

# 外苍白球在计算模型中的作用揭示基底神经节的活 动选择

Roles for globus pallidus externa revealed in a computational  
model of action selection in the basal ganglia

Shreyas M. Suryanarayana<sup>a</sup>, Jeanette Hellgren Kotaleski<sup>a,b</sup>, Sten Grillner<sup>a,\*</sup>,  
Kevin N. Gurney<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>b</sup> Science for Life Laboratory, School of Electrical Engineering and Computer Science,  
KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

<sup>c</sup> Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield, UK

Accepted: 9 October 2018 by Neural Networks

(translated by zang jie)

**摘要:**基底神经节被认为是行为选择的关键——这一假设得到了几个生物学上可信的计算模型的支持。在基底神经节的几个亚核中，外苍白球(GPe)主要被认为是一个中继核，其内在的连通性迄今为止在任何模型中都没有被详细地纳入。在这里，我们将GPe内新发现的神经元亚群纳入基底神经节现有的计算模型，并研究它们在动作选择中的作用。三个主要结果随之而来。首先，使用先前使用的选择指标，新的扩展连接改进了模型的动作选择性能。第二，在GPe(TA或arkypallidal神经元)亚群中观察到低频波振荡，这些亚群只投射在纹状体上。这些振荡被增加的多巴胺活动所抑制——揭示了与帕金森氏症症状的可能联系。第三，观察到一种新的现象，即在一个动作“通道”内，基底节的输入和输出之间通常的单调关系，在某些情况下是相反的。因此，在高输入水平下，进一步增加信道的输入可能导致相应输出的增加，而不是通常观察到的下降。而且，这一现象与防止多渠道选择有关，从而有助于最优行动选择。对我们结果的机械起源的检查显示所谓的“典型”GPe神经元是影响行为选择的主要亚群。它们通过arkypallidal皮层神经元控制纹状体，也能直接调节输出核。综上所述，我们的结果突出了GPe作为基底神经节主要控制中心的作用，并提供了其控制功能的机制解释。

# 1、引言

基底神经节是一个进化上保守的皮层下核群，长期以来与行动选择有关（Frank, 2005; Frank, Seeberger, & O'Reilly, 2004; Grillner & Robertson, 2016; Hikosaka, Takikawa, & Kawagoe）。已经开发了几种计算模型，以检验它们在动作选择中的作用（Berthet, Lindahl, Tully, Hellgren-Kotaleski 和 Lansner, 2016; Frank 等, 2004; Gurney, Prescott 和 Redgrave, 2001a, b; Hikosaka 等; 2000; Kamali Sarvestani, Lindahl, Hellgren Kotaleski 和 Ekeberg, 2011; Mink, 1996; Schroll 等人, 2012）。他们提出将基底神经节作为一种“选择机器”，以解决常见和受限运动资源的竞争行为之间的冲突（Frank, 2005; Redgrave 等, 1999; Schroll & Hamker, 2013）。这一观点得到了研究的支持，该研究表明纹状体（主要的输入核）的刺激可以触发动作或抑制动作（Freeze, Kravitz, Hammack, Berke 和 Kreitzer, 2013; Kravitz 等, 2010）。此外，黑质致密部（SNc）中多巴胺神经元的丢失，导致在诸如帕金森氏病等病理状况下选择运动反应的能力降低（Wylicet al, 2009）。为了促进选择假说，基底神经节还牵涉到学习刺激-反应关联（Alexander, DeLong, & Strick, 1986）以及建立刺激-反应-结果关联（Redgrave & Gurney, 2006）。

现有模型已涉及基底神经节功能和解剖学背景的多个方面。因此，许多人讨论了强化学习的作用（Brown, Bullock, & Grossberg, 2004; Frank, 2006; Gurney, Humphries, & Redgrave, 2015; Redgrave & Gurney, 2006; Schroll et al., 2012），并且还纳入了强化学习的作用。丘脑皮质环（Beiser & Houk, 1998; Chersi, Mirolli, Pez-zulo, & Baldassarre, 2013; Frank 等, 2004; Humphries & Gurney, 2002; van Albada & Robinson, 2009）。这些模型还涵盖了一系列生物学描述-从抽象的系统级到详细的多隔室神经元模型，以及对神经元集合的模拟。在基底神经节亚核水平进行计算时，已经有几种纹状体微电路模型（Damodaran, Cress-man, Jedrzejewski Szmek 和 Blackwell, 2015; Humphries, Lepora, Wood 和 Gurney, 2009; Humphries, Wood 和 Gurney, 2009），丘脑下核（STN, Frank 2006），以及对 STN-GPe 网络内相关振荡的检查（Blenkin-sop, Anderson, & Gurney, 2017; Corbit 等, 2016）。

大多数模型基于基底神经节的连接性的经典体系结构（图 1（A）），重点是直接途径-纹状体 D1 投影到输出核，苍白球和内部黑质网（GPi）/SNr 和间接途径-纹状体 D2 投影到 GPe，GPe 投影直接到 GPi/SNr 和 STN-GPe/GPi 回路。在大多数这些模型中，GPe 在结构和功能上都被认为是同源的。但是，最近的研究表明，GPe 神经元有一个新的亚群，即 arkypallidal 神经元（Mallet 等, 2012），

与它们最常见的 GPe 神经元 (Mallet 等, 2012) 存在反相作用。这两个类别也分别称为 TA 和 TI 神经元 (Mallet 等, 2012)。arkypallidal 细胞为纹状体提供了主要的输入 (Mallet 等, 2012)。

我们的目标是将 arkypallidal 神经元纳入基底神经节的一个经过良好测试的模型架构中 (Gurney 等, 2001a, b)。该体系结构已在多个描述级别得到验证: 在系统级别使用速率编码的神经群体进行解剖和生理数据约束 (请参阅 Blenkinsop 等人, 2017; Gurney, Humphries, Wood, J.Prescott, & P.Redgrave, 2004; Humphries & Gurney, 2002)。刺突的神经元模型充满了生理数据 (Chersi 等人, 2013; Humphries, Stewart, & Gurney, 2006; Stewart, Bokolay, & Eliasmith, 2012); 以及在具体的 (机器人) 模型中的行为层面 (Prescott, MontesGonzález, Gurney, Humphries 和 Redgrave, 2006 年)。最近, 它已被用于将大量的神经行为现象与体外观察到的神经元机制联系起来 (Gurney 等, 2015)。因此, 该模型体系结构提供了一个强大的平台, 可以尝试了解 arkypallidal 神经元的作用和功能以及它们在动作选择中的传入和传出途径。此外, 就神经元亚群而言, 我们还在 GPe 中包括另一种组织方案-外部和内部 GPe 神经元 (Sadek, Magill 和 Bolam, 2007 年)。我们基于原始模型并在 GPe 连通性的扩展体系结构上使用其中开发的方法对它们进行评估。arkypallidal 神经元已被容纳在一些计算模型中 (Bahuguna, Tetzlaff, Kumar, Hellgren Kotaleski 和 Morrison, 2017 年; Bogacz, MartinMoraud, Abdi, Magill 和 Baufreton, 2016 年; Lindahl 和 HellgrenKotaleski, 2016 年; Moolchand, Jones (& Frank, 2017) 及其在支持最佳动作选择 (Bogacz 等, 2016) 以及基础神经节运动障碍的网络动力学方面的功能 (Bahuguna 等, 2017; Lindahl & HellgrenKotaleski, 2016)。然而, 它们在动作选择中的作用及其对其他基底神经节亚核的影响还需要进一步研究。此外, 到目前为止 (据我们所知), 外部和内部神经元二分法尚未包含在任何模型中, 并且它们在动作选择中的作用仍然未知。我们的工作解决了这些缺陷, 揭示了 GPe 中不同神经元亚群的重要功能, 并将 GPe 中这两种流行的组织方案结合在一起 (GPe TI/TA 和 GPe 外部/内部, Mallet 等人, 2012; Sadek 等人, 2007), 并且将 GPe 视作基底神经节的重要控制中心。

## 2、材料和方法

### 2.1、基底神经节的解剖

基底神经节的经典解剖结构 (Bolam, Hanley, Booth, & Bevan, 2000; Calabresi, Picconi, Tozzi, Ghiglieri, & DiFilippo, 2014; Redgrave et al, 1999)

如图 1 所示 (A)。它由以下主要核组成：纹状体，苍白球（灵长类动物中的 GPe 和内部 GPi），STN 和黑质（SNr 和 SNc）。主要输入核是纹状体和 STN。输出核是 GPi 和 SNr。输入核接收来自大部分大脑皮层和丘脑的传入信号。输出核投射回到丘脑，上丘和其他中脑区域。纹状体投射到 GPi/SNr 以及 GPe。STN 提供与 GPe 和 GPi/SNr 的扩散性兴奋性连接。基底神经节核的所有其他连接都是抑制性的。SNc 向纹状体提供多巴胺能输入，但已知也投射至基底神经节的其他亚核（Bolam 等，2000；Calabresi 等，2014）。与纹状体中主要 GABA 能投射神经元的两个亚群 (>90%) 相关的多巴胺受体有两种类型：纹状体投射神经元 (SPN) 或中度棘突神经元。一个亚群包含 P 物质和强啡肽，并优先表达 D1 型受体，从而促进皮质纹状体的传播。另一类亚群含有脑啡肽并优先表达 D2 型受体，从而减弱了皮质纹状体的传递 (Akkal, Burbaud, Audin 和 Bioulac, 1996; Harsing 和 Zigmond, 1997)。SPN 通过其传出到 GPe 和 GPi/SNr 的相位提供抑制性输出。

### 2.1.1、GPe 的解剖

除了少量亚群 (~5%) 的胆碱能神经元 (有时被认为是基底前脑胆碱能神经元的延伸 (Abdi 等人, 2015; Hernández 等人, 2015; Mastro, Bouchard, Holt 和 Gittis, 2014 年)。GABA 能的 GPe 神经元在很大程度上被认为是同质种群，直到 Mallet 等人的研究提出了两种种群分类方案 (2012) 和 Sadek 等 (2007)。这两种方案构成了我们对 GPe 建模的基础。几项研究的新数据随后也为 GPe 神经元亚型的分类做出了贡献，我们将在下面对此进行详细介绍。

TI 和 TA 神经元。Mallet 等人首先描述了迄今未知的非典型 GABA 能 GPe 神经元亚群。(2012)。该研究根据生理行为将帕金森病大鼠的 GPe 神经群体二分。GPe 神经元的大部分 (75%) 在皮层慢波活动的表面阴性成分期间放电，被称为 GPeTI, I 型或“原型”神经元。神经元的另一主要部分 (20%) 在皮层慢波活动的表面阳性过程中放电，称为 GPeTA, A 型或“arkypallidal”神经元。GPeTI 神经元引起神经支配 STN 和 GPi/SNr 的预测。它们中的一些对纹状体也有适度的投射，这些投射针对快速爆发的中间神经 (FSN, 另见 Glajch 等人 2016; Saunders, Huang 和 Sabatini 2016)。它们还具有广泛的局部轴突侧支，靶向其他 TI 神经元以及 GPeTA 神经元。这些神经元是小白蛋白阳性的，并表达转录因子 Nkx2.1 (Abdi 等, 2015; Dodson 等, 2015)。这些神经元中也有一个亚群表达 Lhx6 (Abdi 等, 2015; Hegeman, Hong, Hernández, & Chan, 2016; Hernández 等, 2015)。原型 GPe 细胞的发射方式是规律的加标 (Abdi 等, 2015; Hernández 等, 2015)。另一方面，GPeTA 神经元不含小白蛋白 (Abdi 等人, 2015; Hernández

等人, 2015), 并且不符合这种外在轴突投影, 并且对 STN 或 GPi 均无递减投影/SNr, 但具有远距离轴突投影, 可提供纹状体的大量密集神经支配(另见 Glajch 等人, 2016), 以及局部轴突侧支。这些细胞表达转录因子 Npas1 和 FoxP2

(Hegeman 等人, 2016;Hernández 等人, 2015;Mallet 等人, 2012)。因此, GPeTA 神经元被描述为一种新颖的非典型神经种群, 它不符合所有 GPe 神经元始终都投射回 STN 的前提。包含 GPeTA/TI 二分法的架构如图 1 (B) 所示。

外部和内部 GPe 神经元。我们新的建模连接架构的另一个核心方面是来自 Sadek 等人的研究(2007)。GPe 中两个神经亚群的描述是基于它们与纹状体-苍白质边界的相对距离, 以及它们作为内部和外部神经元的局部轴突上的静脉曲张的数量。外部神经元靠近纹状体-脸缘边界 ( $<96\mu\text{m}$ ), 内部神经元远离纹状体-脸缘边界 ( $\geq 96\mu\text{m}$ )。两个亚群之间的连接存在明显的不对称性。内层神经元与邻近的 GPe 神经元相比, 具有更广泛的局部轴突侧支, 因此可以接收更多的输入。外部神经元通过遍历内部神经元区域的轴突在到达输出核的途中基本上支配内部神经元。虽然存在内部到外部神经元反向连接, 但是据报道它很弱。这两个神经种群都从纹状体和 STN 接收传入, 并传回 STN 以及输出核 GPi/SNr。

GPe 外部和内部神经元的这种二分簇可以与 GPe 中纹状体的双重表示相匹配 (Chang, Wilson 和 Kitai, 1981)。还提到了从外部和内部神经元到纹状体的投影。总体上, 大约三分之一的 GPe 神经元具有纹状体的突起。与其他研究进行交叉引用后, 该研究报道了纹状体中 FSN 的典型小白蛋白阳性 GPe 神经元的预测 (Bevan, Booth, Eaton 和 Bolam, 1998 年; Glajch 等人, 2016 年; Mastro 等人, 2014 年; Saundersetal, 2016), 我们得出结论, 外部和内部神经元都投射到纹状体 FSN。通过 FSN 介导的这些预测的最终结果将是减少 SPN 的 FSNGABA 能抑制 (Szydlowski et al., 2013)。GPe 与其他基底神经节核的连接以及外部和内部神经元的双重表示如图 1 (C) 所示。

虽然作者报告说, 他们没有在组织的两个层次上关联数据 - GPe 原型, TI/arkal pallidal, TA 来自 (Mallet 等人, 2012 年) 和 GPe 外部/内部 (Sadek 等人, 2007 年), 通过仔细比较此处所述的各种研究, 我们得出结论, 可以假定原型 GPeTI 神经元由外部和内部 GPe 神经元组成。例如, GPeTI 神经元的轴突在数量上与完整多巴胺的大鼠中的各个 GPe 神经元相似。此外, GPeTI 神经元的纹状体和 STN 轴突上的钮扣数量完全在完整多巴胺大鼠的单个 GPe 原型神经元中所占的轴突钮扣范围内。皮层慢波活动过程中外部和内部神经元的放电模式, 据说是高度规则的单峰模式, 与 GPeTI 神经元的模式匹配。在外层神经元 (每 8 个神经元中有 4 个) 和内层神经元 (每 9 个神经元中有 2 个) 中报告的纹状体投射

也被报道为 GPeTI 神经元的中等纹状体投射。另一方面，GPeTA 腺苍白细胞形成一个单独的亚群。

综合考虑解剖因素，我们提出了图 1 (D) 所示的扩展架构。我们通过包括 GPeTA 神经亚群及其传入和传出连接来扩展 GPe 的连接性，而原型 GPeTI 神经元被容纳在外部和内部神经元的建模中。

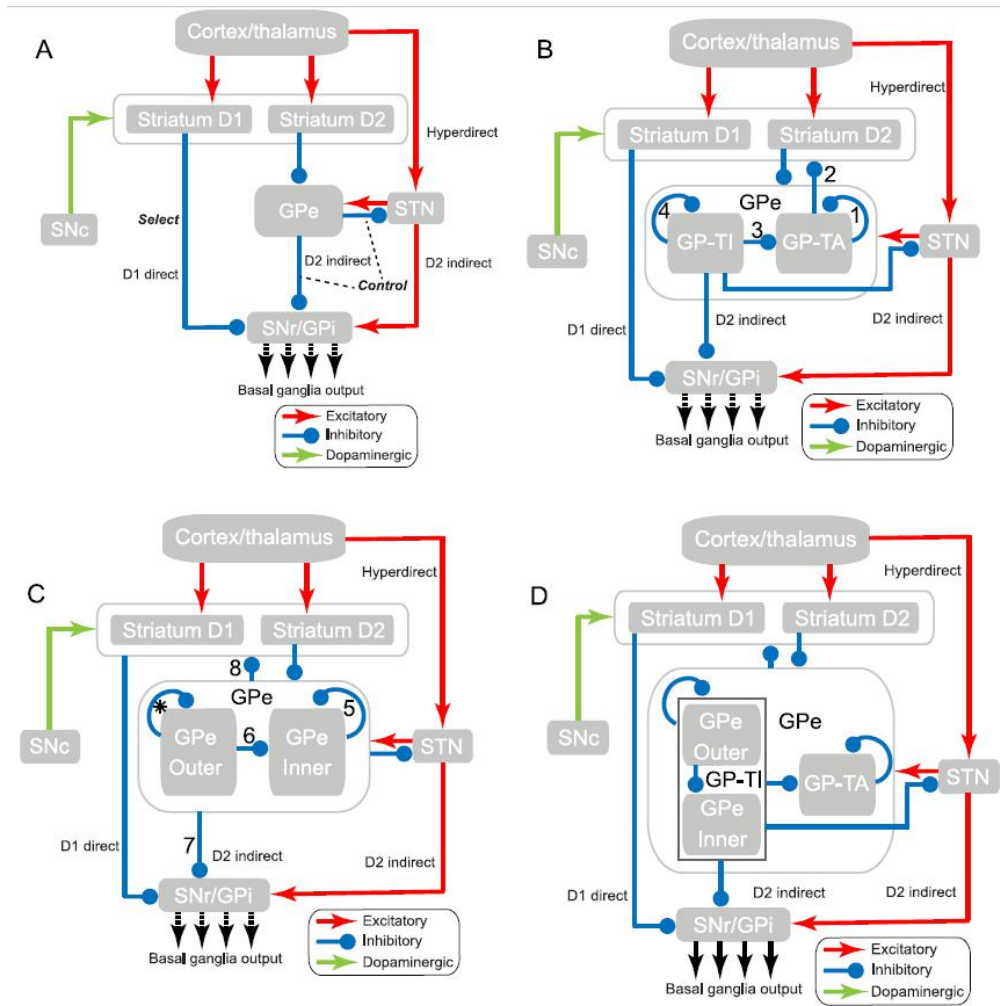


图 1. 基底神经节连通性。(A) GPR 模型的功能架构，显示选择和控制途径。该架构的一个组成部分-“选择路径”的输出为 GPi/SNr，而另一个组成部分-“控制路径”的输出为 GPe。(B) 基于 GPe 的固有连接性的基底神经节内的连接性体系结构，显示 GPeTI 和 GPeTA 神经元。原型 TI 神经元投射到 TA 神经元和 GPi/SNr。他们还投射回 STN，并在自己的亚种群中拥有当地抵押品。TA 神经元专门投射到纹状体。数字 (1-4) 表示基于这种连接方式在逐步模型中测试的连接。(C) 基于 GPe 的内在连通性的基底神经节内的连通性体系结构，显示外部和内部神经元。外部神经元投射到内部神经元，两个种群都投射到 STN 和 GPi/SNr。两种种群都有纹状体的预测，最后是它们自身种群中的局部抵押品。数字 (5-8) 表示基于此连接方案在逐步模型中测试的连接。(D) 此处显示了此研究中建模的扩展连接架构，其中详细介绍了 GPe 内的子种群并统一了 GPeTA/TI 和外部/内部方案。(要解释此图例中对颜色的引用，请参阅本文的网络版本。)

## 2.2 定量模型开发

### 2.2.1 现有模型

我们使用 Gurney Prescott 和 Redgrave 的模型 (Gurney 等, 2001a, 2001b) (以下简称 GPR 模型) 作为本研究中扩展连接架构的基础。GPR 模型的架构基于图 1 (A) 所示的连通性。它涵盖了其建造时已知的所有主要途径 (有关综述, 请参见 Prescott, Gurney 和 Redgrave 2002, 另见 Blenkinsop 等人 2017; Chersi 等人 2013; Gurney 等人 2004; Humphries 和 Gurney 2002; Humphries 等, 2006; Stewart 等, 2012), 并为我们的模型构建提供了坚实的基础。GPR 模型中的假设是, 大脑处理大量并行作用的感觉和认知流或通道, 它们各自代表并需要执行一个动作。为了解决由于并行处理不同渠道的表示而引起的冲突, 有人提出, 脊椎动物大脑已经形成了一种“中央仲裁机制”, 其中将“紧急性”或“显着性”提供给“中央仲裁员”, 然后轮流选择具有最高显着性的代表, 然后向其分配运动 (可能还有认知) 资源。假设基底神经节是该中央仲裁员 (Redgrave 等, 1999)。提出了一个由两个部分组成的功能架构: “选择途径”和“控制途径” (见图 1A), 这表明基底神经节可以执行动作选择 (Gurney 等, 2001a, 2001b)。GPe 在 GPR 模型中的作用是选择途径的“调节者”。但是, 该角色的确切性质尚不清楚。通过对 GPe 进行建模, 我们试图更精确地定义该角色, 并尝试确定 GPe 中的各种亚群如何对这一角色做出贡献。

功能体系结构中的基本假设是假定的动作或动作请求 (在皮层或皮层下) 的主动表示会激发纹状体中的神经元群体。反过来, 这抑制了 GPi/SNr 中的相应种群。通常对强直抑制控制剂 GPi/SNr 的这种选择性抑制作用在其发出的靶标上, 从而可以表达其作用。各种介导动作请求的基底神经节核中的神经种群的组合被认为包括处理通道。另外, STN 还接收所有动作请求, 并向 GPi/SNr 提供扩散激励。这样, 纹状体和 STN 组成了一个偏心的, 环绕的网络, 可以在动作通道之间进行竞争性处理。一个核内通道中的每个种群均由单个泄漏积分器单元建模。显着性表示为输入的标量值, 每个通道一个显着性。相对于 GPi/SNr 中的选择阈值定义模型中的选择, 以便将低于此级别的输出视为与相应通道上的选择相关联。此外, 第二个更高的阈值 (失真阈值) 允许将未选择的动作细分为在当前竞争中显然不起作用的动作和刚好高于选择阈值的动作, 这些动作可能会干扰在显着性略有变化的情况下, 使用选定的动作。有关更多详细信息, 请参见下面的“选择性评估和评估”。现在我们描述在这项研究中开发的模型。

### 2.3 模型形式

### 2.3.1 神经元模型

我们描述的所有模型都使用了泄漏整合人工神经元，该神经元已用于 GPR 模型（Gurney 等，2001b）。我们对此进行简要描述。该模型将在 ModelDB 上可用。在每个核中，第  $i$  个通道由单个人工神经元表示。半线性神经元的抽象水平意味着它代表与整个通道相关的种群活动。如果  $u$  是输入到人工神经元的总传入输入，并且  $k$  是确定激活衰减率的常数，则泄漏积分器的总激活  $a$  由下式给出：

$$\dot{a} = -k(a_i - u_i). \quad (1)$$

如果  $\tilde{a}$  是平衡时的激活（这是我们在所有模型中使用的），则  $\tilde{a} = u$ 。  $y$  表示的泄漏积分器的输出定义为分段线性压缩函数，可确保其值的下限为 0，上限为 1。该关系式为：

$$y = m(a - \epsilon)H(a - \epsilon) \quad (2)$$

其中， $m$  是输出函数的斜率，在我们所有的仿真中均设置为 1。  $H(\cdot)$  是 Heaviside 函数， $\epsilon$  是激活阈值，低于该阈值时，输出为零。

### 2.3.2 突触权重

表 1 列出了与不同建模途径相关的突触权重。突触权重符号已使用通用助记符  $W_{source-destination}^{excitatory-inhibitory}$  命名。

### 2.3.3 纹状体

在 GPR 模型中，已对纹状体的 SPN 进行了建模，而中间神经元已被省略。在这里，我们也限于 SPN 的建模。SPN 分为两个种群，通过神经化学和它们从 SNc 接收到的对多巴胺的反应来区分。这又将纹状体模型分为两个纹状体子系统。SPN 的“上/下”状态行为，在更去极化的膜电位“上”状态和静止“下”状态之间转换，已通过（2）中所述的输出方程式中使用正阈值进行建模。关于纹状体的输入，我们为第  $i$  个通道使用了皮层纹状体重量束。现在我们描述纹状体输入的多巴胺。

### 2.3.4 多巴胺能对选择性的影响

多巴胺在基底神经节功能中的作用是这项研究的主要方面。我们已经包括了 SNc 通过纹状体神经支配的多巴胺能影响。尽管这种影响并未明确地建模为“途径”，但我们将多巴胺影响纳入了纹状体体重的调节中。多巴胺能的影响已在两个实例中被报道，一个短时的猝发脉冲（约 100ms）和强音活动（高达 8Hz，Grace, Floresco, Goto 和 Lodge 2007; Schultz 1998）。我们仅对补充水平变化建模。我



们捕获了 D1 和 D2SPN 上多巴胺调制的差异,其中多巴胺能传输对 D1SPN 有利,而皮质-纹状体传输在 D2SPN 上减弱 (Akkal 等人, 1996; Harsing & Zigmond, 1997; Planert, Berger, & Silberberg, 2013)。我们用  $(1 \pm \lambda)$  来代替,其中  $\lambda$  是补充多巴胺的值 (另见 Gurney, Prescott 和 Redgrave 1998; Gurney 等人 2001b)。要定义多巴胺水平,考虑促进和衰减之比更具指导意义——多巴胺比  $R_w$  由下式给出:

$$R_w = \frac{1 + \lambda}{1 - \lambda} \quad (3)$$

### 2.3.5 建模输入

我们总结了基底神经节各个亚核中神经元的每个亚群的模型突触输入。附录 S1 中提供了激活函数和输出关系以及所有原子核中每个模型化亚群的更多详细信息。

**纹状体 D1。**纹状体中的 SPND1 亚群接收来自皮层的兴奋性输入,来自 GPeTA 神经元的弥散抑制输入以及来自 GPe 外部和 GPe 内部神经元对纹状体的投射,以及来自 SNc 的多巴胺输入。

**纹状体 D2。**纹状体中的 SPND2 亚群接收来自皮层的兴奋性输入,来自 GPeTA 神经元的弥散抑制输入以及来自 GPe 外部和 GPe 内部神经元对纹状体的投射,以及来自 SNc 的多巴胺输入。

**STN。**STN 从皮质接收刺激性输入,从 GPe 外部和 GPe 内部子群体接收抑制性输入。

**GPe 外部 (GPeTI 的一部分)。**GPe 外部神经元从 STN 接受弥漫性兴奋性输入,纹状体 SPND2 接受抑制性输入,而其他 GPe 外部神经元则接受抑制性侧支。

**GPe 内部 (GPeTI 的一部分)。**GPe 内部神经元接收来自 STN 的弥漫性兴奋输入,纹状体 SPND2 输入以及来自其他 GPe 内部神经元的局部抑制侧支。此外,它们还从 GPe 外部神经元接收经过处理的输入。

**GPeTA。**GPeTA 神经元接收来自 STN 的弥散性兴奋性输入,纹状体 SPND2 神经元输入,GPe 外部和 GPe 内部神经元的局部抑制性旁腺以及其他 GPeTA 神经元的局部抑制性旁腺。

**GPi/SNr。**输出核接收来自纹状体 SPND1 神经元的抑制输入,来自 STN 的弥散性兴奋性输入以及来自 GPe 外部和 GPe 内部神经元亚群的抑制输入。

## 2.4 参数值

固定参数值包括不同神经元亚群的阈值和一些突触权重。它们是根据 GPR 模型中列出的标准选择的 (Gurney 等, 2004, 2001b)。与 GPR 模型核相关的大多数突触权重和阈值仅扩展到新的神经种群。公式中的速率常数  $k$ , 设置为 25 (相当于 50ms 的神经膜时间常数), 每个核的斜率  $m$  设置为 1 (参见 Gurney et al. 2001b)。表 2 给出了与不同亚核相关的阈值。表 3 中显示了所有固定的突触权重。模拟还要求改变突触权重的数量和来自不同途径的突触权重的组合, 以试图了解其功能。不同的途径。权重以 0.25 为步长在 0 和 1 之间变化, 除了 GPi/SNr 的 GPe 路径权重以 0.2 步长变化之外。

## 2.5 模拟-指导原则

原始的 GPR 模型表明, 从系统级别进行研究时, 基本的基底神经节连接结构可以像有效的选择机制一样工作。我们将更多生物学细节纳入模型, 并在模拟和评估模型时遵循以下原则。

### 2.5.1 选择性的提高

该模型由以下假设驱动: 动作选择是基底神经节连通性体系结构的主要功能, 并且由于我们纳入了更多的生物学细节, 因此必须增强模型的选择能力。选择性本质上是模型在不同动作表示之间的竞争中以最高显著性“选择”动作表示的能力。我们定义了一个度量标准来量化选择并对其进行评估, 这将在后续章节中详细介绍。

### 2.5.2 选择性的潜在机制

纳入重要的生物学细节也需要我们调查是否产生了执行选择性的新机制。例如, 我们观察到, 在某些具有扩展连接性的模型中, 随着显著性增加, 通道输出会减少, 这可能会阻止选择该通道。我们称之为“逆转”机制, 这是系统可以在特定冲突情况下强制选择的一种新方法。逆转能够以高显著性解决两个表示之间的冲突 (另请参见第 2.7.6 节)。

### 2.5.3 通路的作用

扩展的连接性导致增加了大量的生物接地途径。我们在这里解决的一个主要问题是研究这些单独的途径如何促进行动选择。随后扩展到神经种群, 然后扩展到整个亚核 (GPe)。

### 2.5.4 多巴胺的作用

多巴胺在基底神经节中起着至关重要的调节作用，研究其对选择的影响是模拟的另一个主要目标。我们调查了建模的每个新途径在纹状体中不同程度的多巴胺能调节的后果。这很重要，因为多巴胺的损失和基底神经节中的振荡活动是诸如帕金森氏病等几种病理状况的基础。目的是研究选择对多巴胺的依赖性，还试图剖析在缺乏多巴胺调节期间引起振荡活性的电路。

**Table 1**  
Synaptic weight symbols.

Weight	Pathway
$w_i^{str}$	Cortico-striatal weight for the $i^{th}$ channel
$w_{d2-ot}^-$	Striatum D2 to GPe outer
$w_{d2-in}^-$	Striatum D2 to GPe inner
$w_{d2-ta}^-$	Striatum D2 to GPe TA
$w_{d1-snr}^-$	Striatum D1 to GPi/SNr
$w_i^{stn}$	Cortico-STN weight for the $i^{th}$ channel
$w_{stn-ot}^+$	STN to GPe outer
$w_{stn-in}^+$	STN to GPe inner
$w_{stn-ta}^+$	STN to GPe TA
$w_{stn-snr}^+$	STN to GPi/SNr
$w_{ot-d2}^-$	GPe outer to striatum D2
$w_{ot-d1}^-$	GPe outer to striatum D1
$w_{in-d2}^-$	GPe inner to striatum D2
$w_{in-d1}^-$	GPe inner to striatum D1
$w_{ot-stn}^-$	GPe outer to STN
$w_{ot-snr}^-$	GPe outer to GPi/SNr
$w_{in-stn}^-$	GPe inner to STN
$w_{in-snr}^-$	GPe inner to GPi/SNr
$w_{ta-d2}^-$	GPe TA to striatum D2
$w_{ta-d1}^-$	GPe TA to striatum D1
$w_{ta-ta}^-$	GPe TA to GPe TA
$w_{ot-ot}^-$	GPe outer to GPe outer
$w_{in-in}^-$	GPe inner to GPe inner
$w_{ot-in}^-$	GPe outer to GPe inner
$w_{ot-ta}^-$	GPe outer to GPe TA
$w_{in-ta}^-$	GPe inner to GPe TA

Symbols used for synaptic weights of the different pathways modelled.

## 2.6 实验策略

缺乏关于新发现的 GPe 亚群连通性的决定性经验证据，意味着存在与数据一致的可能途径。因此，我们试图在将它们整合成一个更现实，更复杂的配置之前，尽可能地研究各个途径的作用。我们通过运行一系列逐步模型来实现此目的，这些模型模拟了添加到 GPR 模型中的各个连接/路径。逐步模型使我们能够从 GPe 中添加的新连接方案（见图 1 (D)）中选出我们在操作选择中模拟的每个新途径的贡献。这为每个建模的新路径（并基于建模的路径命名）生成了逐步模型，并对其性能进行了评估并与原始 GPR 模型进行了比较（参见图 S1 和 S2）。因此，对于 GPe 的每个亚群，都有对其他基底神经节核的预测，对其他 GPe 亚

群的预测以及在同一种群内的预测。然后，在一系列组合模型中，我们分阶段组合连接以首先模拟每个子种群的整个投影连通性，然后再将其与多个子种群重复进行。这使我们能够确定 GPe 各种途径和亚群的功能，并对 GPe 的整体功能得出结论。因此，我们将仿真结果大致分为三个阶段。在第一阶段，我们显示了 GPeTA 亚群的逐步模型。在第二阶段，我们显示了 GPeTI 子种群的一组相似模拟。在最后阶段，我们将这两个子群体以不同的方式组合到图 1 (D) 所示的 GPe 连接的扩展架构中。

## 2.7 选择性评估与评价

为了评估每个模型变体的功能，我们建立了几个描述“选择性”的指标。他们的定义建立在简单的成对竞争协议，“硬”和“软”选择的概念以及这些选择方式如何随多巴胺的变化上的基础上。现在，我们详细描述指标及其构造。

### 2.7.1 基本选择程序

在我们的仿真中，我们积极驱动了六通道模型中的两个通道，以复制用于表征原始 GPR 模型的刺激方案 (Gurney 等, 2004, 2001a)。使用两个活动通道的显着性变化的固定协议探索选择 (图 2)。选择阈值 ( $\theta_s$ ) 设置为 0，失真阈值 ( $\theta_d$ ) 设置为  $0.5 \times y_{osnr}$ ，其中  $y_{osnr}$  是  $G_{Pi}/SN_r$  的强音水平 (图 2 (A))。在时间间隔  $t \leq 1$  中，输出达到其“默认”或“平衡”值，即  $G_{Pi}/SN_r$  的强音值 (图 2 (A))。我们进一步将时间间隔 1 和 2 分别定义为  $1 \leq t \leq 2$  和  $2 \leq t$ 。我们将在这些时间间隔内的两个通道输出视为  $y_{1snr}(1)$  和  $y_{2snr}(2)$ 。在时间  $t=1$  时，通道 1 的显着性  $c_1$  从 0 增加到 0.4 (以蓝色显示，图 2 (A))。这会导致选择通道 1 并增加  $y_{2snr}(2)$ 。在时间  $t=2$  时，通道 2 的显着性增加到 0.7 (以红色显示，图 2 (B))。这引起对通道 2 的选择，以及对通道 1 的明确取消选择 (从现在开始， $y_{1snr}(1) > \theta_d$ ，图 2 (B))。该特定结果称为切换 (请参阅下面的描述)。但是，这种双重阈值方案和两个通道之间的成对竞争可能导致几种结果-选择性条件，下面将对此进行详细介绍。

### 2.7.2 选择性条件

此处描述了六种可能的选择性条件 (另请参见 Gurney 等人, 2004 年)。它们用于分类选择可能性的基本标准。如果  $\wedge$  代表连词，

### 2.7.3 通过模板匹配进行硬选择和软选择

两个竞争通道的显着性从 0.1 逐步变化为 0 到 1，共计 121 个结果。然后，我们观察了每个显着性配对的选择性条件，定义的输出模式。对于固定的多巴胺

比值进行此操作。在 GPR 模型中, 研究表明, 对于中等水平的多巴胺 ( $Rw=1.83$ ), 结果倾向于硬选择, 而硬选择主要由单通道选择决定 (Gurney 等, 2004, 2001a)。硬选择对于系统作为选择机制的工作更为重要, 因为它是在竞争渠道中的明确赢家的基础上定义的。理想的选择机制通常要求在中间水平的多巴胺的促进下, 行为表现竞争的明显“赢家”。在足够低的多巴胺水平 ( $Rw=1$ ) 下, 无法选择 (请参见图 3 (C), 5 (A) 和 (B))。这与帕金森氏病的病理学一致, 在帕金森氏病中, 低水平的多巴胺 (通常损失 80% 以上, Roessner 等, 2011; Yoon, Gause, Leckman 和 Singer, 2007 年) 会导致运动障碍, 我们将其解释为行动失败。选择。

但是, 在某些情况下可能希望选择更加“混杂”, 以便从多个通道中消除抑制。我们将此称为软选择, 它在模板描述中主要由双通道选择组成。多巴胺含量较高 ( $Rw=10$ ) 时, 建议进行软选择。在其极端形式中, 此类选择可能与不希望的同时与期望的动作表达有关 (例如, 在图雷特氏综合症中所示), 其中不期望的行为“抽动”伴随正常的目标行为 (Roessner 等, 2011; Yoon 等, 2007)。但是, 还有其他更积极的方法来解释软选择和选择的名义同时性, 我们将在下面讨论。

**Table 2**  
Thresholds.

$\epsilon_{str}$	0.2	$\epsilon_{in}$	-0.2
$\epsilon_{stm}$	-0.25	$\epsilon_{ta}$	-0.2
$\epsilon_{ot}$	-0.2	$\epsilon_{snr}$	-0.2

Threshold values of the various nuclei and neural subpopulations used in the model.

**Table 3**  
Fixed synaptic weights.

$w_i^{str}$	-1	$w_i^{stm}$	1
$w_{d2-ot}^-$	-1	$w_{stm-ot}^+$	0.8
$w_{d2-in}^-$	-1	$w_{stm-in}^+$	0.8
$w_{d2-ta}^-$	-1	$w_{stm-ta}^+$	0.8
$w_{d1-snr}^-$	-1	$w_{stm-snr}^+$	0.9

Synaptic weights of the pathways used in the model, which were fixed.

#### 2.7.4 了解软选择的行为相关性

考虑双通道选择的模型情况。仅通过在相关渠道上持续应用固定输入显著性的假象, 才能在模型中保持这一点。实际上, 如果我们关闭环境代理程序循环, 那么由代理程序执行操作的行为将修改代理程序感知到的环境, 从而促进显著性的变化, 从而可能释放任何双通道死锁。为简便起见, 我们还将在当前模型中省略的任何神经噪声也将对此提供帮助。无论哪种情况, 这种“对称性破坏”之后的最终选择都将在某种程度上随机获得, 并取决于主体或其动态演化环境中的小相位扰动。如果要对代理进行有效的强化学习, 则这种对显著性输入的不确定性

将迫使代理根据一般的环境情况探索各种动作 (Barto, 1994; Barto & Mahadevan, 2003)。在我们的模型中, 较高的多巴胺含量有利于软选择, 表明在这些条件下具有更多的探索行为。这与多巴胺增加对生物学的影响的某些解释是一致的。例如, 多巴胺系统活动的增加与人类发育青春期较高的“风险”承受能力有关 (Wahlstrom, Collins, White 和 Luciana, 2010 年)。此外, Modelling 暗示纹状体中低至中等水平的补充多巴胺活性会引起探索行为 (Chakravarthy & Balasubramani, 2013; Humphries, Khamassi 和 Gurney, 2012), 而较高水平会引起剥削或“围棋”行为 (弗兰克, 2006 年)

尽管软选择的“对称性破灭”解释可能适用于基底神经节 (我们模型的目标) 中的单个竞争循环, 但软选择可能更普遍地出现在多个并行 (竞争性更独立) 循环的较广泛环境中。在基底神经节中已经提出了针对自动和自愿行为的平行回路 (Kim & Hikosaka, 2015)。这些可以调解在奖励寻求行为中可以同时发生的行为, 例如进食和外出吃饭。这将意味着禁止使用专门用于特定类型运动的不同模式发生器电路 (Grillner 等, 1998)。基底神经节输出核针对所有这些电机产生电路 (Grillner, 2003; Grillner, Hellgren, Ménard, Saitoh 和 Wikström, 2005; Kim 和 Hikosaka, 2015)。

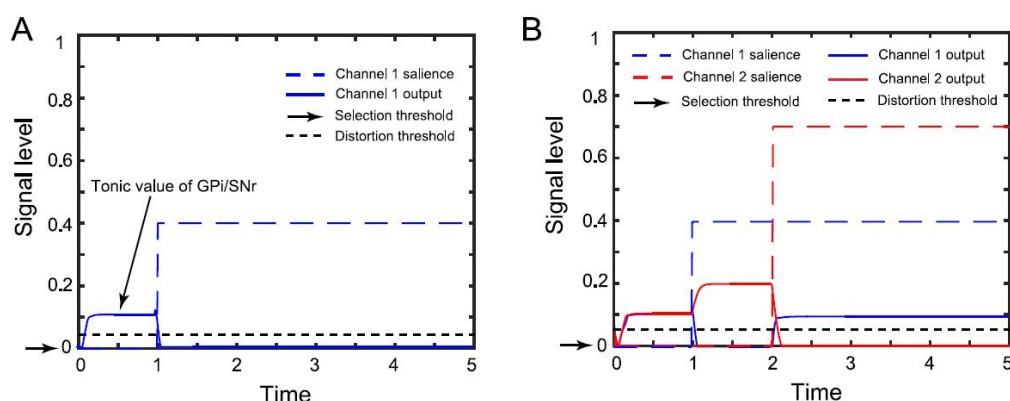


图 2. 具有成对竞争的实验方案。基本选择程序的说明 (A) 通道 1 的显著性增加到 0.4, 从而导致其选择  $t=1$  (B) 通道 2 的显著性随后在  $t=2$  时增加到 0.7, 从而导致其选择和对的明显取消选择通道 1 的选择性条件称为“切换”。请注意, 通道 1 在  $t=2$  时的输出高于失真阈值 ( $\theta_d$ ), 表明其明显取消选择。(要解释此图例中对颜色的引用, 请参阅本文的网络版本。)

### 2.7.5 量化选择

我们通过比较我们自己的实验结果与“理想”模板对软硬选择的匹配程度来量化选择结果。我们用于这些比较的候选模板显示在图 3 (A) (硬选择) 和图 3 (B) (软选择, 另请参见 Gurney 等人 2004, 2001a) 中。因此, 我们将比较参数硬选择匹配项  $P_h$  和软选择匹配项  $P_s$  用作:

$$P_h = \frac{N_h 100}{N}, P_s = \frac{N_s 100}{N} \quad (4)$$

其中  $N_h$  和  $N_s$  是显着值对，其模拟结果分别与理想硬选择模板和软选择模板中的显着值相匹配，而  $N$  是显着值对的总数。通过在“显着性网格”中重复 121 个实验，使用几个  $\lambda$  值 ( $0 < \lambda < 1$ )，我们测量了多巴胺水平下的  $P_h$  和  $P_s$  值，并将其相对于  $R_w$  作图。使用三次样条拟合点，并计算最大  $P_h$  和  $P_s$ （最大  $P_h$ ，最大  $P_s$ ，相应样条的峰值，见图 3 (C)）。 $P_h (R_w)$  和  $P_s (R_w)$  轨迹相交的多巴胺比率的值定义为交点  $W_c$ （图 3 (C)）。

通用指标是将我们模型的  $P_h$  和  $P_s$  值与 GPR 模型的最佳性能模拟的相应值进行比较（Gurney 等，2001b）。我们基于选择机制执行更好的硬选择的能力，从计算角度定义了性能。因此，与 GPR 模型的  $MaxPh$  值相比， $MaxPh$  值的增加（65.22，图 3 (C)，Gurney 等人，2004，2001a）被认为是性能的提高。但是，选择系统还需要证明类似于 GPR 模型的  $P_s$  的较大值，以确保充分利用硬选择和软选择机制。因此，我们将  $MaxPs$  值的最小偏差或与 GPR 模型（86.78，图 3 (C)）相比的增加作为模型性能的另一个指标。

我们还评估了  $R_w$  上的  $P_h$  和  $P_s$  图的总体轨迹，这与它们在 GPR 模型中所见的相似（图 3 (C)）。通常，低多巴胺的  $P_h$  轨迹  $> P_s$  必须随后在定义为交叉点  $W_c$  的点处相互交叉，而对于多巴胺较高的值， $P_s$  轨迹  $> P_h$ 。这转化为函数  $P_h (R_w)$  从  $P_h (1)$ ，在相对较小的  $R_w$  值处达到峰值  $MaxPh$ ，然后随着  $R_w$  的增加而逐渐减小。另一方面，函数  $P_s (R_w)$  从  $P_s (1)$  单调增加，在较大的  $R_w$  值处达到峰值  $MaxPs$ 。交叉点  $W_c$  本质上决定了对于  $1 < R_w < W_c$ ， $P_h > P_s$ ，系统处于硬选择状态。对于  $R_w > W_c$ ， $P_s > P_h$ ，系统处于软选择状态。因此， $P_h$  和  $P_s$  在  $R_w$  上的拟合之间必须有明显的区别和区别，任何重叠都被认为是模型的失败（图 3 (D)，另见 Gurney 等，2004）。这很重要，因为它在硬选择和软选择方面强制了模型行为的明显区分。另外，交叉点还确定了模型可以通过其进行硬选择的多巴胺值的范围，并且该值等于或大于 GPR 模型的值（2.35，图 3 (C)）。也是模型性能的另一个决定因素。

定义三个参数- $MaxPh$ ， $MaxPs$  和  $W_c$  分别代表了模型的功能，并为评估模型的性能做出了自己的贡献。因此，我们具有特征集  $F = \{MaxPh, MaxPs, W_c\}$ 。但是，我们的绩效指标的基础是相对于 GPR 模型的绩效变化。因此，我们将这些特征相对于 GPR 模型的特征定义为  $R_i = \log (r_i)$ ，其中  $r_i = f_i / f_{GPR}$ ， $f_i \in F$ ，其中  $f_{GPR}$  是 GPR 模型中相应特征的值。这导致了相对特征的定义三个特征

$F=\{\text{MaxPh}, \text{MaxPs}, W_c\}$ 分别为 $\{R_i\}=\{H*\text{MAX}, S*\text{MAX}, W_c*\}$ 。综合这些思想，我们便可以定义单个标量度量  $Q^*$ ，将三个相对特征相加为：

$$Q^* = \sum_i \log(r_i). \quad (5)$$

因此，在向 GPR 模型添加任何生物学上可行的途径后， $Q^*$  的增加将表明性能的提高，这意味着对行动选择假设的支持更大。

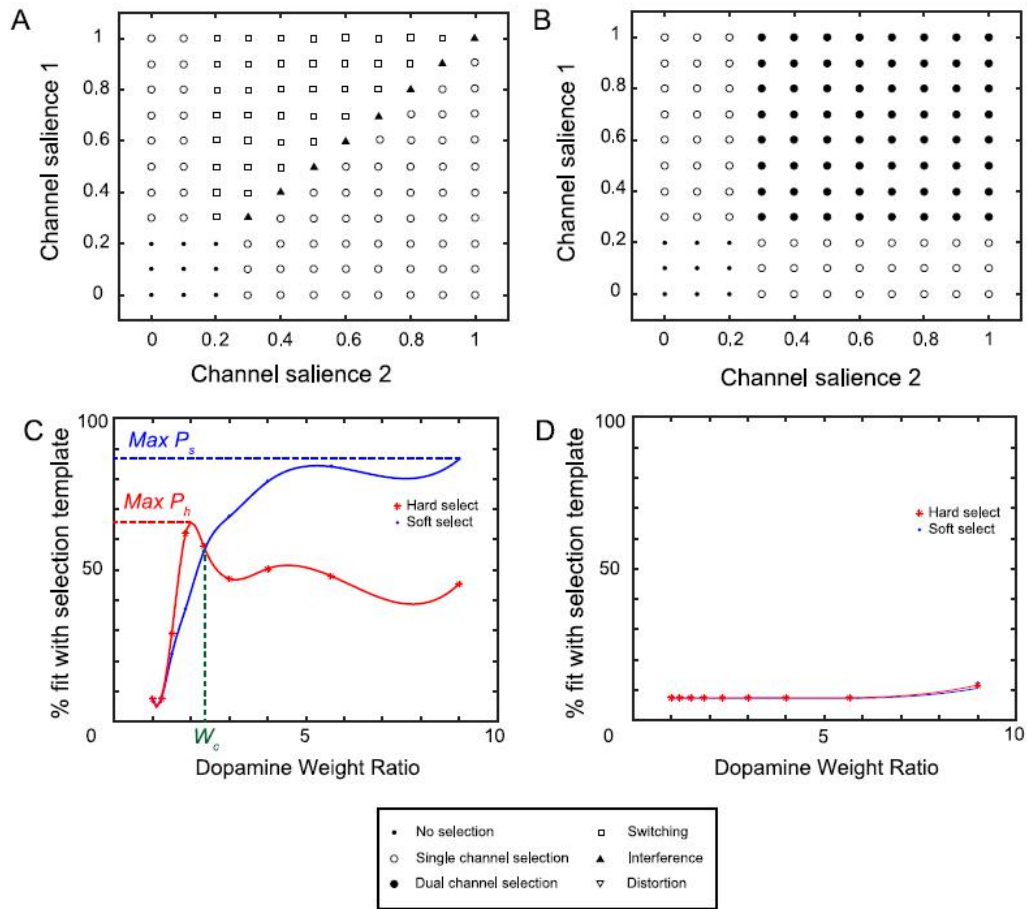


图 3. 选择模板和性能轨迹。(A) 理想硬选择 (B) 软选择模板，用于比较我们的模拟结果。(C) 跨多巴胺范围的硬和软轨迹，具有 GPR 模型的最佳性能，突出了 Ph 和 Ps 的理想轨迹，每个轨迹都具有较高的值并且它们之间具有足够的差异。值为  $\text{MaxPh}=65.22$ ,  $\text{MaxPs}=86.78$ , 交叉点  $W_c=2.35$  (D) 显示了一个模型，该模型使用我们的逐步模型之一得出的生物学上难以置信的重量，表明该模型失败了。硬曲线和软曲线几乎重叠。曲线是三次样条曲线拟合数据。(要解释此图例中对颜色的引用，请参阅本文的网络版本。)

### 2.7.6 逆转现象

在本研究中模拟的扩展架构中，我们观察到了前所未有的趋势，即随着显著性的提高，特定渠道被选择的趋势“逆转”。通常，随着对特定通道的显著性增



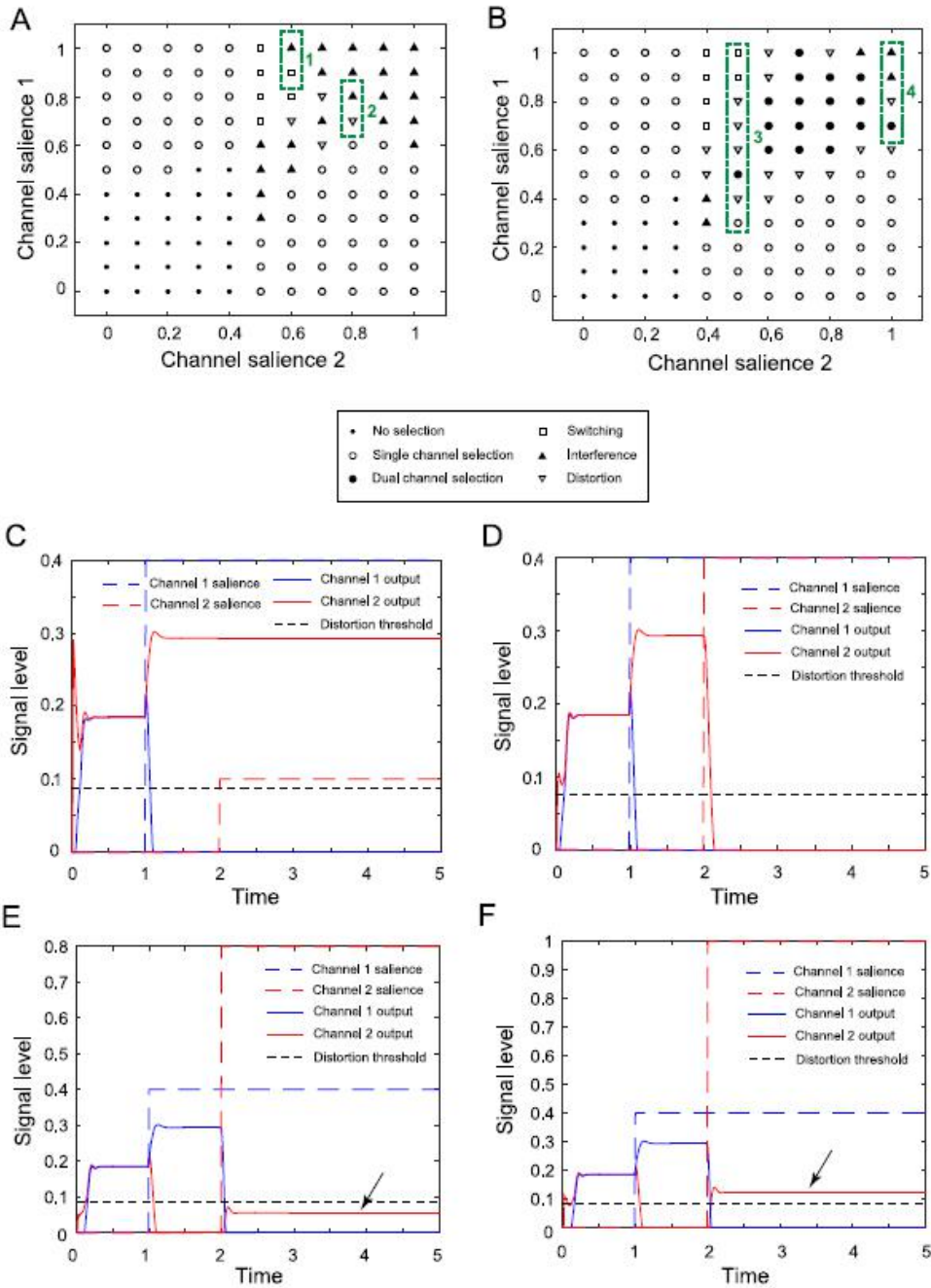


图 4. 反转现象。此处从 (A) 的一种控制模型 (1, 2, 绿色虚线框) 的选择结果中看到的逆转显示了这样一种情况, 在切换之后, 选定的通道被拉回而引起干扰。在 (2) 中, 失真之后是干扰, 而不是正常切换。这些类型的逆转案例仅在控制模型中可见。(B) 在最终模型中, 在 (3) 中, 双通道选择之后是失真和切换, 而在 (4) 中, 则是失真和干扰。这些情况有助于减少更复杂的选择次数, 从而有助于更好的选择动作。(CD) 在达到选择阈值时, 选择在 (C) 通道 1 中按照 (3) 中看到的顺序在最终模型中发生的典型逆转情况的时程, 然后在 (D) 中显示通道 2 的显著性增加足够导致其选择-双通道选择。反转开始, 并且在 (E) 通道 2 中的输出可以看到增加 (黑色箭头), 从而导致失真 (其输出仍小于失真阈值)。但是, 随后在 (F) 中, 通道 2 的输出增加到失真阈值以上, 从而导致其明显的取消选择, 从而导致切换。因此, 从导致同时选择了通道 1 和 2 的情况来看, 反向操作导致返回到对通道 1 的明确选择。(要解释此图例中对颜色的引用, 请参阅本文的网络版本。)

加，其输出将减小并接近选择阈值（为零）。但是，在一些此处新包含路径的模型中，可以观察到，在一个范围内的高显着性值中，随着显着性值的增加，当一个通道的显着性保持恒定而第二个通道的显着性增大时，后一个通道的输出增加而不是减少（从而接近选择阈值），从而扭转了被选择的趋势。我们定义了一个值来量化这种现象

$$R_v = \frac{N_r 100}{N} \quad (6)$$

其中  $N_r$  是发生反转的通道 1 和通道 2 显着值对的数量， $N$  是显着值对的总数（在先前定义的实验“显着网格”中）。这种单一现象（输出随着显着性增加而增加）导致四种可能的情况：单通道选择→无选择，双通道选择→干扰/失真/切换，切换→干扰/失真和失真→干扰。这些情况中的一些在图 4 中进行了说明。这些各种情况在逆转基础的控制模型中可见（请参见逆向体系结构，图 10 (B)）。在最终模型中，只看到了导致双通道选择→干扰/失真/切换的情况，主要是在软选择机制中（见图 7 (F) 和讨论）。我们没有详细介绍不同模型中的冲销类型，而是根据此处定义的冲销值来介绍其发生情况。

因此，从机理上讲，大的逆转使得软选择结果（双通道选择）可以逆转为硬选择结果（单通道结果）。由于反转发生在一系列高显着性值上，因此我们推测这可能是探索行为的指示（Chakravarthy & Balasubramani, 2013; Humphries 等人, 2012），但也解决了“逃避”行为决策的情况。

### 2.7.7 其他特性

除了确定度量值  $QQ$  和  $R_v$  之外，我们还报告了有关模型行为的一系列特征，例如是否存在振荡， $G_{Pi}/SN_r$  的音频率变化。我们还尝试剖析其中某些功能的神经连通性，并确定这些功能中不同途径的作用，这些结果列于表 4。

## 2.8 扩展架构

扩展的体系结构合并了大多数已知  $GPe$  的神经子种群和内在联系。但是，并非所有逻辑上可能的途径都得到了研究，因为我们必须限制组合词的处理范围。省略的理由如下：从  $SPND1$  神经元到  $GPeTI$  和  $GPeTA$  的投影已被省略，因为它们的主要作用与直接途径有关。关于  $GPeTA$  神经元对纹状体的投影，我们仅对  $SPN$  的投影建模。 $GPeTA$  神经元投射到纹状体的程度和分布尚不完全清楚，尽管已知它们同时针对  $SPN$  和中间神经元（Burke, Rotstein, & Alvarez, 2017; Hegeman 等, 2016; Mallet 等, 2012）。此外，有迹象表明， $GPeTA$  输入到  $D2SPN$  的能力更强（Glajch 等, 2016），但是，我们没有改变  $GPeTA$  投影相

对于 D1 和 D2SPN 的相对强度。我们也没有为 GPeTI 建模 GPeTA 本地抵押品，而已包括反向连接。建模方面的最新证据表明，GPeTA 神经元从 GPeTI 接收输入（Lindahl 和 Hellgren Kotaleski, 2016 年），这与我们自己的建模连通性是一致的。新扩展架构的最终形式如图 1（D）所示。TI 和 TA 神经元显示在 GPe 边界内，而外部和内部神经元显示在 TI 边界内。TI 通常代表外部和内部神经元的外部连接，除了内部和外部神经元之间的区别性连接。

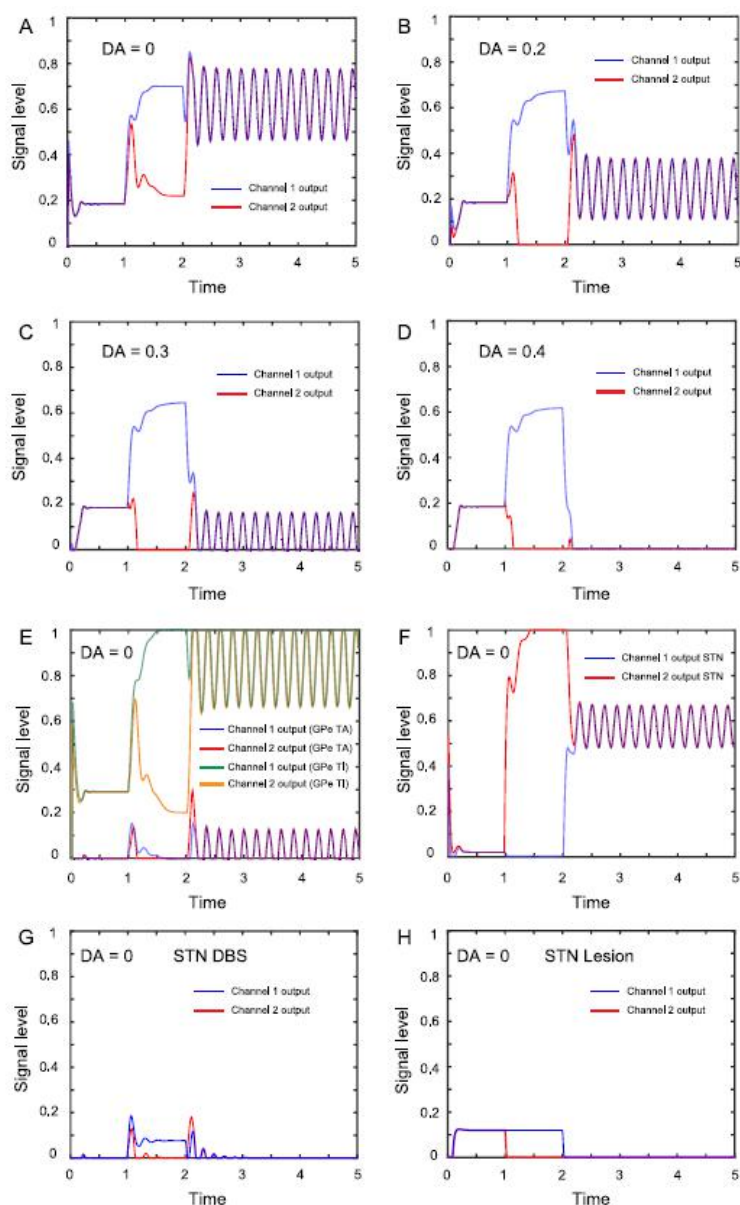


图 5. 多巴胺缺乏引起的  $\theta$  振荡。多巴胺水平的振荡，(A)  $DA=0$  时的最大振幅，(B)  $DA=0.2$  和 (C)  $DA=0.3$  时的中间水平，在 (D)  $DA=0.4$  时被抑制。振荡归因于向大脑纹状体的前额 TA 突。(E) 在  $DA=0$  时，也在 GPe 亚群（即前额 TA 神经元和原型神经元）处发生振荡。(F) 对于  $DA=0$ ，振荡也在 STN 级别上进行。(G) 对于模拟 STN 的 STN-深部脑刺激条件，对于最大权重， $DA=0$  引起的振荡抑制和选择。(H) 当 STN 权重设为零时反映“STN 病变”情况，类似地抑制振荡和选择。（要解释此图例中对颜色的引用，请参阅本文的网络版本。）

### 3、结果

回想一下这些方法，我们分别使用逐步模型和组合模型，分别研究单个和多个路径，并且它们的部署在三个建模阶段中进行。此方法在报告结果中得到体现。

#### 3.1 阶段 1: TA 逐步模型

在阶段 1 中，将 GPeTA 神经元添加到 GPR 模型中。每个逐步模型的结果描述如下。附录 S2 中列出了每个逐步模型中使用的不同权重。

##### 3.1.1 GPeTA - GPeTA 逐步模型

该模型测试了 GPeTA 神经元的反馈途径（图 1(B) 中的途径 1）。GPeTIwiti-ti 的反馈回路设置为 0，以尽可能隔离 GPeTA-GPeTA 路径。仅 wta-ta 是变化的。纹状体，wta-d1 和 wta-d2 的投影设置为 -1，而 wti-ta 的投影设置为 -1。wta-ta 变化时对 Ph 或 Ps 无影响。H\*MAX 和 Wc\*略高于 GPR 值，而 S\*MAX 不变。

性能 Q\*仅略高于 GPR 模型（图 6 (A) - (D)）。GPI/SNr 的补充水平没有变化。由于 Ph (Rw) 和 Ps (Rw) 的轨迹与 GPR 模型的轨迹相似（图 S1A），因此该路径对选择没有明显影响。也没有发现逆转。这条路径对逆转现象没有作用。该模型产生了振荡，并且为了更精确地找到振荡源，改变了 wta-d1 和 wta-d2。结果发现，当 wta--d1=wta--d2=-1 时，振荡得以维持，这表明 arkypallido 需要纹状体成分才能产生它们（见表 4）。振荡在较低的 DA 水平下得以维持，并且在没有多巴胺活性的情况下达到最大（DA=0，图 5 (A)）。当 DA 电平增加  $DA \leq 0.3$  时，它们的幅度减小（图 5 (B) 和 (C)），而对于  $DA \geq 0.4$  则被完全抑制（图 5 (D)）。振荡的频率为 4.7Hz，因此被归类为  $\theta$  带。此外，对于 DA=0，还评估了 GPe 亚群和 STN 级别的输出。GPe 亚群-脸 pal 神经和原型神经元都在振荡（图 5 (G)）和 STN（图 5 (H)）。因此，整个 STN - GPe - GPI/SNr 网络都发生了振荡。

STN 刺激。我们检查了在产生振荡的模型条件下 STN 的过度激活是否可以缓解振荡。与 STN 相关的所有权重都设置为 +1，以捕获 STN 刺激的条件。在 DA=0 的情况下测试了模型性能，并且能够选择模型并抑制了振荡（图 5 (G)，另请参见图 S4B 和 D，有关不同路径的权重，请参见“STN - DBS 模型”附录 S2）。MaxPh 值高于振荡条件（图 S4D）。

STN 病变。我们还检查了 STN 病变是否可以提供相似的结果-在这种情况下，与 STN 相关的所有权重都设置为 0。有趣的是，对于 DA=0，该模型能够选择并

抑制振荡（图 5（H）），另请参见图 S4C 和 D，有关不同路径的权重，请参见附录 S2 中的“STN 病变模型”）最大 PH 值高于振荡条件（图 S4D）。

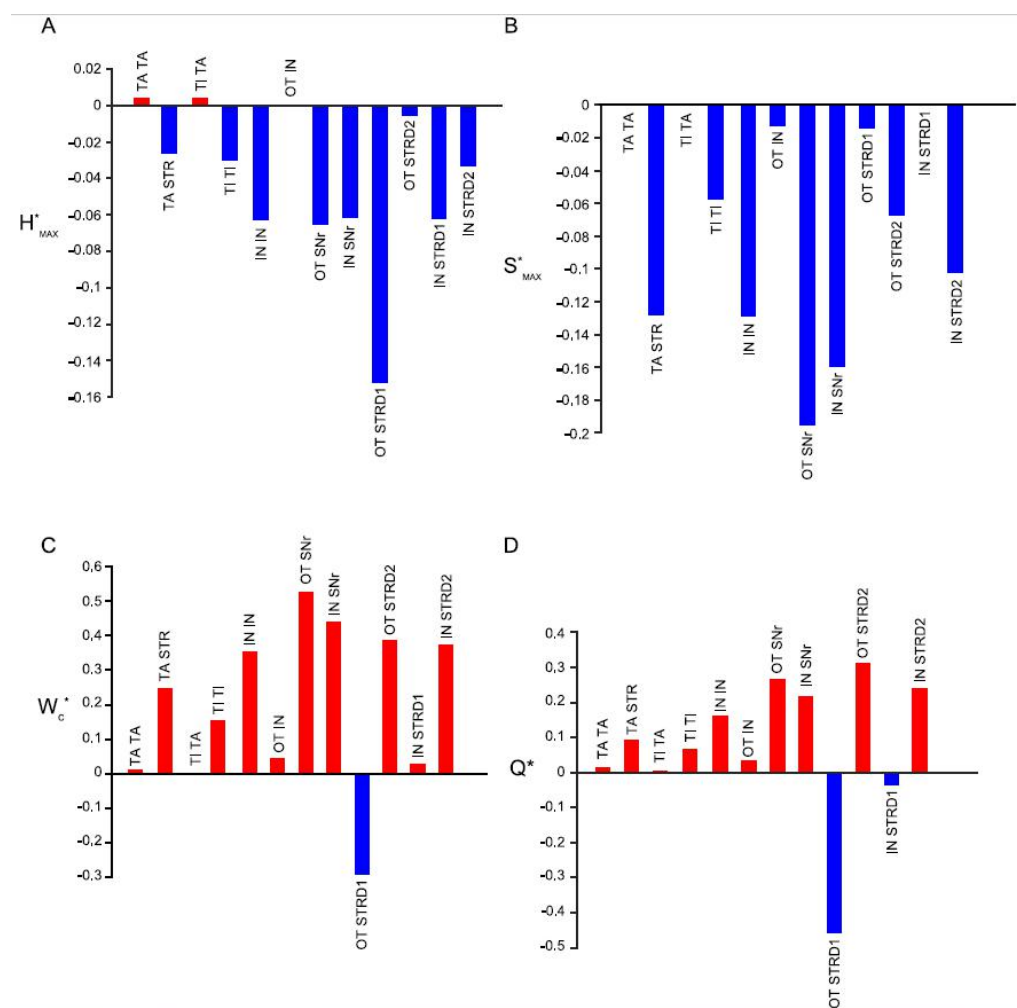


图 6. 性能指标。逐步模型的性能指标 (A)  $H^*_{MAX}$  值显示逐步模型的硬选择相对于 GPR 模型的相对变化 (B)  $S^*_{MAX}$  值显示逐步模型的硬选择的相对变化相对于 GPR 模型的逐步模型 (C)  $W'_c$  值，显示了逐步模型与 GPR 模型的交叉点的相对变化 (D)  $Q^*$  逐步模型的性能指标值相对于 GPR 模型。总之，红色的图表示值的增加，而蓝色的图表示值的减少。（要解释此图例中对颜色的引用，请参阅本文的网络版本。）

### 3.1.2 GPeTA - STR 逐步模型

该模型测试 GPeTA 神经元的弥散投影纹状体（图 1（B）中的路径 2）。权重  $w_{ta-d1}$  和  $w_{ta-d2}$  有所变化，但保持相等。GPeTI - GPeTA 路径权重  $w_{ti-ta}$  也有所不同。由于 GPeTA 神经元未传出 GPi/SNr，因此 GPeTI 是必需的。为了尽可能隔离地测试路径，需要使用反馈权重 GPeTI 和 GPeTA 神经种群的“损害”， $w_{ti-ti}=w_{ta-ta}=0$ 。 $H^*_{MAX}$  低于 GPR 值，表明该预测降低了模型在硬度上的性能。在 GPeTA - GPeTA 逐步模型中观察到。证实了这些途径是引起振荡的原因（参

见表 4)。还证实了振荡对低多巴胺水平的依赖性。即使是最佳绩效的价值， $w_{ti-ta}=-0.75$  和  $w_{ta-d1}=w_{ta-d2}=-0.25$ ， $Ph(Rw)$  和  $Ps(Rw)$  轨迹重叠（图 S1B）。这是模型的失败-表示连接不完整，不适合最佳操作选择。没有观察到逆转，表明这些途径在逆转现象中没有作用。

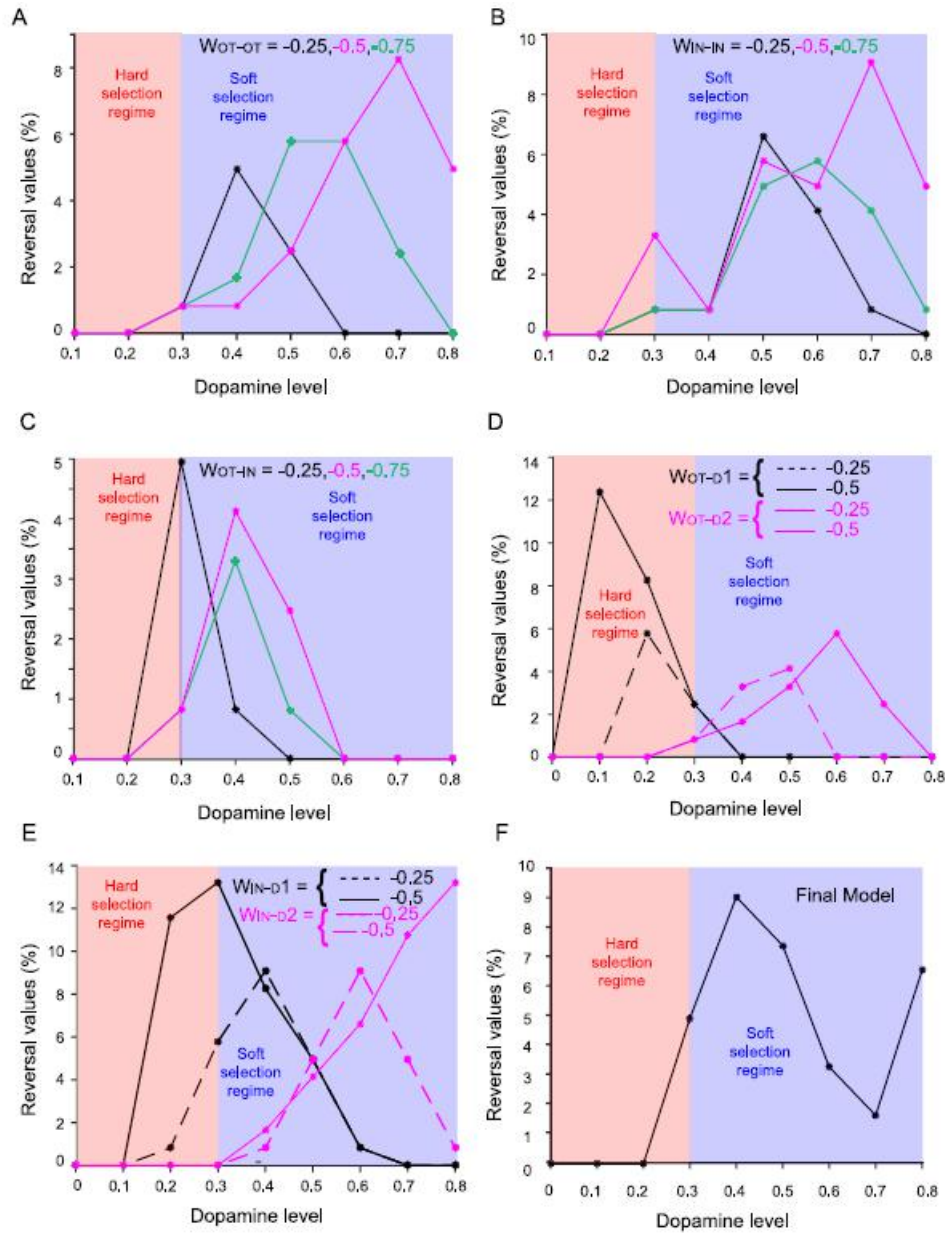


图 7. 原型 GPe 神经元产生的逆转现象。多巴胺水平和硬选择与软选择机制之间的逆转(%), 其中 (A)  $w_{ot-ot}$  (B)  $w_{in-in}$  (C)  $w_{ot-in}$  (D)  $w_{ot-d1}$  &  $w_{ot-d2}$  (E)  $w_{in-d1}$  &  $w_{in-d2}$ 。 (F) 显示了在最终模型中观察到的跨多巴胺值的反转, 主要发生在软选择机制中。(为解释该图例中的颜色, 读者可以参考本文的网络版本。)

### 3.1.3 GPeTI - TI 逐步模型

该模型测试了 GPeTI 神经元的局部抑制性连接，认为它们是单个同源种群（图 1 (B) 中的路径 4，也类似于路径\*，图 1 (C) 中的 GPe 外部 - GPe 外部）。这包括 GPeTA 神经元或 GPeTI 神经元的外部/内部神经元区分。GPeTI - SNr 权重固定为-0.4。GPeTI - GPeTI 的反馈权重  $w_{ti-ti}$  有所不同。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  都减小了，但是  $Wc^*$  却增加了，从而产生了比 GPR 模型更高的性能  $Q^*$ （图 6 (A) - (D)）。当  $w_{ti-ti}=0$  时出现最大 Ph，这与 GPR 模型相同。显然，在此阶段，此路径对于选择动作没有用。这表明缺乏足够的电路模型。

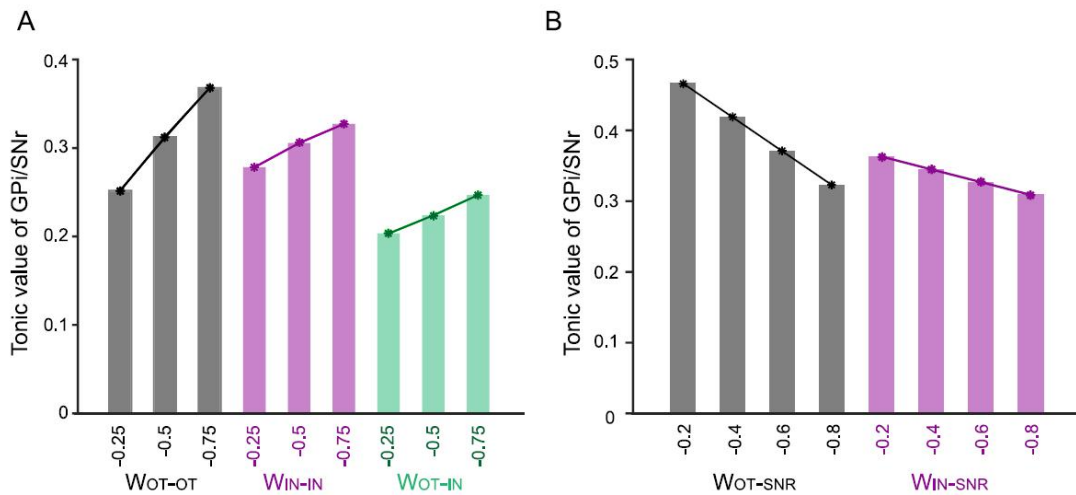


图 8. 典型的 GPe 神经元投射对 GPI/SNr 的药理水平的影响。GPI/SNr 补品水平随权重的变化而逐步变化（有关此图例中颜色参考的解释，读者可参考本文的网络版本。）

### 3.2 阶段 2：TI 逐步模型

在阶段 2 中，将具有内外二分法的 GPeTI 神经元添加到 GPR 模型中。每个逐步模型的结果描述如下。附录 S2 中列出了每个逐步模型中使用的不同权重。

#### 3.2.1 GP<sub>IN</sub> - GP<sub>IN</sub> 逐步模型

这是第一个结合 GPeTI 神经群体(外部和内部神经元)二分法的模型。GPeTI - GPeTI 逐步模型等效于 GPe 外部 - GPe 外部逐步模型，因此我们从研究 GPe 内部 - GPe 内部逐步模型开始（图 1 (C) 中的路径 5）。为了专门研究此路径，我们设置 GPe 外部 GPe 外部权重 (TI-TI)， $w_{ot-ot}=-1$  和 GPe 外部 GPe 内部权重  $w_{ot-in}=-1$ ，并改变获胜率。我们还“损害”了 GPe 外部-SNr 途径  $w_{ot-snr}=0$ ，以便只有 GPe 内部神经元的输出到达 GPI/SNr。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  都减小了，但是  $Wc^*$  却增加了，从而产生了比 GPR 模型更高的性能  $Q^*$ （图 6A - D），类似于 GPe<sub>TI</sub>-GPe<sub>TI</sub> 模型，表明这两个途径可能涉及相似的功能。即使  $w_{ot-ot}=0$ （图 7(B)）指示了这种途径并通过延伸-内在神经元在产生逆转中也起作用（见表 4），也注

意到了逆转。GPI/SNr 的补充值随 win-in 的增加而增加（图 8A），这也暗示了内部神经元会影响 GPI/SNr 的补充输出（见表 4）。发生最大赢取=-0.5 的 Ph 值。但是，Ph (Rw) 和 Ps (Rw) 轨迹几乎重叠，这显然是不希望的（图 S1E），并表明不完全连通。在最终模型中（见下文），使用了  $w_{in-in}=-0.75$  的权重，从而产生了最佳性能。

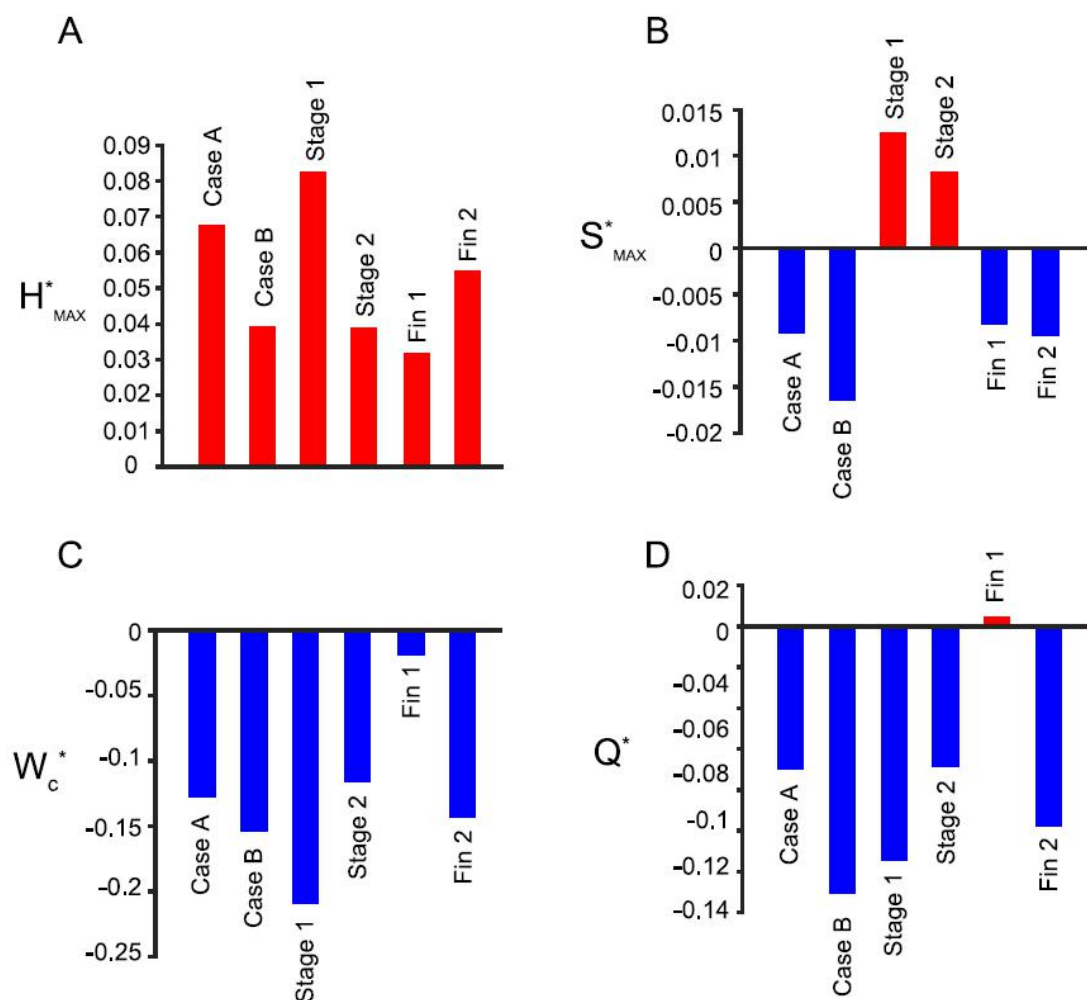


图 9. 性能指标。组合模型的性能指标 (A)  $H_{MAX}^*$  值显示组合模型的硬选择相对于 GPR 模型的相对变化 (B)  $S_{MAX}^*$  值显示组合模型的软选择相对于 GPR 模型的相对变化 GPR 模型 (C) 的  $W_c^*$  值表示组合模型与 GPR 模型 (D)  $Q^*$  组合模型相对于 GPR 模型的性能度量值的相对变化点的相对变化。总之，红色的图表示值的增加，而蓝色的图表示值的减少。（要解释此图例中对颜色的引用，请参阅本文的网络版本。）

### 3.2.2 GP<sub>OT</sub> - GP<sub>IN</sub> 逐步模型

该模型研究了关键的 GPe 外部-GPe 内部链接，这是 GPe 外部和 GPe 内部神经元种群之间的抑制性联系（图 1 (C) 中的路径 6）。wot-in 有所不同，而相同



的人口抑制连接权重设置为  $w_{ot-ot}=w_{in-in}=-1$ 。  $H^*_{MAX}$  与 GPR 模型相比没有变化，而  $S^*_{MAX}$  降低了。  $Wc^*$  增大，从而使性能  $Q^*$  增大（图 6A - D）。

当  $w_{ot-in}=0$  时，模型的行为类似于 GPR 模型，这也是最佳性能（图 S1F）。但是，我们在最终模型中使用了  $w_{ot-in}=-0.25$  的值，该值提供了最佳性能，我们也在此处显示了该值。在  $w_{ot-in}$  的值中注意到了反转（图 7C）。但是，当相同的种群抑制权重“受损”时，即  $w_{ot-ot}=w_{in-in}=0$ ，则没有发现反转。因此，该途径在产生逆转中没有作用。GPI/SNr 的补充水平随  $w_{ot-in}$  的增加而增加（见图 8（A）和表 4）。

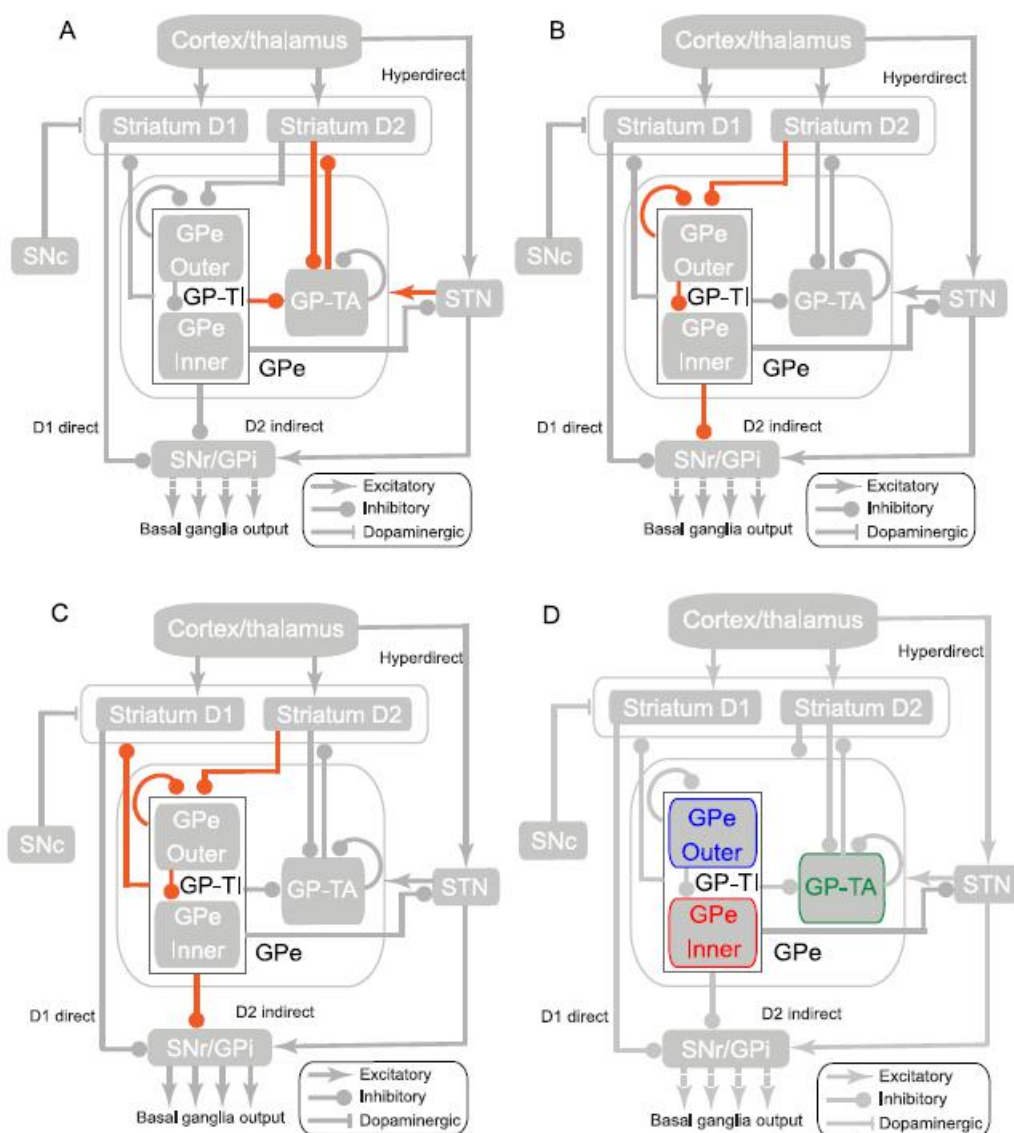


图 10. 控制途径的功能作用。功能网络（橙色）(A) 纹状体开关 (B) SNr 控制 (C) 反转 (D) 种群功能-GPe 内部神经元（红色）是硬选择器，GPe 内部神经元（蓝色）是软选择器，GPeTA 神经元（绿色）是纹状体开关。（要解释此图例中对颜色的引用，请参阅本文的网络版本。）

### 3.2.3 GP<sub>OT</sub> - SN<sub>r</sub> 逐步模型

该模型研究了 GPe 外部神经元向 GPi/SN<sub>r</sub> 的传出（图 1C）中路径 7 的一部分，仅考虑了 GPe 外部）。相同的群体抑制权重设置为  $w_{ot-ot}=-1$ 。GPe 外-SN<sub>r</sub> 的重量  $w_{ot-snr}$  有所不同。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  均减小。 $Wc^*$  增大，导致性能  $Q^*$  增大（图 6A - D）。该途径随着  $w_{ot-snr}$  的增加而显著降低 GPi/SN<sub>r</sub> 的强直性水平（图 8B，另见表 4）。显然，这将有助于选择，因为较低的显着性足以确保选择。因此，外部神经元使竞争通道的选择更加容易-软选择器（图 10D，请参见讨论）。尽管观察到逆转，这是由于相同的种群抑制权重为  $w_{ot-ot}=-1$ 。当  $w_{ot-ot}=0$  时，没有看到反转。因此，此途径不会产生逆转，但会执行逆转（请参见表 4），因为它是靶向输出核的途径。 $w_{ot-snr}=-0.6$  时出现最佳性能（图 S2A），并且最大 Ph 随  $w_{ot-snr}$  的增加而增加，直至 -0.6，然后下降。

### 3.2.4 GP<sub>IN</sub> - SN<sub>r</sub> 逐步模型

该模型研究了 GPe 内部神经元到 SN<sub>r</sub> 的传出（图 1（C）中路径 7 的一部分，仅考虑了 GPe 内部）。相同的群体抑制权重设置为  $w_{in-in}=-1$ ，GPe 外神经元的抑制权重  $w_{ot-ot}=-1$ 。GPe 外部-GPe 内部权重设置为  $w_{ot-in}=-1$ 。GPe 内部 - SN<sub>r</sub> 重量  $w_{in-snr}$  有所不同。GPe 外部-SN<sub>r</sub> 途径被“破坏”， $w_{ot-snr}=0$ ，以便能够单独检查 GPe 内部-SN<sub>r</sub> 途径。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  均减小。 $Wc^*$  增加，从而导致性能  $Q^*$  增加，其度量类似于 GPe 外-SN<sub>r</sub> 逐步模型的度量（图 6A-D）。GPi/SN<sub>r</sub> 的强音水平，与它们的外部 GPe 一样，随着  $w_{in-snr}$  的增加而降低（图 8B，另见表 4），表明这些途径在设定 GPi 的强音水平中的作用相似/SN<sub>r</sub>，尽管与后者相比减少幅度较小。因此，与外部神经元相比，内部神经元需要更高的显着性，因此通道的选择变得不那么容易。这使内部神经元成为硬选择器（图 10D，请参见讨论）。即使将两个相同的群体抑制途径都设置为  $w_{ot-ot}=w_{in-in}=0$ ，也观察到了逆转。但是，GPe 外部-GPe 内部重量较高， $w_{ot-in}=-1$ 。当  $w_{ot-in}=0$  时，反转消失。因此，就像 GPe 外部-SN<sub>r</sub> 对应物一样，该途径在产生逆转中没有作用，但执行了逆转（见表 4）。对于  $w_{in-snr}=-0.6$  出现了最佳性能（图 S2B）。

### 3.2.5 GP<sub>OT</sub> - STRD1 逐步模型

该模型研究了 GPe 外部神经元投射到纹状体（在这种情况下为纹状体 D1）的作用（图 1C 中路径 8 的一部分，仅考虑了 STRD1 外部的 GPe）。这些预测被建模为兴奋性的，因为它们支配了纹状体中的 FSN。该模型研究了对选择途径的影响。我们改变权重  $w_{ot-d1}$ 。相同的种群抑制权重设置为  $w_{ot-ot}=0$ 。所有特征  $H^*_{MAX}$ ， $S^*_{MAX}$  和  $Wc^*$  均表现为性能下降，因此  $Q^*$  降低（图 6A - D）。这表明

该途径不利于动作选择。但是，这是由于缺少更完整的电路。尽管最佳选择发生于  $w_{ot+-d1}=0$ ，但我们使用  $w_{ot+-d1}=0.5$  的值，这在最终模型中具有最佳性能(图 S2C)。在高权重下， $w_{ot+-d1}=1$ ，在  $DA=0$  时，跨显着性注意到失真和干扰，而在高  $DA$  时，观察到跨显着性的双通道选择。GPI/SNr 的补充水平保持恒定，直到  $w_{ot+-d1}=0.5$ ，然后随着随后的更高体重而增加。显然，此路径上的权重过高不利于操作选择（请参见讨论）。对于  $DA \leq 0.3$ ，观察到逆转，表明其在硬选择方案中引起逆转的作用（图 7D，见表 4）。

### 3.2.6 GPOT - STRD2 逐步模型

该模型研究了投射到 GPe 外部神经元的投影对控制途径-纹状体 D2 的影响（图 1（C）中途径 8 的一部分，仅考虑了 STRD2 外部的 GPe）。保留了先前模型的所有条件，但选择路径的 GPe 外部投影除外。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  减小，而  $Wc^*$  显着增加，从而改善性能  $Q^*$ （图 6A - D）。这表明该途径更有利于行动选择，与其影响到纹状体 D1SPN 的姐妹预测不同（参见讨论）。注意到反转  $w_{ot-in}=-0.25$  且  $w_{ot+-d2} \leq 0.5$  且  $DA \geq 0.3$ ，表明其作用在软选择方案中很大程度上导致了逆转（图 7D，参见表 4）。

### 3.2.7 GPIN - STRD1 逐步模型

该模型研究了 GPe 内部神经元对纹状体 D1 到选择途径的投影，由于其靶向 FSNs 而被建模为兴奋性（图 1（C）中途径 8 的一部分，仅考虑了 STRD1 内部的 GPe）。GPe 外部 - GPe 内部路径的权重  $w_{ot-in}$  也有所不同。GPe 外部神经元的输出被“破坏”， $w_{ot--snr}=0$ ，以隔离 GPe 内部输出。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  显着下降。尽管  $Wc^*$  略有增加，但性能  $Q^*$  却有所下降（图 6A - D）。同样，这是类似于 GPOT - STRD1 的不受欢迎的动作选择途径。该模型在  $w_{in+-d1}=w_{ot-in}=0$  时具有最佳性能，与 GPR 模型相同。但是，在最终模型中，我们使用了  $w_{in+-d1}=0.25$  和  $w_{ot-in}=-0.25$  的权重（图 S2E），从而产生了最佳性能。GPI/SNr 的张力水平保持恒定，直到  $w_{in+-d1}=0.5$ ，然后下降。 $w_{ot-in}=-0.25$  且  $w_{in+-d1} \leq 0.5$  且  $DA \leq 0.6$ （图 7E）出现逆转，表明其在硬选择机制和中度多巴胺水平下很大程度上引起逆转（参见表 4）。

### 3.2.8 GPIN - STRD2 逐步模型

该模型研究了 GPe 内部神经元向纹状体 D2 到控制途径的投射（图 1C）中途径 8 的一部分，仅考虑了 STRD2 内部的 GPe）。GPe 外部-GPe 内部路径的权重  $w_{ot-in}$  也有所不同。GPe 外部神经元的输出被“破坏”， $w_{ot--snr}=0$ ，以隔离 GPe，内部输出。 $H^*_{MAX}$  和  $S^*_{MAX}$  减小，而  $Wc^*$  显着增加，因此提高了性能  $Q^*$ （图 6A

- D)。这表明该路径在  $w_{in+-d2}=w_{ot-in}=0$  时具有更佳的性能，与 GPR 模型相同。但是，在最终模型中，我们使用  $w_{in+-d2}=0.25$  和  $w_{ot-in}=-0.25$  的权重（图 S2F），从而产生了最佳性能。GPi/SNr 的张力水平保持恒定，直到  $w_{in+-d2}=0.5$  然后增加。 $w_{ot-in}=-0.25$  且  $w_{in+-d2}\leq 0.5$  且  $DA\geq 0.4$  则表明发生了逆转，这表明其在软选择机制中很大程度上导致逆转的作用（图 7E 和表 4），类似于  $GP_{OT} - STR_{D2}$ 。

**Table 4**  
Functions of different pathways.

Pathway	Oscillations	Striatal Switch	Reversal	Tonic level of GPi/SNr	Network
GPe TA to striatum D1	Generates	Executes	-	-	Striatal switch
GPe TA to striatum D2	Generates	Executes	-	-	Striatal switch
GPe TA to GPe TA	-	-	-	-	-
GPe TI (outer/inner) to GPe TA	-	Operates	-	-	Striatal switch
STN to GPe TA	-	Operates	-	-	Striatal switch
GPe outer to GPe outer	-	-	Generates	Increases	Reversal/GPi/SNr control
GPe inner to GPe inner	-	-	Generates	Increases	Reversal/GPi/SNr control
GPe outer to GPe inner	-	-	Sustains	Increases	Reversal/GPi/SNr control
GPe outer to GPi/SNr	-	-	Executes	Decreases	Reversal/GPi/SNr control
GPe inner to GPi/SNr	-	-	Executes	Decreases	Reversal/GPi/SNr control
GPe outer to striatum D1	-	-	In the hard selection regime	-	Reversal
GPe outer to striatum D2	-	-	In the soft selection regime	-	Reversal
GPe inner to striatum D1	-	-	In the hard selection regime and intermediate DA	-	Reversal
GPe inner to striatum D2	-	-	In the soft selection regime	-	Reversal
Striatum D2 to GPe TI (outer/inner)	-	-	Initiates	Initiates	Reversal/GPi/SNr control
Striatum D2 to GPe TA	Initiates	Initiates	-	-	Striatal switch
Striatum D1 to GPi/SNr	-	-	-	-	Direct pathway
STN to GPe TI (outer/inner)	-	Operates	-	-	Striatal switch
STN to GPi/SNr	-	-	-	-	Hyperdirect pathway

## 4、讨论

我们已经相当详细地研究了新发现的 GPe 的固有连接性。在此模型中对选择绩效的定量评估揭示了 GPe 的几个新功能，这些功能可以在选择框架内理解。已证明原型神经元是影响动作选择的主要亚群。原型神经元和 STN 都使用方舟上皮神经元来调节纹状体的活动。在纹状体中不存在多巴胺能调节的情况下，这些侧神经元也被揭示为  $\theta$  振荡的新来源。此外，原型神经元通过设置其强直活动水平，对输出核 GPi/SNr 施加影响。因此，我们可以从结果中推断出，GPe 是对动作选择至关重要的核，在其控制和调节中起着一系列作用。

### 4.1 支持动作选择假设

本研究结果进一步支持了行动选择假说（Gurney 等，2004）。结合更多的解剖学上合理的细节（与原始的 GPR 模型相比）以及对动作选择能力的模型优化显示了选择的定量改进。此外，随着对 GPe 中神经亚群的作用有了更深入的了解，控制通路的新功能也应运而生。早期具有基底神经节经典连接性的模型确实证明了执行动作选择的能力。但是，GPe 的最新揭示和预测并没有解决这个问题。

### 4.2 TA 神经元可增加或减少纹状体活动

我们的结果表明，arkypallidal TA 神经元通过其活动可以降低纹状体中的活动，并被作为一种纹状体“开关”（图 10D）。此外，原型 TI 神经元通过调节 TA 神经元兴奋性，可以恢复纹状体活动。GPeTI - GPeTA 途径似乎是 TI 神经元控制 TA 神经元，进而维持纹状体操作控制的关键环节。建模显示了一些证据，表明 GPeTI-TA 预测很强（Lindahl 和 HellgrenKotaleski, 2016 年）。在我们的模拟中，对于重掌纹状体的纹状体，纹状体中的活性非常低，TA 神经元有效地关闭了纹状体。这导致没有选择发生。一旦减少了方舟突上纹状体的重量，纹状体中的活性就恢复了，并诱导了选择，其性能指标  $Q^*$  高于 GPR 模型。纹状体已被“打开”。

这些研究结果得到最近一项研究的支持，该研究表明 GPe 中的脸 palTA 神经元发出“停止”信号，并可以从本质上减少纹状体中发育的动作表征（Mallet 等, 2016）。尽管尚不清楚方舟细胞是源还是仅中继此“停止”信号，如 Mallet 等所述。（2016 年），我们的模拟结果表明，GPeTI 原型细胞可能在确定方舟脸细胞何时可以“关闭”纹状体中发挥作用。

此处要考虑的另一个因素是 STN 的作用，已知它通过超直接途径（Frank, 2006; Gillies & Willshaw, 1998）和间接途径产生停止信号。STN 和 GPeTA 神经元与皮层活动同相激发（Mallet et al., 2012），并且还有计算证据表明，STN 可能比 GPeTI 更强烈地靶向 GPeTA 神经元（Nevado-Holgado, Mallet, Magill 和 Bogacz, 2014）。因此，STN 可以清楚地激活 GPeTA 神经元，从而关闭纹状体。但是，考虑到 GPeTI 神经元与皮层活动异相激发，GPeTI 神经元可以抑制 GPeTA 以及 STN，从而阻止来自 STN - GPeTA 网络的“停止”信号（Mallet 等., 2012）。因此，STN 和 GPeTI 都为纹状体开关网络做出了贡献，他们操作了开关-STN 可以将开关“打开”，而 GPeTI 可以将其“关闭”。这也表明 STN 和原型 GPe 神经元都可能参与探索行为。除了纹状体的强直性多巴胺能调节外，还存在 STN-GPe 网络的参与以及探索行为中 STN 内部横向内在连通性的建议（Chakravarthy, Joseph 和 Bapi）。, 2010; Gillies, Willshaw, & Li, 2002; Kalva, Ren-gaswamy, Chakravarthy, & Gupte, 2012; Mandali, Rengaswamy, Chakravarthy, & Moustafa, 2015）。我们的模型需要更多的工作来探索这些可能性，但是该模型为将来的仿真提供了基础。

### 4.3 TA 神经元投射的振荡-与帕金森病一致

TA 神经元的模型显示了低频 theta 振荡（3-10Hz），其依赖于 GPeTA-纹状体途径。低频振荡与帕金森氏病有关，据说与震颤同步（Bevan, Magill, Terman, Bolam 和 & Wilson, 2002 年）。此范围内的振荡在基底神经节中产生并扩散到皮

质，产生“抗动力学”作用（Hutchison 等，2004）。多巴胺的丢失与这些振荡有关（Rivlin-Etzion 等，2006；Weinberger & Dostrovsky，2011）。此外，建模还表明，振动增加会干扰基底神经节的信息处理，这是帕金森病的特征（Bergman 等，1998；Lindahl 和 Hellgren Kotaleski，2016）。我们的模型表明，在没有多巴胺活性的情况下，振动具有最大振幅（DA=0），与帕金森氏病一致，而对于更高的多巴胺值，则被抑制。该模型揭示了纹状体的 TA 投影是这些低频振荡的来源，但原型 TI 神经元的高抑制性输入也必须维持它们。该模型还显示了较高抑制重量的 TI（外部/内部）-TA 途径的更好表现，因此在最终模型中将其设置为较高。此外，已知 GPeTI 神经元在 GPe 中具有更多的轴突侧支，靶向 GPeTA 神经元（Lindahl & Hellgren Kotaleski，2016；Sadek 等人，2007）。也有证据表明 GPeTA 神经元以及 GPe - STN 网络诱导振荡（Lindahl & Hellgren Kotaleski，2016；Nevado-Holgado 等，2014）。总而言之，我们可以从我们的结果中得出结论，存在解剖基底来维持这些振荡，并且如果没有多巴胺，可能不会阻止它们。

虽然关于帕金森氏病的  $\beta$  振荡讨论更为频繁，但  $\theta$  振荡却伴随着非常典型的病理缺陷-步态冻结。临床研究表明，冷冻导致  $\theta$  振荡增加，这被称为“原地颤抖”（Plamen, Olivier 和 Thomas，2006 年；Shine 等，2014 年）。有人假设 STN-GPe 网络中的振荡相互作用是这些振荡的基础（Shine 等，2013）。我们的结果表明，当两个动作表示之间存在竞争时，振荡就会显现出来（见图 5）。

因此看来，与帕金森氏病的病理生理状况相似，在多巴胺耗尽的情况下，arkypallidal 回 TA 神经元是  $\theta$  振荡的一种新型潜在来源。但是它们是如何产生的？我们的结果清楚地揭示了原因-多巴胺缺乏。众所周知，多巴胺会调节纹状体中 SPN 的兴奋性（Harsing & Zigmond，1997；Humphries, Lepora 等，2009），我们的结果表明，pal 神经元能够提高或降低 SPN 的活性。通过他们的巨大预测。我们的结果表明，去除多巴胺可能会在高显着性竞争性输入过程中改变 SPN 的兴奋性，从而导致“纹状体开启”和“纹状体关闭”条件之间的连续切换（转换为在其“上”和“下”之间切换）州（Kasanez, Riquelme, O'Donnell 和 Murer，2006；Wilson & Groves，1981），这些州也会参与 STN-GPe，从而在网络中引起  $\theta$  振荡。纹状体，皮层和丘脑的节律性输入可能参与帕金森氏振荡中的 STN-globuspallidus 网络（Nevado-Holgado 等人，2014）的建议证实了这种可能性。此外，在 STN - GPe - GPi/SNr 网络中看到的这些振荡（见图 5（E）和（F））与在这些原子核中观察到的高水平同步振荡（包括  $\theta$  谱带）相吻合。帕金森病（Tachibana, Iwamuro, Kita, Takada 和 Nambu，2011；Weinberger 和 Dostrovsky，2011）。

我们的模型还提出了 PD 治疗中长期存在的悖论的可能解释。目前通过 STN 的病变和深脑刺激缓解帕金森氏症的治疗方法存在不一致之处-STN 的病变或其活动性增强（通过高频深部脑刺激）都会减轻帕金森氏症的症状（Benabid, Chabardes），Mitrofanis 和 Pollak, 2009; Okun 和 Vitek, 2004）。我们的结果还表明，在模型中模拟这些条件（在多巴胺耗尽的条件下产生振荡）可以重新消除振荡并改善选择（请参见结果和图 5（G），（H）和 S4）。我们用于纹状体转换的网络架构（图 10（A））表明，损害 STN 会导致 GPeTA 的激活程度降低，从而阻止 SPN 的抑制，这意味着纹状体转换架构将被简单地绕过-从而防止网络振荡。我们的几个逐步模型都支持此假设，这些模型缺少 GPeTA 神经元，例如 GPeTI - GPeTI 逐步模型。尽管没有纹状体开关网络，但是该模型本身可以执行动作选择，也可以执行 GPR 模型（图 6（A） - （D））。

另一方面，STN 的高频刺激会“接通”GPeTA-但这也会激活 GPeTI 神经元，这将在控制 STN 激发以及抑制和“接通”过程中发挥作用。GPeTA 神经元。我们推测，STN 中 GPeTA 的这种激活及其 TI 神经元对其兴奋性的调节，将抑制纹状体中的 SPN，以防止由于缺乏多巴胺而在“开”和“关”状态之间发生振荡交换。

最后，关于大量 pal 投射到纹状体的优先目标，到目前为止，还没有明确的共识。然而，有证据表明它们不仅针对 SPN 的棘突，而且还针对不同的中间神经元亚型（Burke 等人，2017;Glajch 等人，2016;Hegeman 等人，2016;Mallet 等人，2012）。我们仅对 SPNs 的弥散性苍白抑制投影建模。最终的模型为 SPN 提供了重量更轻的方舟突投影效果最佳（请参见“结果”），这证实了解剖学证据表明该投影并非是纹状体 SPN 独有的。

#### 4.4 GPeTA 主要从 GPeTI 神经元获得信息

我们的结果表明，与 GPeTA-GPeTA 连接相比，GPeTI-GPeTA 连接的可能性更高。在逐步模型中，两种途径均表现出相似的性能（见图 6（A） - （D）），随后的组合模型表明 GPeTA-GPeTA 途径无作用。此外，TA - TA 的重量变化不会导致性能发生任何变化。但是，GPeTI - GPeTA 途径是纹状体开关网络的重要组成部分，使 TI 神经元能够控制 TA 神经元。虽然众所周知 GPe 神经元会接受局部侧支，但 GPeTA 神经元的局部侧支输入的组织尚不清楚。但是，已知 TI 神经元发出的局部侧支比 TA 神经元多（Mallet 等，2012），并且它们也是主要的亚群，表明 TI-TA 连接的可能性更高。这使我们能够预测 TI-TA 途径的可能性更大，这也与 Lindahl 和 Hellgren Kotaleski（2016 年）的观点一致，后者预测了 TI-TA 之间的联系会更牢固。

#### 4.5 原型 TI 神经元通过逆转促进更好的硬选择

这些仿真中发现的逆转现象是另一个重要结果。GPR 模型仅显示出通道输出随显著性或输入的增加而单调减少。通过包含本质上是原型神经元的反向网络（图 10C），可以逆转这种趋势。

逆转可能发生在几种情况下，其中有些可能不利于选择机制。例如，导致取消选择通道（单通道选择→无选择）。但是，这些情况仅在逐步模型中可见，而在最终模型中未发现，表明它们是由于不完整的建模体系结构所致。在最终模型中，逆转情况完全包括硬选择和软选择两种情况下发生的双通道选择→干扰/失真/切换，尽管在软选择中主要发生（图 7F）。与 GPR 模型相比，这有助于提高模型的性能，因为某些软选择结果已转换为硬选择结果。这也表明，原型神经元通过在高显著性的竞争渠道之间做出“选择”来帮助做出更好的决策。因此，当面对两个可能的动作结果时，原型神经元基本上可以一次“选择”一个。

模拟表明，在内部和外部神经元的种群抑制性连接内，是造成反转现象的原因（图 7 和表 4）。同样明显的是，使用更高的重量，它们可以确保在多巴胺值范围内发生逆转。高权重对于后续组合模型中的反转也必不可少，除了它们有助于提高性能。这种观点认为，在组合模型中，这些途径的权重较高，这与解剖学证据相符，后者显示原型神经元具有更广泛的局部侧支（Sadek 等，2007）。除了内部和外部神经元的抑制性投影之外，外部至内部神经元的抑制性投影对于逆转以及改善模型的性能也至关重要。这三个途径构成了逆转网络的核心方面（图 10C）。

#### 4.6 原型 TI 神经元的纹状体投影可促进一系列多巴胺水平的逆转

外部和内部神经元的纹状体投射似乎起着在多巴胺水平上传播逆转现象的关键作用（图 7 和表 4）。在多巴胺水平低  $DA \leq 0.3$  时，外神经元向选择途径的投射（STRD1）引起逆转；对于从  $DA \geq 0.3$  开始，外神经元向控制途径的投射（STRD2）引起逆转。内部神经元向选择和控制途径的纹状体投射导致中值多巴胺（ $0.2 \leq DA \leq 0.8$ ）的逆转。这可以使混杂选择“逆转”为在不同水平的多巴胺活性下发生的硬选择结果，从而有助于更优化的选择。

关于原型神经元的纹状体投影，来自（Sadek 等，2007）的数据表明，每 4/8 个外部神经元和 2/9 个内部神经元投射到纹状体。最终模型在匹配相应权重分别为 0.5 和 0.25 时产生了最佳性能。外部神经元纹状体突起的权重较高，会导致完全的软选择，而内部神经元纹状体突起的权重较高，则不会发生选择。因此，最终模型中的最佳性能权重显示出这些途径上可利用的生物学数据的一致性。



#### 4.7 原型 TI 神经种群影响的差异

外部神经元似乎与软选择有关，这是由于它们通过传出而设定的 GPi/SNr 的补充水平降低了。这允许选择具有较低显著性的动作表示。在最终模型中进一步证实了这一点，其中增加了外部 SNr 途径的重量，减少了内部 SNr 途径的重量，从而增加了硬选择性能 H\*MAX（图 2，参见结果）。尽管 H\*MAX 增加了，但  $Wc^*$  却减少了，并且性能低于 GPR 模型。硬选择占主导地位的多巴胺值的范围已大大减小（图 S3F），因为这种情况允许更混杂的选择，从而降低了性能。总体而言，这表明外部神经元可以帮助简化选择，使其成为“软选择器”（图 10（D））。

相比之下，内部神经元似乎与硬选择更为相关（图 10D），因为它们将 GPi/SNr 的张力降低的程度远小于外部神经元。因此，内部神经元仅鼓励选择具有更高显著性的动作，从而减少了混杂的选择-使它们成为“硬选择器”。此外，我们通过运行 Fin2 模型的变体验证了这一点，该模型的内部神经元相对 GPi/SNr 较高，而外部 GPi/SNr 重量较轻。跨多巴胺值的硬选择方案的程度确实增加了。但是，硬选择的最大值小于 Fin1 模型的最大值，Fin1 模型的外部 and 内部神经元的权重等于 GPi/SNr。

总的结论是，外部和内部神经元对软选择和硬选择的不同影响都是促进最佳选择的必要条件。在最终模型中，最佳性能是在这两个路径上具有相等的权重。这使我们能够预测到 GPi/SNr 的外部 and 内部神经元传出的幅度和强度相对相等。到目前为止，尚无证据支持外神经元和内神经元与 GPi/SNr 的外在传出的相对强度的任何差异。

#### 4.8 GPe 对 GPi/SNr 的影响

外部和内部神经元的内部种群抑制途径以及外部-内部途径，随着体重的增加而增加了 GPi/SNr 的张力值，这导致达到选择阈值需要更高的显著性（图 8（A））。GPe 外部和内部神经元向 GPi/SNr 的外在传出往往会降低 GPi/SNr 的强直值，使其更容易达到阈值（图 8（B））。由于半线性神经元的权重变化等效于传入驱动的变化，因此表明存在“推挽”机制，其中，基于特定动作的相对“重要性”，可以通过以下方式增强或减小其选择的可行性：原型神经元。这揭示了一种额外的机制，通过该机制，GPe 可以维持对 GPi/SNr 的操作控制；如果没有 GPe 原型神经元，则不会调制 GPi/SNr 的强直活性水平。GPe 的病变研究导致 GPi/SNr 的强直性活动水平显著增加，并加重了帕金森氏症状（Zhang, Russo, Mewes, Rye 和 Vitek, 2006 年）。我们的研究结果一致，即外 SNr 和内

SNr 途径的损伤导致“推”机制的丧失，从而导致选择困难。外部 SNr 通路病变会降低软选择的能力，而内部 SNr 通路病变会降低硬选择的能力。内外途径的病变导致“牵引”机制的丧失以及逆转的丧失。

## 5、总结

这些模拟揭示了 GPe 在基底神经节中的重要性及其在动作选择中的关键和无数作用。它似乎是基底神经节的“控制中心”，对其他基底神经节核的功能有相当大的影响。结果显示，GPe 控制纹状体，GPi/SNr 以及先前模型中的 STN（Gurney 等，2001a）。特别是，典型的 GPeTI（外部/内部）神经元似乎是“控制者”，对不同亚核以及纹状体 TA 神经元保持纹状体的操作控制。他们可以使用 arky pallidal 神经元来打开或关闭纹状体，可以通过设置 GPi/SNr 的强直活动水平来影响选择，并且可以通过逆转来优化动作选择。

这意味着 GPe 不能建模为简单的统一中继核。相反，每个亚群在行动选择中起着独特而直接的作用。arkypallidal 神经元显然对纹状体有很大的影响，当有更多的数据可用于它们的连通性时，必须将它们纳入未来的模型中。我们的模型允许统一 GPe 中神经元组织的两个层次-原型神经元和外部/内部神经元。原型神经元的这些亚型对动作选择的影响也有所不同。纹状体 SNc 中的原型神经元以及强直性多巴胺能活性也可能在探索行为中起作用。此外，它们以“推拉”方式调节输出核（GPi/SNr）的活性水平的能力也可能表明其在学习中的作用。因此，间接途径似乎是经典的“不行”途径，其功能范围也更广。总体而言，模拟强化了动作选择作为基底神经节的主要功能的假设。

展望未来，模拟结果提出了新的问题。例如，arkypallidal 神经元抑制动作表征的能力以及 STN-GPe 原型网络“使用”此功能的能力，引发了一个问题，即这些决定是否在基底神经节水平上做出？GPe，尤其是原型神经元本身是否参与决策？还是它们只是中继输入？正如我们的模拟结果所暗示的那样，GPe 在行动选择中所扮演的角色范围广，暗示着决策中更积极的角色，而不仅仅是中继其他地方做出的决策。尽管我们已经在很大程度上建模了迄今为止已知的 GPe 的内在连通性，但我们仍未捕获到连通性。但是，必须在更广泛的皮质和丘脑环以及其他基底神经节核的内在和外连通性的环境中模拟提出的扩展架构。

最后，GPe - STN - GPi/SNr 网络参与产生振荡，尤其是纹状体的 arky pallidal 投射，要求对基底神经节（如帕金森氏病）的病理状况进行更全面的电路检查。这些结果可以作为临床评估以及对这些病理状况的补救措施的有用指示。但是，与我们的所有结果一样，我们希望将其扩展并针对新数据进行进一步测试。

## 致谢

我们感谢以下赠款赞助商：欧洲 Horizon2020 框架计划（赠款 720270（人类大脑计划 SGA1），赠款 785907（人类大脑计划 SGA2）），瑞典研究委员会和瑞典电子科学研究中心。我们也感谢 Brita Robertson 博士和副教授 Peter Wallén 博士对手稿的评论。

## 附录 A. 补充数据

可在 <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2018.10.003> 上在线找到与本文相关的补充材料。

part in the decision-making? Or are they merely relaying inputs? The range of roles the GPe has in action selection as suggested by our simulation results, hint at a more proactive role in decision-making rather than being just a relay of decisions made elsewhere. Although we have modelled to a considerable extent, the intrinsic connectivity of the GPe known till date, we are yet to capture the connectivity *in toto*. The extended architecture proposed however, must be simulated in the much wider contexts of cortical and thalamic loops as well as the intrinsic and extrinsic connectivity of other basal ganglia nuclei.

Finally, the involvement of the GPe–STN–GPI/SNr network in generating oscillations and in particular, the arky pallidal projections to striatum, demand for more comprehensive circuit investigations in pathological conditions of the basal ganglia like Parkinson's disease. These results can act as useful pointers for clinical assessment as well as remedy for these pathological conditions. However, as with all our results, we look forward to their being extended and tested further against new data.

## Acknowledgements

We acknowledge the following grant sponsors: European Horizon 2020 Framework Programme (Grant 720270 (Human Brain Project SGA1), Grant 785907 (Human Brain Project SGA2)), the Swedish Research Council and the Swedish e-Science Research Center. We are also grateful for comments on the manuscript by Dr. Brita Robertson and Associate professor Dr. Peter Wallén.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2018.10.003>.

## References

- Abdi, A., Mallet, N., Mohamed, F. Y., Sharott, A., Dodson, P. D., Nakamura, K. C., ... & Magill, P. J. (2015). Prototypic and arky pallidal neurons in the dopamine-intact external globus pallidus. *Journal of Neuroscience*, *35*(17), 6667–6688.
- Akkal, D., Burbaud, P., Audin, J., & Bioulac, B. (1996). Responses of substantia nigra pars reticulata neurons to intrastriatal D1 and D2 dopaminergic agonist injections in the rat. *Neuroscience Letters*, *213*(1), 66–70.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*(1), 357–381. PMID: 3085570.
- Bahuguna, J., Tetzlaff, T., Kumar, A., Hellgren Kotaleski, J., & Morrison, A. (2017). Homologous basal ganglia network models in physiological and Parkinsonian conditions. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *11*, 79.
- Barto, A. G. (1994). Reinforcement learning control. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(6), 888–893. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0959438894901384>.
- Barto, A. G., & Mahadevan, S. (2003). Recent advances in hierarchical reinforcement learning. *Discrete Event Dynamic Systems*, *13*(4), 341–379. <https://doi.org/10.1023/A:1025696116075>.
- Beiser, D. G., & Houk, J. C. (1998). Model of cortical-basal ganglionic processing: Encoding the serial order of sensory events. *Journal of Neurophysiology*, *79*(6), 3168–3188.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *8*(1), 67–81. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442208702916>.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovlin, H., Abeles, M., et al. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and Parkinsonian primates. *Trends in Neurosciences*, *21*(1), 32–38. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016622369701151X>.
- Berthet, P., Lindahl, M., Tully, P. J., Hellgren-Kotaleski, J., & Lansner, A. (2016). Functional relevance of different basal ganglia pathways investigated in a spiking model with reward dependent plasticity. *Frontiers in Neural Circuits*, *10*, 53.
- Bevan, M. D., Booth, P. A. C., Eaton, S. A., & Bolam, J. P. (1998). Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *Journal of Neuroscience*, *18*(22), 9438–9452.
- Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J., & Wilson, C. J. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences*, *25*(10), 525–531.
- Blenkinsop, A., Anderson, S., & Gurney, K. (2017). Frequency and function in the basal ganglia: the origins of beta and gamma band activity. *The Journal of Physiology*, *595*(13), 4525–4548.
- Bogacz, R., Martin Moraud, E., Abdi, A., Magill, P. J., & Buaufreton, J. (2016). Properties of neurons in external globus pallidus can support optimal action selection. *PLoS Computational Biology*, *12*(7), 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005004>.
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. C., & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, *196*(4), 527–542. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19640527.x>.
- Brown, J. W., Bullock, D., & Grossberg, S. (2004). How laminar frontal cortex and basal ganglia circuits interact to control planned and reactive saccades. *Neural Networks*, *17*(4), 471–510.
- Burke, D. A., Rotstein, H. G., & Alvarez, V. A. (2017). Striatal local circuitry: A new framework for lateral inhibition. *Neuron*, *96*(2), 267–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.019>.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*, *17*(8), 1022–1030. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3743>.
- Chakravarthy, V. S., & Balasubramani, P. P. (2013). Basal ganglia system as an engine for exploration. In D. Jaeger, & R. Jung (Eds.), *Encyclopedia of computational neuroscience* (pp. 1–15). New York, NY: Springer New York.
- Chakravarthy, V. S., Joseph, D., & Bapi, R. S. (2010). What do the basal ganglia do? A modeling perspective. *Biological Cybernetics*, *103*(3), 237–253. <https://doi.org/10.1007/s00422-010-0401-y>.
- Chang, H., Wilson, C., & Kitai, S. (1981). Single neostriatal efferent axons in the globus pallidus: a light and electron microscopic study. *Science*, *213*(4510), 915–918.
- Chersi, F., Mirrolli, M., Pezzulo, G., & Baldassarre, G. (2013). A spiking neuron model of the cortico-basal ganglia circuits for goal-directed and habitual action learning. *Neural Networks*, *41*(Supplement C), 212–224. Special issue on autonomous learning.
- Corbit, V. L., Whalen, T. C., Zitelli, K. T., Crilly, S. Y., Rubin, J. E., & Gittis, A. H. (2016). Pallidostriatal projections promote beta oscillations in a dopamine-depleted biophysical network model. *Journal of Neuroscience*, *36*(20), 5556–5571.
- Damodaran, S., Cressman, J. R., Jedrzejewski-Szmek, Z., & Blackwell, K. T. (2015). Desynchronization of fast-spiking interneurons reduces beta band oscillations and imbalance in firing in the dopamine-depleted striatum. *Journal of Neuroscience*, *35*(3), 1149–1159.
- Dodson, P. D., Larvin, J. T., Duffell, J. M., Garas, F. N., Doig, N. M., Kessar, N., ... & Magill, P. J. (2015). Distinct developmental origins manifest in the specialized encoding of movement by adult neurons of the external globus pallidus. *Neuron*, *86*(2), 501–513.
- Frank, M. J. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: A neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(1), 51–72.
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks*, *19*(8), 1120–1136. *Neurobiology of decision making*.
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly, R. C. (2004). By carrot or by stick: Cognitive reinforcement learning in Parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940–1943.
- Freeze, B. S., Kravitz, A. V., Hammack, N., Berke, J. D., & Kreitzer, A. C. (2013). Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *Journal of Neuroscience*, *33*(47), 18531–18539.
- Gillies, A. J., & Willshaw, D. J. (1998). A massively connected subthalamic nucleus leads to the generation of widespread pulses. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *265*(1410), 2101–2109. URL <http://rsps.royalsocietypublishing.org/content/265/1410/2101>.
- Gillies, A. J., Willshaw, D., & Li, Z. (2002). Subthalamic–pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, *269*(1491), 545. URL <http://rsps.royalsocietypublishing.org/content/269/1491/545.abstract>.
- Glajch, K. E., Kolver, D. A., Hegeman, D. J., Cui, Q., Xenias, H. S., Augustine, E. C., ... & Chan, C. S. (2016). Npas1+ pallidal neurons target striatal projection neurons. *Journal of Neuroscience*, *36*(20), 5472–5488. URL <http://www.jneurosci.org/content/36/20/5472>.
- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 220–227. Fifty years of dopamine research.
- Grillner, S. (2003). The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*, 573 EP. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1137>.
- Grillner, S., Ekeberg, Ö., Manira, A. E., Lansner, A., Parker, D., Tegnér, J., et al. (1998). Intrinsic function of a neuronal network – a vertebrate central pattern generator. Published on the World Wide Web on 8 April 1998.1. *Brain Research Reviews*, *26*(2), 184–197. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017398000022>.

- Grillner, S., Hellgren, J., Ménard, A., Saitoh, K., & Wikström, M. A. (2005). Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum. *Trends in Neurosciences*, 28(7), 364–370. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223605001293>.
- Grillner, S., & Robertson, B. (2016). The basal ganglia over 500 million years. *Current Biology*, 26(20), R1088–R1100.
- Gurney, K. N., Humphries, M. D., & Redgrave, P. (2015). A new framework for cortico-striatal plasticity: Behavioural theory meets in vitro data at the reinforcement-action interface. *PLoS Biology*, 13(1), 1–25.
- Gurney, K. N., Humphries, M., Wood, R., Prescott, T. J., & Redgrave, P. (2004). Testing computational hypotheses of brain systems function: a case study with the basal ganglia. *Network. Computation in Neural Systems*, 15(4), 263–290.
- Gurney, K. N., Prescott, T. J., & Redgrave, P. (1998). The basal ganglia viewed as an action selection device. In L. Niklasson, M. Bodén, & T. Ziemke (Eds.), *ICANN 98: Proceedings of the 8th international conference on artificial neural networks* (pp. 1033–1038). London: Springer London.
- Gurney, K. N., Prescott, T. J., & Redgrave, P. (2001a). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biological Cybernetics*, 84(6), 401–410.
- Gurney, K. N., Prescott, T. J., & Redgrave, P. (2001b). A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biological Cybernetics*, 84(6), 411–423.
- Harsing, L. H., Jr., & Zigmond, M. (1997). Influence of dopamine on GABA release in striatum: evidence for D1–D2 interactions and non-synaptic influences. *Neuroscience*, 77(2), 419–429.
- Hegeman, D. J., Hong, E. S., Hernández, V. M., & Chan, C. S. (2016). The external globus pallidus: progress and perspectives. *European Journal of Neuroscience*, 43(10), 1239–1265.
- Hernández, V. M., Hegeman, D. J., Cui, Q., Kelver, D. A., Fiske, M. P., Glajch, K. E., ... & Chan, C. S. (2015). Parvalbumin + neurons and Npas1 + neurons are distinct neuron classes in the mouse external globus pallidus. *The Journal of Neuroscience*, 35(34), 11830.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., & Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*, 80(3), 953–978.
- Humphries, M., & Gurney, K. (2002). The role of intra-thalamic and thalamocortical circuits in action selection. *Network. Computation in Neural Systems*, 13(1), 131–156. PMID: 11873842.
- Humphries, M., Khamassi, M., & Gurney, K. (2012). Dopaminergic control of the exploration–exploitation trade-off via the basal ganglia. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 9. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2012.00009>.
- Humphries, M., Lepora, N., Wood, R., & Gurney, K. (2009). Capturing dopaminergic modulation and bimodal membrane behaviour of striatal medium spiny neurons in accurate, reduced models. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 3, 26.
- Humphries, M. D., Stewart, R. D., & Gurney, K. N. (2006). A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 26(50), 12921–12942.
- Humphries, M. D., Wood, R., & Gurney, K. (2009). Dopamine-modulated dynamic cell assemblies generated by the {GABAergic} striatal microcircuit. *Neural Networks*, 22(8), 1174–1188. Cortical microcircuits.
- Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., Walters, J. R., Courtemanche, R., Boraud, T., Goldberg, J., et al. (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: Evidence from whole animal and human recordings. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9240–9243.
- Kalva, S. K., Rengaswamy, M., Chakravarthy, V. S., & Gupte, N. (2012). On the neural substrates for exploratory dynamics in basal ganglia: A model. *Neural Networks*, 32, 65–73. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608012000603>.
- Kamali Sarvestani, I., Lindahl, M., Hellgren Kotaleski, J., & Ekeberg, Ö. (2011). The arbitration–extension hypothesis: a hierarchical interpretation of the functional organization of the basal ganglia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 13.
- Kasanez, F., Riquelme, L. A., O'Donnell, P., & Murer, M. G. (2006). Turning off cortical ensembles stops striatal up states and elicits phase perturbations in cortical and striatal slow oscillations in rat in vivo. *The Journal of Physiology*, 577(1), 97–113. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.113050>.
- Kim, H. F., & Hikosaka, O. (2015). Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain*, 138(7), 1776–1800. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv134>.
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., et al. (2010). Regulation of Parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466(7306), 622–626.
- Lindahl, M., & Hellgren Kotaleski, J. (2016). Untangling basal ganglia network dynamics and function: Role of dopamine depletion and inhibition investigated in a spiking network model. *eNeuro*, 3(6).
- Lindahl, M., Kamali Sarvestani, I., Ekeberg, Ö., & Kotaleski, J. (2013). Signal enhancement in the output stage of the basal ganglia by synaptic short-term plasticity in the direct, indirect, and hyperdirect pathways. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7, 76.
- Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., ... & Magill, P. J. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*, 74(6), 1075–1086.
- Mallet, N., Schmidt, R., Leventhal, D., Chen, F., Amer, N., Boraud, T., et al. (2016). Arkyppallidal cells send a stop signal to striatum. *Neuron*, 89(2), 308–316.
- Mandali, A., Rengaswamy, M., Chakravarthy, V. S., & Moustafa, A. A. (2015). A spiking basal ganglia model of synchrony, exploration and decision making. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 191. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2015.00191>.
- Mastro, K. J., Bouchard, R. S., Holt, H. A. K., & Gittis, A. H. (2014). Transgenic mouse lines subdivide external segment of the Globus Pallidus (GPe) neurons and reveal distinct GPe output pathways. *Journal of Neuroscience*, 34(6), 2087–2099.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), 381–425.
- Moolchand, P., Jones, S. R., & Frank, M. J. (2017). Towards a computational account of theta band (4–8 Hz) power modulation in the subthalamic nucleus under response conflict. No. 336.10. Society for Neuroscience Abstract.
- Nevado-Holgado, A. J., Mallet, N., Magill, P. J., & Bogacz, R. (2014). Effective connectivity of the subthalamic nucleus–globus pallidus network during Parkinsonian oscillations. *The Journal of Physiology*, 592(7), 1429–1455. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2013.259721>.
- Okun, M. S., & Vitek, J. L. (2004). Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: Update and controversies. *Movement Disorders*, 19(4), 375–389. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20037>.
- Plamen, G., Olivier, D., & Thomas, W. (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement Disorders*, 21(10), 1566–1577. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21033>.
- Planert, H., Berger, T. K., & Silberberg, G. (2013). Membrane properties of striatal direct and indirect pathway neurons in mouse and rat slices and their modulation by dopamine. *PLoS One*, 8(3), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057054>.
- Prescott, T. J., Gurney, K., & Redgrave, P. (2002). *The basal ganglia: The handbook of brain theory and neural networks* (2nd Ed.). Cambridge: MIT Press.
- Prescott, T. J., Montes González, F. M., Gurney, K., Humphries, M. D., & Redgrave, P. (2006). A robot model of the basal ganglia: Behavior and intrinsic processing. *Neural Networks*, 19(1), 31–61. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608005001589>.
- Redgrave, P., & Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), 967–975.
- Redgrave, P., Prescott, T., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009–1023.
- Rivlin-Etzion, M., Marmor, O., Heimer, G., Raz, A., Nini, A., & Bergman, H. (2006). Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 629–637. Motor systems/neurobiology of behaviour.
- Roessner, V., Plessen, K. J., Rothenberger, A., Ludolph, A. G., Rizzo, R., Skov, L., ... & Hoekstra, P. J. (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(4), 173–196. <https://doi.org/10.1007/s00787-011-0163-7>.
- Sadek, A. R., Magill, P. J., & Bolam, J. P. (2007). A single-cell analysis of intrinsic connectivity in the rat globus pallidus. *Journal of Neuroscience*, 27(24), 6352–6362.
- Saunders, A., Huang, K. W., & Sabatini, B. L. (2016). Globus pallidus externus striatal neurons expressing parvalbumin interconnect the subthalamic nucleus and striatal interneurons. *PLoS One*, 11(2), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149798>.
- Schroll, H., & Hamker, F. (2013). Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 122.
- Schroll, H., Vitay, J., & Hamker, F. H. (2012). Working memory and response selection: A computational account of interactions among cortico-basalganglio-thalamic loops. *Neural Networks*, 26(Supplement C), 59–74.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1–27.
- Shine, J. M., Handojoseno, A. M. A., Nguyen, T. N., Tran, Y., Naismith, S. L., Nguyen, H., et al. (2014). Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of freezing of gait in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 125(3), 569–576. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245713010420>.
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Bolitho, S. J., Gilat, M., Pearson, M., ... & Lewis, S. J. G. (2013). Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, 136(4), 1204–1215. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt049>.
- Stephenson-Jones, M., Samuelsson, E., Ericsson, J., Robertson, B., & Grillner, S. (2011). Evolutionary conservation of the basal ganglia as a common vertebrate mechanism for action selection. *Current Biology*, 21(13), 1081–1091. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982211005288>.
- Stewart, T., Bekolay, T., & Eliasmith, C. (2012). Learning to select actions with spiking neurons in the basal ganglia. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 2.

- Szydlowski, S. N., Pollak Dorocic, I., Planert, H., Carlén, M., Meletis, K., & Silberberg, G. (2013). Target selectivity of feedforward inhibition by striatal fast-spiking interneurons. *Journal of Neuroscience*, 33(4), 1678–1683. URL <http://www.jneurosci.org/content/33/4/1678>.
- Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M., & Nambu, A. (2011). Subthalamo-pallidal interactions underlying Parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*, 34(9), 1470–1484. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07865.x>.
- van Albada, S., & Robinson, P. (2009). Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I: Firing rates in healthy and Parkinsonian states. *Journal of Theoretical Biology*, 257(4), 642–663.
- Wahlstrom, D., Collins, P., White, T., & Luciana, M. (2010). Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: Behavioral implications and issues in assessment. *Brain and Cognition*, 72(1), 146–159. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027826260900205X>.
- Weinberger, M., & Dostrovsky, J. O. (2011). A basis for the pathological oscillations in basal ganglia: the crucial role of dopamine. *Neuroreport*, 22(4), 151–156. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076312/>.
- Wilson, C. J., & Groves, P. M. (1981). Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Research*, 220(1), 67–80. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899381902110>.
- Wylie, S., van den Wildenberg, W., Ridderinkhof, K., Bashore, T., Powell, V., Manning, C., et al. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia*, 47(1), 145–157.
- Yoon, D. Y., Gause, C. D., Leckman, J. F., & Singer, H. S. (2007). Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: A postmortem analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 255(1), 50–56. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X07000949>.
- Zhang, J., Russo, G. S., Mewes, K., Rye, D. B., & Vitek, J. L. (2006). Lesions in monkey globus pallidus externus exacerbate Parkinsonian symptoms. *Experimental Neurology*, 199(2), 446–453. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488606000136>.