

---

Principle of neural computation

# 基底神经节的底丘脑核-苍白球网络模型中的活动模式

Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia

---

**JNeurosci**  
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE

An Official Journal of  SOCIETY for NEUROSCIENCE

search    
Advanced Search

[Submit a Manuscript](#)

[HOME](#) [CONTENT](#) [ALERTS](#) [FOR AUTHORS](#) [EDITORIAL BOARD](#) [ABOUT](#) [SUBSCRIBE](#)

[Previous](#)

[Next](#)

ARTICLE, Behavioral/Systems

## Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia

D. Terman, J. E. Rubin, A. C. Yew, and C. J. Wilson

Journal of Neuroscience 1 April 2002, 22 (7) 2963-2976; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02963.2002>

---

原著 D. Terman, J. E. Rubin, A. C. Yew, and C. J. Wilson  
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

---

Journal of Neuroscience  
<https://www.jneurosci.org/>

## Author information

### Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia

Article history:

D. Terman<sup>1</sup>, J. E. Rubin<sup>2</sup>, A. C. Yew<sup>1</sup> and C. J. Wilson<sup>3</sup>

Journal of Neuroscience 1 April 2002, 22 (7) 2963-2976; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02963.2002>

#### AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Department of Mathematics, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210,

<sup>2</sup>Department of Mathematics, The University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania 15260,

<sup>3</sup>Division of Life Sciences, University of Texas at San Antonio, San Antonio, Texas 78249

## 摘要 [ABSTRACT]

基于最近的实验数据，我们建立了一个基于电导的计算网络模型，即基底神经节间接通路中的丘脑下核和球状体外段。该模型的计算机模拟和分析阐明了网络的耦合结构和相关的突触电导在调节该网络所显示的活动模式中的作用。根据这些耦合参数的关系，该网络可以支持三类一般的持续放电模式：簇、传播波和可能显示出很少规律性或相关性的重复峰。每种活动模式可以连续发生，也可以在不连续的情况下发生。我们描述了这些节律的基础机制，以及参数对细节的影响，如尖峰频率和强直峰。这些结果表明，底丘脑核-苍白球回路既能进行相关的节律性活动，也能进行不规则的自主活动模式，从而阻止节律性。纹状体输入的增加和间接通路内的苍白球内抑制的减弱，可以将该回路的行为从不规则切换到节奏性。这可能足以解释在帕金森病和帕金森病动物模型中，多巴胺能神经元被破坏后，底丘脑核-苍白球回路出现了相关的振荡活动。

**关键词：**基底神经节；底丘脑核；苍白球；计算模型；振荡；同步性；帕金森病

## 文章导航

<b>1 引言 [INTRODUCTION]</b>	<b>5</b>
<b>2 材料与方法</b>	<b>5</b>
2.1 神经元模型	5
<b>3 结果</b>	<b>8</b>
3.1 模型 STN 和 GPe 神经元的放电特性	8
3.2 原型网络	10
3.3 随机的, 稀疏连接的结构	10
3.3.1 Episodic 节律	10
3.4 结构化的、稀疏连接的架构	14
3.4.1 簇节律	14
3.5 结构化的、紧密连接的架构	17
3.5.1 行波	17
3.6 不规则和不相关的活动	19
<b>4 讨论</b>	<b>19</b>
4.1 抑制的作用和间接通路的功能	20
<b>5 References[参考文献]</b>	<b>22</b>

## 1 引言 [INTRODUCTION]

目前大多数基底神经节的模型都是静态模型，即它们将各组成核的输入和输出表示为放电率。例如，通常用来解释帕金森病症状的 Albin 等人 (1989) 的模型，将直接和间接途径的相互作用视为时间上的常数，并以基底神经节输出的平均速率的变化来解释帕金森病的症状 (Wichmann 和 DeLong, 1996)。与此相反，最近的实验研究并没有有力地证实在多巴胺耗竭的情况下这些结构的平均速率的预测变化，而是发现了突出的低频周期性 (4-30 Hz) 的放电和球苍白球 (GPe) 和丘脑下部核 (STN) 的神经元之间的相关性急剧增加 (Bergman 等人, 1994; Nini 等人, 1995; Magnin 等人, 2000; Raz 等人, 2000; Brown 等人, 2001)。值得注意的是，在这些结构中看到的放电模式的变化似乎并不归因于纹状体输出细胞放电模式的可比性变化，尽管胆碱能纹状体间神经元显示出与在球状体中看到的变化相当的变化 (Raz 等人, 1996)。这些研究的作者提出，基底神经节的速率模型不足以捕捉 STN 和 GPe 的动态相互作用，可能产生这些病理变化。

特别是，这种动态的相互作用可能导致振荡活动模式。事实上，GPe 和 STN 神经元之间的连接显示出一些与中央模式发生器共同的特征，这表明这些核团可能一起能够进行自我持续的振荡活动。GPe 细胞投射到丘脑下部和其他基底神经节结构，并通过 GABAA 受体介导的抑制作用抑制这些区域的细胞。此外，GPe 细胞通过复发性轴突串联相互抑制 (Stanford 和 Cooper, 1999; Ogura 和 Kita, 2000)。丘脑下部细胞会兴奋几个基底神经节结构中的神经元，包括 GPe (Kitai 和 Kita, 1987)。此外，这些细胞在来自 GPe 的突触抑制产生的超极化发作后显示出强大而持久的反弹兴奋 (Bevan 等, 2000)。这些特性表明振荡节律的可能性，其中 GPe 神经元被 STN 神经元的活动所激发，反过来抑制 STN 细胞，并再次被抑制后产生的 STN 细胞的反弹兴奋所激发。Plenz 和 Kitai (1999) 根据他们对基底神经节器官型组织培养物的研究，提出了这种机制。

为了探索这种动态的相互作用，我们在我们对突触连接的地形和所涉及的细胞特性的认识范围内，对基于电导的丘脑下垂体电路模型进行了计算机模拟。这些模拟显示了各种各样的振荡模式，取决于细胞群内部和之间突触连接的安排和强度。我们将这些模式归类为集群、传播波和重复性棘波 (可能显示出很少的规律性或相关性)；每种活动模式可以连续发生，也可以在离散的事件中发生。在我们的模拟中，这些模式背后的机制可以从细胞的内在属性和突触的相互作用方面来理解。通过增加传入的纹状体输入和减弱 allidal 内的抑制，网络可以从不规则的不相关棘波切换到相关的节律模式，这表明这些变化可能是在病理状态下底丘脑核-苍白球回路中出现相关节律活动的基础。

## 2 材料与方法

### 2.1 神经元模型

根据最近的电压钳和电流钳数据，开发了 STN 和 GPe 细胞的基于单室电导的生物物理模型 (图 1, 2)。这些模型和由突触耦合的 STN 和 GPe 细胞组成的模型网络的模拟是用 XPPAUT 进行的，该软件由 G. B. Ermentrout 开发，可在 <ftp://ftp.math.pitt.edu/pub/bardware>。D.T. 可应要求提供包含所建模型的 XPPAUT 文件副本。

**底丘脑核 (STN) 细胞** STN 模型包括一组电流和相应的动力学，是基于最近的实验数据 (Bevan 和 Wilson, 1999; Bevan 等, 2000)。特别是，该模型具有产生尖峰电流 ( $I_K$  和  $I_{Na}$ )、低阈值  $T$  型  $Ca^{2+}$  电流 ( $I_T$ ) 和高阈值  $Ca^{2+}$  电流 ( $I_{Ca}$ ) (Song 等人, 2000)、 $Ca^{2+}$  激活的、电压无关的“过极化后” $K^+$  电流

( $I_{AHP}$ ) 和泄漏电流 ( $I_L$ )。每个 STN 神经元的膜电位 STN 神经元的膜电位满足于电流平衡方程:

$$C_m \frac{dv}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{G \rightarrow S}$$

泄漏电流由  $I_L = g_L(v - v_L)$  给出,其他随电压变化的电流由 Hodgkin-Huxley 形式描述如下。 $I_K = g_K n^4(v - v_K)$ ,  $I_{Na} = g_{Na} m^3(v)h(v - v_{Na})$ ,  $I_T = g_T a_\infty^3(v)b_\infty^2(r)(v - v_{Ca})$ , 和  $I_{Ca} = g_{Ca} s_\infty^2(v)(v - v_{Ca})$ 。慢门控变量  $n$ 、 $h$  和  $r$  被视为时间和电压的函数,其一阶动力学受  $dX/dt = \phi_X [(X_\infty(v) - X)/\tau_X(v)]$  约束, (其中  $X$  可以是  $n$ 、 $h$  或  $r$ ), 而且  $\tau_X(v) = \tau_X^0 + \tau_X^1/[1 + \exp[-(v - \theta_X^r)/\sigma_X^r]]$ 。使用这个形式, 激活 (和失活) 的时间常数与电压呈正比关系,  $\tau^0/\phi$  是最小值,  $(\tau^0 + \tau^1)/\phi$  为最大时间常数。时间常数在最大值和最小值之间的电压是  $\theta^r$ ,  $\sigma^r$  是时间常数与电压相关的斜率因子。快速激活通道的激活门控 ( $m, a, s$ ) 被视为瞬时。对于所有的门控变量  $X = n m h a r s$ , 稳态电压依赖性是用  $X_\infty(v) = 1/[1 + \exp[-(v - \theta_X)/\sigma_X]]$  确定的。其中  $\theta_X$  是门控变量  $X$  的一半激活 (或失活) 电压,  $\sigma_X$  是该变量的斜率系数。对于  $T$  型电流失活变量  $b$ , 我们使用  $b_\infty(r) = 1/[1 + \exp[(r - \theta_b)/\sigma_b]] - 1/[1 + \exp[-\theta_b/\sigma_b]]$ 。这里不寻常的  $T$  型电流失活建模方式 [用  $b_\infty(r)$  而不是简单的  $r$ ] 是为了将超极化激活的内向 ( $sag$ , 或  $H$ ) 电流的影响与  $T$  型电流的影响相结合, 使 STN 细胞的反弹迸发更加突出。这些反弹迸发 (见图 1 e,f) 与实验数据一致 (Bevan 和 Wilson, 1999; Bevan 等人, 2001)。

作为最终的内在电流, 我们取  $I_{AHP} = g_{AHP}/(v - v_K)/([Ca]/([Ca] + k_1))$ , 其中  $[Ca]$  是细胞内  $Ca^{2+}$  离子的浓度满足  $[Ca]' = \epsilon(-I_{Ca} - I_T - k_{Ca}[Ca])$ 。常数  $\epsilon$  结合了缓冲剂、细胞体积和钙的摩尔电荷的影响, 其单位为  $(mole - sec) / (coulombs - liter)$ 。常数  $k_1$  是依赖钙的 AHP 电流的解离常数。常数  $k_{Ca}$  是钙泵速率常数, 单位为  $(coulombs - liter) / (moles - sec)$ 。电流  $I_{G \rightarrow S}$  表示从 GPe 到 STN 的突触输入, 其模型为  $I_{G \rightarrow S} = g_{G \rightarrow S}(v - v_{G \rightarrow S})\Sigma s_j$ 。求和函数是在突触前的 GPe 神经元上求和, 每个突触变量  $s_j$  满足一个一阶微分方程  $s_j' = \alpha H_\infty(vg_j - \theta_g)(1 - s_j) - \beta s_j$ 。这里  $vg_j$  是 GPe 神经元  $j$  的膜电位,  $H_\infty(v) = 1/(1 + \exp[-(v - \theta_g^H)/\sigma_g^H])$ 。表 1 给出了模拟中所用 STN 细胞的参数值。电容  $C_m$  被归一化为  $1pF/\mu m^2$ 。还要注意, 我们缩放了我们的模型, 使电流的单位为  $pF/\mu m^2$ , 以与 Bevan 和 Wilson(1999) 和 Bevan 等人 (2000) 的数据相一致。

**苍白球 (GPe) 细胞** 我们对单个 GPe 细胞的模型在形式上与 STN 神经元的模型相似。GPe 神经元的方程是:

$$C_m \frac{dv}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{S \rightarrow G} - I_{G \rightarrow G} + I_{app}$$

其中  $I_{app}$  表示恒定的外加电流。 $I_L$ ,  $I_K$ (Baranauskas 等人, 1999; Hernandez-Pineda 等人, 1999),  $I_{Na}$ ,  $I_{Ca}$  (Surmeier 等人, 1994; Stefani 等人, 1998) 和  $I_{AHP}$  的模型与上述 STN 细胞的公式和方程式相同, 而低阈值钙电流的形式更简单:  $I_T = g_T a_\infty^3(v)r(v - v_{Ca})$ , 其中  $r$  满足一阶微分方程。这里我们假设  $\tau_r(v) \equiv \tau_r$ , 是一个常数。与 STN 细胞相比, 这具有减少 GPe 细胞中超极化后反弹的大小的作用。实验文献表明, GPe 神经元的离子电流与 STN 细胞相似, 但比例不同。表 2 中给出了模拟中使用的 GPe 细胞的参数值。特别是, 与 GPe 钾通道相关的参数允许 GPe 细胞的快速加注 (Hernandez-Pineda 等人, 1999); 我们没有包括钾电流的第二个缓慢失活成分 (Baranauskas 等人, 1999)。这些参数的选择是为了与自发电模式、对超极化偏移的反弹反应、峰频率适应以及从切片中的 GPe 细胞研究中获得的频率-强度曲线 (Kita 和 Kitai, 1991; Nambu 和 Llinás, 1994; Cooper 和 Stanford, 2000) 的数据相匹配。

在 GPe 模型中包括两种不同的突触电流。 $I_{S \rightarrow G}$  代表来自 STN 的兴奋性输入, 而  $I_{G \rightarrow G}$  代表来自其他 GPe 细胞的抑制性影响。这些模型与  $I_{G \rightarrow S}$  的表达类型相同, 并适当地重新命名突触参数。

表 1: STN 细胞基于电导模型的基本参数值.

Parameter	Value	Parameter	Value
$g_L$	$2.25nS/\mu m^2$	$\theta_n$	-32.0
$g_K$	$45.0nS/\mu m^2$	$\theta_r$	-67.0
$g_{Na}$	$37.5nS/\mu m^2$	$\theta_a$	-63.0
$g_T$	$0.5nS/\mu m^2$	$\theta_b$	0.4
$g_{Ca}$	$0.5nS/\mu m^2$	$\theta_s$	-39.0
$g_{AHP}$	$9.0nS/\mu m^2$	$\theta_h^\tau$	-57.0
$v_L$	-60.0mV	$\theta_n^\tau$	-80.0
$v_K$	-80.0mV	$\theta_r^\tau$	68.0
$v_{Na}$	55.0mV	$\theta_g^H$	-39.0
$v_{Ca}$	140.0mV	$\theta_g$	30.0
$\tau_h^1$	500.0msec	$\alpha$	$5.0 \text{ msec}^{-1}$
$\tau_n^1$	100.0msec	$v_{G \rightarrow S}$	-85.0 mV
$\tau_r^1$	17.5msec	$\sigma_m$	15.0
$\tau_h^0$	1.0msec	$\sigma_h$	-3.1
$\tau_n^0$	1.0msec	$\sigma_n$	8.0
$\tau_r^0$	40.0msec	$\sigma_r$	-2.0
$\phi_h$	0.75	$\sigma_a$	7.8
$\phi_n$	0.75	$\sigma_b$	-0.1
$\phi_r$	0.2	$\sigma_s$	8.0
$k_1$	15.0	$\sigma_h^\tau$	-3.0
$k_{Ca}$	22.5	$\sigma_n^\tau$	-26.0
$\epsilon$	$3.75 \times 10^{-5} \text{ msec}^{-1}$	$\sigma_r^\tau$	-2.2
$\theta_m$	-30.0	$\sigma_g^H$	8.0
$\theta_h$	-39.0	$\beta$	$1.0 \text{ msec}^{-1}$

从纹状体向 GPe 细胞的输入用所有 GPe 细胞共有的恒定超极化电流  $I_{app}$  表示。这个电流没有在表 2 中指定，因为在我们的网络模拟中，它将是我们的主要参数之一。使用这种非模式抑制影响作为参数的目的不是作为纹状体通路活动模式的现实表征，而是作为对 GPe 的更大或更小的纹状体抑制的整体效应的近似。

以  $nS/\mu m^2$  为单位的参数表示 STN 电流平衡方程中相应电流的最大电导率。以  $mV$  为单位的参数代表这些电流的反转电位。以  $ms$  为单位的参数是与这些电流的 Hodgkin-Huxley 表示中的门控变量的时间演变有关的时间常数，而其他参数是相关常数。

**突触连接** 目前，人们对 STN 和 GPe 细胞之间的连接细节知之甚少。众所周知，STN 神经元为球蛋白提供最大的兴奋性输入来源之一，而 GPe 是 STN 的抑制性传入的主要来源 (Kitai 和 Kita, 1987)。然而，每个途径中轴突的空间分布，以及每个方向上由单个神经元支配的细胞数量，并不清楚，也没有达到计算机模型所要求的精度。一些早期的报告表明，STN 细胞以弥散的方式投射到 GPe (Hazrati 和 Parent, 1992)，而最近的研究表明，两者之间的联系更加紧密，其连接可能是精确的地形性的 (Shink 等人, 1996) 或更多的异

表 2: GPe 的基本参数集.

Parameter	Value	Parameter	Value
$g_L$	$0.1 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$\theta_h$	-58.0
$g_K$	$30.0 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$\theta_n$	-50.0
$g_{Na}$	$120.0 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$\theta_r$	-70.0
$g_T$	$0.5 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$\theta_a$	-57.0
$g_{Ca}$	$0.15 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$\theta_s$	-35.0
$g_{AHP}$	$30.0 \text{ nS}/\mu\text{m}^2$	$\theta_h^\tau$	-40.0
$v_L$	-55.0 mV	$\theta_n^\tau$	-40.0
$v_K$	-80.0 mV	$\theta_g^H$	-57.0
$v_{Na}$	55.0 mV	$\theta_g$	20.0
$v_{Ca}$	120.0 mV	$\theta_g$	20.0
$\tau_h^1$	0.27 msec	$v_{G \rightarrow G}$	-100.0 mV
$\tau_n^1$	0.27 msec	$\sigma_m$	10.0
$\tau_h^0$	0.05 msec	$\sigma_h$	-12.0
$\tau_n^0$	0.05 msec	$\sigma_n$	14.0
$\tau_r$	30.0 msec	$\sigma_r$	-2.0
$\phi_h$	0.05	$\sigma_a$	2.0
$\phi_n$	0.05	$\sigma_s$	2.0
$\phi_r$	1.0	$\sigma_h^\tau$	-12.0
$k_I$	30.0	$\sigma_n^\tau$	-12.0
$k_{Ca}$	20.0	$\sigma_g^H$	2.0
$\epsilon$	$1 \times 10^{-4} \text{ msec}^{-1}$	$\beta$	$0.08 \text{ msec}^{-1}$
$\theta_m$	-37.0	$v_{S \rightarrow G}$	0.0 mV

质性的 (Sato 等人, 2000)。从现有的研究中可以肯定, 连接是稀疏的; 也就是说, 每个 GPe 神经元与少数 STN 神经元进行突触接触, 反之亦然。但目前无法估计单个神经元的突触数量或轴突在树冠内接触的神经元的比例。因此, 我们考虑基于从 STN 到 GPe 细胞、从 GPe 到 STN 细胞以及 GPe 内部的低数量接触的多种架构。在模型网络中, 每个 GPe 神经元向整个 GPe 群体或其中的某些部分, 以及一个或多个 STN 神经元发送抑制。每个 STN 神经元向一个或多个 GPe 神经元发送兴奋。与 STN 和 GPe 细胞相关的内在参数在每次模拟中是相同的; 这些是表 1 和表 2 中给出的单个模型 STN 和 GPe 神经元的参数值。在本文所述的模拟中, 我们使用了每种类型的 8 至 20 个细胞的网络。

### 3 结果

#### 3.1 模型 STN 和 GPe 神经元的放电特性

模型 STN 神经元被调整出表现为在切片实验研究中 STN 神经元放电的特性 (Bevan 和 Wilson, 1999; Bevan 等人, 2000; Beurrier 等人, 2000)。模型神经元是自发活跃的, 放电率为  $3\text{Hz}$ 。当注入电流时, 细胞



达到  $200\text{Hz}$  的频率，而动作电位所穿越的膜电位的电压范围几乎没有变化。图 1a 显示了由电压钳模拟产生的电流。图 1b 显示了一个模型 STN 细胞的膜电位作为恒定电流注入的函数，在设定  $g_{Na}$  为 0 之后。图 1c 显示了一个模型 STN 细胞的频率电流 ( $f - I$ ) 关系。图 1d 显示了由不同水平的电流脉冲诱发的  $500\text{ms}$  的高频峰后，后泛极化的持续时间。请注意，在脉冲期间，后超极化在广泛的放电率范围内平稳地增加。图 1e 和 f 表明，去除负电流后 STN 神经元产生反弹迸发。反弹的持续时间取决于超极化的程度。反弹迸发通常持续  $200\text{ms}$ ，然后是自发的放电。

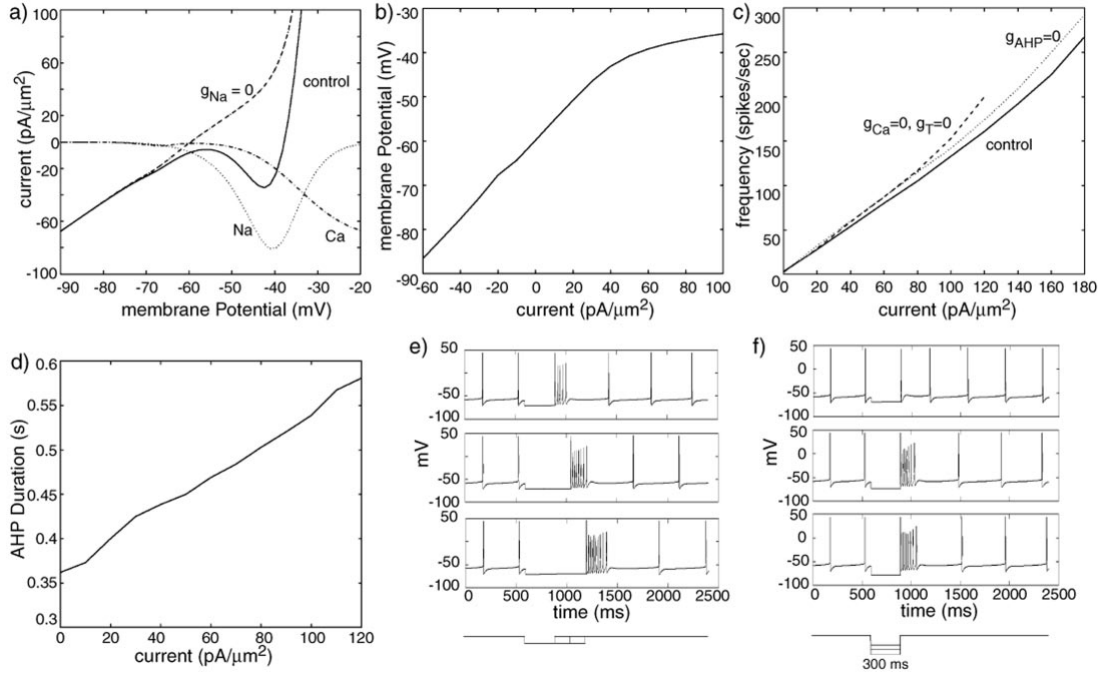


图 1: STN 模型神经元的性质。a, 电流是电压的函数。对于固定电压，稳态电流是在慢速门控变量设置为极限值 [ $X \rightarrow X_{\infty}(v)$ ; 见材料和方法] 的情况下计算的。在本图和所有后续图中，省略的单位与表 1 和表 2 相同。b, 在各种电流注入下，STN 模型细胞的膜电位。参数  $g_{Na}$  被设置为 0，以模拟 STN 细胞在有足够浓度的 TTX 阻断尖峰时的行为。c, 尖峰频率是注入电流的函数（实线，完整模型；虚线， $g_{AHP} = 0$ ；点线， $g_{Ca} = g_T = 0$ ）。一个恒定的电流脉冲被应用于 STN 模型细胞 500 毫秒。在这之后，在细胞恢复到正常尖峰之前，发生了长时间的后超极化。e, f, 超极化注射后 STN 的反弹迸发。e, STN 细胞对不同持续时间的电流的模型反应：25  $\text{pA}/\text{m}^2$  的电流施加 300（顶部），450（中间）和 600（底部） $\text{ms}$ 。f, 对不同大小的电流的反应：20（顶部）、30（中间）和 40（底部） $\text{pA}/\text{m}^2$  的电流施加 300  $\text{ms}$ ，较长的电流应用增强了 IT 的去活化，增强了反弹。较强的电流应用增强了 IT 的失活，加强了反弹。

模型 GPe 神经元对电流注入的反应样本见图 2。高频重复放电不表现出强烈的适应性，随后会出现明显的超极化（图 2）。在超极化的电流脉冲后，神经元可以表现出反弹性的放电。然而，我们注意到，GPe 神经元的反弹能力对产生有节律的群体活动并不重要。对于弱的超极化应用电流，神经元表现出振荡，其中一个活跃的尖峰阶段与一个接近静止的沉默阶段交替出现。这种活动模式在 GPe (Cooper 和 Stanford, 2000) 和其他地方的快速突发神经元中很常见，对模型有重要影响。在我们的实现中，它的产生是由于神经元中钙的积聚和衰减的缓慢时间过程。在较高的电流水平下，模型细胞显示出对电流脉冲的连续放电。类似的动态可能来自

其他机制 (Rush 和 Rinzel, 1995), 而 GPe 神经元中这种放电的机制还不确定。在我们的模型中, 由这种放电和暂停活动模式产生的网络动力学并不关键地取决于细胞机制。我们还注意到, 有几篇论文报道了 GPe 内各种类型的神经元。我们的 GPe 模型神经元, 如图 2 所示, 被调整为显示类似于 Nambu 和 Llinas (1994) 描述的 2 型神经元、Cooper 和 Stanford (2000) 描述的 A 型神经元, 以及 Kita 和 Kitai (1991) 描述的重复放电神经元的特性。最近的实验表明, 这是 GPe 内最主要的神经元类型。在弱负电流下看到的偶发性放电行为类似于 DeLong (1971) 描述的高频放电与暂停。在我们对 STN GPe 网络的模拟中,  $I_{app}$  被认为是一个小的超极化 (负) 电流, 如材料和方法中所述, 将接近于来自纹状体的输入。

### 3.2 原型网络

在下面的章节中, 我们将描述三种原型网络结构产生的网络活动, 以及这种活动如何取决于突触电导  $g_{S \rightarrow G}$ 、 $g_{G \rightarrow G}$  和应用到 GPe 的电流  $I_{app}$ 。三种原型结构中的每一种都包括 STN 和 GPe 细胞之间不同类型的连接。在所有这些中, 每个细胞只与少量的其他细胞接触。然而, 在模拟的网络中, 相对于网络的大小, 连接的密度在不同的架构中是不同的, 它们被相应地命名为: 在稀疏连接的架构中, 每个细胞发出连接到 STN 和 GPe 群体的一小部分; 在紧密连接的架构中, 连接模式产生相互连接的 GPe 和 STN 细胞的局部电路, 其中每个细胞发出输入, 并从电路中的其他细胞的一个相对较大的子集接收输入。

### 3.3 随机的, 稀疏连接的结构

与低连接性相一致的最简单的一类网络是, 每个 GPe 细胞向随机选择的一小部分 STN 神经元发送抑制性输入, 而 STN 细胞也进行稀疏的随机连接。任何 STN-GPe 细胞对之间相互连接的机会都很低。这类网络用图 3a 所示的网络来表示。丘脑下部神经元可以通过其通常的起搏器机制自发地放电 (Bevan 和 Wilson, 1999 年; Beurrier 等人, 2000 年), 但 GPe 神经元被  $I_{app}$  (代表纹状体抑制) 的应用抑制到一个刚好足以阻止其自发放电的水平。

在这些模式中, 每个细胞的放电通常是不规则的, 并与其他细胞的活动弱相关。图 3b 说明了活动对  $g_{S \rightarrow G}$  和  $g_{G \rightarrow G}$  的依赖性。与所有的结构一样, 如果  $g_{S \rightarrow G}$  太小, 那么 GPe 细胞不能对 STN 的放电作出反应, 就没有网络活动, 只有 STN 细胞的起搏。对于较大的  $g_{S \rightarrow G}$  值, GPe 细胞的偶尔放电会产生一个不规则的抑制背景, 使 STN 神经元失去规律性, 导致两个结构中出现稀疏的不规则放电 (图 3c, 第一幅)。GPe 神经元以相关的方式 (但不是完全一对一的) 与每个连接的单一 STN 神经元放电, 但随机选择的细胞对之间的相关性很弱。所发生的相关性有一个非常狭窄的时间尺度, 当 GPe 神经元在 STN 神经元产生的 EPSP 上放电时, 连接的 GPe 和 STN 细胞几乎同时放电, 或者根本不放电。当  $g_{S \rightarrow G}$  的值仍然较大时, 网络显示出发作性活动, 如图 3, c 和 d 所示。在每个发作期间, 细胞不规则地放电, 核内和核间的同步性增加。偶放电击涉及网络中的所有神经元。发作持续 300ms, 其持续时间随着  $g_{S \rightarrow G}$  的增加而增加; 发作之间的沉默期大约保持在 500ms。当  $g_{S \rightarrow G}$  变得足够大时, 网络活动转换为连续的、不规则的尖峰, 如图 3, c 和 d 所描述的。在这个连续的系统, 有微弱的或没有的核内放电的相关性, 而核间的相关性是罕见的, 因为它们仅限于接受直接互连的细胞 (这很稀少)。这在图 3d 中显示, 但也通过计算两组细胞之间的交叉关系进行测试。

#### 3.3.1 Episodic 节律

为了理解发作性节律的神经元机制, 假设一个或多个 STN 细胞放电动作电位。由此产生的兴奋可能诱使相应的 GPe 细胞以它们自己的尖峰作出反应。这导致 STN 细胞的超极化, 从而使这些细胞的起搏器复位。这

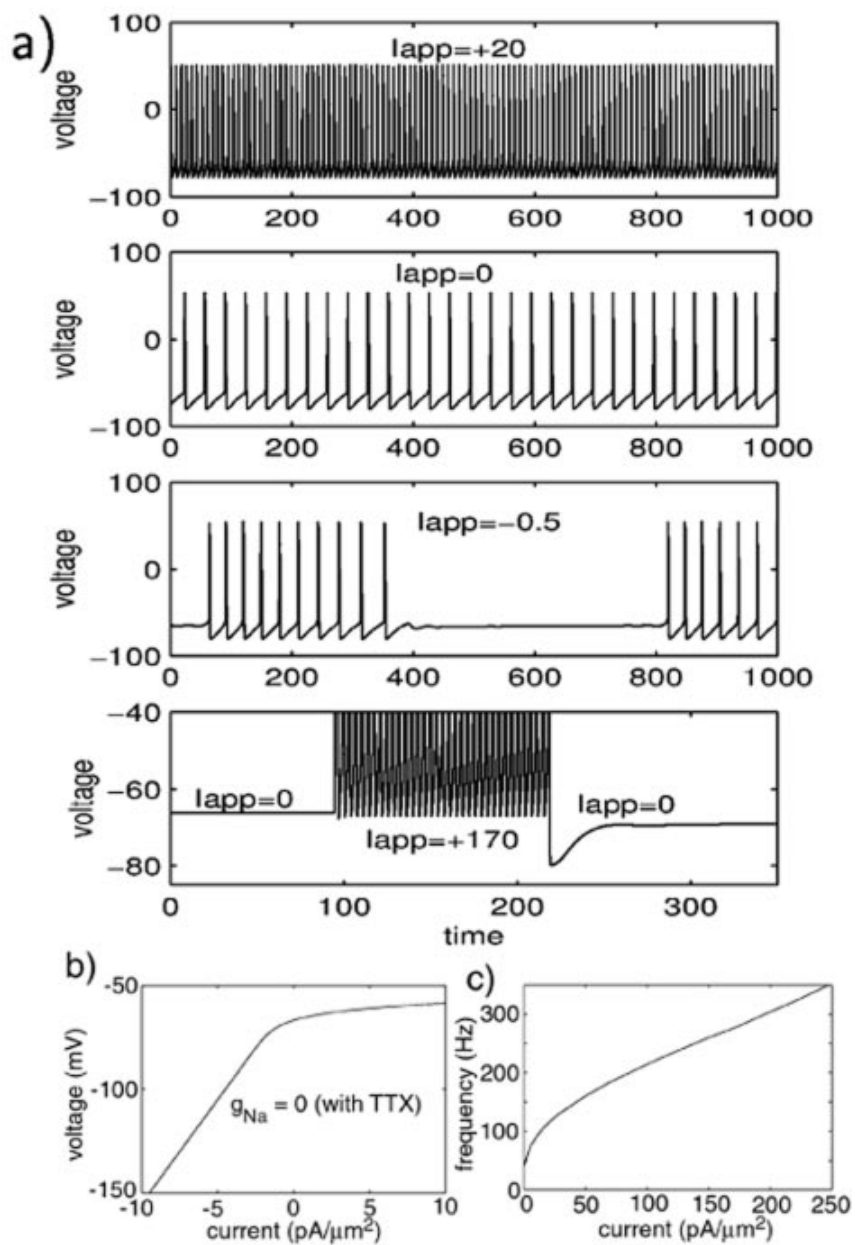


图 2: a, 前三条时间轨迹显示了模型 GPe 细胞在去极化、零和小的超极化输入电流 ( $I_{app}$ , 单位:  $\text{pA}/\mu\text{m}^2$ ) 下的放电曲线。底部轨迹显示了模型 GPe 细胞在注入去极化电流脉冲后的后过极化情况。

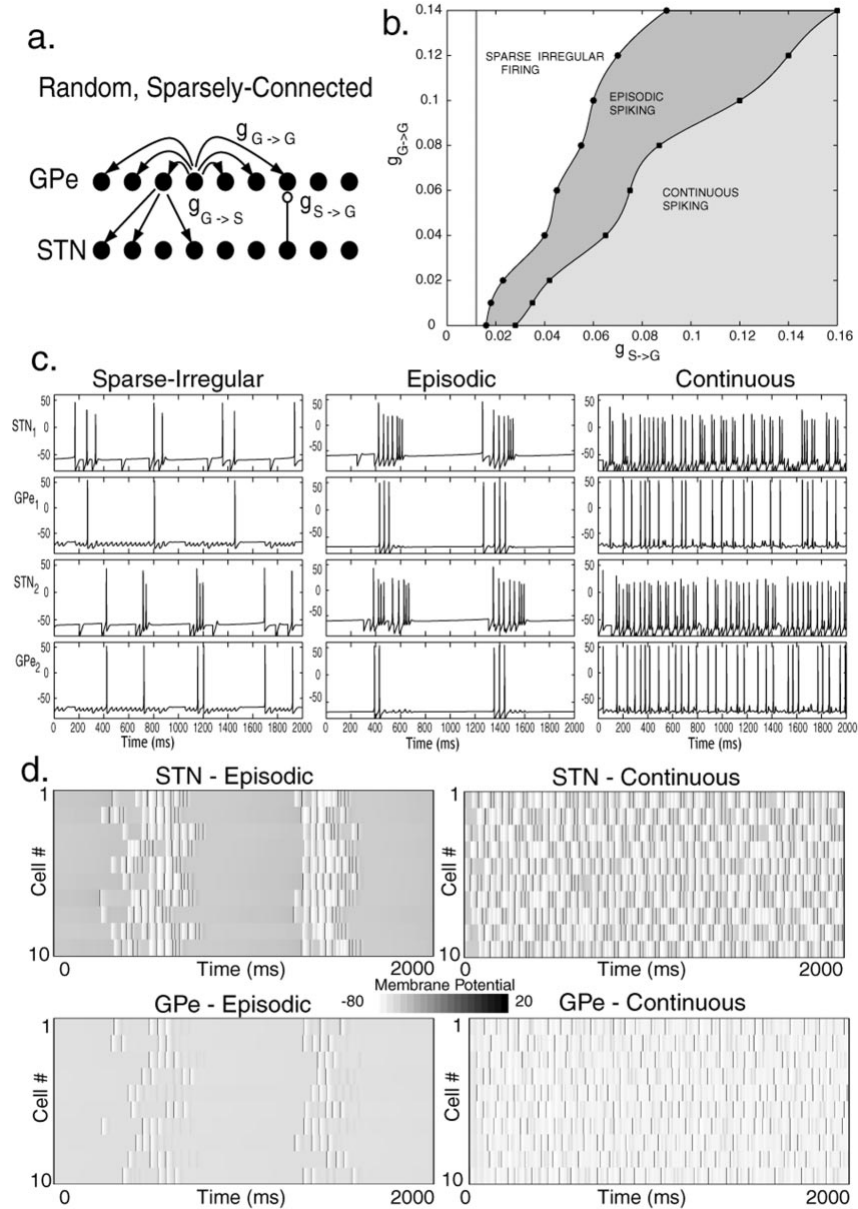


图 3: 在一个随机的、稀疏连接的架构中的活动模式。a, 模型网络的安排。每个 STN 神经元激发一个随机选择的 GPe 神经元, 而每个 GPe 神经元抑制三个随机选择的 STN 细胞。GPe 细胞也通过全对全连接相互抑制。b, 活动模式对耦合强度的依赖性  $g_{G \rightarrow G}$  和  $g_{S \rightarrow G}$ 。弱化  $STN \rightarrow GPe$  激发或强化  $GPe \rightarrow GPe$  激发。抑制导致了稀疏的不规则放电模式。中间值产生偶发模式, 而高水平的兴奋和低水平的 GPe 相互抑制则产生连续的不相关的活动。c, 膜电位 (mV) 作为每个活动模式中单个细胞的时间 (ms) 的函数: 稀疏活动 ( $g_{G \rightarrow G} = 0.06 nS/\mu m^2$ ;  $g_{S \rightarrow G} = 0.03 nS/\mu m^2$ 。  $g_{G \rightarrow S} = 2.5 nS/\mu m^2$ ;  $I_{app} = -1.2 pA/\mu m^2$ )。偶发的、几乎同步的尖峰 ( $g_{G \rightarrow G} = 0 nS/\mu m^2$ ;  $g_{S \rightarrow G} = 0.016 nS/\mu m^2$ 。  $g_{G \rightarrow S} = 2.5 nS/\mu m^2$ ;  $g_{G \rightarrow S} = 2.5 nS/\mu m^2$ ;  $I_{app} = -1.2 pA/\mu m^2$ )。和连续的、不规则的峰 ( $g_{G \rightarrow G} = 0.02 nS/\mu m^2$ ;  $g_{S \rightarrow G} = 0.1 nS/\mu m^2$ ;  $g_{G \rightarrow S} = 2.5 nS/\mu m^2$ ;  $I_{app} = -1.2 pA/\mu m^2$ )。d, 网络活动的各种模式。在每幅图中, 10 行显示了 10 个细胞的电压轨迹, 时间沿每行向右演化了 2000 毫秒。电压是以灰度编码的, 如图所示。由于它们是如此短暂, 单个动作电位 (深灰色线段) 并不突出, 而是由它们的后超极化 (白条) 更清楚地表明。



是 Bevan 等人 (2001 年) 在刺激 STN 的抑制性输入后所说明的相同机制。STN 神经元的抑制后发热诱发了 GPe 神经元的另一轮发热。只要在一个或两个方向有一些分歧 (如图 3a 的  $GPe \rightarrow STN$  连接), 一些神经元的活动将倾向于招募其他神经元, 整个网络最终将被招募。这导致 STN 细胞内的 T 型电流失活, 从而使发作期的活动可以通过抑制后的反弹得以维持。活动的终止是由 GPe 细胞内的外向 K 电流  $I_{AHP}$  的激活引起的, 因为每增加一个尖峰, 钙就会积累起来。这在图 4 中得到了说明。一旦  $I_{AHP}$  被充分激活, GPe 神经元就不再能够对来自 STN 的兴奋作出反应。当 GPe 活动终止时, STN 细胞可能因抑制后反跳而放电最后一阵尖峰。当 STN 细胞恢复到足以再次放电时, 活动就会重新出现, 这时 GPe 细胞可以再次对 STN 作出反应。

如前所述, 如果输入 GPe 细胞的整体电流是弱抑制性的, 那么该细胞的钙质可以达到抑制放电的水平 (图 2a); 因此, 该神经元以发作模式放电。在我们的模拟中, 我们假设从纹状体到 GPe 的超极化应用电流 ( $I_{app}$ ) 足够强, 以至于 GPe 细胞不能自发地活动。当从 STN 到 GPe 的兴奋性输入相对较弱时, 对 GPe 的总输入适合于触发钙调控的发作性放电。另一方面, 如果从 STN 到 GPe 的兴奋足够强, GPe 细胞中的钙依赖性 AHP 电流将达到一个平衡水平, 将减缓但不再终止 GPe 的放电。在这种情况下, GPe 细胞将始终能够对 STN 细胞的放电作出反应, 并产生一个连续的节律。增加  $g_{S \rightarrow G}$  将偶发节律转变为连续节律; 这种转变也可以通过从大的超极化水平减少  $I_{app}$  的大小来实现。

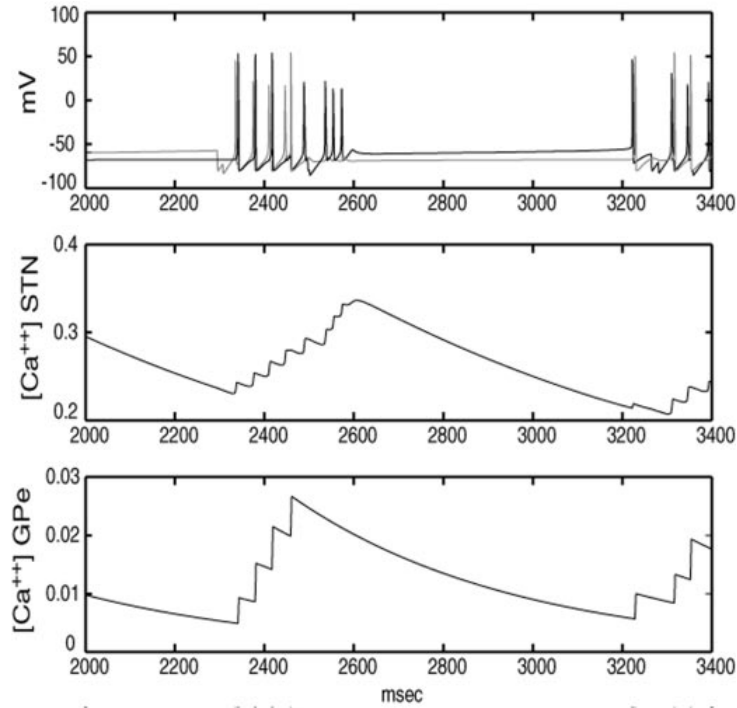


图 4: 偶发活动模式的机制。上方方框中的灰色轨迹显示的是单个 GPe 细胞在偶发模式下的电压随时间的演变, 而黑色轨迹显示的是单个 STN 细胞的电压。下面的方框显示每个细胞的细胞内钙离子浓度与时间的关系。最初, GPe 尖峰紧跟 STN 尖峰。这里  $I_{app}$  足够强, 以至于钙的积累最终终止了细胞的 GPe 活动, 之后 STN 细胞发射了最后一排反弹尖峰, 直到约 2600ms。随后钙的衰减使 STN 的活动在 3200ms 后恢复; 这又重新招募了 GPe 细胞。

活动发作之间的持续时间主要由 STN 神经元的  $I_{AHP}$  电流决定。在发作期间, STN 神经元快速放电动作

电位，导致其细胞内钙质增加。一旦事件结束，在细胞能够恢复其起搏棘波活动 (Bevan 和 Wilson, 1999) (图 1d) 并启动新的发作之前，会有一个长时间的后超极化。事件之间的时间并不明显依赖于  $I_{app}$  或突触参数  $g_{S \rightarrow G}$ 、 $g_{G \rightarrow G}$ 。

每次发作的时间由两个因素决定。第一个因素是钙的积累和 GPe 神经元的超极化需要多长时间，以便它们不再对 STN 的兴奋作出反应。这取决于  $STN \rightarrow GPe$  突触兴奋的强度，也取决于  $I_{app}$ 。第二个因素是 STN 神经元在发作结束时产生的任何反弹突发的时间。这两个因素都取决于发作中的点火率。发作过程中的放电率由突触连接的强度和 STN 神经元的 GPe 抑制开始与抑制后反应之间的时间决定。

无论 GPe 内抑制的作用如何，上述描述都成立。因为它是全对全的，这个网络中的 GPe 内抑制作用与 GPe 的总活动成比例，所以反对  $STN \rightarrow GPe$  的兴奋。对于较大的  $g_{G \rightarrow G}$  值，该网络需要增加 STN 活动以支持有组织的放电。在  $g_{S \rightarrow G}$  的值上，活动从偶发转向连续放电，与  $g_{G \rightarrow G}$  呈近似线性增长。当  $g_{G \rightarrow G}$  变得过大时，网络表现出不同步的、不规则的活动，就像  $g_{S \rightarrow G}$  小时发生的那样。

### 3.4 结构化的、稀疏连接的架构

我们接下来考虑图 5a 中描述的非中心结构。尽管在这个模型网络中， $GPe \rightarrow STN$  的连接更加结构化，但它是以一种避免 GPe 和 STN 之间直接相互连接的方式。近邻的 GPe 内抑制的结构是在 STN 中具有重叠投射的 GPe 神经元之间建立一个横向抑制。

与上述非结构化网络相比，该网络可产生更多不同的网络动态。大多数模式的特点是聚类，其中每个结构被划分为神经元的子集，变得彼此高度相关 (图 5b d)。最常观察到的聚类模式由两个聚类组成，交替出现的细胞对属于相反的聚类 (图 5c,d)。不同的集群交替放电，在这种模式下，集群成员资格随着时间的推移是持续的。从一个簇到另一个簇的活动转换可能涉及放电的重叠或网络静止的短暂间隔，这取决于参数。同一集群的细胞之间存在着紧密的同步放电。

#### 3.4.1 簇节律

为了理解集群节律的神经元机制，考虑一个由两个集群组成的活动模式的例子。假设一个 STN 神经元亚群，我们称其为  $S_1$ ，激发其相应的 GPe 神经元亚群，称其为  $G_1$ ，以启动一个放电的情节。如果来自  $G_1$  的抑制足够强大，那么它就会阻止剩余的 STN 神经元 (在不同的亚群  $S_2$  中) 放电。最终， $S_2$  中的细胞从抑制状态中逃脱出来，并放电。这诱发了剩余的 GPe 细胞，即  $G_2$  组，放电，而由此产生的抑制作用终止了  $S_1$  的活动。现在， $S_1/G_1$  和  $S_2/G_2$  群的作用是相反的。

$S_2$  的细胞能够逃逸的主要原因是，虽然  $S_2$  的细胞是超极化的，但它们的内向  $I_T$  电流会失活。第二个原因是，随着  $S_1$  细胞的  $I_T$  电流失活和 AHP 电流的积累， $S_1$  细胞的放电率有一些轻微适应。与前面描述的发作性放电不同，集群交替主要不是由 AHP 电流的积累驱动的，而是由持续的抑制和由此产生的去除失活的反弹电流驱动的。这些因素出现在图 6 中。只要  $S_1$  细胞保持高的放电频率，那么  $G_1$  的细胞也会如此。这导致了对  $S_2$  细胞的强直水平的抑制，阻止了它们的放电。由适应性引起的  $S_1$  放电率的下降有助于使  $S_2$  变得活跃，其兴奋性被持续抑制期间积累的反弹电流所增强。一个群组在另一个群组接替之前可以放电的时间长度，以及由此产生的群组迸发频率，主要是由不活动的 STN 细胞的  $I_T$  去激活率相对于它们收到的抑制水平来确定的。对于这里使用的参数 (基于大脑切片的研究)，集群交替率范围为 4 至 6 Hz。

我们注意到，除了  $I_T$  电流的失活外，其他机制也可能促进逃逸，从而有助于集群节律的产生。例如，短期的突触可塑性有可能在逃逸机制中发挥作用；事实上，Hanson 和 Jaeger (2002) 最近证明，STN 到 GPe

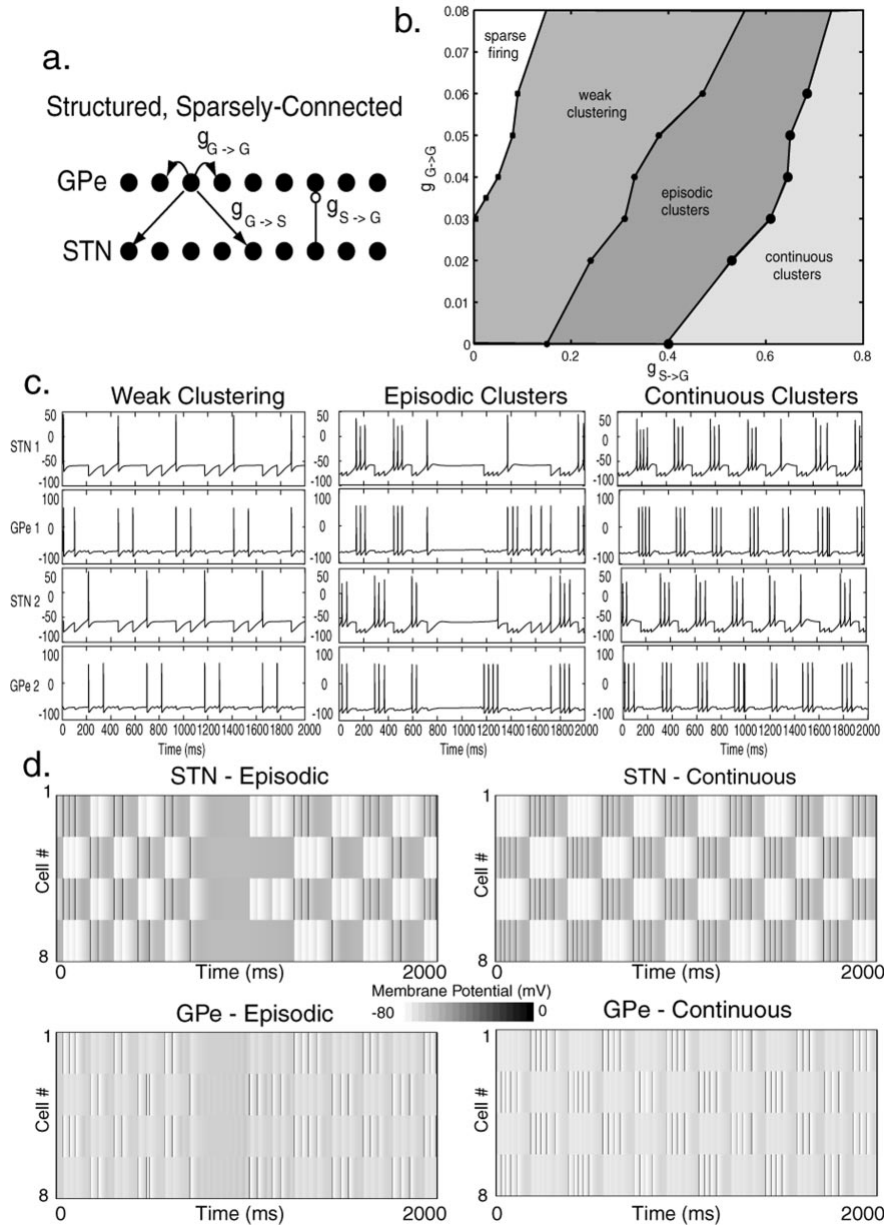


图 5: 结构化的、稀疏连接的体系结构中的活动模式。对于本图中的所有模拟, GPe 细胞的  $v_{G \rightarrow G} = -85mV$  和  $\beta = 0.04msec^{-1}$ 。a, 模型网络布置。每个 GPe 神经元抑制它的两个相邻的 GPe; 它还抑制两个 STN 神经元, 跳过离它最近的三个。每个 STN 细胞只向最近的寄存器 GPe 细胞发送激励。空间周期边界条件。b, 活动模式对耦合强度的依赖性  $g_{G \rightarrow G}$  和  $g_{S \rightarrow G}$ , 当  $g_{G \rightarrow S} = 4.5nS/\mu m^2; I_{app} = -1.0pA/\mu m^2$ 。参数范围和初始条件有利于簇的形成而不是波的形成。 $g_{S \rightarrow G}$  的增加导致持续活动;  $g_{G \rightarrow G}$  的增加削弱了活动。c, 电压 (mV) 作为时间 (ms) 的函数在三个簇活动模式的单个细胞: 弱和不规则聚集活动 ( $g_{G \rightarrow G} = 0.06nS/\mu m^2; g_{S \rightarrow G} = 0.2nS/\mu m^2; g_{G \rightarrow S} = 4.5nS/\mu m^2; I_{app} = -1.0pA/\mu m^2$ )。偶发的、几乎同步的尖峰 ( $g_{G \rightarrow G} = 0.06nS/\mu m^2; g_{S \rightarrow G} = 0.56nS/\mu m^2; g_{G \rightarrow S} = 4.5nS/\mu m^2; I_{app} = -1.0pA/\mu m^2$ )。和连续的、不规则的峰 ( $g_{G \rightarrow G} = 0.06nS/\mu m^2; g_{S \rightarrow G} = 0.72nS/\mu m^2; g_{G \rightarrow S} = 4.5nS/\mu m^2; I_{app} = -1.0pA/\mu m^2$ )。d, 不同模式下的网络活动, 如图 3d 所示, 但有 8 行显示。

的通路表现出短期抑制。

一个关键点是，网络活动以这样一种方式隔离细胞，即在任何时候，沉默的 STN 集群内的神经元从活跃的 GPe 细胞接受的抑制比活跃的 STN 神经元多。因此，抑制可能起到双重作用，即维持活跃的 STN 迸发（通过使  $I_T$  失活），同时抑制沉默的 STN 神经元。

这种结构还产生了其他的集群模式，就像传播的波浪一样。这些模式中有许多是动态的，集群成员资格随时间变化。替代集群模式的例子包括双集群模式，其中每个细胞与它的两个近邻处于不同的集群中，以及四集群模式，其中同一集群中的细胞被其他三个细胞分开。

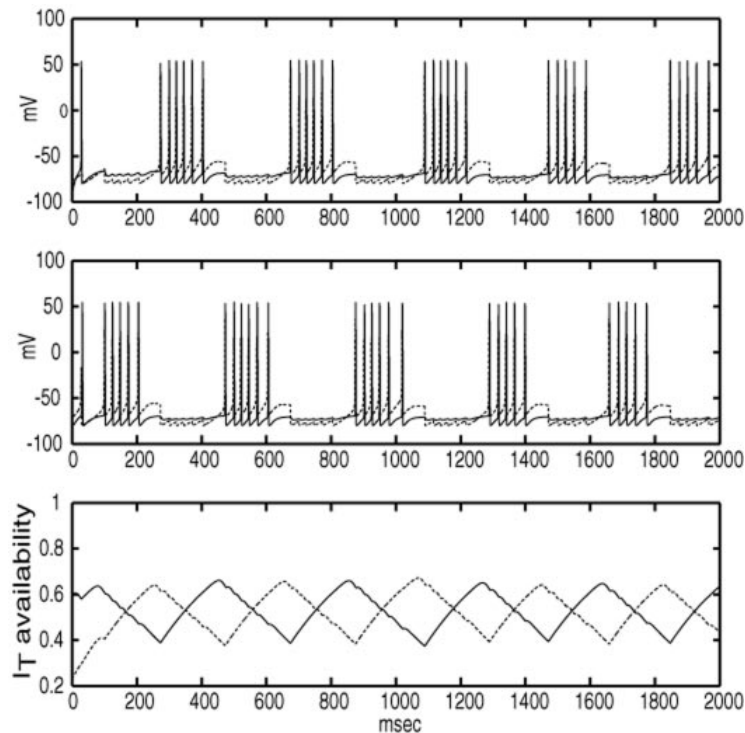


图 6: 集群活动模式下的机制。顶部的框显示了 STN 单元 (点迹) 和 GPe 单元 (实心迹) 的叠加电压时间过程，这些电压过程来自于同一簇节奏中属于同一簇的紧密同步对；中间的框显示了来自不同集群的单个对的情况。底部的方框显示了两对不同的 STN 单元的  $I_T$  电流可用性水平 (实曲线对应中间的方框；虚线曲线到顶部框)。当  $I_T$  可用性变得足够大时，被抑制的簇能够逃脱并触发；这将抑制先前活动的簇。

聚集的活动导致神经元之间的离散相位差异。这些差异的范围和分布是由集群的数量决定的，最简单的结果是由两个相位组成，在此描述。在这种较大的网络中，可能会出现大量的集群，从而产生广泛的相位关系，这是可行的。然而，在 STN 和 GPe 神经元之间连续的相位分布，需要 STN 和 GPe 内活动的行进波。

如同在结构较少的架构中， $g_{S \rightarrow G}$  的中间值在整个网络中产生了偶发活动 (图 5c,d)。这发生的原因是相同的 ( $Ca^{2+}$  依赖  $K^+$  电流的积累)，并且由于这比负责集群交替的过程慢，它对所有集群的影响是相同的。在较高的兴奋值和/或较低的 GPe 内抑制水平下，簇状活动变得连续，因为 AHP 电流的影响被克服了 (图 5b d)。偶发性聚类不如连续聚类稳健，因为在一个连接稀疏的网络中，钙很难在整个 GPe 群体中充分积累，以关闭整个网络的大段活动。事实上，对于一般的稀疏连接的网络，当结构是随机的，而不是结构化的 (随机连接允许活动更迅速地传播到整个网络)，偶发节律是更强大的。



### 3.5 结构化的、紧密连接的架构

要考虑的第三个网络是图 7a 中模型系统所代表的结构化的、紧密连接的架构。图 7b 说明了 ( $g_{S \rightarrow G}, g_{G \rightarrow G}$ ) 参数平面中支持每种活动模式的区域，而图 7 的 c 和 d 则显示了细胞活动在这些模式中如何随时间变化。同样， $I_{app}$  被设置为一个水平，使孤立的 GPe 神经元处于沉默状态。

让我们考虑在各种不同水平的 GPe 内部抑制下的网络行为。首先假设几乎没有 GPe 内部的抑制 ( $g_{G \rightarrow G} = 0$ )。在这种情况下，如果  $g_{S \rightarrow G}$  非常小，STN 神经元通过他们的起搏器机制缓慢地尖峰，GPe 神经元大部分是沉默的，GPe 和 STN 群体之间的互动太弱，无法产生任何可辨别的网络节奏。 $g_{S \rightarrow G}$  的增加产生了一种偶发模式，每个细胞都参与了重复性尖峰活动的事件，中间有静止期，以 1-2Hz 的频率周期性重复。当  $g_{S \rightarrow G}$  超过一定水平时，群体活动切换到连续模式；所有 STN 和 GPe 细胞都表现出强直性棘波，随着  $g_{S \rightarrow G}$  的增加，棘波频率增长到 25Hz。通过增加  $g_{S \rightarrow G}$  实现从偶发活动到连续活动的转变，在降低超极化  $I_{app}$  的幅度后也可以观察到。回顾一下，削弱  $I_{app}$  (使其负值减少) 可使 GPe 神经元从偶发模式的放电转变为连续放电。网络中从偶发活动转变为连续活动的机制与孤立的 GPe 神经元中的机制相似，在前面描述的两种结构中也是如此。

较高水平的 GPe 内抑制有产生行波的作用，在偶发和连续放电模式中都是如此 (图 7c,d)。这些波对应于单独的脉冲，在波的后面没有活动 (注意图 7d 中多个活动带的出现是由施加的周期性边界条件造成的；在任何时候，只有一个局部的细胞组是活跃的)。波的传播结构在模拟计算出的交叉光环图中是清晰可辨的 (数据未显示)。

如果  $g_{G \rightarrow G}$  增加到更高的值，波就会失去其形状，放电活动最终变得稀疏、不规则和不相关。对于从 STN 到 GPe 的更高水平的兴奋性驱动，GPe 内突触电导  $g_{G \rightarrow G}$  需要更强才能形成波，但这些波存在于  $g_{G \rightarrow G}$  值的较大区间内 (图 7b)。

这个网络没有表现出集群的模式。此外，这里的波的存在取决于一个相当大的  $GPe \rightarrow GPe$  的突触足迹。如果每个 GPe 神经元只向它的近邻发送抑制，那么活动就会分布在整个种群中，而不是以波的形式定位。

#### 3.5.1 行波

为了理解传播波活动的神经元机制，我们首先考虑一个简单的网络，每个神经元群体用一个一维数组表示，从左到右的索引为  $i \dots, 2, 1, 0, 1, 2, 3, \dots$ 。每个 GPe 细胞  $G_i$  向一个 STN 细胞  $S_i$  发送抑制信号以及每个 GPe 细胞，而每个 STN 细胞  $S_i$  向两个 GPe 细胞  $G_{i-1}$  和  $G_{i+1}$  发送偏心的兴奋。我们假设一个波已经产生并向右传播，我们假设在某个时间，例如  $t_0$ ，GPe 细胞  $G_0$  开始突发。我们将描述该活动如何以蹒跚的方式继续向右传播。

随着  $G_0$  的迸发，它抑制了 STN 细胞  $S_0$ ，并使  $S_0$  中的 T 电流失活。当  $S_0$  逃脱或从抑制中释放时，它放电了一排尖峰，反过来刺激 GPe 细胞  $G_{-1}$  和  $G_1$ 。在这一点上， $G_1$  比  $G_{-1}$  更容易兴奋，因为  $G_{-1}$  最近放电过，仍处于部分难治状态。因此， $G_1$  将倾向于在  $G_{-1}$  之前对  $S_0$  作出反应而放电。一旦  $G_1$  启动，它就会向所有其他的 GPe 细胞发送抑制信号。特别是，这种抑制将阻止  $G_{-1}$  的启动。此外，当  $G_1$  放电时，它抑制 STN 细胞  $S_1$ ；因此整个过程重复，只是现在由一个 STN 和一个 GPe 细胞转移过来。

我们已经探索了许多相关的架构，并发现传播波的存在是一种非常强大的活动模式。如果  $STN \rightarrow GPe$  的连接足迹比  $GPe \rightarrow STN$  的足迹更宽，也可以在相反的情况下存在波；此外，在中心和非中心的足迹都可以支持传播的波。在各种不同的网络结构中，波的活动机制基本上与上述相同。通常情况下，一组 STN 细胞因抑制后反弹而同步放电，这导致兴奋被发送到相应的 GPe 细胞组。刚好在波的前缘的 GPe 细胞将是第一

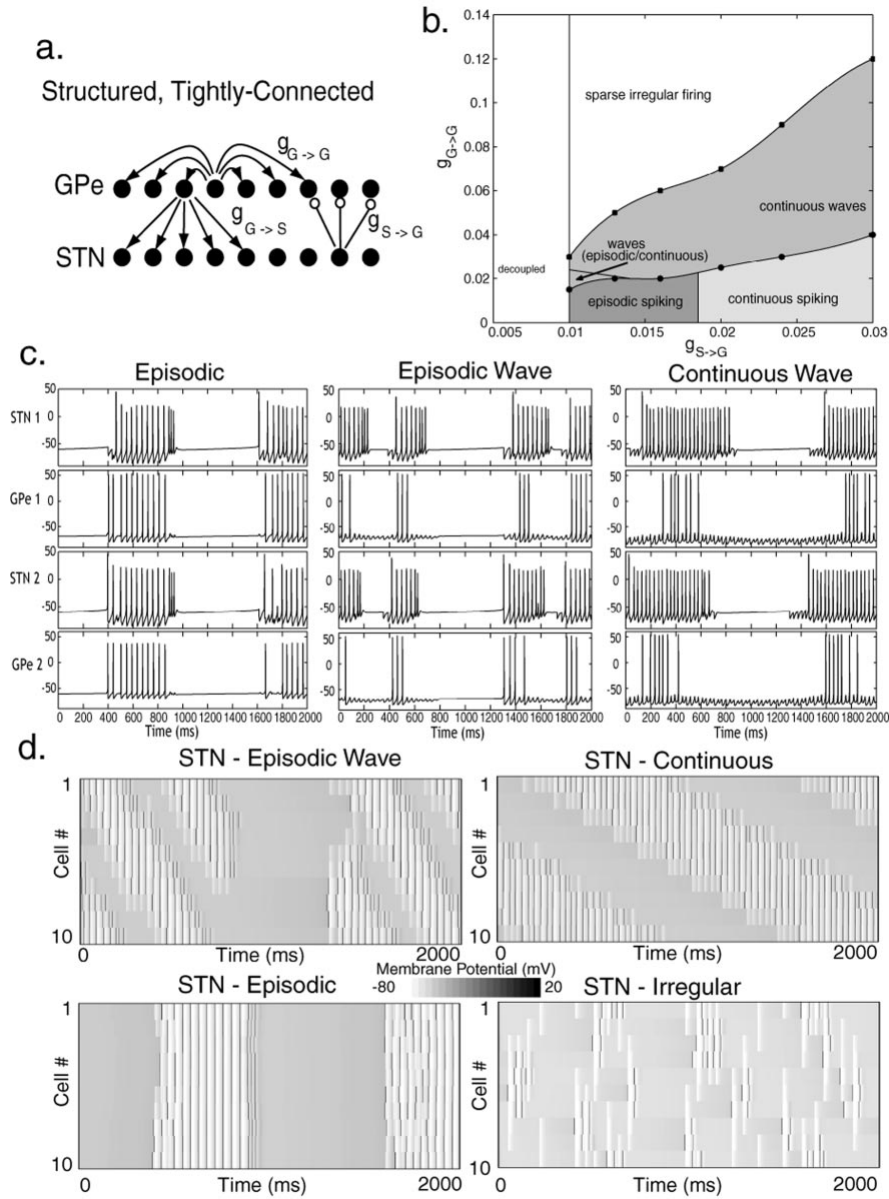


图 7: 结构化的、紧密连接的体系结构中的活动模式。a, 用于这些模拟的网络。每个 GPe 神经元都与最近的 5 个 STN 神经元以及所有的 GPe 细胞接触。每个 STN 细胞向三个最近的 GPe 细胞发送兴奋信号。空间周期边界条件。b, 当  $g_{G \rightarrow G} = 1.0 nS/\mu m^2$  和  $I_{app} = -1.2 pA/\mu m^2$  时, 活动模式对耦合强度  $g_{G \rightarrow G}$  和  $g_{S \rightarrow G}$  的依赖关系。 $g_{S \rightarrow G}$  的增加导致连续的活动;  $g_{G \rightarrow G}$  的增加产生向波的过渡, 随后是稀疏的、不规则的放电。 $g_{G \rightarrow G}$  的值随着  $g_{S \rightarrow G}$  的增加而增加。c, 电压 (毫伏) 作为时间的函数 (毫秒) 对于不同活动模式的单个细胞。偶发的、几乎同步的尖峰 ( $g_{G \rightarrow G} = 0.0 nS/\mu m^2$ ;  $g_{S \rightarrow G} = 0.013 nS/\mu m^2$ ;  $g_{G \rightarrow S} = 1.0 nS/\mu m^2$ ;  $I_{app} = -1.2 pA/\mu m^2$ ), 偶发波的电压模式与 STN 细胞非常相似。

个响应放电的细胞，因为附近的其他 GPe 细胞刚放电过，因此处于难受模式。这种放电将抑制其他收到兴奋性输入的 GPe 细胞，抑制它们的活动；同时，它将抑制一组 STN 细胞。当这组 STN 神经元能够逃脱或从 GPe 的抑制性影响中释放出来时，它们最终会放电。然后，这个过程就像以前一样继续。

我们注意到，要产生一个波，重要的是在波的前缘的 GPe 细胞能够抑制它们后面的 GPe 细胞。因此，有必要使  $g_{G \rightarrow G}$  足够大。 $g_{G \rightarrow G}$  的降低往往会使波的活动转变为集群或快速突发（无论是偶发还是连续）。为了产生孤波， $GPe \rightarrow GPe$  的足迹也应大于  $STN \rightarrow GPe$  的足迹；否则，活动就会在整个网络中迅速扩散，通常会全群性的棘波行为或空间周期性的波（数据未显示）。

波的传播速度取决于  $STN \rightarrow GPe$  和  $GPe \rightarrow STN$  连接足迹的大小。其他突触参数，如  $g_{S \rightarrow G}$ ，也在决定波的速度方面起作用。此外，STN 神经元的平均活动（和沉默）相位持续时间与波从阵列的一端到另一端的时间长度直接相关，因此与速度成反比关系。我们观察到，在固定的  $g_{S \rightarrow G}$  水平下，较强的 GPe 内抑制会产生较慢的波；而在固定的  $g_{G \rightarrow G}$  水平下，不同的  $g_{S \rightarrow G}$  对波的速度有两种竞争性的影响，这是由不同的机制发挥作用，以释放或摆脱不活跃的 STN 细胞的抑制所造成。

### 3.6 不规则和不相关的活动

这些计算研究表明，有几个来源会导致 STN GPe 网络中不规则和不相关的活动模式。非结构化和稀疏连接的地形是一个可能的来源；然而，无论网络结构如何，突触参数和应用电流的某些选择也会促进不规则行为。例如，我们观察到，如果  $g_{G \rightarrow G}$  足够大， $I_{app}$  高于（即小于负值）某个固定的超极化水平，那么网络活动是不规则的。其含义将在下一节讨论。在这里，我们描述了不规则不相关行为背后的地形和输入相关的神经元机制。

我们在前面看到（图 5, 7），一个结构化的架构对于集群和传播波解决方案的产生都是必需的。在集群解决方案中，网络组织起来，使非活动集群中的每个 STN 细胞都能收到大致相同程度的抑制性输入。为了使波传播，活跃的 STN 和 GPe 细胞必须有结构化的脚印，以便将活动扩散到前缘的细胞。这些模式在一个随机连接的网络中是不可能的。在这样的地形中，少数细胞的点火往往会使活动（可能是偶发的或连续的）有效地扩散到整个网络。一旦一个 STN 细胞放电，它就会通过与 GPe 细胞的连接将抑制扩散到其他 STN 细胞，从而延迟或可能阻止其他 STN 细胞的活动。因此，人们期望 STN 细胞的放电之间最多只有松散的同步性。

我们接下来讨论为什么削弱纹状体对 GPe 的抑制（这里表示为  $I_{app}$  的大小）会促进不规则行为，特别是如果  $g_{G \rightarrow G}$  足够大的话。回顾一下，使  $I_{app}$  的负值减少，可使 GPe 细胞呈调性放电（图 2a）。这导致了对 STN 的强直性抑制性输入。如果这种输入足够强，那么它将完全抑制 STN 的活动。对于中等水平的强直性抑制，STN 细胞可能仍能放电由  $I_T$  失活引起的动作电位；然而，在强直性放电系统中，GPe 神经元对来自 STN 的兴奋不太敏感。这意味着，对于中度和强度的纹状体抑制，来自 STN 的兴奋太弱，无法将 GPe 群体组织成明显的集群或传播波。在这种情况下，强烈的 GPe 内部抑制可能通过延迟、减弱或抑制一些 GPe 细胞在其他 GPe 细胞放电后立即放电而进一步使振荡不同步。这种类型的网络行为与相关的兴奋性抑制性网络中的报道是一致的（Hansel 和 Mato, 2001）。

## 4 讨论

丘脑下部核团和球状丘脑之间有很大的相互联系，应该有很强的相互干扰的趋势。鉴于这两个区域的神经元的膜特性使它们容易发生节律性放电，它们没有一直进行节律性放电就有些令人惊讶。然而，所有可用的

证据表明,在细胞外记录实验中遇到的生理条件下,这些结构不会产生相关的自发节律活动(甚至显示内部相关的放电)(Nini 等人, 1995; Magill 等人, 2000; Raz 等人, 2000; Urbain 等人, 2000)。

在实验性多巴胺耗竭后,以及在帕金森病患者中,可以在丘脑下核和球状苍白球外段观察到强烈相关的节律活动(Bergman 等人, 1994; Nini 等人, 1995; Magnin 等人, 2000; Raz 等人, 2000; Brown 等人, 2001)。丘脑下部核团对球状苍白球的振荡是必需的,因为 STN 的病变会取消苍白球的突放电击(Ni 等人, 2000);同样, GPe 的损害会干扰 STN 的帕金森病活动(Chesselet 和 Delfs, 1996; Hassani 等人, 1996)。Plenz 和 Kitai (1999) 表明,在器官型培养物中,相关的活动可以在两个结构中出现,并且是由 STN 和 GPe 之间的相互作用引起的,而不是由外部来源驱动。在那个减少的准备中,来自 STN 神经元反弹迸发的强大兴奋在 GPe 群体中产生了增加的活动,然后抑制了丘脑下的细胞,并使它们为另一次反弹做好准备。

我们在一个基于电导的生物物理模型中表明,STN 和 GPe 细胞的细胞特性可以产生各种有节奏的或不规则的自我持续放电模式,这取决于核团之间和核团内部的连接安排以及连接的有效强度。该模型是基于 STN 和 GPe 神经元在切片中属性的简化表示,并不包括所有可能在体内作用的影响因素。对网络结构的依赖指出了某些缺失的解剖学信息的重要性。关键是要知道 GPe 神经元之间复发性侧枝连接的空间范围,以及它们是在空间上有组织的还是分散的。同样,确定  $GPe \rightarrow STN$  和  $STN \rightarrow GPe$  投射的空间组织的精确性,以及这两个核团是以相互投射的方式还是以不在册的方式投射,也很重要。在一项解剖学研究中,丘脑下部核团和苍白球之间有密集的、精确的相互连接(Shink 等, 1996),但当单个轴突被染色时,连接模式显得更为分散(Sato 等, 2000)。在缺乏明确的解剖学信息的情况下,我们的模型可以通过比较各种可能的连接结构所产生的预期活动模式,以及通过描述网络可能表现出同步或异步振荡的条件而有所帮助。

一批新的证据表明,即使在多巴胺去势引起的病理状态下,全球同步振荡活动也不常见。对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)处理的猴子的同步振荡研究的一个关键发现是,球状神经元之间的相位关系范围很广,表明并非所有细胞都同步振荡(Raz 等人, 2000)。这与我们的随机、稀疏连接的网络中看到的同步发作形成对比。我们注意到,这种结构缺乏支持空间组织活动所需的结构,而空间组织活动可以在神经元之间产生稳定的相移。帕金森病的静止震颤在身体的不同部位也显示出各种不同的相位,这表明它不是由单一的振荡器驱动的(Hurtado 等人, 2000; Ben-Paz 等人, 2001)。在 Plenz 和 Kitai(1999)描述的缩小的准备中,一些 STN GPe 对细胞显示出同相的慢速振荡,而其他的则迸发出不相的振荡。这些结果表明,STN GPe 系统的不同部分可能与其他部分分开振荡。在这种情况下,一种可能性是,我们在模型网络中阐明的节律产生机制可能在多个振荡子网络中发挥。在模型网络中,结构化的架构可以产生空间集群和波浪,这与实验性多巴胺耗竭研究中看到的细胞活动的相位关系范围一致。该网络还产生了 Plenz 和 Kitai (1999) 在培养中观察到的缓慢振荡。我们的结果表明,在他们的制备中没有震颤频率的节律性活动,可能是因为他们实验中的 STN GPe 网络缺乏产生集群节律所需的结构化的架构(图 5a)。在我们的网络中看到的动态集群节律也让人想起一些实验研究中报告的行为。Hurtado 等人(1999 年)记录了清醒的帕金森病患者接受立体定向苍白肌切除术后神经元活动。他们发现 GPi 内一些成对的记录点出现了短暂的同步化。Bergman 等人(1998)也报告了经 MPTP 处理的猴子的苍白球活动的动态同步化。

#### 4.1 抑制的作用和间接通路的功能

根据最近的研究,GPe 和 STN 神经元的相关振荡活动与帕金森病症状的产生密切相关。GPe 和 STN 神经元的相关振荡活动与帕金森病症状的产生密切相关。振荡活动的起源或神经元之间的相关性并不明显,因为同样的神经元在未接受治疗的病人中并不显示强烈的相关性(Raz 等, 2000)。点火率模型认为,在帕金森病状态下帕金森病状态下,从纹状体到 GPe 的抑制水平增加导致 GPe 的活动减少。这在这反过来又会减



少对 STN 的抑制，从而增加 STN 的活动，最终导致基底神经节到丘脑的抑制性输出增加 (DeLong, 1990; Wichmann 和 DeLong, 1996; Obeso 等人, 1997)。在我们的模型网络中，出现了一个更复杂的画面，其中 STN 和 GPe 是自发的振荡和同步的，而 GPe 内的抑制和来自纹状体的适当水平的输入可以起到抑制节律行为的作用。请注意，在我们观察到的每种活动模式的产生过程中，抑制起着多种作用。例如，在集群节律中，活跃的 STN 神经元需要来自 GPe 的中等水平的反馈抑制来实现它们之间的同步。另一方面，沉默的 STN 神经元由于收到更强大的强直抑制而被阻止放电。对于传播波的产生，需要 GPe 内部的抑制来防止活动在波的后面持续存在。因此，这种抑制有助于将网络组织成一个结构化的活动模式。如果增加 GPe 内抑制，会使 GPe 振荡不同步，并可能导致不规则的放电。纹状体抑制的作用在产生或抑制有组织的振荡活动方面是最关键的，因为它同时控制着通过 GPe 细胞对 STN 的抑制性反馈，并影响着 GPe 内抑制，从而控制网络中活动的空间模式。

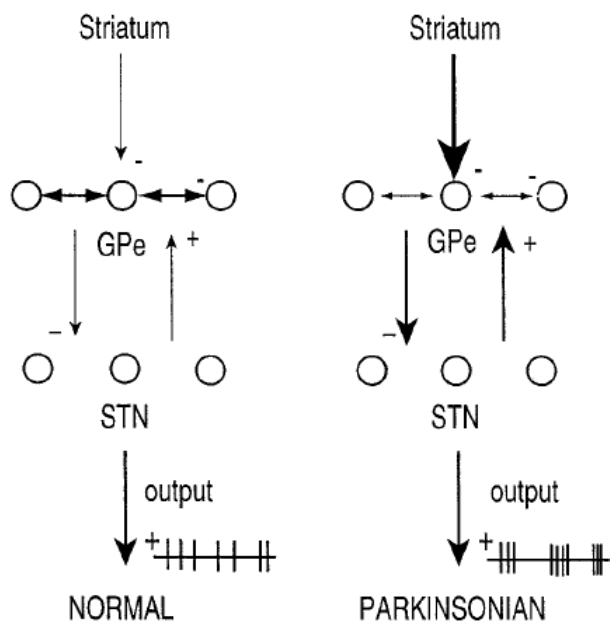


图 8: 正常 (左柱) 和帕金森 (右柱) 状态下基底神经节的间接通路连接示意图。减号表示抑制性连接; 加号表示兴奋性的符号。在帕金森病中, GPe 内部连接减弱和纹状体输入增强的结合为同步 GPe-STN 振荡和相关的节律性 STN 输出奠定了基础。

一些论文对所谓的间接途径的作用提出了质疑 (Parent 和 Hazrati, 1995; Levy 等人, 1997; Parent 和 Cicchetti, 1998)。这些论点指出, 实验表明, 在帕金森病状态下, GPe 活动并没有大幅减少。帕金森病状态下, 以及表明 GPe 细胞接受的 GABA<sub>A</sub> 总体水平 (来自纹状体和内在来源) 可能保持稳定或甚至减少的结果。本文给出的分析和模拟表明, 要解释新的实验, 并不需要削弱间接途径的作用。相反, 我们的分析表明, 抑制对间接通路放电模式的不同贡献可以使网络在有节律的和不规则的放电模式之间转移。在图 8 中, 我们对抑制和兴奋在使用间接通路产生震颤样活动中的作用提出了另一种解释。在正常状态下, GPe 神经元之间存在强烈的 GABA<sub>A</sub> 突触抑制, 使它们对 STN 的输出不同步, 并有效地削弱了 GPe 和 STN 之间的突触相互作用。STN 在多巴胺能神经支配后, 从纹状体到 GPe 的抑制水平增加与脑啡肽和达诺芬的释放相结合, 后者在突触前起作用, 削弱 GPe 细胞之间的侧向连接 (Stanford 和 Cooper, 1999; Ogura 和 Kita, 2000)。从

我们的结果来看，这可能会加强和同步 STN 和 GPe 之间的相互作用。GPe 之间的相互作用，并使该网络进入振荡模式。

## 5 References[参考文献]

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

Baranauskas G, Thatch T, Surmeier DJ (1999) Delayed rectifier currents in rat globus pallidus neurons are attributable to Kv2.1 and Kv3.1/3.2  $K^+$  channels. *J Neurosci* 19:6394-6404.

Ben-Paz H, Bergman H, Goldberg JA, Giladi N, Hansel D, Reches A, Simon ES (2001) Synchrony of rest tremor in multiple limbs in parkinson' s disease: evidence for multiple oscillators. *J Neural Transm* 108:287-296.

Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72:507-520.

Bergman H, Raz A, Feingold A, Nini A, Nelken I, Hansel D, Ben-Paz H, Reches A (1998) Physiology of MPTP tremor. *Mov Disord* 13:29-34.

Beurrier C, Bioulac B, Hammond C (2000) Slowly inactivating sodium current (I(NaP)) underlies single-spike activity in rat subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 83:1951-1957.

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 GABAA current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *J Neurophysiol* 83:3169-3172.

Bevan MD, Magill PJ, Hallorth NE, Bolam JP, Wilson CJ (2001) Regulation of the timing and pattern of action potential generation in rat subthalamic neurons in vitro by GABAA IPSPs. *J Neurophysiol*, in press.

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. *J Neurosci* 21:1033-1038.

Chesselet MF, Delfs JM (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 18:417-422.

Cooper AJ, Stanford IM (2000) Physiological and morphological characteristics of three types of rat globus pallidus neurone in vitro. *J Physiol (Lond)* 527:291-3004.

DeLong MR (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol* 34:414-427.

DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-285.

Hansel D, Mato G (2001) Existence and stability of persistent states in large neuronal networks. *Phys Rev Lett* 86:4175-4178.

Hanson JE, Jaeger D (2002) Short-term plasticity shapes the response to simulated normal and Parkinsonian input patterns in the globus pallidus. *J Neurosci*, in press.

Hassani OK, Mouroux M, Féger J (1996) Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopamine lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience* 72:105-115.

Hazrati LN, Parent A (1992) Convergence of subthalamic and striatal efferents at pallidal level in primates: an anterograde double-labeling study with biocytin and PHA-L. *Brain Res* 569:336-340.

Hernandez-Pineda R, Chow A, Amarillo Y, Moreno H, Saganich M, de Miera EV, Hernandez-Cruz A, Rudy B (1999) Kv3.1-Kv3.2 channels underlie a high-voltage-activating component of the delayed rectifier  $K^+$  current in projecting neurons from the globus pallidus. *J Neurophysiol* 82:1512-1528.

Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA (1999) Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:1674-1679.

Hurtado JM, Lachaux JP, Beckley DJ, Gray CM, Sigvardt KA (2000) Inter- and intralimb oscillator coupling in parkinsonian tremor. *Mov Disord* 15:683-691.

Kita H, Kitai ST (1991) Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res* 564:296-305.

Kitai ST, Kita H (1987) Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: a driving force of the basal ganglia. In: *The basal ganglia II: structure and function; current concepts* (Carpenter MB, Jayaraman A, eds), pp. 357-373. New York: Plenum.

Levy R, Hazrati L-N, Herrero M-T, Vila M, Hassani O-K, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Féger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC (1997) Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia

in normal and parkinsonian states. *Neuroscience* 76:335-343.

Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD (2000) Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *J Neurosci* 20:820-833.

Magnin M, Morel A, Jeanmonod D (2000) Single-unit analysis of the pallidum, thalamus, and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 96:549-564.

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

Ni Z, Bouali-Benazzouz R, Gao D, Benabid A, Benazzouz A (2000) Changes in the firing pattern of globus pallidus neurons after the degeneration of nigrostriatal pathway are mediated by the subthalamic nucleus in rat. *Eur J Neurosci* 12:4338-4344.

Nini A, Feingold A, Slovin H, Bergman H (1995) Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 74:1800-1805.

Obeso J, Rodriguez M, DeLong MR (1997) Basal ganglia pathophysiology: a critical review. *Adv Neurol* 74:3-18.

Ogura M, Kita H (2000) Dynorphin exerts both postsynaptic and presynaptic effects in the globus pallidus of the rat. *J Neurophysiol* 83:3366-3376.

Parent A, Cicchetti F (1998) The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 13:199-202.

Parent A, Hazrati L-N (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 20:128-154.

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

Raz A, Feingold A, Zelanskaya V, Vaadia E, Bergman H (1996) Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *J Neurophysiol* 76:2083-288.

Raz A, Vaadia E, Bergman H (2000) Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine vervet model of parkin-



sonism. *J Neurosci* 20:8559-8571.

Rush ME, Rinzel J (1995) The potassium A-current, low firing rates and rebound excitation in Hodgkin-Huxley models. *Bull Math Biol* 57:899-929.

Sato F, Parent M, Levesque M, Parent A (2000) Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J Comp Neurol* 424:142-152.

Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y (1996) The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73:335-357.

Song WJ, Baba Y, Otsuka T, Murakami F (2000) Characterization of  $Ca^{2+}$  channels in rat subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 84:2630-2637.

Stanford IM, Cooper AJ (1999) Presynaptic and opioid receptor modulation of GABA<sub>A</sub> IPSCs in the rat globus pallidus in vitro. *J Neurosci* 19:4796-4803.

Stefani A, Spadoni F, Bernardi G (1998) Group I mGluRs modulate calcium currents in rat GP: functional implications. *Synapse* 30:424-432.

Surmeier DJ, Seno N, Kitai ST (1994) Acutely isolated neurons of the rat globus pallidus exhibit four types of high-voltage activated  $Ca^{2+}$  current. *J Neurophysiol* 71:1272-1280.

Urbain N, Gervasoni D, Souliere F, Lobo L, Rentero N, Windels F, Astier B, Savasta M, Fort P, Renaud B, Luppi P, Chouvet G (2000) Unrelated course of subthalamic nucleus and globus pallidus neuronal activities across vigilance states in the rat. *Eur J Neurosci* 12:3361-3374.

Wichmann T, DeLong MR (1996) Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 6:751-758.