

健康和低多巴胺状态下基底神经节网络的瞬态响应

Transient Response of Basal Ganglia Network in Healthy and Low-Dopamine State

Kingshuk Chakravarty,¹ Sangheeta Roy,¹ Aniruddha Sinha,¹ Atsushi Nambu,^{2,3}
Satomi Chiken,^{2,3} Jeanette Hellgren Kotaleski,^{4,5} and Arvind Kumar⁴

¹*TCS Research, Tata Consultancy Services, Kolkata, 700160, India,*

²*Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, 444-8585, Japan,*

³*Department of Physiological Sciences, SOKENDAI (Graduate University for Advanced Studies), Okazaki, 444-8585, Japan,*

⁴*Department of Computational Science and Technology, School of Computer Science and Communication, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, SE-10044, Sweden, and*

⁵*Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, SE 171 77, Sweden*

摘要：基底神经节 (BG) 对各种运动和认知功能至关重要。持续性低多巴胺（例如，帕金森病；PD）引起的变化导致稳态种群活动（ β 波段振荡）和 BG 瞬态响应的异常变化。通常，短暂的皮层刺激会导致黑质网状部（SNr；BG 的输出）中的三相反应。三相反应的特性由多巴胺水平决定。虽然对异常稳态活动的机制进行了深入研究，但仍不清楚哪些 BG 相互作用对 BG 中的异常瞬态响应至关重要。此外，尚不清楚稳态活动和瞬态响应异常变化的机制是否相同。在这里，我们使用 BG 网络模型的数值模拟来确定决定瞬态响应形状的关键因素。我们表明，在低多巴胺状态下，SNr 的异常瞬态响应涉及直接通路的变化以及外苍白球 (GPe) 内以及 GPe 和丘脑底核 (STN) 之间的反复相互作用。然而，从 D2 型多刺投射神经元 (D2-SPN) 到 GPe 的连接对于塑造瞬态响应至关重要，通过将它们恢复到健康水平，即使在低多巴胺状态下，我们也可以恢复瞬态响应的形状。最后，我们表明导致异常瞬态响应的 BG 变化也足以在稳态下产生病理性振荡活动。

关键词：基底神经节；直接途径；间接途径；网络模型；帕金森病；瞬态响应

意义声明: 要了解低多巴胺 (例如, 帕金森病; PD) 引起的变化如何影响基底神经节 (BG) 功能, 我们需要确定决定 BG 对短暂皮层刺激反应形状的因素。我们表明, BG 的瞬态响应也受到 BG 亚核内反复相互作用的影响, 而不仅仅是前馈途径。我们发现苍白球 (GPe) 内的输入和本地连接对于塑造瞬态响应至关重要。我们还表明, 相同的网络变化可能是病理性 β 波段振荡和异常瞬态响应的基础。我们的结果强调了 BG 内反复连接的重要性, 并为 PD 病理活动的出现提供了一个连贯的观点。

1、介绍

帕金森病 (PD) 是一种使人衰弱的神经退行性脑病, 具有多种认知和运动症状。从病因学上讲, 该疾病归因于黑质致密部中多巴胺能神经元的进行性丧失。多巴胺影响神经元兴奋性、突触强度和突触可塑性。与此一致, 来自人类患者和动物模型的数据表明, 持续的多巴胺缺乏会导致神经元活动发生许多变化, 尤其是在基底神经节 (BG) 中。在神经元活动水平上, 在 PD 中, 苍白球 (GPe) 和丘脑底核 (STN) 中的同步 β 波段振荡 (15-30 Hz); Raz 等人, 2000; Brown 等人, 2001; Mallet 等人 al., 2008; Tinkhauser et al., 2017) 随着尖峰爆发的增加而出现 (Tachibana et al., 2011; Nambu et al., 2015)。最近的实验研究还指出了 GPe 亚群 (arkypallidal: GPe-TA 和原型: GPe-TI) 在协调 BG 亚核中的振荡活动中的作用 (de la Crompe 等人, 2020)。在纹状体中, 表达多刺投射神经元 (D2-SPN) 的 D2 型多巴胺受体的放电率增加, 而 D1-SPN 的放电率降低 (Mallet et al., 2006; Sharott et al., 2017) PD 条件。此外, 虽然 D2-SPN 的皮层输入得到增强, 但 D1-SPN 的输入却减弱了 (Parker 等人, 2016; Ketzef 等人, 2017; Filipovic 等人, 2019)。上述 BG 活动和结构的变化是持久的, 表明 BG 的“运营点”发生了变化。但这些观察并没有提供 PD 和 BG 活动的行为缺陷之间的机制联系。

在行动选择或决策任务期间, BG 接收来自不同皮层区域的瞬态输入 (Gage 等人, 2010)。因此, 了解 BG 网络对瞬态皮层输入的反应如何在 PD 条件下发生变化非常重要。在健康状态下, 瞬时皮层刺激主要在 BG 输出核的大多数神经元中引发三相反应 (包括早期激发、抑制和晚期激发), 即苍白球 (GPi) 或黑质网状部 (SNr; Chiken 和 Nambu, 2013 年; Sano 等人, 2013 年; Ozaki 等人, 2017 年)。三相响应与 BG 的简单前馈模型的预测一致, 该模型涉及所谓的直接、间接和超直接途径 (Al 箱 等, 1989; Jaeger 和 Kita, 2011)。然而, SNr (Sano and Nambu, 2019) 或 GPi (Iwamuro et al., 2017)

中的一小部分神经元也可以显示双相或单相反应。在低多巴胺条件下，显示三相、双相和单相反应的神经元比例发生变化，导致群体反应改变。

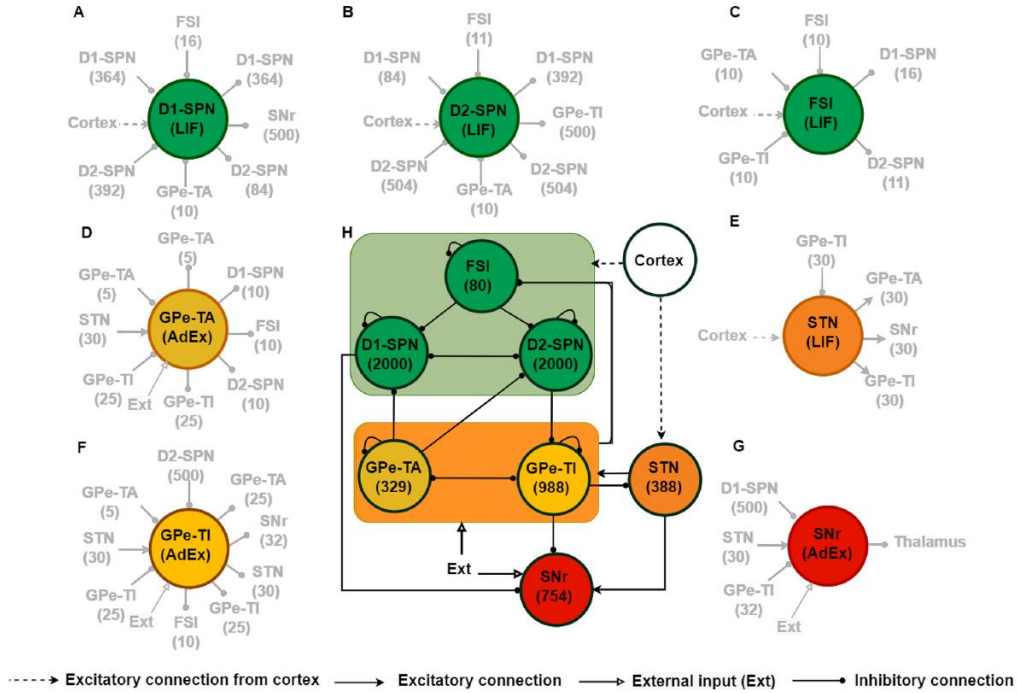


图 1. BG 网络模型示意图。A-G, BG 不同子网络中典型神经元的输入和输出总数的示意图描述。H, BG 网络结构以及个体核的种群大小。在 BG 网络中，末端带圆圈的黑色实线代表抑制性突触连接，实线箭头代表兴奋性突触连接。虚线箭头表示 BG 的皮质兴奋性输入。

为了确定是什么决定了 BG 瞬态响应的形状，我们使用了 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 开发的 BG 网络。我们发现，与实验数据 (Sano and Nambu, 2019) 和 BG 的前馈模型 (Al 箱 et al., 1989) 一致，在健康状态下，SNr 显示出对短暂皮质输入的三相响应在人口层面。在低多巴胺状态下，使用默认设置，信噪比瞬态响应是双相的。然而，通过改变突触的强度（D2-SPN、直接 GPe-TI、（D1-SPN 和 GPe-TI!SNr）和 STN），即使在低多巴胺状态下也可能通过直接途径观察三相反应。有趣的是，我们发现 PD 状态下瞬态响应特性的变化不仅涉及前馈连接（例如 D1-SPN!SNr）的变化，还涉及 BG 亚核内的反复相互作用，例如 GPe (GPe-TA \$GPe-TI) 以及 GPe 和 STN 之间 (GPe \$STN)。接下来，我们表明，通过将 D2-SPN 到 GPe (D2-SPN!GPe-TI) 的连接恢复到正常值，即使在低多巴胺状态下，我们也可以恢复类似于在健康 / 正常状态。因此，D2-SPN!GPe-TI 成为异常瞬态响应的最重要描述符。有趣的是，相同的连接也可以释放 b 波段振荡 (Kumar 等人, 2011; Mirzaei 等人, 2017)。也就是说，同样的变化是病理性 b 波段振荡和病理性瞬态反应出现的基础。

2、材料和方法

2.1 神经元模型

为了在模拟效率和捕捉神经元动力学的能力之间取得良好的平衡，我们在 BG 网络中使用了两种类型的神经元模型。纹状体 D1 和 D2 型多巴胺受体表达多刺神经元（D1-SPN 和 D2-SPN）、快速尖峰中间神经元（FSI）和 STN 神经元是使用具有基于电导的突触的标准泄漏-整合-火神经元（LIF）模型实现的。膜电位 $V^x(t)$ 的亚阈值动力学由方程式 1 控制：

$$C^x \frac{dV(t)^x}{dt} + G^x [V(t)^x - V_{rest}^x] = I^{syn}(t), \quad (1)$$

其中 $x \in \{D1-SPN, D2-SPN, FSI \text{ 和 } STN\}$ 。在等式 1 中， C^x 、 G^x 、 V_{rest}^x 分别代表膜电容、漏电导和静息电位。当 V_x 达到阈值电位 V_{th}^x 时，会引发一个尖峰，并且 V^x 被重置为 V_{rest}^x ，持续时间为 $t_{ref} = 2 \text{ ms}$ 。 $I_{syn}(t)$ 对神经元接收到的总突触输入电流进行建模（参见图 1，了解这些神经元的各种输入源）。

D1-SPN、D2-SPN、FSI 和 STN 的所有参数值分别汇总在表 3、4、5、8 中。

GPe-TA、GPe-TI 和 SNr 神经元被建模为具有指数适应 (AdEx) 的 LIF 神经元，以捕获从超极化和尖峰触发适应释放时的反弹放电 (Nakanishi et al., 1987; Cooper and Stanford, 2000 年; 布盖森等人, 2010 年)。这些神经元的亚阈值动力学定义为：

$$\begin{aligned} C^x \frac{dV(t)^x}{dt} &= -G^x [V(t)^x - V_{rest}^x] + G^x \Delta_T \exp\left(\frac{V(t)^x - V_T^x}{\Delta_T}\right) - w^x + I^{syn}(t), \\ \tau_w \dot{w}^x &= a(V(t)^x - V_{rest}^x) - w^x \end{aligned} \quad (2)$$

其中 $x \in \{GPe-TA, GPe-TI, SNr\}$ 。在等式 2 中， V_T^x 代表尖峰阈值， Δ_T 代表斜率因子， τ_w 是适应变量 w 的时间常数， a 控制适应项。给定等式 2，当 V^x 达到尖峰截止电位时，将产生尖峰，并且 V^x 和 w^x 分别重置为值 V_{rest}^x 、 $w^x + b$ ，其中 b 表示尖峰触发的适应。 $I^{syn}(t)$ 对神经元接收到的总突触输入电流进行建模（参见图 1，了解这些神经元的各种输入源）。

GPe-TA、GPe-TI 和 SNr 神经元的参数分别在表 6、7、9 中给出。

反应是由神经元复杂性还是网络相互作用形成的，一直备受争议，但没有任何明确的结论 (Prinz 等人, 2004; Marder 和 Taylor, 2011; Sahasranamam 等人, 2016)。在这里，我们选择使用简化模型，以便我们可以专门关注网络

交互。此外，应该注意的是，虽然 LIF 神经元模型可能看起来很简单，但我们可以改变它的输入和参数以适应许多不同的输入输出放电率关系（事实上，这就是我们在这里所做的）。

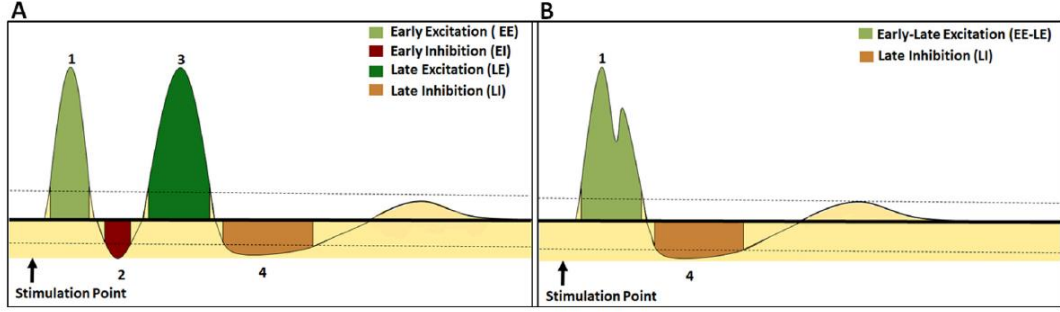


图 2. SNr 中瞬态响应的表征。A，皮质刺激在 SNr 中诱导的所谓三相反应模式的示意图（在健康状态下可见）。三相反应包括早期激发（EE）、早期抑制（EI）、晚期激发（LE）和晚期抑制（LI）。B，SNr 中双相形状瞬态响应模式的示意图（对应于在 PD 条件下看到的情况）。它由 EE、LE 和 LI 组成。水平粗线和两条虚线分别表示刺激前平均（基础）放电率和 95% 置信区间。

2.2 突触模型

使用基于静态电导的突触连接神经元。每个传入的尖峰都会在突触前神经元中的尖峰之后经过一个固定的延迟后引发一个函数形的电导瞬变。电导瞬变的时间过程如下：

$$g_{syn}^x(t) = \begin{cases} J_{syn}^x \frac{t}{\tau_{syn}} \exp\left(-\frac{(t - \tau_{syn})}{\tau_{syn}}\right), & \text{for } t \geq 0 \\ 0, & \text{for } t < 0 \end{cases}, \quad (3)$$

其中 $syn \in \{exc, inh\}$ 和 $x \in \{D1-SPN; D2-SPN; FSI; GPe-TA; GPe-TI; STN; SNr\}$ 。在等式 3 中， J_{syn}^x 是电导瞬态的峰值， τ_{syn}^x 是突触时间常数。每个传入的突触电流都会引起电流瞬变，如下所示：

$$I_{syn}^x(t) = g_{syn}^x(t)[V^x(t) - V_{rev}^x], \quad (4)$$

其中 V_{rev}^x 是群体中神经元突触的反转电位 $x \in \{D1 SPN; D2 SPN; FSI; GPe TA; GPe TI; STN; SNrg\}$ 。所有突触参数在表 2 中指定。

2.3. BG 网络

BG 由灵长类动物中的纹状体、STN、GPe、SNr 和 GPi 或啮齿动物中的内托核 (EPN) 组成（图 1）。虽然 GPi 和 SNr 是 BG 的输出核，但在这项工作中，我们只关注 SNr 活动。为了模拟 BG，我们采用了 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 之前发布的模型。然而，与该模型不同（Lindahl 和 Kotaleski, 2016），在这里，我们通过缩小纹状体的大小（D1-SPN、D2-

SPN、FSI) 来降低我们提出的网络的时间复杂度。还调整了一些突触和神经参数, 以实现健康和 PD 条件下的网络性能。这两种模型之间的主要区别将在后面的材料和方法部分详细介绍。

我们的 BG 简化模型由 6539 个神经元组成。表 1 中提供了每个亚群中的神经元数量、连接数和突触连接参数。

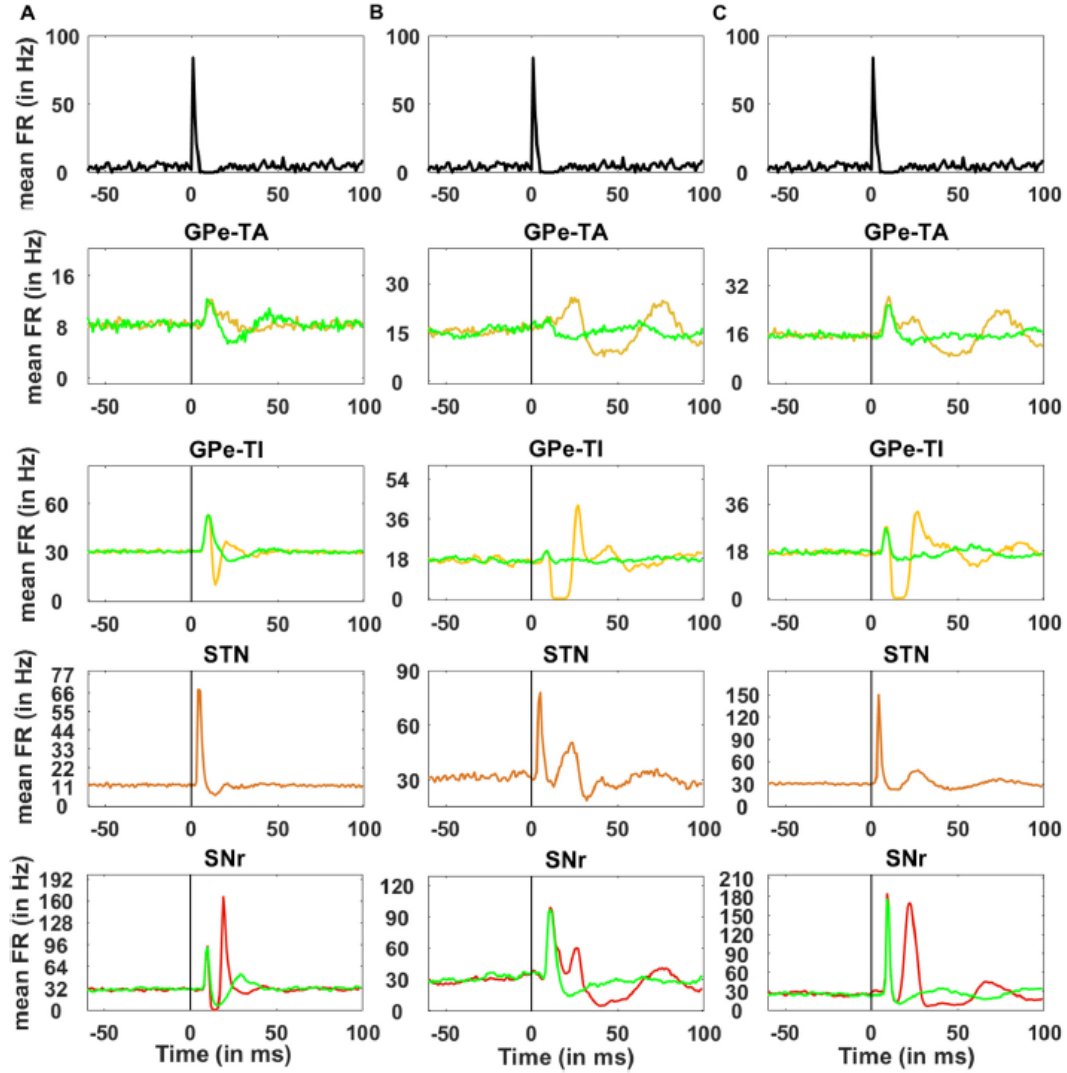


图 3. GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 中的皮质诱发反应。皮质输入 (顶行) 给予 50% 的纹状体和 STN 神经元。作为时间函数的皮层输入速率 (顶行) 在试验中是相同的, 但是, 每个受刺激的神经元都收到了不同的尖峰信号。FR 表示发射率。A, 正常情况下 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 中所有神经元的平均 PSTH (100 次试验)。B, 在 PD 双相条件下, GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 中所有神经元的平均 PSTH (100 次试验)。C, 在 PD 三相条件下, GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 中所有神经元的平均 PSTH (100 次试验)。黑色垂直线代表刺激开始。每个群体被分配不同的颜色, 每个面板中的绿色曲线表示神经元仅响应 STN 刺激的瞬态响应。这里, 0 ms 表示刺激开始。

对于峰值活动栅格, 请参见扩展数据图 3-1。

2.4 多巴胺引起神经元和突触参数的变化

为了模拟多巴胺的影响，我们采用了 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 采用的方法。多巴胺能对 SPN、FSI、STN、GPe 和 SNr 神经元及其突触连接的影响通过调节静息状态电位 (EL)、尖峰阈值 (Vth) 和突触强度等参数进行建模。使用介于 0 (PD 条件) 和 1 (高多巴胺) 之间的参数对多巴胺调制进行建模。正常状态映射到采用 0.8。采用对神经元和突触特性的影响将在后续部分中介绍。

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

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

2.5 多巴胺对神经元特性的影响

在 D1-SPNs 中，D1 型多巴胺受体激活不仅通过增加钾内向整流 (KIR) 电流显示出超极化效应，而且还诱导对静息膜电位的去极化效应 (Gruber et al., 2003)。我们通过改变尖峰阈值和静息膜电位来模拟这两个贡献：

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

参数 $\beta_{V_{th}}$ 和 β_{E_L} (见表 3) 是基于 Humphries 等人选择的 (2009 年)。虽然 Planert 等人(2013) 建议多巴胺浓度调节 D2-SPN 的兴奋性，在低多巴胺状态下，未观察到其兴奋性的显著变化。因此，按照 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 在该模型中给出的推理，我们也忽略了多巴胺对 D2-SPN 的影响。然而，为了测试这种假设是否影响我们的结果，我们模拟了多巴胺引起的 D2-

SPN 特性的变化并测量了瞬态响应（参见表 13）。我们证实 D2-SPN 的多巴胺调节对瞬态响应的影响可以忽略不计。

Table 2: Synaptic weight and delay parameters in healthy condition

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

我们通过调节 FSI 的静息膜电位来模拟通过 D1 型受体激活对 FSI 诱导的多巴胺能去极化效应：

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

其中 β_{EL} （见表 5）的设置使得低多巴胺水平的 EL^{FSI} 比高多巴胺水平的低 5 mV（Bracci 等人，2002）。

对 GPe 神经元（TA 和 TI）的多巴胺能去极化作用表现为超极化激活的环核苷酸门控（HCN）通道的上调（Chan 等人，2011），这基本上导致神经元静息膜电位的变化。为了模拟这种效果，我们以下列方式改变了 GPe 神经元的静息膜电位：

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

其中， β_{EL} （见表 9）的取值使得在低多巴胺水平下的静息电位比在高多巴胺水平下的值低 5 mV。

2.6 多巴胺对突触权重的影响

高多巴胺增强了对 D1-SPN 的皮质投射，削弱了对 D2-SPN 的皮质投射（Hernández-Echeagaray 等人，2004）。SPN 之间的突触强度和反复连接数量的连接性下降也归因于多巴胺耗竭（Taverna 等，2008）。此外，据报道，多巴胺消耗可增强 FSI-FSI 之间 GABA 能突触的强度（Bracci 等，2002）并

增加 FSI 和 D2-SPN 之间的连接数量 (Gittis 等, 2011), 但不是 D1-SPN。在 GPe 中, 多巴胺耗竭增强了 GPe GPe (Miguel et al., 2012) 和 GPe FSI 连接 (Bracci et al., 2002)。除此之外, 它还增强了 GPe-TA SPN 突触 (Glajch et al., 2016)。

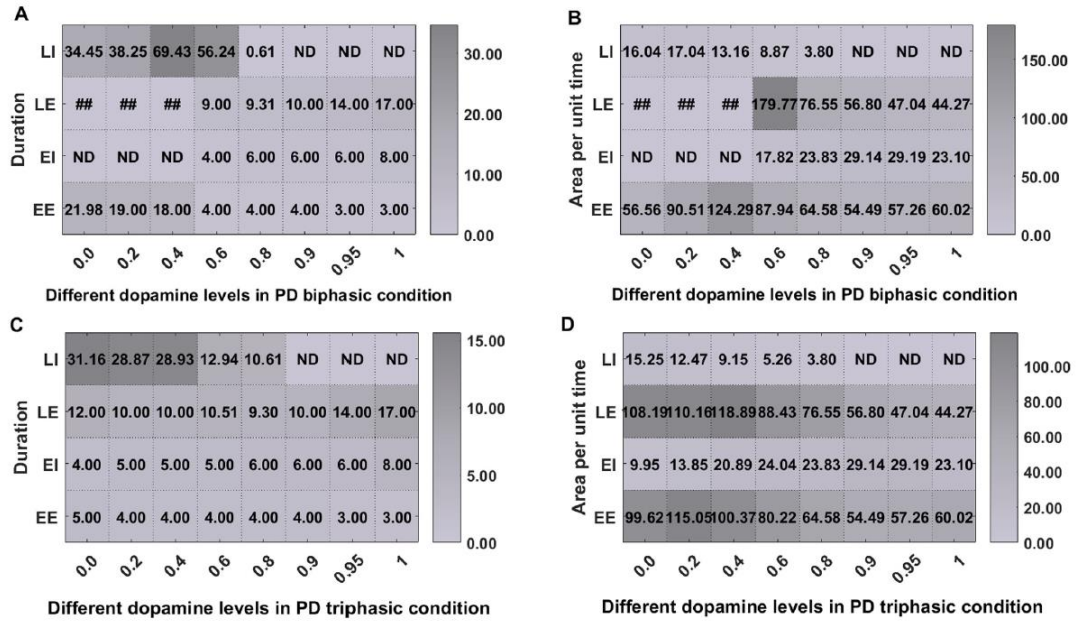


图 4. 不同多巴胺水平 (0.0 - 1) 对 SNr 瞬态响应形状的影响。A, 在 PD 双相条件下不同多巴胺水平的瞬态响应的四个区域的持续时间的变化。B, PD-双相条件下不同多巴胺水平的瞬态响应的四个区域单位时间面积 (面积/时间) 的变化。C, Same as A 但在 PD 三相条件下。D, Same as B 但在 PD 三相条件下。##: 对于包含 EE 和 LE 区域的完整兴奋性反应, 给出了 PD 双相状态下多巴胺水平 0.0、0.2 和 0.4 对应的持续时间和面积/时间。在这些情况下, 使用统计测试无法检测到 EI, 因此在计算参数期间合并了两个激发 (EE 和 LE)。ND 表示使用显著性检验未检测到该区域 (参见材料和方法, 数据分析)。

多巴胺消耗还通过减少 D2 受体激活来增强 D2-SPN 对 GPe 神经元的投射 (Chuhma 等, 2011)。同样, 多巴胺浓度的降低增强了 STN GPe 突触 (Hernández 等人, 2006 年) 并且还负责增加 GPe-TI STN 突触中的突触功效 (Baufreton 和 Bevan, 2008 年)。Galvan 和 Wichmann (2008) 以及 Chu 等人 (2017) 声称, 由于多巴胺损失, cortico-STN 传输减少, 但是, Shen 和 Johnson (2000) 建议在低多巴胺水平下加强 cortico-STN 突触和增强 cortico-STN-SNr 通路的响应性。实验数据 (Kita 和 Kita, 2011 年; Sano 和 Nambu, 2019 年; Chiken 等人, 2021 年; Wahyu 等人, 2021 年) 还报告说, PD 条件下瞬态响应的早期激发区强度是可比的达到或远强于健康状态。这可能是由于加强 cortico-STN 突触保持 STN SNr 突触特性不变或通过减弱 cortico-STN 突触但增加 STN 到 SNr 的权重。由于多巴胺受体 D1 和 D2 激

活诱导两种相反的作用，即分别促进和抑制 STN-SNr EPSC（Ibáñez-Sandoval 等人，2006），目前尚不清楚多巴胺消耗如何影响相同的 PD 状态（Lindahl 和 Kotaleski，2016 年）。因此，在我们的模型中，我们没有改变低多巴胺状态下 STN SNr 突触的强度，并通过增加突触重量来模拟多巴胺耗竭引起的皮质-STN 突触变化（Holgado 等人，2010；Lindahl 和 Kotaleski，2016）。另一方面，在低多巴胺下，D1-SPN 到 SNr 的连接强度降低（Chuhma 等，2011），因此，从 D1-SPN 到 SNr 的 IGABA 被建模以反映相同的情况。

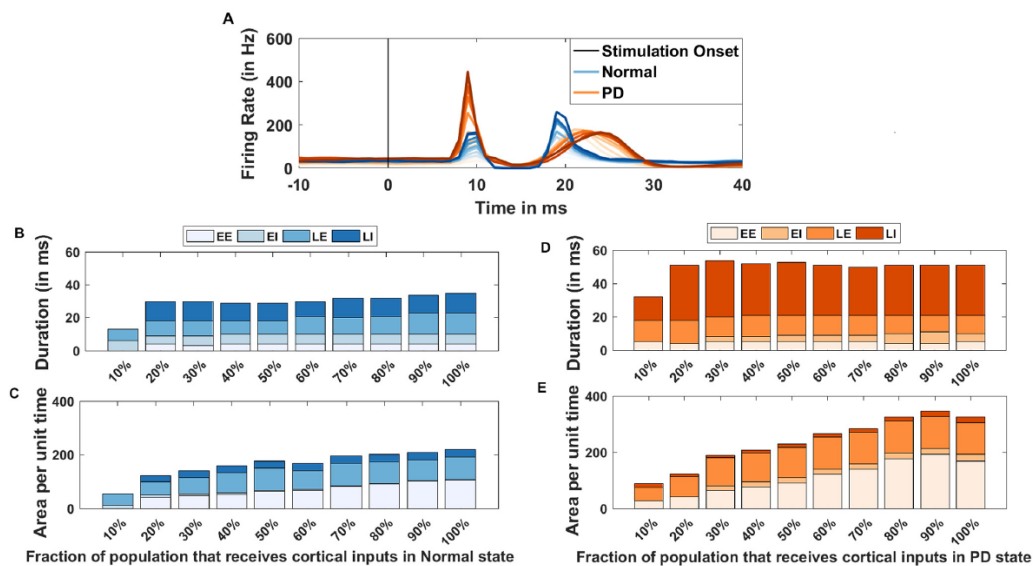


图 5. 皮质刺激强度对 BG 瞬态响应形状的影响。为了改变皮层刺激的强度，我们改变了接受皮层输入的纹状体和 STN 种群的比例从 10% 到 100%。A，正常（蓝色）和 PD 状态（橙色）下 SNr 的平均瞬态响应（100 次试验）。较浅（较深）的颜色表示受刺激种群的较小（较大）大小。请注意，在 PD 条件下，即使是最强的皮层输入也无法引发与健康状态下相似的反应。B、正常状态下瞬态响应四个区的持续时间变化。C、正常状态下瞬态响应四个区域单位时间面积（面积/时间）的变化。D，与 B 相同，但当网络以三相响应响应时的 PD 状态。E，与 C 相同，但当网络以三相响应响应时的 PD 状态。注意给定条中缺少颜色意味着我们无法检测到相应的区域。

2.7 外部输入

在我们的网络模型中，所有神经元群体都接收到不相关的兴奋性 Poisson 输入脉冲序列。提供此输入是为了获得神经元的基线放电率。对于纹状体，此输入对应于皮质和丘脑输入。对于 STN，此输入对应于皮质输入。对于 GPe 和 SNr 神经元，该输入可能对应于内源性活动或来自 BG 外部的其他输入。给定群体中的每个神经元都接收到具有相同参数的泊松型尖峰的不同实现。在正常和 PD 条件下调整输入速率，以确保不同亚核的基础放电率 (FR) 与麻醉大鼠的体内记录一致。例如，在正常条件下 D1-SPN 和 D2-SPN $[[0.01, 2.0]]$ (Miller et al., 2008; Lindahl and Kotaleski, 2016), FSI $[[10, 20]]$ (Gage et al., 2010)、

STN [[10, 13] (Fujimoto and Kita, 1993; Paz et al., 2005) 和 SNr [20, 35] (Kita and Kita, 2011; Benhamou and Cohen, 2014) . GPe-TA (11.8 6 1.1 Hz) 和 GPe-TI (24.2 6 0.7 Hz) 的基线活动与 Mallet 等人的实验数据一致。（2008 年、2012 年）。同样，在 PD 条件下，背景噪声的频率（以 Hz 为单位）也被调整以实现 D1-SPN [[0.1, 0.5]、D2-SPN [[1, 2]、GPe-TA [[12, 16] (de la Crompe et al., 2020), GPe-TI [[17, 20] (de la Crompe et al., 2020), 和 STN [[26, 29] (de la Crompe et al., ., 2020)。对于 SNr, Sano 和 Nambu (2019) 声称在 PD 条件下基础放电率降低；然而，其他人（Ruskin 等人，2002；Kita 和 Kita, 2011；Wahyu 等人，2021）没有观察到 PD 状态的放电率变化。鉴于此，我们保持 SNr 的基础放电率与正常状态相同。

为了表征瞬时皮层刺激对 SNr 的神经元反应的影响，我们用相当于注射速率调制的泊松尖峰序列的短暂刺激刺激纹状体和 STN 神经元（图 3，上图）。结果中的相应数字中指定了受刺激神经元的比例。

该输入是通过使用 NEST 中的不均匀_泊松_生成器设备建模的（Gewaltig 和 Diesmann, 2007 年）。因为瞬态刺激被建模为在短时间内注射泊松尖峰列车，我们可以通过改变注射尖峰列车产生的 EPSP 的幅度来控制输入刺激的强度。此外，这使我们能够调节与多巴胺水平相关的输入强度（见上文，多巴胺对突触权重的影响，了解多巴胺如何影响突触权重）。在正常和 PD 条件下测量瞬态响应。

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

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

2.8 我们的模型与 Lindahl 和 Koteleski (2016) 的模型之间的主要区别

在这里，我们以 Lindahl 和 Koteleski (2016) 的模型为基础；但是，我们对神经元和突触模型进行了一些更改，并更改了某些 BG 子网络中的神经元数量。我们工作的主要重点是研究 BG 子网内部和之间的连接结构如何。因此，尽可能降低模型的复杂性很重要。与他们的模型不同（Lindahl 和 Koteleski, 2016），纹状体和 STN 神经元被建模为简单的 LIF 神经元，没有任何类型的适应，并且所有突触都是静态的，而不是动态的。正如我们稍后所争论的那样，这种简化对我们的关键结果没有具体影响。纹状体 SPN 以异步方式以低

发射率飙升，尽管它们经常连接和输入。不需要像 Lindahl 等人 (2013) 所做的那样用 75,000 个神经元对纹状体进行建模。当参数适当缩放时，我们可以在 4000 个神经元的网络中获得低放电率异步活动。因此，我们还减少了纹状体神经元群体的大小。为此，我们改变了突触强度和某些神经元模型参数，使得 GPe 和 GPi/SNr 神经元的平均突触输入与 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 使用的模型相同。这确保了该模型与 Lindahl 和 Kotaleski (2016) 的模型具有相同的动态状态。最后，为了生成三相瞬态响应，我们还更改了 β 的值（参见表 10）。除了这些变化，我们在模拟多巴胺对神经元和突触参数的影响时密切关注该模型。

2.9 模型的局限性

与实验数据不同，在我们的模型中，所有神经元都以相似的响应曲线做出响应。这是因为该模型在神经元和突触特性方面是同质的。保持模型同质以隔离导致三相或其他形状瞬态响应的各种相互作用非常重要。此外，在此模型中，所有突触都是静态的。我们注意到 Lindahl 等人。 (2013) 提出，当 STN 受到刺激时，突触的短期可塑性对于三相反应很重要。然而，正如我们在本研究中所展示的，三相反应不需要突触的短期动态。此外，据我们所知，没有实验证据表明短期可塑性是三相反应的原因。此外，鉴于短期动态时间常数约为 100 ms，短期动态的影响在 b 波段可能不强。突触的短期动力学可能会影响 b 波段爆发的特性，但至少在这项研究中，我们不研究这种瞬态振荡。

我们只考虑了多巴胺基线变化的影响。BG 的瞬态反应也可能伴随着 DA 水平的阶段性变化。这种影响被忽略了。我们没有通过改变神经元和突触特性来明确模拟低多巴胺对 D2-SPN 的影响。相反，我们通过增加其在 PD 条件下的基线活动来间接模仿这种效果。接下来，我们只对 FSI 进行了建模，而忽略了其他类型的中间神经元。直到最近，才用数值模拟对详细的微电路进行了建模 (Hjorth 等人, 2020 年)。在未来的研究中，可能会使用该网络的简化版本进行 BG 建模。最后，我们的模型没有解决给定皮层刺激的 BG 核时空动态的变化，因为每个子网络内的连通性与神经元之间的空间距离无关。

2.10 模拟工具

所有模拟均使用模拟器 NEST 2.20 (Jordan et al., 2019) 进行。所有微分方程均使用 Runge-Kutta 方法进行积分，时间步长为 0.1 ms。

2.11 代码可访问性

GitHub 上提供了模拟 BG 网络的代码: <https://github.com/arvkumar/Basal-Ganglia-Transient-Response>。Readme_.txt 文件提供了运行代码的必要说明。仿真代码是用 Python3.0 编写的, 需要 NEST 2.20 (Jordan et al., 2019) 才能运行。该代码也作为扩展数据文件提供。

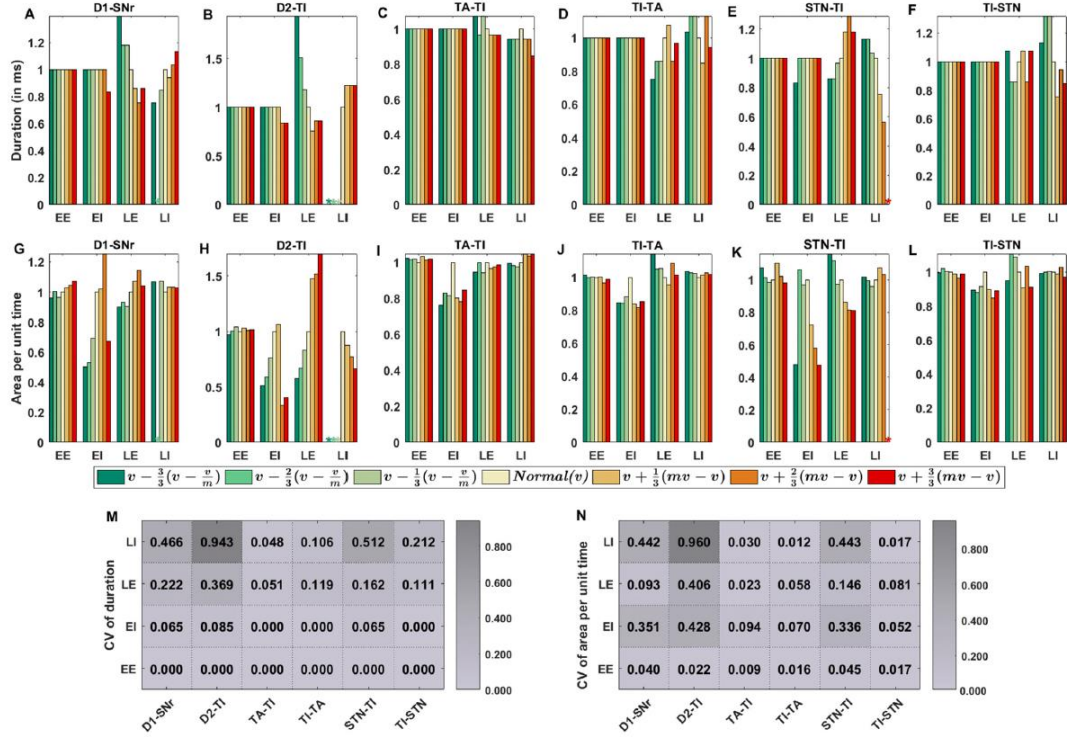


图 6.6 种不同连接的突触权重变化的影响。我们改变了 D1-SPN SNr (D1-SNr)、D2-SPN GPe-TI (D2-TI)、GPe-TA GPe-TI (TA-TI)、GPe-TI GPe-TA (TI-TA) 的强度, STN GPe-TI (STN-TI) 和 GPe-TI STN (TI-STN) 从它们在正常情况下的基线值。我们分七个步骤将连接强度从 v/m 更改为 mv (有关更多信息, 请参阅材料和方法)。50% 的纹状体和 STN 人群接受了皮质输入。A-F, 随着连接强度之一的增加 (3 个值) 或减少 (3 个值), 四个区域的持续时间变化以模拟低和高多巴胺状态。每个区域的持续时间相对于该特定区域的正常条件下的持续时间 (米色条) 进行标准化。G-L, 与面板 A-F 中的相同, 但对于四个区域中的每一个区域而言, 单位时间的面积。LI: 晚期抑制, LE: 晚期激发, EI: 早期抑制, EE: 早期激发; \$: 未检测到。M, 四个区域持续时间的 CV 作为六个突触连接的函数 (从 A-F 计算)。CV 值较高意味着特定连接的变化会导致区域持续时间的较大变化 (增加/减少)。N, 与面板 M 相同, 但单位时间的面积。

2.12 数据分析

瞬态响应分析

为了更好地估计瞬态响应, 我们进行了 100 次试验并记录了超过 1200 毫秒的响应。每次试验的瞬态输入 (刺激点) 的开始时间在 700 到 900 毫秒之间随机选择。请注意, 刺激点选择在 700 到 900 ms 之间, 以丢弃在模拟开始时出现的初始瞬态。为了了解瞬时刺激对 SNr 活动的影响, 在皮质刺激点刺激点之前和之后观察了 SNr 神经元的神经元反应。围绕刺激点定义了

A350-mswindow 大小，以从每个试验中提取反应。为此，我们使用了刺激点前 100 毫秒和刺激点后 250 毫秒的时间窗口。在后续章节中提到的数字中，刺激点 标记为 0。

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

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

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

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

通过构建 peristimulus 时间直方图 (PSTH) 评估响应，对每个试验数据使用 1-ms 矩形箱。根据刺激点开始前 100 毫秒持续时间的 PSTH 数据的平均值和 SD 计算基线神经元活动。

对瞬态响应实验测量的目视检查表明它实际上有四个不同的阶段（示意图如图 2 所示）。然而，奇怪的是，在文献中这种反应被称为三相反应。在这里，为了分析 SNr 在正常和 PD 条件下的瞬态响应，根据发射率的变化将 PSTH 分为四个区域（见图 2）。这些区域包括两个兴奋区（EE 和 LE 分别代表早期和晚期）和两个抑制区（EI 和 LI）。如果放电率显著高于或低于基线（ p , 0.05, 单尾 Z 检验）放电率至少持续，则变化，即放电活动的增加或减少分别标记为兴奋或抑制两个连续的时间段（2 毫秒；Sano 等人，2013 年）。每个区域的延迟被测量为第一个 箱 超过基线的时间。同样，当连续两个区间内的活动低于显著性水平时，该区域终止。结束时间被确定为最后一个 箱 超过显著性水平的时间。从第一个箱到最后一个箱（显著响应）的总持续时间被认为是每个区域的持续时间。特定区域内箱的高度总和被认为是区域的面积和强度，而每单位时间的面积（面积/时间）表示该区域的平均强度。

因此，我们从每个区域的 PSTH 中提取以下特征：潜伏期 (L)、持续时间 (D)、表示该区域强度的绝对面积 (A)、平均值 (Hm) 和 bin 高度的 SD (Hs)。此外，我们还测量了每个区域的峰值幅度 (Hp)。

最后， F_i ($i \in \{EE, EI, LE, LI\}$) 是一个六维向量 ($\{L, D, A, H_\mu; H_\delta, H_p\}$)。为不同网络条件下的每个区域计算 F_i (所有四个区域的 F)。例如，通过将选定的突触强度从 PD 状态恢复到正常状态来模拟此类网络。这些可以称为 TestNetworks。使用欧几里得距离度量计算这样的 TestNetwork 与在健康条件和 PD 条件下调整的网络之间的相似性：

$$Dist_{TestNetwork}^{REF} = \sqrt{\sum_{k=1}^{24} (F^k(REF) - F^k(TestNetwork))^2}.$$

(where $REF = \{normal, PD\}$)

(5)

为了观察上述特征在正常和 PD 条件下的统计变化，考虑了 SNr 神经元的亚群。从整个 SNr 神经元群中，随机选择一定百分比的神经元 (NS%) 来表示观察结果。这些 SNr 神经元亚群的反应在多次试验中进行平均 (在本模拟中 OS = 100)，然后提取四个区域的特征。NS% 亚群的选择也因每次观察而变化，并且进行了大量此类观察 (OS)。这些观察结果用于得出上述 EE、EI、LE 和 LI 区域的每个特征的平均值和 SD。在这里，我们考虑了 OS = 100 和 NS = 50%。

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

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

在实验研究中 (Ozaki et al., 2017; Sano and Nambu, 2019)，在健康状态下，瞬态响应的特征通常是将响应划分为三个区域 EE、EI 和 LE。在低多巴胺状态下，实验观察到的双相反应模式可以由三个区域中的任何两个区域组成 (EE、EI 和 LE; Sano 和 Nambu, 2019; Wahyu 等人, 2021)。实验数据还表明，在正常和 PD 条件下，LE 之后是 LI 区 (Kita 和 Kita, 2011)。因此，在这里我们定义了四个区域来表征健康状态下的瞬态响应 (图 2A)。因此，尽管我们已经定义了四个区域，但我们仍然将其称为三相响应，以与文献中使用的术语保持一致。在我们的模拟中，在 PD 条件下观察到的双相响应 (图 2B) 由 EE 和 LE 组成，而没有观察到 EI 区。我们将 EE 和 LE 区域合并在一起，以计算 PD 双相响应的特征。

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

Name	Value	Description
a	2.5 nS	Subthresholded adaption
b	70 pA	Spike triggered adaption
β_{E_L}	-0.181	Magnitude of dopamine effect on resting potential
Δ_T	1.7 ms	Slope factor
τ_w	20 ms	Adaption time constant
V_{reset}	-60 mV	Reset value for v_m after spike
V_{th}	-54.7 mV	Spike initiation threshold
τ_{syn_ex}	4.8 ms	Rise time of excitatory synaptic conductance
τ_{syn_in}	1 ms	Rise time of inhibitory synaptic conductance
E_L	-55.1 mV	Leak reversal potential
E_{ex}	0 mV	Excitatory reversal potential
E_{in}	-65 mV	Inhibitory reversal potential
I_e	12 pA	Constant external input current
C_m	40 pF	Membrane capacitance
g_L	1 nS	Leak conductance
t_{ref}	2 ms	Duration of refractory period

2.13 全局网络活动

在 PD 和正常条件下评估种群活动的振荡行为。我们在没有任何瞬态输入的情况下运行了更长时间（5 秒）的模拟，以使振荡进入稳定状态。该实验还进行了 100 多次试验。

使用 Fano 因子 (FFpop; Kumar et al., 2011) 估计神经元群体放电率的同步性：

$$FF_{pop} = \frac{V_{pop}}{E_{pop}}, \quad (6)$$

其中 E_{pop} 和 V_{pop} 分别是同一群体的神经元活动的均值和方差。对于泊松过程的不相关集合， $FF_{pop} = 1$ ，当神经元趋于相关时， $FF_{pop} > 1$ 。在这里，我们使用持续时间为 3 毫秒的矩形箱对神经元活动进行分类。该窗口大小与之前研究中使用的窗口大小相似（Mallet 等人，2008；Lindahl 和 Kotaleski，2016）。

为了确定 b 波段中振荡神经元活动的强度，我们估计了振荡指数 (OI_{pop})。为此，我们估计了人口活动的频谱 [$S_{pop}(f)$]。当我们使用 3 ms bin 来计算 PSTH 时，采样频率 (F_s) 为 333.3 Hz。为了估计振荡指数，我们测量了限制在 b 波段的相对功率：

$$OI_{pop} = \frac{\int_{12}^{30} S_{pop}(f) df}{\int_0^{F_s/2} S_{pop}(f) df}. \quad (7)$$

两种类型的 GPe 核（GPe-TA 和 GPe-TI）以及与 STN 之间的发射模式的相位关系是从 PSTH 计算的，具有 1 ms 的 bin 大小。由于我们对分析病理逻辑 b 振荡感兴趣，因此单个 PSTH 响应在 12 和 30 Hz 之间进行了带通滤波。

最初，在每个时间实例，对应于每个 bin，使用 Hilbert 变换计算瞬时相位。然后每 1 ms 获得一对原子核之间瞬时相位的差异。最后，用 0 到 π 范围内的 100 个 bin 得到相位差的直方图。

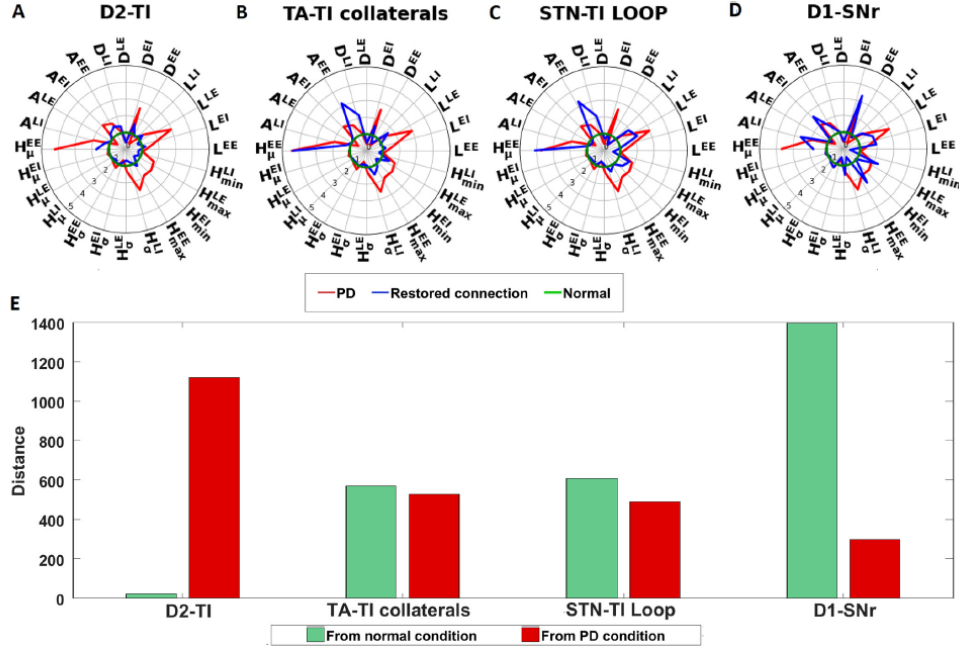


图 7. D1-SPN $\rightarrow$ SNr (D1-SNr)、D2-SPN $\rightarrow$ GPe-TI (D2-TI)、STN $\rightarrow$ GPe-TI (STN-TI loop) 和 GPe-TA $\rightarrow$ GPe-TI 的突触权重恢复效果多巴胺耗尽后的连接。50% 的纹状体和 STN 神经元被给予皮层输入。A，针对健康和 PD 状态的测试网络条件的区域特征值的比较。在这里，测试网络指的是一个 PD 网络（调整以产生三相响应），其中 D2-SPN 的突触权重 GPe-TI 仅恢复到其健康值（恢复连接，D2-TI）。健康状况的特征值表示为单位圆（以绿色显示）。 L^{EE} , D^{EE} , A^{EE} , H^{EE}_{min} , H^{EE}_{max} 和 H^{EE}_{avg} 分别表示 EE 区域的延迟、持续时间、面积、箱高平均值、箱高 SD 和箱高最大值（有关特征描述，请参阅材料和方法，数据分析）。 L^{EI} , D^{EI} , A^{EI} , H^{EI}_{min} , H^{EI}_{max} 和 H^{EI}_{avg} 分别表示 EI 区的潜伏期、持续时间、面积、bin 高度的平均值、bin 高度的 SD 和 bin 高度的最小值。 L^{LE} , D^{LE} , A^{LE} , H^{LE}_{min} , H^{LE}_{max} 和 H^{LE}_{avg} 分别表示 LE 区域的延迟、持续时间、面积、bin 高度的平均值、bin 高度的 SD 和 bin 高度的最大值。 L^{LI} , D^{LI} , A^{LI} , H^{LI}_{min} , H^{LI}_{max} 和 H^{LI}_{avg} 分别表示 LI 区域的延迟、持续时间、面积、箱高平均值、箱高 SD 和最小箱高。B 与 A 相同，但是当 GPe-TA $\rightarrow$ GPe-TI 连接恢复时（恢复的连接，TA-TI 环路）。C 与 A 相同，但当 STN $\rightarrow$ GPe-TI 环路恢复时（恢复连接，STN-TI 环路）。D 与 A 相同，但 D1-SPN $\rightarrow$ SNr 已恢复（恢复连接，D1-SNr）。E，基于健康和 PD 网络状态的 A-D 为不同测试网络条件计算的距离。绿色条表示健康网络活动状态和测试网络活动状态之间的距离（使用公式 5 计算），而红色条表示 PD 网络活动状态和测试网络活动状态之间的距离。在这里，测试网络是指一个 PD 网络（调整以产生三相响应），其中单个突触权重（在 x 轴上提到）恢复到它们的健康值。

3、结果

BG 的标准前馈模型 (Albin et al., 1989) 预测, 当刺激诱导的活动通过超直接、直接和间接传播时, 瞬态皮层刺激将导致 SNr 中的三相反应。途径。事实上, 许多神经元, 至少在健康状态下, 确实在体内表现出三相反应。然而, 在健康和多巴胺耗尽的情况下, 相当一部分神经元的反应模式偏离了三相反应形状 (Kita 和 Kita, 2011; Sano 和 Nambu, 2019; Chiken 等人, 2021; Wahyu 等人), 2021) 表明 BG 核内部和之间反复相互作用的作用。为了了解当纹状体和 STN 受到瞬时刺激时不同的神经元和网络参数如何塑造 SNr 的输出, 我们使用了带有尖峰神经元的 BG 网络的数值模拟。在该模型中, 我们系统地改变了多巴胺水平, 并研究了 BG 中不同连接的强度如何影响健康和 PD 条件下瞬时反应的形状。在这里, 我们将多巴胺水平设置为 0.8 和 0.0, 以将模型分别调整为健康和 PD 条件 (Lindahl 和 Kotaleski, 2016)。

3.1 信噪比中皮质诱发的瞬态响应

新皮质的瞬时刺激导致短暂的兴奋, 随后是由反复抑制引起的抑制。因此, 我们用速率调制的泊松过程刺激纹状体和 STN 神经元, 该过程模拟了兴奋-抑制模式皮层刺激反应 (见图 3; 材料和方法)。与 BG 前馈模型的预测和体内实验数据一致, 在健康状态下, SNr 神经元以三相反应作出反应, 包括早期激发 (由于 STN)、抑制 (由于 D1-SPN 预测)、和晚期激发 (由于间接途径), 即 EE-EI-LE 响应 (见图 3A)。相比之下, 在 PD 条件下, SNr 神经元以双相响应 (以下称为默认 PD 条件) 作出反应, 包括显著的早期激发和晚期激发 (即 EE-LE; 见图 3B)。因此, 该模型表明, 持续的多巴胺消耗 (参见材料和方法; 表 10) 不仅影响 BG 网络的稳态 (即 β 波段振荡), 而且还损害纹状体输入对 SNr 的瞬时抑制作用因为 D1-SPN 预测较弱以及沿间接途径的活动较强。在 PD 条件下, 缺失的 EI 阶段归因于较弱的 D1-SPN SNr 连接和 D2-SPN GPe-TI 连接的更强抑制影响, 这抑制了 SNr 神经元并随后导致延长的 LE 阶段。事实上, 在我们的模拟中, 在极端 PD 条件下 (当采用 $=0$ 时) D1-SPN 响应几乎为零。

实验数据表明, 即使在 PD 条件下, 15-40% 的 SNr 神经元也以三相方式响应 (Sano 和 Nambu, 2019; Wahyu 等, 2021)。在我们的模型中, 为了在 PD 条件下产生三相反应 (图 3C), 除了低多巴胺带来的改变之外, 我们还需要做出额外的改变。特别是, 我们减少了 D2-SPN GPe-TI, 增加了 D1-SPN SNr, 并减少了 GPe-TI STN 连接 (数值参见表 10)。请注意, 尽管网络参数中的这些突触变化影响了瞬态响应的形状, 但不影响两种 PD 状态下的振荡和同步 (PD-biphasic 的 $OI = 0.24$ 和 PD-triphasic $= 0.23$, PD-的 FF biphasic $= 18.01$ 和 PD-triphasic $= 13.49$; 有关更多详细信息, 请参见图 8)。换句话

说，突触连接的微小变化可以影响瞬态响应，而不会以定性方式改变基线活动。

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

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

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

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

Table 10: Synaptic dopamine parameters

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

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

在上文中，我们忽略了多巴胺也可能影响 D2-SPN 的特性，从而可能影响瞬态响应。为了检查 D2-SPN 的多巴胺依赖性调制是否会影响瞬态反应，我们改变了 D2-SPN 的兴奋性作为多巴胺水平的函数（Day et al., 2008; Damodaran et al., 2015）。然而，D2-SPN 中的这些变化不会影响两种 PD 状态中的任何一种中的瞬态响应的形状（参见表 13）。

接下来，我们还测试了多巴胺水平的渐进变化如何影响瞬态响应的形状。为此，我们将模型调整为 PD 双相或 PD 三相状态，并系统地增加多巴胺水

平。我们发现在 PD 三相条件下，瞬态响应的四个阶段随着多巴胺水平（图 4A, B）的变化而逐渐变化。相比之下，在 PD 双相状态下，似乎存在一个阈值，低于该阈值无法检测到 EI（图 4C, D）。

Table 11: Features of the transient response of the SNr neurons

	Normal (triphasic)	PD-biphasic	PD-triphasic
Early excitation (EE)			
Latency (ms)	7.0 ± 0, 7.0 ± 0	7.0 ± 0, 6.92 ± 0.56	7.0 ± 0, 6.99 ± 0.10
Duration (ms)	4.0 ± 0, 4.0 ± 0	21.98 ± 0.14, 21.82 ± 0.74	5.0 ± 0, 4.98 ± 0.20
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	62.07 ± 1.28, 61.96 ± 2.4	70.77 ± 1.32, 70.76 ± 2.42	169.95 ± 2.32, 169.87 ± 4.49
Early inhibition (EI)		*ND	
Latency (ms)	11.0 ± 0, 11.0 ± 0		12.0 ± 0, 11.97 ± 0.17
Duration (ms)	6.0 ± 0.0, 5.99 ± 0.10		4.0 ± 0.0, 4.03 ± 0.17
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-29.74 ± 0.24, -29.88 ± 0.48		-13.23 ± 0.40, -13.43 ± 0.70
Late excitation (LE)		##	
Latency (ms)	17.0 ± 0.0, 16.99 ± 0.10		16.0 ± 0.0, 16.0 ± 0.0
Duration (ms)	9.3 ± 0.59, 9.16 ± 0.74		12.0 ± 0.0, 12.0 ± 0.0
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	137.82 ± 1.44, 138.08 ± 2.41		145.94 ± 1.39, 146.01 ± 2.82
Late inhibition (LI)			
Latency (ms)	26.3 ± 0.59, 26.15 ± 0.73	28.98 ± 0.14, 28.74 ± 0.44	28.0 ± 0, 28.0 ± 0
Duration (ms)	10.61 ± 1.17, 10.65 ± 1.42	34.45 ± 0.5, 34.77 ± 0.73	31.16 ± 0.36, 31.40 ± 0.49
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-6.57 ± 0.48, -7.31 ± 0.94	-24.26 ± 0.22, -24.48 ± 0.39	-19.79 ± 0.27, -20.10 ± 0.52

虽然在健康和 PD 条件下定性地皮质刺激引起了早期兴奋，但在 PD 条件下（双相和三相），早期兴奋的持续时间和幅度高于健康条件下的持续时间和幅度。这是因为多巴胺耗竭通过超直接通路放大了 SNr 神经元的兴奋。此外，在 PD 条件下，当我们可以产生三相反应模式时，早期抑制（即 EI）的持续时间和幅度远小于在健康条件下观察到的（早期抑制在双相反应中完全不存在）。最后，三相反应的晚期激发相（LE）在 PD 条件下比在健康条件下更长。表 11 中提供了瞬态响应特性进一步差异的详细信息。正常和 PD 条件下的特征趋势与实验数据一致（Ozaki 等，2017；Sano 和 Nambu，2019；Chicken 等，2021 年；Wahyu 等，2021 年）。

这些结果表明多巴胺耗竭主要影响 EI 和 LE 区域。一方面，多巴胺消耗降低了 D1-SPN 的兴奋性（Gruber 等人，2003）并降低了 D1-SPN 的基础放电，同时增加了 D2-SPN 的放电率。因此，直接通路被削弱并导致 SNr 中的 EI 降低。另一方面，由于纹状体-苍白球通路的加强，GPe-TI 的基础放电率降低而 GPe-TA 增加（Mallet 等，2008）。这导致“LE”区域延长。

3.2 STN 在 SNr 中诱发瞬态响应

为了区分直接和超直接途径的贡献，我们测量了仅刺激 STN 时的 SNr 响应（图 3，底行，绿色迹线）。在健康状态下，与实验数据（Maurice et al., 2003）和之前的建模研究（Lindahl et al., 2013）一致，单独的 STN 刺激会在 SNr 中产生三相响应；但有显著差异：EI 带较弱，LE 带较弱且延迟，LI 带不存在。在这种类型的刺激编码中，STN 到 SNr 的连接塑造了 EE 区，STN

GPe-TI 连接塑造了 EI 区和 LE 区。因为纹状体的皮质输入促进了 GPe-TI 和 SNr 的抑制，它们的去除使 EI 和 LE 区变得更弱，并减少了 LI 区。

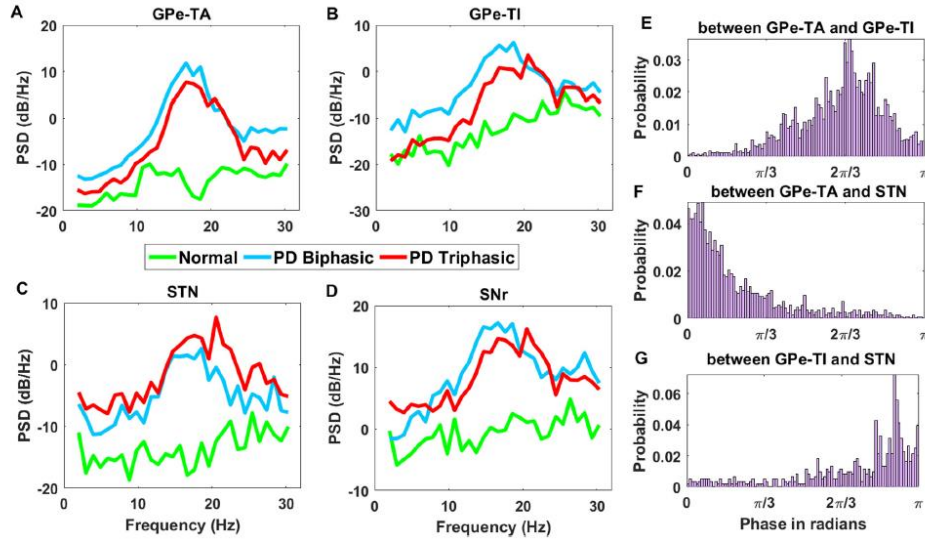


图 8. BG 正在进行的活动中的 β 波段振荡。A, 健康 (绿色)、PD-三相 (红色) 和 PD-双相 (棕色) 响应条件下的 GPe-TA 活性谱。B, 与面板 A 相同, 但针对 GPe-TI。C, 与面板 A 相同, 但适用于 STN。D, 与面板 A 相同, 但针对 SNr。E, GPe-TA 和 GPe-TI 之间的相位关系显示在 0 和 π 的范围内 (以弧度为单位)。F, 与 E 相同, 但为 GPe-TA 和 STN 之间的相位关系。G, 与 E 相同, 但为 GPe-TI 和 STN 之间的相位关系。GPe-TA 和 GPe-TI 之间的相位差在 E 所示的相位直方图中达到 2π 附近的峰值。可以看到 GPe-TA-STN 之间的同相关系和 GPe-TI-STN 之间的近似反相关系分别在 F、G 中。

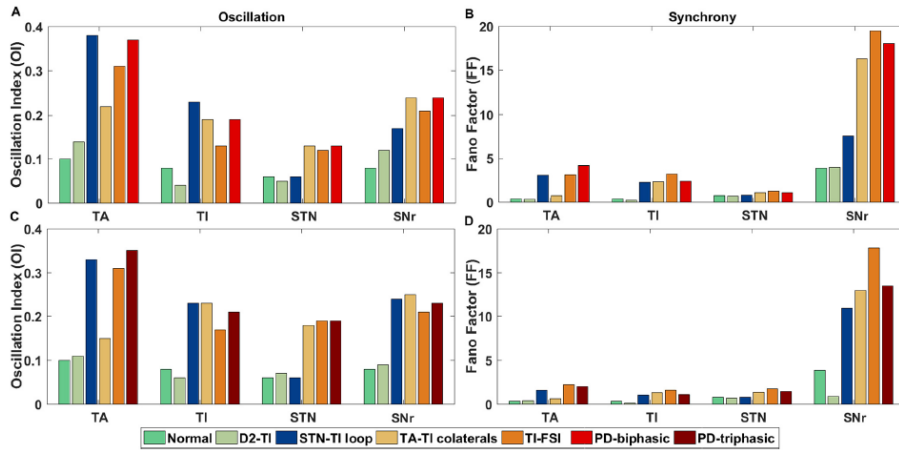


图 9. D2-SPN $\rightarrow$ GPe-TI (D2-TI), STN $\rightarrow$ GPe-TI (STN-TI loop), GPe-TI $\rightarrow$ GPe-TA (TA-TI 侧枝) 突触连接时振荡和同步的相对变化比较, 和 GPe-TI $\rightarrow$ FSI (TI-FSI) 断开连接。A, 具有正常、PD 双相状态和受损网络的 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 的振荡指数。B, 具有正常、PD 双相状态和受损网络的 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 的 Fano 因子。C, 与 PD 三相状态比较时与 A 相同。D, 与 PD 三相状态相比, 与 B 相同。

在 PD 条件下，STN 刺激仅诱导 EE 区的瞬时反应（本质上，在健康状态下观察到的 EE 和 LE 区合并为一个兴奋区）。由于更强的超直接通路，与正常状态相比，PD 三相配置中 EE 区的大小要高得多。这些结果证实，在健康状态下，超直接通路塑造了 EE 区，并表明纹状体活动（直接通路）的贡献在于增加幅度，同时减少 EI 和 LE 区的持续时间。

3.3 皮层刺激强度对瞬态反应的影响

上述瞬时反应是通过刺激 50% 的纹状体和 STN 种群来测量的。接下来，我们询问是否可以通过刺激更多的神经元来减少在 PD 和健康条件下观察到的三相反应形状的差异。为此，我们系统地增加了接受皮层刺激的纹状体和 STN 神经元的数量（以模拟皮层刺激的强度）。为了量化三相响应形状的变化，我们测量了健康（图 5B, C）和 PD 条件（图 5D, E）中四个区域的持续时间和单位时间面积。

我们发现，在健康和 PD 条件下，四个区域的振幅单调增加并在最大值处饱和（图 5A）。另一方面，兴奋区的单位时间面积单调增加。因此，刺激强度的增加会增加兴奋并在健康状态下诱导更强的抑制。然而，在健康状态下，非常弱的皮层刺激（10%）未能引发可检测的 EE 反应（图 5B, C），但在 PD 条件下（图 5D, E），同样的弱刺激引发了强烈的 EE 反应，再次表明在低多巴胺状态下超直接途径的加强。

总体而言，这些结果表明，即使在 PD 条件下有最强的刺激，即使是最弱的皮层刺激下，我们也无法重现在健康状态下观察到的瞬态响应特性。这表明瞬态反应的差异不仅仅是因为皮质-BG 投射的改变，而且主要是因为 BG 内的连接性改变。

Table 12: Features of the transient response of the SNr neurons, same as Table 11; however, by pooling synaptic weights corresponding to Figure 6

	Normal (triphasic)	PD-biphasic	PD-triphasic
Early excitation (EE)			
Latency (ms)	7.0 ± 0, 6.93 ± 0.50	7.0 ± 0, 7.0 ± 0	7.0 ± 0, 7.0 ± 0
Duration (ms)	3.0 ± 0, 4.04 ± 0.43	23.0 ± 0.79, 21.01 ± 0.08	3.69 ± 0.46, 4.03 ± 0.18
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	38.02 ± 2.76, 63.30 ± 4.39	75.84 ± 12.53, 67.14 ± 1.65	153.63 ± 6.43, 159.96 ± 3.67
Early inhibition (EI)		*ND	
Latency (ms)	10.0 ± 0, 11.0 ± 0		10.69 ± 0.46, 11.03 ± 0.18
Duration (ms)	5.56 ± 0.49, 6.0 ± 0.0		3.66 ± 0.77, 4.96 ± 0.18
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-29.18 ± 0.54, -29.64 ± 0.44		-11.7 ± 1.73, -15.16 ± 0.34
Late excitation (LE)		##	
Latency (ms)	15.56 ± 0.49, 16.94 ± 0.74		14.35 ± 0.47, 16.0 ± 0.0
Duration (ms)	7.66 ± 0.51, 9.08 ± 0.49		14.21 ± 0.71, 12.0 ± 0.0
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	156.72 ± 16.24, 136.91 ± 1.57		139.45 ± 2.91, 147.74 ± 1.30
Late inhibition (LI)			
Latency (ms)	23.22 ± 0.42, 26.03 ± 0.54	30.0 ± 0.79, 28.00 ± 0.08	28.57 ± 0.49, 28.0 ± 0.0
Duration (ms)	13.17 ± 0.96, 10.53 ± 0.86	44.09 ± 9.35, 37.24 ± 0.59	31.8 ± 1.11, 31.99 ± 0.09
Deviation of peak amplitude from the baseline ($H_p - H_{bas}$)	-11.81 ± 1.64, -5.11 ± 0.51	-16.6 ± 1.72, -20.65 ± 0.30	-19.55 ± 1.31, -20.83 ± 0.34

3.4 突触连接变化对 SNr 皮质诱发瞬态响应的影响

上面，我们展示了突触强度特定组合的瞬态响应模式。不同突触参数的总空间是 22 维的（表 2），因此，通过改变所有连接参数以系统的方式测试我们的结果的稳健性是不可行的。BG 连通性的结构表明，三相响应模式由 D1-SPN SNr（早期抑制）、GPe-TA GPe-TI、STN GPe-TI 和 D2-SPN GPe-TI（晚期激发/抑制）连通性。因此，我们分别改变了这六个连接，并量化了瞬态响应的四个区域的持续时间和单位时间面积（面积/时间）。每个突触权重（D1-SPN SNr 突触除外）的最小值和最大值分别对应于它们在左旋多巴诱导的运动障碍（LID）和 PD 条件下的值（见材料和方法；表 10）。对于 D1-SPN SNr 突触的最小值和最大值分别对应于 PD 条件和 LID（参见表 10）。为了模拟低多巴胺和高多巴胺状态，我们以下列方式改变连接强度。让我们考虑正常条件下的突触权重为 v ，PD 条件下的突触权重为 mv （其中比例因子 m 来自表 10）。为了模仿高多巴胺（绿色），我们分三个步骤将 v 降低到 v/m 。同样，为了模拟低多巴胺（微红色），我们分三个步骤将 v 增加到 mv 。因此，对七种不同的突触强度配置进行了模拟，包括正常的。

我们发现突触重量变化会影响 LE 和 LI 区域的持续时间，但不会影响 EE 和 EI 区域（图 6A-F）。相比之下，所有四个区域的单位时间面积都对突触重量变化敏感（图 6G-L）。我们的模拟实验表明，主要控制 D1-SPN SNr（图 6A, G）、STN GPe-TI（图 6E, K）和 D2-SPN GPe-TI（图 6B, H）之间的连接三个区域的形状，即 EI、LE 和 LI。为了分析这些连接的相对贡献，我们计算了我们改变的六个连接中每一个的四个区域的持续时间（图 6M）和面积/时间（图 6N）的变异系数（CV）。CV 值越小，该连接对瞬态响应特性的影响就越小。

从该分析中，D2-SPN GPe-TI 连接成为在低多巴胺和高多巴胺条件下塑造瞬态响应的最关键参数。对于 D2-SPN GPe-TI 连接的极值，在低多巴胺状态下晚期激发的面积/时间非常高，而在高多巴胺状态下完全不存在晚期抑制区。除了 D2-SPN GPe-TI 连接之外，STN GPe-TI 连接是第二个最重要的参数，因为它影响 EI、LE，尤其是 LI 区域。最后，令人惊讶的是，GPe-TI GPe-TA 和 GPe-TI STN 连接不影响任何区域的面积/时间（图 6I、J、L）。

3.5 多巴胺能突触连接恢复对信噪比瞬态响应的影响

为了进一步了解异常瞬态响应背后的网络机制，我们询问是否可以通过将特定连接恢复到其健康水平来恢复瞬态响应的健康状态。在上一节中，我们展示了 D1-SPN SNr、STN GPe-TI 和 D2-SPN GPe-TI（图 6M, N）对三相响应

的影响最强。为了进一步确认它们在产生异常瞬态响应中的作用，我们恢复了沿间接途径的选定连接（即 D2-SPN GPe-TI 或 STN GPe-TI 环，或 GPe-TA GPe-TI）。

Table 13: Comparison of features corresponding to the shape of transient response in the SNr before and after increasing the excitability of D2-SPNs in PD-biphasic and PD-triphasic states

	PD-biphasic (same as Table 11)	PD-biphasic	PD-triphasic (same as Table 11)	PD-triphasic
EE				
Latency (ms)	$7.0 \pm 0, 6.92 \pm 0.56$	$7.0 \pm 0, 7.0 \pm 0.0$	$7.0 \pm 0, 6.99 \pm 0.10$	$7.0 \pm 0, 7.0 \pm 0.0$
Duration (ms)	$21.98 \pm 0.14, 21.82 \pm 0.74$	$22.18 \pm 0.38, 22.21 \pm 0.43$	$5.0 \pm 0, 4.98 \pm 0.20$	$4.05 \pm 0.21, 4.2 \pm 0.40$
$H_D - H_{Bas}$	$70.77 \pm 1.32, 70.76 \pm 2.42$	$76.19 \pm 1.24, 76.6 \pm 2.34$	$169.95 \pm 2.32, 169.87 \pm 4.49$	$165.9 \pm 2.19, 165.52 \pm 4.59$
EI	*ND	*ND		
Latency (ms)			$12.0 \pm 0, 11.97 \pm 0.17$	$11.05 \pm 0.21, 11.2 \pm 0.4$
Duration (ms)			$4.0 \pm 0, 4.03 \pm 0.17$	$4.95 \pm 0.21, 4.8 \pm 0.4$
$H_D - H_{Bas}$			$-13.23 \pm 0.40, -13.43 \pm 0.70$	$-15.55 \pm 0.44, -15.7 \pm 0.74$
LE	##	##		
Latency (ms)			$16.0 \pm 0, 16.0 \pm 0$	$16.0 \pm 0, 16.0 \pm 0$
Duration (ms)			$12.0 \pm 0, 12.0 \pm 0$	$12.0 \pm 0, 12.0 \pm 0$
$H_D - H_{Bas}$			$145.94 \pm 1.39, 146.01 \pm 2.82$	$149.65 \pm 1.23, 150.27 \pm 2.59$
LI				
Latency (ms)	$28.98 \pm 0.14, 28.74 \pm 0.44$	$29.18 \pm 0.38, 29.21 \pm 0.43$	$28.0 \pm 0, 28.0 \pm 0$	$28.0 \pm 0, 28.0 \pm 0$
Duration (ms)	$34.45 \pm 0.5, 34.77 \pm 0.73$	$33.3 \pm 0.61, 33.34 \pm 0.6$	$31.16 \pm 0.36, 31.40 \pm 0.49$	$30.6 \pm 0.46, 30.6 \pm 0.55$
$H_D - H_{Bas}$	$-24.26 \pm 0.22, -24.28 \pm 0.39$	$-24.98 \pm 0.28, -25.14 \pm 0.41$	$-19.79 \pm 0.27, -20.1 \pm 0.52$	$-22.59 \pm 0.29, -22.52 \pm 0.53$

为此，首先，我们将 BG 网络调整为 PD 状态（表 10），使 SNr 显示出三相响应。然后分别恢复了 D2-SPN TI、STN GPe-TI loop、GPe-TA GPe-TI、D1-SPN SNr 的强度。在一对核之间的突触连接恢复过程中，（1）突触权重和延迟与正常值相等，（2）通过改变背景放电率或背景电流使基础放电率与正常值相似，（3）SNr 的基础放电保持与正常情况相同。为了比较健康和 PD 状态下的三相反应（恢复和不恢复某些突触权重），我们测量了两个网络条件之间的距离（等式 5；参见材料和方法，数据分析）。

我们发现单独恢复 D2-SPN GPe-TI 足以使瞬态响应的形状接近在健康状态下观察到的形状（图 7A, E）。然而，通过恢复 GPe-TI GPe-TA 或 STN GPe-TI 连接，我们只恢复了 EI 和 LE 区域的形状，但没有恢复 EE 和 LI 区域的形状（图 7B, C）。相比之下，D1-SPN SNr 突触连接的恢复使网络活动不同于 PD 和健康条件下的网络活动（图 7D, E）。这是因为在 PD 条件下，除了 D1-SPN 对 SNr 突触的减弱外，对 D1-SPN 的皮质输入也减弱了（Lindahl 和 Kotaleski, 2016），因此，皮质刺激仅在 D1- 中引起微弱的反应 SPN。因此，尽管 D2-SPN!GPe-TI 或 STN GPe-TI 的恢复使 PD 条件下的瞬态响应更类似于健康条件，但早期抑制阶段并未恢复。

3.6 BG 网络的持续自发活动

在稳定状态下，无刺激持续自发活动期间不同 BG 亚核内和之间的 b 带振荡和同步是体内 PD 条件的两个显着标志（Brown 等人, 2001; Mallet 等人, 2006, 2008）。因此，接下来我们测试了我们用来产生异常三相和双相响应的网络参数是否也能引起 b 波段振荡。为此，我们在 PD 条件下调整了

BG 网络，当它显示出三相或双相瞬态响应时，并测量了正在进行的（无刺激或自发）活动中的振荡和同步。

我们发现确实是同一组参数产生的异常瞬态响应足以在双相和三相响应模式中引发清晰的 b 波段振荡（图 8A-D）。接下来，我们测量了 BG 不同亚核之间的相位关系。木槌等人。(2008) 报道 GPe-TA 和 STN 神经元的活动之间存在同相关系，而 GPe-TA 和 GPe-TI 神经元之间存在反相关系。在我们的模型中，GPe-TA 和 GPe-TI、GPe-TA 和 STN、GPe-TI 和 STN（图 8E-G）之间的相位关系与在实验数据中观察到的相似。因此，这些结果表明，网络连接中的类似变化也可能是 PD 条件下异常瞬态响应和持续活动的基础。

3.7 纹状体-苍白球和苍白-底丘脑通路对 b 振荡的影响

虽然 b 波段振荡是 PD 的明显神经特征，但这些振荡出现的机制仍然存在争议。实验数据（Plenz 和 Kital, 1999; Hammond 等人, 2007; Tachibana 等人, 2011; de la Crompe 等人, 2020）和计算模型（Kumar 等人, 2011; Holgado 等人, 2010）; Tachibana et al., 2011; Pavlides et al., 2015; Corbit et al., 2016; Bahuguna et al., 2020）基本上所有的各种网络交互都涉及到产生振荡。在这里，我们开发了 BG 模型，主要是为了了解瞬态响应，发现同样的模型也可以产生 b 波段振荡。因此，我们的 BG 模型比以前使用的更受约束，这可以帮助我们缩小振荡的关键决定因素。

根据我们的模拟和可用的实验数据（de la Crompe 等人, 2020 年），GPe 已成为诱导 b 波段振荡所必需的关键网络。然而，尚不清楚其输入和输出连接中的哪个对产生振荡更为关键活动。因此，为了量化 GPe 连通性的相对贡献，我们在计算上遵循了通常在体内研究中进行的损伤实验的路径。为此，我们要么移除 GPe-TI 神经元的纹状体输入，要么移除 GPe 对纹状体 FSI 的反馈，或 GPe-STN 交互。所有这些扰动都是在两个不同的 BG 网络中进行的，这些网络在 PD 条件下显示出双相或三相响应。

在两种 PD 条件下（双相反应和三相反应），去除 GPe-TI 神经元的 D2-SPN 输入可降低 GPe-TA、GPe-TI、STN 和 SNr 神经元的振荡和同步性，几乎达到在健康状态下观察到的水平。图 9，淡绿色条）。相对大量的 D2-SPN 会聚到一组较小的 GPe-TI 神经元上，极大地影响了 GPe-TI 活动的模式

（Kovaleski 等人, 2020）。这支持了这样的假设，即多巴胺耗尽状态下 D2-SPN 活性的增加是导致 BG 中释放振荡的原因（Mallet 等人, 2006; Kumar 等人, 2011; Sharott 等人, 2017）。此外，最近的实验还表明，D2-SPN 输入控制 GPe-TI 种群的振荡（de la Crompe 等人, 2020）。

相比之下，去除纹状体 FSI 的 GPe 反馈（图 9，橙色条）不会显著影响振荡或同步。GPe-TA 和 GPe-TI 神经元内部和之间的相互作用的影响取决于网络的状态：移除这些连接（图 9，黄色条）减少了 GPe-TA、GPe-TI、STN 的振荡和同步，当 BG 被调整为在 PD 条件下表现出三相反应时，SNr 神经元数量增加（图 9C, D，黄色条）。然而，即使在去除 GPe 神经元内的侧枝后，振荡和同步性也远高于在健康状态下观察到的值。

令人惊讶的是，无论网络在 PD 条件下显示的瞬态响应类型如何，STN GPe-TI 连接的移除都不会影响振荡（图 9，蓝色条）。这些发现表明，在多巴胺损失后，通过更强的纹状体-苍白球连接的 GPe-TI 异常模式与 STN-GPe 传输相反，因此，去除或抑制 STN 也不会对振荡产生任何影响（Kovaleski 等人，2020）。这与 de la Crompe 等人最近的发现一致。（2020），他表明 STN 的光遗传学抑制不会抑制振荡（另见 Gradinaru 等人，2009）。尽管实验证据表明，多巴胺耗尽状态下 SNr 的振荡动力学可以通过更强的 D2-SPN GPe-TI（Gradinaru 等人，2009；de la Crompe 等人，2020）或 STN GPe-TI 环（Holgado 等人，2010；Pavlidis 等人，2015）；然而，在我们的模型中，去除 D2-SPN GPe-TI 连接足以抑制 SNr 中的振荡。结果强调了间接途径与超直接途径在 PD 异常活动表现中的作用。

3.8 瞬态响应的多样性

如前所述，我们的 BG 网络模型是同质的，因此，我们可以在网络中生成双相或三相瞬态响应。然而，这种方法使我们能够确定将响应形状从双相变为三相所涉及的关键网络交互（即 D2-SPN GPe-TI、D1-SPN SNr 和 GPe-TI STN）。这些连接的不均匀变化可能是观察到体内瞬态响应多样性的原因之一。然而，正在进行的活动中的振荡也可能导致瞬态响应的多样性，因为瞬态响应的形状可能取决于传递皮层刺激的振荡阶段。

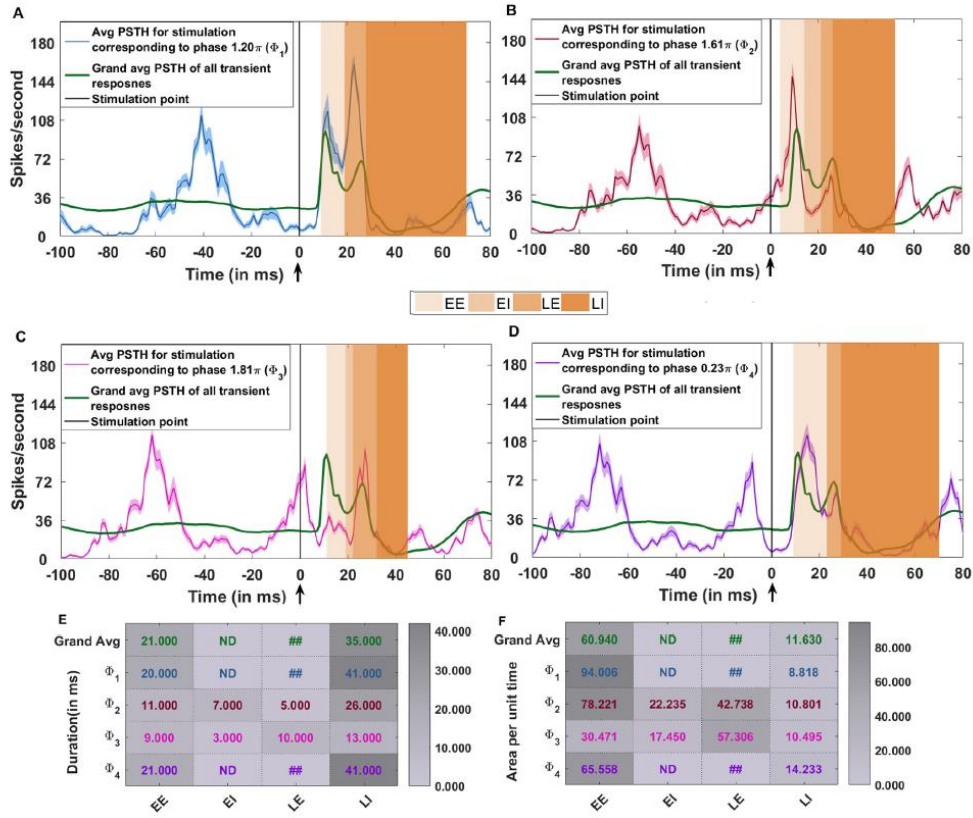


图 10. 瞬态响应的多样性可能取决于皮层刺激的阶段。该网络被调整为在 PD 状态下运行，其中瞬态输入导致 SNr 中的双相响应。50% 的纹状体和 STN 神经元被给予皮层输入。A，蓝色迹线，当刺激到达振荡波谷时的平均瞬态响应（48 次试验的平均值）（ $U1 = 1.20p$ ）。可以看出，在刺激过程中，信噪比接近于振荡波谷。瞬态响应（蓝线）上方/下方的阴影区域表示 95% 置信区间。绿色迹线，所有试验和刺激阶段平均瞬态响应的总平均值（总平均值）。只有 EE 和 LE 区域的相应瞬态响应（以蓝色显示）。B，同面板 A；然而，刺激到达了 $U2 = 1.61p$ 阶段。相应的瞬态响应（以深红色显示）是三相的（EE-EI-LE）。C、同 A；然而，刺激到达 $U3 = 1.81p$ 阶段，即非常接近 SNr 振荡的峰值。相应的瞬态响应（以洋红色显示）是三相的（EE-EI-LE）；但是，EI 区非常薄弱。D、同 A；然而，刺激到达 $U4 = 0.23p$ 阶段，即在接近 SNr 振荡波谷的下降沿。相应的瞬态响应（以紫色显示）是双相的（EE-LE）。E，对应于阶段 $U1$ 的刺激的瞬态响应的区域持续时间的变化； $U2$ ； $U3$ 和 $U4$ 。F，对应于 $U1$ 相的刺激的瞬态响应的每单位时间（面积/时间）特征的区域面积变化； $U2$ ； $U3$ 和 $U4$ 。## $U1$ 阶段对应的持续时间和面积/时间； $U4$ 和总平均值是针对包含 EE 和 LE 区域的完整兴奋性反应给出的。在这些情况下，使用统计测试无法检测到 EI，因此在计算参数期间合并了两个激发（EE 和 LE）。ND 表示使用显著性检验未检测到该区域（参见材料和方法，数据分析）。

为了验证这一假设，我们将网络调整为 PD 状态，在该状态下它以双相形状响应（表 10）并在不同的振荡阶段传递刺激。在 SNr 振荡的特定阶段对每种皮层刺激进行了 48 次试验。我们汇总了这 48 项试验中的每一项的数据，并观察了各种反应，即“EE-EI-LE”、“EE-EI”、“EI-LE”、“EE-LE”、“EE”和“LE”。”这里，“EE-EI-LE”表示主要在健康状态下观察到的三相反应。

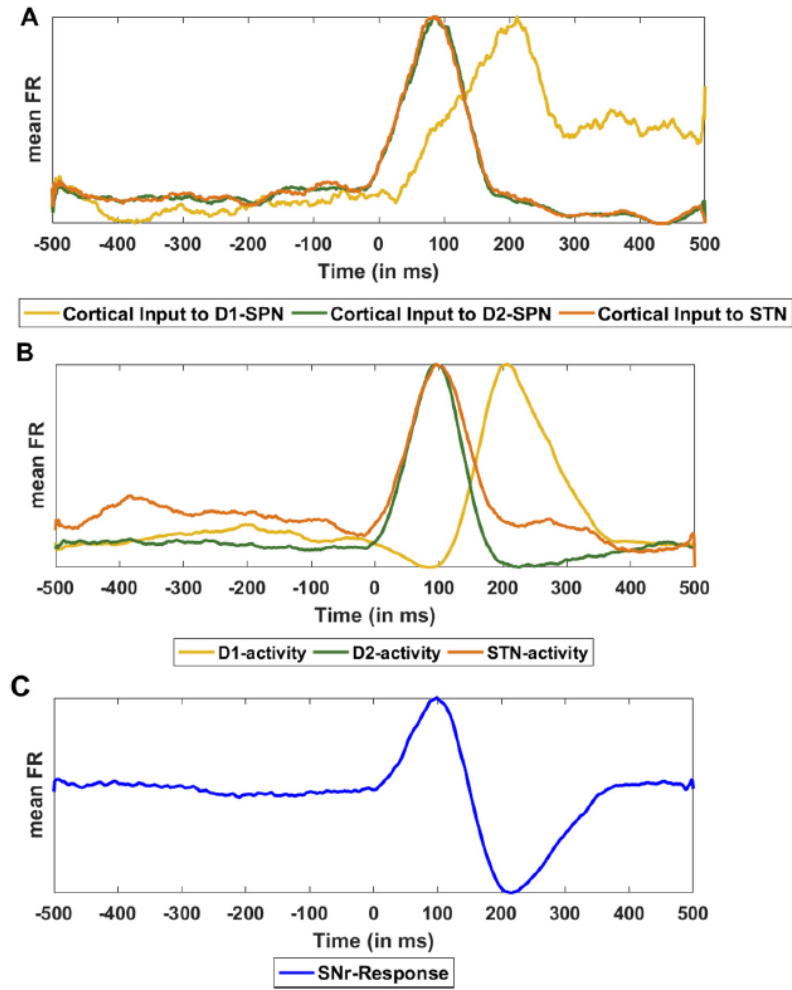


图 11. 不同 BG 神经元群体的假定皮质输入轮廓示意图。A, D1-SPN、D2-SPN 和 STN 的皮质输入示意图。B, D1-SPN、D2-SPN 和 STN 中的神经元活动响应图 A 中所示的皮质输入。C, SNr 中的神经元活动响应图 A 中所示的皮质输入。

这种变化主要是由于传递皮质刺激的振荡相位不同。我们发现，当输入到达波谷（1.20p; 图 10A）或在 SNr b 振荡的下降沿（0.23p; 图 10D）时，SNr 以双相瞬态响应响应。当输入到达波谷而不是 b 振荡的下降阶段时，LE 区域的幅度更强（图 10A, D）。

相比之下，当刺激在上升阶段到达时，它会导致 SNr 的三相响应（图 10B, C），尽管 EE、EI 和 LE 的强度（面积/时间）和持续时间随刺激的实际阶段（图 10E, F）。值得注意的是，在某些刺激阶段观察到的三相反应仍然与在健康状态下观察到的三相反应在数量上不同。

为了表征不同 BG 核健康和对 PD 条件下瞬态响应的贡献，我们改变了 BG 中几个连接的强度（例如，见图 5、6）。我们将所有这些模拟汇总在一起，其中突触连接的强度根据图 6 变化，并估计了瞬态响应的可变性。这样做的基本原理是每个具有不同连接强度的网络模拟可能代表不同的 SNr/GPi 区域

或记录瞬态响应的动物。事实上，这种数据汇集导致健康和 PD 条件下瞬时响应的高度异质性（见表 12），这与实验数据密切匹配。

这些结果虽然不能解释在体内观察到的反应的全部多样性，但它们表明振荡阶段以及突触连接的多样性是决定反应形状的重要变量。

4、讨论

在这里，我们研究了低多巴胺引起的变化如何影响瞬态反应（由皮质刺激引起）以及 BG 网络的持续自发活动状态。通常，对皮层的短暂刺激会导致 SNr/GPi（BG 的输出）的三相反应。在慢性低多巴胺条件下，如 PD，反应的形状受损。瞬态响应的不同区域可以与自主运动开始的不同方面相关联。例如，假设 EE 区重置皮层活动，EI 区允许执行运动，LE 区停止运动（Nambu 等人，2002；Chicken 等人，2021）。PD 中较弱或完全不存在的 EI 区被认为与运动不能有关。事实上，左旋多巴治疗或 STN 的局部抑制都可以恢复 EI 区，也可以改善 PD 的运动缺陷（Chicken 等人，2021）。SNr/GPi 中的三相响应通常由 BG 的超直接、直接和间接通路的相对时间差异来解释，这些通路在 SNr/GPi 中会聚。

在这里，我们表明，PD 状态下瞬态响应形状的变化不仅涉及 BG 不同亚核（D1-SPN！SNr）之间前馈连接的变化，还涉及 STN 和 GPe 之间的相互作用。GPe-TI \$STN；图 6K）和在某种程度上由 GPe-TA \$GPe-TI（图 7）。此外，我们表明，BG 网络中的相同变化（突触和神经元兴奋性）可能是瞬态响应受损以及 BG 中诱发的群体水平振荡和同步出现的基础。

在 PD 条件下，神经元要么表现出双相或三相瞬态反应（Sano 和 Nambu，2019；Chicken 等人，2021；Wahyu 等人，2021）；然而，后者在数量上不同于在健康状态下观察到的三相反应。在我们的模型中，当我们将参数更改为低多巴胺状态时，出现了 PD 条件下的异常双相响应（根据 Lindahl 和 Kotaleski 的模型，2016）。然而，为了获得三相反应，我们需要减少 D2-SPN GPe-TI ! STN GPe-TI，连接增加（参见 D1-SPN ! TableSNr，10）。这表明多巴胺效应不是同质的

BG 的不同亚核内和之间。为了恢复健康状态，重要的是通过实验表征多巴胺作用的异质性。多巴胺作用的多样性和传递刺激的振荡相位，一起可以解释观察到的体内瞬态反应的多样性。

此前，Blenkinsop 等人。（2017）提出，在健康状态下，SNr 中的双相和三相响应是由于具有不同强度的竞争输入的功能隔离通道之间的相互作用而产生的。在具有功能分离通道的 BG 模型中，GPe 内的局部抑制和少量高活性 STN 神经元的激发（可能是由于更强的皮质输入）负责 LE 区的出现，从而

呈现双相反应或三相 (Blenkinsop 等人, 2017 年)。在这里, 我们使用了没有功能隔离通道的 BG 模型。我们的研究表明, BG 核内和之间突触强度的多样性可能导致一些神经元以三相方式响应, 而另一些神经元以双相方式响应。与 Blenkinsop 等人的模型一致。 (2017), 在我们的模型中, LE 区的大小可以通过皮层刺激的强度来控制 (图 5)。我们的工作指出了间接途径 (D2-SPN 到 GPe-TI) 在控制正常和 PD 条件下的瞬态响应形状方面的强大影响。这一观察结果也与 Blenkinsop 等人的提议一致。 (2017)。

尽管我们设法在 PD 条件下产生了三相反应, 但它在数量上与在健康状态下观察到的反应不同。与健康状态相比, 在 PD 状态下持续时间更长的晚期激发中最明显地看到了差异。此外, 三相反应的这些差异不能通过增加皮层刺激的幅度来补偿, 这表明受损的瞬时反应还需要受损的 BG 亚核内部和之间的反复相互作用。

在这里, 我们假设 GPe 到 SNr 和 STN 到 SNr 突触是静态的。然而, 实验数据表明 GPe 到 SNr 之间的突触显示出短期抑制 (Connelly et al., 2010)。林达尔等人。 (2013) 认为, 当 GPe 到 SNr 突触显示短期抑制时, STN 到 SNr 突触也应该显示短期抑制以保持 SNr 响应小。林达尔等人。 (2013) 进一步表明, 当输入持续数百毫秒时, 短期萧条会对 BG 的响应产生很大影响。在这里, 在我们的模型中, 我们只考虑了非常短暂的刺激, 因此, 突触的短期抑制可能不会影响我们的结果。在这项工作中, 到目前为止, 我们还忽略了 NMDA 突触的影响。这种突触会导致高度非线性的突触整合 (Du et al., 2017), 并可能影响瞬态响应的形状。应在更详细的模型中研究短期动态和 NMDA 电流的作用。

多巴胺对神经元的兴奋性、突触强度和突触可塑性有多重影响 (见表 10)。为了更好地理解其中哪一个对瞬态响应的形状最有害, 我们分别扰乱了六个最关键的参数 (图 6)。该分析表明, 连接 D2-SPN GPe-TI 对瞬态响应的形状至关重要, 因为它同时控制 LE 和 LI 区域 (图 6)。此外, 预计 D1-SPN SNr 连接对于确定 EI 区域至关重要。我们通过将 D2-SPN GPe-TI 连接的强度恢复到正常水平, 同时将所有其他参数保持在低多巴胺水平, 进一步证实了这些结果。这一单一变化有效地使 PD 状态下的三相反应更接近于健康状态下观察到的三相反应。

在这里, 我们基本上描述了 BG 网络的脉冲响应。SNr 的脉冲响应与在行为任务中观察到的响应不同 (例如, 参见 Basso 和 Wurtz, 2002 年的 SNr 响应; Gulley 等人, 2002 年; Wichmann 和 Kliem, 2004 年; 以及 Schwab 等人的 GPi 响应。 , 2020)。BG 响应的结构意味着在行为任务中, BG

的输入具有复杂的时间结构。给定 SNr 或 GPi 中的特定输出模式，我们的模型可用于预测不同 BG 核中的响应。为了说明这一点，我们假设 SNr 的活动存在多相反应。这种特殊的响应形状灵感来自 GPi 响应 Schwab 等人的形状。（2020 年）。在我们的模型中，GPi/SNr 活性的这种多相变化需要 STN 和 D2-SPN 在 D1-SPN 之前改变它们的活性（见图 11）。此外，该模型提供了关于 D1-SPN、D2-SPN 和 STN 神经元（见图 11B）响应于皮质输入的瞬时活动的相对时间尺度的信息，如图 11A 所示。同时测量纹状体、STN 和 GPi/SNr 的活动可以验证模型的这一预测。在推导这样的输入模式时，我们只考虑了三种途径。其他兴奋性途径，如 GPe 的皮质神经支配也可能影响反应。然而，需要更多的实验数据来推断这些输入的潜在影响。

在同时包含 STN 和 GPe 的 β 波段振荡网络模型中，STN GPe 连接总是成为塑造振荡的关键参数（Holgado 等人，2010；Pavlidis 等人，2015）。在具有纹状体和皮质-BG 环的 BG 完整模型中，STN GPe 可能不那么重要。事实上，Leblois 等人。（2006）表明直接和超直接途径之间改变的相互作用足以引起振荡。然而，在 Leblois 等人的模型中。（2006）GPe 在产生振荡方面没有任何作用——这与实验数据不一致（de la Crompe et al., 2020）。在我们的模型中，与最近的实验数据一致（de la Crompe 等人，2020），STN GPe 对于产生振荡并不重要。事实上，在我们的模型中，去除 STN GPe-TI 连接并不影响振荡（图 9，蓝条）。这些观察结果与实验数据相结合（de la Crompe 等人，2020 年；克鲁兹等人，2011 年）提出了一个问题，即如果不是 STN-GPe 循环，哪些网络交互会产生振荡。我们没有在这项工作中探讨这个问题，因为这个问题需要更系统的研究。然而，我们推测除了 STN-GPe 之外，从 GPe 到纹状体的反向投影以及 GPe 内的循环连接可以形成产生振荡所必需的有效兴奋抑制网络。值得注意的是，之前的实验数据（Mallet et al., 2006; de la Crompe et al., 2020; Sharott et al., 2017）和计算模型（Kumar et al., 2011; Mirzaei et al., 2017 年; Bahuguna 等人，2020 年）提供了强有力的证据，表明加强 D2-SPN GPe-TI 连接也足以在 BG 的持续活动状态下诱导 β 波段振荡/同步。因此，在这里，我们提供了对 PD 状态下瞬态响应受损和持续活动的统一解释。我们的结果强调了 GPe 在控制 BG 的动态和功能方面的重要性。

在我们的模型中，与之前的一些研究 Damodaran 等人不同， β 振荡的出现不需要 FSI 之间的同步。（2015 年）。在我们的模型中，FSI 同步可以通过调节 D2-GPe-TI 通路来影响振荡，其效果可以根据参数加强或削弱振荡。如果 FSI 的同步点火可以降低 D2-SPN 的点火率，它将削弱振荡。如果来自

FSI 的同步抑制可以使 D2-SPN 同步，那么无论发射率如何，它都会引起振荡（Manferlotti 等人，2021 年）。

尽管它很简单，但我们的模型不仅提供了塑造 BG 中瞬态响应特性的网络交互，而且还清楚地表明 BG 亚核内和亚核之间的反复相互作用对于塑造瞬态响应至关重要。我们发现瞬态响应的 EE、EI、LI 区域（而不是 LE 区域）的持续时间在很大程度上对 BG 网络交互的变化具有鲁棒性，而不同区域的面积/时间则不然。这表明在活体数据中，我们应该发现不同区域的持续时间分布较窄，而不同区域的面积/时间分布较宽。接下来，我们的模型预测，通过加强皮层输入，瞬态响应的正常形状无法在 PD 状态下恢复。可以通过增加刺激强度或增加受刺激神经元的数量（例如，使用光遗传学刺激方法）来测试这种预测。最后，该模型预测，通过恢复 D2-SPN GPe-TI 的正常强度（或降低 D2-SPN 的活性），即使在 PD 条件下也可以恢复接近健康的瞬态响应形状。

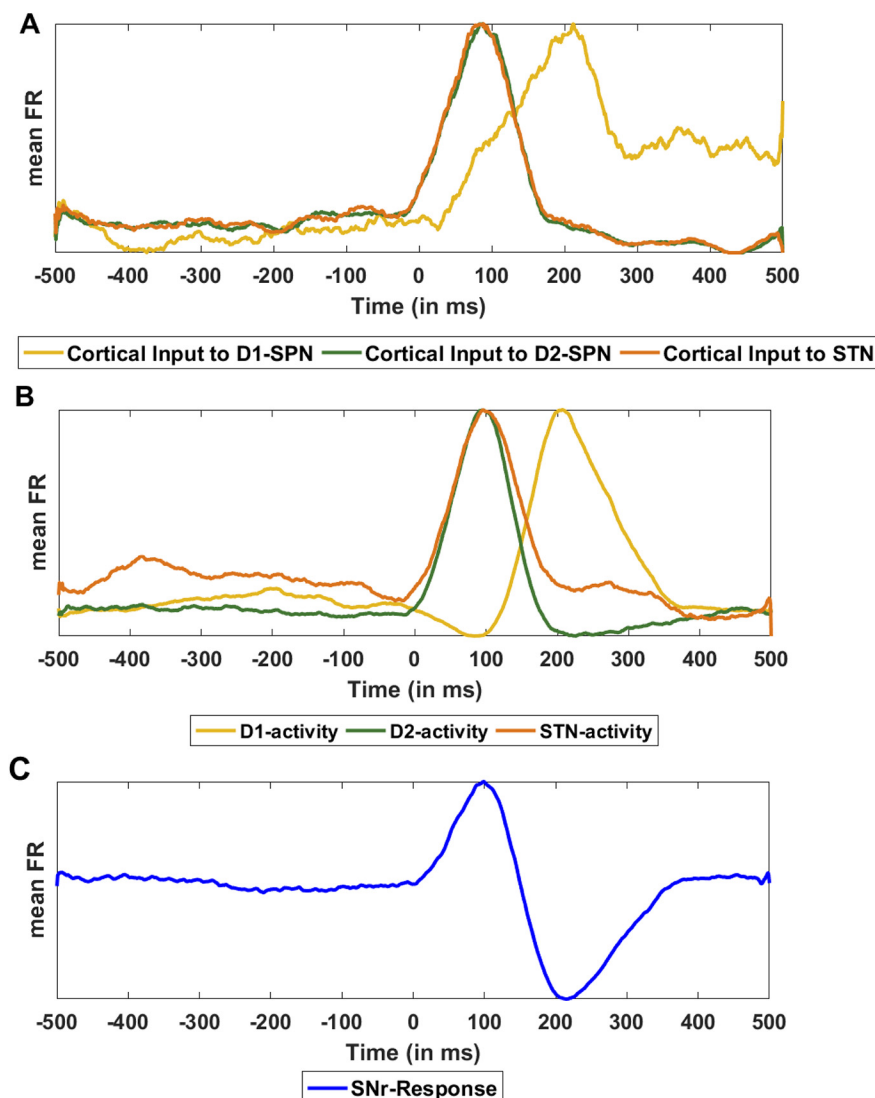


Figure 11. Schematic of putative cortical input profile to different BG neuron populations. **A**, Schematic of cortical input to the D1-SPN, D2-SPN, and STN. **B**, Neuronal activity in the D1-SPN, D2-SPN and STN in response to the cortical input shown in the panel **A**. **C**, Neuronal activity in the SNr in response to the cortical input shown in the panel **A**.

responses in the BG, but also clearly suggests that recurrent interactions within and between subnuclei of BG are crucial in shaping the transient response. We found that the duration of EE, EI, LI zones (and not LE zone) of the transient responses is largely robust to changes in the BG network interactions while the area/time of the different zones is not. This suggests that in *in vivo* data, we should find a narrow distribution of the duration of different zones and a wider distribution of the area/time of different zones. Next, our model predicts that by strengthening of cortical inputs, the normal shape of transient response cannot be restored in PD state. This prediction can be tested by either increasing the stimulus strength or by increasing the number of stimulated neurons (e.g., using optogenetic stimulation methods). Finally, the model predicts that by restoring the normal strength of D2-SPN → GPe-TI (or also by reducing the activity of D2-SPN), a near to healthy shape of transient response could be restored even in PD condition.

References

- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366–375.
- 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.
- Bahuguna J, Sahasranamam A, Kumar A (2020) Uncoupling the roles of firing rates and spike bursts in shaping the stn-gpe beta band oscillations. *PLoS Comput Biol* 16:e1007748.
- Basso MA, Wurtz RH (2002) Neuronal activity in substantia nigra pars reticulata during target selection. *J Neurosci* 22:1883–1894.
- Baufreton J, Bevan MD (2008) D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus. *J Physiol* 586:2121–2142.
- Benhamou L, Cohen D (2014) Electrophysiological characterization of entopeduncular nucleus neurons in anesthetized and freely moving rats. *Front Syst Neurosci* 8:7.
- Blenkinsop A, Anderson S, Gurney K (2017) Frequency and function in the basal ganglia: the origins of beta and gamma band activity. *J Physiol* 595:4525–4548.

- Bracci E, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2002) Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum. *J Neurophysiol* 87:2190–2194.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V (2001) Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 21:1033–1038.
- Bugaysen J, Bronfeld M, Tischler H, Bar-Gad I, Korngreen A (2010) Electrophysiological characteristics of globus pallidus neurons. *PLoS One* 5:e12001.
- Chan CS, Glajch KE, Gertler TS, Guzman JN, Mercer JN, Lewis AS, Goldberg AB, Tkatch T, Shigemoto R, Fleming SM, Chetkovich DM, Osten P, Kita H, Surmeier DJ (2011) HCN channelopathy in external globus pallidus neurons in models of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 14:85–92.
- Chiken S, Nambu A (2013) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 33:2268–2280.
- Chiken S, Takada M, Nambu A (2021) Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms. *Cereb Cortex* 31:5363–5380.
- Chu HY, McIver EL, Kovalski RF, Atherton JF, Bevan MD (2017) Loss of hyperdirect pathway cortico-subthalamic inputs following degeneration of midbrain dopamine neurons. *Neuron* 95:1306–1318.
- Chuhma N, Tanaka KF, Hen R, Rayport S (2011) Functional connection of the striatal medium spiny neuron. *J Neurosci* 31:1183–1192.
- Connelly WM, Schulz JM, Lees G, Reynolds JN (2010) Differential short-term plasticity at convergent inhibitory synapses to the substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci* 30:14854–14861.
- Cooper A, Stanford I (2000) Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neurone in vitro. *J Physiol* 527:291–304.
- Corbit VL, Whalen TC, Zitelli KT, Crilly SY, Rubin JE, Gittis AH (2016) Pallidostriatal projections promote β oscillations in a dopamine-depleted biophysical network model. *J Neurosci* 36:5556–5571.
- Cruz AV, Mallet N, Magill PJ, Brown P, Averbeck BB (2011) Effects of dopamine depletion on information flow between the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *J Neurophysiol* 106:2012–2023.
- Damodaran S, Cressman JR, Jedrzejewski-Szmek Z, Blackwell KT (2015) Desynchronization of fast-spiking interneurons reduces β -band oscillations and imbalance in firing in the dopamine-depleted striatum. *J Neurosci* 35:1149–1159.
- Day M, Wokosin D, Plotkin JL, Tian X, Surmeier DJ (2008) Differential excitability and modulation of striatal medium spiny neuron dendrites. *J Neurosci* 28:11603–11614.
- de la Crompe B, Aristieta A, Leblois A, Elsherbiny S, Boraud T, Mallet NP (2020) The globus pallidus orchestrates abnormal network dynamics in a model of parkinsonism. *Nat Commun* 11:1570.
- Du K, Wu YW, Lindroos R, Liu Y, Rózsa B, Katona G, Ding JB, Kotaleski JH (2017) Cell-type-specific inhibition of the dendritic plateau potential in striatal spiny projection neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:E7612–E7621.
- Filipović M, Ketzef M, Reig R, Aertsen A, Silberberg G, Kumar A (2019) Direct pathway neurons in mouse dorsolateral striatum in vivo receive stronger synaptic input than indirect pathway neurons. *J Neurophysiol* 122:2294–2303.
- Fujimoto K, Kita H (1993) Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res* 609:185–192.
- Gage GJ, Stoetznner CR, Wilschko AB, Berke JD (2010) Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67:466–479.
- Galvan A, Wichmann T (2008) Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 119:1459–1474.
- Gertler TS, Chan CS, Surmeier DJ (2008) Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 28:10814–10824.
- Gewaltig MO, Diesmann M (2007) Nest (neural simulation tool). *Scholarpedia* 2:1430.
- Gittis AH, Hang GB, LaDow ES, Shoenfeld LR, Atallah BV, Finkbeiner S, Kreitzer AC (2011) Rapid target-specific remodeling of fast-spiking inhibitory circuits after loss of dopamine. *Neuron* 71:858–868.
- Glajch KE, Kelder DA, Hegeman DJ, Cui Q, Xenias HS, Augustine EC, Hernández VM, Verma N, Huang TY, Luo M, Justice NJ, Chan CS (2016) Npas1+ pallidal neurons target striatal projection neurons. *J Neurosci* 36:5472–5488.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K (2009) Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324:354–359.
- Gruber AJ, Solla SA, Surmeier DJ, Houk JC (2003) Modulation of striatal single units by expected reward: a spiny neuron model displaying dopamine-induced bistability. *J Neurophysiol* 90:1095–1114.
- Gulley J, Kosobud A, Rebec G (2002) Behavior-related modulation of substantia nigra pars reticulata neurons in rats performing a conditioned reinforcement task. *Neuroscience* 111:337–349.
- Hammond C, Bergman H, Brown P (2007) Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 30:357–364.
- Hernández A, Ibáñez-Sandoval O, Sierra A, Valdósera R, Tapia D, Anaya V, Galarraga E, Vargas J, Aceves J (2006) Control of the subthalamic innervation of the rat globus pallidus by D2/3 and D4 dopamine receptors. *J Neurophysiol* 96:2877–2888.
- Hernández-Echeagaray E, Starling AJ, Cepeda C, Levine MS (2004) Modulation of AMPA currents by D2 dopamine receptors in striatal medium-sized spiny neurons: are dendrites necessary? *Eur J Neurosci* 19:2455–2463.
- Hjorth JJJ, Kozlov A, Carannante I, Frost Nylén J, Lindroos R, Johansson Y, Tokarska A, Dorst MC, Suryanarayana SM, Silberberg G, Hellgren Kotaleski J, Grillner S (2020) The microcircuits of striatum in silico. *Proc Natl Acad Sci USA* 117:9554–9565.
- Holgado AJN, Terry JR, Bogacz R (2010) Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus–globus pallidus network. *J Neurosci* 30:12340–12352.
- Humphries MD, Lepora N, Wood R, Gurney K (2009) Capturing dopaminergic modulation and bimodal membrane behaviour of striatal medium spiny neurons in accurate, reduced models. *Front Comput Neurosci* 3:26.
- Ibáñez-Sandoval O, Hernández A, Florán B, Galarraga E, Tapia D, Valdósera R, Erlj D, Aceves J, Vargas J (2006) Control of the subthalamic innervation of substantia nigra pars reticulata by D1 and D2 dopamine receptors. *J Neurophysiol* 95:1800–1811.
- Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, Saito N, Nambu A (2017) Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *Eur J Neurosci* 46:2684–2701.
- Jaeger D, Kita H (2011) Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience* 198:44–53.
- Jakob J, Håkon M, Stine Brekke V, Dennis T, Alexander P, Tammo I, Rajalekshmi D, Jochen Martin E, Alexander vM, Susanne K, Ankur S, Tanguy F, Sandra D, Abigail M, Wolfram S, David D, Jari P, Jonas S, Guido T, Sebastian S, et al. (2019) NEST 2.18. 0. No. FZJ-2019-05111. Technical report, Jülich Supercomputing Center.
- Ketzef M, Spigolon G, Johansson Y, Bonito-Oliva A, Fisone G, Silberberg G (2017) Dopamine depletion impairs bilateral sensory processing in the striatum in a pathway-dependent manner. *Neuron* 94:855–865.e5.
- Kita H, Kita T (2011) Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *J Neurosci* 31:10311–10322.
- Klaus A, Planert H, Hjorth J, Berke JD, Silberberg G, Hellgren Kotaleski J (2011) Striatal fast-spiking interneurons: from firing patterns to postsynaptic impact. *Front Syst Neurosci* 5:57.
- Kovalski RF, Callahan JW, Chazalon M, Wokosin DL, Baufreton J, Bevan MD (2020) Dysregulation of external globus pallidus-

- subthalamic nucleus network dynamics in parkinsonian mice during cortical slow-wave activity and activation. *J Physiol* 598:1897–1927.
- Kumar A, Cardanobile S, Rotter S, Aertsen A (2011) The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the basal ganglia. *Front Syst Neurosci* 5:86.
- Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci* 26:3567–3583.
- Lindahl M, Kotaleski JH (2016) Untangling basal ganglia network dynamics and function: role of dopamine depletion and inhibition investigated in a spiking network model. *eNeuro* 3:ENEURO.0156-16.2016.
- Lindahl M, Kamali Sarvestani I, Ekeberg Ö, Kotaleski J (2013) Signal enhancement in the output stage of the basal ganglia by synaptic short-term plasticity in the direct, indirect, and hyperdirect pathways. *Front Comput Neurosci* 7:76.
- 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.
- Mallet N, Pogosyan A, Márton LF, Bolam JP, Brown P, Magill PJ (2008) Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. *J Neurosci* 28:14245–14258.
- Mallet N, Micklem BR, Henny P, Brown MT, Williams C, Bolam JP, Nakamura KC, Magill PJ (2012) Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 74:1075–1086.
- Manferlotti E, Vissani M, Mazzoni A, Kumar A (2021) Correlated inputs to striatal population drive subthalamic nucleus hyper-synchronization. 2021 10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), pp 255–258. 4–6 May 2021, Italy.
- Marder E, Taylor AL (2011) Multiple models to capture the variability in biological neurons and networks. *Nat Neurosci* 14:133–138.
- Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, Deniau JM (2003) Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 23:9929–9936.
- Migueluez C, Morin S, Martinez A, Goillandeau M, Bezard E, Bioulac B, Baufreton J (2012) Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Physiol* 590:5861–5875.
- Miller BR, Walker AG, Shah AS, Barton SJ, Rebec GV (2008) Dysregulated information processing by medium spiny neurons in striatum of freely behaving mouse models of Huntington's disease. *J Neurophysiol* 100:2205–2216.
- Mirzaei A, Kumar A, Leventhal D, Mallet N, Aertsen A, Berke J, Schmidt R (2017) Sensorimotor processing in the basal ganglia leads to transient beta oscillations during behavior. *J Neurosci* 37:11220–11232.
- Nakanishi H, Kita H, Kitai S (1987) Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vitro slice preparation: electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *Brain Res* 437:45–55.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 43:111–117.
- Nambu A, Tachibana Y, Chiken S (2015) Cause of parkinsonian symptoms: firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia* 5:1–6.
- Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiaki H, Chiken S, Nakao N, Nambu A (2017) Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals "local inhibitory and global excitatory" inputs to the basal ganglia. *Cereb Cortex* 27:5716–5726.
- Parker PRL, Lalive AL, Kreitzer AC (2016) Pathway-specific remodeling of thalamostriatal synapses in Parkinsonian mice. *Neuron* 89:734–740.
- Pavlidis A, Hogan SJ, Bogacz R (2015) Computational models describing possible mechanisms for generation of excessive beta oscillations in Parkinson's disease. *PLoS Comput Biol* 11:e1004609.
- Paz JT, Deniau JM, Charpier S (2005) Rhythmic bursting in the cortico-subthalamo-pallidal network during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J Neurosci* 25:2092–2101.
- Planert H, Berger TK, Silberberg G (2013) Membrane properties of striatal direct and indirect pathway neurons in mouse and rat slices and their modulation by dopamine. *PLoS One* 8:e57054.
- Plenz D, Kital ST (1999) A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400:677–682.
- Prinz AA, Bucher D, Marder E (2004) Similar network activity from disparate circuit parameters. *Nat Neurosci* 7:1345–1352.
- Raz A, Vaadia E, Bergman H (2000) Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J Neurosci* 20:8559–8571.
- Ruskin DN, Bergstrom DA, Walters JR (2002) Nigrostriatal lesion and dopamine agonists affect firing patterns of rodent entopeduncular nucleus neurons. *J Neurophysiol* 88:487–496.
- Russo G, Nieus TR, Maggi S, Taverna S (2013) Dynamics of action potential firing in electrically connected striatal fast-spiking interneurons. *Front Cell Neurosci* 7:209.
- Sahasranamam A, Vlachos I, Aertsen A, Kumar A (2016) Dynamical state of the network determines the efficacy of single neuron properties in shaping the network activity. *Sci Rep* 6:26029.
- Sano H, Nambu A (2019) The effects of zonisamide on L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice. *Neurochem Int* 124:171–180.
- Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A (2013) Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci* 33:7583–7594.
- Schwab BC, Kase D, Zimnik A, Rosenbaum R, Codianni MG, Rubin JE, Turner RS (2020) Neural activity during a simple reaching task in macaques is counter to gating and rebound in basal ganglia-thalamic communication. *PLoS Biol* 18:e3000829.
- Sharott A, Vinciati F, Nakamura KC, Magill PJ (2017) A population of indirect pathway striatal projection neurons is selectively entrained to parkinsonian beta oscillations. *J Neurosci* 37:9977–9998.
- Shen KZ, Johnson SW (2000) Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *J Physiol* 525:331–341.
- Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A (2011) Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 34:1470–1484.
- Taverna S, Ilijic E, Surmeier DJ (2008) Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 28:5504–5512.
- Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P (2017) Beta burst dynamics in Parkinson's disease off and on dopaminergic medication. *Brain* 140:2968–2981.
- Wahyu ID, Chiken S, Hasegawa T, Sano H, Nambu A (2021) Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-dopa-induced dyskinesia. *J Neurosci* 41:2668–2683.
- Wichmann T, Kliem MA (2004) Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. *J Neurophysiol* 91:815–827.
- Zhou FW, Jin Y, Matta SG, Xu M, Zhou FM (2009) An ultra-short dopamine pathway regulates basal ganglia output. *J Neurosci* 29:10424–10435.