

Synergistic effect of repulsive inhibition in synchronization of excitatory networks

Igor Belykh, Reimbay Reimbayev, and Kun Zhao
Phys. Rev. E **91**, 062919 – Published 29 June 2015



排斥抑制在兴奋网络同步中的协同效应

Synergistic effect of repulsive inhibition in synchronization of excitatory networks

作者: Igor Belykh, Reimbay Reimbayev, and Kun Zhao

组织: Department of Mathematics and Statistics and Neuroscience Institute, Georgia State University, 30 Pryor Street, Atlanta, GA 30303,

时间: 29 June 2015

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [PHYSICAL REVIEW E](#)

摘要 [Abstract]

我们发现,在爆发性神经元的兴奋性网络中添加两两的排斥性抑制会诱导同步性,这与人们的预期相反。通过稳定性分析,我们揭示了这种纯粹的协同作用现象背后的机制,并证明了它起源于由兴奋性-抑制性突触耦合引起的不同类型的爆发之间的过渡。这种效应是普遍的,并在不同的神经元破裂和快速突触相互作用的模型中观察到。我们还发现了大型网络同步稳定性条件的通用尺度律,即每个神经元接收到的兴奋和抑制输入的数量,而不管网络的大小和拓扑结构。这一一般规律与具有正(吸引)和负(排斥)耦合的线性耦合网络形成鲜明对比,在这些耦合网络中,负连接的位置和结构严重影响同步。

I 引言 [Introduction]

同步性在病理大脑状态中被广泛观察到,特别是在癫痫和帕金森震颤期间 [1,2]。癫痫的特征是两种行为,同步神经元活动的短爆发和长事件称为癫痫发作 [2]。在孤立和耦合神经元中出现爆发节律的研究已经有很多研究 [3-6]。耦合的爆发神经元可以表现出不同形式的同步:尖峰同步;脉冲同步,当只有尖峰的包络同步;完全同步;和反相位爆发 [7-9]。兴奋性和抑制性连接在诱导同步或反相爆发中往往发挥相反的作用 [7-22]。

在纯抑制网络中 [13],快速非延迟抑制可以促进两两的反相位同步;而只要耦合超过阈值,快速兴奋就会诱导同步 [7-10]。缓慢或时间延迟的抑制性和兴奋性突触逆转了它们的作用,如缓慢或延迟的抑制性连接有利于神经同步 [14-17]。同时,一对相互耦合的神经元与快速非延迟抑制性神经元的同步通常是不稳定的。更具体地说,研究表明,在峰值(非爆裂)细胞的双折叠网络中 [16],快速非延迟抑制总是排斥的,除非每个细胞至少有两个缓慢的内在变量 [17]。最近的研究表明,快速非延迟相互抑制可以促进一些破裂细胞的同步,如水蛭心脏间神经元模型和浦肯野神经元模型,只要抑制连接较弱,初始条件选择足够接近,在破裂的峰值阶段 [18]。然而,这种同步节律有一个很小的吸引力盆地,并且是脆弱的,并且在很大程度上由一个更强的共存的反相爆发所主导。

网络架构在抑制性网络的同步过程中也起着重要的作用。例如,研究表明,即使是较弱的共同抑制作用由外部起搏器神经元具有强排斥抑制连接的爆裂网络可以诱导网络内的同步。如果起搏器的占空比,即神经

元爆发的时间的一部分,这种常见的抑制可以赢得许多(例如,一百倍)更强的排斥连接,是足够长的 [19]。抑制性连接也在神经元基序中同步和异步节律的出现中发挥着各种作用 [20-24]。例如,一个相互连接对的存在提供了神经元基序的动态中继,尽管长传导延迟,但产生零延迟同步 [23,24]。

在本文中,我们报道了一个违反直觉的发现,即快速非延迟排斥抑制连接可以在添加到方波爆发神经元的兴奋性网络时,稳健地促进同步。这种协同效应是由于抑制作用能够有效地将网络行为的类型从方波 [4] 转换为平台(“锥形”)爆发 [5,25]。方波爆发 [3] 是以它在一次类似于方波的爆发时的形状而命名的。高原(锥形)爆发的特征是大小减小的峰值,在爆发的活动阶段结束时变成一个平台 [5]。方波爆发很难同步 [7],它们的尖峰同步需要较强的兴奋性耦合,而峰值较小的平台爆发更容易同步。增加的抑制作用会导致平台破裂,因此较弱的兴奋性耦合足以诱导兴奋性-抑制性网络中的同步性。这种效应是普遍的,并在不同的神经元爆发模型中观察到。在本研究中,我们选择 Hindmarsh-Rose 神经元模型作为网络的单个单元。需要强调的是,无论耦合强度和初始条件如何,在海马神经元网络中,成对快速非延迟抑制总是排斥的。然而,由于兴奋-抑制突触耦合和平台爆发的作用,它的加入降低了同步阈值。

虽然许多研究使用简化的神经元模型,如相位或弛豫振荡器,其中峰值被忽略,但我们的结果促进了详细的生物物理模型的使用,考虑到神经元峰值和爆发。所发现的协同效应是由于尖峰的非线性相互作用;因此,在简化模型的网络中没有观察到它。然而,有实验证据表明,癫痫发作的发生和自终止伴随着不同类型的网络爆发活动。

我们利用稳定性分析来揭示诱导同步的一般机制,并证明了触发同步爆发的兴奋和抑制耦合之间存在一个最佳平衡。这些结果适用于一对连接的神经元的同步,以及具有混合兴奋-抑制连接的大型网络。我们发现了稳定同步的开始和丢失的普遍尺度律,其中同步条件完全由每个神经元接收到的兴奋性和抑制性输入的数量控制,而不管网络的大小和拓扑结构如何。在 [9] 中报道了爆发神经元中,除了每个神经元的内度外,爆发神经元的纯兴奋网络的同步条件与网络结构的细节无关。在这项工作中,我们表明抑制诱导的同步也受每个神经元的抑制输入数量的控制;然而,同步损失的缩放定律是不同的,涉及到兴奋性和抑制性输入的比例。这些一般规律与具有正(吸引)和负(排斥)耦合的线性耦合网络截然不同,在线性耦合网络中,同步条件通过相应的拉普拉斯矩阵的特征值由负连接的结构控制 [27-29]。

本文的布局如下。首先,在第二部分,我们提出并讨论了该网络模型。在第三部分,我们报道了在具有兴奋性和抑制性连接的双细胞网络中观察到的主要效应。我们还讨论了从方波到平台爆发的转变的细节,这是由控制同步爆发类型的同斜分支的消失所引起的。在第四部分,我们推导了同步解稳定性的变分方程,并解释了主要的同步机理。我们还提出了在大型网络中实现同步稳定性的通用尺度律。在第五部分,对所得到的结果进行了简要的讨论。最后第六部分包含了一个附录,它为缩放律提供了额外的支持,控制了由过度强的抑制造成的同步性损失。

II 模型和问题的陈述 [THE MODEL AND PROBLEM STATEMENT]

我们考虑了一个具有兴奋性和抑制性连接的 n 个爆发的 Hindmarsh-Rose 神经元模型的网络:

III 双细胞网络:抑制诱导的同步化 [TWO-CELL NETWORK: INHIBITION-INDUCED SYNCHRONIZATION]

我们从最简单的网络开始,其中两个细胞 (1) 通过与 $k_{exc} = 1$ 和 $k_{inh} = 1$ 的兴奋性和抑制性连接对称耦合。从神经科学家的角度来看,这种网络可以看作是两个具有直接兴奋性和三级突触 [30] 的兴奋性神经元之间的相互作用,后者刺激抑制性中间神经元的突触前末端,允许抑制其他兴奋性细胞 (见图 1)[31]。然而,对于延迟的突触,动态可能看起来有所不同。这是一个由具有吸引和排斥连接的两个脉冲耦合振荡器组成的网络。

我们利用这个双细胞网络来证明其协同效应,并清楚地描述了其稳定机制。然后,我们将证明同样的结果会延续到更大的网络中,这些网络的结构总是支持戴尔定律 [32],这样从神经元到其他细胞的突触 (输出) 连接要么都是兴奋性的,要么都是抑制性的。图 2 显示,有一个广泛的抑制强度间隔,在此排斥抑制赞美吸引兴奋促进神经同步。请注意,通过边界 E1 的峰值 (完全) 同步的开始伴随着或接近于从方波到平台爆发的过渡,由曲线 HB 表示。这两条曲线实际上与 $g_{exc} \approx 0.8$ 的值一致,因此在较低的 g_{exc} 值下观察到的 g_{exc} 的同步阈值显著降低了十倍,这是由两种类型的破裂之间的过渡控制的。这种转变同时发生在纯兴奋性 (图 2b) 和混合兴奋

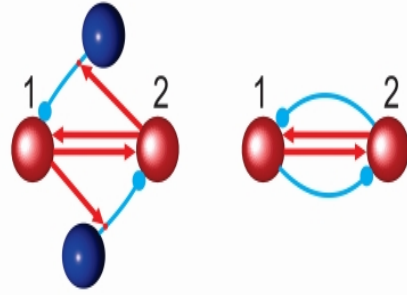


图 1: (左) 两个兴奋性神经元 1 和 2 与直接兴奋性和三级突触之间可能发生的相互作用。第三级突触通过刺激抑制性中间神经元在其体细胞上的突触前末端来介导抑制。这个网络可以看作是一对通过兴奋性和抑制性连接有效耦合的神经元 (右)。兴奋性 (抑制性) 连接用箭头 (圆圈) 表示。双细胞网络的动力学研究如图 2 所示。

性-抑制性连接 (图 2c) 中。纯兴奋网络的抑制作用需要更强的耦合,使细胞切换到具有较小峰值的平台脉冲,这可以通过较弱的兴奋耦合同步。蓝色 (暗) 同步区域,以曲线 e1 和 e2 为界,对应于同步爆发,表明兴奋和抑制之间的协同平衡。过强的抑制作用破坏了同步性 (通过边界 E2), 并导致反相位破裂,如预期的那样 (图 2d)。

协同机制的关键组成部分是抑制作用通过系统 (2) 的二维快速子系统 ($\mu = 0$) 中的同斜分岔 (HB) 的消失来诱导平台爆发的能力,该系统控制着同步爆发的类型。图 3 显示了从方波向平台爆发过渡的分岔机制。方波爆发对应于折叠/同斜爆发,其中突发终止是由快速子系统中的一个鞍座的同斜环决定的。在自耦合系统中增加突触耦合 (2), 无论是兴奋性的还是抑制性的, 最终导致这种同斜分岔的消失, 并导致平台爆发。这可以通过强激发 (见图 2b) 或较弱的抑制 (见图 2c) 来实现。自耦合系统 (2) 的快速 (xy) 子系统具有零斜 $z = h(x) \equiv -\alpha x^2 - x^3 + g_{exc}(V_{exc} - x)\Gamma(x) + g_{inh}(V_{inh} - x)\Gamma(x)$ 。兴奋性 (抑制性) 耦合将零斜 $z = h(x)$ 移动至右 (左) (见图 3)。值得注意的是,由于较弱的抑制作用, $z = h(x)$ 的右分支向突触阈值 $x = \theta_s$ (向左) 的小幅偏移,有效地减少了快速系统极限环内的发散,形成了尖峰流形。这导致极限环缩小,使同斜轨道消失。同时,需要更大量的激发才能将 $z = h(x)$ 的右分支转移到极右区域,那里的散度足够小,可以通过同斜轨道的消失从方波切换到平台爆发 (见图 2(上) 中的 HB 曲线; 曲线使用分岔分析软件内容 [33] 计算。

切换到同步的平台爆发也会使爆发的平台部分从突触阈值向右移动 (见图 3)。由于 (1) 中突触 s 型函数

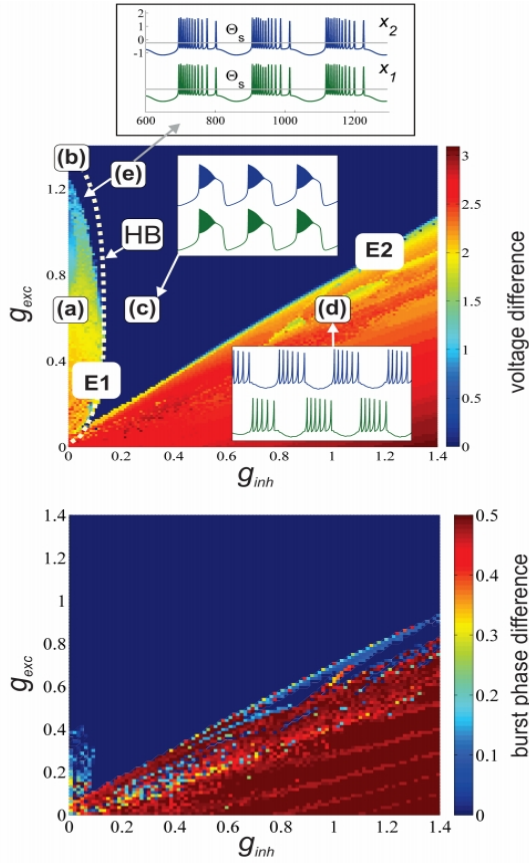


图 2: 双细胞网络中的同步 (1) 作为兴奋 (g_{exc}) 和 (g_{inh}) 的函数。(顶部面板)。颜色条表示电压差 $|x_1 x_2|$, 在过去三个破裂周期内的平均值。蓝色 (黑暗) 区域 (c) 对应于零电压差 (完全同步), 出现在随机的初始条件下。观察当抑制从 0 小幅增加, 同步阈值从 1.28 显著降低到 0.11 时的效果。值得注意的是, 在没有兴奋 ($g_{exc} = 0$) 的情况下, 抑制使细胞去同步, 依赖耦合强度和初始条件。分岔曲线 HB (白色虚线) 对应于向同步平台爆发的过渡。(底部面板)。突发同步。颜色条表示爆发之间的相位差, $\delta\phi = \phi_1 - \phi_2$, 在过去三个爆发期间的平均。第 i 个爆发单元 ($i = 1, 2$) 的归一化阶段 $0 \leq \phi \leq 1$ 在爆发开始时的每个周期被启动并重置。归一化相位差 $\delta\phi$ 范围从 0 (突发同步, 蓝色 (深色) 颜色) 到 0.5 (反相破裂, 红色 (较浅) 颜色)。注意到由排斥性抑制引起的突发同步的类似效应。

$\Gamma(x_j)$ 的选择, 细胞之间的耦合在爆发的这一部分保持连续, 而在爆发的前半部分保持突动, 其中峰值穿过突触阈值 Θ_s 。这在皮层网络中, 耦合总是脉动的。图 2e 为稳定边界 E1 之间的开始与 HB 曲线之间的区域, 表示向同步平台爆发的过渡。该区域对应于同步的方波爆发, 其中所有的尖峰都穿过突触阈值 θ_s , 使耦合一直保持脉动。我们还用 s 型函数 $\Gamma(x_j)$ 对网络 (1) 进行了数值模拟, 用希维化函数 $H(x_j)$ 代替, 表示真实的快速脉冲耦合。所得到的稳定性图与图 2 相似, 左侧稳定区沿 x 轴和 y 轴轻微膨胀, 直到纯兴奋网络中的同步耦合

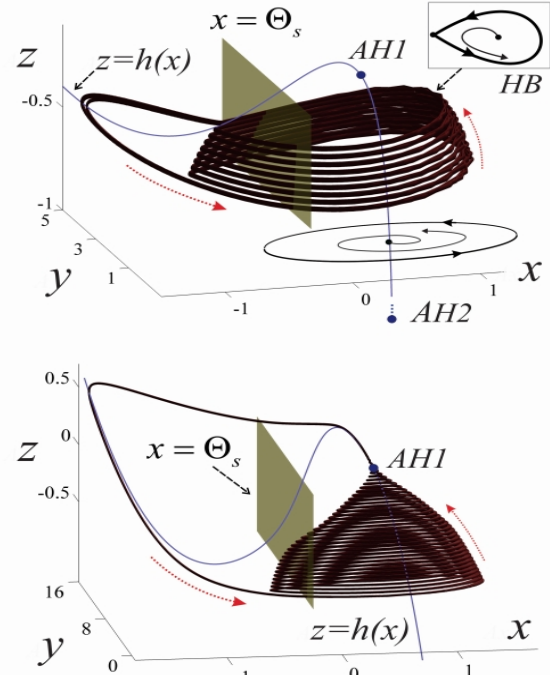


图 3: 在自耦合系统 (2) 中, 从方波爆发过渡到平台爆发, 控制了同步爆发的类型。顶部非耦合网络中的方波爆发器 (1)。快速零斜 $z=h(x)$ 的右分支包含两个点 AH1 和 AH2, 分别对应于超临界安多罗诺夫-Hopf 分岔。快速系统的极限环 ($\mu = 0$) 是由安多罗诺夫-霍普夫分岔 AH2 产生的, 并随着 z 的增大而增大。这类极限环构成了尖峰流形, 它终止于快速系统鞍点的同源分岔 HB, 位于 $z = h(x)$ 的中间分支上。红色 (虚线) 曲线示意图表示破裂轨迹的路线。平面 $x = \theta_s$ 显示突触阈值。(下) 兴奋性和抑制性耦合 ($g_{exc} = 0.6$ 和 $g_{inh} = 0.25$) 组合引起的平台破裂, 对应于图 2 中的 (c) 点。增加的抑制导致同斜分岔的混乱, 使尖峰流形进一步向上延伸, 并随着极限环缩小到零振幅和通过反霍普夫分岔 AH1 而消失。

阈值 $g_{exc} = 1.35$ 。同步阈值 $g_{exc} = 1.28$ 在网络中的 s 型函数 $\Gamma(x_j)$ 。这种耦合的增加是因为与 s 型耦合相比, 杂维胺型脉冲耦合的影响较小。因此, 需要更大的 g_{exc} 和 g_{inh} 值才能达到相同的效果。

IV 稳定性机制 [STABILITY MECHANISM]

A 稳定性机制 [STABILITY MECHANISM]

为了解释同步机制, 我们使用了无穷小横向扰动的稳定性方程 $\xi_{12} = x_1 - x_2, \eta_{12} = y_1 - y_2, \zeta_{12} = z_1 - z_2$ [9]:

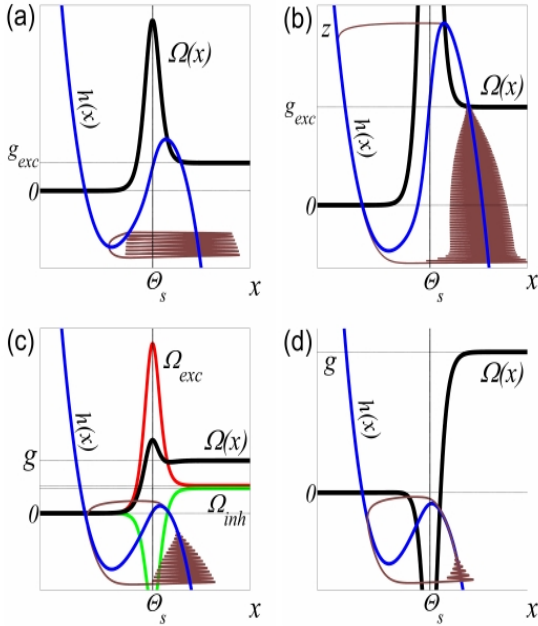


图 4: 同步爆发的稳定性函数 $\Omega(x)$ 。面板 (a)、(b)、(c)、(d) 对应于图 2 中的点 (a)、(b)、(c)、(d)。(a) $g_{exc} = 0.6, g_{inh} = 0$: 不稳定的方波同步爆发 (棕色 (灰色)) 和自耦合系统的快速零斜 $h(x)$, 以及 $\Omega(x)$ 叠加在其自身的尺度上。 $\Omega(x)$ 的影响不足以稳定峰值的下部分, 其中耦合无关 (从阈值 Θ_s 向左)。(b) $g_{exc} = 1.28, g_{inh} = 0$: 增加的激发使 $\Omega(x)$ 的影响更强; 更重要的是, 它改变了同步爆炸的类型。请注意, 尖峰已经向右移动, 并移动到存在强耦合的区域。(c) $g_{exc} = 0.6, g_{inh} = 0.25$: 红色 (上) 曲线代表兴奋耦合 $\Omega_{exc} = g_{exc}\Gamma(x) + g_{exc}(V_{exc} - x)\Gamma'_x(x)$, 绿色 (浅灰色) 曲线对应的抑制耦合 $\Omega_{inh} = g_{inh}\Gamma(x) + g_{inh}(V_{inh} - x)\Gamma'_x(x)$, 和粗黑线表示组合曲线 $\Omega(x) = \Omega_{exc} + \Omega_{inh}$ 。添加抑制作用降低了 $\Omega(x)$ 的影响, 其中 $\Omega(x)$ 等于 (c) 中的 Ω_{exc} 。同时, 它诱导平台爆发, 峰值在超过阈值的区域, 其中耦合足够强, 以使它们同步。(d) $g_{exc} = 0.6, g_{inh} = 0.9$: 强抑制使同步平台破裂不稳定。 $\Omega(x)$ 在该区域有一个下降, 覆盖了零斜的上膝。因此, 当细胞缓慢地爬上零斜的这一部分时, 细胞会分化。需要注意的是, 自耦合系统的同步平台爆发是不稳定的, 并不代表在网络中观察到的动态; 细胞被锁定在反相方波爆发 (图 2d)。

$$\begin{aligned}\dot{\xi}_{12} &= (2ax - 3x^2)\xi_{12} - \eta_{12} - \zeta_{12} - \Omega(x)\xi_{12}, \\ \dot{\eta}_{12} &= 2(a + \alpha)x\xi_{12} - \eta_{12}, \\ \dot{\zeta}_{12} &= \mu(b\xi_{12} - \zeta_{12}),\end{aligned}$$

其中 $\Omega(x) = S_1 + S_2, S_1 = (g_{exc} + g_{inh})\Gamma(x), S_2 = (g_{exc}(V_{exc} - x) + g_{inh}(V_{inh} - x))\Gamma'_x(x)$ 。这里, $x(t)$ 是通过自耦合系统 (2) 定义的同步解, 而 $\Gamma'_x(x)$ 是 $\Gamma(x)$ 对 x 的偏导数。线性化系统 (3) 的零平衡 $\{\xi_{12} = 0, \eta_{12} = 0, \zeta_{12} = 0\}$ 的稳定性与原网络中同步解的稳定性相对应。函数 $\Omega(x)$ 表示兴奋性和抑制性耦合的贡献; 当它变成正的 [9] 时,

它有利于同步的稳定性, 当它是负的 [9] 时, 它有不稳定的影响。更具体地说, 耦合项 $-\Omega(x)\xi_{12}$ 的目标是在系统 (3) 为正时稳定零平衡, 当系统为负时趋于使零平衡不稳定

构成 $\Omega(x)$ 的两个项 S_1 和 S_2 在很大程度上取决于电压 $x(t)$ 是否超过突触阈值 Θ_s 。第一项 S_1 包含 s 型突触函数 $\Gamma(x)$, 并且对于 $x(t) \geq \Theta_s$ 变得很重要。一旦打开, 术语 $S_1 > 0$ 使 $\Omega(x) > 0$ 表示 $x(t) \geq \Theta_s$ (见图 4), 并有利于兴奋性和抑制性耦合的稳定性作为 $g_{exc} + g_{inh} > 0$ 。

第二项 S_2 可以改变符号; 由于兴奋性耦合的 $g_{exc}(V_{exc} - x)$ 的项是正的, 因此有吸引力, 而抑制性的 $g_{inh}(V_{inh} - x)$ 是负的和排斥的。它包含导数 $\Gamma'_x(x)$, 它在 Θ_s 附近有一个峰值, 并有快速衰减的尾部 (在混合物函数 $H(x_i)$ 的情况下, $\Gamma'_x(x)$ 变成了 delta 函数)。因此, 当 x 的值时, 术语 S_2 切换并保持打开, 当峰值超过阈值时, 它接近阈值 Θ_s 。它对阈值 Θ_s 附近的区域中 $\Omega(x)$ 的整体符号起决定性作用, 使 $\Omega(x)$ 具有明显的钟形 (见图 4)。

当 $x(t)$ 降到阈值 Θ_s 以下时, 细胞实际上是不耦合的。我们基于李亚普诺夫函数的兴奋网络的同步分析 [9,10] 表明, 尖峰是同步解决方案中最不稳定的部分, 因此它们通过突触耦合稳定产生完全同步。对于 g_{exc} 和 g_{inh} 的任何组合, 同步溶液的阈值以上部分位于稳定区, 即耦合函数 $\Omega(x) > 0$ 。因此, 这部分溶液可以通过使耦合更强来稳定。同时, 同步峰值的阈下部分由于项 S_2 的贡献从阈值以下迅速衰减到零而难以稳定。此外, 只有兴奋性耦合才能稳定阈下区域的同步轨迹, 因为它会产生一个钟形曲线 $\Omega(x)$ 的正峰 (见图 4a)。抑制作用的加入降低了这个峰值, 并使其变为负值 (见图 4d), 使阈值附近的区域不太稳定。图 4a 和图 4b 显示, 增加 $\Omega(x)$ (通过增加 g_{exc}) 诱导了纯兴奋性网络的同步性。然而, 它需要相当强的激发来稳定同步解决方案, 特别是其阈下部分。图 4c 显示, 添加抑制作用具有双重作用。它降低了 $\Omega(x)$ 在突触阈值附近和以下的稳定作用; 然而它帮助通过 (2) 切换同步爆发的类型, 使峰值更短, 并将其移动到稳定区域, 由同步项 S_1 控制。增加抑制通常会会将同步方波爆发转换为平台爆发, 这将同步爆发的峰值置入稳定 (阈值以上) 区域, 该区域可以通过 S_1 通过兴奋耦合有效地稳定。因此, $g_{exc} + g_{inh}$ 的广泛参数范围内协同诱导同步破裂。其右稳定边界 E2 (图 2) 对应于同步损失, 由 $\Omega(x)$ 图和零斜 $h(x)$ 图之间的相互排列来定义 (图 4d)。当 $h(x)$ 的上膝落在 $\Omega(x)$ 为负的不稳定区域内时, 就会发生这种情况 (图 4d)。附录包含了一个预测边界 E2 斜率的额外论点。这个估计的 $g_{exc} = 0.78g_{inh}$ (见附录) 与图 2 中数值计算的边界 E2 非常吻合。

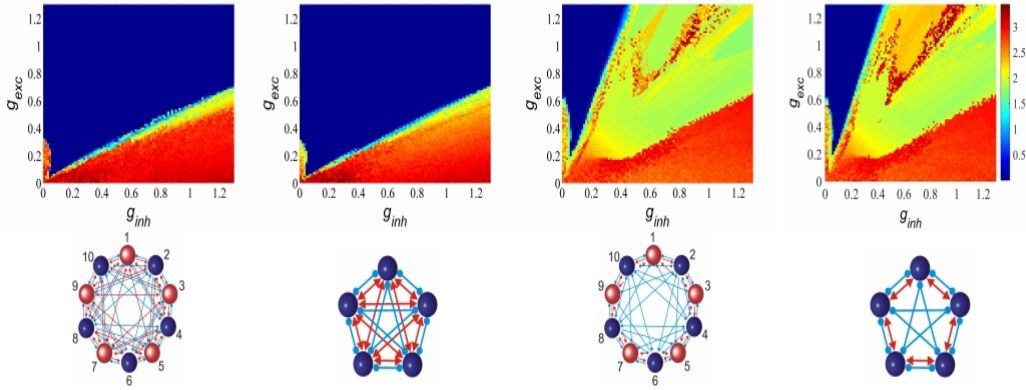


图 5: 网络同步的稳定性图, 类似于图 2。颜色条表示平均电压差 $\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{2}{n(n-1)} (x_i - x_j)$, 在过去三个破裂周期内计算和平均。注意与 $k_{\text{exc}} = 4$ 和 $k_{\text{inh}} = 4$ (左对) 和 $k_{\text{exc}} = 2$ 和 $k_{\text{inh}} = 4$ (右对) 的 10 个细胞不规则和五细胞规则网络几乎相同的图。兴奋性 (抑制性) 连接用箭头 (圆圈) 表示。10 个细胞不规则网络中的兴奋性 (抑制性) 神经元, 只有兴奋性 (抑制性) 连接, 用光 (暗) 圆圈表示。靠近 g_{exc} 轴和去同步方波爆发对应的左侧不稳定区的高度和宽度分别与 k_{exc} 和 k_{inh} 成反比 (也与图 2 相比较)。

重要的是, 同步爆破 $x(t)$ 的动态和类型是由自耦合系统 (2) 控制的, 并且同时依赖于 g_{exc} 和 g_{inh} 。这种特性使得抑制作用可以在自耦合系统中诱导平台爆发 (2)。在自耦合系统 (2) 中观察到的同步爆发并不一定代表突发的网络动态。这种同步的解决方案可能是不稳定的, 特别是当 g_{inh} 过强时, 如图 4d 所示。因此, 网络产生了不同的稳定节奏: 这是典型的反相位方波爆发, 如图 2d (这两个插入的一致性)。

虽然抑制诱导同步的开始通常由方波到平台爆发的过渡控制, 但抑制的加入也可以在较小的参数区域内诱导同步方波爆发 (图 2e)。然而, 同步机制本质上是相同的: 抑制降低了峰值的阈下部分, 而不改变爆发的类型, 从而促进了同步。虽然, 需要相当强的激发, 使协同效应不那么明显。

B 更大的网络: 缩放定律 [Larger networks: the scaling laws]

所发现的抑制诱导的同步现象也存在于更大的方波突发网络中 (1)。我们证明了添加的抑制性连接的结构并不重要, 只有抑制性输入的数量控制了同步的开始, 独立于其网络拓扑结构的所有其他细节。在复杂的动态网络的背景下, 这一意想不到的结果表明, 网络拓扑在线性 [28,29] 和具有吸引和排斥连接的突触耦合网络的同步中起着显著不同的作用。图 5 显示了左侧去同步化区域的大小, 由 g_{exc} 轴和边界 $E1$ 所包围 (图 2), 分别按 k_{exc} 和 k_{inh} 时间垂直和水平缩放。因此, 对于不同大小和拓扑的网络, 如果 k_{exc} 和 k_{inh} 是一致的, 同步开始的稳定性边界 $E1$ 几乎是相同的。为了支持这一说

法, 我们分析了一系列不同的规则和随机网络 (1), 每个神经元具有均匀数量的兴奋性 (k_{exc}) 和抑制性 (k_{inh}) 突触。对于所有的模拟网络, 数值结果与上述的尺度律一致。图 5 展示了两个有代表性的网络对, 它们产生了最大的和在给定数量的兴奋性和抑制性输入下, 所有可能的网络拓扑 (1) 的抑制诱导同步的最小区域。图 6 总结了具有不同拓扑结构的不同网络的数值模拟, 并显示了添加抑制的同步效应如何随着网络的大小而变化。

为了证明尺度律可以延续到具有随机耦合矩阵的更大网络中, 我们模拟了一个 100 个细胞的随机网络, 其中每个细胞接收 4 个兴奋性 $k_{\text{exc}} = 4$ 和 4 个抑制性 $k_{\text{inh}} = 4$ 连接 (图 7)。该网络由 80 个兴奋性和 20 个抑制性细胞, 使兴奋性 (抑制性) 细胞只有兴奋性 (抑制性) 输出连接, 从而遵守戴尔定律。通过对每个现有连接 (i, j) 添加 $\Delta g_{ij} \cdot q$ 和 g_{inh} , 兴奋性和抑制性耦合强度都不匹配。错配参数 Δg_{ij} 表示为 g_{exc} 和 g_{inh} 的百分比, 并保持为 5%; 参数 q 的值是从每个兴奋性和抑制性连接 (i, j) 的区间 $(-1, 1)$ 中随机选择的, 产生 10% 的最大错配。稳定性图支持标度律, 其结构与图 5 中左边的两个图相似, 均对应于具有均匀数的不同网络拓扑连接量分别为 $k_{\text{exc}} = 4$ 和 $k_{\text{inh}} = 4$ 。

为了针对每个神经元的兴奋性和抑制性输入数量不均的真实生物网络, 我们模拟了一个 100 个细胞的网络, 类似于图 7, 但平均输入数量为 $k_{\text{exc}} = 4$ 和 $k_{\text{inh}} = 4$ 。这个异构网络生成的网络拓扑图 $k_{\text{exc}} = 4, k_{\text{inh}} = 4$, 和不匹配的和随机选择一对细胞和改变程度的兴奋和抑制输入减去一个输入类型的连接从一个细胞和添加这些连接到另一个细胞。结果, 一半的细胞有 $k_{\text{exc}} = 3$

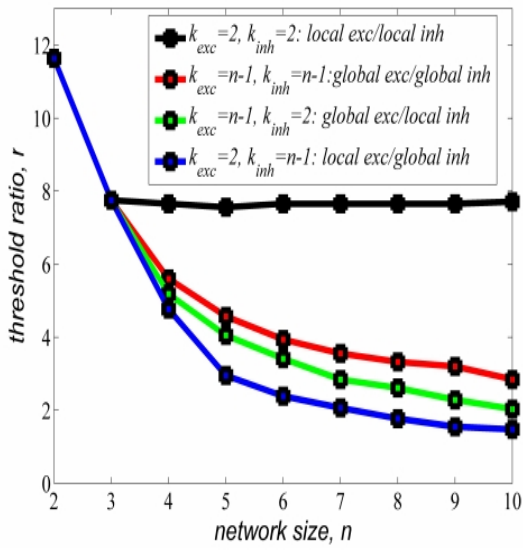


图 6: 对于不同的 k_{exc} 和 k_{inh} 值, 无抑制兴奋网络的同步阈值与添加抑制后获得的网络大小 n 的最小同步阈值的比值。对于双细胞网络, 由添加抑制引起的同步阈值降低的比率高达 12(与图 2 相比)。这四条曲线代表了四种类型的网络拓扑: 具有局部兴奋和抑制连接的细胞环 ($k_{exc} = 2$ 和 $k_{inh} = 2$); 具有全局兴奋和抑制连接的全通网络 ($k_{exc} = n - 1$ 和 $k_{inh} = n - 1$); 具有全局兴奋和局部抑制连接的网络 ($k_{exc} = n - 1$ 和 $k_{inh} = 2$); 以及具有局部兴奋性和局部抑制连接的细胞环 ($k_{exc} = 2$ 和 $k_{inh} = n - 1$)。请注意, 在局部耦合的兴奋网络(局部激发/全局抑制)中加入全局抑制, $n > 3$ (最低线)的同步阈值降低最小, 因此具有最差的同步特性。同时, 在相同的局部耦合兴奋网络中加入局部抑制, $n > 3$ (顶线)的还原比最高, 表明抑制和兴奋拓扑的协同效应。还观察到全局抑制促进同步比本地抑制当添加到一个全局耦合兴奋网络, 作为全局激励/全局抑制配置有更高的同步阈值减少比(从顶部第二行), 相比于全局激励/局部抑制配置(从顶部第三行)。

和 $k_{inh} = 3$, 而另一半细胞有 $k_{exc} = 5$ 和 $k_{inh} = 5$, 产生平均的 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 。of connections $k_{exc} = 4$ and $k_{inh} = 4$ 。每个神经元的输入连接的整体强度之间的有效不匹配大于前一个图中使用的 10% 最大不匹配(图 7); 然而, 近似同步的稳定性图与图 7 非常相似, 除了由于耦合不匹配增加, 同步稳定区出现了更不规则的结构。进一步增加连接之间的异质性不匹配, 最终会使近似的尖峰同步不可能; 然而, 我们预计诱导的脉冲同步会持续存在。

为了解释标度定律, 我们将回到针对 $n - 1$ 差分变量 $\xi_{ij} = x_j - x_i, \eta_{ij} = y_j - y_i, \zeta_{ij} = z_j - z_i, i, j = 1, \dots, n$, 横向变分方程 (3)。在 [9] 中给出了纯兴奋网络的方程, 其中使用一个模拟突触耦合网络的主稳定性函数 [27](1) 来分析最不稳定的横向模的稳定性。不幸的是, 主稳定性函数一般不能应用于混合兴奋-抑制网

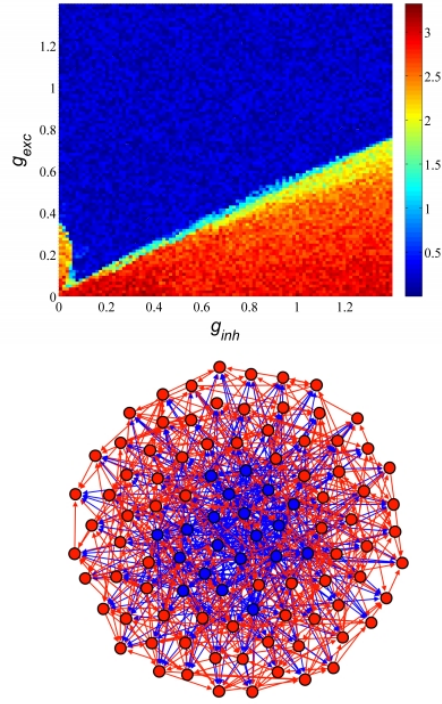


图 7: (顶部) 在 100 个随机生成的 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 的 100 细胞网络中诱导同步。底部的该网络有 80 个兴奋性(红色/光)细胞和 20 个抑制性(蓝色/暗)细胞。兴奋性连接用红色(浅)箭头线表示; 抑制性耦合用蓝色(深色)箭头表示。兴奋性和抑制性耦合强度都是不均匀的, 随机分布的错配高达 10%。颜色条表示平均电压差, 如图 5 所示。稳定性图与图 5 中左边的两个图相似, 对应于 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 的 5 和 10 细胞网络。在这个不匹配的网络中, 完全的尖峰同步是不可能的; 然而, 一个小电压差(峰值之间的偏移)是稳定的。不同深浅的蓝色(黑色)和同步稳定区的非均匀结构对应于由于参数不匹配而产生的轻微电压偏移。

络, 因为它需要兴奋性 (C) 和抑制性 (D) 连通性矩阵的同时对角化。这通常是不可能的, 除非这两个矩阵可交换于 [36]。在后一种情况下, 最不稳定的横向同步模式的稳定方程是方程 (3) 一个新的稳定函数 $\Omega^{new}(x) = (k_{exc} g_{exc} + k_{inh} g_{inh}) \Gamma(x) - g_{exc} (V_{exc} - x) \Gamma'_x(x) (k_{exc} + \gamma_2^{exc}) - g_{inh} (V_{inh} - x) \Gamma'_x(x) (k_{inh} + \gamma_2^{inh})$, 其中 γ_2^{exc} 和 γ_2^{inh} 例如是第二大特征值的 (通勤) 拉普拉斯连接矩阵的兴奋性和抑制网络, $C^L = C - k_{exc} \mathbf{I}$ 和 $D^L = D - k_{inh} \mathbf{I}$, 分别。 $\Omega^{new}(x)$ 中的第一项解释了兴奋性和抑制性输入的数量和强度。最后两项, 包含偏导数 Γ'_x 和通过 γ_2^{exc} 和 γ_2^{inh} 的网络结构, 只对 $x(t)$ 区域同步的稳定性/不稳定性很重要, 接近突触阈值 Θ_s , 类似于双细胞网络的情况。零斜 $h(x)$ 的移动和从方波到同步平台爆发的转换是由极限极限 $k_{inh} g_{inh}$ 和 $k_{exc} g_{exc}$ 通过自耦合系统 (2) 控制的。结果, 同步脉冲解的峰值离开钟形区域(类似于图 4c), 这样在 $\Omega^{new}(x)$ 中的最后两项对同步的贡献

就变得不重要了。这收益率比例定律的最小强度添加抑制 g_{inh}^* ，足以诱导平台爆发同步成正比，无论网络大小和结构（比较，例如， $g_{inh}^* \approx 0.14$ 图 2 的双细胞网络和 $g_{inh}^* \approx 0.035 = 0.14/4$ 图 5 的网络中 $k_{inh} = 4$ ，所有计算水平 $g_{exc} = 0.2$ ）。值得注意的是，图 5 中的五细胞网络对应于交换兴奋和抑制连接矩阵：全局兴奋/全局抑制和局部兴奋/全局抑制。在连通性矩阵不可交换的情况下（图 5 的 10 单元网络和图 7 的 100 单元网络），不能使用连通性矩阵的特征值，也不能导出稳定性函数 $\Omega^{new}(x)$ 。对连接图方法 [37] 的一种改进，使用图论推理而不是连通矩阵的谱，可以用来写下一组类似的稳定函数。然而，稳定性的论证本质上是相同的，诱导同步由向平台爆发的过渡控制，而平台爆发又由自耦合系统控制。因此，诱导同步阈值对 g_{exc} 和 k_{inh} 的逆依赖的相同尺度律也适用于现实的非交换耦合构型。我们的结果还表明，失去稳定的同步通过右（倾斜）边界（类似于图 2 中边界 E2）是由一个简单的条件 $g_{exc} = \alpha \frac{k_{inh}}{k_{exc}} g_{inh}$ ，其中 α 是一个比例因子，统一不同的拓扑与相同比例的 k_{inh}/k_{exc} 。在产生斜率 $g_{exc} = 0.78g_{inh}$ 的双细胞网络中，这种情况是由零斜 $h(x)$ 的移动决定的，这样 $h(x)$ 的上膝接近突触阈值 Θ_s ，并进入不稳定区（如图 4c 所示）。

V 结论 [CONCLUSIONS]

我们发现了吸引激发和排斥抑制联合作用在促进爆发同步方面的协同效应。值得注意的是，抑制性耦合的加入比加强目前的兴奋性连接更显著地降低了同步阈值。这种效应是通用的，并在其他霍奇金-赫胥黎型方波破裂细胞 [35] 模型中观察到，包括谢尔曼模型 [34] 与 $V_{exc} = 10\text{mV}$, $V_{inh} = -75\text{mV}$, $\Theta_s = -40\text{mV}$ [35]。这种效应也独立于突触相互作用模型的选择，从瞬时脉冲耦合到快速动态的突触 [15]。在一些爆破模型 [18] 中，当耦合较弱时，快速非延迟抑制可导致同步和反相位爆破共存，通常与单个神经元的小内在参数相比较，但一个显著的协同效应是只有在一系列耦合中观察到，抑制是纯粹的排斥和强改变破裂的类型。我们的初步结果表明，抑制也促进了具有高度异质性连接结构的现实网络中的突发同步，在那里，峰值或近似同步是不可能的。我们的研究对理解癫痫性脑网络中异常同步性的出现有潜在的意义。癫痫患者通常（即癫痫发作期间除外）处于不同步状态，这可能对应于图 2 中 E1 边界左侧的不稳定区域。我们的研究表明，促进可能的去同步抑制以防止患者的癫痫发作可能会产生反效果，并在兴奋性-抑制性脑网络中诱发异常的同步放电。大脑网络也被证明在癫痫发作的 [2] 期间进化出其功能拓扑结构。

鉴于此，我们关于网络连接作用的研究结果，识别具有异常同步爆发的最高和最低弹性的网络拓扑，可以深入了解癫痫发作如何自我终止以及如何控制癫痫网络。在神经科学之外，负的成对排斥性相互作用对线性耦合网络中的同步有积极的影响，在这些网络中，负的相互作用本身往往会使同步状态不稳定，但可以补偿其他不稳定性 [29]。然而，这种有趣的现象，即负连接的结构严重影响同步化，在概念上与本研究中报道的现象不同。除了同步化之外，在 [38] 中还报道了抑制的反直觉作用，这表明在一维离散时间振荡器的兴奋性网络中添加抑制性节点会导致自我维持的动力学。

VI 附录：同步损失边界斜率 E2[APPENDIX: SLOPE OF SYNCHRONY LOSS BOUNDARY E2]

本附录为解释通过稳定性边界 E2 产生的过强抑制导致的同步损失提供了额外的支持（见图 2）。除了基于变分方程的稳定性论证之外（见第 IV 节），我们使用一个更直接的方法来处理预测双细胞网络中边界 E2 的斜率。

双层网络的网络方程 (1) 可以写成如下：

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= ax_i^2 - x_i^3 - y_i - z_i + g_{exc}(V_{exc} - x_i)\Gamma(x_j) + \\ &\quad + g_{inh}(V_{inh} - x_i)\Gamma(x_j), \\ \dot{y}_i &= (a + \alpha)x_i^2 - y_i, \\ \dot{z}_i &= \mu(bx_i + c - z_i), i, j = 1, 2.\end{aligned}$$

值得注意的是，两个兴奋性和抑制性突触的联合作用本质上相当于一个与 g_{syn} 强度和突触逆转电位 E_{syn} 强度的突触连接。相应的系统为：

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= ax_i^2 - x_i^3 - y_i - z_i + g_{syn}(E_{syn} - x_i)\Gamma(x_j), \\ \dot{y}_i &= (a + \alpha)x_i^2 - y_i, \\ \dot{z}_i &= \mu(bx_i + c - z_i), i, j = 1, 2.\end{aligned}$$

突触逆转电位 E_{syn} 在此范围内发生变化 [-2,2]，使我们可以改变连接的类型，从 $E_{syn} = -2 < x_i$ 时的纯抑制，到 $E_{syn} = 2 > x_i(t)$ 时的纯兴奋。在这种情况下，用固定的 $V_{exc} = 2$ 和 $V_{inh} = -2$ 改变网络中的耦合强度 g_{exc} 和 g_{inh} 相当于改变网络中的 g_{syn} 和 E_{syn} 的值 (5)。图 8 显示了在 g_{syn} 和 E_{syn} 的一个时间间隔内的鲁棒同步。这里，左稳定边界，表示同步阈值从 1.28 下降， E_{syn} 从 2 下降，对应于图 2 中的边界 E1。在 $E_{syn} = -0.25$ 处，同步损失的垂直稳定边界对应于图 2 中的边界 E2。如

果人们意识到这也是突触阈值 $\Theta_s = -0.25$ ，那么这个几乎垂直上升的边界，大约从 $E_{\text{syn}} = -0.25$ 开始，并不是什么谜。这两个值看起来相等并不是巧合。值得注意的是，当 $x_i(t)$ 超过逆转电位 E_{syn} 时，突触连接变得纯粹的抑制性。因此，位于 E_{syn} 上方的同步解部分(主要是峰值的阈值以上部分)不能稳定稳定。同时，当 $x_i(t)$ 低于 E_{syn} 时，突触是兴奋性的。如图 2 所示，当选择 E_{syn} 低至 Θ_s 时，突触的兴奋作用不存在，因为突触实际上低于突触阈值 Θ_s 。

这是预测原网络 (1) 中稳定边界 E2 斜率的关键观察结果。我们回到网络 (1)，注意到，为了使兴奋性和抑制性连接的整体影响稳定同步，对第 i 个细胞的整体输入， $g_{\text{exc}} (V_{\text{exc}} - x_i) \Gamma(x_j) - g_{\text{inh}} (V_{\text{inh}} - x_i) \Gamma(x_j)$ 必须保持正。重写这个条件得到了 $\frac{g_{\text{exc}} V_{\text{exc}} + g_{\text{inh}} V_{\text{inh}}}{g_{\text{exc}} + g_{\text{inh}}} - x_j > 0$ ，作为 $\Gamma(x_j) \geq 0$ 。请注意，第一项在网络中扮演了反转势 E_{syn} 的作用 (5)。因此，根据图 8，同步值不能超过 $\frac{g_{\text{exc}} V_{\text{exc}} + g_{\text{inh}} V_{\text{inh}}}{g_{\text{exc}} + g_{\text{inh}}}$ cannot exceed $E_{\text{syn}} \approx \Theta_s = -0.25$ 才能保持稳定。这就对稳定边界 $g_{\text{exc}} = \frac{\Theta_s - V_{\text{inh}}}{V_{\text{exc}} - \Theta_s} g_{\text{inh}}$ 产生了以下条件，用原始网络 (1) 的参数来表示。插入参数 $V_{\text{inh}} = -2, V_{\text{exc}} = 2$ 和 $\Theta_s = -0.25$ 的值，就可以得到 $g_{\text{exc}} = 0.78g_{\text{inh}}$ 。该条件可以很好地预测边界线 E2 的斜率。这一论点也延续到更大的网络中，并支持同步损失的比例律： $g_{\text{exc}} = \alpha \frac{k_{\text{inh}}}{k_{\text{exc}}} g_{\text{inh}}$ 。

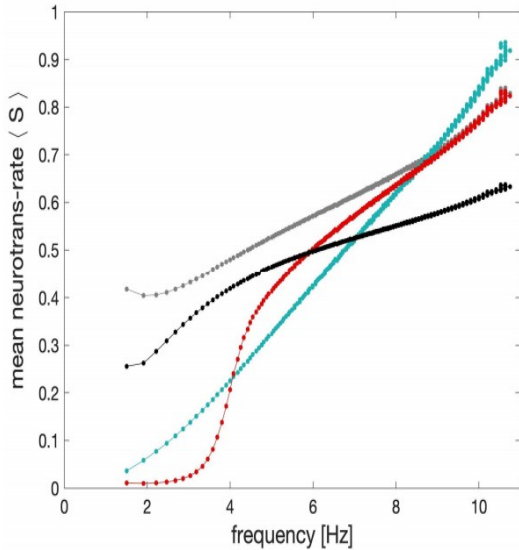


图 8: E_{syn} 在双细胞网络 (4) 同步化中的作用稳定性图和颜色编码与图 2 相似。首先从 2 开始降低反转电位 E_{syn} 会显著降低同步阈值。将 E_{syn} 降至 -0.25 以下会使连接本质上被抑制，因此 g_{syn} 的任何值都无法实现同步：注意在 $E_{\text{syn}} = -0.25$ 周围垂直上升的稳定边界。

- [1] T.I. Netoff and S.J. Schiff, *J. Neurosci.* 22, (16), 7297 (2002); K. Schindler, C.E. Elger, and K. Lehnertz, *Clin. Neurophysiol.* 118, 1955 (2007).
- [2] K. Lehnertz, G. Ansmanna, S. Bialonski, H. Dickten, C. Geier, and S. Porz, *Physica (Amsterdam)* 267D, 7 (2014).
- [3] J. Rinzel, *Lecture Notes in Biomathematics*, Vol. 71 (Springer-Verlag, Berlin, 1987), pp. 251-291.
- [4] D. Terman, *SIAM J. Appl. Math.* 51, 1418 (1991); R. Bertram, M.J. Butte, T. Kiemel, and A. Sherman, *Bull. Math. Biol.* 57, 413 (1995); V.N Belykh, I. Belykh, M. Colding-Joergensen, and E. Mosekilde, *Europ. Phys. J. E* 3, 205 (2000); A. Shilnikov and G. Cymbalyuk, *Phys. Rev. Lett.* 94, 048101 (2005); A.L. Shilnikov and M.L. Kolomiets, *Int. J. Bifurcation Chaos* 18 (8), 2141 (2008).
- [5] E.M. Izhikevich, *Int. J. Bifurc. Chaos* 10, 1171 (2000).
- [6] F. Frohlich and M. Bazhenov, *Phys. Rev. E* 74, 031922 (2006).
- [7] E.M. Izhikevich, *SIAM Rev.* 43, 315 (2001).
- [8] M. Dhamala, V.K. Jirsa, and M. Ding, *Phys. Rev. Lett.* 92, 028101 (2004).
- [9] I. Belykh, E. de Lange, M. Hasler, *Phys. Rev. Lett.* 94, 188101 (2005).
- [10] I. Belykh and M. Hasler, *Chaos* 21, 016106 (2011).
- [11] D. Somers and N. Kopell, *Biol. Cybern.* 68, 393 (1993).
- [12] N. Kopell and G.B. Ermentrout, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 15482 (2004).
- [13] X.-J. Wang and J. Rinzel, *Neural Comput.* 4, 84 (1992).
- [14] C. van Vreeswijk, L. F. Abbott and G. Bard Ermentrout, *J. Comput. Neuroscience* 1, 313 (1994).
- [15] D. Golomb and J. Rinzel, *Phys. Rev. E* 48, 4810 (1993); D. Terman, N. Kopell, and A. Bose, *Physica (Amsterdam)* 117D, 241 (1998); R.C. Elson, A.I. Selverston, H.D.I. Abarbanel, and M.I. Rabinovich, *J. Neurophysiology* 88, 1166 (2002); U. Ernst, K. Pawelzik, and T. Geisel, *Phys. Rev. Lett.* 74, 1570 (1995); S. Sadeghi and A. Valizadeh, *J. Comput. Neuroscience* 36, 55 (2014); F.S. Matias, P.V. Carelli, C.R. Mirasso, and M. Copelli, *Phys. Rev. E* 84, 021922 (2011).
- [16] J. Rubin and D. Terman, *SIAM J. Appl. Dyn. Sys.* 1, 146 (2002).
- [17] J. Rubin and D. Terman, *Neural Comput.* 12, 597 (2000).
- [18] S. Jalil, I. Belykh and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 81, 045201(R) (2010); S. Jalil, I. Belykh and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 85, 036214 (2012).
- [19] I. Belykh and A. Shilnikov, *Phys. Rev. Lett.* 101, 078102 (2008).
- [20] C.C. Canavier, D.A. Baxter, J.W. Clark, and J.H. Byrne, *Biol. Cybern.* 80, 87 (1999).
- [21] A. Shilnikov, R. Gordon and I. Belykh, *Chaos* 18, 037120 (2008).
- [22] J. Wojcik, R. Clewley, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 83, 056209-6 (2011); J. Wojcik, R. Clewley, J. Schwabedal, and A. Shilnikov, *PLoS ONE* 9, e92918 (2014).
- [23] R. Vicente, L.L. Gollo, C.R. Mirasso, I. Fischer, and G. Pipa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 17157 (2008).
- [24] L.L. Gollo, C. Mirasso, O. Sporns, M. Breakpear, *PLoS Comput Biol.* 10 (4), e1003548 (2014).
- [25] K. Tsaneva-Atanasova, H. Osinga, T. Riel, and A. Sherman, *J. Theor. Biol.* 264, 1133 (2010).
- [26] G.P. Krishnan and M. Bazhenov, *J. Neuroscience* 24, 8870 (2011).
- [27] L.M. Pecora and T.L. Carroll, *Phys. Rev. Lett.* 80, 2109 (1998); L.M. Pecora, *Phys. Rev. E* 58, 347 (1998).
- [28] I. Leyva, I. Sendina-Nadal, J.A. Almendral, and M.A.F. Sanjaúan, *Phys. Rev. E* 74, 056112 (2006).
- [29] T. Nishikawa and A.E. Motter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 10342 (2010).
- [30] M. Ren, Y. Yoshimura, N. Takada, S. Horibe, and Y. Komatsu, *Science* 316, 758 (2007).
- [31] B.W. Connors and S.J. Cruikshank, *Nat. Neurosci.* 10, 808 (2007).
- [32] H.H. Dale, *Proc. Royal Soc. Medicine* 28, 319 (1934).
- [33] CONTENT is available on its main developer's webpage (Yu.A. Kuznetsov): <http://www.staff.science.uu.nl/kouzn101/CONTENT/>
- [34] A. Sherman, *Bull. Math. Biol.* 56, 811 (1994).
- [35] R. Reimbayev and I. Belykh, *Int. J. Bifurc. Chaos* 24, 1440013 (2014).
- [36] F. Sorrentino, *New J. Phys.* 14, 033035 (2012); D. Irving and F. Sorrentino, *Phys. Rev. E* 86, 056102 (2012).

[37] V.N. Belykh, I.V. Belykh, and M. Hasler, *Physica* (Amsterdam) 195D, 159 (2004).

[38] D.B. Larremore, W.L. Shew, E. Ott, F. Sorrentino, and J.G. Restrepo, *Phys. Rev. Lett.* 112, 138103 (2014).