

具有距离相关连接的纹状体网络模型中的活动动态和信号表示

Activity Dynamics and Signal Representation in a Striatal Network Model with Distance-Dependent Connectivity

Sebastian Spreizer,^{1,2} Martin Angelhuber,^{1,2} Jyotika Bahuguna,³ Ad Aertsen,^{1,2}
and Arvind Kumar^{2,4}

¹*Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, D-79104, Germany,*

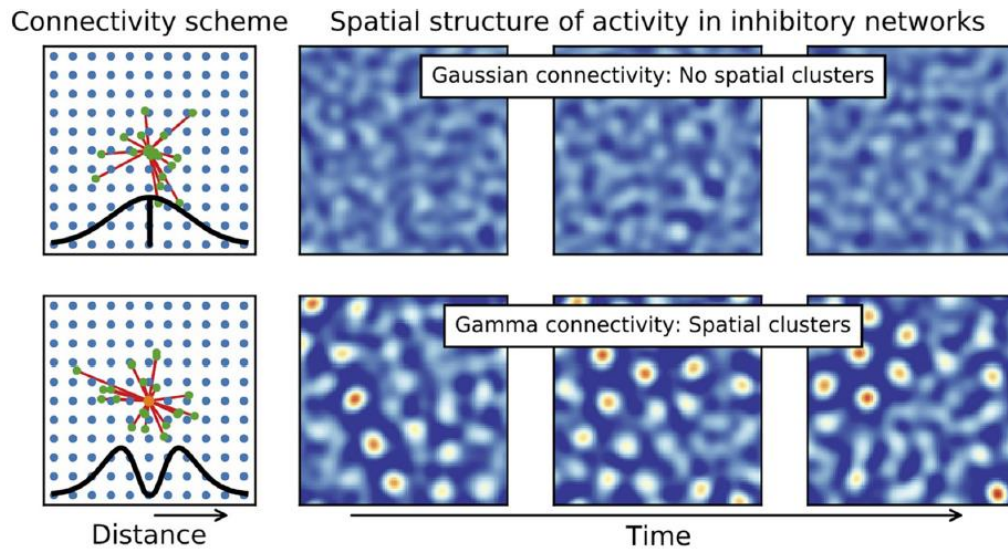
²*Bernstein Center Freiburg, University of Freiburg, Freiburg, D-79104, Germany,*

³*Institute of Neuroscience and Medicine (INM-6), Institute for Advanced Simulation 4 (IAS-6), Research Centre Jülich, Jülich, D-52428, Germany, and*

⁴*Department of Computational Science and Technology School of Computer Science and Communication, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, SE-100 44, Sweden*

摘要：纹状体是基底神经节的主要输入核。表征纹状体活动动力学对于理解动作选择、启动和执行的机制至关重要。在这里，我们研究了空间网络连通性对纹状体活动时空结构的影响。我们表明，具有非单调变化的距离相关连接（根据伽马分布）的纹状体网络可以表现出广泛的时空动态，范围从空间同质、异步不规则(AI)活动到具有稳定、空间局部活动的状态颠簸，如“赢家通吃”（WTA）动态。在这些方案中，不稳定的活动颠簸[过渡活动(TA)]方案与实验观察到的时空活动动力学和纹状体中的神经元组装非常相似。相比之下，具有单调递减距离相关连接（以高斯方式）的纹状体网络只能表现出 AI 状态。因此，鉴于观察到纹状体中空间紧凑的神经元簇，我们的模型表明纹状体投射神经元之间的循环连接应该是非单调的。在帕金森病等脑部疾病中，皮质输入增加和纹状体放电率增加与刺激敏感性降低有关。与此一致，我们的模型表明，强大的皮质输入驱动纹状体进入 WTA 状态，导致低刺激敏感性和高可变性。相比之下，AI 和 TA 状态显示出较高的刺激敏感性和可靠性。因此，基于这些结果，我们建议在健康状态下，纹状体在 AI/TA 状态下运行，而多巴胺的缺乏会将其推入 WTA 状态。

关键词：基底节；抑制网络；神经元组装；帕金森病；纹状体



意义声明:最近的研究结果表明,纹状体活动是在空间紧凑的神经元簇中组织的。在这里,我们表明纹状体投射神经元应该具有非单调变化的距离依赖性连接,以获得纹状体中的空间局部活动模式。在纹状体网络可以显示的不同状态中,异步-不规则和过渡活动状态与健康状态下的纹状体活动非常相似。相比之下,在帕金森病中观察到的强皮层输入驱动网络进入赢家通吃状态,其中纹状体失去其刺激敏感性。因此,我们的模型对纹状体中的空间网络连通性进行了具体预测,并提供了关于纹状体如何从健康状态转变为帕金森病状态的新见解。

1、引言

基底神经节(BG)是位于前脑底部的一组细胞核。BG 对于自主运动控制、决策、程序学习和各种认知功能等关键功能至关重要。纹状体作为 BG 的主要输入阶段在 BG 相关的脑功能和功能障碍中起主要作用。与许多其他皮层下结构一样,纹状体是由来自新皮层 (Wall 等, 2013)、丘脑 (Smith 等, 2009a) 和海马多个区域的兴奋性输入驱动的抑制性神经元网络。纹状体的输出直接投射到苍白球 (GP)并在 BG 中形成两条主要的功能途径,即“通过”和“不通过”途径。这些途径的相互作用形成了诸如动作选择、启动和执行等功能的基础(Albin 等, 1989)。

实验数据表明,持续活动中的纹状体放电率非常低 (1Hz; Mahonetal., 2004; Gageetal.,2010), 30%的纹状体投射神经元的放电率显著增加 ($\approx 10 - 20$ 赫兹; 泡菜和劳巴赫, 2009; 盖奇等人, 2010; 阿德勒等人, 2012)。然而,尚不清楚纹状体的稀疏和低射速任务相关活动是如何在空间和时间上组织起来的,以塑造 GP 的活动以启动动作选择。

最近对纹状体中尖峰活动的时间(Adleretal.,2013)和空间(Barberaetal.,2016)聚类的观察表明,纹状体活动可能是在神经元组的瞬时共激活中组织的。这种共激活的神经元群可以称为神经元集合体(NA)。这种 NAs 可以有效地增加纹状体神经元对下游网络的抑制作用。然而, NAs 出现在纹状体中的条件尚不清楚。

在动力系统的框架内, NA 型活动状态可能是“无胜者竞争”(WLC; Rabinovich 等人, 2001)的结果,也可能是异步-不规则(AI)活动之间的噪声驱动过渡状态。状态和“赢家通吃”(WTA)状态。尽管这种瞬态 NA 出现的机制尚不清楚,但外部输入和纹状体投射神经元之间的循环连接的异质性是现有瞬态 NA 模型的共同特征(Humphries 等人, 2009; Ponzi 和 Wickens, 2010; Angulo-Garcia 等人, 2015)。

在这里,我们研究了纹状体大规模网络模型中 NA 的存在,其中神经元以距离相关的方式连接。我们解决了两个关键问题:(1)网络连接的结构如何定义正在进行的活动动态的全部内容?(2)在什么条件下,与任务相关的输入可以修改这些正在进行的活动动态?

具体来说,我们考虑了两种性质不同的空间连接分布,其中任何两个神经元之间的连接概率随神经元之间的距离而变化:单调下降(根据高斯分布)或非单调变化(根据伽马分布; Rinzel, 1998)。使用网络模拟和数学分析,我们表明网络中的空间结构化活动只能出现在非单调形状的连接内核中。在具有单调变化连接内核的抑制网络中,网络活动仍然是人工智能。只有具有非单调变化连接内核的网络才能表现出不同的活动机制。弱背景输入或高输入方差会导致非结构化 AI 活动,而更强的背景输入或低输入方差会导致稳定的动态(例如 WTA)。对

于中等强度的输入，网络活动组织成不稳定的空间颠簸[过渡活动(TA)]，类似于实验观察到的 NAs(Adleretal.,2013;Barberaetal.,2016)。最后，我们描述了刺激反应特征如何受到网络正在进行的活动状态的影响。我们表明，只有 AI 和 TA 状态支持可靠的刺激响应，并且刺激引起的成对相关变化在 TA 状态中最大，尤其是对于弱刺激。

这些结果有助于我们更好地理解纹状体和其他主要抑制性皮层下网络（如杏仁核和小脑）中的信息处理。此外，我们的模型为帕金森病(PD)等脑部疾病的神经元机制提供了新的见解。例如，WTA 状态的属性与 PD 中观察到的活动之间的高度相似性（Costa 等，2006）导致假设 PD 可能是从 AI 或 TA 到 WTA 状态的过渡。

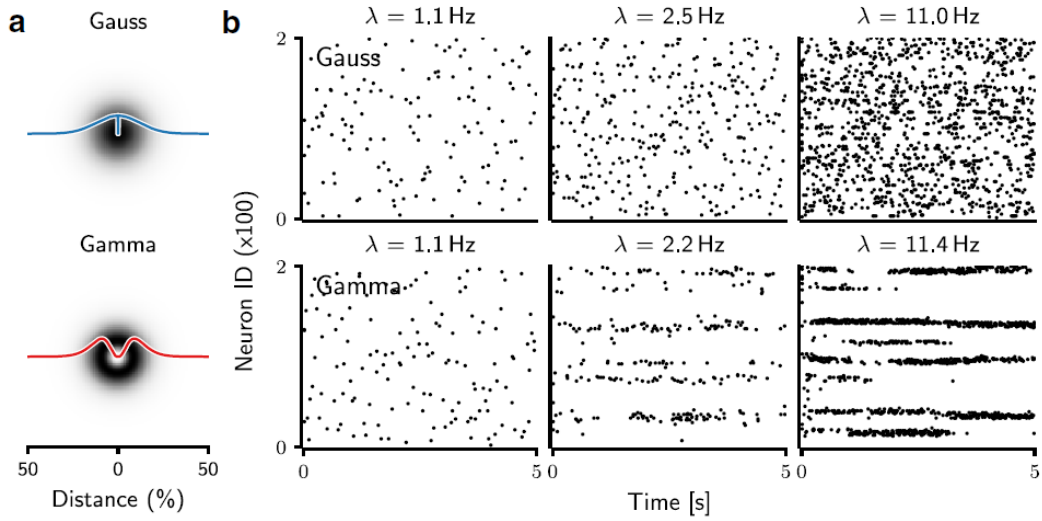


图 1. 具有伽马分布（顶部）和高斯分布（底部）连接的网络的尖峰活动。(a) 神经元之间的连接概率，作为归一化到网络全尺寸的神经元之间距离的函数。(b) 10,000 个神经元中的 200 个在网络的不同平均放电率下的尖峰活动示例。随着背景活动的增加，高斯网络的尖峰活动保持不规则，突发性行为增加。相比之下，伽马网络表现出短暂或持续的爆发行为和尖峰活动的局部同步。

2、材料和方法

2.1 神经元模型

网络中的神经元被建模为“泄漏集成和发射”（LIF）神经元。我们特意选择了这个简单的神经元模型，以确保观察到的网络动态是所研究的连接配置文件的结果，而不是更复杂神经元模型的内在动态。LIF 神经元的阈下膜电位动力学由下式给出

$$C_m \times \frac{dv}{dt} = -g_L \times [v(t) - E_L] + I(t). \quad (1)$$

突触被建模为电导瞬变。响应单个突触前尖峰的瞬态电导变化的时间分布被建模为 α 函数。抑制网络（如纹状体）内的反复连接性弱且稀疏（Tepper 等人，2004；Taverna 等人，2008；Planert 等人，2010）。我们调整了突触电导以获得弱突触，使得单一抑制性突触后电位(IPSP)在保持电位为 -44.0mV 时的振幅为 0.8mV ，而兴奋性突触后电位(EPSP)的振幅为 1.6mV 保持电位为 -70.0mV 。表 1 总结了各种神经元和突触参数。我们尽可能使用与纹状体网络相对应的参数(Yimetal.,2011)。

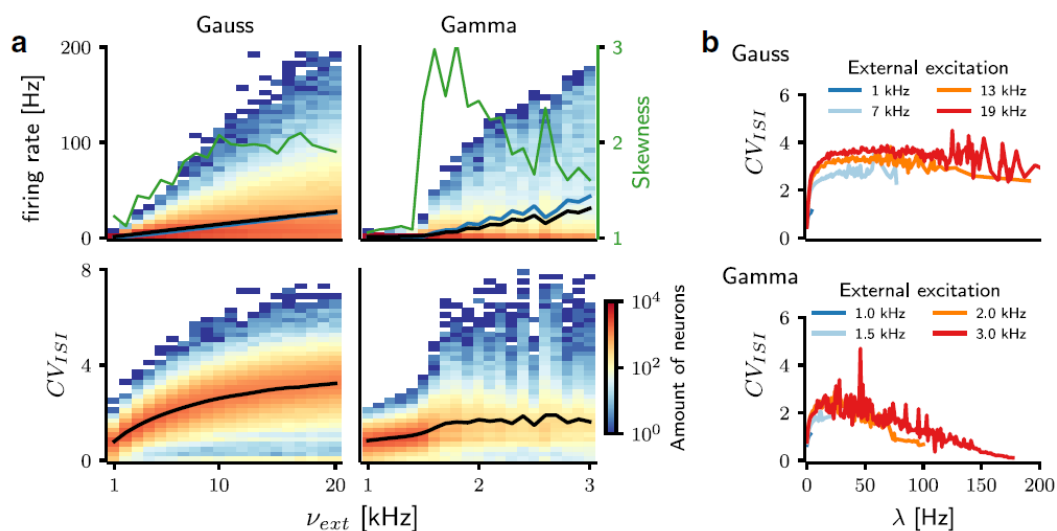


图 2. 具有不同连接配置的网络中的尖峰模式分析。a, 作为高斯（左）和伽马（右）网络的背景输入强度 (ν_{ext}) 的函数, 平均发射率 (顶部) 和变异系数 (CVISI; 底部) 的分布。在高斯网络中, 增加 ν_{ext} 导致和 CVISI 的分布稳步扩大, 对于大部分神经元来说, 其趋向于值 3。相比之下, 在伽马网络中, 和 CVISI 的分布从相对较低的水平迅速广泛分布 (1.5 kHz) 向上。Gamma 网络显然比 Gaussian 网络更令人兴奋。绿色迹线表示两个网络中发射率的偏度。黑色和蓝色痕迹分别指的是平均发射率和发射率分布的标准偏差。b, 尖峰模式的不规则性 (CVISI) 与平均发射率之间的关系。迹线的颜色代表背景输入速率。在高斯网络 (上) 中, 较高的神经元往往表现出较高的 CVISI, 而在伽马网络 (下) 中, 它们往往表现出较低的 CVISI。

2.2 网络架构

我们考虑了 10,000 个抑制性神经元的群体。神经元被放置在一个 100×100 的网格上并折叠成一个圆环以避免边界效应。网格网络中相邻节点之间的距离为 10m 。每个神经元向网络内的其他神经元发送 1000 个抑制性循环输入 (即 10% 的总连接概率), 模仿大多数生物抑制性网络中的稀疏连接。我们在网络中没有实现自连接, 并且允许神经元在它们之间形成多个连接。

为了实现依赖于距离的连接, 我们选择了两个质量不同的空间剖面 (Rinzel, 1998)。对于第一种类型的连接, 我们假设依赖于距离的连接概率作为距离的函

数单调下降。为了实现这种连通性，我们使用高斯分布来模拟连通性依赖于距离的下降（图 1a，顶部）。我们将这种网络类型称为高斯网络。

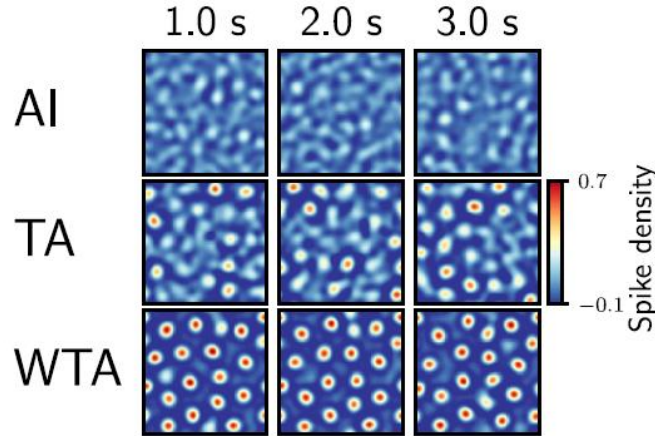


图 3. 伽马网络的凹凸活动状态的表征。凹凸活动的 2D 模式 (100 100 个神经元) 的时间序列快照，通过墨西哥帽过滤增强对比度。通过对 100 ms 内的神经元活动求和来测量每一帧。三个活动快照 (列) 相隔 1 秒。每行显示了三种不同数量的外部输入的三种代表性伽马网络状态。AI: 外部输入 1kHz; 没有观察到碰撞活动，网络活动仍然嘈杂。TA: 外部输入 1.5 kHz; 网络处于不稳定状态，在嘈杂的活动中会短暂出现几个颠簸。WTA: 外部输入=3 kHz; 该网络在整个网络中形成了大部分持久的颠簸。

对于第二种类型的连通性，我们假设依赖于距离的连接概率作为距离的函数非单调变化。最近的实验数据表明，纹状体中成对的中型多刺神经元(MSN)之间的连接性可能确实会随着距离的变化而发生非单调变化 (Fujiyama 等人, 2011; López-Huerta 等人, 2013)。为了实现这种连通性，我们使用伽马分布来模拟连通性中依赖于距离的变化 (图 1a，底部)。我们将这种网络类型称为伽马网络。

单个神经元的出度固定为 1000 个神经元。在我们的网络中，目标神经元位于均匀间隔的网格 (100100) 上，每个神经元索引可以通过其在网格图上的坐标来计算。此外，每个目标神经元也可以通过极坐标中的角度和半径来识别：

$$\begin{aligned} x &= r \times \sin(\phi) \\ y &= r \times \cos(\phi) \\ idx &= x \times ncol + y \end{aligned}$$

其中 x 和 y 是网格位置的坐标， idx 是目标神经元的索引， $ncol100$ 是网络在二维之一中的大小。为了识别 1000 个目标，我们从均匀分布中提取， r 从高斯或伽马分布中提取。这种方法比基于成对距离决定连通性要快得多，但只能在神经元排列在网格上时使用。

为了适当地比较这些不同的网络类型，我们确保连接权重和度分布在两种网络类型中是相同的。

2.3 持续/背景兴奋性驱动

所有神经元都接收到模拟纹状体全球持续活动的背景兴奋性输入。外部驱动由具有固定发射率的不相关同质泊松型尖峰序列建模。每个神经元都接收到这种脉冲序列的独立实现，从相同的底层泊松过程获得。泊松型尖峰列车的速率系统地变化，以研究抑制网络的不同动态状态。

2.4 刺激

为了测量每个动态状态下外部刺激对网络活动的影响，我们在上述背景输入之上用外部刺激刺激了网络。将刺激提供给 45 个神经元的子集。为了以空间方式分布受刺激的神经元，我们定义了一个大小为 3030 个神经元的感兴趣区域 (ROI)。在 ROI 中，我们将一个位置定义为根据二维(2D)高斯分布（：2 个网格点）选择的受激神经元的中心。外部刺激被建模为向选定神经元注入直流电。刺激呈现持续 1 秒，其幅度系统地在 0 到 150pA 之间变化。为了收集足够的数据进行进一步的统计分析，每个刺激都向其分配的神经元子集呈现 20 次。

为了估计当一个刺激紧接着另一个刺激时响应幅度和试验变异性如何变化，我们用两种不同的外部刺激扩展了网络模拟。这两个外部刺激中的每一个都提供给 45 个神经元的两个不重叠子集。在 ROI 中，如上所述，我们定义了两个相隔 10 个网格点的位置。使用这两个位置作为中心，根据 2D 高斯分布（：2 个网格点）选择受刺激的神经元。两种刺激交替呈现，每次刺激呈现持续 1s，间隔 2s。因此，这两种刺激仅在目标神经元方面有所不同。其他属性（强度、持续时间）相同。

2.5 网络动态的表征

网络活动状态的特征是基于使用标准描述符的尖峰活动：放电率和尖峰间隔的变异系数(CVISI)，后者用于测量单个神经元尖峰的不规则程度 Kumar 等人。(2008b)。

2.6 活动颠簸的计数和持续时间

我们从所有神经元的脉冲序列记录中构建了一系列二进制矩阵，表示网络活动在每个 100 毫秒的分离时间窗口上的 2D 映射（100100 个神经元）。为了增强空间对比度，这些矩阵与二维“墨西哥帽”形核（Ricker 小波）进行卷积。帽子的大小取自对凹凸大小的估计（图 4b 和 5）。墨西哥帽子内核的积分设置为零，以确保过滤后的活动对于不同的输入具有可比性。此外，卷积核的正负部分的积分分别设置为 1 和 -1。在将网络的空间活动（在 100 毫秒窗口中测量）与墨西哥帽子内核进行卷积后，我们对生成的图像进行阈值化以识别高活动的补丁。将每个补丁的中心作为单个凸起的位置。然后使用单个凸起的位置来计算凸起的数

量并确定神经元与单个凸起的从属关系。最后，使用时间合并凹凸跟踪器来分析凹凸的寿命，通过在随后的时间范围内找到凹凸质心的相似位置来确定。

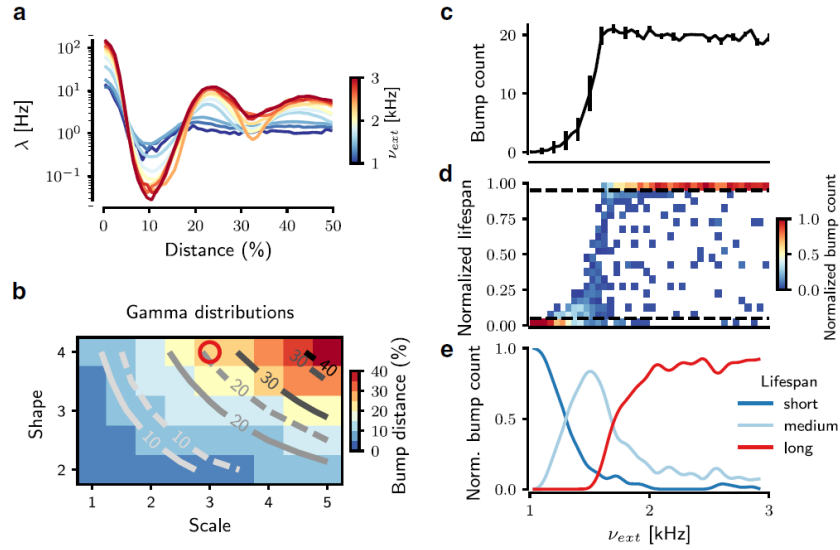


图 4. 伽马网络中碰撞活动的量化。a, 网络尖峰活动的空间自相关, 显示每个凹凸的平均发射率 (λ) 作为从归一化到网络全尺寸的集群质心的距离的函数。不同的颜色代表背景激发的强度。b, 各种伽马分布中凸点之间的距离及其数值模拟和平均场方程之间的比较。背景颜色是从网络模拟数据测量的凹凸距离。实线显示了碰撞距离的分析估计结果; 虚线表示从网络模拟中估计的凹凸距离。伽马分布连接的参数用于尖峰网络模型 (红色圆圈)。在图 5 (c-e) 中也观察到了活动颠簸的空间表示。这些子图显示了整个模拟过程中的碰撞计数及其相对寿命, 作为背景外部激励 (ν_{ext}) 的函数, 它调节了碰撞活动的性质。c, 随着 ν_{ext} 的增加, 凸起的数量以 S 形方式增加。对于更高的扩展, 由于有限空间图的容量有限, 凸起的数量会饱和。凸块计数的误差条表示仿真时间内凸块计数的标准偏差。d, bumps 的寿命反映了 bumps 的动态状态: 较短的寿命反映了 TA 动态, 而较大的寿命表明 bump 活动稳定, 反映了 WTA 动态。通过增加 ν_{ext} , 寿命的分布从短期转向长期。纵坐标表示寿命, 归一化为整个模拟的持续时间 (10 秒), 个别颠簸。因为每个动态状态 (TA, WTA) 的平均颠簸计数不同, 我们将颠簸计数的颜色条归一化为各个状态下的平均颠簸计数。e, 寿命分布分为三组 (d 中的虚线)。凸起的长 (红色迹线) 外观反映了凸起活动的 WTA 状态, 而凸起的短 (蓝色迹线) 外观反映了凸起活动的 TA 状态。在这两种状态之间, 网络处于高度不稳定状态, 其特点是寿命分布更广泛 (浅蓝色迹线)。

2.7 刺激反应的表征

为了估计外部刺激对网状体持续活动的影响, 我们分析了 ROI (大小为 3030 网格) 中受刺激神经元的活动。为了表征外部刺激对网络活动动态的影响, 我们测量了平均触发率、网络响应的逐次试验变异性以及网络尖峰活动的成对相关谱。为了估计受刺激神经元的诱发反应是否可以从背景中辨别出来, 我们测量了

$$\Delta \text{response} = \frac{\text{evoked firing rate}}{\text{background firing rate}}$$

对于每个刺激。使用 Fano 因子(FF)对试验变异性进行量化, 该因子定义为受刺激神经元反应的方差与平均值的比率。

估计单个神经元活动的相关谱。使用 100ms 的矩形箱对神经元尖峰活动进行分类。我们测量了正在进行的和刺激诱发的活动的试验平均值的相关谱。

2.8 模拟工具

尖峰神经网络的所有模拟均使用 NEST 模拟软件(Gewaltig 和 Diesmann, 2007) 进行。动力学方程以 0.1ms 的固定时间分辨率进行积分。使用科学库 SciPy(<http://www.scipy.org>)和 NumPy(<http://www.numpy.org>)使用 Python 分析模拟数据, 并使用绘图库 Matplotlib(<http://matplotlib.org>)进行可视化。

3、结果

纹状体中的神经元活动由丘脑和皮质兴奋性输入维持。在纹状体的随机连接抑制网络模型中, 反复抑制和外部兴奋性输入的水平定义了网络的动态状态和刺激响应特性 (Brunel 和 Hakim, 1999; Ponzi 和 Wickens, 2010; Yim 等人) ., 2011 年; Angulo-Garcia 等人, 2015 年)。在这里, 我们通过研究空间连通性对纹状体网络活动的动态状态和刺激响应特性的影响来扩展这项早期工作。为此, 我们使用了使用神经场方程的分析计算和具有 10,000 个尖峰神经元的生物现实的大规模抑制网络模型的数值模拟。

在我们的网络模型中, 任何两个神经元之间的空间连接概率分布可以作为神经元之间距离的函数单调或非单调地变化。为此, 我们为空间连接使用了两个不同的内核: 在 Gamma 网络中, 连接概率的非单调距离相关变化被建模为 Gamma 分布[偏心抑制(Rinzel,1998); 图 1a, 顶部], 而在高斯网络中, 连接概率作为神经元之间距离的函数以高斯方式单调下降[中心抑制(Rinzel,1998); 图 1a, 底部]。

3.1 发放率和尖峰活动的不规则性

首先, 我们确定了根据高斯形 (图 1a, b, 顶部) 和伽马形 (图 1a, b, 底部) 连接的网络中尖峰活动的发射率和不规则程度连接配置文件。正如预期的那样, 两种网络类型的平均触发率随着背景的增加而增加

兴奋性输入 (分机; 图 1b)。然而, 比较相似平均输出速率下的网络活动, 网络的活动模式在连接配置文件中有所不同 (图 1b)。伽玛网络显然比高斯网络对背景输入速率 (ext) 的变化更敏感 (图 2a, 黑色轨迹)。因此, 对于低得多的外部输入范围, 伽马网络已经实现了与高斯网络相同的平均发射率范围 (ext; 图 2a, 黑色轨迹)。这表明伽马形空间连接内核增加了网络活动对背景输入变化的敏感性。

此外，这两种网络类型在神经元上的放电率分布（图 2a，顶行）和尖峰时间不规则性（CVISI；图 2a，底行）方面存在很大差异。我们比较了一系列外部输入的输出发射率分布，这些输入产生了相同的输出发射率范围。网络中的反复抑制确保即使对于非常强的背景输入，也只有少数神经元可以以高速率尖峰，而大部分神经元以相对较低的速率尖峰，导致发射率的正偏分布。对于高斯网络，随着背景输入的增加，神经元放电率分布的平均放电率()和标准偏差()和偏度()单调增加（图 2a，右上）。相比之下，在 Gamma 网络中，两者均非单调增加，但发射率分布的偏度作为背景输入率的函数以非单调方式变化（图 2a，右上）。这表明非单调变化的连接配置文件会导致网络中触发率的更多样性，并且对于中等数量的背景输入，触发率的多样性最大化。

有趣的是，在高斯网络中，神经元的 CVISI 随着其放电率的增加而单调增加。平均 CVISI>1 表明大多数高射速神经元突然爆发（图 2b，顶部）。因为我们使用了 LIF 神经元，所以网络活动的爆发是由反复抑制而不是内在的神经元特性引起的。在高斯网络中，连接概率仅在给定神经元附近的一个小范围内达到峰值，从而降低了有效的循环抑制并允许神经元在一段时间内保持其高放电率。然而，外部输入的波动（建模为泊松脉冲序列）可以迅速将高速活动从任何一个神经元切换到另一个神经元，从而产生由短暂的突发和暂停组成的脉冲模式。

相比之下，在 Gamma 网络中，只有具有中等输出放电率的神经元显示 CVISI>1（图 2b，顶部）。具有非常高的放电率(100Hz)的神经元以有规律的方式尖峰(CVISI0.5)。如此小的 CVISI 意味着网络在所谓的均值驱动状态下运行 (Brunel,2000)，其中背景输入足够强以保持神经元的自由膜电位高于峰值阈值。在输出放电率(50Hz)的生理范围内，两种网络类型的神经元都引发了脉冲爆发，但高斯网络中的 CVISI 几乎是 Gamma 网络中的两倍。

3.2 网络活动的空间结构

接下来，我们在分析中包含了有关神经元的空间信息，并描述了两种网络类型的空间活动模式。对尖峰栅格的目视检查（图 1b）表明，在高斯网络中，网络活动的结构在空间上保持均匀，即使对于非常高的背景输入率（ext）也是如此。相反，当增加伽马网络中的背景输入速率时，活动被限制在局部集群中，导致空间周期性活动颠簸。当我们将神经元活动呈现为 2D 表面时，空间结构变得更加明显（图 3 和 4a）。根据背景输入强度，观察到三种质量不同的网络活动状态。在 AI 状态下，神经元以低速率突增，并且活动或多或少均匀地分布在整个网络中（图 3，顶行）。对于非常强的背景输入，网络活动组织成空间周期性和时间稳定的凹凸结构（图 3，底行）。这种状态类似于 k-WTA 状态 (Hutt 和 Atay，

2005)。在两者之间，对于中等输入，凸起结构是非周期性和不稳定的（图 3，中间行）。我们将此状态称为转换活动（TA）。

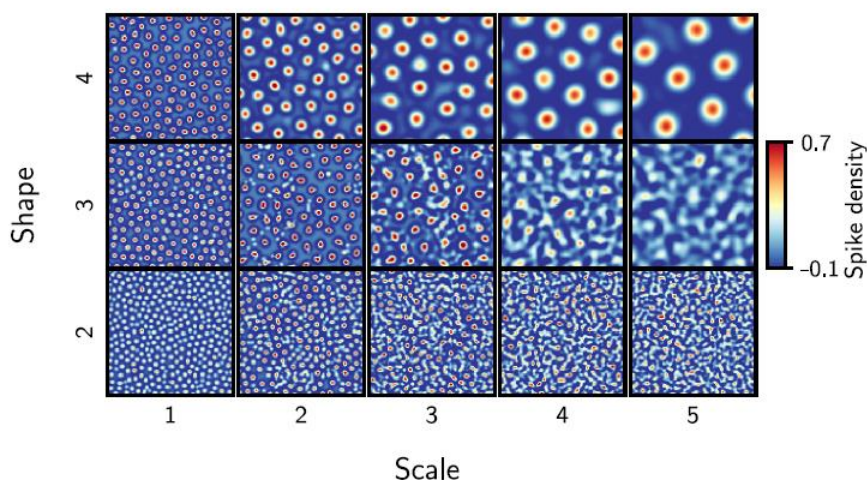


图 5. 不同伽马分布的凹凸活动模式空间图。通过墨西哥帽子过滤增强对比度的快照，针对伽马连接配置文件的不同参数（形状、比例）的凹凸活动的 2D 模式（100 100 个神经元）定义了凹凸的大小和凹凸之间的距离。外部泊松激发（ext）的速率设置为 5 kHz，以获得具有不同伽马分布的网络中的 WTA 状态。

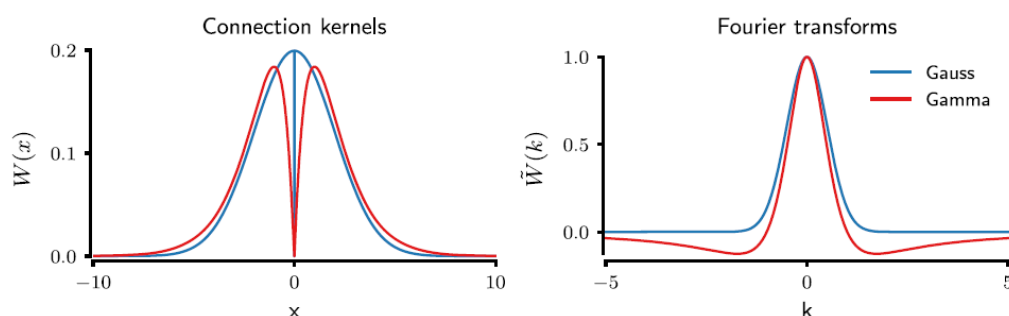


图 6. 连接配置文件的分析描述。图表分别显示了伽马（红色）和高斯（蓝色）连接核的空间连接分布（左）及其傅里叶变换（右）作为神经元和波数之间距离的函数。请注意，空间连通性剖面对于两个连通性内核都保持正值。然而，它们的傅立叶变换表现不同：高斯核保持正数，而伽马核对较大（绝对）波数取负值。

为了更好地描述活动颠簸的出现和伽马网络中的这三种动态状态，我们测量了活动颠簸的数量、大小和寿命。为了可靠地识别颠簸，我们设计了一种颠簸检测算法（参见方法）。首先，我们测量了作为距凸起中心距离的函数的平均发射率。对于弱输入，平均网络活动衰减并达到基线水平，与凹凸中心的距离增加。然而，对于更强的输入，不仅凸起中的放电率增加，而且活动的空间周期性性质也变得更加明显（图 4a）。

随着背景输入速率，凸起的数量以 S 形方式增加（图 4c）。对于强输入（ $V_{ext} > 1.7 \text{Kspikes/s}$ ），颠簸是稳定的：在模拟开始时开始尖峰的神经元在整个模拟中保持活跃（图 4d, e, 红色迹线）。对于弱输入（ $V_{ext} < 1.2 \text{Kspikes/s}$ ），出

现的几个颠簸只持续了很短的时间（图 4d, e, 蓝色迹线）。对于中等范围的输入速率（ $1.2 < \text{ext} < 1.7 \text{Kspikes/s}$ ），凸起显示出广泛的寿命（图 4d, e, 浅蓝色迹线）。

对网络活动的分析表明，对于弱背景输入，伽马网络表现出随机的非结构化活动，而对于强背景输入，则表现出稳定的周期性碰撞活动。稳定的颠簸活动类似于在根据空间高斯连接分布相互连接的兴奋性和抑制性神经网络中观察到的周期性颠簸活动（Mehring 等人, 2003; Roxin 等人, 2005; Kumar 等人, 2008a）。这就提出了一个问题，即为什么具有伽马型连接分布的抑制网络表现出空间凹凸活动模式，以及为什么具有高斯分布连接分布的网络没有。

3.3 凹凸状态出现的必要条件

为了理解为什么伽马型连接分布表现出空间凹凸活动而高斯连接分布没有，我们使用神经场方程研究了空间互连抑制神经元的动态状态（Ermentrout, 1992; Hutt 和 Atay, 2005）。为简单起见，我们首先为具有圆形边界条件的一维网络制定神经场方程。结果也适用于具有环形折叠边界条件的二维网络，因为我们正在考虑均匀和各向同性的情况。连续极限中的平均膜电位 $v(x,t)$ 由下式给出

$$\frac{\partial v(x,t)}{\partial t} = -v(x,t) - \int_{-\infty}^{\infty} f(v(y,t))W(x-y)dy + I(x,t), \quad (2)$$

其中 $W(x)$ 表示空间连接分布， $f(v)$ 表示神经元传递函数，将平均膜电位映射到输出放电率。在不失一般性的情况下，我们使用了归一化的连接配置文件 $W(x)$ ，并且选择了缩放参数，使得绝对连接强度被吸收到 $f(v)$ 中。神经元的背景输入由 $I(x,t)$ 表示。对于网络，固定且空间均匀的解 $v(x,t)=v_0$ 常数是方程的解。(2) 对于恒定的背景输入 $I(x,t)=I_0$ 。这里， v_0 由隐式方程给出

$$\frac{\partial v_0}{\partial t} = -v_0 - f(v_0) + I_0 = 0. \quad (3)$$

为了研究这种均匀解的稳定性，我们考虑了 v_0 周围的小扰动 $v(x,t)$ 并将方程 (2) 中的传递函数线性化。减去等式 (3) 后，这产生

$$\frac{\partial v(x,t)}{\partial t} \approx -v(x,t) - \int_{-\infty}^{\infty} f'(v_0)v(x,t)W(x-y)dy. \quad (4)$$

这里和余数中 $f'(v_0)$ 用作简写符号。在傅里叶域中，这个表达式简化为

$$\frac{\partial \tilde{v}(k,t)}{\partial t} \approx -\tilde{v}(k,t) - f'(v_0)\tilde{v}(k,t)\tilde{W}(k), \quad (5)$$

v 表示关于空间的傅里叶变换。我们现在可以获得特征值：

$$\zeta = -1 - f'(v_0)\tilde{W}(k). \quad (6)$$

当特征值为正时，小扰动不会消失，表明动力学不稳定。假设传递函数 $f(v_0)$ 的斜率总是非负的， $\tilde{W}(k)$ 中的负值是正特征值的必要条件，因此也是空间周期性活动颠簸的必要条件。在纯抑制网络中，这种条件可以通过偏离中心的抑制核来满足，例如研究中的伽马核，或者，例如，在零附近对称排列的两个高斯分布的混合。尽管对于生物学上似是而非的连接内核，偏心抑制（即非单调内核）满足此条件，但应注意这不是必要条件。例如，在零附近的盒形核的傅里叶变换在非零频率处取负值，因此原则上可以生成凹凸状态。

对于伽马分布形状的连接核，

$$W(x) = \frac{x^{n-1}e^{-x/\theta}}{2\Gamma(n)\theta^n}, \quad (7)$$

在形状参数 n 和尺度参数 θ 的情况下，当傅里叶变换 $\tilde{W}(k)$ 取负值时， $n > 1$ 可以满足正特征值的条件（图 6，右）。相比之下，高斯核傅里叶变换为另一个高斯核，它从不取负值（图 6，左），因此，具有高斯型连通性分布的纯抑制网络不显示任何空间周期性凹凸活动。当特征值为负时，网络活动在空间上保持均匀，类似于在高斯网络和伽马网络中观察到的 AI 状态（图 1c）。

方程 (6) 还揭示了在固定速率 $f(v_0)$ 下传递函数的斜率是控制特征值的重要因素。对于正特征值，它需要足够大。也就是说，需要满足以下条件：

$$f'(v_0) > [\min_k \tilde{W}(k)]^{-1}. \quad (8)$$

这里， $f(v_0)$ 受许多因素控制。例如，突触权重的增加（例如，皮质纹状体、MSN 到 MSN，以及快速尖峰中间神经元到 MSN）会增加 $f(v_0)$ 并且可以使网络跨越分叉。同样，增加背景输入率也会增加斜率 $f'(v_0)$ ，因为模拟网络中 LIF 神经元的传递函数对于低放电率是凸的（Burkitt, 2006）。也就是说，循环突触强度的增加和背景输入速率的增加都可以导致从空间均匀放电到周期性组织的凹凸解决方案的转变。

该分析表明，由恒定输入 $I(x)$ 驱动的抑制网络的活动有两个稳定的解决方案：对于弱输入，静止状态是空间均匀的（AI 状态；图 3，顶行），而对于强输入时，静止状态是空间周期性的（WTA 状态；图 3，底行）。当网络由噪声输入驱动或神经元具有不相等数量的突触（由于随机连通性）时，两个稳定解决方案之间的过渡是平滑的（TA 状态；图 3，中间行）。分析计算的这一结果与数值网络模拟（图 1 和 4）一致，其中噪声通过连通性和泊松型尖峰列车作为外部背景输入引入网络。

除了说明空间周期性凸块解决方案出现的条件外，方程式。(6) 使我们能够估计颠簸之间的距离。出现的空间周期解的波数近似地由最小化伽马核 (7) 的傅里叶变换形式的波数 k_c 给出。这个临界波数 k_c 由下式给出

$$k_c = \arg \min_k \tilde{W}(k) = \frac{\tan \frac{\pi}{n+1}}{\Theta} . \quad (9)$$

这意味着凸块之间的间距将随着伽马函数的形状 (n) 和比例参数 (Θ) 的增加而增加 (图 4b, 虚线)。我们通过系统地改变连接内核的两个参数在数值模拟中证实了这一点 (图 5)。我们发现, 实际上, 分析近似值与网络模拟中测量的凸块间距离的估计值非常匹配 (图 4b)。

3.4 正在进行的活动状态对刺激反应的影响

我们确定的三种不同的网络状态是通过改变网络的全局输入获得的, 因此, 这些状态可以被认为是网络活动的可能持续状态, 即当动物没有从事特定任务时。为了了解当任务相关活动在这三种正在进行的活动状态之一中运行时如何在纹状体中表示它, 我们交替地选择性地刺激了位于网络中空间非重叠区域的两个不同的神经元子集 (刺激 A 和 B; 图. 7a; 参见方法) 并测量刺激反应。

在 AI 状态下, 网络瞬间响应刺激并随着输入的变化切换到不同的空间模式 (图 7a, 顶行)。在这种状态下, 正在进行的活动没有颠簸; 因此, 刺激创造了新的颠簸。在作为持续状态的 TA 中 (图 7a, 中间行), 外部刺激改变了已经存在的凹凸模式。两种刺激的结果模式不同。相比之下, 在 WTA 状态下, 正在进行的活动已经显示出强烈的稳定颠簸, 并且外部刺激被证明不足以改变正在进行的颠簸模式 (图 7a, 底行), 除非它与现有的颠簸重叠 (例如, 刺激 B 在图 7a, 底行)。

为了量化不同持续活动状态下的纹状体反应, 我们测量了受刺激神经元平均放电率的变化 (反应, 图 7b) 和两种刺激的逐次试验变异性 (超过 20 次试验) (图 7c)。在 AI 和 TA 状态下, 外部输入引起了强烈的反应, 可以很好地从背景活动中辨别出来。正如预期的那样, 响应幅度随着刺激强度的增加而增加 (图 7b)。TA 状态下诱发反应的方差 (在整个刺激持续时间的试验中测量的反应) 高于 AI 状态, 但对于更强的刺激, 平均反应和试验变异性相似 (图 7b)。网络反应的诱发反应 (测量为 FF) 的时间分辨试验变异性在刺激开始时最大 (图 7c)。然而, 在稳定状态下 (在刺激存在的情况下) 响应的逐次试验变异性小于在持续状态下观察到的。相比之下, 在 WTA 状态下, 不仅反应在三个状态中最小, 而且在试验中变化也更大 (取决于刺激的位置)。对于强输入, 即使在 WTA 状态下也有可能引发强烈的可靠响应, 但该响应在很大程度上取决于刺激的位置,

例如，在我们测试的两个刺激中，只有刺激 B 会导致高响应（图 7b，底行）。此外，在 WTA 状态下，逐次试验的变异性也取决于刺激位置。对于刺激 A，WTA 状态下的 FF 在三个状态中最高（图 7c）。虽然刺激 B 的平均 FF（7）远低于 WTA 状态下刺激 A（25）的平均 FF，它仍然高于在 AI 和 TA 状态下测量的值。这些观察结果表明，诱发反应在 WTA 状态下的试验中比在 AI 和 TA 状态下的变化大得多。

总之，伽马网络中三个正在进行的网络活动状态的刺激响应特性表明，只有 AI 和 TA 状态提供了合适的底物来可靠地编码不同的外部刺激。相比之下，在 WTA 状态下，响应不仅取决于刺激幅度，还取决于输入的空间位置。当输入与现有的颠簸一致时，响应是可靠的并且可以从背景中辨别出来，否则响应是微弱的和不可靠的（例如，刺激 B）。

3.5 成对相关的调制在 TA 状态下是最大的

AI 和 TA 状态在刺激敏感性和反应可靠性方面相似（图 7）。然而，对诱发活动的进一步分析揭示了这两种网络状态之间的关键差异，这使得 TA 状态成为更适合刺激编码的持续活动状态。在 AI 状态下，微弱的外部刺激仅影响受刺激神经元的速率，因此对相邻神经元的影响很小。因此，诱发活动期间的相关谱略微正偏（图 8，左，浅蓝色迹线）。也就是说，虽然微弱的刺激可以在 AI 状态下引起活动反应，但相关性的范围基本上不受影响（图 8）。

相比之下，在 TA 状态下，即使是微弱的外部刺激也会产生新的活动颠簸，从而引入正相关和负相关（图 8，中间，浅蓝色迹线）。诱发活动中相关性的分布比在 AI 和 WTA 状态中观察到的要宽得多。也就是说，在 TA 状态下，即使是微弱的刺激也能够引起成对相关结构的巨大变化（图 8，中间，浅蓝色迹线）。这些相关性可能不仅在纹状体中有效，而且在外部和内部 GP 的下游也可能有效，这两者都具有高基线活性，需要抑制协调的纹状体抑制。此外，成对相关分布的变化也可用于区分刺激诱发的肿块和自发产生的肿块，否则无法仅根据发射率进行区分。

对于强外部刺激，AI 和 TA 状态的相关谱相似。然而，在 WTA 状态下，微弱的刺激不会在相关光谱中引起任何可见的调制（图 8，右，蓝色和浅蓝色迹线），只有非常强的输入才能触发相关光谱的微小变化。相关结构（图 8，右，红色和橙色迹线）。这些结果表明，尽管 AI 和 TA 状态都允许可靠和可辨别的刺激响应，但 TA 状态可能比 AI 状态更适合处理较弱的刺激，因为在 TA 状态下，相关谱已经可以通过非常弱刺激。

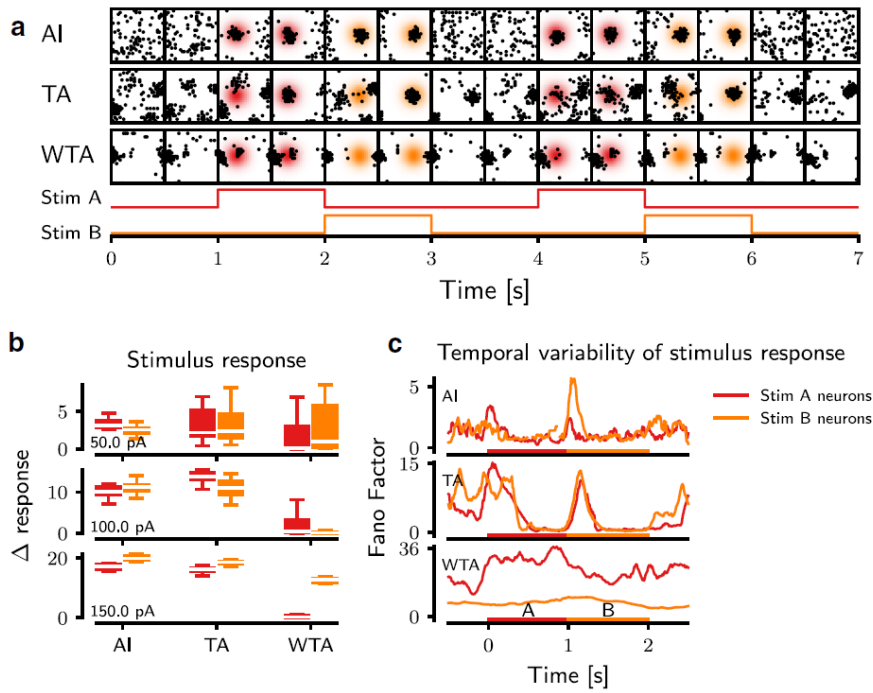


图 7. 网络动态对刺激响应的影响。a, 不同动态状态 (行) 的时间序列中显示的尖峰活动的空间分布。每帧显示来自 ROI (黑色方块) 的 30 30 个神经元的空间图, 时间窗口为 100 毫秒, 连续帧之间的间隔为 500 毫秒。梯度背景是受刺激神经元的概率区域, 它的颜色指的是一个刺激阶段。b, 在不同的持续颤颤状态 (AI、TA 和 WTA) 中, 受刺激神经元对其相应刺激 A (红色) 或 B (橙色) 的反应活性变化。每行代表刺激的强度 (50 - 150 pA)。较低的响应表明外部刺激对网络活动的影响较弱, 较低的活动方差反映了较高的响应可靠性。对于每个子面板, 白线是数据的中值。彩色框从 25% 到 75% 的数据延伸, 即该框包含 50% 的数据。晶须从数据的最小值延伸到最大值。c, 作为时间函数的受刺激神经元反应的时间变异性 (FF)。较低的 FF 表示刺激响应的可靠性较高。在 AI 和 TA 状态下, 在每次刺激开始时都观察到更高的 FF。相比之下, 在 WTA 状态下, 网络无法可靠地响应外部刺激。两个刺激阶段都显示在每个子面板的底部。

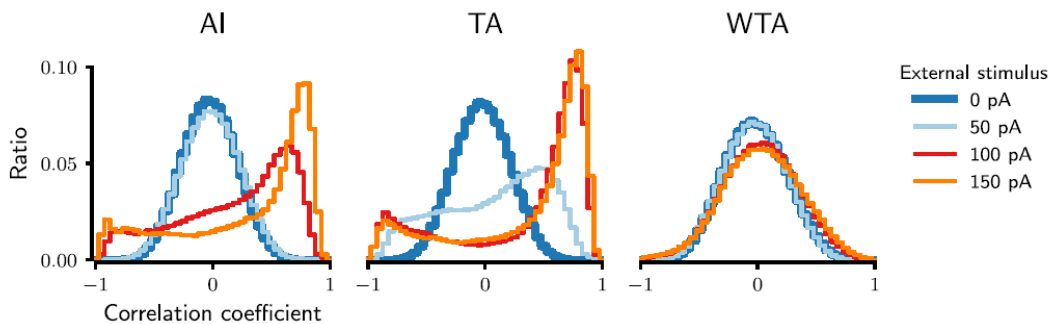


图 8. 网络动力学对成对相关谱调制的影响。不同的子图显示了三种动态网络状态 (AI、TA 和 WTA) 中网络活动的成对相关谱。不同颜色的迹线代表所选神经元上不同的刺激强度。与正在进行的活动 (蓝色) 中的相关谱相比, 调制 AI 状态中的相关性需要比 TA 状态中更高的激发。外部激励越强, 相关性越广泛地分布在 AI 和 TA 状态下的网络活动中。

4、讨论

在这里，我们研究了纹状体的活动动力学和刺激响应特性，作为具有不同空间连接分布的纯抑制网络。我们表明，非单调变化的空间连接分布可以导致纯抑制网络中空间结构化活动的出现。相反，当连接性作为神经元之间距离的函数而单调变化时，网络活动在网络上均匀分布，与背景输入相关。具体来说，我们已经表明，通过非单调形状的连接分布，纹状体网络可以表现出三种不同的活动状态：AI、TA 和 WTA 动力学。重要的是，在这三种不同的动态网络状态中，AI 和 TA 状态都具有可靠编码外部刺激的必要属性。在 AI 和 TA 状态之间，平均刺激反应是相似的；然而，TA 状态具有几个有趣的特性，使其成为动态更丰富、响应更灵敏的状态：(1) TA 状态的整体放电率分布比其他两种状态更偏斜（图 2a）；(2) TA 状态下 NA 的寿命比其他两种状态分布更广（图 4d）；(3) 在 TA 状态下，即使是微弱的刺激也能够改变成对相关的谱（图 8）。

具有空间连接结构 (Humphries et al., 2009) 或没有任何空间连接结构 (Ponzi and Wickens, 2010) 的纹状体样纯抑制网络中的瞬态 NAs 已被定义为在其时间放电率中显示出显着相关性的神经元组配置文件。此类 NA 及其成员神经元是通过对具有弱突触的稀疏连接、随机循环抑制网络模型中神经元的尖峰活动进行离线分析来识别的。在这样的网络中，发现 NA 随机分布在整个网络中，并且似乎涉及相互不连接的神经元 (Angulo-Garcia 等, 2015)。但是，此类组件可能不会影响下游网络，除非它们专门连接以共享其下游目标。此外，实验数据表明瞬态 NA 以空间紧凑的簇的形式存在 (Bar-bera 等, 2016)。在这里，我们扩展了之前的工作，并表明在类似纹状体的网络中存在空间紧凑的 NA 需要纹状体神经元之间的连接概率根据它们的距离以非单调方式变化。

以前，一些研究已经研究了具有距离依赖性连接的纹状体网络的动力学 (Wickens 等, 1995; Humphries 等, 2010)，尽管没有关注连接结构和连接结构的作用。外部输入。威肯斯等人。(1995) 表明，当纹状体神经元的连接被限制在一个小邻域时，网络可以表现出多个空间局部的、持续的颠簸（类似于 WTA 状态）。这种多重颠簸状态活动要求连接是对称的。连接中的任何异质性和不对称性都会导致行波或人工智能类型的活动。然而，那个网络非常小，连接概率在有限的距离上是固定的。汉弗莱斯等人。(2010) 使用从 MSN 的 3D 形态估计的距离相关连接性开发了一个更真实的纹状体模型。在结构上，该网络类似于我们在这里研究的伽马网络。然而，汉弗莱斯等人。(2010) 既没有研究作为输入函数的网络动力学，也没有研究网络结构和动力学之间的关系。我们的工作补充和扩展了这些先前的研究，重要的是，解释了外部输入和空间连通性剖面（高斯和伽马）的结构如何相互作用以塑造纹状体中空间紧凑活动簇的动态。

4.1 纹状体网络活动动态的相关性

在进行中的网络活动状态下，纹状体神经元相对安静，与任务相关的活动可以增加至 20 Hz (Gage et al., 2010)。最近，记录方法的进步使得能够同时记录 10-100 个神经元，使用行为动物的钙成像。对这种高密度纹状体神经元采样的分析表明，纹状体活动被组织为空间紧凑的共激活神经元簇（或 NA; Barbera 等人，2016; R. Costa, 个人交流）。早期在体外 (Carrillo-Reid 等人，2011 年) 和行为猴的任务相关活动 (Adler 等人，2013 年) 中进行了类似的观察。在不健康的低多巴胺状态（如帕金森病）中，表达 D2 型多巴胺受体的纹状体投射神经元会增加它们的放电率 (Mallet 等，2006)，并且一般来说，纹状体神经元活动失去其多样性和转换神经元的能力以任务相关的方式进行活动 (Costa 等人，2006; Costa, 2011)。

可以想象，空间紧凑的集群（或 NA）是空间局部皮质丘脑输入到纹状体的简单结果。然而，这是一个微不足道的解决方案，表明纹状体充当了将皮质-丘脑活动传递到下游目标的简单传递器。相反，我们认为，即使皮质-丘脑输入在空间上不紧凑，纹状体样抑制网络的内在动力学也能够产生 NA。

我们在研究中确定的三个网络状态捕获了正常和低多巴胺状态下纹状体持续和诱发活动的不同方面。我们的网络模型中的 AI 和 TA 状态都与体内测量的持续活动的某些属性相匹配。在动物等待提示启动任务的实验数据中（例如，Gage 等人，2010; Adler 等人，2012），纹状体中正在进行的活动似乎与 AI 状态相似。当动物参与任务时，在提示呈现后，AI 活动转变为类似 TA 的状态 (Gage 等人，2010; Adler 等人，2012)。另一方面，在来自自由移动动物的数据中，尽管动物没有执行任何目标导向的行为，但纹状体活动显示出空间紧凑的共激活神经元簇，类似于 TA 状态 (Barbera et al., 2016)。

在自由移动的动物中记录的纹状体活动是否可以被视为持续活动、目标导向活动或两者的结合是一个悬而未决的问题。我们假设由于动物没有从事特定的目标导向行为，因此 Barbera 等人报告的数据。（2016）代表一个正在进行的活动状态，因为没有任何与任务相关的提示或奖励。探索这些空间活动集群是否也出现在目标/线索导向的任务中将很有趣，从而可能暗示纹状体在持续和目标导向状态期间接收到的上下文输入的差异。

因此，在我们看来，根据上下文（例如，自由移动或暗示的目标导向行为），纹状体的持续活动可以处于 AI 或 TA 状态。如前所述，这两种状态都允许纹状体中的可靠且可辨别的反应。AI 和 TA 状态之间一个微妙但重要的区别是，在 TA 型持续活动中，即使是微弱的刺激也会导致刺激引起的相关性发生很大变化。

假设神经元相关性构成了突触强度改变的基础，我们推测当动物在 TA 状态下运作时，即使是微弱的刺激也可以推动学习。

在 WTA 状态下，神经元具有更高的放电率并且空间凸起是稳定的（图 3 和图 4）。在这种状态下，正在进行的活动仅显示出非常小的多样性，并且只有到达特定位置的非常强大的输入才能引起任何可识别且可靠的响应。凭借这些特性，WTA 状态类似于帕金森病中的纹状体动力学（Costa 等，2006；Costa，2011）。此外，当神经元以高速率尖峰时观察到 WTA 状态（图 4），这可以通过增加正在进行的外部兴奋或通过增加神经元的兴奋性来实现。这也与以下事实一致：在帕金森病中，由于皮质纹状体突触的增强，皮质对纹状体的驱动增加（Smith 等人，2009b；Fieblinger 等人，2014），以及 MSN 之间的横向抑制减少甚至中断（Taverna 等，2008）。

在这里，我们估计了一种特定大小的外部刺激的刺激反应（即受刺激神经元的数量及其空间分布），并且仅改变刺激电流的大小。外部刺激的大小也可能影响刺激反应的幅度和可靠性。我们期望增加固定区域中的神经元数量将增加响应的可靠性和幅度。然而，用固定数量的神经元增加刺激区域可能对响应幅度和可靠性产生非单调影响。只要受激区域小于单个凸块的大小，响应幅度和可靠性就会增加。增加刺激区域的大小超出单个凸起会招募周围的神经元，这应该被凸起本身抑制，因此刺激反应可能会降低。在另一种情况下，将受刺激的神经元分布在小岛上可能会对响应动力学产生非线性影响。对刺激大小和反应动力学之间关系的详细分析是一个复杂的话题，应该在单独的研究中解决。

尽管我们注意到健康和帕金森病状态下的纹状体活动有相似之处和有趣的见解，但我们注意到我们的模型高度简化并忽略了纹状体网络的几个关键特征。具体来说，有必要研究纹状体网络的其他组成部分如何[例如，中间神经元，将纹状体网络分离成 D1 型和 D2 型中等棘状神经元群（Taverna 等人，2008；Bahuguna 等人，2015）]，神经调节剂]影响 AI 和 TA 状态的稳定性和刺激反应。此外，我们在网络中只使用了简单的 LIF 模型神经元。电压依赖性离子通道可能会引入非线性效应并定性地改变网络动力学（Wickens 等人，1995；Rinzel，1998）。因此，在未来的工作中，重要的是要了解当神经元被赋予电压依赖性离子电流或神经元/突触特性的更大异质性时，我们研究中确定的三种动力学状态如何可能发生改变。

4.2 模型验证

最近的实验数据表明，纹状体的持续活动可以处于 AI 状态或 TA 状态，具体取决于实验条件（Gage 等人，2010；Adler 等人，2012；Barbera 等人，2016）。此外，这些数据还表明，当动物参与一项任务时，纹状体表现出类似 TA 的状态。

除了使用现代成像工具直接测量 NAs (Barbera et al., 2016), 我们的模型表明, 即使是放电率和尖峰时间不规则性之间的关系 (图 2) 也可以为 NAs 的存在提供进一步的间接证据在纹状体中。

在 TA 状态下出现空间紧凑瞬态 NA 的关键是非单调形状的连接概率。对解剖结构 (来自神经元形态) 和功能连接性的间接估计都表明 MSN 不会抑制它们最近的邻居, 并且连接概率在 80 m 距离处达到峰值, 然后在 200 米处衰减到零 m (Fujiyama 等人, 2011 年; López-Huerta 等人, 2013 年)。从 MSN 轴突和树突的 3D 形态的计算分析中得出了关于 MSN 之间距离相关连接的类似估计 (Humphries 等人, 2010)。然而, 需要更多的实验工作来测量纹状体内的功能性和结构性连接的空间轮廓, 特别是测量支持我们网络的空间连接轮廓和空间紧凑的神经簇模型。此外, 我们的模型预测参与 NA 的神经元应该具有较低的连接概率并共享它们的输入。此外, 我们的模型预测

MSN 的 CVSI 值应随着其发射率的增加而增加 (图 2b)。最后, 我们预测成对相关谱在 TA 状态下应该比在 AI 状态下更容易受到弱输入的影响 (图 6)。如果可用, 纹状体神经元的高密度采样将足以检查这些预测。

4.3 与皮层网络模型的关系

具有兴奋性和抑制性 (E-I) 神经元的循环网络, 根据激发和抑制的单调衰减 (例如, 高斯) 连通性分布相互连接, 可以调整以表现出空间聚集或静止的凹凸类型活动 (Ben-Yishai 等人, 1995; Roxin 等人, 2005)。显示空间集群的 E-I 网络的一个关键特征是, 与抑制连接相比, 兴奋连接随距离衰减得更快。在这样的网络中, 兴奋性和抑制性连接核或兴奋性和抑制性突触强度的总和产生了众所周知的墨西哥帽子轮廓作为具有特征的非单调形状的有效连接核。有了这样的连接分布, 局部循环激发会激活相邻的神经元, 而相邻的神经元又会因为更强的远端抑制而抑制周围区域。也就是说, 在这样的 E-I 网络中, 一组共激活的局部神经元通过它们相互的、主要是兴奋性的连接以及它们共同的环绕抑制场聚集在一起。这种行为的例子已经在实验文献中报道过, 例如, 在猴子前额叶皮层中 (Vaadia 等, 1995)。相比之下, 我们发现对于纯抑制网络, 使用网络模拟和神经场方程, 非单调空间连通性内核 (例如伽马分布) 为高背景输入生成空间聚集的凹凸类型活动。正如我们的平均场分析所示, 具有高斯空间连通性分布的纯抑制网络不可能支持任何空间周期性碰撞活动。直观地说, 这是因为相邻神经元的共激活要求这些神经元在产生抑制性环绕的同时不会相互抑制。因此, 在纯抑制网络中, 共同激活的局部神经元组由缺乏相互连接性和存在共同范围的环绕抑制来定义。正如我们所展示的, 在数学上, 具有活动空间集群的关键条件是有效的连通性内核具有非单调的形状, 作为网络中距离的函数 (图 6 和 “凹凸状态出

现的必要条件”）。E-I 网络的墨西哥帽形有效连接核和纯抑制网络的伽马分布形连接核都满足该条件。我们注意到，在我们的网络模型中观察到的稳定凹凸状态 (WTA) 与在啮齿动物的内侧内嗅皮层中观察到的网格模式非常相似，并且网格细胞的计算模型也使用非单调核来形成抑制神经元之间的连接 (Couey 等人, 2013 年; Roudi 和 Moser, 2014 年)。

总之，我们已经展示了距离相关的循环连接曲线的形状和正在进行的外部背景激发的强度如何共同决定正在进行的网络活动的状态以及纯抑制网络中的刺激响应特性，比如纹状体。这些结果，当适当地适应特定的感兴趣的抑制网络时，可以为抑制大脑网络（如纹状体、苍白球和中央杏仁核）中活动动力学的功能表征提供重要的新见解。

参考文献

- [1] Adler A, Finkes I, Katabi S, Prut Y, Bergman H (2013) Encoding by synchronization in the primate striatum. *J Neurosci* 33:4854–4866. [CrossRef Medline](#)
- [2] Adler A, Katabi S, Finkes I, Israel Z, Prut Y, Bergman H (2012) Temporal convergence of dynamic cell assemblies in the striato-pallidal network. *J Neurosci* 32:2473–2484. [CrossRef Medline](#)
- [3] Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366–375. [CrossRef](#)
- [4] Angulo-Garcia D, Berke JD, Torcini A (2015) Cell assembly dynamics of sparsely-connected inhibitory networks: a simple model for the collective activity of striatal projection neurons. *PLoS Comput Biol* 12:e1004778. [CrossRef](#)
- [5] Bahuguna J, Aertsen A, Kumar A (2015) Existence and control of Go/No-Go decision transition threshold in the striatum. *PLoS Comput Biol* 11:e1004233. [CrossRef Medline](#)
- [6] Barbera G, Liang B, Zhang L, Gerfen CR, Culurciello E, Chen R, Li Y, Lin DT (2016) Spatially compact neural clusters in the dorsal striatum encode locomotion relevant information. *Neuron* 92:202–213. [CrossRef Medline](#)
- [7] Ben-Yishai R, Bar-Or RL, Sompolinsky H (1995) Theory of orientation tuning in visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:3844–3848. [CrossRef](#)
- [8] Brunel N (2000) Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J Comput Neurosci* 8:183–208. [Medline](#)
- [9] Brunel N, Hakim V (1999) Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. *Neural Comput* 11:1621–1671. [CrossRef Medline](#)
- [10] Burkitt A (2006) A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. *Biol Cybernet* 95:1–19. [CrossRef Medline](#)
- [11] Carrillo-Reid L, Hernández-López S, Tapia D, Galarraga E, Vargas J (2011) Dopaminergic modulation of the striatal microcircuit: receptor-specific configuration of cell assemblies. *J Neurosci* 31: 14972–14983. [CrossRef Medline](#)
- [12] Costa RM (2011) A selectionist account of de novo action learning. *Curr Opin Neurobiol* 21:579–586. [CrossRef Medline](#)
- [13] Costa RM, Lin SC, Sotnikova TD, Cyr M, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MAL (2006) Rapid alterations in corticostriatal ensemble coordination during acute dopamine-dependent motor dysfunction. *Neuron* 52:359–369. [CrossRef](#)

- [14] Couey JJ, Witoelar A, Zhang SJ, Zheng K, Ye J, Dunn B, Czajkowski R, Moser MB, Moser EI, Roudi Y, Witter MP (2013) Recurrent inhibitory circuitry as a mechanism for grid formation. *Nat Neurosci* 16:318–324. [CrossRef Medline](#)
- [15] Ermentrout B (1992) Complex dynamics in winner-take-all neural nets with slow inhibition. *Neural Netw* 5:(1):415–431. [CrossRef](#) Fieblinger T, Graves SM, Sebel LE, Alcacer C, Plotkin JL, Gertler TS,
- [16] Chan CS, Heiman M, Greengard P, Cenci MA, Surmeier DJ (2014) Cell type-specific plasticity of striatal projection neurons in parkinsonism and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Commun* 5:5316. [CrossRef Medline](#)
- [17] Fujiyama F, Sohn J, Nakano T, Furuta T, Nakamura KC, Matsuda W, Kaneko T (2011) Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *Eur J Neurosci* 33:668–677. [CrossRef Medline](#)
- [18] 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](#)
- [19] Gewaltig MO, Diesmann M (2007) NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia* 2:1430. [CrossRef](#)
- [20] Humphries MD, Wood R, Gurney K (2009) Dopamine-modulated dynamic cell assemblies generated by the GABAergic striatal microcircuit. *Neural Netw* 22:1174–1188. [CrossRef](#)
- [21] Humphries MD, Wood R, Gurney K (2010) Reconstructing the three-dimensional GABAergic microcircuit of the striatum. *PLoS Comput Biol* 6:e1001011. [CrossRef Medline](#)
- [22] Hutt A, Atay FM (2005) Analysis of nonlocal neural fields for both general and gamma-distributed connectivities. *Phys D Nonlin Phenom* 203:30–54. [CrossRef](#)
- [23] Kimchi EY, Laubach M (2009) The dorsomedial striatum reflects response bias during learning. *J Neurosci* 29:14891–14902. [CrossRef Medline](#)
- [24] Kumar A, Rotter S, Aertsen A (2008a) Conditions for propagating synchronous spiking and asynchronous firing rates in a cortical network model. *J Neurosci* 28:5268–5280. [CrossRef](#)
- [25] Kumar A, Schrader S, Aertsen A, Rotter S (2008b) The high-conductance state of cortical networks. *Neural Comput* 20:1–43. [CrossRef Medline](#)
- [26] López-Huerta VG, Carrillo-Reid L, Galarraga E, Tapia D, Fiordelisio T, Drucker-Colin R, Vargas J (2013) The balance of striatal feedback transmission is disrupted in a model of parkinsonism. *J Neurosci* 33:4964–4975. [CrossRef](#)
- [27] Mahon S, Deniau JM, Charpier S (2004) Corticostriatal plasticity: life after the depression. *Trends Neurosci* 27:460–467. [CrossRef Medline](#)

- [28] Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F (2006) Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J Neurosci* 26:3875–3884. [CrossRef](#)
- [29] Mehring C, Hehl U, Kubo M, Diesmann M, Aertsen A (2003) Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks. *Biolog Cybernet* 88:395–408. [CrossRef](#) [Medline](#)
- [30] Planert H, Szydlowski SN, Hjorth JJJ, 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](#)
- [31] Ponzi A, Wickens J (2010) Sequentially switching cell assemblies in random inhibitory networks of spiking neurons in the striatum. *J Neurosci* 30:5894–5911. [CrossRef](#) [Medline](#)
- [32] Rabinovich M, Volkovskii A, Lecanda P, Huerta R, Abarbanel HD, Laurent G (2001) Dynamical encoding by networks of competing neuron groups: winnerless competition. *Phys Rev Lett* 87:068102. [CrossRef](#) [Medline](#)
- [33] Rinzel J (1998) Propagating activity patterns in large-scale inhibitory neuronal networks. *Science* 279:1351–1355. [CrossRef](#) [Medline](#) Roudi Y, Moser EI (2014) Grid cells in an inhibitory network. *Nat Neurosci* 17:639–641. [CrossRef](#) [Medline](#)
- [34] Roxin A, Brunel N, Hansel D (2005) Role of delays in shaping spatiotemporal dynamics of neuronal activity in large networks. *Phys Rev Lett* 94:238103. [CrossRef](#) [Medline](#)
- [35] Smith Y, Raju D, Nanda B, Pare JF, Galvan A, Wichmann T (2009a) The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. *Brain Res Bull* 78:60–68. [CrossRef](#)
- [36] Smith Y, Villalba R, Raju D (2009b) Striatal spine plasticity in Parkinson's disease: pathological or not? *Parkinson Related Disord* 15: S156–S161. [CrossRef](#)
- [37] 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](#)
- [38] Tepper JM, Koós T, Wilson CJ (2004) GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 27:662–669. [CrossRef](#) [Medline](#)
- [39] Vaadia E, Aertsen A, Nelken I (1995) Dynamics of 'neuronal interactions' cannot be explained by 'neuronal transients.' *Proc R Soc B Biol Sci* 261:407–410. [CrossRef](#)
- [40] Wall N, De La Parra M, Callaway E, Kreitzer A (2013) Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron* 79:347–360. [CrossRef](#)

[41] Wickens J, Kotter R, Alexander ME (1995) Effects of local connectivity on striatal function: simulation and analysis of a model. *Synapse* 29:281–298. [CrossRef](#)

[42] Yim MY, Aertsen A, Kumar A (2011) Significance of input correlations in striatal function. *PLoS Comput Biol* 7:e1002254. [CrossRef Medline](#)