
Principle of neural computation

解开基底神经网络动力学和功能: 多巴胺消耗和抑制的作用在一个尖峰网络模型研究

Untangling Basal Ganglia Network Dynamics and Function: Role of Dopamine Depletion and Inhibition Investigated in a Spiking Network Model

The screenshot shows the eNeuro journal website. At the top left is the eNeuro logo, followed by the text "an open-access journal of" and the Society for Neuroscience logo. To the right is a search bar with the text "search" and a magnifying glass icon, with "Advanced Search" written below it. Below the search bar is a blue button that says "Submit a Manuscript". A navigation menu is located below the button, with links for HOME, CONTENT (which is highlighted with a green arrow), TOPICS, ALERTS, FOR AUTHORS, EDITORIAL BOARD, BLOG, and ABOUT. Below the navigation menu are "Previous" and "Next" navigation arrows. The main content area displays the article title "Untangling Basal Ganglia Network Dynamics and Function: Role of Dopamine Depletion and Inhibition Investigated in a Spiking Network Model" in blue text. Below the title, the authors "Mikael Lindahl and Jeanette Helligren Kotaleski" are listed, along with the publication information: "eNeuro 22 December 2016, 3 (6) ENEURO.0156-16.2016; DOI: https://doi.org/10.1523/ENEURO.0156-16.2016".

原著 Jerrold L. Vitek, and Luke A. Johnson

翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

eNeuro
<https://www.eneuro.org/>

Author information

Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation: Role of monkey models

Article history:

Received June 10, 2016; accepted November 27, 2016; First published December 22, 2016.

eNeuro 22 December 2016, 3 (6) ENEURO.0156-16.2016; DOI: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0156-16.2016>

Mikael Lindahl^{1, 3} and Jeanette Hellgren Kotaleski^{1,2,3}

AFFILIATIONS

¹Science for Life Laboratory, School of Computer Science and Communication, KTH Royal Institute of Technology, Box 1031, 17121 Solna, Sweden,

²Department of Neuroscience, Karolinska Institute, 171 77 Stockholm, Sweden,

³Stockholm Brain Institute, Karolinska Institute, 171 77 Stockholm, Sweden

摘要 [ABSTRACT]

基底神经节是决定行为选择的重要脑系统，在帕金森病 (PD) 中，基底神经节的功能被破坏，神经元表现出不适当的同步和振荡。我们提出了一个基底神经节的尖峰神经模型，包括突触动力学、连接模式、神经元行为和多巴胺效应的可信细节。丘脑下核和苍白球 A 型 (TA; arkyl 苍白球) 和 I 型 (TI; prototypical) 神经元活动的记录对模型进行验证。模拟实验预测，纹状体的局部抑制和间接通路的存在对于基底神经节在大范围的皮质驱动下正常运作都是重要的。研究发现，多巴胺耗损引起皮质纹状体突触与多巴胺受体 D2 突触 (CTX-MSN D2) 中棘神经元 (MSNs) 的 AMPA 效力增加，以及 MSN 外侧连接 (MSN-MSN) 的减少显著促进了 PD 的同步性和振荡增强。此外，逆转多巴胺耗损引起的 CTX-MSN D1、CTX-MSN D2、TA-MSN 和 MSN-MSN 偶联的改变可以改善或恢复基底神经节的动作选择能力。综上所述，我们发现突触效能和神经兴奋性参数的多种变化可以提高动作选择能力，同时减少振荡。识别这些靶点可以为 PD 的治疗提供潜在的思路，并增加我们对网络动力学和网络功能之间关系的理解。

关键词: basal ganglia; dopamine; inhibition; network dynamics; Parkinson's disease; spiking network model

Significance Statement

基底神经节 (Basal ganglia, BG) 是行为选择的重要组成部分，在帕金森病 (PD) 中，多巴胺缺乏导致 BG 功能障碍。此外，网络动态行为改变，振荡和峰值同步发展。我们建立了一个 BG 网络模型，并利用它来更好地理解网络参数如何影响功能和网络动态，以及在疾病状态下如何恢复功能。我们的发现提高了对 BG 功能如何以及哪些网络参数与功能受损有关以及何时疾病相关参数变化可视为代偿的总体理解。我们的研究结果可能有助于帕金森病治疗的新方法。

文章导航

1 引言 [INTRODUCTION]	5
2 材料与方法	6
2.1 网状模型	6
2.2 神经元放电率	7
2.3 基底神经节网络的外部输入模型	7
2.4 使用点神经元模型	9
2.4.1 FSN 模型	11
2.4.2 GPe 模型	11
2.4.3 MSN 模型	12
2.4.4 SNr 模型	13
2.4.5 STN 模型	13
2.5 突触连接	13
2.6 突触模型	14
2.7 多巴胺对 FSNs 神经元突触的影响	18
2.8 多巴胺对 GPe 神经元突触的影响	20
2.9 多巴胺对 MSNs 神经突触的影响	20
2.10 多巴胺对 SNr 神经突触的影响	20
2.11 多巴胺对 STN 神经突触的影响	21
3 数据分析	21
4 实施	21
5 结果	22
5.1 多巴胺消耗状态下增强和猝灭同步和振荡的机制	25
5.2 MSNs 微球的抑制控制及其对皮质输入的纹状体门控的影响	25
5.3 基质内侧方抑制对控制作用选择是否重要	27
5.4 进一步支持了行动选择假说	27
5.5 对 MSNs 的抑制输入不同程度地影响动作选择	31
5.6 STN 作为暂态停止信号	31
5.7 多巴胺消耗网络中的动作选择	31
5.8 选择性多巴胺消耗引起的网络变化的逆转恢复了行为选择	31
5.9 突触增加或减少对振荡和 BG 动作选择能力的影响	34
5.10 核损伤和刺激对振荡和 BG 动作选择能力的影响	34
5.11 模型稳健性: 一些观察	35
6 讨论	37

7 References[参考文献]

38

1 引言 [INTRODUCTION]

基底神经节 (BG) 对行为和行动的开始和选择至关重要, 而由多巴胺消耗引起的帕金森病 (PD) 可能与 BG 中不适当的神经活动和功能受损有关。为了改善帕金森病的治疗, 我们需要了解导致 BG 功能障碍的神经机制。多巴胺耗竭对个体 BG 网络成分的影响已被深入研究; 然而, 我们仍然缺乏对突触效力、连通性和神经兴奋性改变的联合作用是如何导致帕金森病患者 BG 功能障碍的理解。

BG 被假设作为一种一般行动选择装置, 解决潜在行动/行为之间争夺有限资源的冲突 (Houk 和 Beiser, 1998; Redgrave 等人, 1999; Frank, 2005; Kamali Sarvestani 等人, 2011), 与此相一致, 有研究表明, 刺激纹状体 (BG 的主要输入核) 可以促进或抑制行为 (Kravitz 等人, 2010; Freeze 等人, 2013)。多巴胺丢失导致 PD (Hornykiewicz, 1966) 在 BG 的许多地方发生改变 (Cepeda 等人, 1993; Shen 和 Johnson, 2000; Bracci 等人, 2002; Hernández-Echeagaray 等人, 2004; Hernández 等人, 2006; Baufreton 和 Bevan, 2008; Taverna 等人, 2008; Zhou 等人, 2009; Humphries 等人, 2009a; Chan 等人, 2011; Chuhma 等人, 2011; Gittis 等人, 2011; Miguelez 等人, 2012)。计算模型研究为我们提供了关于 PD 背后的神经机制的有价值的见解 (Terman 等人, 2002; Humphries 等人, 2006; Kumar 等人, 2011; Damodaran 等人, 2014, 2015; Corbit 等人, 2016), 但通常包含了多巴胺消耗引起的变化的子集, 并调查了 BG 网络组件的子集的影响。因此, 为了进一步了解 PD 的神经机制, 我们试图在更大的网络环境下研究它们, 并尝试将实验中看到的功能和动态特征联系起来。

在纹状体中局部注射 GABA-A 拮抗剂荷包牡丹硷会导致 BG 放电模式的特异性 (LOS) 丧失 (Bronfeld 和 Bar-Gad, 2011), 并导致局限于单个或少数肌肉的重复性运动抽搐 (McCairn 等人, 2009)。Bronfeld 和 Bar-Gad (2011) 研究表明, LOS 实际上是包括 PD 在内的 BG 运动障碍的普遍现象。纹状体中投射神经元 (95%) 的活性受快速刺突神经元 (FSNs) 的反复抑制和前馈抑制等控制。近年来, 外苍白球 (GPe) 抑制的另一主要来源是 A 型 (TA; arky 苍白球) 被证实 (Mallet 等人, 2012)。这一新的通路对纹状体活动的影响在计算模型中还没有得到太多的研究。因此, 为了更好地了解微单胞菌接受的不同抑制输入如何与 LOS 相关, 有必要建立一个模型来解释这一新途径。

在这里, 我们提出了一个 BG 的定量计算模型 (图 1)。该模型包括来自 MSNs 的反馈抑制纹状体网络, 来自 FSNs 的前馈抑制, 来自 GPe TA 神经元的苍白球抑制, 下丘脑核 (STN) GPe 通路, 以及输出黑质网状核 (SN_r)。在适当的地方, 短时突触可塑性被表现出来。建立该模型的目的是进一步验证行为选择假说, 更好地理解 PD 中同步和振荡的潜在神经机制, 并可能为 PD 等基底神经节疾病的治疗找到新的靶点。因此, 我们研究并展示了 BG 网络成分如何支持动作选择, 以及 PD 中看到的 BG 细胞核内抑制和改变如何影响 BG 网络动态。FSNs 和 GPe 对 MSNs 的抑制作用与 MSNs 侧枝的抑制作用互补, 前者在皮层低活动时最有效, 后者在皮层高驱动时最有效。我们预测微弱但数量众多的 MSNs 侧枝具有足够强的作用, 即使在局部激活后只有少量纹状体 MSNs 侧枝发生破裂时, 活跃的 MSNs 侧枝可以显著抑制邻近神经元的活动。我们发现在我们的模型中, 加强从皮质开车到 MSN D2, MSN 络脉的削弱, 和改变 GPe 网络的属性, 这与多巴胺耗竭, 相关联的所有变化都是非常重要的 BG 网络背后的改变增加了网络同步和 PD 振荡。我们发现, 在输入强度范围内, 脑内抑制可以调节和改善动作选择对比, 而 STN 的激活可以延迟或阻止控制网络中的动作选择, 也可以改善多巴胺耗尽网络的功能。最后, 我们寻找突触效力和神经兴奋性的网络扰动, 可以提高动作选择能力或减少 PD 的振荡。

2 材料与方法

2.1 网状模型

该模型网络由 MSN D1、MSN D2、FSN、STN、GPe TA、GPe Type I (TI) 和以点神经元为模型的 SNr 神经元组成 (图 1A; Mallet 等人, 2008)。在本研究中, 将由 MSN D1、MSN D2 和 FSNs 组成的纹状体以及 GPe TA 和 TI 神经元群 (Mallet 等人, 2008) 加入到之前发表的模型 (Lindahl 等人, 2013) 中, 该模型仅建模了 STN、GPe 和 SNr 网络。此外, 我们还添加了已知的多巴胺对神经元类型和突触的调节 (Cepeda 等人, 1993; Shen 和 Johnson, 2000; Bracci 等人, 2002; Hernández-Echeagaray 等人, 2004; Hernández 等人, 2006; Baufreton 和 Bevan, 2008; Taverna 等人, 2008; Zhou 等人, 2009; Humphries 等人, 2009a; Chan 等人, 2011; Chuhma 等人, 2011; Gittis 等人, 2011; Miguez 等人, 2012)。所有群体都接受了外部兴奋性不相关的泊松突触输入, 以达到真实的基线放电率。在这里, 皮层代表了 MSNs、FSNs 和 STN 的兴奋性输入的主要来源, 而丘脑和脑干核可能是 GPe 和 SNr 的兴奋性输入的来源 (Smith 等人, 2010)。

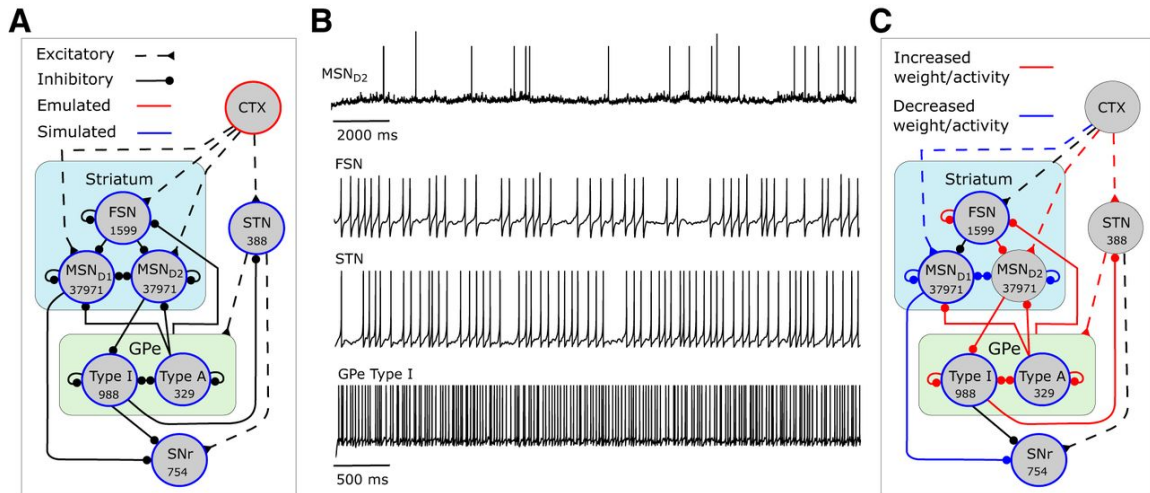


图 1: 模型描述。A, 每个模拟核的结构和神经元数量的说明 (蓝色)。实黑线表示抑制性突触连接; 虚线表示兴奋性突触连接。模拟皮层输入 (红色)。B, 模拟 MSN D2, FSN, STN 和 GPe TI 神经元活性的示例痕迹。C, 在网络模型中说明多巴胺消耗对神经元和连接的影响。

所有的模拟都使用了 80000 个神经元大小的基底神经网络, 除了我们研究网络大小为 20000 的行为选择和研究 3000 个神经元的纹状体网络模块的抑制的模拟。在 80000 个神经元的模型中, 每个细胞核所使用的神经元数量见表 1 (也见图 1A)。细胞核的大小计算通过使用 BG 核的相对比例从绝对数字研究纹状体神经元的 STN, GPe、SNr 和老鼠一起 (持 1996) 和信息的相对分布 MSN D1, D2 MSN 和烟度纹状体 (47.5%、47.5% 和 2%, 分别 (Gerfen 等人, 2010; Tepper, 2010)) 和 GPe TA (arkypallidal) 和 GPe TI (prototype) 的相对分布 [25% 和 75% (Abdi 等人, 2015)]。GPe TI 神经元的亚群已经被证明可以投射回 FSN (Abdi 等人, 2015; Saunders 等人, 2016), 我们估计占 TI 总人数的 10%。神经密度为 84900mm^{-3} (Oorschot, 1996) 纹状体, 这估计是 MSN 的 95%, 和半径的轴突和树突分枝都 $200\mu\text{m}$ (Gerfen 等人, 2010), 我们估计有 2800 个 MSN 体积内的轴突的一个 MSN ($89400 \times 0.95 \times 0.0335$)。根据 $6.5 \times 10^{-3}\text{mm}$ (Tepper, 2010) 的 FSNs 轴突分枝体积, 我们估计有 540 个 ($89,400 \times 0.95 \times 0.0065$) MSNs 在一个 FSN 的轴突范围内。基于上述树突和轴突神经

支配的数据, 仅对 MSN 侧支连接和 FSN 到 MSN 的连接进行了空间限制, 因此一个 MSN 或 FSN 只能与假定最近的其他 MSN 联系 2800/540。由于轴突和树突状树通常投射在 BG 的大靶区上, 所以不同核之间和核内的所有其他突触连接都是随机分布的 (Smith 等人, 1998; Sadek 等人, 2007; Baufreton 等人, 2009; Mallet 等人, 2012)。

为了引入神经群体的变化, 假设电容 (C) 和峰电位阈值 (V_T/V_{th}) 分别围绕一个平均电容、 C 和峰电位阈值 (V_T/V_{th}) 呈高斯分布。电容的标准差设为平均值的 10%, 峰值阈值的标准差设为 1 mV。

2.2 神经元放电率

为了确保真实的种群爆发率, 我们调整了每个种群 v 的泊松输入 (表 1, 网络和连接参数)。GPe TA、GPe TI 和 STN 神经元的活性与 Mallet 等人 (2008) 相匹配。对于其他种群, 可以确保它们的基本放电率在体内实验记录的范围内, 例如 MSN:0.01-2.0 Hz (Miller 等人, 2008), FSN:10-20 Hz (Berke 等人, 2004; Gage 等人, 2010), SNr:20-35 Hz (Maurice 等人, 2003; Gernert 等人, 2004; Zahr 等人, 2004; Walters 等人, 2007)。

2.3 基底神经节网络的外部输入模型

在所有的模拟中, 对 MSNs、FSNs、STN、GPe 种群和 SNr 的输入都建模为泊松过程, 其频率 v 分别为表 1 所示的状态, 分别为皮层激活和皮层慢波活动。皮质激活代表后爪按压后的活动 (在豚鼠麻醉下), 而慢波活动代表静止时的活动 (也在豚鼠麻醉下; Mallet 等人, 2008)。1-Hz 的频率调制 (用于控制和多巴胺消耗实验) 用于产生皮层慢波活动, 20-Hz 的频率调制用于产生皮层激活过程中的 β 振荡 (用于多巴胺消耗实验)。这些调频输入被模拟成泊松频率的 \pm 变化 (表 1), 这样瞬时频率在 $v + va$ 和 $v * va$ 之间每半个周期的调频输入。

在模拟中, 我们测试了模型的动作选择能力, 输入被建模为瞬态增加的泊松输入到 MSN, FSNs 和 STN 神经元。MSNs 在体内 (麻醉和非麻醉制剂) 的活性特征是由爆发中断的低频发射 (Wilson, 1993)。在模拟中, MSNs 的基本发射频率范围在 0.01 至 2.0Hz 之间, 而爆炸期间的尖峰频率范围在 17 至 48Hz 之间 (Miller 等人, 2008)。有人认为, 动态突触 (包括在当前的模型中) 在不同的突发长度下会不同地修改动作选择结果 (Lindahl 等人, 2013); 因此, 为了降低结果解释的复杂性, 我们将突发长度设置为 100ms, 与实验结果一致, MSNs 通常至少突发 100ms (有时可达 1s; Miller 等人, 2008; Gage 等人, 2010)。这在所有模拟测试中都是这样做的。动作选择模拟包括多个试验, 每个试验包括一个选择阶段, 在特定 MSN 群体中爆发 100 毫秒, 然后是一个 900ms 的静止阶段, 只有背景输入驱动 MSN。对于两个假设的竞争行为的每个输入组合, 我们进行了 80 次试验, 以说明试验的可变性。为了生成一个完整的图, 例如, 7*7 个皮质输入组合 (通常一个输入比另一个强), 我们必须进行 3920 个选择试验。对于每一个 7*7(49) 个竞争动作组合, 结果都用饼图图显示 (见下文)。在假设多巴胺消耗的动作选择模拟中, 我们打开了皮质 β 调节 (见上文)。在动作选择试验中, 如果相应的 SNr 神经元在选择阶段的平均放电率低于控制模型中其平均活动的 50%, 则认为阈值通过。因此, 每个选择试验可以有四种结果, 这些结果的相对比例表示在饼图中的每个饼中: (1) 仅选择行动 1; (2) 只选择行动 2; (3) 选择了两个动作; 或者 (4) 两个动作都没有被选择。

在我们测试纹状体抑制效果的模拟中, 输入被建模为模拟的皮质输入 MSNs、FSNs 和 STN 的振幅的逐步增加。

Table 1. Network and connection parameters

Name	Value	Description
$N_{network}$	80,000	Network size
$N_{MSN_{D1}}^{network}$	37,971	Size of MSN D1 population
$N_{MSN_{D2}}^{network}$	37,971	Size of MSN D2 population
$N_{FSN}^{network}$	1599	Size of FSN population
$N_{STN}^{network}$	388	Size of STN population
$N_{GPe_{TA}}^{network}$	329	Size of GPe TA population
$N_{GPe_{TI}}^{network}$	988	Size of GPe TI population
$N_{SNr}^{network}$	754	Size of SNr population
$v_{CTX-MSN_{D1}}$	448/546 Hz	Cortical input to MSN D1 (slow-wave/activation)
$v_{CTX-MSN_{D2}}$	592/722 Hz	Cortical input to MSN D2 (slow-wave/activation)
$v_{CTX-FSN}$	646/787 Hz	Cortical input to FSN (slow-wave/activation)
$v_{CTX-STN}$	170/250 Hz	Cortical input to in STN (slow-wave/activation)
$v_{EXT-GPe_{TA}}$	100/200 Hz	External input to GPe TA (slow-wave/activation)
$v_{EXT-GPe_{TI}}$	720/1530 Hz	External input to GPe TI (slow-wave/activation)
$v_{EXT-SNr}$	1800/1800 Hz	External input to SNr (slow-wave/activation)
$a_{CTX-MSN_{D1}}$	0.11	Amplitude oscillations MSN D1 (both states)
$a_{CTX-MSN_{D2}}$	0.11	Amplitude oscillations MSN D2 (both states)
$a_{CTX-FSN}$	0.11	Amplitude oscillations FSN (both states)
$a_{CTX-STN}$	0.11/0.35	Amplitude oscillations STN (slow-wave/activation)
$N_{MSN_{D1}-MSN_{D1}}^{fan in}$	364	Number of MSN D1 connections on each MSN D1
$N_{MSN_{D1}-MSN_{D2}}^{fan in}$	84	Number of MSN D1 connections on each MSN D2
$N_{MSN_{D2}-MSN_{D1}}^{fan in}$	392	Number of MSN D2 connections on each MSN D1
$N_{MSN_{D2}-MSN_{D2}}^{fan in}$	504	Number of MSN D2 connections on each MSN D2
$N_{FSN-MSN_{D1}}^{fan in}$	16	Number of FSN connections on each MSN neuron
$N_{FSN-MSN_{D2}}^{fan in}$	11	Number of FSN connections on each MSN neuron
$N_{GPe_{TA}-MSN}^{fan in}$	10	Number of GPe TA connections on each MSN neuron
$N_{FSN-FSN}^{fan in}$	10	Number of FSN connections on each FSN neuron
$N_{GPe_{TA}-FSN}^{fan in}$	10	Number of GPe TA connections on each FSN neuron
$N_{GPe_{TI}-FSN}^{fan in}$	10	Number of GPe TI connections on each FSN neuron
$N_{GPe_{TI}-SNr}^{fan in}$	32	Number of GPe connections on each SNr neuron
$N_{MSN_{D1}-SNr}^{fan in}$	500	Number of MSN D1 connections on each SNr neuron
$N_{STN-SNr}^{fan in}$	30	Number of STN connections on each SNr neuron
$N_{MSN_{D2}-GPe_{TI}}^{fan in}$	500	Number of MSN D2 connections on each GPe TI neuron
$N_{STN-GPe}^{fan in}$	30	Number of STN connections on each GPe neuron
$N_{GPe_{TA}-GPe_{TA}}^{fan in}$	5	Number of GPe TA reciprocal connections
$N_{GPe_{TA}-GPe_{TI}}^{fan in}$	5	Number of GPe TA connections on each GPe TI
$N_{GPe_{TI}-GPe_{TA}}^{fan in}$	25	Number of GPe TI connections on each GPe TA
$N_{GPe_{TI}-GPe_{TI}}^{fan in}$	25	Number of GPe TI reciprocal connections
$N_{GPe_{TI}-STN}^{fan in}$	30	Number of GPe TI connections on each STN neuron

Table 2. FSN model parameters (quadratic integrate and fire model)

Name	Value	Description
a	0.2 s	Recovery current time constant
b	0.025	Voltage dependency of recovery current
c	-60 mV	Spike reset
C	80 pF	Membrane capacitance
d	0 pA	Summed recovery current contribution following an action potential
k	1	Steady-state voltage dependence
β_{v_r}	-0.078	Magnitude of dopamine effect on resting potential v_t
v_b	-55 mV	Voltage dependence recovery current
v_{peak}	25 mV	Spike cutoff
v_r	-64.4 mV	Resting potential
v_{th}	-50 mV	Threshold potential

2.4 使用点神经元模型

我们使用了两种类型的神经模型，都是混合峰值，有一个快的和一个慢的状态变量。对于 FSNs 和 MSNs，我们使用自适应二次整合发放模型 (Eq. 1; Izhikevich, 2007)，对于 STN、GPe 和 SNr 神经元，我们使用自适应指数整合发放模型 (Eq 2; Brette 和 Gerstner, 2005)，其参数取自 Lindahl 等人 (2013) (表 3、5 和 6)。两种神经元模型在模拟效能和捕捉神经元重要动态行为的能力之间都有很好的权衡 (Izhikevich, 2010)。

下面的方程控制了二次整合发放模型的自适应动力学，其中 V 是膜电位， u 是神经元慢电流的贡献：

$$C \frac{dV}{dt} = k(V - v_r)(V - v_{th}) - u + I$$

$$\frac{du}{dt} = a(b(V - v_r) - u) \quad (2.1)$$

$$\text{if } V > v_{peak} \text{ then } v = c \text{ and } u = u + d.$$

这里 C 是电容， v_r 和 v_{th} 是静息电位和阈值电位， I 是电流源， a 是恢复电流时间常数， b 是恢复电流的电压依赖性， k 是确定稳态电流电压 ($I - V$) 关系的参数。当膜电位 V 达到 v_{peak} 时，复位为 c ，恢复电流 u 更新为 d 。

下面的方程控制了自适应指数整合发放模型的动力学，其中 V 是膜电位， w 是神经元慢电流的贡献：

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) - w + I$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V - E_L) - w \quad (2.2)$$

$$\text{if } V > t^f \text{ then } V = V_r \text{ and } w = w + b$$

其中 C 为电容， g_L 为泄漏电导， E_L 和 E_T 为静息电位和阈值电位， Δ_T 为斜率因子， I 为电流源， τ_w 为恢复电流时间常数， a 为上述恢复电流的电压依赖性。当膜电位 V 达到 t^f 时，复位为 V_r ，恢复电流 w 随 b 增大。

Table 3. GPe neuron parameters (adaptive exponential integrate and fire model)

Name	Value	Description
a	2.5 nS	Subthreshold adaptation
b^{TI}	70 pA	Spike-triggered adaptation TI neurons
b^{TA}	105 pA	Spike-triggered adaptation TA neurons
β_{E_L}	-0.181	Magnitude of D1 effect on resting potential E_L
C^{TI}	40 pF	Membrane capacitance TI neurons
C^{TA}	60 pF	Membrane capacitance TA neurons
Δ_T^{TI}	1.7 ms	Slope factor of spike upstroke TI neurons
Δ_T^{TA}	2.55 ms	Slope factor of spike upstroke TA neurons
E_L	-55.1 mV	Leak reversal potential
g_L	1 nS	Leak conductance
I_{e-TA}	1 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate 8 Hz without synaptic input
I_{e-TI}	12 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate 18 Hz without synaptic input
τ_w	20 ms	Adaptation time constant
t^f	15 mV	Spike cut off
V_r	-60 mV	Spike reset
V_T	-54.7 mV	Threshold potential

该模型已经纳入了持续多巴胺水平的影响，并由 α_{dop} 调节， α_{dop} 是一个介于 0 和 1 之间的参数，代表多巴胺受体占用的相对水平，这是 Humphries 等人 (2006,2009a,b) 以前使用的概念。多巴胺对模型参数 p 的影响是通过将它们与 $1 + \beta_{par}\phi(\alpha_{dop})$ 相乘来建模的，这样 $p \leftarrow p[1 + \beta_{par}\phi(\alpha_{dop})]$ 。这里 $\beta_{par} \in [-5, 1.25]$ 是一个比例系数，从实验中拟合的相应参数，决定了多巴胺受体占用率和效应大小之间的关系。在 $\phi(\alpha_{dop}) = \alpha_{dop} - \alpha_0$, $\alpha_0 = 0.8$ 被认为是所有模拟中正常的多巴胺水平。

Table 4. MSN D1 and MSN D2 model parameters (quadratic integrate and fire model)

Name	Value	Description
a	0.01 s	Recovery current time constant
α	0.032	Magnitude of D2 effect on k
b	-20	Voltage dependency of recovery current
c	-60 mV	Spike reset
C	15.2 pF	Membrane capacitance
$d^{MSN_{D1}}$	66.9 pA	Spike-triggered adaptation MSN D1
$d^{MSN_{D2}}$	91 pA	Spike-triggered adaptation MSN D2
k	1	Steady-state voltage dependence
$\beta_{v_r}^{MSN_{D1}}$	0.0296	Magnitude of D1 effect on threshold potential v_t
$\beta_d^{MSN_{D1}}$	-0.450	Magnitude of D1 effect on recovery current contribution d
V_{peak}	40 mV	Spike cutoff
$V_r^{MSN_{D1}}$	-78.2 mV	Resting potential MSN D1
$V_r^{MSN_{D2}}$	-80 mV	Resting potential MSN D2
V_{th}	-29.7 mV	Threshold potential

2.4.1 FSN 模型

FSN 模型显示了从沉默到峰值的第 2 类动力学，其模型是: 如果 $v \leq v_b$ ，则 $\dot{u} = a[b(V - v_b)^3 - u]$ ，否则 $v \leq v_b$ ，则 $\dot{u} = au$ (Izhikevich, 2007;Humphries 等人, 2009b)。这意味着 FSN 模型可以在快速、大、短的超极化后表现出狭窄的动作电位，并在峰值阈值周围表现出不规则放电 (如果加入一些噪声;Tepper, 2010)。多巴胺通过激活 D1 型受体对 FSN 起去极化作用。我们将这一效应建模为 $v_r \leftarrow v_r(1 + \beta_v\phi)$ ，其中 β_v 设置为低多巴胺 $\alpha_{dop} = 0$ 时的静势比高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时的静势低 5mV;Bracci 等人, 2002;Centonze 等人, 2003)。表 2 列出了模型参数。

2.4.2 GPe 模型

GPe 神经元表现出接近峰值阈值的膜振荡，在较高的去极化电流下引起不规则放电和规则放电 (Nambu 和 Llinaś, 1994;Cooper 和 Stanford, 2000)，以及从极度极化释放后的反弹 (Nambu 和 Llinaś, 1994;Cooper 和 Stanford, 2000)。它具有线性的电流-频率关系，在较高的输入时具有强的尖刺频率自适应 (Cooper 和 Stanford,

2000;Bugaysen 等人, 2010)。多巴胺通过上调负责 GPe 神经元正常起搏的 HCN 通道, 对 GPe 神经元具有去极化作用 (Chan 等人, 2011)。我们用 $E_L \leftarrow E_L(1 + \beta_{E_L}\phi)$ 来模拟这一效应, 其中 β_{E_L} 被调优, 使多巴胺低时 ($\alpha_{dop} = 0$) 比多巴胺高时 ($\alpha_{dop} = 1$) 的静息势低 $10mV$ 。

Table 5. SNr neuron model parameters (adaptive exponential integrate and fire model)

Name	Value	Description
a	3 nS	Subthreshold adaptation
b	200 pA	Spike-triggered adaptation
β_{E_L}	-0.0896	Magnitude of D1 effect on resting potential E_L
C	80 pF	Membrane capacitance
Δ_T	1.8 ms	Slope factor of spike upstroke
E_L	-55.8 mV	Leak reversal potential
g_L	3 nS	Leak conductance
I_e	15 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate without synaptic input
τ_w	20 ms	Adaptation time constant
t'	20 mV	Spike cut off
V_r	-65mV	Spike reset
V_T	-55.2 mV	Threshold potential

Abdi 等人 (2015) 研究发现 TA 神经元具有较平坦的电流-频率曲线 (Abdi 等人, 2015;TI 神经元的斜率为 60%)。考虑到这一点, 我们将飙升引发了适应 b , 峰值斜率系数 Δ_T 和膜电容 C TA 神经元的 TI 神经元的 150%(表 3)。助教和 TI 神经元发射 8-18 赫兹, 分别在零电流注入 (Abdi 等人 2015 年), 我们将 I_e^{GPeTA} 设为 $1pA$ 和 $I_e^{GPe\pi}$ 设为 $12pA$ 。除了来自 STN 的输入, GPe 神经元已经被证明可以接收来自丘脑中央内侧核和束旁核的输入 (Kincaid 等人, 1991;Deschenes, 1996;Yasukawa 等人, 2004)。我们将这两个结构的假设贡献作为对 TA 和 TI 的泊松型外部激励背景输入。GPe 神经元模型参数如表 3 所示。

2.4.3 MSN 模型

MSN 模型捕捉到 MSNs(Nisenbaum 等人, 1994) 突出的长延迟峰放电 (Nisenbaum 等人, 1994), 并且由于更小的树突表面, MSNs D2 细胞有更高的输入电阻, 并且比 MSNs D1 细胞稍微但明显地更容易兴奋 (Kreitzer 和 Malenka, 2007; Gertler 等人, 2008)。MSNs 多巴胺受体 D1 激活通过增加 KIR 具有超极化效应, 同时也增强了神经对去极化输入的反应, 参见 Gruber 等人 (2003)。第一种效应被建模为多巴胺依赖性的阈值电位变化, 如 $v_r^{MSN_{D1}} \leftarrow v_r^{MSN_{D1}}(1 + v_r^{MSN_{D1}})$, 第二种效应被建模为恢复电流变化, 如 $d^{MSN_{D1}} \leftarrow d^{MSN_{D1}}(1 + d^{MSN_{D1}})$, 两种效应的设置都使得 v_r 和 d 的值随着多巴胺的变化而变化, 如 Humphries 等人 (2009a) 所述。Planert 等人 (2013) 证明 MSN D2 的兴奋性依赖于多巴胺浓度; 然而, 有趣的是, 低多巴胺浓度 ($60\mu M$) 被认为更具有体内条件的代表性, 兴奋性没有显著 (和一致的) 变化。因此, 我们选择不包括任何突触后多巴胺效应对 MSN D2 多巴胺受体的激活。MSN 神经元参数如表 4 所示。

2.4.4 SNr 模型

SNr 神经元与 spike 频率自适应具有线性电流频率关系 (Nakanishi 等人, 1987; Richards 等人, 1997)。从保持电位略低于峰值阈值开始, 注射电流中 5pA 的微小变化足以使神经元从沉默状态变为重复放电 (Atherton 和 Bevan, 2005), 而 SNr 神经元在超极化释放后呈现反弹峰值 (Nakanishi 等人, 1987, 1997)。多巴胺对 SNr 神经元具有去极化作用 (Zhou 等人, 2009)。我们将这种效应建模为 $E_L \leftarrow E_L (1 + \beta_{E_L} \phi)$, β_{E_L} 设置为低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时, 静息电位比高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时低 5mV。模型参数列于表 5。

2.4.5 STN 模型

STN 神经元可以在高频率触发, 具有陡峭的电流频率曲线 (Bevan 和 Wilson, 1999; Hallworth 等人, 2003)。短暂去极化 500ms 后的超极化持续时间取决于注入电流强度 (Bevan 和 Wilson, 1999)。使神经元在 70mV 以下去极化一段时间应该会导致反弹爆发 (Bevan 等人, 2000; Hallworth 等人, 2003)。在超极化诱导的 STN 神经元爆发模型中, 将 V 复位至 $V_{reset} + \max(w - 15, 20)$, $w < 0$ 。STN 模型参数如表 6 所示。

Table 6. STN neuron parameters (adaptive exponential integrate and fire model)

Name	Value	Description
a	0.3 nS	Subthreshold adaptation (below -70) otherwise equal to 0
b	0.05 pA	Spike-triggered adaptation
C	60 pF	Membrane capacitance
Δ_T	16.2 ms	Slope factor of spike upstroke
E_L	-80.2 mV	Leak reversal potential
g_L	10 nS	Leak conductance
I_e	5 pA	I_{inj} to obtain <i>in vitro</i> firing rate without synaptic input
τ_w	333 ms	Adaptation time constant
t'	15 mV	Spike cut off
V_r	-70 mV	Spike reset
V_T	-64.0 mV	Threshold potential

2.5 突触连接

当前模型网络中的一些连接 (表 1) 来自先前发表的模型 (Lindahl 等人, 2013)。下面我们将描述添加的连接。

对于突触类型 MSN D1、MSN D1、MSN D2、MSN D2、MSN D2, 估计突触后神经元从邻近神经元接收的突触分别为 364、84、393 和 504 个。其原因如下: 在 MSN D1 或 MSN D2 的树突和轴突树中, 有 2800 个 MSN (参见网络模型)。MSN D1、MSN D1、MSN D2、MSN D2、MSN D2 的连接概率分别为 13%、3%、14%、18% (Taverna 等人, 2008); 因此, 各自的入度加起来是 364、84、393 和 504 (2800*0.13、0.03、0.14 或 0.18)。

同样, 估计 MSN D1 和 MSN D2 神经元从 FSNs 接收的突触数量分别为 16 和 11 个。在 MSN 的树突状结构中, 我们有 60 个 FSNs, 分别占纹状体中 MSN 和 FSNs 的 95% 和 2% (Tepper, 2010; $2800/0.95*0.02$)。FSN-MSN D1 和 FSN-MSN D2 的连接概率分别为 27% 和 18% (Gittis 等人, 2010; $60*0.27$ 或 0.18), 我们估计 MSN D1 和 MSN D2 神经元从 FSNs 接收的突触数分别为 16 和 11。FSNs 也与其他 FSNs 形成突触, 与相邻 FSN 联系的概率为 74% (Gittis 等人, 2010)。由于一个 FSN 的轴突场中有 540 个 MSNs, 我们可以估计出轴突场中 FSNs 的数量为 12 个 ($560/0.95*0.02$)。因此, 我们估计一个 FSN 与其他 9 个 FSN ($0.74 * 12$) 有联系。确保 MSNs 和 FSNs 与生物学的空间方面相结合, 其中每个 MSNs 和 FSN 仅被认为连接相邻的神经元, 达到每个轴突树所包含的数量 (分别为 2800 和 540)。

Kita 和 Kitai(1994) 和 Bevan 等人 (1998) 通过标记神经元和追踪轴突发现 GPe 神经元群体 (25%) 或多或少只投射到纹状体。Mallet 等人 (2008) 根据慢波睡眠中的放电模式发现, GPe 神经元存在两种类型:TA, 在慢 1-Hz 皮层振荡的活跃部分优先放电, TI, 在负不活跃部分优先放电。研究表明, TA 优先受 STN 激发驱动, 而 TI 受纹状体抑制。Chuhma 等人 (2011) 通过研究发现 28% 的 GPe 神经元没有被纹状体纤维的光刺激激活, 支持有一个 GPe 神经元群体没有接收到来自单胞微球的大量输入的说法。在最近的研究中 (Mallet 等人, 2012, 2016;Gittis 等人, 2014;Abdi 等人, 2015) 发现 TA 和 TI 具有不同的结构连通性, 其中 TA 与纹状体 (但与 STN 或基底节区输出核没有强连接), TI 优选与 BG 输出核 (和 STN) 连接。Abdi 等人 (2015) 也表明 TI 细胞亚群 (估计为 10%) 确实投射到纹状体。因此, 我们在我们的模型中包括了投射到纹状体而不是 STN 的 TA 神经元。TI 神经元也包括在内, 与 TA 投射到 STN 相反, 它接收来自纹状体的输入, 并且十分之一的 TI 神经元投射回纹状体。具体来说, 在纹状体中, TA 神经元同时投射到单胞微球和 FSNs, 而根据文献 (Glajch 等人, 2016;Saunders 等人, 2016)。

Mallet 等 (2012) 在纹状体中发现 TA 神经元可产生 10000 个突触钮扣, 但尚不清楚 FSNs 和 MSNs 的相关神经支配。纹状体中的 MSNs 比 FSNs 多 100 倍, 因此我们假设 GPe 每与 FSNs 连接一次, 就会接触 100 个 MSNs。此外, 我们假设 1000 是单个 TA 神经元连接的最大 MSNs 数目。然后, 平均每个 MSN 接收 10 个 GPe 的输入 (1000 个连接 100 个 MSN/TA), 因此假设每个 TA 细胞在每个 MSN 上做 10 个钮扣。然后, 我们让 1 个 TA 细胞在 MSNs 上产生 10000 个钮扣 ($10*1000=10000$ 个突触钮扣)。对于一个 FSN, 我们假设它也接收来自 10 个 TA 的输入, 并且每个 TA 在每个 FSN 上做 10 个 boutons。1 个 TA 细胞在 FSNs ($10*10=100$) 上做 100 个钮扣。我们在纹状体中总共有 1 个 TA 细胞产生 10100 个钮扣 (这是合理的)。TA 在纹状体大面积区域内形成致密而特异的神经支配 (Mallet 等人, 2012); 因此, 我们没有对 TA 与纹状体细胞接触的空间进行限制。对于 TI 到 FSN, 我们同样假设每个 FSN 接收到 10 个 TI 细胞的输入。

TA 和 TI 神经元都接受 STN 的输入 (Kita 和 Kitai, 1994), TI 产生的侧支比 TA 多 4 倍 (Mallet 等人, 2012)。在 GPe 中, 每个 TA 神经元对应三个 TI 神经元 (75% TI vs 25%)TA 在 GPe)。因此, 对于每个 TI 连接, 与 TA 连接相比, 我们在一个平均 GPe 细胞上有 12 个 (43) TI 连接。我们可以合理地假设大多数的突触都是在 TA 细胞来自 TI 神经元, 因为 TI 突触比 TA 多一个数量级。然而, 如果存在某种连接偏好规则, TA 神经元仍然有可能从邻近 TA 接收到更多的连接。在本研究中, 我们的基本估计是 30 例进入 GPe 侧枝中, 5 例来自 TA, 25 例来自 TI。在本文的后面, 我们将挑战这一假设, 以了解不同的 TI 和 TA 对网络动态的影响。

2.6 突触模型

为了模拟静态突触, 我们使用了基于电导的指数衰减模型方程和 Tsodyks Markram 模型 (Tsodyks 等人, 1998) 来捕捉突触的短期可塑性 (Hanson 和 Jaeger, 2002;Sims 等人, 2008;Connelly 等人, 2010;Gittis 等人,

Table 7. Basic synaptic model parameters

Name	Value	Source
$\tau_{\text{ampa}}^{\text{CTX-FSN}}$	12 ms	n.d., set as for CTX-MSN
$g_{\text{ampa}}^{\text{CTX-FSN}}$	0.5 nS	n.d., set as for CTX-MSN
$t_{\text{delay}}^{\text{CTX-FSN}}$	2.5 ms	Jaeger and Kita, 2011
$E_{\text{rev}}^{\text{CTX-FSN}}$	0 mV	n.d., set as for CTX-MSN
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{FSN-FSN}}$	6 ms	Gittis et al., 2010
$g_{\text{gaba}}^{\text{FSN-FSN}}$	1 nS	Several times weaker than FSN-MSN (Gittis et al., 2010)
$t_{\text{delay}}^{\text{FSN-FSN}}$	1.7 ms	n.d., same as FSN-MSN
$E_{\text{rev}}^{\text{FSN-FSN}}$	-74 mV	n.d., same as MSN-MSN
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{GPe11-FSN}}$	17 ms	Saunders et al., 2016
$g_{\text{gaba}}^{\text{GPe11-FSN}}$	2 nS	n.d., estimated
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{GPe1A-FSN}}$	66 ms	Glajch et al., 2016
$g_{\text{gaba}}^{\text{GPe1A-FSN}}$	0.51 nS	n.d., estimated
$t_{\text{delay}}^{\text{GPe-FSN}}$	7.0 ms	n.d., same as MSN-GPe Park et al., 1982
$E_{\text{rev}}^{\text{GPe-FSN}}$	-74 mV	n.d., same as MSN-MSN
$\tau_{\text{ampa}}^{\text{EXT-GPe}}$	5 ms	n.d.
$g_{\text{ampa}}^{\text{EXT-GPe}}$	0.5 nS	n.d.
$t_{\text{delay}}^{\text{EXT-GPe}}$	5 ms	n.d.
$E_{\text{rev}}^{\text{EXT-GPe}}$	0 mV	n.d.
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{GPe-GPe}}$	5 ms	Shen et al., 2008
$g_{\text{gaba}}^{\text{GPe-GPe11}}$	1.3 nS	Lindahl et al., 2013
$g_{\text{gaba}}^{\text{GPe-GPe1A}}$	0.33 nS	25% of GPe-GPe TI
$t_{\text{delay}}^{\text{GPe-GPe}}$	1 ms	n.d.
$E_{\text{rev}}^{\text{GPe-GPe}}$	-65 mV	n.d., assumed as for MSN D2-GPe
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{MSN12-GPe}}$	6 ms	Shen et al., 2008
$g_{\text{gaba}}^{\text{MSN12-GPe}}$	2 nS	Constrained by Shen et al., 2008
$t_{\text{delay}}^{\text{MSN12-GPe}}$	7 ms	Park et al., 1982
$E_{\text{rev}}^{\text{MSN12-GPe}}$	-65 mV	Rav-Acha et al., 2005
$\tau_{\text{ampa}}^{\text{STN-GPe11}}$	12 ms	Hanson and Jaeger, 2002
$g_{\text{ampa}}^{\text{STN-GPe11}}$	0.35 nS	Lindahl et al., 2013
$g_{\text{ampa}}^{\text{STN-GPe1A}}$	0.11 nS	30% of STN-GPe TI
$t_{\text{delay}}^{\text{STN-GPe11}}$	2 ms	Jaeger and Kita, 2011
$E_{\text{rev}}^{\text{STN-GPe11}}$	0 mV	n.d.
$\tau_{\text{ampa}}^{\text{CTX-MSN}}$	12 ms	Ellender et al., 2011
$g_{\text{ampa}}^{\text{CTX-MSN11}}$	0.5 nS	Humphries et al., 2009a,b; Ellender et al., 2011
$g_{\text{ampa}}^{\text{CTX-MSN22}}$	0.5 nS	Humphries et al., 2009a,b; Ellender et al., 2011
$\tau_{\text{inada}}^{\text{CTX-MSN}}$	160 ms	Humphries et al., 2009a,b; Ellender et al., 2011
$g_{\text{inada}}^{\text{CTX-MSN11}}$	0.11 nS	Humphries et al., 2009a,b; Ellender et al., 2011
$g_{\text{inada}}^{\text{CTX-MSN22}}$	0.019 nS	Humphries et al., 2009a,b; Ellender et al., 2011
$t_{\text{delay}}^{\text{CTX-MSN}}$	2.5 ms	Jaeger and Kita, 2011
$E_{\text{rev}}^{\text{CTX-MSN}}$	0 mV	Humphries et al., 2009a
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{MSN-MSN}}$	8 ms	Gittis et al., 2010
$g_{\text{gaba}}^{\text{MSN11-MSN11}}$	0.15 nS	Constrained by Koo ⁵ et al., 2004; Taverma et al., 2004, 2008
$g_{\text{gaba}}^{\text{MSN11-MSN22}}$	0.375 nS	Constrained by Koos et al., 2004; Taverma et al., 2004, 2008
$g_{\text{gaba}}^{\text{MSN22-MSN11}}$	0.45 nS	Constrained by Koos et al., 2004; Taverma et al., 2004, 2008
$g_{\text{gaba}}^{\text{MSN22-MSN22}}$	0.35 nS	Constrained by Koos et al., 2004; Taverma et al., 2004, 2008
$t_{\text{delay}}^{\text{MSN-MSN}}$	1.7 ms	Taverma et al., 2004
$E_{\text{rev}}^{\text{MSN-MSN}}$	-74 mV	Koo ⁵ et al., 2004
$\tau_{\text{gaba}}^{\text{FSN-MSN}}$	11 ms	Koos et al., 2004
$g_{\text{gaba}}^{\text{FSN-MSN}}$	6 nS	Taverma et al., 2004
$t_{\text{delay}}^{\text{FSN-MSN}}$	1.7 ms	n.d., assumed as for MSN
$E_{\text{rev}}^{\text{FSN-MSN}}$	-74 mV	Koós and Tepper, 1999

(Continued)

Table 7. Continued

Name	Value	Source
$T_{gaba}^{GPe-A-MSN_{D1}}$	87 ms	Glajch et al., 2016
$T_{gaba}^{GPe-A-MSN_{D2}}$	76 ms	Glajch et al., 2016
$g_{gaba}^{GPe-MSN_{D1}}$	0.04 nS	n.d., estimated
$g_{gaba}^{GPe-MSN_{D2}}$	0.08 nS	Twice as TA-MSN D1 (Glajch et al., 2016)
$t_{delay}^{GPe-MSN}$	7.0 ms	n.d., set as for MSN-GPe (Park et al., 1982)
$E_{gaba}^{GPe-MSN}$	-74 mV	n.d., set as for MSN and FSN synapses
$T_{ampa}^{EXT-SNr}$	5 ms	n.d.
$g_{ampa}^{EXT-SNr}$	0.5 nS	n.d.
$t_{delay}^{EXT-SNr}$	5 ms	n.d.
$E_{rev}^{EXT-SNr}$	0 mV	n.d.
$T_{gaba}^{MSN_{D1}-SNr}$	5.2 ms	Connelly et al., 2010
$g_{gaba}^{MSN_{D1}-SNr}$	2 nS	Constrained by Connelly et al., 2010
$t_{delay}^{MSN_{D1}-SNr}$	7 ms	Connelly et al., 2010
$E_{rev}^{MSN_{D1}-SNr}$	-80 mV	Connelly et al., 2010
$T_{gaba}^{GPe-SNr}$	2.1 ms	Connelly et al., 2010
$g_{gaba}^{GPe-SNr}$	76 nS	Connelly et al., 2010
$t_{delay}^{GPe-SNr}$	3 ms	Nakanishi et al., 1991
$E_{rev}^{GPe-SNr}$	-72 mV	Connelly et al., 2010
$T_{ampa}^{STN-SNr}$	12 ms	n.d., assume as for STN-GPe (Hanson and Jaeger, 2002)
$g_{ampa}^{STN-SNr}$	0.91 nS	Lindahl et al., 2013
$t_{delay}^{STN-SNr}$	4.5 ms	Shen and Johnson, 2006; Ammari et al., 2010
$E_{rev}^{STN-SNr}$	0 mV	n.d.
$T_{ampa}^{CTX-STN}$	4 ms	Baufreton et al., 2005
$g_{ampa}^{CTX-STN}$	0.25 nS	n.d.
$T_{nmda}^{CTX-STN}$	160 ms	Same as for MSN
$g_{nmda}^{CTX-STN}$	0.00625 nS	Same AMPA-NMDA ratio as for MSN
$t_{delay}^{CTX-STN}$	2.5 ms	Fujimoto and Kita, 1993; Jaeger and Kita, 2011
$E_{rev}^{CTX-STN}$	0 mV	n.d.
$T_{gaba}^{GPe-STN}$	8 ms	Baufreton et al., 2005
$g_{gaba}^{GPe-STN}$	0.08 nS	Lindahl et al., 2013
$t_{delay}^{GPe-STN}$	1 ms	Jaeger and Kita, 2011
$E_{rev}^{GPe-STN}$	-84 mV	Baufreton et al., 2009

2010;Planert 等人, 2010)。

对于静态突触, 当突触前峰到达时使用公式 3。电导 g 被更新为 g_0 , 然后, 在尖峰之间, 电导以时间常数 τ_{syn} 衰减到零。突触后电流由 $I = g(E_{rev} - V)$ 给出, 其中 V 为膜电位

$$\frac{dg}{dt} = -\frac{g}{\tau_{syn}} + g_0\delta(t - t_{spike}) \quad (2.3)$$

通过将突触电流乘以 B 捕获 NMDA 依赖的镁块 (Eq. 4;Humphries 等人, 2009b)

$$B(v) = \frac{1}{1 + \frac{[Mg^{2+}]_2}{3.57} \exp(-v0.062)} \quad (2.4)$$

为了建立频率依赖突触的模型 (表 8), 使用了 Tsodyks 模型 (Tsodyks 等人, 1998) (eq .5 和 6), 并使用了常见的 FD 形式 (Abbott 等人, 1997;Dittman 等人, 2000;Abbott 和 Regehr, 2004;Puccini 等人, 2007)。FD 形式主义认为突触强度是促进 (F) 和抑制 (D) 变量/因素的产物。这种描述在定量上与实验测量的突触动力学很接近 (Tsodyks 和 Markram, 1997;Markram 等人, 1998;Planert 等人, 2010;Klaus 等人, 2011;Lindahl 等人, 2013)。模型的形式假设有一个有限的突触资源池在活跃 (y), 不活跃 (z) 和恢复 (x) 状态。静止时, y 和 z 是 0, x 是 1。发生抑郁是因为一些资源在进入恢复状态之前在一段时间内处于不活动状态, 其速率由恢复时间常数 τ_{rec} 决定。易化性的模型是 u , 这是一个变量, 在每一个尖峰处, 利用因子 u 与 $1 - u$ (u 在 0 和 1 之间) 的乘积逐步增加, 并在尖峰之间随着时间常数 τ_{fac} 指数衰减到 0 (Eq.5)。处于活动状态的资源 y 随着变量 x 和 u 的乘积 (分别捕获抑郁和易化) 而增加, 然后以时间常数 τ_{syn} (Eq. 6) 向零迅速衰减而失去活性。突触后电导与处于活动状态的资源比例成正比, 为 $g = g_0y$, 得到的突触后电流 $I_{syn} = g(E_{rev} - V)$

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= -\frac{u}{\tau_{fac}} + U(1 - u)\delta(t - t_{spike}) \\ \frac{dx}{dt} &= \frac{z}{\tau_{rec}} - ux\delta(t - t_{spike}) \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{y}{\tau_{syn}} + ux\delta(t - t_{spike}) \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{y}{\tau_{syn}} - \frac{z}{\tau_{rec}}. \end{aligned} \quad (2.5)$$

一些突触参数 (表 7 和表 8) 来自 Lindahl 等人 (2013)。下面我们将解释如何导出 CTX-MSN 以及 GPe TA 和 GPe TI 的参数。根据 Ellender 等人 (2011), 我们估计当刺激皮层 MSN 纤维至 1.1ns 时诱发的平均电导, 由于兴奋性突触后电位 (EPSC) 的峰值为 $90pA$, 维持电位为 $80mV$, AMPA 逆转电位为 $0mV$ ($90pA/80mV=1.1nS$)。假设 AMPA 突触的单位强度低于测量的平均值, 我们将其设为 $0.5nS$ 。Moyer 等人 (2007) 估计 AMPA 和 NMDA 之间的电导大小之比为 2:1。这里用时间常数乘以突触的峰值电导来估计电导大小; 因此, 对于突触衰减常数为 12 ms 的 MSN AMPA 突触 (Ellender 等人, 2011), 电导大小等于 6 ($0.5*12$), 对于突触时间常数为 160 ms 的 MSN D2 NMDA 突触 (Moyer 等人, 2007; Humphries 等人, 2009b), 最大电导必须为 0.019, 因为 NMDA 的电导大小应等于 3 ($0.019*160$), 以使 AMPA 和 NMDA 的电导大小比为 2:1。此外, Humphries 等人 (2009a) 估计, 在正常多巴胺条件下, MSN D1 NMDA 使用的参数是 MSN D2 NMDA 的 6 倍, 类似于更详细的 MSN 模型中看到的为行为。因此, 我们将 MSN D1 NMDA 设置为 0.11 ($0.019*6$)。MSN D1 和 D2 NMDA 特性在这种现象学点神经元模型中的表现之间的这些差异不应该从字面上解释; 相反, 它捕捉了多巴胺依赖的直接和间接途径的调节。

Table 8. Parameters for facilitating and depressing Tsodyks synapse models

Synapse	U	τ_{rec}	τ_{fac}	Source
FSN – MSN	0.29	902 ms	53 ms	Planert et al., 2010
FSN – FSN	0.29	902 ms	53 ms	Gittis et al., 2010; Planert et al., 2010
GPe – SNr	0.196	969 ms	0 ms	Lindahl et al., 2013
MSN _{D1} – SNr	0.0192	623 ms	559 ms	Lindahl et al., 2013
MSN _{D2} – SNr	0.24	11 ms	73 ms	Lindahl et al., 2013
STN – SNr	0.35	800 ms	0 ms	Lindahl et al., 2013
GPe _{TA} – FSN	0.29	902 ms	53 ms	n.d., assumed same as FSN – MSN
GPe _{TI} – FSN	0.29	902 ms	53 ms	n.d., assumed same as FSN – MSN

实验表明, TA 和 TI 神经元都连接到 FSNs, 而只有 TA 神经元连接到 MSNs (Mallet 等人, 2012;Smith 等人, 1998;Glajch 等人 2016;Saunders 等人 2016)。具体而言, Glajch 等 (2016) 研究表明, 通过光刺激 GPe 轴突至纹状体, FSNs 中的突触后抑制电流 (inhibitory synappost currents, IPSCs) 明显大于 MSN D1 和 MSN D2 中的 IPSCs (600 vs. 60 和 134 pA)。Saunders 等人 (2016) 通过光刺激 TI 神经元的轴突来测量 FSNs 中的 IPSCs, 并观察到 FSNs 中的大型 IPSCs (437pa)。根据 Glajch 等人 (2016) 和 Saunders 等人 (2016), 我们假设 TA 神经元与 MSN D2 的连接强度是 MSN D1 的两倍, TA 和 TI 神经元与 FSNs 的连接强度较高 (表 7)。此外, 我们假设在 FSN 上的 TA 和 TI 突触是抑制的 (Corbit 等人, 2016;Glajch 等人, 2016)。由于我们没有对抑郁的参数进行估计, 我们使用了与 FSN 到 MSN 相同的参数 (表 8)。我们还指出, 纹状体中 TA 和 TI 神经元的突触动力学似乎不同。Saunders 等人 (2016) 记录的 TI 细胞到 FSNs 的突触动态明显快于 Glajch 等人 (2016) 在刺激 GPe 轴突时测量的 FSN、MSN D1 和 MSN D2 的突触反应 (17 vs. 66、87 和 76 ms)。Glajch 等人 (2016) 的切片实验是在室温 (21°C) 下进行的, 而 Saunders 等人 (2016) 的实验是在更高的温度 (31°C) 下进行的。通常认为温度升高可以加速这一过程。因此, 记录的温度可以解释其中的一些差异。在这里, 我们假设 TA 和 TI 细胞之间的突触动力学确实不同, 纹状体中的 TI 突触比 TA 细胞突触具有更快的动力学。

Lindahl 等人 (2013) 估计 GPe GPe、GPe STN 和 STN GPe 神经元之间的电导分别为 1.3 nS、0.35 nS 和 0.08 nS。本研究假设 GPe TI 神经元与 Lindahl 等人 (2013) 的 GPe 神经元具有相似的投射模式。因此将 GPe GPe TI、GPe TI STN 和 STN GPe TI 设置为这些值。TA 神经元不接受 MSN D2 的任何抑制输入。为了保持真实的 TA 放电率, 我们将 STN TA 降低到 STN TI 的 30%。然而, 为了正确解释慢波和激活时 TI 和 TA 速率的变化, 我们还必须将 GPe GPe TA 的权重降低到 GPe GPe TI 的 25%。

多巴胺修饰了 BG 中的许多连接 (Cepeda 等人,1993;Shen and Johnson,2000;Bracci 等人,2002;Hernández-Echeagaray 等人, 2004;Hernández 等人, 2006;Baufreton 和 Bevan, 2008;Taverna 等人, 2008;Chuhma 等人, 2011;Gittis 等人, 2011;Migueluez 等人, 2012)。与突触连通性相关的多巴胺参数如表 9 所示。下面我们将描述我们如何调整模型以适应这种情况。

2.7 多巴胺对 FSNs 神经元突触的影响

多巴胺通过激活 D2 受体对 GABA 突触有减弱作用 (Bracci 等人, 2002)。我们通过将 FSN-FSN 和 GPe FSN 的-氨基丁酸分别乘以 $1 + \beta I^{FSN-FSN} \phi$ 和 $1 +$ 低多巴胺时的 IPSC 振幅左 ($\alpha_{dop} = 0$) 分别为 2.7 (Humphries 等人, 2009b) 和 1.6 (Glajch 等人, 2016) 乘以高多巴胺时的 IPSC 振幅左 ($\alpha_{dop} = 1$)。

Table 9. Synaptic dopamine parameters

Name	Value	Source
$\beta_{GABA}^{FSN-FSN}$	-1.27	Humphries et al., 2009a
$\beta_{GABA}^{GPe-FSN}$	-0.53	Glajch et al., 2016
$\beta_{GABA}^{GPe-GPe}$	-0.83	Migueluez et al., 2012
$\beta_{GABA}^{MSN_{D2}-GPe_{II}}$	-0.83	Chuhma et al., 2011
$\beta_{AMPA}^{STN-GPe}$	-0.45	Hernández et al., 2006
$\beta_{NMDA}^{CTX-MSN_{D1}}$	1.04	Humphries et al., 2009b
$\beta_{AMPA}^{CTX-MSN_{D2}}$	-0.26	Humphries et al., 2009b
$\beta_{N_{tan\ In}}^{FSN-MSN_{D2}}$	-0.90	Gittis et al., 2011
$\beta_{GABA}^{MSN-MSN}$	0.88	Taverna et al., 2008
$\beta_{N_{tan\ In}}^{MSN-MSN}$	0.88	Taverna et al., 2008
$\beta_{GABA}^{GPe_{TA}-MSN_{D1}}$	-1.22	Glajch et al., 2016
$\beta_{GABA}^{GPe_{TA}-MSN_{D1}}$	-1.15	Glajch et al., 2016
$\beta_{GABA}^{MSN_{D1}-SNr}$	0.56	Chuhma et al., 2011
$\beta_{AMPA}^{CTX-STN}$	-0.45	Shen and Johnson, 2000
$\beta_{GABA}^{GPe-STN}$	-0.24	Baufreton and Bevan, 2008

2.8 多巴胺对 GPe 神经元突触的影响

实验表明, GPe-GPe 突触的多巴胺消耗依赖性减弱 (Migueluez 等人, 2012)。这似乎与多巴胺受体的作用无关; 相反, 假设这种变化是由于适应不良的内稳态造成的。我们将 GPe-GPe 的 I_{GABA} 与 Migueluez 等人 (2012) 的 $1+$ 进行了建模。

研究表明, 多巴胺通过 D2 激活导致大鼠 MSN-GPe 突触的突触效能降低 (Ingham 等人, 1997; 库珀和斯坦福, 2001 年; Chuhma 等人, 2011 年)。我们通过乘以 I_{GABA} 来建模, 其中 $\beta I^{MSN D2 - gpGA}$ 的设置使得低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 IPSC 振幅是 Chuhma 等人 (2011) 估计的高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时 IPSC 振幅的两倍。

服用多巴胺可减少 STN GPe EPSC (Hernández 等人, 2006 年)。我们用 $1 + \beta I^{STN - gp\theta} \phi$ 乘以所有 STN-GPe 突触的 I_{AMPA} 来模拟这个过程, 其中 $\beta I_{AMPA}^{STN - gp\theta}$ 的设置使得低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 EPSC 振幅是高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时 EPSC 振幅的 1.5 倍, 如 Hernández 等人 (2006) 估计的。

2.9 多巴胺对 MSNs 神经突触的影响

多巴胺对 CTX-MSN D1 NMDA 电流有增强作用, 而对 CTX-MSN D2 AMPA 电流有减弱作用 (Cepeda 等人, 1993; Levine 等人, 1996; Hernández Echeagaray 等人, 2004)。我们将 CTX-MSND1 的 I_{NMDA} 乘以 $1 + \beta I_{MUDA}^{CTX - MSND1} \phi$, 并将 CTX-MSND2 的 I_{AMPA} 乘以 $1 + \beta I_{AMPAA}^{CTX - MSND2} \phi \beta I_{NMDA}^{CTX - MSND1}$ 的设置使得低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 EPSC 振幅是高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时 EPSC 振幅的 0.14 倍, 多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 是高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时 EPSC 振幅的 1.27; 这两个参数值均来自 Humphries 等人 (2009b)。

多巴胺缺失导致 FSN-MSN D2 之间的联系增加, 而不是 FSN-MSN D1 之间的联系增加 (Gittis 等人, 2011 年)。我们将 $N_{FSN - MSND2}$ 乘以 $1 + \beta N_{FSN - MSND2} \phi$, 这样低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 的连接数是 Gittis 等人 (2011) 估计的基础多巴胺 (dop0.8) 连接数的两倍。

多巴胺缺失导致 MSN 之间的连接急剧减少 (Taverna 等人, 2008)。我们将 MSN-MSN 的 I_{GABA} 乘以 $1 + \beta I_{GABA}^{MSN - MSN} \phi$, MSN-MSN 的 $N_{MSN - MSN}$ 乘以 $I_{GABA} + \beta N_{MSN - MSN} \phi \beta I_{GABA}^{MSN - MSN}$ 被设置为低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 IPSC 是高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时 IPSC 大小的 0.25 倍, 设置 $\beta N_{MSN - MSN}$, 使低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 MSN 侧枝数目是高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时的 MSN 侧枝数目的 0.25 倍; 这两个参数都是根据 Taverna 等人 (2008) 估计的。多巴胺对 TA-MSN 突触的影响减弱 (Glajch 等人, 2016)。我们将 TA-MSN D1 和 TI-MSN D2 的 I_{GABA} 分别乘以 $1 + \beta I_{GABA}^{GPeTA - MSND1} \phi$ 和 $1 + \beta I_{GABA}^{GPeTA - MSND2} \phi$, 其中 $\beta I_{GABA}^{GPeTA - MSND1}$ 和 $\beta I_{GABA}^{GPeTA - MSND2}$ 设置为低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 IPSC 振幅是高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时的 2.6 和 2.5 倍 (Glajch 等人, 2016)。

2.10 多巴胺对 SNr 神经突触的影响

多巴胺 D1 受体激活促进 MSN-SNr 突触 (Chuhma 等人, 2011)。我们通过将 I_{GABA} 与 $1 - \beta I_{GABA}^{MSND1 - SNr} \alpha_{dop}$ 相乘来建模, 其中 $\beta I_{GABA}^{MSND1 - SNr}$ 的设置使得低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 IPSC 振幅是 Chuhma 等人 (2011) 估计的高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时振幅的 0.5 倍。多巴胺受体 D1 的激活有促进作用, 而多巴胺受体 D2 的激活对 STN-SNr-EPSC 有抑制作用 (Ibañez-Sandoval, 2006)。因此, 多巴胺是否增强或减弱 STN-SNr 突触尚不清楚。在这里我们假设多巴胺的激活并没有改变 STN-SNr-EPSC 的振幅。

2.11 多巴胺对 STN 神经突触的影响

多巴胺对 CTX-STN 突触的削弱 (Shen 和 Johnson, 2000) 是通过将 I_{AMPA} 和 I_{NMDA} 乘以 $1 - \beta I_{AMPA}^{CTX-STN} \phi$ 来模拟的, 其中 $\beta I_{AMPA}^{CTX-STN}$ 设置为低多巴胺 ($\alpha_{dop} = 0$) 时的 EPSC 振幅是 Kreiss 等人 (1997) 和 Magill 等人 (2001) 估计的高多巴胺 ($\alpha_{dop} = 1$) 时振幅的 2.5 倍。当这个值为 $\beta I_{AMPA}^{CTX-STN}$ 时, 当去除多巴胺时, 网络中 STN 神经元的放电率增加了 $\sim 100\%$, 这与实验一致 (Magill 等人, 2001; Mallet 等人, 2008)。

Baufreton 和 Bevan (2008) 的研究结果表明, 多巴胺在 10 到 50Hz 的放电频率下会导致 GPe-STN 突触效能的小而显著的降低。这是通过将 IPSC 乘以 $1 - \beta I_{GABA}^{GPe-STN} \phi$ 来建模的, $\beta I_{GABA}^{GPe-STN}$ 的设置使得不含多巴胺的突触传导 ($\alpha_{dop} = 0$) 是最大多巴胺水平 ($\alpha_{dop} = 1$) 估计的突触传导的 1.25。

3 数据分析

在计算相干性时, 如 Mallet 等人 (2008) 所示, Spike 序列以 256 Hz 采样。Hanning 窗被设置为 128 和 2048ms, 这样我们就得到了 Mallet 等人 (2008) 在 1 和 0.125 Hz 时皮层 β 和慢波活动的频率分辨率。对于相干性的显著性水平, 我们使用了 Halliday 等人 (1995) 的方法。

为了计算两个神经元之间的相位关系, 我们首先用 0.5-1.5Hz 和 15-25Hz 的带通滤波器平滑原始的 spike 序列, 以获得慢波和 beta 活性。然后对平滑后的数据进行希尔伯特变换得到瞬时相位, 最后将两个神经元的瞬时相位相减得到神经元之间的相位关系。结果被绘制在一个柱状图中, 在 π 和 π 之间有 100 个箱子。

放电率从时间箱计算, 等于 $1000 / 256(\text{ms})$; 假设与 Mallet 等人, 2008 相同的采样频率)。

为了量化 BG 神经元的同步性, 我们使用 Fano 因子作为测量方法 (Kumar 等人, 2008, 2011)。种群 $FF(pop)$ 的 Fano 因子 (Eq. 7) 定义为种群总发放率 $V(pop)$ 的方差除以种群发放率 $E(pop)$ 的均值。Mallet 等人 (2008) 的采样频率为 256 Hz; 为了匹配这一点, 我们使用 $1000/256\text{ms}(4\text{ms})$ 的容器大小来计算种群放电率。泊松过程的范诺因子为 1。Fano 因子 1 意味着某些神经元必须以更同步的方式发出信号, 也就是说, 不同神经元在同一时间发生的尖峰事件比泊松过程所预测的要多

$$FF(pop) = V[pop]/E[pop] \quad (3.1)$$

为了估计种群中贝塔振荡的强度, 我们使用了振荡在功率谱密度中引入峰值这一事实 (Kumar 等人, 2011)。功率谱 S 是从单个神经元脉冲序列的谱的平均值计算出来的。用来捕捉这一点的振荡指数 OI 被定义为频带内的相对功率

$$OI[pop] = \frac{\int_a^b S(f)_{pop} df}{\int_0^{Fs/2} S(f)_{pop} df} \quad (3.2)$$

其中 a 和 b 分别设置为 15 和 25 Hz, 这是 β 振荡的典型频带。与 Mallet 等人 (2008) 一样, 样本频率 F_s 为 256 Hz。

4 实施

使用 NEST 模拟器 (Gewaltig 和 Diesmann, 2007; RRID: SCR_002963)。模拟运行在 CRAY XC30 系统上。在 80 个核上, 模拟一个包含 80000 个神经元的网络 10 秒, 耗时 30 分钟。网络是使用 PyNest 构建

的, 这是一个到 NEST 模拟器的 Python 接口。这个模型可以在 github 上下载 (<https://github.com/micke-lindahl/bgmodel>)。

5 结果

通过统计 GPe 和 STN 发射速率、变异系数、相干系数和相位关系来约束和验证系统级 BG 模型

本研究的大量工作是从大量实验论文中审查和编译模型数据, 并将这些信息集成到 BG 网络模型中。首先, 我们关注的是将模型限制在有关连性和核大小的实验数据 (表 1)、突触属性 (表 7 和 8)、神经元属性 (表 2 和 6) 以及多巴胺消耗的影响 (表 9 和图 1C)。本研究采用两种模型, 一种是多巴胺系统完整的模型 (对照模型), 另一种是氧化多巴胺 (6-OHDA) 处理后多巴胺耗尽的大鼠模型 (损伤模型)。在目前的研究中, 一个目标是通过比较模型数据和实验数据来验证 Mallet 等人 (2008) 的统计数据, 这些数据涉及 STN、GPe、TI 和 TA 神经元之间的放电率、峰间间隔变异系数 (CV)、相干性和相移。

在 Mallet 等人 (2008) 的研究中, 作者测量了大鼠在两种皮质状态下 GPe 和 STN 神经元的峰值统计数据: 在皮质激活期间 (通过捏后爪引发), 或在皮质慢波活动期间 (也类似于自然睡眠期间观察到的活动)。我们发现, 两种皮质状态的 GPe 和 STN 放电率都可以通过模型再现 (图 2Ai, Di 和 3Ai, Di)。该模型还可以捕捉到正常和损伤大鼠两种皮质状态下 GPe 神经元 CV 的增加 (图 2Aiii, Diii), 以及激活期间 STN 神经元 CV 的减少/增加 (图 3Aii)。然而, 慢波活动中 CV 的微弱增加无法重现 (图 3Dii)。

多巴胺消耗导致 BG 和丘脑相关区域出现振荡是一个众所周知的现象 (Gatev 等人, 2006)。Mallet 等人 (2008) 在两种皮质状态下 (GPe 和 STN 神经元群内部和之间), 均显示损伤大鼠在 20 和 1Hz 的显著相干性。模型可以复制之间的相干随机选择 GPe-GPe 之间, 具体选择 TI-TI, TI-TA, 和 TA-TA 神经元 (图 2B,E) 以及 STN STN 之间, STN-GPe, STN-TI, STN-TA 神经元 (图 3B,E) 损伤大鼠皮质激活和慢波活动。在大脑皮层激活后, 在控制模型中, 一致性保持在显著性水平以下 (图 2B 和 3B, 黑线), 而在损伤模型中, 对之间的一致性远高于显著性水平 (图 2B 和 3B, 铜线)。在模拟皮层慢波活动时也观察到类似的结果 (图 2E 和 3E)

Mallet 等人 (2008) 的模型还捕捉到了损伤大鼠的 TA 和 TI 神经元的放电率和 CV 关系。一个令人费解的观察, 可能难以复制的模型是 TI 神经元的放电频率低于 TA 神经元在大脑皮层激活 dopamine-depleted 老鼠 (图 2) 暗生, 而皮质下慢波活动, TA 神经元的放电频率而不是高于 GPe TI 神经元 (图 2 dii)。结果表明, 这个谜题的一个解决方案与皮质和丘脑对纹状体的输入, GPe 和 STN 有关。我们假设在皮层激活时, 来自皮层和丘脑的输入高于皮层慢波活动时的输入。确实, 我们发现, 假设在皮层激活过程中比在皮层慢波活动过程中更高的皮层和丘脑平均输入可以解释两种皮层状态之间的 TA 和 TI 率关系 (比较图 2Aii, Dii)。此外, 该模型定性地再现了损伤大鼠的观察结果, 即皮层激活的 TI 神经元的 cv 低于 TA 神经元的 cv, 但随后皮层慢波活动的 cv 则相反 (对比图 2Aiv, Div)。

Mallet 等人 (2008) 的一个有趣发现是, 在受损大鼠的两种皮质状态中, TI 和 TA 以及 STN 和 TI 神经元的放电不同步, 而 STN 和 TA 神经元的放电是同步的。我们发现模型可以重现这一点 (TI-TA 和 STN-TI out of phase, 图 2Ciii, Fiii 和 3Ciii, Fiii; 此外, Mallet 等人 (2008) 发现, 模型中的 TI TI, TA TA 和 STN STN 神经元在两种皮层状态下都是同步放电的 (图 2Cii, Civ, Fii, Fiv 和 3Ci, Fi)。该模型还可以再现皮层激活下 GPe GPe/STN GPe 神经元的单峰谷相干性 (图 2Ci 和 3Ci) 和皮层慢波活动下相同对的双谷相干性 (图 2Fi 和 3Fii)。因此, Mallet 等人 (2008) 提出的 GPe STN 网络的相位关系可以通过该模型得到。

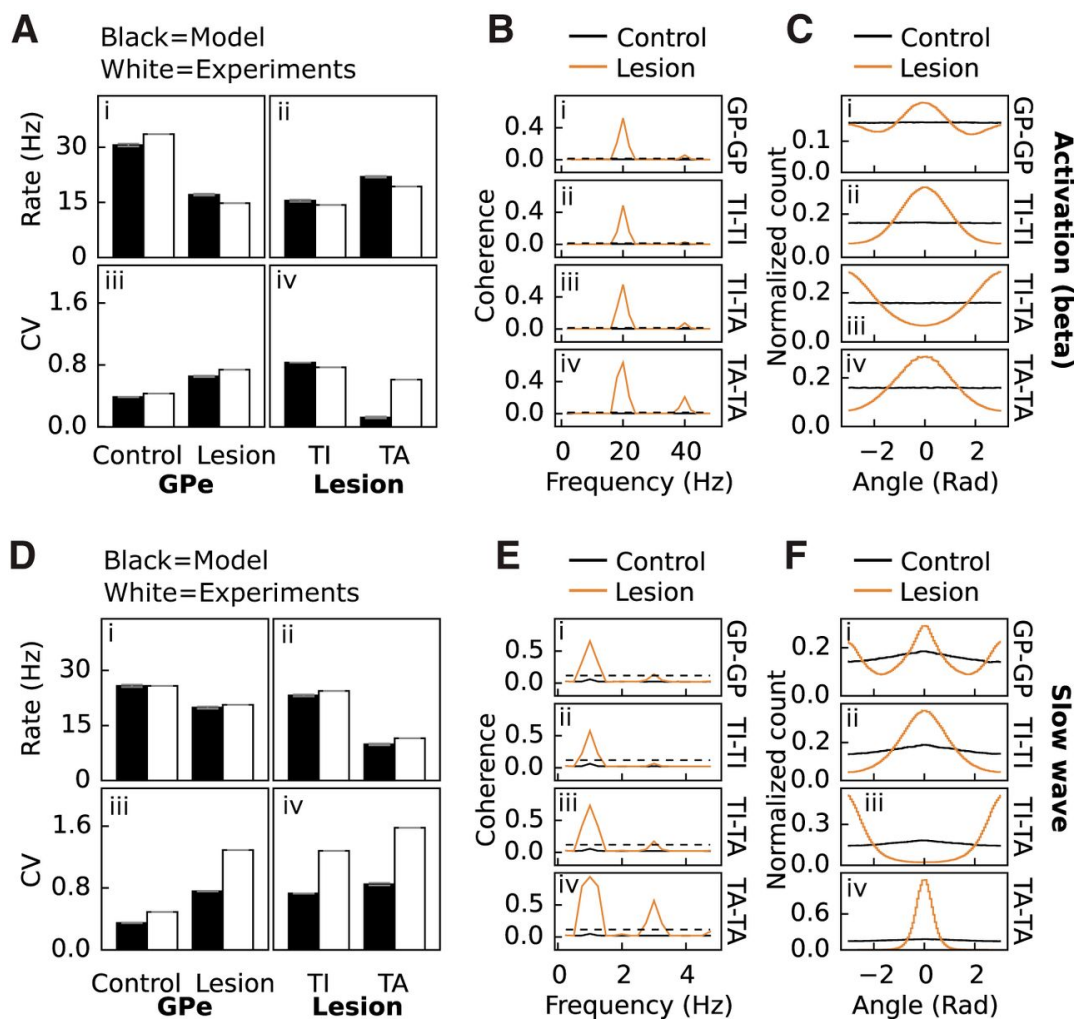


图 2: 使用 GPe 作为读取器进行模型验证。A, 作为模型输入的皮质 活性的 GPe 神经元的放电率和 CV, 以及与实验的比较 (Mallet 等人, 2008)。i, iii, 随机选取对照组和受损 (多巴胺设为 0) 网络中 GPe 神经元的放电率和 CV。ii, iv, 损伤网络中 GPe TI 和 GPe TA 神经元的放电率和 CV。B, 当皮质输入激活时, 控制网络和受损网络中 GPe 神经元的相干性。i iv, 相干随机 GPe 与 GPe, 特别是 GPe TI 与 GPe TI, GPe TI 与 GPe TA, 以及 GPe TA 与 GPe TA。黑色虚线表示差异有统计学意义。C, 控制网络和受损网络中 GPe 神经元在皮质输入激活时的相位关系。i iv, 随机 GPe 与 GPe、GPe TI 与 GPe TI、GPe TI 与 GPe TA、GPe TA 与 GPe TA 的相关关系。D E 和 F, 和 A B C 一样, 但是皮质慢波输入。

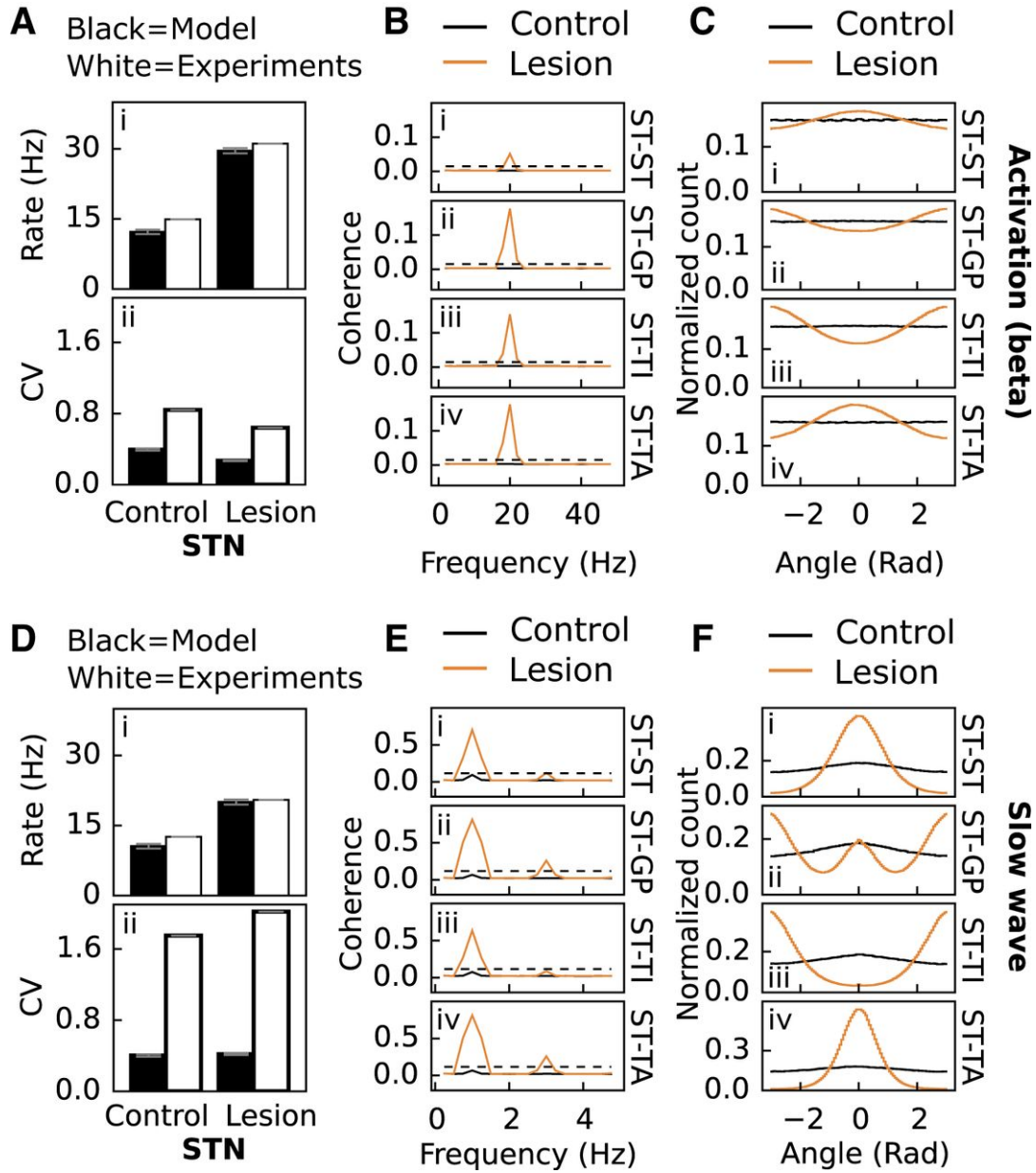


图 3: 使用 STN 作为读数进行模型验证。A, 模型和实验中使用皮质 输入的 STN 神经元的放电率和 CV (Mallet 等, 2008)。i, ii, 正常网络和受损网络 (多巴胺设置为 0) 的 STN 神经元的放电率和 CV。B, STN 和 GPe 神经元在控制和损伤网络中与皮质输入的相关性。i-iv, STN 与 STN, STN 与 GPe, STN 与 GPe TI, STN 与 GPe TA 的一致性。黑线虚线表示差异有统计学意义。C, 控制网络和损伤网络中 STN 和 GPe 神经元与皮质输入的相位关系。i-iv, STN 与 STN, STN 与 GPe, STN 与 GPe TI, STN 与 GPe TA 的相关关系。D E 和 F, 和 A B C 一样, 表示皮质慢波输入。

5.1 多巴胺消耗状态下增强和猝灭同步和振荡的机制

该模型在多巴胺耗竭状态下表现出适当的振荡增强和同步。图 4A 显示了所有 BG 核的同步和振荡指数，以皮质激活作为控制和受损（多巴胺耗尽）模型的输入。通过对比黑色和白色的条形图可以看出，对于不同的神经元群体，大多数指标都有显著的增加。

从实验中可以明显看出，多巴胺消耗对 BG 中的多个网络成分有显著影响，例如，通过干扰突触信号、连接程度或神经兴奋性（图 1C）。然而，在多巴胺消耗后，每个扰动对于驱动观察到的网络变化的相对重要性（Mallet 等人，2008）仍然没有得到很好的理解。因此，为了测试每个单独的扰动如何影响整个网络的动态，我们进行了几个模拟。对于假设在多巴胺消耗后受到扰动的模型参数，我们将参数值一次恢复到控制值，并将模拟结果与所有参数均设置为多巴胺消耗值的模型进行比较。

我们发现，多巴胺消耗导致 GPe STN 网络的神经兴奋性和突触耦合的变化对同步和振荡有不同的影响，单个多巴胺参数的变化会导致一些神经元群增加，一些神经元群减少。例如，恢复 GPe 的兴奋性或 GPe 的横向连通性都降低了 TA 的同步性，但 TI 的影响相反（图 4B）。恢复多巴胺消耗诱导的 CTX 到 STN 突触的增加对 TA、TI、SNr 和 STN 的同步和 STN 的振荡有抑制作用。因此，实验中发现多巴胺消耗后 GPe 神经元兴奋性降低或 CTX 与 STN 耦合增加对多个 BG 核的同步和振荡均有显著影响。

在我们的模型中，恢复对 MSN D2 TI 连接的扰动导致 GPe TI 神经元的同步性下降（图 4B），这与 Kumar 等人（2011）的结果一致。然而，其他一些神经元群的同步性也有微弱的增加（图 4B）。对振荡的影响可以忽略不计。

模拟表明，恢复对 CTX MSN D2 连通性的扰动对 BG 的同步和/或振荡有很强影响，可见 MSN D2、SNr、TA 和 TI 降低（图 4B），而 MSN D1、FSN 和 STN 增加。当恢复 MSNs 络合物的扰动时，也可以看到一个定性相似的同步效应，除了 MSNsD1，其结果相反。

我们发现，恢复 CTX MSN D2 或 MSN 抵押品对整个网络的同步和/或振荡有如此显著的影响，这是值得注意的。恢复这两种扰动会降低 MSN D2 神经元的放电率。我们假设来自 MSN D2 和 STN 的振荡输入在 TI 神经元中相互竞争。为了测试这一点，我们对受损网络进行了三次模拟，同时改变 MSN 的发射速率。在图 4C 中，可以看出 STN TI 之间的相位关系是如何依赖于 MSN D2 放电率的，其中 MSN D2 放电率的降低使 STN 和 TI 神经元通过相互抵消，从同相移到反相。综上所述，模型结果表明，通过 MSN D2 和 STN 传递的振荡皮质输入在 TI 中相互竞争，并且这种效应在 TI 中可以达到平衡。随着 TI 的同步性降低，TA 和 SNr 的同步性也降低。

综上所述，我们发现多巴胺消耗引起的干扰通常会对某些 BG 核的同步和振荡产生抑制作用，而对其他核则产生促进作用。

5.2 MSNs 微球的抑制控制及其对皮质输入的纹状体门控的影响

FSNs 和 GPe TA 的抑制对于皮质低活动时控制 MSNs 的放电率很重要，而邻近 MSNs 的侧束在皮质高输入时（当 MSNs 多突时）可能变得很重要。MSNs 神经元从三个主要来源接受抑制输入，侧索来自邻近 MSNs 神经元，来自 FSNs 和 GPe TA 神经元。早期的研究提出，网络中弱的、稀疏连接的、数量众多的 MSNs 络合物决定了整体的兴奋性水平（Wickens 等人，2007），而 FSNs 的强前馈抑制作为快速抑制决定了 MSNs 的瞬间-瞬间发射模式（Tepper 等人，2004）。因此，有两种主要的抑制因素，即侧支抑制和前馈抑制被认为是抑制纹状体的重要因素。但最近又出现了第三个角色，即 GPe 的纹状体抑制（Mallet 等人，2012）。研究表明，一个 GPe 细胞可以在纹状体中形成 10000 个突触，而 GPe 突触在纹状体的抑制性突触总数中占有相当大的

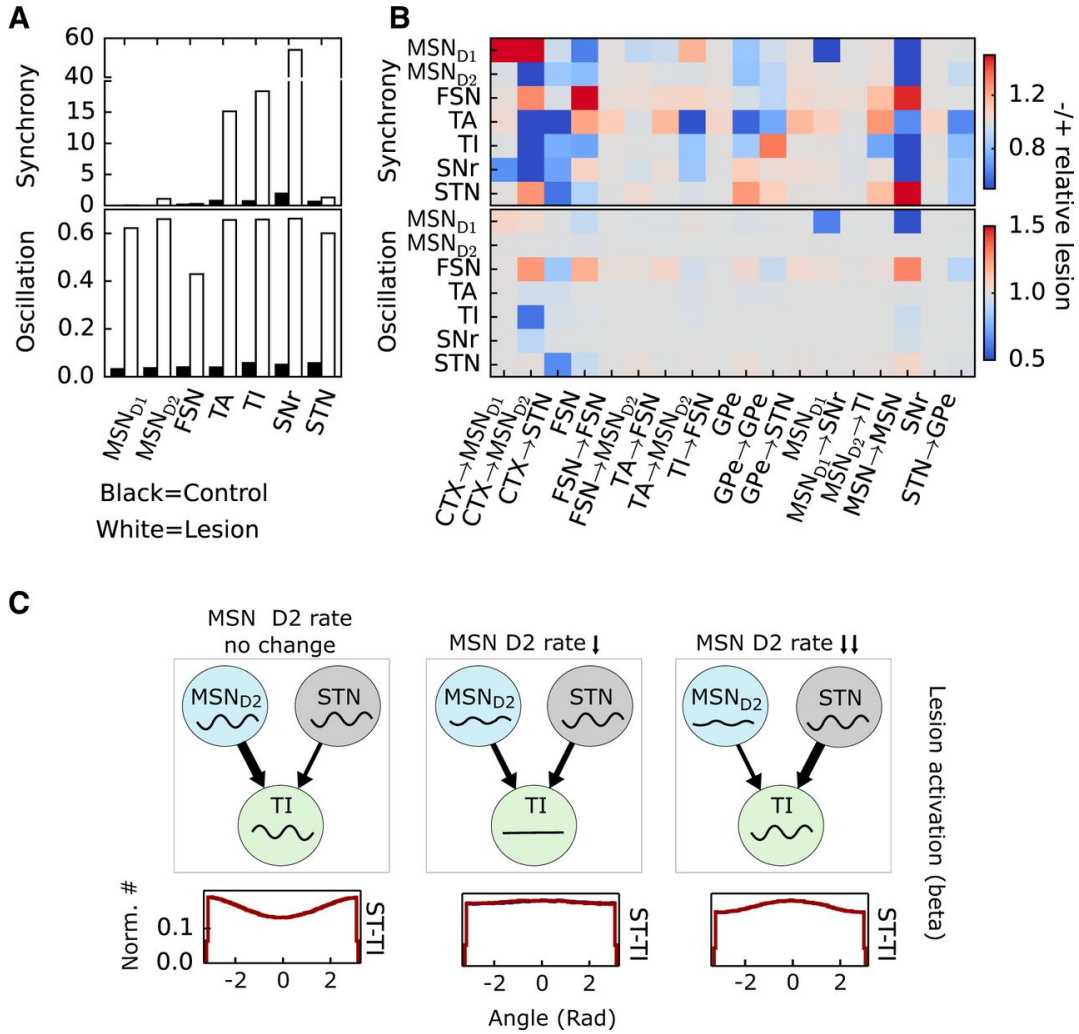


图 4: 局部网络动力学和多巴胺依赖扰动的作用。控制和受损网络组件的同步和振荡。上图显示了在对照组 (黑色条) 和多巴胺消耗后 (白色条) 中, MSN D1、MSN D2、FSN、GPe TA、GPe TI、SNr 和 STN 的同步量。下面板显示的是相同的, 但是是振荡而不是同步。B, 上图显示了当 x 轴参数恢复到控制网络的值 (无多巴胺消耗) 时, 与病变网络相比, MSN D1、MSN D2、FSN、GPe TA、GPe TI、SNr 和 STN (y 轴) 的相对同步变化。下面板显示的是相同的, 但是是振荡而不是同步。C, 损伤模型中降低 MSN D2 激发率时 STN 与 GPe TI 的相关性。漫画说明了没有变化, 介质降低, 并且大大降低了 MSN D2 的射速的效果。信号代表每个核的瞬时种群爆发率。

比例。在这里，我们想知道来自 GPe 的抑制作用是什么，以及它与间接和前馈抑制相比如何。为了验证这一点，我们建立了一个模拟，在这个模拟中，我们逐步增加了从皮层到 MSN、FSN 和 STN 的输入，并在 5 个不同场景下测量了含有 3000 个 MSN 的精简纹状体网络的放电率。其余的网络神经群 (FSN、STN、GPe 和 SNr) 也以类似的因素按比例缩小。我们使用 3000 个 MSN，因为这是能够维持 MSN-MSN 连接概率的最小的纹状网。图 5A 的结果在 80000 个神经元的全网络模型中也得到了证实。我们进行了不抑制 MSNs、仅抑制 MSNs、仅抑制 FSNs、仅抑制 GPe TA 的模拟，最后进行了完全抑制连接 (图 5A)。可以看出，FSN 和 GPe 在皮层低输入时对控制 MSNs 的放电率更重要，而在皮层高输入时，MSNs 更重要 (图 5A)。因此，GPe 的作用似乎与 FSN 更为一致，FSN 在低皮质输入时可能控制 MSN 的发射，而侧支在高皮质输入时相对更能控制 MSN 的放电率，从而起到调节 MSN 整体兴奋性的作用。值得注意的是，在多巴胺缺失的神经网络中，MSN-MSN 抑制的相对重要性会发生改变，因为 MSN-MSN 突触减弱，而来自 FSN 和 TA 的抑制反而增加。

5.3 基质内侧方抑制对控制作用选择是否重要

从上面的描述可以看出，激活的 MSNs 不受其他活性 MSNs 侧索的抑制，可能有明显更高的放电率。有人提出纹状体中的附属网络可以作为赢者通吃的网络 (Wickens, 1997)。这样的网络要想成功，就必须假设 MSNs 网络之间有很强的连接，但生理证据表明这种连接很弱 (Jaeger 等人, 1994; Thomas 等人, 2002; Taverna 等人, 2004; Tepper 等人, 2004)。为了测试 MSNs (0.15 - 0.45 nS) 之间的弱连接是否仍然对控制激活的 MSNs 之间的局部对比度 (一个可能对动作选择很重要的因素) 很重要，我们模拟了两个场景。我们在减少的纹状体网络 (3000 个神经元) 中嵌入了一些不连接的 MSNs 神经元簇 (图 5B)。在第一种情况下，我们随机激活整个 MSNs 神经元池的神经元，而在第二种情况下，我们只特异性激活非连接的 MSNs。很明显，未连接的 MSNs 峰值高于已连接的 MSNs (图 5C, 第一张图)，这适用于不同百分比的激活 MSNs (图 5C, 第二张图)。因此，较弱的附加 MSN 连接可能能够控制邻近 MSN 的发射速率，并在行动选择场景中作为一种增加对比度的机制。与多巴胺消耗殆尽的神经网络相比，控制神经网络的这种效应预计要大得多。

5.4 进一步支持了行动选择假说

Kravitz 等 (2010) 研究表明，MSN D1 激活促进行为，MSN D2 激活抑制行为。Cui 等 (2013) 发现 D1 和 D2 MSNs 在动作选择实验范式中同时活跃。这两个研究表明，MSN D1 和 MSN D2 的数量相同的皮质激活的活动状态的控制和参与项目产生的具体行动不上相同的输出神经元在 SNr，因为如果他们这么做了，他们会彼此抵消基于 Kravitz 等人 (2010) 的结果。因此，我们假设，在学习与某种动作相关的特定皮层状态共同激活后，直接和间接路径在不同的 SNr 群体上收敛。为了检验模型是否支持行为选择假说，我们在完整模型中插入了两种连接类型。大脑皮层和纹状体之间的特定突触被激活，这种插入的连接被认为是从先前的行为经验中习得的。关于解决这一问题的模型，请参阅 Potjans 等人 (2011)、Stewart 等人 (2012) 和 Berthet 等人 (2016)。严格地说，我们用我们的模型测试了 BG 是否适合将习得的状态动作信号传递到丘脑或脑干的运动相关输出核。然而，这个问题并非微不足道。抑制性 MSN D1 连接在 SNr 上具有高度收敛性 (50:1)，这可能导致 SNr 神经元容易被纹状体输入淹没，无法区分与某些皮层状态相关的不同动作的 MSN 输入。下面我们首先来看看，当只有动作信号通过直接途径进行交流时，模型是如何表现的。

为了测试动作选择能力，我们建立了两个模型。在第一个模型中，只有 D1，我们在 MSN D1 网络中包含了两个同等大小的动作池，它们与 SNr 中相应的动作映射相连接 (图 6A)。在第二个模型 D1 和 D2 中，我们还包括了投射到 GPe TI 中相应池的 MSN D2 种群中的行动池，以及最终投射到 SNr 中行动映射的 GPe

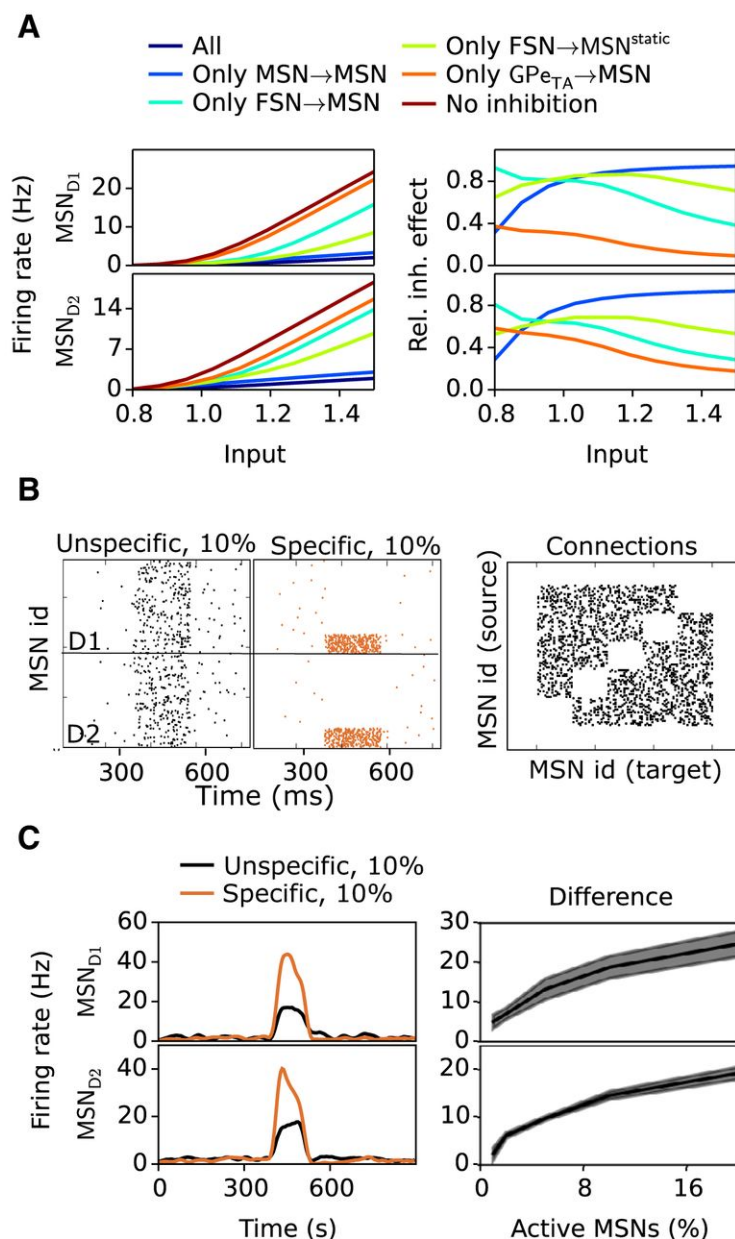


图 5: 纹状体抑制对 MSNs 神经元放电率的控制。说明 FSN、GPe TA 和 MSN 侧枝的抑制如何影响 MSN D1 和 MSN D2 神经元的发射。左前面板显示了 MSN D1 与皮质神经元的放电频率输入先后改变了 0.8 到 1.5 倍相对控制, 当保持所有抑制 (深蓝色), 只有 MSN-MSN 抑制 (浅蓝色), 只有烟度 MSN 抑制 (青色), 只有烟度 MSN 静态突触抑制 (浅绿色), 只有 GPe TA MSN 抑制 (橙色), 并且没有任何抑制 (暗红色)。右上方的图显示了不同来源的抑制的相对贡献, 皮质输入依次增加, MSN MSN 抑制 (浅蓝色), FSN MSN 抑制 (青色), FSN MSN 静态突触抑制 (浅绿色) 和 GPe TA-MSN 抑制 (橙色)。除了 MSN D2 外, 左、右底部面板与左、右顶部面板相同。B, 当 10% 的 MSNs 亚群被激活时, 侧向抑制作用的说明。MSNs D1 和 D2 被枚举, 并给出索引 (id) 在 1-1500 之间。左上角为随机选取的 MSNsD1 神经元被激活的结果; 中上方的图显示的是只有未连接的 MSNsD1 神经元被激活时的结果。左边和中间的底部面板显示相同的左边和中间的顶部面板, 除了 MSN D2。右面板为 MSNs 的连接图, 其中一个点表示 MSNs 之间的连接。它说明了低 id 的 MSNs 群是如何被连接的。C, 左上角的面板显示了 10% 的 MSNsD1 在 100 毫秒长的输入脉冲刺激下的触发率, 当随机连接的 MSNs(蓝色) 和特别未连接的 MSNs(红色) 被靶向时。右上方的图显示了当激活的 MSN D1 神经元数量在 2% 到 20% 之间变化时, 两种不同选择的 MSN D1 神经元的放电率的平均差异。左边和右边的底部面板

TI(图 6A)。假设皮层和纹状体之间的连接已经学会了这样皮质状态 1 (S1) 激活一个 MSN D1 池, 进而抑制行动 1SNr 神经元同时激活 MSN D2 神经元增加行动 2SNr 神经元的活动 (例如, 非动作 1SNr 神经元) 通过间接途径。参见 Berthet 等人 (2016) 了解如何学习这种连通性。当激活 MSN D1 和 D2 神经元时, 假定状态 2 的连接是相反的。一个潜在的假设是存在 MSN D1 和 D2 人口代表去勿动蛋白信号为一个特定的行动, 这等层次的连接是后天习得的某些大脑皮层状态激活纹状体一个人口以及一个或者几个勿动蛋白数量抑制反对行动。这与 Kravitz 等人 (2010) 和 Cui 等人 (2013) 的研究结果一致, 即特定的皮层状态激活 D1 和 D2MSNs, 这些 MSNs 投射到不同的 SNr 神经元上。在第一和第二种模型中, 我们也可以改变 D1 和 D2 神经元的动作池大小, 例如, 在相应神经元种群类型的 10% 到 100% 之间 (见下文)。因此, 我们形成了可以被视为通过 BG 的行动通道 (见图 6A)。除了假设的动作通道外, 模型中的所有其他连接都是随机的。

动作选择应该在一系列不同的输入和活跃的突触前神经元数量上起作用。Humphries 等人 (2006) 展示了 BG 如何在 MSN 神经元的不同激活率范围内进行动作选择。这些特性对于系统的动态范围是很重要的。想象一下, 我们有两个动作, 它们以不同的发射速率逐步被激活, 其中一个比另一个低 (图 6B)。一开始, 这两种作用的 SNr 可以得到很好的对比 (图 6B, 中间面板上的黑色和铜线), 但在某一点上, 这两种作用都会导致 BG 输出核中的种群完全被抑制, 导致双重选择。这样的选择代理将在一个非常有限的动态范围内工作, 动作选择将只可能在一个狭窄的窗口 (图 6B, 中间面板, 蓝线)。相反, 对比最好是在更大的间隔内获得 (图 6B, 底部面板), 并使用一种机制确保在更大的输入范围内保持两个动作之间的对比。在 Humphries 等人 (2006) 中, 没有考虑激活的 MSN 池的大小。在这里, 我们还建议, 作用选择应该在不同比例的活化 MSNs。因此, 对于动作选择代理来说, 能够在一系列不同的输入强度和不同数量的活跃突触前神经元中, 只通过一种模拟皮层输入状态进行选择 and 门通是非常重要的。

为了测试我们模型中的动作选择表现, 我们测量了两组 SNr 神经元 (动作池) 之间的放电率差异。然后, 我们通过将导致与动作 1 和动作 2 相关的不同强度纹状体群体激活的皮层输入结合在一起, 生成了一个具有 SNr 的两个动作池之间放电速率差异的图 (图 6C)。每个数据点的选择状态是一个饼图, 没有选择 (白色)、选择操作 1(蓝色)、选择操作 2(红色) 或双选择 (黑色)。对于每个数据点, 我们进行了几次模拟, 结果的比例在每个饼图中说明。选择阈值的概念来自 Humphries 等人 (2006), 认为当放电率在 SNr 足够低时, 选择已经发生。这里阈值的定义是:SNr 神经元的基本放电率低于 50%(见方法)。

间接通路对于提高皮质输入对 MSNs 的响应的动态范围 (SNr) 非常重要。BG 参与行动选择的假设已经存在了至少 20 年 (Mink, 1996), 但 BG 在多大程度上确实参与了 (Nambu, 2008) 仍然存在争议。计算模型已经成功地用于证明这个想法是可行的 (Gurney 等人, 2001a; Humphries 等人, 2006)。这些研究取得了显著的进展, 强调需要重视行动选择假说。在这里, 我们有机会在我们相当定量的 BG 模型中进一步检验行为选择假说。该模型是基于从文献中收集到的有关活动水平、突触连接和多巴胺效应的数据建立的, 并基于在控制和多巴胺消耗状态下的已知动力学 (即, 不是功能) 进行验证; 因此没有人说它应该作为一个行动选择网络。为了测试操作选择能力, 我们从一个模型版本开始, 该版本只在直接路径中假定了操作通道。可以看到, 网络在一个输入范围内执行动作选择 (图 7A, 左上角面板), 但在较高的输入 (黑色区域) 时退化, 导致双重选择。因此, 在只有直接路径存在的情况下, 可以执行动作选择, 但只能超出有限的输入范围。然后我们想看看如果我们把间接途径包括进来会发生什么。它会改善行动选择, 从而降低双重选择的可能性吗? 确实如此: 在间接通路中添加动作通道可提高较高输入时的对比度 (图 7A, 右上方面板)。最后, 我们感兴趣的是, 当假定表示动作通道种群的 MSN 池的总大小发生变化时, 模型是否会执行动作选择。在图 7A 中, D1 和 D2 群体占网络中总单胞微球的 20%, 但有趣的是, 当活动池中 D1 和 D2 神经元的数量在 10% 到 100% 之间变化时, 这种效应仍然存在 (图 7B)。因此, 我们发现该模型支持 BG 可以执行行动选择的想法, 并且存在通过在更大范

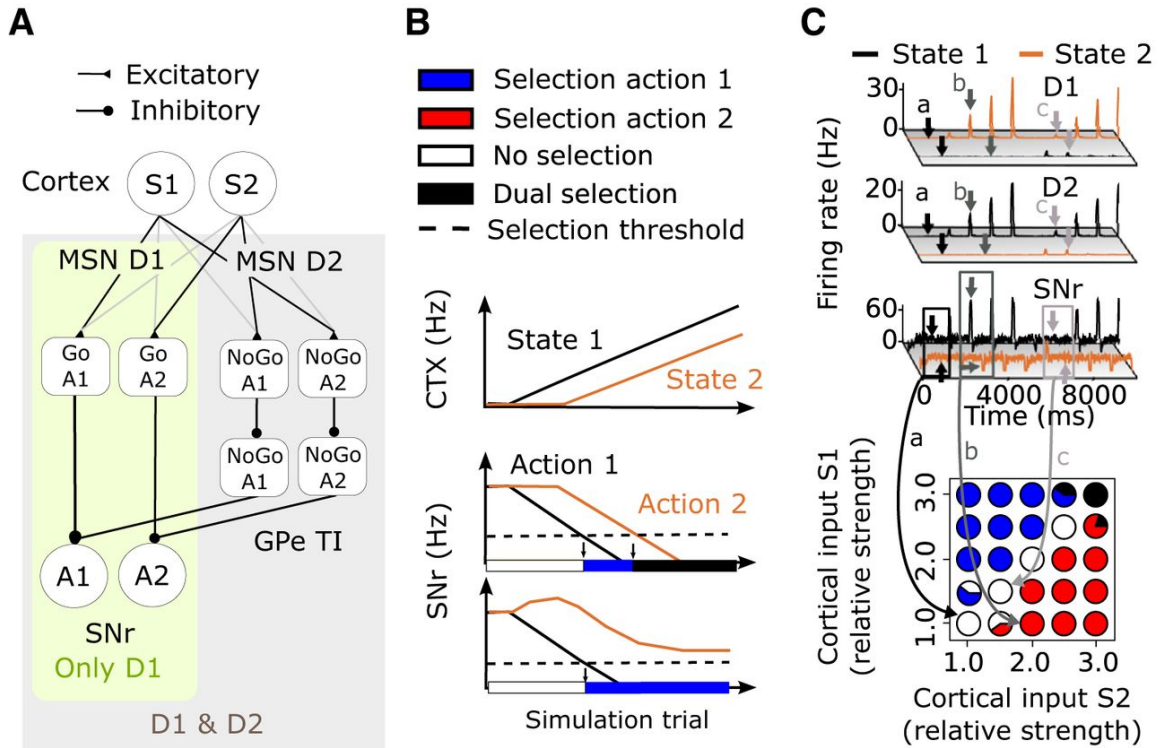


图 6: 测试的动作选择网络的说明。说明一个简化的行动选择网络与两个行动渠道。从皮质到 MSNs 神经元的浅灰色线表明这些连接很弱 (例如, 由于学习), 而黑色线则表明连接很强。皮质状态 S1 通过直接 (Go) 通路与一个纹状体群体 (记为 Go_{A1}) 连接, 抑制了 SNr 中的动作 1 (A1) 群体。S1 还激活间接 (NoGo) 通路中的纹状体群体 (记为 $NoGo_{A2}$), 假设解除与动作 1 (即在本例中为动作 2) 不兼容的 SNr 群体的抑制, 反之, 对于皮质状态 S2。绿色框表示只激活直接 (Go) 路径的网络, 较大的灰色框表示同时激活直接 (Go) 和间接 (NoGo) 路径的网络。反过来, SNr A1 和 A2 群体被假定通过去抑制控制脑干和/或丘脑中的目标。B, 说明两种类型的行动选择场景。上面的图表显示了两种假设的皮质状态, 状态 1 (黑色) 和状态 2 (铜), 它们在学习后与两种不同的动作相关联。下面两幅图显示了 S1 和 S2 共激活的 SNr 放电率, 代表动作 1 (黑色) 和 2 (铜)。白色表示 x 轴上控制动作 1 和 2 的 SNr 触发率均高于选择阈值 (即无选择) 的时间间隔; 蓝色表示动作 1 的触发率低于选择阈值, 但动作 2 的触发率低于选择阈值的时间间隔 (即动作 1 的选择); 黑色表示两个动作被选择的时间间隔 (双重选择)。开始时, 这两种作用 (中间面板的黑色和铜线) 的 SNr 可以得到很好的对比, 但在某一点上, 这两种作用都会导致 BG 输出核中的种群完全被抑制, 导致双重选择。这样的选择代理将在一个非常有限的输入范围内工作, 而动作选择只能在一个狭窄的窗口 (中间的面板, 蓝线) 中进行。相反, 只选择一个动作的能力应该在更大的间隔 (底部面板) 中获得, 并使用一种机制确保在更大的输入范围内保持两个动作之间的对比。说明假设的皮层输入组合如何激活纹状体群体, 进而促进行动 1 和行动 2, 以及如何说明行动选择的结果。第一组和第二组展示了在连续的实验中, D1 (Go) 和 D2 (NoGo) 人群是如何被皮质状态 1 和 2 激活的。例如, 状态 2 在 5 次试验中逐步增加, 状态 1 保持不变, 然后重复, 例如, 5 次, 但状态 1 每次都增加。第三幅图显示了 SNr 神经元发出信号的频率, 分别代表动作 1 (黑色) 和动作 2 (铜)。黑色、灰色和浅灰色的盒子是输入组合 a、b、c 的三个例子, 如箭头和相应的字母所示。下面的面板演示了如何将这类型的模拟划分为一个选择饼图。在每个饼图 (圆圈) 中, 操作选择结果的相对比例用各自的颜色表示: 白色表示没有选择, 黑色表示双重选择, 蓝色表示选择操作 1, 红色表示选择操作 2。

围的竞争性输入中进行行动选择来增加系统动态范围的间接途径。

5.5 对 MSNs 的抑制输入不同程度地影响动作选择

当 MSNs 侧枝和/或前馈纹状体抑制被去除时, 动作选择恶化。Bronfeld 等人 (2011) 观察到, 当纹状体中的双丘抑制 GABA-A 时, 猴子开始产生更粗糙和重复的动作。他们称之为特异性丧失 (LOS)。我们现在感兴趣的是该模型能否解释为什么抑制 GABA-A 会产生 LOS。为了验证其抑制作用, 我们阻断了 MSNs 微球侧枝和 FSN 的 GABA 突触投射, 每次阻断一种类型。我们发现, 当从侧索或 FSNs 上去除对单胞微球的抑制时, 模型显示出 LOS 的证据。对于这两种情况, 当结合两个强输入时, 双重选择的动作选择变得更糟 (图 7A, 中间面板)。因此, 该模型预测 MSN 抵押品和 FSNs 都是重要的稳健行动选择在 BG。当激活不同比例的 MSN 池时, 这一观察结果也成立 (图 7B)。

5.6 STN 作为暂态停止信号

STN, 通过皮质超直接通路, 被提议作为停止信号 (Gillies 和 Willshaw, 1998; Frank, 2006), 给纹状体和 GPe 足够的时间来解决行动选择情境中的高冲突。实验还表明 STN 参与了已经启动的运动反应的取消 (Eagle 和 Robbins, 2003; Eagle 等人, 2008; Schmidt 等人, 2013, Mallet 等人 2016)。我们进行了模拟, 将输入信号作为 100 毫秒脉冲添加到 STN 中 (以匹配实验中看到的纹状体激活的持续时间), 同时激活纹状体动作池 (图 7A, 左下面板)。我们观察到, 在低皮层输入时, 动作选择被停止或延迟, 这与 STN 可能导致 BG 中的瞬时停止信号的说法一致 (另见 Lindahl 等人, 2013)。当 GPe TA 向单粒微球投射被移除时, 通过 STN 的停止信号减弱。这与 Mallet 等人 (2016) 提出的通过 TA-MSNs 抑制突触的活性可以降低 MSNs 活性的观点一致 (也比较图 7B, 底部两幅图)。

5.7 多巴胺消耗网络中的动作选择

当多巴胺从神经网络中移除时, 行为选择就会恶化。如上所示, 多巴胺损失导致 BG 的同步性和振荡增加, 但在我们的模型中, 多巴胺损失是否也会影响行为选择尚不清楚。实际上, BG 中 PD 的病理生理学仍不清楚 (Nambu, 2008)。DeLong (1990) 的放电率模型提出, 直接和间接通路的不平衡改变了 BG 输出核的平均放电率, 诱发 PD。Bergman 等人 (1998) 的放电模式模型表明, 是振荡的增加干扰了 PD 的 BG 信息处理。究竟是放电速率还是放电模式模型更好地解释了帕金森病的病理生理机制尚不明确。答案可能是两者兼而有之。我们想知道我们的模型是否能解释这个争议。如果没有多巴胺, 模型网络就无法有效地执行动作选择 (图 8A, 上第二幅图)。多巴胺改变了直接途径和间接途径之间的平衡, 使间接途径变得更占优势, 导致行动选择失败和 SNr 的放电率增加。因此, 该模型支持这样一个假设, 即 BG 输出的过度兴奋可能是 PD 的一些症状的基础。

5.8 选择性多巴胺消耗引起的网络变化的逆转恢复了行为选择

多巴胺消耗诱导的动作选择退化, 但在该模型中, 通过恢复主要是 CTX 单胞微丝蛋白 D1 和 CTX 单胞微丝蛋白 D2 的多巴胺诱导的变化 (图 8A), 可以恢复这一功能, 尽管仍然存在同步或振荡 (对比图 4)。

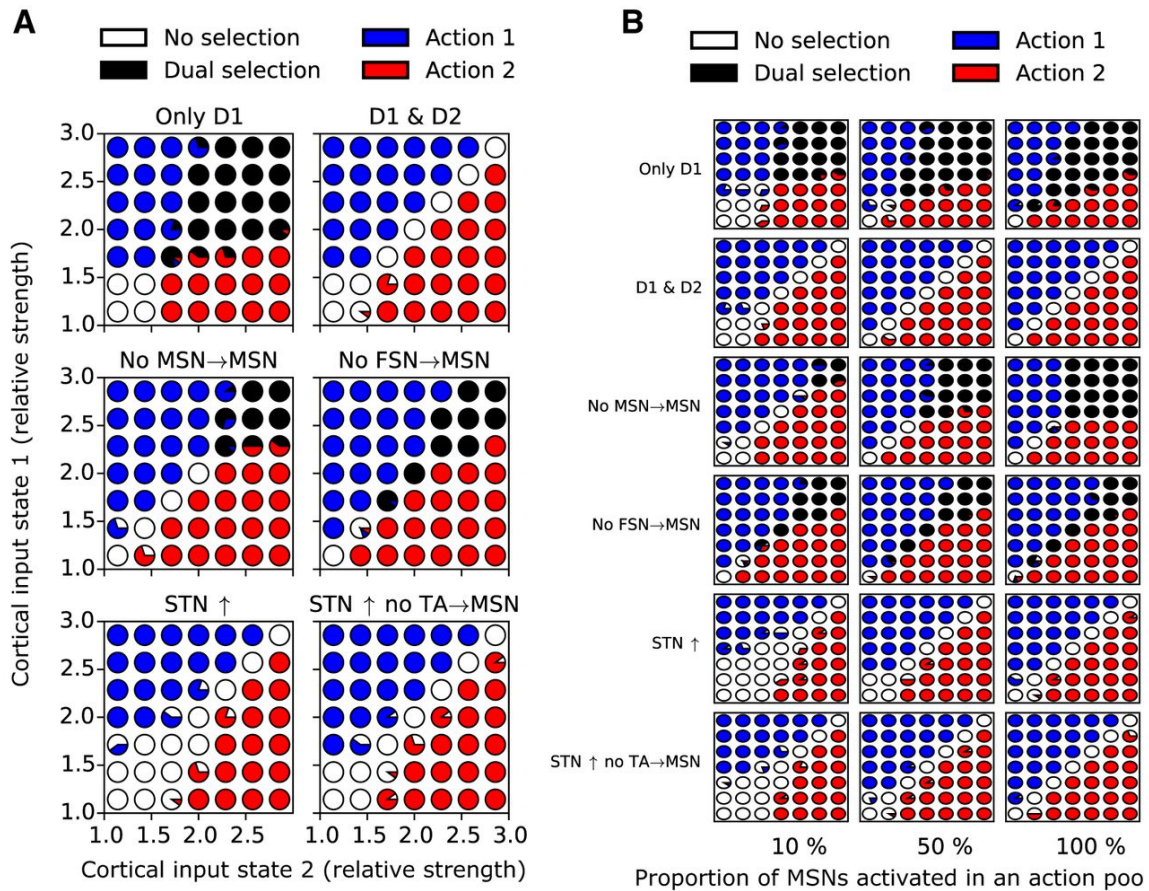


图 7: 基底节神经网络的行为选择表现。A、左上角的面板显示了仅激活直接通路的操作选择结果，分别是皮层输入（即，S1 或 S2）从 1 到 3，基本级别导致选择操作 1* 和 2*。右上面板显示激活直接和间接路径时的操作选择（类似于左上面板中的操作输入）。左中面板显示了当两个直接通路都被激活并且 MSN 侧枝被移除时的操作选择（与右上面板中的输入类似）。右中面板显示了直接和间接通路被激活，FSN-MSN 抑制被消除时的结果（与右上面板中的动作输入类似）。左下角的面板显示了当直接和间接通路都被激活时的动作选择，此外，超直接通路通过 STN 中的突发（类似于右上角面板中的动作输入）被共同激活。右下角的面板显示了当直接、间接和超直接通路被激活并且 GPe TA-MSN 抑制被去除时的结果。在所有 6 个图中，20% 的 MSN D1 或 D2 池被激活（最大 MSN D1 或 D2 作用池相当于纹状体 MSN 总量的一半）。B、缩放激活的 MSN 池大小时的操作选择性能。第一行显示了仅激活直接途径的行动计划，与 A 中的左上图相同，但激活 MSN 群体的相对大小在 10% 和 100% 之间变化。第二行显示与第一行相同，除了直接和间接路径都被激活的场景。第三行和第四行显示了当直接和间接通路都被激活时（如第 2 行）以及当 MSN 侧支循环或 FSN-MSN 抑制被移除时场景的结果。第五行和第六行显示了在有或没有 TA-MSN 存在的情况下，超直接通路在动作选择过程中被激活时的效果。

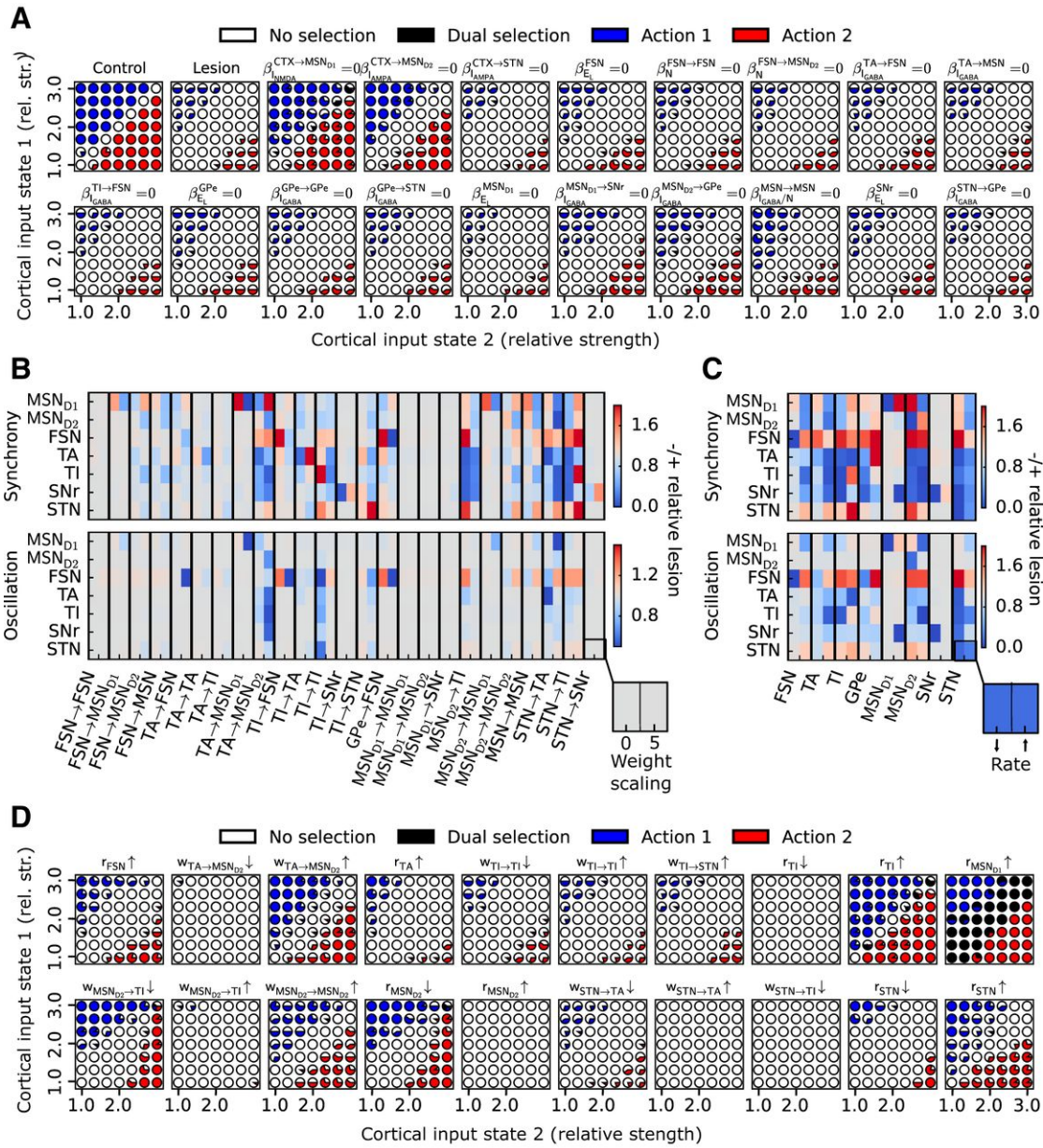


图 8: 多巴胺损伤后网络动力学和功能的恢复。控制和损伤网络的行动选择性能。左上方的面板显示了直接和间接路径都被激活的控制网络的行动选择热图。第二张图显示的是同样的,但是是病变网络。其余的面板显示受损网络的结果,但顶部显示的多巴胺参数恢复到控制网络参数值。(与图 4B 比较)。B, 当沉默/增加每个连接时, MSN D1, MSN D2, FSN, GPe TA, GPe TI, SNr 和 STN 相对于损伤网络模型的同步和振荡变化。C, 分别抑制/刺激每个细胞核时, MSN D1, MSN D2, FSN, GPe TA, GPe TI, SNr, STN 相对于病变网络模型的同步振荡变化。在每个细胞核中注入正负电流。超极化和去极化电流步长相同, 调节超极化电流的幅度以使特定的核安静 (模拟核的损伤)。一些操作的行动选择表现, 对神经元兴奋性或突触效力。

5.9 突触增加或减少对振荡和 BG 动作选择能力的影响

对 BG 连接的一些扰动会导致振荡的减少，在某些情况下还会改善动作选择，从而使它们成为动物模型或翻译研究的潜在目标。例如，在图 4 中显示，一次只恢复一个参数对多巴胺消耗网络的同步和振荡有影响。为了进一步测试参数扰动是如何影响振荡和动作选择的，我们建立了模拟，在受损模型中皮层的 β 振荡之上，我们添加了动作选择测试。动作选择被测量为在动作选择阶段 SNr 神经元平均放电率的一定下降 (见方法)。研究发现，在大约一半 (11/ 25) 的模型连接中，突触效力的减少或增加导致了同步或振荡的减少，而在其中的一个子集中，变化 (即，增加了 TA MSN D2 和 MSN D2 的连通性，以及去掉 MSN D2 TI 的连通性) 也提高了动作选择能力。表 10 列出了与图 8B 中显示的几个核的同步性或振荡显著减少的效能降低或提高之间的联系。因此，表 10 中的所有连接操作都可以作为动物模型或翻译研究的潜在目标。特别有趣的是，这些操作同时也提升了行动选择 (图 8D)。

Table 10. Effect of connection on synchrony (+, increase; -, decrease, 0, no change), oscillations (+/-/0), and action selection

Connection	Scaling	TA	TI	SNr	STN	Action selection
TA-MSN D2	0	+/0	+/0	+/0	0/0	Worse
TA-MSN D2	5	+/+	+/+	+/+	0/0	Improved
TI-TI	0	0/+	-/+	0/+	-/+	None
TI- TI	5	+/0	+/0	+/0	0/0	None
TI-STN	5	+/0	+/0	+/0	-/0	None
MSN D2-TI	0	+/+	+/0	+/0	-/0	Improved
MSN D2-TI	5	+/0	+/0	+/0	0/0	Worse
MSN D2-MSN D2	5	0/0	+/0	0/0	-/0	Improved
STN-TA	0	+/+	0/0	0/0	0/0	None
STN-TA	5	+/0	+/0	+/0	-/0	Worse
STN-TI	0	+/0	+/0	+/0	0/0	Worse

5.10 核损伤和刺激对振荡和 BG 动作选择能力的影响

通过沉默或增加特定 BG 细胞核的活性，可以改善动作选择 (表 11 和图 8C, D)。削弱 GPe 和 STN 可以降低网络中多个细胞核的同步和振荡，削弱 STN 尤其有效 (图 8C)。两种预测都与实验相符。针对 GPe、GPi 和 STN 的病灶治疗已成功用于缓解 PD 症状 (Okun 和 Vitek, 2004)。我们还可以看到，STN 活动的增加导致同步性和振荡的减少，这与 STN 深部脑刺激 (DBS) 已被证明是缓解 PD 症状的有效方法是一致的。

对于 STN 活动减少 (通过损伤) 或活动增加 (通过高频刺激) 可以减少病理动力学这一悖论，该模型提供了一个可能的答案。模型中当 STN 受损时，TA 和 TI 神经元放电率显著降低，不再向 SNr 神经元传递振荡。另一方面，当 STN 烧成速率增大时，TA 烧成速率增大，进而降低 MSN 的烧成速率。这改变了通过 MSN D2 和 STN 传递到 TI 神经元的振荡输入之间的平衡 (对比图 4C)。

MSN D2 活性的减小和增加都抵消了 GPe 和 SNr 的同步和振荡。多巴胺的缺失导致 MSN D2 神经元活

Table 11. Effect of nucleus firing rate on synchrony (+, increase; -, decrease; 0, no change), oscillations (+/-/0), and action selection

Nucleus	Firing rate	TA	TI	SNr	STN	Action selection
FSN	Increase	+/0	+/0	+/+	-/0	Improved
TA	Increase	+/+	+/+	+/+	-/-	Worse
TI	Silent	+/+	+/+	+/0	-/0	Worse
TI	Increase	+/+	-/0	+/+	-/-	Improved
MSN D1	Increase	0/0	0/0	+/+	0/0	Improved
MSN D2	Silent	+/+	+/+	+/+	-/-	Improved
MSN D2	Increase	+/+	+/+	+/+	-/-	Worse
STN	Silent	+/+	+/+	+/+	+/+	Worse
STN	Increase	+/0	+/+	+/0	+/+	Improved

动增加。降低 MSN D2 活性 (图 8C) 被证明是消除 GPe 和 SNr 的同步和振荡的有效方法。另一方面, 增加 MSN D2 活性使 GPe 沉默, 其输出量与损伤 GPe 相同。然而, 预测只有 MSN D2 活性的降低才能提高动作选择能力 (图 8D)。

5.11 模型稳健性: 一些观察

BG 模型建立在现有数据和知识的基础上, 但一些参数尚不清楚, 特别是关于不同核之间突触连接模式的参数。在针对 Mallet 等人 (2008) 验证模型的过程中, 我们获得了关于参数约束的额外见解。这些发现如下所述。

一种观察是 TA 与 MSN 的突触动力学可以控制纹状体的振荡。在正常多巴胺条件下, GABA 能型 TAM-SNsMSNs 突触的动力学阻止纹状体的振荡。Glajch 等人 (2016) 记录的 MSNs-TA 突触的时间常数是正常 GABA 突触的 6 倍 (10 ms vs. 60 ms . 90 ms)。有什么重要的原因吗? 结果表明, 这个时间常数在解释 Mallet 等人 (2008) 时并不是至关重要的, 但当时间常数降低太多时, 在多巴胺水平正常的控制模型中, MSN 种群开始出现振荡 (图 9A)。因此, 模拟预测, TA-MSNs 突触的时间常数确实需要明显慢于其他 GABA 突触, 以防止单胞微球的振荡。

第二个发现是, 在多巴胺缺失的模型中, MSN TA 连通性可以影响相关关系, 甚至可以逆转 TI 和 TA 的相关关系。Chuhma 等人 (2011) 发现有一个 GPe 神经元群体不接受 MSN 神经元的输入。他们的研究显示, 28% 的 GPe 神经元没有被纹状体纤维的光刺激激活。在目前的研究中, 我们假设 TA 神经元对应于这个群体。其中一个原因是, 它是有意义的, 因为 TA 神经元与 STN 同步放电, 这意味着它们是由来自 STN 的兴奋性输入而不是来自 MSNs 微球的抑制性输入控制的。我们想要挑战这个假设。在模型中加入 MSN-TA 突触, 其电导与 MSN TI 突触相似。模型显示, 即使是在 25 个 MSN TA fan-in(进入连接的数量) 下 (相比于 MSN-TI 在 500), TI 和 TA 的相位关系也发生了显著改变 (图 9B)。当风扇进入 100 时, 相位关系开始逆转, 此时 TI 和 TA 神经元彼此相联。因此, 该模型支持这样的假设, 即 TA 确实没有接收到或只接收到来自 MSN 的少量连接。

第三个观点是皮层和纹状体/STN 之间的突触延迟很重要。皮层和纹状体/STN 之间的突触延迟影响 STN

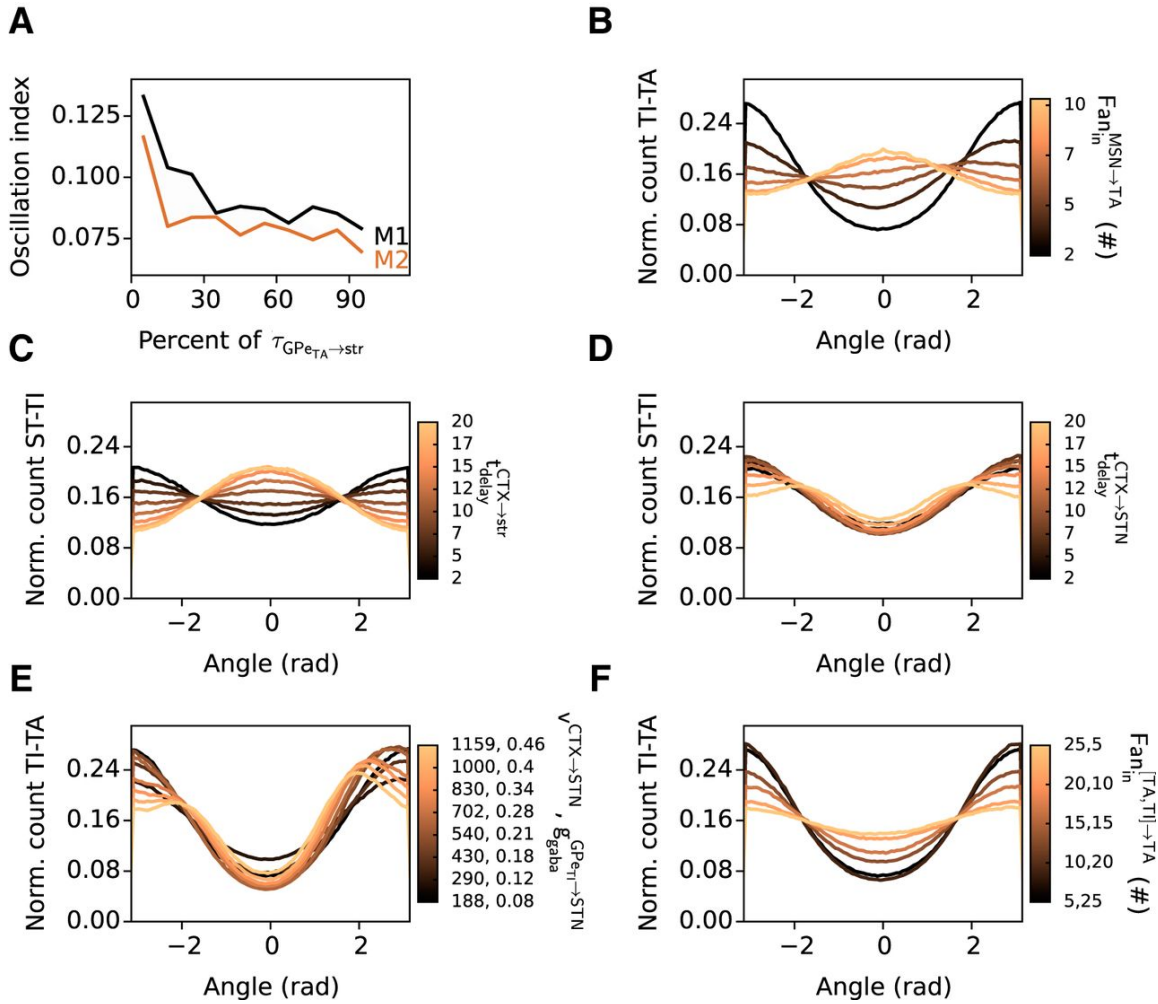


图 9: 网络参数扰动的影响。A、纹状体突触衰减 $\tau_{GPe_{TA} \rightarrow STR}$ 对控制网络 MSNs 振荡的影响。黑线表示对 MSN D1 的影响, 铜线表示对 MSN D2 的影响。B、从 MSN 扇入 TA 神经元时, TI 与 TA 神经元之间的相位关系在 25~125 之间变化, 步长为 25。C、从皮层与纹状体之间的延迟时间在 2.5~20ms 之间变化, 步长为 2.5ms, 以 2.5ms 为步距, 将皮层与 STN 之间的突触延迟从 2.5ms 改变到 20ms 时, STN 与 TI 神经元之间的相位关系。E. 通过改变 TI 与 STN 之间的突触重量, 同时调整从皮层到 STN 的背景输入速率, 保持 STN 活动恒定时, TI 与 TA 神经元之间的相位关系。F、TA 和 TI 神经元扇入 TA 神经元时, TI 和 TA 神经元的相位关系分别为 [25,5]、[20,10]、[15,15]、[10,20]、[5,25]。

和 TI 神经元之间的相位关系。皮层振荡可通过两种主要途径影响 TA 神经元，一种是通过皮层到 MSNs 的抑制途径，另一种是通过皮层和 STN 的兴奋途径。Mallet 等人 (2008) 发现损伤大鼠的 STN 和 TI 神经元放电不同步。这个模型能够重现这种动态是至关重要的，我们假设皮层和纹状体/STN 之间的延迟在使我们能够重现这种动态方面起着关键作用。我们发现，皮层到纹状体的延迟从 2.5 ms 逐步增加到 20 ms，可以扭曲 STN 和 TI 神经元之间的相位关系 (图 9C)，皮层/STN 也是如此 (图 9D)。因此，STN 和 TI 神经元的相位关系可能受皮质纹状体/STN 延迟的控制，这表明这些参数需要在真实系统中得到很好的控制。

我们还测试了增强 STN 和 GPe 之间的连通性对 TI-TA 相关性的作用。该模型不支持比我们选择的更强的 GPe-STN 突触。Farries 等人 (2010) 观察到，当移除 GPe 与 STN 的连接时，STN 神经元的放电率加倍，并且最初调整了皮质对 STN 和 GPe-STN 的输入电导，以复制这一结果 (对比 Lindahl 等人, 2013)。然而，另一项研究 (Féger 和 Robledo, 1991) 报道，当去除 STN 的输入时，STN 的发射速率增加了 5 倍。Terman 等人 (2002) 发现 GPe STN 突触的增强会导致 GPe 和 STN 神经元的振荡。因此我们假设 GPe-STN 突触更强。因此，我们修改了 GPe-STN 突触和 STN 神经元的输入，去除 GPe 神经元使 STN 放电频率从 20 Hz 提高到 50 Hz，步长为 5 Hz。我们发现模型不能支持 GPe-STN 的增强，因为它在 TI 和 TA 神经元的相位关系中引入了双峰 (图 9E)。此外 (未显示)，损伤模型中 TI 和 TA 的放电率增加了很多，不再与 Mallet 等人 (2008) 相比。

模型还表明，TI 和 TA 对 TA 的输入最好来自 TI 神经元而不是 TA 神经元。已知 GPe 神经元接受周围 GPe 神经元的侧支输入。尚不清楚的是 TI 和 TA 神经元是如何相互连接的。因为 TI 神经元发送的侧链明显多于 TA 神经元 (Mallet 等人, 2012)，而 TI 神经元的数量是 TA 神经元的 5 倍，因此根据相同的数量，TI 神经元应该从 TI 神经元接收大部分侧链。对 TA 神经元也可以提出类似的观点；也就是说，他们应该接受 TI 提供的大部分抵押品。但这可能不是真的，所以我们进行了五次模拟，从 TI 和 TA 神经元到 TA 神经元的风扇被改变了。当 TA 的输入大部分来自 TA 时，TI 和 TA 神经元之间的相位关系最弱，当 TA 的输入大部分来自 TI 神经元时，TI 和 TA 神经元之间的相位关系最强 (图 9F)。因此，该模型预测 TA 神经元更好地接收来自其他 TI 神经元的输入。

6 讨论

我们研究了 BG 的一个峰值网络模型，在多巴胺消耗阶段控制振荡和峰值同步的机制，并进一步将网络动力学与如何支持动作选择联系起来。我们探讨了在纹状体中抑制的不同来源如何促成这些网络现象和假设的功能。我们的模型是使用从大量实验数据集中编译的参数建立的，随后针对多个实验观测结果对该模型进行验证，目的是使其成为 BG 系统的定量模型，可用于预测，并有助于增加我们对 PD 过程中动作选择和动态特征背后的机制的理解。在未来，它将成为一个框架，用于整合各种神经元类型甚至整个核的生物物理细节模型模块。在模型建立和验证过程中，我们探讨了几个模型参数的影响。我们预测，纹状体中 FSN 和 GPe 的抑制在皮层低输入时相对更为重要，而侧枝 MSN 网络在皮层高输入时更为重要。通过在弱附加 MSN 网络中植入拓扑结构，可以增强输入信号之间的对比度，从而提高动作选择能力。据预测，间接途径会增加 BG 中动作选择信号的动态范围，在此过程中，动作选择在更强的皮层输入中也被保留，这与 Humphries 等人 (2006) 的结果一致。在纹状体的前馈和侧支抑制也被预测是重要的增加动态范围。研究还表明，来自 STN 的简短、高输入可以停止或延迟动作选择，与 Frank (2006) 的预测类似，这里 GPe TA 对 MSN 抑制的贡献与 Mallet 等 (2016) 一致。多巴胺在神经网络中的消耗会导致脉冲同步和振荡的增加，同时也会导致行动选择能力的损伤。我们的模拟预测，这些网络动态和 BG 功能变化的重要机制是 CTX MSN D2 通路激活增加，MSN 侧支

抑制网络减弱, 以及多巴胺耗竭后 GPe 神经元兴奋性在一定程度上降低。结果表明, 当连续操纵每个 BG 核的兴奋性时, 无论是增加或减少它们的兴奋性, 都可以减少同步和振荡, 并改善动作选择。我们还发现, 无论是减少或增加 BG 网络中至少 10 个不同连接的连通性, 都可以减少多巴胺消耗状态下的同步性和振荡。在连接性的这些变化中, 大约有一半的动作选择能力得到了提高。

该模型中使用的有效连通性与 Nevado-Holgado 等人 (2014) 的速率模型预测的连通性相比较, 该模型对同一数据集的一部分进行了拟合。他们同样预测了 MSN GPe TI 之间的连通性较强, 而 MSN GPe TA 投影较弱。我们还发现 TI TA 应该比 TA TA 强, 这说明 TI 神经元对 TA 神经元有很强的控制作用。这些发现似乎也得到了实验的支持 (Mallet 等人, 2012)。然而, Nevado-Holgado 还预测 STN 与 TA 的连通性比与 TI 的强。这是我们没有发现的东西; 实际上, 在我们的模型中, STN TA 突触的电导比 STN GPe TI 连接弱 3 倍。但是我们在实践中仍然看到 STN 影响 GPe TA 的活性, 因为 STN 输入在 GPe TA 的总兴奋性输入中所占的比例要大于 GPe TI 的总兴奋性输入。因此, 在我们的峰值网络模型中得到的有效连通性仍然符合 Nevado-Holgado 等人 (2014) 在速率模型中使用的预测 (相对) 连通性。

BG 建模在提出 BG 的架构如何支持 BG 是一个通用动作选择设备的假设方面取得了重大进展 (Gurney 等人, 2001a,b; Humphries 等人, 2006)。例如, Humphries 等人 (2006) 的峰值网络模型包含了详细的 BG 生理学, 可以复制多个实验数据集。从那时起, 关于突触和连通性的新数据已经被收集, 需要纳入 BG 模型。因此, 在本研究中, 我们扩展了先前模型 (例如, Humphries 等人, 2006) 的短期可塑性功能连通性, 使用了更详细的纹状体网络, 考虑了 BG 核的相对大小, 也包括了 GPe TA/TI 群体。与 Humphries 等人 (2006) 相似, 我们发现 BG 可以支持动作选择功能。

我们的峰值 BG 网络模型提供了关于动作选择、同步和振荡猝灭机制的新见解, 并为研究 PD 和其他 BG 相关疾病提供了框架。然而, 目前的模型缺乏来自 BG 输出核的丘脑和皮层反馈回路, 通过一个较长的丘脑皮层纹状体环和一个较短的丘脑纹状体环来影响 BG 输入 (Smith 等人, 2010)。脉冲同步、网络振荡和 BG 动作选择功能都可能受到这些环路的影响。虽然通过皮层执行较长的循环是一个大项目, 但包含较短的循环将是自然的下一步。

7 References[参考文献]

Abbott LF, Regehr WG (2004) Synaptic computation. *Nature* 431: 796-803. CrossRef Medline
Abbott LF, Varela J a, Sen K, Nelson SB (1997) Synaptic depression and cortical gain control. *Science* 275:220-224. Medline

Abdi A, Mallet N, Mohamed FY, Sharott A, Dodson PD, Nakamura KC, Suri S, Avery S V, Larvin JT, Garas FN, Garas SN, Vinciati F, Morin S, Bezard E, Baufreton J, Magill PJ (2015) Prototypic and arkyl苍白球 neurons in the dopamine-intact external globus pallidus. *J Neurosci* 35:6667-6688. CrossRef Medline

Ammari R, Lopez C, Bioulac B, Garcia L, Hammond C (2010) Subthalamic nucleus evokes similar long lasting glutamatergic excitations in 苍白球, entopeduncular and nigral neurons in the basal ganglia slice. *Neuroscience* 166:808-818. CrossRef Medline

Atherton JF, Bevan MD (2005) Ionic mechanisms underlying autonomous action potential generation in the somata and dendrites of GABAergic substantia nigra pars reticulata neurons in vitro. *J Neurosci* 25:8272-8281. CrossRef Medline

Baufreton J, Atherton JF, Surmeier DJ, Bevan MD (2005) Enhancement of excitatory synaptic integration

by GABAergic inhibition in the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 25:8505-8517. CrossRef Medline

Baufreton J, Bevan MD (2008) D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus. *J Physiol* 586:2121-2142. CrossRef Medline

Baufreton J, Kirkham E, Atherton JF, Menard A, Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD (2009) Sparse but selective and potent synaptic transmission from the globus pallidus to the subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 102:532-545. CrossRef Medline

Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E (1998) Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 21:32-38. Medline

Berke JD, Okatan M, Skurski J, Eichenbaum HB (2004) Oscillatory entrainment of striatal neurons in freely moving rats. *Neuron* 43: 883-896. CrossRef Medline

Berthet P, Lindahl M, Tully P, Hellgren Kotaleski J, Lansner A (2016) Functional relevance of different basal ganglia pathways investigated in a spiking model with reward dependent plasticity. *Front Neural Circuits* 10:53. CrossRef

Bevan MD, Booth P, Eaton S (1998) Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *J Neurosci* 18:9438-9452. Medline

Bevan MD, Wilson CJ (1999) Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *J Neurosci* 19:7617-7628.

Bevan MD, Wilson CJ, Bolam JP, Magill PJ (2000) Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J Neurophysiol* 83:3169-3172. Medline

Bracci E, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P, Bracci E, Centonze D, Centonze D, Bernardi G, Bernardi G, Calabresi P, Calabresi P (2002) Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum. *J Neurophysiol* 87:2190-2194. CrossRef Medline

Brette R, Gerstner W (2005) Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. *J Neurophysiol* 94:3637-3642. CrossRef Medline

Bronfeld M, Bar-Gad I (2011) Loss of specificity in basal ganglia related movement disorders. *Front Syst Neurosci* 5:38. CrossRef Medline

Bronfeld M, Belevsky K, Bar-Gad I (2011) Spatial and temporal properties of tic-related neuronal activity in the cortico-basal ganglia loop. *J Neurosci* 31:8713-8721. CrossRef

Medline Bugaysen J, Bronfeld M, Tischler H, Bar-Gad I, Korngreen A (2010) Electrophysiological characteristics of globus pallidus neurons. *PLoS One* 5. CrossRef

Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Calabresi P, Bernardi G (2003) Dopamine, acetylcholine and nitric oxide systems interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. *Rev Neurosci* 14:207-216. Medline

Cepeda C, Buchwald NA, Levine MS (1993) Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:9576-9580. Medline

Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, Guzman JN, Mercer JN, Lewis AS, Goldberg AB, Tkatch T, Shigemoto R, Fleming SM, Chetkovich DM, Osten P, Kita H, Surmeier DJ (2011) HCN channelopathy in

- external globus pallidus neurons in models of Parkinson s disease. *Nat Neurosci* 14:85 92. CrossRef Medline
- Chuhma N, Tanaka KF, Hen R, Rayport S (2011) Functional connectome of the striatal medium spiny neuron. *J Neurosci* 31:1183 1192. CrossRef Medline
- Connelly W, Schulz J, Lees G (2010) Differential short-term plasticity at convergent inhibitory synapses to the substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci* 30:14854 14861. CrossRef Medline
- Cooper AJ, Stanford IM (2000) Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neurone in vitro. *J Physiol* 527Pt2:291 304. Medline
- Cooper AJ, Stanford IM (2001) Dopamine D2 receptor mediated presynaptic inhibition of striato 苍白球 GABA(A) IPSCs in vitro. *Neuropharmacology* 41:62 71. Medline
- Corbit VL, Whalen TC, Zitelli KT, Crilly SY, Rubin JE, Gittis AH (2016) Pallidostriatal projections promote oscillations in a dopaminedepleted biophysical network model. *J Neurosci* 36:5556 5571. CrossRef
- Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM (2013) Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494:238 242. CrossRef Medline
- Damodaran S, Cressman JR, Jedrzejewski-Szmek Z, Blackwell KT (2015) Desynchronization of fast-spiking interneurons reduces -band oscillations and imbalance in firing in the dopaminedepleted striatum. *J Neurosci* 35:1149 1159. CrossRef Medline
- Damodaran S, Evans RC, Blackwell KT (2014) Synchronized firing of fast-spiking interneurons is critical to maintain balanced firing between direct and indirect pathway neurons of the striatum. *J Neurophysiol* 111:836 848. CrossRef Medline
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281 285. Medline Deschênes M (1996) A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Eur J Neurosci* 8:329 343. Medline
- Dittman JS, Kreitzer AC, Regehr WG (2000) Interplay between facilitation, depression, and residual calcium at three presynaptic terminals. *J Neurosci* 20:1374 1385. Medline
- Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW (2008) Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* 18:178 188. CrossRef Medline
- Eagle DM, Robbins TW (2003) Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: effects of lesions of the medial striatum and d-amphetamine. *Behav Neurosci* 117:1302 1317. CrossRef Medline
- Ellender TJ, Huerta-Ocampo I, Deisseroth K, Capogna M, Bolam JP (2011) Differential modulation of excitatory and inhibitory striatal synaptic transmission by histamine. *J Neurosci* 31:15340 15351. CrossRef Medline
- Farries MA, Kita H, Wilson CJ (2010) Dynamic spike threshold and zero membrane slope conductance shape the response of subthalamic neurons to cortical input. *J Neurosci* 30:13180 13191. CrossRef Medline
- Féger J, Robledo P (1991) The effects of activation or inhibition of the subthalamic nucleus on the metabolic and electrophysiological activities within the 苍白球 complex and substantia nigra in the rat. *Eur J Neurosci* 3:947 952. CrossRef
- Frank MJ (2005) Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated parkinsonism. *J Cogn Neurosci* 17:51 72. CrossRef Medline

- Frank MJ (2006) Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19: 1120 1136. CrossRef Medline
- Freeze BS, Kravitz A V, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC (2013) Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *J Neurosci* 33:18531 18539. CrossRef Medline
- Fujimoto K, Kita H (1993) Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res* 609:185 192. Medline
- Gage GJ, Stoetzner CR, Wiltschko AB, Berke JD (2010) Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67:466 479. CrossRef Medline
- Gatev P, Darbin O, Wichmann T (2006) Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord* 21:1566 1577. CrossRef Medline
- Gerfen CR, Bolam JP, Gerfen CR (2010) The neuroanatomical organization of the basal ganglia. In: *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function* (Steiner H, Tseng KY, eds), pp 3 28. London: Elsevier.
- Gernert M, Fedrowitz M, Wlaz P, Löscher W (2004) Subregional changes in discharge rate, pattern, and drug sensitivity of putative GABAergic nigral neurons in the kindling model of epilepsy. *Eur J Neurosci* 20:2377 2386. CrossRef Medline
- Gertler TS, Chan CS, Surmeier DJ (2008) Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 28:10814 10824. CrossRef Medline
- Gewaltig M-O, Diesmann M (2007) NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia* 2:1430. CrossRef Gillies AJ, Willshaw DJ (1998) A massively connected subthalamic nucleus leads to the generation of widespread pulses. *Proc Biol Sci* 265:2101 2109. CrossRef Medline
- Gittis AH, Berke JD, Bevan MD, Chan CS, Mallet N, Morrow MM, Schmidt R (2014) New roles for the external globus pallidus in basal ganglia circuits and behavior. *J Neurosci* 34:15178 15183. CrossRef Medline
- Gittis AH, Hang GB, LaDow ES, Shoenfeld LR, Atallah B V., Finkbeiner S, Kreitzer AC (2011) Rapid target-specific remodeling of fast-spiking inhibitory circuits after loss of dopamine. *Neuron* 71: 858 868. CrossRef Medline
- Gittis AH, Nelson AB, Thwin MT, Palop JJ, Kreitzer AC (2010) Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J Neurosci* 30:2223 2234. CrossRef Medline
- Glajch KE, Kolver DA, Hegeman DJ, Cui Q, Xenias HS, Augustine EC, Hernández VM, Verma N, Huang TY, Luo M, Justice NJ, Chan CS (2016) Npas1 苍白球 neurons target striatal projection neurons. *J Neurosci* 36:5472 5488. CrossRef Medline
- 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. *J Neurophysiol* 90:1095 1114. CrossRef Medline
- Gurney KN, Prescott TJ, Redgrave P (2001a) A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern* 84:401 410.
- Gurney KN, Prescott TJ, Redgrave P (2001b) A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol Cybern* 84:411 423. CrossRef Medline
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad a M, Breeze P, Conway BA, Farmer SF (1995) A framework

for the analysis of mixed time series/point process data theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* 64:237-278. Medline

Hallworth NE, Wilson CJ, Bevan MD (2003) Apamin-sensitive small conductance calcium-activated potassium channels, through their selective coupling to voltage-gated calcium channels, are critical determinants of the precision, pace, and pattern of action potential generation in rat subthalamic nu. *J Neurosci* 23:7525-7542.

Hanson JE, Jaeger D (2002) Short-term plasticity shapes the response to simulated normal and parkinsonian input patterns in the globus pallidus. *J Neurosci* 22:5164-5172. Medline

Hernández A, Ibáñez-Sandoval O, Sierra A, Valdiosera R, Tapia D, Anaya V, Galarraga E, Bargas J, Aceves J (2006) Control of the subthalamic innervation of the rat globus pallidus by D2/3 and D4 dopamine receptors. *J Neurophysiol* 96:2877-2888. CrossRef Medline

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? *Eur J Neurosci* 19:2455-2463. CrossRef Medline

Hornykiewicz O (1966) Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev.* 18:925-964.

Houk JC, Beiser D (1998) Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. *J Neurophysiol* 79:3168-3188. Medline

Humphries MD, Lepora N, Wood R, Gurney KN (2009a) Capturing dopaminergic modulation and bimodal membrane behaviour of striatal medium spiny neurons in accurate, reduced models. *Front Comput Neurosci* 3:26.

Humphries MD, Stewart RD, Gurney KN (2006) A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J Neurosci* 26:12921-12942. CrossRef Medline

Humphries MD, Wood R, Gurney KN (2009b) Dopamine-modulated dynamic cell assemblies generated by the GABAergic striatal microcircuit. *Neural Netw* 22:1174-1188.

Ibáñez-Sandoval O, Hernández A, Florán B, Galarraga E, Tapia D, Valdiosera R, Erlij D, Aceves J, Bargas J (2006) Control of the subthalamic innervation of substantia nigra pars reticulata by D1 and D2 dopamine receptors. *J Neurophysiol* 95:1800-1811. CrossRef Medline

Ingham CA, Hood SH, Mijster MJ, Baldock R a., Arbuthnott GW (1997) Plasticity of striato 苍白球 terminals following unilateral lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway: a morphological study. *Exp Brain Res* 116:39-49. Medline

Izhikevich EM (2007) *Dynamical systems in neuroscience: The geometry of excitability and bursting.* Cambridge, MA: MIT Press. Izhikevich EM (2010) Hybrid spiking models. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 368:5061-5070. CrossRef Medline

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

Jaeger D, Kita H, Wilson CJ (1994) Surround inhibition among projection neurons is weak or nonexistent in the rat neostriatum. *J Neurophysiol* 72:2555-2558. Medline

Kamali Sarvestani I, Lindahl M, Hellgren-Kotaleski J, Ekeberg Ö, Ekeberg O (2011) The arbitration-extension hypothesis: a hierarchical interpretation of the functional organization of the basal ganglia. *Front*

Syst Neurosci 5:13. CrossRef Medline

Kincaid AE, Penney JB, Young AB, Newman SW (1991) The globus pallidus receives a projection from the parafascicular nucleus in the rat. *Brain Res* 553:18-26. Medline

Kita H, Kitai ST (1994) The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Res* 636: 308-319. Medline

Klaus A, Planert H, Hjorth JJJ, Berke JD, Silberberg G, Kotaleski JH (2011) Striatal fast-spiking interneurons: from firing patterns to postsynaptic impact. *Front Syst Neurosci* 5:57. CrossRef Medline

Koós T, Tepper JM (1999) Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 2:467-472. CrossRef Medline

Koos T, Tepper JM, Wilson CJ (2004) Comparison of IPSCs evoked by spiny and fast-spiking neurons in the neostriatum. *J Neurosci* 24:7916-7922. CrossRef Medline

Kravitz AAV, Freeze BS, Parker PRLP, Kay K, Thwin MT, Deisseroth K, Kreitzer AC (2010) Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466:622-626. CrossRef Medline

Kreiss DS, Mastropietro CW, Rawji SS, Walters JR (1997) The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 17:6807-6819. Medline

Kreitzer AC, Malenka RC (2007) Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 445:643-647. CrossRef Medline

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. *Front Syst Neurosci* 5:86. CrossRef Medline

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

Levine MS, Li Z, Cepeda C, Cromwell HC, Altemus KL (1996) Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse* 24:65-78. CrossRef Medline

Lindahl M, Kamali Sarvestani I, Ekeberg O, Kotaleski JH (2013) Signal enhancement in the output stage of the basal ganglia by synaptic short-term plasticity in the direct, indirect, and hyperdirect pathways. *Front Comput Neurosci* 7:76. CrossRef Medline

Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD (2001) Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience* 106:313-330. Medline

Mallet N, Micklem BR, Henny P, Brown MT, Williams C, Bolam JP, Nakamura KC, Magill PJ (2012) Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 74:1075-1086. CrossRef Medline

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. *J Neurosci* 28:14245-14258. CrossRef Medline

Mallet N, Schmidt R, Leventhal D, Chen F, Amer N, Boraud T, Berke JD (2016) Arky 苍白球 cells send a stop signal to striatum. *Neuron* 89:308-316. CrossRef Medline

Markram H, Gupta A, Uziel A, Wang Y, Tsodyks M (1998) Information processing with frequency-dependent synaptic connections. *Neurobiol Learn Mem* 70:101-112. CrossRef Medline

Maurice N, Thierry A-M, Glowinski J, Deniau J-M (2003) Spontaneous and evoked activity of substantia

nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 23:9929-9936. Medline

McCairn KW, Bronfeld M, Belevsky K, Bar-Gad I (2009) The neurophysiological correlates of motor tics following focal striatal disinhibition. *Brain* 132:2125-2138. CrossRef Medline

Miguel C, Morin S, Martinez A, Goillandeau M, Bezard E, Bioulac B, Baufreton J (2012) Altered pallido-苍白球 synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Physiol* 590:5861-5875. CrossRef

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. *J Neurophysiol* 100:2205-2216. CrossRef Medline

Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50:381-425. Medline

Moyer JT, Wolf JA, Finkel LH (2007) Effects of dopaminergic modulation on the integrative properties of the ventral striatal medium spiny neuron. *J Neurophysiol* 98:3731-3748. CrossRef Medline

Nakanishi H, Kita H, Kitai ST (1987) Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *Brain Res* 437:45-55. CrossRef

Nakanishi H, Kita H, Kitai ST (1991) Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an in vitro slice preparation: response to subthalamic stimulation. *Brain Res* 549:285-291. CrossRef

Nakanishi H, Tamura A, Kawai K, Yamamoto K (1997) Electrophysiological studies of rat substantia nigra neurons in an in vitro slice preparation after middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience* 77:1021-1028. CrossRef

Nambu A (2008) Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 18:595-604. CrossRef Medline

Nambu A, Llinas R (1994) Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *J Neurophysiol* 72:1127-1139. Medline

Nevado-Holgado AJ, Mallet N, Magill PJ, Bogacz R (2014) Effective connectivity of the subthalamic nucleus-globus pallidus network during Parkinsonian oscillations. *J Physiol* 592:1429-1455. CrossRef Medline

Nisenbaum ES, Xu ZC, Wilson CJ (1994) Contribution of a slowly inactivating potassium current to the transition to firing of neostriatal spiny projection neurons. *J Neurophysiol* 71:1174-1189. Medline

Okun MS, Vitek JL (2004) Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: update and controversies. *Mov Disord* 19:375-389. CrossRef Medline

Oorschot DE (1996) Total number of neurons in the neostriatal, 苍白球, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J Comp Neurol* 366:580-599. CrossRef Medline

Park MR, Falls WM, Kitai ST (1982) An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. I. Responses and light microscopic analysis. *J Comp Neurol* 211:284-294. CrossRef Medline

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. CrossRef Medline

- Planert H, Szydlowski SN, Hjorth J, Grillner S, Silberberg G (2010) Dynamics of synaptic transmission between fast-spiking interneurons and striatal projection neurons of the direct and indirect pathways. *J Neurosci* 30:3499 3507. CrossRef Medline
- Potjans W, Diesmann M, Morrison A (2011) An imperfect dopaminergic error signal can drive temporal-difference learning. *PLoS Comput Biol* 7:e1001133. CrossRef Medline
- Puccini GD, Sanchez-Vives M V, Compte A (2007) Integrated mechanisms of anticipation and rate-of-change computations in cortical circuits. *PLoS Comput Biol* 3:e82. CrossRef Medline
- Rav-Acha M, Sagiv N, Segev I, Bergman H, Yarom Y (2005) Dynamic and spatial features of the inhibitory 苍白球 GABAergic synapses. *Neuroscience* 135:791 802. CrossRef Medline
- Redgrave P, Prescott TJ, Gurney KN (1999) The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* 89: 1009 1023. Medline
- Richards CD, Shiroyama T, Kitai ST (1997) Electrophysiological and immunocytochemical characterization of GABA and dopamine neurons in the substantia nigra of the rat. *Neuroscience* 80:545 557. Medline
- Sadek AR, Magill PJ, Bolam JP (2007) A single-cell analysis of intrinsic connectivity in the rat globus pallidus. *J Neurosci* 27: 6352 6362. CrossRef Medline
- Saunders A, Huang KW, Sabatini BL (2016) Globus pallidus externus neurons expressing parvalbumin interconnect the subthalamic nucleus and striatal interneurons. *PLoS One* 11:e0149798. CrossRef Medline
- Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD (2013) Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci* 16:1118 1124. CrossRef Medline
- Shen KZ, Johnson SW (2000) Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *J Physiol* 525Pt2:331 341. Medline
- Shen K-Z, Johnson SW (2006) Subthalamic stimulation evokes complex EPSCs in the rat substantia nigra pars reticulata in vitro. *J Physiol* 573:697 709. CrossRef Medline
- Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ (2008) Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321: 848 851. CrossRef Medline
- Sims RE, Woodhall GL, Wilson CL, Stanford IM (2008) Functional characterization of GABAergic pallido 苍白球 and striato 苍白球 synapses in the rat globus pallidus in vitro. *Eur J Neurosci* 28: 2401 2408. CrossRef Medline
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353 387. Medline
- Smith Y, Galvan A, Raju D, Wichmann T (2010) Anatomical and functional organization of thalamostriatal system. In: *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function* (Steiner H, Tseng K, eds), pp 381 396. London: Elsevier.
- Stewart TC, Bekolay T, Eliasmith C (2012) Learning to select actions with spiking neurons in the Basal Ganglia. *Front Neurosci* 6:2. CrossRef Medline
- Taverna S, Ilijic E, Surmeier DJ (2008) Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson s disease. *J Neurosci* 28:5504 5512. CrossRef Medline
- Taverna S, van Dongen YC, Groenewegen HJ, Pennartz CMA (2004) Direct physiological evidence for synaptic connectivity between medium-sized spiny neurons in rat nucleus accumbens in situ. *J Neurophysiol*

91:1111 1121. CrossRef

Tepper JM (2010) GABAergic interneurons of the striatum. In: Handbook of Basal Ganglia Structure and Function (Steiner H, Tseng KY, eds), pp 151 165. London: Elsevier.

Tepper JM, Koós T, Wilson CJ (2004) GABAergic microcircuits in the neostriatum. Trends Neurosci 27:662 669. CrossRef Medline

Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ (2002) Activity patterns in a model for the subthalamo 苍白球 network of the basal ganglia. J Neurosci 22:2963 2976. Medline

Tsodyks M, Pawelzik K, Markram H (1998) Neural networks with dynamic synapses. Neural Comput 10:821 835. Medline

Tsodyks M V, Markram H (1997) The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. Proc Natl Acad Sci U S A 94:719 723. Medline

Tunstall MJ, Oorschot DE, Kean A, Wickens JR (2002) Inhibitory interactions between spiny projection neurons in the rat striatum. J Neurophysiol 88:1263 1269. Medline

Walters JR, Hu D, Itoga CA, Parr-Brownlie LC, Bergstrom DA (2007) Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine. Neuroscience 144:762 776. CrossRef Medline

Wickens JR (1997) Basal ganglia: structure and computations. Netw Comput Neural Syst 8:R77 R109. CrossRef

Wickens JR, Arbuthnott GW, Shindou T (2007) Simulation of GABA function in the basal ganglia: computational models of GABAergic mechanisms in basal ganglia function. Prog Brain Res 160:313 329. CrossRef Medline

Wilson CJ (1993) The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. Prog Brain Res 99:277 297. Medline

Yasukawa T, Kita T, Xue Y, Kita H (2004) Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. J Comp Neurol 471:153 167. CrossRef Medline

Zahr NM, Martin LP, Waszczak BL (2004) Subthalamic nucleus lesions alter basal and dopamine agonist stimulated electrophysiological output from the rat basal ganglia. Synapse 54:119 128. CrossRef Medline

Zhou F-W, Jin Y, Matta SG, Xu M, Zhou F-M (2009) An ultra-short dopamine pathway regulates basal ganglia output. J Neurosci 29:10424 10435. CrossRef Medline