

基底神经节的频率和功能： β 和 γ 波段活动的起源

Frequency and function in the basal ganglia: the origins of beta and gamma band activity

Alexander Blenkinsop¹, Sean Anderson² and Kevin Gurney¹

¹*Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield S10 2TP, UK*

²*Automatic Control & Systems Engineering, University of Sheffield, Sheffield S13JD, UK*

摘要：基底神经节 (BG) 的神经振荡已得到充分研究，但仍知之甚少。光谱活动的行为相关性得到了很好的描述，但缺乏将时域动态和光谱特性与 BG 函数联系起来的定量假设。我们首次表明，通过解释描述苍白球对皮层刺激的内部反应的数据中先前被忽略的结构，可以进行统一的描述。这些数据被用来暴露一对独特的神经元对刺激的反应。这一观察形成了 BG 新数学模型的基础，该模型定量拟合数据，描述了数据中的动态，并针对其他刺激协议实验进行了验证。一个关键的新结果是，当使用假设在执行运动任务期间发生的输入运行模型时， β 和 γ 频率振荡分别在静态力和运动期间自然出现，与实验局部场电位一致。这个新模型预测苍白-纹状体连接在 β 带活动的产生中起关键作用，并且与运动任务表现相关的伽马带活动起源于苍白-底丘脑反馈回路。网络作为选择机制的功能也作为一种涌现属性出现，更接近数据的拟合提供了更好的选择属性。该模型为研究 BG 的光谱、时间和功能分析提供了一个连贯的框架，因此为研究 BG 病理学（如计算机帕金森病）的综合方法奠定了基础。

关键点：

已经观察到基底神经节中的神经元振荡与行为相关，尽管这些振荡的因果机制和功能意义仍然未知。

我们提出了一种新的健康基底神经节计算模型，受非人类灵长类动物的单个单元记录的约束。

当使用电动机任务执行过程中可能预期的输入运行模型时，网络显示出现现象：它作为选择机制的作用，并显示了与体内看到的光谱属性相匹配的光谱属性。

Beta 频率振荡显示需要苍白纹状体反馈，并且与行为相关的皮层输入一起发生。伽马振荡出现在丘脑底-苍白球反馈回路中，并在运动过程中发生。

该模型为研究基底神经节的光谱、时间和功能分析提供了一个连贯的框架，并为研究基底神经节病理学（如计算机帕金森病）的综合方法奠定了基础。

1、引言

尽管近年来对基底神经节 (BG) 的了解很多 (Graybiel, 2005; Redgrave & Gurney, 2006; Brittain & Brown, 2014; Nelson & Kreitzer, 2014), 但我们的理解仍有许多差距。已经从接受神经外科手术的人类帕金森病患者的丘脑底核 (STN) 测量了局部场电位 (LFP), 以植入深部脑刺激电极。这些数据表明, β 频率范围内的同步神经活动在帕金森病中增加, 并且与强直(该病的主要运动症状之一)密切相关 (Chen 等人, 2010; Little 等人, 2012)。在健康受试者中, 不同频率范围的同步神经振荡与行为的各个方面密切相关 (Engel & Fries, 2010; Jenkinson et al. 2013; Brittain & Brown, 2014)。虽然有一些模型试图解释病理活动 (Gillies et al. 2002; Terman et al. 2002; Leblois et al. 2006; Nevado Holgado et al. 2010; Moran et al. 2011; Marreiros et al. 2013; Corbit et al. al. 2016), 鉴于缺乏对健康 BG 中如何出现类似振荡的理解, 这些结果的可靠性值得怀疑。此外, 它们与 BG 功能的任何假设脱节。因此, 它们不能用于检查网络的目的或它们所描述的振荡的目的。

大量研究记录了刺激传入群后各种 BG 核的阶段反应 (Nambu 等人 2000; Kita 等人 2004、2006; Tachibana 等人 2008)。尽管已经发表了对这些相位响应产生的定性解释 (Jaeger & Kita, 2011), 但目前还没有可以完全捕捉这些现象的定量模型。因此, 我们目前对这些相位响应与观察到 BG 振荡的不同频率之间的关系知之甚少。

BG 的功能描述已经成功地证明, 该网络原则上可以作为一种选择机制, 抑制或解除对下游神经处理的访问

(Frank 等人 2001; Gurney 等人 2001a; Humphries 等人 2006; Leblois 等人 2006; Li'enard & Girard, 2013)。然而, 这些模型未能捕捉到关于健康 BG 的相位响应和振荡特性的实验数据的大部分多样性。因此, 它们在解释实验观察或进行定量预测方面的用处是有限的。

从现有工作中出现的是对同一网络的不同特征的一组异构解释。没有考虑可以同时解释时域动力学、BG 功能和光谱特性的 BG。为了加深对 BG 及其相关病理的理解, 我们需要一个统一时间、光谱和功能描述的框架。

我们通过创建一个新的 BG 发射率模型来解决这个问题, 该模型受到猴子内部苍白球 (GPi) (Tachibana et al. 2008)、STN 和外部苍白球 (GPe) (Nambu et al) 中现有单单元记录的约束。 (2000)。已反复观察到 GPi 神经元对皮质刺激的平均反应是三相的 (Tachibana 等人 2008; Nishibayashi 等人 2011)。然而, 这些研究的作者也注意到神经元具有不同性质的反应。大多数建模研究都做出了强有力但通常未说明的假设, 即这些不同的响应源自噪声, 因此在系统平均场行为的

生成中没有任何作用。在这里，我们采用一种新颖的方法，通过检查这些不同响应可能是由于编码具有不同幅度的竞争输入的神经元之间的结构化相互作用而出现的可能性。在这种情况下，响应类型将相互依赖，并相互依赖以生成它们的特征配置文件。

我们表明，一个速率编码模型，受这些时域脉冲响应的约束，并由执行运动任务期间可能预期的输入驱动，自然会产生与行为相关的 β 和 γ 频率振荡活动。此外，确定了可以解释这些振荡起源的特定机制。此外，我们展示了动作选择功能也是网络的一个新兴属性，并且选择能力随着模型拟合到时域数据而提高。因此，我们首次提出了健康 BG 的定量假设，将其频率特性与其脉冲响应及其作为选择机制的功能联系起来。

2、结果

2.1 GPi 响应的聚类揭示了两种响应类型

本建模研究中使用的一些数据取自先前以不同形式发布的数据集 (Tachibana 等人, 2008)，其中将刺激应用于 M1 皮层并记录 GPi 中的单位活动，以及 GPe 的响应和 STN 对来自 Nambu 等人的皮层冲动刺激。(2000 年)。在这些研究中，来自许多不同神经元的记录被平均了。在这里，我们在进行任何平均之前以一种新颖的方式使用这些数据，并使用结果分析来约束数学模型。4 只日本猴和 1 只恒河猴在 M1 皮质前肢区域通过手术植入双极刺激电极。在对 M1 进行 0.3 ms 刺激后，记录了 42 个 GPi 神经元的单位反应。每个 GPi 神经元被记录 100 次。为每个神经元创建一个 PSTH (bin 宽度 1 ms)。读者可以参考原始论文以获得完整的描述 (Tachibana et al. 2008)。立花等人。(2008) 报告了 42 个 GPi 神经元的平均反应 (平均 PSTH)，包括早期激发，然后是早期抑制，然后是长时间的晚期激发 (LDLE)，称为三相反应。然而，我们对原始单元数据的目视检查显示，一部分神经元缺乏晚期激发。相反，他们有一个双相反应，包括早期的兴奋和长时间的抑制。为了定量地分离这些双相和三相反应，每个时间序列通过首先减去刺激前发射率的平均值相对于其强直发射率进行归一化。然后将每个响应除以响应模数的最大值。这产生了一组 42 个时间序列，幅度在 [-1 1] 范围内，其中零对应于每个神经元的强直放电率。计算了在通常发生晚期激发的时间段内 (第一次抑制后 10-20 毫秒) 的平均激发率。确认目视检查，这些值的直方图显示时间序列分为两个集群 (图 1A)。这两个集群的时间序列平均值 (图 1B 和 C) 证实数据可以有效地分为三相和双相种群。

我们提出了基于电路的 BG 动力学解释和 GPi 响应的双峰性，基于 BG 排列在功能分离的通道中的想法 (Alexander & Crutcher, 1990; Hoover & Strick,

1993; Romanelli et al. 2005)。动作选择假设假设每个通道编码一个特定动作，并且这些通道之间的相互作用允许 BG 去抑制一个动作并完全抑制竞争动作 (Redgrave 等人 1999)。通道被认为是来自编码动作请求显著性的皮层活动的神经信号流，通过 BG 的细胞核，最终解除对编码要执行的动作的精确皮层神经元的抑制 (Gurney et al. 2001a,b)。我们创建了一个模型，其参数受 BG 的脉冲响应约束，然后研究网络在各种皮层输入下的紧急频谱特性。

2.2 模拟为两个通道的皮质刺激输入的空间变化

在数据用于约束模型的刺激研究中，双极刺激电极放置在运动皮层的前肢区域 (Nambu 等人 2000; Tachibana 等人 2008)。已观察到该皮层区域将肢体的刻板运动编码到各个位置。已观察到 M1 中调节肢体运动的运动区域的大小约为 0.5 毫米 (Donoghue 等人, 1992 年)。鉴于 Tachibana 等人的皮层刺激。(2008) 和 Nambu 等人。(2000 年) 是使用尖端间距离为 2 毫米的双极刺激电极进行的，很可能刺激会激发编码不同运动命令的多个皮层区域。此外，据观察，BG 被排列成隔离的通道 (Alexander & Crutcher, 1990; Hoover & Strick, 1993; Romanelli et al. 2005)。假设每个 0.5 mm 皮层区域为这些 BG 通道之一提供输入。假设刺激了许多通道。我们假设一个通道比其他通道受到更大的刺激。这如图 2B 所示。为清楚起见，皮质区域显示为连续区域，但我们的分析不依赖于此。

为了创建可以捕获紧急动态的最简单的模型，我们仅对众多 BG 通道中的两个进行建模：一个代表皮层刺激最高的通道，另一个代表被激活的其他相邻通道的活动在较小的范围上。模型两个通道的输入如图 2C 所示，代表区域 1 (主通道输入, INP) 或区域 2 中锥体神经元放电率的平均动态 - 11 (辅助通道输入, INS)，响应 0.3 ms 刺激电流注入。形式和持续时间由 Plenz & Aertsen (1996) 估计。输入定义为

$$IN = B_{ctx} + g \left(\frac{ab}{a-b} \right) (e^{-bt} - e^{-at}) \quad (1)$$

其中 B_{ctx} 是皮层神经元的平均背景激发率， g 是信号的增益。选择参数 a 和 b 以使最大皮层放电频率为 20 Hz (Riehle 等人 1997; Maynard 等人 1999)，并且皮层对刺激反应的持续时间在生理上是真实的 (Plenz & Aertsen, 1996) (有关值，请参见表 1)。

实验观察表明，根据记录的神经元在刺激部位影响的苍白球区中的位置，有质的不同的苍白球反应：靠近影响区中心的神经元与外围的神经元表现出明显不同的反应 (Tremblay 等人. 1989)。因此，空间上不均匀的刺激可能会作用于 BG

内的动作通道，以产生上述一对苍白球反应。我们现在使用计算模型探索这个假设的合理性。模型连通性示意图如图 2A 所示。

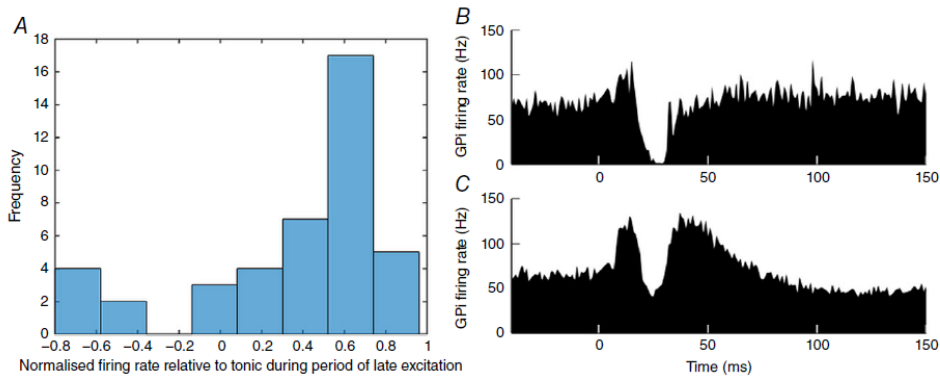


图 1. 实验记录的 GPi 单单元活动聚类 A，第一次抑制后 10-20 毫秒内每个神经元的平均归一化放电率条形图 (n = 42; 这里的零对应于强直放电率)。B 和 C，两个已识别集群的 PSTH 数据均值。B，对皮层脉冲刺激的反应是双相的 GPi 神经元的平均值 (n = 6)。C，对相同刺激的反应是三相的 GPi 神经元的平均值 (n = 36)。来自 Tachibana 等人的数据。(2008 年)。[可以在 wileyonlinelibrary.com 上查看彩色图]

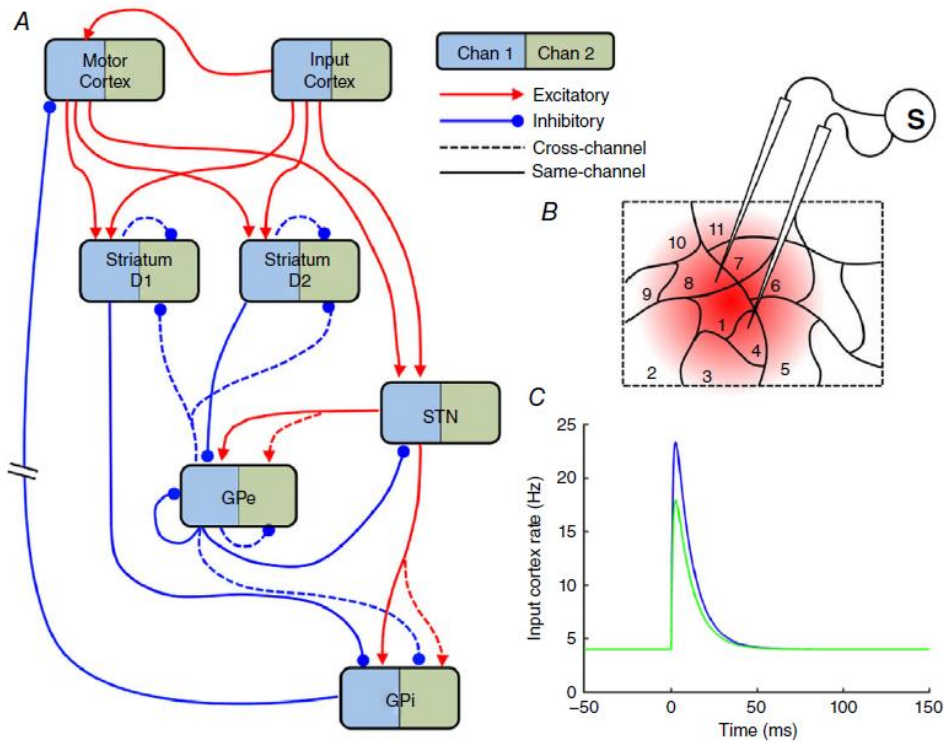


图 2. 模型输入和模型示意图 A、模型 BG 连通性示意图。该模型有两个通道：通道 1 (蓝色) 和通道 2 (绿色)。为清楚起见，仅显示了通道 1 的连接。因此，该模型有 16 个种群，显示了每个原子核中的两个。两个输入皮层群体被建模为发射率的硬编码时间序列 (见 C)。B，计算建模是在少数皮层细胞 (区域 1) 比由双极刺激电极 (其他区域) 激活的大多数细胞接受更高刺激的假设下进行的。C，模型的双指数皮质输入，代表锥体细胞对 0.3 ms 刺激的反应。

2.3 模型架构

模型 GPi 的一个通道（以下称为主通道，在所有图中显示为蓝色）适合双相响应，而另一个通道（以下称为辅助通道，在所有图中以绿色显示）适合三相响应。在对数据进行聚类时，我们发现三相神经元（次级通道）比双相神经元（初级通道）多得多。因此，假设从 GPe 和 STN 实验记录的人口平均活动由模型的辅助通道表示（图 3B 和 C）。

我们最初尝试使用发射率模型拟合 BG 的脉冲响应，其中每个群体的平均发射率动态由一阶延迟微分方程 (DDE) 给出。然而，这个一阶模型产生的结果与数据有很大不同。虽然它能够捕捉到脉冲响应的主要特征，但该模型对脉冲的反应太快了。一阶模型和 PSTH 数据之间的方差占 (VAF) 为 0.188。通过使用二阶 DDE 而不是一阶 DDE 对每个总体进行建模，可以大大提高数据的拟合度 (VAF = 0.584)。每个神经群体的平均发射率动态定义为

$$\ddot{y}_n \tau_n^2 + 2\dot{y}_n \tau_n + y_n = \sum_m W_{mn} f(y_m^{(t-T_{mn})}) \quad (2)$$

其中 y_n 是第 n 个核的激活，点和双点重音分别代表一阶和二阶导数。 τ_n 是第 n 个原子核的时间常数。 W_{mn} 是第 m 个传入核和当前核之间的连接强度， n 。 f 是一个 sigmoidal 传递函数，它将激活 y 转换为原子核的发射率（见 eqn 3）。因此， $f(y_m^{(t-T_{mn})})$ 是过去 T_{mn} 秒时第 m 个传入核的发射率，其中 T_{mn} 是核 m 和 n 之间的轴突传输延迟。为清楚起见，延迟以上标显示。这种二阶公式的优点是在不增加模型参数空间维数的情况下生理上更真实。因此，该模型由一组 DDE 组成，每个方程描述 BG 每个原子核的发射率动态；D1 和 D2 纹状体；STN；GP；GPi 和运动皮层。由于模型有两个通道，所以总共有 12 个 DDE。模型中多巴胺的作用是通过在皮质-纹状体连接强度参数上包含一个乘法因子来捕获的。纹状体的中型多刺神经元 (MSN) 已被证明表达 D1 受体，当多巴胺存在时，它会增加神经元的放电倾向；或者 D2 受体，它会在多巴胺存在时降低放电率（Surmeier 等人）。al. 2007）。多巴胺的作用是通过将皮质-D1 纹状体连接强度乘以 $1+da$ ，将皮质-D2 纹状体连接强度乘以 $1-da$ 来定义的，其中 da 是描述多巴胺比例的 $[0,1]$ 范围内的参数当前被占用的受体（Gurney 等人 b）。因此，参数 da 是纹状体中细胞外多巴胺量的标准化量度。D1 和 D2 MSN 的皮质纹状体连接强度相同，因此它们的发射率差异是由于它们分别受多巴胺调制的方式。有关模型的完整描述，请参见方法。

2.4 模型解释了 BG 动力学的时域特征

该模型能够很好地拟合数据（图 3）。该模型量化了一系列实验性 BG 刺激研究中存在的时域特征的起源，并为 BG 脉冲响应的生成提供了定量解释。图 4 定性地描述了脉冲响应的产生。我们继续通过复制未拟合模型的自由参数的刺激实验结果来验证模型。在 Kita 等人的一项研究中。（2006）刺激日本猕猴的纹状体，并从多个 GPe 和 GPi 神经元中获取单个单元记录。刺激要么是单个电流脉冲（持续 0.3 毫秒），要么是 200 毫秒不同频率的脉冲突发。通过向纹状体群体添加额外的兴奋性输入来模拟刺激方案。这是对 4 Hz 皮质背景输入的补充（参见表 2A-H）。刺激被模拟为输入到受激核的方形脉冲，其幅度足以使最大受激核的发射率接近其最大发射率。STN 的直接输入只是皮质背景放电率。突发刺激是以 50 Hz 的频率提供 200 ms 的上述单一刺激的序列。

验证实验的结果如图 5 所示。模型输出与实验 PSTH 非常相似。纹状体的单次刺激（图 5A 和 B）或多次刺激（图 5C 和 D）在 GPe（图 5A 和 C）和 GPi（图 5B）的二级通道中引起抑制，随后是 LDLE 和 D)。实验结果表明，在局部施用 GABA 拮抗剂后，苍白球对纹状体刺激的反应会被激发。这种违反直觉的结果已经被观察到，但没有通过实验直接研究。据推测，兴奋是由于丘脑-STN 通道纤维的意外刺激。然而，目前的模型提出了一种可能的替代或共存机制。如果假设 GABA 拮抗剂没有完全阻断抑制性传入神经，那么少数 GPe 神经元的活性会降低。这降低了它们所连接的 GPe 看到的强直抑制水平，从而导致 GPe 和 GPi 都出现明显的兴奋（见图 5E-H）。图 5I-K 插图中显示的实验数据（来自 Tachibana 等人，2008 年）最好与主通道模型结果（蓝色虚线）进行比较，因为作者声明他们选择了导致每个 GPi 神经元的最大响应。这意味着刺激部位和记录的神经元属于同一通道。

图 5L 与其他验证数据的不同之处在于它们是从行为小鼠而非非人类灵长类动物中记录的。在这种情况下，模型和数据之间的相似性表明 GPe 的抑制对于 GPe 中 LDLE 的产生是必不可少的。由于 STN 的激发仍然存在于这种操作中，因此它不能单独对 LDLE 负责。只有一个通道是可见的，因为损伤 D2 纹状体到 GPe 通路会导致两个通道的行为相同。

模型解决方案类似于在各种实验操作中观察到的发射率动态这一事实被视为该模型准确反映体内 BG 的平均网络活动的良好证据。

2.5 模型具有与实验观察相匹配的光谱特性

BG 和相关网络的光谱特性是一个研究得非常好的领域，包括在植入脑深部刺激电极以治疗各种神经系统疾病的过程中采集的人类 BG 核的 LFP 记录。在健康动物的整个皮质-丘脑-BG 网络中存在相干的 β (13-30 Hz) 和 γ (30-90 Hz) 振荡：在从健康非人类全科医生的运动区域记录的自发 LFP 中观察到 β 振荡灵

长类动物 (Connolly et al. 2015) 和大鼠 (Tort et al. 2008; Leventhal et al. 2012)。许多研究发现, 在静态力维持期间 (Sanes & Donoghue, 1993; Klostermann et al. 2007) 或在随后用于启动运动的提示之后 (Leventhal et al. 2012; Oswal et al. 2012) β 活动相对较高; Tan et al. 2015)。因此, 贝塔权力被概念化为编码反运动或“维持现状” (Cassidy, 2002; Kühn 等人, 2004; Gilbertson 等人, 2005; Engel & Fries, 2010)。在 STN 的 LFP 中观察到的 Beta 功率通常会在运动开始前不久降低, 取而代之的是伽马频率范围内的更高活动 (Alegre 等人 2005; Jenkinson 等人 2013)。STN 的 LFP 中的频谱功率主要限制在 35 Hz 以下或 50 到 90 Hz 之间 (Boraud 等人, 2005 年)。我们现在依次检查这些现象中的每一个。

2.6 当皮质输入的幅度相似时, 模型支持 beta 频率

我们检查了模型在广泛的输入皮层发射率范围内的紧急振荡特性 (图 6)。使用 4 到 22 个尖峰 s-1 之间的输入皮层放电率的每种组合来模拟该模型, 步长为 0.2 个尖峰 s-1。初始发射率和激活设置为零。在每次模拟期间 (0.3 秒), 输入触发率是恒定的。输入触发率现在被认为代表了执行特定动作的某种显着性或紧迫性 (Gurney 等人, 2001a)。因此, 皮层输入被认为源自可能在空间上分离的皮层区域的相关活动。我们通过模拟 0.3 秒并计算频谱功率在过去 0.2 秒内最大的频率来计算模型的光谱特性。

虽然细胞过程和 LFP 之间的关系尚未完全了解, 但常用的近似值是它最好对应于同步突触后电位 (Eccles, 1951; Kühn 等人, 2005)。定义的发射率模型代表同步的神经活动, 因为它受到平均人口活动的限制。因此, LFP 被建模为 STN 输入的加权和。低于 3 Hz 或幅度小于 2 个尖峰 s-1 的峰值频率设置为零。这样做是为了使低频 (高阻尼) 瞬变的功率不会掩盖振荡数据。因此, 图 6 是存在振荡活动的保守近似值, 因为该分析未检测到任何在 100 ms 内功率降低到可忽略不计的瞬态。然而, 在嘈杂的神经系统中, 瞬态可能是频谱功率的重要驱动因素 (Blenkinsop et al. 2012)。

图 6 的第一列显示了在通道 2 STN 的所有输入的加权和中频谱功率最大的频率 (通道 1 的类似图将是相同的, 但反映在 $y = x$ 线中)。第二列显示该频率的功率日志。模型中的振荡活动仅限于两个频段: 贝塔和伽马。该模型在这些范围之外没有表现出稳定的振荡。当两个通道的输入大致相等时, 模型中自然会出现 Beta 频率振荡。这种 β 频率振荡导致运动皮层的两个动作通道的平均活动高于阈值 (图 6 第 3 列)。通道 2 的运动皮层的相应放电率显示在第 4 列中。与其他图类似, 通道 1 的运动皮层放电率图将是相同的, 但对于线 $y = x$ 的反射。

Parameter	Meaning (reference)	Value
$T_{ctx-str}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	2.5 ms
$T_{ctx-STN}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	2.5 ms
$T_{STN-GPe}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	2.5 ms
$T_{STN-GPI}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	2.5 ms
$T_{GPe-STN}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	1 ms
$T_{str-GPe}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	7 ms
$T_{str-GPI}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	12 ms
$T_{GPe-GPe}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	1 ms
$T_{GPe-GPI}$	Axonal transmission delay (Jaeger & Kita, 2011)	1 ms
$T_{GPI-mctx}$	$T_{GPI-Thal} [=1.8 \text{ ms (Uno et al. 1978)}] + T_{Thal-ctx} [=1.2 \text{ ms (Gil & Amitai, 1996)}]$	3 ms
τ	Time constant (all nuclei). Ionotropic synaptic time constant (Nambu & Llinas, 1994)	2 ms
M_{str}	Maximum firing rate of striatum (Gittis et al. 2010)	90 Hz
B_{str}	Baseline firing rate of striatum (Adler et al. 2013)	0.1 Hz
M_{STN}	Maximum firing rate of STN (Nambu et al. 2000)	250 Hz
B_{STN}	Baseline firing rate of STN	50 Hz
M_{GP}	Maximum firing rate of GPe (Kita et al. 2006) and GPI (Tachibana et al. 2008)	300 Hz
B_{GP}	Baseline firing rate of GPe (Kita et al. 2006) and GPI (Tachibana et al. 2008)	150 Hz
M_{ctx}	Maximum firing rate of cortex (Maynard et al. 1999)	22 Hz
B_{ctx}	Baseline firing rate of cortex (Maynard et al. 1999)	4 Hz
da	Dopaminergic input (normalised)	0.3
[a,b]	Biexponential parameters – Input stimulation	[100,1000]
g_p	The primary-channel input gain. Tuned to give maximum of ~22 Hz (Maynard et al. 1999)	0.25
g_s	The secondary-channel input gain.	0.17
W_{mc-stn}	Motor cortex–STN connection strength*	20
W_{ge-stn}	GPe–STN connection strength*	3
W_{s2-ge}	D2 striatum–GPe connection strength*	40
W_{stn-ge}	STN–GPe connection strength*	0.72
W_{ge-ge}	Strength of GPe cross-channel connections*	1.37
W_{ge-gi}	GPe–GPI connection strength*	0.8
W_{s1-gi}	D1 striatum–GPI connection strength*	4
W_{stn-gi}	STN–GPI connection strength*	0.2
W_{s-s}	Strength of striatal MSN cross-channel connections*	0.3
W_{gi-mc}	GPI to motor cortex connection strength*	0.25
W_{sc-s}	Input cortex to striatum connection strength*	4
W_{sc-stn}	Input cortex to STN connection strength*	20
W_{mc-s}	Motor cortex to striatum connection strength*	0.65
W_{sc-mc}	Input cortex to motor cortex connection strength	1
W_{ge-s}	GPe to striatum connection strength*	0.1
W_{geR}	Strength of recurrent inhibition in GPe*	0.3

*MAP values from SMC–ABC to minimise deviation from experimental data.

模型的行为解释要求我们定义数学模型的每个通道所代表的内容。对投射到 BG 的运动皮层区域的观察表明，皮层区域被分成在受到刺激时会产生刻板运动的区域 (Georgopoulos 等, 1986)。因此假设 BG 通道对这些移动命令之一进行编码。根据 BG 在竞争输入之间进行选择的假设 (Redgrave et al. 1999)，我们假设 BG 中的跨通道投影将出现在定义不兼容的通道编码动作之间，例如向左移动手臂和向右移动手臂。Georgopoulos 等人的结果表明这种关系可能存在。

(1986 年) 其中编码在一个方向上的运动的细胞中运动皮层活动的升高伴随着编码相反方向的细胞活动的减少。因此，一对这样的通道的共同激活可能是负责产生肌肉张力的机制。

鉴于这对动作通道编码一对对抗性运动命令的解释，这可以解释为什么在警告提示和运动本身之间会提高 beta 频率 (Leventhal et al. 2012)。因此，对抗性运动命令的双重激活可以增加肌肉张力，为即将到来的运动做好准备。降低多巴胺水平会导致产生高功率 β 频率振荡所需的激活水平降低。这与从 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 处理的灵长类动物记录的光谱 STN LFP 数据一致，这些数据显示在病理条件下静止时的 β 功率增加 (Bergman 等人, 1994)。此

外，如果左旋多巴剂量足够高，当输入相等且高于基线时，伽马振荡功率会取代贝塔频率（Brown 等人，2001）（图 6Q 和 R）。

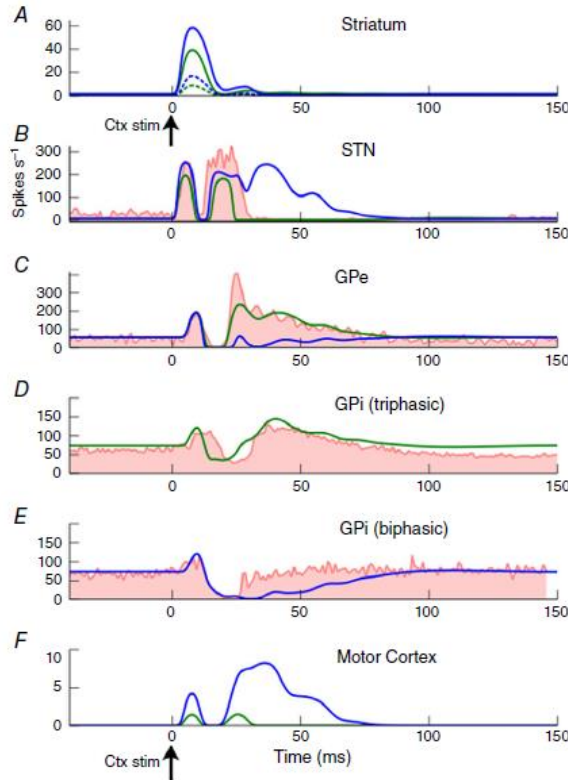


图 3. 使用时间序列数据约束模型连接强度参数 实验数据以红色显示 [STN 和 GPe (Nambu et al. 2000), GPi (Tachibana et al. 2008)]. 从我们在 GPi 中的聚类分析中获得的两个通道响应显示在单独的面板中 (GPi 三相和 GPi 双相)。主通道模型输出以蓝色显示，辅助通道模型输出以绿色显示。次要通道适合 STN、GPe 和 GPi 三相种群。适合 GPi 双相群体的主要通道。在纹状体中，D1 MSN 显示为实线，D2 MSN 显示为虚线。

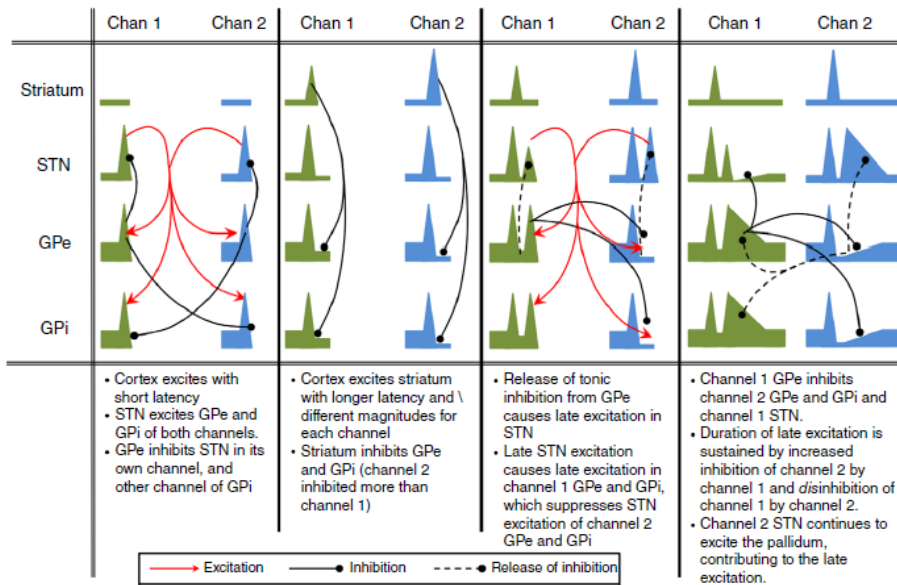


图 4. BG 核对皮层脉冲刺激反应的主要特征的致病机制的图形描述

为了在时域中观察 BG-皮质环模型如何响应输入的变化，使用图 7 左上图所示的输入皮质输入来模拟该模型。该模型运行了 1 次模拟第二。每 0.25 秒，每个动作通道的输入皮质触发率都会改变。这将 1s 模拟分为四个时期。每个时期输入在参数空间中的位置在图 6 中显示为白色十字。为了避免由输入中的对称性引起的生理上不可信的数值伪影，相似的输入永远不会设置为完全相同的值（它们相差 0.1 Hz）。选择输入以反映一系列条件：休息：4 Hz 背景（在 $0 < t < 0.25$ 期间）；准备：用于启动增加的肌肉张力的更高但仍然未分化的输入对（ $0.25 < t < 0.5$ ）；运动：通道 1 的活动大于通道 2，足以让 BG 模型干净地选择通道 1 而不是通道 2（ $0.5 < t < 0.75$ ）；并且 action-channel-2 的活动大于 channel-1 的数量，足以让 BG 模型干净地选择 channel-2 而不是 channel-1（ $0.75 < t < 1$ ）。

Table 2. Parameters used to generate validation plots in Fig. 5

Sub-figure	Original experimental protocol	Recorded nucleus	Model manipulation	Input magnitude [g _p , g _s] [IN _p , IN _s] Hz
A	Impulse striatum [1]	GPe	–	[1000, 400] [87, 54] Hz
B	50 Hz stimulation striatum [1]	GPI	–	[1000, 400] [87, 54] Hz
C		GPe	–	
D	Impulse striatum – Local gabazine [1]	GPI	–	[1000, 400] [87, 54] Hz
E		GPe	$W_{str2-GPe} = 0.1 W$	
F	50 Hz stimulation striatum – Local gabazine [1]	GPI	$W_{str1-GPI} = 0.1 W$	[1000, 400] [87, 54] Hz
G		GPe	$W_{str2-GPe} = 0.1 W$	
H	GPe impulse [2]	GPI	$W_{str1-GPI} = 0.1 W$ $W_{GPe-GPI} = 0.1 W$	[5000, 2000] [300, 278] Hz
I		GPe	–	
J	Cortex impulse – muscimol in GPe [2]	GPI	$W_{GPe-GPI} = 0 W$ $W_{GPe-STN} = 0 W$ $W_{GPe-GPe} = 0 W$ $W_{GPeRec} = 0 W$ $W_{GPe-str} = 0 W$	[0.25, 0.17] [22, 17] Hz
K		GPe	$W_{STN-GPe} = 0 W$ $W_{STN-GPI} = 0 W$	
L	Cortex impulse – D2 – GPe pathway lesioned [3]	GPe	$W_{str2-GPe} = 0 W$	[0.25, 0.17] [22, 17] Hz

The experiments modelled are either in Kita et al. (2006) or Tachibana et al. (2008) or Sano et al. (2013), designated [1], [2] and [3], respectively, in column 2, which describes the original experimental protocol. In the case of cortical inputs, the input parameters g_p (g_s) are the gains of the biexponential input function on the primary channel (secondary channel). In the case of striatal or GPe inputs, they are the maximum values of the square wave current input. The pairs [IN_p, IN_s] are the corresponding peak firing rates in the stimulated nucleus on the primary channel (secondary channel). The model manipulation comprises a weight change expressed in the form $W_{mn} = xW$, where W is the original value of W_{mn} and x is a multiplying factor.

在 4 Hz 皮质背景输入下，BG 完全抑制运动皮质的活动（图 7 右上角）。增加 BG 输入的整体幅度，但保持两个输入大致相等，会在两个通道的所有核中产生 20 Hz 的振荡。这些振荡是反相的，主要是由于 GPe 内的竞争性交叉抑制和通过皮层的环之间的相互作用而产生的。它们在 BG 和运动皮层的所有细胞核中传播。对运动皮层和 STN 的 β 振荡之间的相对相位关系的分析表明，皮质领先 STN 130 度或 30 毫秒。这与 β 频率的实验观察结果一致，表明在健康大鼠 (Sharott 等人, 2005)、左旋多巴治疗的帕金森病患者 (Williams, 2002; Litvak 等人, 2011) 和 6-羟基多巴胺中，皮质导致 STN (6-OHDA) 帕金森病大鼠模型 (Mallet et al. 2008)。我们的分析表明，尽管皮质在 beta 频率上领先于

BG, 但振荡可能是由于 BG-皮层电路整体内的网络相互作用而产生的。一旦输入之间的差异足够大 ($t > 0.5$)，模型的两个通道之间的对称性就会被打破，导致一个动作通道被解除抑制，而另一个动作通道受到更大的抑制。每个通道的 STN 和 GPe 之间的伽马频率 (50 - 60 Hz) 振荡随着输入的变化而发生。这些结果与实验结果一致 (Tort et al. 2008; Tan et al. 2015)。

2.7 伽玛功率与通道选择相关，在 GPe-STN 循环中生成

伽马波段 (30-90 Hz) 振荡在模型中以两种方式发生。在低多巴胺水平时，当两个通道的输入都相对较高时，它们就会发生，但差异足以让一个通道超过另一个通道 (图 6 $da \leq 0.4$)。如果输入太相似，则两个通道中的 beta 振荡占主导地位。在多巴胺水平低于 0.4 的情况下，当决定已解决时，就会发生伽马振荡。重要的是，伽马振荡最容易发生在未选择的通道中。也就是说，编码行为表达的动作的神经元不是产生伽马能量的神经元。这是一个需要进一步的实验工作来研究的结果。

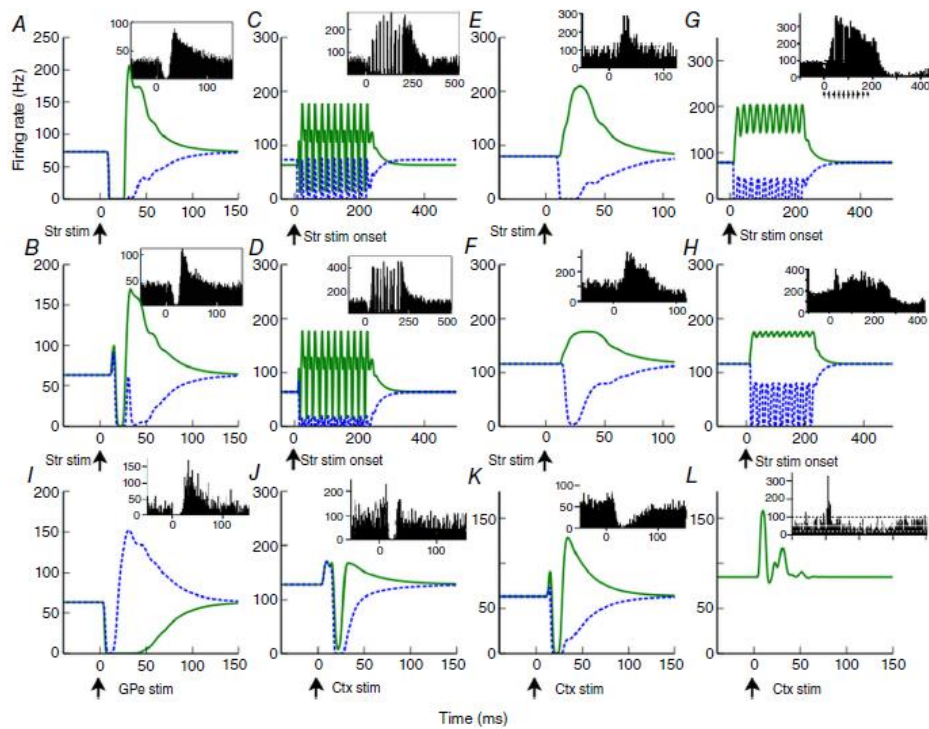


图 5. 模型验证 模型在 12 次实验操作中的性能，其中模型的自由参数未拟合。模型主要通道/次要通道响应分别显示为蓝色虚线/绿色实线。实验数据 [A-H: Kitaet al. (2006 年)，I-K: 立花等人。A (B), GPe (GPi) 对纹状体脉冲刺激的反应。C (D), GPe (GPi) 对纹状体 50 Hz 刺激的反应。E (F), GPe (GPi) 在局部应用蝇蕈醇后对纹状体脉冲刺激的反应。G (H), GPe (GPi) 对纹状体 50 Hz 刺激的反应后局部应用蝇蕈醇。I, GPi 对 GPe 脉冲刺激的反应。J, 将蝇蕈醇注入 GPe 后 GPi 对皮质 M1 脉冲刺激的反应。K, 将蝇蕈醇注入 STN 后 GPi 对 M1 皮质脉冲刺激的反应。A-H 插图是所有记录的神经元的平均 PSTH，因此应该与二级通道模型 (绿色实线) 进行比较，因为我们假设大多数神经元都在这个通道中。I-K 插图是 GPi 神经元的平均值，其皮质刺激位点被选择以产生

最大的反应。因此，这些数字应该与模型的主通道输出（蓝色虚线）进行比较。L, D2 纹状体到 GPe 连接受损。有关用于表示这些实验条件的模型操作，请参见表 1。

增加纹状体多巴胺的水平会增加模型以伽马频率振荡的倾向。在高多巴胺水平下，双通道选择很常见，并伴有 STN 中的伽马（图 6 da=0.7）。然而，降低的 D2 MSN 触发率会导致平均 GPe 活动升高。这会导致 GPi 的触发完全静音。因此，伽马振荡活动不会向前传递到运动皮层。两个通道的运动皮层的活动被完全解除抑制。然而，在中等多巴胺水平 (0.3) 下，存在皮质输入组合，因此两个通道都将伽马频率传递到运动皮层（例如 ch1 = 12 Hz, ch2 = 17 Hz）。

该模型的损伤研究显示了损伤 GPe 到 STN 通路的效果（图 8H-K）。在这种情况下没有伽马带活动表明在模型的 STN LFP 中看到的伽马频率活动出现在 STN-GPe 反馈回路中。鉴于 STN-GPe 环路中存在伽马振荡，将伽马振荡传输到运动皮层的唯一要求是 GPi 和运动皮层的放电率保持在其动态范围内。为了满足这个条件，输入到 GPi 的加权和不能太高以至于 GPi 在其最大速率下饱和，也不能太低以使其速率被推到零。已经观察到伽马能向皮质目标的转移（Williams, 2002），但应该注意的是，这项研究使用了来自 STN 的 LFP 和来自晚期帕金森病患者的皮质的脑电图。使用该模型研究帕金森大脑中观察到的变化仍然是未来的工作。

2.8 GPe-纹状体通路对于 β 生成和同时选择运动指令至关重要

GPe-纹状体通路通常从 BG 模型中省略。我们探索了破坏这种连接的网络效应，并将结果与未破坏的模型进行了比较。该模型运行了 2 个模拟秒。每 0.5 秒平均发射率增加（5, 10, 15, 20 个尖峰 s⁻¹）。在每 0.5 s 间隔内，两个通道的平均触发率相等，但每个通道都有一个 100 Hz（2 个尖峰 s⁻¹ 幅度）独立应用的高斯噪声。定义一个通道是否被选中的标准（上面也使用过）是一个通道的平均触发率高于 4Hz 的皮质基线率。

在完整模型中，相等的输入会导致 BG 输出中的反相 beta 振荡。由于在反相 β 振荡期间两个通道的平均触发率高于此阈值，因此选择了两个通道。两个通道输出的平均触发率大致相等（图 8B）。

当 GPe-纹状体连接受损时，运动皮层输出显著改变（图 8C）。尽管两个通道的平均输入触发率相同，但具有 GPe-纹状体连接病变的模型通常会选择一个通道而不是另一个通道来响应噪声，并且在导致选择的事件停止后很长时间仍然坚持该选择。

在连接完好的模型中，GPe-纹状体连接对于上述 β 频率反相振荡的产生至关重要。GPe 中的跨通道抑制导致一个通道处于活动状态，而另一个通道被静音。静默通道停止抑制另一个通道的纹状体，使其变得活跃。通过这种方式，只要两

个通道的输入幅度相似，就可以保持振荡。GPe 到纹状体连接的强度定义了输入需要有多不同才能允许选择一个通道而不是另一个通道（图 8D-G）。

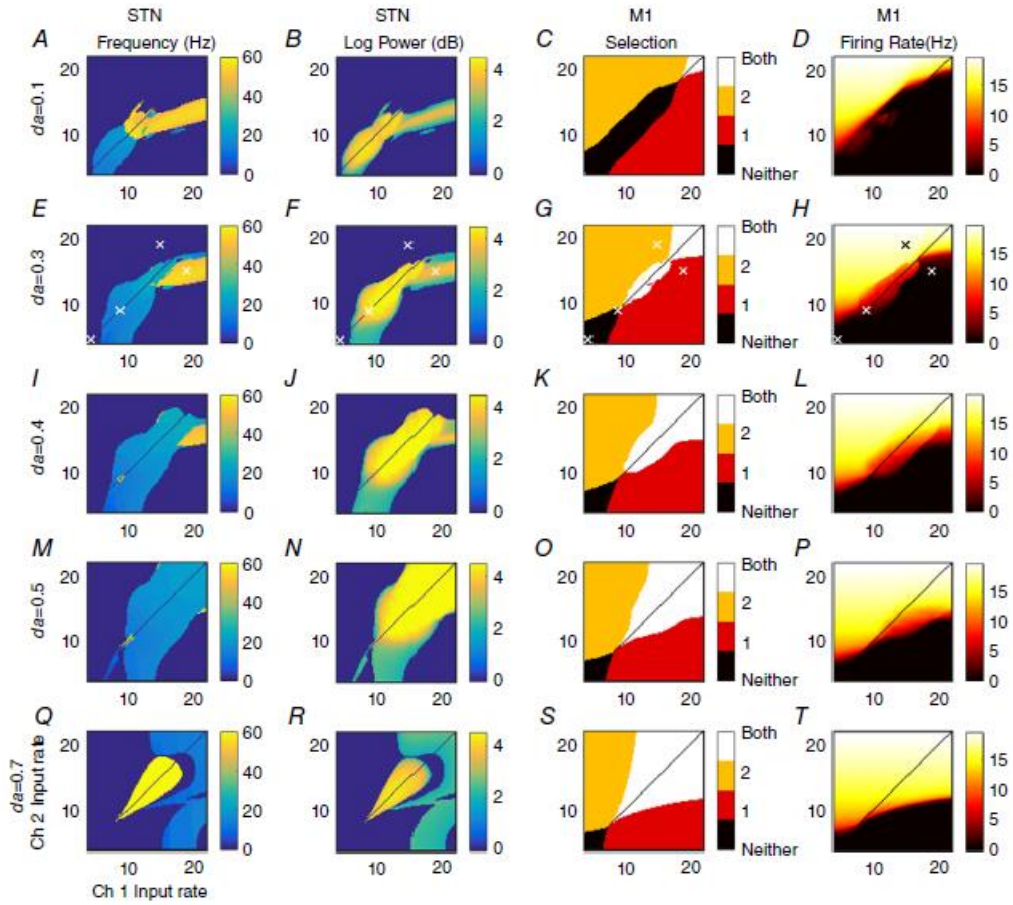


图 6. 模型的振荡和选择特性取决于皮质输入和多巴胺水平

每个面板显示了通道 2 在 0.3 秒模拟的最后 0.2 秒内的活动特征，以及一系列具有不同发射率的皮质输入对。第 1 列：通道 2 STN 的输入加权后的最大功率频率（模拟 LFP）。第 2 列：第 1 列中显示的频率的相应最大对数功率。第 3 列：显示哪个运动通道的运动皮层放电率高于 4 Hz 皮质背景水平。第 4 列：通道 2 运动皮层的放电率。第 1、2 和 4 列（未显示）的通道 1 结果与 $ch1 = ch2$ 行中反映的相同图。A-D: $da = 0.1$ 。E-H: $da = 0.3$ 。I-L: $da = 0.4$ 。M-P: $da = 0.5$ 。Q-T: $da = 0.7$ 。未计算相同的输入（对角线）以避免非生理对称性。 $da = 0.3$ 行中的白色十字表示图 7 和选择分析中使用的参数值。

2.9 作为选择机制与数据函数紧密拟合的模型

BG 作为一种选择机制，在争夺运动资源控制权的动作表征之间调解竞争的假设已经得到了很多支持（Chevalier & Deniau, 1990; Mink & Thach, 1993; Prescott 等人, 1999; Redgrave 等人, 1999 年; Hikosaka 等人 2000 年）。原则上可以在许多计算模型中证明 BG 可以作为选择器（Beiser & Houk, 1998; Gurney et al. B; Frank, 2005; Humphries et al. 2006）。在这种观点中，与帕金森病相关的运动不能和运动迟缓被视为选择障碍。在本文中，我们寻求独立的理论

佐证，即健康的 BG 网络经过调整以执行动作选择。为了测试模型在竞争输入之间进行选择的能力，两个通道（通道 1 和通道 2）中的每一个都由时变皮质输入驱动（见图 7，左上角），以模拟时变竞争行动的模式。如果相关时期的运动皮层放电率高于 4Hz 皮质背景放电率，则将通道归类为已选择。

该模型在测试输入之间进行选择，并以生理上合理的方式对多巴胺能调节作出反应（见图 6，第三列）。增加模拟的多巴胺水平会增加导致两个通道被选择的输入皮层放电率的范围，这表明选择变得更加混杂（Swanson 等人，1998；Humphries & Gurney，2002）。降低多巴胺水平会减少产生双通道选择的输入范围，并增加无法解除任何动作的输入范围。这种影响可以在图 6 的最顶端看到，其中多巴胺水平为 0.1。在这种情况下，无论来自输入皮层的输入有多高，对抗动作的双重激活都是不可能的。这种制度似乎在生理上是不可取的。未来的工作仍然是检验在帕金森病中观察到的网络变化有助于减轻这种转变的影响的假设。

如果 BG 是一种选择机制，则模型与 Nambu 等人的数据的偏差之间应该存在反相关。（2000）和立花等人。（2008）以及模型在输入之间进行选择的能力。如上所述，偏离数据和选择之间的关系是通过扰乱已发现的连接强度参数来实现的，以允许良好的模型拟合数据。每个扰动参数集（其中有 750 个）是通过将高斯噪声应用于值的 MAP 估计来构建的。在高多巴胺和低多巴胺条件下的四个时期的每一个中，都测试了每个模型的运动皮层放电率（增加高于 4 Hz 背景率）。选择属性改编自 Gurney 等人。（2004 年）。一项额外的测试确保 GPi 的强直发射率在生物学上合理的范围内。这产生了一套九个选择测试。选择能力的程度由模型通过的这些测试的数量 N 以及与数据的偏差表示为均方根误差来确定。

2.10 选择测试

(1) GPi 的强直发射率应在 20 至 150 Hz 之间。

低多巴胺 ($DA = 0.3$)

(2) 在 epoch 1 中，不应选择通道 1 和通道 2。

(3) 在 epoch 2 中，应该选择通道 1 和通道 2。

(4) 在 epoch 3 中，应该选择通道 2，而不应该选择通道 1。

(5) 在 epoch 4 中，应该选择通道 1，不应该选择通道 2。

高多巴胺 ($DA = 0.6$)

(6) 在 epoch 1 中，不应选择通道 1 和通道 2。

(7) 在 epoch 2 中，应该选择通道 1 和通道 2。

(8) 在 epoch 3 中，应该选择通道 1 和通道 2。

(9) 在 epoch 4 中，应该选择通道 1 和通道 2。

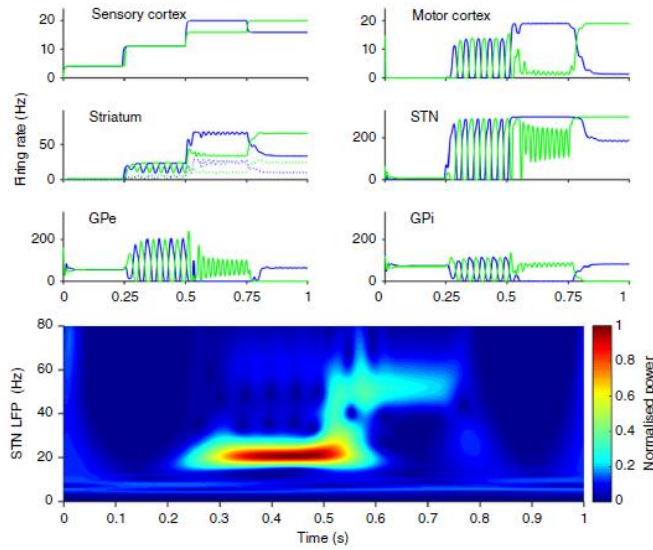


图 7. 作为时间函数的 cortico-BG 模型的光谱和选择特性. 皮层输入: 通道 1 (蓝色) 和通道 2 (绿色) 的输入皮层放电率. 纹状体: D1 纹状体 (实线) 和 D2 纹状体 (虚线) 的放电率. 运动皮层、STN、GPe 和 GPi: 各个核的放电率. 底部: 使用 Mortlet 小波计算的两个 STN 通道的输入加权求和的伪频率.

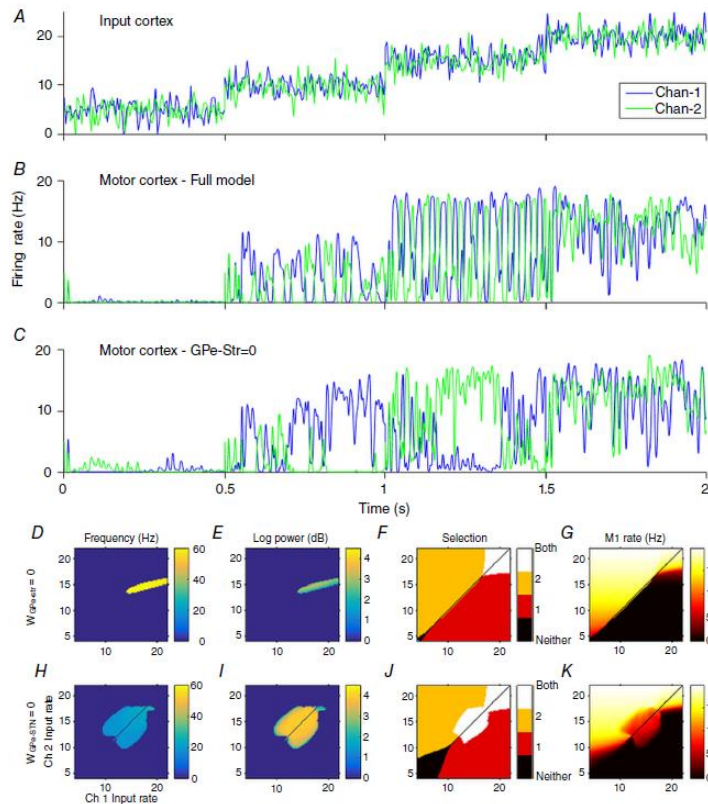


图 8. 损伤 GPe-纹状体和 GPe-STN 通路 A、作用通道 1 (蓝色) 和作用通道 2 (绿色) 在每 0.5 秒间隔内具有相同的平均放电率. 每个通道都有 100 Hz, 添加了 2 个尖峰 s-1 幅度的高斯噪声. B, 运动皮层输出连接完好. C, 运动皮层输出, GPe-纹状体连接设置为零. D-G, 与图 6 类似的图, GPe-纹状体连接强度设置为零 (输入没有噪声). H-K, 与图 6 类似的图, GPe-STN 连接强度设置为零 (输入没有噪声). GPe-纹状体连接强度设置为其健康值.

图 9 显示了 N 与均方根误差的关系图。两个变量之间的显著反相关（均值相关性： $R=-0.93$ ， $P=0.003$ ）表明模型网络越接近实验数据，网络作为选择机制的功能越好。我们将此作为 BG 网络经过调整以作为选择机制执行的证据。

3、方法

3.1 模型架构

模型架构类似于我们之前的工作（Gurney et al. 2001a,b），但包括几个额外的特征（见图 2A）。首先，两个主要的纹状体投射神经元群——由优先表达 D1 或 D2 多巴胺受体定义——具有跨通道抑制连接（Grillner & Graybiel, 2006）。同一频道的 D1 和 D2 MSN 之间可能存在横向连接。然而，这些联系对模型中多巴胺的作用具有相似的影响。为了避免在参数优化期间导致退化的解决方案，这些已被省略。最近的观察表明，GPe 由两个独立的群体组成：主要具有纹状体传出细胞的群体（arkypallidal 细胞），以及主要投射到 GPi 和 STN 的群体（原型细胞）（Mallet et al. 2008, 2012）。然而，目前没有任何关于它们各自传入神经之间差异的数据。此外，它们的活动在健康的 BG 中是不相关的。因此，它们被建模为单一种群。由于已观察到苍白纹状体神经元的轴突在纹状体的大部分区域呈树枝状分布，我们假设 GPe 到纹状体的连接是跨通道的。应该注意的是，这种连接是 GPe 到 MSN，而不是 GPe 到纹状体中间神经元连接（Mallet et al. 2012; Corbit et al. 2016）。GPe 包含跨通道抑制连接（Kita & Kita, 1994）。虽然可以包括通道内 GPe-GPi 和 GPe-纹状体连接，但这些额外的连接不会产生关于 BG 中的通道结构如何有助于观察到的动态的额外信息。它们还会大大增加参数空间的维数，导致过度拟合。因此它们被省略了。

皮质环中 BG 的建模有很多优先级（Humphries & Gurney, 2002; Leblois et al. 2006; van Albada & Robinson, 2009; Moran et al. 2011; Marreiros et al. 2013）。除了来自运动区域的传入，BG 输入还包括来自广泛感觉起源的输入，这些输入将兴奋投射到皮质运动区域以启动动作，以及纹状体和 STN。皮质运动区也投射到 BG 并通过腹外侧丘脑接收来自 BG 输出核的强直抑制。许多实验研究已经在伸展运动的背景下检查了皮质运动控制。在这种情况下，输入皮质区域的候选者可能是腹侧运动前皮层，其中已知潜在的到达目标被编码，可能在以效应器（即手）为中心的坐标系中（Graziano & Gross, 1998）。运动区域的候选者可能是初级运动皮层。腹侧前运动皮层与初级运动皮层（M1）建立谷氨酸能连接，以实现向目标位置的运动（Davare et al. 2009）。腹侧运动前皮层和 M1 都与 BG 建立相互联系（Alexander 等人, 1986; Hoover & Strick, 1993）。然而，我们的分析不依赖于任何精确的解剖学解释。

为了制作尽可能简单的模型，上面的连通性是用以下近似值建模的。首先，输入皮层区和运动区都向 BG 提供输入，但只有运动区接受来自 BG 的强直抑制。这类似于其他专注于单个 BG-皮质环的建模研究（Humphries & Gurney, 2002）。其次，假设丘脑仅充当 BG 和皮层之间的中继。因此，腹外侧丘脑没有被明确建模，其效果通过额外的延迟来近似。输入皮层到运动皮层连接强度设置为 1。每个群体对其输入的反应是离子型突触后电位的时间常数 (2 ms) (Nambu & Llinas, 1994)。

模型中的连接强度参数控制核从其传入接收的输入的大小。在大脑中，这可能是由多种因素介导的，例如两个细胞核之间的突触数量、突触相对于体细胞的位置、每个突触内的受体数量、两个群体中的神经元数量以及许多其他因素。这些变量通常难以准确量化。一般而言，发射率模型的一个优势在于，与连接的精确性质相关的所有不确定性都可以通过一个简单地乘以上游核的输出的单个参数来封装。然后可以从两个原子核的平均发射率推断该参数的值

模型范式。 BG 型有两个通道。每个通道由一个 STN、一个 D1 纹状体、一个 D2 纹状体、一个 GPe 群、一个 GPi 和一个运动皮层组成。这些核中的每一个的动力学由方程（4）控制。二阶动力学是神经质量模型中的常见选择，它具有控制每种突触后受体类型的膜电位的明确表达式（对于 BG 示例，请参见 Moran 等人 2011; Marreiros 等人 2013）。我们在这里使用二阶动力学以现象学的方式捕获发射率。

$$\begin{aligned}
 & \text{Channel-1:} \\
 \ddot{y}_{P_{s1}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s-sf}(y_{S_{s1}}) + W_{sc-s}(1+da)IN_P + W_{mc-s}(1+da)f(y_{P_{mc}}) - W_{ge-sf}(y_{S_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{P_{s1}} - \frac{1}{\tau^2}y_{P_{s1}} \\
 \ddot{y}_{P_{s2}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s-sf}(y_{S_{s2}}) + W_{sc-s}(1-da)IN_P + W_{mc-s}(1-da)f(y_{P_{mc}}) - W_{ge-sf}(y_{S_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{P_{s2}} - \frac{1}{\tau^2}y_{P_{s2}} \\
 \ddot{y}_{P_{stm}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{ge-stmf}(y_{P_{ge}}) + W_{mc-stmf}(y_{P_{mc}}) + W_{sc-stm}IN_P\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{P_{stm}} - \frac{1}{\tau^2}y_{P_{stm}} \\
 \ddot{y}_{P_{ge}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s2-gef}(y_{P_{s2}}) + W_{sm-gef}(y_{P_{stm}}) + W_{sm-gef}(y_{S_{sm}}) - W_{ge-gef}(y_{S_{ge}}) - W_{geRf}(y_{P_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{P_{ge}} - \frac{1}{\tau^2}y_{P_{ge}} \\
 \ddot{y}_{P_{gi}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s1-gif}(y_{P_{s1}}) + W_{sm-gif}(y_{P_{stm}}) + W_{sm-gif}(y_{S_{sm}}) - W_{ge-gif}(y_{S_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{P_{gi}} - \frac{1}{\tau^2}y_{P_{gi}} \\
 \ddot{y}_{P_{mc}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{gi-mcf}(y_{P_{gi}}) + W_{sc-mc}IN_P\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{P_{mc}} - \frac{1}{\tau^2}y_{P_{mc}}
 \end{aligned} \tag{4}$$

$$\begin{aligned}
 & \text{Channel-2:} \\
 \ddot{y}_{S_{s1}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s-sf}(y_{P_{s1}}) + W_{sc-s}(1+da)IN_S + W_{mc-s}(1+da)f(y_{S_{mc}}) - W_{ge-sf}(y_{P_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{S_{s1}} - \frac{1}{\tau^2}y_{S_{s1}} \\
 \ddot{y}_{S_{s2}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s-sf}(y_{P_{s2}}) + W_{sc-s}(1-da)IN_S + W_{mc-s}(1-da)f(y_{S_{mc}}) - W_{ge-sf}(y_{P_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{S_{s2}} - \frac{1}{\tau^2}y_{S_{s2}} \\
 \ddot{y}_{S_{stm}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{ge-stmf}(y_{S_{ge}}) + W_{mc-stmf}(y_{S_{mc}}) + W_{sc-stm}IN_S\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{S_{stm}} - \frac{1}{\tau^2}y_{S_{stm}} \\
 \ddot{y}_{S_{ge}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s2-gef}(y_{S_{s2}}) + W_{sm-gef}(y_{P_{stm}}) + W_{sm-gef}(y_{S_{sm}}) - W_{ge-gef}(y_{P_{ge}}) - W_{geRf}(y_{S_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{S_{ge}} - \frac{1}{\tau^2}y_{S_{ge}} \\
 \ddot{y}_{S_{gi}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{s1-gif}(y_{S_{s1}}) + W_{sm-gif}(y_{P_{stm}}) + W_{sm-gif}(y_{S_{sm}}) - W_{ge-gif}(y_{P_{ge}})\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{S_{gi}} - \frac{1}{\tau^2}y_{S_{gi}} \\
 \ddot{y}_{S_{mc}} &= \frac{1}{\tau^2} \{-W_{gi-mcf}(y_{S_{gi}}) + W_{sc-mc}IN_S\} - \frac{2}{\tau}\dot{y}_{S_{mc}} - \frac{1}{\tau^2}y_{S_{mc}}
 \end{aligned}$$

动态变量 y 被称为细胞核的激活，类似于平均膜电位。这种激活通过非线性传递函数 f 转换为原子核的发射率。此函数的通常选择是 **sigmoid**，因为它的输出在高和低输入幅度的极端处接近恒定值。然而，标准 **sigmoid** 的形状意味着不可能在不使函数梯度变陡的情况下设置低于 1 Hz 的基线发射率，从而牺牲原子核的动态输入范围。这是对 MSN 建模时的一个特殊问题，因为它们通常在激活之前几乎是静默的。为了解决这个问题，我们使用了一个 **Gompertz** 函数，它具有标准 **sigmoid** 的理想饱和特性，但会更快地下降到其较低的渐近线，这意味着适量的自我抑制可以有效地降低原子核的发射率。零，按照生理学的要求。近似线性的曲线比例也大于标准 **sigmoid**，再次更好地表示神经元的生理学，特别是 MSNs (Humphries et al. 2009)。发射率 f 与激活 y 相关

$$f(y) = M \left(\frac{B}{M} \right)^{\exp(-cy/M)} \quad (3)$$

其中 M 是函数的上渐近线，表示原子核的最大发射率， B 是与 f 轴的截距，表示在没有所有输入的情况下原子核的发射率（基线发射率）和 e 是自然对数的底。该函数的构造使其可通过从实验文献中找到的值进行参数化，并且最大梯度设置为 1。每个通道有 6 个 DDE，因此完整模型中有 12 个 DDE。完整的模型由一组 eqns (4) 给出。网状体的神经支配由归一化参数 da 控制。求解了上述方程组，其中 y_n 是第 n 个原子核的激活。表示初级通道和次级通道核的下标分别以 P 和 S 开头。轴突传输延迟被建模为 DDE 中的延迟。为了便于阅读，省略了表示延迟的后缀术语。因此，诸如 $W_{mnf}(y_m^{(t-T_{mn})})$ 的表达式已缩短为 $w_{mnf}^{(ym)}$ ，其中 T_{m-n} 是原子核 m 和 n 之间的延迟。 f 是将激活转换为触发率的传递函数，由 eqn (3) 给出。主要和次要通道的皮层输入分别是 INP 和 INS。使用 Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) DDE 求解器，DDE23 的多巴胺能水平。

3.2 模型参数

模型参数是从实验研究中获得的（表 1），但核间连接强度参数除外，这些参数是通过使用顺序蒙特卡罗近似贝叶斯计算 (SMC-ABC) 将模型拟合到从刺激研究中获得的数据来推断的。 (Toni et al. 2009; Beaumont, 2010)，具有手动调整的先验分布。具体来说，我们使用了两个 GPi 时间序列集群，在本文中（见结果）从 Tachibana 等人发表的数据中确定。 (2008)，以及来自 Nambu 等人的 STN 和 GPe 响应的刺激周时间直方图 (PSTH)。 (2000 年)。SMC-ABC 算法中使用的误差函数是通过将这些研究的数据与模型输出进行比较来创建的。参数拟合是使用从皮层刺激前 40 毫秒开始到刺激后 150 毫秒结束的时间范围内

的数据完成的。因此，SMC-ABC 算法被迫拟合刺激前观察到的平衡发射率以及刺激后的动态行为。每个时间序列都被插值以在 600 个均匀间隔的采样时间创建一个发射率向量。使用 SMC-ABC 生成的参数值运行模拟。得到的发射率向量被截断到实验数据的时间范围，然后插值到相同的 600 个采样时间。为了从这个向量生成误差统计值，我们应用了一个简单的均方根函数。对于参数值的最大事后 (MAP) 估计，此误差统计的值为 28.9。连接权重参数的先验是高斯分布。均值的初始近似值被定义为发送和接收种群的最大发射率之间的比率。先验的方法被进一步细化以提高对数据的拟合。先验的标准偏差设置为等于平均值。自由连接强度参数值的后验分布如图 10 所示。

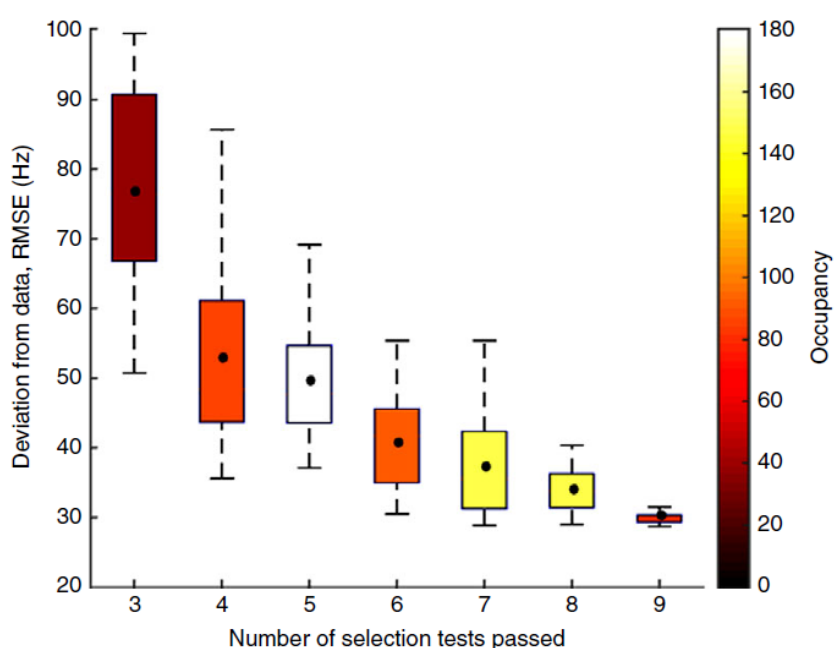


图 9. 选择能力（通过选择测试的次数）与实验数据偏差（均方根误差，RMSE）之间的相关性。该模型使用 750 个从高斯核派生的随机生成的参数集进行模拟，其均值是 MAP 参数值。每个框和晶须内的参数集数量显示在颜色条上。黑点表示均值的位置。方框显示四分位距，而胡须显示超出四分位距 1.5 倍的数据。平均值的相关性： $R = -0.93$ ， $P = 0.003$ 。没有通过少于三个测试的参数集。九个选择测试的列表见正文。

4、讨论

我们创建了一个 BG 模型，其中包括单独的渠道及其交互。该模型使用各种实验数据进行了约束和验证，其中一些数据经过了新的重新分析。这项工作的总体结论是，虽然需要多个相互作用的通道来进行选择，但它们也可能是产生经常观察到的振荡活动和 BG 时间动态的关键因素。通过调用对皮质刺激的苍白球反应的异质性（而不是对所有神经元进行平均），我们已经表明，通常观察到的 β 和 γ 带活动自然出现，并且在行为相关的背景下。

4.1 时域现象的新解释

一般来说，系统的时域特性（脉冲响应）与频谱（频率）域中的特性密切相关（Billings, 2013）。因此，如在刺激实验中观察到的那样，揭示引起 BG 脉冲响应的机制至关重要，因为只有这样才能完全理解常见的神经振荡的起源。

在对相位刺激的平均苍白球反应中看到的 LDLE 是 BG 脉冲响应的一个明显特征。产生这种现象的一个明显候选者是 NMDA 受体的激活。然而，通过施用 NMDA 受体拮抗剂 3-(2-Carboxypirazin-4-yl)丙基-1-膦酸 (CPP)，LDLE 仅略微减弱（Tachibana 等人，2008 年）。或者，有人可能认为在阶段性抑制后 GPe 神经元的反弹激发可能会产生 LDLE (Nambu & Llinas, 1994)。然而，STN 的脉冲刺激会在 GPe 中产生长时间的激发，而没有预先抑制(Kita 等人 2005)。数据表明只有在 STN-GPe 连接完好无损时才存在 LDLE，因此提出了网络级别的解释（Ammari 等人，2010 年）。此外，在 LDLE 期间，EPSP 存在于 GPe 细胞中（Ammari 等人，2010 年）。然而，在皮层脉冲刺激后从非人类灵长类动物身上采集的单个单元记录表明，苍白球 LDLE 期间的平均 STN 活动几乎为零（Nambu 等人，2000）。因此，我们的兴奋显然是由几乎完全静止的原子核引起的。

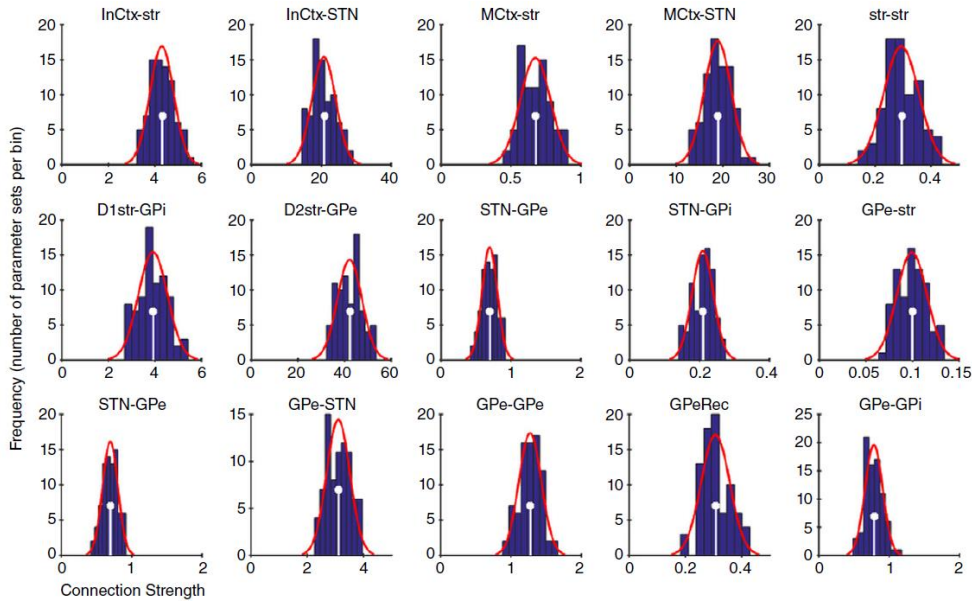


图 10 核间连接强度参数值后验分布。直方图以深蓝色显示。高斯拟合直方图以红色显示。用白色词干标记的每个参数值的最大后验 (MAP) 估计。

我们的模型建议解决这个明显的矛盾。在我们的模型中，LDLE 是由少数高度活跃的 STN 神经元对 GPe 神经元的不对称跨通道抑制和激发共同引起的，这些 STN 神经元编码具有最高皮质输入的通道（该模型中的主要通道）。由于大多数神经元属于其他通道，因此在苍白球 LDLE 期间 STN 的平均场活动看起来非常低。然而，少数主通道 STN 细胞扩散到所有苍白球通道，因此有助于

产生激发。因此，该模型表明，LDLE 需要 GPe 内的跨通道抑制以及来自 STN 的弥漫性兴奋性反馈。这种机制也可以解释 STN 刺激在苍白球神经元中诱导兴奋和抑制的观察结果 (Kita 等人 2005)。我们的工作表明，苍白球脉冲响应曲线以及 BG 的光谱特性是结构化通道交互的结果。我们的模型预测，根据记录的神经元在受刺激神经元的投影场中的位置，对脉冲刺激应该有不同的反应。这已通过实验观察到 (Tremblay et al. 1989)，尽管它不是一个随后受到太多关注的主题。我们的工作表明，对不同反应之间关系的实验分析可能会对信息在 BG 中的编码方式产生重要的见解。

4.2 作为新兴属性的光谱现象

当前工作的主要结果是确定了产生 β 和 γ 波段活动的可能机制。帕金森病的一些主要运动症状与 BG 内 β 功率的病理性增加有关。因此，有许多理论工作试图确定 BG 中产生 β 活动的可能机制。研究表明， β 活动如何从相互连接的神经网络中产生 (Terman et al. 2002; McCarthy et al. 2011; Corbit et al. 2016)。麦卡锡等人。(2011) 提出了涉及 M 电流激活的纹状体起源，而 Terman 等人。(2002) 研究振荡频率如何随苍白球和丘脑底耦合强度的变化而变化。Holgado 等人。(2010) 研究了单独的 STN-GPe 环路可以支持 beta 频率活动的条件 (Nevado Holgado et al. 2010)。与我们的工作类似，Corbit 等人。(2016) 确定苍白纹状体通路在 BG 中 β 节律活动的产生中很重要 (Corbit et al. 2016)。他们的工作重点是 GPe 投射到纹状体中间神经元而不是 MSN 的作用。我们目前的工作使用特定通道的 GPe-MSN 连接产生了类似的结果，这表明苍白纹状体途径可能通过多种机制在 β 生成中很重要，并强调该途径的性质和目的需要进一步研究。

许多分析仅在中多巴胺能输入减少的“帕金森”状态下探索 β 功率的产生 (Leblois 等人, 2006; Nevado Holgado 等人, 2010)。使用这些研究来推断健康状况下的 β 生成可能是不安全的，因为实验工作已经确定了两个不同的 GPe 神经元群，它们在帕金森病状况下以 β 频率振荡，但在对照组中它们的活动仍然不相关 (Mallet 等人, 2009 年)。2008)。它们也没有解决这些振荡可能服务的目的。

反复观察表明，运动皮层中的 β 谱功率与保持姿势或施加等长力相关 (Baker 等人 2001; Gilbertson 等人 2005; Chakarov 等人 2009)。此外，在运动皮层 LFP 和从控制效应肢体的肌肉记录的 EMG 之间观察到 β 范围内的强相干性 (Baker 等人 1997; Kilner 等人 1999; Chakarov 等人 2009)。如果将这两个通道概念化为代表一对对立的运动命令，则 β 振荡代表一个运动命令的激活，然后是相反的运动命令。如果这种推定的振荡力在生物力学水平（或下

游神经处理)被低通过滤,我们的模型预测由于 β 振荡会增加肌肉张力。这可以通过在提示运动范式下检查成对拮抗肌的相对 LFP 和 EMG 活动来测试。我们的假设给出了一个可能的解释,说明为什么帕金森病中 β 的过度表达与僵硬相关(Narabayashi 和 Oshima, 2014 年)。

在来自健康大鼠的 GPi 和 STN 的记录中观察到了伽马频率范围内的功率(Brown 等人, 2002; Leventhal 等人, 2012), 并且在接受神经外科手术的人类的多个细胞核中观察到了(Cassidy, 2002; Alegre)等人, 2005 年; Androulidakis 等人, 2007 年)。我们的模型显示随着皮质输入增加而增加伽马, 这与观察到伽马振荡的功率在随意运动期间增加, 并且在低皮质激活期间减少(Brown et al. 2001; Androulidakis et al. 2007; Kempf et al. 2007)是一致的。2009)。模型中的 Gamma 频率最常出现在对未选择的通道进行编码的通道中。这是一个重要的问题, 因为经常在实验数据的光谱特征和行为之间寻求相关性(Brücke 等人, 2012; 詹金森等人, 2013)。如果振荡与未在行为中表达的动作表示相关, 则这些关系可能是虚假的。

如果我们要充分了解帕金森病的病理性振荡活动如何引起该病的运动症状, 就必须全面了解健康 BG 中的 β 和 γ 波段活动是如何产生的。因此, 当前的模型可以作为研究帕金森运动症状发展的基础, 模拟病情的逐渐发展。

4.3 作为一种新兴现象的行动选择

模型中自然出现的动作选择被视为进一步表明这可能是 BG 的主要功能。当前模型能够将网络的光谱特性与其作为选择机制的功能联系起来。

我们测试动作选择假设有效性的方法是调整网络以最小化与实验数据的偏差, 然后事后测试模型在输入之间进行选择的能力。这种方法使结论更有信心: 与其证明网络可以在正确选择参数的情况下进行选择, 不如说网络具有使其成为有效选择机制的参数值。

我们的模型还提出了重要的 GPe-纹状体通路的功能目的。GPe-纹状体连接的强度调节了 BG 模型选择机制的决定性。GPe 神经元表达 D2 受体(Hoover & Marshall, 2004; Kita, 2007) (不包括在这个模型中), 因此在多巴胺存在的情况下它们的发射率会降低。因此, 投射到纹状体的 GPe 神经元的多巴胺能调节可能是一种额外的机制, 可以调节开发和探索之间的权衡。

在帕金森病的 6-OHDA 大鼠模型中, 已鉴定出两种不同的 GPe 神经元群体: arky pallidal 和原型群体彼此反相振荡(Mallet et al. 2008, 2012)。然而, 这种区别在健康大鼠中并不明显, 因此未包含在该模型中。这表明 BG 的急性多巴胺去神经支配可能导致 GPe 中功能性跨通道抑制的崩溃或遗忘, 导致

该模型显示了 STN LFP 中的 beta 功率，当相反的通道以相似的量激活时，当两个皮质输入接近其动态范围的中间时达到峰值。因此，该模型的预测是，通过共同激活两个相反的运动命令，产生适度的肌肉张力，在 STN LFP 中产生高 β 功率。预计将静态力水平提高到接近受试者最大努力的水平会降低 Beta 功率。

基于上述考虑，我们的模型似乎为研究 BG 的光谱、时间和功能分析提供了一个合理的框架。因此，它为研究健康和病理状态下的 BG 功能奠定了基础，并为现有实验数据提供了合理的解释，还做出了一些可检验的预测。

pallidal response, some limited spectral features, and basic selection functionality using the network level interaction between the hyper-direct and direct pathways in BG–thalamo-cortical loops. It differs from our work in that their model does not contain a GPe. In our model, the inclusion of the GPe and its associated pathways was essential to capture the temporal and spectral features that are observed in healthy BG, which were not accounted for in the study by Leblois.

Predictions

In the model, we showed gamma power in the STN LFP is at its highest when a selection has been made between two opposing channels with relatively high inputs. Thus the model predicts that gamma power will be relatively low when uncued movements are made to a well-defined target, and higher when movements are preceded by a cue and the required movement direction is unknown until the target is presented.

While data are only currently available for GPi, the model predicts a stimulus-driven LDLE in a small minority of STN responses (in the model the primary channel) and a biphasic one (excitation – long duration inhibition) in GPe.

The model shows beta power in the STN LFP when opposing channels are activated by similar amounts, peaking when both cortical inputs are close to the middle of their dynamic range. It is therefore a prediction of the model that the generation of a *moderate* amount of muscle tone, by co-activation of two opposing motor commands, yields high beta power in the STN LFP. Increasing the level of static force close to the subject's maximum effort is predicted to show a reduction in beta power.

Based on the considerations above, our model appears to provide a plausible framework for the study of spectral, temporal and functional analyses of the BG. As such, it lays the foundation for investigation of BG function, both in healthy and in pathological states and, as well as supplying plausible explanations for existing experimental data, also makes several testable predictions.

References

- Adler A, Finkes I, Katabi S, Prut Y & Bergman H (2013). Encoding by synchronization in the primate striatum. *J Neurosci* **33**, 4854–4866.
- van Albada SJ & Robinson PA (2009). Mean-field modeling of the basal ganglia-thalamocortical system. I. *J Theor Biol* **257**, 642–663.
- Alegre M, Alonso-Frech F, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Zamarbide I, Valencia M, Manrique M, Obeso JA & Artieda J (2005). Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci* **22**, 2315–2324.
- Alexander GE & Crutcher MD (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* **13**, 266–271.
- Alexander GE, DeLong MR & Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* **9**, 357–381.
- Ammari R, Lopez C, Bioulac B, Garcia L & Hammond C (2010). Subthalamic nucleus evokes similar long lasting glutamatergic excitations in pallidal, entopeduncular and nigral neurons in the basal ganglia slice. *Neuroscience* **166**, 808–818.
- Androulidakis AG, Kühn AA, Chen CC, Blomstedt P, Kempf F, Kupsch A, Schneider G-H, Doyle L, Dowsey-Limousin P, Hariz MI & Brown P (2007). Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. *Brain* **130**, 457–468.
- Baker SN, Olivier E & Lemon RN (1997). Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J Physiol* **501**, 225–241.
- Baker SN, Spinks R, Jackson A & Lemon RN (2001). Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. i. task-dependent modulation in single-unit synchrony. *J Neurophysiol* **85**, 869–885.
- Beaumont M (2010). Approximate Bayesian computation in evolution and ecology. *Annu Rev Ecol Evol Syst* **41**, 379–406.
- Beiser DG & Houk JC (1998). Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. *J Neurophysiol* **79**, 3168–3188.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B & DeLong MR (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* **72**, 507–520.
- Billings SA (2013). *Nonlinear System Identification: NARMAX Methods in the Time, Frequency, and Spatio-Temporal Domains*. John Wiley & Sons, Chichester.
- Blenkinsop A, Valentin A, Richardson MP & Terry JR (2012). The dynamic evolution of focal-onset epilepsies - combining theoretical and clinical observations. *Eur J Neurosci* **36**, 2188–2200.
- Boraud T, Brown P, Goldberg JA, Graybiel AM & Magill PJ (2005). *Oscillations in the Basal Ganglia VIII*. Springer Science and Business Media, New York.
- Brittain J-S & Brown P (2014). Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond. *NeuroImage* **85**, 637–647.
- Brown P, Kupsch A, Magill PJ, Sharott A, Harnack D & Meissner W (2002). Oscillatory local field potentials recorded from the subthalamic nucleus of the alert rat. *Exp Neurol* **177**, 581–585.
- 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.
- Brücke C, Huebl J, Schönecker T, Neumann W-J, Yarrow K, Kupsch A, Blahak C, Lütjens G, Brown P, Krauss JK, Schneider G-H & Kühn AA (2012). Scaling of movement is related to pallidal γ oscillations in patients with dystonia. *J Neurosci* **32**, 1008–1019.
- Cassidy M (2002). Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* **125**, 1235–1246.

- Chakarov V, Naranjo JR, Schulte-Mönting J, Omlor W, Huethe F & Kristeva R (2009). Beta-range EEG-EMG coherence with isometric compensation for increasing modulated low-level forces. *J Neurophysiol* **102**, 1115–1120.
- Chen CC, Hsu YT, Chan HL, Chiou SM, Tu PH, Lee ST, Tsai CH, Lu CS & Brown P (2010). Complexity of subthalamic 13–35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* **224**, 234–240.
- Chevalier G & Deniau JM (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* **13**, 277–280.
- Connolly AT, Jensen AL, Bello EM, Netoff TI, Baker KB, Johnson MD & Vitek JL (2015). Modulations in oscillatory frequency and coupling in globus pallidus with increasing parkinsonian severity. *J Neurosci* **35**, 6231–6240.
- 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.
- Davare M, Montague K, Olivier E, Rothwell JC & Lemon RN (2009). Ventral premotor to primary motor cortical interactions during object-driven grasp in humans. *Cortex* **45**, 1050–1057.
- Donoghue JP, Leibovic S & Sanes JN (1992). Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp Brain Res* **89**, 1–19.
- Eccles JC (1951). Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **3**, 449–464.
- Engel AK & Fries P (2010). Beta-band oscillations — signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* **20**, 156–165.
- Frank MJ (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci* **17**, 51–72.
- Frank MJ, Loughry B & O'Reilly RC (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* **1**, 137–160.
- Georgopoulos AP, Schwartz AB & Kettner RE (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science* **233**, 1416–1419.
- Gilbertson T, Lalo E, Doyle L, Lazzaro VD, Cioni B & Brown P (2005). Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13–35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *J Neurosci* **25**, 7771–7779.
- Gillies A, Willshaw D & Li Z (2002). Subthalamic-pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia. *Proc Biol Sci* **269**, 545–551.
- Gil Z & Amitai Y (1996). Properties of convergent thalamocortical and intracortical synaptic potentials in single neurons of neocortex. *J Neurosci* **16**, 6567–6578.
- Gittis AH, Nelson AB, Thwin MT, Palop JJ & Kreitzer AC (2010). Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J Neurosci* **30**, 2223–2234.
- Graybiel AM (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol* **15**, 638–644.
- Graziano MS & Gross CG (1998). Spatial maps for the control of movement. *Curr Opin Neurobiol* **8**, 195–201.
- Grillner S & Graybiel AM (2006). *Microcircuits: the interface between neurons and global brain function*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Gurney K, Humphries M, Wood R, Prescott T & Redgrave P (2004). Testing computational hypotheses of brain systems function: a case study with the basal ganglia. *Netw Comput Neural Syst* **15**, 263–290.
- Gurney K, Prescott TJ & Redgrave P (2001a). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern* **84**, 401–410.
- Gurney K, Prescott TJ & Redgrave P (2001b). A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol Cybern* **84**, 411–423.
- Hikosaka O, Takikawa Y & Kawagoe R (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* **80**, 953–978.
- Hoover BR & Marshall JF (2004). Molecular, chemical, and anatomical characterization of globus pallidus dopamine D2 receptor mRNA-containing neurons. *Synapse* **52**, 100–113.
- Hoover JE & Strick PL (1993). Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* **259**, 819–821.
- Humphries MD & Gurney KN (2002). The role of intra-thalamic and thalamocortical circuits in action selection. *Netw Comput Neural Syst* **13**, 131–156.
- 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.
- Humphries MD, Stewart RD & Gurney KN (2006). A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J Neurosci* **26**, 12921–12942.
- Jaeger D & Kita H (2011). Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience* **198**, 44–53.
- Jenkinson N, Kühn AA & Brown P (2013). Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Exp Neurol* **245**, 72–76.
- Kempf F, Brücke C, Salih F, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider G-H, Doyle Gaynor LM, Hoffmann K-T, Vesper J, Wöhrle J, Altenmüller DM, Krauss JK, Mazzone P, Di Lazzaro V, Yelnik J, Kühn AA, & Brown P (2009). Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. *Eur J Neurosci* **29**, 943–953.
- Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmäki V, Hari R & Lemon RN (1999). Task-dependent modulation of 15–30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol* **516**, 559–570.
- Kita H (2007). Globus pallidus external segment. *Prog Brain Res* **160**, 111–133.
- Kita H, Chiken S, Tachibana Y & Nambu A (2006). Origins of GABA_A and GABA_B receptor-mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. *J Neurosci* **26**, 6554–6562.
- Kita H & Kita ST (1994). The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Res* **636**, 308–319.

- Kita H, Nambu A, Kaneda K, Tachibana Y & Takada M (2004). Role of ionotropic glutamatergic and GABAergic inputs on the firing activity of neurons in the external pallidum in awake monkeys. *J Neurophysiol* **92**, 3069–3084.
- Kita H, Tachibana Y, Nambu A & Chiken S (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci* **25**, 8611–8619.
- Klostermann F, Nikulin VV, Kühn AA, Marzinzik F, Wahl M, Pogosyan A, Kupsch A, Schneider G-H, Brown P & Curio G (2007). Task-related differential dynamics of EEG alpha- and beta-band synchronization in cortico-basal motor structures. *Eur J Neurosci* **25**, 1604–1615.
- Kühn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider G-H & Brown P (2005). The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* **194**, 212–220.
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider G-H, Yarrow K & Brown P (2004). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain J Neurol* **127**, 735–746.
- 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.
- Leventhal DK, Gage GJ, Schmidt R, Pettibone JR, Case AC & Berke JD (2012). Basal ganglia beta oscillations accompany cue utilization. *Neuron* **73**, 523–536.
- Liénard J & Girard B (2013). A biologically constrained model of the whole basal ganglia addressing the paradoxes of connections and selection. *J Comput Neurosci* **36**, 445–468.
- Little S, Pogosyan A, Kühn AA & Brown P (2012). Beta band stability over time correlates with Parkinsonian rigidity and bradykinesia. *Exp Neurol* **236**, 383–388.
- Litvak V, Jha A, Eusebio A, Oostenveld R, Foltynic T, Limousin P, Zrinzo L, Hariz MI, Friston K & Brown P (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain J Neurol* **134**, 359–374.
- 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.
- Mallet N, Pogosyan A, Marton 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.
- Marreiros AC, Cagnan H, Moran RJ, Friston KJ & Brown P (2013). Basal ganglia–cortical interactions in Parkinsonian patients. *NeuroImage* **66**, 301–310.
- Maynard EM, Hatsopoulos NG, Ojakangas CL, Acuna BD, Sanes JN, Normann RA & Donoghue JP (1999). Neuronal interactions improve cortical population coding of movement direction. *J Neurosci* **19**, 8083–8093.
- McCarthy MM, Moore-Kochlacs C, Gu X, Boyden ES, Han X & Kopell N (2011). Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 11620–11625.
- Mink JW & Thach WT (1993). Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* **3**, 950–957.
- Moran RJ, Mallet N, Litvak V, Dolan RJ, Magill PJ, Friston KJ & Brown P (2011). Alterations in brain connectivity underlying beta oscillations in Parkinsonism. *PLoS Comput Biol* **7**, e1002124.
- Nambu A & Llinas R (1994). Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *J Neurophysiol* **72**, 1127–1139.
- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y & Hasegawa N (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* **84**, 289–300.
- Narabayashi Y & Oshima T (2014). Central origin of parkinsonian rigidity examined with thalamic activities on their temporal relationships. *Neurol Clin Neurosci* **2**, 140–148.
- Nelson AB & Kreitzer AC (2014). Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci* **37**, 117–135.
- Nevado Holgado AJ, Terry JR & Bogacz R (2010). Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *J Neurosci* **30**, 12340–12352.
- Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Nambu A, Kita H & Itakura T (2011). Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Mov Disord* **26**, 469–476.
- Oswal A, Litvak V, Sauleau P & Brown P (2012). Beta reactivity, prospective facilitation of executive processing, and its dependence on dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *J Neurosci* **32**, 9909–9916.
- Plenz D & Aertsen A (1996). Neural dynamics in cortex-striatum co-cultures—II. Spatiotemporal characteristics of neuronal activity. *Neuroscience* **70**, 893–924.
- Prescott TJ, Redgrave P & Gurney K (1999). Layered control architectures in robots and vertebrates. *Adapt Behav* **7**, 99–127.
- Redgrave P & Gurney K (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat Rev Neurosci* **7**, 967–975.
- Redgrave P, Prescott TJ & Gurney K (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience* **89**, 1009–1023.
- Riehle A, Grün S, Diesmann M & Aertsen A (1997). Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* **278**, 1950–1953.
- Romanelli P, Esposito V, Schaal DW & Heit G (2005). Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Rev* **48**, 112–128.
- Sanes JN & Donoghue JP (1993). Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**, 4470–4474.
- 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.
- Sharott A, Magill PJ, Bolam JP & Brown P (2005). Directional analysis of coherent oscillatory field potentials in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J Physiol* **562**, 951–963.

- Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z & Shen W (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* **30**, 228–235.
- Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G & Kennedy J (1998). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol* **8**, 263–271.
- Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M & Nambu A (2008). Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci* **27**, 238–253.
- Tan H, Pogosyan A, Ashkan K, Cheeran B, FitzGerald JJ, Green AL, Aziz T, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L & Brown P (2015). Subthalamic nucleus local field potential activity helps encode motor effort rather than force in parkinsonism. *J Neurosci* **35**, 5941–5949.
- Terman D, Rubin JE, Yew AC & Wilson CJ (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci* **22**, 2963–2976.
- Toni T, Welch D, Strelkowa N, Ipsen A & Stumpf MP (2009). Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface* **6**, 187–202.
- Tort ABL, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM & Kopell NJ (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 20517–20522.
- Tremblay L, Fillion M & Bédard PJ (1989). Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* **498**, 17–33.
- Uno DM, Ozawa N & Yoshida M (1978). The mode of pallido-thalamic transmission investigated with intracellular recording from cat thalamus. *Exp Brain Res* **33**, 493–507.
- Williams D (2002). Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* **125**, 1558–1569.

Additional information

Competing interests

We have no competing interests.

Authors' contributions

AB carried out the modelling and parameter estimation, drafted the manuscript and participated in the design of the study; SA participated in parameter estimation, participated in the design of the study, and participated in coordination of the study; KG conceived and coordinated the study and participated in drafting the manuscript. All authors gave final approval for publication.

Funding

All authors were funded by EU grant FP7-ICT-2013-10 *NoTremor* and EU Horizon 2020 *Dreams4cars* (grant number: 731593).

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Atsushi Nambu for providing the single unit pallidal recording data.