



Review | Open Access |

Neurosystems: brain rhythms and cognitive processing

Jonathan Cannon, Michelle M. McCarthy, Shane Lee, Jung Lee, Christoph Börgers, Miles A. Whittington, Nancy Kopell

First published: 13 December 2013 | <https://doi.org/10.1111/ejn.12453> | Citations: 127

South China Univ of Tech Open URL

SECTIONS

PDF TOOLS SHARE

Figures References Related Information

Metrics

Citations: 127

score 31

神经系统：脑节律和认知处理

REVIEW: Neurosystems: brain rhythms and cognitive processing

Author: Jonathan Cannon, Michelle M. McCarthy, Shane Lee, Jung Lee, Christoph Borgers, Miles A. Whittington and Nancy Kopell1

Keywords: attention, beta rhythm, coherence filtering, frequency filtering, gamma rhythm.

Dates: First published: 13 December 2013

Translated by Ke He, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: <https://doi.org/10.1111/ejn.12453>

European Journal of Neuroscience, Vol. 39, pp. 705-719, 2014

2022年10月7日

REVIEW: Neurosystems: brain rhythms and cognitive processing

Jonathan Cannon, Michelle M. McCarthy, Jung Lee, and Nancy Kopell

*Department of Mathematics and Statistics, Boston University,
111 Cummington Mall, Boston, MA 02215, USA**

Shane Lee

Department of Neuroscience, Brown University, Providence, RI, USA

Christoph Borgers

Department of Mathematics, Tufts University, Medford, MA, USA

Miles A. Whittington

Hull York Medical School, University of York, York, UK

神经元节律是大脑动力学中普遍存在的特征，与认知加工高度相关。然而，产生这些节律的生理机制和与节律相关的功能之间的关系仍然是一个谜。这篇文章研究了节律对基本认知计算（如通过连贯性和/或频率过滤信号）和主要认知功能（如注意力和多模态协调）的贡献。我们支持这一假设，即大脑节律的生理学基础在这些节律如何促进某些认知操作方面起着至关重要的作用。

CONTENTS

	7. 缩写	15
1. 引言	2	
2. Gamma 节律的计算特征	2	
2.1. Gamma 节律的生理学	2	
2.2. 关于 Gamma 节律功能的争议	3	
2.3. Gamma 节律和细胞簇	3	
2.4. Gamma 节律作为相干滤波器	3	
2.5. Gamma 节律和频率匹配/滤波	4	
2.6. Gamma 节律和通过连贯性进行沟通 (CTC)	7	
2.7. 多种 Gamma 节律及自下而上处理	9	
3. Gamma 和 Beta 节律的交互	9	
3.1. 自上而下的 Beta 节律提供增益控制	9	
3.2. Beta 1 节律和细胞簇的操作	11	
4. 多重 Beta 节律的奥秘	12	
5. 总结	15	
6. 致谢	15	
	8. 参考文献	16

* nk@math.bu.edu

1. 引言

众所周知，大脑产生的节律与认知高度相关。然而，导致它们存在的潜在机制和手头任务节律的特殊性仍存在很大争议。本文提供的信息为这些问题提供了证据，并为节律在认知功能中的功能作用提供了强有力的支持。我们会认为，产生大脑节律的多种机制的生理过程有助于控制大脑区域内部和区域之间的信号流动。此外，我们还举例说明了潜在的生理学是如何为这些节律的功能提供线索的。

我们心中的大脑节律是最早的脑电图 (EEG) 测量中最初和表面发现的那些，现在通过各种侵入性和非侵入性技术进行研究，包括体外电生理学 (Caracado 等人, 2013) 和体内电生理学 (Jutras 等人, 2013)、光遗传学 (Cardin 等人, 2009)、脑电图 (Tallon-Baudry 等人, 1999) 和脑磁图 (Siegel 等人, 2012)。旧的分类 (alpha, 9-11 Hz; beta, 12-30 Hz; gamma, 30-90 Hz; delta, 1-4 Hz) 基于早期人类脑电图研究已经被证明 (毫不意外) 太简单了。现在，人们已经了解到，任何给定的频段都可能由大脑不同区域的多种机制产生的 (Ainsworth et al, 2011)，一个区域也可能同时通过多种机制产生多个频段 (Roopun et al, 2008a,b)。在上面的工作假设的激励下，我们探索了各种节律和节律的相互作用允许，甚至强迫特定的对认知活动有用的动态处理的方式。

我们研究了节律对基本认知计算 (如通过连贯性和/或频率过滤信号) 和主要认知功能 (如注意力和多模态协调) 的贡献。本文的第一部分着重于感觉皮层和顶叶皮层的伽马节律; 然而，目前的实验和建模工作表明，这一观点与额叶皮层以及新皮层外的大脑区域高度相关。第二部分着眼于多种皮层节律之间的相互作用，主要是 gamma 和 beta。最后一部分讨论了 beta 节律可能在新皮层和基底神经节中机械产生的多种方式，以及这种节律 (以各种形式) 被推定为发挥的多种作用。本节提出的问题比回答的问题要多得多，但是将这些问题放在前面几节讨论的分析和模拟的上下文中。

2. GAMMA 节律的计算特征

2.1. Gamma 节律的生理学

已经有很多关于伽马节律的文章了 (Whittington et al, 2000, 2011; Bartos et al, 2002; Børgers & Kopell, 2005, 2008; Børgers et al, 2005, 2008; Fries et al, 2007; Marinazzo et al, 2007; Kopell et al, 2010a,b; Wang, 2010)。术语“伽马节律”有多种用法 (Canolty et al., 2006; Colgin et al., 2009)。我们将用这个术语来表示需要快速峰值 (FS) 中间神经元参与的节律，其频率与抑制衰减的时间尺度相关，在 30-90Hz 范围内 (Whittington et al., 2000)。

即使在这个定义中，也有多种产生伽马节律的机制。在神经元间网络 gamma 中，一群强强激发的相互抑制的 FS 中间神经元以同步齐射的方式放电，每个神经元之后都有一个短的 (~ 20 毫秒) 静止间隔，在此期间，相互抑制衰减到足以允许另一次齐射。在一个被称为锥体-神经元间网络 gamma(PING) 的过程家族中，同步 FS 集合由兴奋性锥体细胞的尖峰触发，并被静止间隔隔开，在此期间 FS 对锥体的抑制充分衰减，允许更多的锥体尖峰。PING 被细分为单个锥体细胞在大多数伽马周期中出现峰值的节律 (强 PING) 和单个锥体细胞仅偶尔出现峰值的节律 (弱 PING)。我们将强 PING 与主动编码和细胞组装联系起来，将弱 PING 与注意力和唤醒联系起来 (Borgers 等人, 2005,2008;Børgers & Kopell, 2008)。此外，为了模拟清醒大脑中兴奋性的背景状态而设计的实验条件 (仅胆碱能神经调节和/或弱谷氨酸能调) 能够产生一种持久的类似 PING 的伽马节律，在这种节律中，主要细胞轴突中持续的模式噪声提供了‘兴奋驱动’(Traub 等, 2000 年)。伽马节律的这些一般生理特性已经得到了体内工作的支持 (Atallah & Scanziani, 2009;Cardin 等人, 2009) 和体外 (Whittington 等人, 2000)。注意，PING 和 (强或弱)PING 所需的细胞，即 FS 中间神经元和锥体细胞，在大脑中无处不在。

伽马节律的存在和力量很大程度上取决于传递到相关细胞群的强韧驱动水平。只有当网络中的兴奋和抑制之间存在适当的平衡时，才会在简单的 PING 模型中产生伽马节律 (Borgers & Kopell, 2003,2005)。特别是，如果 FS 细胞足够兴奋，它们就失去了与锥体细

胞放电的相位关系,变得不连贯;它们的活性可能导致锥体细胞的抑制或部分抑制。因此,伽马节律可以通过向 FS 细胞添加抑制来调节 [例如,通过另一类中间神经元,如低阈值峰值 (LTS) 细胞],这可以通过防止这种“抑制过渡”来增加伽马功率 (Borgers & Kopell, 2005; Borgers et al, 2008; Borgers & Walker, 2013)

在上面列出的每一种伽马机制中,FS 排被抑制的衰减所分离。因此,抑制衰减时间和群体抑制突触后电位 (IPSP) 的大小对确定周期至关重要 (当一个周期内 FS 细胞放电越多,周期就越长)。这种抑制衰减的时间尺度是伽马节律中最长的重要时间尺度——GABA 和 AMPA 突触的上升时间很短,具有较长时间常数的电流在这种节律的周期中通常不那么强,而且,由于来自 FS 细胞的抑制在一个伽马周期中衰减,被抑制细胞的有效膜时间常数 (电容除以所有电导的总和,向内和向外) 很小。由于开放的抑制通道允许大量的电导。特别是,抑制衰减和膜整合的时间尺度之间的分离导致锥体细胞和 FS 细胞在抑制持续时充当泄漏整合器——如果向内的兴奋性突触后电流没有立即引起峰值,它很快就会泄漏出去。这个属性对于处理输入非常重要,相关内容如下所述。

2.2. 关于 Gamma 节律功能的争议

在这篇文章中,我们认为伽马节律的生理学基础自然适合于创建细胞组合,并通过相干性和频率选择性促进选择性神经元通信。然而,一些研究人员对伽马节律在主动处理和信息路由中的作用持怀疑态度。Burns 等人 (2011) 在猕猴 V1 中测量了伽玛相位和频率随时间的自相关性,并发现伽玛周期的长度太不可预测,以致于无法将伽玛节律用作时间相关计算的“时钟”。Ray & Maunsell (2010) 表明,V1 中伽马节律的频率强烈依赖于刺激对比,并且在视觉皮层中不同,这让人怀疑它协调 V1 输出时间的能力。这些观测似乎确实限制了伽马节律执行任何需要可靠、精确和均匀的伽马频率的功能的能力。然而,他们不排除依赖于直接耦合区域之间相位对齐的函数,尽管频率随时间和空间变化,这些函数仍可以保持相位对齐。

关于伽马节律的一些争议源于怀疑伽马功率代表动作电位的高频成分,而不是网络产生的节律。Ray 等人 (2008) 观察到,局部场电位中的高伽马功率 (~ 60-

100 Hz)(尽管在皮质电记录中没有)与局部放电速率密切相关,这表明这种功率在很大程度上反映了与动作电位相关的电流。然而,他们发现局部场的低伽马功率 (40-80 赫兹) 与射击速率没有很强的相关性,并得出结论,他们的结果与许多被认为的伽马节律的功能作用“并不一致”。在这里,我们通过将我们的范围限制在 30-90Hz 波段和与抑制衰减时间相关的频率节律,将与放电速率相关的伽马功率排除在考虑之外。

关于伽马节律和节律的认知作用的部分争议可能源于这样一种反对意见,即这些作用也可以由非振荡机制来填补。在接下来的文章中,我们并不是说节律对于它们所提出的认知功能是绝对必要的,而只是说它们增强了这些功能的表现。

2.3. Gamma 节律和细胞簇

我们用“细胞组合”这个术语来表示一组瞬间一起放电的细胞,不管它们是否有突触连接。这种组合通常被假设为对大脑中的物体或概念进行编码。伽马节律与细胞组合形成的关系已被多次回顾 (Olufsen et al, 2003;Fries 等, 2007;Kopell 等, 2010a)。综上所述,强 PING 是形成组合的完美条件——当锥体细胞的一个子集比另一个子集接受更多的强韧驱动时,这些细胞首先克服抑制,激活共享的 FS 细胞群,从而抑制另一个子集并阻止其峰值 (Olufsen et al, 2003;Borgers 等人,2008)。锥体细胞群的这种竞争性相互作用被称为“赢者通吃”动力学 (Lumer, 2000;Fries 等人, 2007)。由于膜动力学的时间尺度和突触上升时间常数明显比伽马周期短,当抑制在每个周期中持续存在时,两个种群的泄漏消除了任何峰值历史。因此,活动程序集代表每个周期中最受驱动的单元子集——如果输入发生变化,程序集也会发生变化。因此,与伽玛节律相关的编码是一组动态变化的集合,其中参与者的名册是每个伽玛周期中主音输入驱动的相对强度的阈值表示。然而,这样的电路对输入的响应在时间尺度上的变化小于伽马周期可以是微妙的,如下所述。

2.4. Gamma 节律作为相干滤波器

尽管伽马节律的特性已经被研究了很多 (参见上面引用的参考文献),但关于伽马节律的生理学如何影

响时间模式输入的处理的工作却很少。我们现在将 FS 细胞称为 i 细胞 (表示抑制), 锥体细胞称为 e 细胞 (表示兴奋)。

E-细胞和 I-细胞的 Gamma-振荡网络以 gamma 频率接收周期性输入, 具有其他类型的强制振荡器所不具有的特殊特性 [例如相位振荡器 (Ermentrout & Terman, 2010)]。因为这两种细胞类型在伽马周期中充当泄漏积分器, 它们更容易被集中在时间窗口内的电流脉冲驱动, 时间窗口相对于泄漏的时间尺度较短。图 1 显示, 在一个简单的模型中, 从抑制中缓慢恢复的 E 细胞群优先对短而锐的脉冲作出反应, 而不是长而浅的脉冲。这一特性使得 PING 网络充当了一个巧合探测器的角色——一组周期脉冲几乎同时到达网络, 在网络中唤起峰值的效果要比相干度较低的同脉冲更有效。以这种方式唤起的脉冲齐射恢复了对网络的抑制, 重置了伽马振荡的相位, 因此, 在每个周期成功唤起齐射的周期脉冲序列会带 (或“锁相”) 伽马节律。E-cell 群体的巧合检测结果优先锁相到更一致的输入排, 即更“相干”的周期输入序列, 我们称之为“相干滤波”的行为。

符合检测是常见的, 但相干滤波不是——相干滤波需要在振荡系统的背景下进行符合检测。一个简单的一维模型神经元可以有效地检测到巧合或振荡, 但不能两者都检测到——振荡神经元通常会接收到足够的进补驱动, 以掩盖其泄漏电流, 因此不再充当能够检测到巧合的泄漏积分器。相干滤波的分析探讨与二次积分和放电神经元在未来的一篇论文。参见 Sedley & Cunningham(2013), 他们回顾了通过伽马节律过滤的潜在认知重要性。

符合检测 (因此相干滤波) 可以通过前馈抑制来加强。从丘脑到新皮层的投射通常向 FS 中间神经元发送比锥体细胞更强的传入, 因此突触输入的脉冲在到达几毫秒后会触发一连串 FS 峰值 (Hull & Scanziani, 2007)。如果这个脉冲在最初的几毫秒内给 E 细胞带来足够的电流, 使它超过阈值, 它的响应就会达到峰值; 否则, 其余的兴奋性电流在强抑制下到达并泄漏出去。Hull 和 Scanziani(2007) 讨论了前馈抑制的巧合检测效果。前馈抑制动作也可能影响组装的形成, 因为它创造了一个艰难的时间窗, 在这个时间窗中, 活跃的细胞必须峰值, 除了由反馈抑制产生的竞争赢家通吃的相互作用。

相干滤波的一个结果涉及到兴奋-抑制 (E-I) 网络的多个输入。Borgers & Kopell(2008) 研究了从不同流到具有单个 E-cell 和 I-cell 的 E-I 网络的周期性输入, 并对其进行了调谐, 使其在没有输入时保持安静。这两种流在伽玛范围内的频率 (通常有些不同), 其中一种流比另一种更连贯。他们发现, 更相干的输入流将 E-I 网络带到了它的频率, 而其他输入几乎没有影响 (图 2)。更具体地说, 在能够带目标的输入存在时, 一个不能在其频率锁相网络的周期输入可能在很大程度上被忽略。因此, 相干脉冲流可以有效 (但不是完美地) 过滤掉相干脉冲流; 增加反馈抑制会使信号更难夹带目标 (如图 3 所示), 从而改变哪些输入集可以有效分离。

研究表明, 与参与刺激相关的输入比来自分散刺激的输入更连贯 (Fries 等人, 2002; Bichot et al, 2005), 这与输入中较大的伽马功率有关。上述计算和分析工作表明, 与注意力相关的连贯输入可以防止下游目标听到分散注意力的刺激。下面, 我们将描述相干过滤的其他后果或密切相关的现象, 并讨论为什么注意力预期会导致伽玛波段的相干 (参见自上而下的 beta 节律和注意力部分)。

2.5. Gamma 节律和频率匹配/滤波

在体外, 伽马节律已经被发现超过几十赫兹的频率范围。一个重要的问题是, 显示在伽马范围内振荡的给定单元集的频率是否会影响目标网络是否能听到输入, 以及是否会影响附近有另一个频率的输入被过滤掉。这种频率匹配的重要性的一个例子是一个惊人的观察 (Middleton et al, 2008), 在体外, 啮齿动物的内嗅皮层可以产生两种不同频率的伽马节律, 间隔约 10Hz, 取决于 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 受体的活性; 此外, 较慢 (低 NMDA 活性) 和较快 (正常 NMDA 活性) 的频率分别与海马 CA3 和 CA1 的体外自然频率相匹配。如果目标网络优先监听与自己频率相似的输入, 这表明, 在正常 NMDA 活动存在的情况下, CA1 通过颞氨酸通路对内鼻孔皮层输入更敏感, 而 NMDA 活性降低则有利于输入激活 CA3 (Kopell 等, 2010b)。

Cannon、Borgers 和 Kopell 在相干性方面的工作提出了一种频率匹配的可调制机制。为了简单起见, 当

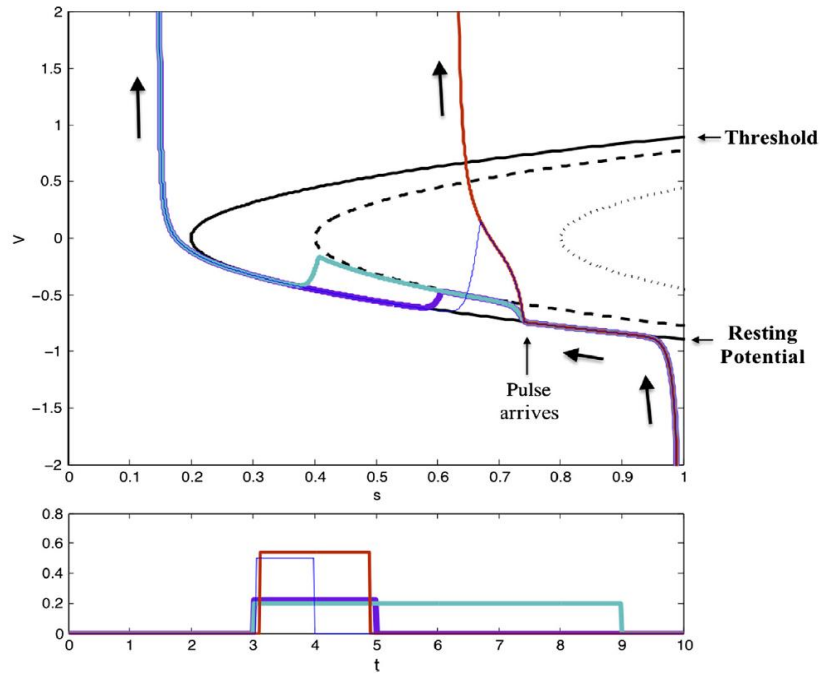


FIG. 1. An E-I network acts as a coherence filter. Four different pulses are delivered to the E-cell after an inhibitory spike. V is the membrane potential of a quadratic integrate and fire neuron (Latham *et al.*, 2000) recovering from inhibition, and s is the strength of the inhibitory current (as a fraction of peak inhibition). V asymptotes to a stable resting voltage, which increases as s decays. The threshold voltage (above which V spikes) decreases with s . When $s = 0.2$, the stable resting voltage meets the threshold voltage, and the cell spikes. The lower branch of the solid parabola is the stable resting voltage, and the upper branch is the threshold voltage. During a square pulse of height 0.2 (purple, cyan), the resting and threshold voltages shift to the dashed parabola. The membrane potential asymptotes to the new resting voltage and returns after the pulse, so a 6-ms-long pulse has the same effect as a 2-ms-long pulse. During a square pulse of height 0.4, the resting and threshold voltages shift to the dotted parabola – the leak current is overpowered, and the resting and threshold voltages disappear. A 2-ms-long pulse of this height (red) evokes a spike even though it carries less current than the longer, shorter pulse. However, at very short time scales, the amount of current can still be a limiting factor – a 1-ms-long pulse of height 0.6 (blue) does not carry enough current to reach a high voltage before the pulse is over.

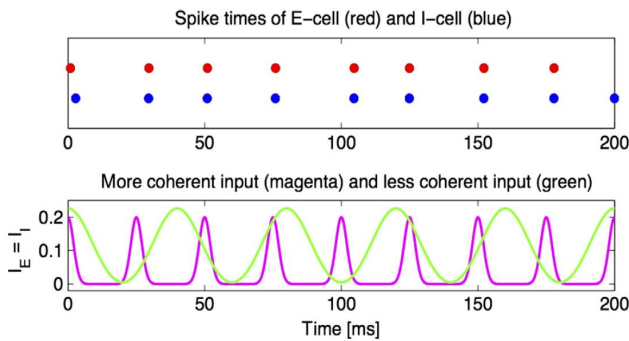


FIG. 2. A coherent pulse phase locks a PING circuit and blocks a less coherent signal. The less coherent input is greater not only in temporal average, but also in amplitude. Nonetheless, the target network (an E-I pair) mostly follows the more coherent input, with some perturbations being caused by the less coherent one. Reproduction of fig. 3C of Börgers & Kopell (2008).

目标网络中存在背景伽马节律时，我们首先对 E 细胞群单独进行脉冲兴奋性输入。这样的输入可以缩短而不能延长振荡周期；因此，在其固有频率以下的输入不能锁相网络的放电，许多到达时网络是在其严重抑制，不敏感的相位。这将导致网络过滤掉低于自然网络频

率的频率，而锁相则很容易过滤出略高的频率。因此，任何固有频率的调制都会调制所选输入频率的范围。（我们注意到，“过滤掉”并不排除某些峰值被唤起；例如，如果输入接近固有频率的一半，它可能在每隔一个伽马周期到达一个适当的相位）。

输入脉冲缩短接收网络周期的数量取决于输入脉冲克服由局部反馈抑制电路的尖峰截击产生的衰减抑制的速度。更大和/或更相干的脉冲可以迫使网络进入更短的周期，而更弱的 E-I 连接（例如，如果参与的 i 细胞更少）允许脉冲更多地缩短网络周期（图 3）。如果一组脉冲到达时的周期小于它所能唤起的最短网络频率，那么它也不能锁相网络；许多脉冲到达时发现网络处于严重抑制、不敏感的阶段。这导致输入在一个足够高的频率被反馈抑制过滤掉。（某些脉冲子集仍然可能引起峰值。）因此，可以通过调节局部目标网络 E-I 连接的强度和输入脉冲的强度和相干性来调节所选频率范围的上界。

我们现在也考虑对 I 细胞的输入。Akam 等人 (2012) 在 CA3 中观察到，当兴奋性输入没有迅速引

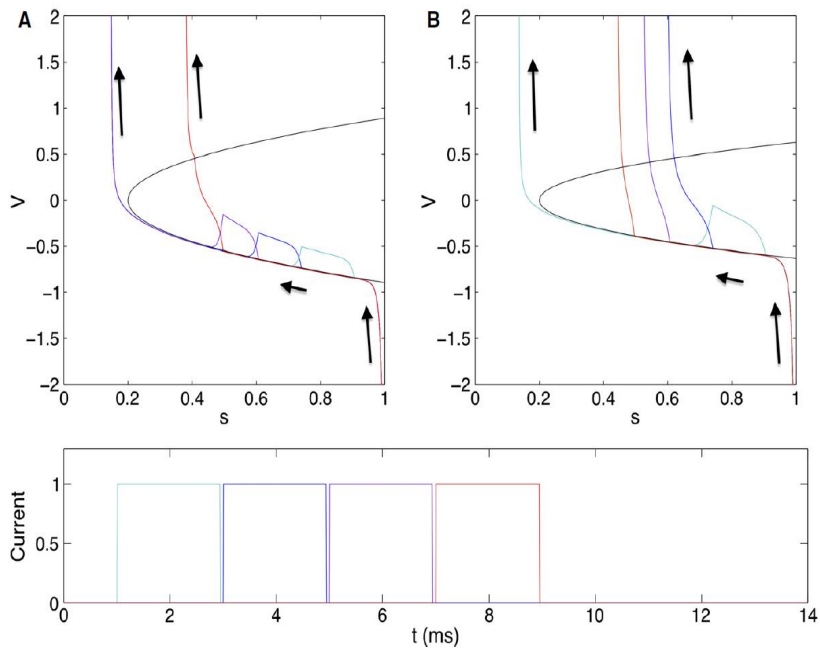


FIG. 3. Feedback inhibition determines frequency selectivity. Gamma frequency is more selective for pulse frequency when feedback inhibition is stronger. This is because a pulse can only evoke an excitatory spike and end the gamma cycle if it arrives under sufficiently low inhibition. In this figure, a pulse arrives after an inhibitory spike with four different delays. V is the membrane potential of a quadratic integrate and fire E-cell, and s is the saturation of the E-I synapse. The lower branch of the parabola is the stable resting voltage, and the upper branch is the threshold voltage. (A) When E-I connections are strong, only the latest pulse arrives under low enough inhibition to evoke an excitatory spike and shorten the period of this gamma cycle. (B) In a system with the same natural frequency but weaker E-I connections, the three later pulses can all evoke excitatory spikes.

起峰值时，它们会轻微延迟伽马周期，从而允许它们以略低于自然网络频率的频率锁相网络。这种效应可以通过假设每个兴奋输入都招募了一些静止的中间神经元来解释，从而略微提高了局部抑制，延长了网络周期。这种抑制募集可能扩大选定的时期范围。

Akam & Kullmann(2012) 提出了 gamma 频率下输入频率选择性的不同机制。作者考虑了锥体和 FS 间神经元种群的异步和振荡输入，并表明以特定频率振荡的输入可以通过峰值网络滤波器从其他输入中解码。(振荡的相干性也是可解码性的一个因素，因此他们的模型也可以被认为是相干选择性的一种机制。) 他们模型的一个核心特征是来自中间神经元的前馈抑制。这些中间神经元接近异步，但由于相互连接，它们的放电速率与特定频率有选择地共振，并允许种群充当带通滤波器。相比之下，Cannon、Borgers 和 Kopell 的工作主要依赖于在大多数产生伽马节律的网络中发现的反馈抑制，以及在实验中经常观察到的振荡细胞群的接近同步 (Whittington et al, 2011)。前馈抑制产生了一个粗糙的初始过滤器- E 细胞必须非常兴奋才能克服这种抑制。反馈创造了一个更精确的时间过滤器——在第一组 E 细胞激增后，剩下的可能在之后激

增的种群被抑制关闭。

图 4 显示了一个更大的 E-I 网络中频率匹配的网络模拟。在没有外部输入的情况下，目标网络显示出微弱的 PING 振荡，由 E-cell 中的随机活动驱动 (图 A 中的峰值光栅图)，频率为 $\sim 36\text{Hz}$ 。当 E-cells 和 I-cells 都接收周期性驱动脉冲时，当输入频率略高于固有频率时 (图 4B)，网络的响应较强，但当输入频率低于或显著高于固有频率时 (图 4C 和 4D)，网络的响应较弱。造成不对称的原因是，在目标网络周期结束前到达的输入脉冲发现网络处于相对不受抑制的状态。然而，在目标网络的固有种群峰值排射之后到达的脉冲发现网络处于严重抑制状态。因此前者比后者更容易引发扣球截击。请注意，即使输入在一个有利的频率 (略高于固有目标频率) 可能是无效的，如果它到达错误的相位。图 4B 表明，这样的输入可能需要在几个时间段内改变目标的相位，然后才能生效。在图 4 的模拟中，抑制性突触以 9ms 的时间常数衰减。然而，更短的衰减时间常数，例如 4ms (Bartos 等, 2002 年)，如果提高抑制电导以防止目标网络固有频率的显著变化，则会产生非常相似的结果。

最近的另一项研究 (Serenevy & Kopell, 2013) 展

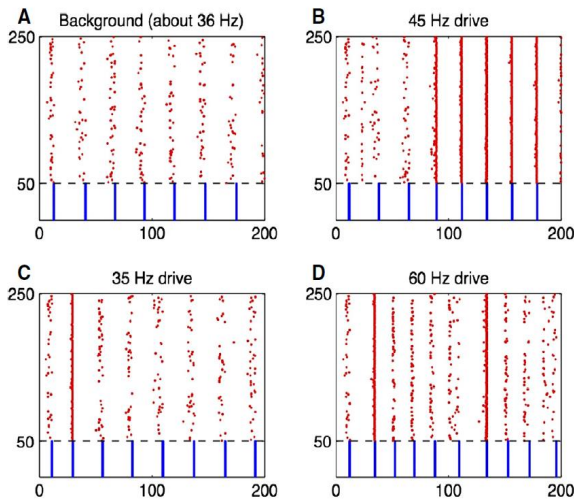


FIG. 4. Frequency selectivity occurs in large, heterogeneous E-I networks. Spike rastergram for weak PING. Red dots indicate spike times of E-cells, and blue dots spike times of I-cells. The horizontal axis is time in milliseconds. All parameters are as in fig. 1b of Kopell *et al.* (2010b), with two exceptions: (i) the network is larger here – 200 E-cells and 50 I-cells; (ii) synaptic inputs per cell are somewhat stronger – here, using the notation of Kopell *et al.* (2010b), $\hat{g}_{IE} = \hat{g}_{EI} = \hat{g}_{II} = 1.5$ (the values used by Kopell *et al.* were $\hat{g}_{IE} = 1.5$, $\hat{g}_{EI} = \hat{g}_{II} = 0.5$.) (A) PING rhythm without forcing. (B–D) Same as (A), but with additional oscillatory input of different frequencies to both E-cells and I-cells. The form of the additional input is $I(t) = 1 + \tanh(10[\cos(2\pi t/T) - 1])$, where T is the period, and with a constant of proportionality chosen so that the temporal average of $I(t)$ equals 1 (for E-cells) and 0.5 (for I-cells).

示了一种机制，通过改变参与的 FS 细胞数量，目标网络可以调整其固有频率，以适应更大范围的输入频率。在该研究中，目标网络是一组全对全耦合抑制细胞，每个细胞接受相同频率的正弦激励，但振荡器振幅和平均驱动不同；平均驱动的差异相当于细胞兴奋性的异质性。抑制的衰减时间与驱动周期相匹配，如在 40 赫兹驱动的伽马节律中。在这样的网络中，即使没有周期性的强迫，也不是所有的细胞都参与其中——当抑制充分衰减时，FS 细胞的快速膜电位动态对差速驱动非常敏感，并决定了哪些细胞可以在产生的抑制抑制其他细胞之前达到峰值。如果更多的细胞在 gamma 周期开始时参与，它们产生更多的抑制，随后的 gamma 周期更长。当网络是中等异质性时，模拟表明它可以通过允许刚好足够的细胞参与到周期激励中，使网络频率与外部输入相匹配。目前还没有类似的针对目标网络显示持续伽马节律的研究，但是，由于这些节律主要由高频 FS 细胞参与进行，我们推测 i 细胞群的异质性可以通过允许差异招募来产生对周期性激励的类似响应。这与 Atallah & Scanziani(2009) 的研究结果一致，他们的研究表明，以更强的兴奋性突触后电位 (EPSPs) 开始的伽马周期也显示出更强的 IPSPs

并具有更长的周期。

Serenevy & Kopell(2013) 提出的模型强调了细胞及其连接特性中异质性的重要性。本文还研究了从输入源到网络不同元素的异构延迟的影响。结果表明，至少在某些条件下，强制相分散在循环的一部分的输入可以引入当强制相相同时不能被引入的网络 (参见 White 等人 (2000) 的文章)。

2.6. Gamma 节律和通过连贯性进行沟通 (CTC)

之前关于频率匹配的结果对 CTC 有有趣的影响，这是 Fries 等人推广的一个假说。该假说认为，如果来自发送者的峰值在适当的阶段出现在目标上，则两个区域的大脑节律可以促进大脑不同区域之间的交流，通常是在目标的抑制水平最低的时候。CTC 的概念自然提出了以下问题：是什么机制产生了发送者和目标之间的这种最佳相位关系？应该强调的是，当一个强制振荡器 (接收方) 和它的加力器 (发送方)，或一对相互耦合的振荡器，达到稳定的相位关系时，这种关系取决于两个振荡器的细节——在振荡器的一般理论中，没有任何东西限制相位关系在 CTC 上下文中可能是最佳的。

前面考虑过的强制 E-I 反馈网络会自动产生这种最佳相位关系。当一个足够强的兴奋脉冲被传送到网络时，它通常会引发 i 细胞齐射，或直接或首先触发 E 细胞齐射。如果输入的频率与目标频率近似匹配，则当下一个信号即将到达时，来自此齐射的反馈抑制就会消失。因此，下一个信号在最佳时间到达——两个区域之间的夹带自动为 CTC 设置了一个最佳相位差 (图 5)。即使存在一致的传导延迟，这个论点也成立——无论脉冲需要多长时间到达夹带网络，它的 IPSP 在脉冲到达后立即开始，而下一个脉冲到达时抑制很低。

如果两个这样的 E-I 网络 (例如，在不同的皮层区域) 是相互耦合的兴奋到兴奋，上述机制可以将相互作用转化为一个有效的定向-周期较短 (但足够接近) 的伽马振荡器将始终比另一个振荡器更早从抑制中恢复并峰值，触发另一个振荡器随后立即峰值。在这种相位对准中，当较慢振荡器的抑制最低时，较快振荡器的兴奋性输入到达，而较慢振荡器的输入到达时，较快振荡器的抑制最高。这种关系对于从较快的振荡器到较慢的 CTC 是最优的，但防止了较慢的振荡器的激励

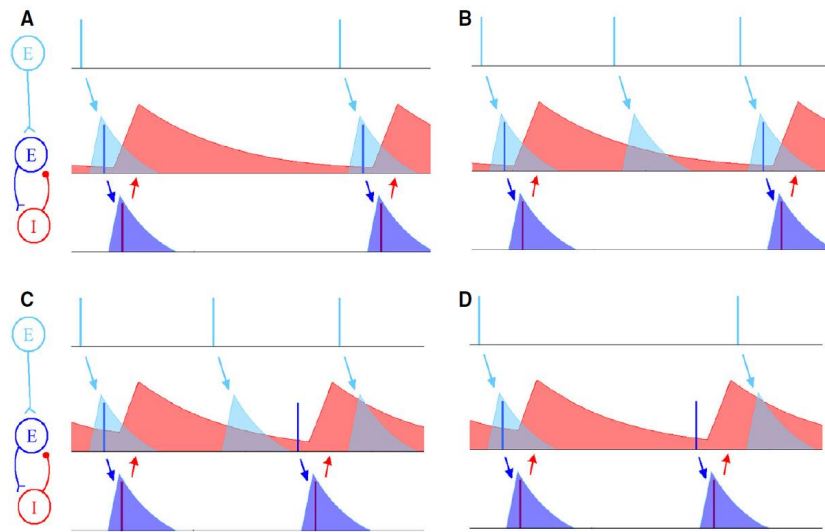


FIG. 5. Creation of an optimal phase relationship for CTC. (A) EPSCs from an upstream population successfully induce 1 : 1 phase-locking by periodically driving the E-cell above its inhibition and triggering an excitatory volley, which is immediately followed by an inhibitory volley. When the circuit is phase-locked, input pulses arrive when inhibition is low, an optimal condition for CTC. (B–D) EPSCs fail to phase-lock the network 1 : 1, owing to frequency mismatch. (B) The forcing period is too short to phase-lock the PING circuit 1 : 1, but it can phase-lock the PING circuit 2 : 1 – the second pulse arrives when the E-cell is under too much inhibition to spike, but the third one evokes an excitatory volley. (C) The forcing period is too short to phase-lock the circuit. As in B, the second pulse arrives too early to evoke an excitatory spike; unlike in B, the third pulse is too late, and arrives under heavy inhibition. (D) The forcing period is too long to phase-lock the circuit. The E-cell recovers from inhibition, spikes, and triggers an inhibitory spike before the second pulse arrives. The second pulse arrives under too much inhibition to evoke another excitatory spike.

对较快的电路有任何影响。生理学不仅为 CTC 创造了一个最佳相位排列，而且还创造了一个振荡器的强制层次结构，其中较快的振荡器（在所有其他参数相同的情况下，必须是更受驱动的振荡器）可以向较慢的振荡器发送，但不能从较慢的振荡器接收。因此，尽管在相互耦合时，较快的振荡器先于较慢的振荡器并不总是正确的 (Kopell & Ermentrout, 2002)，但对于通过相互激励发生耦合的 E-I 网络来说，这是正确的。

这种区域间定向交互的机制与 Roberts 等人 (2013) 的最新数据一致，该数据表明，当视觉任务中刺激对比增加 (V1 和 V2 中伽马节律之间的一致性增加，以及它们之间峰值一致性的频率增加)，格兰杰因果关系从 V1 到 V2 的定向性更强。这种直接因果关系的加强将是上述机制所建议的强锁相的自然结果——V1 中增加的伽马频率将使其更可靠地相导 V2，这样 V2 到 V1 信号在 V1 高度抑制的情况下到达。同样值得注意的是，在 10-15 Hz 的范围内，gamma 频率的波动在 V1 和 V2 之间高度相关，这大约是在图 4 模拟中实现的频率匹配程度。

阿卡姆和库尔曼 (2012) 采用了另一种协调发送方和目标方的方法。该研究中的主要模型依赖于第三个振荡器，它发送有节律的“外部控制输入”来同步发送

方和目标方。他们的模型非常有效地将具有正确频率和相位的信号路由，并过滤掉其余的信号，但他们没有为控制信号提供生物物理模拟，必须以某种方式将其自身路由到发送方，以获得比其他信号的优势。他们还描述了一种自底向上的频率选择性方法，该方法依赖于接近异步的中间神经网络与内在的放电速率共振作为带通滤波器。相比之下，Cannon-Kopell 模型假设中间神经元几乎同步放电，并利用频率选择锁相而不是频率选择放电速率共振来过滤分散的输入。数据表明，在伽马节律中，FS 中间神经元确实以离散的射方式放电 (Fisahn et al, 1998)，这为通过锁相而不是通过共振选择频率提供了支持。

发送者和目标之间的协调也可以通过两种机制来实现，这两种机制可以在伽玛节律发送和接收电路之间创建零相位滞后同步。第一种，在 Traub 等人 (1996) 和 Ermentrout & Kopell (1998) 中描述，涉及到两个 PING 电路之间的相互耦合，并通过在每个电路的每个循环上创建两个抑制脉冲（“双脉冲”）来处理小耦合延迟的影响，一个作为局部产生的反馈抑制，另一个作为来自另一个电路的前馈抑制。第二种，在侵权等人 (2007) 中描述，需要多个伽马节律回路通过共享抑制脉冲周期性重置。在海马体中，这些脉冲可能是

由定向腔隙分子中间神经元以 theta 频率 (4-10Hz) 一起放电产生的, 产生了在 theta 节律中嵌套的 gamma 振荡现象。如果两个电路必须向第三个电路发送信号并同时被听到, 这些零相位滞后机制是有用的。

2.7. 多种 Gamma 节律及自下而上处理

网络过滤和 CTC(上图) 提供的框架显示了节律是如何在大脑区域之间关联和输入的。在更小的空间尺度上, 节律也可以在单一大脑区域的不同层之间进行输入。一个例子是啮齿类动物 A1, 在体外。Ainsworth 等人 (2011) 表明, 输入层 (L4) 和较浅的层 (L2/3) 在体外可以产生不同版本的伽马节律; L4 版本在机制上最接近强 PING(尽管它需要由 NMDA 受体介导的周期性兴奋), 而 L2/3 版本是上述的持久性变种。对于大脑皮层中钾酸盐诱导的兴奋水平的变化, 两种 gamma 节律的频率表现不同——L2/3 频率几乎不受不断增加的兴奋的影响, 而 L4 节律则高度敏感。在不同的兴奋性驱动水平上, 两种伽玛节律以不同的方式相互作用。在较低的兴奋水平下, L4 几乎没有放电, 其电场电位与 L2/3 相似, 这是由于对兴奋细胞的抑制下降所致。在中层激发时, 两层产生的伽马节律是同步的。在较高的水平上, 两个频率在光谱上分离——L4 的伽马节律明显快于 L2/3。L5 跟随表达频率较高的层的输出, 低水平的激励为 L2/3, 高水平的激励为 L4。

我们假设, 在体内, 如果有大量的 (谷氨酸) 输入从丘脑到 L4(例如, 一个强烈的, 显著的环境刺激), 这在 L4 中创造了一个高频的伽马节律, 与浅层的活动不一致; 因此, L4 兴奋性细胞的峰值与 L2/3 的峰值不一致, L2/3 内部的反馈抑制阻断了部分活性。然而, L4 的活性与 L5(输出层) 是一致的, 因此可以有效地在该层产生峰值。相反, 对 L4 的中等感觉输入引起与 L2/3 的同步, 这可能直接影响 L5 的输出 (Lee et al, 2012)。这与第二层和第三层是高级认知功能所需的想法一致, 可能与上下文处理有关 (Petersen & Crochet, 2013), 对于处理非常显著的刺激可能不那么重要, 在这种刺激中伽马节律在 L2/3 和 L4 之间不协调。

上面的模型显示了不同的伽马节律是如何在 A1 中门控和路由信号的。与其他建模工作 (Lee et al, 2009, 2012) 相结合, 它提出了可塑性在感觉处理中的

作用——Lee et al 表明, 如果突触前节律比突触后节律的自然频率快, 则-节律网络之间的兴奋性突触会经历最大峰值时间依赖性的促进。当 L4 收到强烈的驱动时, 这种可塑性可能会影响 L4 到 L2/3 突触, 导致它产生快速的伽马节律, 而 L2/3 继续以较低的频率产生伽马节律。特别是, 当两个频率之间的比值为 1.6 时, 即 Ainsworth 等人 (2011) 在最高剂量的红矾酸盐下产生的两个伽马节律频率之间的比值, 就会发生这种促进作用。当这种促进作用发生在显著输入时, 它允许 L4 后面的输入更有效地将信息带入 L2/3 并将信息传递给 L2/3(图 6)。

值得注意的是, 两个伽马频率的比值近似于“黄金平均” (Roopun 等人, 2008a,b)。这个数字是“最无理数”, 或者是最不接近有理数的一个 (参见 Pletzer 等人 (2010) 关于脑电图和脑电图节律含义的黄金平均)。这一事实相当于说, 对于接近这个数字的比值, 从一个输入到另一个输入有大量的循环, 其中当目标的反馈抑制足够大, 使输入分路时, 输入到达, 如上所述。因此, 固有频率是这样的, 它们彼此之间的干扰尽可能少。beta 2 节律 (详见- 25hz) 和持续伽马节律之间的比值也是 ~ 1.6 (Roopun et al, 2008a,b), 这也有助于提供深层 beta 2 节律和持续伽马节律之间的独立性。

上述结果显示了伽马节律的生理特性——特别是快速反馈抑制——如何赋予它们重要的计算特性。这些包括通过相干性和频率过滤输入的能力, 以及为有向 CTC 创建适当的相位关系的能力。我们还讨论了皮层跨层的差异生理学如何支持多种伽马节律, 这些节律可以相互作用, 动态调节皮层柱内的信息流。

本文的这一部分讨论了由伽马节律执行的认知相关计算。在下一节中, 我们将在此框架的基础上讨论伽马节律与其他频带的相互作用, 强调对高阶认知功能的影响。

3. GAMMA 和 BETA 节律的交互

3.1. 自上而下的 Beta 节律提供增益控制

在啮齿动物感觉皮层和顶叶皮层切片中, 伽马节律位于表层, 而 beta 2 节律位于深层 (Roopun et al, 2006, 2010)。在这些体外制剂中, gamma 和 beta 节律的相互作用最小 (Roopun 等人, 2008a)。然而, 在有

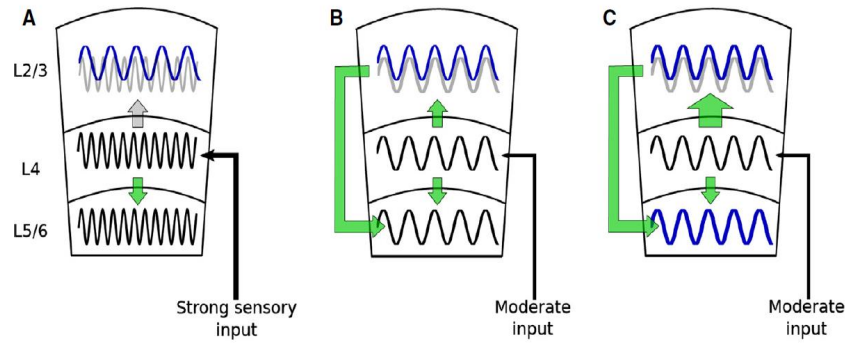


FIG. 6. Different inputs to the sensory laminar neocortex may activate different modes of laminar engagement. The laminar schematic shown here illustrates L2/3, L4, and L5/6. Sinusoids depict gamma rhythms in each layer. The light gray sinusoid in L2/3 depicts oscillatory input from L4. Signal flow is depicted by green arrows. The size of the arrow denotes the relative strength of connection. (A) A strong sensory stimulus arrives from the thalamus to L4, producing a gamma rhythm (black trace). The rhythm in L4 is directly coherent with the L5 output layer. We propose that sensory information carried in the gamma frequency goes directly from L4 to L5/6. In contrast, the rhythm in L2/3 is at a lower gamma frequency than that in L4 and L5/6. Although immediate sensory information may not be processed directly by L2/3, the interaction of different gamma rhythms is predicted to create plasticity between L2/3 and L4. (B) In a more difficult task, such as a search task that requires context matching, moderate sensory input engages gamma rhythms in L4 that lock in frequency to L2/3. Sensory information is transmitted from L4 to L2/3. In contrast to A, L2/3 has a direct effect on L5/6 output. (C) Plasticity between E-cell populations in L4 and L2/3 (denoted by the larger green arrow) is predicted to recruit activity in L2/3 that can increase the output of L5/6.

时间模式输入的情况下，两者可以以具有重要功能意义的方式相互作用。时间模式输入的一个例子是 beta 频带的自上而下信号，特别是在特定注意力的背景下 (Fries 等人, 2001,2008;Saalmann 等, 2007; 博斯曼等人, 2012)。

我们可以从体外工作中获得特定注意的线索；尽管这些实验是在不同的物种 (啮齿类动物 vs. 猴子) 和不同的结构 (S2 和 A1 vs. 前额叶皮层和 V4) 上进行的，但这些实验和建模有助于明确哪些生理特征必须以类似的方式表现。下面描述的例子显示了如何从更高的结构向目标皮层的深层输入贝塔频率可以导致表层皮层的更多活动和更多的伽马功率；随着表层投射到皮层的其他部分，伽马节律与细胞组合的产生和保护有关，自上而下的信号如何有助于提高主要感觉区域的信噪比，并提供上述复杂感觉任务所需的“背景”活动就变得越来越清楚了。

当我们更仔细地观察目标结构中节律的生理学，beta 频率在自上而下信号中的相关性就变得更加明显。在 Roopun 等人 (2010) 的研究中，后者为 A1。在 A1 中，在胆碱能驱动的存在下，表层产生 gamma 节律，如上所述，而深层产生 beta 2(25 赫兹) 节律。参与 beta 2 节律的细胞主要是内在爆发 (IB) 兴奋性细胞和 LTS 抑制细胞，它们介导的抑制比 FS 中间神经元的抑制时间更长 (Otsuka & Kawaguchi, 2009)。当有胆碱能 (尼古丁) 驱动时，后者细胞是活跃的。这个子网络的固有 beta 频率共振允许 beta 频率中的自顶

向下信号在深层增加功率和同步，这是 S2 中 beta 频率输入的目标 (Roopun et al, 2010)。深层的活性通过上升纤维传递到浅层，在 L4 中产生缓慢衰减的抑制作用，在 L2/3 中激活 LTS 细胞。值得注意的是，深层活动的增强依赖于 beta 频率的相互作用，但这种增强的活动对其他层的影响本质上是进行性抑制，与 beta 频率没有内在联系。

建模工作 (Lee et al, 2013) 表明，在刺激存在的情况下，这种连接可以通过改变这些层的抑制来调节浅层的增益控制——正如上文在伽马节律生理学中所讨论的，如果 FS 种群以非常活跃的模式开始，来自深层 LTS 细胞对这些细胞的抑制可以增加 L4 中的伽马功率，从而增加从 L4 到 L2/3 的伽马输入。L2/3 内 LTS 细胞的激活在该层提供了类似的功能，防止局部 RS 细胞在 gamma 周期之间放电。因此，当自上而下的信号与深层网络发生共振时，表层会有更多的放电和更多的伽马功率。图 7 显示了与本讨论相关的层内部和层之间的连接。

这些想法适用于 Fries 等人 (2001) 的工作，在该工作中，猴子被训练对被关注或未被关注的刺激做出反应。在 Lee 等人的模型中，有两列，一列表示有参与刺激的输入，一列表示无参与刺激的输入。两者都接收相同的自底向上的输入，与参与的刺激相关联的列接收如上所述的自顶向下的 beta 输入。每个柱的深层向另一个柱的抑制细胞发送上升的兴奋纤维。在与注意相关的列中，模型在 L2/3 产生了更多的伽马节

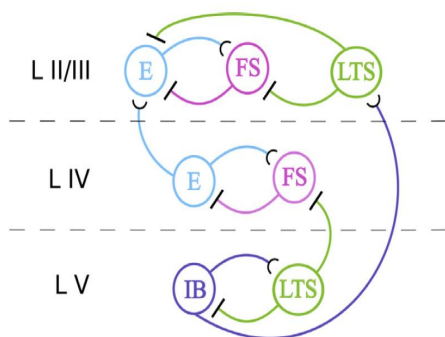


Fig. 7. Most relevant cell types and connections for the model of a single cortical column in Lee *et al.* (2013). E, a population of regular-spiking pyramidal neurons; FS, a population of FS interneurons; LTS, a population of LTS interneurons; IB, a population of IB pyramidal cells. All interneurons are inhibitory; all pyramidal cells are excitatory.

律和更多的活动，比在“无人注意”列中。建模模拟再现了 Fries 等人 (2001) 的观察结果，即伽马功率和同步随着选择性视觉注意的增加而增加，并解释了为什么 beta 频率信号不仅伴随选择性注意，而且有助于产生它的认知效应。

众所周知，胆碱能调节和注意力之间存在联系 (Gill *et al.*, 2000; 萨特等, 2005; Demeter & Sarter, 2013)。深层慢抑制 (LTS) 细胞在调节增益控制中的关键作用提示了这种关系的一种机制。如上所述，这些细胞是通过尼古丁受体激活的，这表明如果没有这种调制，增益控制可能会消失 (在模型中观察到的一种效应)。事实上，在降低尼古丁调节的病理中，也存在注意缺陷 (Martin & Freedman, 2007; Ohmura 等, 2012)。毒蕈碱调制还增加了对 LTS 细胞的调制——对深层 FS 细胞的毒蕈碱调制抑制了它们的放电 (Xiang 等人, 2002)，进一步释放了缓慢抑制的 LTS 细胞，从而进一步增强了增益控制。在体外实验中，胆碱能调节对增益控制的总体影响是明显的——只有在存在胆碱能输入的情况下，S2 中的 beta 活性才会在下游区域 A1 产生 beta 节律或 beta 相干性 (Roopun *et al.*, 2006, 2010)。

对生理学的关注也有助于解释胆碱能调节是如何通过弥漫性投射发挥作用的，它可以以选择性的方式发挥作用——深层尼古丁和毒碱调的变化改变了浅层对来自丘脑输入的反应，从而增强了这些柱对特定自上而下信号的响应。

3.2. Beta 1 节律和细胞簇的操作

与伽马节律 (见上文) 一样，经典贝塔带内的节律可以有不同的机制和模态峰值频率。一种特殊形式的 beta 节律特别有趣——在大鼠顶叶皮层 (S2) 中，但在感觉皮层中没有，在强烈兴奋之后的兴奋驱动减弱期间，可以看到 15 赫兹的节律 (beta 1)。强烈的兴奋 (实验上由凯因酸盐诱导) 通过锥体- fs 细胞相互作用在浅层产生伽马节律，通过 IB 细胞产生 beta 2 (25-Hz) 节律，并从 LTS 细胞获得缓慢的抑制反馈。[注意 S2 中 beta 2 节律的机制与上面讨论的 A1 不一样 (Roopun *et al.*, 2006)]。

当这种兴奋降低，深和浅层次开关频率 15 赫兹的机制已被证明涉及“串联”的节律——每个 beta 1 周期由一个肤浅的伽马周期 (FS 凌空抽射, FS 抑制的衰变，一连串的峰值和肤浅的锥体细胞) 其次是一个深层 beta 2 周期 (一个 LTS 凌空抽射, LTS 抑制的衰变，和一阵 IB 峰值) (克莱默等, 2008; Roopun *et al.*, 2008a,b) (图 8)。这个 beta 1 节律有一个有用的特性，即它可以在没有进一步输入的情况下继续进行 (不像上面描述的所有形式的 gamma 和 beta 2 节律)。它能这样做是因为节律的两个部分都是由前一个部分产生的抑制的反弹触发的。这种节律需要一定的驱动基线，当电压下降到一定程度时就会停止；当有足够的新动力将节律转化为浅伽马和深 beta 2 节律时，它也会停止。

已知 beta 1 节律与多种模式输入的协调有关 (von Stein 等, 1999; Senkowski 等人, 2008 年; Dean 等, 2012; Engel 等人, 2012)。这种顶 beta 节律的生理特性可以促进这种协调——在没有另一种节律的情况下，在上述标准伽马节律中创建的细胞组合不允许在空间上整合输入，除非输入在时间和强度上都很好地协调；否则，由兴奋的锥体细胞所产生的共同的反复抑制会通过另一种方式接收输入的兴奋细胞分流出去。

因此，允许这些伽马节律保护程序集免受干扰的相同属性使得通过增加或减去组件来操作它们变得困难。相比之下，这种 beta 1 节律可以“托管”细胞组合，在 beta 节律中产生伽马节律，细胞可以添加到 beta 节律中 (Kopell 等人, 2011 年)。本质的机制区别在于，在上述简单的伽马节律中，最易兴奋的细胞通过浅层内的快速反馈抑制抑制其他细胞。相比之下，

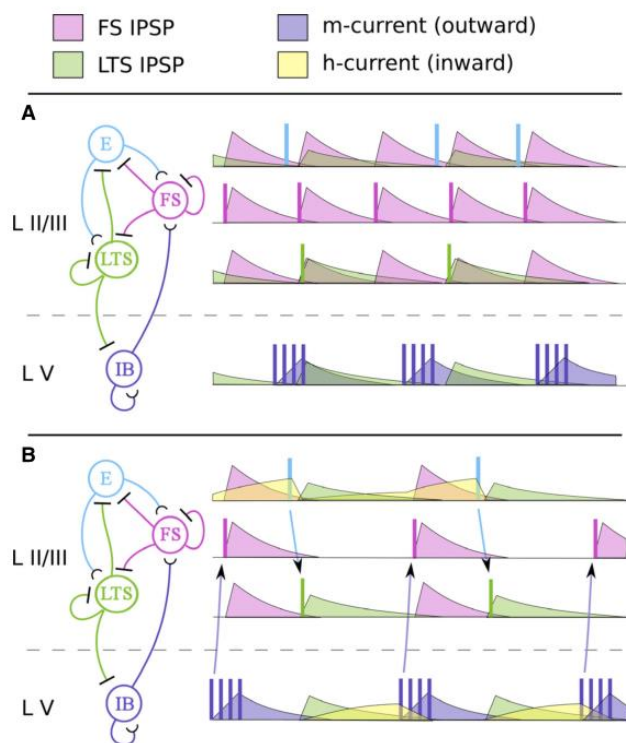


FIG. 8. Beta 1 rhythm emerges from concatenation of gamma cycles and beta 2 cycles. Left – circuit diagrams portraying relevant connectivity between superficial FS interneurons, LTS interneurons, regular-spiking pyramidal neurons (E), and deep-layer IB neurons. Right – dynamics of each population over time, vertically aligned and color-coded by cell type. Population spikes are portrayed as vertical lines. The time courses of synaptic and intrinsic currents are color-coded by current type. (A) Under heavy kainate drive, a column of the cortex generates coexisting gamma and beta 2 rhythms in the superficial layers and deep layers, respectively. Gamma rhythms are paced by the rhythmic production of FS IPSPs, and beta 2 rhythms are paced by the rise and decay of the M-current in IB neurons. (B) Under less drive and after plasticity, a column of the cortex generates a beta 1 rhythm that is coherent between superficial and deep layers. Owing to low drive, the H-current builds up in the E and IB populations during IPSPs. When each IPSP wears off, the excitation provided by the H-current triggers E or IB spikes, which, in turn, trigger LTS or FS spikes, respectively. FS and LTS create IPSPs in alternation, and beta 1 rhythms are paced by the concatenation of the gamma and beta 2 cycles.

在 beta 1 节律中，FS 中间神经元和抑制较慢的抑制细胞至少部分来自较深层的控制 (图 7)，减少或消除了表面层内的局部竞争。因此，来自深层的调制不仅可以改变放电速率，还可以改变细胞组件之间的竞争程度，从而允许后者被传入的活动所修改。

beta 1 节律也与决策证据的积累有关 (Tallon-Baudry et al, 2004; 唐纳等, 2009; 西格尔等, 2011; Spitzer & Blankenburg, 2011)，其中顶叶皮层被认为参与其中 (Huk & Shadlen, 2005; Kiani & Shadlen, 2009)。有可能，这种 beta 1 节律的生理学可以促进这种积累，如下所示。如上所述，beta 1 节律发生在输入之后 (在体外通过钾酸盐激发建模)，产生了表面伽

马振荡和深层 beta 2 振荡。这种频率切换需要可塑性，Kramer 等人 (2008) 将其建模为深层 IB 细胞之间逐渐增强的连通性。现在，假设大脑皮层的某一部分有持续的输入，就像随机点范式 (Mazurek et al, 2003)。当深层的相关细胞组合被反复激活时，这些细胞之间的可塑性可能会增加，相干性也会增加，从而允许相关柱产生的 beta 1 功率增加。事实上，Kramer 等人 (2008) 的模型显示，每当伽马节律爆发时，beta 1 功率就会增加，因此它可以被视为持续伽马功率的“积分”，类似于输入的积分 (Huk & Shadlen, 2005)，就像决策的“漂移-扩散”模型 (Deco 等人, 2013) 一样。目前尚不清楚 beta 1 能量的积聚如何转化为单个神经元的速率上升 (Wang, 2012)。然而，Canolty 等人 (2012) 最近的研究表明，贝塔能量和运动皮层的放电率之间存在任务依赖性的联系；这种 beta 节律不太可能具有相同的机制 (Yamawaki et al, 2008)，但可以与顶叶 beta 节律协调，甚至受其驱动。参见 Pesaran 等人 (2008) 的 beta 节律和决策。

4. 多重 BETA 节律的奥秘

我们在上面已经表明，在 beta 节律的生理学和在认知中的作用之间已经建立了一些联系。然而，beta 节律被归因于多种功能，其中许多功能尚未与机制或生理学联系起来。在这里，我们总结了这些功能，然后将重点放在基底神经节和丘脑 beta 节律的系统级模型上，这可能是绘制这些功能和生理学之间联系的第一步。

已经提出的 beta 节律功能包括——新皮层许多部分之间的协调 (Siegel 等人, 2012); 运动抑制 (Pogosyan 等, 2009); 维持现状 (Engel & Fries, 2010); 使用线索进行运动 (Leventhal et al, 2012); 运动规划 (Leocani et al, 1997); 语言处理 (Hanslmayr 等, 2009; 韦斯和穆勒, 2012); 表明是否有足够的证据做出决定 (Tallon-Baudry 等, 2004 年; 唐纳等, 2009; 西格尔等, 2011; 斯皮策和布兰肯伯格, 2011); 关注行动选择网络功能 (Courtemanche et al, 2003); 规则学习 (Buschman et al, 2012)。参见 Engel & Fries (2010) 对 beta 节律假说的综述。此外，人们注意到 beta 节律倾向于调节信号从高阶结构到低阶结构的变化 (Fries 等人, 2001, 2008; Buschman & Miller, 2007)。这些 beta

节律有不同的重叠范围——除了上面讨论的 beta 1 和 beta 2 节律 (分别在 12-20-Hz 和 20-30-Hz 范围内), 约 20 Hz 的频带与运动计划和控制有关。然而, 目前还不清楚为什么在这些频率范围内的节律应该对这些功能特别有用, 以及为什么如此多的功能与它们有关。

我们注意到, 文献已经描述了 beta 节律产生的许多不同机制, 包括前面讨论的 A1 和 S2 中 beta 2 节律的机制, 前面讨论的连接 beta 1 节律, 海马体中的“节拍跳过 beta”(Traub 等人, 1999; Olufsen 等人, 2003 年), 以及内嗅皮层的“牙周加倍 beta”(Pervouchine 等人, 2006 年), 以及以下提出的许多可能性。下面我们将重点讨论与皮质-基底神经节-丘脑 (CBT) 循环最相关的 beta 节律起源的假设 (不是相互排斥的), 尽管其他 beta 节律也可能与它们相互作用。根据前面的章节, 我们在潜在的功能影响的背景下考虑了皮层和皮层下结构的 beta 振荡。

基底神经节和运动皮层的 beta 节律可能在运动控制中最为人所知 (Brittain & Brown, 2013)。许多研究表明, beta 频段的去同步发生在皮层 (Devos 等人, 2006)、纹状体 (Sochurkova & Rektor, 2003)、丘脑下核 (STN) (Devos 等人, 2006)、白球内段 (GPi) (Broucke 等人, 2008) 和丘脑 (Klostermann 等人, 2007) 自主运动之前和期间。此外, beta 振荡已被证明在躯体运动皮层和肌肉之间是一致的 (van Ede & Maris, 2013)。beta 振荡在帕金森病中升高, 并与运动迟缓和僵硬等帕金森运动症状相关 (Kühn et al, 2006)。这导致了 CBT 循环中的 beta 节律是一种反动力学信号的理论 (Brown, 2006)。

然而, 最近的研究质疑 CBT 循环中的 beta 节律是否纯粹与运动相关, 并认为这种节律在正常情况下具有更大的认知作用。这将 CBT beta 节律纳入越来越多的证据中, 证明皮层下结构 (如基底神经节) 在认知中的功能作用 (Ding & Gold, 2013; Mitchell & Chakraborty, 2013; Weintraub & Zaghoul, 2013)。特别是 Leventhal 等人 (2012) 发现, 大鼠 CBT 循环中的 beta 节律并不是单纯因运动或感官输入而升高, 而是在使用提示指导自主运动时持续升高。这表明 CBT 循环中的 beta 节律可能涉及到更多的认知功能——感知、注意力、决策和/或工作记忆。下面是更多的例子。躯体运动皮层 (与基底神经节和丘脑高度相连的部分皮层) 中的 beta 节律与知觉决策有关, 可能反映了证

据的积累 (Donner 等人, 2009; Haegens et al, 2011)。躯体运动皮层中 beta 节律的抑制与触觉感知的增强有关 (Jones et al, 2010)。研究发现, 即使是对体感需求的预期也会降低皮层和肌肉中的 beta 节律, 而且肌肉 beta 力量的下降与运动准备和运动执行都无关 (van Ede & Maris, 2013)。CBT 循环中的 beta 节律也与工作记忆有关——丘脑内侧背核和前额叶皮层 beta 振荡之间的相干性与工作记忆相关, 两者都与基底神经节高度相关 (Parnaudeau et al, 2013)。更多例子请参见 Brittain & Brown (2013)。

为了理解上述所有观察的 beta 节律的功能含义, 识别 CBT 循环中各种 beta 节律的生理基础是很重要的。对 CBT 循环中 beta 节律产生的细胞和网络组成部分的特征描述, 应该可以为这个循环如何将输入转换为行为相关信号, 以及 beta 节律在这种转换中的作用提供急需的见解。生理学研究 and 计算模型表明, CBT 网络中有多个位点是 beta 节律的潜在产生者, 具有多种机制。即使在皮层内部, 也有多个 (非排他性的) 候选者。在卡巴醇和钾酸盐存在的情况下, 初级运动皮层可以诱发 beta 振荡 (在 ~27 赫兹时) (Yamawaki et al, 2008), 这表明初级运动皮层具有内在的网络连通性, 这是支持 beta 振荡产生所必需的。这些振荡产生于初级运动皮层的 L5/6 区, 依赖于 GABAA 受体传递和间隙连接 (与 AMPA 无关)。在啮齿类动物 A1 和 S2 的深层皮层也被发现产生 beta 振荡 (在 ~25 赫兹) (Roopun et al, 2006, 2010)。前者需要 AMPA 和 GABAA 受体, 而后者依赖于缝隙连接, 独立于化学突触。此外, 计算模型表明, beta 振荡可能在 S1 中产生, 作为对深层锥体细胞树突的同步 ~10Hz 输入的动态响应——前馈输入来自丘脑瓣部到深层树突, 反馈输入来自非丘脑瓣部 (或其他皮层区域) 到浅层树突 (Jones et al, 2009)。这一机制表明, 涉及皮层下结构的更大网络的协调对于 S1 中产生 beta 节律是必要的。

beta 振荡在帕金森病患者的 STN 中普遍存在 (Levy et al, 2002; Steigerwald et al, 2008), 提出了 STN 是否参与基底神经节 beta 节律的产生的问题。STN 和苍白球外段之间的相互连接已被研究为基底神经节 beta 节律的潜在来源。在有机培养中, STN 和 GPe 能够产生缓慢的振荡活性 (~1Hz), 显示了这两个相互连接的核的固有振荡能力 (Plenz & Kitai, 1999)。此外, 计算模型表明, 在帕金森病摄动的存在下, STN

和 GPe 可以有节律地晚振荡 (Terman 等人, 2002 年) 和 beta 频率 (Holgado 等人, 2010 年)。

最近, 有人认为纹状体具有内在的细胞和网络成分, 使其成为 CBT 网络中 beta 节律的生成器。在小鼠体内, 当胆碱能增强时, 纹状体中会出现稳健的 beta 振荡 (McCarthy 等, 2011 年)。计算模型表明, 中棘神经元 (MSNs) 中的突触 GABAA 电流与 MSNs 内固有膜 m 电流之间的相互作用对纹状体网络中 beta 节律的产生至关重要 (McCarthy et al, 2011)。这两种电流促进了 MSNs 之间的网络相互作用, 由于抑制后反弹峰值。这一机制在计算模型 (McCarthy 等, 2008, 2011) 和更数学的框架 (McCarthy & Kopell, 2012; Mitry 等人, 2013)。m 电流和/或 GABAA 电流受各种内在的 [例生长抑素 (Moore 等, 1988)、dynorphin (Madamba 等, 1999) 和神经类固醇 (di Michele 等, 2013)] 和外在的神经调节剂 (如麻醉剂和镇静剂 (Brown 等, 2010) 调节, 使该系统中 beta 节律的产生受到高度调节。此外, 由于 msnto-MSN gaba 能抑制随着 MSN 峰值率的增加而增加, 任何 MSN 兴奋性调节剂也将调节纹状体 beta 振荡。多巴胺和乙酰胆碱都可以调节 msn (Kreitzer, 2009), 这表明 beta 振荡可以上调或下调, 这取决于纹状体内这两种主要神经调节剂的水平。由于 beta 节律参与认知功能, 特别值得注意的是, 认知功能被许多直接和/或间接影响纹状体 msn 的神经调质所改变, 包括-多巴胺 (Jaber 等人, 1996)、乙酰胆碱 (Zugno 等人, 2013)、阿片 (Iordanova 等人, 2006)、b-肾上腺素能激动剂 (Beversdorf 等人, 2002) 和生长抑素 (Tuboly & Vécsei, 2013)。

纹状体产生的 beta 节律和对显著感官刺激的注意之间的一个有趣的联系可能存在于从丘脑到纹状体的投射中。显著刺激出现时的注意力转移被认为与丘脑的板内核有关 (Smith et al, 2009)。这些板内核强烈投射到纹状体上 (Smith et al, 2004)。Ding 等人 (2010) 最近的研究表明, 这些丘脑纹状体传入物通过它们对纹状体胆碱能中间神经元的作用来阻断皮质纹状体输入——模拟对显著感觉刺激的反应的丘脑纹状体输入会诱导纹状体胆碱能中间神经元的爆发峰值和暂停反应。如上所述, 计算模型表明, 由于胆碱能神经元的爆发而导致的纹状体乙酰胆碱水平的增加应该会在间接通路神经元中产生短暂的贝塔功率增加 (McCarthy 等, 2011 年), 这些神经元主要对乙酰胆碱产生反应,

兴奋性增加 (Benarroch, 2012)。这与 Leventhal 等人 (2012) 的发现一致, 即 beta 节律在显著提示 (即用于自主运动的提示) 后会升高。因此, 丘脑纹状体输入的行为效应模拟了对显著刺激的反应, 即重定向注意力和抑制正在进行的运动活动, 可能是通过纹状体回路中 beta 振荡的产生介导的。

尽管生理学和计算研究的结合已经提供了一些关于 beta 节律来源的貌似合理的想法, 但从这一点出发, 从机制上全面解释 CBT 循环中的 beta 节律如何调节认知和运动功能, 还有大量的工作要做。(前一节描述的结果暗示了新皮层 beta 节律的功能含义。) 这可能并不取决于 beta 节律的起源, 而是取决于它对基底神经节 (丘脑) 的主要输出结构的最终影响。计算模型表明, GPi 输出到丘脑的低频 (6 或 10 赫兹) 同步增加会降低丘脑的中继可靠性 (Rubin & Terman, 2004; Agarwal & Sarma, 2012) - GPi 节律性的增加会导致丘脑的相位抑制, 从而导致丘脑皮层细胞的破裂增加, 并降低对感觉运动输入的响应性 (Rubin & Terman, 2004)。模型模拟还表明, 当刺激频率为 25 Hz (在 beta 频率范围内) 时, 通过诱导丘脑较长时间的强 GPi 抑制, 对丘脑下核 (发送兴奋性投射到 GPi) 的深部大脑刺激会减少丘脑中继 (Rubin & Terman, 2004)。

Kane 等人 (2009) 的研究表明, 在丘脑网状核中, 在帕金森状态下, 主导局部场活动的是高频 (110-170 Hz) 而不是低频 (alpha 或 beta)。相反, 当患者接受多巴胺能药物治疗时, 会降低 STN 中 beta 振荡的功率 (Levy et al, 2002), 丘脑网状核中的神经元在 beta 频率范围内表现出增加的一致性。这就提出了一个问题: 基底神经节的 beta 振荡是如何在丘脑中转化的? 帕金森氏症中的神经调节和网络水平动力学的改变是如何改变正常的丘脑计算的? 尽管早期的工作为我们提供了重要的见解, 即在帕金森状态下, 通过丘脑的信息传递可能会被中断, 但其机制可能不像来自 GPi 的低频振荡诱导丘脑中的低频振荡那样直接。

另外一个重要的问题涉及到 CBT 循环中许多潜在在 beta 生成器的协调。在正常大鼠中, beta 节律的发作几乎同时发生在皮层、纹状体、苍白球和 STN (Leventhal et al, 2012)。人类皮层和基底神经节 beta 振荡也被证明是一致的 (Williams et al, 2002)。这与 beta 节律协调远程信息处理的想法是一致的 (Kopell 等, 2000; 西格尔等人, 2012)。生理学研究 and 计算模型的

结合可能会提出 beta 节律在这些多部位的协调机制，也阐明了使这种协调在信号和信息处理中发挥重要作用的生物物理和网络机制。

5. 总结

尽管大脑节律与所有形式的认知活动 (包括感觉和运动处理) 相关, 并出现在广泛的新皮层和皮层下结构中, 但它们在促进认知活动中的作用还远远不清楚。在这篇文章中, 我们支持这样的观点: **大脑节律的生理学基础有助于节律促进功能的方式**; 也就是说, 不仅仅是节律的频率很重要, 产生节律的机制也很重要。我们通过讨论伽马振荡如何过滤它们的输入, 以及相关的生理机制如何通过相干导致通信机制来证明这一点。在 A1 中讨论了 gamma 节律与多个 gamma 节律的更复杂的相互作用, 这些 gamma 节律作用于路由传入的信号, 并可能为网络的可塑性做好准备, 这对以后的处理很有用。这些例子说明了一个观点, 即从伽马节律机制中产生的局部动态行为可以被视为大脑通信的关键。

我们还关注 beta 和 gamma 节律之间的相互作用, 增加了另一层复杂性。在第一个例子中, 我们关注的是自上而下的 beta 节律, 以及传入的信号如何与提供上行抑制和兴奋的深层电路发生共振。通过 LTS 细胞提供的缓慢抑制过滤的上升信号, 改变了兴奋和抑制的平衡, 导致表层更多的伽马和更多的活动。这个例子说明了相互作用节律的一些微妙之处——振荡介导的相互作用 (在这种情况下, 深层细胞与 beta 频率输入共振) 可能具有非常显著的下流效应, 而这些下流效应与振荡本身无关 (在这种情况下, 在浅层产生强直抑制)。此外, 自上而下的 beta 信号对深层的影响取决于那些 LTS 细胞的尼古丁激活, 所以在没有胆碱能调节的情况下 (就像在无人看管的状态下) 会有不同的结果。更普遍地说, 这个故事说明了入射信号对目标 (在这种情况下, 是皮层的深层) 的影响在很大程度上取决于目标的动态状态。

第二个例子给出了一个不同的教训——在强烈的兴奋减弱后出现的 beta 1 节律表明, 节律可能是依赖于历史的。由此产生的 beta 1 节律具有特殊的生理特性 (通过反弹抑制依次激活深层和表层), 这有助于协调不同感觉模式和时间的输入。关于这种节律的动

态如何被调节以闸门、协调或组合细胞组合, 还有很多需要了解的地方, 这个故事可以被理解为认知功能中可塑性和节律的广泛开放研究的开始 (Stokes et al, 2013)。

最后, 我们论证了节律与认知功能研究的难度和进一步研究的必要性。我们关注的是大脑多个部位的 beta 振荡, 特别是皮质-基底神经节-丘脑环。我们描述了与这个频带相关的多种功能, 以及产生这个频带的多种潜在生理机制。由此提出的一个很大的问题是生理学和功能之间的联系; 为什么有这么多 beta 节律, 它们是否促进了不同但相关的计算? 对于这个问题, 答案才刚刚开始。例如, 我们没有研究时间模式输入对各种贝塔振荡的影响的工作, 这与伽玛振荡 (伽玛振荡本身仍在发展中) 所描述的工作是平行的。对基底神经节节律机制的研究远远少于对皮层或丘脑节律机制的研究。beta 节律是如何与更慢的节律协调的 (Dejean 等人, 2011 年) 还没有被很好地理解 [但参见 Carracedo 等人 (2013 年)]。当然, 对于所有其他频段, 人们可能会问类似的问题。

尽管节律绝不是大脑用来编码和协调信号的唯一机制 (Ainsworth et al, 2012), 但我们相信它们提供了重要的机制。这里讨论的最近的工作开始解开为什么这些动态与认知活动如此紧密相关的谜团。

6. 致谢

This work was partially supported by DMS-1042134 to N. Kopell, NIH5R01NS067199 to N. Kopell and C. Borgers, and DMS-1225647 to N. Kopell. We thank Mark Kramer and Howard Gritton for helpful conversations.

7. 缩写

CBT, cortico-basal ganglia-thalamic; CTC, communication through coherence; E-cell, excitatory fast-spiking cell; EEG, electroencephalography; E-I, excitatory-inhibitory; EPSP, excitatory postsynaptic potential; FS, fast-spiking; GPe, external segment of the globus pallidus; GPi, internal segment of the globus pallidus; IB, intrinsically bursting; I-cell, inhibitory

fast-spiking cell; IPSP, inhibitory postsynaptic potential; LTS, low-threshold spiking; MSN, medium spiny neuron; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PING, pyramidal-interneuron network gamma; STN, subthalamic nucleus.

8. 参考文献

- [1] Agarwal, R. & Sarma, S.V. (2012) The effects of DBS patterns on basal ganglia activity and thalamic relay. *J. Comput. Neurosci.*, 33, 151-167.
- [2] Ainsworth, M., Lee, S., Cunningham, M.O., Roopun, A.K., Traub, R.D., Kopell, N.J. & Whittington, M.A. (2011) Dual gamma rhythm generators control interlaminar synchrony in auditory cortex. *J. Neurosci.*, 31, 17040-17051.
- [3] Ainsworth, M., Lee, S., Cunningham, M.O., Traub, R.D., Kopell, N.J. & Whittington, M.A. (2012) Rates and rhythms: a synergistic view of frequency and temporal coding in neuronal networks. *Neuron*, 75, 572-583.
- [4] Akam, T.E. & Kullmann, D.M. (2012) Efficient “communication through coherence” requires oscillations structured to minimize interference between signals. *PLoS Comput. Biol.*, 8, e1002760.
- [5] Akam, T., Oren, I., Mantoan, L., Ferenczi, E. & Kullmann, D.M. (2012) Oscillatory dynamics in the hippocampus support dentate gyrus - CA3 coupling. *Nat. Neurosci.*, 15, 763-768.
- [6] Atallah, B.V. & Scanziani, M. (2009) Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition. *Neuron*, 62, 566-577.
- [7] Bartos, M., Vida, I., Frotscher, M., Meyer, A., Monyer, H., Geiger, J.R. & Jonas, P. (2002) Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 13222-13227.
- [8] Benarroch, E.E. (2012) Effects of acetylcholine in the striatum. Recent insights and therapeutic implications. *Neurology*, 79, 274-281.
- [9] Beversdorf, D.Q., White, D.M., Chever, D.C., Hughes, J.D. & Bornstein, R.A. (2002) Central b-adrenergic modulation of cognitive flexibility. *NeuroReport*, 13, 2505-2507.
- [10] Bichot, N.P., Rossi, A.F. & Desimone, R. (2005) Parallel and serial neural mechanisms for visual search in macaque area V4. *Science*, 308, 529-534.
- [11] B€orgers, C. & Kopell, N. (2003) Synchronization in networks of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity. *Neural Comput.*, 15, 509-538.
- [12] B€orgers, C. & Kopell, N. (2005) Effects of noisy drive on rhythms in networks of excitatory and inhibitory neurons. *Neural Comput.*, 17, 557-608.
- [13] B€orgers, C. & Kopell, N.J. (2008) Gamma oscillations and stimulus selection. *Neural Comput.*, 20, 383-414.
- [14] B€orgers, C. & Walker, B. (2013) Toggling between gamma-frequency activity and suppression of cell assemblies. *Front. Comput. Neurosci.*, 7, 33.
- [15] B€orgers, C., Epstein, S. & Kopell, N.J. (2005) Background gamma rhythmicity and attention in cortical local circuits: a computational study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 7002-7007.
- [16] B€orgers, C., Epstein, S. & Kopell, N.J. (2008) Gamma oscillations mediate stimulus competition and attentional selection in a cortical network model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 18023-18028.
- [17] Bosman, C.A., Schoffelen, J.M., Brunet, N., Oostenveld, R., Bastos, A.M., Womelsdorf, T., Rubehn, B., Stieglitz, T., De Weerd, P. & Fries, P. (2012) Attentional stimulus selection through selective synchronization between monkey visual areas. *Neuron*, 75, 875-888.
- [18] Brittain, J.S. & Brown, P. (2013) Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond. *NeuroImage*, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.084 [Epub ahead of print].
- [19] Brown, P. (2006) Bad oscillations in Parkinson’s disease. *J. Neural Transm. -Supp.*, 70, 27-

30.

[20] Brown, E.N., Lydic, R. & Schiff, N.D. (2010) General anesthesia, sleep, and coma. *New Engl. J. Med.*, 363, 2638-2650.

[21] Brücke, C., Kempf, F., Kupsch, A., Schneider, G.H., Krauss, J.K., Aziz, T., Yarrow, K., Pogosyan, A., Brown, P. & Kühn, A.A. (2008) Movement-related synchronization of gamma activity is lateralized in patients with dystonia. *Eur. J. Neurosci.*, 27, 2322-2329.

[22] Burns, S.P., Xing, D. & Shapley, R.M. (2011) Is gamma-band activity in the local field potential of V1 cortex a 'clock' or filtered noise? *J. Neurosci.*, 31, 9658-9664.

[23] Buschman, T.J. & Miller, E.K. (2007) Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315, 1860-1862.

[24] Buschman, T.J., Denovellis, E.L., Diogo, C., Bullock, D. & Miller, E.K. (2012) Synchronous oscillatory neural ensembles for rules in the prefrontal cortex. *Neuron*, 76, 838-846.

[25] Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M. & Knight, R.T. (2006) High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*, 313, 1626-1628.

[26] Canolty, R.T., Ganguly, K. & Carmena, J.M. (2012) Task-dependent changes in cross-level coupling between single neurons and oscillatory activity in mul-

tiscale networks. *PLoS Comput. Biol.*, 8, e1002809.

[27] Cardin, J.A., Carlen, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.H. & Moore, C.I. (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459, 663-667.

[28] Carracedo, L.M., Kjeldsen, H., Cunningham, L., Jenkins, A., Schofield, I., Cunningham, M.O., Davies, C.H., Traub, R.D. & Whittington, M.A. (2013) A neocortical delta rhythm facilitates reciprocal interlaminar interactions via nested theta rhythms. *J. Neurosci.*, 33, 10750-10761.

[29] Colgin, L.L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., Moser, M.B. & Moser, E.I. (2009) Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature*, 462, 353-357.

[30] Courtemanche, R., Fujii, N. & Graybiel, A.M. (2003) Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J. Neurosci.*, 23, 11741-11752.

[31] Dean, H.L., Hagan, M.A. & Pesaran, B. (2012) Only coherent spiking in posterior parietal cortex coordinates looking and reaching. *Neuron*, 73, 829-841.

[32] Deco, G., Rolls, E.T., Albantakis, L. & Romo, R. (2013) Brain mechanisms for perceptual and reward-related decision-making. *Prog. Neurobiol.*, 103, 194-213.