

# 解耦合发射率和尖峰脉冲在 STN-GPe beta 波段振荡形成中的作用

Uncoupling the roles of firing rates and spike bursts in shaping the STN-GPe beta band oscillations

Jyotika Bahuguna<sup>1\*</sup>, Ajith Sahasranamam<sup>2</sup>, Arvind Kumar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aix Marseille University, Institute for Systems Neuroscience, Marseille, France,

<sup>2</sup> Ongil Pvt Ltd, Singapore,

<sup>3</sup> Department of Computational Science and Technology, School of Electrical Engineering and Computer Science, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

**摘要：**基底神经节中超过 15-30Hz ( $\beta$  波段) 的振荡是帕金森病(PD)的主要特征之一。STN-GPe 网络对于基底神经节中  $\beta$  波段振荡的生成和调制是不可或缺的。然而，STN 和 GPe 神经元的放电率变化和尖峰爆发在塑造这些振荡中的作用仍不清楚。为了解耦它们的影响，我们使用数值模拟研究了 STN-GPe 网络的动力学。特别是，我们使用了一个神经元模型，其中放电率和脉冲爆发可以独立控制。使用这个模型，我们发现虽然 STN 发射率可以预测振荡，但 GPe 发射率不是。STN 和 GPe 神经元中尖峰爆发的影响是依赖于状态的。也就是说，只有当网络在接近振荡和非振荡状态边界的状态下运行时，尖峰爆发才会对  $\beta$  波段振荡产生定性影响。在这些网络状态下，GPe 爆发的增加增强了振荡，而 STN 中等效比例的尖峰爆发抑制了振荡。这些结果提供了对瞬态  $\beta$  爆发背后的机制的新见解，以及如何通过 GPe 和 STN 发射率和尖峰爆发的相互作用来控制  $\beta$  波段振荡的持续时间和功率。

**作者总结：**STN-GPe 网络在帕金森病期间发生过度  $\beta$  带振荡期间发射率发生变化以及爆发增加。在这项工作中，我们通过使用一种新的神经元模型来解耦它们的影响，并表明振荡的存在取决于 STN 发射率的增加，但是尖峰爆发对振荡的影响取决于网络状态。在振荡和非振荡状态边界的网络状态中，GPe 尖峰爆发加强了振荡。STN 中尖峰爆发的影响取决于 GPe 神经元爆发的比例。这些结果表明在实验数据中经常看到的瞬态  $\beta$  波段振荡爆发背后的机制。

# 1、引言

帕金森病 (PD) 是一种进行性神经退行性脑病, 由黑质致密部 (SNc) 中的多巴胺神经元耗竭引起 [1]。多巴胺的损失会导致一系列认知和运动障碍。多巴胺能细胞死亡可归因于许多原因, 例如基因突变[1]、影响肠道微生物群并传播到中枢神经系统的病原体[2、3]、兴奋性毒性[4]、线粒体功能障碍[5]等[6]。虽然 PD 的病因仍然存在争议, 但 PD 的行为症状伴随着基底神经节 (BG) 中神经元活动的各种变化: 例如, 表达纹状体神经元的 D2 型多巴胺受体的放电率增加 [7-9]; 纹状体、苍白球外部 (GPe)、苍白球内部 (GPi) 和丘脑底核 (STN)[8] 中的尖峰爆发增加, 所有 BG 核 [10] 包括纹状体 [11]、GPe [12] 的同步性增加, 13]、STN [14-16] 和 GPi/SNr [12, 17, 18]。除了神经元活动的这些变化外, 在人群水平上, PD 患者基底节记录的局部场电位 (LFP) 中  $\beta$  波段振荡 (15-30 Hz) 的功率和持续时间增加 [14, 18-20]。 $\beta$  波段振荡主要与运动缺陷相关, 例如僵硬、运动迟缓和运动不能 [14,16,21], 并且通过例如深部脑刺激 (DBS) 抑制这些振荡可以改善 PD 的运动症状。因此, 人们对理解  $\beta$  波段振荡的起源机制非常感兴趣, 但目前还没有很好地理解。例如, 尚不清楚振荡是由皮层输入 [22-24] 施加的, 还是在 BG 内产生的, 无论是在纹状体 [25]、苍白纹状体电路 [26] 还是 STN-GPe 网络 [8,27 - 35]。一些实验结果表明, GPe-STN 网络在产生和调制这些振荡方面起着不可或缺的作用 [14、18、19、36], 并且它们的刺激已被证明会影响 (破坏/调制) 振荡 [8、37、38]。

从动力学系统的角度来看, 兴奋性和抑制性神经元群体之间的相互作用形成了振荡的必要底物, 其中有效激发和抑制的时间和/或强度的不平衡导致群体振荡[39, 40]。在 BG 中可以识别出几个兴奋性和抑制性环路, 这可能是  $\beta$  波段振荡出现的基础, 其中 STN-GPe 电路已成为主要候选者。在基于放电率和尖峰神经元网络模型中, STN 和 GPe 之间耦合的增加足以引起强烈的振荡 [28,31,33]。然而, 如果对 STN 神经元 (来自皮层) 的有效兴奋性输入或对 GPe 神经元 (来自纹状体) 的有效抑制性输入增加, 也可能产生振荡 [29,35]。此外, GPe-STN 网络、BG 的直接 (有效兴奋) 和超直接 (有效抑制) 通路的不平衡也会导致振荡 [41]。这些计算模型不仅提出了  $\beta$  振荡的可能机制, 而且还解释了 BG 内突触连接的改变, 以及投射到 GPe [7] 的纹状体神经元的放电率增加如何导致病理性振荡。

来自人类患者的最新数据表明,  $\beta$  波段振荡不是持久的, 并且发生在称为  $\beta$  振荡爆发的短时期内 [20]。事实上,  $\beta$  振荡爆发可能会因为多次试验的平均结果而显示为持续振荡 [42-44], 以解释试验间的变异性。在某些任务条件下, 在健康动物中也观察到了这种  $\beta$  振荡爆发 [45]。在人类患者中,  $\beta$ -振荡爆发

的特征与运动表现有关 [20, 46, 47]。振荡突发的存在可能是外部输入 [35] 的瞬态变化或 STN 和 GPe [48] 的总体活动之间的相位滑移的结果。然而，总的来说，这些振荡爆发产生的机制尚不清楚。

$\beta$  带振荡也伴随着脉冲爆裂的增加以及发射率的变化。在非人类灵长类动物的 MPTP 模型中, PD 动物中 STN 和 GPe 中突发性尖峰的比例显著高于健康动物 [8, 49]。在 6-OHDA 处理的啮齿动物中也观察到 GPe 和 STN 的峰值爆发增加 [50, 51]。但仍不清楚增加的尖峰爆发如何影响  $\beta$  波段振荡的持续时间和功率。

然而，应该注意的是，即使在健康条件下，STN-GPe 网络中的神经元也会出现尖峰爆发 [8, 49]。因此，重要的是要了解尖峰爆发和病理性振荡是否具有因果关系，如果是这种情况，那么为什么在健康状态下也会观察到尖峰爆发 [8, 49]。此外，梳理改变的放电率和尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡的贡献也很重要，以更好地了解 PD 的病理生理学并找到更好的方法来抑制病理性振荡。

为了解尖峰爆发在塑造 beta 振荡中的作用，我们使用 STN-GPe 网络的计算模型研究了发射率和模式对振荡存在的影响。通常，神经元的平均放电率与脉冲爆发紧密耦合，并且很难独立地解开这两个变量的影响。为了解决这个问题，我们使用了状态相关的随机突发神经元模型 (SSBN) 模型 [52]，它允许我们独立地改变神经元的放电率和放电模式（尖峰爆发），从而解耦放电率和尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡的影响。

使用该模型，我们发现 STN 神经元的平均放电率可以预测振荡，但令人惊讶的是，GPe 神经元的平均放电率不是。值得注意的是，STN 和 GPe 神经元放电率的变化导致  $\beta$  波段的持续振荡。然而，GPe 和 STN 尖峰爆发对 STN-GPe 振荡的影响取决于状态。当网络表现出强烈的振荡或非周期性活动时，STN 和 GPe 中的尖峰爆发对网络活动的全局状态没有影响。然而，在振荡和非振荡状态边界的状态（过渡状态）中，GPe 中爆发神经元的比例增加，增强了振荡。相比之下，STN 中小到中等部分的爆裂神经元抑制了振荡，而当大多数 STN 神经元爆裂时，网络再次表现出强烈的振荡。此外，在过渡状态下，当一小部分 GPe 和 STN 神经元突发时， $\beta$  波段振荡发生在与实验数据中观察到的群体活动非常相似的短时期内。因此，我们的模型表明尖峰爆发可能是产生这些  $\beta$ -振荡爆发（ $\beta$ -bursts）的机制之一。合在一起，这些结果第一次区分了发射率和尖峰爆发的作用，并显示了 STN 和 GPe 中的尖峰爆发如何增强或抑制  $\beta$  带振荡，具体取决于网络活动状态。也就是说， $\beta$  波段振荡的性质是由底层网络状态和突发神经元比例共同决定的。最后，我们的结果表明，STN 和 GPe 可能在塑造  $\beta$  带振荡的动力学方面发挥着质的不同作用。这些见解提出了消除病理性振荡的新方法。

## 2、材料和方法

### 2.1 神经元模型

在现有的缩减神经元模型（例如泄漏-积分-激发神经元）中，为了实现激发模式的改变，需要改变神经元模型的亚阈值动力学。然而，当修改神经元模型以显示脉冲爆发时，其输入输出放电率关系（f-I 曲线）也会改变。也就是说，尖峰爆发和神经元放电率是耦合的，并防止与具有相同放电率的非爆发神经元进行比较。然而，为了隔离放电模式变化对网络动力学的影响，需要独立控制神经元的 f-I 曲线及其放电模式。为了实现这一点，我们使用状态相关的随机突发神经元（SSBN）[52]。SSBN 模型的阈下膜电位动力学与 Leaky Integrate and Fire (LIF) 神经元的相同：

$$\tau_m \dot{V}_m = -V_m + I_{syn}$$

其中， $\tau_m$  是膜时间常数， $V_m$  是膜电位， $I_{syn}$  是神经元的总突触电流。SSBN 的尖峰生成机制是随机的。在达到尖峰阈值  $V_{th}$  时，SSBN 会在每次  $V_m - V_{th}$  时以  $1/b$  的概率生成  $b$  个尖峰脉冲。这允许我们在不影响脉冲速率和神经元的输入输出神经元传递函数的情况下改变脉冲突发的大小（在 S1 图中）。脉冲内的脉冲间隔是恒定的，与神经元的不应期（5ms）相同。为了确保定性结果独立于不应期的选择，我们再现了不应期的两个附加值 3ms 和 7ms 的数字之一。细节在脉冲爆发神经元对  $\beta$  波段振荡的状态依赖效应部分进行了讨论。

关于这个神经元模型的更多细节可以在[52]中找到。STN 和 GPe 中的所有神经元都被建模为 SSBN。使用的神经元参数与 [35] 最近工作中使用的 STN-GPe 网络一致，并列于表 1。我们对 STN 和 GPe 神经元使用相同的神经元参数，但是这两种神经元类型接收的外部量不同输入，因为我们探索了 GPe 和 STN 的不同外部输入的网络状态空间。

### 2.2 突触模型

突触被建模为电导的瞬时变化。每个尖峰都会引起突触后电导的  $\alpha$  函数形状变化。反转电位决定了突触是兴奋性的还是抑制性的。每种突触的峰值电导在图 1 和表 2 中提供，兴奋和抑制时间常数在表 1 中显示。有关动力学的更多详细信息，请参阅 NEST [53] 中的“iaf\_cond\_alpha”神经元模型。

### 2.3 STN-GPe 网络模型

该网络模型由 2000 个抑制性（对应于 GPe 群体）和 1000 个兴奋性（对应于 STN 群体）神经元组成。神经元以固定连接概率的随机方式连接。连接强

度、连接概率和突触延迟与 Mirzaei 等人在模型中使用的相同 [35]并如图 1 所示。

我们在两种情况下研究了 STN-GPe 网络的振荡动力学：

条件 A: 为了描述放电率对  $\beta$  波段振荡的影响, 我们研究了所有神经元都是非爆裂型时的网络。对于这些模拟, 我们为所有神经元设置  $B = 1$ 。

条件 B: 为了表征尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡的影响, 我们使用了其中一小部分 STN 和/或 GPe 神经元是爆发型的网络。两个群体中爆发神经元的比例系统地 从 0 变化到 1。对于这些模拟, 我们将爆发神经元的尖峰爆发长度  $B = 4$  设置为非爆发 (或常规尖峰神经元) 的  $B = 1$ 。

Table 1. Neuron parameters as used in [35].

Parameter	Value	Description
$C_m$	200pF	Membrane capacitance
$\tau_m$	20ms	Membrane Time Constant
$V_{th}$	-54mV	Firing threshold
$V_{reset}$	-70mV	Reset potential
$\tau_{ref}$	5ms	Refractory period
$B_{isi}$	5ms	Inter-spike interval within a spike burst
$B$	1 or 4	Number of spikes in a burst
$\tau_{exc}$	5ms	Excitatory synaptic time constant
$\tau_{inh}$	10ms	Inhibitory synaptic time constant
$g_L$	10nS	Leak conductance
$E_{ex}$	0mV	Reversal potential (excitatory)
$E_{in}$	-80.0mV	Reversal potential (inhibitory)

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007748.t001>

网络参数的鲁棒性分析。为了确保我们的结果不依赖于 [35] 中使用的网络参数的特定选择, 我们还进行了稳健性分析。为此, 我们模拟了 10000 个不同的模型。对于每个模型, 每个模型参数的值 (即网络连接概率、突触强度和延迟) 均来自高斯分布, 其均值设置为 Mirzaei 等人在模型中使用的值。 [35] 标准差取平均值的 20%。对于每个参数集 (由九个模型参数组成 - 见表 2), 该模型针对 STN 和 GPe 神经元的不同外部输入值进行了模拟, 以生成不同的网络活动状态, 其特征在于它们的谱熵值。 STN 和 GPe 输入的范围与用于生成图 2 所示结果的范围相同。每个模型用不同的随机数种子模拟五次。对五次试验的谱熵进行平均以获得每个参数集的状态空间 (例如图 2C)。接下来, 我们确定了导致状态空间的参数集, 该状态空间具有线性可分离的振荡 (光谱熵 } 0.45) 和非振荡 (光谱熵 } 0.55) 区域。这是使用 python 库 sklearn 中的支持向量分类器 (SVC) 完成的, 将我们的网络分为两类 (类标签 0: 非振荡, 谱熵 } 0.55 和类别标签 1: 振荡, 谱熵 } 0.45)。使用该分析, 我们保留了分类得分为 1 的模型。从保留的模型中, 我们估计了每个网络参数的分布。

然而，我们想指出，这是一个初步的稳健性分析，绝不是一个全面的敏感性分析，它可能包括计算不同特征（例如谱熵）对网络参数扰动的敏感性，分析“草率”/敏感参数和/或参数值之间的协方差 [54, 55]，这超出了本工作的范围。

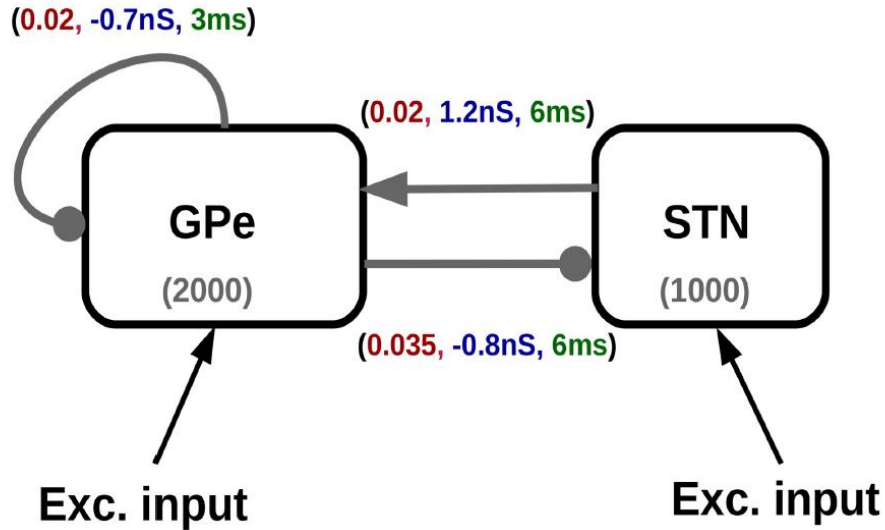


图 1. STN-GPe 网络示意图。每个连接的连接概率、突触强度和延迟分别以红色、蓝色和绿色显示。括号中的数字 (1000, 2000) 分别代表 STN 和 GPe 中的神经元数量。带箭头的连接是兴奋性的，带有实心圆圈的连接是抑制性的。具有不同脉冲突发长度的神经元模型的 F-I 曲线绘制在图 S1 中。脉冲内的脉冲间间隔保持不变。

## 2.4 输入

STN 和 GPe 中的所有神经元都接收到外部兴奋性输入，该输入被建模为不相关的泊松脉冲序列。该输入经过调整以匹配在健康和帕金森病条件下在体内数据中观察到的 STN 和 GPe 的放电率范围 [19, 35, 51]。

为了描述放电率模拟（条件 A）的作用，我们系统地改变了 STN 和 GPe 神经元独立的泊松脉冲序列的速率。对于每个参数集，我们使用不同的随机种子进行了至少 5 次试验。

## 2.5 数据分析

人口活动的频谱。为了估计网络活动的频谱，我们将所有 STN 或 GPe 神经元的尖峰活动分箱（箱宽 = 5 ms）以获得总体活动 (S)。我们使用快速傅里叶变换（频率分辨率 = 5 Hz）减去平均值并估计频谱 (P)。为了估计谱熵（见下文），我们测量了整个模拟持续时间 (7500 ms) 的 P。为了估计时间分辨频谱，我们测量了滑动窗口的 P（窗口大小 = 200 毫秒；重叠 = 50 毫秒）。

谱熵。为了量化网络活动的振荡程度，我们计算了光谱熵 HS，它是信号光谱能量色散的量度 [52, 56]。

$$H_s = \frac{-\sum_k P_k \log P_k}{\log N}$$

其中,  $P_k$  是频率  $k$  处的频谱功率,  $N$  是考虑的频段总数。为了估计谱熵, 我们对  $P_k$  进行了归一化, 使得  $\sum_k P_k = 1$ 。谱功率在  $\beta$  频率范围内计算, 即 10-35 Hz [57]。请注意, 我们认为频率范围足够宽, 可以覆盖低 (10 - 20Hz) 和高 beta (20 - 35Hz), 因为我们跨越了广泛的输入发射率。即使在啮齿动物中,  $\beta$  波段振荡的峰值频率和范围也存在很大差异。它可能取决于动物的病理状态 (健康或 6-OHDA 损伤) 和/或记录条件 (麻醉或清醒)。在健康大鼠中, 安静休息期间大鼠记录的 GPe-LFP 在动物中的峰值约为 13-17Hz [58]。据报道, 在 6-OHDA 损伤麻醉大鼠中, GPe-LFP 的平均峰值频率为 17 - 22Hz [13, 59] 和 STN-LFP [59] 的 16 - 21Hz。在清醒行为大鼠中,  $\beta$  波段振荡更快, 例如 STN-LFP 的平均 Beta 波段峰值频率介于 22 - 36Hz [15, 60] 之间。为了涵盖所有这些情况, 我们设置了一个较宽的范围 (10-35Hz) 来计算频谱功率[57]。

Table 2. Network parameters as used in [35] The median, 25% and 75% quartiles of the distributions are reported in brackets.

Parameter	Value	Description
$\epsilon_{gpe-gpe}$	0.02 (0.018, 0.015, 0.021)	GPe to GPe connectivity
$\epsilon_{gpe-stn}$	0.035 (0.036, 0.032, 0.04)	GPe to STN connectivity
$\epsilon_{stn-gpe}$	0.02 (0.02, 0.017, 0.023)	STN to GPe connectivity
$J_{gpe-gpe}$	-0.7 nS (-0.68, -0.81, -0.57)	GPe to GPe synaptic strength
$J_{gpe-stn}$	-0.8 nS (-0.83, -0.93, -0.72)	GPe to STN synaptic strength
$J_{stn-gpe}$	1.2 nS (1.0, 0.85, 1.2)	STN to GPe synaptic strength
$\tau_{gpe-gpe}$	3.0 ms (2.8, 2.5, 3.2)	GPe to GPe synaptic delay
$\tau_{gpe-stn}$	6.0 ms (5.7, 4.7, 6.4)	GPe to STN synaptic delay
$\tau_{stn-gpe}$	6.0 ms (5.7, 4.9, 6.4)	STN to GPe synaptic delay

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007748.t002>

频谱功率在整个频率范围内均匀分布的非周期性信号 (例如白噪声) 具有  $H_s = 1$ 。相比之下, 在其频谱 (例如  $\beta$  波段) 中呈现峰值的周期性信号具有较低的值  $H_s$ 。在极端情况下, 对于单个频率正弦信号  $H_s = 0$ 。因此,  $H_s$  在 0 和 1 之间变化。以下是对噪声和多峰影响的频谱熵测量的简单演示网络链接 ([https://osf.io/quycb/—Figures/Spectral\\_entropy\\_example](https://osf.io/quycb/—Figures/Spectral_entropy_example))。这包括图形和重现图形所需的相应脚本。

$\beta$  振荡爆发 ( $\beta$  爆发) 的持续时间和幅度。我们将  $\beta$  波段振荡 ( $\beta$ -burst) 的爆发长度定义为  $\beta$  波段中的瞬时功率保持在阈值 ( $\beta$  th) 以上的持续时间。 $\beta$  th 是与网络中的神经元具有相同平均放电率的泊松型尖峰序列不相关集合的  $\beta$  波段中的平均功率。因为我们模型中的神经元具有不同的平均放电率 (平均超过 5 次试验) 取决于外部输入和网络活动状态, 每个网络活动状态的  $\beta$  th 是不同的。 $\beta$  振荡脉冲幅度被估计为  $\beta$  波段中的峰值功率。为了估计  $\beta$  振荡

脉冲幅度，我们使用三次核平滑了功率谱。我们还估计了  $\beta$  爆发期间的最大频率。由于发现  $\beta$  振荡脉冲的峰值频率在 15-20Hz 之间，因此使用较窄的频带（15-20Hz）来定义  $\beta$  振荡脉冲以准确描述阈值。

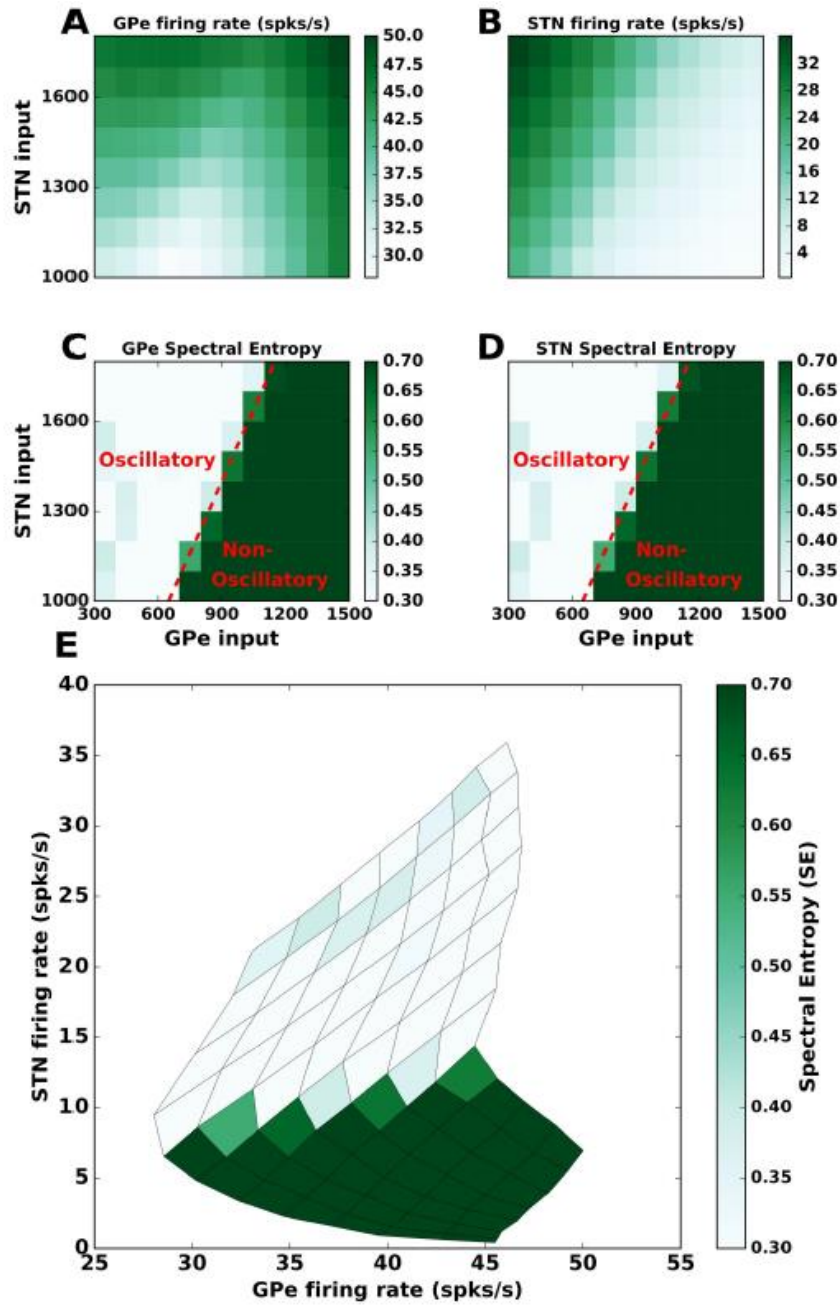


图 2. STN 和 GPe 发射率对  $\beta$  波段振荡的影响。(A) GPe 神经元的平均放电率作为 STN 和 GPe 不同输入率的函数。(B) 与 A 相同，但适用于 STN 神经元。(C) GPe 群体中的振荡强度（使用光谱熵量化，参见方法）。(D) 与 C 相同，但适用于 STN 神经元。(E) STN 和 GPe 发射率（如 A 和 B）对谱熵（如 C 和 D）的影响。这些结果表明，STN-GPe 网络中的  $\beta$  波段振荡取决于 STN 发射率，而不是 GPe 发射率。所有值（发射率和光谱熵）均在 5 次试验中取平均值。所有 5 次试验的光谱熵对 STN 和 GPe 发射率的散点图显示在图 S4 中。



## 2.6 兴奋-抑制平衡的估计

GPe 神经元的 E-I 平衡计算为它从 STN 神经元 (JEI-eff) 接收的有效兴奋输入与从其他 GPe 神经元 (JII-eff) 接收的有效抑制输入的比率。有效突触权重 JEI-eff、JII-eff 估计为:

$$J_{\text{EI-eff}} = R_{\text{stn}} \times J_{\text{stn-gpe}} \times \epsilon_{\text{stn-gpe}} \times N_{\text{stn}} \times \tau_{\text{exc}}$$

其中  $R_{\text{stn}}$  是 STN 神经元的平均放电率,  $J_{\text{stn-gpe}}$  是 STN→GPe 连接的突触强度,  $\epsilon_{\text{stn-gpe}}$  是 STN 到 GPe 连接的概率,  $N_{\text{stn}}$  是 STN 神经元的数量,  $\tau_{\text{exc}}$  是时间兴奋性突触的常数 (表 1)。同样, JII-eff 估计为:

$$J_{\text{II-eff}} = R_{\text{gpe}} \times J_{\text{gpe-gpe}} \times \epsilon_{\text{gpe-gpe}} \times N_{\text{gpe}} \times \tau_{\text{inh}}$$

其中  $R_{\text{gpe}}$  是 GPe 神经元的平均放电率,  $J_{\text{gpe-gpe}}$  是 GPe!GPe 连接的突触强度,  $\epsilon_{\text{gpe-gpe}}$  是从 GPe 到 GPe 的概率连接,  $N_{\text{gpe}}$  是 GPe 神经元的数量,  $\tau_{\text{inh}}$  是时间抑制性突触的常数 (表 1)。

## 2.7 模拟和数据分析工具

使用 NEST (2.12.0 版) [53] 模拟 STN-GPe 网络的动态, 模拟分辨率为 0.1ms。SSB 神经元模型已添加到 NEST 中, 代码以及重新编译的说明在 [https://github.com/jyotikab/stn\\_gpe\\_ssb](https://github.com/jyotikab/stn_gpe_ssb) 中进行了描述。使用使用 SciPy 和 NumPy 库编写的自定义代码分析网络的尖峰活动。可视化是使用 Matplotlib [61] 完成的。

# 3、结果

Beta 波段 (15-30 Hz) 振荡是 PD 患者神经元活动的特征。动物模型表明,  $\beta$  带振荡的出现还伴随着 STN 和 GPe 神经元的放电率和尖峰爆发的变化。在这里, 我们研究了 STN 和 GPe 神经元中放电率变化和尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡的功率和持续时间的影响。为此, 我们通过系统和独立地改变 STN 和 GPe 神经元的输入放电率和尖峰爆发来研究 STN-GPe 网络的动力学。

### 3.1 STN 发射率决定了 $\beta$ 波段振荡的强度

首先, 我们研究了 STN 和 GPe 发射率对振荡出现的影响。为此, 我们系统地改变 STN 和 GPe 神经元的外部输入速率, 以获得这些神经元的不同放电率, 并测量群体活动的谱熵来表征振荡 (图 2)。正如预期的那样, 随着我们增加对 STN 的兴奋性输入, GPe 放电率单调增加 (图 2A)。然而, 由于 GPe 内的反复抑制, 当我们增加对 GPe 神经元的兴奋性输入时, GPe 放电率以非单调

方式变化（图 2A）。相比之下，STN 放电率随着我们增加对 STN 的兴奋性输入而单调增加，并且随着我们增加对 GPe 的兴奋性输入而单调减少（图 2B）。

不管它们的平均发射率有何差异，STN 和 GPe 都表现出相同的振荡动态。更具体地说，STN 兴奋性输入的增加或 GPe 激发的减少导致 STN-GPe 网络中出现  $\beta$  波段振荡（图 2C 和 2D——浅色代表振荡状态）。这与先前的研究一致，这些研究表明，增加 STN 的兴奋性输入和来自上游大脑区域（例如纹状体）对 GPe 的抑制足以触发丘脑下-苍白球回路中的振荡 [29, 35]。

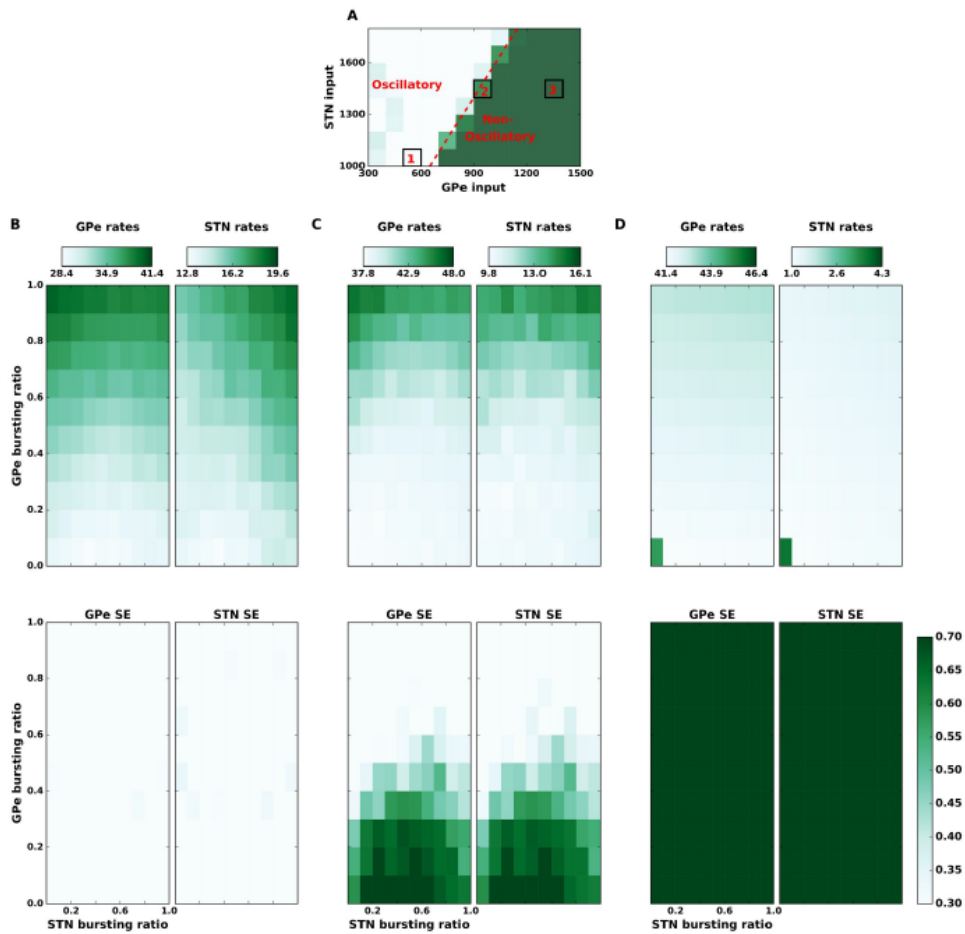


图 3. 尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡强度的状态依赖效应。(A) 谱熵作为 STN 和 GPe 神经元输入的函数。该面板与图 2C 相同，网络活动的三种状态标记为，1：振荡，2：过渡状态，3：非振荡状态。(B)：在振荡状态 1 中，顶部 GPe (左) 和 STN (右) 放电率作为 STN (x 轴) 和 GPe (y 轴) 中爆发神经元分数的函数。(B)：底部 GPe (左) 和 STN (右) 光谱熵作为 STN (x 轴) 和 GPe (y 轴) 中爆发神经元分数的函数，在振荡状态下（即面板 A 中的状态 1）。在这种情况下，尖峰爆发对网络活动动态没有影响。(C) 与面板 (B) 相同，但当网络在过渡状态下运行时（在面板 A 中标记为状态 2）。在这种情况下，尖峰爆发会影响网络活动状态：GPe 中爆发神经元比例的增加会引起振荡，而 STN 中爆发神经元的最佳比例可以抑制震荡。(D) 与面板 (B) 相同，但当网络在非振荡状态下运行时（在面板 A 中标记为 3）。BS 神经元的添加不影响强的非振荡机制。

为了表征这些结果的稳健性，我们模拟了 10000 个网络，其中每个参数（连接概率、突触强度和延迟）均来自高斯分布（参见方法）。我们估计了网络活动的状态空间（以谱熵为特征）作为 STN 和 GPe 外部输入的函数。仅选择具有线性可分离的振荡和非振荡区域（类似于图 2C 和 2D）的网络。这些选定模型参数的分布与参数采样分布密切匹配（参见 S2 图），但是也有一些明显的例外。例如， $\sigma_{stn}$  的分布、 $g_{pe}$  和  $J_{stn}$  与采样分布相比，所选模型的  $g_{pe}$  偏向于更低的值（参见 S2 图）。分布的中位数、25% 和 75% 四分位数显示在 [35] 中使用的原始值旁边的括号中（表 2）。总体而言，这种稳健性分析表明，我们的结果对于 S2 图所示的参数分布是稳健的。图 3 是针对示例性参数组合（S3 图）再现的。

这些结果（图 2A-2D）还揭示了  $\beta$  带振荡如何依赖于 STN 和 GPe 神经元的放电率，而不是单调增加的输入驱动的变化。为了更好地可视化这种关系，我们将网络活动的谱熵渲染为 STN 和 GPe 发射率的函数（图 2E）。我们发现 GPe 发射率不能预测网络中的振荡。例如，即使 GPe 放电率保持恒定，STN 神经元放电率的增加也足以引起振荡。同样，如果 GPe 放电率没有变化，STN 活动的减少会减少振荡。另一方面，当 STN 发射率较低（低于 5 Hz）时，GPe 发射率的任何变化都不能引起振荡。这也可以在光谱熵对 STN 和 GPe 发射率的散点图中观察到（S4 图）。

我们还分析了三种示例性活动状态下的网络活动的频谱图：振荡、非振荡和过渡状态（在图 3A 中分别标记为 1、3 和 2）。这些频谱图显示在 S5 图中。非振荡网络（3）显示没有振荡（S5 图 - 顶部），而振荡网络（1）显示持续振荡（S5 图 - 底部）。然而，在过渡状态（2）中运行的网络显示出倾向于  $\beta$ -振荡爆发，即使振荡很弱（S5 Fig-middle）。

实验数据 [12, 19] 以及之前的计算模型 [29, 31] 表明  $\beta$  波段振荡的出现伴随着 GPe 神经元放电率的降低和 STN 神经元放电率的增加。我们的结果表明，只有 STN 发射率与  $\beta$  波段振荡的功率呈正相关。基于这些观察，我们认为实验观察到的 GPe 活性降低可能是诱发帕金森症的必要条件，但不是充分条件。也就是说，GPe 神经元放电率的降低或 GPe 损伤不足以诱导  $\beta$  波段振荡。这一建议与实验结果一致，即非 MPTP 猴子中的 GPe 病变不会诱发任何可识别的 PD 运动迹象 [17]。对 MPTP 治疗的猴子的观察也表明 STN 放电率可预测振荡 [8]，他们表明用蝇蕈醇治疗 STN（阻断 STN 显示 STN 放电率降低）和谷氨酸受体的苍白球内阻断（降低 GPe 发射率）抑制振荡，而 GABA 能受体的苍白球内阻断（增加 GPe 发射率）对振荡没有影响（测量为  $\beta$  波段中的功率）。

### 3.2 尖峰爆发神经元对 $\beta$ 波段振荡的状态依赖性影响

GPe 神经元中尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡的影响。除了平均发射率的变化外，多巴胺耗尽的动物在 STN 和 GPe 中也表现出峰值爆发的增加 [8, 49]。到目前为止，尚不清楚尖峰脉冲是否以及如何影响  $\beta$  波段振荡。在减少或生物物理神经元模型中，尖峰爆发的引入必然会影响神经元的总尖峰率。正如我们在上一节中所展示的，发射率本身对振荡有影响。也就是说，这样的神经元模型不能用于隔离尖峰爆发对振荡的贡献。因此，我们使用了 SSBN 模型，该模型允许我们在神经元中引入脉冲爆发而不影响其平均放电率 [52]。使用这个模型，我们系统地改变了 STN (FBSTN) 和 GPe (FBGPe) 中爆发神经元的比例。以前，在新皮层网络模型中，我们表明尖峰爆发的影响取决于网络活动状态 [52]。

因此，我们研究了尖峰突发对三个示例性网络状态的影响 (1) 强振荡状态，(2) 在振荡和非振荡状态 (过渡状态) 之间的边界，以及 (3) 非振荡状态 (标记如图 3A 中的 1、2 和 3)。

我们发现，当网络处于强振荡状态 (1) 时，GPe (FBGPe) 中爆发神经元的比例增加，同时改变了平均放电率 (图 3B-上图)，它对种群波动 (图 3B-下图)。类似地，当网络处于非振荡状态 (网络活动状态 3) 时，FBGPe 对种群活动的峰值率和频谱没有影响 (图 3D)。也就是说，在强振荡和完全非振荡状态下，尖峰爆发对种群活动动态没有影响。

然而，当网络处于过渡状态 (网络活动状态 2) 时，FBGPe 的增加会增加振荡 (图 3C-下图)。当所有神经元都不是突发的 (S5 Fig-middle panel) 时，这种活动状态的特征是弱振荡，但是在 20% GPe 神经元中引入尖峰突发足以在 STN-GPe 网络中引起振荡 (图 3C——下面板)。在这种网络状态下，爆发神经元数量的增加也增加了 STN 和 GPe 中的平均群体放电率 (图 3C-上图)。显然，这种放电率的增加是由尖峰爆发引起的网络现象，而不是因为输入激发的变化 (如图 2 所示) 或单个神经元的兴奋性变化。最后，无论 STN 中爆发神经元的比例如何，FBGPe 的增加都会增加网络振荡 (图 3C-下图)。

为了确保这种影响不依赖于脉冲间脉冲间隔内的选择 ( $Bisi = 5ms$ )，我们还通过将  $Bisi$  更改为 3 ms 或 7 ms (S6 和 S7 图) 来测量脉冲脉冲的影响。定性地，尖峰爆发的影响不依赖于  $Bisi$ ，但是对于较小的  $Bisi$  值 (3 ms)，非振荡区域的区域减少了。这也可以在显示谱熵的相应图中看到 (S6C Fig-lower 控制板)。相比之下，对于较高的  $Bisi$  值 (7 ms)，振荡区域减少 (S7B 图 - 下图)。

STN 神经元中尖峰爆发对  $\beta$  波段振荡的影响。与 GPe 神经元中的爆发相比，STN 神经元中尖峰爆发的影响不仅取决于网络状态，还取决于 GPe 中尖

峰爆发神经元的比例。类似于 GPe 神经元中尖峰爆发的影响，在强振荡和非振荡状态下，STN 群体中爆发神经元比例的变化对网络活动状态没有影响（图 3B 和 3D, S8 和 S10 图）。

然而，在过渡状态（网络活动状态 2）中，STN 中的尖峰爆发以非单调方式影响振荡。如上所示，在这种情况下，GPe 中突发神经元比例的增加将网络状态推向振荡。我们发现，在这种情况下，STN 尖峰爆发对振荡的影响取决于 FBGPe。对于小型 FBGPe，网络保持非振荡状态，FBSTN 的变化对网络活动的频谱没有影响。同样，对于高 FBGPe，网络仍处于振荡状态，FBSTN 的变化对频谱人口活动没有影响。

在 GPe ( $0.2 < \text{FBGPe} < 0.6$ ) 中中等比例的尖峰爆发神经元中，当网络显示出弱振荡时，FBSTN 的小幅增加会减少振荡 ( $\text{FBSTN} < 0.6$ -图 3C; S9 图)，但  $\text{FBSTN}(\geq 0.6)$  增强振荡（图 3C）。也就是说，有一系列参数可以通过增加 FBSTN 来抑制 FBGPe 增强的振荡。随着 FBGPe 的增加，需要更多的 FBSTN 来消除振荡，正如我们的结果所示，超过某个点，增加 FBSTN 也会导致持续的振荡。也就是说，STN 中的尖峰爆发可以抑制或增强振荡，这取决于 GPe 中爆发神经元的比例。

STN 尖峰突增对 STN-GPe 网络振荡的非单调效应可以在网络种群活动的频谱图中更好地观察到（图 4）。随着一部分 GPe 神经元（在这种情况下为  $\text{FBGPe} = 40\%$ ）被改变以引发尖峰爆发（在 1500 ms 时），出现了  $\beta$  带振荡（图 4）。当 STN 神经元也从 3500 ms 开始突然爆发时，这些振荡被淬火了。当  $\geq 50\%$  的 STN 神经元突发时，振荡几乎完全熄灭。然而，FBSTN 的任何进一步增加都会导致重新出现振荡，尽管频率较低（15Hz）。

为什么 FBSTN 对 STN-GPe 振荡具有非单调效应？网络活动的频谱图（图 4）显示 GPe 和 STN 中的尖峰爆发会导致频率略有不同的振荡。当  $\text{FBGPe} = 40\%$  和  $\text{FBSTN} = 0$  时，网络以 20 Hz 的频率振荡（图 4 的第一个面板）。相比之下，当  $\text{FBGPe} = 40\%$  和  $\text{FBSTN} = 100\%$  时，网络振荡 15 Hz（图 4 的最后一个面板）。我们假设这两种振荡的干扰可能是 STN 中尖峰突发对  $\beta$  波段振荡的非单调效应的基础。对于 FBSTN 的小值，这两个振荡会干扰并产生类似于“节拍”的网络活动，这反映为  $\beta$  波段振荡的短脉冲。这些  $\beta$  爆发可以在单个试验频谱图中观察到 - <https://osf.io/quycb/> - Figures/Spectrograms\_single\_trials\_for\_Fig4。正是这些短暂的  $\beta$  振荡爆发导致了  $\beta$  波段的总功率下降（以及更高的光谱熵）。然而，对于较高的 FBSTN，较慢的频率振荡（由 STN 尖峰突发产生）变得足够强以克服 GPe 尖峰突发引起的振荡。为了验证我们的假设，我们对一小部分 STN 神经元施加了较低频率（15

Hz) 的振荡，而不是使它们突发。随着我们增加以 15 Hz 振荡的神经元比例，我们观察到网络振荡功率的非单调变化 (S11 图)。这些结果与我们在 STN 中改变爆发神经元的比例时观察到的结果在质量上相似 (图 4)，并为我们的假设提供了支持。

我们的结果表明，当网络在过渡状态 (网络活动状态 2) 中运行时，尖峰爆发神经元比例的变化可以控制  $\beta$  振荡的出现。有趣的是，在这种情况下，STN 和 GPe 神经元的发射率落在实验记录的范围内 (即 GPe 为 37-48 spks/s, STN 为 9-16 spks/s) 条件。这也表明，在健康状态下，GPe-STN 网络可能在振荡和非振荡状态的边界运行。在这种情况下，尖峰爆发可以提供一种额外的机制来产生短寿命的  $\beta$  带振荡 ( $\beta$ -振荡爆发)，正如在健康大鼠中观察到的那样 [45]，也就是说，GPe 中尖峰爆发的增加可以诱发振荡，如果 STN 神经元也引发突发脉冲，则可以将其淬灭。

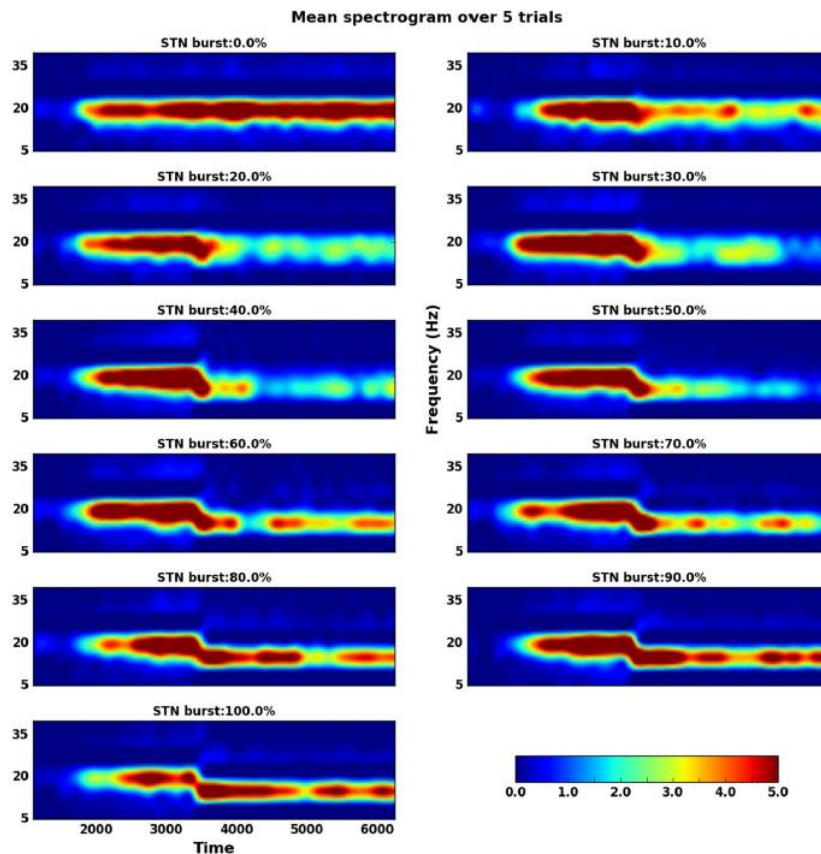


图 4. 当网络在过渡状态下运行时，STN 尖峰突发对网络振荡的非单调影响。在这里，GPe 中爆发神经元的比例固定为 GPe 神经元的 40%，STN (FBSTN) 中爆发神经元的比例系统性地增加 (如在不同的子图上标记的那样)。40% 的 GPe 神经元从 1500 毫秒的时间点开始引发尖峰爆发。这导致了振荡的出现。从 3500 毫秒开始，一小部分 STN 神经元 (每个子图上标记的 FBSTN) 被爆裂。对于中小 FBSTN，振荡消失。但是当 FBSTN 较大时，尽管频率较低，但仍会再次出现振荡。此处显示的频谱图是使用不同随机种子对网络进行 5 次试验的平均值。

### 3.3 脉冲爆裂和输入驱动引起的发射率变化比较

当神经元不爆发时，只有 STN 放电率可以预测  $\beta$  波段振荡（见图 2E）。虽然在我们的神经元模型 (SSBN) 中，尖峰爆发和神经元平均放电率可以独立变化，但尖峰爆发可能会改变网络活动状态，从而影响 STN 和 GPe 神经元的放电率。然而，使用这个神经元模型，我们可以隔离 STN 和 GPe 放电率的变化，这纯粹是由于尖峰突发对网络活动的影响（一旦输入驱动固定）。因此，我们估计了 STN 和 GPe 神经元的放电率是如何影响  $\beta$  波段振荡的，当神经元被允许突发脉冲时。为此，我们固定了输入率，使网络在六种代表性活动状态之一中运行（在图 5 中标记为 1、10、2、20、3、30）并系统地改变 STN 和 GPe 中爆发神经元的比例。在每个操作点，尖峰爆发导致神经元的平均放电率发生变化，因为尖峰爆发扰乱了网络操作点（图 5）。我们发现，在非振荡状态 (3, 30) 中，尖峰爆发对神经元的平均放电率和网络活动状态的影响非常小（图 5 绿色区域）。相比之下，在振荡状态 (1, 10) 尖峰爆发导致发射率发生相对较大的变化（图 5 白色区域）。在这两种情况下，由于尖峰爆发导致的发射率变化不足以从质量上改变网络状态。在过渡状态（例如网络状态 2、20）中，尖峰爆发导致 STN 和 GPe 神经元的放电率更高。有趣的是，在过渡状态下，随着尖峰爆发，GPe 和 STN 神经元发射率的增加导致振荡增加。（图 5 白色和绿色区域之间的边界）。

最后，该分析与先前的观察结果一致，即仅在过渡状态下，尖峰爆发会定性地改变网络状态。网络在 STN-GPe 速率状态空间中的位置由外部输入驱动器确定，并且仅在过渡状态 (2, 20) 中，尖峰突发将网络状态从非振荡变为振荡 STN 和 GPe 放电率增加。

### 3.4 通过尖峰脉冲控制 $\beta$ 波段振荡脉冲的幅度和持续时间

接下来，我们探讨了 GPe 和 STN 尖峰爆发神经元的比例如何影响  $\beta$  振荡爆发的幅度和持续时间。特别是，我们有兴趣确定在健康条件下获得类似于 BG 中记录的那些  $\beta$  振荡爆发所需的尖峰爆发神经元的比例。 $\beta$  振荡脉冲的长度定义为  $\beta$  波段幅度包络保持在阈值以上的持续时间（图 6A）。阈值（图 6A 和 6B）被定义为  $\beta$  波段振幅的平均最大值（超过 5 次试验），该振幅是为了一组具有与我们的网络活动相同的发射率的 Poisson 型尖峰列车估计的。请注意，这些  $\beta$  振荡脉冲是在各个试验的幅度包络上计算的，而不是在对应于图 4 中所示频谱图的平均幅度包络上计算的。各个试验的频谱图可以在 OSF 项目中找到—— <https://osf.io/quycb/>—Figures/Spectrograms\_single\_trials\_for\_Fig4。

GPe 中尖峰爆发神经元比例的增加增加了平均  $\beta$  振荡爆发长度。然而，鉴于 FBSTN 对光谱熵的影响，STN 尖峰突发比的增加对  $\beta$  振荡突发长度具有非单调影响（图 3C）。这也表明  $\beta$  振荡爆发长度/持续时间与猴子 [42] 和 PD 患者 [46] 的  $\beta$  波段中测量的功率之间存在正相关。然而请注意，在 [46] 中， $\beta$  振荡突发速率和幅度与  $\beta$  波段功率的相关性要好于  $\beta$  振荡突发长度。然而， $\beta$  振荡爆发幅度随着 GPe 和 STN 中爆发神经元分数的增加而增加（图 6D）。

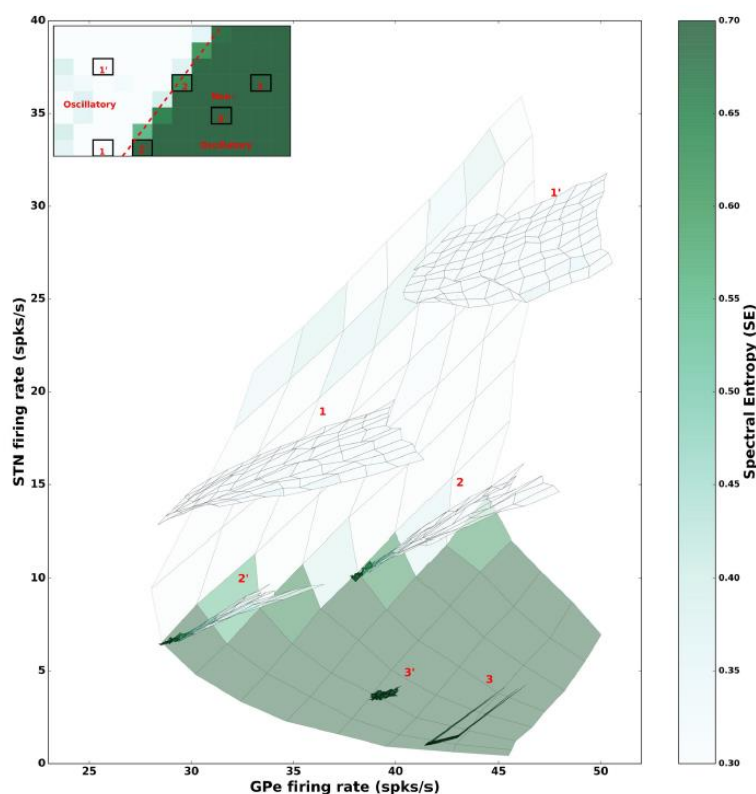


图 5. 输入驱动和尖峰爆发引起的发射率变化的比较。苍白的背景（与图 2E 相同）说明了 GPe 和 STN 发射率对振荡的影响。这用于比较发射率和尖峰爆发的影响。插图显示了为比较选择的 6 个网络状态：两个振荡（1 和 10）、两个边界（2 和 20）和两个非振荡（3 和 30）。在每个选定的状态下，我们将 STN 和 GPe 群体中的爆发神经元的比例从 0% 变化到 100%。对于脉冲爆发神经元部分的每种组合，我们估计了 STN 和 GPe 神经元的放电率及其相应的谱熵。然后绘制发射率和谱熵以创建六个流形。歧管的大小比背景小得多，这表明仅由尖峰爆发引起的发射率变化相当小。

为了将模型输出与啮齿动物的实验数据进行比较，我们测量了 FBSTN 和 FBGPe 的所有组合的网络活动的三个特征：平均  $\beta$ -振荡突发长度、平均  $\beta$ -振荡突发峰值频率和  $\beta$ -振荡突发长度之间的相关性和幅度。在健康小鼠中测得的平均  $\beta$  振荡脉冲长度为 0.2 s [62]。人类 [20] 以及非人类灵长类动物 [63] 中的  $\beta$  振荡脉冲持续时间和  $\beta$  振荡脉冲幅度呈正相关，即更强的振荡脉冲也持续更长时间。最近的数据还表明 6-OHDA 损伤大鼠的  $\beta$  幅度和持续时间之间



呈正相关，但与 STN 相比，它在 GPe 中更强 [64]。没有探索健康大鼠中存在这种关系，因此仍然是我们模型的假设。

根据这些测量，在 GPe (例如 10%) 和 STN (例如 20%) (图 6C 和 6D-青色标记) 中具有一小部分突发神经元的状态与所有上述特征的实验测量值最接近。在这种情况下，振荡突发峰值频率为  $\approx 20\text{Hz}$ 。此外，振荡脉冲幅度和振荡脉冲长度 (平均值:  $0.24\text{ s}$ ) 呈正相关 ( $r_{bl}, ba = 0.46, p = 0.0002$ ) (图 6E)。

对于 GPe (40%) 和 STN (40%-图 6F) 中较高比例的尖峰突发神经元，平均  $\beta$ -振荡突发长度增加到  $0.8\text{ s}$ ，突发内频率降低到  $16\text{Hz}$  和  $\beta$  之间的正相关 - 振荡脉冲幅度和  $\beta$ -振荡脉冲长度高且显著 ( $r_{bl}, ba = 0.92, p < 0.0001$ )。在 GPe (10%) 中尖峰突发神经元比例较低和 STN 中尖峰突发神经元比例较高 (80%) 的方案中， $\beta$ -振荡脉冲长度和  $\beta$ -振荡脉冲幅度之间的正相关不显著，然而  $\beta$ -振荡脉冲串长度略高 ( $0.4\text{s}$ )， $\beta$ -振荡脉冲串峰值频率较慢 ( $15\text{Hz}$ )。

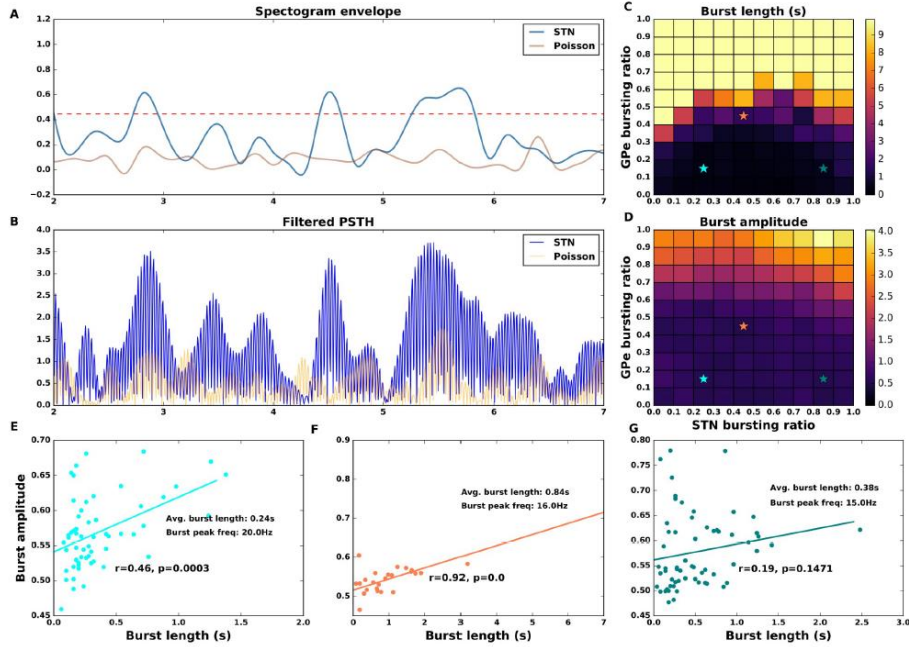


图 6. 尖峰突发对  $\beta$  波段振荡突发的影响。(A)  $\beta$  波段 ( $15\text{-}20\text{ Hz}$ ) 振荡 (蓝色迹线) 的振幅包络示例。Beta 振荡突发阈值 (红色虚线) 是通过具有与 STN-GPe 网络中的神经元相同的发射率的泊松过程 (橙色迹线) 的 Beta 波段幅度包络的最大值进行平均来确定的。对对应于所有 GPe 和 STN 尖峰爆发比的泊松发射率以及每个 STN-GPe 爆发比组合的 5 次试验进行平均。(B)  $\beta$  波段 ( $15\text{-}20\text{Hz}$ ) 中 STN 人口中人口发射率的低通滤波 ( $15\text{-}20\text{ Hz}$  波段) 轨迹。橙色轨迹显示了 Poisson 过程的总体触发率，其平均触发率与 STN 活动相同。(C) Beta 振荡突发长度作为 GPe 和 STN 中尖峰突发神经元比例的函数。(D) Beta 振荡爆发幅度作为 GPe 和 STN 中尖峰爆发神经元比例的函数。(E,F,G) FBSTN 和 FBGPe 的三种不同组合的  $\beta$  振荡突发长度和幅度之间的相关性 (在窗格 C 中用青色、橙色和绿色标记。青色标记显示 10% 的  $\beta$  振荡突发长度和幅度 GPe 中的尖峰爆发神经元和 STN 中的 20%——这种尖峰爆发神经元的组合给出了  $0.24\text{ s}$  的平均振荡爆发长度，这与实验测量值相当。在面板 E-F 中， $p$  值列在小数点后 4 位。

$\beta$ -爆发是我们模型中的一种人口现象。为了测试是否在单个神经元中也观察到  $\beta$  爆发, 我们估计了单个神经元放电率的光谱 (S12 图)。正如预期的那样,  $\beta$  振荡爆发在具有较高放电率的神经元中更为普遍。此外, 神经元没有必要在所有  $\beta$ -振荡脉冲中都出现尖峰, 这表明这些振荡脉冲是网络效应。此外, 单个神经元的振荡频率比  $\beta$  处的总体频率变化更大 (S12 Fig-GPe 突发#3, STN 突发#3)

基于这些结果, 我们预测, 当 10% 的 GPe 神经元和 20% 的 STN 神经元引发尖峰爆发时, 会在健康小鼠中产生短暂的  $\beta$ -爆发。

目前尚不清楚这些神经元是如何被夹带以产生尖峰脉冲的。GPe 神经元中的尖峰爆发可能是由大鼠纹状体神经元中的尖峰爆发引起的 [64, 65]。在 6-OHDA 损伤的大鼠中, 随着纹状体神经元中尖峰/爆发的数量增加, GPe 神经元表现出增加的爆发指数 [65]。纹状体失活 (通过蝇蕈醇) 显著减少了 GPe 中的这种尖峰爆发 [65]。这可能是由于纹状体失活 (增加 GPe 发射率 [65]) 或/和 GPe 神经元缺乏夹带进入爆发导致的 STN-GPe 网络操作点变化的结果。GPe 爆发反过来又可以使 STN 神经元在大量同步抑制的情况下爆发, [64] 也提出了这一点, 因为原型 GPe 神经元的相位比 STN 神经元的相位领先一个周期。另一方面, STN 和 GPe 也可以通过皮质  $\beta$ -bursts 直接或分别通过纹状体同时夹带 [64]。此外, 这些网络相互作用, 尖峰爆发可能是由于缺乏多巴胺或适当的输入而导致的神经元特性的变化。这与大鼠 STN 切片中随着神经元膜电位超极化的增加而增加的尖峰爆发是一致的 [66]。

### 3.5 网络状态对激发和抑制平衡的依赖性

最后, 为了更好地了解放电率变化和尖峰爆发神经元对  $\beta$  波段振荡的影响, 我们分析了网络中不同输入放电率和尖峰爆发神经元分数的有效激发和抑制的平衡 (E-I 平衡)。E-I 平衡是尖峰神经网络中振荡的主要决定因素 [40]。为了估计 GPe 神经元的 E-I 平衡, 我们测量了它从 STN 神经元 (JEI-eff) 接收到的有效激发和从其他 GPe 神经元 (JII-eff) 接收到的有效抑制。我们估计了所有外部输入组合的有效激发和抑制, 如图 2 所示 (参见方法)。

与先前关于神经网络动力学的理论工作一致, 我们发现当 GPe 神经元接收到的有效抑制远高于有效兴奋性输入时出现非振荡状态, 而当从 STN 到 GPe 神经元的有效激发时出现振荡状态增加 (图 7)。

接下来, 我们绘制了 GPe 和 STN 尖峰突发对三种示例性网络状态 (1: 振荡, 2: 振荡和非振荡边界, 3: 非振荡) 中 E-I 平衡的影响。正如预期的那样, 我们发现在振荡状态 1 中, GPe 尖峰爆发的增加增加了有效的抑制和激发, 而 STN 尖峰爆发具有非单调效应 (图 7-标记为 1 的状态)。然而, 在这种状态下,

任一种群的爆发都不足以改变 E-I 平衡,从而在网络状态中引入质的变化。类似地,对于非振荡状态 3, GPe 和 STN 尖峰爆发中尖峰爆发神经元比例的变化不足以在网络状态中引入任何质的变化(图 7)。当网络处于状态 2 时,即使 GPe 中突发神经元比例的增加引入了有效 E-I 平衡的微小变化,将网络活动从非振荡状态转移到振荡状态就足够了。STN 中突发神经元比例的增加显示出对 E-I 平衡的非单调影响,而适量的 FBSTN 将网络推向非振荡状态,而更高 FBSTN 的情况并非如此(图 7)。

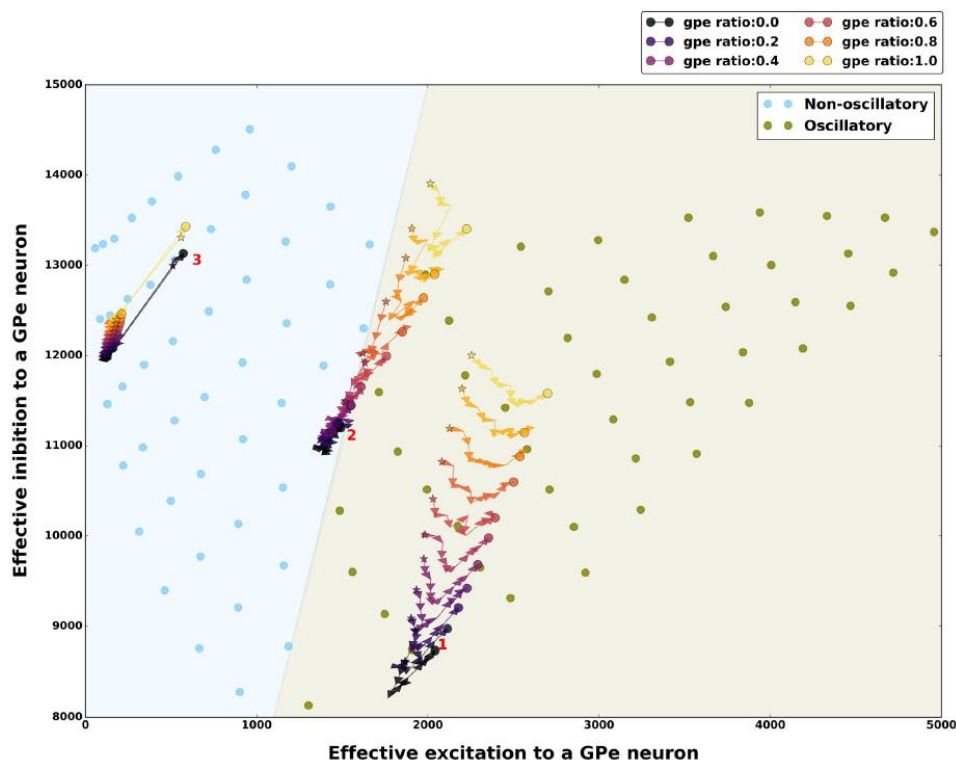


图 7. 不同网络活动状态下尖峰爆发对激发-抑制平衡的影响。E-I 平衡的特征在于估计 GPe 神经元接收到的总有效激发和抑制(参见方法)。100% 非爆裂神经元的振荡和非振荡网络状态的 E-I 平衡。每个实心圆圈显示了 STN 和 GPe 神经元的不同外部输入的 E-I 平衡,如图 2 和 3 所示。脉冲爆发对 E-I 平衡的影响显示了三个示例性网络活动机制: 1-振荡机制、2-过渡机制、3-非振荡状态(详见图 3)。不同颜色的星形和实心圆圈显示 E-I 平衡如何随着 GPe 中尖峰爆发神经元比例的变化而变化(较暖的颜色表示尖峰爆发神经元的百分比比较高)。从星形(STN 尖峰爆发率 = 0%)到实心圆的轨迹显示了 E-I 平衡的变化,因为 STN 中尖峰爆发的比例从 0% 变化到 100%。在所有的状态尖峰爆发倾向于使网络活动更具振荡性,但是,尖峰爆发能够将网络推向振荡状态的量取决于网络活动状态本身。

## 4、讨论

PD 的特征在于 GPe 和 STN 的放电率和放电模式的变化,如动物模型所示 [8, 49-51]。在这项研究中,我们专注于解耦 STN 和 GPe 群体放电率和放电模式(尖峰爆发)在确定振荡存在方面的作用。我们的结果表明,STN 神经元放

电率的增加是 STN-GPe 网络中振荡的主要决定因素，但是 GPe 放电率变化的影响取决于 STN 神经元的放电率。同样，STN 和 GPe 神经元中尖峰爆发增加的影响取决于网络的动态状态。

#### 4.1 发射率变化对 $\beta$ 波段振荡的影响

在我们的模型网络中，无论 GPe 神经元的放电率如何，STN 神经元放电率的增加足以驱动网络进入振荡状态。相比之下，只有当 STN 神经元放电率也增加时，GPe 神经元放电率的降低才能够产生  $\beta$  波段振荡（图 2E，S4 图）。

GPe 和 STN 放电率的变化也改变了网络的有效激发抑制（图 7 和 8）。在抑制主导状态下观察到非振荡网络状态（当对 GPe 神经元的有效抑制高于有效兴奋时）。有效激发的增加将状态改变为振荡。这一结果可以解释实验观察结果，即 DBS 在人类和非人类灵长类动物中的治疗效果伴随着 STN 放电率的相应降低 [67, 68] 和 GPe/GPi 放电率的相应增加 [67-69]，从而使网络平衡向抑制主导方向倾斜。

我们的结果还表明，如果 STN 神经元的放电率保持固定，则 GPe 神经元放电率的变化不足以影响振荡。事实上，可以说，由于 STN 和 GPe 经常连接，它们的发射率不能独立改变。然而，这些结果意味着  $\beta$  波段振荡对 STN 发射率的变化比对 GPe 发射率的变化更敏感。这与用蝇蕈醇（降低 STN 发射率）抑制猴子中的振荡 [8] 的 STN 失活的观察结果一致。相比之下，GABA 能受体的苍白球内阻断（增加 GPe 放电率）要么没有效果，要么增加了振荡 [8]。在我们的模型中，有两种可能的机制来诱导  $\beta$  波段振荡：（a）间接途径诱导的振荡可以通过 D2- 放电率的瞬时增加来降低 GPe 神经元的放电率来启动。

多刺的投射神经元。（b）超直接通路诱导的振荡可以通过投射到 STN 神经元上的皮层神经元放电率的瞬时增加来启动。我们的研究表明，间接通路诱导的振荡可以通过瞬时降低 STN 神经元的活性来淬灭，但超直接通路诱导的振荡不能通过瞬时增加 GPe 神经元的活性来抵消。

在行为水平上， $\beta$  波段振荡对 STN 发射率的敏感性可以解释 STN 在一般反应抑制中的重要性，特别是当潜在反应增加时（高冲突任务）。人体实验数据表明，STN 触发率与动作选择任务中的冲突程度成比例增加 [70]。有趣的是，在高冲突任务期间 STN 发射率的增加也伴随着  $\beta$  波段活动的增加 [71]，这让人想起大鼠 STN 活动的增加 [72] 以及成功观察到的  $\beta$  波段振荡的功率-ful STOP 试验 [73]。此外，STN  $\beta$  波段振荡中的延迟 [73] 以及调制量 [74] 与动作的速度相关。所有这些观察结果表明，如我们的结果所示，振荡对 STN 发射率的敏感性可能存在功能原理。也就是说，STN 发射率的增加可能是一种延迟机制

也就是说，STN 发射率的增加可能是一种通过增加  $\beta$  波段活动来延迟决策（“抓住马” [75]）的机制，它不能被 GPe 否决，因此在响应中起着至关重要的作用抑制 [76]。

#### 4.2 尖峰爆发变化对 $\beta$ 波段振荡的影响

我们的结果表明，GPe 或 STN 尖峰爆发的影响取决于由 STN 和 GPe 神经元的放电率定义的网络状态。在具有强烈振荡的状态下，GPe 和 STN 尖峰突发不会从质量上改变网络状态，并且网络保持振荡。同样，在非振荡状态下，GPe 和 STN 尖峰突发对网络状态没有定性影响。然而，在振荡和非振荡边界的状态下，GPe 中爆发神经元的增加会引起振荡，但增加 STN 尖峰爆发神经元的效果取决于 GPe 尖峰爆发神经元的比例。在这种情况下，当 GPe 中的尖峰爆发神经元引起振荡 ( $0.1 \leq FB_{GPe} \leq 0.4$ ) 时，STN 中的爆发神经元比例的小幅增加会破坏振荡。然而，STN 中的大部分尖峰爆发神经元恢复了  $\beta$  波段振荡（图 4）。STN 中尖峰爆发神经元的这种非单调效应是因为当神经元在爆发中尖峰时，STN 和 GPe 都倾向于以略微不同的频率诱导振荡（图 4, S11 图）。这些振荡的相对功率取决于两个群体中尖峰爆发神经元的比例。当  $FB_{GPe} = FB_{STN} \approx 0.5$  时，两种振荡的幅度相当，它们产生“节拍”，导致  $\beta$  波段振荡的功率降低。然而，如果  $FB_{GPe} \approx 0.5$  或  $FB_{STN} \approx 0.5$ ，则两个振荡中较强的一个克服另一个，导致  $\beta$  波段的功率较高。

与速率效应类似，峰值爆发的影响也可以通过计算网络中有效激发和抑制的平衡来捕获（图 7 和 8）。GPe 爆发增加了对 GPe 神经元的有效激发和抑制。因此，当网络在振荡和非振荡状态的边界附近运行时，GPe 神经元中爆发的增加将网络推向振荡状态（图 8）。然而，STN 中尖峰爆发神经元的增加具有非单调效应——少数爆发神经元通过降低有效激发和抑制来对抗 GPe 爆发的影响。然而，大量 STN 神经元爆发的影响与 GPe 尖峰爆发的影响通过增加有效激发和抑制（图 8）相结合。

在 PD 期间，STN 和 GPe 神经元在猴子 [8, 49] 和大鼠 [50, 51] 中都显示出峰值爆发活动的增加。根据我们的结果，我们提出 STN 爆发的增加可能在试图抑制爆发引起的振荡作为一种自我调节机制中发挥补偿作用。然而，已经表明多巴胺耗竭本身会导致 STN 切片中的尖峰爆发增加 [77-79]。

由 STN/GPe 神经元的纹状体/皮质输入引起的有效兴奋-抑制变化远大于尖峰爆发引起的变化。我们通过观察证实了这一点，即仅由于尖峰爆发引起的发射率变化远小于输入驱动引起的发射率变化（图 5）。这就是为什么尖峰脉冲在强异步或振荡状态下运行时无法改变网络状态的原因（图 3B 和 3D）。然而，由于尖峰爆发，这些适度的发射率变化可以改变在振荡和非振荡状态边界运行的网

络状态。因此，基于这些结果，我们提出 GPe 和 STN 放电率的变化决定了潜在的网络状态，而神经元尖峰爆发对其进行微调。

### 4.3 GPe-STN 尖峰爆发的串联产生 beta 振荡爆发

在健康条件下，已在啮齿动物 [45,62] 和非人类灵长类动物 [63] 中观察到短时期的振荡（ $\beta$  爆发）。在多巴胺开启状态下，帕金森病患者也观察到了这些现象 [20]。 $\beta$  爆发在健康条件下的精确功能目前尚不清楚，但它们往往发生在运动之前（例如在提示之后 [45]），并在运动开始时消失 [80-83]。在帕金森病[20]期间， $\beta$  爆发变得更长和更强，因此，它们被认为与 PD 患者的自主运动障碍相关 [20,46,47]。健康啮齿动物中  $\beta$  爆发的平均长度平均持续 0.2 秒 [62]。在我们的模型中，我们可以通过使 10% 的 GPe 和 20% 的 STN 神经元为尖峰突发类型来生成平均突发长度为 0.24 秒的振荡  $\beta$  突发(图 6)。我们提出，位于振荡和非振荡状态边界的 STN-GPe 网络中尖峰脉冲的相互作用可能是产生  $\beta$  振荡短脉冲的潜在机制。

大鼠脑切片的实验结果表明，STN 中增加的尖峰爆发与神经元膜电位的超极化增加有关 [66]。也就是说，GPe 网络中的尖峰爆发（例如，由于纹状体爆发 [64]）可以通过诱导大的同步抑制来诱导 STN 神经元中的尖峰爆发。然而，如果只有不到 50% 的 GPe 神经元产生尖峰爆发，那么在 STN 中爆发的同等比例的神经元将抑制振荡，从而导致短暂的“ $\beta$  爆发”。

然而，在病理条件下，网络状态可能会被推入振荡状态（由于发射率的变化或过度的尖峰爆发），这些振荡不再能被淬灭。这已在摘要图中进行了解释（图 8）。

我们的结果还表明，在健康条件下，网络可能在同步和异步机制的边界上运行。在边界处操作使网络能够侵入振荡状态（当 GPe 神经元引发尖峰爆发时）并退回到异步状态（当 STN 神经元引发尖峰爆发时），其中有一定比例的尖峰爆发神经元，其中这种自我调节过渡是可能的。然而，在病理条件下，网络很可能会更深入地进入振荡状态（由于触发率的变化或过度的尖峰突发），没有多少 STN 突发可以将网络推回到异步状态。 [84,85] 他们探索了兴奋性输入驱动对 GPe ( $I_{app}$ ) 和 STN-GPe 突触强度 ( $g_{syn}$ ) 对  $\beta$  波段振荡的影响。他们发现，对 GPe ( $I_{app}$ ) 的较高驱动和较低的 STN-GPe 突触强度 ( $g_{syn}$ ) 会导致异步活动，而对 GPe 的低输入驱动和高 STN-GPe 突触强度会导致强烈的振荡状态。这些结果与我们的观察结果一致，即对 GPe 的兴奋性驱动增加会导致异步活动，反之亦然（图 2C 和 2D）。边界上的制度产生类似于从 PD 患者测量的实验数据的间歇性同步状态。

Rubchinsky 及其同事认为, 健康状态也应该在边界上运行, 因为它提供了许多优点, 例如容易创建和分解瞬时神经元组合 [84, 85], 这是基底神经节其他部分中显示的网络功能所必需的。尤其是纹状体, [86-90])。我们还建议 STN-GPe 网络应该在振荡和非振荡状态之间的边界附近运行, 因为它可以很容易地生成在行为动物中经常观察到的短时期的  $\beta$  波段振荡。

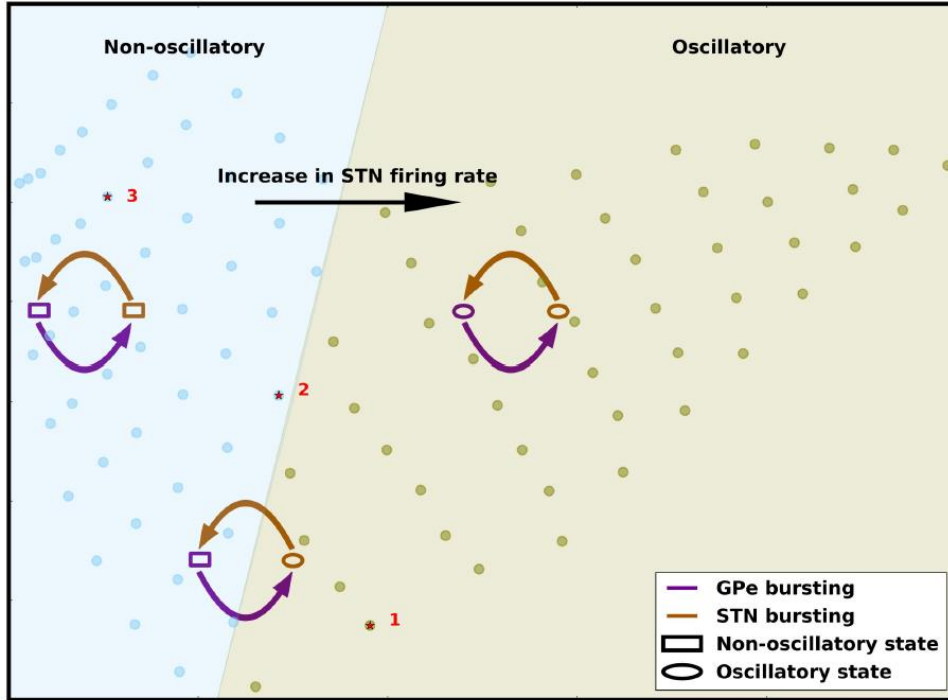


图 8. 触发率和尖峰突发对网络状态的影响总结。背景图像 (与图 7 相同) 显示了 STN-GPe 网络的振荡和非振荡状态作为有效激发和抑制的函数。箭头示意性地显示了 EI 余额的变化, 因为我们增加了 STN 或 GPe 中的峰值爆发。STN-GPe 网络振荡对 STN 发射率更敏感。STN 和 GPe 触发率的平衡决定了网络活动的全局状态。GPe 中的尖峰爆发总是增加有效抑制和有效激发。STN 中尖峰爆发的小幅增加会导致有效激发和有效抑制的减少, 从而减少振荡。相比之下, STN 中尖峰爆发神经元比例的大幅增加增加了有效抑制和有效激发, 从而增强了振荡。然而, 这种影响较小, 因此, 只有当网络接近振荡和非振荡状态的边界运行时, 尖峰突发才能有效地改变网络振荡。

#### 4.4 模型限制

在这里, 我们的目标是使用一个足以分离发射率和尖峰脉冲对 STN-GPe 网络动态的影响的最小模型。该模型受到健康状态下突触连接和神经元放电率的实验数据的限制。但是, 该模型有许多限制。例如, 有效隔离放电率和脉冲爆发影响的神经元模型假设在每个脉冲爆发中, 都会引发固定数量的脉冲。因此, 我们的模型无法解释爆发内的发射率适应等现象。此外, 我们只关注 STN-GPe 网络中的尖峰突发变化。来自其他来源的输入, 如苍白纹状体 [26]、丘脑皮质或丘脑纹状体投射也可能影响  $\beta$  振荡爆发, 但在我们的模型中没有考虑。

关于振荡，我们特别关注  $\beta$  波段，但是已知  $\beta$  波段的振荡与其他频段的振荡密切相关，尤其是  $\gamma$  波段 [26,59,91-93]。分析应扩展到包括其他频段及其与  $\beta$  振荡脉冲的关系。此外，我们也不区分高频和低频  $\beta$  波段振荡。我们表明，振荡频率可以由突发的 GPe 和 STN 神经元的比例决定。有证据表明，在清醒小鼠输注胆碱能激动剂引发的  $\beta$  波段功率增加的发作期间，纹状体 LFP 中的振荡频率从高到低  $\beta$  波段漂移 [25]。此外，有人提出低  $\beta$  波段振荡是反动力学的，并受到多巴胺的调节，而高  $\beta$  波段振荡在人类 [94]、猴子 [95] 和大鼠 [59] 中可能在本质上是非病理性的 [10]。因此，需要进一步详细研究不同  $\beta$  振荡带的问题。

就  $\beta$  带振荡出现的机制而言，我们仅探讨了这些振荡的两个原因：发射率的变化和尖峰爆发，然而，可能还有各种其他因素可以调节  $\beta$  带振荡。事实上，BG 网络具有多个能够诱导振荡的兴奋抑制回路。我们还假设 STN-GPe 神经元的输入是非周期性的、不相关的泊松分布脉冲序列。做出这个选择是为了探索网络对输入驱动中触发率变化的响应。然而，STN-GPe 的输入在统计和动态方面更丰富，例如突发的、周期性的、相关的 [24、30、35、64、96、97]。这种非泊松输入可能是 STN-GPe 网络在某些频率下共振的基础 [34]。在未来的模型中，非泊松输入的影响应该更详细地探讨。

作为计算模型的典型特征，单一动物模型和单一实验条件很少提供必要的参数。为了克服这一限制，我们将参数更改了 10-20%，以确保我们结果的稳健性。尽管该模型受到啮齿动物数据的限制，但一些模型结果与在非人类灵长类动物和人类患者中进行的实验观察结果一致。这种相似性强调了模型的普遍性和实验现象（即  $\beta$  波段振荡的特性）。

## 5、结论

尽管我们的模型很简单，但我们对 STN-GPe 网络的分析提供了关于尖峰速率、尖峰爆发以及 STN 和 GPe 在塑造  $\beta$  带振荡动力学中的不同作用的新见解，这表明了几种淬火病理的方法例如通过 (1) 降低 STN 神经元的放电率，(2) 降低 STN 神经元的兴奋性，以及 (3) 通过平衡 STN 和 GPe 中爆发和非爆发神经元的比例来产生振荡。



## 参考文献

- [1] Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012; 2(1):a008888. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888> PMID: 22315721
- [2] Braak H, Tredici KD, Rub U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003; 24(2):197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9) PMID: 12498954
- [3] Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's hypothesis of parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8(FEB). <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00037> PMID: 28243222
- [4] Rodriguez M, Obeso J, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Annals of neurology*. 1998; 44(S1 1):S175–S188. <https://doi.org/10.1002/ana.410440726> PMID: 9749591
- [5] Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Current neurology and neuroscience reports*. 2018; 18(5):21. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0829-3> PMID: 29616350
- [6] McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? *Age and ageing*. 2018; 47(2):209–214. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx196> PMID: 29315364
- [7] Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26(14):3875–84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4439-05.2006> PMID: 16597742
- [8] Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A. Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*. 2011; 34(9):1470–1484. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07865.x> PMID: 22034978
- [9] Sharott A, Vinciati F, Nakamura KC, Magill PJ. A population of indirect pathway striatal projection neurons is selectively entrained to parkinsonian beta oscillations. *J Neurosci*. 2017. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0658-17.2017> PMID: 28847810
- [10] Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*. 2007; 30(7):357–64. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004> PMID: 17532060
- [11] Costa RM, Lin SC, Sotnikova T, Cyr M, Gainetdinov R, Caron M, et al. Rapid alterations in corticostriatal ensemble coordination during acute dopamine-dependent motor

dysfunction. *Neuron*. 2006; 52(2):359–369. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.030> PMID: 17046697

[12] Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience*. 2000; 20(22):8559–8571. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-22-08559.2000> PMID: 11069964

[13] Mallet N, Pogosyan A, Márton LF, Bolam JP, Brown P, Magill PJ. Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *Journal of Neuroscience*. 2008; 28(52):14245–58. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4199-08.2008> PMID: 19109506

[14] Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *Journal of Neuroscience*. 2002; 22(7):2855–2861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02855.2002> PMID: 11923450

[15] Sharott A, Magill PJ, Bolam JP, Brown P. Directional analysis of coherent oscillatory field potentials in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J Physiol*. 2005; 562(3):951–963. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.073189> PMID: 15550466

[16] Sharott a, Gulberti a, Zittel S, Tudor Jones aa, Fickel U, Munchau a, et al. Activity Parameters of Sub-thalamic Nucleus Neurons Selectively Predict Motor Symptom Severity in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*. 2014; 34(18):6273–6285. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1803-13.2014> PMID: 24790198

[17] Soares J, Kliem MA, Betarbet R, Greenamyre JT, Yamamoto B, Wichmann T. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: Comparison of the effects of 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydro-pyridine-Induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *Neurobiology of Disease*. 2004; 24(29):6417–6426.

[18] Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2001; 21(3):1033–1038. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-03-01033.2001> PMID: 11157088

[19] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*. 1994; 72(2):507–520. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.507> PMID: 7983515

[20] Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P. Beta burst dynamics in Parkinson's disease off and on dopaminergic medication. *Brain*. 2017; 140(11):2968–2981. <https://doi.org/10.1093/brain/awx252> PMID: 29053865

[21] Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, et al. Ten-hertz stimulation of sub-thalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004; 19(11):1328–1333. <https://doi.org/10.1002/mds.20198> PMID: 15389990

[22] Roopun AK, Middleton SJ, Cunningham MO, LeBeau FEN, Bibbig A, Whittington MA, et al. A beta2-frequency (20-30 Hz) oscillation in nonsynaptic networks of somatosensory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103(42):15646–15650. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607443103>

[23] Yamawaki N, Stanford IM, Hall SD, Woodhall GL. Pharmacologically induced and stimulus evoked rhythmic neuronal oscillatory activity in the primary motor cortex in vitro. *Neuroscience*. 2008; 151(2):386–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.021> PMID: 18063484

[24] Sharott A, Gulberti A, Hamel W, Köppen JA, Münchau A, Buhmann C, et al. Spatio-temporal dynamics of cortical drive to human subthalamic nucleus neurons in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2018; 112(November 2017):49–62. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.001> PMID: 29307661

[25] McCarthy MM, Moore-Kochlacs C, Gu X, Boyden ES, Han X, Kopell N. Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(28):11620–11625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1107748108> PMID: 21697509

[26] Corbit VL, Whalen TC, Zitelli KT, Crilly SY, Rubin JE, Gittis AH. Pallidostriatal projections promote a oscillations in a dopamine-depleted biophysical network model. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36(20):5556–5571. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0339-16.2016> PMID: 27194335

[27] Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*. 1999; 400(6745):677–682. <https://doi.org/10.1038/23281> PMID: 10458164

[28] Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*. 2002; p. 2963–2976. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02963.2002> PMID: 11923461

[29] Kumar A, Cardanobile S, Rotter S, Aertsen A. The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's Disease Oscillations in the Basal Ganglia. *Front Syst Neurosci*. 2011; 5. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00086> PMID: 22028684

[30] Rubin JE, McIntyre CC, Turner RS, Wichmann T. Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects. *European Journal of Neuroscience*. 2012; 36(2):2213–2228. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08108.x> PMID: 22805066

[31] Holgado AJN, Terry JR, Bogacz R. Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30(37):12340–12352. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0817-10.2010> PMID: 20844130

[32] Merrison-Hort R, Borisjuk R. The emergence of two anti-phase oscillatory neural populations in a computational model of the Parkinsonian globus pallidus. *Frontiers in computational neuroscience*. 2013; 7(December):173. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00173> PMID: 24348374

[33] Pavlides A, Hogan SJ, Bogacz R. Computational Models Describing Possible Mechanisms for Generation of Excessive Beta Oscillations in Parkinson's Disease. *PLoS Computational Biology*. 2015; p. 1–29.

[34] Ahn S, Zuber SE, Worth RM, Rubchinsky LL. Synchronized beta-band oscillations in a model of the globus pallidus-subthalamic nucleus network under external input. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2016; 10(December):1–12.

[35] Mirzaei A, Kumar A, Leventhal D, Mallet N, Aertsen A, Berke J, et al. Sensorimotor processing in the basal ganglia leads to transient beta oscillations during behavior. *Journal of Neuroscience*. 2017; 37(46):11220–11232. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1289-17.2017> PMID: 29038241

[36] Stein E, Bar-Gad I. Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Experimental Neurology*. 2013; 245:52–59. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.07.023> PMID: 22921537

[37] Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kühn A, Lu CS, Lee ST, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2007; 205 (1):214–221. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.01.027> PMID: 17335810

[38] Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science (New York, NY)*. 2009; 324(5925):354–9. <https://doi.org/10.1126/science.1167093>

[39] Wilson HR, Cowan JD. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophysical Journal*. 1972; 12(1):1–24. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(72\)86068-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(72)86068-5) PMID: 4332108

[40] Ledoux E, Brunel N. Dynamics of networks of excitatory and inhibitory neurons in response to time-dependent inputs. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2011; 5:25. <https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00025> PMID: 21647353

[41] Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26(13):3567–83. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5050-05.2006> PMID: 16571765

[42] Feingold J, Gibson DJ, Depasquale B, Graybiel AM. Bursts of beta oscillation differentiate postperformance activity in the striatum and motor cortex of monkeys performing movement tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112(44):13687–13692. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517629112>

[43] Shin H, Law R, Tsutsui S, Moore CI, Jones SR. The rate of transient beta frequency events predicts behavior across tasks and species. *eLife*. 2017; 6:1–31. <https://doi.org/10.7554/eLife.29086>

[44] van Ede F, Quinn AJ, Woolrich MW, Nobre AC. Neural oscillations: sustained rhythms or transient burst-events? *Trends in Neurosciences*. 2018; 41(7):415–417. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.04.004> PMID: 29739627

[45] Leventhal DK, Gage GJ, Schmidt R, Pettibone JR, Case AC, Berke JD. Basal ganglia beta oscillations accompany cue utilization. *Neuron*. 2012; 73(3):523–536. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.032> PMID: 22325204

[46] Lofredi R, Tan H, Neumann WJ, Yeh CH, Schneider GH, Kühn AA, et al. Beta bursts during continuous movements accompany the velocity decrement in Parkinson's disease patients. *Neurobiology of Disease*. 2019; 127:462–471. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.03.013> PMID: 30898668

[47] Torrecillos F, Tinkhauser G, Fischer P, Green AL, Aziz TZ, Foltynie T, et al. Modulation of beta bursts in the subthalamic nucleus predicts motor performance. *Journal of Neuroscience*. 2018; p. 1314–18.

[48] Cagnan H, Duff EP, Brown P. The relative phases of basal ganglia activities dynamically shape effective connectivity in Parkinson's disease. *Brain*. 2015. <https://doi.org/10.1093/brain/awv093> PMID: 25888552

[49] Wichmann T, Soares J. Neuronal firing before and after burst discharges in the monkey basal ganglia is predictably patterned in the normal state and altered in parkinsonism. *J Neurophysiol.* 2006; 95(4):2120–2133. <https://doi.org/10.1152/jn.01013.2005> PMID: 16371459

[50] Vila M, Pe´rier C, Fe´ger J, Yelnik J, Faucheux B, Ruberg M, et al. Evolution of changes in neuronal activ-ity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *European Journal of Neuroscience.* 2000; 12(1):337–344. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00901.x> PMID: 10651888

[51] Breit S, Bouali-Benazzouz R, Popa RC, Gasser T, Benabid AL, Benazzouz A. Effects of 6-hydroxydo-pamine-induced severe or partial lesion of the nigrostriatal pathway on the neuronal activity of pallido-subthalamic network in the rat. *Experimental Neurology.* 2007; 205(1):36–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.12.016> PMID: 17395181

[52] Sahasranamam A, Vlachos I, Aertsen A, Kumar A. Dynamical state of the network determines the effi-cacy of single neuron properties in shaping the network activity. *Scientific Reports.* 2016; 6:26029. <https://doi.org/10.1038/srep26029> PMID: 27212008

[53] Kunkel S, Morrison A, Weidel P, Eppler JM, Sinha A, Schenck W, et al. *NEST 2.12.0;* 2017.

[54] Gutenkunst RN, Waterfall JJ, Casey FP, Brown KS, Myers CR, Sethna JP. Universally sloppy parame-ter sensitivities in systems biology models. *PLoS Computational Biology.* 2007; 3(10):1871–1878. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030189> PMID: 17922568

[55] Bahuguna J, Tetzlaff T, Kumar A, Hellgren Kotaleski J, Morrison A. Homologous basal ganglia network models in physiological and Parkinsonian conditions. *Frontiers in Computational Neuroscience.* 2017; 11:79. <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00079> PMID: 28878643

[56] Blanco S, Garay A, Coulombie D. Comparison of frequency bands using spectral entropy for epileptic seizure prediction. *ISRN Neurol.* 2013; 2013:287327. <https://doi.org/10.1155/2013/287327> PMID: 23781347

[57] Alterations in brain connectivity underlying beta oscillations in Parkinsonism. *PLoS computational biol-ogy.* 2011; 7(8):e1002124. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002124> PMID: 21852943

[58] Dejean C, Arbuthnott G, Wickens JR, le Moine C, Boraud T, Hyland BI. Power fluctuations in beta and gamma frequencies in rat globus pallidus: Association with specific phases of slow oscillations and dif-ferential modulation by dopamine D1 and D2 receptors. *Journal of Neuroscience.* 2011; 31(16):6098–6107. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3311-09.2011> PMID: 21508235

[59] West TO, Berthouze L, Halliday DM, Litvak V, Sharott A, Magill PJ, et al. Propagation of beta/gamma rhythms in the cortico-basal ganglia circuits of the parkinsonian rat. *Journal of Neurophysiology*. 2018; 119(5):1608–1628. <https://doi.org/10.1152/jn.00629.2017> PMID: 29357448

[60] Delaville C, McCoy AJ, Gerber CM, Cruz AV, Walters JR. Subthalamic Nucleus Activity in the Awake Hemiparkinsonian Rat: Relationships with Motor and Cognitive Networks. *Journal of Neuroscience*. 2015; 35(17):6918–6930. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0587-15.2015> PMID: 25926466

[61] Hunter JD. Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Comput Sci Eng*. 2007; 9(3):90–95. <https://doi.org/10.1109/MCSE.2007.55>

[62] Bello EP, Casas-Cordero R, Galiñanes GL, Casey E, Belluscio MA, Rodríguez V, et al. Inducible ablation of dopamine D2 receptors in adult mice impairs locomotion, motor skill learning and leads to severe parkinsonism. *Molecular Psychiatry*. 2017; 22(4):595–604. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.105> PMID: 27431292

[63] Deffains M, Iskhakova L, Katabi S, Israel Z, Bergman H. Longer beta oscillatory episodes reliably identify pathological subthalamic activity in Parkinsonism. *Movement Disorders*. 2018; 00(00):1–10.

[64] Cagnan H, Mallet N, Moll CKE, Gulberti A, Holt AB, Westphal M, et al. Temporal evolution of beta bursts in the parkinsonian cortical and basal ganglia network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019; 116(32):16095–16104. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819975116>

[65] Kita H, Kita T. Role of striatum in the pause and burst generation in the globus pallidus of 6-OHDA-treated rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2011; 5:42. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00042> PMID: 21713126

[66] Beurrier C, Congar P, Bioulac B, Hammond C. Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *Journal of Neuroscience*. 1999; 19(2):599–609. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-02-00599.1999> PMID: 9880580

[67] Birdno MJ, Grill WM. Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics*. 2008; 5(1):14–25. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.10.067> PMID: 18164480

[68] Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*. 2005; 128(Pt 10):2372–2382. <https://doi.org/10.1093/brain/awh616> PMID: 16123144

[69] Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23(5):1916–1923. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01916.2003> PMID: 12629196

[70] Zaghoul Ka, Weidemann CT, Lega BC, Jaggi JL, Baltuch GH, Kahana MJ. Neuronal activity in the human subthalamic nucleus encodes decision conflict during action selection. *Journal of Neuroscience*. 2012; 32(7):2453–60. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5815-11.2012> PMID: 22396419

[71] Brittain JS, Watkins KE, Joundi Ra, Ray NJ, Holland P, Green AL, et al. A role for the subthalamic nucleus in response inhibition during conflict. *Journal of Neuroscience*. 2012; 32(39):13396–401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2259-12.2012> PMID: 23015430

[72] Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nature Neuroscience*. 2013; 16(8):1118–1124. <https://doi.org/10.1038/nn.3456> PMID: 23852117

[73] Ray NJ, Jenkinson N, Brittain J, Holland P, Joint C, Nandi D, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: Evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009; 47(13):2828–2834. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.011> PMID: 19540864

[74] Herz DM, Tan H, Brittain JS, Fischer P, Cheeran B, Green AL, et al. Distinct mechanisms mediate speed-accuracy adjustments in cortico-subthalamic networks. *eLife*. 2017; 6:357–381. <https://doi.org/10.7554/eLife.21481>

[75] Frank MJ, Samanta J, Moustafa Aa, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007; 318(5854):1309–12. <https://doi.org/10.1126/science.1146157> PMID: 17962524

[76] Zavala B, Zaghoul K, Brown P. The subthalamic nucleus, oscillations, and conflict. *Movement Disorders*. 2015; 30(3):328–338. <https://doi.org/10.1002/mds.26072> PMID: 25688872

[77] Gajendiran M, Cepeda C, Kha HT, Sison JD, Levine MS. Electrophysiological alterations in subthalamic neurons after unilateral dopamine depletion in the rat. *Journal of Neuroscience Research*. 2005; 80(2):203–210. <https://doi.org/10.1002/jnr.20455> PMID: 15765528

[78] Ammari R, Bioulac B, Garcia L, Hammond C. The Subthalamic Nucleus becomes a Generator of Bursts in the Dopamine-Depleted State. Its High Frequency Stimulation Dramatically Weakens Transmission to the Globus Pallidus. *Frontiers in systems neuroscience*. 2011; 5(June):43. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00043> PMID: 21716635

[79] Lobb C. Abnormal Bursting as a Pathophysiological Mechanism in Parkinson's Disease. *Basal Ganglia*. 2014; 3(4):187–195. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2013.11.002> PMID: 24729952



[80] Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*. 2004; 127(Pt4):735–746. <https://doi.org/10.1093/brain/awh106> PMID: 14960502

[81] Tan H, Pogosyan A, Anzak A, Ashkan K, Bogdanovic M, Green AL, et al. Complementary roles of different oscillatory activities in the subthalamic nucleus in coding motor effort in Parkinsonism. *Exp Neurol*. 2013; 248:187–195. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.06.010> PMID: 23778147

[82] Courtemanche R, Fujii N, Graybiel AM. Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23(37):11741–11752. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-37-11741.2003> PMID: 14684876

[83] Androulidakis AG, Doyle LMF, Yarrow K, Litvak V, Gilbertson TP, Brown P. Anticipatory changes in beta synchrony in the human corticospinal system and associated improvements in task performance. *European Journal of Neuroscience*. 2007; 25(12):3758–3765. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05620.x> PMID: 17610595

[84] Park Choongseok, Worth Robert M R LL. Neural dynamics in Parkinsonian brain: The boundary between synchronized and nonsynchronized dynamics. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. 2011; 23(1):1–7.

[85] Rubchinsky LL, Park C, Worth RM. Intermittent neural synchronization in Parkinson's disease. *Nonlinear Dynamics*. 2012; p. 329–346. <https://doi.org/10.1007/s11071-011-0223-z> PMID: 22582010

[86] Humphries MD, Wood R, Gurney K. Dopamine-modulated dynamic cell assemblies generated by the GABAergic striatal microcircuit. *Neural networks*. 2009; 22(8):1174–88. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2009.07.018> PMID: 19646846

[87] Ponzi A, Wickens J. Sequentially switching cell assemblies in random inhibitory networks of spiking neurons in the striatum. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30(17):5894–5911. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5540-09.2010> PMID: 20427650

[88] Barbera G, Liang B, Zhang L, Gerfen C, Culurciello E, Chen R, et al. Spatially compact neural clusters in the dorsal striatum encode locomotion relevant information. *Neuron*. 2016; 92(1):202–213. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.037> PMID: 27667003

[89] Klaus A, Martins GJ, Paixao VB, Zhou P, Paninski L, Costa RM. The spatiotemporal organization of the striatum encodes action space. *Neuron*. 2017; 95(5):1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.015> PMID: 28858619

[90] Spreizer S, Angelhuber M, Bahuguna J, Aertsen A, Kumar A. Activity dynamics and signal representation in a striatal network model with distance-dependent connectivity. *Eneuro*. 2017; 4(4):ENEURO.0348–16.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0348-16.2017> PMID: 28840190

[91] Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: Relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003; 18(4):357–363. <https://doi.org/10.1002/mds.10358> PMID: 12671940

[92] Fischer P, Pogosyan A, Cheeran B, Green AL, Aziz TZ, Hyam J, et al. Subthalamic nucleus beta and gamma activity is modulated depending on the level of imagined grip force. *Experimental Neurology*. 2017; 293:53–61. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.03.015> PMID: 28342747

[93] Humphries MD, Stewart RD, Gurney KN. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26(50):12921–42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3486-06.2006> PMID: 17167083

[94] Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2004; 189(2):369–379. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.001> PMID: 15380487

[95] Marceglia S, Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Tamma F, Egidio M, et al. Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *Journal of Physiology*. 2006; 571 (3):579–591. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.100271> PMID: 16410285

[96] Magill PJ, Sharott A, Bevan MD, Brown P, Bolam JP. Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation. *Journal of Neurophysiology*. 2004;92(2):700–714. <https://doi.org/10.1152/jn.00134.2004> PMID: 15044518

[97] Magill PJ, Sharott A, Bolam JP, Brown P. Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *Journal of Neurophysiology*. 2004; 92(4):2122–2136. <https://doi.org/10.1152/jn.00333.2004> PMID: 15175372