

Circuits and Mechanisms for Surround Modulation in Visual Cortex

Annual Review of Neuroscience

Vol. 40:425-451 (Volume publication date July 2017)
First published as a Review in Advance on May 3, 2017
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031418>

Alessandra Angelucci,¹ Maryam Bijanzadeh,¹ Lauri Nurminen,¹ Frederick Federer,¹ Sam Merlin,^{1,*} and Paul C. Bressloff²

¹Department of Ophthalmology and Visual Science, Moran Eye Institute, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84132; email: alessandra.angelucci@hsc.utah.edu, ma.bijanzadeh@gmail.com, larsnurminen@gmail.com, sammerlin7@gmail.com, freddieneuron@gmail.com

²Department of Mathematics, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84132; email: bressloff@math.utah.edu

Full Text HTML | Download PDF | Article Metrics

Permissions | Reprints | Download Citation | Citation Alerts

*Current address: Medical Science, School of Science and Health, Western Sydney University, Campbelltown, New South Wales 2560, Australia

<< Previous Article | Next Article >>



Related Articles | Journal Most Downloaded

Free Online Event

Brought to you by Annual Reviews, Knowable Magazine, and Future Tense

Insuring Our Uncertain Future

Tuesday, September 27 2022

视觉皮层中环绕调节的回路和机制

Circuits and Mechanisms for Surround Modulation in Visual Cortex

作者: Alessandra Angelucci,¹ Maryam Bijanzadeh,¹ Lauri Nurminen,¹ Frederick Federer,¹ Sam Merlin,^{1,a}, Paul C. Bressloff²
组织:

1. Department of Ophthalmology and Visual Science, Moran Eye Institute, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84132;

邮箱地址: alessandra.angelucci@hsc.utah.edu, ma.bijanzadeh@gmail.com, larsnurminen@gmail.com,
sammerlin7@gmail.com, freddieneuron@gmail.com,

2. Department of Mathematics, University of Utah, Salt Lake City, Utah 84132.

邮箱地址: bressloff@math.utah.edu.

时间: Annu. Rev. Neurosci. 2017. 40:425-51.

关键词: 纹状皮层, 初级视觉皮层, 纹状外皮层, 反馈, 水平连接, 循环回路

^aCurrent address: Medical Science, School of Science and Health, Western Sydney University, Campbelltown, New South Wales 2560, Australia.

Translated by Ke He, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [The Annual Review of Neuroscience is online at neuro.annualreviews.org](https://neuro.annualreviews.org)

文章结构大纲

摘要	1
第 1 章 引言	1
1.1 作为规范计算的环绕调节	1
1.2 环绕调节的功能	1
1.3 环绕调节的回路和机制是什么?	2
第 2 章 环绕调节的性质	2
2.1 环绕调节的时空性质及刺激-协调性质	2
2.2 远-近环绕调节	3
第 3 章 环绕调节的回路	4
3.1 前馈连接	5
3.2 水平连接	6
3.3 反馈连接	6
第 4 章 环绕调节的机制	10
4.1 一个基于环绕调节的 V1 模型: 工作假设	10
4.2 模型的生物背景合理性	12
4.3 模型预测	13
第 5 章 结论及需解决的问题	14
第 6 章 声明	15
第 7 章 致谢	15
第 8 章 参考文献	15

摘要

环绕调节 (Surround Modulation, SM) 是许多物种和感知方式中感觉神经元的基本特性。SM 是神经元接受域 (RF) 周围的刺激调节 (通常为抑制调节) 神经元对同时呈现在 RF 内刺激所呈现出的反应的能力, 这一特性被认为是感觉信息和重要感知功能的最佳编码的基础。了解 SM 的回路和机制可以揭示从老鼠到人类等动物感知皮层计算的基本原理。目前对这一问题的争论集中在是前馈回路还是皮质内回路产生 SM, 以及这是抑制增加还是兴奋减少所产生的结果。在此, 我们提出了一个基于理论和实验证据的工作假设, 即 SM 源于前馈、水平、反馈之间的相互连接及局部复发性连接, 这些连接通过突触机制包括抑制效果的增加和复发性兴奋的减少进行。特别地, 强而平衡的复发性兴奋和抑制回路在 SM 的计算中起着至关重要的作用。

第 1 章 引言

1.1 作为规范计算的环绕调节

自然视觉图像由许多空间分布的刺激组成, 这些刺激可以同时激活整个视网膜 (Retina)。然而, 历史上视觉神经生理学家已经描述了单个神经元对孤立的局部刺激 (Isolated local stimuli) 的反应。这形成对视觉神经元的感受域 (RF) 的经典定义, 即神经元受到最优参数的刺激时, 会引起尖峰反应的视觉区域 (Hubel & Wiesel 1959)。然而, 后来人们发现, 超出神经元 RF 的视觉刺激, 或同时呈现 RF 向内和向外的刺激, 会调节神经元对输入到 RF 内部刺激的反应。这种特性被称为环绕调制 (SM), SM 在自然视觉过程中很常见, 由于自然视觉刺激激活神经元的因素不是孤立的, 而是同时也其他刺激的影响, 因此 SM 也是视觉信息处理的一个组成部分。

在许多生物视觉系统的不同层, SM 都是视觉神经元的一个重要性质, 其中包括视网膜 (McIlwain(1964), Solomon 等 (2006)), 上丘 (Sterling & Wickelgren(1969), Goldberg & Wurtz (1972)), 侧膝状核 (LGN) (Levick 等人 (1972), Marrocco 等人 (1982), Solomon 等人 (2002), Bonin 等人 (2005), Sceniak 等人 (2006), Alitto & Usrey (2008)), 丘脑 (Chalupa 等人 (1983), Berman & Wurtz (2011)), 条纹或初级视觉皮层 (V1) (Hubel & Wiesel (1965), Blake-more & Tobin(1972), Maffei & Fiorentini(1976), Gilbert(1977), Nelson & Frost, 1978, Sceniak 等 (2001), Cavanaugh 等 (2002a), Van den Bergh 等 (2010), Angelucci 和 Shushruth(2013)), 以及纹外皮层 (Allman 等 (1985), Desimone 和 Schein(1987), Born 和 Bradley(2005))。SM 在所有的感知系统中均有描述, 包括听觉系统 (Knudsen&Konishi (1978), Sutterd 等 (1999))、体感系统 (Vega-Bermudez&Johnson (1999), Sachdev 等 (2012)) 以及嗅觉系统 (Olsen & Wilson (2008)) 等, 说明 SM 在感知过程中具有重要的作用。

1.2 环绕调节的功能

SM 的一个主要特性是, 与相似的刺激相比, 神经元 RF 内外的不同刺激 (例如, 源自不同方向的刺激) 通常会引起神经元更强的反应。这导致感觉刺激中不连续区域的神经元反应增强, 例如方向、运动或纹理不连续。这一观察结果促成了最初的观点, 即 SM 在视觉显著性和突出性 (Knierim & Van Essen 1992)、物体边界的感知 (Nothdurft 等人 2000) 和图形-背景分离¹(Lamme 1995) 中发挥了作用。然而, 其他研究人员观察到, 当小的、等向的、共线性排列的线段同时出现在神经元 RF 内外时, 会出现促进环绕效应 (Facilitatory surround effects)。这一观察结果表明 SM 也可以用于感知轮廓整合²(Kapadia 等人 1995 年, Polat 等人 1998 年, Field 等人 2013 年)。

SM 也在视觉信息处理的理论框架和自然刺激的高效编码中起到重要作用 (Barlow 1961, 1972)。根据这些理论, 自然图像包含强烈的空间和时间相关性 [即高冗余信息 (Field 1987)], 而 SM 可以减少神经元反应中的这些

¹ 图形-背景分离: 在视觉图像中, 基于对相似元素和不同元素的分组和分割, 将前景 (图) 和背景分离的感知能力。

² 轮廓整合: 从随机导向的线段背景中, 将轮廓共线线段进行分组和分离的感知能力。

冗余，增加反应稀疏性³。具有更少冗余和更稀疏的代码在神经元的处理中更有效，因为每个尖峰传递更多关于刺激的信息 (Olshausen & Field 1996, Schwartz & Simoncelli 2001, Vinje & Gallant 2002)。实际上在实验中也证明了 SM 可以降低成对神经元相关性并且增加其稀疏性 (Vinje & Gallant 2000, Haider 等 2010, Pecka 等 2014)。SM 的感知和高效编码理论并不相互排斥，例如，在 V1 中，SM 的冗余减少可以促进对对象边界 (Boundary) 的提取 (Nurminen & Angelucci 2014)(见下文 2.2 节)。

1.3 环绕调节的回路和机制是什么？

对 SM 机制的理解需要了解产生它的神经回路和突触机制，并有可能揭示感知系统计算的基本原理。对于产生 SM 的途径和机制，目前还缺乏共识。膝神经皮质前馈连接，皮层区域内的远程水平连接，以及皮质区域之间自上而下的反馈连接都涉及其中。此外，SM 的抑制作用 (环绕抑制) 是由抑制增加还是兴奋减少所导致的仍还存在争议 (Sachdev 等人 2012, Wolf 等人 2014, Miller 2016)。在本文中，基于理论和实验研究，我们提出了我们的工作假设，即前馈连接、水平连接和反馈连接都对 SM 有影响，但这些连接通过相同的机制在不同的时空尺度和不同的刺激属性中起作用，主要的机制包括局部抑制神经元和局部循环网络的抑制效果增加和刺激减少。我们将重点放在 V1 区域，SM 在该区域的研究最为广泛。

第 2 章 环绕调节的性质

2.1 环绕调节的时空性质及刺激-协调性质

一个好的 SM 模型必须说明它的主要特性。这些特性常见于许多物种，但在猫科动物和灵长类动物的 V1 中更广泛，通常使用半径不断增加的圆形光栅片 (图 1)，或光栅片局限于由环形光栅包围的射频，并系统地改变光栅参数。这些研究在 Angelucci & Shushruth (2013) 中进行了详细阐明，因此在这里仅作简要总结。

V1 中的 SM 主要表现出以下五个特性：

1. SM 在空间上是广泛的。在灵长类动物中，来自环绕 (促进和抑制) 的调节效应可以在远离神经元射频中心 12.5° (或更多) 的地方被激发，但调制强度随着距离射频的增加而减小 (Sceniak 等人 2001 年, Cavanaugh 等人 2002a, Levitt & Lund 2002 年, Shushruth 等人 2009 年)。

2. SM 被调整到特定的刺激参数。最强的抑制是由 RF 中或环绕相同的方向、空间频率、漂移方向和速度的刺激引起的，而较弱的抑制或促进是由正交参数的刺激引起的 (例如，正交取向的刺激或在相反方向漂移的刺激) (例如，正交方向的刺激或相反方向漂移的刺激) (DeAngelis 等 1994, Li & Li 1994, Sengpiel 等 1997, Walker 等 1999, Cavanaugh 等 2002a, Müller 等 2003, Webb 等 2005, Henry 等 2013, Self 等 2014)。重要的是，SM 的方向调节 (Orientation Tuning) 与记录的神经元的方向偏好无关：在 RF 和周围的等向刺激会产生最强的抑制，即使 RF 中的刺激不是在神经元所倾向的方向 (Sillito 等人 1995 年, Cavanaugh 等人 2002b, Shushruth 等人 2012 年)，当这样的刺激在 RF 中单独出现时就能引起神经元的反应 (Shushruth 等人 2012 年)。

3. SM 是对比相关的。当 RF 中的刺激具有高对比度时，环绕刺激会引发抑制效应 (DeAngelis 等人 1994 年, Levitt & Lund 1997 年, Sengpiel 等人 1997 年, Walker 等人 2000 年, Sceniak 等人 2001 年, Cavanaugh 等人 2002a, Nienborg 等人 2013 年)。但当它具有低对比度时则会起到促进作用 (图 1) (Sengpiel 等人 1997 年, Sceniak 等人 1999 年, Ichida 等人 2007 年)。此外，与高对比度时相比，在低对比度时，SM 在空间上更广泛 (Shushruth et al 2009)，方向选择性更弱 (Cavanaugh et al 2002b, HashemiNezhad & Lyon 2012)，具有延迟 (Henry 等人 2013)，并且施加更弱的抑制 (Cavanaugh 等人 2002a, Sadakane 等人 2006, Schwabe 等人 2010)。更一般地说，RF 和环绕的激活强度是最影响 SM 符号和强度的因素：当 RF 被强烈激活时 (例如，通过最佳方向和大小的高对比度刺激)，弱或强的环绕刺激会导致抑制；然而，当 RF 被弱激活时 (例如，通过一个低对比度或非最佳方向或大小的刺激)，弱环绕

³稀疏性：对一组固定的刺激作出反应时，对神经元放电率分布形状的刻画。具有高稀疏性的神经元对较小刺激有反应，因此该神经元具有高度选择性。

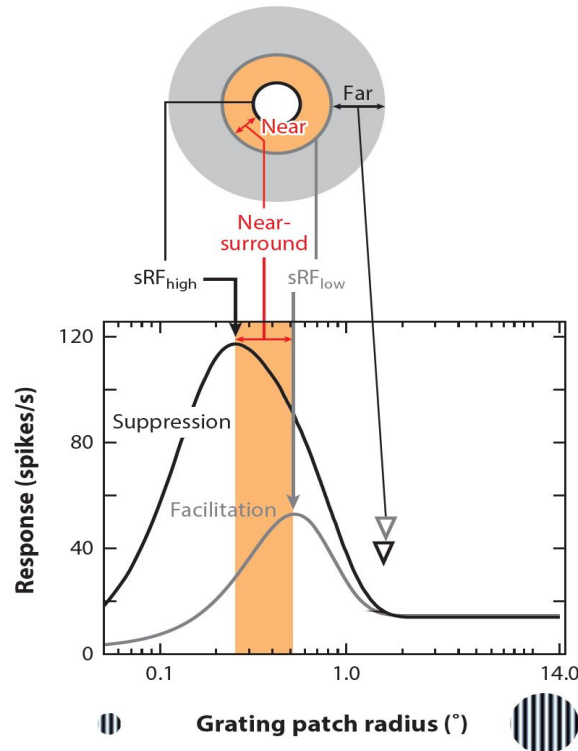


图 1: V1 中的空间求和及 SM。猕猴 V1 细胞对高对比度 (黑色曲线) 和低对比度 (灰色曲线) 半径递增的光栅斑的响应。细胞的反应均增加到一个峰值, 对应于 sRF 在高对比度 (sRF_{high} , 粗黑色箭头) 或低对比度 (sRF_{low} , 粗灰色箭头) 时的大小, 越过峰值, 随着刺激的延续, 细胞的反应被抑制到 RF 区域。在低对比度时, 尺寸调整曲线的峰值相对于高对比度峰值向右偏移。**近环绕**是 sRF_{high} 和 sRF_{low} 之间的区域 (橙色阴影)。对这一区域的刺激在高对比度时引起抑制, 而在低对比度时引起促进。**远环绕**是在近环绕之外的区域 (灰色圆环)。远端 SM 与近端 SM 表现出相似的对比度依赖关系。箭头表示环绕半径。顶部的图表是 sRF 和环绕的不同组成部分的示意图。图由 Shushruth 等人 (2009) 修正。

缩写: SM, 环绕调节; sRF, 求和感知域。

刺激 (例如, 通过一个小的、高对比度或低对比度的刺激) 可以引起促进 (Polat 等人 1998 年, Chen 等人 2001 年, Ichida 等人 2007 年, Shushruth 等人 2012 年), 而强环绕刺激 (例如, 通过一个大的、高对比度或低对比度的刺激) 会引起抑制。

4. SM 发展迅速, 动态及时。在环绕中, 抑制的最早组成部分是独立于各刺激方向的 (未调谐的抑制), 并且在许多 V1 神经元中可以在 RF 反应开始时 (0-ms 延迟) 发生 (Muller 等人 2003, Henry 等人 2013); 相反, 在 RF 和环绕 (调谐抑制) 中, 单向的抑制比正交定向的刺激更强, 并且相对于视觉诱发的 RF 响应的开始延迟约 10-30 ms (Bair 等人 2003) 和未调整的抑制 (Henry 等人 2013)。

5. 不同皮层层的 SM 特性不同, 这表明不同皮层层产生 SM 的回路和机制不同。具体而言, 从 LGN 和缺乏远距离的皮质内连接接受输入的 4C 层中, 其环绕域 (Surround Fields) 比其他层更小, SM 更弱, 也没有定向调谐。此外, 相较于比在晶核层, SM 在超晶核层 (4B 及以上) 中的方向调谐更强、更尖锐 (Sceniak 等人 2001; Ichida 等人 2007; Shushruth 等人 2009, 2013; Henry 等人 2013)。

2.2 远-近环绕调节

SM 的对比度依赖性的一个结果是, 在低刺激对比度下测量的 RF 大小比在高刺激对比度下测量的结果大 (Sengpiel 等人 1997, Sceniak 等人 1999)。该现象在图 1 中很明显, 与高对比度大小调整曲线的峰值相比, 低对比度大

小调整曲线的峰值向更大的刺激发生了偏移。我们将基于这些测量的 RF 大小称为高 (sRF_{high})¹或低 (sRF_{low})²对总的 RF，以区别于不同的 RF 大小测量(如 Angelucci & Bressloff 2006 所讨论的)，这可以是对比不变的 (Song & Li 2008)。如图1所示，对 sRF_{high} 和 sRF_{low} 之间区域的刺激在高对比度时引起抑制，而在低对比度时引起促进。我们称这个区域为近环绕，其外的区域为远环绕。

实验数据表明，这两个环绕区域(近环绕区域和远环绕区域)具有不同的时空和刺激调谐特性，由不同的电路产生，并可能服务于不同的认知功能 (Angelucci & Bressloff 2006, Nurminen & Angelucci 2014)。具体来说，V1 细胞中的近 SM 比远 SM 具有更强的抑制性 (Shushruth 等人，2009 年) 和更尖锐的方向调谐 (Hashemi-Nezhad 和 Lyon, 2012 年; Shushruth 等人，2013 年)，与人类观察感知对比，近 SM 和远 SM 的方向调谐相似 (Shushruth 等人，2013 年)。

我们 (Shushruth et al 2013, Nurminen & Angelucci 2014) 以前曾提出，近、远 SM 的不同调谐可能反映了自然图像中定向元素分布的统计偏差。在自然图像中，边缘方向和边缘之间的距离之间存在着统计关系，如果边缘方向相似，较近的边缘比较远的边缘更有可能属于同一物体轮廓 (Geisler 等人 2001)。因此，对于自然图像中发生概率较高的方向相似的邻近边缘，近环绕抑制更强，而对于发生概率较低的方向不同的邻近边缘，近环绕抑制更弱或更容易。与当前的高效编码理论 (见上文第 1.2 节) 一致，这种关系表明，通过抑制对最频繁出现的轮廓的响应，近 SM 增加了 V1 中神经代码的稀疏性 (Vinje & Gallant 2000, Olshausen & Field 2004)。此外，理论研究表明，自然图像中拉长的轮廓在 V1 型过滤器的响应中出现了较强的统计依赖性，而近 SM 减少了这些依赖性 (Schwartz & Simoncelli 2001)。为了支持这一假设，我们最近表明，自然图像中的统计相关性是关于方向和空间频率的结构，其方式类似于 V1 神经元和人类感知中 SM 的方向和空间频率调整 (Nurminen & Angelucci 2014)。其他一些研究也将 SM 和 V1 的神经元依赖关系联系起来 (Vinje & Gallant 2000, Vanni & Rosenstrom 2011, Coen-Cagli 等人 2012)。综上所述，通过增加神经对自然图像响应的稀疏性和降低 V1 神经元响应之间的统计相关性，较窄的近 SM 通道可以帮助视觉系统形成有效的自然场景表达。此外，当射频和环绕中的刺激之间的统计依赖性最强时，近环绕抑制最强 [即，对于邻近的等向边缘¹(Nurminen & Angelucci 2014) 并且属于同一对象的区域 (Coen-Cagli 等人 2012)]，近环绕抑制可能出现的一个感知函数是对象边界的分割。

相比之下，自然图像中的统计依赖性降低，并且仅对图像中远处位置的方向有微弱的依赖性，远 SM 对其强度和方向调整表现出类似的距离依赖性 (Nurminen & Angelucci 2014)。此外，远 SM 遵循自然图像中空间位移边缘的联合统计，调整方向广度较大，就像自然轮廓中较远的部分可以有广泛的方向分布一样 (Geisler 等人 2001)。因此，远 SM 抑制了 V1 对大多数定向刺激在远处的图像位置的反应，除非后者具有明显不同的方向 (即显著)。这一特性也可用于增强显著的远处视觉目标，以引导眼动和注意力 (Petrov & McKee, 2006)。

第 3 章 环绕调节的回路

一些回路可以在 V1 中产生 SM，目前的争论集中在这是通过皮质下 (在视网膜和 LGN 中) 产生还是通过 V1 内的水平连接、与 V1 的区域间反馈连接或两者同时作用产生。事实上，实验证据表明，前馈连接、水平连接和反馈连接都有助于 V1 中的 SM 的出现，但出现在不同的时空尺度(图2)和不同的皮层层。

前馈连接为 SM 提供了一个时间上快速且不调谐的成分，其很大程度上局限于 V1 细胞的 RF 或延伸到近环绕，并最先出现在 V1 输入层 4(猴子的 4C)。前馈成分很可能是在 V1 第四层 (4C) 中产生小、弱、未协调 SM 神经元的基底。水平和反馈连接确实在空间上为 SM 贡献了更广泛的调谐成分，它们产生于 4C 层之外，比 4C 中未调谐的 SM 产生的时间晚。此外，虽然水平和反馈电路都有助于产生近 SM，但只有反馈连接产生远 SM。下面，我们回顾一下支持这一假设的证据。

¹ sRF_{high} : Summation RF at High contrast: 在高对比度下 RF 的和。

² sRF_{low} : Summation RF at Low contrast: 在低对比度下 RF 的和。

¹等向边缘: Iso-oriented edges.

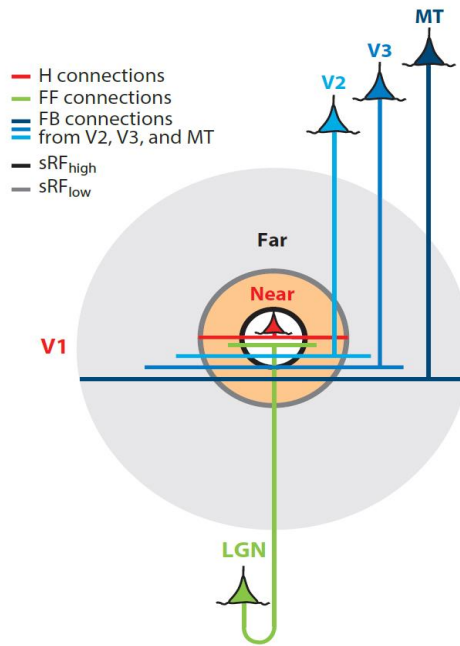


图 2: V1 中 SM 的假设电路。FF(绿色)、H(红色)和 FB(蓝色)连接都对 RF(白色区域)和近 SM(橙色阴影区域)有贡献,但只有来自 V2、V3 地反馈对远 sm(灰色阴影区域)有贡献,MT 区域的反馈对越来越远的包围区域有贡献。图修改自 Angelucci 等人 (2002)。

缩写: FB, 反馈; FF, 前馈; H, 水平; SM, 环绕调节; sRF_{high} 和 sRF_{low} : 分别在高对比度和低对比度下的求和感知域。

3.1 前馈连接

V1 遗传基因输入被认为是主要影响 V1 神经元 RFs 空间和调谐特性的原因 (Hubel & Wiesel 1962, Reid & Alonso 1995, Angelucci & Sainsbury 2006, Lien & Scanziani 2013), 但实验证据表明, 它们也影响 SM。首先, 视网膜神经节细胞¹(Solomon 等人 2006) 和 LGN 细胞 (Levick 等人 1972, Solomon 等人 2002, Bonin 等人 2005, Sceniak 等人 2006, Alitto & Usrey 2008) 均表现为 SM。由于 LGN 的 RFs 比 V1 的 RFs 小, 对于 V1 细胞来说, 即使是最优大小的刺激也会环绕 LGN 细胞, 从而抑制 LGN 细胞, 导致对 V1 的前馈刺激消退。其次, 对猫 V1 的药理学阻断 (这可能通过皮质内远程连接引起包围抑制) 并不能消除 V1 细胞的近包围抑制 (Ozeki 等人 2004), 这表明至少有一些抑制是遗传自 LGN 的。事实上, 在猫和灵长类动物中, LGN 中的 SM 和 LGN V1 层 (4/4C) 有相似的特性: 两者都是空间受限、弱抑制、未调谐的或具有较差的定向性 (Solomon 等人 2002; Webb 等人 2002; Bonin 等人, 2005; Ozeki 等人 2009; Shushruth 等人 2009, 2013), 表面 4/4C 层近 SM 可能遗传自 LGN 的 SM。相比之下, V1 超锥体层中的 SM 是明显的定向调节 (Hashemi-Nezhad & Lyon 2012, Henry 等人 2013, Shushruth 等人 2013), 因此不能从 LGN 继承, 而必须在皮质内产生, 且很可能在超锥体层中产生。此外, 在灵长类动物中, V1 层 4C 外的 SM 比 LGN 和 4C 外的 SM 在空间上更广泛, 远远超出了遗传物质传入的视觉主题传播 (Angelucci & Sainsbury, 2006)(图2), 再次表明在 V1 层 4C 外的 SM 有皮质内回路的贡献。

相较于猫科动物和灵长类动物, 老鼠中 LGN 传入反而有助于调节 V1 中的 SM。这是因为在小鼠中, 很大一部分 LGN 细胞具有定向和定向选择性 RFs (marshall 等人 2012, Piscopo 等人 2013, Scholl 等人 2013, Zhao 等人 2013), 定向调谐环绕抑制在第 4 层出现的速度与其他 V1 层一样快, 而且不需要完整的表层 (Self 等人 2014)。

¹视网膜神经节细胞: Retina ganglion cells.

3.2 水平连接

V1 的水平连接是长度单位为毫米长并在层内的轴突间映射，在许多哺乳动物物种的下层 2/3 层和第 5 层最为常见 (Rockland & Lund 1982, 1983; Gilbert & Wiesel, 1983)。它们所具有的特征，至少在 2/3 层 (它们的特征最广泛)，使其非常适合产生定向调谐近 SM，包括抑制调制和促进调制。首先，它们来自兴奋性锥体细胞，这些细胞水平延伸轴突，超出 RF 对应的维度，包括视觉主题范围，是 sRF_{high} 直径的 2-3 倍，与其近环绕的大小相称 (Angelucci 等人 2002 年)(图2)。其次，它们以兴奋性神经元和抑制性神经元为目标 (McGuire 等人 1991 年)。第三，至少在 2/3 层，它们沿着与连接细胞的方向偏好共线的空间方向轴优先连接具有相似方向偏好的神经元 (Ts'o 等人 1986, Gilbert & Wiesel 1989, Malach 等人 1993, Ko 等人 2011, Denman & Contreras 2014) (Bosking 等人 1997, Schmidt 等人 1997, Sincich & Blasdel 2001); 该特性有助于生成定向调谐 SM 和共线促进¹(Kapadia 等人 1995 年, Polat 等人 1998 年, Chisum 等人 2003 年, Shushruth 等人 2012 年)。与在超骨层中存在定向特定的水平连接相一致，在许多物种中，近 SM 在超骨层中比在核内层中更敏锐地调谐方向 (Hashemi-Nezhad & Lyon 2012, Shushruth 等人 2013)，并且，在灵长类中，定向调谐近 sm 在超骨层中出现的时间更早 (见第 3.3.1 节)。值得注意的是，计算模型揭示了特定方向的远程连接是生成定向调谐 SM 的必要条件; 然而，由神经元偏好方向所造成调节的独立性 (如第 2.1 节所指出的) 需要定向调节的环绕通路和局部循环网络的相互作用 (Shushruth 等人 2012; 也请参见第 4.1 和 4.3 节)。在微晶层 (Infragranular layers) 中较弱的 SM 调谐表明在这些层中较少定向的水平连接; 然而，我们缺乏关于在基层水平连接的功能组织的信息。

最近的两项关于小鼠光遗传学研究为 V1 内水平连接 V1 SM 提供了直接证据 (Adesnik et al 2012, Sato 等人 2014)，结果表明在小鼠中，定向 SM 不完全继承自 LGN。然而，我们认为，这些连接有助于调谐近 SM，而非远 SM。在哺乳动物中，水平连接的单突触程度不足以解释远环绕的空间程度 (Angelucci 等人 2002)。水平轴突的多突触链不太可能产生远 SM，因为它们的传导速度 (至少在表层) 太慢 (0.1-0.3m/s) (Grinvald 等人 1994, Bringuier 等人 1999, Girard 等人 2001, Slovins 等人 2001, 2002 年, Benucci 等人 2007 年) 无法解释 V1 细胞中快速发生的远 SM (10-30ms, 参见 2.1 节, 详细的讨论见 Angelucci & Shushruth 2013) 的出现，也无法解释人类感知 (Kilpelainen 等人 2007) 过程。仍有待确定的是，在散状层中的水平轴突是否具有更快的传导速度 (1 米/秒)(Girard et al 2001)，这可能解释这些层中的远 SM。然而，由于亚晶层中的远 sm 对取向的调节很差，所以在亚晶层中不太可能产生超晶层中的调谐远 SM。

3.3 反馈连接

在灵长类动物中，V1 主要从 V2、V3/VLP、V5/MT 和 V6/DM 区域接收区域间的反馈连接，这些区域来自于视网膜外皮层的 2/3A 和 5/6 层 (Kennedy & Bullier 1985, Perkel 等人 1986, Rockland & Virga 1989, Rockland 1994, Rockland & Knutson 2000, Galletti 等人 2001, Angelucci 等人 2002)，并主要终止于 V1 的 1-2A 和 5B-6 层 (Rockland & Pandya 1979, Federer 等人 2015)。反馈连接的特性很适合产生远处的 SM。首先，它们产生于兴奋性神经元，同时针对 V1 的兴奋性和抑制性神经元 (Gonchar & Burkhalter 2003, Anderson & Martin 2009, Zhang 等人 2014)，这使得它们既能促进也能抑制 V1 细胞的反应。第二，它们在空间上与 V1 细胞的远围共存，来自 V2、V3 和 MT 区域的反馈为 V1 提供了逐渐增大的反馈终末区域(图2)，平均分别相当于目标 V1 细胞 sRF_{high} 直径的 5、10 和 25 倍 (Angelucci 等人, 2002)。第三，反馈轴突传导信号的速度比 V1 内水平轴突快 10 倍 (2-6 米/秒)(Girard 等人 2001 年)，这使它们能够介导远期 SM 的快速发生 (见第 2.1 节)。

反馈连接的功能特异性是有争议的。在灵长类动物中使用敏感性差的前向追踪器 (氘化氨基酸、WGA-HRP 或第一代腺病毒载体) 或逆向追踪器发现，反馈轴突在 V1 中形成漫无目的的终止点，这些终止点没有方向性 (即它们与各种方向偏好柱接触)(Rockland & Pandya 1979, Maunsell & Van Essen 1983, Kennedy & Bullier 1985, Perkel 等人 1986, Stettler 等人 2002)。相比之下，使用更敏感的双向追踪器 (CTB、BDA) 的研究说明灵长类动物 V1 的集群和特定方向的反馈终止 (Angelucci 等人, 2002; Shmuel 等人, 2005)。然而，双向示踪剂标记的是往复通路，

¹共线促进 (Collinear facilitation): 由刺激近环绕线等向和共线对齐的 RF 的一条线所引起的神经元响应增强

因为它们既是顺向运输的，也是逆向运输的；因此，这些研究不能解决以下问题：标记的轴突终端集群是否反映了顺向标记的反馈终端、逆向标记的往复前馈通路的轴突旁路（已知是集群的）以及这两者都存在时的问题。

最近在神经解剖学标记方面的进展，基于病毒载体传递荧光蛋白的基因（Callaway 2008, Nassi et al 2015），使其有可能明确地和高分辨率地标记神经元。正在进行的解剖学研究，使用基于病毒的灵长类动物 V2-V1 反馈连接的前向标记可以揭示 V1 的集群和功能上的特定反馈连接。特别地，V2-V1 反馈似乎被组织成与不同的细胞色素氧化酶¹有关的平行通道，并与每个区间内不同的功能映射有关（Federer et al 2015）。特定方向的反馈连接很适合在上颅骨层产生调谐的远 SM。然而，后者在颅下层的调谐性较差，有必要进一步研究以确定对深层的反馈是否比对颅上层的反馈在功能上更有针对性。

总之，我们的假设是 SM 是由形成空间尺度连续性的多种连接所产生的，从 V1 中的前馈和水平连接开始，从 RF 外提供 SM，从越来越高的区域进行反馈，从越来越远的周围区域提供调制。因此，近 SM 是由所有这些连接类型产生的，而远 SM 只是通过来自 V2 和 MT 的反馈产生，其中来自 V2 的反馈提供了来自远环绕的最近区域的调制，来自 MT 的反馈来自远环绕的最远区域图2。此外，来自不同区域的反馈连接可能以刺激特定的方式调制 V1 响应，这取决于向 V1 提供反馈输入的特定皮层区域的功能。

3.3.1 对远近环绕刺激的不同层状处理方式

在灵长类动物中，巨细胞和细小细胞的基因皮质传入主要终止于第 4C 层，水平连接在第 2/3 层和第 5 层最为显著，反馈连接主要终止于第 1-2A 层和第 5B-6 层图3。人们可以利用这种皮层的特异性来推断出 SM 的电路。如果近环绕和远环绕的视觉信号确实是由不同的电路产生的，那么对近缘或远缘的刺激应该会在这些电路终止的层中唤起最早的后突触去极化 (Postsynaptic depolarization)。

M. Bijanzadeh, L. Nurminen, S. Merlin & A. Angelucci 测试了上述预测。使用线性电极阵列，他们同时记录了猕猴 V1 的所有层在由小的均匀黑色正方形刺激或静态环形光栅，在距离记录的 V1 列中神经元的聚集射频越来越远的地方闪烁所诱发的局部场势 (LFP)²。对于记录的神经元的射频之外的刺激，在没有同时射频刺激的情况下不会从记录的神经元中引起显著的峰值反应。因此，记录在中间非受刺激列的 LFPs 反映了仅由周围刺激引起的突触前输入活动和突触后阈下反应。为了将这些阈下响应定位到特定的层，这些作者将电流源密度 (CSD)³ 分析应用于 LFP 信号，并测量了跨层电流汇聚的起始延迟。电流汇是 CSD 中的负电压偏转，代表特定局部部位神经元的净去极化 (Mitzdorf 1985)。这些作者发现，当 RF 内闪现一个小方形刺激时，最早的电流汇聚发生在 4C 层，无论脑皮层输入终止于何处图4a。随着刺激逐渐远离射频，第 4C 层的 CSD 信号被延迟，靠近射频的刺激几乎同时在颗粒上层和颗粒下层诱发了最早的电流汇聚图4b，而较远的循环刺激在第 1 层和第 6 层诱发了最早的电流汇聚图4c。因为第 1 层和第 6 层是反馈连接的主要目标图3，这些结果表明，远环绕中的视觉信号通过反馈连接传递到中心列，因此远端 SM 由反馈启动。相比之下，近环绕的刺激通过多种连接类型传递到中心列，可能包括水平连接、层间连接和反馈连接，因为这些刺激几乎同时在所有层诱发阈下输入活动，膝状受体层 4C 除外。

Bijanzadeh 等人也衡量了由上述相同的环绕刺激引起的未调谐和定向调谐的近环和远环抑制尖峰反应的起始潜伏期，但在记录的 V1 列中与神经元聚合 RF 内的光栅刺激一起呈现。他们发现，未调谐的近环绕抑制最先出现在 4C 层，再次表明了基因皮质的贡献。调谐近环绕抑制首先出现在超颗粒层中，这表明它是由这些层中定向的水平连接 (可能是反馈连接) 产生的。远环抑制最先出现，且几乎同时出现在颗粒上层和颗粒下层，最后出现在 4C 层，该层缺乏水平和反馈连接，其神经元主要将树突限制在该层内。因为远环绕刺激在反馈受体层 1/2A 和 6 中唤起最早的阈下活动图4c，所以远环绕抑制颗粒上层和颗粒下层的峰值反应必须通过与这些层中的抑制细胞的反馈接触来启动。而表层的抑制性神经元通过与锥体细胞顶端树突上升至第 1 层的接触，可以抑制大部分层 (4C 和 6 层除外) 的锥体细胞。而 4C 层则可以通过层间连接从其他层继承后期远环绕抑制。

¹Cytochrome oxidase, 细胞色素氧化酶：一种线粒体酶，通常用于根据其特征的层状和柱状分布来识别皮层区域内的功能隔间

²Local field potential(LFP), 局部场势：细胞外记录低频电压信号；一般认为其产生于突触活动和阈下信号的神经元集合

³Current source density(CSD), 电流源密度：LFP 信号的二阶空间导数用于定位产生被测电位的电流源

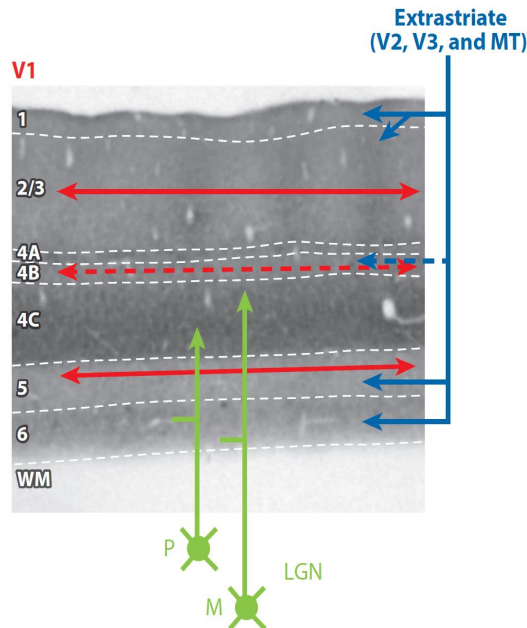


图 3: 前馈、水平和反馈投影的皮质特异性。在细胞色素氧化酶染色的 V1 pia-to-WM 切片上显示了基因皮质连接 (绿色箭头)、V1 内水平连接 (红色箭头) 和反馈连接 (蓝色箭头) 的主要 V1 层状末端。实线箭头表示密集传播, 虚线箭头表示传播较弱。白色虚线表示各层边界。

缩写: LGN, 外侧膝状核; M, 大细胞 LGN 输入; P, 细小细胞 LGN 输入; WM, 白质。

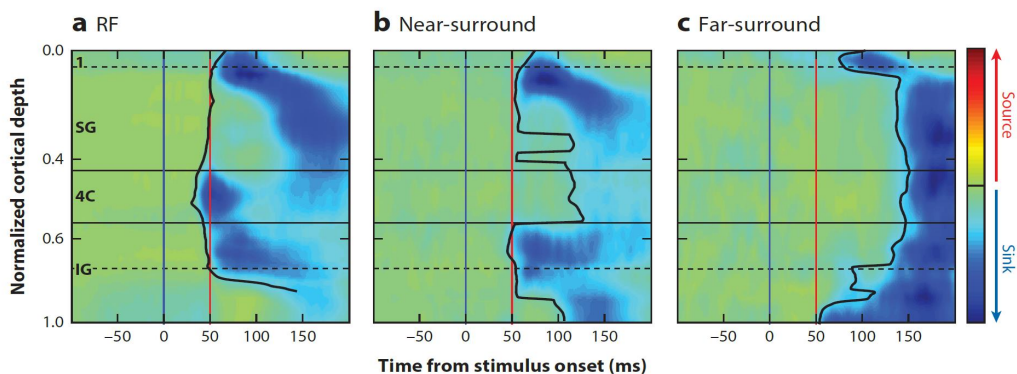


图 4: 由 RF、近环绕或远环绕刺激引起的 CSD 信号的起始延迟。基线校正 (z 评分) CSD 信号在 V1 层上的总体平均值, 通过 (a) 聚集 RF, (b) 近环绕, 和 (c) 记录的中央 V1 列神经元的远环绕。在平均之前, 每次穿透的 CSD 信号都进行半波校正以消除电流源, 然后进行归一化处理。黑色实线表示测量到的电流汇聚启动潜伏期, 蓝色和红色垂直线分别表示刺激启动时间和刺激启动后 50ms。水平线标志着皮质的主要边界。图修改自 M. Bijanzadeh, L. Nurminen, S. Merlin 和 A. Angelucci

缩写: 4C, 层 4C; CSD, 电流源密度; IG, 粒下层; 射频接受域; SG, 超粒层。

3.3.2 反馈连接的角色: 失活研究

一些研究探究了通过药物沉默或冷却纹外皮层使反馈连接失活对 V1 中 SM 的影响。这些研究得出了截然相反的结果。一方面, 一些研究发现, 在冷却灵长类动物 MT (Hupe 等人 1998) 或 V2 和 V3 (Nassi 等人 2013) 或猫的后颞叶视觉皮层 (推定与灵长类的下颞叶皮层相似) 后, 环绕抑制的作用减弱 (Bardy 等人 2009)。另一方面, 其他研究发现, 在对灵长类动物 V2 进行药物沉默 (Hupe 等人 2001)、冷却猫后颞叶视觉皮层 (Wang 等人 2010) 或光基因沉默小鼠扣带皮层 (Zhang 等人 2014) 后, 反应增益普遍降低, 而 SM 没有变化。

然而, 这些失活方法并没有选择性地干扰反馈神经元的活动, 而是影响了整个皮质区域的活动, 因此不能排除观察到的影响来自通过丘脑或其他皮质区域的间接通路。此外, 这些方法缺乏时间精确度 (作用在分钟到小时不等的时间尺度上, 而神经元作用在毫秒的时间尺度上), 不允许对失活水平进行精细控制, 因此排除了潜在

的更多生理相关操作，并留下了不同结果反映不同失活水平的可能性。

最近，Nurminen 等人 (2016) 利用光遗传学重新研究了 V2-to-V1 反馈连接在 SM 中的作用，与之前的失活方法不同，该方法允许选择性失活反馈神经元，并在毫秒时间尺度下对失活水平进行精细控制 (Zhang 等人, 2007)。这些作者通过将强度不断增加的绿色激光定向到 V1，同时记录光激活 V1 位点的神经元对尺寸不断增大的光栅刺激的反应，从而灭活 V1 表面 (但不是深层) 层的 V2 反馈终端 (图5a, b)。值得注意的是，来自 V2 的反馈失活预计主要影响来自近环绕和远环绕较近区域的 SM，但不影响远环绕最远部分的 SM，因为来自 V3 和 MT 的反馈 (它在空间上比来自 V2 的反馈更广泛; (图2)) 没有受到干扰。这些作者发现，在低光强下，V2 反馈失活导致大小调谐峰值向更大的刺激转移 (即射频尺寸的增加)，在约 50% 的细胞中，这伴随着峰值高度的增加 (图5c)。由于这种变化，射频内对刺激的反应减弱，更近端 (但不是大部分远端) 周围区域的周围抑制减弱 (图5c)。

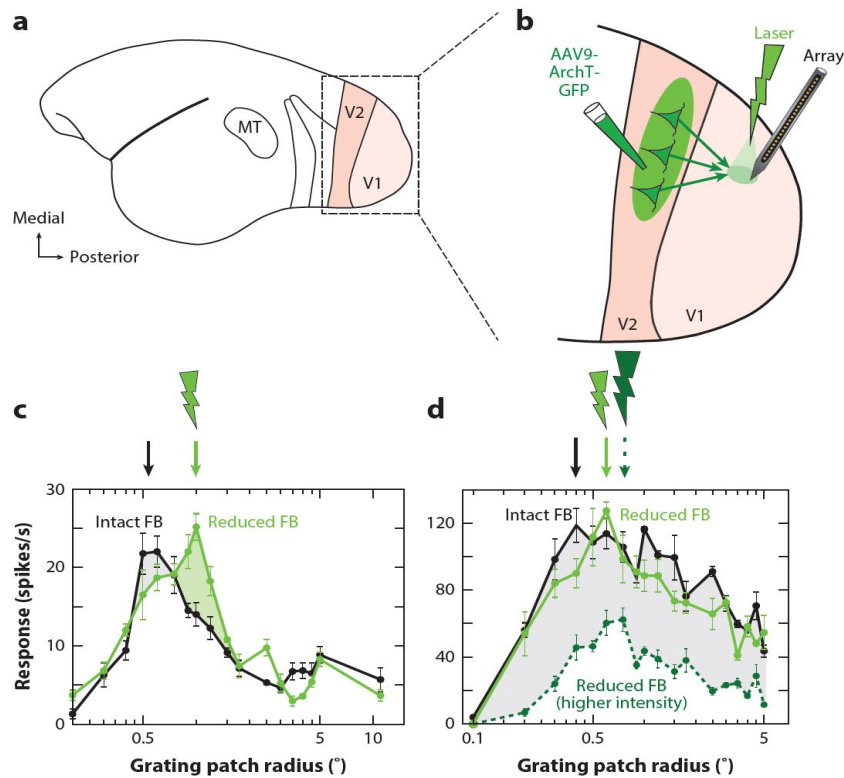


图 5: V2 反馈的光遗传失活影响 V1 神经元的感受域大小、环绕抑制和响应增益。(a) 绒猴大脑的侧面图。方形区域内的 V1 和 V2 区域的放大图显示在 b 中。(b) 失活范例。V2 区域被注射了表达抑制视蛋白 ArchT 和 GFP 基因的 AAV9。将表达 arch 的 V2 反馈端激光定位到 V1，同时在光激活位点使用线性电极阵列记录 V1 神经元的反应。(c) 一个 V1 细胞在完整 (黑色) 和减少 (绿色)V2 反馈活性条件下的大小调整曲线。灰色阴影区域强调了 RF 内部对刺激的反应减弱。绿色阴影区域强调了近端周围区域的反应增加 (抑制减弱)。(d) 使用两种不同强度的激光刺激 (虚线: 更高的激光强度) 测量的完整反馈 (黑色) 和降低反馈活性 (绿色) 的尺寸调谐曲线。其他约定见图 c。图由 Nurminen 等人 (2016) 修改。

缩写: AAV9, 腺相关病毒; FB、反馈; GFP, 绿色荧光蛋白。

相反，更高的激光强度导致对所有刺激尺寸的一般反应减弱 (图5d)，特别是在超颗粒层，那里的有效激光辐照度高于较深层。这一结果表明，在以往的研究中观察到的差异和变量效应可以归因于不同研究中获得的不同水平的反馈失活。

除了支持反馈在 SM 中的作用外，Nurminen 等人 (2016) 的研究还确定了反馈如何影响 V1 中的信息处理的细胞层面的基础 (即，通过调节射频大小、环绕抑制和响应增益)。值得注意的是，视觉处理中的几种自上而下的影响形式，如空间注意力，已被证明以类似的方式影响神经元反应 (McAdams & Reid 2005, Ito & Gilbert 1999, Roberts 等人 2007)，这表明这些影响是由对 V1 的自上而下的反馈调节介导的。

第 4 章 环绕调节的机制

在这里，我们提出了一个主要受理论建模启发的 SM 机制的工作假设，并根据最近的实验证据对该假设进行了评估。

上述回顾坚持如下观点：V1 中的 SM 是多种机制共同作用的。它由一个快速且空间受限的未调谐组件组成，出现在 4C 层，由于 LGN 细胞的环绕抑制，它从 LGN 继承而来。它还包括一个较慢和更广泛的调谐组件，出现在 4C 层之外，由水平和反馈连接与本地电路的相互作用产生。虽然在这些相互作用之下的特殊机制还未阐明，但是现有的理论研究和实验数据引导我们用应用性的模型描述这些机制。随着研究获得了更多关于抑制神经元的功能、连接和 SM 突触机制的数据，该模型有望得到修改和改进。目前，我们将这个模型视为一个正在进行的工作，用于指导实验设计，并且作为结果解释的理论框架。

4.1 一个基于环绕调节的 V1 模型：工作假设

我们首先描述模型结构，然后解释如何在模型中生成 SM。

4.1.1 模型结构

我们在猕猴 V1 的 2/3 层描述了一个方向调谐 SM 模型 (Schwabe 等人 2006, Shushruth 等人 2012)。在模型中，RF 环绕的刺激激活水平和反馈连接，这反过来又通过与兴奋性 (E) 和抑制性神经元的定向特异性兴奋性接触，调节中心 V1 超柱内¹的局部循环网络(图6a)。目前的模型包括两种类型的抑制神经元 (继 Bressloff & Cowan 2002 年之后)：局部 (I) 和篮状神经元 (B)。I 神经元接受来自定向超柱外的环绕输入 (水平和反馈)，只接触同一方向柱内的 E 神经元；因此，它们被调整为定向的。I 神经元的主要作用是将周围的抑制影响传递到中心柱 (侧抑制)。B 神经元接收方向特定的前馈、水平和反馈输入，并在同一超柱内的不同方向柱之间与自身和其他 E 和 B 细胞进行循环连接；因此，它们的方向调节能力很差。它们的作用是锐化柱内的定向调谐和平衡强的循环激励 (循环反馈抑制)。模型中的 E 神经元与自身以及其他 E 和 B 神经元之间也有广泛调优的局部循环连接。重要的是，该模型是在一种强烈的循环状态下运行的，并具有平衡的循环兴奋和抑制，这是基于理论和实验研究的假设，表明皮层在这种状态下运行 (见第 4.2 节)。第二个重要的假设是，I 神经元的反应相对于 E 和 B 神经元的反应是不对称的。这种不对称性是这样的：对于微弱的视觉输入，I 神经元不做任何反应，因此从周围到中柱的兴奋性输入增加了 E/B 神经元的反应，而对于强视觉输入，I 神经元是活跃的，来自周围的兴奋性输入抑制了 E 和 B 神经元的反应。在我们的模型 (Schwabe 等人 2006, Shushruth 等人 2012) 中之前的模型 (Lund 等人 1995, Somers 等人 1998) 一样，这种不对称被理解为 I 神经元比 E 和 B 神经元具有更高的阈值和增益(图6b)，但其他实现是可以想象的 (见第 4.2 节)。

4.1.2 模型中产生有向调谐环绕调节的回路和突触机制

环绕刺激引起水平活动、反馈活动或两者同时的增加，这反过来又导致与环绕刺激方向相匹配的中心列的 I、E 和 B 神经元的活动增加。由于 I 神经元比 B 和 E 神经元被水平和反馈连接更强烈地激活，E 神经元的初始抑制占主导地位，反过来，由于 E 和 B 细胞之间较强的循环连接，导致整个超柱内循环兴奋和抑制的减少 (因为 E 和 B 细胞提供整个超柱的循环连接)。抑制发生在 B 神经元抑制减弱的情况下，B 神经元的抑制抵消了刺激的减弱，因为激发从总体上来讲出现了净减少(图6c, d)。综上所述，该模型中的环绕抑制来自于 I 神经元抑制的主动增加，导致循环激励和 B 抑制的减少，由于强烈的循环机制，B 抑制在稳态时优于 I 抑制的增加(图6d)。

模型中的强循环机制对于解释实验观察结果至关重要，即无论记录的细胞的偏好方向如何，当中心和环绕在同一方向受到刺激时，环绕抑制最强 (Shushruth et al 2012)。这是因为当周围通路 (定向特异性的) 抑制向整个

¹超柱：Hypercolumn：V1 中的有向超柱是包含一整套有向偏好列的皮层区域

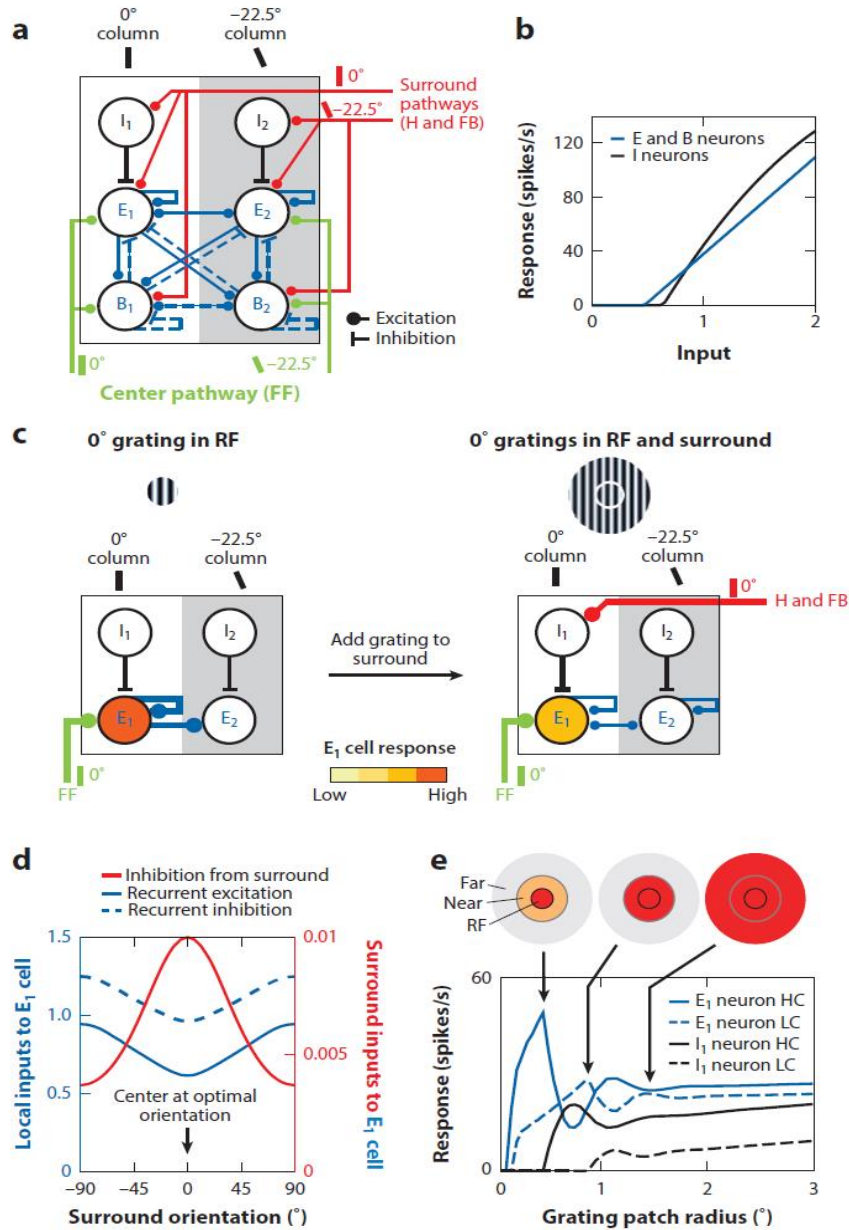


图 6: 猕猴 V1 2/3 层 SM 循环网络模型。(a) 网络结构。一个中心超列由 32 个循环连接的方向列组成，为简化描述，图中仅显示 2(首选 0° 和 -22.5° 方向) 个循环连接。每列均由兴奋性神经元 (E) 和两种抑制性神经元 (I 和 B) 组成。环绕通路 (红色) 是定向的，而局部循环连接 (蓝色) 是广泛调节的。来自第 4C 层的前馈投影 (绿色) 也是定向的，并接触 E 和 B 神经元，但不接触 I。(b) 模型中 E、B、I 神经元的输入/响应函数。(c) 定向调谐环绕抑制机制。图显示最影响 E1 细胞响应的中心刺激在最佳方向 (0°) 的细胞 E1(左) 和在 0° 方向 (右) 添加环绕刺激。在模型中，只描述了最影响 E1 细胞响应的相关细胞和连接。线粗表示输入强度。添加一个 0° 光栅环绕，通过环绕输入导致增加抑制 E1 细胞，这反过来导致更少的循环激励在超列，因为当一个中心刺激的 0°(其首选方向) 出现时，E1 再超列 (Hypercolumn) 提供最强的循环激励。(d) 当 RF 在细胞的最佳方向用中心光栅刺激时，E1 细胞的输入更倾向于 0° 的环绕方向。图中还展现了来自其他方向列的 E 神经元的局部重复输入 (蓝色实线曲线)，来自同一方向列和其他方向列的 B 神经元的局部重复输入 (负值)(蓝色虚线曲线)，以及来自环绕 (红色曲线) 的输入 (负值)。注意，环绕输入 (红色 y 轴) 比局部循环输入 (蓝色 y 轴) 小得多。(e) 模型中与对比度有关的空间总和。图中显示了高 (85%) 和低 (15%) 对比度下的尺寸调谐曲线。顶部的图标表示在尺寸调谐曲线的指示点激活 RF 和环绕的不同组件 (红色阴影)。图 a-d 修改自 Shushruth 等人 (2012); 图 e 修改自 Schwabe 等人 (2006)。。
 简写: B, 篮状抑制细胞; E, 兴奋性细胞; FB、反馈; FF, 前馈; H, 水平; HC, 高对比度; I, 局部抑制细胞; LC, 低对比度; RF: 接受域; SM, 环绕调制。

超柱提供最强的循环兴奋的中心定向柱中的 E 神经元时，中心超柱内循环兴奋的最大消退发生；这发生在任何刺激物的方向上，只要中心和周围刺激物是等向的即可。

模型中的 I 神经元反应不对称(图6b)解释了 SM 的对比度依赖性 [即, 低对比度下的促进作用和高对比度下的抑制作用 (见第 2.1 节)], 以及低对比度下 sRF 大小的扩大(图1)。在低对比度下, I 神经元是沉默的, E 和 B 神经元在达到 I 抑制的阈值并发生抑制之前, 可以在更大的刺激下整合兴奋信号(图6e)。当对 V1 的兴奋性反馈输入因光遗传学反馈失活而减少时, 同样的机制也可以解释 sRF 大小的扩大 (图 5c; 见 3.3.2 节; Nurminen 等人, 2016)。

4.2 模型的生物背景合理性

对比可用的实验数据, 我们评估了在模型中抑制性和连通性的角色。

4.2.1 抑制性神经元

模型 I 和 B 神经元分别具有老感知皮层生长抑素 (SOM) 和小白蛋白 (PV) 神经元中所描述的许多相同特性。与 PV 神经元相比, SOM 神经元表现出更强的定向选择性 (如模型中所示), 更弱的自发和诱发放电活性, 更长的响应延迟 (Ma 等人 2010)。它们对前馈激励的延迟反应, 以及它们优先接触锥体细胞的远端树突的突触 (Silberberg & Markram 2007, Ascoli 等人 2008), 其中水平和反馈兴奋输入更可能局限于局部 (Kisvárdy 等人 1986, McGuire 等人 1991, Anderson & Martin 2009, Petreanu 等人 2009), 表明 SOM 细胞与后到达的皮质内 (调节) 兴奋输入相互作用。最近关于光遗传学的研究直接证明了 SOM 神经元在老鼠 V1 水平和反馈介导的包围抑制中的因果作用 (Adesnik 等人 2012, Nienborg 等人 2013, Zhang 等人 2014)。然而, 粒上层和粒下层中的 SOM 神经元同时接触锥体和其他类型的抑制神经元 (Pfeffer 等人 2013, Jiang 等人 2015), 在 2/3 层中, 它们与锥体细胞的连接概率是与 PV 细胞的两倍, 并且, 从功能上讲, 2/3 层中 SOM 神经元激活的主要作用是抑制锥体神经元 (Xu 等人 2013)。在我们的模型中, 通过让 I 神经元只与 E 神经元连接, 这一点得到了简化(图6a), 但很明显, 未来的模型修改将必须包括 SOM-to-PV 连接。

在老鼠视觉皮层中, 与模型中一样, PV 神经元的定向调节能力较差 (Ma 等人 2010); 与其他 PV 和 E 神经元形成循环连接, 但不与其他抑制神经元形成循环连接 (反馈循环抑制¹)(Pfeffer 等人 2013, Jiang 等人 2015); 并参与平衡反复激励²以及中介前馈抑制和增益控制 (见 Tremblay 等 2016)。在我们的模型中, PV 神经元也用于锐化定向调谐反应; 然而, 对于 SOM (Wilson 等人 2012) 或 PV (Lee 等人 2012) 神经元发挥这一作用一直存在分歧。最近的研究表明, 这两种抑制神经元的特异性抑制功能可以是灵活的, 并依赖于神经元的响应模式、神经元细胞参与网络的属性以及视觉刺激和刺激方式的性质 (El-Boustani & Sur 2014, Lee 等人 2014, Seybold 等人 2015, Phillips & Hasenstaub 2016)。

I 模型神经元比 E 和 B 神经元具有更高的阈值和响应增益, 因此对弱 (如小对比度或低对比度) 视觉刺激的响应比 E 和 B 神经元更弱(图6b), 这解释了 SM 的非线性变化。一方面, 与我们的模型相比, 第 5 层 SOM 神经元的峰值阈值较低, 但其他层 SOM 细胞的各种其他生理响应特性已被描述 (Kawaguchi & Kubota 1997, Ma 等人 2006, Xu 等人 2013)。另一方面, SOM 神经元表现出其他特征, 如突触增多和大 RF 尺寸, 这可能为它们提供了模型中所需的响应不对称, 以解释 SM 的非线性变化。具体而言, 与 PV 神经元相比, SOM 神经元具有较慢的膜时间常数, 并有利于兴奋性输入 (Reyes 等人 1998, Kapfer 等人 2007, Silberberg & Markram 2007), 这导致重复刺激时反应的延迟并增加峰值概率。与 PV 和锥体神经元相比, 这些特性导致 SOM 神经元的聚集较慢, 并允许它们累积兴奋性突触后电位 (EPSPs) 并产生超线性反应 (类似于 I 神经元; (图6b))。此外, SOM 神经元的 RFs 比 PV 和锥体神经元大得多; 因此, 类似于 I 神经元(图6e), 与 PV 和锥体神经元相比, 小刺激在 SOM 神经元中引起的反应较弱, 而大刺激在 SOM 神经元中引起的反应最大, 进而导致 PV 和锥体神经元中的抑制 (Adesnik 等人 2012)。

¹反馈循环抑制: Feedback recurrent excitation.

²平衡循环刺激: Balancing recurrent excitation.

4.2.2 非对称抑制的替代机制

我们的模型利用高阈值/增益 I/SOM 中间神经元解释了 SM 的非线性变化。相反，在 Rubin 等人 (2015) 的模型中，SM 的非线性变化是通过一种基于皮质神经元超线性输入/输出 (I/O) 函数的完全不同的机制实现的 (Priebe & Ferster 2008)，这导致 I/O 函数的增益随着突触后活动的增加而增加。对于弱刺激，神经元是弱耦合的，它们的输入是由外部驱动主导的，因此多重刺激增加了超线性。对于强刺激，网络中的刺激或抑制占主导地位，强循环激励变得不稳定，但循环反馈抑制使其稳定 (抑制稳定网络或 ISN)，在很大程度上抵消了外部输入，导致多个出现的刺激的次线性总和 (即包围抑制)。因此，随着输入驱动的增加，网络由抑制作用所主导。Rubin 等人的模型 (2015) 当前的局限性在于其仅考虑了一类神经元 (类似于我们模型中的 B 神经元)，因此无法解释我们的模型中的一些特征，而这些特有的性质和功能是由两类抑制性神经元所引起的 (如接下来的 4.3 章)。然而，将 SOM 神经元并入 ISN 模型应该是很简单直接的 (Ken Miller)。尽管 SM 非线性变化的精确机制仍是假设的，但这并不影响我们模型的主要基础假设，即各种形式的环绕抑制是皮层网络在强循环和平衡状态下运行的结果，是多种类型的中间神经元和前馈、水平和反馈连接的组合。

4.2.3 连通性

在我们的模型中，水平连接和反馈连接的空间尺度、传导速度和定向特异性基于第 3 章中回顾的实验数据。与模型中一样，在现实生活中，从颗粒层到 2/3 层的前馈连接接触 PV 和兴奋性细胞 (前馈抑制)，但不接触 SOM 神经元 (Dantzker & Callaway 2000, Gonchar & Burkhalter 2003, Adesnik 等人 2012)。在模型中，反馈连接接触兴奋性及所有神经元，周围抑制是由 SOM 神经元活性的增加引起的；这与老鼠的实验数据一致，表明从扣带皮层靶兴奋性神经元和所有三种主要类型的抑制神经元 [PV、SOM 和血管活性肠肽 (VIP)] 到 V1 的反馈连接，反馈介导的包围抑制主要通过 SOM 神经元的接触发生 (Zhang 等人 2014)。水平连接已被证明可以同时接触兴奋性神经元和 SOM 神经元，但更强烈地激活 SOM 神经元 (Adesnik 等, 2012)。然而，还需要更多详尽的研究来确定 V1 中的水平连接是否也针对其他类型的抑制神经元；因此，在我们的模型中，我们假设反馈和水平连接的目标是相同的细胞类型。未来的模型扩展将需要包括更多的抑制神经元类型，特别是 VIP 神经元，这是反馈连接的主要目标 (Gonchar & Burkhalter 2003, Zhang 等人 2014)。此外，目前尚不清楚 SOM 神经元在多大程度上参与了循环网络，因为它们不受太多来自其他 SOM 和 PV 神经元的抑制，但它们确实接触 PV 和 E 神经元；因此，未来的模型扩展将需要探索这两种神经元类型 (PV 和 SOM) 的不同属性如何不同地影响循环相互作用和皮层动力学。最后，该模型将需要包括多个皮层，并使用皮层的特定回路解释 SM 的皮层差异。

4.3 模型预测

我们的模型在刺激和抑制平衡的强循环状态下运作。这是因为皮层神经元嵌入循环网络中，理论和实验证据表明，强烈的循环反馈抑制塑造了皮层的运作模式 (Wolf 等 2014)。从理论上讲，循环反馈抑制对于稳定循环刺激是不可或缺的，循环刺激有助于放大特定的输入模式并产生持久的活动 (van Vreeswijk & Sompolinsky 1996, Bressloff 等人 2001, Bressloff & Cowan 2002)。实验证据表明，局部抑制连接是强而密的 (Fino & Yuste 2011, Hofer 等人 2011, Isaacson & Scanziani 2011)，只有当皮层在强而平衡的循环连接状态下运行 (Marino 等人 2005, Ozeki 等人 2009, Stimberg 等人 2009, Shushruth 等人 2012, Chariker 等人 2016)，才能解释一些基本的皮层反应。

强而平衡的循环网络，例如我们的模型或者 Rubin 等人提出的 ISN 模型 (2015)，均在循环刺激和抑制的阈值强度之上做出了重要的预测，对抑制性细胞的增加驱动造成了稳定状态下刺激性和抑制性细胞放电率的减少 (4.1 章)。因此，当细胞被环绕抑制时，E 细胞收到的复发性兴奋和抑制都有望减少 (图 6d)。在我们的模型中，这种兴奋和抑制的减少是由 I/SOM 神经元活性的持续增加引起的，这导致了 E 神经元最初的抑制增强，随后的反复兴奋和 B 抑制减弱。如果 SOM 神经元是循环网络的一部分 (如 Rubin et al 2015 的模型)，则 SOM 活性的增加可能是短暂的；但如果 SOM 神经元不是循环网络的一部分 (如我们的模型)，则 SOM 活性的增加可以持续 (如 Adesnik et al 2012 所示)；无论如何，由于强烈的周期性，在我们的模型中，稳定状态下的周期性兴奋和抑制的减少优于持续 I/SOM 增加的抑制 (图 6d)。

该模型预测，细胞内记录(即，不针对皮层定向图中的特定神经元类型或区域)应该显示在大多数记录的细胞(即 E 和 B 神经元，但不包括 I 神经元)中，稳定状态下兴奋和抑制的净减少，但仅在一小部分记录的细胞中可以观察到 IPSPs、EPSPs 或两者的额外短暂增加。这是因为环绕通路以一种定向特异性的方式与中心的 E1、I1、A 和 B1 神经元接触(即中心列的神经元倾向于与刺激激活的环绕通路相同的方向;见图 6);因此，周围皮层的激活导致 E1 和 B1(而不是 E2 和 B2)神经元中 EPSPs 的短暂增加，I1 神经元中 EPSPs 的持续增加，E1 神经元中抑制性突触后电位(IPSPs)的短暂增加。

麻醉猫和老鼠的细胞报告了各种不同的影响，与这些模型的预测一致。Ozeki 等人(2009)测量了猫 V1 细胞对漂移中心环绕光栅响应的 EPSPs 和 IPSPs。在大多数记录的神经元中，他们发现稳定状态下兴奋和抑制减弱，这不能用 LGN 输入的抑制来解释;此外，EPSPs 和 IPSPs 的下降在一小部分细胞(如我们模型中的 E1 细胞)中出现了暂时性的抑制增加(持续 30-50 ms)，而 EPSPs 和 IPSPs 的下降在一小部分细胞中同时出现。Sato 等人(2016)将水平网络的光遗传激活与小鼠 V1 细胞的细胞内记录相结合，这些细胞的射频内呈现光栅。他们只发现兴奋和抑制减弱，在少数细胞中，EPSP 在此之前有短暂的增加;他们没有发现抑制的短暂增加，可能是因为他们只记录了 10 个细胞。相比之下，Haider 等人(2010)记录了猫 V1 中已识别的规则棘突锥体细胞和快速棘突(假定为抑制性)神经元的细胞内，同时向细胞的 RF 和环绕呈现自然电影。通过在刺激呈现时间内平均 IPSP 和 EPSP 振幅，他们发现在锥体细胞中，相对于单纯 RF 刺激，IPSP 平均振幅增加，但 EPSP 平均振幅不变。然而，它们的记录痕迹显示，在刺激呈现时间内，EPSP 和 IPSP 都有波动，IPSP 的大幅增加通常对应于 EPSP 的大幅减少(例如，见 Haider 等人 2010 年的图 2)。相比之下，抑制神经元对周围刺激的响应具有更大的 RF，并增加其峰值速率(行为与 Adesnik 等人 2012 中的 SOM 神经元类似)，可能导致锥体细胞中 IPSP 振幅增加。

尽管 Ozeki 等(2009)和 Haider 等(2010)的研究都强调环绕抑制依赖于局部皮质内抑制，但他们对抑制增加是短暂的还是持续的存在分歧。这些研究的不同结果可能是由于所使用的刺激物不同。Ozeki 等人(2009)和 Sato 等人(2016)使用的光栅刺激是时空窄带的，因此只激活有限的定向特异性神经元群体，更难从 E1 神经元(周围刺激预计会引起 IPSPs 增加的细胞)中盲目记录，并导致更一致的调制类型(抑制)。相比之下，Haider 等人(2010)使用的自然薄膜是宽带的，激活了多个定向柱中更大数量的神经元，因此增加了 E1 神经元记录的概率(并观察到增加的 IPSPs)。然而，目前尚不清楚为什么 Haider 等人(2010)未能观察到 EPSPs 和 IPSPs 的减少，而这在其他两项研究的稳态中观察到，也正如循环模型所预测的那样。一种可能性是，自然图像刺激使皮层处于持续变化的短暂状态，在这种状态下，细胞不断受到某些帧的促进，受到另一些帧的抑制，并被另一些帧所改变(Sachdev 等人 2012)。

第 5 章 结论及需解决的问题

我们已经提供了理论和实验证据，支持皮层中的 SM 是由前馈、水平和反馈电路组成的复杂网络与强而平衡的局部循环连接相互作用而产生的概念。要进一步验证这一假设，需要对特定的电路类型进行选择性的光遗传操作，特别是在高等物种中，并记录已识别的神经元类型和特定地图位置的突触后反应。

许多问题仍未得到解答。一个需要进一步探索的问题是来自不同领域的反馈连接的不同功能角色，以及它们如何不同地影响 SM。此外，我们还需要更好地理解 SM 皮层特性背后的电路和机制。回答这些问题需要了解水平回路和反馈回路的突触和功能组织，以及这些回路针对的细胞类型在 V1 层之间是如何变化的。此外，我们需要了解高等哺乳动物中不同抑制神经元类型的连通性和功能作用，因为尚不清楚从小鼠研究中获得的见解在多大程度上可以转化为猫和灵长类动物(例如，Wilson et al 2017)。病毒技术在高等物种上的应用(Dimidischstein 等，2016)和光遗传学(例如，Cavanaugh 等，2012, Gerits 等，2012, Nurminen 等，2016)以及产生转基因猕猴的可能性(Okano 等，2012)将为解决这些挑战开辟新的途径。作为未来研究的一般建议，需要努力使用循环网络模型，比如我们在这里提出的模型，来指导实验并解释实验结果。皮质神经元嵌入动态的非线性循环网络中。与线性前馈网络相比，这种网络可以表现出各种各样的复杂行为，包括多尺度振荡、多稳定性、混沌动力学(对初始条件的敏感性)和持久的瞬态。在生理参数(分岔)或光遗传操作的微小变化下，动力学也会表现出戏剧性的变化。这种复杂的现象往往会产生反直觉的结果，只有建模才能帮助解释。

第 6 章 声明

作者没有任何附属机构、会员、资金或财务持股可能会被认为影响本审查的客观性。

第 7 章 致谢

We thank Drs. Hillel Adesnik, Kenneth Miller, and Robert Shapley for useful discussions and comments on the manuscript. This work was supported by the National Institutes of Health (National Eye Institute grants R01 EY019743 and R01 EY026812 and National Institute of Neurological Disorders and Stroke BRAIN grant U01 NS099702 to A.A.), the National Science Foundation (grants IOS 1355075 and EAGER 1649923 to A.A. and grant DMS-1613048 to P.C.B.), the University of Utah Research Foundation (seed grant 10040877 to A.A.), the University of Utah Neuroscience Initiative (seed grant to A.A.), a grant from Research to Prevent Blindness to the Department of Ophthalmology, University of Utah, and a postdoctoral fellowship from the Ella and Georg Ehrnrooth Foundation to L.N.

第 8 章 参考文献

- Adesnik H, Bruns W, Taniguchi H, Huang ZJ, Scanziani M. 2012. A neural circuit for spatial summation in visual cortex. *Nature* 490:226–31
- Alitto HJ, Usrey WM. 2008. Origin and dynamics of extraclassical suppression in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *Neuron* 57:135–46
- Allman J, Miezin F, McGuinness E. 1985. Stimulus specific responses from beyond the classical receptive field: neurophysiological mechanisms for local–global comparisons in visual neurons. *Annu. Rev. Neurosci.* 8:407–30
- Anderson JC, Martin KAC. 2009. The synaptic connections between cortical areas V1 and V2 in macaque monkey. *J. Neurosci.* 29:11283–93
- Angelucci A, Bressloff PC. 2006. The contribution of feedforward, lateral and feedback connections to the classical receptive field center and extra-classical receptive field surround of primate V1 neurons. *Prog. Brain Res.* 154:93–121
- Angelucci A, Levitt JB, Walton E, Hupé JM, Bullier J, Lund JS. 2002. Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex. *J. Neurosci.* 22:8633–46
- Angelucci A, Sainsbury K. 2006. Contribution of feedforward thalamic afferents and corticogeniculate feedback to the spatial summation area of macaque V1 and LGN. *J. Comp. Neurol.* 498:330–51
- Angelucci A, Shushruth S. 2013. Beyond the classical receptive field: surround modulation in primary visual cortex. In *The New Visual Neurosciences*, ed. LM Chalupa, JS Werner, pp. 425 – 44. Cambridge, MA: MIT Press
- Alonso-Nanclares L, Anderson SA, Barrionuevo G, et al. 2008. Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 9:557–68
- Bair W, Cavanaugh JR, Movshon JA. 2003. Time course and time–distance relationships for surround suppression in macaque V1 neurons. *J. Neurosci.* 23:7690–701
- Bardy C, Huang JY, Wang C, Fitzgibbon T, Dreher B. 2009. “Top-down” influences of ipsilateral or contralateral postero-temporal visual cortices on the extra-classical receptive fields of neurons in cat’s striate cortex. *Neuroscience* 158:951–68
- Barlow HB. 1961. Possible principles underlying the transformation of sensory messages. In *Sensory Communication*, ed. WA Rosenblith, pp. 217–34. Cambridge, MA: MIT Press
- Barlow HB. 1972. Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology *Perception* 1:371–94
- Benucci A, Frazor RA, Carandini M. 2007. Standing waves and traveling waves distinguish two circuits in visual

cortex. *Neuron* 55:103–17

Berman RA, Wurtz RH. 2011. Signals conveyed in the pulvinar pathway from superior colliculus to cortical area MT. *J. Neurosci.* 31:373–84

Blakemore C, Tobin EA. 1972. Lateral inhibition between orientation detectors in the cat's visual cortex. *Exp. Brain Res.* 15:439–40

Bonin V, Mante V, Carandini M. 2005. The suppressive field of neurons in lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 25:10844–56

Born RT, Bradley DC. 2005. Structure and function of visual area MT. *Annu. Rev. Neurosci.* 28:157–89

Bosking WH, Zhang Y, Schofield B, Fitzpatrick D. 1997. Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex. *J. Neurosci.* 17:2112–27

Bressloff PC, Cowan JD. 2002. An amplitude equation approach to contextual effects in visual cortex. *Neural Comput.* 14:493–525

Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, Wiener MC. 2001. Geometric visual hallucinations, euclidean symmetry and the functional architecture of striate cortex. *Philos. Trans. R. Soc. B* 356:299–330

Bringuier V, Chavane F, Glaeser L, Frégnac Y. 1999. Horizontal propagation of visual activity in the synaptic integration field of area 17 neurons. *Science* 283:695–99

Callaway EM. 2008. Transneuronal circuit tracing with neurotropic viruses. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18:617–23

Cavanaugh JR, Bair W, Movshon JA. 2002a. Nature and interaction of signals from the receptive field center and surround in macaque V1 neurons. *J. Neurophysiol.* 88:2530–46

Cavanaugh JR, Bair W, Movshon JA. 2002b. Selectivity and spatial distribution of signals from the receptive field surround in macaque V1 neurons. *J. Neurophysiol.* 88:2547–56

Cavanaugh J, Monosov IE, McAlonan K, Berman R, Smith MK, et al. 2012. Optogenetic inactivation modifies monkey visuomotor behavior. *Neuron* 76:901–7

Chalupa LM, Williams RW, Hughes MJ. 1983. Visual response properties in the tectorecipient zone of the cat's lateral posterior-pulvinar complex: a comparison with the superior colliculus. *J. Neurosci.* 3:2587–96

Chariker L, Shapley R, Young L. 2016. Orientation selectivity from very sparse LGN inputs in a comprehensive model of macaque V1 cortex. *J. Neurosci.* 36:12368–84

Chen C, Kasamatsu T, Polat U, Norcia AM. 2001. Contrast response characteristics of long-range lateral interactions in cat striate cortex. *NeuroReport* 12:655–61

Chisum HJ, Mooser F, Fitzpatrick D. 2003. Emergent properties of layer 2/3 neurons reflect the collinear arrangement of horizontal connections in tree shrew visual cortex. *J. Neurosci.* 23:2947–60

Coen-Cagli R, Dayan P, Schwartz O. 2012. Cortical surround interactions and perceptual salience via natural scene statistics. *PLOS Comput. Biol.* 8:e1002405
Dantzker JL, Callaway EM. 2000. Laminar sources of synaptic input to cortical inhibitory interneurons and pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.* 3:701–7

DeAngelis GC, Freeman RD, Ohzawa I. 1994. Length and width tuning of neurons in the cat's primary visual cortex. *J. Neurophysiol.* 71:347–74

Denman DJ, Contreras D. 2014. The structure of pairwise correlation in mouse primary visual cortex reveals functional organization in the absence of an orientation map. *Cereb. Cortex* 24:2707–20

Desimone R, Schein SJ. 1987. Visual properties of neurons in area V4 of the macaque: sensitivity to stimulus form. *J. Neurophysiol.* 57:835–68

Dimidschstein J, Chen Q, Tremblay R, Rogers SL, Saldi GA, et al. 2016. A viral strategy for targeting and manipulating interneurons across vertebrate species. *Nat. Neurosci.* 19:1743–49

El-Boustani S, Sur M. 2014. Response-dependent dynamics of cell-specific inhibition in cortical networks in vivo. *Nat. Commun.* 5:5689

-
- Federer F, Merlin S, Angelucci A. 2015. Anatomical and functional specificity of V2-to-V1 feedback circuits in the primate visual cortex. Presented at Soc. Neurosci., Chicago, Abstr. 699.02 Field DJ. 1987. Relations between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells. *J. Opt. Soc. Am. A* 4:2379–94
- Field DJ, Golden JR, Hayes A. 2013. Contour integration and the association field. In *The New Visual Neurosciences*, ed. LM Chalupa, JS Werner, pp. 627–38. Cambridge, MA: MIT Press
- Fino E, Yuste R. 2011. Dense inhibitory connectivity in neocortex. *Neuron* 69:1188–203
- Galletti C, Gamberini M, Kutz DF, Fattori P, Luppino G, Matelli M. 2001. The cortical connections of area V6: an occipito-parietal network processing visual information. *Eur. J. Neurosci.* 13:1572–88
- Geisler WS, Perry JS, Super BJ, Gallogly DP. 2001. Edge co-occurrence in natural images predicts contour grouping performance. *Vis. Res.* 41:711–24
- Gerits A, Farivar R, Rosen BR, Wald LL, Boyden ES, Vanduffel W. 2012. Optogenetically induced behavioral and functional network changes in primates. *Curr. Biol.* 22:1722–26
- Gilbert CD. 1977. Laminar differences in receptive field properties of cells in cat primary visual cortex. *J. Physiol.* 268:391–421
- Gilbert CD, Wiesel TN. 1983. Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 3:1116–33
- Gilbert CD, Wiesel TN. 1989. Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 9:2432–42
- Girard P, Hupé JM, Bullier J. 2001. Feedforward and feedback connections between Areas V1 and V2 of the monkey have similar rapid conduction velocities. *J. Neurophysiol.* 85:1328–31
- Goldberg ME, Wurtz RH. 1972. Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. *J. Neurophysiol.* 35:542–59
- Gonchar Y, Burkhalter A. 2003. Distinct GABAergic targets of feedforward and feedback connections between lower and higher areas of rat visual cortex. *J. Neurosci.* 23:10904–12
- Grinvald A, Lieke EE, Frostig RD, Hildesheim R. 1994. Cortical point-spread function and long-range lateral interactions revealed by real-time optical imaging of macaque monkey primary visual cortex. *J. Neurosci.* 14:2545–68
- Haider B, Krause MR, Duque A, Yu Y, Touryan J, et al. 2010. Synaptic and network mechanisms of sparse and reliable visual cortical activity during nonclassical receptive field stimulation. *Neuron* 65:107–21
- Hashemi-Nezhad M, Lyon DC. 2012. Orientation tuning of the suppressive extraclassical surround depends on intrinsic organization of V1. *Cereb. Cortex* 22:308–26
- Henry CA, Joshi S, Xing D, Shapley RM, Hawken MJ. 2013. Functional characterization of the extraclassical receptive field in macaque V1: contrast, orientation, and temporal dynamics. *J. Neurosci.* 33:6230–42
- Hess R, Field D. 1999. Integration of contours: new insights. *Trends Cogn. Sci.* 3:480–86
- Hofer SB, Ko H, Pichler B, Vogelstein J, Ros H, et al. 2011. Differential connectivity and response dynamics of excitatory and inhibitory neurons in visual cortex. *Nat. Neurosci.* 14:1045–52
- Hubel DH, Wiesel TN. 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol.* 148:574–91
- Hubel DH, Wiesel TN. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 160:106–54
- Hubel DH, Wiesel TN. 1965. Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat. *J. Neurophysiol.* 28:229–89
- Hupé JM, James AC, Girard P, Bullier J. 2001. Response modulations by static texture surround in area V1 of the macaque monkey do not depend on feedback connections from V2. *J. Neurophysiol.* 85:146–63
- Hupé JM, James AC, Payne BR, Lomber SG, Girard P, Bullier J. 1998. Cortical feedback improves discrimination between figure and background by V1, V2 and V3 neurons. *Nature* 394:784–87
- Ichida JM, Schwabe L, Bressloff PC, Angelucci A. 2007. Response facilitation from the “suppressive” receptive field surround of macaque V1 neurons. *J. Neurophysiol.* 98:2168–81

-
- Isaacson JS, Scanziani M. 2011. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* 72:231–43
- Ito M, Gilbert CD. 1999. Attention modulates contextual influences in the primary visual cortex of alert monkeys. *Neuron* 22:593–604
- Jiang X, Shen S, Cadwell CR, Berens P, Sinz F, et al. 2015. Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex. *Science* 350:aac9462
- Kapadia MK, Ito M, Gilbert CD, Westheimer G. 1995. Improvement in visual sensitivity by changes in local context: parallel studies in human observers and in V1 of alert monkeys. *Neuron* 15:843–56
- Kapfer C, Glickfeld LL, Atallah BV, Scanziani M. 2007. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 10:743–53
- Kawaguchi Y, Kubota Y. 1997. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb. Cortex* 7:476–86
- Kennedy H, Bullier J. 1985. A double-labeling investigation of the afferent connectivity to cortical area V1 and V2 of the macaque monkey. *J. Neurosci.* 5:2815–30
- Kilpelainen M, Donner K, Laurinen P. 2007. Time course of suppression by surround gratings: highly contrast-dependent, but consistently fast. *Vis. Res.* 47:3298–306
- Kisvárdy ZF, Martin KAC, Freund TF, Maglóczy Z, Whitteridge D, Somogyi P. 1986. Synaptic targets of HRP-filled layer III pyramidal cells in the cat striate cortex. *Exp. Brain Res.* 64:541–52
- Knierim JJ, Van Essen D. 1992. Neuronal responses to static texture patterns in area V1 of the alert macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 67:961–80
- Knudsen EI, Konishi M. 1978. Center-surround organization of auditory receptive fields in the owl. *Science* 202:778–80
- Ko H, Hofer SB, Pichler B, Buchanan KA, Sjöström PJ, Mrsic-Flogel TD. 2011. Functional specificity of local synaptic connections in neocortical networks. *Nature* 473:87–91
- Lamme VAF. 1995. The neurophysiology of figure-ground segregation in primary visual cortex. *J. Neurosci.* 15:1605–15
- Lee SH, Kwan AC, Dan Y. 2014. Interneuron subtypes and orientation tuning. *Nature* 508:E1–2
- Lee SH, Kwan AC, Zhang S, Phoumthipphavong V, Flannery JG, et al. 2012. Activation of specific interneurons improves V1 feature selectivity and visual perception. *Nature* 488:379–83
- Levick WR, Cleland BG, Dubin MW. 1972. Lateral geniculate neurons of the cat: retinal inputs and physiology. *Investig. Ophthalmol.* 11:302–11
- Levitt JB, Lund JS. 1997. Contrast dependence of contextual effects in primate visual cortex. *Nature* 387:73–76
- Levitt JB, Lund JS. 2002. The spatial extent over which neurons in macaque striate cortex pool visual signals. *Vis. Neurosci.* 19:439–52
- Li C, Li W. 1994. Extensive integration field beyond the classical receptive field of cat's striate cortical neurons: classification and tuning properties. *Vision Res.* 34:2337–55
- Lien AD, Scanziani M. 2013. Tuned thalamic excitation is amplified by visual cortical circuits. *Nat. Neurosci.* 16:1315–23
- Lund JS, Wu Q, Hadingham PT, Levitt JB. 1995. Cells and circuits contributing to functional properties in area V1 of macaque monkey cerebral cortex: bases for neuroanatomically realistic models. *J. Anat.* 187:563–81
- Ma WP, Liu BH, Li YT, Huang ZJ, Zhang LI, Tao HW. 2010. Visual representations by cortical somatostatin inhibitory neurons—selective but with weak and delayed responses. *J. Neurosci.* 30:14371–79
- Ma Y, Hu H, Berrebi AS, Mathers PH, Agmon A. 2006. Distinct subtypes of somatostatin-containing neocortical interneurons revealed in transgenic mice. *J. Neurosci.* 26:5069–82
- Maffei L, Fiorentini L. 1976. The unresponsive regions of visual cortical receptive fields. *Vis. Res.* 16:1131–39

-
- Malach R, Amir Y, Harel M, Grinvald A. 1993. Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *PNAS* 90:10469–73
- Marino J, Schummers J, Lyon DC, Schwabe L, Beck O, et al. 2005. Invariant computations in local cortical networks with balanced excitation and inhibition. *Nat. Neurosci.* 8:194–201
- Marrocco RT, McClurkin JW, Young RA. 1982. Modulation of lateral geniculate nucleus cell responsiveness by visual activation of the corticogeniculate pathway. *J. Neurosci.* 2:256–63
- Marshel JH, Kaye AP, Nauhaus I, Callaway EM. 2012. Anterior-posterior direction opponency in the superficial mouse lateral geniculate nucleus. *Neuron* 76:713–20
- Maunsell JHR, Van Essen DC. 1983. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 3:2563–86
- McAdams CJ, Reid CR. 2005. Attention modulates the responses of simple cells in monkey primary visual cortex. *J. Neurosci.* 25:11023–33
- McGuire BA, Gilbert CD, Rivlin PK, Wiesel TN. 1991. Targets of horizontal connections in macaque primary visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 305:370–92
- McIlwain JT. 1964. Receptive fields of optic tract axons and lateral geniculate cells: peripheral extent and barbiturate sensitivity. *J. Neurophysiol.* 27:1154–73
- Miller KD. 2016. Canonical computations of the cerebral cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 37:75–84
- Mitzdorf U. 1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol. Rev.* 65:37–100
- Müller JR, Metha AB, Krauskopf J, Lennie P. 2003. Local signals from beyond the receptive fields of striate cortical neurons. *J. Neurophysiol.* 90:822–31
- Nassi JJ, Cepko CL, Born RT, Beier KT. 2015. Neuroanatomy goes viral! *Front. Neuroanat.* 9:80
- Nassi JJ, Lomber SG, Born RT. 2013. Corticocortical feedback contributes to surround suppression in V1 of the alert primate. *J. Neurosci.* 33:8504–17
- Nelson JJ, Frost B. 1978. Orientation selective inhibition from beyond the classical visual receptive field. *Brain Res.* 139:359–65
- Nienborg H, Hasenstaub A, Nauhaus I, Taniguchi H, Huang ZJ, Callaway EM. 2013. Contrast dependence and differential contributions from somatostatin- and parvalbumin-expressing neurons to spatial integration in mouse V1. *J. Neurosci.* 33:11145–54
- Nothdurft HC, Gallant JL, Van Essen DC. 2000. Response profiles to texture border patterns in area V1. *Vis. Neurosci.* 17:421–36
- Nurminen L, Angelucci A. 2014. Multiple components of surround modulation in primary visual cortex: multiple neural circuits with multiple functions? *Vis. Res.* 104:47–56
- Nurminen L, Merlin S, Bijanzadeh M, Federer F, Angelucci A. 2016. Topdown feedback controls spatial summation and response gain in primate visual cortex. *bioRxiv* 094680. <https://doi.org/10.1101/094680>
- Okano H, Hikishima K, Iriki A, Sasaki E. 2012. The common marmoset as a novel animal model system for biomedical and neuroscience research applications. *Sem. Fetal Neonatal Med.* 17(6):336–40
- Olsen SR, Wilson RI. 2008. Lateral presynaptic inhibition mediates gain control in an olfactory circuit. *Nature* 452:956–60
- Olshausen BA, Field DJ. 1996. Emergence of simple-cell receptive field properties by learning a sparse code for natural images. *Nature* 381:607–9
- Olshausen BA, Field DJ. 2004. Sparse coding of sensory inputs. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14:481–87
- Ozeki H, Finn IM, Schaffer ES, Miller KD, Ferster D. 2009. Inhibitory stabilization of the cortical network underlies visual surround suppression. *Neuron* 62:578–92

-
- Ozeki H, Sadakane O, Akasaki T, Naito T, Shimegi S, Sato H. 2004. Relationship between excitation and inhibition underlying size tuning and contextual response modulation in the cat primary visual cortex. *J. Neurosci.* 24:1428–38
- Pecka M, Han Y, Sader E, Mrsic-Flogel TD. 2014. Experience-dependent specialization of receptive field surround for selective coding of natural scenes. *Neuron* 84:457–69
- Perkel DJ, Bullier J, Kennedy H. 1986. Topography of the afferent connectivity of area 17 in the macaque monkey: a double-labelling study. *J. Comp. Neurol.* 253:374–402
- Peteanu L, Mao T, Sternson SM, Svoboda K. 2009. The subcellular organization of neocortical excitatory connections. *Nature* 457:1142–45
- Petrov Y, McKee SP. 2006. The effect of spatial configuration on surround suppression of contrast sensitivity. *J. Vis.* 6:224–38
- Pfeffer CK, Xue M, He M, Huang ZJ, Scanziani M. 2013. Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat. Neurosci.* 16:1068–76
- Phillips EA, Hasenstaub AR. 2016. Asymmetric effects of activating and inactivating cortical interneurons. *eLife* 5:e18383
- Piscopo DM, El-Danaf RN, Huberman AD, Niell CM. 2013. Diverse visual features encoded in mouse lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 33:4642–56
- Polat U, Mizobe K, Pettet MW, Kasamatsu T, Norcia AM. 1998. Collinear stimuli regulate visual responses depending on cell's contrast threshold. *Nature* 391:580–84
- Priebe NJ, Ferster D. 2008. Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. *Neuron* 57:482–97
- Reid RC, Alonso JM. 1995. Specificity of monosynaptic connections from thalamus to visual cortex. *Nature* 378:281–84
- Reyes A, Lujan R, Rozov A, Burnashev N, Somogyi P, Sakmann B. 1998. Target-cell-specific facilitation and depression in neocortical circuits. *Nat. Neurosci.* 1:279–85
- Roberts MJ, Delicato LS, Herrero J, Gieselmann MA, Thiele A. 2007. Attention alters spatial integration in macaque V1 in an eccentricity dependent manner. *Nat. Neurosci.* 10:1483–91
- Rockland KS. 1994. The organization of feedback connections from area V2 (18) to V1 (17). In *Primary Visual Cortex in Primates*, ed. A Peters, KS Rockland, pp. 261–99. New York: Plenum Press
- Rockland KS, Knutson T. 2000. Feedback connections from area MT of the squirrel monkey to areas V1 and V2. *J. Comp. Neurol.* 425:345–68
- Rockland KS, Lund JS. 1982. Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex. *Science* 215:1532–34
- Rockland KS, Lund JS. 1983. Intrinsic laminar lattice connections in primate visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 216:303–18
- Rockland KS, Pandya DN. 1979. Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res.* 179:3–20
- Rockland KS, Virga A. 1989. Terminal arbors of individual “Feedback” axons projecting from area V2 to V1 in the macaque monkey: a study using immunohistochemistry of anterogradely transported Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.* 285:54–72
- Rubin DB, Van Hooser SD, Miller KD. 2015. The stabilized supralinear network: a unifying circuit motif underlying multi-input integration in sensory cortex. *Neuron* 85:402–17
- Sachdev RN, Krause MR, Mazer JA. 2012. Surround suppression and sparse coding in visual and barrel cortices. *Front. Neur. Circuits* 6:43
- Sadakane O, Ozeki H, Naito T, Akasaki T, Kasamatsu T, Sato H. 2006. Contrast-dependent, contextual response modulation in primary visual cortex and lateral geniculate nucleus of the cat. *Eur. J. Neurosci.* 23:1633–42

-
- Sato TK, Haider B, Hausser M, Carandini M. 2016. An excitatory basis for divisive normalization in visual cortex. *Nat. Neurosci.* 19:568–70
- Sato TK, Hausser M, Carandini M. 2014. Distal connectivity causes summation and division across mouse visual cortex. *Nat. Neurosci.* 17:30–32
- Sceniak MP, Chatterjee S, Callaway EM. 2006. Visual spatial summation in macaque geniculocortical afferents. *J. Neurophysiol.* 96:3474–84
- Sceniak MP, Hawken MJ, Shapley RM. 2001. Visual spatial characterization of macaque V1 neurons. *J. Neurophysiol.* 85:1873–87
- Sceniak MP, Ringach DL, Hawken MJ, Shapley R. 1999. Contrast's effect on spatial summation by macaque V1 neurons. *Nat. Neurosci.* 2:733–39
- Schmidt KE, Goebel R, Löwel S, Singer W. 1997. The perceptual grouping criterion of colinearity is reflected by anisotropies of connections in the primary visual cortex. *Eur. J. Neurosci.* 9:1083–89
- Scholl B, Tan AY, Corey J, Priebe NJ. 2013. Emergence of orientation selectivity in the mammalian visual pathway. *J. Neurosci.* 33:10616–24
- Schwabe L, Ichida JM, Shushruth S, Mangapathy P, Angelucci A. 2010. Contrast-dependence of surround suppression in macaque V1: experimental testing of a recurrent network model. *NeuroImage* 52:777–92
- Schwabe L, Obermayer K, Angelucci A, Bressloff PC. 2006. The role of feedback in shaping the extra-classical receptive field of cortical neurons: a recurrent network model. *J. Neurosci.* 26:9117–29
- Schwartz O, Simoncelli EP. 2001. Natural signal statistics and sensory gain control. *Nat. Neurosci.* 4:819–25
- Self MW, Lorteije JA, Vangeneugden J, van Beest EH, Grigore ME, et al. 2014. Orientation-tuned surround suppression in mouse visual cortex. *J. Neurosci.* 34:9290–304
- Sengpiel F, Sen A, Blakemore C. 1997. Characteristics of surround inhibition in cat area 17. *Exp. Brain Res.* 116:216–28
- Seybold BA, Phillips EA, Schreiner CE, Hasenstaub AR. 2015. Inhibitory actions unified by network integration. *Neuron* 87:1181–92
- Shmuel A, Korman M, Sterkin A, Harel M, Ullman S, et al. 2005. Retinotopic axis specificity and selective clustering of feedback projections from V2 to V1 in the owl monkey. *J. Neurosci.* 25:2117–31
- Shushruth S, Ichida JM, Levitt JB, Angelucci A. 2009. Comparison of spatial summation properties of neurons in macaque V1 and V2. *J. Neurophysiol.* 102:2069–83
- Shushruth S, Mangapathy P, Ichida JM, Bressloff PC, Schwabe L, Angelucci A. 2012. Strong recurrent networks compute the orientation-tuning of surround modulation in primate primary visual cortex. *J. Neurosci.* 4:308–21
- Shushruth S, Nurminen L, Bijanzadeh M, Ichida JM, Vanni S, Angelucci A. 2013. Different orientation-tuning of near and far surround suppression in macaque primary visual cortex mirrors their tuning in human perception. *J. Neurosci.* 33:106–19
- Silberberg G, Markram H. 2007. Disynaptic inhibition between neocortical pyramidal cells mediated by Martinotti cells. *Neuron* 53:735–46
- Sillito AM, Grieve KL, Jones HE, Cudeiro J, Davis J. 1995. Visual cortical mechanisms detecting focal orientation discontinuities. *Nature* 378:492–96
- Sincich LC, Blasdel GG. 2001. Oriented axon projections in primary visual cortex of the monkey. *J. Neurosci.* 21:4416–26
- Slovin H, Arieli A, Hildesheim R, Grinvald A. 2002. Long-term voltage-sensitive dye imaging reveals cortical dynamics in behaving monkeys. *J. Neurophysiol.* 88:3421–38
- Solomon SG, Lee BB, Sun H. 2006. Suppressive surrounds and contrast gain in magnocellular-pathway retinal ganglion cells of macaque. *J. Neurosci.* 26:8715–26

-
- Solomon SG, White AJR, Martin PR. 2002. Extra-classical receptive field properties of parvocellular, mag-nocellular, and koniocellular cells in the primate lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 22:338–49
- Somers DC, Todorov EV, Siapas AG, Toth LJ, Kim DS, Sur M. 1998. A local circuit approach to understanding integration of long-range inputs in primary visual cortex. *Cereb. Cortex* 8:204–17
- Song XM, Li CY. 2008. Contrast-dependent and contrast-independent spatial summation of primary visual cortical neurons of the cat. *Cereb. Cortex* 18:331–36
- Sterling P, Wickelgren BG. 1969. Visual receptive fields in the superior colliculus of the cat. *J. Neurophysiol.* 32:1–15
- Stettler DD, Das A, Bennett J, Gilbert CD. 2002. Lateral connectivity and contextual interactions in macaque primary visual cortex. *Neuron* 36:739–50
- Stimberg M, Wimmer K, Martin R, Schwabe L, Marino J, et al. 2009. The operating regime of local computations in primary visual cortex. *Cereb. Cortex* 19:2166–80
- Sutter ML, Schreiner CE, McLean M, O’Connor K N, Loftus WC. 1999. Organization of inhibitory frequency receptive fields in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 82:2358–71
- Tremblay R, Lee S, Rudy B. 2016. GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron* 91:260–92
- Ts’o DY, Gilbert CD, Wiesel TN. 1986. Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *J. Neurosci.* 6:1160–70
- Van den Bergh G, Zhang B, Arckens L, Chino YM. 2010. Receptive-field properties of V1 and V2 neurons in mice and macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 518:2051–70
- Van Vreeswijk C, Sompolinsky H. 1996. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science* 274:1724–26
- Vanni S, Rosenström T. 2011. Local non-linear interactions in the visual cortex may reflect global decorrelation. *J. Comput. Neurosci.* 30:109–24
- Vega-Bermudez F, Johnson KO. 1999. Surround suppression in the responses of primate SA1 and RA mechanoreceptive afferents mapped with a probe array. *J. Neurophysiol.* 81:2711–19
- Vinje WE, Gallant JL. 2000. Sparse coding and decorrelation in primary visual cortex during natural vision. *Science* 287:1273–76
- Vinje WE, Gallant JL. 2002. Natural stimulation of the nonclassical receptive field increase information transmission efficiency in V1. *J. Neurosci.* 22:2904–15
- Walker GA, Ohzawa I, Freeman RD. 1999. Asymmetric suppression outside the classical receptive field of the visual cortex. *J. Neurosci.* 19:10536–53
- Walker GA, Ohzawa I, Freeman RD. 2000. Suppression outside the classical cortical receptive field. *Vis. Neurosci.* 17:369–79
- Wang C, Huang JY, Bardy C, FitzGibbon T, Dreher B. 2010. Influence of ‘feedback’ signals on spatial integration in receptive fields of cat area 17 neurons. *Brain Res.* 1328:34–48
- Webb BS, Dhruv NT, Solomon SG, Talib C, Lennie P. 2005. Early and late mechanisms of surround suppression in striate cortex of macaque. *J. Neurosci.* 25:11666–75
- Webb BS, Tinsley CJ, Barraclough NE, Easton A, Parker A, Derrington AM. 2002. Feedback from V1 and inhibition from beyond the classical receptive field modulates the responses of neurons in the primate lateral geniculate nucleus. *Vis. Neurosci.* 19:583–92
- Wilson NR, Runyan CA, Wang FL, Sur M. 2012. Division and subtraction by distinct cortical inhibitory networks in vivo. *Nature* 488:343–48
- Wilson DE, Smith GB, Jacob AL, Walker T, Dimidschstein J, et al. 2017. GABAergic neurons in ferret visual cortex participate in functionally specialized networks. *Neuron* 93:1058–65

-
- Wolf F, Engelken R, Puelma-Touzel M, Weidinger JDF, Neef A. 2014. Dynamical models of cortical circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 25:228–36
- Xu H, Jeong HY, Tremblay R, Rudy B. 2013. Neocortical somatostatin-expressing GABAergic interneurons disinhibit the thalamorecipient layer 4. *Neuron* 77:155–67
- Zhang F, Aravanis AM, Adamantidis A, de Lecea L, Deisseroth K. 2007. Circuit-breakers: optical technologies for probing neural signals and systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 8:577–81
- Zhang S, Xu M, Kamigaki T, Hoang Do JP, Chang WC, et al. 2014. Long-range and local circuits for top-down modulation of visual cortex processing. *Science* 345:660–65
- Zhao X, Chen H, Liu X, Cang J. 2013. Orientation-selective responses in the mouse lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 33:12751–63