，具有不完全的去抑制，第4层棘状星状突起间微弱的反复兴奋，电耦合

图6显示了当IPSCs减少(至基线值的1/10)，第4层棘状星状神经元之间的周期性兴奋很小(EPSCs的基线值为0.25；见附录B)，浅表锥体之间、棘状星状神经元之间和第6层RS锥体神经元之间的轴突间隙连接是“开放”的(我们所说的“开放”意味着间隙连接具有足够高的电导，一个尖峰可以从一个轴突穿过另一个轴突)。图6A显示了一个“典型的”发作间期迸发，它在浅层和深层产生电场，并在所有皮层主细胞类型中产生迸发。底部轨迹是在第6层锥体神经元中形成的总AMPA电导(绿色)和GABA_A电导(橙色)。注意大的“PDS”(paroxysmal depolarization shift，阵发性去极化偏移)AMPA电导，>100nS(Matsumoto和Ajmone Marsan,1964；Prince,1968；Sawa等人,1963)。PDS期间的抑制电导很小，即使抑制没有完全被阻断，中间神经元也在强劲地发放(未显示)。另外要注意的是叠加在上的非常快的振荡(VFO)，特别是在1mm(最上面的记录轨迹)，这是一个稍后要进一步考虑的话题。最后，在1mm(约20Hz)的电场中有一个低振幅的振荡，这是由电和突触耦合的浅表FRB锥体神经元的活动引起的。

除了图6A中明显的同步迸发外，部分同步的迸发也可能发生；其中之一如图6B所示。部分同步的迸发在更浅的层中最明显(就单个神经元的电场和放电而言)，尽管在所示的第6层锥体神经元(底部)中可以看到清晰的EPSC轨迹)。在图6B的模拟中，3个第5层锥体神经元没有触发，平均突触诱发去极化为10mV。模型中部分同步迸发的发生让人想起猫体内癫痫发生过程中的局部小振幅迸发(Steriade和Contreras,1998)。

在第4层棘状星状神经元之间具有强烈的反复(周期性)棘激，并且它们之间存在广泛的电耦合，去抑制导致“多峰波”

图7显示了模型皮层部分的一系列模拟(丘脑断开)，其中第4层棘状星状物之间的反复突触连接很强(AMPA传导在2倍基线值，峰值电导为1.47nS)；此外，轴突间隙连接电导在下列神经元群中较高：浅表锥体神经元；棘状星状神经元；第5层锥体神经元；第6层锥体神经元。每个面板显示按一定值缩放皮质IPSCs的效果(图7A中为×0.05，图7B中为×0.1，等等)。

在图7A中，由于GABA_A电导几乎完全被阻断(并且还记得模型中不包含GABA_B电导)，所以“快速跑”(Steriade等人,1998a)发生在10Hz左右，由17个自发终止的迸发复合物(burst complexes)组成；最后5个迸发出现在图中。值得注意的是磁场中的连续VFO(*)，以及棘状星状细胞的近连续(near continuous)发放(图最底部的黑色痕迹)；对棘状星状神经元的平均行为(未显示)的检查表明这种近连续的发放是典型的。即使有这种近乎完全的去抑制作用，使用模型参数，轴突耦合对于癫痫的发生是必要的：当皮质的主要细胞都没有这种耦合时，在最初的短暂(未显示)之后，没有同步的迸发。当第4层棘状星状神经元是唯一电耦合的主细胞群时(参数如附录B所示)，则会出现4次迸发的多尖峰，并伴有VFO(未显示)。如果第5层簇状IB锥体是唯一电耦合的主细胞，则会发生单一的同步脉冲，与图7A相比，VFO更受关注。当浅表锥体是唯一电耦合的主细胞时，则仅在浅表层发生15Hz振荡，这似乎是由浅表FRB锥体细胞驱动的(未显示)。如果在后一种情况下，IPSC被完全抑制，那么确实会发生一个同步bf，但是VFO衰减(未显示)。

因此，在这个模型中，第4层棘状星状神经元之间的反复突触连接和电耦合似乎是产生同步迸发的关键因素，也是在迸发复合物之间产生VFO的关键因素。

当参数如图7A所示，但IPSC稍大(图7B)，则发生双迸发，两个迸发之间的间隔约为100ms。在迸发之间和顶部还有VFO(*)。棘状星状细胞在整个双倍迸发过程中都会迸发(其他多棘状星状神经元也一样；未显示)，而第5层IB细胞则会发出2次独立的迸发(图7B中最底部的红色痕迹)。在图7A的快速跑期间和图7B中的双迸发期间(未示出)，第5层簇状RS锥体神经元和第6层非簇状锥体神经元也以类似于第5层IB单元的模式以离散迸发方式发射。

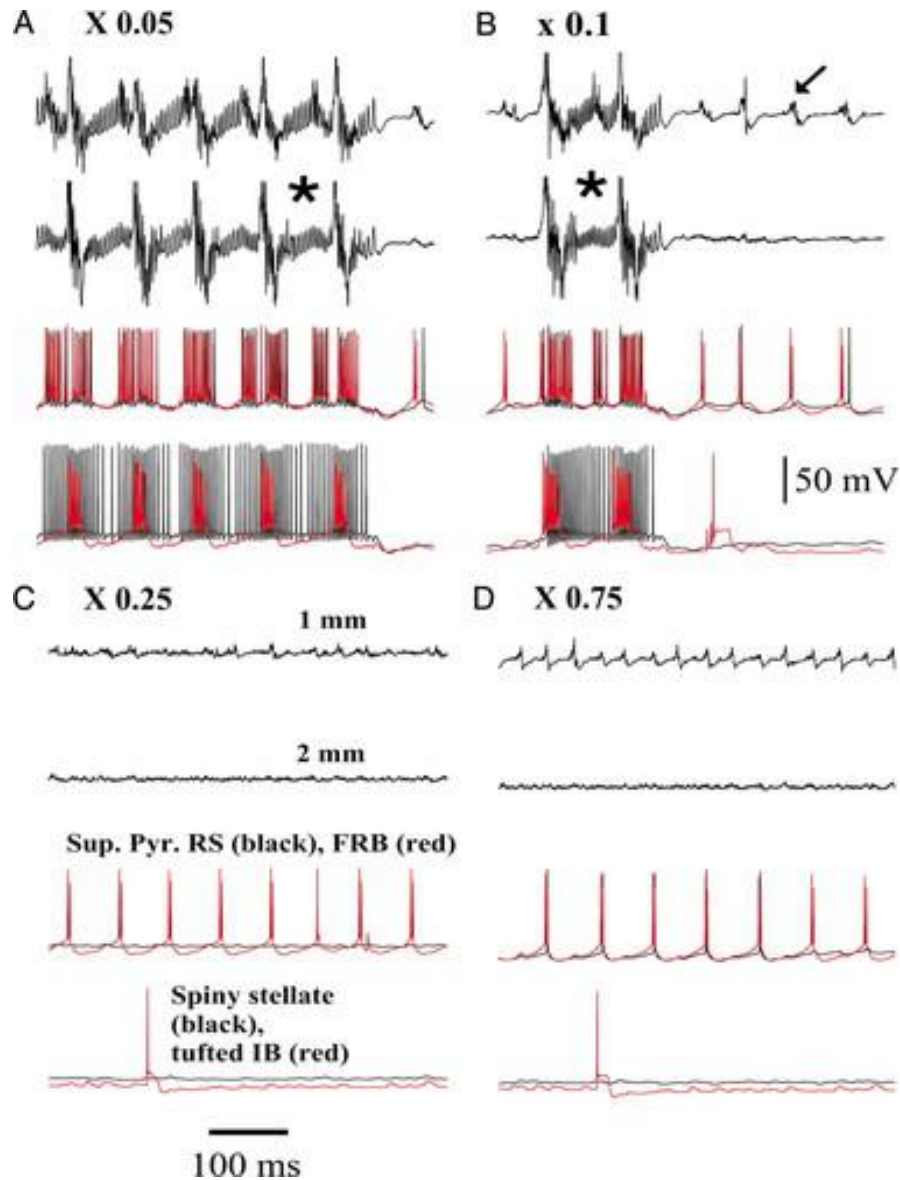


图 7 当各主要细胞群(浅表锥体、棘状星状细胞、第 5 层锥体、第 6 层锥体)的轴突之间存在开放性间隙连接时，模型(仅皮层，丘脑断开)的去抑制效应，而多棘的星状物通过 AMPA 受体紧密相连(电导是“基线”的两倍；参见附录 B)。在每个子图中，轨迹分别是 1 mm 处的场；2 mm 处的场；浅表 RS 锥体神经元(黑色)和浅表 FRB 锥体神经元(红色)；棘状星状(黑色)和第 5 层簇状 IB 细胞(红色)。A：所有 IPSC 值为 $0.05 \times$ 基线值(附录 B)。出现约 11Hz 的癫痫样阵发性发作，伴有叠加的极快振荡(VFO)(*)。请注意，棘状星状细胞几乎连续不断地发射。B： $0.1 \times$ 基线时的所有 IPSC 值。图中显示了叠加 VFO(*)的双脉冲串。棘状星状细胞在双重迸发期间几乎连续不断地发射，但锥体细胞每一个都发射 2 个强烈的迸发(表面的锥体神经元也在强烈的迸发之间发射一些动作电位)。在浅表层(箭头)中有低振幅的 β 活动，频率约为 17Hz，由浅表 FRB 锥体神经元驱动。C：所有 IPSC 值 $0.25 \times$ 基线。浅表 FRB 锥体活跃，但几乎没有同步活动。D：所有 IPSC 值基线为 0.75 倍。在浅层中有一个 γ -振荡(30Hz)，类似于图 2。

IPSC 大小的进一步增加(图 7C)消除了癫痫样活动，以及在视野水平上可见的群体振荡。IPSC 规模的进一步增加(图 7D)使系统返回仅在浅层中存在 γ -振荡(30Hz)的状态，该状态类似于图 2 中所示的状态。在图 7，C 和 D 的条件下，棘状星状神经元大部分是静息的，深锥体细胞也是如此。

在 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 受体被红藻氨酸加阻断，体外大鼠听皮层出现癫痫样双脉冲

图 8 显示了(在左边)图 7B 模拟的数据，其中 $GABA_A$ 电导降低了 90%，并且 $GABA_B$ 电导不存在。模拟显示了场中的双重迸发(底部轨迹)，所有类型的细胞都表现出双重迸发，除了多棘的星状神经元，几乎在整个双重迸发过程中持续不断地发放。图 8 的右侧示出了在海藻酸钠(400 nM)以及 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 受体阻滞剂(分别为 40 μ M 苦参毒素和 10 μ M CGP55845A)存在下，在大鼠听觉皮层中记录的实验记录(非同时)。实验的迸发间隔比模拟的迸发间隔稍长。同样，在实验中，所有被记录的细胞类型也显示出双重迸发，除了被鉴定为棘状星状的第 4 层神经元外，与主场偏转大致同步。这些细胞在双倍迸发(n=5)中被激活；图 8 显示了其中一颗多棘星状神经元。然而，这种细胞在其放电末期确实表现出一定程度的尖峰适应。图 8 中特别引人注目的是模型和实验中场的相似外观，两者都有显著的 VFO。

模拟的 2/3 层细胞表现出的去极化程度低于相应的实验迸发，这可能是模拟中不完全去抑制的结果(部分)。此外，与实验不同，模拟的 2/3 层细胞在较大的迸发之间产生了一些动作电位；这可能是由于模型第 4 层星状神经元的放电比实验中更强烈，再加上第 4 层神经元对浅层神经元的强突触激活。

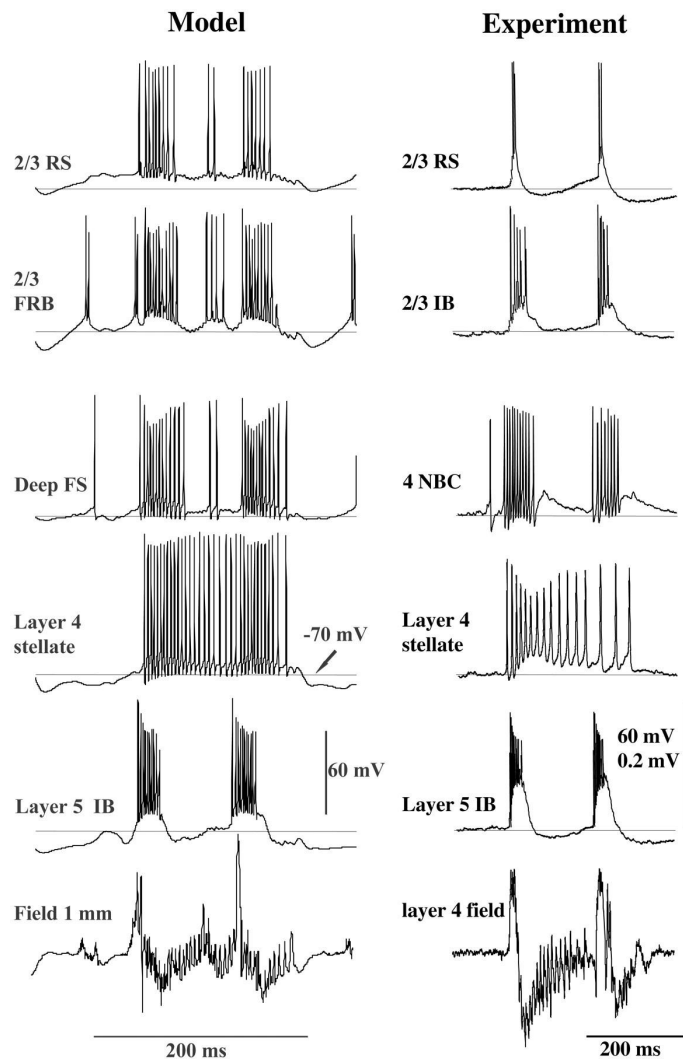
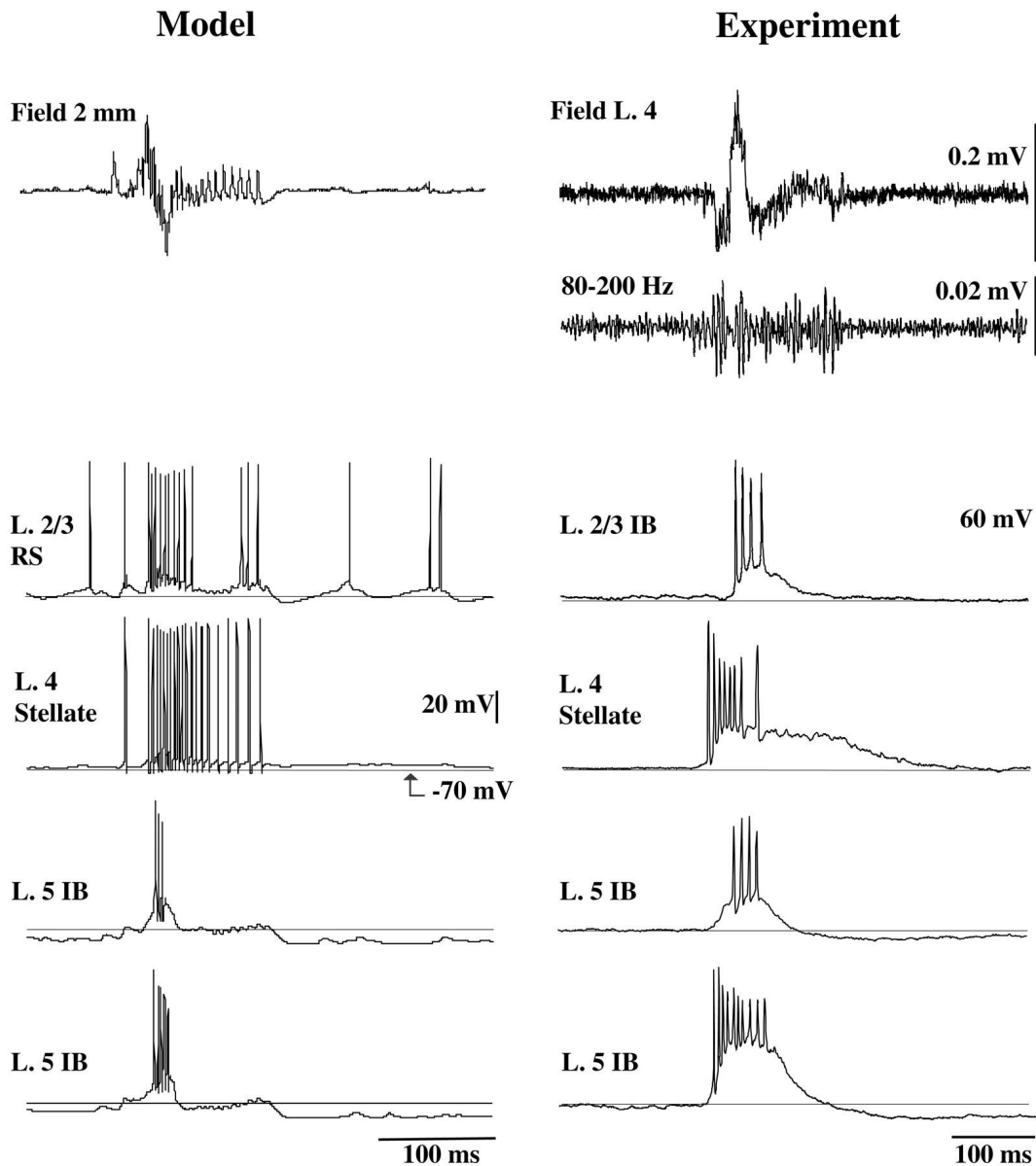


图 8 模拟双脉冲与体外记录的双脉冲进行比较，在海藻酸钠中同时阻断 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 受体。模型数据来自于图 7B 中使用的模拟。实验数据来自体外大鼠听觉皮层，在海藻酸钠、苦杏仁苷和 CGP55845A 中浸泡。“NBC”：巢篮状细胞(nest basket cell)(Wang 等人,2002)。实验性的细胞内记录不是同时获得的：在图中，它们与每个同时记录的场电位迸发的开始对齐。



癫痫样的破裂与长期解雇棘状星状细胞,当层 4 棘状星状到棘状星状连接使用电压和门冬氨酸受体, $[Mg^{2+}]_o$ 。独立(参考 Fleidervish 等人, 1998), 尽管这些作者声称只有相对电压和镁独立的门冬氨酸受体在带刺的星状细胞之间的连接层 4 鼠标桶皮层)。如图所示(左列), 刺星之间的 NMDA 电导基线为 1.25 倍, 衰减时间常数为 15 ms。这些连接处的 AMPA 电导为 $0.25 \times$ 基线值。皮质诱导多能干细胞被阻断, 丘脑被断开。偏置电流很小(0.1 nA)。轴突间隙连接在表层锥体之间、刺星状体之间、第 6 层锥体之间是开放的, 而在第 5 层锥体之间是不开放的。右图:用于比较的实验单脉冲。实验条件如图 7 所示, 但在 bath 中不加 CGP55845A(即不阻断 $GABA_B$ 受体)。显示了场迹(field trace)的过滤版本(80-200 Hz), 以强调场中 VFO 的出现, 这在模拟场的原始数据中很明显。

棘状星状连接处电压无关的 NMDA 受体, 加上电耦合, 也可导致癫痫样发作, 伴随棘状星状放电延长, 以及心室颤动

Fleidervish 等人(1998)描述了在离体小鼠体感皮层中(使用切向切片分离第 4 层中的桶体), 棘状星状物之间的反复兴奋性连接系统在很大程度上是由 NMDA 受体介导的。这种复发系统(recurrent system)是强大的, 因为即使在阻断 AMPA/kainate 受体的过程中, 去抑制制剂(disinhibited preparations)中也可能发生癫痫样活动(epileptiform activity)。此外, 可能是因为 NMDA 受体含有 NR2C 亚基, NMDA 介导的电流至少部分地独立于膜电位和 $[Mg^{2+}]_o$: NMDA-EPSPs 可以在静息电位或接近静息电位时检测到, 而不会降低 $[Mg^{2+}]_o$ 。所观察到的 NMDA 电导很短, 时间常数为 $<20ms$ 。

因此，我们进行了一些模拟，其中 AMPA 受体在棘状星状连接之间的电导为“低”(峰值电导为 0.18nS)，而 NMDA 的电导则完全与电压无关(关于 NMDA 电导电压依赖性的通常方案，见附录 B)。图 9 显示了一个示例模拟，在 1.25 倍基线值下，NMDA 为 15ms，并且完全去抑制。丘脑神经网络断开，浅表锥体、棘状星状轴突和第 6 层锥体的轴突之间存在电耦合。虽然没有出现双迸发，但同步迸发会延长，并且具有显著的 VFO。另外，与其他主要细胞类型相比，棘状星状神经元的放电延长。图 9 显示了一个实验性癫痫样发作[用海藻酸钠(400nM)和苦杏仁毒(40μM)浸泡的大鼠听觉皮层，但不阻断 GABA_B 受体]以进行比较，以强调细胞放电模式的相似性，以及场中 VFO 的发生。[然而，(据我们所知)大鼠听觉皮层第 4 层棘状星状连接内谷氨酸受体的确切实验性质尚不清楚。]

图 9。当第 4 层棘状星状连接使用与电压和[Mg²⁺]_o 无关的 NMDA 受体时，棘状星状细胞长时间放电的癫痫样发作(参见 Fleidervish 等人，1998 年)，尽管这些作者声称在小鼠桶状皮质第 4 层棘状星状细胞之间的连接处，NMDA 受体的相对电压和镁独立性。在这里显示的模拟中(左列)，棘状星状神经元之间的 NMDA 电导为 1.25 基线，衰减时间常数为 15ms。这些连接处的 AMPA 电导为 0.25 基线值。皮质 IPSCs 被阻断，丘脑断开。偏压电流较小(0.1na)。轴索间隙连接在浅表锥体之间、棘状星状突起之间和第 6 层锥体之间开放，但在第 5 层锥体之间不开放。右图：显示了一个实验性的单脉冲群以供比较。实验条件如图 7 所示，但浴槽中没有 CGP55845A(即，没有 GABAB 受体阻断)。场迹的滤波版本(80–200 Hz)显示了场中 VFO 的出现，这在模拟场的原始数据中很明显。

因此，第 4 层棘状星状神经元和第 4 层 VFO 的持续放电可在至少 2 种条件下发生：1)第 4 层棘状星状细胞之间连接处的高电导 AMPA 受体(图 7B 和 8)，或 2)低电导 AMPA 受体，以及快速时间进程(rapid-time-course)，相对电压无关的 NMDA 受体，位于棘状星状细胞之间的连接处(图 9)。在这两种情况下，棘状星状神经元之间有强烈的阶段性的突触兴奋(phasic synaptic excitation)。如后文所示，通过改变第 4 层棘状星状神经元突触 EPSCs 的振幅，可以“滴定(titrate)”连续迸发的次数；在模型中，这些连接提供了尖峰波和多峰波之间转换的本质。

下一步，我们将考虑两种类型的癫痫发生：大约 3Hz 的尖峰波和大约 10Hz 的快速运动。

如果除部分去抑制和电耦合层 5 和 6 锥体细胞去极化外，皮层网络可产生尖峰波样模式

在前面的图中模拟显示的同步癫痫样发作是偶发的(至少目前可以在模拟中确定，通常持续 1.6 秒，最多 2.5 秒)，即使 GABA_A 受体大部分被阻断。特别是，当深锥体细胞用<0.1nA 的小电流去极化时，即使在去抑制条件下，我们也没有看到频率为>1Hz 的同步迸发。[假设体内 2-3 Hz 的尖峰波模式(spike-wave-like pattern)需要一定程度的皮层去抑制，这一假设似乎是合理的：1)有一个峰波癫痫的体内遗传大鼠模型，其中皮质内抑制受损(Luhmann 等人,1995)。此外，在猫大脑皮层弥漫性应用青霉素溶液可引起尖峰波样癫痫发作(Avoli 和 Gloor,1982; Gloor 等人,1977)。2)在阻断 GABA_A 和 GABA_B 受体的过程中，在体外观察到了尖峰波形(但频率很低，约为 0.1Hz)(Castro Alamancos 和 Rigas,2002)。问题是皮层去抑制是否足以形成尖峰波样模式。]因此，我们想知道，除了存在电耦合和部分去抑制外，单纯去极化锥体细胞是否能在 3Hz 左右产生尖峰波样模式。

图 10 表明，至少在我们的模型中(在丘脑部分断开的情况下)，简单地去极化深部(第 5 层和第 6 层)锥体就足以加速同步迸发的发生，并使其更规则，从而可以发生 3Hz 的网络振荡：去极化电流有助于克服这种趋势锥体细胞的 AHP 以减慢迸发频率[深锥体细胞的后超极化(AHP)衰减时间常数为 1s; 参见附录 A]。在这张图中，第 5 层和第 6 层锥体在 0.35–0.45 nA 电流下去极化；而 IPSC 电导为其基线值 0.2 倍；浅层锥体神经元之间、第 4 层棘状星状神经元之间和第 6 层锥体神经元之间的轴突间隙连接是开放的；在第 4 层棘状星状神经元之间连接处的 AMPA 受体值较低(为基线值的 0.25 倍)。细胞的放电模式与之前所示的相似，尽管棘状星状神经元迸发很短暂(归因于第 4 层有限的反复激发)，而第 6 层锥体细胞的迸发则更长(归因于该细胞群中的诱导去极化)。神经元中唯一适合于在 3Hz 左右触发振荡的电流是慢钙介导的 AHP 电流(比较 Timofeev 等人,2004)。

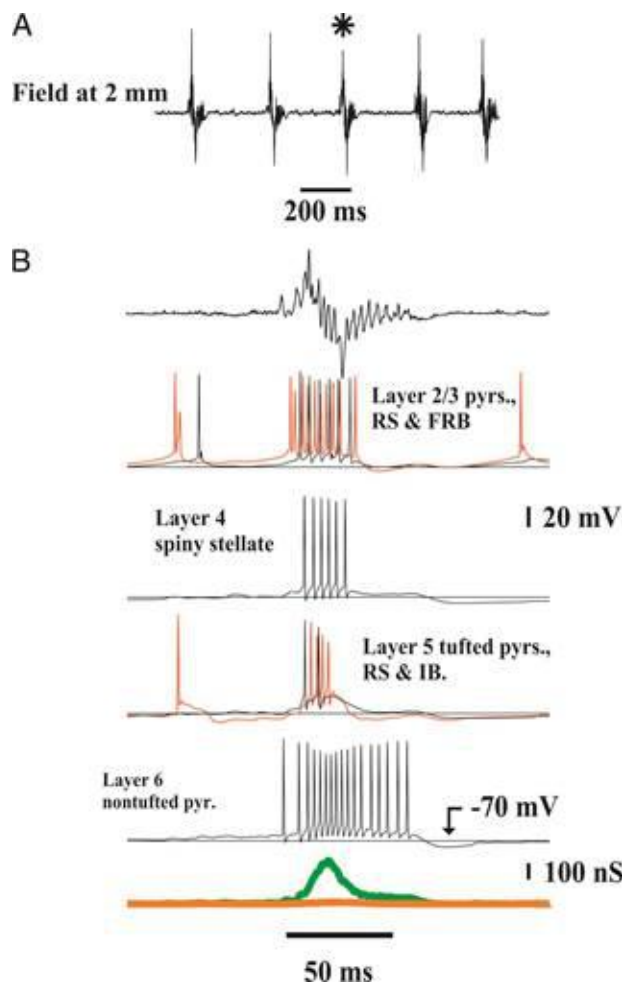


图 10 模拟模型皮层部分的峰波样模式(3.2Hz)，丘脑断开。皮质 IPSC 值为 $0.2 \times$ 基线值，第 5 层和第 6 层锥体被 0.35 至 0.45nA 去极化电流去极化。轴索间隙连接在浅表锥体之间、棘状星状棘之间和第 6 层锥体之间开放，但在第 5 层锥体之间不开放。多棘星间连接处的 AMPA 电导基线 $\times 0.25$ 。A 中标有*的脉冲在 B 中展开。B 中的轨迹(从顶部开始)：2 mm 处的场(注：叠加 VFO)；第 2/3 层锥体神经元(黑色 RS，红色 FRB)；第 4 层棘状星状细胞；第 5 层簇状锥体神经元(黑色 RS，红色 IB)；第 6 层非簇状锥体神经元；所示第 6 层单元格中的总 GABA_A(橙色)和 AMPA(绿色)电导。

我们再次强调图 10 中场电位信号上 VFO 的发生，这是我们模型的一个非常具体的预测。值得注意的是，在氯胺酮-甲苯噻嗪麻醉猫的自发尖峰波癫痫发作的尖峰成分上确实观察到了 VFO，这种发作源于缓慢睡眠节律的去极化成分[例如，见 Grenier 等人(2003)的图 1，以及以下数据]。

模拟场中 VFO 的起源

图 11A 显示了略超过 1.6 s 的模拟现场数据(在 2 mm 处)的功率谱，包括 6 个“峰值”(与图 10 中的模拟相同)。值得注意的是，峰值接近 100Hz，与 Grenier 等人(2003；他们的图 1)的活体猫数据非常相似。然而，模型病例中的频谱比体内数据更复杂，因为有几个额外的能量区域(additional regions of energy)(例如，大约 200Hz 和 300–400Hz)；后者可能对应于一些人类癫痫文献中所称的“快速涟漪(fast ripples)”现象(Bragin 等人,1999；Staba 等人,2004)。

我们认为场的复谱(complex spectrum of the field)如下所示。模型中的主细胞电耦合只存在于特定群体的细胞之间，例如，浅表锥体神经元(RS 和 FRB 一起作为一个群体)之间，棘状星状神经元之间，第 6 层非簇状锥体神经元之间，有时在第 5 层簇状锥体神经元(RS 和 IB 一起)之间，但不是在细胞对之间，每个细胞都位于不同的群体中。因此，如图 11B 中的平均信号(average signals)所示，神经元群内的尖峰放电时间之间存在明显的相关性。棘状星

状神经元之间尤其相关(但请注意,如附录 B 所述,由于这些细胞的树突结构域的形状,棘状星状跨膜电流不能用于细胞外场的估计)。给定细胞群中的平均信号之间有一些明显的相关性(参见图 11B 中的垂直线),但实际上电场受所有细胞群跨膜电流的影响,不同细胞群之间的相互作用由化学突触产生;也就是说,作用缓慢的相互作用,与间隙连接介导的相互作用有关。因此,场谱如此复杂,并且在非常高的频率上有峰值,这就不足为奇了。重要的一点是,大部分的场信号不能直接归因于某一特定亚群的活动。在我们的例子中,一个部分的例外是场中 VFO 的尾部,它对应于 6 层非簇状锥体神经元(未显示)的长时间(和高度同步)发放。

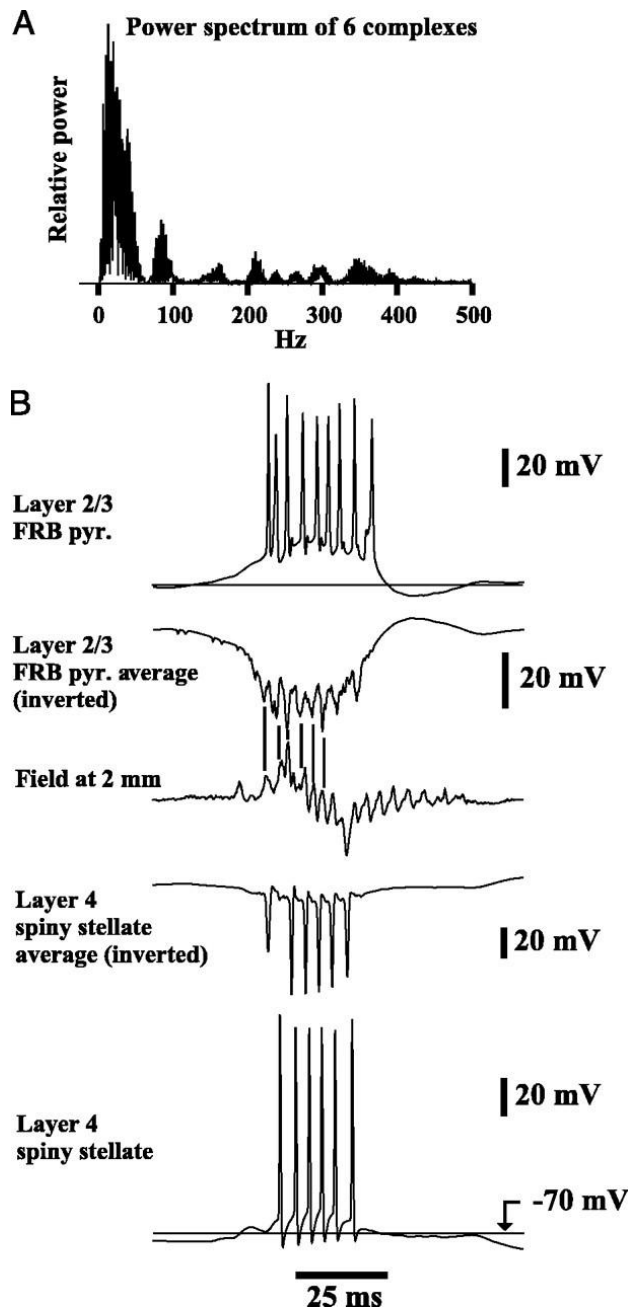


图 11 在每个电耦合子群体中的细胞之间具有高度的一致性(来自于图 10 中相同模拟的数据)。A: 2mm 场的功率谱,包含 6 个“尖峰”复合物的数据。注意 100Hz 附近的峰值;比较 Grenier 等人(2003)的图 1。B: 这部分显示了第 2/3 层 FRB 锥体神经元和第 4 层棘状星状体的平均体细胞电压(倒置),以及每种类型的样本细胞。然而,由于不同的亚群之间并不是电耦合的,因此亚群内部的一致性本身并不能完全解释场(中间道)中的 VFO。还应注意的是,在计算细胞外电场时不使用棘状星状膜电流(附录 B)。场中 VFO 的尾部对应于第 6 层非簇状锥体神经元的持续同步发射(参见图 10)。

癫痫发生过程中的体内记录：迸发间期，尖峰波，以及小穗与迸发的联系

麻醉大鼠自发癫痫发作期间的体内细胞内记录($n=8$)(见方法)，显示出与先前在猫身上报告的模式惊人的相似(Dichter 和 Spencer,1969; Matsumoto 和 Ajmone Marsan,1964; Prince,1968; Sterade 和 Contreras,1995; Sterade 等人,1968)，根据上述模拟和体外数据(见下文)，尽管体外和模拟细胞的去极化程度通常不足以导致尖峰失活，并且模拟神经元也没有出现体内可见的长后脉冲去极化尾(long postburst depolarizing tails)。癫痫活动最初被检测为与睡眠纺锤波相关的单个大幅度峰值(明显是阵发性的)。峰波的振幅和频率增加，随后出现全面性癫痫发作，其特征是10-15Hz的尖峰波和1-4Hz的峰波(spike-wave, SW)或多峰波(polyspike-wave, PSW)活动混合在一起。一旦建立，癫痫发作倾向于每1到3分钟复发一次。在细胞内，脑电图峰值对应于大的突触后电位，类似于阵发性去极化位移(paroxysmal depolarizing shifts, PDS)。图12A显示了一个从快速尖峰(FS)和常规尖峰(RS)神经元记录的PDS的示例。RS细胞的去极化大于20mV，引起显著的峰波失活，随后出现一条长的去极化尾波(long depolarizing tail)，其时间进程与EEG中的负(下行)波相似。(在体外和模拟的细胞通常不会去极化到足以导致尖峰失活，并且模拟神经元也不会出现体内所见的长的后脉冲去极化尾。后者可能反映了代谢型谷氨酸受体和非特异性阳离子电流模型中的遗漏)。在1-4Hz的重复性峰值类似于SW癫痫发作，与记录的所有神经元的动作电位迸发有关(图12B)。在5个细胞中，在EEG峰值期间发生的去极化发生在2-7 mV的短小穗的迸发(图12C，体内)，类似于模型中由逆向尖峰产生的小穗(图12C，模型：与图7B中第5层簇状IB细胞相同的细胞)。注意，在显示小穗(图12C)的细胞中，一些动作电位在上升阶段发生了变化，这表明这是一种逆向起源，如果某些迸发活动涉及锥体细胞轴突的电耦合网络，则可以预期(Cunningham 等人,2004a)。

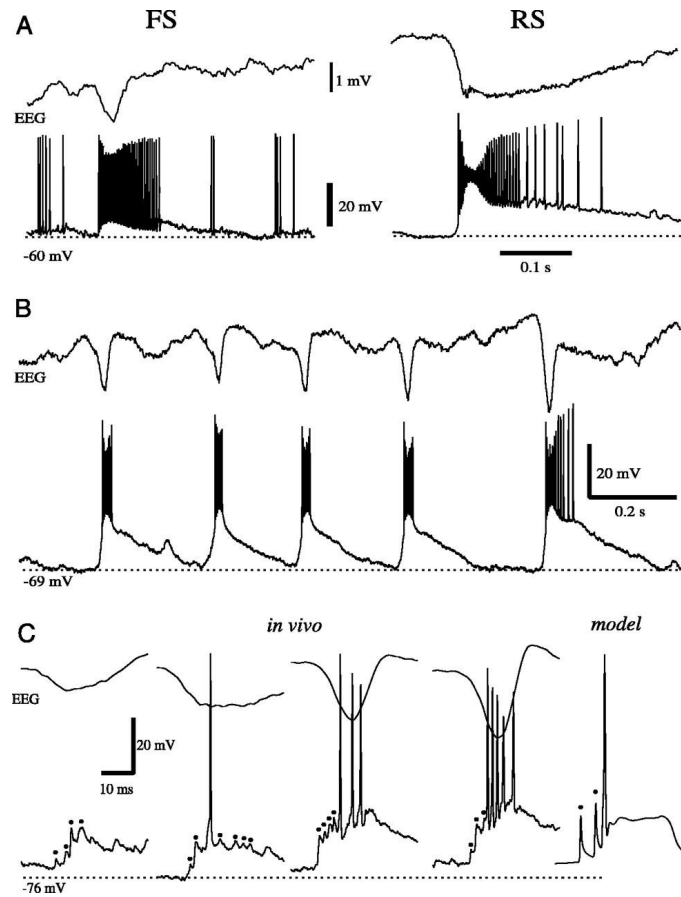


图12 活体皮层癫痫活动的例子。A：在体大鼠新皮质细胞内记录到的FS细胞和RS细胞在发作间期的一次发作间期内，从细胞附近同时记录到的脑电图(EEG)中均表现出阵发性去极化位移(PDS)。B：在3-4Hz类似于尖峰波的大的脑电尖峰的稳定时期，同时从电极附近进行细胞内记录，显示出伴随每个脑电尖峰的PDS。C：2-7 mV的小穗(用点表示)发生在与脑电图(EEG)尖峰相关的阵发性发作中，通常先于动作电位(在体内)的迸发。在模型(模型)中观察到类似的小穗，它们代表逆向的小穗。

在我们的峰波(SPIKE-WAVE)模型中,与丘脑相连,TCR 的放电在很大程度上被抑制,正如先前在体内和模型中所报道的那样(LYTTON 等人,1997),与大脑皮层产生的峰波一致,但没有改变

Steriade 和 conteras(1995)报告说,在氯胺酮-甲苯噻嗪麻醉猫自发发生的尖峰波癫痫发作期间,由于缓慢的(1Hz)节律,TCR 神经元的放电在很大程度上受到抑制。在斯特拉斯堡(Strasbourg)自发性峰波癫痫大鼠模型中,Pinault 等人(1998)利用细胞内和细胞外的记录表明,TCR 细胞通常发出一个动作电位或一个伴随着峰波的 EEG“尖峰”部分的迸发。

图 13 显示了当重复图 10 的模拟时的结果,但是模型的丘脑部分现在连接起来了。尽管第 6 层无缓冲锥体神经元的放电没有那么长,皮质神经元的放电与之前所见相似。此外,与体内报道一致的是,TCR 神经元在每一个 EEG 峰值激发一个动作电位。[在这个模拟中,3 个 TCR 神经元(其输出被存储)中的每一个,对于每一个 EEG 峰值来说都是如此。]相比之下,nRT 细胞在每一个 EEG 尖峰时都会触发一个动作电位的迸发[对于每个 EEG 尖峰中的 3 个 nRT 细胞(其输出被存储)中的每一个都是如此],同样以一种类似于 Steriade 和 Contreras(1995),Lyttton 等人(1997)描述的模式,以及 Slaight 等人(2002)。

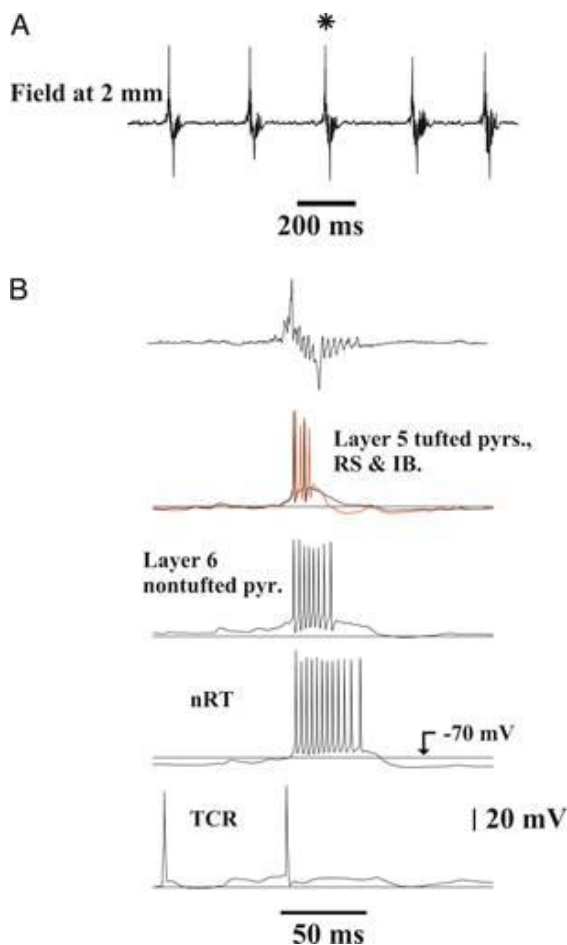


图 13 在丘脑连接的模拟尖峰波期间(与图 10 相同的模拟,除了现在包括模型的丘脑部分,丘脑内的 IPSCs 为基线值,而皮层的 IPSC 保持在 $0.2 \times$ 基线值)期间,nRT 神经元发出脉冲,TCR 神经元发出单个尖峰。A 标记*中的迸发在 B 中展开,顶部迹线在 2 mm 处。注意第 6 层细胞的破裂,这是连接 nRT 细胞和 TCR 细胞的锥体神经元群的代表。nRT 的迸发和反复抑制 TCR 细胞“胜于”TCR 细胞的直接兴奋,因此 TCR 神经元的放电被抑制得最多。比较 Lyttton 等人(1997)。当这个模拟被重复时,皮质主细胞之间的轴突间隙连接闭合,那么尖峰波没有出现(未显示)。

Pinault 等人(1998)以及 Crunelli 和 Leresche(2002)报告了在体内实验性尖峰波癫痫发作期间丘脑神经元的长时间超极化。我们在我们的模型中没有观察到这种超极化现象，可能是因为模型没有包括 $GABA_B$ 电导。

在丘脑皮质模型产生多峰波的情况下，丘脑的断开会导致模型产生多峰波并快速跑(约 12Hz)

重复图 14 的模拟，但模型的丘脑部分断开。由此产生的信号以尖峰波开始，但随后转化为一种类似体内快速跑的现象(Steriade 等人,1998a；尤其是他们的图 9)，一种集体的高度同步的振荡，其中锥体神经元去极化并一起产生短暂的迸发，频率约为 10Hz。然而，请注意，并非出乎意料的是，棘状星状细胞(在模型中)在整个快速跑过程中几乎连续不断地发放，这是一个清晰的模型预测。图 15 仅说明了快速跑的一部分；快速跑持续了约 1.6 s。

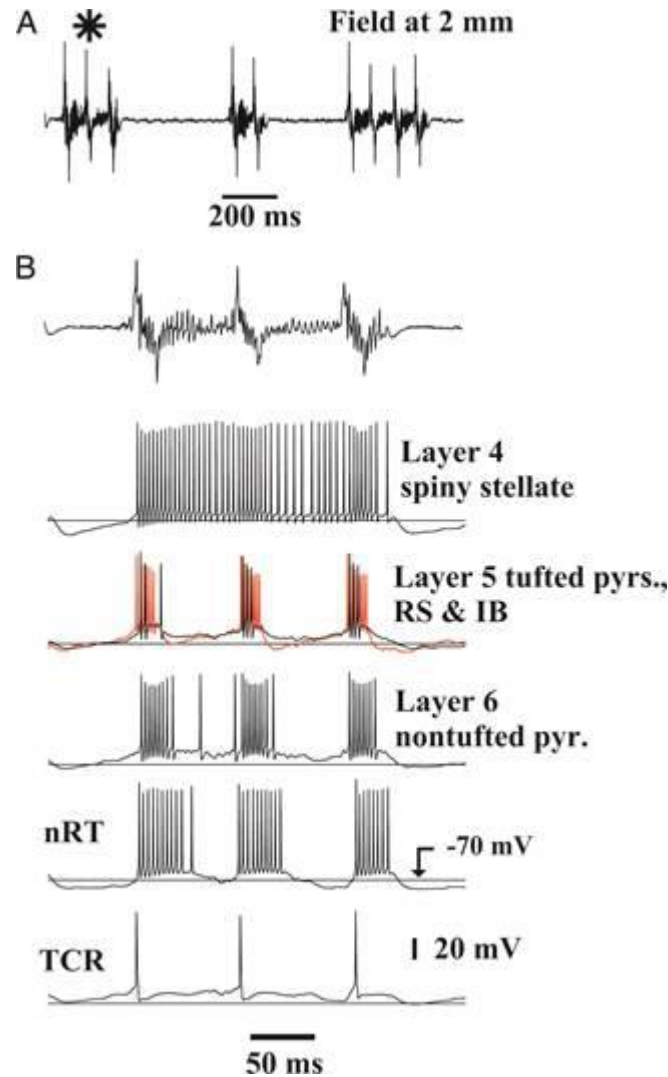


图 14 在模型中，增加第 4 层棘状星状神经元间的反复化学突触兴奋，将峰波转换为多峰波和波。与图 13 相同的模拟，但这里棘状星状到棘状星状突触的 AMPA 传导是 $2\times$ 基线，而不是 $0.25\times$ 基线。A 中*处的三重迸发在 B 中展开，B 中最顶部的记录道位于 2 mm 处。注意，第 4 层棘状星状细胞在整个三重迸发中都会燃烧，而第 5/6 层锥体神经元和 nRT 细胞则会在 3 次不同的迸发中放电。TCR 神经元在每一个“EEG 尖峰”中都会激发一个动作电位。注意在三重脉冲中的 VFO(以及其他多点放电)。

图 15 中的数据表明，丘脑至少有时可能对皮层癫痫的发生起到抑制作用，因为快跑代表的神经元动作电位每秒比多峰波中出现的多[另请与 Topolnik 等人(2003)进行比较]；这种抑制效应可能是由于丘脑对皮层中间神经元的兴奋而产生的，在这种情况下，棘状星状神经元已经接近最大值(在脑电图峰值期间)，因此丘脑兴奋本身不会进一步激发。Castro Alamancos(2000)的数据支持这样一种观点：在体内，没有丘脑，10Hz 的快跑可以发生。同样有趣

的是，在全身青霉素癫痫模型中，猫体内一旦注射高渗 KCl 抑制丘脑电活动，就会发生强直阵挛性癫痫(tonic-clonic seizures)发作(而不是通常的尖峰波)(Avoli 和 Gloor 1981)。此外，在活体猫皮层，覆盖在丘脑切除术上，可以发生持续数分钟的快速跑，比通常看到的要长得多(Sterade 和 Contreras 1998)。

四、讨论

我们认为，对广泛的丘脑皮质回路进行详细的建模，很可能是了解全局正常大脑功能任何方面的许多先决条件之一。为了达到这一目的，我们目前的结果代表了一个非常初步的第一步，不仅因为细胞数量相对较少(约 3500 个)，细胞类型有限，而且还因为(同样，在我们看来)一个神经元不能从最初的网络模型直接进入大脑功能的微妙方面，比如学习或信息处理。相反，我们必须首先根据显示相对简化的网络行为的实验准备来校准模型。在这里，“相对简化”是指“与生理、正常、体内的网络行为相比较”。当不同神经元的活动之间存在高度相关性时，相对于正常情况，网络行为是简化的，因此，网络行为可以通过观察少量细胞和细胞外电场来定义。我们认为药理学诱导的网络振荡、睡眠纺锤波和癫痫发作是这种相对简单的行为的例子，这些就是我们选择在这里研究的例子。我们认为，这项初步工作的一个不可避免的结论是，仅仅从神经元的内在特性和化学突触来看，不可能完全理解大脑的整体功能：神经元之间的电耦合也是关键，就像无脊椎动物的中枢模式生成电路一样(Marder, 1984)。该模型进一步表明，第 4 层棘状星状神经元之间的反复相互作用可能在癫痫现象学模式的形成中起着关键作用。

技术上的考虑：随着细胞类型的增加，程序的复杂性也在增加

在讨论模型的科学预测之前，我们必须首先把模型的结构特征放在背景事件中。要了解的最重要的特性是：到底是什么使模型变得复杂？很明显，随着包含更多的细胞类型，那么就必须建立更多的单细胞模型，并将它们的行为与生理学上分离的、解剖学上具有特征的单个神经元相比较。以这种方式增加的模型复杂度随着单元类型的数量呈线性增长：另一个单元，另一个模型(除非可以假设新单元类型的内在属性与现有单元类型的内在属性相等)。对于建模者来说，更麻烦的是，由细胞相互作用产生的代码的复杂性随着细胞类型数量的平方而增加。因此，对于每个有序对(细胞类型 1、细胞类型 2)，必须决定连接、连接的位置以及连接的属性。此外，对于每一对有序的细胞类型，必须用一段代码来计算由 1 型细胞活动引起的 2 型细胞的突触传导。任何对集成程序感兴趣的读者都会立即从代码的长度上看到这种复杂性的后果。当然，随着模型开始包含更多类型的神经元，这类问题只会变得更严重和迅速。

此外，由于连接性参数的数量与细胞类型数量的平方成正比，因此很容易被必须做出的看似任意的选择数量所压倒。在我们看来，这就是为什么在正常生理学研究之前，必须首先分析最简单类型的涌现性质的主要原因。

那么，为什么还要为如此详细的网络模型而烦恼呢？因为它很有用。至少，我们将在下面讨论，如果没有这个模型，就无法做出重要的实验预测。

这个模型也起到了必要的作用！-鼓励一种极端谦卑感，面对即使是少数神经元也能产生的异常丰富的行为。

我们使用了两个经过充分研究的集体振荡，持续 γ -振荡(Cunningham 等人, 2004a)和丘脑皮质纺锤体(Bal 等人, 1995a,b; Sterade, 2001, 2003)，作为模型校准的一种形式(图.2-4)。但我们的观点是，我们的模型不能保证所有的参数都是合理的。

主要的预测涉及主要皮层神经元(锥体细胞和棘状星状细胞)之间存在电耦合，以及棘状星状连接在癫痫发生中的作用。

主要皮质神经元之间的轴突耦合可以解释癫痫发作期间非常快的振荡

皮质主细胞轴突间电耦合的证据只是间接的，部分是基于海马体的实验数据；即使在海马体，超微结构的证据目前也缺乏。因为电耦合在我们的模型中扮演着如此重要的角色(除了纺锤体)，我们在这里简要地总结一下间接证据，以便读者能够独立地决定以我们所做的方式包含电轴突耦合的基本原理。

(一)在海马锥体细胞和齿状颗粒细胞中可以诱导小穗，这些细胞对间隙连接阻滞剂敏感，在 $\leq 500\text{Hz}$ 的刺激下没有失败，传播活跃，并且逆向传播(即首先出现在轴突，然后出现在胞体中)(Schmitz 等人,2001；回顾于 Traub 等人,2002)。

(二)在 4 例病例中，CA1 锥体细胞被发现在轴突之间存在染料偶联(dye-coupled)(Schmitz 等人,2001)。

(三)基于稀疏、强轴索耦合的模型可以解释无钙介质中海马 VFO(Draguhn 等人,1998；Traub 等人,1999)，海马体持续性 γ -振荡(Traub 等人,2000)，以及体内尖波涟漪(sharp-wave ripples)(Traub 和 Bibbig,2000)。

(四)离体大鼠听觉皮层浅层的持续性 γ -振荡与海马持续性 γ -波相似(Hormuzdi 等人,2001；Fisahn 等人,1998，如果包含 FRB 细胞，也可以用表层锥体细胞间轴突电耦合的模型来解释(Cunningham 等人,2004a)。

(五)小穗出现在皮质锥体细胞中(Cunningham 等人,2004a)和内嗅皮层神经元(Cunningham 等人,2004b)。

(六)一组潜在的间隙连接形成蛋白存在于假定的轴突间隙连接，泛连接蛋白(pannexins)-1 和-2(Bruzzzone 等人,2003)，泛连接蛋白-2 mRNA 在皮层 2-6 层被发现(Cunningham 等人,2004a)。

(七)染色耦合存在于皮层神经元之间，在深层和浅层，以及在第 4 层，两个神经元的胞体都在同一层(Gutnick 和 Prince,1981；Gutnick 等人,1985)。这种耦合发生在锥体细胞和星状细胞之间。

(八)手术分离的层定向，在体外的 CA1 区，一个几乎没有锥体细胞体的制剂，可以产生 VFO，正如轴突电耦合模型所预测的那样；此外，神经元间 EPSCs 表现出一种非常高频的叠加振荡，正如耦合轴突丛所预期的那样(Cunningham 等人,2004b；Traub 等人,2003b；Whittington 和 Traub,2003)。

最后，我们还没有发现任何其他模型(即没有电耦合的模型)能够解释实验观测到的 VFO 和持续 γ -振荡的特性，特别是孤立的 CA1 起层(stratum oriens)产生大约 100Hz 振荡的能力。

因此，在本模型中包含主细胞电耦合的影响如下：

(一)它允许持续的 γ -振荡发生在浅层(Cunningham 等人,2004a)。

(二)它降低了部分去抑制皮层中癫痫样同步发生所需的反复突触兴奋量。这是因为轴突耦合提供了额外的途径，一个兴奋性轴突中的动作电位可能诱发另一个兴奋性轴突的动作电位。

(三)它在特定的亚群中引入了皮层神经元放电时间的紧密联系[例如，在多棘星状神经元之间，或在表层锥体神经元之间(图 11)]。这些紧密的相关性表现为可观察到的心室颤动叠加在脑电图的尖峰和多峰中间，并在癫痫样事件的功率谱中产生大约 100Hz 的峰值。这种 VFO 和频谱峰值出现在实验性癫痫中(Grenier 等人,2003；Traub 等人,2001；本文)，海马体和海马体的持续高功率频谱也显示了很高的能量(Traub 等人,2002)。

然而，在这些模拟中，我们并没有观察到癫痫样发作前出现明显的低振幅心室颤动。在海马脑片和因皮质发育不良引起的癫痫样发作的儿童中，已经观察到这样一个时期(Traub 等人,2001)，以及在麻醉猫自发性癫痫发作(Grenier 等人,2003)。在我们的模型中，VFO 早期缺失的原因还不清楚。我们猜测，原因与我们只模拟了一列有

关。也许，如果我们可以模拟一系列的柱，在非抑制或轴突耦合的异质条件下，那么低振幅 VFO 可能能够继续自主地在一个点，然后诱导癫痫活动在另一个点。

第 4 层棘状星状细胞之间的化学突触或间隙连接介导的反复兴奋性相互作用对癫痫的发生很重要：允许脑电图尖峰出现，并使脑电图尖峰变成多峰

在我们的模型中，第 4 层棘状星状细胞之间的兴奋性相互作用在癫痫的发生中起着特殊的作用。首先，在部分去抑制的皮层，棘状星状神经元之间的电耦合有利于兴奋性神经元迸发的初始同步。第二，如果棘状星状神经元之间的反复突触兴奋特别强(要么来自大的 AMPA 受体电流，要么来自相对电压无关的 NMDA 受体)，那么迸发就会延长，甚至可以演变成多个迸发(多棘)。在模型和实验中(图 7, 8, 14 和 15)，多棘星状神经元发放在多峰中几乎是连续的。当然，在我们的模型中，锥体细胞之间反复出现的兴奋性突触联系对癫痫的发生至关重要(数据未显示)，在实验性癫痫模型中也是如此(除了由低细胞外钙浓度引起的高兴奋性)(回顾见 Traub 和 Miles, 1991)。

第 4 层棘状星状细胞(视觉和体感皮层)之间的反复突触兴奋被认为是为了增强丘脑进入皮层的“效应刺激反应(responses to effect stimuli)”(Miller 等人, 2001)。不管这个假设是正确的还是错误的，我们都会假设大自然为了一个功能上的原因而安置了第四层的反复兴奋系统。第 4 层神经元之间强烈的反复突触兴奋可能被依赖于 mGluR2 受体的突触经历长期抑制的能力所抵消(Egger 等人, 1999)：人们不禁要问，这种 LTD 是否对易患多发性抽搐和/或快跑的个体无效。一种旨在防止棘状星状神经元过度反复兴奋的药物疗法可能是以 NR2C 受体为靶点的药物疗法(Fleidervish 等人, 1998)可能有有效的抗癫痫作用。这种靶向治疗的一个可能结果是预防多发性癫痫和快跑，某些癫痫患者发作间期和发作期脑电图异常，包括青少年肌阵挛性癫痫或 Janz 综合征(Pedersen 和 Petersen, 1998)和 Lennox-Gastaut 综合征(Markand, 2003; Sterade, 2003)。

致 谢

我们感谢 Mircea Steriade 博士、Hannah Monyer、Nancy Kopell、Vincenzo Crunelli 和 Stuart Hughes 进行了有益的讨论和鼓励。没有 IBM T.J.Watson 研究中心的 Robert Walkup 博士的慷慨协助，这项工作就不可能完成。

这项工作得到了美国国家神经疾病和中风研究所、美国国立卫生研究院生物工程研究合作伙伴基金 R01NS-041811-01、纽约州立大学下州研究生研究计划、医学研究理事会(英国)、威康信托基金会的支持，还有大众 Stiftung。

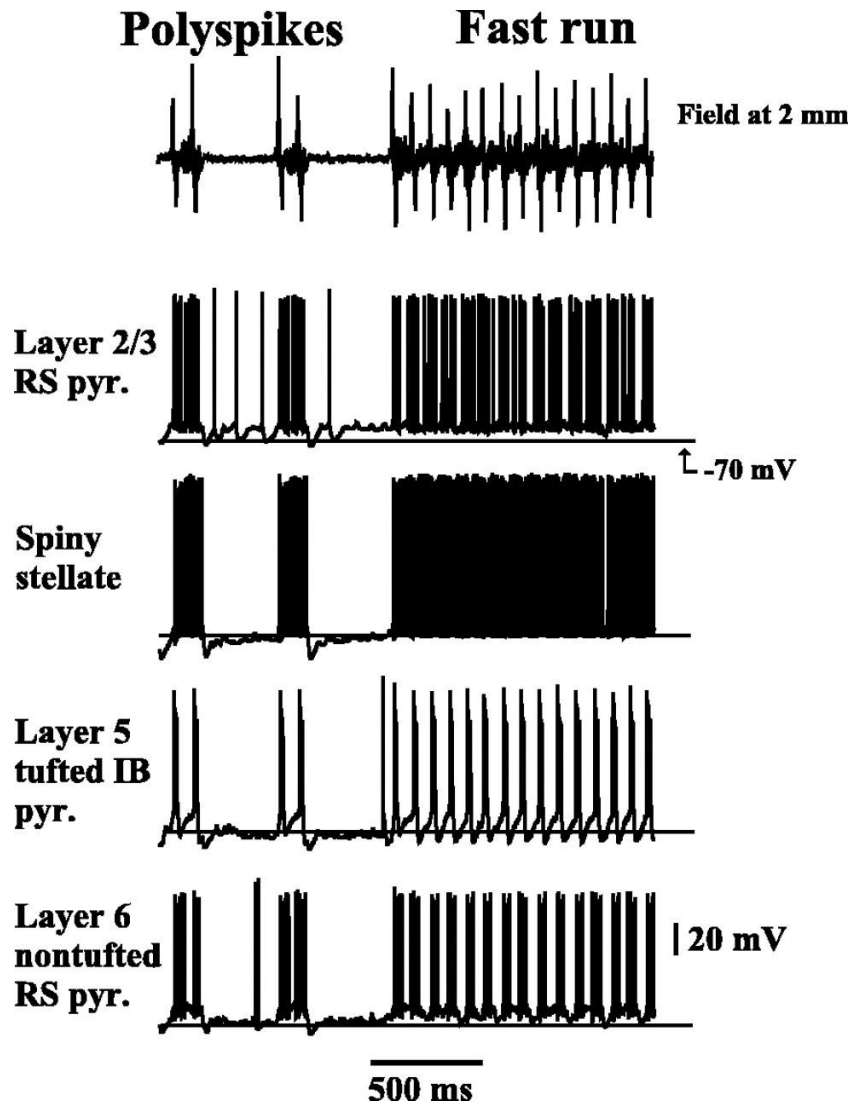


图 15 重复图 14 中的多棘和波模拟，但丘脑断开。现在，经过一系列的多管齐下后，集体活动变成了“快跑”(Steriade 等人,1998)12Hz。为了清晰起见，仅显示了 1.6s 快速跑的一部分。注意到在快速运动中第 4 层棘状星状神经元几乎连续的放电，与其他主要皮层神经元的重复迸发形成对比。我们将这种行为解释为，在部分皮层去抑制的条件下，多峰波期间 TCR 神经元的有限放电可能通过前馈抑制而不是直接激发对皮层产生更显著的影响。这也可以解释为什么在体内削弱皮层会导致皮层过度兴奋(Topolnik 等人,2003)，以及为什么猫皮质覆盖丘脑切除术可以表现出持续(分钟)快速跑(Steriade 和 Contreras, 1998)。

参考文献

- Avoli M and Gloor P.** The effects of transient functional depression of the thalamus on spindles and on bilateral synchronous epileptic discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Epilepsia* 22: 443–452, 1981.
- Avoli M and Gloor P.** Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol* 76: 196–217, 1982.
- Bal T, Debay D, and Destexhe A.** Cortical feedback controls the frequency and synchrony of oscillations in the visual thalamus. *J Neurosci* 20: 7478–7488, 2000.
- Bal T and McCormick DA.** Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *J Physiol* 468: 669–691, 1993.
- Bal T, von Krosigk M, and McCormick DA.** Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro. *J Physiol* 483: 641–663, 1995a.

- Bal T, von Krosigk M, and McCormick DA.** Role of the ferret perigeniculate nucleus in the generation of synchronized oscillations in vitro. *J Physiol* 483: 665–685, 1995b.
- Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M, and Sejnowski TJ.** Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated states. *J Neurosci* 22: 8691–8704, 2002.
- Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M, and Sejnowski TJ.** Potassium model for slow (2–3 Hz) in vivo neocortical paroxysmal oscillations. *J Neurophysiol* 92: 1116–1132, 2004.
- Beierlein M, Fall CP, Rinzel J, and Yuste R.** Thalamocortical bursts trigger recurrent activity in neocortical networks: layer 4 as a frequency-dependent gate. *J Neurosci* 22: 9885–9894, 2002.
- Birtoli B and Ulrich D.** Firing mode-dependent synaptic plasticity in rat neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 24: 4935–4940, 2004.
- Blatow M, Rozov A, Katona I, Hormuzdi SG, Meyer AH, Whittington MA, Caputi A, and Monyer H.** A novel network of multipolar bursting interneurons generates theta frequency oscillations in neocortex. *Neuron* 38: 805–817, 2003.
- Blethyn KL, Hughes SW, Cope DW, and Crunelli V.** The role of ionic conductances underlying a slow (1 Hz) oscillation in neurons of the thalamic reticular nucleus in vitro. *Soc Neurosci Abstr* 699.3, 2003.
- Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, Fried I, and Mathern GW.** Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 40: 127–137, 1999.
- Bruzzone R, Hormuzdi SG, Barbe MT, Herb A, and Monyer H.** Pannexins, a family of gap junction proteins expressed in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 13644–13649, 2003.
- Buhl EH, Tamás G, and Fisahn A.** Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J Physiol* 513: 117–126, 1998.
- Bush P and Sejnowski TJ.** Inhibition synchronizes sparsely connected cortical neurons within and between columns in realistic network models. *J Comput Neurosci* 3: 91–110, 1996.
- Castro-Alamancos MA.** Origin of synchronized oscillations induced by neocortical disinhibition in vivo. *J Neurosci* 20: 9195–9206, 2000.
- Castro-Alamancos MA and Rigas P.** Synchronized oscillations caused by disinhibition in rodent neocortex are generated by recurrent synaptic activity mediated by AMPA receptors. *J Physiol* 542: 567–581, 2002.
- Contreras D, Curró Dossi R, and Steriade M.** Electrophysiological properties of cat reticular thalamic neurones in vivo. *J Physiol* 470: 273–294, 1993. Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, and Steriade M. Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback. *Science* 274: 771–774, 1996.
- Contreras D and Steriade M.** Spindle oscillation in cats: the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm. *J Physiol* 490: 159–179, 1996.
- Crunelli V and Leresche N.** Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3: 371–382, 2002.
- Cunningham MO, Halliday DM, Davies CH, Traub RD, Buhl EH, and Whittington MA.** Coexistence of gamma and high-frequency oscillations in the medial entorhinal cortex in vitro. *J Physiol* 559: 347–353, 2004b.
- Cunningham MO, Whittington MA, Bibbig A, Roopun A, LeBeau FEN, Vogt A, Monyer H, Buhl EH, and Traub RD.** A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7152–7157, 2004a.
- Deschênes M.** Dendritic spikes induced in fast pyramidal tract neurons by thalamic stimulation. *Exp Brain Res* 43: 304–308, 1981.
- Deschênes M, Paradis M, Roy JP, and Steriade M.** Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting properties and burst discharges. *J Neurophysiol* 51: 1196–1219, 1984.
- Destexhe A, Bal T, McCormick DA, and Sejnowski TJ.** Ionic mechanisms underlying synchronized oscillations and propagating waves in a model of ferret thalamic slices. *J Neurophysiol* 76: 2049–2070, 1996.
- Destexhe A, Contreras D, and Steriade M.** Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J Neurophysiol* 79: 999–1016, 1998.
- Destexhe A, Contreras D, and Steriade M.** Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience* 92: 427–443, 1999.
- Dichter M and Spencer WA.** Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I. Characteristics and topographical features. *J Neurophysiol* 32: 649–662, 1969.
- Douglas RJ and Martin KAC.** A functional microcircuit for cat visual cortex. *J Physiol* 440: 735–769, 1991.

- Egger V, Feldmeyer D, and Sakmann B.** Coincidence detection and changes of synaptic efficacy in spiny stellate neurons in rat barrel cortex. *Nat Neurosci* 2: 1098–1105, 1999.
- Feldmeyer D, Egger V, Lübke J, and Sakmann B.** Reliable synaptic connections between pairs of excitatory layer 4 neurones within a single “barrel” of developing rat somatosensory cortex. *J Physiol* 521: 169–190, 1999.
- Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, and Paulsen O.** Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature* 394: 186–189, 1998.
- Fleidervish IA, Binshtok AM, and Gutnick MJ.** Functionally distinct NMDA receptors mediate horizontal connectivity within layer 4 of mouse barrel cortex. *Neuron* 21: 1055–1065, 1998.
- Fuentealba P, Crochet S, Timofeev I, Bazhenov M, Sejnowski TJ, and Steriade M.** Experimental evidence and modeling studies support a synchronizing role for electrical coupling in the cat thalamic reticular nucleus in vivo. *Eur J Neurosci* 20: 111–119, 2004.
- Gloor P, Quesney LF, and Zumstein H.** Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 43: 79–94, 1977.
- Golomb D and Amitai Y.** Propagating neuronal discharges in neocortical slices: computational and experimental study. *J Neurophysiol* 78: 1199–1211, 1997.
- Grenier F, Timofeev I, and Steriade M.** Focal synchronization of ripples (80–200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates. *J Neurophysiol* 86: 1884–1898, 2001.
- Grenier F, Timofeev I, and Steriade M.** Neocortical very fast oscillations (ripples, 80–200 Hz) during seizures: intracellular correlates. *J Neurophysiol* 89: 841–852, 2003.
- Gutnick MJ, Connors BW, and Prince DA.** Mechanisms of neocortical epileptogenesis in vitro. *J Neurophysiol* 48: 1321–1335, 1982.
- Gutnick MJ, Lobel-Yaakov R, and Rimon G.** Incidence of neuronal dyecoupling in neocortical slices depends on the plane of section. *Neuroscience* 15: 659–666, 1985.
- Gutnick MJ and Prince DA.** Dye coupling and possible electrotonic coupling in the guinea pig neocortical slice. *Science* 211: 67–70, 1981.
- Hoffman SN, Salin PA, and Prince DA.** Chronic neocortical epileptogenesis in vitro. *J Neurophysiol* 71: 1762–1773, 1994.
- Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FEN, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, Whittington MA, and Monyer H.** Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* 31: 487–495, 2001.
- Hughes SW, Blethyn KL, Cope DW, and Crunelli V.** Properties and origin of spikelets in thalamocortical neurones in vitro. *Neuroscience* 110: 395–401, 2002a.
- Hughes SW, Cope DW, Blethyn KL, and Crunelli V.** Cellular mechanisms of the slow (1 Hz) oscillation in thalamocortical neurons in vitro. *Neuron* 33: 947–958, 2002b.
- Hughes SW, Lörincz M, Cope DW, Blethyn KL, Kékesi KA, Parri HR, Juhász G, and Crunelli V.** Synchronized oscillations at and frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 42: 1–20, 2004.
- Jahnsen H and Llinás R.** Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J Physiol* 349: 205–226, 1984a.
- Jahnsen H and Llinás R.** Ionic basis for the electroresponsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J Physiol* 349: 227–247, 1984b.
- Jahromi SS, Wentlandt K, Piran S, and Carlen PL.** Anticonvulsant actions of gap junctional blockers in an in vitro seizure model. *J Neurophysiol* 88: 1893–1902, 2002.
- Jones MS and Barth DS.** Spatiotemporal organization of fast (200 Hz) electrical oscillations in rat vibrissa/barrel cortex. *J Neurophysiol* 82: 1599–1609, 1999.
- Jones MS and Barth DS.** Effects of bicuculline methiodide on fast (200 Hz) electrical oscillations in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 88: 1016–1025, 2002.
- Jones MS, MacDonald KD, Choi B, Dudek FE, and Barth DS.** Intracellular correlates of fast (200 Hz) electrical oscillations in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84: 1505–1518, 2000.
- Kawaguchi Y.** Distinct firing patterns of neuronal subtypes in cortical synchronized activities. *J Neurosci* 21: 7261–7272, 2001.
- Kim U and McCormick DA.** Functional and ionic properties of a slow afterhyperpolarization in ferret perigeniculate neurons in vitro. *J Neurophysiol* 80: 1222–1235, 1998.
- Köhling R, Gladwell SJ, Bracci E, Vreugdenhil M, and Jefferys JGR.** Prolonged epileptiform bursting induced by 0-Mg²⁺ in rat hippocampal slices depends on gap junctional coupling. *Neuroscience* 105: 579–587, 2001.

- Landisman CE, Long MA, Beierlein M, Deans MR, Paul DL, and Connors BW.** Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 22: 1002–1009, 2002.
- Llinás R.** The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242: 1654–1664, 1988.
- Llinás RR, Grace AA, and Yarom Y.** *In vitro* neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz range. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 897–901, 1991.
- Long MA, Landisman CE, and Connors BW.** Small clusters of electrically coupled neurons generate synchronous rhythms in the thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 24: 341–349, 2004.
- Luhmann HJ, Mittmann T, van Luijtelar G, and Heinemann U.** Impairment of intracortical GABAergic inhibition in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Res* 22: 43–51, 1995.
- Lüthi A and McCormick DA.** Periodicity of thalamic synchronized oscillations: the role of Ca²⁺-mediated upregulation of Ih. *Neuron* 20: 553–563, 1998.
- Lytton WW, Contreras D, Destexhe A, and Steriade M.** Dynamic interactions determine partial thalamic quiescence in a computer network model of spike-and-wave seizures. *J Neurophysiol* 77: 1679–1696, 1997.
- Marder E.** Roles for electrical coupling in neural circuits as revealed by selective neuronal deletions. *J Exp Biol* 112: 147–167, 1984.
- Markand ON.** Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 20: 426–441, 2003.
- Matsumoto H and Ajmone Marsan C.** Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Exp Neurol* 9: 286–304, 1964.
- McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, and Prince DA.** Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 54: 782–806, 1982.
- Metherate R and Cruikshank SJ.** Thalamocortical inputs trigger a propagating envelope of gamma-band activity in auditory cortex *in vitro*. *Exp Brain Res* 126: 160–174, 1999.
- Miles R and Wong RKS.** Excitatory synaptic interactions between CA3 neurones in the guinea-pig hippocampus. *J Physiol* 373: 397–418, 1986.
- Miles R and Wong RKS.** Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. *J Physiol* 388: 611–629, 1987.
- Miller KD, Pinto DJ, and Simons DJ.** Processing in layer 4 of the neocortical circuit: new insights from visual and somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11: 488–497, 2001.
- Nowak LG, Azouz R, Sanchez-Vives MV, Gray CM, and McCormick DA.** Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons *in vivo* as revealed by quantitative analyses. *J Neurophysiol* 89: 1541–1566, 2003.
- Nuñez A, Amzica F, and Steriade M.** Voltage-dependent fast (20–40 Hz) oscillations in long-axonated neocortical neurons. *Neuroscience* 51: 7–10, 1992.
- Pedersen SB and Petersen KA.** Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand* 97: 160–163, 1998.
- Perez-Velazquez JL, Valiante TA, and Carlen PL.** Modulation of gap junctional mechanisms during calcium-free induced field burst activity: a possible role for electrotonic coupling in epileptogenesis. *J Neurosci* 14: 4308–4317, 1994.
- Pinault D and Deschênes M.** Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons *in vivo*. *Neuroscience* 51: 245–258, 1992.
- Pinault D, Leresche N, Charpier S, Deniau JM, Marescaux C, Vergnes M, and Crunelli V.** Intracellular recordings in thalamic neurones during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy. *J Physiol* 509: 449–456, 1998.
- Pinto DJ, Jones SR, Kaper TJ, and Kopell N.** Analysis of state-dependent transitions in frequency and long-distance coordination in a model oscillatory cortical circuit. *J Comput Neurosci* 15: 283–298, 2003.
- Porter JT, Johnson CK, and Agmon A.** Diverse types of interneurons generate thalamus-evoked feedforward inhibition in the mouse barrel cortex. *J Neurosci* 21: 2699–2710, 2001.
- Prince DA.** The depolarization shift in “epileptic” neurons. *Exp Neurol* 21: 467–485, 1968.
- Ross FM, Gwyn P, Spanswick D, and Davies SN.** Carbenoxolone depresses spontaneous epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Neuroscience* 100: 789–796, 2000.
- Sawa M, Maruyama N, and Kaji S.** Intracellular potential during electrically induced seizures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 15: 209–220, 1963.
- Schiller Y.** Inter-ictal and ictal-like epileptic discharges in the dendritic tree of neocortical pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 88: 2954–2962, 2002.

Schmitz D, Schuchmann S, Fisahn A, Draguhn A, Buhl EH, PetraschParwez RE, Dermietzel R, Heinemann U, and Traub RD. Axo-axonal coupling: a novel mechanism for ultrafast neuronal communication. *Neuron* 31: 831–840, 2001.

Schweitzer JS, Wang H, Xiong ZQ, and Stringer JL. pH Sensitivity of non-synaptic field bursts in the dentate gyrus. *J Neurophysiol* 84: 927–933, 2000.

Slaght SJ, Leresche N, Deniau JM, Crunelli V, and Charpier S. Activity of thalamic reticular neurons during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J Neurosci* 22: 2323–2334, 2002.

Snow RW and Dudek FE. Electrical fields directly contribute to action potential synchronization during convulsant-induced epileptiform bursts. *Brain Res* 323: 114–118, 1984.

Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jhung D, Fried I, and Engel J Jr. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol* 56: 108–115, 2004.

Steriade M. *The Intact and Sliced Brain*. Cambridge, MA: MIT Press, 2001. Steriade M. *Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 2003.

Steriade M, Amzica F, and Contreras D. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci* 16: 392–417, 1996.

Steriade M, Amzica F, Neckelmann D, and Timofeev I. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. II. Extra- and intracellular patterns. *J Neurophysiol* 80: 1456–1479, 1998a.

Steriade M and Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 15: 623–642, 1995.

Steriade M and Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J Neurophysiol* 80: 1439–1455, 1998.

Steriade M, Contreras D, Amzica F, and Timofeev I. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci* 16: 2788–2808, 1996.

Steriade M, Curró Dossi R, and Contreras D. Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythmic (40 Hz) spike-bursts at 1000 Hz during waking and rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 56: 1–9, 1993.

Steriade M, Domich L, Oakson G, and Deschênes M. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol* 57: 260–273, 1987.

Steriade M, Nuñez A, and Amzica F. A novel slow (1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13: 3266–3283, 1993.

Steriade M, Timofeev I, Duřrmüller, and Grenier F. Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz) spike bursts. *J Neurophysiol* 79: 483–490, 1998b.

Swadlow HA. Fast-spike interneurons and feedforward inhibition in awake sensory neocortex. *Cereb Cortex* 13: 25–32, 2003.

Szente M, Gajda Z, Ali KS, and Hermes E. Involvement of electrical coupling in the in vivo ictal epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in the neocortex. *Neuroscience* 115: 1067–1078, 2002.

Thomson AM and Bannister AP. Electrical gap junctions involving somata and axons of neocortical and hippocampal pyramidal cells. *Abstr Soc Neurosci* 403: 13, 2004.

Timofeev I, Grenier F, and Steriade M. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. IV. Paroxysmal fast runs in cortical and thalamic neurons. *J Neurophysiol* 80: 1495–1513, 1998.

Timofeev I, Grenier F, and Steriade M. Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol* 92: 1133–1143, 2004.

Timofeev I and Steriade M. Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *J Neurophysiol* 76: 4152–4168, 1996.

Topolnik L, Steriade M, and Timofeev I. Partial cortical deafferentation promotes development of paroxysmal activity. *Cereb Cortex* 13: 883–893, 2003.

Traub RD and Bibbig A. A model of high-frequency ripples in the hippocampus, based on synaptic coupling plus axon-axon gap junctions between pyramidal neurons. *J Neurosci* 20: 2086–2093, 2000.

Traub RD, Bibbig A, Fisahn A, LeBeau FEN, Whittington MA, and Buhl EH. A model of gamma-frequency network oscillations induced in the rat CA3 region by carbachol in vitro. *Eur J Neurosci* 12: 4093–4106, 2000.

Traub RD, Buhl EH, Gloveli T, and Whittington MA. Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing Naconductance or by blocking BK channels. *J Neurophysiol* 89: 909–921, 2003c.

Traub RD, Cunningham MO, Gloveli T, LeBeau FEN, Bibbig A, Buhl EH, and Whittington MA. GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11047–11052, 2003b.

- Traub RD, Draguhn A, Whittington MA, Baldeweg T, Bibbig A, Buhl EH, and Schmitz D.** Axonal gap junctions between principal neurons: a novel source of network oscillations, and perhaps epileptogenesis. *Rev Neurosci* 13: 1–30, 2002.
- Traub RD, Jefferys JGR, Miles R, Whittington MA, and Tóth K.** A branching dendritic model of a rodent CA3 pyramidal neurone. *J Physiol* 481: 79–95, 1994.
- Traub RD and Miles R.** *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1991.
- Traub RD, Pais I, Bibbig A, LeBeau FEN, Buhl EH, Hormuzdi SG, Monyer H, and Whittington MA.** Contrasting roles of axonal (pyramidal cell) and dendritic (interneuron) electrical coupling in the generation of gamma oscillations in the hippocampus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 1370–1374, 2003a.
- Traub RD, Schmitz D, Jefferys JGR, and Draguhn A.** High-frequency population oscillations are predicted to occur in hippocampal pyramidal neuronal networks interconnected by axoaxonal gap junctions. *Neuroscience* 92: 407–426, 1999.
- Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, LeBeau FEN, Bibbig A, Boyd S, Cross H, and Baldeweg T.** A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia* 42: 153–170, 2001.
- Traub RD and Wong RKS.** Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy. *Science* 216: 745–747, 1982.
- Ulrich D and Huguenard JR.** GABAA-receptor-mediated rebound burst firing and burst shunting in thalamus. *J Neurophysiol* 78: 1748–1751, 1997.
- von Krosigk M, Bal T, and McCormick DA.** Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science* 261: 361–364, 1993.
- Wang XJ and Rinzel J.** Spindle rhythmicity in the reticularis thalami nucleus: synchronization among mutually inhibitory neurons. *Neuroscience* 53: 899–904, 1993.
- Wang Y, Gupta A, Toledo-Rodriguez M, Wu CZ, and Markram H.** Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 12: 395–410, 2002.
- Whittington MA and Traub RD.** Inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci* 26: 676–682, 2003.
- Whittington MA, Traub RD, and Jefferys JGR.** Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373: 612–615, 1995.
- Williams SR, Stuart GJ.** Mechanisms and consequences of action potential burst firing in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 521: 467–482, 1999.
- Ylinen A, Bragin A, Nádasdy Z, Jandó G, Szabó I, Sik A, and Buzsáki G.** Sharp wave-associated high frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 15: 30–46, 1995.

附录 A

单细胞模型

该网络模型使用了以下成分的模型神经元(正文图 1)，每个神经元有一个单室胞体、一个 6 室分支轴突和多个树突小室：

- (一)浅表(2/3 层)的 RS 锥体细胞，74 个房室；
- (二)浅层(2/3 层)的 FRB 锥体细胞，74 个房室；
- (三)浅层篮式细胞，59 个房室；
- (四)浅轴索(枝形吊灯)细胞，59 个房室；
- (五)浅层 LTS 中间神经元，59 个房室；
- (六)第 4 层多棘星状细胞，59 个房室；
- (七)第 5 层簇状 IB 锥体细胞，61 个房室；
- (八)第 5 层簇状 RS 锥体细胞，61 个房室；
- (九)第 6 层非簇状 RS 锥体细胞，50 个房室；
- (十)深层篮状细胞，59 个房室；
- (十一)深层轴索细胞，59 个房室；
- (十二)深层 LTS 中间神经元，59 个房室；
- (十三)丘脑皮质中继(TCR)细胞，137 个房室；
- (十四)网状核(nRT)细胞，59 个房室。

表 A1	模型结构中浅表RS 锥体细胞膜电导密度(mS/cm2)										
水平	gNa(F)	gNa(P)	gK(DR)	gK(C)	gK(A)	gK(M)	gK2	gK(AHP)	gCa(L)	gCa(T)	gAR
0	400	0	400	0	2	0	0.1	0	0	0	0
1	187.5	0.12	125	12	30	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
2	93.75	0.06	93.75	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
3	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
4	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
5	125	0.08	125	12	30	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
6	93.75	0.06	93.75	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
7	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
8	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
9	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
10	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
11	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25
12	12.5	0.008	6.25	12	2	7.5	0.1	0.04	1	0.1	0.25

行解释：0=轴突；1=胞体；2=近端基底和斜树突；3=中基底和斜树突；4=远端基底和斜树突；5-12=逐渐增多的远端根尖树突。

Explanation of levels: level 0 = axon; level 1 =soma; level 2 =proximal basal and oblique dendrites; level 3 =middle basal and oblique dendrites; level 4 =distal basal and oblique dendrites; levels 5-12 =progressively more distal apical dendrites.

锥体细胞、棘状星状细胞和 TCR 细胞是谷氨酸能的，因此轴突的放电激活突触后细胞上的 AMPA/kainate 和 NMDA 受体。皮层中间神经元和 nRT 细胞是激活突触后细胞上 GABA_A 受体的 GABA 能细胞。未模拟 GABA_B 受体。

不同的皮质层在神经元形态和连接性方面表现出的多样性远远超过了这个模型的范围；举一个例子，体感第6层锥体具有不同的树突形态和皮质内连接，这取决于它们是否连接到丘脑(Zhang 和 Deschênes,1997)。此外，该模型(第一版)不包括第4层内部的中间神经元(尽管这种中间神经元确实存在；Tarczy Hornoch 等人,1998)，也不包括第4层星状锥体神经元，即树突延伸到第2/3层的细胞。第4层锥体似乎是第4层兴奋性神经元的一类，最有可能接受来自第4层外部的皮层兴奋性输入(Schubert 等人,2003)；在我们的模型中，我们把这些输入放在棘状星状神经元上。

神经元模型包含许多对称性，因此有助于减少大量的参数；请注意以下示例。

(一)几种不同的单元类型使用相同的房室拓扑结构(例如浅表的RS和FRB锥体神经元，或所有GABA能细胞和棘状星状神经元)。

(二)在一个给定的细胞模型中，根据早期的实践，这些房室被集中到一系列的“水平层次”中(Traub 等人,1994)，在特定水平层次上的所有房室都有相同的膜电导密度。

(三)所有的细胞都有11种活性电导(active conductances)的标准配置(standard repertoire)；但是，每种细胞的膜密度分布(membrane density distributions)，也许还有动力学的细节，都是可以调整的。使用的电导如Traub 等人(2003)和Cunningham 等人(2004)所述：快速(瞬态)gNa(F)、持续gNa(P)、延迟整流器gK(DR)、快速电压-和[Ca²⁺]_i-依赖gK(C)、瞬态失活gK(A)、gK(M)、gK2、慢[Ca²⁺]_i-依赖gK(AHP)、高阈值gCa(L)、低阈值失活gCa(T)，以及反常整流器或h电导gAR。gNa动力学有两种，一种是针对谷氨酸能细胞(而不是棘状星状细胞)(如Traub 等人,2003)。另一种用于棘状星状细胞和GABA能细胞(如Cunningham 等人(2004)的补充材料所述)。两种gNa动力学都是基于Martina 和Jonas(1997)的定量数据。同样，gK(DR)动力学有两种，分别是gCa(T)动力学，一种是针对非棘状星状物的谷氨酸能细胞(如Traub 等人,2003)，一个用于棘状星状细胞和GABA能细胞(如Cunningham 等人,2004)。gK(DR)动力学基于Martina 等人(1998)的数据。谷氨酸能细胞(最重要的是TCR细胞)的gCa(T)动力学使用了Destexhe 等人(1998)的数据。GABA能细胞(最重要的是nRT细胞)的gCa(T)动力学使用了Destexhe 等人(1996)的数据。

表 A2	模型结构中浅表FRB 锥体细胞膜电导密度(mS/cm2)										
水平	gNa(F)	gNa(P)	gK(DR)	gK(C)	gK(A)	gK(M)	gK2	gK(AHP)	gCa(L)	gCa(T)	gAR
0	400	0	400	0	2	0	0.1	0	0	0	0
1	187.5	0.48	125	4.5	30	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
2	93.75	0.24	93.75	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
3	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
4	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
5	125	0.32	125	4.5	30	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
6	93.75	0.24	93.75	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
7	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
8	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
9	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
10	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
11	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25
12	12.5	0.032	6.25	4.5	2	7.5	0.1	0.1	1	0.1	0.25

行解释：0=轴突；1=胞体；2=近端基底和斜树突；3=中基底和斜树突；4=远端基底和斜树突；5-12=逐渐增多的远端根尖树突。

Explanation of levels: level 0 = axon; level 1 =soma; level 2 =proximal basal and oblique dendrites; level 3 =middle basal and oblique dendrites; level 4 =distal basal and oblique dendrites; levels 5-12 =progressively more distal apical dendrites.

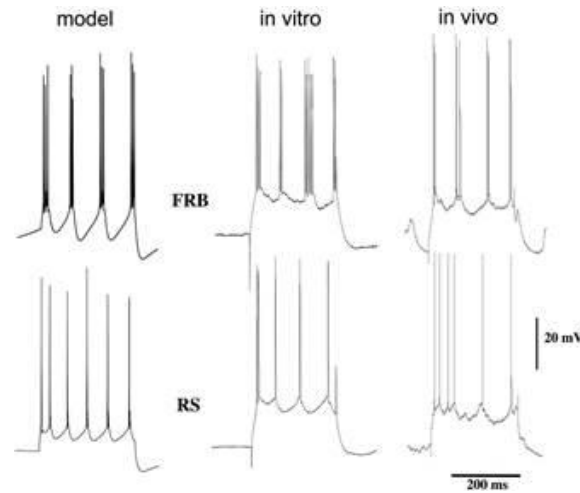


图 A1 体外大鼠听觉皮层 2/3 层锥体神经元、2/3 层锥体细胞和体感皮层神经元的 RS 和 FRB 放电行为。细胞注入体细胞去极化电流(模型 0.4 和 0.75nA，体外实验 0.5nA)。来自 Cunningham 等人(2004)的模型和体外数据。在体细胞中取 FRB 细胞层 4 个。

在我们的单细胞模型中，轴突和细胞体树突 g_{Na} 使用相同的动力学，而轴突的起始是通过增加轴突中的 g_{Na} 密度实现的(Mainen 等人，1995)。然而，正如 Dodge 和 Cooley(1973)的历史模型所假设的那样，轴突性神经细胞 g_{Na} 的阈值可能比细胞体树突 g_{Na} 的阈值更低，至少在第 5 层锥体神经元中是这样的(Colbert 和 Pan,2002)，我们没有模拟这种效应。

其他动力学数据来源

A-电流和 h-电流动力学基于 Huguenard 和 McCormick(1992)的数据。K2 电流遵循 Huguenard 和 McCormick(1992)和 McCormick 和 Huguenard(1992)，但有一些简化：只使用失活速度更快的成分，激活变量 m 为一阶。高阈值钙电导动力学来自 Kay 和 Wong(1987)。持续性 g_{Na} 具有快速的激活动力学，但激活阈值比瞬态 g_{Na} 低(Kay 等人,1998)。它没有失活。

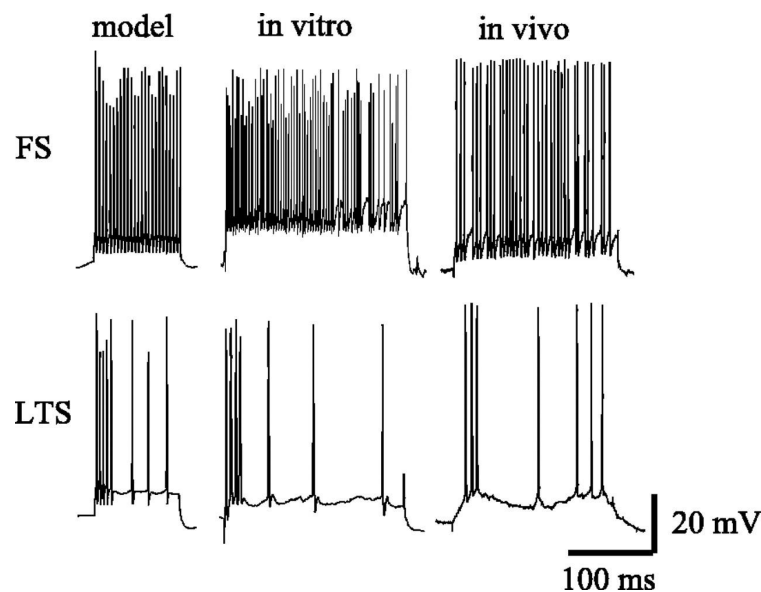


图 A2 在模型神经元(0.4na 去极化电流脉冲对躯体)、离体 2/3 层大鼠听皮层神经元(0.5nA 电流脉冲)和活体大鼠体感皮层神经元的 FS 和 LTS 放电行为。来自 Cunningham 等人(2004)的模型和体外数据。体内 FS 细胞来自第 5 层，而 LTS 细胞来自第 4 层/第 5 层边界。

一些电子学参数

皮质谷氨酸能细胞的胞体/树突状膜电阻率为 $50000\Omega\cdot\text{cm}^2$ ；皮质 GABA 能细胞为 $25000\Omega\cdot\text{cm}^2$ ；TCR 细胞为 $26400\Omega\cdot\text{cm}^2$ ；nRT 细胞为 $20000\Omega\cdot\text{cm}^2$ 。皮层谷氨酸能细胞的胞体/树突状内阻率为 $250\Omega\cdot\text{cm}$ ；皮质 GABA 能细胞和 nRT 细胞为 $200\Omega\cdot\text{cm}$ ；TCR 细胞为 $175\Omega\cdot\text{cm}$ 。所有谷氨酸能细胞的膜电容密度为 $0.9\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ，GABA 能细胞的膜电容密度为 $1.0\mu\text{F}/\text{cm}^2$ 。轴突膜和内阻小于胞体/树突：分别为 $1000\Omega\cdot\text{cm}^2$ 和 $100\Omega\cdot\text{cm}$ 。

逆转电位

所有类型的 V_{Na} 均为 $+50\text{mV}$ 。所有类型的 V_{Ca} 均为 $+125\text{mV}$ 。FS 和 LTS 中间神经元以及棘状星状细胞的 VL(漏电导的逆转电位)为 -65mV ；nRT 细胞为 -75mV ；皮质锥体和 TCR 神经元为 -70mV 。所有 GABA 能细胞和棘状星状细胞的 VAR(反常整流的逆转电位，或 h 电导)为 -40mV ；皮质锥体细胞和 TCR 细胞的 VAR 为 -35mV 。GABA 能神经元和棘状星状细胞的 VK 为 -100mV ；皮质锥体和 TCR 细胞的 VK 为 -95mV 。

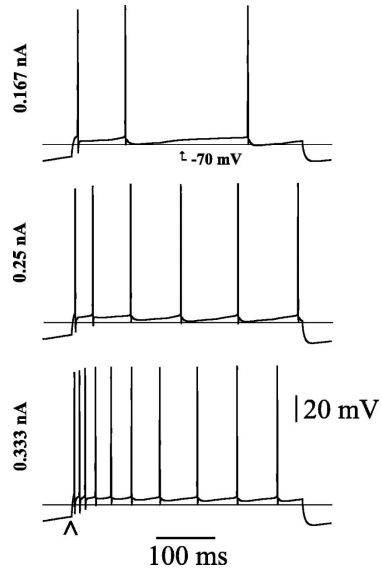


图 A3 模型棘状星状细胞对去极化电流脉冲的放电行为，说明了规则尖峰行为。

表 A3	模型结构中按层次划分的棘状星状细胞膜电导密度(mS/cm^2)										
水平	$g_{\text{Na(F)}}$	$g_{\text{Na(P)}}$	$g_{\text{K(DR)}}$	$g_{\text{K(C)}}$	$g_{\text{K(A)}}$	$g_{\text{K(M)}}$	g_{K2}	$g_{\text{K(AHP)}}$	$g_{\text{Ca(L)}}$	$g_{\text{Ca(T)}}$	g_{AR}
0	400	0.4	400	0	2	0	0.1	0	0	0	0
1	150	0.15	100	10	30	3.75	0.1	0.1	0.5	0.1	0.25
2	75	0.075	75	10	30	3.75	0.1	0.1	0.5	0.1	0.25
3	75	0.075	75	10	2	3.75	0.1	0.1	0.5	0.1	0.25
4	5	0.005	0	10	2	3.75	0.1	0.1	0.5	0.1	0.25
5	5	0.005	0	0	2	3.75	0.1	0.1	0.5	0.1	0.25
6	5	0.005	0	0	2	3.75	0.1	0.1	0.5	0.1	0.25
7	5	0.005	0	0	2	3.75	0.1	0.1	3	0.1	0.25
8	5	0.005	0	0	2	3.75	0.1	0.1	3	0.1	0.25
9	5	0.005	0	0	2	3.75	0.1	0.1	3	0.1	0.25

级别说明：0=轴突；1=胞体；2-9=树突。

钙动力学

在胞体树突膜下的薄壳中模拟 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。这个变量被用来控制钙依赖性 K^+ 电导。 $[\text{Ca}^{2+}]$ 通过高阈值钙通道内流而上升，然后以一阶动力学方程关系衰减。 $[\text{Ca}^{2+}]$ 上升的缩放常数特定于每个每次集成子例程(integration)

subroutine), 可以在代码中找到(变量“cafor”)。(无单位) $[Ca^{2+}]$ 在胞体和树突中的衰减时间常数不同, 其值如下: 对于 GABA 能神经元(FS、LTS、nRT)和棘状星状细胞和 TCR 细胞, 胞体和树突中的衰减时间常数为 50 ms, 树突中的衰减时间常数为 20 ms; 对于浅表锥体神经元(RS 和 FRB)和第 6 层非簇状锥体神经元, 胞体和树突的时间常数分别为 100ms 和 20ms; 簇状锥体神经元(IB 和 RS)的时间常数分别为 100ms、50ms 和 13.33ms。

慢 AHP 时间常数

浅表锥体细胞(RS 和 FRB)的慢 AHP 电导衰减时间常数为 100ms; 其他细胞的衰减时间常数为 1s。

浅表层 RS 锥体细胞

该细胞模型的特性如 Traub 等人(2003)所述。表 A1 列出了细胞不同区域的电导密度, 以便与其他细胞模型进行比较。细胞结构如正文图 1 所示。在这个模型中, 树突顶端到神经元顶端的距离是 400 μ m。

第 2/3 层神经元在几个方面很复杂: 1)它们的树突在强去极化过程中能够产生钙依赖性的迸发(Amitai 等人,1993); 2)它们的轴突似乎比躯体产生更多的动作电位(Traub 等人,2003); 3)它们的初始发放特性强烈依赖于某些膜电导的密度和去极化(Brumberg 等人,2000; Traub 等人,2003)。特别是通过增加 $g_{Na(P)}$ 或降低 $g_{K(C)}$ 可以将 RS 行为转化为 FRB 行为, 并且强的膜去极化有利于 FRB 行为。FRB 的行为似乎并不依赖于钙电导。模型和真实(体外和体内)浅表锥体细胞对去极化电流脉冲的反应如图 A1 所示。

浅表 FRB 锥体细胞

FRB 细胞被纳入本模型是因为至少在皮层浅层, FRB 神经元似乎对持续的 γ -振荡是必要的(Cunningham 等人,2004), 一种有趣的集体行为。此外, FRB 的放电模式被认为对视觉刺激后视觉皮层短暂出现的皮层 γ -振荡很重要(Gray 和 McCormick,1996)。FRB 细胞和第 2/3 层 RS 锥体细胞一样, 按照 Traub 等人(2003)的方法进行建模。与上述第 2/3 层锥体细胞相比, $g_{Na(P)}$ 密度增加, $g_{K(C)}$ 降低(表 A2)。图 A1 说明了 FRB 对注入去极化电流脉冲的响应, 与体外和体内推测的 2/3 层锥体细胞的 FRB 放电行为相比较。在大多数网络模拟中, FRB 细胞比 RS 细胞具有更强的去极化能力(FRB 细胞的偏置电流为 0.25nA 到 0.35nA, 而第 2/3 层 RS 细胞为-0.025nA 到-0.02nA)。

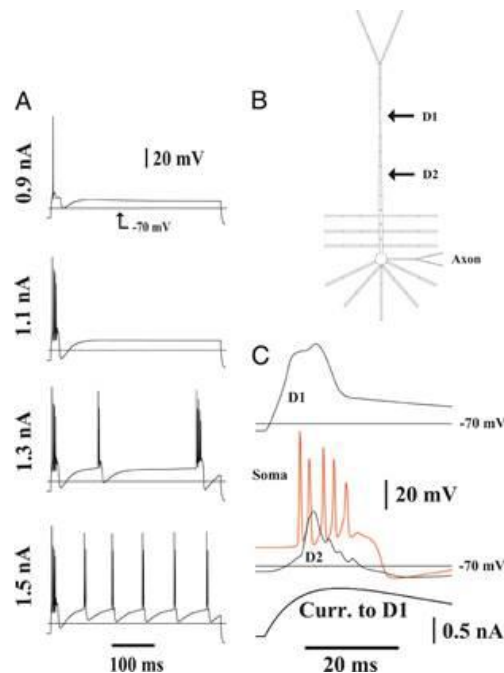


图 A4 第 5 层簇状 IB 锥体细胞模型的电发生。A: 用 0.2nA 电流固定胞体, 然后施加去极化电流脉冲。如果电流大于约 1nA, 则会发生迸发。较大的电流会引起反复的迸发。B: 模型的房室结构, 表明位于心尖轴的部位在 C。C: 钙和钠的电生模型中。去极化电流(底迹)注入远端心尖干(D1)。这导致了 D1 自身的缓慢缺口去极化, 部分由

gCa产生，在胞体(红色)迸发动作电位，并在 D2 缓慢去极化，缺口反映“反向传播”的躯体动作电位。与 Larkum 等人(2001)的图 11 进行比较。

表 A4	模型结构中成簇的IB 锥体细胞的膜电导密度(mS/cm2)										
水平	gNa(F)	gNa(P)	gK(DR)	gK(C)	gK(A)	gK(M)	gK2	gK(AHP)	gCa(L)	gCa(T)	gAR
0	450	0	450	0	0.6	42	0.5	0	0	0	0
1	200	0.16	170	16	20	11.9	0.5	0.2	4	0.1	0.1
2	75	0.06	75	16	8	19.04	0.5	0.2	4	0.1	0.1
3	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4	0.1	0.1
4	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4	0.1	0.1
5	150	0.12	120	16	8	19.04	0.5	0.2	4	0.1	0.1
6	75	0.06	75	16	8	19.04	0.5	0.2	4	0.1	0.1
7	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4	0.1	0.1
8	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
9	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
10	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
11	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
12	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
13	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
14	15	0.012	0	0.5	0.6	19.04	0.5	0.2	4.5	0.1	0.1
15	3	0.0024	0	1.2	0.6	5.6	0.5	0.2	1	0.1	0.1
16	3	0.0024	0	1.2	0.6	5.6	0.5	0.2	1	0.1	0.1
17	3	0.0024	0	1.2	0.6	5.6	0.5	0.2	1	0.1	0.1
18 前置器	3	0.0024	0	1.2	0.6	5.6	0.5	0.2	2.7	0.1	0.2
18 距离	3	0.0024	0	1.2	0.6	5.6	0.5	0.2	0.6	0.1	0.2

水平解释：0=轴突；1=胞体；2=近端基底和斜树突；3=中基底和斜树突；4=远侧基底和斜树突；5-17=逐渐向远端顶端树突干延伸；18=顶端簇状。

篮状和轴突中间神经元

浅、深篮细胞和轴突细胞均具有 FS 放电特性。结构、电导动力学和密度在 Cunningham 等人(2004)的补充材料中进行了描述。图 A2 显示了模型神经元对去极化电流脉冲的放电行为。

LTS 中间神经元

这些细胞(Kawaguchi,1995)的模型如 Cunningham 等人(2004)的补充材料所述。并且发放行为在图 A2 中示出。初始迸发是由低阈值钙通道产生的(Goldberg 等人,2004)。将 LTS 模型转化为 FRB 中间神经元是可能的(Steriade 等人,1998)通过增加 gNa(P)密度和 gK(M)密度，而稍微降低 gK(C)密度(数据未显示)，但是 FRB 中间神经元没有被纳入当前的网络模型中。我们不能通过类似的电导密度操作将 FS 中间神经元转换成 FRB 中间神经元。

棘状星状神经元

在我们的模型中，这些神经元是 RS 细胞(Beierlein 等人,2003)，尽管我们知道至少一些多棘星状神经元可以具有 IB 属性(Connors 和 Gutnick,1990)。就电导动力学和房室结构而言，我们的棘状星状神经元被模拟成(因为这些神经元的体积很小)就好像它们是中间神经元一样，但树突室的表面积增加了一倍，以容纳棘状突起(Major,1992)，当 gK(M)和 gK(AHP)被调整，以发放率适应(图 A3，表 A3)，即，使细胞为 RS。注意，峰值 AHP 为<10 mV，与

Porter 等人(2001)的图 2C 一致。但是模型神经元中的 AHP 确实有一个小而快速的组成部分，Porter 等人(2001)的图 2A 中没有。该模型神经元的快速 AHP 部分归因于 A-电流，可以通过减小 A 型电导的密度(未显示)来降低。我们还开发了一个替代的 RS 星状神经元模型，它使用主细胞 gNa 和 gK(DR)动力学；并且，将轴突电压依赖率函数(rate functions)在电压轴上移动了 7 mV (Colbert 和 Pan,2002)。然而，在这里报道的模拟中没有使用替代模型。

表 A5	模型结构中簇状RS 锥体细胞膜电导密度(mS/cm2)										
水平	gNa(F)	gNa(P)	gK(DR)	gK(C)	gK(A)	gK(M)	gK2	gK(AHP)	gCa(L)	gCa(T)	gAR
0	450	0	450	0	0.6	30	0.5	0	0	0	0
1	200	0.16	170	28.8	20	8.5	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
2	75	0.06	75	28.8	8	13.6	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
3	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
4	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
5	150	0.12	120	28.8	8	13.6	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
6	75	0.06	75	28.8	8	13.6	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
7	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	1.6	0.1	0.1
8	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
9	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
10	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
11	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
12	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
13	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
14	15	0.012	0	0.9	0.6	13.6	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
15	3	0.0024	0	2.16	0.6	4	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
16	3	0.0024	0	2.16	0.6	4	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
17	3	0.0024	0	2.16	0.6	4	0.5	0.2	0.4	0.1	0.1
18 前置器	3	0.0024	0	2.16	0.6	4	0.5	0.2	1.08	0.1	0.2
18 距离	3	0.0024	0	2.16	0.6	4	0.5	0.2	0.24	0.1	0.2

水平解释：0=轴突；1=胞体；2=近端基底和斜树突；3=中基底和斜树突；4=远侧基底和斜树突；5-17=逐渐向远端顶端树突干延伸；18=顶端簇状。

层 5 簇状 IB 锥体细胞

这些神经元的电发生相当复杂，部分原因在于长簇状的顶端树突；树突 gCa，允许缓慢的去极化和树突迸发；以及轴突/细胞体/顶端轴/簇状轴的复杂电压依赖性相互作用(Kim 和 Connors,1993；Larkum 和 Zhu 2002；Larkum 等人,1999；Rhodes 和 Lina s 2001；Schiller 等人,1997；Stuart 等人,1997)。尽管这些细胞的迸发依赖于 gCa，但所需的钙通道可能是 Ni2+阻断的，因此具有高阈值 T 通道(Williams 和 Stuart 1999)；这种可能性也被认为是 TCR 细胞中高阈值的树突状钙峰值(Hughes 等人,2004)。[然而，在我们的模型中，树突迸发依赖于高阈值 gCa(L)]这些细胞中的钠尖峰有利于树突顶端的迸发。动作电位振幅通常在胞体迸发过程中降低，每个尖峰在轴突中启动，其中振幅没有降低(Williams 和 Stuart 1999)。在我们的模型中，快速尖峰在轴突中启动(未显示)。动作电位的迸发不仅比单个的峰传递更多的脉冲到远端突触前终端(Williams 和 Stuart,1999)；此外，突触后迸发与稍微延迟的 EPSP 会意外地导致突触抑制，而不是当 EPSP 与单个尖峰配对时发生的增强(Birtoli 和 Ulrich,2004)。远端顶树突钙电生的某些复杂生理学可能与此现象有关，以及单个细胞体动作电位和顶端 EPSPs 在诱发缓慢树突钙峰时的细胞内协同作用。

簇状锥体细胞(也用于第 5 层 RS 锥体细胞)的房室结构如图 A4 所示。树突长度如下：细胞体节至基部顶端，180 μm ；顶端轴至顶端斜尖，180 μm ；顶端干(细胞体至簇状分枝)，975 μm ；簇状分叉至簇状枝顶端，240 μm 。

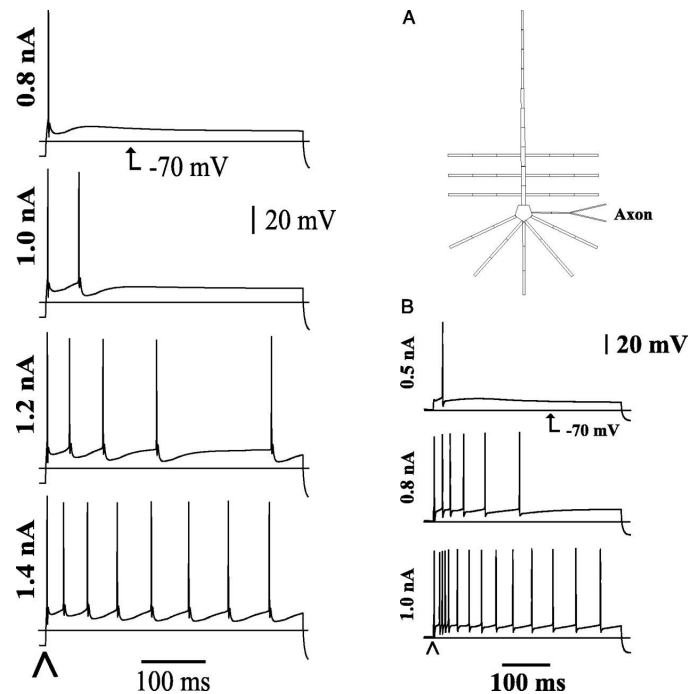


图 A5（左） 我们网络中使用的另一种 5 层簇状锥体神经元模型的 RS 放电行为。保持电流为 0.4nA。

图 A6（右） 第 6 层无缓冲锥体细胞。A： 隔间建筑。B： RS 对去极化电流(起始于^)的放电行为，保持电流为 0.25nA。注意用 0.8-nA 去极化电流的强直性放电和用 1.0-nA 去极化电流的猝发性强直放电，已经在大鼠第 6 层锥体细胞中描述过放电模式(van Brederode 和 Snyder 1992)。

表 A6	模型结构中非簇状区锥体细胞膜电导密度(mS/cm^2)										
水平	gNa(F)	gNa(P)	gK(DR)	gK(C)	gK(A)	gK(M)	gK2	gK(AHP)	gCa(L)	gCa(T)	gAR
0	450	0	450	0	4	0	0.1	0	0	0	0
1	200	0.08	170	15	122.5	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
2	75	0.03	75	15	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
3	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
4	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
5	150	0.06	120	15	122.5	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
6	75	0.03	75	15	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
7	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
8	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
9	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
10	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
11	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
12	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
13	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25
14	5	0.002	0	0	13.6	4.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.25

水平解释：0 级轴突；1 级胞体；2 级近端基底和斜树突；3 级中基底和斜树突；4 级远侧基底和斜树突；5-14 级逐渐增多的远端根尖树突。

电压依赖性电导动力学与浅层 2/3 锥体细胞相似，但 $gK(A)$ 失活时间常数 $\tau_h(V)$ 乘以 2.6。电导密度见表 A4。簇状 IB 细胞比簇状 RS 细胞具有更高的顶端钙电导，这与 Yuste 等人(1994)的数据一致。

如图 A4 所示，模型神经元可以对足够大的去极化电流脉冲产生单个或多个脉冲。钠离子峰随通道进入远端根尖干而减弱，并在那里形成缓慢的钙依赖性去极化。图 A4 应与 Larkum 等人(2001)的图 11 进行比较。然而，具体而言，D2 处的电位在早期达到峰值，然后随着对应于细胞体快速尖峰的叠加缺口而下降，而在 Larkum 等人(2001)中，树突电位有一个缓慢上升的包络线(envelope)。这种行为差异的一部分原因可能是模型中的细胞体峰值(与实验结果不同)在前两个之后开始降低幅度。

第 5 层簇状的 RS 锥体细胞

并非所有簇状的第 5 层锥体神经元本质上都是迸发的。更确切地说，至少其中一些具有 RS 发放特性(Markram 等人,1995； Williams 和 Stuart,1999)。我们的模型使用了与第 5 层簇状 IB 锥体神经元相同的房室结构(见上文)，以及通常的 $gK(A)$ 动力学。然而，两种模型之间的各种电导密度[特别是 $gCa(L)$]不同(表 A5)。RS 的发放行为如图 A5 所示。通过增加 $gNa(P)$ 的密度和降低 $gK(C)$ 的密度(未显示)，第 5 层簇状 RS 锥体神经元可以转化为 FRB 神经元(未显示)。

第 6 层非簇状 RS 锥体细胞

Mason 和 Larkman(1990)和 Kang 和 Kayano(1994)已经对无缓冲的深 RS 锥体细胞进行了电生理特征和重构。在视觉皮层中，非簇状层 5 中 RS 锥体包括一个亚群，该亚群投射到胼胝体，而簇状 IB 锥体投射到上丘(Kasper 等人,1994)。

这种模型神经元的结构如图 A6 所示，电导密度如表 A6 所示，RS 放电如图 A6 所示。虽然我们的模型在“第 6 层”中使用了这样的神经元，但实际上在第 5 层中有许多这类神经元；我们的模型旨在类似于 Mason 和 Larkman(1990)图 4B 中的细胞结构。基部树突距体节 180 μ m，斜枝晶距根尖轴 180 μ m，顶端树突长 500 μ m。膜传导动力学与第 2/3 层锥体细胞一样(Traub 等人,2003)。

通过增加 $gNa(P)$ 的密度，阻断 $gK(C)$ (图中未显示)，该模型神经元可转化为具有 FRB 行为的神经元。在我们的网络中，我们没有使用深部 FRB 丘脑投射锥体细胞，尽管这种细胞确实存在于猫身上(Steriade 等人,1998)

表 A7	TCR 细胞膜电导密度(mS/cm2)，按模型结构分级										
水平	$gNa(F)$	$gNa(P)$	$gK(DR)$	$gK(C)$	$gK(A)$	$gK(M)$	$gK2$		$gK(AHP)$	$gCa(L)$	$gCa(T)$
0	400	0.8	180	0	1	0	0.5	0	0	0	0
1	100	0.2	33.75	12	6	0.5	2.0	0.05	0.5	0.5	0.25
2	100	0.2	22.5	12	6	0.5	2.0	0.05	0.5	5.0	0.50
3	5	0.01	0	20	0.2	0.5	2.0	0.05	0.25	3.0	0.3
4	5	0.01	0	20	0.2	0.5	2.0	0.05	0.25	0.5	0.3
水平解释：0 级轴突；1 级胞体；2-4 级逐渐增加远端树突。											

丘脑皮质中继细胞

这些细胞具有多个短而粗硬的树突和复杂的电生形式，包括快峰和低阈值钙峰之间的相互作用(其主要电导出现在树突中，但不在远端树突中； Destexhe 等人,1998； Williams 和 Stuart,2000)，h 电流(超极化激活电流，或不规则整流器； McCormick 和 Pape,1990)和树枝状高阈值钙电导(Hughes 等人,2004； Kammermeier 和 Jones,1997； Pedrarena 和 Linás,1997)。我们包括了树枝状高阈值钙电导(表 A7)，但没有探索由它控制的特定的放电行为。关于这些细胞的一些行为的回顾见 Steriade 等人(1997； 第 5 章)。

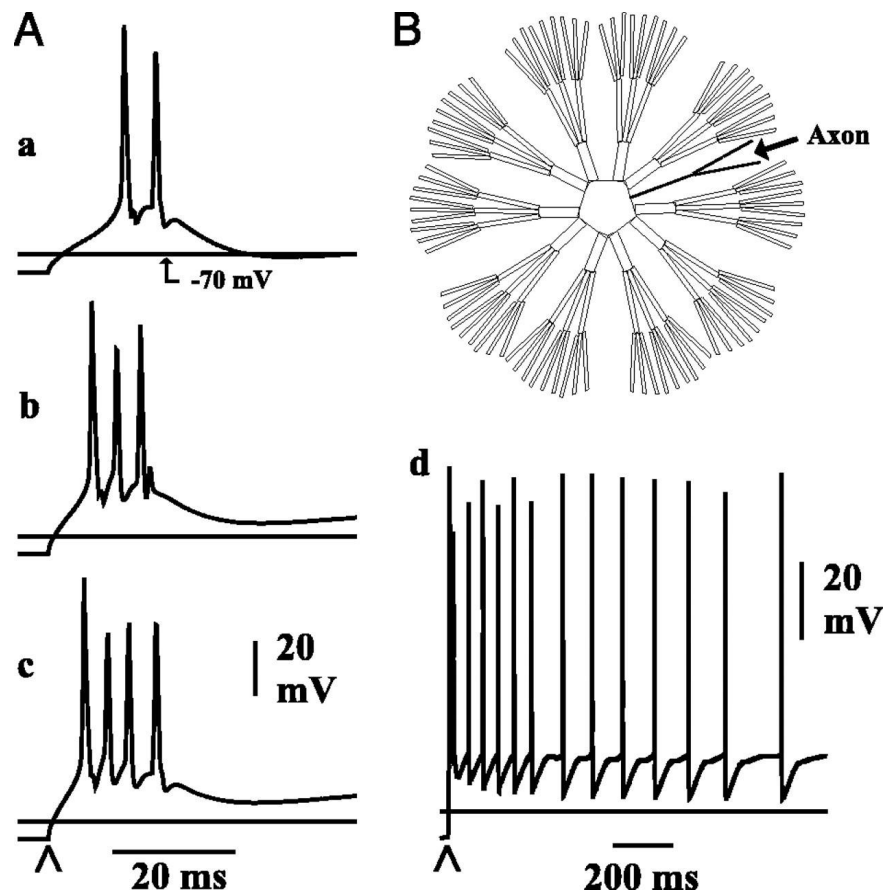


图 A7 丘脑皮质中继细胞。A: 细胞体在 -0.9nA 电流下保持超极化。在 $\wedge$ 处, 电流被切换到 -0.3nA (a) 0.1nA (b) 0.3nA (c) 0.5nA (d; 注意不同的时间刻度)。在 a、b 和 c 中, 随着叠加的快速动作电位的增加, 诱发了一个低阈值的尖峰。在 d 中, 出现一个低阈值的尖峰, 随后是适应强直放电。与 Turner 等人(1997)比较。B: 房室结构。有 10 个短粗的树突, 每个树突有 3 级分枝。

我们使用了 Destexhe 等人(1998)的低阈值钙电流(T 电流)的动力学, 以及来自 Huguenard 和 McCormick(1992)的 h 电流。

图 A7 示出了模型 TCR 神经元的房室结构和放电特性。该模型有 10 个树突[相比之下, Destexhe 等人(1998)的研究中大鼠腹基底丘脑有 11 个]。一个枝晶的长度为 $135\mu\text{m}$ 。[与 Turner 等人(1997)比较发放性能, 图 9, 以及 Deschênes 等人(1984)在对外豚鼠活体研究中, Jahnsen 和 Linás(1984a, b)]。模型 TCR 和 nRT 神经元参与逼真纺锤波的能力在正文中进行了说明(图 4)。

丘脑网状核(nRT)神经元

这种细胞模型具有中间神经元的拓扑结构, 但树突比 FS 和 LTS 细胞长(细胞体到远端树突尖端为 $600\mu\text{m}$)。有四个主要的树突。中间神经元速率函数用于 g_{Na} , $g_{\text{K(DR)}}$ 和低阈值 $g_{\text{Ca(T)}}$ 的动力学。后者的速率函数如 Destexhe 等人(1996; 他们的第 17 页)所述, 受不同动力学的激励, 包括与 TCR 细胞相比, nRT 细胞的电导失活较慢 (Huguenard 和 Prince, 1992)。

我们使用 nRT 神经元模型不表现出固有的阈下 40Hz (Pinault 和 Deschênes, 1992), 但确实表现出低阈值迸发(具有加速/减速模式; Contreras 等人, 1992, 1993)。以及去极化膜电位的强直放电(图 A8)。有趣的是, 在 T 通道相对失活的状态下, 模型 nRT 神经元的强直放电类似于 II 型 nRT 细胞的强直性放电(即, 非迸发性 nRT 细胞; 参见 Contreras 等人(1992)的图 2B)。电导密度如表 A8 所示。

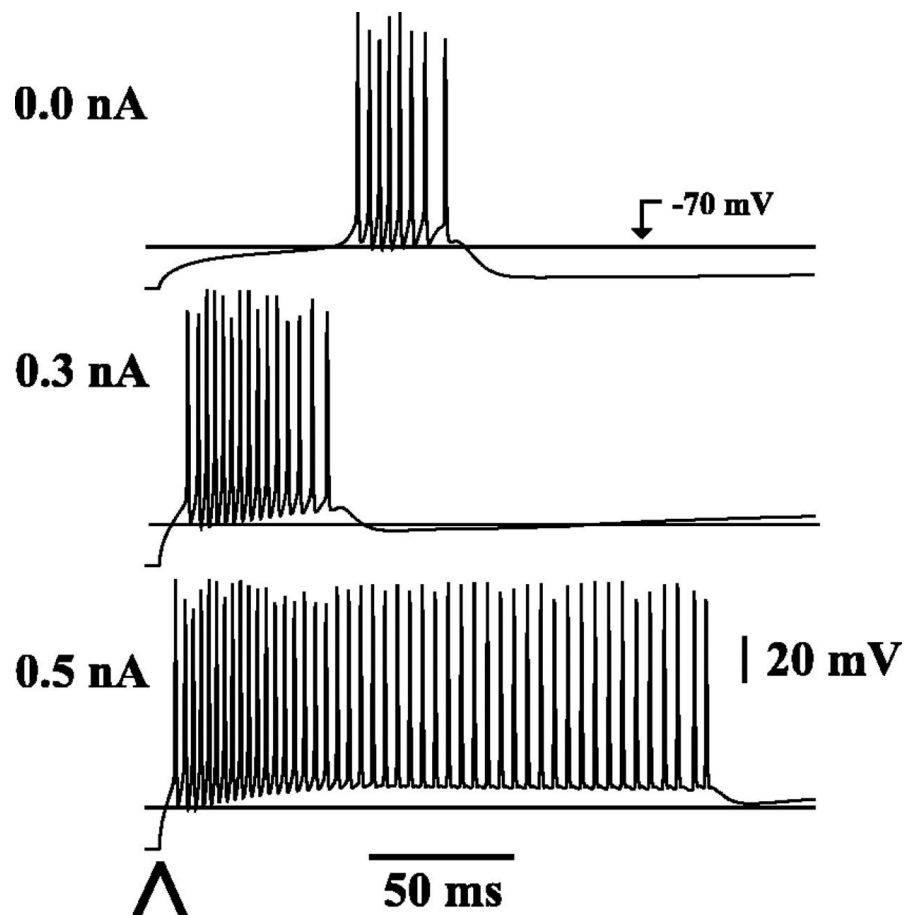


图 A8 丘脑网状核(nRT)模型细胞的放电行为。用 0.2nA 的超极化电流固定电池，然后用指示的电流阶跃。宽的低阈值尖峰出现与叠加的快速动作电位。当 0.5nA 时，有一个延长的强直放电尾。注意油门/减速器模式，步骤为 0.0 和 0.3 nA。比较康特雷拉斯等人(1992)。

表 A8 nRT 细胞膜电导密度(mS/cm2)，按模型结构分级

水平	gNa(F)	gNa(P)	gK(DR)	gK(C)	gK(A)	gK(M)	gK2	gK(AHP)	gCa(L)	gCa(T)	gAR
0	400	4.0	400	0	1	0	0.5	0	0	0	0
1	60	0.6	60	10	5	0.5	0.5	0.1	0.5	0.05	0.025
2	60	0.6	60	10	5	0.5	0.5	0.1	0.5	0.05	0.025
3	60	0.6	60	10	5	0.5	0.5	0.1	0.5	0.05	0.025
4	10	0.1	10	10	1	0.5	0.5	0.1	0.5	2	0.025
5	10	0.1	10	10	1	0.5	0.5	0.1	0.5	2	0.025
6	10	0.1	10	10	1	0.5	0.5	0.1	0.5	2	0.025
7	10	0.1	10	10	1	0.5	0.5	0.1	0.5	2	0.025
8	10	0.1	10	10	1	0.5	0.5	0.1	0.5	2	0.025
9	10	0.1	10	10	1	0.5	0.5	0.1	0.5	2	0.025

进一步解释：远端轴突水平为 1 级；2 级以上树突水平。

- Amitai Y, Friedman A, Connors BW, and Gutnick MJ.** Regenerative activity in apical dendrites of pyramidal cells in neocortex. *Cereb Cortex* 3: 26–38, 1993.
- Bal T and McCormick DA.** Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *J Physiol* 468: 669–691, 1993.
- Beierlein M, Gibson JR, and Connors BW.** Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol* 90: 2987–3000, 2003.
- Birtoli B and Ulrich D.** Firing mode-dependent synaptic plasticity in rat neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 24: 4935–4940, 2004.
- Brumberg JC, Nowak LG, and McCormick DA.** Ionic mechanisms underlying repetitive high-frequency burst firing in supragranular cortical neurons. *J Neurosci* 20: 4829–4843, 2000.
- Colbert CM and Pan E.** Ion channel properties underlying axonal action potential initiation in pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 5: 533–538, 2002.
- Connors BW and Gutnick MJ.** Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci* 13: 365–366, 1990.
- Contreras D, Curró Dossi R, and Steriade M.** Bursting and tonic discharges in two classes of reticular thalamic neurons. *J Neurophysiol* 68: 973–977, 1992.
- Contreras D, Curró Dossi R, and Steriade M.** Electrophysiological properties of cat reticular thalamic neurons in vivo. *J Physiol* 470: 273–294, 1993. Cunningham MO, Whittington MA, Bibbig A, Roopun A, LeBeau FEN, Vogt A, Monyer H, Buhl EH, and Traub RD. A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7152–7157, 2004.
- Deschênes M, Paradis M, Roy JP, and Steriade M.** Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting properties and burst discharges. *J Neurophysiol* 51: 1196–1219, 1984.
- Destexhe A, Contreras D, Steriade M, Sejnowski TJ, and Huguenard JR.** In vivo, in vitro, and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons. *J Neurosci* 16: 169–185, 1996.
- Destexhe A, Neubig M, Ulrich D, and Huguenard J.** Dendritic lowthreshold calcium currents in thalamic relay cells. *J Neurosci* 18: 3574–3588, 1998.
- Dodge FA Jr and Cooley JW.** Action potential of the motoneuron. *IBM J Res Dev* 17: 219–229, 1973.
- Emri Z, Antal K, Tóth TI, Cope DW, and Crunelli V.** Backpropagation of the oscillation and the retinal excitatory postsynaptic potential in a multi-compartment model of thalamocortical neurons. *Neuroscience* 98: 111–127, 2000.
- French CR, Sah P, Buckett KJ, and Gage PW.** A voltage-dependent persistent sodium current in mammalian hippocampal neurons. *J Gen Physiol* 95: 1139–1157, 1990.
- Goldberg JH, Lacefield CO, and Yuste R.** Global dendritic calcium spikes in mouse layer 5 low threshold spiking (LTS) interneurons: implications for control of pyramidal cell bursting. *J Physiol* 558: 465–478, 2004.
- Gray CM and McCormick DA.** Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science* 274: 109–113, 1996.
- Hirsch JA.** Synaptic integration in layer IV of the ferret striate cortex. *J Physiol* 483: 183–199, 1995.
- Hughes SW, Lörincz M, Cope DW, Blethyn KL, Ke'kesi KA, Parri HR, Juhász G, and Crunelli V.** Synchronized oscillations at and frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 42: 1–20, 2004.
- Huguenard JR, Coulter DA, and Prince DA.** A fast transient potassium current in thalamic relay neurons: kinetics of activation and inactivation. *J Neurophysiol* 66: 1304–1315, 1991.
- Huguenard JR and McCormick DA.** Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons. *J Neurophysiol* 68: 1373–1383, 1992.
- Huguenard JR and Prince DA.** A novel T-type current underlies prolonged Ca²⁺-dependent burst firing in GABAergic neurons of rat thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 12: 3804–3817, 1992.
- Jahnson H and Llinás R.** Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurons: an in vitro study. *J Physiol* 349: 205–226, 1984a.
- Jahnson H and Llinás R.** Ionic basis for the electroresponsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurons in vitro. *J Physiol* 349: 227–247, 1984b.
- Kammermeier PJ and Jones SW.** High-voltage-activated calcium currents in neurons acutely isolated from the ventrobasal nucleus of the rat thalamus. *J Neurophysiol* 77: 465–475, 1997.
- Kang Y and Kayano F.** Electrophysiological and morphological characteristics of layer VI pyramidal cells in the cat motor cortex. *J Neurophysiol* 72: 578–591, 1994.
- Kasper EM, Larkman AU, Lübke J, and Blakemore C.** Pyramidal neurons in layer 5 of the rat visual cortex. I. Correlation among cell morphology, intrinsic electrophysiological properties, and axon targets. *J Comp Neurol* 339: 459–474, 1994.

- Kawaguchi Y.** Physiological subgroups of nonpyramidal cells with specific morphological characteristics in layer II/III of rat frontal cortex. *J Neurosci* 15: 2638–2655, 1995.
- Kay AR, Sugimori M, and Llinás R.** Kinetic and stochastic properties of a persistent sodium current in mature guinea pig cerebellar Purkinje cells. *J Neurophysiol* 80: 1167–1179, 1998.
- Kay AR and Wong RKS.** Calcium current activation kinetics in pyramidal neurons of the CA1 region of the mature guinea pig hippocampus. *J Physiol* 392: 603–616, 1987.
- Kim HG and Connors BW.** Apical dendrites of the neocortex: correlation between sodium- and calcium-dependent spiking and pyramidal cell morphology. *J Neurosci* 13: 5301–5311, 1993.
- Larkum ME, Kaiser KMM, and Sakmann B.** Calcium electrogenesis in distal apical dendrites of layer 5 pyramidal cells at a critical frequency of back-propagating action potentials. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 14600–14604, 1999.
- Larkum ME and Zhu JJ.** Signaling of layer 1 and whisker-evoked Ca²⁺ and Na⁺ action potentials in distal and terminal dendrites of rat neocortical pyramidal neurons in vitro and in vivo. *J Neurosci* 22: 6691–7005, 2002.
- Larkum ME, Zhu JJ, and Sakmann B.** A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature* 398: 338–341, 1999.
- Larkum ME, Zhu JJ, and Sakmann B.** Dendritic mechanisms underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neurons. *J Physiol* 533: 447–466, 2001.
- Llinás RR, Grace AA, and Yarom Y.** In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz range. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 897–901, 1991.
- Mainen ZE, Joerges J, Huguenard JR, and Sejnowski TJ.** A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 15: 1427–1439, 1995. Major G. The Physiology, Morphology and Modeling of Cortical Pyramidal Neurons (PhD thesis). Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1992.
- Markram H., Helm PJ, and Sakmann B.** Dendritic calcium transients evoked by single back-propagating action potentials in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 485: 1–20, 1995.
- Martina M and Jonas P.** Functional differences in Nachannel gating between fast-spiking interneurons and principal neurons of rat hippocampus. *J Physiol* 505: 593–603, 1997.
- Martina M, Schultz JH, Ehmke H, Monyer H, and Jonas P.** Functional and molecular differences between voltage-gated K⁺ channels of fast-spiking interneurons and pyramidal neurons of rat hippocampus. *J Neurosci* 18: 8111–8125, 1998.
- Mason A and Larkman A.** Correlations between morphology and electrophysiology of pyramidal neurons in slices of rat visual cortex. II. Electrophysiology. *J Neurosci* 10: 1415–1428, 1990.
- McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, and Prince DA.** Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 54: 782–806, 1985.
- McCormick DA and Huguenard JR.** A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons. *J Neurophysiol* 68: 1384–1400, 1992.
- McCormick DA and Pape H-C.** Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurons. *J Physiol* 431: 291–318, 1990.
- Mittman T, Linton SM, Schwindt P, and Crill W.** Evidence for persistent Na⁺ current in apical dendrites of rat neocortical neurons from imaging of Na-sensitive dye. *J Neurophysiol* 78: 1188–1192, 1997.
- Pare D and Lang EJ.** Calcium electrogenesis in neocortical pyramidal neurons in vivo. *Eur J Neurosci* 10: 3164–3170, 1998.
- Pedroarena C and Llinás R.** Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 724–728, 1997.
- Pinault D and Deschênes M.** Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience* 51: 245–258, 1992.
- Porter JT, Johnson CK, and Agmon A.** Diverse types of interneurons generate thalamus-evoked feedforward inhibition in the mouse barrel cortex. *J Neurosci* 21: 2699–2710, 2001.
- Rhodes PA and Llinás RR.** Apical tuft input efficacy in layer 5 pyramidal cells from rat visual cortex. *J Physiol* 536: 167–187, 2001.
- Schiller J, Schiller Y, Stuart G, and Sakmann B.** Calcium action potentials restricted to distal apical dendrites of rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 505: 605–616, 1997.
- Schubert D, Koßter R, Zilles K, Luhmann HJ, and Staiger JF.** Cell type-specific circuits of cortical layer IV spiny neurons. *J Neurosci* 23: 2961–2970, 2003.
- Steriade M, Jones EG, and McCormick DA.** *Thalamus*. Amsterdam: Elsevier, 1997.
- Steriade M, Timofeev I, Duřmüller N, and Grenier F.** Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz) spike bursts. *J Neurophysiol* 79: 483–490, 1998.

- Stuart G, Schiller J, and Sakmann B.** Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 505: 617–632, 1997.
- Tarczy-Hornoch K, Martin KA, Jack JJ, and Stratford KJ.** Synaptic interactions between smooth and spiny neurons in layer 4 of cat visual cortex in vitro. *J Physiol* 508: 351–363, 1998.
- Traub RD, Buhl EH, Gloveli T, and Whittington MA.** Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing Naconductance or by blocking BK channels. *J Neurophysiol* 89: 909–921, 2003.
- Turner JP, Anderson CM, Williams SR, and Crunelli V.** Morphology and membrane properties of neurons in the cat ventrobasal thalamus in vitro. *J Physiol* 505: 707–726, 1997.
- van Brederode JF and Snyder GL.** A comparison of the electrophysiological properties of morphologically identified cells in layers 5B and 6 of the rat neocortex. *Neuroscience* 50: 315–357, 1992.
- Williams SR and Stuart GJ.** Mechanisms and consequences of action potential burst firing in rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol* 521: 467–482, 1999.
- Williams SR and Stuart GJ.** Action potential backpropagation and somatodendritic distribution of ion channels in thalamocortical neurons. *J Neurosci* 20: 1307–1317, 2000.
- Yuste R, Gutnick MJ, Saar D, Delaney KR, and Tank DW.** Ca²⁺ accumulations in dendrites of neocortical pyramidal neurons: an apical band and evidence for two functional compartments. *Neuron* 13: 23–43, 1994.
- Zhang ZW and Desche^nes M.** Intracortical axonal projections of lamina VI cells of the primary somatosensory cortex in the rat: a single-cell labeling study. *J Neurosci* 17: 6356–6379, 1997.

附录 B

突触和间隙连接机制与连通性

该网络模型由以下细胞亚群组成：1000 个浅表层 RS 锥体神经元，50 个浅表层 FRB 锥体神经元，90 个浅表层篮状细胞，90 个浅表层轴索细胞(Freund 等人,1983)，90 个浅层 LTS 中间神经元(Thomson 和 Deuchars,1997)，240 个棘状星状神经元，800 个 5 层簇状 IB 锥体神经元,200 个 5 层簇状 RS 锥体神经元，500 个非簇状深层 RS 锥体神经元，100 个深层篮状细胞，100 个深层轴突细胞，100 个深层 LTS 中间神经元，100 个 TCR 细胞和 100 个 nRT 细胞：总共 3560 个神经元。与 Gabbott 和 Somogyi(1986)和 Beaulieu(1993)给出的数字相比,19%的皮层神经元是 GABA 能的。O’Kusky 和 Colonnier(1982)报告说，与猴子的 17 区的 5-6 层相比，第 1-3 层的神经元数量大致相等；我们的模型在第 5-6 层(1800 个神经元)中的神经元总数比第 2-3 层(1320 个神经元)多一些，尽管我们使用的第 4 层细胞的比例远小于高度专业化的视觉皮层(O’Kusky 和 Colonnier,1982)。

在这里我们描述这些亚群内部和之间的化学突触和间隙连接传递。

突触电导的反转电位

AMPA 和 NMDA 受体介导电导的逆转电位为 0mV。我们没有单独考虑红藻氨酸(kainate)受体介导的传导，因为它们的时间进程至少在一些皮层神经元中与 AMPA 传导的时间过程相似(Ali,2003)，因此 AMPA 和红藻氨酸电导可以集中在一起。GABAA 逆转电位取决于细胞类型：GABA 能细胞的逆转电位为-75 mV(Sanchez Vives 等人,1997)，棘状星状和深层锥体神经元；浅层锥体神经元和 TCR 神经元为-81 mV[后者接近 Sanchez Vives 和 McCormick(1997)报告的-83 mV]。

突触连接模式

在这里，我们列出，对于任何一种特定的细胞类型，细胞类型的神经元的数量，这些细胞类型为该细胞和任何其他细胞类型的神经元提供突触输入。突触连接是随机形成的，受一个“post”类型的细胞从“pre”类型的细胞接收到的突触输入的数量等于下面文本中给出的值的约束。根据 post 类型的细胞从 pre 类型的细胞接收到的输入 n 的数量，可以计算连接概率 P，对于 pre-to-post 连接：从神经元群前到神经元群后的总连接数= $n \times \#$ 后细胞。一个连接的概率 P 就是可能的连接数除以这个总数，即 $\#$ 前细胞 $\times \#$ 后细胞。因此 $P = n / \#$ 前细胞。[实际上，这只提供了一个 P 的估计值，因为上面的计算假设神经元上的连接都来自不同的细胞，而模拟程序中使用的连接算法并没有遵循这个约束，而是随机地逐个选取突触前的细胞，在不检查同一细胞的情况下，是否选中了一次]。

来自表层的 RS 锥体神经元的输入

一个浅表层的 RS 锥体神经元接收来自 50 个浅表层 RS 锥体神经元的突触输入(即 1/20 的连接概率)；一个浅表层的 FRB 锥体神经元接收来自 50 个浅表层 RS 锥体神经元的输入；一个浅表层篮状细胞，一个浅表层轴突细胞，一个浅表层的 LTS 中间神经元分别接收来自 90 个浅表层 RS 锥体神经元的输入(约 1/11 连接概率)；一个棘状星状细胞接收来自 3 个浅表层 RS 锥体神经元的输入[根据 Thomson 和 Bannister(2003)以及 Gottlieb 和 Keller(1997)确定的少量输入]；一个簇状 IB 锥体神经元和一个簇状 RS 锥体神经元分别接收来自 60 个浅表层 RS 锥体神经元的输入(约 1/16 连接概率)；深层篮、轴突索和 LTS 中间神经元分别接收来自 30 个浅表层 RS 锥体神经元的输入；每个非簇状 RS 锥体神经元接收来自 3 个浅表层 RS 锥体神经元的输入。TCR 和 nRT 细胞不与浅表层的 RS 锥体神经元接触。Thomson 和 Deuchars(1997)发现 2/3 层到 2/3 层锥体神经元连接的连接概率为 1/4 到 1/21，2/3 层到 5 层锥体神经元连接的连接概率在 1/4 和 1/11 之间；锥体神经元 3 层间连接的层内连接概率在 1/3 到 1/10 之间。

来自浅表层 FRB 锥体神经元的输入

一个浅表层锥体神经元接受浅表层锥体神经元的 5 个传入神经元；一个棘状星状细胞接收来自一个浅表层 FRB 锥体神经元的输入[根据 Thomson 和 Bannister(2003)确定的一个小数目]；一个簇状的 IB 锥体神经元和一个簇状的 RS 锥体神经元分别接收来自 3 个浅表层 FRB 锥体神经元表的输入；深层篮状、轴突和 LTS 间神经元分别接

收来自 3 个浅表层 FRB 锥体神经元的输入；每个非簇状 RS 锥体神经元接收来自一个表层的 FRB 锥体神经元的输入。浅表层 FRB 锥体神经元不接触 TCR 和 nRT 细胞。

来自浅表层篮状细胞的输入

浅表层的 RS 锥体神经元或 FRB 锥体神经元接收来自 20 个浅表层篮状神经元的输入(大约 1/5 的连接概率)；浅表层篮状、轴突神经元和 LTS 中间神经元分别接收来自 20 个浅表层篮状神经元的输入；棘状星状细胞接收来自 20 个浅表层篮状神经元的输入。[根据 Tamaás 等人(1997)，视觉皮层中几乎所有 2/3 层篮状细胞都位于 2/3 层。这些作者估计，在体外，23-40 个篮状细胞聚集在 2/3 层锥体细胞上]。Thomson 和 Deuchars(1997)发现，对于局部层内中间神经元与锥体细胞连接，概率为 1/2.5 到 1/5。

来自浅表层轴突细胞的输入

一个浅表层的 RS 锥体神经元或 FRB 锥体神经元接收来自 20 个浅表轴索细胞的输入；一个棘状星状细胞接收来自 5 个浅表轴索细胞的输入；簇状的 IB 和 RS 锥体神经元，以及非簇状的 RS 锥体神经元，每个接收来自 5 个浅表层轴突细胞的输入(Somogyi 等人,1982)。注意轴突细胞不接触中间神经元(Buhl 等人,1994)，轴突细胞至少接触一些棘状星状细胞(Saint Marie and Peters,1985)。

来自浅表层 LTS 中间神经元的输入

以下每种细胞都接受来自 20 个 LTS 中间神经元的输入：所有皮层谷氨酸能细胞和所有皮层 GABA 能细胞。Salin 和 Prince(1996b)提供了至少一些中间神经元的跨层投射的功能证据，可能包括接触树突的中间神经元：在离胞体较远的地方(例如，在第 1 层)刺激诱发的 IPSCs 通常比近体部刺激诱发的 IPSCs 慢。Kim 等人(1995)提供证据证明第 2/3 层中间神经元(不一定是 LTS 中间神经元)与第 5 层锥体细胞的树突接触。

来自第 4 层棘状星状细胞的输入

每个棘状星状细胞接收来自 30 个棘状星状细胞的输入，给出 1/8 的连接概率。[Fleidervish 等人(1998)估计老鼠桶状皮质棘状星状/棘状星状连接的概率为 3.75%，而 Lübke 等人(2003)估计在体内的幼年大鼠桶状皮质中，一个单层 4 棘状星状神经元接收来自约 200 个其他第 4 层棘状星状神经元的输入。Beierlein 等人(2003)报道了体外培养的大鼠桶状皮质第 4 层 RS 细胞之间的连接概率为 6%]。所有其他皮质谷氨酸能细胞和所有皮质 GABA 能细胞，每个细胞都接收来自 20 个棘状星状物的输入。[注意，第 4 层谷氨酸能细胞的轴突在一个给定的柱状结构内延伸到所有皮层层(Lübke 等人,2000)。此外，Lübke 等人(2003)再次估计，在体内的幼鼠桶状皮质中，单层 2/3 锥体神经元接收来自 300 到 400 个层 4 棘状星状神经元的输入。模型参数和体内数据之间的差异部分源于模型中棘状恒星总数相对较少]。

来自簇状 IB 锥体神经元的输入

浅表层锥体神经元(RS, FRB)每个接收来自 2 个簇状 IB 锥体神经元的输入。每个簇状 IB 锥体神经元接收来自 50 个簇状 IB 锥体神经元的输入。[因此，在 Markram 等人(1997)的研究中，簇状 IB 锥体神经元之间的连接概率为 6.25%；在彼此相距 50 μm 范围内的成对簇状第 5 层锥体(无论 IB 还是 RS 未说明)的连接概率为 10%]。每个簇状 RS 锥体神经元、每个棘状星状细胞和每个非簇状 RS 锥体神经元接收来自 20 个簇状 IB 锥体神经元的输入。所有皮质 GABA 能细胞接受来自 20 个簇状 IB 锥体的输入。

来自簇状的 RS 锥体神经元的输入

浅表层锥体神经元(RS, FRB)每个接收来自 2 个簇状 RS 锥体神经元的输入。每个簇状 RS 锥体神经元接收来自 10 个簇状 RS 锥体神经元的输入。多棘星状、簇状 IB 锥体神经元和非簇状 RS 锥体神经元各自接收来自 20 个簇状 RS 锥体神经元的输入。20 个来自皮质锥体的 GABA 能细胞接收。

来自非簇状 RS 锥体神经元的输入

下面的细胞每个接收 10 个来自非簇状的 RS 锥体神经元的输入：浅表层锥体神经元(RS, FRB)；簇状锥体神经元(RS, IB)；棘状星状(根据 Tarczy-Hornoch 等人,1999)；所有皮层 GABA 能神经元。以下细胞分别接收来自非簇状 RS 锥体神经元的 20 个输入：非簇状 RS 锥体神经元、TCR 细胞、nRT 细胞(Gentet 和 Ulrich 2004)。

来自深层篮状细胞的输入

以下细胞分别接受来自 20 个深层篮状细胞的输入：棘状星状细胞、簇状锥体神经元(RS, IB)、深层非簇状的 RS 锥体、深层中间神经元(篮状，轴突索，LTS)。[注意：White 等人(1994)发现，通过超微结构方法，第 5 层 IB 和 RS 细胞具有相似的周体细胞突触学]

来自深层轴突细胞的输入

所有皮层谷氨酸能细胞都接受来自 5 个深层轴索细胞的输入(Somogyi 等人,1982)。

来自深层 LTS 中间神经元的输入

每个浅表层锥体(RS 和 FRB)和浅表层 GABA 能细胞(篮状、轴索、LTS 间神经元)接收来自 10 个深层 LTS 中间神经元的输入。棘状星状、簇状锥体(RS, IB)、非簇状 RS 锥体和深部 GABA 能细胞(篮状、轴索状、LTS 间神经元)接收来自 20 个深 LTS 间神经元的输入。

丘脑皮质中继(TCR)细胞的输入

每个 nRT 单元接收来自 40 个 TCR 单元的输入。以下细胞分别接受来自 10 个 TCR 细胞的输入：浅表层锥体(RS, FRB)、浅表层篮状和轴突细胞、簇状锥体(RS, IB)、非簇状 RS 锥体、深层轴索细胞。[注意，有直接证据表明外侧膝状体神经元与棘状第 6 层神经元突触相连(Bannister 等人,2002)。此外，在大鼠桶状皮质中，TCR 到轴索(枝形吊灯)通路实际上相当弱(Zhu 等人,2004)]。以下每一个细胞都接收来自 20 个 TCR 细胞的输入：多棘星状神经元，深层篮状神经元。LTS 中间神经元不接受来自 TCR 细胞的输入(Gibson 等人,1999)。[注意，在小鼠桶状皮质体内，棘状星状细胞估计有 43 个丘脑皮质突触(Segev 等人,1995)。此外，模型对一个给定的棘状星状细胞的输入比 TCR 的输入要多(Stratford 等人,1996)]。

来自网状核(NRT)细胞的输入

每个 TCR 细胞接收来自 30 个 nRT 细胞的输入；nRT 细胞每个接收来自 10 个 nRT 细胞的输入。网状核-突触互连是轴突-树突；我们不包括树突突触的相互作用(Pinault 等人,1997)。Liu 和 Jones(1999)没有在大鼠网状核中观察到这种突触。

不同突触前神经元突触接触的神经元区域

突触后房室可能形成突触连接如图 B1 到 B10 所示。每一个突触连接，从细胞 1(任何类型)到细胞 2(任何类型)，都只涉及一个突触后房室。轴突间神经元的连接必须连接到主要的细胞起始段。对于其他类型的连接(例如，对于亚群 A 和亚群 B 之间的连接)，如有必要，可通过增加从 A 细胞到 B 细胞的适当连接的密度，以及通过相应减少适当的单一突触电导，将额外的突触后间隙强行置入网络。

[与数据的比较：我们不包括簇状锥体神经元与其他簇状锥体神经元簇的连接，尽管这种连接似乎存在(Feldmeyer 和 Sakmann,2000)。如 Reyes 和 Sakmann(1999)所述，我们将浅表层锥体神经元与第 5 层细胞的连接放置在根尖轴上，尽管我们没有包括该论文中描述的斜向第 5 层细胞树突的连接]。

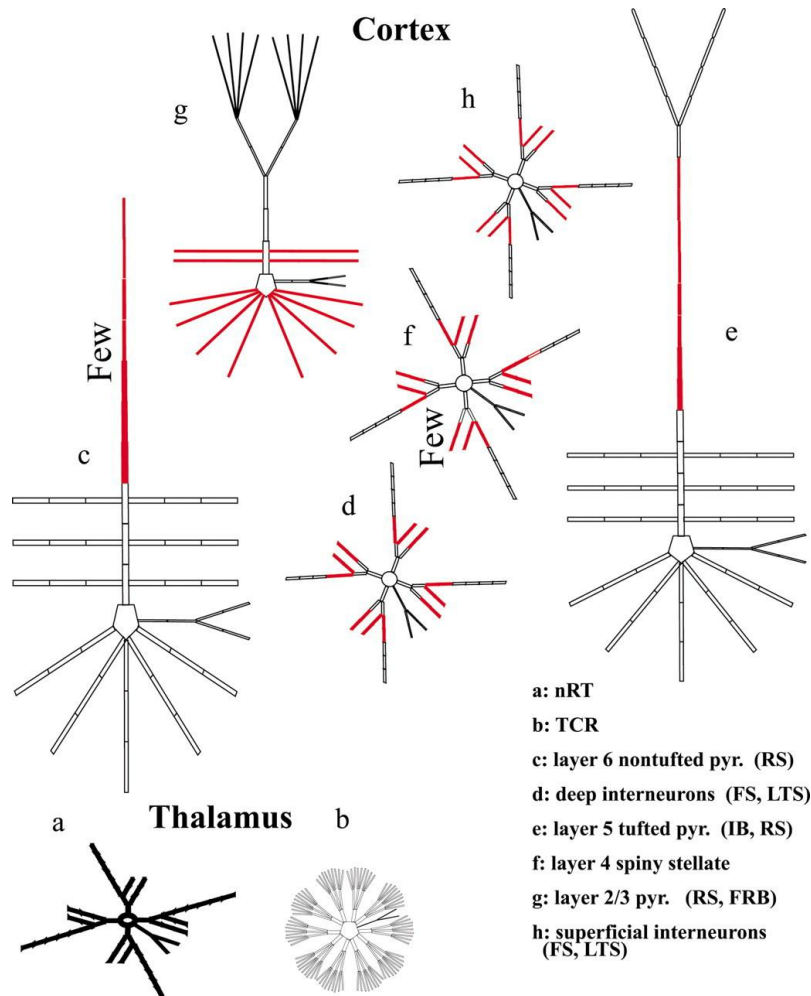


图 B1 表面(2/3 层)锥体细胞(RS 和 FRB)传递突触兴奋的细胞及其膜区。接触区域以红色显示。请注意，浅层锥体彼此接触基底和斜向树突，与棘状星状突起和第 6 层锥体的连接很少。然而，第 5 层簇状锥体神经元的顶端树干有一个突起。

单一突触传导的动力学、基线电导标度常数和特定模拟中的重标度

首先，我们将考虑单一突触传导的一般形式。接下来，我们将列出标度电导常数的值。

AMPA 电导有时间过程： $c \times t \times e^{-t/\tau(\text{AMPA})}$ ，其中 c 是电导标度常数， $t(\text{ms})$ 是突触前尖峰到达终端后的时间， $\tau(\text{AMPA})$ 是一个参数。程序实际上将 c 构造为两项的乘积；我们将解释这是如何实现的，以便研究实际代码的人能够理解它。首先，程序构建了一个“基线”电导标度常数表(“baseline” conductance scaling constants)。之后，将一些或所有的基线常数乘以一个附加因子(additional factor)。这种设置使人们更容易“重新缩放”一组标度常数：例如，人们可能想用固定的因子来减少所有的 GABA_A 电导，或者将所有丘脑皮层的电导一起缩放。因此，有必要列出所有基线电导标度常数，以及至少一些常用的附加标度因子。还要注意，当 $t = \tau(\text{AMPA})$ 时，AMPA 电导最大，因此 AMPA 电导的峰值取 $c \times \tau(\text{AMPA})/e$ 值。

$T(\text{AMPA})$ 具有以下值：

- 锥体细胞到 FS 细胞，以及棘状星状神经元到 FS 细胞连接为 0.8ms。
- 锥体细胞到 LTS 细胞，以及 TCR 细胞到 FS 细胞连接为 1.0 ms。[注意 TCR 细胞不连接到 LTS 中间神经元 (Gibson 等人,1999)]

- 锥体细胞到锥体细胞，锥体细胞到棘状星状细胞，棘状星状细胞到锥体细胞，棘状星状细胞到棘状星状细胞；TCR 细胞到锥体细胞，棘状星状细胞和 nRT 细胞；第 6 层锥体细胞到 TCR 细胞，均为 2.0ms。[请注意，至少在海马体中，AMPA 电导在中间神经元中的时间进程比在锥体细胞中更快(Geiger 等人,1997)，我们在这里遵循了这一原理]。
- NMDA 电导具有时间过程： $c \times g(V, [Mg^{2+}]) \times S(t)$ ；这里， c 是电导标度常数，如上所述； g 是膜电位 V 和 $[Mg^{2+}]$ 的函数，取 0 到 1 之间的值，与 NMDA 电导的电压-和镁-依赖性相对应(Jahr 和 Stevens,1990)(然而，没有考虑这种依赖性的动力学；假设依赖性是一瞬时的)； $S(t)$ 是配体门控(ligand-gated)电导的时间依赖部分。这种总体方案与早期出版物中使用的相同(Traub 等人,1994)。图 B11 所示为 $[Mg^{2+}]$ 不同值下的函数 g 的形式。在 0 到 5ms 的时间间隔内， $S(t)$ 随时间从 0 到 1 线性上升；然后 $S(t)$ 随时间常数 τ_{NMDA} 呈指数衰减。在一些模拟中，我们设置了 $g=1$ ；也就是说，我们去除了 NMDA 电导对电压和镁的依赖性。 τ_{NMDA} 采用以下值作为默认值：
- TCR 神经元到 nRT 神经元连接为 150 ms。
- 锥体神经元到锥体神经元(Flint 等人,1997)，锥体神经元到棘状星状神经元，棘状星状神经元到锥体神经元，棘状星状神经元到棘状星状神经元(有一些例外)，TCR 神经元到锥体神经元，TCR 神经元到棘状星状神经元，层 6 锥体神经元到 TCR 神经元连接，均为 130 ms。
- 锥体神经元和棘状星状神经元到 FS 和 LTS 中间神经元；TCR 细胞到 FS 中间神经元，均为 100 ms。[至少在海马体中，神经元间的 NMDA 电导比锥体细胞的传导要短(Perouansky 和 Yaari,1993)]

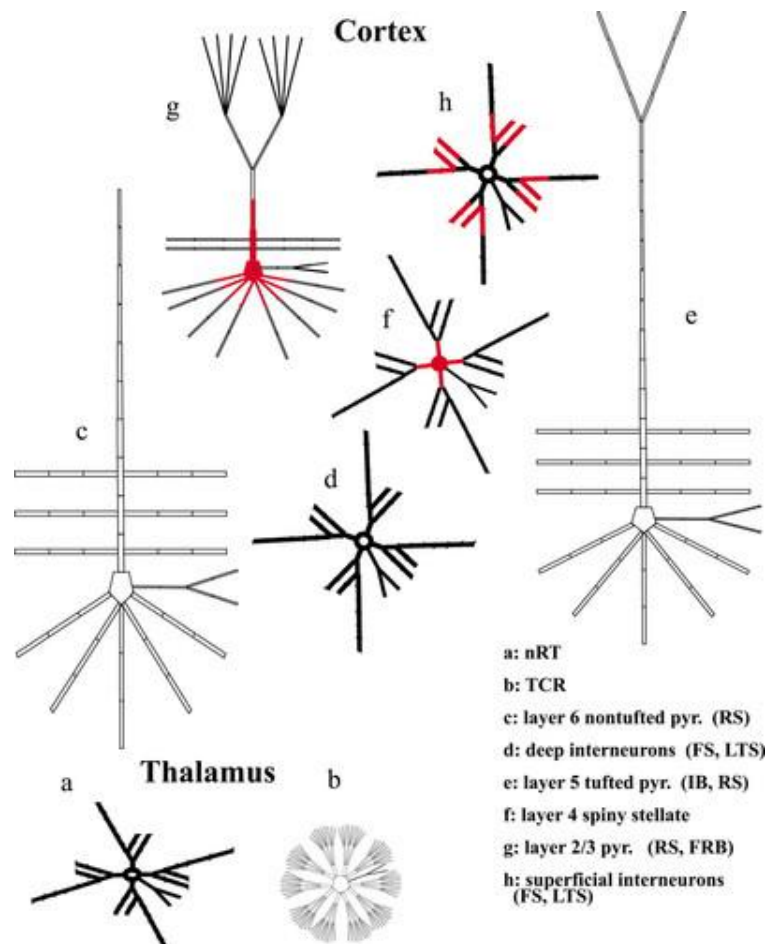


图 B2 与浅层篮状细胞相连的细胞及其膜区。所有的连接都和表面的锥体神经元和中间神经元，以及多刺的恒星有关。接触区域以红色显示。

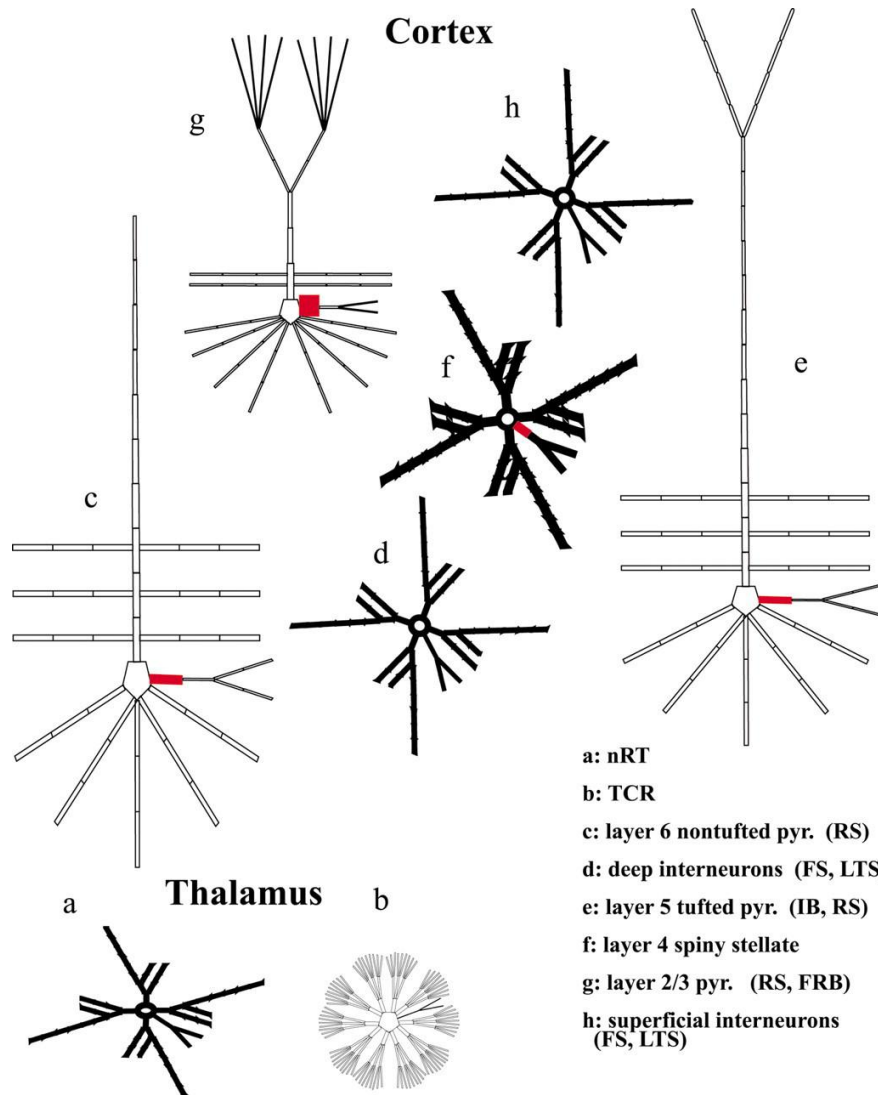


图 B3 浅层和深层轴突(枝形吊灯)中间神经元连接的细胞和膜区域。这些中间神经元与所有皮层主要(谷氨酸能)细胞类型(即锥体细胞和棘状星状细胞)的轴突起始段接触，但不与中间神经元接触。接触区域以红色显示。浅层和深层轴突间神经元的连接概率是不同的(见附录 B 文本)。

$GABA_A$ 电导，所有抑制性连接的电导(除了 nRT 神经元的电导外)都有时间过程 $c \times e^{-t/\tau(GABA)}$ 。后者有 2 个衰减时间常数，因此时间过程为 $c1 \times e^{-t/\tau(GABA-fast)} + c2 \times e^{-t/\tau(GABA-slow)}$ 。 τ_{GABA} 具有以下值：

- FS 神经元到锥体细胞或棘状星状神经元的连接为 6 ms。
- 篮状细胞到皮层间神经元连接为 3 ms(注意轴突细胞不接触中间神经元)[事实上，在齿状回中，GABA 电导在短至 1.8 ms 的时间常数下可以松弛(Bartos 等人,1995,2001)]。
- LTS 中间神经元到所有皮层细胞为 20ms。[这里，我们假设树突状 IPSCs 的时间进程比体周 IPSCs 长，海马体的情况就是如此(Miles 等人,1995)]。
- 注意 Salin 和 Prince(1996)估计体感皮层切片中主细胞的 GABA 值为 8 ms，保持电位为 0 mV；但他们也发现 GABA 具有电压依赖性，随去极化而增加。Xiang 等人(2002)在第 5 层视皮层锥体中发现 LTS 和 FS 细胞诱导的 IPSC 的等效衰减时间常数，但这些数据可能很难解释，因为它们是在非常大的神经元上进行的电压钳实验。根据对梨状皮质锥体细胞的观察，我们对树突状 IPSC 的衰变使用了比体周 IPSC 更慢的时间常数(Kapur 等人,1997)。

●nRT 神经元到 TCR 神经元连接处 $\tau_{GABA(fast)}$ 为 3.3 ms, nRT 神经元到 nRT 神经元的连接处为 9 ms, nRT 神经元到 TCR 神经元连接处 $\tau_{GABA(slow)}$ 为 10 ms, nRT 神经元到 nRT 神经元的连接处为 44.5 ms(Huntsman 和 Huguenard,2000)。

“基线”突触电导标度因子(nS)值

大多数可能的突触连接的传导在实验上还不清楚。我们通常选择 0.25 到 3.0nS 的初始值,然后在初始模拟中观察到发放模式后进行调整。同样,在特定的实验条件下,在神经调节剂的影响下,突触传导会在不同的行为状态下发生变化。例如,锥体细胞之间的联系在体外生理浴介质中可能非常强大,但在锥体细胞中,红藻氨酸诱导的 γ -振荡期间的群体 EPSPs 往往很小(Cunningham 等人,2004a)。突触电导在不同的连接上也是时变的和异质的,但是我们使用了时不变的和非异质的值(大部分情况下)。

对于 AMPA

- 浅表层(2/3 层)锥体(RS 和 FRB): 与其他浅层锥体(RS 和 FRB)的连接, 0.25 nS; 与浅表层 FS 细胞, 3 nS; 与浅表层 LTS 细胞, 2 nS; 与棘状星状神经元, 0.1 nS; 与簇状锥体神经元(第 5 层, RS 和 IB), 0.1 nS; 与深中间神经元(FS 和 LTS), 1.0 nS; 与第 6 层非簇状锥体神经元, 0.5 nS。
- 由第 4 层棘状星状神经元构成的连接: 与浅层锥体神经元, 1.0nS; 与浅层中间神经元, 1.0nS; 与其他棘状星状神经元, 1.0nS; 与深锥体神经元和中间神经元, 1.0nS。

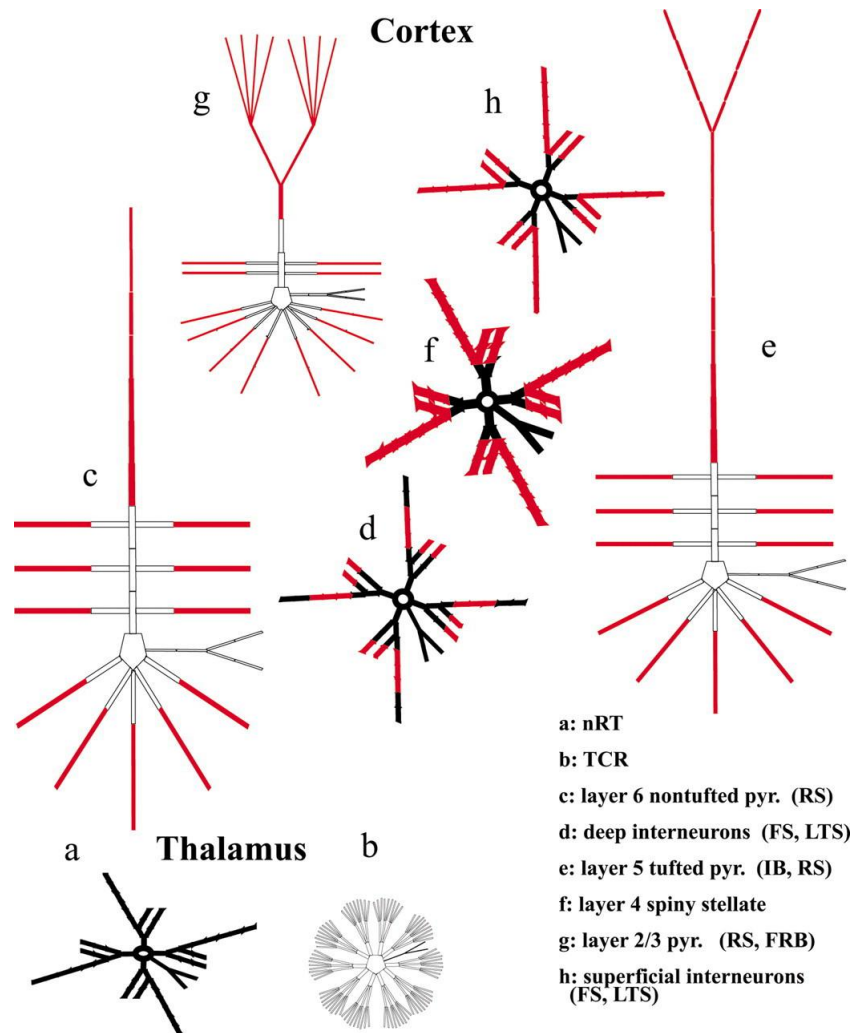


图 B4 浅层和深层 LTS 中间神经元连接的细胞和膜区(红色显示)。这些中间神经元与皮质主细胞和中间神经元的树突状区域相接触[尽管据报道 LTS/LTS 连接很少,至少在第 4 层(Beierlein 等人, 2003)。

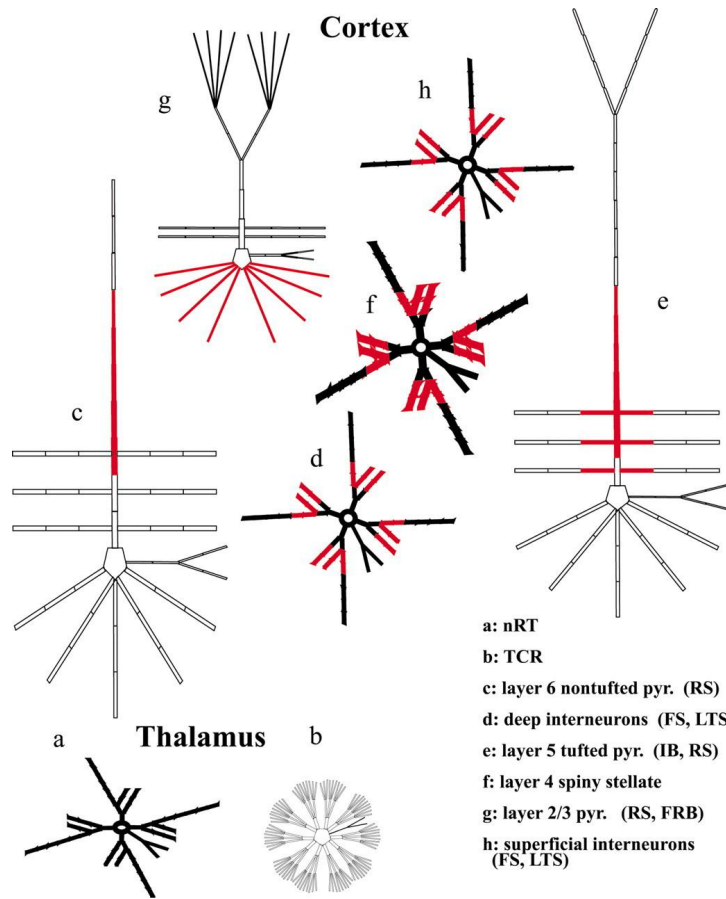


图 B5 第 4 层棘状星状细胞连接的细胞及其膜区。这些细胞接触所有类型的皮层神经元，包括彼此。与 2/3 层金字塔的连接是在基底树突上(Feldmeyer 等人,2002)。

许多这样的电导然后被“重标”(见下文)。

- 第 5 层簇状 IB 细胞连接：与浅层锥体神经元，0.5ns；与浅表层中间神经元，1.0ns；与棘状星状细胞，0.5ns；与其他簇状细胞(IB 和 RS)，2.0ns；与深层 FS 细胞，3ns；与深层 LTS 细胞，2.0ns；与 6 层非簇状锥体神经元，2ns。[Markram 等人(1997)估计了 14-16 天大的大鼠体感皮层附近簇状的第 5 层锥体之间连接的平均电导为 3ns。值得注意的是，这些相互连接处的 EPSP 大小变化很大，为 0.15 到 5.5 mV，估计的量子峰值电导(quantal peak conductance)为 1.5 到 5.5 nS；但是，我们对锥体神经元到锥体神经元连接使用了一个恒定的电导值]。
- 第 5 层簇状 RS 细胞连接：到浅层锥体，0.5nS；到浅层间神经元，1.0nS；到棘状星状神经元，0.5nS；到 5 层簇状锥体神经元(RS 和 IB)，1.0nS；到深层 FS 细胞，3.0nS；到深层 LTS 细胞，2.0nS；到 6 层非簇状锥体神经元，1.0nS。
- 第 6 层非簇状 RS 锥体神经元连接：到浅层锥体，0.5 nS；到浅层 FS 细胞，1.0 nS；到棘状星状细胞，0.5 nS；到簇状第 5 层锥体(IB 和 RS)，1.0 nS；到深层 FS 细胞，3.0 nS；到深 LTS 细胞，2.0 nS；到其他 6 层非簇状锥体神经元，1.0 nS；到 TCR 细胞，0.75 nS；到 nRT 细胞，0.5 nS。[然而，请注意，nRT 模型细胞的输入电阻 (71M Ω ，在所有有源电导被阻断的情况下测量)比 TCR 模型细胞(59M Ω)有更高的输入电阻。然而，生理测量结果表明，nRT 皮质诱发的 EPSPs 与 TCR 皮质诱发的 EPSPs 相比，差异更大(Golshani 等人,2001)]。
- TCR 细胞连接：与浅表层锥体神经元，0.5nS；与浅表层 FS 细胞，0.1nS；到棘状星状细胞，1.0nS；到第 5 层簇状锥体神经元(IB 和 RS)，1.5nS；到深层篮状细胞，1.5nS；到深层轴索细胞，1.0nS；到 6 层非簇状锥体神经元，1.0nS；与 nRT 细胞，0.75nS(对于这些“紧密”细胞来说，这是一个很大的数值；Gentet 和 Ulrich,2003)。注意丘脑前馈抑制的主要途径是深部 FS 细胞，在本模型中包括第 4 层 FS 细胞群。[注意，整体 TCR/多棘星状神经元电导估计为 0.5nS 峰值(Segev 等人,1995)，比我们所用的小]。

对于 NMDA

- 浅层(2/3 层)RS 锥体神经元的连接：与浅层锥体神经元(RS 和 FRB), 0.025nS；与浅表层中间神经元, 0.15nS；与棘状星状神经元, 0.01nS；与深层簇状锥体神经元, 0.01nS；与深层 FS 细胞, 0.1nS；与深层 LTS 间神经元, 0.15nS；与深层非簇状 RS 锥体神经元, 0.05nS。(但是, 请注意以下大多数 NMDA 电导的重要重定标度。)
- 浅层(2/3 层)FRB 锥体神经元连接：与浅层锥体(RS 和 FRB)0.025 nS；与浅层表中间神经元, 0.1nS；与棘状星状神经元, 0.01nS；与簇状深层锥体神经元, 0.01nS；与深层中间神经元, 0.1nS；与深层非簇状锥体神经元, 0.05nS。
- 棘状星状神经元连接：与浅层锥体神经元(RS 和 FRB), 0.1 nS；与浅表中间神经元, 0.15 nS；与其他棘状星状神经元, 0.1 nS；与深锥体(簇状和非簇状), 0.1 nS；与深层锥体神经元, 0.15 nS。
- 第 5 层簇状 IB 锥体神经元连接：与浅层锥体神经元(RS 和 FRB), 0.05 nS；与浅层中间神经元, 0.15nS；与多棘星状神经元, 0.05nS；与深层锥体神经元(簇状和非簇状)0.2nS；与深层中间神经元, 0.15nS。
- 第 5 层簇状 RS 锥体神经元连接：与浅层锥体神经元(RS 和 FRB), 0.05 nS；与浅层间神经元, 0.15 nS；与棘状星状神经元, 0.05 nS；与深层锥体神经元(簇状和非簇状), 0.1 nS；与深层中间神经元, 0.1 nS。
- 第 6 层非簇状锥体神经元连接：与浅层锥体神经元(RS 和 FRB)0.05 nS；与浅层篮状神经元, 0.1 nS；与棘状星状神经元, 0.05 nS；与簇状和非簇状锥体神经元, 0.1 nS；与深层中间神经元, 0.1 nS；与 TCR 细胞, 0.075 nS；与 nRT 细胞, 0.05 nS。
- TCR 细胞连接：与浅表层锥体神经元(RS 和 FRB), 0.05 nS；与浅表 FS 细胞, 0.01 nS；与棘状星状细胞, 0.1 nS；与 5 层簇状锥体神经元(RS 和 IB), 0.15 nS；与深层 FS 细胞, 0.1 nS；与 6 层非簇状锥体神经元, 0.1 nS；与 nRT 细胞, 0.15 nS。

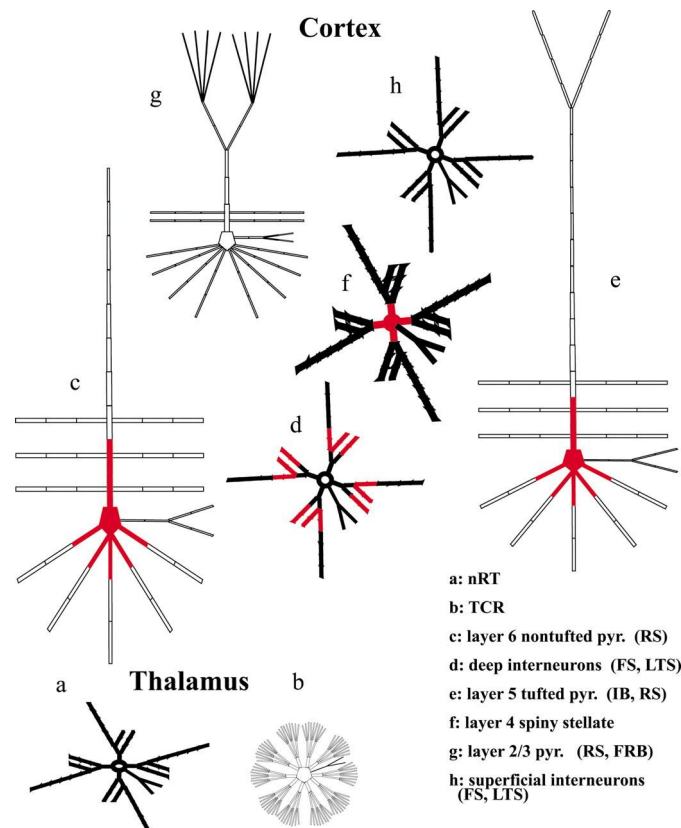


图 B6 深篮状细胞连接的细胞及其膜区。这些细胞接触深锥体神经元和棘状星状细胞的周围区域, 以及深中间神经元。

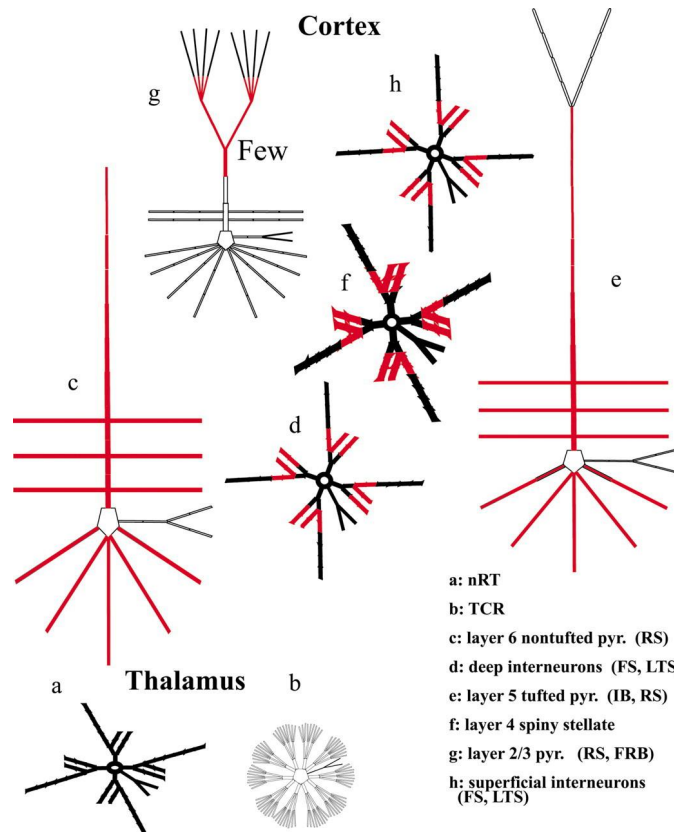


图 B7 深层(第 5 层)簇状锥体细胞(IB 和 RS)连接的细胞及其膜区。这些细胞相互接触树突和第 6 层非簇状锥体的树突、棘状星状突起、深部和浅部中间神经元的树突和少数浅表锥体的树突相接触。

对于 GABA_A

- 浅层篮状细胞连接：与浅表(2/3 层)锥体神经元，1.2nS；与其他浅表层篮状细胞，0.2nS；与浅表层轴突细胞，0.2nS；与浅表 LTS 间神经元，0.5nS；与棘状星状细胞，0.1nS。[LTS 中间神经元的 IPSC 电导可能比篮状细胞中的小，而不是相反(Bacci 等人,2003)。Salin 和 Prince(1996a)观察到主要体感皮层神经元自发的 IPSC 振幅约为 0.5nS，这个值比我们用于单一连接的数值要小。]
- 浅层轴索细胞连接：与浅层(2/3 层)锥体神经元，1.2 nS；与棘状星状神经元，0.1 nS；与深锥体(簇状和非簇状)，1.0 nS。
- 浅层 LTS 间神经元连接：与浅表层锥体神经元，0.01nS；浅表层 FS 细胞，0.01nS；与浅表层 LTS 细胞，0.05nS；与棘状星状细胞，0.01nS；与簇状锥体神经元，0.02nS；与深层 FS 细胞，0.01nS；与深层 LTS 细胞，0.05nS；与非簇状深层锥体神经元，0.01nS。
- 深层篮状细胞连接：与棘状星状神经元，1.5nS；与簇状锥体神经元，0.7nS；与深层 FS 细胞，0.2nS；与深层 LTS 细胞，0.7nS；与深层非簇状锥体神经元，0.7nS。
- 深层轴索细胞连接：与浅层锥体神经元，1.0nS；与棘状星状神经元，1.5nS；与深层锥体(簇状和非簇状)神经元，1.0nS。
- 深层 LTS 细胞：与浅层锥体神经元的连接，0.01nS；与浅表 FS 细胞，0.01nS；与浅表层 LTS 细胞，0.05nS；与棘状星状细胞，0.01nS；与簇状 IB 锥体神经元，0.05nS；与簇状 RS 锥体神经元，0.02nS；与深层 FS 细胞，0.01nS；与深层 LTS 细胞，0.05nS；与深层非簇状锥体，0.01nS。
- nRT 细胞连接：与 TCR 细胞，0.7-2.1nS(均匀，随机分布)；与 nRT 细胞，0.3nS；nRT 到 TCR 连接的异质性遵循 Cox 等人(1997)的观点。

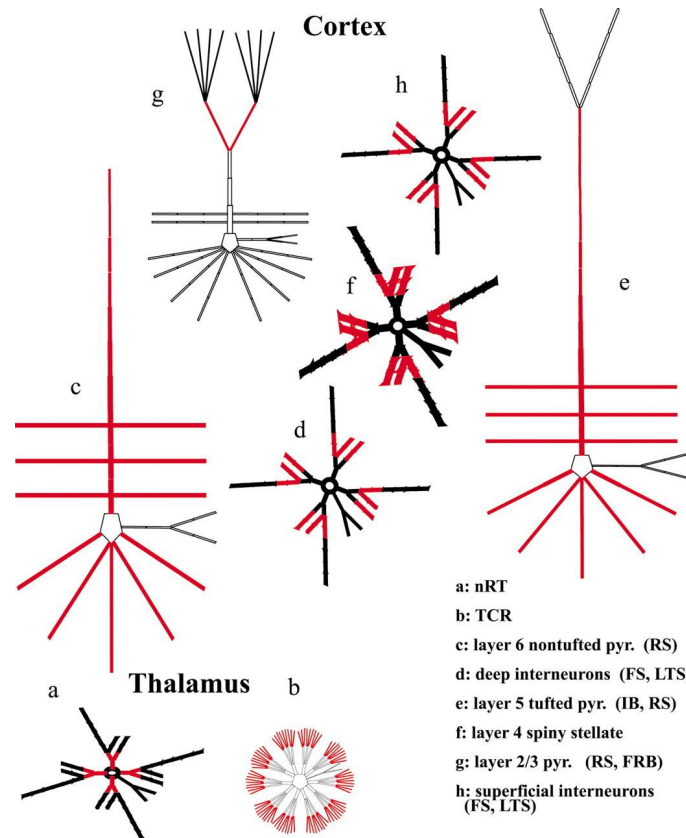


图 B8 第 6 层非簇状锥体神经元连接的细胞和膜区。这些细胞与第 5 层簇状锥体和第 2/3 层锥体顶端树突的部分相似。此外，第 6 层非簇状锥体与 nRT 神经元的近端树突和 TCR 神经元的远端树突相接触。

基线突触电导的“重标度”

如前所述，该程序首先构建基线突触电导常数表(如刚刚列出的)，但根据模拟结果，程序将电导因子的子集乘以“重标度”因子。因此，例如，通过将丘脑-皮质连接中的所有 AMPA 和 NMDA 电导设置为 0，网络的丘脑部分可以与皮质断开。Picrotoxin 是通过对所有 GABAA 传导的乘法标度来模拟的，无论是在皮质还是在皮质加丘脑。通过分别将基线电导乘以 0.25 或 2.0，将棘状星状神经元到棘状星状神经元连接处的 AMPA 电导设置为“低”或“高”值。在大多数模拟中，所有其他 AMPA 电导都是基线值的两倍。同样，在大多数模拟中，皮质间神经元的 NMDA 电导乘以 0.2，nRT 细胞和 TCR 细胞上的 NMDA 电导也乘以 0.2；皮质主细胞(锥体和棘状星状细胞)的 NMDA 电导乘以 2.5。其他重标度如正文所述。

结合突触传导

对于特定神经元上的特定区域，以及特定类型的突触输入(如 AMPA)，来自不同突触前神经元的突触输入简单地线性叠加在一起。在这个程序中有一种可能，允许 NMDA 受体饱和(saturation)，以避免程序产生巨大的突触后传导。

突触可塑性不包括在这个模型中。特别是，在这第一个版本中，我们没有包括许多已知的短期抑郁和促进效应(Feldmeyer 等人,2002；Thomson,1997；Thomson 和 West,2003)。在癫痫发生过程中，这种效应很可能很重要，因为癫痫发作率很高。)

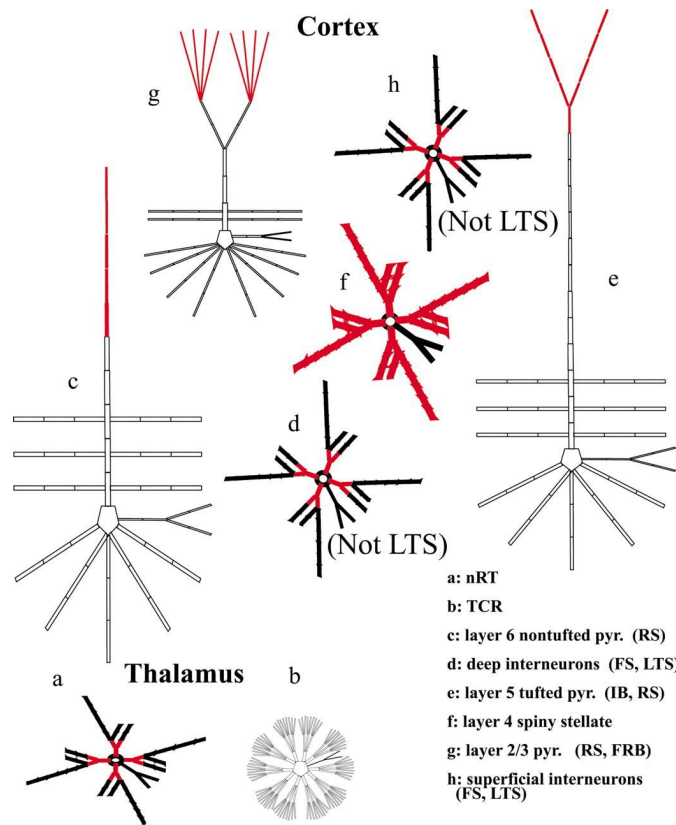


图 B9 TCR 神经元连接的细胞及其膜区。这些细胞主要接触 nRT 神经元的近端树突和第 4 层棘状星状神经元的树突。此外，它们还与皮质 FS 神经元接触[尽管在桶状皮质中有证据表明丘脑传入纤维不接触轴突间神经元 (Beierlein 等人它们接触皮质锥体的远端树突，包括第 5 层簇状锥体的丛状突起。

电耦合模式

皮质中间神经元

皮质 FS 中间神经元彼此之间紧密电耦合，LTS 中间神经元也是如此(Galarreta 和 Hestrin,1999; Gibson 等人,1999; Venance 等人,2000)，耦合部位主要为树突耦合(Fukuda 和 Kosaka,2003; Tamás 等人,2000)，耦合电导估计在 0.6 到 1.6nS 之间[福田和 Kosaka(2003)估计更高的 2.1-5.3nS]。在这个模型中，我们使用了浅表神经篮之间的缝隙连接[每个神经元平均 4.44 个，而 Fukuda 和 Kosaka(2003)的平均为 5.3 个/parvalbumin 阳性中间神经元]、浅层 LTS 细胞(平均每个神经元 4.44 个)、深层篮状之间(每个神经元平均 5 个)和深层 LTS 细胞(每个神经元平均 5 个)之间的缝隙连接轴突细胞。胞间间隙连接位于树突的 8 个房室中的任何一个，其电导均为 1.0nS。这些间隙连接包括在模型中，因为有证据表明它们稳定并增强了 γ -振荡的相干性(Buhl 等人,2003; Hormuzdi 等人,2001; Traub 等人,2001)。

皮质锥体细胞和棘状星状神经元

海马锥体细胞似乎通过轴突电耦合和染料偶联(Schmitz 等人,2001)。实验和模型证据进一步表明，这种类型的耦合对于持续的 γ -振荡的发生是必要的，无论是在体外的海马体(Traub 等人,2003)和体外培养的大脑皮层浅层(Cunningham 等人,2004a)。内嗅皮质持续的 γ -振荡也被卡宾诺酮抑制(Cunningham,2004b)。主要的新皮质细胞(包括棘状星状细胞)电耦合的证据来自对锥体神经元中小穗的观察(Cunningham 等人,2004a,b; Deschênes,1981)，通过第 2-6 层对假定的间隙连接 mRNA pannexin-2 进行染色(Bruzzzone 等人,2003; Cunningham 等人,2004a)；以及皮层神经元(包括锥体细胞和星状神经元)之间在浅层和深层都存在染料耦合，并且在相似深度的神经元之间发生耦合(Gutnick 等人,1985)。因此，我们在 2/3 层锥体细胞之间放置轴突间隙连接(每个轴突平均 1.44 RS/RS 连接，每个 FRB 轴突 0.16 FRB/FRB 连接；每个 FRB 轴突 0.75 RS/FRB 连接)；棘状星状细胞之间，每个轴突平均有 2 个间隙

连接；簇状 IB 细胞之间，每个轴突 0.875；簇状 RS 细胞之间，每个轴突 3.5；在簇状 IB/簇状 RS 对之间，每个簇状 RS 轴突为 0.1；在无簇状(第 6 层)RS 轴突之间，平均每个轴突 2 个。然而，在每个模拟中，这些间隙连接并不总是打开的。当间隙连接打开时，第 2/3 层锥体神经元的电导为 3.0nS，棘状星状细胞的电导为 3.0nS，深层锥体神经元(第 5 层和第 6 层)的电导为 4.0nS。

NRT 细胞

这些 GABA 能细胞也是电耦合的(Landsman 等人,2001)。我们在 nRT 细胞的树突中平均每个细胞放置 5 个间隙连接，每个结的电导为 1nS。

丘脑皮质中继细胞

TCR 细胞是染料偶联的，显示出电耦合的电生理证据(Hughes 等人,2002,2004)。我们推测，必要的间隙连接是树突状的，因为慢的，假定的 Ca^{2+} -介导的尖峰在 TCR 细胞中以小的慢“小穗”出现(Hughes 等人(2004)的图 7)。在模型中，在这个阶段，TCR 缝隙连接通常是闭合的。

模型中所有的间隙结都具有与电压无关且不可逆的电导。

轴突传导延迟。在皮质柱和 nRT/TCR 神经元池中，我们忽略了轴突传导延迟。丘脑-皮质连接的传导延迟为 1ms(Agmon 和 Connors,1992)，皮质-丘脑连接的传导延迟为 5ms(Gentet 和 Ulrich,2004)。[请注意，在体内，从皮质到丘脑的轴突传导比反向传导慢得多(Steriade 等人,1990)]。

轴突不应性(REFRACTORINESS)

轴突不允许以 $<1.5\text{ms}$ 的间隔向各自的突触前终末发送尖峰。

随机“异位”轴突动作电位。谷氨酸能细胞的轴突通过独立的泊松过程产生随机动作电位，其平均间隔通常为 10 s(浅表锥体)和 1 s(所有其他谷氨酸能神经元，包括 TCR 细胞)(另见 Cunningham 等人,2004a；Traub 等人,2003)。

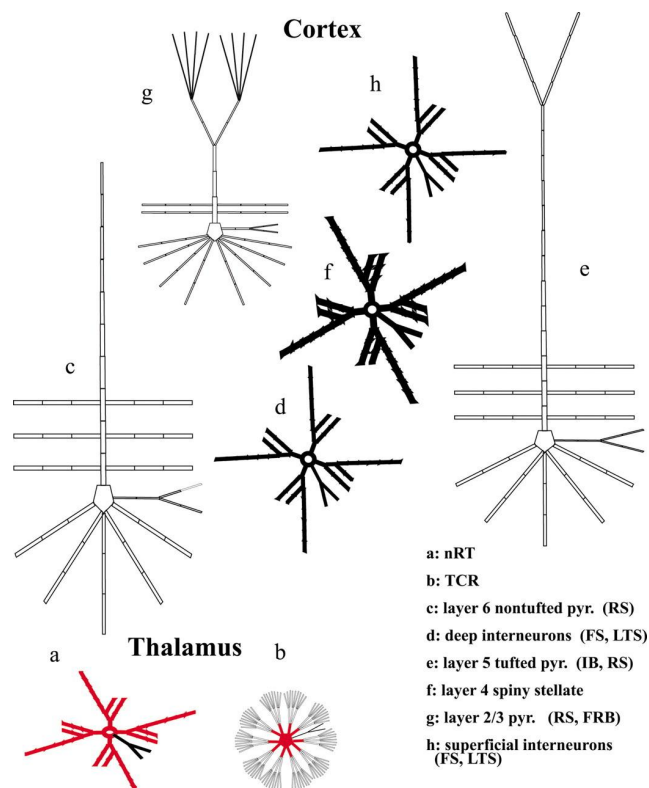


图 B10 nRT 神经元彼此接触树突区域，也接触 TCR 神经元的躯体和近端树突(Liu 等人,1995)。

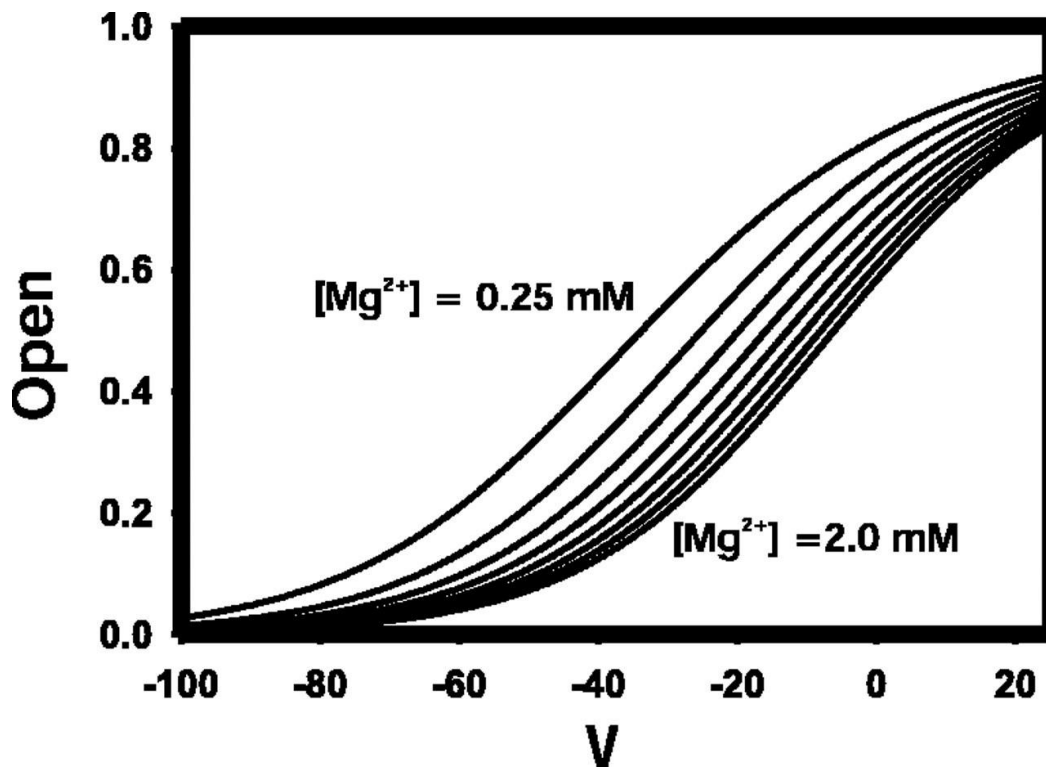


图 B11 模型 NMDA 通道的分数开度[“开”(V, $[Mg^{2+}]_o$)]作为跨膜电位(横坐标, V)和 $[Mg^{2+}]_o$ 的函数。绘制了 $[Mg^{2+}]_o$ 中 0.25-mM 步进的曲线, 从 0.25 到 2.0 mM。使用的函数来自 Jahr 和 Stevens(1990)的公式 4A 和表 1; 另见 Traub 等人(1994)的图 3。模型中的默认 $[Mg^{2+}]_o$ 为 1.5 mM。

细胞外野的估计。我们根据大鼠脑图谱(Paxinos 和 Watson, 1986), 利用大鼠听觉皮层(HL)皮层层的地标, 估计了 1 和 2 mm 深度的细胞外电位。在图集的第 23 版中, 皮质层的大致厚度如下: 第 1 层: 300 μ ; 第 2/3 层: 1100 μ ; 第 4 层: 300 μ ; 第 5 层: 400 μ ; 第 6 层: 800 μ 。跨膜离子电流被用来估算磁场, 只使用基底树突、胞体和顶端树突(不是斜树突)的电流, 也只使用来自锥体细胞的电流: 浅表细胞、簇状和非簇状的锥体细胞。任何一种类型的锥体神经元都假定位于固定的深度, 而同源的房室也假定位于同一深度。因此, 对每种类型锥体细胞的每一个相关的间隔都指定了一个确定的深度。然后将所有跨膜电流相加, 加权到距“记录”位置的反距离(因此假设细胞外空间的电阻率为常数)。我们没有使用细胞外电阻率的特定值, 因此目前的电场没有单位。当显示两个不同深度的字段时, 为了保持一致性, 它们将以相同的比例绘制。

- Agmon A and Connors BW.** Correlation between intrinsic firing patterns and thalamocortical synaptic responses of neurons in mouse barrel cortex. *J Neurosci* 12: 319–329, 1992.
- Ali AB.** Involvement of postsynaptic kainate receptors during synaptic transmission between unitary connections in rat neocortex. *Eur J Neurosci* 17: 2344–2350, 2003.
- Bacci A, Rudolph U, Huguenard JR, and Prince DA.** Major differences in inhibitory synaptic transmission onto two neocortical interneuron subclasses. *J Neurosci* 23: 9664–9674 2003.
- Bannister NJ, Nelson JC, and Jack JJ.** Excitatory inputs to spiny cells in layers 4 and 6 of striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357: 1793–1808, 2002.
- Bartos M, Vida I, Frotscher F, Geiger JRP, and Jonas P.** Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network. *J Neurosci* 21: 2687–2698, 2001.
- Beaulieu C.** Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population. *Brain Res* 609: 284–292, 1993.
- Beierlein M, Gibson JR, and Connors BW.** Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol* 90: 2987–3000, 2003.
- Browne SH, Kang J, Akk G, Chiang LW, Schulman H, Huguenard JR, and Prince DA.** Kinetic and pharmacological properties of GABAA receptors in single thalamic neurons and GABAA subunit expression. *J Neurophysiol* 86: 2312–2322, 2001.

- Bruzzone R, Hormuzdi SG, Barbe MT, Herb A, and Monyer H.** Pannexins, a family of gap junction proteins expressed in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 13644–13649, 2003.
- Buhl DL, Harris KD, Hormuzdi SG, Monyer H, and Buzsáki G.** Selective impairment of hippocampal gamma oscillations in connexin-36 knock-out mouse in vivo. *J Neurosci* 23: 1013–1018, 2003.
- Buhl EH, Han Z-S, Lörinczi Z, Stezhka VV, Karnup SV, and Somogyi P.** Physiological properties of anatomically identified axo-axonic cells in the rat hippocampus. *J Neurophysiol* 71: 1289–1307, 1994.
- Cox CL, Huguenard JR, and Prince DA.** Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 8854–8859, 1997.
- Cunningham MO, Halliday DM, Davies CH, Traub RD, Buhl EH, and Whittington MA.** Coexistence of gamma and high-frequency oscillations in the medial entorhinal cortex in vitro. *J Physiol* 559: 347–353, 2004b.
- Cunningham MO, Whittington MA, Bibbig A, Roopun A, LeBeau FEN, Vogt A, Monyer H, Buhl EH, and Traub RD.** A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7152–7157, 2004a.
- Deschênes M.** Dendritic spikes induced in fast pyramidal tract neurons by thalamic stimulation. *Exp Brain Res* 43: 304–308, 1981.
- Eder M, Becker K, Rammes G, Schierloh A, Azad SC, Zieglgänsberger W, and Dodt H-U.** Distribution and properties of functional postsynaptic kainate receptors on neocortical layer V pyramidal neurons. *J Neurosci* 23: 6660–6670, 2003.
- Feldmeyer D, Egger V, Lübke J, and Sakmann B.** Reliable synaptic connections between pairs of excitatory layer 4 neurons within a single “barrel” of developing rat somatosensory cortex. *J Physiol* 521: 169–190, 1999.
- Feldmeyer D, Lübke J, Silver RA, and Sakmann B.** Synaptic connections between layer 4 spiny neuron-layer 2/3 pyramidal cell pairs in juvenile rat barrel cortex: physiology and anatomy of interlaminar signaling within a cortical column. *J Physiol* 538: 803–822, 2002.
- Feldmeyer D and Sakmann B.** Synaptic efficacy and reliability of excitatory connections between the principal neurons of the input (layer 4) and output layer (layer 5) of the neocortex. *J Physiol* 525: 31–39, 2000.
- Fleidervish IA, Binshok AM, and Gutnick MJ.** Functionally distinct NMDA receptors mediate horizontal connectivity within layer 4 of mouse barrel cortex. *Neuron* 21: 1055–1065, 1998.
- Flint AC, Maisch US, Weishaupt JH, Kriegstein AR, and Monyer H.** NR2A subunit expression shortens NMDA receptor synaptic currents in developing neocortex. *J Neurosci* 17: 2469–2476, 1997.
- Freund TF, Martin KAC, Smith AD, and Somogyi P.** Glutamate decarboxylase-immunoreactive terminals of Golgi-impregnated axoaxonic cells and of presumed basket cells in synaptic contact with pyramidal neurons of the cat’s visual cortex. *J Comp Neurol* 221: 263–278, 1983.
- Fukuda T and Kosaka T.** Ultrastructural study of gap junctions between dendrites of parvalbumin-containing GABAergic neurons in various neocortical areas of the adult rat. *Neuroscience* 120: 5–20, 2003.
- Gabbott PL and Somogyi P.** Quantitative distribution of GABA-immunoreactive neurons in the visual cortex (area 17) of the cat. *Exp Brain Res* 61: 323–331, 1986.
- Galarreta M and Hestrin S.** A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402: 72–75, 1999.
- Geiger JRP, Lübke J, Roth A, Frotscher M, and Jonas P.** Submillisecond AMPA receptor-mediated signaling at a principal neuron-interneuron synapse. *Neuron* 18: 1009–1023, 1997.
- Gentet LJ and Ulrich D.** Strong, reliable and precise synaptic connections between thalamic relay cells and neurons of the nucleus reticularis in juvenile rats. *J Physiol* 546: 801–811, 2003.
- Gentet LJ and Ulrich D.** Electrophysiological characterization of synaptic connections between layer VI cortical cells and neurons of the nucleus reticularis thalami in juvenile rats. *Eur J Neurosci* 19: 625–633, 2004.
- Gibson JR, Beierlein M, and Connors BW.** Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402: 75–79, 1999.
- Golshani P, Liu XB, and Jones EG.** Differences in quantal amplitude reflect GluR4-subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4172–4177, 2001.
- Gottlieb JP and Keller A.** Intrinsic circuitry and physiological properties of pyramidal neurons in rat barrel cortex. *Exp Brain Res* 115: 47–60, 1997.
- Gutnick MJ, Lobel-Yaakov R, and Rimon G.** Incidence of neuronal dyecoupling in neocortical slices depends on the plane of section. *Neuroscience* 15: 659–666, 1985.
- Gutnick MJ and Prince DA.** Dye coupling and possible electrotonic coupling in the guinea pig neocortical slice. *Science* 211: 67–70, 1981.

- Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FEN, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, Whittington MA, and Monyer H.** Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* 31: 487–495, 2001.
- Hughes SW, Blethyn KL, Cope DW, and Crunelli V.** Properties and origin of spikelets in thalamocortical neurons in vitro. *Neuroscience* 110: 395–401, 2002.
- Huntsman MM and Huguenard JR.** Nucleus-specific differences in GABAA-receptor-mediated inhibition are enhanced during thalamic development. *J Neurophysiol* 83: 350–358, 2000.
- Jahr CE and Stevens CF.** Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics. *J Neurosci* 10: 3178–3182, 1990.
- Kapur A, Pearce RA, Lytton WW, and Haberly LB.** GABAA-mediated IPSCs in piriform cortex have fast and slow components with different properties and locations on pyramidal cells. *J Neurophysiol* 78: 2531–2545, 1997.
- Kim HG, Beierlein M, and Connors BW.** Inhibitory control of excitable dendrites in neocortex. *J Neurophysiol* 74: 1810–1814, 1995. Landisman CE, Long MA, Beierlein M, Deans MR, Paul DL, and Connors BW. Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 22: 1002–1009, 2002.
- Liu X-B and Jones EG.** Predominance of corticothalamic synaptic inputs to thalamic reticular nucleus neurons in the rat. *J Comp Neurol* 414: 67–79, 1999.
- Liu X-B, Warren RA, and Jones EG.** Synaptic distribution of afferents from reticular nucleus in ventroposterior nucleus of cat thalamus. *J Comp Neurol* 352: 187–202, 1995.
- Lu'bke J, Egger V, Sakmann B, and Feldmeyer D.** Columnar organization of dendrites and axons of single and synaptically coupled excitatory spiny neurons in layer 4 of the rat barrel cortex. *J Neurosci* 20: 5300–5311, 2000.
- Lu'bke J, Roth A, Feldmeyer D, and Sakmann B.** Morphometric analysis of the columnar innervation domain of neurons connecting layer 4 and layer 2/3 of juvenile rat barrel cortex. *Cereb Cortex* 13: 1051–1063, 2003.
- Markram H, Lübke J, Frotscher M, Roth A, and Sakmann B.** Physiology and anatomy of synaptic connections between thick tufted pyramidal neurons in the developing rat neocortex. *J Physiol* 500: 409–440, 1997.
- Miles R, Tóth K, Gulyás AI, Hajos N, and Freund TF.** Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus. *Neuron* 16: 815–823, 1996.
- O'Kusky J and Colonnier M.** A laminar analysis of the number of neurons, glia, and synapses in the adult cortex (area 17) of adult macaque monkeys. *J Comp Neurol* 210: 278–290, 1982.
- Paxinos G and Watson C.** *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Orlando, FL: Academic Press, 1986.
- Perouansky M and Yaari Y.** Kinetic properties of NMDA receptor-mediated synaptic currents in rat hippocampal pyramidal cells versus interneurons. *J Physiol* 465: 223–244, 1993.
- Pinault D, Smith Y, and Deschênes M.** Dendrodendritic and axoaxonic synapses in the thalamic reticular nucleus of the adult rat. *J Neurosci* 17: 3215–3233, 1997.
- Reyes A and Sakmann B.** 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: 3827–3835, 1999.
- Saint Marie SL and Peters A.** The morphology and synaptic connections of spiny stellate neurons in monkey visual cortex (area 17): a Golgi-electron microscopic study. *J Comp Neurol* 233: 213–235, 1985.
- Salin PA and Prince DA.** Spontaneous GABAA receptor-mediated inhibitory currents in adult rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 75: 1573–1588, 1996a.
- Salin PA and Prince DA.** Electrophysiological mapping of GABAA receptor-mediated inhibition in adult rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 75: 1573–1588, 1996b.
- Sanchez-Vives MV, Bal T, and McCormick DA.** Inhibitory interactions between perigeniculate GABAergic neurons. *J Neurosci* 17: 8894–8908, 1997.
- Sanchez-Vives MV and McCormick DA.** Functional properties of perigeniculate inhibition of dorsal lateral geniculate nucleus thalamocortical neurons in vitro. *J Neurosci* 17: 8880–8893, 1997.
- Schmitz D, Schuchmann S, Fisahn A, Draguhn A, Buhl EH, Petrasch-Parwez RE, Dermietzel R, Heinemann U, and Traub RD.** Axo-axonal coupling: a novel mechanism for ultrafast neuronal communication. *Neuron* 31: 831–840, 2001.
- Segev I, Friedman A, White EL, and Gutnick MJ.** Electrical consequences of spine dimensions in a model of a cortical spiny stellate cell completely reconstructed from serial thin sections. *J Comput Neurosci* 2: 117–130, 1995.
- Somogyi P, Freund TF, and Cowey A.** The axo-axonic interneuron in the cerebral cortex of the rat, cat and monkey. *Neuroscience* 7: 2577–2607, 1982.
- Steriade M, Jones EG, and Llinás RR.** *Thalamic Oscillations and Signaling*. New York: Wiley-Interscience, 1990.
- Stratford KJ, Tarczy-Hornoch K, Martin KA, Bannister NJ, and Jack JJ.** Excitatory synaptic inputs to spiny stellate cells in cat visual cortex. *Nature* 382: 258–261, 1996.

- Tamás G, Buhl EH, Loőrinczi A, and Somogyi P.** Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions precisely synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci* 3: 366–371, 2000.
- Tamás G, Buhl EH, and Somogyi P.** Fast IPSPs elicited via multiple synaptic release sites by different types of GABAergic neuron in the cat visual cortex. *J Physiol* 500: 715–738, 1997.
- Tamás G, Somogyi P, and Buhl EH.** Differentially interconnected networks of GABAergic interneurons in the visual cortex of the cat. *J Neurosci* 18: 4255–4270, 1998.
- Tarczy-Hornoch K, Martin KA, Stratford KJ, and Jack JJ.** Intracortical excitation of spiny neurons in layer 4 of cat striate cortex in vitro. *Cereb Cortex* 9: 833–843, 1999.
- Thomson AM.** Activity-dependent properties of synaptic transmission at two classes of connections made by rat neocortical pyramidal axons in vitro. *J Physiol* 502: 131–147, 1997.
- Thomson AM and Bannister AP.** Interlaminar connections in the neocortex. *Cereb Cortex* 13: 5–14, 2003.
- Thomson AM and Deuchars J.** Synaptic interactions in neocortical local circuits: dual intracellular recordings in vitro. *Cereb Cortex* 7: 510–522, 1997.
- Thomson AM and West DC.** Presynaptic frequency filtering in the gamma frequency band; dual intracellular recordings in slices of adult rat and cat neocortex. *Cereb Cortex* 13: 136–143, 2003.
- Traub RD, Cunningham MO, Gloveli T, LeBeau FEN, Bibbig A, Buhl EH, and Whittington MA.** GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11047–11052, 2003.
- Traub RD, Jefferys JGR, and Whittington MA.** Enhanced NMDA conductance can account for epileptiform activity induced by low Mg²⁺ in the rat hippocampal slice. *J Physiol* 478: 379–393, 1994.
- Traub RD, Kopell N, Bibbig A, Buhl EH, LeBeau FEN, and Whittington MA.** Gap junctions between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci* 21: 9478–9486, 2001.
- Venance L, Rozov A, Blatow M, Burnashev N, Feldmeyer D, and Monyer H.** Connexin expression in electrically coupled postnatal rat brain neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10260–10265, 2000.
- White EL, Amitai Y, and Gutnick MJ.** A comparison of synapses onto the somata of intrinsically bursting and regular spiking neurons in layer V of rat SmI cortex. *J Comp Neurol* 342: 1–14, 1994.
- Xiang Z, Huguenard JR, and Prince DA.** Synaptic inhibition of pyramidal cells evoked by different interneuronal subtypes in layer V of rat visual cortex. *J Neurophysiol* 88: 740–750, 2002.
- Zhang SJ, Huguenard JR, and Prince DA.** GABAA receptor-mediated Cl⁻ currents in rat thalamic reticular and relay neurons. *J Neurophysiol* 78: 2280–2286, 1997.
- Zhu Y, Stornetta RL, and Zhu JJ.** Chandelier cells control excessive cortical excitation: characteristics of whisker-evoked synaptic responses of layer 2/3 nonpyramidal and pyramidal neurons. *J Neurosci* 24: 5101–5108, 2004.
- Zonta M and Carmignoto G.** Calcium oscillations encoding neuron-to-astrocyte communication. *J Physiol (Paris)* 96: 193–198, 2002.

附录 C

计算机科学方面

这里我们描述了计算平台和代码的组织。[详情可联系 roger.traub@downstate.edu。我们假设读者熟悉模拟房间神经元膜电生理学的基本原理(Koch 和 Segev 1998; Traub 和 Miles 1991)。

模拟是在一个 Linux 集群上运行的, **ibme1350** 是由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)基金和纽约州立大学下州设备匹配项目(SUNY Downstate equipment matching program)联合购买的 IBM e1350 集群。集群由一个管理/用户节点和多个计算节点组成。每个计算节点包含一个双处理器 Intel P4 Xeon 2.4 GHz CPU(中央处理器), 具有 512 KB 的二级缓存; 或者, 最近的一个 e1350 Blade 1, 2.8 GHz。操作系统是 Redhat Linux 7.3 版。Linux 集群的使用使得计算可以被分解成碎片, 每个部分都在自己的 CPU 上运行; 并行计算允许模拟在不太合理的时间内运行。该系统采用 PBS(便携式批处理系统)软件进行并行计算。

代码是用 Fortran 编写的, 这对于并行应用程序是非常高效的。mpi 协议的使用是为了让不同的 CPU 独立运行, 并且 1)能够共享数据(例如网络中所有轴突的启动时间), 以及 2)在 CPU 之间保持同步, 即使有些 CPU 比其他 CPU 处理更多的计算工作。

代码经过组织, 使得每种单元类型(总共 14 个)的数值积分运行在一个独立的 CPU 上。这种组织有一个主要的缺点, 即一些 CPU 的负载比其他 CPU 的负载大, 并且整个模拟的运行速度只能与负载最重的 CPU 一样快。另一方面, 所选的组织使代码变得合理易懂, 我们相信允许最简单的扩展, 包括更多的单元类型, 并允许扩展到多个列。此外, 由于缝隙连接主要是在同一类型的细胞(例如浅层的 LTS 中间神经元、深部的非簇状锥体细胞)之间进行的, 在单个 CPU 上拥有给定类型的所有单元将减少 CPU 之间的一些消息传递。不幸的是, 这种相对优势将随着神经元数量的增加而减少, 当它碰巧不是所有的细胞(即使是一个给定的类型)都可以在一个 CPU 上处理。

为了重申细胞类型, 每个细胞类型分配一个 CPU, 如下所示: 浅层锥体 RS、浅层锥体 FRB、浅层篮状结构、浅层轴索状突起、浅层 LTS 中间神经元、第 4 层棘状星状突起、簇状第 5 IB 层锥体、簇状第 5 层 RS 锥体、未填充深锥体、深篮状、深轴轴索状、深部 LTS 中间神经元、TCR 细胞和 nRT 细胞。每种类型的单元都有自己的积分程序, 使用统一积分步骤(dt2s)和显式的二阶泰勒级数积分方法。每个积分分子程序调用一个特殊子程序, 该子程序指定 NMDA 导体的电压和[Mg²⁺]。依赖性(参见附录 B 中的图 B11)。

为了更详细地解释主(最高级别)程序的组织, 我们将列出一系列代码块, 这些代码要么是通用的(在每个 CPU 上运行相同的), 要么是 CPU 特有的(其中每个 CPU 执行自己的代码, 特定于“活在”该 CPU 上的神经元类型的代码)。主程序的粗粒度结构如下:

- 1.普通的。定义基本的网络参数, 包括: 每种类型的神经元的数量; 每一种类型的神经元从任何其他类型的神经元接收到的突触输入的数量; 房室的数量和它们的特性, 在这里可以放置从 1 型神经元到 2 型神经元的突触连接(对于所有有序的对[类型 1, 类型 2]); 可能的缝隙连接的间隔位置, 缝隙连接的密度, 以及哪些类型的细胞可以与之耦合; 突触电导标度因子和时间常数; 缝隙连接电导, 等等。

- 2.普通的。定义一系列表格, 详细说明所有突触连接(即 1 型细胞与另一个 2 型细胞上的 x 室相接触); 同样, 间隙连接的互连性; 指定强直驱动电流、异位尖峰的噪声参数和其他参数。

- 3.普通的。允许对一类或另一类的突触传导施加特殊的权重, 例如, 模拟 NBQX、APV 或 picrotoxin 的作用, 或断开丘脑与皮层的联系; 或检查某些特定操作的效果, 例如增加 nRT 细胞抑制 TCR 细胞的程度。

- 4.CPU 专用。使用最新的轴突活动表更新时间依赖性突触传导的值。每 50 个时间步执行一次。同时确定哪些轴突会产生新的异位尖峰。

5. CPU 专用。每个 CPU 调用与该 CPU 上的单元类型“living”相适应的集成程序。子程序调用传递的参数包括：集成了多少个时间步；适当类型的神经元数量；所有电压和 $[Ca^{2+}]_i$ 的当前值(和下一个时间步要计算的值)；强直驱动电流；突触电导值(AMPA、NMDA、GABA_A)； $[Mg^{2+}]_o$ ；缝隙结电导和连通性表。(突触连接表不需要传递给子程序，因为积分程序的相关信息包含在第 4 步计算的导体实际当前值中。)

在每个积分程序的第一次调用中，该子程序调用附加子程序，这些子程序为积分程序中处理的神经元类型建立基本的神经元结构参数：房室拓扑结构、膜电导密度(例如，对于快速 g_{Na})、电参数(RM、Ri、CM)、标度将每个腔室中的 $[Ca^{2+}]_i$ 耦合到该腔室中的 Ca^{2+} 依赖电导的常数；以及与时间相关的膜状态变量的速率函数。14 个 CPU 中的每一个都按顺序对其单元(单元 1、单元 2 等)进行数值积分

6.CPU 专用。神经元可能会在第 k 个中央处理器(CPU)的连接点上电连接，如果这些神经元每隔 k 步电连接在 CPU 上。为此，CPU k 将电压广播到所有其他 CPU，以便 CPU 1 接收所需的数据。例如，处理浅表锥体 RS 细胞的 CPU 必须将某些轴突部位的电压广播给所有其他 CPU，以便处理浅表锥体 FRB 细胞的 CPU 可以随时得到通知。

7.CPU 专用。每 50 个时间步，每个 CPU(为自己的神经元)广播远端轴突室的电压，用于计算其他神经元的突触输入。

8.普通的。更新远端轴突活动表。这些表格在步骤 4 中使用。

9. CPU 专用。每 50 个时间步，每个 CPU 都会写下关于它自己的神经元的数据，包括选定神经元的选定隔间的电压；一个神经元接收到的 AMPA、NMDA 和 GABA_A 突触输入总量；各 CPU 上神经元所有体细胞电位的平均值；以及中央处理器的神经元对皮层不同层次细胞外电位的估计贡献。

重复步骤 4 到 9，直到模拟完成。使用 Xeon 节点模拟 1.6 秒的网络活动大约需要 30 小时，大约每秒 18.75 小时。对于叶片节点，6s 模拟耗时约 127h(大约每秒 21.2h)。

积分法

我们使用了一个固定时间步长(2s)的显式二阶泰勒级数方法。这与以前的研究中使用的方法相同(Traub 和 Miles, 1991)。

汇编在主程序中，调用 mpi 并行计算子例程的程序使用“英特尔 Fortran 并行编译器”执行，使用调用 mpif77，并链接到目录 PEPCF90。非并行 Fortran 子程序是用调用 ifc 编译的。所有编译都使用 O3 优化选项。

快速傅立叶变换

FFT 通常在 $8142(2^{13})$ 个数据点上进行，代表 814.2ms 的数据，通常是场电位数据。我们使用了英特尔 Fortran 库中/usr/local/lib/libdftpack.a 目录下的 FFT 算法，并调用了子例程 ZFFTI 和 ZFFTF。

APPENDIX REFERENCES

Koch C and Segev I. Editors. *Methods in Neuronal Modeling*. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.

Traub RD, Jefferys JGR, and Whittington MA. *Fast Oscillations in Cortical Circuits*. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.

Traub RD and Miles R. *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1991.