
Principle of neural computation

健康和低多巴胺状态下基底神经节网络的瞬态响应

Transient response of basal ganglia network in healthy and low-dopamine state



bioRxiv
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

HOME | ABOUT | SUBMIT | NEWS & NOTES | ALERTS / RSS
| CHANNELS

Search
Advanced Search

bioRxiv posts many COVID-19-related papers. A reminder: they have not been formally peer-reviewed and should not guide health-related behavior or be reported in the press as conclusive.

New Results

Transient response of basal ganglia network in healthy and low-dopamine state

Kingshuk Chakravarty, Sangheeta Roy, Aniruddha Sinha, Atsushi Nambu, Satomi Chiken, Jeanette Hellgren Kotaleski, Arvind Kumar

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.425413>

This article is a preprint and has not been certified by peer review [what does this mean?].



Abstract Full Text Info/History Metrics

Previous

Next

Posted January 06, 2021.

Download PDF

XML

Email

Share

Citation Tools

COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Subject Area

Neuroscience

原著 Kingshuk Chakravarty, Sangheeta Roy, Aniruddha Sinha¹,
Atsushi Nambu, Satomi Chiken, Jeanette Hellgren Kotaleski,
Arvind Kumar

翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

bioRxiv.org - the preprint server for Biology
<https://www.biorxiv.org/>

Author information

Transient response of basal ganglia network in healthy and low-dopamine state

Article history:

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.425413>; this version posted January 6, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.

Kingshuk Chakravarty^{1,†}, Sangheeta Roy¹, Aniruddha Sinha¹, Atsushi Nambu^{2,3}, Satomi Chiken^{2,3}, Jeanette Hellgren Kotaleski^{4,5}, Arvind Kumar^{4,†}

AFFILIATIONS

¹TCS Research & Innovation, Tata Consultancy Services, Kolkata, India

²Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan.

³Department of Physiological Sciences, SOKENDAI (Graduate University for Advanced Studies), Okazaki, Japan

⁴Dept. of Computational Science 和 Technology, School of Computer Science and Communication, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

⁵Dept. of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

[†]Corresponding author: [AK] arvkumar@kth.se, [KC] kingshuk.chakravarty@tcs.com

摘要 [ABSTRACT]

基底神经节 (BG) 对各种运动和认知功能至关重要。持续低多巴胺 (如帕金森病) 引起的变化, 会导致稳态类活动 (β - 波段振荡) 的异常变化和 BG 的短暂响应。通常, 短暂的皮质刺激会导致黑质网状部的三相响应 (SNr, BG 的输出)。三相响应的性质是由多巴胺水平决定的。虽然人们对 BG 的变化如何导致异常稳态活动已经有了相对较好的理解, 但尚不清楚哪些 BG 相互作用对 BG 的异常瞬态响应至关重要。此外, 尚不清楚稳态活动和瞬态响应异常变化的机制是相同的还是不同的。在这里, 我们使用数值模拟 BG 的网络模型来确定决定瞬态响应形状的关键因素。我们发现, 低多巴胺状态下的 SNr 异常瞬态响应, 涉及到苍白球外段 (GPe) 的内部和 GPe 与丘脑下核 (STN) 之间的直接通路和反复交互作用的改变。我们发现, 从 D2 型棘状投射神经元到 GPe 的连接对瞬时响应的形成是最关键的, 通过将它们恢复到健康水平, 我们可以在低多巴胺状态下恢复瞬时响应的形状。最后, 我们表明, BG 的变化导致异常的瞬态响应也足以产生病理振荡活动。

Significance statement [重要声明]

为了了解低多巴胺 (如帕金森病) 引起的变化如何影响基底神经节 (BG) 功能, 我们需要确定决定 BG 对短暂皮质刺激响应形状的因素。我们发现 BG 的瞬时响应也受到 BG 亚核内反复相互作用的影响, 而不仅仅是前馈途径。我们发现苍白球内的输入和局部连接对形成瞬态响应至关重要。我们还表明, 相同的网络变化可能是病理性 β - 振荡和异常瞬态响应的基础。我们的结果强调了 BG 内复发性连接的重要性, 并提供了 PD 病理活动出现的一致观点。

文章导航

1 引言 [INTRODUCTION]	5
2 材料与方法	5
2.1 神经元模型	5
2.2 突触模型	7
2.3 基底神经节网络	7
3 多巴胺诱导神经元和突触的变化参数	7
3.1 多巴胺对神经元性质的影响	7
3.2 多巴胺对突触权重的影响	12
3.3 外部输入	12
4 我们的模型与 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 的模型之间的主要差异	15
4.1 模型的局限性	15
5 仿真工具	16
6 Data Analysis[数据分析]	16
6.1 瞬态响应分析	16
6.2 全局网络活动	17
7 Results	18
7.1 皮质诱发瞬时 SNr 响应	18
7.2 STN 在 SNr 中引起瞬态响应	18
7.3 皮质刺激强度对瞬态响应的影响	22
7.4 Effect of change in Synaptic connections on cortical evoked transient response in SNr	22
7.5 多巴胺能突触连接恢复对 SNr 瞬态反应的影响	25
7.6 BG 网络的持续活动	26
7.7 纹状体-苍白球和苍白球-下丘脑通路对 β - 振荡的影响	26
7.8 Diversity of transient responses[瞬态响应的多样性]	28
7.9 Discussion[讨论]	29
8 Acknowledgements	31
9 References[参考文献]	31

1 引言 [INTRODUCTION]

帕金森病 (PD) 是一种具有多种认知和运动症状的神经退行性脑病。从病因上说, 该病是由于黑质致密部多巴胺能神经元的进行性丢失。多巴胺影响神经元兴奋性、突触强度和突触可塑性。与此相一致的是, 来自人类患者和动物模型的数据表明, 多巴胺缺乏导致了神经元活动的一些变化, 特别是在基底神经节 (BG)。在 PD 的神经元活动水平上, 苍白球外段 (GPe) 和丘脑底核 (STN) 中同步的 β - 振荡 (15-30Hz) 迸发 (Brown 等人, 2001; Tinkhauser 等人, 2017; Raz 等人, 2000; Mallet 等人, 2008) 随着尖峰迸发的增加而出现 (Tachibana 等人, 2011; Nambu 等人, 2015)。在纹状体, 表达 D2 型多巴胺受体的棘状投射神经元 (D2-SPN) 的放电频率增加, 而 D1-SPN 的放电频率降低 (Mallet 等人, 2006; Sharott 等人, 2017)。此外, 虽然 D2-SPN 的皮质输入增强, 但 D1-SPN 的输入减弱 (Ketzef 等人, 2017; Parker 等人, 2016; Filipovic 等人, 2019)。上述 BG 活动和结构的变化持续存在, 表明 BG 的“操作点”发生了变化。但这些观察并没有提供 PD 行为缺陷与 BG 活性之间的机制联系。

在行为选择或决策任务中, BG 接收来自不同皮层区域的瞬态输入 (Gage 等人, 2010)。因此, 了解在 PD 条件下 BG 网络对短暂皮层输入的反应是如何改变是很重要的。在健康状态下, 短暂的皮层刺激会在 BG 输出核 (即苍白球内段 (GPi) 或黑质网状部 (SNr)) 的群体水平上引起三相响应 (由早期兴奋、抑制和晚期兴奋组成) (Sano 等人, 2013; Chiken 和 Nambu 2013; Ozaki 等人, 2017)。三相响应与 BG 的简单前馈模型的预测一致, 该模型涉及所谓的直接、间接和超直接路径 (Albin 等人, 1989; Jaeger 和 Kita, 2011)。然而, SNr (Sano 和 Nambu, 2019) 或 GPi (Iwamuro 等人, 2017) 中的单个神经元可以显示双相或单相响应。在多巴胺耗尽的情况下, 显示双相和单相响应的神经元的比例发生改变, 从而导致群体响应的改变。

为了确定是什么决定了 BG 瞬态响应的形状, 我们使用了 BG 的计算模型 (Lindahl 和 Kotaleski, 2016)。我们发现, 与实验数据 (Sano 和 Nambu, 2019) 和 BG 前馈模型的预测 (Albin 等人, 1989) 一致, 在健康状态下, 对于短暂的皮质输入, SNr 显示出三相形状的反应。在低多巴胺状态下, 在默认设置下, SNr 瞬态响应是双相的。然而, 通过改变直接和间接途径 (D2-SPN \rightarrow GPe-TI 和 GPe-TI \rightarrow STN) 的突触强度, 即使在低多巴胺状态下也可以观察到三相响应。有趣的是, 我们发现 PD 状态下瞬态响应特性的变化不仅涉及前肢连接 (如 D1-SPN \rightarrow SNr) 的变化, 还包括 BG 亚核内的周期性相互作用, 如 GPe (GPe-TA \rightarrow GPe-TI) 内和 GPe 与 STN 之间的周期性连接 (GPe \rightarrow STN)。接下来, 我们将 D2-SPN 与 GPe (D2-SPN \rightarrow GPe-TI) 的连接恢复到正常值, 即使在低多巴胺状态下, 我们也可以恢复与健康状态类似的短暂响应。因此, D2-SPN \rightarrow GPe-TI 作为异常瞬态响应的最重要描述符出现了。有趣的是, 同样的联系也可以释放 β - 波段振荡 (Kumar 等人, 2011; Mirzaei 等人, 2017)。因此, 同样的变化, 在病理波段振荡的出现, 也使瞬态响应病理。因此, 我们的研究结果强调了 BG 中循环连接对于处理瞬态信息的重要性, 并得出了可测试的预测。

2 材料与方法

2.1 神经元模型

为了在仿真效果和捕获神经元动力学的能力之间取得良好的平衡, 我们在 BG 网络中使用了两种类型的神经元模型。纹状体 D1 和 D2 型多巴胺受体表达的棘神经元 (D1-SPN 和 D2-SPN)、快速尖峰中间神经元 (FSI) 和 STN 神经元采用标准泄漏-整合-发放神经元 (LIF) 模型。膜电位 $V^x(t)$ 的阈下动力学受式 1 控制:

$$C^x \frac{dV(t)^x}{dt} + G^x [V(t)^x - V_{rest}^x] = I^{syn}(t) \quad (2.1)$$

式中, $x \in \{D1-SPN, D2-SPN, STN\}$ 。式 1 中, C^x 、 G^x 、 V_{rest} 分别表示膜电容、泄漏电导和静息电位。当 V^x 达到阈值电位 V_{th}^x 时, 触发一个尖峰, V^x 复位到 V_{rest}^x 休息, 持续时间 $t_{ref} = 2ms$ 。 $I_{syn}(t)$ 模拟神经元接收的总突触输入电流 (见图 1 这些神经元的各种输入源)。D1-SPN、D2-SPN、FSI、STN 的所有参数值分别汇总在表 3、4、5、8 中。GPe-TA、GPe-TI 和 SNr 神经元被建模为具有指数适应性的 LIF 神经元 (AdEx)。这些神经元的阈下动态被定义为:

$$C^x \frac{V(t)^x}{dt} = -G^x [V(t)^x - V_{rest}^x] + G^x \Delta_T \exp\left(\frac{V(t)^x - V_T^x}{\Delta_T}\right) - w^x + I_{syn}^x(t) \quad (2.2)$$

$$\tau_w \dot{w}^x = a(V(t)^x - V_{rest}^x) - w^x$$

式中, $x \in \{GPe-TA, GPe-TI, SNr\}$ 。式 2 中, V_T^x 为尖峰阈值, a 和 b 分别为尖峰下阈值和尖峰触发适应。根据公式 2, 当 V^x 达到峰值截止电位时, 产生一个峰值, V^x 和 w^x 分别在 V_{rest}^x 、 $w^x + b$ 处重置。 $I_{syn}(t)$ 模拟神经元接收的总突触输入电流 (见图 1 这些神经元的各种输入源)。GPe-TA、GPe-TI、SNr 神经元的神经参数分别见表 6、7、9。

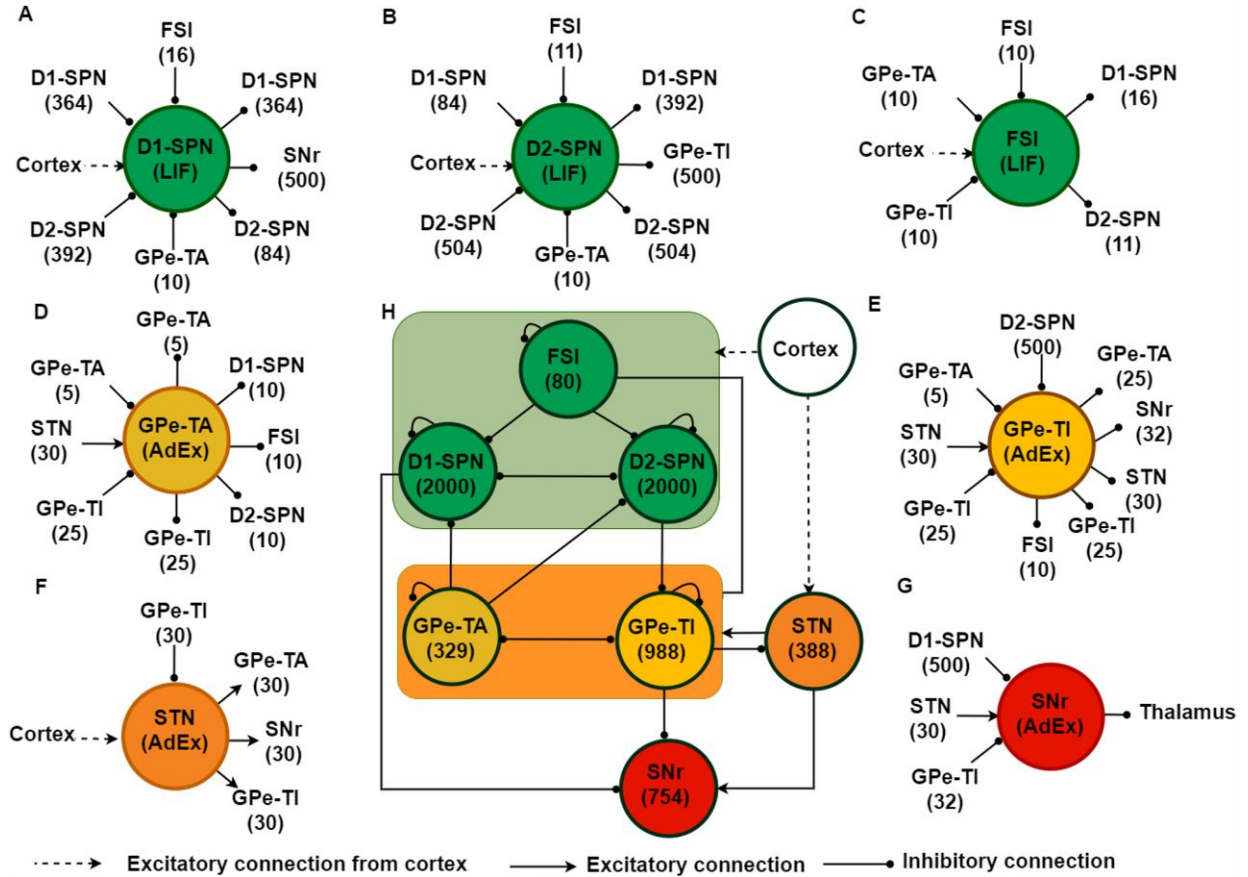


图 1: 基底神经节 (BG) 网络模型示意图。(A-G) 一个典型神经元在 BG 的不同子网中输入和输出的总数的示意图描述。(H)、BG 网络结构随个体核的种群大小而变化。在 BG 网络中, 末端有圆圈的黑线代表抑制性突触连接, 实箭头线代表兴奋性突触连接。虚线箭头表示皮质兴奋性输入 BG。

2.2 突触模型

神经元通过基于静态电导的突触连接。每个传入的尖峰在突触前神经元经过固定的延迟后，引起一个阿尔法函数形状的电导瞬变。电导暂态的时间过程为：

$$g_{syn}^x(t) = \begin{cases} J_{syn}^x \frac{t}{\tau_{syn}} \exp\left(\frac{-(t-\tau_{syn})}{\tau_{syn}}\right), & \text{for } t \geq 0 \\ 0, & \text{for } t < 0 \end{cases} \quad (2.3)$$

其中 $syn \in \{exc, inh\}$ 和 $x \in \{D1-SPN, D2-SPN, FSI, GPe-TA, GPe-TI, STN, SNr\}$ 。式 3 中， J_{syn}^x 为电导瞬态峰值， τ_{syn}^x 为突触时间常数。每一个传入的突触电流都会产生由：

$$I_{syn}^x(t) = g_{syn}^x(t) [V^x(t) - V_{rev}^x] \quad (2.4)$$

其中 V_{rev}^x 是种群 $x \in \{D1-SPN, D2-SPN, FSI, GPe-TA, GPe-TI, STN, SNr\}$ 中神经元突触的反转电位。所有突触参数如表 2 所示。

2.3 基底神经节网络

基底神经节 (BG) 由灵长类动物的纹状体、丘脑下核 (STN)、苍白球外 (GPe)、黑质网部 (SNr) 和苍白球内 (GPi) 或啮齿类动物的球内核 (EPN) 组成 (图 1)。为了建模 BG，我们采用了 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 之前发表的模型。然而，与该模型 (Lindahl 和 Kotaleski,2016) 不同的是，在这里，我们通过缩小纹状体 (D1-SPN, D2-SPN, FSI) 的大小来降低我们提出的网络的时间复杂度。还调整了一些突触和神经参数，以实现在健康和 PD 条件下的网络性能。这两个模型之间的主要区别将在方法部分的后面部分详细介绍。

我们的 BG 简化模型由 6539 个神经元组成。各亚群的神经元数量、连接数和突触连接参数见表 1。

3 多巴胺诱导神经元和突触的变化参数

为了模拟多巴胺的影响，我们采用了 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 采用的方法。多巴胺能对 SPNs、FSIs、STN、GPe 和 SNr 神经元及其突触连接的影响通过调节静息态电位 (E_L)、尖峰阈值 (V_{th}) 和突触强度等参数来模拟。为了建立多巴胺调制模型，我们将参数 α_{dop} 从 0 改变到 1。我们将正常状态设为 $\alpha_{normal} = 0.8$, PD 状态设为 $\alpha_{dop} = 0$ 。

3.1 多巴胺对神经元性质的影响

在 D1-SPNs 中，D1 型多巴胺受体激活不仅通过增加钾内向整流 (KIR) 电流表现出超极化效应，而且还对静息膜电位产生去极化效应 (Gruber 等人, 2003)。我们通过改变尖峰阈值和静息膜电位来模拟这两种贡献：

$$\begin{aligned} V_{th}^{D1-SPN} &= V_{th}^{D1-SPN} (1 + \beta_{V_{th}} \phi) \\ E_L^{D1-SPN} &= E_L^{D1-SPN} (1 + \beta_{E_L} \phi) \end{aligned} \quad (3.1)$$

其中 $\phi = \alpha_{dop} - \alpha_{normal}$ 。参数 $\beta_{V_{th}}$ 和 E_L (见表 3) 是根据 Humphries 等人 (2009) 选择的。尽管 Planert 等人 (2013) 提出多巴胺浓度可调节 D2-SPN 的兴奋性，但在多巴胺浓度为 $60\mu M$ 的低多巴胺状态下，其兴奋性未观察到显著变化。因此，根据 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 在该模型中给出的推理，我们也忽略了多

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.425413>; this version posted January 6, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.

Kingshuk et al.

Transient response of basal ganglia network

Name	Value	Description
$N_{network}$	6539	Network size
$N_{network}^{D1-SPN}$	2000	Size of D1-SPN population
$N_{network}^{D2-SPN}$	2000	Size of D2-SPN population
$N_{network}^{FSI}$	80	Size of FSI population
$N_{network}^{STN}$	388	Size of STN population
$N_{network}^{GPe-TA}$	329	Size of GPe-TA population
$N_{network}^{GPe-TI}$	988	Size of GPe-TI population
$N_{network}^{SNr}$	754	Size of SNr population
K_{D1-SPN}^{D1-SPN}	364	Number of D1-SPN connections on each D1-SPN
K_{D2-SPN}^{D1-SPN}	84	Number of D1-SPN connections on each D2-SPN
K_{D1-SPN}^{D2-SPN}	392	Number of D2-SPN connections on each D1-SPN
K_{D2-SPN}^{D2-SPN}	504	Number of D2-SPN connections on each D2-SPN
K_{D1-SPN}^{FSI}	16	Number of FSI connections on each D1-SPN neuron
K_{D2-SPN}^{FSI}	11	Number of FSI connections on each D2-SPN neuron
K_{D1-SPN}^{GPe-TA}	10	Number of GPe-TA connections on each D1-SPN neuron
K_{D2-SPN}^{GPe-TA}	10	Number of GPe-TA connections on each D2-SPN neuron
K_{FSI}^{FSI}	10	Number of FSI connections on each FSI neuron
K_{FSI}^{GPe-TA}	10	Number of GPe-TA connections on each FSI neuron
K_{FSI}^{GPe-TI}	10	Number of GPe-TI connections on each FSI neuron
K_{SNr}^{GPe-TI}	32	Number of GPe connections on each SNr neuron
K_{SNr}^{D1-SPN}	500	Number of D1-SPN connections on each SNr neuron
K_{SNr}^{STN}	30	Number of STN connections on each SNr neuron
K_{GPe-TI}^{D2-SPN}	500	Number of D2-SPN connections on each GPe-TI neuron
K_{GPe-TA}^{STN}	30	Number of STN connections on each GPe-TA neuron
K_{GPe-TI}^{STN}	30	Number of STN connections on each GPe-TI neuron
K_{GPe-TA}^{GPe-TA}	5	Number of GPe-TA reciprocal connections
K_{GPe-TI}^{GPe-TA}	5	Number of GPe-TA connections on each GPe-TI neuron
K_{GPe-TA}^{GPe-TI}	25	Number of GPe-TI connections on each GPe-TA neuron
K_{GPe-TI}^{GPe-TI}	25	Number of GPe-TI reciprocal connections
K_{STN}^{GPe-TI}	30	Number of GPe-TI connections on each STN neuron

Table 1: Network and connection parameters (Lindahl and Kotaleski, 2016; Bahuguna et al., 2015).

Weight	Values (nS)	Delay	Values (ms)
g_{D1-SPN}^{D1-SPN}	-0.15 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Δ_{D1-SPN}^{D1-SPN}	1.7
g_{D2-SPN}^{D1-SPN}	-0.375 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Δ_{D2-SPN}^{D1-SPN}	1.7
g_{D1-SPN}^{D2-SPN}	-0.45 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Δ_{D1-SPN}^{D2-SPN}	1.7
g_{D2-SPN}^{D2-SPN}	-0.35 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Δ_{D2-SPN}^{D2-SPN}	1.7
g_{D1-SPN}^{FSI}	-2.6 (Bahuguna et al., 2015)	Δ_{D1-SPN}^{FSI}	1.7
g_{D2-SPN}^{FSI}	-2.6 (Bahuguna et al., 2015)	Δ_{D2-SPN}^{FSI}	1.7
g_{D1-SPN}^{GPe-TA}	-0.02	Δ_{D1-SPN}^{GPe-TA}	7
g_{D2-SPN}^{GPe-TA}	-0.04	Δ_{D2-SPN}^{GPe-TA}	7
g_{FSI}^{FSI}	-0.4	Δ_{FSI}^{FSI}	1.7
g_{FSI}^{GPe-TA}	-0.25	Δ_{FSI}^{GPe-TA}	7
g_{FSI}^{GPe-TI}	-1	Δ_{FSI}^{GPe-TI}	7
g_{SNr}^{GPe-TI}	-52.5	Δ_{SNr}^{GPe-TI}	3
g_{SNr}^{D1-SPN}	-15	Δ_{SNr}^{D1-SPN}	7
g_{SNr}^{STN}	4.78	Δ_{SNr}^{STN}	4
g_{GPe-TI}^{D2-SPN}	-1.08	Δ_{GPe-TI}^{D2-SPN}	7
g_{GPe-TA}^{STN}	0.24	Δ_{GPe-TA}^{STN}	2
g_{GPe-TI}^{STN}	0.175	Δ_{GPe-TI}^{STN}	2
g_{GPe-TA}^{GPe-TA}	-0.11	Δ_{GPe-TA}^{GPe-TA}	1
g_{GPe-TI}^{GPe-TA}	-1.3	Δ_{GPe-TI}^{GPe-TA}	1
g_{GPe-TA}^{GPe-TI}	-0.35	Δ_{GPe-TA}^{GPe-TI}	1
g_{GPe-TI}^{GPe-TI}	-1.3	Δ_{GPe-TI}^{GPe-TI}	1
g_{STN}^{GPe-TI}	-0.3	Δ_{STN}^{GPe-TI}	1

Table 2: Synaptic weight and delay parameters in healthy condition.

Name	Value	Description
V_reset	-87.2 mV (Gertler et al., 2008)	Reset value for v_m after spike
V_th	-45 mV (Bahuguna et al., 2015)	Spike threshold
tau_syn_ex	0.3 ms (Bahuguna et al., 2015)	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	2 ms (Bahuguna et al., 2015)	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-87.2 mV	Leak reversal potential
β_{E_L}	0.05	Magnitude of dopamine effect on resting potential
E_ex	0 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-64 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	128 pA	Constant input current
C_m	192 pF (Gertler et al., 2008)	Membrane capacitance
g_L	8.04 nS (Gertler et al., 2008)	Leak conductance
$\beta_{V_{th}}$	0.205	Magnitude of dopamine effect on threshold potential
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 3: D1-SPN neuron parameters (leaky integrate and fire model).

Name	Value	Description
V_reset	-85.4 mV (Gertler et al., 2008)	Reset value for v_m after spike
V_th	-45 mV (Bahuguna et al., 2015)	Spike threshold
tau_syn_ex	0.3 ms (Bahuguna et al., 2015)	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	2 ms (Bahuguna et al., 2015)	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-85.4 mV	Leak reversal potential
E_ex	0 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-64 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	0 pA	Constant input current
C_m	157 pF (Gertler et al., 2008)	Membrane capacitance
g_L	6.46 nS (Gertler et al., 2008)	Leak conductance
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 4: D2-SPN neuron parameters (leaky integrate and fire model).

多巴胺对 D2-SPN 的影响。我们通过调节 FSI 的静息膜电位，模拟了通过 D1 型受体激活诱导的多巴胺能去极化效应：

$$E_L^{FSI} = E_L^{FSI} (1 + \beta_{EL} \phi) \quad (3.2)$$

Name	Value	Description
V_reset	-65 mV (Klaus et al., 2011)	Reset value for v_m after spike
V_th	-54 mV (Bahuguna et al., 2015)	Spike threshold
tau_syn_ex	0.3 ms (Bahuguna et al., 2015)	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	2 ms (Bahuguna et al., 2015)	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-65 mV	Leak reversal potential
E_ex	0 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-76 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	0 pA	Constant input current
C_m	700 pF (Klaus et al., 2011)	Membrane capacitance
g_L	16.67 nS (Russo et al., 2013)	Leak conductance
β_{EL}	-0.078 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Magnitude of dopamine effect on resting potential
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 5: FSI neuron parameters (leaky integrate and fire model).

其中 β_{EL} （见表 5）的设定使得低多巴胺水平下的 E_L^{FSI} 比高多巴胺水平下的 E_L^{FSI} 低 $5mV$ （Bracci 等人，2002）。对 GPe 神经元（TA 和 TI）的多巴胺能去极化效应表现为超极化激活的环核苷酸门控（HCN）通道的上调（Chan 等人，2011），这基本上导致了神经元静息膜电位的变化。为了模拟这种效应，我们通过以下方式改变 GPe 神经元的静息膜电位：

$$E_L^{GPe} = E_L^{GPe} (1 + \beta_{EL} \phi) \quad (3.3)$$

GPe-TA 和 GPe-TI 神经元的 EL 值（见表 6 和表 7）的设置使得低多巴胺水平下 GPe 神经元的静息态电位比高多巴胺水平下的值低 $10mV$ 。对 SNr 神经元的多巴胺能效应（Zhou 等人，2009）是通过改变其静息膜电位实现的：

$$E_L^{SNr} = E_L^{SNr} (1 + \beta_{EL} \phi) \quad (3.4)$$

其中， β_{EL} （见表 9）的测量使低多巴胺水平下的静息电位比高多巴胺水平下的值低 $5mV$ 。

线性调制（ $\phi = \alpha_{dop} - \alpha_{normal}$ ）的标度因子 β_i （ $i \in E_L, V_{th}$ ）— 在正常和 PD 条件下（啮齿动物模型），对每个参数进行调整，以匹配其实验报告的结果。

Name	Value	Description
a	2.5 nS	Subthresholded adaption
b	105 pA	Spike triggered adaption
β_{E_L}	-0.181	Magnitude of dopamine effect on resting potential
Δ_T	2.55 ms	Slope factor
tau_w	20 ms	Adaption time costant
V_reset	-60 mV	Reset value for v_m after spike
V_th	-54.7 mV	Spike initiation threshold
tau_syn_ex	1 ms	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	5.5 ms	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-55.1 mV	Leak reversal potential
E_ex	0 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-65 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	1 pA	Constant input current
C_m	60 pF	Membrane capacitance
g_L	1 nS	Leak conductance
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 6: GPe-TA neuron parameters (Lindahl and Kotaleski, 2016) (adaptive exponential integrate and fire model).

3.2 多巴胺对突触权重的影响

高多巴胺增强了皮层对 D1-SPN 的投射，减弱了皮层对 D2-SPN 的投射 (Hernández-Echeagaray 等人, 2004)。SPN 间突触强度和反复连接数量的连接性下降也归因于多巴胺消耗 (Taverna 等人, 2008)。此外，据报道，多巴胺会降低 FSI-FSI 之间 GABAergic 突触的强度 (Bracci 等人, 2002)，多巴胺消耗会增加 FSI 和 D2-SPN 之间的连接数量 (Gittis 等人, 2011)，而不是 D1-SPN。在 GPe 中，多巴胺消耗会加强 GPe \leftrightarrow GPe (Miguelé 等人, 2012) 和 GPe \rightarrow FSI 连接，通过激活 D2 受体。除此之外，它还加强了 GPe-TA \rightarrow SPN 突触 (Glajch 等人, 2016)。多巴胺消耗还会通过减少 d2 受体的激活来加强 D2-SPN 对 GPe 神经元的投射 (Chuhma 等, 2011)。同样，高多巴胺降低 STN \rightarrow GPe 的强度突触 (Hernández 等人, 2006)。多巴胺还会降低 GPe-TI 的突触功效!STN 突触 (Baufreton 和 Bevan, 2008)。此外，高多巴胺还会削弱 STN 神经元上的皮层突触 (Shen 和 Johnson, 2006)。另一方面，在高多巴胺水平下，D1-SPN 到 SNr 的连接被促进，因此 I_{GABA} 从 D1-SPN 到 SNr 的模型也反映了同样的情况 (Chuhma 等人, 2011)。

多巴胺能对突触强度的影响 ($g_{syn}^{x\rightarrow y}$) 被建模为 $g_{syn}^{x\rightarrow y} = g_{syn}^{x\rightarrow y} (1 + \beta_y^x \phi)$ ，其中 $x, y \in \{FSI, D1-SPN, D2-SPN, STN, Cortex, GPe, SNr\}$ 和 β_y^x 的值在表 10 中给出。

3.3 外部输入

在我们的网络模型中，所有的神经元群体都接收了不相关的兴奋性泊松输入脉冲序列，模拟了来自皮层或丘脑的背景输入。在正常和 PD 条件下，输入速率都进行了调整，以确保大鼠不同亚核的基础放电速率与体内记录一致，例如，在正常条件下 D1-SPN 和 D2-SPN $\in [0.01, 2.0](Hz)$ 的基线放电速率 (Miller 等人, 2008;

Name	Value	Description
a	2.5 nS	Subthresholded adaption
b	70 pA	Spike triggered adaption
β_{E_L}	-0.181	Magnitude of dopamine effect on resting potential
Δ_T	1.7 ms	Slope factor
tau_w	20 ms	Adaption time constant
V_reset	-60 mV	Reset value for v_m after spike
V_th	-54.7 mV	Spike initiation threshold
tau_syn_ex	4.8 ms	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	1 ms	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-55.1 mV	Leak reversal potential
E_ex	0 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-65 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	12 pA	Constant external input current
C_m	40 pF	Membrane capacitance
g_L	1 nS	Leak conductance
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 7: GPe-TI neuron parameters (Lindahl and Kotaleski, 2016) (adaptive exponential integrate and fire model).

Name	Value	Description
V_reset	-70 mV (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Reset value for v_m after spike
V_th	-64 mV (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Spike threshold
tau_syn_ex	0.33 ms	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	1.5 ms	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-80.2 mV (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Leak reversal potential
E_ex	-10 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-84 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	1 pA	Constant input current
C_m	60 pF (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Membrane capacitance
g_L	10 nS (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Leak conductance
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 8: STN neuron parameters (leaky integrate and fire model).

Name	Value	Description
a	3 nS (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Subthresholded adaption
b	200 pA (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Spike triggered adaption
β_{EL}	-0.0896 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Magnitude of dopamine effect on resting potential
Δ_T	1.6 ms	Slope factor
tau_w	20 ms (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Adaption time constant
V_reset	-65 mV (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Reset value for v_m after spike
V_th	-55.2 mV (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Spike initiation threshold
tau_syn_ex	5.7 ms	Rise time of excitatory synaptic conductance
tau_syn_in	2.04 ms	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-55.8 mV (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Leak reversal potential
E_ex	0 mV	Excitatory reversal potential
E_in	-80 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	0 mV	Constant external input current
C_m	80 pF (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Membrane capacitance
g_L	3 nS (Lindahl and Kotaleski, 2016)	Leak conductance
t_ref	2 ms	Duration of refractory period

Table 9: SNr neuron parameters (adaptive exponential integrate and fire model).

Lindahl 和 Kotaleski, 2016), FSI \in [10, 20] (Gage 等人, 2010), STN \in [10, 13] (Fujimoto 和 Kita, 1993; Paz 等人, 2005) 和 SNr \in [20, 35](Kita 和 Kita, 2011;Benhamou 和 Cohen, 2014)。GPe-TA 和 GPe-TI 的基线活动与 Mallet 等人 (2008) 的工作相匹配。同样, 在 PD 条件, 背景噪音的频率 (Hz) 也被调到实现的基础放电率 D1-SPN \in [0.1, 0.5], D2-SPN \in [1, 2], GPe-TA \in [12, 16](de la Crompe 等人, 2020), GPe-TI \in [17, 20] (de la Crompe 等人, 2020) 和 STN \in [26, 29](de la Crompe 等人, 2020)。对于 SNr, Sano 和 Nambu(2019) 声称 PD 条件下的基础放电率下降, 然而其他人 (Kita 和 Kita,2011;Ruskin 等人, 2002 年) 没有观察到 PD 状态下放电速率的变化。因此, 我们保持基础 SNr 不变, 与正常状态 \in [29, 32] 相同。

为了表征短暂的皮层刺激对 SNr 神经元响应的影响, 我们用一个短暂的刺激脉冲刺激纹状体和 STN 神经元, 相当于向所有被刺激神经元注射一个脉冲。皮层刺激模型是在 T_s stimulation(刺激时间) 时, 向 D1-SPN、D2-SPN、FSI 和 STN 神经元注射单个尖峰。棘被注射到不同的神经元中。该输入通过使用 NEST 中的”spike_generator”装置建模 (Gewaltig 和 Diesmann,2007)。由于瞬时刺激被模拟为刺突的注入, 我们可以通过改变刺突注入产生的兴奋性突触后电位 (EPSP) 的振幅来控制输入刺激的强度。此外, 这允许我们根据多巴胺水平调节输入强度 (参见多巴胺对突触权重的影响小节, 了解多巴胺是如何影响突触权重的)。在正常和 PD 条件下测量瞬态响应。

4 我们的模型与 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 的模型之间的主要差异

这里我们使用了 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 的模型; 然而, 我们在神经元和突触模型上做了一些改变, 改变了某些 BG 子网络中的神经元数量。与他们的模型不同 (Lindahl 和 Kotaleski,2016), 纹状体和 STN 神经元被建模为没有任何适应性的简单 LIF 神经元, 所有突触都是静态的, 而不是动态的。此外, 我们还减少了纹状体神经元的数量。为了弥补这一变化, 我们改变了突触强度和某些神经元模型参数, GPe 和 GPi/SNr 神经元的平均突触输入与 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 使用的模型相同。这确保了该模型与 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 的模型在相同的条件下运行。此外, 我们假设所有的突触都是静态的。最后, 为了产生三相形状的瞬态响应, 我们还改变了 $\beta_y^x(\phi)$ 的值 (见表 10)。除了这些变化外, 我们在模拟多巴胺对神经元和突触参数的影响时, 也密切关注该模型。

4.1 模型的局限性

与实验数据不同的是, 在我们的模型中, 所有神经元都有类似的响应曲线。这是因为该模型在神经元和突触特性方面是均匀的。重要的是要保持模型的均匀性, 以隔离导致三相或其他形状的瞬态响应的各种相互作用。此外, 在这个模型中, 所有突触都是静态的。我们这样做是为了减少模拟的计算需求。我们注意到 Lindahl 等人 (2013) 提出, 当 STN 被刺激时, 突触短期可塑性对于三期响应是重要的。然而, 正如我们在这项研究中所显示的, 三期响应并不依赖于突触短期动态。此外, 据我们所知, 没有实验证据表明短期可塑性是三相响应的原因。我们只考虑了多巴胺基线变化的影响。BG 的瞬态响应也可能伴随着 DA 水平的阶段性变化。这些影响被忽视了。此外, 我们忽略了低多巴胺对 d2 -SPN 的影响, 尽管我们通过增加 PD 条件下 D2-SPN 的基线活性间接模拟了这种影响。我们只模拟了快速尖峰的中间神经元, 而忽略了其他类型的中间神经元。直到最近, 一个详细的微电路才被数值模拟建模 (Hjorth 等人, 2020)。在未来的研究中, 可能会使用该网络的简化版本进行 BG 建模。最后, 我们的模型没有处理皮质刺激下 BG 核的时空动态变化, 因为每个亚网络内的连通性与神经元之间的空间距离无关。

5 仿真工具

所有模拟都使用 NEST 模拟器进行 (Jordan 等, 2019)。所有微分方程均采用龙格-库塔法积分, 时间步长为 $0.1ms$ 。模拟代码将在 github 上发表的手稿。

6 Data Analysis[数据分析]

6.1 瞬态响应分析

为了更好地估计瞬态响应, 我们进行了 100 次试验, 并记录了超过 $1200ms$ 的响应。每次试验中, 瞬态输入的时间随机选择在 $700ms$ 到 $900ms$ 之间, 之后将时间对准刺激点进行进一步分析。需要注意的是, 刺激点选择在 $700ms - 900ms$ 之间, 以排除我们分析中主要由网络不稳定引起的初始瞬态噪声效应。观察皮层刺激点 $T_{stimulation}$ 前后 SNr 神经元的响应, 了解瞬时刺激对 SNr 活动的影响。如前所述, 每次试验都随机选择 $T_{stimulation}$ 。在 $T_{stimulation}$ 周围定义一个 $350ms$ 的窗口大小来提取每个试验的应答。为此, 我们使用了刺激点前 100 毫秒和刺激点后 $250ms$ 的时间窗。

通过构建刺激周时间直方图 (PSTH) 来评估响应, 每个试验数据使用 $1ms$ 矩形箱。为了分析 SNr 的瞬态响应, 我们将 PSTH 分为 4 个区域 (见图 2)。这些区域包括两个兴奋区 (早期和晚期分别为 EE 和 LE) 和两个抑制区 (EI 和 LI)。如果放电率与基线值有显著差异 ($P < 0.05$); 对至少两个连续时间箱 ($2ms$) (Sano 等人, 2013) 进行单尾 Z 检验。每个区域的延迟被测量为第一个 bin 超过基线的时间。同样, 当连续两个箱子的活动低于显著性水平时, 区域终止。结束时间被确定为超过显著性水平的最后一个 bin 的时间。从第一个 bin 到最后一个 bin (有意义的响应) 的总时间持续时间被认为是每个区域的持续时间。区域的面积和强度由区域内各箱的高度之和表示, 而单位时间面积 (area/time) 表示该区域的平均强度。因此, 我们从每个区域 of PSTH 中提取了以下特征: 潜伏期 (L)、持续时间 (D)、代表该区域强度的绝对面积 (A)、仓高的平均值 (H_μ) 和标准差 (H_σ)。此外, 我们还测量了各区域的峰值振幅 (H_p) (即 $H_p \in \{H_{EE-max}, H_{LE-max}, H_{EI-min}, H_{LI-min}\}$)。

最后, F_i $i \in \{EE EI LE LI\}$ 是一个六维向量 ($\{L D A H_\mu H_\sigma H_p\}$)。计算了不同网络条件下每个区域的 F_i 。使用欧几里德距离度量计算在健康条件下调谐的网络 (TestNetwork) 和 PD 条件之间的相似性:

$$Dist_{TestNetwork}^{REF} = \sqrt{\sum_{k=1}^{24} (F_{REF} - F_{TestNetwork})^2} \quad (6.1)$$

其中, $REF = \{normal, PD\}$, 为了观察上述特征在正常和 PD 条件下的统计变化, 我们考虑了一个 SNr 神经元亚群。从整个 SNr 神经元种群中, 随机选择一个神经元百分比 ($N_S\%$) 来代表一个观察结果。通过多次试验 (本模拟中 $O_S = 100$) 取这些 SNr 神经元亚群的响应平均值, 然后提取四个区域的特征。每一次观察对 $NS\%$ 亚群的选择也是不同的, 并进行了大量的此类观察 (O_S)。这些观测数据被用来推导上述每个 EE 、 EI 、 LE 和 LI 区域特征的平均值和标准差。在这里, 我们考虑了 $O_S = 100$ 和 $N_S = 50\%$ 。

在实验研究中 (Ozaki 等, 2017; Sano 和 Nambu, 2019), 在健康状态下, 瞬态响应的特征通常是将响应划分为 EE 、 EI 和 LE 三个区域。在低多巴胺状态下, 实验观察到的双相响应模式可能包括三个区域 (EE , EI 和 LE) 中的任何两个区域 (Sano 和 Nambu, 2019)。实验数据还表明, 在正常和 PD 条件下, LE 之后是 LI 区 Kita 和 Kita (2011)。因此, 这里我们定义了四个区域来表征健康状态下的瞬态响应 (图 2A)。因此, 即使我们定义了四个区域, 为了与文献中使用的术语保持一致, 我们仍然将其称为三相响应。在我们的模拟中, PD 条

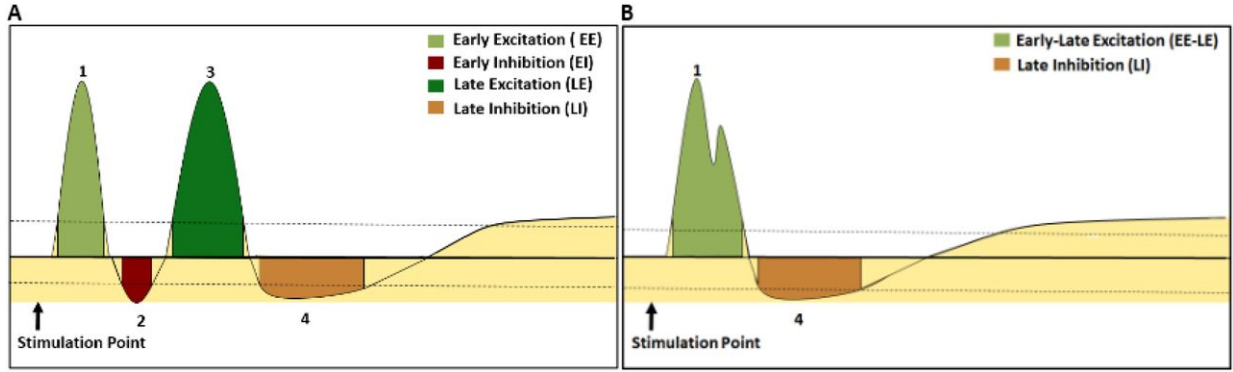


图 2: 瞬态响应的表征。(A) 皮质刺激诱发的 SNr 三相反应模式示意图 (见健康状态)。三阶段反应包括早期兴奋 (EE)、早期抑制 (EI)、晚期兴奋 (LE) 和晚期抑制 (LI)。(B) SNr 下双相形状瞬态响应模式的示意图表示 (与局部放电条件下所见相对应)。它由 EE、LE 和 LI 组成。横线和两条虚线分别表示刺激前的平均 (基础) 触发率和 95% 置信区间

件下观察到的双相响应 (图 2B) 包括 EE 和 LE, 而 EI 区没有观察到。我们将 EE 区和 LE 区合并在一起, 以计算 PD-双相响应的特征。

6.2 全局网络活动

在帕金森病和正常情况下, 对人群活动的振荡行为进行了评估。我们在没有任何瞬态输入的情况下运行了更长时间 (5s) 的模拟, 以允许振荡进入稳定状态。这个实验也进行了 100 多次试验。

使用 Fano 因子 (FF_{pop}) 估计神经元群放电率的同步性 (Kumar 等, 2008):

$$FF_{pop} = \frac{V_{pop}}{E_{pop}} \quad (6.2)$$

其中, E_{pop} 和 V_{pop} 分别为人口活动的均值和方差。对于不相关的泊松过程集合, $FF_{pop} = 1$, 当神经元趋于相关时, $FF_{pop} > 1$ 。在这里, 我们用持续时间为 $3ms$ 的矩形箱将神经元活动分类。这个窗口大小与之前的研究中使用的相似 (Mallet 等人, 2008; Lindahl 和 Kotaleski, 2016)。

为了确定 β - 波段振荡神经元活动的强度, 我们估算了振荡指数 (OI_{pop})。为此, 我们估计了人口活动的频谱 ($S_{pop}(f)$)。由于我们使用 $3ms$ bins 来计算 PSTH, 采样频率 (F_s) 为 $333.3Hz$ 。为了估计振荡指数, 我们测量了 β - 波段内的相对功率:

$$OI_{pop} = \frac{\int_{12}^{30} S_{pop}(f) df}{\int_0^{F_s/2} S_{pop}(f) df} \quad (6.3)$$

从 PSTH 计算 GPe 核的两种类型 (A 型和 I 型) 之间以及与 STN 之间的放电模式的相位关系, bin 大小为 $1ms$ 。由于我们对分析病理性 β - 振荡感兴趣, 单个 PSTH 响应在 12 和 $30Hz$ 之间进行带通滤波。最初, 在每个时间实例中, 对应于每个箱子, 使用希尔伯特变换计算瞬时相位。然后, 每 $1ms$ 计算一对核的瞬时相位差, 最后, 在 $0 \sim \pi$ 范围内, 用 100 个槽得到相位差的直方图。

7 Results

BG 的标准前馈模型预测，当刺激诱导的活动通过直接、间接和超直接途径传播时，瞬时皮层刺激将在 SNr 中导致三相响应。事实上，许多神经元，至少在健康状态下，在体内确实表现出三相响应。然而，在健康和多巴胺消耗条件下，相当一部分神经元的响应模式偏离了三相响应形态 (Sano 和 Nambu, 2019; Sano 等人, 2013; Kita 和 Kita, 2011; Ozaki 等人, 2017) 指出了 BG 核内和之间反复相互作用的作用。为了了解纹状体和 STN 受到瞬时刺激时，不同的神经元和网络参数是如何影响 SNr 输出的，我们使用了带有峰值神经元的 BG 网络的数值模拟。在该模型中，我们系统地改变了多巴胺水平，并研究了 BG 中不同连接的强度如何影响健康和帕金森病条件下的瞬态响应的形状。在这里，我们将多巴胺水平分别设置为 0.8 和 0.0，以将模型调整为健康和 PD 状态 (Lindahl 和 Kotaleski, 2016)。

7.1 皮质诱发瞬时 SNr 响应

为了研究 BG 对短暂皮层刺激的响应，我们在 50% 的纹状体和 STN 神经元中同步注射了一个单一的尖峰 (见方法)。与 BG 的前馈模型和体内实验数据的预测一致，在健康状态下，SNr 神经元的响应是一个三相响应，包括早期兴奋 (由于 STN)，抑制 (由于 D1-SPN 投影)，与之相反，在 PD 条件下，SNr 神经元的响应为双相响应 (默认 PD 条件)，包括显著的早期兴奋和晚期兴奋 (即 EE-LE，见图 3B)。因此，模型表明，多巴胺诱导的变化 (见方法和 10) 不仅影响 BG 网络的稳态 (即 β -oscillations) 而且还损害纹状体的瞬态抑制作用的输入 SNr，因为弱 D1-SPN 预测以及更强的活动沿着间接途径。

实验数据显示，即使在 PD 条件下，40% 的 SNr 神经元以三相方式响应 (Sano 和 Nambu, 2019)。在我们的模型中，为了在 PD 条件下产生三相响应 (图 3C)，我们需要做出比低多巴胺带来的改变更多的改变。特别是，我们减少了 D2-SPN→GPe-TI，增加 D1-SPN→SNr 和降低 GPe-TI→STN 连接 (数值见表 10)。注意，这些变化并没有以定性的方式影响基线活动的性质。

定性地说，在健康和帕金森病条件下，皮层刺激诱发早期兴奋，但在帕金森病条件下 (两相和三相)，早期兴奋的持续时间和幅度都高于健康条件。这是因为多巴胺消耗降低了直接通路的抑制作用，通过超直接通路放大了 SNr 神经元的兴奋。此外，在 PD 条件下，当我们能够产生三相响应模式时，早期抑制 (即 EI) 的持续时间和幅度远远小于健康条件下 (在双相响应中完全没有早期抑制)。最后，与健康状态相比，PD 条件下三相响应的晚期兴奋期 (LE) 持续时间延长，但振幅减弱。暂态响应特性的进一步差异细节见表 11。正常和 PD 条件下的特征趋势与实验数据一致 (Sano 和 Nambu, 2019; Ozaki 等人, 2017)。

这些结果表明，多巴胺消耗主要影响早期抑制区和晚期兴奋区。一方面，多巴胺消耗降低了 D1-SPN 的兴奋性 (Gruber 等人, 2003)，减少了 D1-SPN 的基础放电，而增加了 D2-SPN 的放电率。因此，直接通路被削弱，导致 SNr 早期抑制 (“EI”) 减少。另一方面，GPe-TI 的基放电率降低，GPe-TA 的基放电率增加 (Mallet 等, 2008)。这导致振幅减弱，“LE”区延长。

7.2 STN 在 SNr 中引起瞬态响应

为了分离直接路径和超直接路径的贡献，我们测量了仅刺激 STN 时的 SNr 响应 (图 3 底部一行，绿色痕迹)。在健康状态，符合实验数据 (Maurice 等人, 2003) 和前一个模型研究 (Lindahl 等人, 2013)，STN 刺激单独生成了一种三相响应的 SNr，然而有显著差异: EI 区较弱, LE 区既弱和延迟, LI 缺席。这里，STN 到 SNr 的连接形成了 EE 区，GPe-TI 活性引起了 EI 区，LE 区是由 STN-TI-SNr 通路引起的。在 PD 条件下，STN

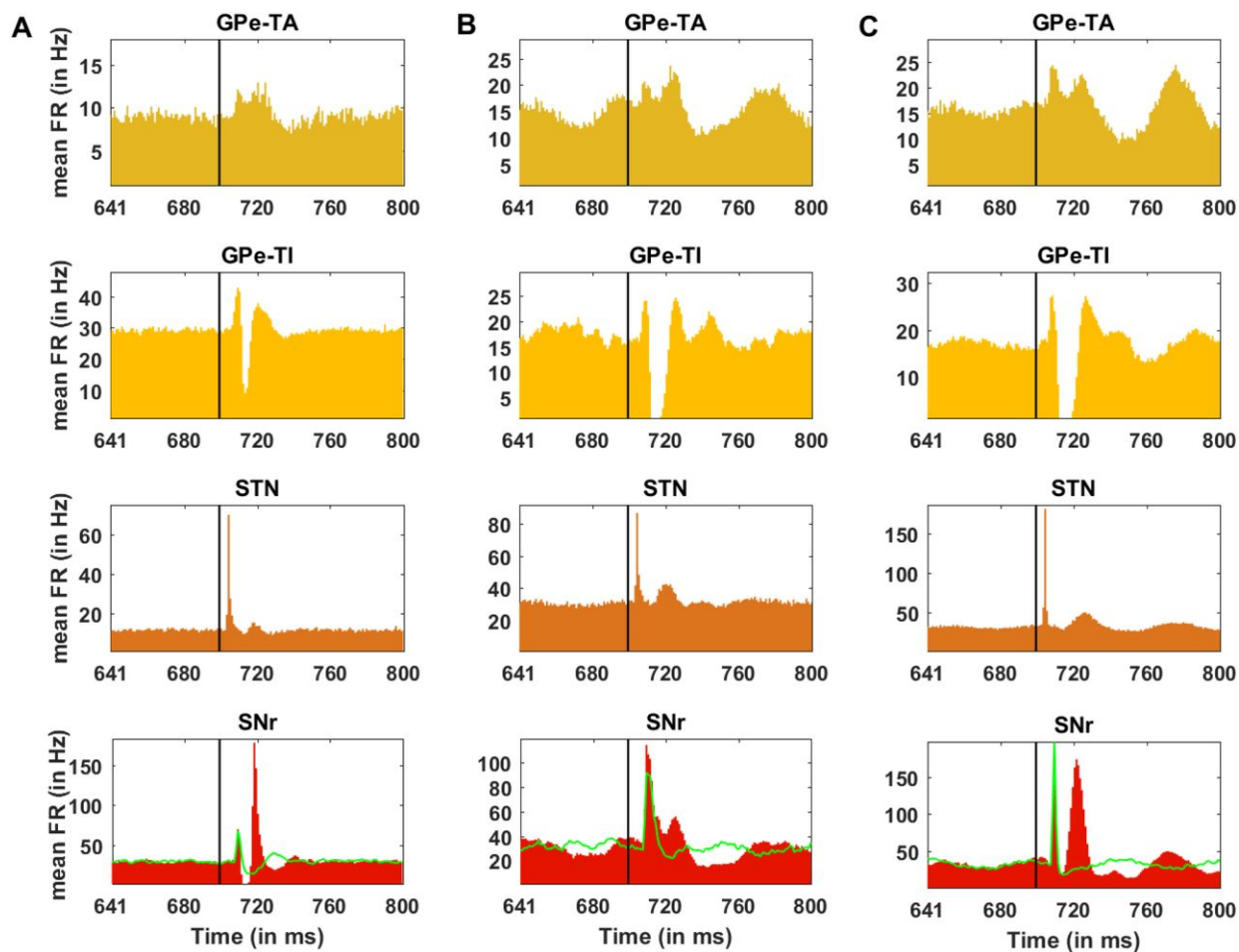


图 3: 诱导 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 的反应。(A) GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 中所有神经元的平均 PSTH(100 次试验)。(B) pd-双相状态下 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 各神经元平均 PSTH(100 次试验)。(C) pd-三相条件下 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 各神经元平均 PSTH(100 次试验)。黑色的垂直线表示刺激起始点。图中绿色曲线表示 SNr 神经元仅对 STN 刺激的瞬态反应。

Name	Value in PD-Biphasic	Value in PD-Triphasic
β_{FSI}^{FSI}	-1.27 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-1.27
β_{FSI}^{GPe}	-0.53 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-0.53
β_{GPe}^{GPe}	-0.83 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-0.83
β_{GPe-TI}^{D2-SPN}	-1.00	-0.48
β_{GPe}^{STN}	-0.3	-0.3
β_{D1-SPN}^{Cortex}	1.04 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	1.04
β_{D2-SPN}^{Cortex}	-0.26 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-0.26
β_{D2-SPN}^{FSI}	-0.90 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-0.90
β_{SPN}^{SPN}	0.88 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	0.88
β_{D1-SPN}^{GPe-TA}	-1.22 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-1.22
β_{D2-SPN}^{GPe-TA}	-1.15 (Lindahl and Kotaleski, 2016)	-1.15
β_{SNr}^{D1-SPN}	0.42	0.56 (Lindahl and Kotaleski, 2016)
β_{STN}^{Cortex}	-1.15	-1.15
β_{STN}^{GPe}	-0.54	-0.24 (Lindahl and Kotaleski, 2016)

Table 10: Synaptic dopamine parameters. To obtain a triphasic response in PD condition we had to change a few parameters of the network tuned in default PD state (biphasic). These changes are marked in boldface.

	Normal (triphasic)	PD-biphasic	PD-triphasic
Early Excitation (EE)			
Latency (ms)	7.0 ± 0	7.0 ± 0	7.0 ± 0
Duration (ms)	3.0 ± 0	22.01 ± 0.1	3.0 ± 0
Deviation of peak amplitude from the baseline	40.38 ± 1.01	84.63 ± 1.48	150.7 ± 1.82
Early inhibition (EI)		*ND	
Latency (ms)	10.0 ± 0		10.0 ± 0
Duration (ms)	5.98 ± 0.14		4.19 ± 0.39
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-28.62 ± 0.22		-13.39 ± 0.48
late excitation (LE)		##	
Latency (ms)	15.98 ± 0.14		14.19 ± 0.39
Duration (ms)	7.03 ± 0.17		13.81 ± 0.39
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	152.86 ± 1.43		140.09 ± 1.28
Late inhibition (LI)			
Latency (ms)	23.01 ± 0.1	29.01 ± 0.1	28.0 ± 0
Duration (ms)	12.14 ± 0.40	36.78 ± 0.77	32.51 ± 0.50
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-10.41 ± 0.42	-17.04 ± 0.36	-18.51 ± 0.29

Table 11: Features of the transient response of the SNr neurons. Here the variations in the features were obtained using multiple observations (100 in number) of the simulation output. In each observation, 50% of SNr neurons were randomly chosen. ##The statistics for EE in PD-biphasic are given for the complete excitatory response comprising of both EE and LE. In this case, the EI was not detectable using statistical test, hence the two excitations (EE and LE) were merged during computation of the parameters. Here, the deviation of peak amplitude (H_p) was measured with respect to baseline (H_{bas}). *ND denotes that the zone was not detected using significance test (See the subsection **Data Analysis**).

刺激诱导的瞬态响应只有 *EE* 区 (基本上, 在健康状态下观察到的 *EE* 区和 *LE* 区合并为一个单一的兴奋区)。在 PD 三相结构中, *EE* 区幅度要大得多。这些结果证实了在健康状态下, 超直接通路塑造了 *EE* 区, 直接通路负责 *EI* 区, 间接通路塑造了 *LE/LI* 区。

7.3 皮质刺激强度对瞬态响应的影响

上述短暂响应是通过刺激 50% 的纹状体和 STN 群体来测量的。接下来, 我们问是否可以通过刺激更多的神经元来减少 PD 和健康条件下观察到的三相响应形态的差异。为此, 我们系统地增加了接受皮层刺激的纹状体和 STN 神经元的数量 (以模拟皮层刺激的强度)。为了量化三相响应形态的变化, 我们测量了健康状态 (图 4B, C) 和 PD 状态 (图 4D, E) 中四个区域的持续时间和单位时间面积 (面积/时间)。

我们发现, 在健康和 PD 条件下, 四个区域的振幅 (图 4A) 在饱和到最大值之前都是单调增加的。另一方面, 兴奋区单位时间内的面积增加表示兴奋强度的增加, 而抑制区面积/时间值的减少表示抑制强度的增强。有趣的是, 对于弱皮层刺激 (10%) 的早期兴奋在健康条件下低于检测阈值 (图 4 B, C), 而在 PD 条件下 (图 4 D, E), 同样的弱刺激诱发了较强的早期兴奋响应。

总的来说, 这些结果表明, 即使在 PD 条件下有最强的刺激, 我们也不能重现在健康状态下皮质刺激最弱时观察到的三相响应特性。这表明短暂响应的差异并不仅仅是由于皮质-BG 投射的改变, 而主要是由于 BG 内部连接的改变。

7.4 Effect of change in Synaptic connections on cortical evoked transient response in SNr

在上面, 我们证明了单一突触强度组合的三期响应模式的存在。不同突触参数的总空间为 22 维 (表 2), 因此不可能通过改变所有的连接参数来系统地检验我们的结果的稳健性。BG 连通性的结构表明, 三相响应模式是由 $D1\text{-SPN} \rightarrow \text{SNr}$ 形成的 (早期抑制), $\text{GPe-TA} \leftrightarrow \text{GPe-TI}$ 和 STN GPe-TI (晚期兴奋/抑制) 连接。因此, 我们分别改变这六个连接, 并量化了四个区域的三相响应的单位时间 (area/time) 的持续时间和面积。各突触权值的最大值和最小值 ($D1\text{-SPN} \rightarrow \text{SNr}$ 突触) 分别对应于左旋多巴诱发的运动障碍 (LID) 和 PD 条件下的值。以 $D1\text{-SPN} \rightarrow \text{SNr}$ 为例突触的最小值和最大值分别对应于 PD 条件和 LID 条件 (见表 10)。如果在 PD 条件下, 突触权值相对于正常条件下的值 (v) 改变了一个因子 $m \in \mathbb{R}^+$, 则该突触权值分 7 步从 $v * m$ 变化到 v/m 。

我们发现三个阶段响应的四个区域的持续时间对这六个不同的突触权重的变化是稳健的 (图 5 A-F)。4 个区域的面积/时间对突触重量的变化比较敏感。例如, $D1\text{-SPN} \rightarrow \text{SNr}$ 连接影响了 *EI* 区域的面积/时间 (图 5G); $\text{STN} \rightarrow \text{GPe-TI}$ 连接影响了 *EE* 和 *EI* 区的面积/时间 (图 5 K) 和 $D2\text{-SPN} \rightarrow \text{GPe-TI}$ 连接影响了 *EI*、*LE* 和 *LI* 区域的面积/时间 (图 5 H)。然而, $\text{GPe-TI} \leftrightarrow \text{GPe-TA}$ 和 $\text{GPe-TI} \rightarrow \text{STN}$ 没有影响任何区域的面积/时间 (图 5 I,J,L)。

从这个分析来看, $D2\text{-SPN} \rightarrow \text{GPe-TI}$ 在低多巴胺和高多巴胺条件下, 是形成短暂响应的最关键参数。 $D2\text{-SPN} \rightarrow \text{GPe-TI}$ 的极值在低多巴胺状态下, 连接、晚期兴奋面积/时间非常高, 而在高多巴胺状态下, 晚期抑制区完全缺失。

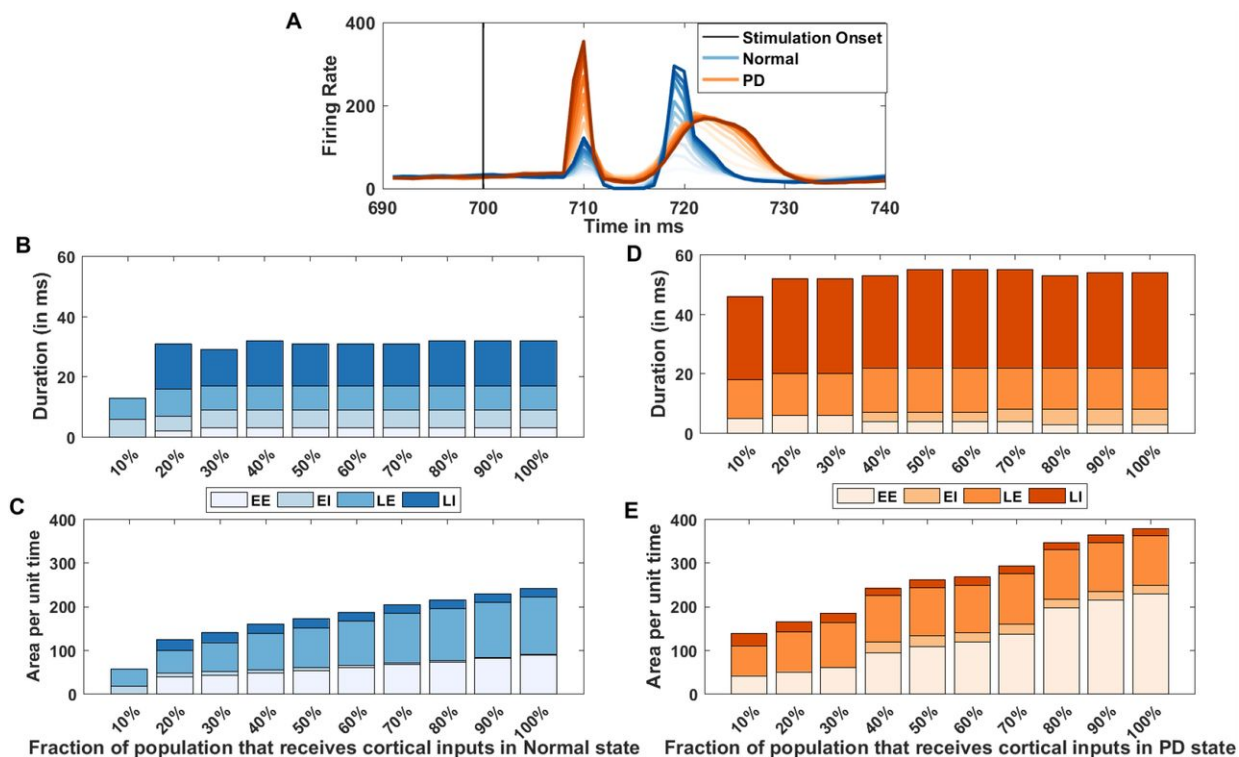


图 4: 皮质刺激强度对 BG 瞬态反应形态的影响。为了改变皮质刺激的强度, 我们将接受皮质输入的纹状体和 STN 群体的比例从 10% 变化到 100%。(A) SNr 正常 (蓝色) 和 PD 状态 (橙色) 的平均瞬态响应 (100 次试验)。浅 (深) 色表示受刺激的种群规模较小 (较大)。注意, 在 PD 状态下, 即使最强的皮质输入也不能引起与健康状态下类似的反应。(B) 正常状态下瞬态响应四个区域持续时间的变化。(C) 正常状态下瞬态响应的四个区域单位时间面积 (面积/时间) 的变化。(D) 与 B 相同, 但在 PD 状态下, 网络响应为三相响应。(E) 与 C 相同, 但在 PD 状态下, 网络响应为三相响应。注意, 在给定的条形图中缺少颜色意味着我们可以检测到相应的区域。

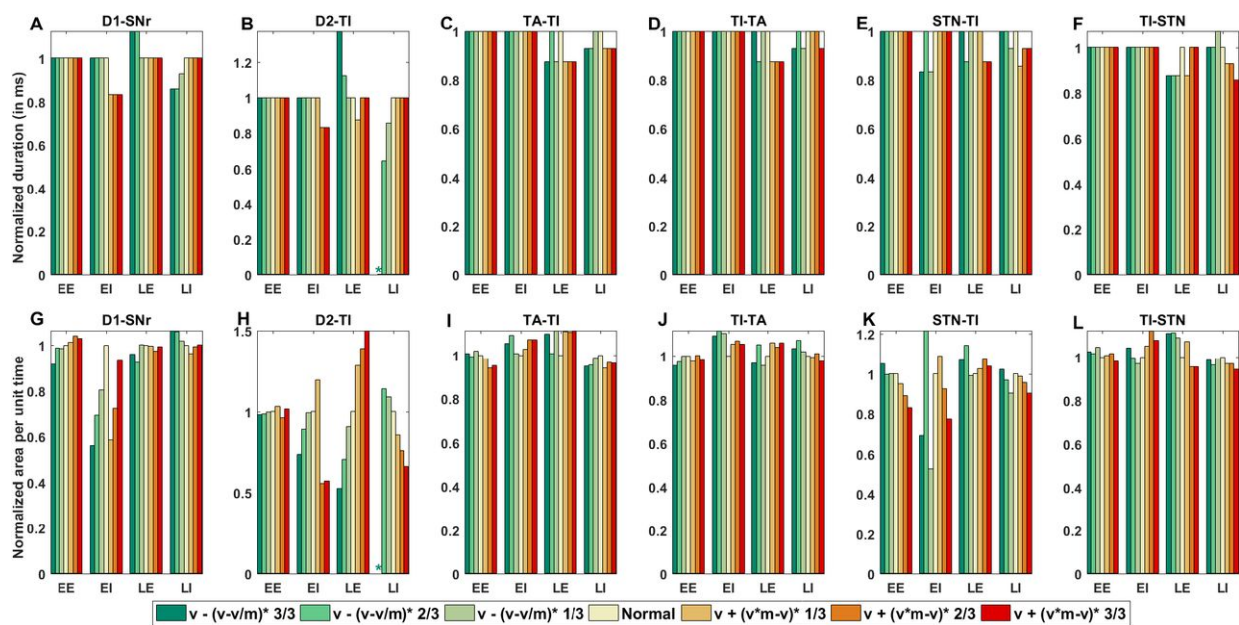


图 5: 正常情况下不同突触重量变化对 SNr 活动的影响。(A-F) 不同突触连接的区域 (标准化) 持续时间的变化。区域内的值 (标准化) 持续时间是相对于该特定区域的正常条件下的持续时间进行标准化的。(G-L) 不同突触连接在单位时间内的区域 (标准化) 面积 (面积/时间) 的变化。区域内单位时间面积 ($area/time$) 的值是在该特定区域的正常情况下相对于单位时间面积归一化的。 v , v/m 和 $v \cdot m$ (其中 $m \in \mathbb{R}^+$) 表示正常、高 (LID: 绿色) 和低多巴胺状态下特定突触强度的值 (PD: 红色)。LI: 晚期抑制, LE: 晚期兴奋, EI: 早期抑制, EE: 早期兴奋, *: 未检测到

7.5 多巴胺能突触连接恢复对 SNr 瞬态反应的影响

为了模拟 PD 条件,我们改变了几个连接参数(见表 10)。但是,在前一节中,我们展示了 D1-SPN→SNr 和 D2-SPN→GPe-TI 对三相响应的影晌最大。因此,接下来我们提出了一个红色的问题:如果我们沿着间接路径(即 D2-SPN→GPe-TI 或 STN↔GPe-TI 环或 GPe-TA↔GPe-TI),可以将三相响应的形状恢复到健康状态下观察到的形状。

为此,我们首先调整了 PD 状态下的 BG 网络(表 10),使其 SNr 显示为三相响应。然后恢复 D2-SPN→STN-GPe-TI 的力量, GPe-TA↔GPe-TI, D1-SPN→SNr 一个接一个。恢复期间一对核之间的突触连接,(i) 突触权重和延迟是等于正常,(ii) 基底放电率是由类似于正常通过改变背景放电率或背景电流,(3) 基底解雇 SNr 一直一样的正常状态。为了比较健康状态和 PD 状态(恢复一定的突触权值和不恢复一定的突触权值)的三相响应,我们使用方程 5 测量了两种网络条件之间的距离(见分段数据分析)。

我们发现恢复 D2-SPN→GPe-TI 单独使用或 GPe-TI→GPe-TA 可以使瞬态响应的形状接近正常状态下观察到的形状(图 6)。相比之下,恢复 D1-SPN→SNr 突触连接使网络活动不同于 PD 和健康条件下(图 6)。这是因为在 PD 条件下,除了 D1-SPN 对 SNr 突触的减弱外,皮层对 D1-SPN 的输入也减弱了(Lindahl 和 Kotaleski,2016),因此,皮层刺激只能引起 D1-SPN 的微弱响应。因此我们观察到,即使 D2-SPN→Pe-TI 或 GPe-TI↔GPe-TA 使 PD 状态下的瞬态响应更接近于健康状态,但即使如此,早期抑制期也没有恢复。

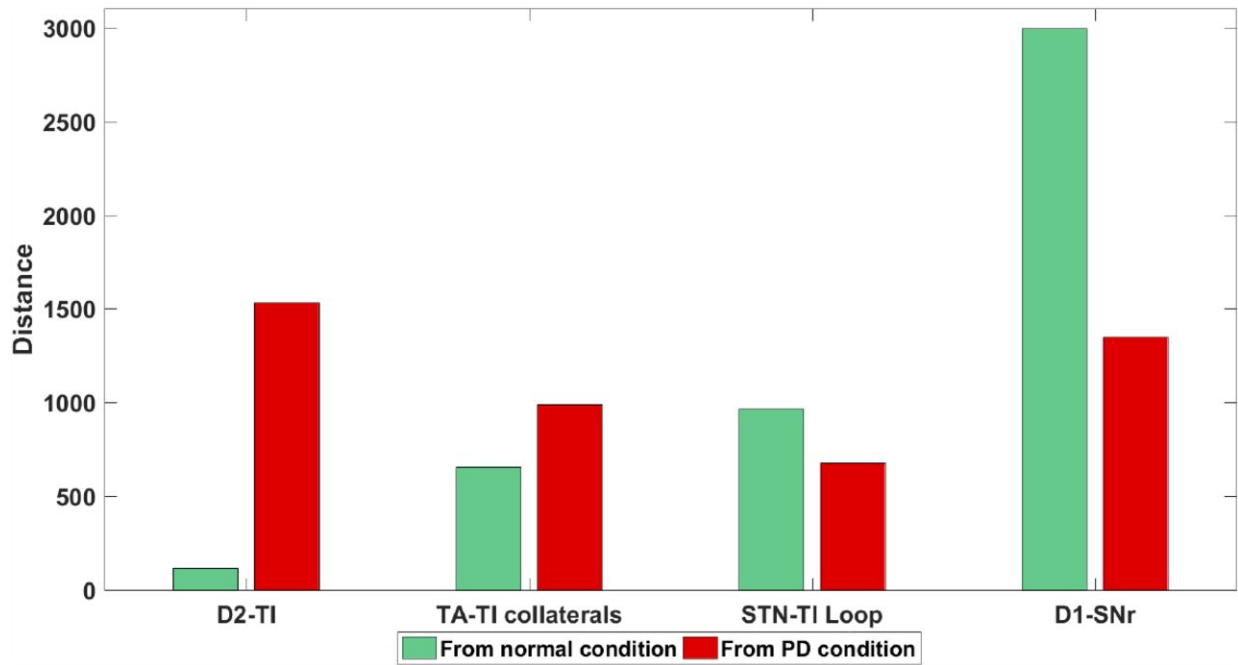


图 6: 多巴胺缺失后,通过侧支恢复 D1-SNr、D2-TI、STN-TI 环和 GPe-TA-GPe-TI 之间的突触权重。绿色条表示健康网络与测试网络之间的距离(用公式 5 计算),红色条表示 PD 网络与测试网络之间的距离。这里的测试网络指的是一个 PD 网络(调整以产生三相反应),其中单个突触权重(在 x 轴上提到)被恢复到健康值。

7.6 BG 网络的持续活动

在持续活动状态 (无刺激) 下, 不同 BG 亚核内部和之间的 β 波段振荡和同步是体内 PD 状态的两个显著标志 (Brown 等人, 2001; Mallet 等人, 2008, 2006)。因此, 接下来我们测试了我们用来产生异常的三相和双响应的网络参数是否也可以引起 β - 波段振荡。为此, 当 BG 网络显示三相或双相瞬态响应时, 我们调整了 PD 条件下的 BG 网络, 并测量了正在进行的 (无刺激) 活动中的振荡和同步。

我们发现, 产生异常瞬态响应的同一组参数确实足以在两相和三相响应模式下引起清晰的 β 波段振荡 (图 7 A-D)。接下来, 我们测量了 BG 不同亚核之间的相关性。Mallet 等人 (2008) 报道 GPe-TA 和 STN 神经元的活性存在同相关系, GPe-TA 和 GPe-TI 神经元存在反相关系。在我们的模型中, GPe-TA 和 GPe-TI、GPe-TA 和 STN、GPe-TI 和 STN 之间的相关性 (图 7 E-G) 与实验数据中观察到的相关性相似。因此, 这些结果表明, 在 PD 条件下, 网络连接的类似变化也可能是异常瞬态响应和持续活动的基础。

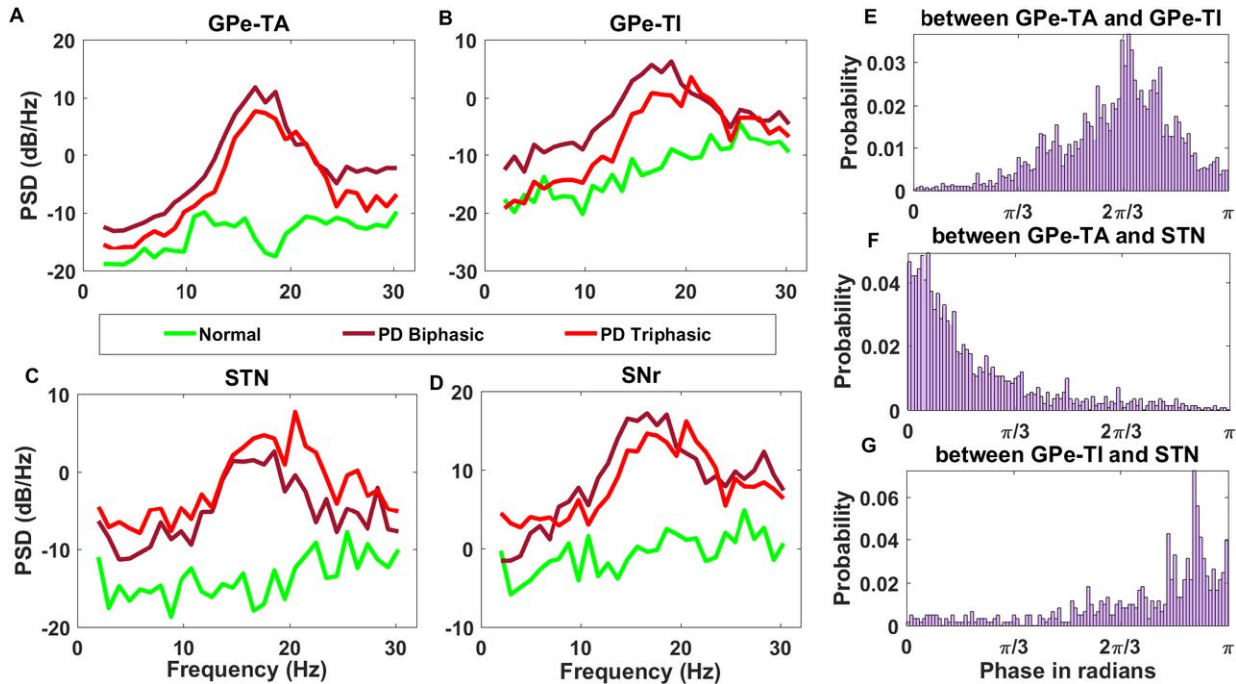


图 7: β - 波段振荡正在进行的活动的 BG。(A) 健康 (绿色)、PD-三相 (红色) 和 PD-双相 (棕色) 反应条件下 GPe-TA 活性谱。(B) 与面板 A 相同, 但用于 GPe-TI。(C) 与 A 组相同, 但 STN。(D) 与面板 A 相同, 但 SNr 不同。(E) GPe-TA 和 GPe-TI 在 0 和 π 范围内的相位关系 (以弧度表示)。(F) 与 E 相同, 只是 GPe-TA 与 STN 的相关系。(G) 与 E 相同, 只是 GPe-TI 与 STN 的相位关系。在 e 所示的相位直方图中, GPe-TA 和 GPe-TI 的相位差在 $2\pi/3$ 附近达到峰值。在 F 和 G 中分别可以看到 GPe-TA-STN 的同相关系和 GPe-TI-STN 的近似反相关系。

7.7 纹状体-苍白球和苍白球-下丘脑通路对 β - 振荡的影响

虽然 β - 波段振荡是 PD 的一个明确的神经信号, 但这些振荡的出现机制仍不清楚。实验数据 (Plenz 和 Kital, 1999; Hammond 等人, 2007; Tachibana 等人, 2011; de la Crompe 等人, 2020) 和计算模型 (Kumar 等

人, 2008;Tachibana 等人, 2011;Holgado 等人, 2010;Pavlidis 等人, 2015;Bahuguna 等人, 2020) 基本上提出了产生振荡的所有各种网络相互作用。这里我们开发了 BG 模型, 主要是为了理解瞬态响应, 并发现同样的模型也可以产生 β - 波段振荡。因此, 我们有一个比以前使用的 BG 更受约束的模型, 这可以帮助我们缩小振荡的关键决定因素。

基于我们的模拟和可用的实验数据, GPe 已经成为一个关键的网络, 必须诱导 β - 波段振荡。然而, 它的输入和输出连接中哪一个对产生振荡活动更重要仍不清楚。因此, 为了量化 GPe 连接的相对贡献, 我们移除纹状体对 GPe-TI 神经元的输入, 或 GPe 对纹状体 FSI 的反馈, 或 GPe-STN 的相互作用。所有这些微扰都是在两种不同的 BG 网络中进行的, 在 PD 条件下显示出双相或三相响应。在两种 PD 条件下 (两相响应和三相响应), 移除 GPe-TI 神经元的 D2-SPN 输入将振荡和同步降低到接近健康状态的水平 (图 8 淡绿色条)。这支持了多巴胺耗尽状态下 D2-SPN 活动增加导致 BG 振荡的假说 (Kumar 等人, 2008;Mallet 等人, 2006;Sharott 等人, 2017)。此外, 最近的实验还表明, D2-SPN 输入控制了 GPe-TI 种群的振荡 (de la Crompe 等人, 2020)。

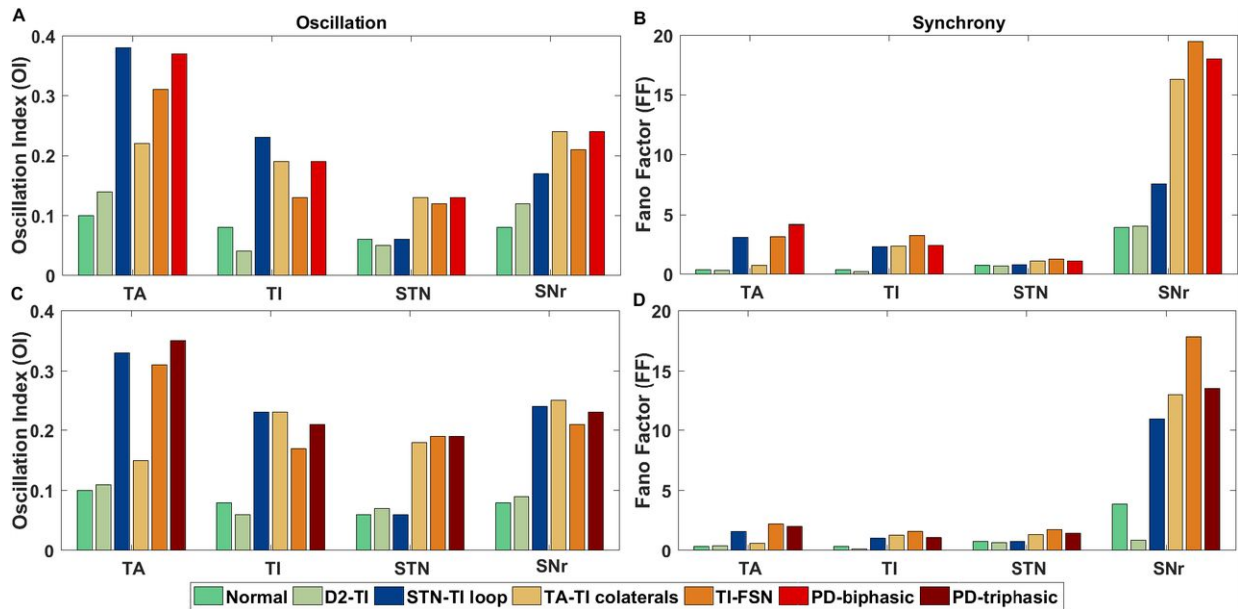


图 8: 比较振荡和同步的相对变化。(A) 当 D2-SPN→GPe-TI 之间突触连接时, GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 在正常、PD-双相态和病变网络时的振荡指数, STN↔GPe-TI 回路, GPe-TI↔GPe-TA 抵押品和 GPe-TI→FSI 无法连通。(B) 正常、PD-双相状态和受损网络时 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 的 Fano 因子, D2-SPN→GPe-TI 之间的突触连接, STN↔GPe-TI 回路, GPe-TI↔GPe-TA 抵押品和 GPe-T→FSI 无法连通。(C) 与 A 比较 PD-三相态时相同。(D) 与 B 比较 PD-三相态时相同。

相比之下, 纹状体 FSI 的 GPe 反馈的去除对振荡和同步没有太大的影响。GPe-TA 和 GPe-TI 神经元之间相互作用的影响取决于网络的状态: 当 BG 在 PD 条件下显示出三相响应时, 这些连接的移除会减少更多的振荡和同步 (图 8 淡橙色条)。然而, 即使在去除 GPe 神经元内的侧枝后, 振荡和同步性都比在健康状态下观察到的高得多。

令人惊讶的是, 去除 STN↔GPe-TI 连接并不影响振荡, 不管 PD 条件下网络的瞬态响应类型 (图 8 蓝色条)。这些发现表明, 去除或抑制 STN 也不会对振荡产生任何影响。这与 de la Crompe 等人 (2020) 最近的

发现一致，他们表明 STN 的光遗传抑制不能抑制振荡 (参见 Gradinaru 等人 (2009))。

7.8 Diversity of transient responses [瞬态响应的多样性]

如前所述，我们的 BG 网络模型是均匀的，因此，我们可以在网络中产生双相或三相形状的瞬态响应。然而，这种方法使我们能够确定关键的网络相互作用，这些相互作用涉及到将响应形状从双相变为三相 (即 $D2\text{-SPN} \rightarrow GPe\text{-TI}$, $D1\text{-SPN} \rightarrow SNr, GPe\text{-TI} \rightarrow STN$)。这些连接的不均匀变化可能是体内观察到的瞬态响应多样性的原因之一。然而，正在进行的活动中的振荡也可能有助于瞬态响应的多样性，因为瞬态响应的形状可能取决于皮层刺激传递时的振荡阶段。事实上，最近的实验数据表明，当 PD 中频带振荡较弱或不存在时，瞬态响应变异性就会降低 (Chicken 等人, 2020)。

为了验证这一假设，我们调整了 PD 状态下的网络，在此状态下，它以双相形状响应 (表 10)，并在振荡的不同阶段传递刺激。我们汇总数据，观察了“ $EE-EI-LE$ ”、“ $EE-EI$ ”、“ $EI-LE$ ”、“ $EE-LE$ ”、“ EE ”和“ LE ”六种类型的响应。这里“ $EE-EI-LE$ ”表示一个由早期兴奋 (EE)、抑制 (EI) 和晚期兴奋 (LE) 组成的三相响应。其他的响应是不同的，每个响应都有部分响应。6 个响应的相对分数如图 9 A 所示。由于该网络被调整为产生双相响应，大多数响应 (47%) 碰巧是“ $EE-LE$ ” (类似于图 3 B)。然而，我们也观察到了单相和三相响应 (图 9 A)。

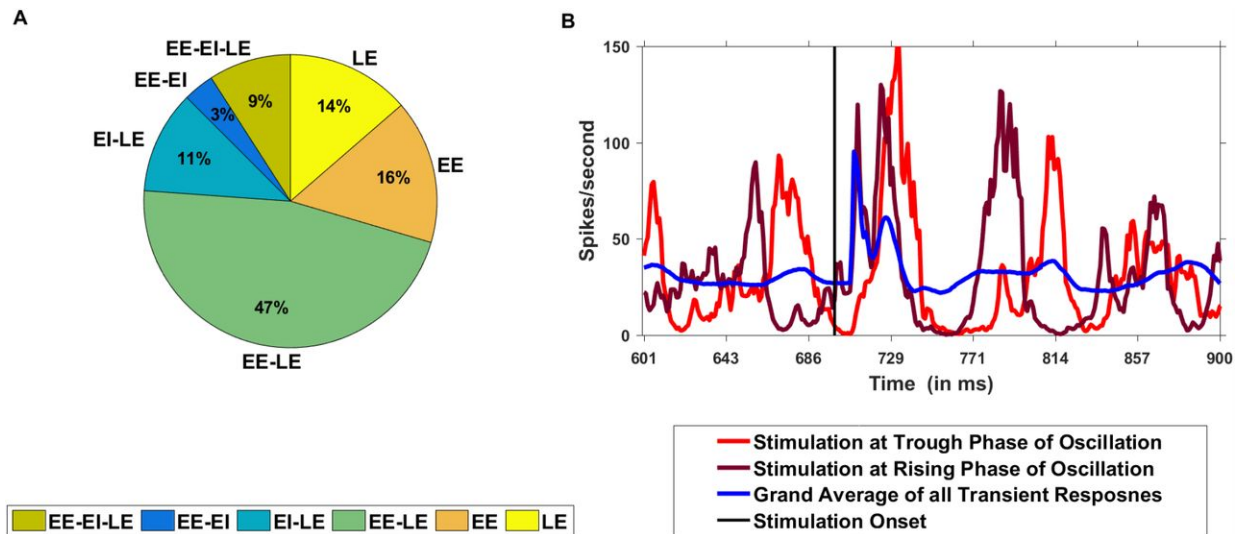


图 9: 瞬时反应的多样性可能取决于皮层刺激的阶段。(A) $EE-EI-LE$ 、 $EE-EI$ 、 $EI-LE$ 、 $EE-LE$ 、 $EE-LE$ 六种 SNr 响应的百分比。(B) 瞬态响应的形状取决于振荡相位。蓝迹: 在振荡的随机相位 (88 个相位覆盖了 SNr 中完整的 2π 相位) 刺激 BG 获得的平均瞬态响应 (4224 次试验)。红色痕迹: 平均瞬态响应 (48 次试验)，当刺激到达 SNr 波谷时归类为“ LE ”。Brown trace: 平均瞬态反应 (4224/88 = 48 次试验)，当皮层输入到达 SNr 振荡上升阶段时，归类为“ $EE-LE$ ”。

这种变化主要是由于皮层刺激所产生的振荡阶段的不同。例如，当刺激到达的下降沿接近槽 β - 振荡 (相应的相位延迟的 $6\pi/7$ 以前的峰值), SNr 无法应对 hyperdirect 通路和情感表达是不可见的 (红色痕迹, 图 9 B)。因此, 这些类型的响应被观察到的“ LE ”。相反, 当刺激到达振荡的上升期 (与前一个峰值相对应的相位延迟 $8\pi/7$) 时, 早期和晚期兴奋都可见, 而抑制不够强烈 (棕色痕迹, 图 9 B)。

为了表征不同 BG 核团对健康和 PD 条件下瞬态响应的贡献，我们改变了 BG 中几个连接的强度 (如图 4、图 5)。我们将所有这些模拟集中在一起，其中突触连接强度根据图 5 的不同而变化，并估计了瞬态响应的可变性。这样做的理由是，每个具有不同连接强度的网络模拟可能代表不同的 SNr/GPi 区域或记录瞬态响应的动物。事实上，这样的数据汇集导致了健康和 PD 条件下瞬态响应的高度异质性 (见表 12)，这与实验数据密切匹配。这些结果虽然不能解释在体内观察到的响应的全部多样性，但它们表明振荡阶段和突触连接的多样性是决定响应形状的重要变量。

	Normal (triphasic)	PD-biphasic	PD-triphasic
Early Excitation (EE)			
Latency (ms)	7.0 ± 0	7.0 ± 0	7.0 ± 0
Duration (ms)	3.0 ± 0	23.0 ± 0.79	3.69 ± 0.46
Deviation of peak amplitude from the baseline	38.02 ± 2.76	75.84 ± 12.53	153.63 ± 6.43
Early inhibition (EI)		*ND	
Latency (ms)	10.0 ± 0		10.69 ± 0.46
Duration (ms)	5.56 ± 0.49		3.66 ± 0.77
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-29.18 ± 0.54		-11.7 ± 1.73
late excitation (LE)		##	
Latency (ms)	15.56 ± 0.49		14.35 ± 0.47
Duration (ms)	7.66 ± 0.51		14.21 ± 0.71
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	156.72 ± 16.24		139.45 ± 2.91
Late inhibition (LI)			
Latency (ms)	23.22 ± 0.42	30.0 ± 0.79	28.57 ± 0.49
Duration (ms)	13.17 ± 0.96	44.09 ± 9.35	31.8 ± 1.11
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-11.81 ± 1.64	-16.6 inhibition ± 1.72	-19.55 ± 1.31

Table 12: Features of the transient response of the SNr neurons, same as Table 11 however, by pooling synaptic weights corresponding to Figure 5. Here the variations in the features in normal state were obtained by simulating the network with the range of synaptic weights of a particular connection between $v - (v - v/m)*1/3$ and $v + (v*m - v)*1/3$. Similarly, the variations in the features in the PD conditions (PD-biphasic and PD-triphasic) were obtained by simulating the network with the range of synaptic weights of a particular connection between $v + (v*m - v)*1/3$ and $v + (v*m - v)*3/3$. These were done by considering 6 types of synaptic connections corresponding to Figure 5.

7.9 Discussion[讨论]

在这里，我们研究了低多巴胺诱导的变化是如何影响大脑皮层刺激引起的短暂响应和 BG 网络的持续活动状态的。通常，大脑皮层的短暂刺激会导致 SNr/GPi (BG 的输出) 的三相响应。在慢性低多巴胺条件下，如帕金森氏症，这种响应的形状是受损的。瞬态响应的不同区域可以与随意运动启动的不同方面相关联。例如，

有假设认为, *EE* 区重置了皮层活动, *EI* 区允许运动的执行, *LE* 区停止运动 (Nambu 等人, 2002; Chiken 等人, 2020)。帕金森病中 *EI* 区较弱或完全缺失被认为与运动障碍有关。事实上, 1-多巴治疗或局部抑制 STN 都能恢复 *EI* 区, 也能改善 PD 的运动缺陷 (Chiken 等, 2020)。SNr/GPi 的三相响应通常是通过 BG 的直接、间接和超直接通路的相对时间差异来解释的, 这些通路汇聚在 SNr/GPi 中。

在这里, 我们表明, 瞬态响应的形状变化前馈 PD 状态不仅涉及变化之间的联系的不同 BG 子核团 (D1-SPN→SNr), 但也由 STN 和 GPe (GPe-TI→STN) 之间的相互作用 (图 5 K), 在某种程度上, 美元 GPe-TA↔GPe-TI(图 6)。此外, 我们发现, BG 网络 (包括突触和神经元兴奋性) 的相同变化可能导致短暂响应的损害, 以及 BG 中诱导的种群水平振荡和同步的出现。

在 PD 条件下, 神经元可以表现为两相或三相瞬态响应 (Sano 和 Nambu, 2019), 但后者在数量上与健康状态下观察到的三相响应不同。在我们的模型中, 当我们将参数改变为低多巴胺状态时, PD 条件下出现异常的双相响应 (根据 Lindahl 和 Kotaleski(2016) 的模型)。然而, 为了获得三相响应, 我们需要减少 D2-SPN→GPe-TI, 增加 D1-SPN→SNr 降低 GPe-TI→STN 连接 (见表 10)。这表明多巴胺效应在 BG 的不同亚核内和之间是不均匀的。为了恢复健康状态, 实验描述多巴胺作用的异质性是很重要的。多巴胺作用的多样性和刺激传递时的振荡阶段, 共同可以解释在体内观察到的瞬态响应的多样性。

此前, Blenkinsop 等人 (2017) 提出, 在健康状态下, SNr 中的两相和三相响应是由于不同强度的竞争输入的功能隔离通道之间的相互作用而产生的。在具有功能隔离通道的 BG 模型中, GPe 内的局部抑制和来自少量高活性 STN 神经元的兴奋 (可能是由于更强的皮质输入) 导致 *LE* 区出现, 产生两相或三相响应 (Blenkinsop 等人, 2017)。这里, 我们使用了没有功能隔离通道的 BG 模型。我们的研究表明, BG 核内和之间的突触强度的多样性可能导致一些神经元以三相响应, 而另一些神经元以两相响应。符合模型由 Blenkinsop 等人 (2017) 在我们的模型的大小 *LE* 皮质刺激强度可以控制的 (图 4)。我们的工作指出一个强大的影响间接通路 (D2-SPN→GPe-TI) 在控制瞬态响应的形状在正常和 PD 的条件。这一观察结果也与 Blenkinsop 等人 (2017) 的建议一致。

尽管我们成功地在 PD 状态下产生了三期响应, 但它在数量上与在健康状态下观察到的响应是不同的。与健康状态相比, PD 状态下的迟发性兴奋幅度较弱, 但持续时间较长。此外, 这些三相响应的差异不能通过增加皮层刺激的幅度来弥补, 这表明受损的短暂响应也会导致受损的 BG 亚核内和之间的反复交互作用。这里我们假设 GPe 到 SNr 和 STN 到 SNr 的突触是静态的。然而, 实验数据表明, GPe 与 SNr 之间的突触表现出短期抑郁 (Connelly 等人, 2010)。Lindahl 等 (2013) 认为, 当 GPe 对 SNr 突触表现出短期抑郁时, STN 对 SNr 突触也应该表现出短期抑郁, 以保持 SNr 响应小。Lindahl 等人 (2013) 进一步表明, 当输入持续 10ms 时, 短期抑郁会对 BG 的响应产生很大影响。这里, 在我们的模型中, 我们只考虑了非常短暂的持续刺激, 因此, 短期的突触压抑可能不会影响我们的结果。然而, 这应该在更详细的模型中进行测试。

多巴胺对神经元的兴奋性、突触强度和突触可塑性有多种影响 (见表 10)。为了更好地理解其中哪一个对瞬态响应的形状最有害, 我们分别扰动了 6 个最关键的参数 (图 5)。GPe-TI 对于瞬时响应的形成是最关键的, 因为它控制了晚期兴奋区和晚期抑制区 (图 5)。此外, D1-SPN→SNr 连接被认为是决定早期抑制带的关键。我们通过恢复 D2-SPN→GPe-TI 的强度进一步证实了这些结果连接到他们的正常水平, 同时保持他们的其他参数低多巴胺水平。这一单一的变化有效地使 PD 状态的三期响应更接近于健康状态观察到的。

在包含 STN 和 GPe 的 b 波段振荡网络模型中, STN↔GPe 连接总是作为形成振荡的关键参数出现 (Holgado 等人, 2010; Pavlides 等人, 2015)。在纹状体和皮质-BG 环路的完整 BG 模型中, STN→GPe 可能不那么重要。事实上, Leblois 等人 (2006) 表明, 直接和超直接路径之间相互作用的改变足以诱发振荡。然而, 在 Leblois 等人 (2006) 的模型中。GPe 在产生振荡中没有作用, 这与实验数据不一致 (de la Crompe 等

人, 2020)。在我们的模型中, 与最近的实验数据一致 (de la Crompe 等人, 2020) STN→GPe 对于产生振荡并不重要。事实上, 在我们的模型中, 去除 STN→GPe-TI 连接并不影响振荡 (图 8 蓝条)。这些观察结果与实验数据相结合 (de la Crompe 等, 2020) 提出了一个问题: 如果不是 STN↔GPe 环路, 那么哪些网络交互作用会产生振荡。我们在本工作中没有探讨这个问题, 因为这个问题需要更系统的研究。然而, 我们推测除了 STN↔GPe 外, GPe 向纹状体的反向投射以及 GPe 内部的反复连接可以形成一个有效的兴奋-抑制网络, 这是产生振荡所必需的。值得注意的是, 之前的实验数据 (Mallet 等人, 2006; de la Crompe 等人, 2020; Sharott 等人, 2017) 和计算模型 (Kumar 等人, 2011; Mirzaei 等人, 2017; Bahuguna 等人, 2020) 提供了强有力的证据, 表明加强 D2-SPN→GPe-TI 连接也足以在 BG 的持续活动状态下诱导 β - 波段振荡/同步。因此, 在这里, 我们提供了一个在 PD 状态下受损的瞬态响应和持续活动的统一解释。我们的结果强调了 GPe 在控制 BG 的动态和功能方面的重要性。

尽管我们的模型简单, 但它不仅提供了塑造 BG 瞬态响应特性的网络交互作用, 而且该模型清楚地表明, BG 亚核内部和之间的周期性交互作用对塑造瞬态响应至关重要。我们发现, 不同区域瞬态响应的持续时间对 BG 网络相互作用的变化具有很大的鲁棒性, 而不同区域的面积/时间则不具有鲁棒性。这意味着在体内数据中, 我们应该发现不同区域的持续时间分布较窄, 而不同区域的面积/时间分布较宽。其次, 我们的模型预测, 通过加强皮层输入, 在 PD 状态下不能恢复正常的瞬态响应形状。这一预测可以通过增加刺激强度或增加被刺激神经元的数量来验证 (例如, 使用光遗传刺激方法)。最后, 模型预测通过恢复 D2-SPN→GPe-TI 的正常强度 (或通过降低 D2-SPN 的活性), 即使在 PD 条件下也能恢复接近健康的瞬时响应形态。

8 Acknowledgements

We thank Dr. Jyotika Bahuguna for helpful discussions 和 feedback on the manuscript. The author AK acknowledges funding from Swedish Research Council (Grant VR-M-2018-03118), StratNEURO, KTH Digital Futures project dBRAIN 和 STINT (Joint Japan-Sweden Research Collaboration). The author JHK acknowledged funding from Swedish Research Council (Grant VR-M-2017-02806) KTH digital futures project dBRAIN, Swedish e-Science Research Center, European Union Seventh Framework Programme (Grant FP7/2007-2013), EU/Horizon2020 (Grants 720270 HBP SGA1; Grant 785907 HBP SGA2), European Union/Horizon2020 (Grant no. 945539, Human Brain Project, SGA3). The authors KC, AS, SR acknowledge funding from TCS Research & Innovation division of the Tata Consultancy Services (to KC, AS, SR). AN acknowledges MEXT KAKENHI (Non-linear Neurooscillology , 15H05873), JSPS KAKENHI (19KK0193) 和 STINT (Joint Japan-Sweden Research Collaboration). Parts of the simulations were performed on resources provided by the Swedish National Infrastructure for Computing (SNIC) at the PDC Center for High Performance Computing, KTH Royal Institute of Technology.

9 References[参考文献]

Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends in Neurosciences 12:366-375.

Bahuguna J, Aertsen A, Kumar A (2015) Existence and control of go/no-go decision transition threshold in the striatum. PLOS Computational Biology 11:e1004233.

- Bahuguna J, Sahasranamam A, Kumar A (2020) Uncoupling the roles of firing rates and spike bursts in shaping the stn-gpe beta band oscillations. *PLOS Computational Biology* 16:e1007748.
- Baufreton J, Bevan MD (2008) D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at gabaergic synapses in the subthalamic nucleus. *Journal of Physiology* 586:2121-2142.
- Benhamou L, Cohen D (2014) Electrophysiological characterization of entopeduncular nucleus neurons in anesthetized and freely moving rats. *Frontiers in Systems Neuroscience* 8:7.
- 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* 595:4525-4548.
- Bracci E, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2002) Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum. *Journal of Neurophysiology* 87:2190-2194.
- Brown P, Oliviero a, Mazzone P, Insola a, Tonali P, Di Lazzaro V (2001) Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson s disease. *Journal of Neuroscience* 21:1033-1038.
- Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, Guzman JN, Mercer JN, Lewis AS, Goldberg AB, Tkatch T, Shigemoto R, Fleming SM et al. (2011) Hcn channelopathy in external globus pallidus neurons in models of parkinson s disease. *Nature Neuroscience* 14:85-92.
- Chiken S, Nambu A (2013) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by gabaergic inhibition. *Journal of Neuroscience* 33:2268-2280.
- Chiken S, Takada M, Nambu A (2020) Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways is responsible for parkinson s disease symptoms. in review *Cerebral Cortex* pp. 1-55.
- Chuhma N, Tanaka KF, Hen R, Rayport S (2011) Functional connectome of the striatal medium spiny neuron. *Journal of Neuroscience* 31:1183-1192.
- Connelly WM, Schulz JM, Lees G, Reynolds JN (2010) Differential short-term plasticity at convergent inhibitory synapses to the substantia nigra pars reticulata. *Journal of neuroscience* 30:14854-14861.
- de la Crompe B, Aristieta A, Leblois A, Elsherbiny S, Boraud T, Mallet NP (2020) The globus pallidus orchestrates abnormal network dynamics in a model of parkinsonism. *Nature Communications* 11:1-14.
- Filipovic M, Ketzef M, Reig R, Aertsen A, Silberberg G, Kumar A (2019) Direct pathway neurons in mouse dorsolateral striatum in vivo receive stronger synaptic input than indirect pathway neurons. *Journal of Neurophysiology* 122:2294-2303.
- Fujimoto K, Kita H (1993) Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Research* 609:185-192.
- Gage GJ, Stoetzner CR, Wiltschko AB, Berke JD (2010) Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67:466-479.
- Gertler TS, Chan CS, Surmeier DJ (2008) Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *Journal of Neuroscience* 28:10814 10824.
- Gewaltig MO, Diesmann M (2007) Nest (neural simulation tool). *Scholarpedia* 2:1430.
- Gittis AH, Hang GB, LaDow ES, Shoenfeld LR, Atallah BV, Finkbeiner S, Kreitzer AC (2011) Rapid target-specific remodeling of fast-spiking inhibitory circuits after loss of dopamine. *Neuron* 71:858-868.
- Glajch KE, Kelder DA, Hegeman DJ, Cui Q, Xenias HS, Augustine EC, Hernández VM, Verma N, Huang TY, Luo M et al. (2016) Npas1+ pallidal neurons target striatal projection neurons. *Journal of Neuroscience*

36:5472-5488.

Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K (2009) Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324:354-359.

Gruber AJ, Solla SA, Surmeier DJ, Houk JC (2003) Modulation of striatal single units by expected reward: a spiny neuron model displaying dopamine-induced bistability. *Journal of Neurophysiology* 90:1095-1114.

Hammond C, Bergman H, Brown P (2007) Pathological synchronization in parkinson s disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences* 30:357-364.

Hernández A, Ibáñez-Sandoval O, Sierra A, Valdiosera R, Tapia D, Anaya V, Galarraga E, Vargas J, Aceves J (2006) Control of the subthalamic innervation of the rat globus pallidus by d2/3 and d4 dopamine receptors. *Journal of Neurophysiology* 96:2877-2888.

Hernández-Echeagaray E, Starling AJ, Cepeda C, Levine MS (2004) Modulation of ampa currents by d2 dopamine receptors in striatal medium-sized spiny neurons: are dendrites necessary? *European Journal of Neuroscience* 19:2455-2463.

Hjorth JJ, Kozlov A, Carannante I, Nylén JF, Lindroos R, Johansson Y, Tokarska A, Dorst MC, Suryanarayana SM, Silberberg G et al. (2020) The microcircuits of striatum in silico. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117:9554-9565.

Holgado AJN, Terry JR, Bogacz R (2010) Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus globus pallidus network. *Journal of Neuroscience* 30:12340-12352.

Humphries MD, 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.

Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, Saito N, Nambu A (2017) Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *European Journal of Neuroscience* 46:2684-2701.

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

Jordan J, Deepu R, Mitchell J, Eppler JM, Spreizer S, Hahne J, Thomson E, Kitayama I, Peyser A, Fardet T et al. (2019) Nest 2.18. 0 Technical report, Jülich Supercomputing Center.

Ketzef M, Spigolon G, Johansson Y, Bonito-Oliva A, Fisone G, Silberberg G (2017) Dopamine depletion impairs bilateral sensory processing in the striatum in a pathway-dependent manner. *Neuron* 94:855-865.e5.

Kita H, Kita T (2011) Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *Journal of Neuroscience* 31:10311-10322.

Klaus A, Planert H, Hjorth J, Berke JD, Silberberg G, Hellgren Kotaleski J (2011) Striatal fast-spiking interneurons: from firing patterns to postsynaptic impact. *Frontiers in Systems Neuroscience* 5:57.

Kumar A, Cardanobile S, Rotter S, Aertsen A (2011) The role of inhibition in generating and controlling parkinson s disease oscillations in the basal ganglia. *Frontiers in Systems Neuroscience* 5:86.

Kumar A, Schrader S, Aertsen A, Rotter S (2008) The high-conductance state of cortical networks. *Neural Computation* 20:1-43.

- Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience* 26:3567-3583.
- 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.
- Lindahl M, Kotaleski JH (2016) Untangling basal ganglia network dynamics and function: role of dopamine depletion and inhibition investigated in a spiking network model. *eNeuro* 3.
- Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F (2006) Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *Journal of Neuroscience* 26:3875-84.
- Mallet N, Pogosyan A, Márton LF, Bolam JP, Brown P, Magill PJ (2008) Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *Journal of Neuroscience* 28:14245-14258.
- Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, Deniau JM (2003) Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience* 23:9929-9936.
- Migueluez C, Morin S, Martinez A, Goillandeau M, Bezard E, Bioulac B, Baufreton J (2012) Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of parkinson s disease. *Journal of Physiology* 590:5861-5875.
- Miller BR, Walker AG, Shah AS, Barton SJ, Rebec GV (2008) Dysregulated information processing by medium spiny neurons in striatum of freely behaving mouse models of huntington s disease. *Journal of Neurophysiology* 100:2205-2216.
- Mirzaei A, Kumar A, Leventhal D, Mallet N, Aertsen A, Berke J, Schmidt R (2017) Sensorimotor processing in the basal ganglia leads to transient beta oscillations during behavior. *Journal of Neuroscience* 37:11220-11232.
- Nambu A, Tachibana Y, Chiken S (2015) Cause of parkinsonian symptoms: firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia* 5:1-6.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico subthalamo pallidal hyperdirect pathway. *Neuroscience research* 43:111-117.
- Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken S, Nakao N, Nambu A (2017) Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals local inhibitory and global excitatory inputs to the basal ganglia. *Cerebral Cortex* 27:5716-5726.
- Parker PRL, Lalive AL, Kreitzer AC (2016) Pathway-specific remodeling of thalamostriatal synapses in Parkinsonian mice. *Neuron* 89:734-740.
- Pavlidis A, Hogan SJ, Bogacz R (2015) Computational models describing possible mechanisms for generation of excessive beta oscillations in parkinson's disease. *PLoS Computational Biology* 11:e1004609.
- Paz JT, Deniau JM, Charpier S (2005) Rhythmic bursting in the corticosubthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *Journal of Neuroscience* 25:2092-2101.
- Planert H, Berger TK, 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:e57054.

Plenz D, Kital ST (1999) A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400:677-682.

Raz A, Vaadia E, Bergman H (2000) Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl- 4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience* 20:8559-8571.

Ruskin DN, Bergstrom DA, Walters JR (2002) Nigrostriatal lesion and dopamine agonists affect firing patterns of rodent entopeduncular nucleus neurons. *Journal of Neurophysiology* 88:487-496.

Russo G, Nieuwenhuis TR, Maggi S, Taverna S (2013) Dynamics of action potential firing in electrically connected striatal fast-spiking interneurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7:209.

Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A (2013) Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *Journal of Neuroscience* 33:7583-7594.

Sano H, Nambu A (2019) The effects of zonisamide on l-dopa induced dyskinesia in parkinson s disease model mice. *Neurochemistry International* 124:171-180.

Sharott A, Vinciati F, Nakamura KC, Magill PJ (2017) A population of indirect pathway striatal projection neurons is selectively entrained to parkinsonian beta oscillations. *Journal of Neuroscience* .

Shen KZ, Johnson SW (2006) Subthalamic stimulation evokes complex epscs in the rat substantia nigra pars reticulata in vitro. *Journal of Physiology* 573:697-709.

Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2011) Subthalamopallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience* 34:1470-1484.

Taverna S, Ilijic E, Surmeier DJ (2008) Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of parkinson s disease. *Journal of Neuroscience* 28:5504-5512.

Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P (2017) Beta burst dynamics in Parkinson s disease off and on dopaminergic medication. *Brain* 140:2968-2981.

Zhou FW, Jin Y, Matta SG, Xu M, Zhou FM (2009) An ultra-short dopamine pathway regulates basal ganglia output. *Journal of Neuroscience* 29:10424-10435.