
Principle of neural computation

负负得正：电耦合和抑制耦合的同步神经元簇放电

When two wrongs make a right: synchronized neuronal bursting from combined electrical and inhibitory coupling

The screenshot shows the Royal Society Publishing website interface. At the top, there is a navigation bar with 'THE ROYAL SOCIETY PUBLISHING' logo, 'All Journals' dropdown, 'Brought to you by South China University of Technology', and social media icons. Below the navigation bar, there are links for 'Home', 'Content', 'Information for', 'About us', 'Sign up', and 'Propose an issue'. The main content area features the journal title 'PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A' and the subtitle 'MATHEMATICAL, PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES'. The article details include the title 'When two wrongs make a right: synchronized neuronal bursting from combined electrical and inhibitory coupling', authors 'Reimbay Reimbayev, Kevin Daley and Igor Belykh', and the publication date '15 May 2017' with a DOI link. On the right, there is a 'Statistics from Altmetric' widget showing a score of 1.

原著 Reimbay Reimbayev, Kevin Daley and Igor Belykh
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

Philosophical Transactions
<https://royalsociety.org/journals/>

Author information

When two wrongs make a right: synchronized neuronal bursting from combined electrical and inhibitory coupling

Cite this article: Philosophical Transactions 375.2096 (2017) 20160282.

<http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2016.0282> Accepted: 8 March 2017

Reimbay Reimbayev, Kevin Daley and Igor Belykh

Department of Mathematics and Statistics and Neuroscience Institute, Georgia State University, 30 Pryor Street, Atlanta, GA 30303, USA

(Received 9 August 2014; revised manuscript received 8 June 2015; published 29 June 2015)

摘要【ABSTRACT】

哺乳动物中枢神经系统的同步皮层活动对感觉、协调和运动功能至关重要。在新皮层产生同步突触输入的神经元机制远未被完全理解。在这篇文章中，我们研究了突发神经网络中同步的出现，这是电连接和抑制连接的高度非平凡的组合效应。我们报告了一个违反直觉的发现，即电耦合和抑制耦合可以在一系列参数中协同诱导鲁棒同步，其中电耦合单独促进反相峰发放，抑制诱导反相簇发放。我们揭示了潜在的机制，它使用电耦合和抑制耦合的隐藏属性之间的平衡来共同作用，以同步神经元的簇放电。我们表明，这种平衡是由控制同步簇发放节奏的自耦合系统的占空比控制的。

1 引言【INTRODUCTION】

神经元同步已被证明是人类认知加工、记忆和运动功能和功能障碍的核心 [1, 2]。同步在海马神经网络中起着积极的作用，创伤性脑损伤导致的海马神经网络的破坏已被证明严重损害了损伤后多年的认知加工和记忆功能 [3]。与此同时，众所周知，同步神经元放电会诱发病理性大脑状态，尤其是在癫痫和帕金森震颤期间 [4-7]。特别是，癫痫被广泛认为是一种动态网络疾病，其特征是同步神经元活动的短脉冲和称为癫痫发作的长事件。这种异常的同步要么位于大脑的特定区域，产生简单的局灶性癫痫发作，要么扩散到整个大脑区域，通常使患者瘫痪，导致复杂的全身性癫痫发作 [7]。尽管在治疗和理解癫痫发作的起源方面取得了相当大的进展，但为什么大脑的广大区域变得容易兴奋和容易同步的问题仍然没有解决。

文献 [8-20] 广泛研究了在简单和复杂的峰发放和簇发放神经网络中同步节律的出现。当神经元活动在静息期和快速重复峰发放之间交替时，簇发放发生 [21-23]。有实验证据表明，癫痫发作伴随着神经元簇发放活动的变化 [24, 25]，其中单个峰发放起着重要作用。与同步行为非常简单的峰发放神经元相反，耦合簇发放神经元能够产生各种形式的神经元同步。这些包括单个峰发放的同步、当峰发放保持解锁时仅峰发放包络同步的突发同步以及完全同步。神经元同步的开始是由单个神经元的内在动力学、突触连接的类型和网络结构之间的非平凡相互作用控制的。

电连接和突触连接通常在诱导同步或反相峰发放和簇发放中扮演不同的角色 [26-32]。与有利于神经元同步的缓慢或延迟抑制连接形成对比 [33-37]，已知快速非延迟抑制在具有纯抑制突触的网络中促进成对反相簇发放 [8]。除非每个神经元都有一个以上的慢内在变量，否则一对具有快速非延迟抑制连接的峰发放神经元总是如此 [35]。在某些簇发放细胞模型的网络中，弱快速非延迟互惠抑制有利于同相簇发放和反相簇发放的共存；然而，同相节奏是脆弱的，有一个小盆地的吸引力 [38, 39]。在最近的一项工作中，我们已经表明，与人们的预期相反，对簇发放神经元的兴奋网络增加成对排斥抑制可以诱导同步 [40, 41]。这种协同效应源于不同类型簇发放之间的转换，由强兴奋性-抑制性突触耦合引起。

许多实验发现表明哺乳动物中枢神经系统中 γ -氨基丁酸能中间神经元存在电耦合 [42]，特别是在同一类别的新皮质神经元中 [43]。发现具有快速抑制突触的低阈值峰发放新皮质中间神经网络通过同步电耦合局部连接，这种现象可能是强连接皮层子网协调的核心 [44]。事实上，已知新皮层中的 γ -氨基丁酸能网络控制峰发放时间，并影响整个新皮层的节律形成，尽管这种抑制性神经元的数量相对较少 [45]。值得注意的是，研究表明， γ -氨基丁酸抑制电流和缝隙连接耦合是大鼠海马中间神经元同步簇发放所必需的 [26]。占空比的作用，即神经元簇放电周期的一部分，在促进成对抑制和缝隙连接网络的反相簇放电中的作用，在前面已经讨论过了 [46]。研究表明，短占空比可以使抑制网络中的反相簇放电不稳定，但增加电耦合可以使反相模式重新稳定 [46]。

在这篇论文中，我们有助于进一步理解具有间隙连接（电连接）和抑制连接的簇发放神经网络中的合作动力学。我们报告了一个非平凡的联合耦合同步机制，其中电连接和抑制连接可以在一系列参数中协同诱导同步簇放电，其中电耦合单独促进反相峰放电，抑制诱导反相簇放电。“负负得正”的同步机制基于以下特性：(1) 微弱的电耦合稳定簇放电，但使峰发放同步不稳定；(2) 抑制通常促进反相簇放电，但在初始条件接近时稳定峰发放同步。两个耦合的联合作用利用两个世界中的最佳者来促进同步簇发放，只要保留联合耦合的排斥和吸引分量之间的平衡。通过分析和数值计算，我们证明了这种平衡是由控制同步簇发放节律的自耦系统的占空比控制的。

这种协同同步效应不同于先前在化学和电突触结合的网络中观察到的效应 [30-32]。更具体地说，研究表明 [30] 在已经显著抑制网络的基础上增加少量的电耦合比同步抑制耦合增加非常大的量更能提高同步性。值得注意的是，在这种网络环境中，每种突触都单独促进同步，但最终的效果要明显得多。还证明了 [31, 32] 在峰发放细胞网络中结合电突触和抑制可以增强同步性，而电突触本身会阻碍同步性。为了使这一特性成立，电突触和化学突触的耦合强度应该足够强。在这种情况下，电突触和抑制突触可能都促进同步，也可能相互竞争，一个是吸引力，而另一个排斥细胞。相比之下，本文报道的协同效应是由电突触和化学突触在一系列耦合强度下的非线性相互作用引起的，其中两个突触单独阻碍了完全同步。发现的协同效应是由于簇发放细胞在簇发放和峰发放水平上的非线性相互作用，在峰发放细胞网络或神经元的降相模型中没有观察到。在这方面，我们的研究和我们以前的工作 [40, 41] 促进了考虑神经元峰发放和簇发放的详细生物物理模型的使用。

本文的布局如下。首先，在第 2 节中，我们描述了单个神经元和网络模型。在第 3 节中，我们报道了在最简单的具有电连接和抑制连接的双神经元网络中观察到的同步效应。我们还使用庞加莱映射来演示共存锁相状态的数量是如何作为抑制耦合强度的函数而变化的。然后，我们使用网络系统的慢-快分解来隔离电耦合和抑制耦合对同步突出现象的影响。第 4 节介绍了同步簇发放解稳定性的变分方程，并通过平均突触项的计算及其对同步簇发放占空比的依赖来解释主要的同步机制。在第 5 节中，我们证明了协同效应也存在于更大的网络中，并确定了具有最高和最低同步突发恢复能力的网络拓扑。第六章对所得结果进行了简要讨论。附录 A 包含强电耦合在 Sherman 细胞同步簇放电中的稳定作用的严格证明。最后，附录 B 描述了我们研究中使用的数值方法。

2 网络模型

我们考虑一个具有电突触和抑制突触的非 HH 型神经元模型网络 [47]:

$$\left. \begin{aligned} \tau \frac{dV_i}{dt} &= F(V_i, n_i, S_i) + g_{el} \sum_{j=1}^N c_{ij} (V_j - V_i) + g_{inh} (E_{inh} - V_i) \sum_{j=1}^N d_{ij} \Gamma(V_j) \\ \tau \frac{dn_i}{dt} &= G(V_i, n_i) \equiv n_\infty(V_i) - n_i \\ \tau_s \frac{dS_i}{dt} &= H(V_i, S_i) \equiv S_\infty(V_i) - S_i, \quad i, j = 1, \dots, N \end{aligned} \right\} \quad (2.1)$$

第 i 个细胞的内在动力学由膜电位 V_i 表示，门控变量 n_i 和 S_i 分别表示快钾电流和慢钾电流的开启概率。函数 $F(V_i, n_i, S_i) = -[I_{Ca}(V_i) + I_K(V_i, n_i) + I_S(V_i, S_i)]$ 描述了三种内在电流：快钙电流 I_{Ca} 、持续钾电流 I_K 、和慢钾电流 I_S ，电流如下所示：

$$I_{Ca} = \bar{g}_{Ca} m_\infty(V_i) (V_i - E_{Ca}), \quad I_K = \bar{g}_K n_i (V_i - E_K) \quad \text{and} \quad I_S = \bar{g}_S S_i (V_i - E_K) \quad (2.2)$$

根据 HH 公式，快电流和慢电流的激活和失活的稳态值由玻尔兹曼方程表示为 V_i 的函数，

$$\begin{aligned} m_\infty(V_i) &= \left[1 + \exp\left(\frac{(-20 - V_i)}{12}\right) \right]^{-1}, \\ n_\infty(V_i) &= \left[1 + \exp\left(\frac{(-16 - V_i)}{5.6}\right) \right]^{-1} \\ S_\infty(V_i) &= \left[1 + \exp\left(\frac{(-35.245 - V_i)}{10}\right) \right]^{-1}. \end{aligned} \quad (2.3)$$

其他固有参数的选择和固定如下： $\tau = 20(ms)$ ， $\tau_S = 10000(ms)$ ， $g_{Ca} = 3.6(nS)$ ， $E_{Ca} = 25(mV)$ ， $g_K = 10(nS)$ ， $E_K = 75(mV)$ ， $g_S = 4(nS)$ 。网络的单个单元 (2.1)，为 Sherman 细胞模型 [47]，最初是为了模拟胰腺 β 细胞的电活动而引入的。众所周知，该模型表现出不同类型的簇发放，如方波簇发放、高位平台簇发放和伪平台簇发放 [48]，并经常被用作描述簇发放神经元和网络的神经计算特性的一般 HH 型模型 [23]。在给定的一组参数中，未耦合的细胞产生方波簇放电 [21](图 1)。大参数 $S = 10000(mV)$ 的存在使系统 (2.1) 慢-快，使得 (V, n) -方程表示二维快速“峰发放”子系统； S 方程对应于缓慢的一维“簇发放”系统。动力学以快速 (V, n) -子系统零值线 h_∞ 为中心。 S 方程的 h_∞ 和零值线 S_∞ 之间的交产生了一个鞍形不动点 [40]。

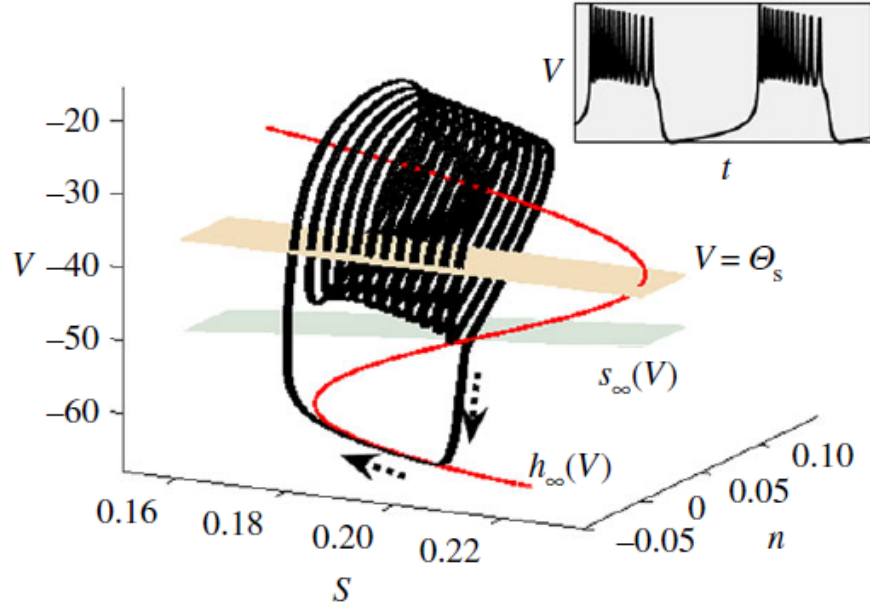


图 1: $g_{inh} = 0(nS)$ 和 $g_{el} = 0(nS)$ 的非耦合 Sherman 模型 (2.1) 中的方波簇发放。(主图) 虚线示意性地表示了簇发放解的轨迹。平面 $V = \Theta_s = -40(mV)$ 对应于突触阈值。(插图) 对应的方波簇放电时间序列。

细胞是完全相同的，电 (g_{el}) 和抑制 (g_{inh}) 突触的耦合强度对于每种类型的耦合是一致的。细胞 i 和 j 之间的电耦合是通过膜电位 V_i 和 V_j 之间的差异来模拟的。为了使化学突触抑制，反转电位选择在 $E_{inh} = 75(mV)$ 的水平，使得对于 V_i 的所有允许值， $E_{inh} < V_i(t)$ 。抑制耦合是瞬时的、非延迟的；Heaviside 函数的平滑近似用于模拟突触耦合函数 $\Gamma(V_j) = 1/[1 + \exp(-10(V_j - \Theta_S))]$ ，称为快速阈值调制 [9]。突触阈值 $\Theta_S = -40(mV)$ 的选择应确保单个细胞簇发放中的峰发放能够越过阈值 (图 1)。因此，突触前细胞 j 中的峰发放激活进入突触后细胞 i 的突触电流 (通过 $\Gamma(V_j)$ 从 0 切换到 1)。

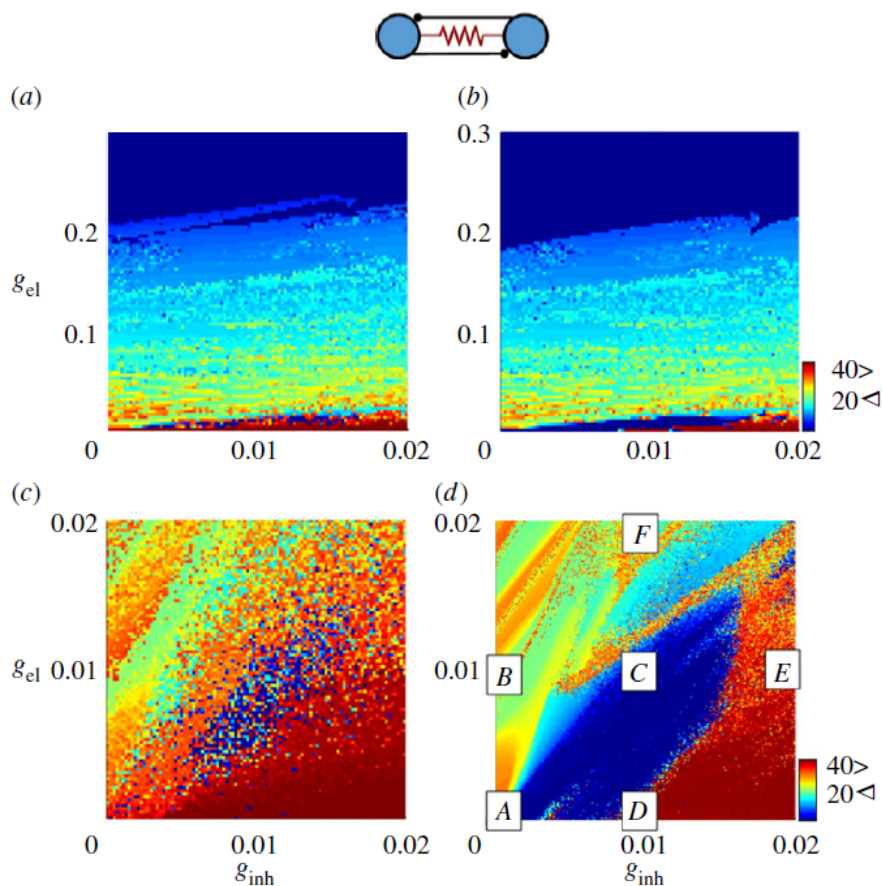


图 2: 在双细胞网络中, 电突触和抑制突触对完全同步的联合作用。彩条表示电压差 $\Delta V = |V_1 - V_2|(mV)$, 过去三个簇发放时间的平均值。黑色 (蓝色) 区域对应于零电压差 (完全同步)。深灰色 (红色) 表示反相簇发放, 最大电压差 (约为 $40mV$)。 (a,b) 从初始条件建立相位锁定, 其中第一个小区处于活动峰发放阶段, 而第二个小区处于静息阶段 (a), 初始条件接近完全同步 (b)。 (c,d) 相应顶部图表的放大图。同步和反相簇发放并存。分散的黑色 (蓝色) 区域 (c) 对应于从不利的初始条件开始的完全同步。当细胞从接近的初始条件开始时, 同步效应更加明显, 如黑色 (蓝色) 舌状区域 (d) 所示。对应于点 A 的参数 ($g_{inh} = 0.0001(nS); g_{el} = 0.0001(nS)$); b ($g_{inh} = 0(nS); g_{el} = 0.01(nS)$); C ($g_{inh} = 0.01(nS); g_{el} = 0.01(nS)$); d ($g_{inh} = 0.01(nS); g_{el} = 0(nS)$); E ($g_{inh} = 0.02(nS); g_{el} = 0.01(nS)$) 和 F ($g_{inh} = 0.01(nS); g_{el} = 0.02(nS)$)。

在 (2.1) 中, $N \times N$ 连接矩阵 $C = (c_{ij})$ 和 $D = (d_{ij})$ 分别描述了电突触和抑制突触的网络结构。电耦合矩阵 $C = (c_{ij})$ 是对称的, 因为电耦合总是无方向的, 使得如果神经元 i 从神经元 j 接收输入, 则 $c_{ij} = c_{ji}$ 和 $c_{ij} = 1$ 。电网络的节点可以具有不同的阶数, 并且接收不同数量的输入。抑制耦合矩阵 D 可以是非对称的, 从而允许相互耦合和单向耦合。如在矩阵 C 中, 如果神经元 i 接收来自神经元 j 的输入, $d_{ij} = 1$; 否则, $d_{ij} = 0$ 。我们要求连通矩阵 D 的所有行和都等于 k_{inh} 。这个特性意味着抑制网络上的每个细胞都接收来自其他细胞的 k_{inh} 输入, 并且这个数目对于每个细胞是一致的。这个要求是同步子空间存在的必要条件 $M = V_1 = \dots = V_N = V(t), n_1 = \dots = n_N = n(t), S_1 = \dots = S_N = S(t)$, 这定义了细胞间的完全同步。完全同步细胞的动力学由以下系统控制:

$$\tau \frac{dV}{dt} = F(V, n, S) + k_{inh} g_{inh} (E_{inh} - V) \Gamma(V), \tau \frac{dn}{dt} = G(V, n), \tau_s \frac{dS}{dt} = H(V, S) \quad (2.4)$$

值得注意的是, 由于额外的抑制性突触项的存在, 同步行为不同于 $g_{inh} = 0$ 和 $g_{el} = 0$ 的未耦合细胞。当 $V_i = V_j$ 时, 由于电耦合消失, 系统 (2.2) 中不存在电耦合项。因此, 改变抑制耦合的强度可以改变同步动力学。在下文中, 我们将表明, 由适度弱抑制耦合引起的这些变化导致系统 (2.2) 中同步突发的占空比的微小变化, 并导致稳定的同步。

3 Tug-of-war synchronization effect of combined coupling

我们从最简单的网络 (2.1) 开始, 其中两个细胞通过 $k_{inh}=1$ 的电连接和抑制连接对称耦合。我们将研究这种网络, 揭示联合耦合的协同效应, 并描述其稳定机制。然后我们将证明这种效应也存在于更大的网络中, 并讨论网络结构的作用。

3.1 多稳定性和 emergent 同步簇发放

图 2 显示了两个神经细胞网络中同步簇发放的开始, 作为电耦合 (g_{el}) 和抑制 (g_{inh}) 耦合强度的函数。图 2a,b 表明, 超过阈值 $g_{el} 0.18$ 的强电耦合在没有抑制 ($g_{inh} = 0$) 的情况下使细胞同步。正如人们所预料的那样, 对强电耦合增加抑制会阻碍完全同步, 并逐渐增加电耦合 g_{el} 的阈值。附录 A 包含电耦合阈值上限的严格推导, 这是在没有抑制的情况下稳定同步所需的。该分析界限非常保守, 与实际阈值 $g_{el} 0.18$ 相比, $g_{el}=3.925$ 时产生同步阈值 (图 2)。然而, 它严格地证明了当达到阈值时, 电耦合总是促进同步。惊讶的是, 存在一系列弱得多的电耦合 $g_{el} \in (0, 0.02)$ (图 2c, d), 其中单独的电耦合总是阻碍同步, 但是抑制的增加可以产生完全的同步。通过计算同步解的最大横向李雅普诺夫指数, 验证了在区间 $g_{el} \in (0, 0.02)$ 内增加电耦合使同步解更加不稳定的事实, 该最大横向李雅普诺夫指数在区间 $g_{el} \in (0, 0.02)$ 内为正且单调增加 (图 3)(横向李雅普诺夫指数的计算细节在附录 B 中给出)。请注意, 一旦电耦合变得更强并超出该耦合间隔, 其排斥力就会变得有吸引力并促进同步, 最终将完全同步稳定在阈值 $g_{el} 0.18$ 。

图 2c, d 还表明, 根据耦合强度和初始条件, 单独抑制可以促进或破坏完全同步。当一个细胞最初处于峰发放阶段, 而另一个细胞处于静止不活动状态时, 抑制还会阻碍同步, 并在没有电耦合的情况下促进反相采用发放 (参见图 2c 中与 g_{inh} 轴相邻的深灰色 (红色) 区域)。当两个细胞开始彼此靠近时, 抑制在峰发放之间可以通过非线性相互作用的机制促进完全同步, 如 [38, 39] 所述。为了使这个性质成立, 抑制耦合必须很弱, 使得 $g_{inh} \in (0, 0.008)$ (参见图 2d 中邻近 g_{inh} 轴的黑色 (蓝色) 舌状区域)。与初始条件无关, g_{inh} 的进一步增加导致抑制去同步化。值得注意的是, 电耦合和抑制耦合的结合 (其中每个突触单独阻碍完全同步) 可以促进同步, 而不管初始条件如何 (参见图 2c, d 中的黑色 (蓝色) 区域), 即使当细胞从接近的初始条件开始时同步

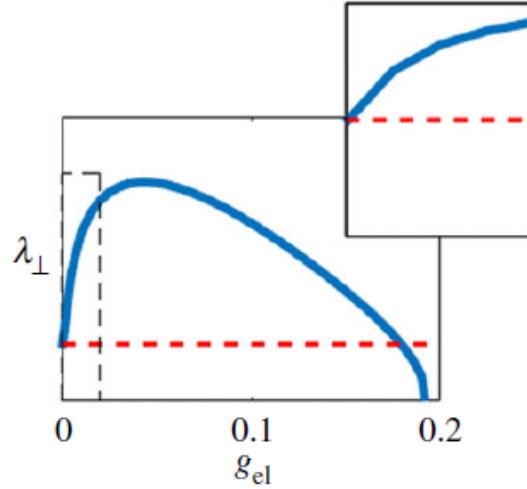


图 3: 最大横向 Lyapunov 指数 λ_{\perp} 仅有电连接 ($g_{in}=0$) 的双细胞网络中同步解的稳定性。正 (负) 值表示同步的不稳定性 (稳定性)。从 0 开始增加 g_{el} 首先使电耦合在适度耦合的范围内使单元去同步化 (见缩放区域 $g_{el} \in (0, 0.02)$), 其中 λ_{\perp} 的相关性在 g_{el} 是单调的)。超过 0.04 的任何进一步增加都会使电耦合同步, 因为 Lyapunov 指数变得不太正。缩放区域对应于图 2c 中的热图。

效果更明显。图 2d 说明了在点 C 处“负负得正”时的协同效应, 这对应于排斥电耦合和抑制耦合的联合吸引作用。请注意在点 B 和 D 处同步的不稳定性, 其中电耦合和抑制耦合单独破坏了完全同步。我们对从点 B 通过点 C 到点 E 的转变特别感兴趣。沿着水平线 $g_{el} = 0.01$ 的这种转变对应于这样一种途径, 其中排斥电耦合首先与弱同步抑制竞争 (在范围 $g_{inh} \in (0, 0.008)$ 内), 然后与排斥抑制协同作用以促进同步 (点 C), 最后以线性方式与排斥抑制合作以促进反相簇发放 (点 E)。类似地, 沿垂直线 $g_{inh} = 0.01$ 从点 C 到点 F 的转变伴随着从点 D 的反相簇发放到点 C 的完全同步的转变, 并回到点 F 的异相簇发放。这里, 从 0 增加 g_{el} 使单独的电耦合更加排斥 (图 3); 然而, 当结合 $g_{inh} = 0.01$ 时的 (排斥) 抑制时, 它产生稳定的同步区域。因此, 同样的力量可以转换它们的稳定和不稳定的作用, 类似于玩拔河。除了完全同步和反相簇发放共存之外, 组合耦合还可以诱导多个共存的锁相状态, 如图 4 所示。

我们的目标是解释这种违反直觉的协同效应, 并揭示耦合系统的性质 (2.1), 这使得组合耦合具有吸引力。为了实现这一目标, 我们将首先使用庞加莱映射来描述两个相互作用的细胞之间的相位差, 以揭示多稳态锁相状态的存在及其对电耦合和抑制耦合强度的依赖性 (有关相位如何引入和计算的详细信息, 请参见 8)。图 4a 说明了 40 次簇发放后两个细胞之间的相位差是如何稳定的。要跳过的簇发放数量 ($k=40$) 选择得足够大, 以避免瞬态阶段。请注意, B-C-E 跃迁 (见图 2) 源于锁相状态, 在该状态下, 电耦合本身往往会建立簇发放同步; 同时, 它促进反相峰发放 (图 4a,(B))。将抑制增加到点 C (见图 2), 使簇发放活动相内的峰发放同步 (图 4a,(C))。进一步地增加 g_{inh} 到点 E 使完全同步不稳定, 并建立接近反相簇发放的锁相状态 (图 4a,(E))。值得注意的是, 当单独作用时, 电耦合和抑制耦合的影响是不稳定的, 但完全同步。电耦合促进 (不稳定) 簇发放 (峰发放) 同步, 而抑制则相反, 促进峰发放同步并阻碍簇发放同步。这表明了两种耦合的联合作用是如何稳定完全同步的。为了进一步验证这一观察结果和分离电耦合和抑制耦合的影响, 我们将使用双细胞耦合系统的慢-快分解 (2.1)

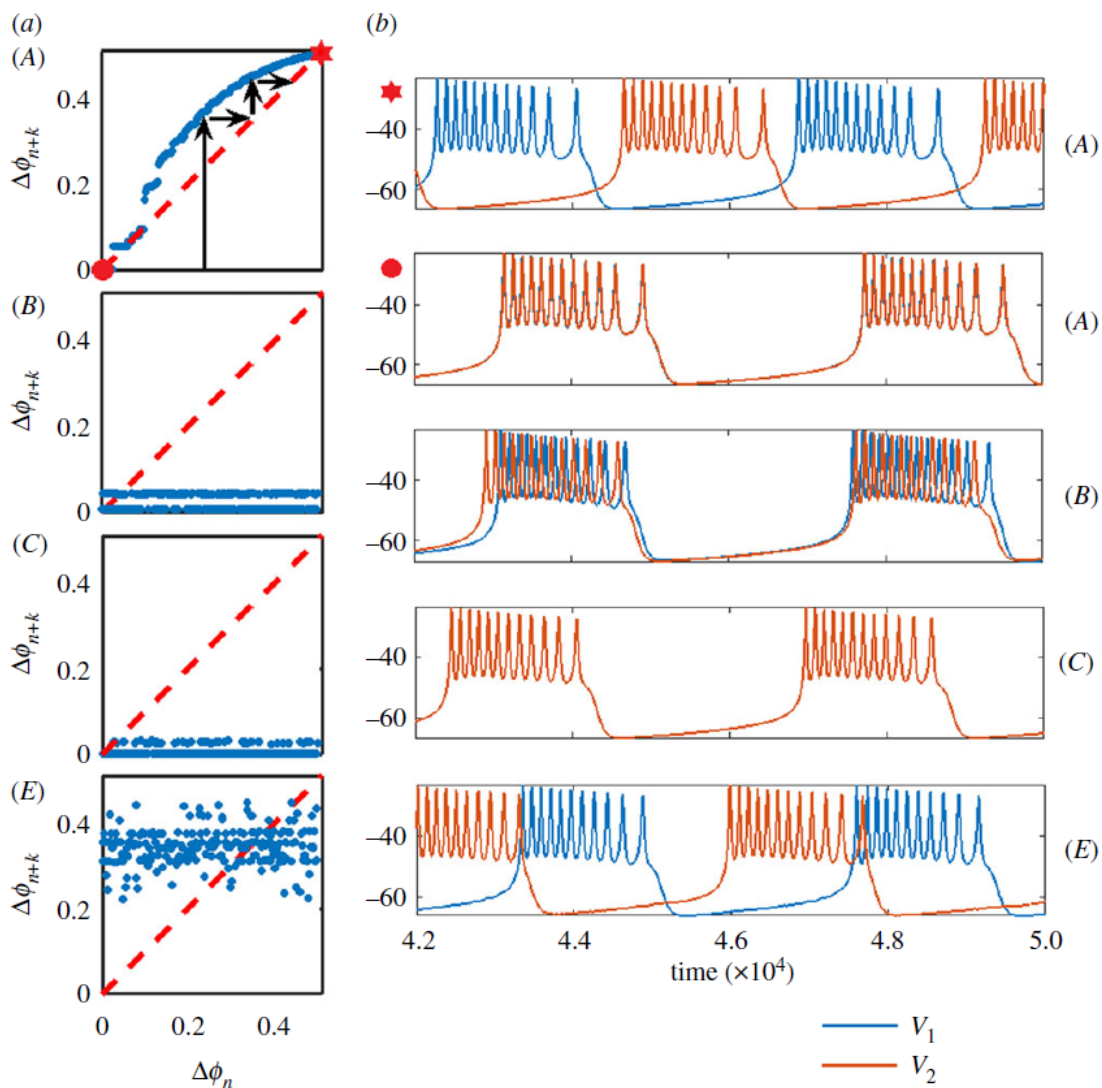


图 4: 双细胞网络中相位差演变的庞加莱图和相应的电压轨迹。在 $k = 40$ 时, 初始相位差 $\Delta\phi_n$ (水平轴) 与 k 个簇放电后相位差的关系 $\Delta\phi_{n+k}$ 。相位差标准化为 1, 其中零相位差 $\Delta\phi = 0$ 对应于完全同步和 $\Delta\phi = 0.5$ 表示反相簇发放。图 $\Phi(\Delta\phi)$ (实线) 与对角线 (虚线) 产生锁相状态。(a) 图 A、B、C 和对应于图 2 中的点 A、B、C 和。(一) 微弱的电突触和抑制突触产生多个锁相状态, 作为相位图的不动点。这些包括稳定的反相簇发放 (星形)、完全同步 (实心圆) 和不稳定状态 $\Delta\phi_n \approx 0.015$, 将稳定态的吸引盆地分开。注意一个大得多的反相簇发放吸引盆。网图上的箭头线说明了从给定的初始条件 (a) 到反相状态的收敛。反相簇发放和完全同步共存的电压轨迹 (b)。(B) 电耦合诱发相位锁定, 脉冲之间的相位差很小; 然而, 簇发放串中的峰发放是反相的。(C) 与大盆引力稳定完全同步。(E) 锁相用 $\Delta\phi_n \approx 0.4$, 接近反相簇发放。点云而不是基线相移曲线源于细胞占空比的变化和在识别相移上簇发放周期的初始比率与相同量的最终比率时的数值困难。

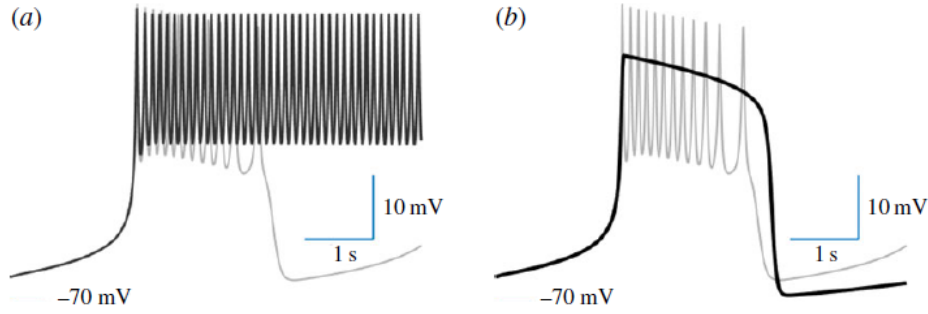


图 5: 将完全耦合的系统转化为两个子系统: 快速 (a) 慢速 (b)。固定慢变量在一个给定的值, $S = 0.18$, 将耦合系统变成一个相互作用的强直峰发放细胞网络。当两个细胞都处于峰发放阶段时, 这个快速系统解释了整个系统中的相互作用。忽略峰发放将耦合系统转化为两个慢弛豫振荡器的网络, 这模拟了细胞之间在簇发放 (峰发放包络) 级别的相互作用。

3.2 从慢-快分解中洞察

为了更好地理解电耦合和抑制耦合在活跃峰发放和静息两个不同阶段对两个细胞动力学的作用, 我们利用方波簇发放的慢-快特性, 将网络动力学分解成快和慢部分 (图 5)。我们选择并将慢变量 S 固定在 $S = 0.18$ 的某个水平, 这对应于峰发放阶段的中间 (见图 1)。这产生了快速 (V_i, n_i) 系统 ($i = 1, 2$), 它们通过电耦合和抑制耦合耦合, 并且模拟了两个细胞的峰发放期间细胞之间的相互作用。类似地, 减小第二个变量 n_i 的时间常数 τ , 我们有效地消除了所有峰发放, 并将耦合系统转变为双张弛振荡器网络。这个网络的目标是在一个小区活动而另一个小区不活动的阶段, 再现整个系统 (2.1) 的协作动态。在这种设置下, 活动细胞保持抑制, 使得只要活动单元处于峰发放阶段, 非活动 (被抑制) 细胞就保持在非活动状态, 从而导致反相簇发放。

这种慢-快分解揭示了电突触和抑制突触对快子系统和慢子系统网络同步性的影响之间的显著差异 (图 6)。在给定的范围内, 电突触总是排斥峰发放并吸引它们的包络 (簇发放) (比较图 6a,c 中的圆和图 6b,d 中的三角形)。与此同时, 抑制连接将峰发放聚集在一起, 但将簇发放推开 (将方块与图表中的菱形相比较)。虽然图 6 的热图可能略有不同, 这取决于 S 的值 (未显示), 但它们在质量上保持相同, 并指示相同的效果。这两种看似相反的电突触和抑制突触结合在一起, 构成了整个系统中丰富的多稳态模式, 并引发了我们称之为“拔河”的同步机制。

4 稳定机制: 为什么占空比很重要?

为了更好地量化稳定性机制并揭示控制完全同步稳定性的耦合系统的性质, 我们使用了无穷小横向扰动的稳定性方程 $\Delta V = V_1 - V_2$, $\Delta n = n_1 - n_2$, $\Delta S = s_1 - s_2$ [13]:

$$\left. \begin{aligned} \tau \frac{d}{dt} \Delta V &= F_V(V, n, S) \Delta V + F_n(V, n, S) \Delta n + F_S(V, n, S) \Delta S \\ &\quad - [g_{inh} \Omega(V) + 2g_{el}] \Delta V \\ \tau \frac{d}{dt} \Delta n &= G_V(V, n) \Delta V + G_n(V, n) \Delta n, \\ \tau \frac{d}{dt} \Delta S &= H_V(V, S) \Delta V + H_S(V, S) \Delta S, \end{aligned} \right\} \quad (4.1)$$

其中 $\Omega(V) = S_1 + S_2$ 其中 $S_1 = \Gamma(V)$ 和 $S_2 = (E_{inh} - V)\Gamma_V(V)$ 是由于抑制耦合的贡献。这里,

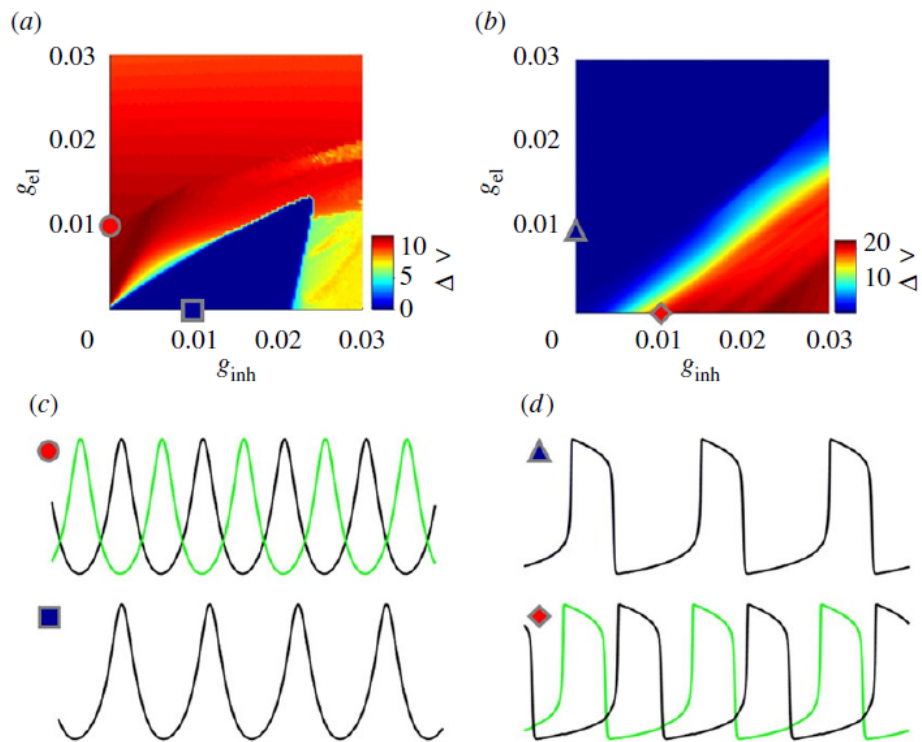


图 6: 电突触和抑制性突触对解剖的快速子系统同步特性的影响。电突触和抑制突触在促进快子系统和慢子系统的同步性方面起着相反的作用。当被分离时, 电突触促进耦合快系统 (a,c) 中的反相峰发放和慢系统 (b,d) 中的同步。抑制耦合在快子系统中诱导峰发放同步, 在慢子系统中促进反相簇放电。热图和颜色编码与图 2 相似。圆圈和三角形对应于图 2 中的点。正方形和菱形表示图 2 中的点。相应的电压轨迹。

$\{V(t), n(t), s(t)\}$ 表示对应于自耦系统 (2.2) 的同步解, Γ_V 是 $\Gamma(V)$ 相对于 V 的偏导数, 完全同步解的稳定性对应于变分方程 (4.1) 零不动点 $\{\Delta V = 0, \Delta n = 0, \Delta S = 0\}$ 。函数 (x) 在变为正值时促进同步的稳定性, 在变为负值时产生不稳定影响 [13]。

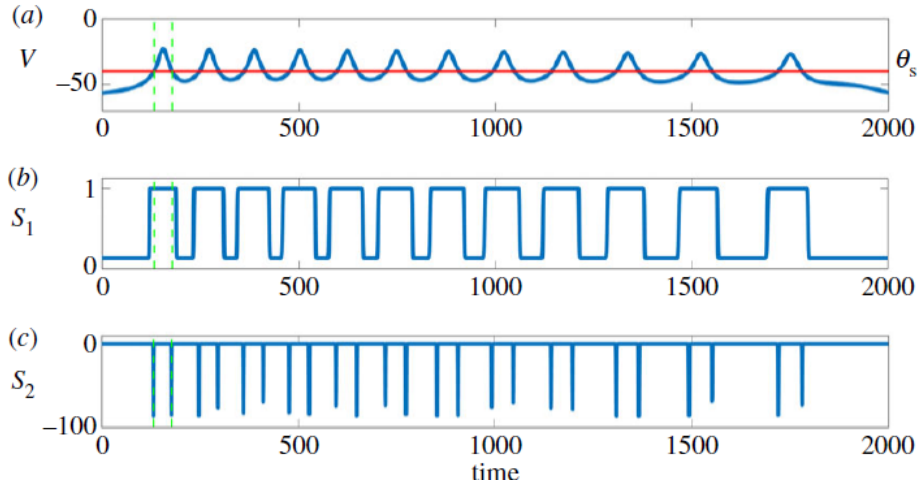


图 7: 抑制性耦合的稳定和去稳定组成。12 个峰的同步簇放电的电压轨迹。水平线表示突触阈值 $\Theta_S = -40(mV)$, 超过该阈值, 抑制激活。(b) 突触项 $S_1 \geq 0$, 促进了峰发放同步, 在一个峰持续期间开启。当电压超过突触阈值时, 不稳定突触项 $S_2 \geq 0$ 开启。

构成 $\Omega(V)$ 的两个项 S_1 和 S_2 在稳定同步中起相反的作用。当电压 $V(t)$ 高于突触阈值 Θ_S 时, 第一 (稳定) 项 $S_1 \geq 0$ 保持开启。第二 (不稳定) 项 $S_2 \leq 0$ 包含导数 $\Gamma_V(V)$, 其在 Θ_S 附近具有负的 peak (在阶跃函数的情况下, $\Gamma_V(V)$ 变为负 δ 函数)。因此, 当峰发放跨越阈值时, 对于接近阈值 Θ_S 的 V 值, S_2 项切换并保持开启 (图 7)。因此, S_1 和 S_2 项相互竞争, 以稳定和去稳定完全同步的节奏。

由于负项 $-2g_{el}\Delta V$, 电耦合对变分方程稳定性的贡献总是有利的。当我们试图量化电耦合固定的 $B-C-E$ 转化 (见图 2) 时, 我们研究了作为抑制突触项 S_1 和 S_2 平均贡献的函数的变分方程 (4.1) 的整体动力学变化 (图 8)。然而, 重要的是要强调, 一旦细胞之间的相位差不再是无穷小的, 变分方程就失去了它们的可信度。因此, 非无穷小电压差的电耦合作用不能从变分方程中评估。正如相图和慢-快分解分析所表明的, 这种作用对于峰发放同步是不稳定的。同样重要的是要强调, 沿 $B-C-E$ 路径从 0 开始增加抑制耦合强度 g_{inh} 会改变自耦系统的动力学特性 (2.2), 并以非线性方式改变同步突发的占空比 (图 8)。这一变化被证明是改变竞争项 S_1 和 S_2 之间平衡的关键量。更短的占空比使合力 $S_1 + S_2$ 的平均贡献最大化, 并导致完全同步。

5 更大的网络

电耦合和抑制耦合的组合效应也存在于更大的网络中 (2.1)。图 9 给出了具有不同电连接和抑制连接网络结构的四小区网络的同步稳定性图。我们以前关于兴奋-抑制网络同步的结果 [41] 表明, 附加抑制连接的结构并不重要, 只有抑制输入的数量控制同步的开始, 独立于网络拓扑的所有其他细节。然而, 只有当同步兴奋连接足够强并形成包含所有细胞的连通图时, 这才是正确的 [41]。

如图 9 所示, 具有局部电连接和抑制连接的稀疏网络拓扑 (图 9d) 具有最大水平和垂直尺寸的稳定区域。

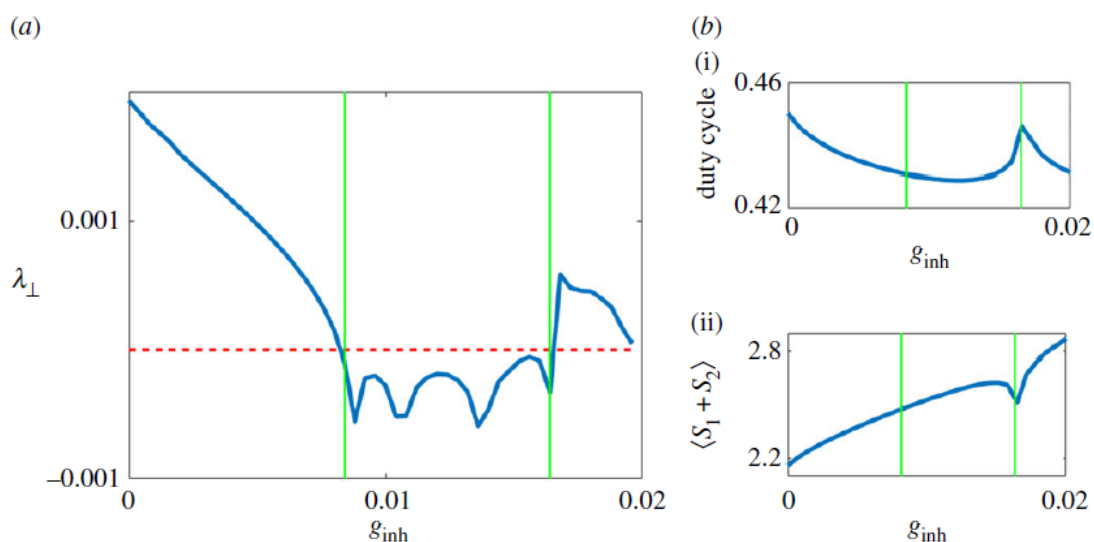


图 8: 最大横向 Lyapunov 指数 λ_{\perp} , 同步簇发放的占空比, 平均突触项 $\langle S_1 + S_2 \rangle$ 作为抑制耦合的函数 (电耦合 $g_{el} = 0.01$ 是固定的; 该图对应于图 2 中的 B-C-E 路线)。虚线 (a) 是 0, 因此代表向稳定同步的过渡, 这发生在当 $\lambda_{\perp} < 0$ 。 $g_{in} \approx 0.009$ 和 $g_{in} \approx 0.017$ 处, λ_{\perp} 的符号改变, 这确定了稳定区域 (见图 2), 并由每个图中的垂直线表示。控制同步解的自耦合系统 (2.2) 的占空比在稳定区域 (b(i)) 内达到最小值。较短的占空比产生在一个振荡周期 (b(ii)) 上平均的突触项 $S_1 + S_2$ 的最大值, 使得抑制耦合的整体稳定效果可以稳定同步解。占空比 (突触项) 大小的急剧下降 (上升) 是由于突发中增加了一个风发放。

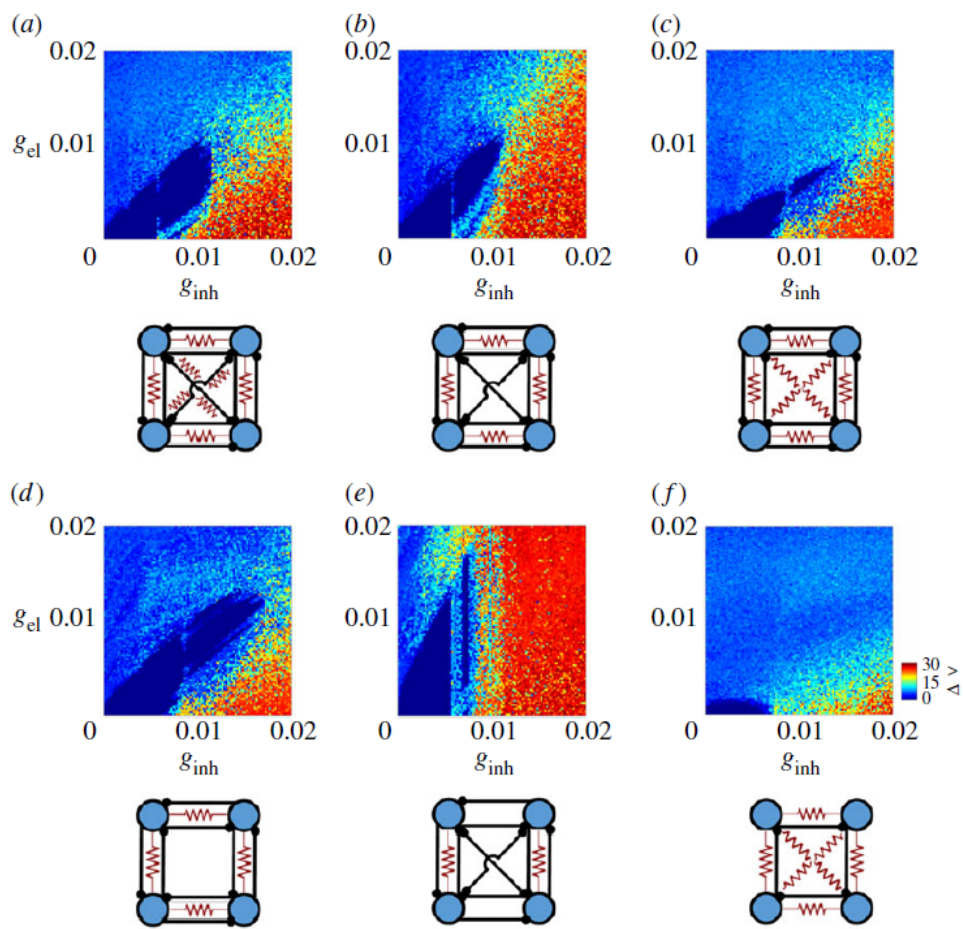


图 9: 四个细胞网络中网络同步的稳定性图，类似于图 2 的热图。各图下方所示的相应拓扑；弹簧状（实心圆）线表示电（抑制）连接。彩条描绘了平均电压差公式 $\sum_{j=i}^n \sum_{i=1}^n (2/n(n+1)) (V_i - V_j)$ (mV)，在四个簇放电周期内计算并平均值。黑色（蓝色）有界区域表示完全同步。注意网络中具有局部电连接和抑制连接的稳定同步的最大区域 (d)；这表明组合协同效应在具有连通图的稀疏配置中最强。

请注意，这个网络中的每个细胞都接收到两个抑制输入，例如 $k_{inh} = 2$ 。与上述兴奋性抑制网络 [41] 中的标度律类似，在网络构型中观察到联合效应的稳定区域的水平大小 (图 9a-c 中的三个网络) 与进入的抑制连接数 k_{inh} 成反比。例如，同时具有全局电连接和抑制连接的网络 (图 9a) 具有稳定区域，其水平尺寸缩小了 3/2 倍，以抵消增加抑制输入数量 (k_{inh}) 的影响，从 2 个 (具有最大稳定区域的局部连接网络) 到 3 个 (全连接四单元网络)。这个标度律源于自耦合系统 (2.2)，它通过 $k_{inh}g_{inh}(E_{inh} - V)\Gamma_V(V)$ 项来控制同步节律，只要 $k_{inh}g_{inh}$ 的数量保持不变，它的影响就保持不变。

同时，电连接和抑制连接的网络结构之间的相互作用及其对同步稳定性的影响非常重要。图 9 表明，全局电连接应由全局抑制连接来补偿，以扩大稳定区域 (见图 9a,c, 网络配置)。请注意，图 9b,e 网络在抑制排斥的区域不表现出联合同步效应。事实上，在图 9b,e 中网络中只有两个电连接不能使所有四个细胞同步簇放电，因此排斥抑制在网络的左侧和右侧之间诱发反相簇放电。图 9d 网络中的电连接的整体结构确实引起簇发放同步 (未示出)；然而，稀疏定向抑制耦合不足以克服电耦合的影响并同步峰发放。因此，无法达到综合效果。

同步与电连接和抑制连接的网络结构之间的相互作用的详细分析超出了本文的范围，将在其他地方进行报告。这种分析可以基于类似于 (4.1) 的变分方程，以及使用李雅普诺夫函数和图理论推理的连接图方法 [49-51] 的应用。

6 结论

我们发现了一种高度非线性的组合电和化学突触效应，在一个参数区域内促进簇放电细胞的同步化，在该区域内，每种类型的突触都会单独破坏同步化。这种“负负得正”的意想不到的效果是由同步突发的占空比突然下降引起的。这种变化可以导致稳定的同步，这是由于慢 (簇发放) 和快 (峰发放) 子系统上的两种耦合类型的可分离和平衡效应，对应于钾和钙离子通道。更准确地说，相当弱的电耦合稳定脉冲同步，但排斥单个峰发放，而抑制则相反，当细胞的相位彼此接近时促进峰发放同步，当细胞之一处于非活动状态时破坏簇发放同步。占空比控制两个相反力之间的脆弱平衡，使得具有较长静止周期的较短占空比增加了电耦合在建立突发同步中的稳定影响。同样，这些短的占空比最大化了抑制对稳定峰发放同步性的影响。这种依赖性不是微不足道的，增加抑制强度会以非线性方式通过自耦合系统改变同步突发的占空比。所观察到的组合效应并不局限于 Sherman 细胞的簇放电网络，而是也存在于例如能够产生方波簇发放的耦合浦肯野神经元模型 [52] 中。我们的初步研究还表明，在包括本征参数和耦合强度在内的小参数失配下，由组合耦合引起的同步簇发放持续存在。

我们的研究加强了以前的工作 [41]，其中表明，由于不同类型的簇发放之间的转换，向簇放电神经元的兴奋网络添加成对排斥抑制可以诱导同步。值得注意的是，抑制性耦合的加入比增强目前的兴奋性连接能更显著地促进同步。与 [41] 中研究的兴奋-抑制网络 (其中兴奋连接是同步的) 相反，本文报道的电耦合和抑制耦合的联合效应源于两种类型的连接，它们都是排斥的。我们对神经元同步的研究为理解突发网络的反直觉动力学奠定了基础，这可能对癫痫网络中的病理同步现象产生有意义的见解。癫痫发作与某些大脑网络的同步状态密切相关。我们的结果和 [41] 一起表明，在试图阻止癫痫发作时促进正常排斥抑制可能会产生诱导病理同步的意外效果。

附录一. 强电耦合的同步作用

在本附录中, 我们严格证明, 只要强电耦合超过同步阈值, 它的同步作用就不会改变。我们推导出一个严格的上限, 在没有抑制性连接的情况下, 电耦合的强度足以在双单元网络 (2.1) 中引起全局稳定的同步。

定理 1: 当 $g_{el} \geq g^*$ 时, 只有电突触的两个相互耦合细胞网络 (2.1) 中的完全同步是全局渐近稳定的, where $g^* = (1/8(E_{Ca} - E_K)) \left[g_K^2 + g_S^2 + 4g_{Ca} \max(m'_\infty)(E_{Ca} - E_K)^2 \right]$ 。

证明: 从系统 (2.1) 中可以看出, 每一个有或没有连接的单个细胞都有一个吸引域: $0 \ll n, S \ll 1, E_K \ll V \ll E_{Ca}$, 这样任何轨迹最终都会收敛到这个域。从今以后, 我们可以假设我们系统变量的所有值都在这个吸引域内。

类似于 (4.1), 我们介绍一下区别 $\Delta V = V_1 - V_2, \Delta n = n_1 - n_2, \Delta S = s_1 - s_2$ 。我们的目标是同步的全局稳定性, 这些差异不必像 (4.1) 中那样是无穷小的。因此, 我们从 $g_{inh} = 0$ 的系统 (2.1) 得到以下差分方程系统:

$$\left. \begin{aligned} \tau \Delta \dot{V} &= F(V_1, n_1, S_1) - F(V_2, n_2, S_2) - 2g_{el} \Delta V \\ \tau \Delta \dot{n} &= G(V_1, n_1) - G(V_2, n_2), \quad \tau \Delta \dot{S} = H(V_1, S_1) - H(V_2, S_2) \end{aligned} \right\} \quad (6.1)$$

为了有明确的存公式 (未打出) 在我们应用中值定理, 使得:

$$\left. \begin{aligned} F(V_1, n_1, S_1) - F(V_2, n_2, S_2) &= F_V(\tilde{V}, \tilde{n}, \tilde{S}) \Delta V + F_n(\tilde{V}, \tilde{n}, \tilde{S}) \Delta n + F_S(\tilde{V}, \tilde{n}, \tilde{S}) \Delta S \\ G(V_1, n_1) - G(V_2, n_2) &= G_V(\tilde{V}, \tilde{n}) \Delta V + G_n(\tilde{V}, \tilde{n}) \Delta n \\ H(V_1, S_1) - H(V_2, S_2) &= H_V(\tilde{V}, \tilde{S}) \Delta V + H_S(\tilde{V}, \tilde{S}) \Delta S \end{aligned} \right\} \quad (6.2)$$

其中, $\tilde{V} \in [V_1, V_2], \tilde{n} \in [n_1, n_2]$ 和 $\tilde{S} \in [S_1, S_2]$ 。严格来说, 函数 F, G, H 的偏导数中的 V, n, S 的值是不一样的。然而, 我们稍后会用相同的保守量来约束它们, 所以我们保留这个被滥用的符号。

计算 (A 1) 中的偏导数和重组项, 得到

$$\left. \begin{aligned} \tau \Delta \dot{V} &= - \left[g_{Ca} \left(m'_\infty(\tilde{V}) (\tilde{V} - E_{Ca}) + m_\infty(\tilde{V}) \right) + g_K \tilde{n} + g_S \tilde{S} + 2g_{el} \right] \Delta V \\ &\quad - g_K (\tilde{V} - E_K) \Delta n - g_S (\tilde{V} - E_K) \Delta S \\ \tau \Delta \dot{n} &= n'_\infty(\tilde{V}) \Delta V - \Delta n, \quad \tau \Delta \dot{S} = S'_\infty(\tilde{V}) \Delta V - \Delta S \end{aligned} \right\} \quad (6.3)$$

为了证明同步的全局渐近稳定性, 当 g_{el} 超过某个临界值时, 证明系统 (A3) $\Delta V = \Delta n = \Delta S = 0$ 的原点为全局稳定的就足够了, 为此, 我们构造了如下形式的李雅普诺夫函数:

$$W(t) = \frac{\tau \Delta V^2}{2(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} + \frac{\tau \Delta n^2}{2} + \frac{\tau_S \Delta S^2}{2} \quad (6.4)$$

其中参数始终大于 E_K 。选择指数 2.5 来最小化同步阈值的界限。

我们需要证明这个二次型相对于系统 (A 3) 轨迹的导数除了原点外处处为负。因此,

$$\begin{aligned} \dot{W} &= - \left[g_{Ca} \left(m'_\infty(\tilde{V}) (\tilde{V} - E_{Ca}) + m_\infty(\tilde{V}) \right) + g_K \tilde{n} + g_S \tilde{S} + 2g_{el} \right] \frac{\Delta V^2}{(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} \\ &\quad - g_K \frac{\tilde{V} - E_K}{(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} \Delta n \Delta V - g_S \frac{\tilde{V} - E_K}{(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} \Delta S \Delta V + n'_\infty(\tilde{V}) \Delta n \Delta V \\ &\quad - \Delta n^2 + S'_\infty(\tilde{V}) \Delta S \Delta V - \Delta S^2 \end{aligned} \quad (6.5)$$

该二次型简化如下:

$$\dot{W} = - [A \Delta V^2 + B \Delta n \Delta V + C \Delta S \Delta V + \Delta n^2 + \Delta S^2] \quad (6.6)$$

其中

$$\begin{aligned} A &= \frac{1}{(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} \left[g_{Ca} \left(m'_{\infty}(\tilde{V}) (\tilde{V} - E_{Ca}) + m_{\infty}(\tilde{V}) \right) + g_K \tilde{n} + g_S \tilde{S} + 2g_{el} \right], \\ B &= \frac{1}{2} \left[g_K \frac{\tilde{V} - E_K}{(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} - n'_{\infty}(\tilde{V}) \right] \quad \text{and} \quad C = \frac{1}{2} \left[g_S \frac{\tilde{V} - E_K}{(E_{Ca} - E_K)^{2.5}} - S'_{\infty}(\tilde{V}) \right]. \end{aligned} \quad (6.7)$$

为了证明二次型 W 是正定的, 我们使用西尔维斯特准则: (1) $A > 0$ (2) $\begin{vmatrix} A & B \\ B & 1 \end{vmatrix} > 0$; and (3) $\begin{vmatrix} A & B & C \\ B & 1 & 0 \\ C & 0 & 1 \end{vmatrix} > 0$

如果最后一个条件为真, 则满足所有条件: $A - B^2 - C^2 > 0$ 。由此可见

$$g_{el} > g^* = \frac{1}{8(E_{Ca} - E_K)} \left[g_K^2 + g_S^2 + 4g_{Ca} \max(m'_{\infty})(E_{Ca} - E)^2 \right] \quad (6.8)$$

其中我们使用了吸收域边界 $\tilde{V} = E_{Ca}$, $\tilde{n} = 1$, $\tilde{S} = 1$ 。与图 2 中所示的数值计算的结合 $g_{el} \approx 0.18$ 相比, 同步阈值结合的理论估计是保守的 ($g_{el} > 3.925$)。然而, 它保证了电耦合只要超过同步阈值就保持同步。我们将读者引向连接图方法 [49-51], 该方法允许我们使用双单元网络的界限 g^* 来计算电耦合的临界值, 该临界值足以在没有抑制的情况下, 在具有任意电连接拓扑的大型 N 单元网络 (2.1) 中实现全局稳定同步。以下命题是连接图方法 [49] 在仅具有电连接的网络 (2.1) 中的直接应用。

定理 2: 如果对于与连接矩阵 C 相关联的连接图上的每个边 k , 无抑制连接 ($g_{inh} = 0$) 的 N 个电耦合 Sherman 模型的网络 (2.1) 中的完全同步是全局渐近稳定的

$$g_{el} > 2g^* b_k / N \quad (6.9)$$

其中 g^* 是定理 A.1 中给出的双细胞网络的边界, 量公式 ($b_k = \sum_{j>i; k \in P_{ij}} |P_{ij}|$) 是通过给定边 k 的所有选定路径 P_{ij} 的长度之和。

证明: 直接来自于连接图方法的主要定理 [49]。在 [49,53] 中给出了给定网络拓扑的图形量计算的更多细节。

附录二. 数值方法

(a) 相位差

用于图 4 中庞加莱映射的相位差公式 $\Delta\phi_n$ 是通过两个细胞中第 n 次簇发放之间的时间延迟引入的。时间延迟在簇放电振荡的整个周期内被标准化。 $\Delta\phi_n = 0$ 对应于完全同步和 $\Delta\phi_n = 0.5$ 表示反相簇放电。当细胞电压从静态增加到辅助阈值 $\Theta_{aux} = -50(mV)$ 时, 任一细胞的簇发放阶段复位为零。辅助阈值 $\Theta_{aux} = -50(mV)$ 的选择应使其位于风发放最小值和静态之间。因此, 当参考细胞的电压从其静止状态增加并越过该阈值时, 是簇发放开始的时间。在 [39] 中可以找到使用该程序计算相位差和庞加莱映射的更多细节。

(b) 横向李雅普诺夫指数

同步稳定性的横向 Lyapunov 指数对应于同步子空间 M 的横向特征向量。当所有 $N - 1$ 横向 Lyapunov 指数为负时, 初始同步误差收敛到零, 产生稳定的同步。图 3 和图 8 中所示的的最大横向 Lyapunov 指数 λ_{\perp}

是通过轨道分离算法 [54] 和数值积分的标准四阶显式龙格-库塔方法从变分方程 (4.1) 的模拟时间序列数据中计算出来的。

REFERENCE

1. Churchland PS, Sejnowski TJ. 1994 The computational brain. Cambridge, MA: The MIT Press.
2. Mizuseki K, Buzsáki G. 2013 Theta oscillations decrease spike synchrony in the hippocampus and entorhinal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369, 20120530. (doi:10.1098/rstb.2012. 0530)
3. Wolf JA, Koch PF. 2016 Disruption of network synchrony and cognitive dysfunction after traumatic brain injury. *Front. Syst. Neurosci.* 10, 43. (doi:10.3389/fnsys.2016.00043)
4. Netoff I, Schiff J. 2002 Decreased neuronal synchronization during experimental seizures. *J. Neurosci.* 22, 7297-7307.
5. Schindler K, Elger C, Lehnertz K. 2007 Increasing synchronization may promote seizure termination: evidence from status epilepticus. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1955-1968. (doi:10.1016/ j.clinph.2007.06.006)
6. Adhikari B, Epstein C, Dhamala M. 2013 Localizing epileptic seizure onsets with Granger causality. *Phys. Rev. E* 88, 030701. (doi:10.1103/PhysRevE.88.030701)
7. Lehnertz K, Ansmanna G, Bialonski S, Dickten H, Geier C, Porz S. 2014 Evolving networks in the human epileptic brain. *Physica D* 267, 7-15. (doi:10.1016/j.physd.2013.06.009)
8. Wang X-J, Rinzel J. 1992 Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons. *Neural Comput.* 4, 84-97. (doi:10.1162/neco.1992.4.1.84)
9. Somers D, Kopell N. 1993 Rapid synchronization through fast threshold modulation. *Biol. Cybern.* 68, 393-407. (doi:10.1007/BF00198772)
10. Canavier CC, Baxter DA, Clark JW, Byrne JH. 1999 Control of multistability in ring circuits of oscillators. *Biol. Cybern.* 80, 87-102. (doi:10.1007/s004220050507)
11. Izhikevich E. 2001 Synchronization of elliptic bursters. *SIAM Rev.* 43, 315-344. (doi:10.1137/S0036144500382064)
12. Dhamala MM, Jirsa V, Ding M. 2004 Transitions to synchrony in coupled bursting neurons. *Phys. Rev. Lett.* 92, 028101. (doi:10.1103/PhysRevLett.92.028101)

-
13. Belykh I, de Lange E, Hasler M. 2005 Synchronization of bursting neurons: what matters in the network topology. *Phys. Rev. Lett.* 94, 188101. (doi:10.1103/PhysRevLett.94.188101)
 14. Coombes S, Bressloff PC (eds). 2005 *Bursting: the genesis of rhythm in the nervous system*. Singapore:World Scientific.
 15. Neiman AB, Russell DF, Yakusheva TA, DiLullo A, Tass PA. 2007 Response clustering in transient stochastic synchronization of coupled neuronal bursters. *Phys. Rev. E* 7, 021908. (doi:10.1103/PhysRevE.76.021908)
 16. Vicente R, Gollo L, Mirasso C, Fischer I, Pipa G. 2008 Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 17 157-17 162. (doi:10.1073/pnas.0809353105)
 17. Belykh I, Hasler M. 2011 Mesoscale and clusters of synchrony in networks of bursting neurons. *Chaos* 21, 016106. (doi:10.1063/1.3563581)
 18. Wojcik J, Clewley R, Schwabedal J, Shilnikov A. 2014 Key bifurcations of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators. *PLoS ONE* 9, e92918. (doi:10.1371/journal.pone.0092918)
 19. Gollo L, Mirasso C, Sporns O, Breakspear M. 2014 Mechanisms of zero-lag synchronization in cortical motifs. *PLoS Comput. Biol.* 10, e1003548. (doi:10.1371/journal.pcbi.1003548)
 20. Amigó JM, Mosqueiro TS, Huerta R. 2015 Predicting synchronization of three mutually inhibiting groups of oscillators with strong resetting. *Appl. Math. Inf. Sci.* 9, 2245-2256. (doi:10.12988/ams.2015.53205)
 11. Izhikevich E. 2001 Synchronization of elliptic bursters. *SIAM Rev.* 43, 315-344. (doi:10.1137/S0036144500382064)
 12. Dhamala MM, Jirsa V, Ding M. 2004 Transitions to synchrony in coupled bursting neurons. *Phys. Rev. Lett.* 92, 028101. (doi:10.1103/PhysRevLett.92.028101)
 13. Belykh I, de Lange E, Hasler M. 2005 Synchronization of bursting neurons: what matters in the network topology. *Phys. Rev. Lett.* 94, 188101. (doi:10.1103/PhysRevLett.94.188101)
 14. Coombes S, Bressloff PC (eds). 2005 *Bursting: the genesis of rhythm in the nervous system*. Singapore:World Scientific.

15. Neiman AB, Russell DF, Yakusheva TA, DiLullo A, Tass PA. 2007 Response clustering in transient stochastic synchronization of coupled neuronal bursters. *Phys. Rev. E* 7, 021908. (doi:10.1103/PhysRevE.76.021908)
16. Vicente R, Gollo L, Mirasso C, Fischer I, Pipa G. 2008 Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 17 157-17 162. (doi:10.1073/pnas.0809353105)
17. Belykh I, Hasler M. 2011 Mesoscale and clusters of synchrony in networks of bursting neurons. *Chaos* 21, 016106. (doi:10.1063/1.3563581)
18. Wojcik J, Clewley R, Schwabedal J, Shilnikov A. 2014 Key bifurcations of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators. *PLoS ONE* 9, e92918. (doi:10.1371/journal.pone.0092918)
19. Gollo L, Mirasso C, Sporns O, Breakspear M. 2014 Mechanisms of zero-lag synchronization in cortical motifs. *PLoS Comput. Biol.* 10, e1003548. (doi:10.1371/journal.pcbi.1003548)
20. Amigó JM, Mosqueiro TS, Huerta R. 2015 Predicting synchronization of three mutually inhibiting groups of oscillators with strong resetting. *Appl. Math. Inf. Sci.* 9, 2245-2256. (doi:10.12988/ams.2015.53205)
21. Rinzel J. 1987 A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. In *Mathematical topics in population biology, morphogenesis, and neurosciences* (eds E Teramoto, M Yamaguti). *Lecture Notes in Mathematics*, no. 71, pp. 251 291. Berlin, Germany: Springer.
22. Terman D. 1991 Hysteresis dynamics, bursting oscillations and evolution to chaotic regimes. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 51, 1418-1450. (doi:10.1137/0151071)
23. Izhikevich E. 2000 Neural excitability, spiking, and bursting. *Int. J. Bifurc. Chaos* 10, 1171-1266. (doi:10.1142/S0218127400000840)
24. Krishnan G, Bazhenov M. 2011 Ionic dynamics mediate spontaneous termination of seizures and postictal depression state. *J. Neurosci.* 24, 8870 8882. (doi:10.1523/JNEUROSCI.6200-10.2011)
25. Frohlich F, Bazhenov M. 2006 Coexistence of tonic firing and bursting in cortical neurons. *Phys. Rev. E* 74, 031922. (doi:10.1103/PhysRevE.74.031922)
26. Skinner FK, Zhang L, Velazquez JL, Carlen PL. 1999 Bursting in inhibitory interneuronal networks: a role for gap-junctional coupling. *J. Comput. Neurosci.* 81, 1274-1283.
27. Lewis T, Rinzel J. 2003 Dynamics of spiking neurons connected by both inhibitory and electrical

coupling. *J. Comput. Neurosci.* 14, 283-309. (doi:10.1023/A:1023265027714)

28. Best J, Borisyuk A, Rubin J, Terman D, Wechselberger M. 2005 The dynamic range of bursting in a model respiratory pacemaker network. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 4, 1107-1139. (doi:10.1137/050625540)

29. Belykh I, Shilnikov A. 2008 When weak inhibition synchronizes strongly desynchronizing networks of bursting neurons. *Phys. Rev. Lett.* 101, 078102. (doi:10.1103/PhysRevLett.101.078102)

30. Kopell N, Ermentrout B. 2004 Chemical and electrical synapses perform complementary roles in the synchronization of interneuronal networks. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101, 15 482-15 487. (doi:10.1073/pnas.0406343101)

31. Pfeuty B, Mato G, Golomb D, Hansel D. 2005 The combined effects of inhibitory and electrical synapses in synchrony. *Neural Comput.* 17, 633-670. (doi:10.1162/0899766053019917)

32. Pfeuty B, Golomb D, Mato G, Hansel D. 2007 Inhibition potentiates the synchronizing action of electrical synapses. *Front. Comp. Neurosci.* 1, 1 8. (doi: 10.3389/neuro.10/008.2007)

33. Van Vreeswijk C, Abbott LF, Ermentrout GB. 1994 When inhibition not excitation synchronizes neural firing. *J. Comput. Neurosci.* 1, 313-321. (doi:10.1007/BF00961879)

34. Terman D, Kopell N, Bose A. 1998 Dynamics of two mutually coupled slow inhibitory neurons. *Physica D* 117, 241 275. (doi:10.1016/S0167-2789(97)00312-6)

35. Rubin J, Terman D. 2000 Geometric analysis of population rhythms in synaptically coupled neuronal networks. *Neural Comput.* 12, 597-645. (doi:10.1162/089976600300015727)

36. Rubin J, Terman D. 2002 Synchronized activity and loss of synchrony among heterogeneous conditional oscillators. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 1, 146-174. (doi:10.1137/S111111110240323X)

37. Elson RC, Selverston AI, Abarbanel HDI, Rabinovich MI. 2002 Inhibitory synchronization of bursting in biological neurons: dependence on synaptic time constant. *J. Neurophysiol.* 88, 1166.

38. Jalil S, Belykh I, Shilnikov A. 2010 Fast reciprocal inhibition can synchronize bursting neurons. *Phys. Rev. E* 81, 045201. (doi:10.1103/PhysRevE.81.045201)

39. Jalil S, Belykh I, Shilnikov A. 2012 Spikes matter for phase-locked bursting in inhibitory neurons. *Phys. Rev. E* 85, 036214. (doi:10.1103/PhysRevE.85.036214)

40. Reimbayev R, Belykh I. 2014 When transitions between bursting modes induce neural synchrony.

Int. J. Bifurc. Chaos 22, 1440013. (doi:10.1142/S0218127414400136)

41. Belykh I, Reimbayev R, Zhao K. 2015 Synergistic effect of repulsive inhibition in synchronization of excitatory networks. *Phys. Rev. E* 91, 062919. (doi:10.1103/PhysRevE.91.062919)

42. Kita H, Kosaka T, Heizman C. 1990 Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain Res.* 536, 1- 15. (doi:10.1016/0006-8993(90)90002-S)

43. Gibson JR, Beierlein M, Connors BW. 1999 Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402, 75-79. (doi:10.1038/47035)

44. Beierlein M, Gibson JR, Connors BW. 2000 A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nat. Neurosci.* 3, 904-910. (doi:10.1038/78809)

45. Fishell G, Rudy B. 2011 Mechanisms of inhibition within the telencephalon: where the wild things are. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 535-567. (doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113717)

46. Bem T, Rinzel J. 2004 Short duty cycle destabilizes a half-center oscillator, but gap junctions can restabilize the anti-phase pattern. *J. Neurophysiol.* 91, 693-703. (doi:10.1152/jn.00783.2003)

47. Sherman A. 1994 Anti-phase, asymmetric and aperiodic oscillations in excitable cells-I. Coupled bursters. *Bull. Math. Biol.* 56, 811-835. (doi:10.1016/S0092-8240(05)80292-7)

48. Tsaneva-Atanasova K, Osinga H, Riel T, Sherman A. 2010 Full system bifurcation analysis of endocrine bursting models. *J. Theor. Biol.* 264, 1133-1146. (doi:10.1016/j.jtbi.2010.03.030)

49. Belykh V, Belykh I, Hasler M. 2004 Connection graph stability method for synchronized coupled chaotic systems. *Physica D* 195, 188-206. (doi:10.1016/j.physd.2004.03.013)

50. Belykh I, Belykh V, Hasler M. 2006 Synchronization in asymmetrically coupled networks with node balance. *Chaos* 16, 015102. (doi:10.1063/1.2146180)

51. Belykh I, Belykh V, Hasler M. 2006 Generalized connection graph stability method for synchronization in asymmetrical networks. *Physica D* 224, 42-51. (doi:10.1016/j.physd.2006.09.014)

52. Kramer MA, Traub RD, Kopell NJ. 2008 New dynamics in cerebellar Purkinje cells: torus canards. *Phys. Rev. Lett.* 101, 068103. (doi:10.1103/PhysRevLett.101.068103)

53. Belykh I, Hasler M, Lauret M, Nijmeijer H. 2005 Synchronization and graph topology. *Int. J. Bifurcation Chaos* 15, 3423-3433. (doi:10.1142/S0218127405014143)

54. Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA. 1985 Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D* 16, 285-317. (doi:10.1016/0167-2789(85)90011-9)