
Principle of neural computation

兴奋网络同步中排斥抑制的协同效应

Synergistic effect of repulsive inhibition in synchronization of excitatory networks

PHYSICAL REVIEW E
covering statistical, nonlinear, biological, and soft matter physics

Highlights Recent Accepted Collections Authors Referees Search Press About Staff

Access by South China Univ of Tech [Go Mobile »](#)

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

1

Twitter Facebook More

Article References Citing Articles (15) PDF HTML Export Citation

原著 Igor Belykh, Reimbay Reimbayev, and Kun Zhao
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

PHYSICAL REVIEW E
<https://journals.aps.org/prl/>

Author information

Synergistic effect of repulsive inhibition in synchronization of excitatory networks

Cite as:PHYSICAL REVIEW E 91, 062919 (2015)

DOI: 10.1103/PhysRevE.91.062919 PACS number(s): 05.45.Xt, 87.19.L–

Published Online: 27 July 2020

Igor Belykh, Reimbay Reimbayev, and Kun Zhao

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

(Received 9 August 2014; revised manuscript received 8 June 2015; published 29 June 2015)

摘要【ABSTRACT】

我们表明,对簇放电神经元的兴奋网络来说增加成对排斥抑制 (pairwise repulsive inhibition) 会诱导同步,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协同现象背后的机制,并证明它源于兴奋性-抑制性突触耦合引起的不同类型簇放电之间的转换。这种效应是普遍的,在不同的簇放电神经元和快速突触相互作用模型中观察到。我们还根据每个神经元接收的兴奋性和抑制性输入的数量找到了大型网络同步稳定性条件的通用标度律,而不管网络大小和拓扑结构如何。这一普遍规律与线性耦合网络形成鲜明对比,线性耦合网络具有正 (吸引) 和负 (排斥) 耦合,其中负连接的位置和结构严重影响同步。

1 引言【INTRODUCTION】

在病理性脑状态中,特别是在癫痫和帕金森震颤期间,已经广泛观察到同步性 [1, 2]。癫痫的特征是两种行为,同步神经元活动的短脉冲和称为癫痫发作的长事件 [2]。在孤立和耦合神经元中簇放电节律的出现方面已经有了很多工作 [3-6]。耦合簇放电神经元可以表现出不同形式的同步:峰发放同步;簇发放同步,此时只有峰发放的包络同步;完全同步;和反相簇发放 [7-9]。兴奋性和抑制性连接通常在诱导同步或反相簇放电中扮演相反的角色 [7-22]。

已知快速非延迟抑制在纯抑制网络中促进成对反相同步 [13];而只要耦合超过阈值 [7-10],快速激励就会诱导同步。缓慢或延迟的抑制性和兴奋性突触颠倒了它们的角色,使得缓慢或延迟的抑制性连接有利于神经同步 [14-17]。同时,具有快速非延迟抑制神经元的一对相互耦合的神经元中的同步通常是不稳定的。更具体地说,已经表明快速非延迟抑制在峰发放 (非簇放电) 细胞的两个耦合网络中总是排斥的 [16],除非每个细胞具有至少两个缓慢的内在变量 [17]。最近,研究表明,快速非延迟相互抑制可以促进某些簇放电细胞的同步性,如水蛭心脏中间神经元模型和浦肯野神经元模型,前提是抑制连接很弱,并且初始条件选择得足够接近,在簇放电的活动相阶段 [18]。然而,这种同步节奏有一个小盆地的吸引力,是脆弱的,主要由一个更强的共存反相簇放电主导。

网络架构在抑制性网络的同步中也起着重要的作用。例如,研究表明,即使外部起搏神经元对具有强排斥抑制连接的簇发放网络的弱共同抑制也能诱导网络内的同步。只要起搏器的占空比 (神经元簇放电周期的一部分) 足够长,这种常见的抑制就可以战胜强得多 (例如,百倍) 的排斥连接 [19]。抑制连接在神经元基序中同步和异步节律的出现中也起着不同的作用 [20-24]。例如,单个相互连接对的存在提供了神经元基序的动态中继,尽管传导延迟很长,但仍产生零滞后 (zero-lag) 同步 [23, 24]。

在这篇文章中,我们报告了一个违反直觉的发现,即当加入方波簇放电神经元的兴奋网络时,快速非延迟排斥抑制连接可以鲁棒地促进同步。这种协同效应是由抑制能力引起的,抑制能力有效地将网络行为类型从方波 [4] 转换为高位平台 (“锥形”) 簇放电 [5, 25]。方波簇放电 [3] 是以它在一次类似方波的簇放电中的形状命名的。高位平台 (plateau) 期 (锥形) 簇放电的特征是大小逐渐减小的峰发放,在簇放电活跃期结束时变成高位平台期 [5]。方波簇放电器很难同步 [7],它们的峰发放同步需要强兴奋耦合,而峰发放较小的高位平台簇放电器更容易同步。额外的抑制导致平台簇放电,因此较弱的兴奋耦合足以在兴奋-抑制网络中诱导同步。这种效应是一般性的,在不同的簇放电神经元模型中观察到。在本研究中,我们选择 Hindmarsh-Rose 神经元模型作为网络的单个细胞。重要的是要强调,成对快速非延迟抑制在 Hindmarsh-Rose 神经元网络中总是排斥的,无论耦合强度和初始条件如何。然而,它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,这是由于兴奋性-抑制性突触耦合和转换到高位平台期簇放电的共同作用。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，其中峰发放被忽略，但我们的结果促进了详细的生物物理模型的使用，考虑到神经元峰发放和簇放电。发现的协同效应是由于峰发放脉冲的非线性相互作用；结果，在简化模型的网络中没有观察到。然而，有实验证据表明，癫痫发作的发作和自我终止伴随着不同类型的网络簇放电活动之间的转换 [6, 26]，其中峰发放起着重要作用。值得注意的是，向异常同步的转变对应于向高位平台簇放电的转换 [6]。

我们使用稳定性分析来揭示诱导同步的一般机制，并证明在触发同步簇放电的兴奋性和抑制性耦合之间存在最佳平衡。这些结果适用于一对相连神经元的同步以及具有混合兴奋-抑制连接的大网络。我们发现了稳定同步开始和丢失的通用标度律（universal scaling laws），其中同步条件完全由每个神经元接收的兴奋和抑制输入的数量控制，而不管网络大小和拓扑结构如何。在文献 [9] 中，除了每个神经元的入度（in-degree）之外，簇放电神经元的纯兴奋性网络中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性也是由每个神经元的抑制输入数量控制的；然而，同步损失的标度律是不同的，包括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中的规律截然不同，在线性耦合网络中，同步条件由负连接结构通过相应拉普拉斯矩阵的特征值来控制 [27-29]。

本文的布局如下。首先，在第二部分、我们提出并讨论网络模型。第三部分，我们报告了在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高位平台簇发放的过渡细节，这是由控制同步簇放电类型的同宿分支消失引起的。第四部分，我们导出了同步解稳定性的变分方程，并解释了主要的同步机制。我们还提出了大型网络同步稳定性的通用标度律。第五部分，最后，对所得结果进行了简要讨论。最后，第六部分，虚拟仪器包含一个附录，该附录为标度律提供了额外的支持，控制了由过度强抑制引起的同步损失。

2 模型和问题陈述

我们考虑一个具有兴奋性和抑制性连接的 n 个簇发放的 Hindmarsh-Rose 神经元模型的网络：

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= ax_i^2 - x_i^3 - y_i - z_i + g_{\text{exc}}(V_{\text{exc}} - x_i) \sum_{j=1}^n c_{ij} \Gamma(x_j) \\ &\quad + g_{\text{inh}}(V_{\text{inh}} - x_i) \sum_{j=1}^n d_{ij} \Gamma(x_j), \\ \dot{y}_i &= (a + \alpha)x_i^2 - y_i, \quad \dot{z}_i = \mu(bx_i + c - z_i), \\ i, j &= 1, \dots, n\end{aligned}\tag{2.1}$$

这里， x 代表膜电位，变量 y 和 z 分别考虑了离子通过快离子通道和慢离子通道穿过膜的传输。快速突触耦合由 S 型函数建模： $\Gamma(x_j) = 1/[1 + \exp\{-\lambda(x_j - \Theta_s)\}]$ ；突触阈值 $\Theta_s = -0.25$ ，对于任意的 x_i 和时间 t 反转电位 $V_{\text{exc}} = 2 > x_i(t)$, $V_{\text{inh}} = -2 < x_i(t)$ ，例如，突触分别是兴奋性和抑制性的。此后，参数选择和固定如下： $a = 2.8$, $\alpha = 1.6$, $\lambda = 10$, $c = 5$, $b = 9$, $\mu = 0.001$ [9, 10]。连接矩阵 $C = (c_{ij})$ 和 $D = (d_{ij})$ 分别定义了兴奋连接和抑制连接的结构；允许双向和单向耦合。 g_{exc} 和 g_{inh} 具有相应的突触强度。要求 C 和 D 的所有行和都等于 k_{exc} 和 k_{inh} ，这一性质意味着每个细胞都有来自兴奋神经元和抑制神经元的 k_{exc} 输入的网络。选择该约束是为了确保完全同步的存在，并允许使用稳定性条件来揭示同步机制。请注意，完全同步神经元的

动力学不同于孤立细胞的动力学, 由自连接系统控制:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax^2 - x^3 - y - z + k_{exc}g_{exc}(V_{exc} - x)\Gamma(x) \\ &\quad + k_{inh}g_{inh}(V_{inh} - x)\Gamma(x) \\ \dot{y} &= (a + \alpha)x^2 - y, \quad \dot{z} = \mu(bx + c - z)\end{aligned}\tag{2.2}$$

这一特性是本文报道的协同效应的关键因素。

3 双细胞网络: 抑制诱导同步

我们从最简单的网络开始, 其中两个细胞 (1) 通过兴奋和抑制连接对称耦合, $k_{exc} = 1$, $k_{inh} = 1$ 。从神经科学家的角度来看, 这种网络可以被视为两个具有直接兴奋性和三级突触的兴奋性神经元之间的相互作用 [30], 其中后者兴奋抑制性中间神经元的突触前末端, 允许抑制另一个兴奋性细胞 (见图 1) [31]。然而, 对于延迟突触, 动力学可能看起来不同。从生物物理角度这是一个由两个具有吸引和排斥连接的脉冲耦合振荡器组成的网络。

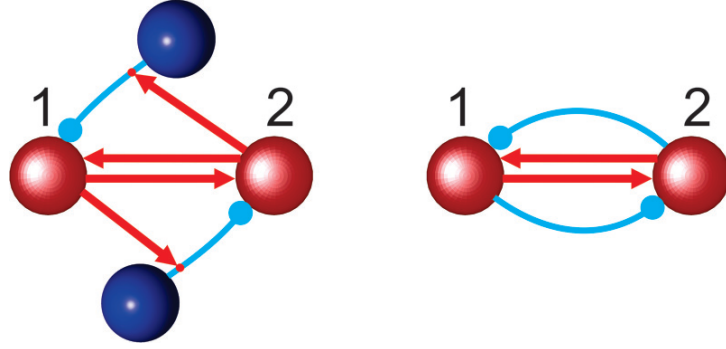


图 1: (左)。两个兴奋性神经元 1 和 2 与直接兴奋性突触和三级突触之间可能的相互作用。第三级突触通过刺激抑制性中间神经元的突触前末端来介导抑制。这个网络可以被视为一对通过兴奋和抑制连接有效耦合的神经元。(右)。兴奋性 (抑制性) 连接用箭头 (圆圈) 表示。图 2 研究了双细胞网络的动力学。

我们用这个双胞胎网络来论证协同效应, 并清晰地描述其稳定机制。然后我们将展示同样的结果延伸到更大的网络, 其结构总是支持戴尔定律 [32], 使得从一个神经元到其他细胞的突触 (输出) 连接要么是兴奋性的, 要么是抑制性的。图 2 表明, 在促进神经同步性方面, 排斥抑制与吸引刺激之间有一个很宽的抑制强度区间。请注意, 通过边界 E1 的峰发放 (完全) 同步的开始伴随着或接近于从方波到高位平台簇放电的转变, 如曲线 HB 所示。这两条曲线实际上重合到 g_{exc} 0.8 的值, 使得在 g_{exc} 的较低值处观察到的 g_{exc} 的同步阈值的显著降低多达十倍, 这是由两种类型的簇发放之间的这种转变控制的。这种转换发生在纯兴奋性连接 (图 2b) 和混合兴奋性-抑制性连接 (图 2c) 中。在纯兴奋性网络中增加抑制, 其同步性需要更强的耦合, 使细胞切换到具有更小峰发放的平台, 这些峰发放可以通过更弱的兴奋性耦合来同步。由曲线 E1 和 E2 界定的蓝色 (暗) 同步区域对应于同步簇放电, 并指示激发和抑制之间的协同平衡。过度的强抑制破坏了同步性 (通过边界 E2), 并导致反相簇放电, 如预期的那样 (图 2d)。

协同机制的关键组成部分是抑制能力, 通过控制同步簇放电类型的系统 (2) 的二维快速子系统 ($\mu = 0$) 中的同宿分支 (HB) 的消失来诱导平台期簇放电。图 3 说明了从方波到高位平台簇放电转变的分岔机制。根据

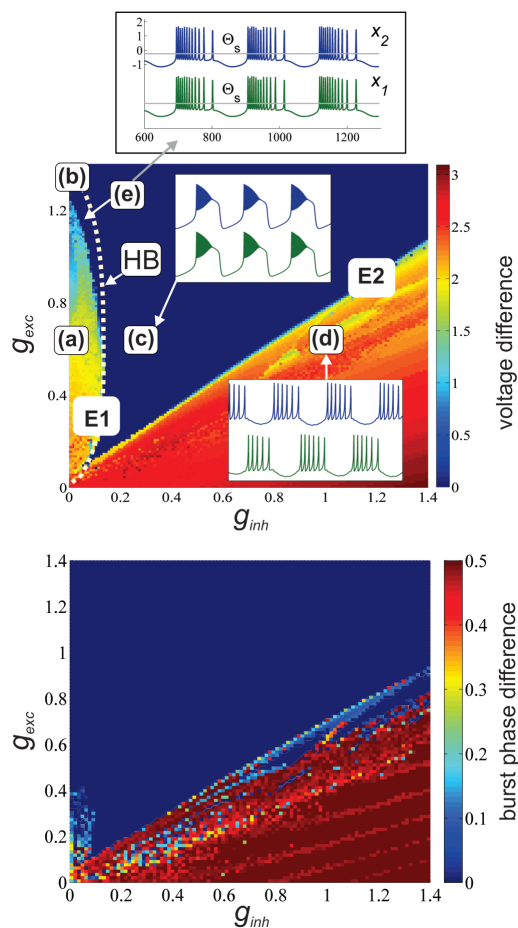


图 2: 作为激励 (g_{exc}) 和抑制 (g_{inh}) 的函数的双小区网络中的同步 (1)。(顶部面板)。彩条表示电压差 $|x_1 - x_2|$, 是过去三个簇放电周期的平均值。蓝色 (暗) 区 (c) 对应于零电压差 (完全同步), 从随机初始条件出现。当抑制从 0 小幅增加, 同步阈值从 1.28 显著降低到 0.11 时, 观察效果。请注意, 抑制在没有激励 ($g_{exc} = 0$) 的情况下使细胞去同步化, 这与耦合强度和初始条件无关。分岔曲线 HB(白色虚线) 对应同步高位平台期簇放电的过渡。(底部面板)。簇放电同步。彩条表示在过去三个簇放电周期内平均的簇放电间相位差 $\Delta\phi = \phi_1 - \phi_2$ 。第 i 个簇放电细胞 ($i = 1, 2$) 的归一化相位 $0 \leq \phi_i < 1$ 在簇放电开始时的每个周期启动并复位。归一化相位差 $\Delta\phi$ 的范围从 0(脉冲同步, 蓝色 (深色)) 到 0.5(反相脉冲, 红色 (浅色))。请注意由排斥抑制引起的簇放电同步的类似效应。

Izhikevich 的分类, 方波簇放电对应于折叠/同宿簇放电, 其中簇放电终止由快速子系统鞍点同宿环确定。在自耦合系统 (2) 中增加突触耦合, 无论是兴奋性的还是抑制性的, 最终都会导致这种同宿分支的消失, 并诱发簇放电 (Izhikevich 分类中的折叠/折叠簇放电)。这可以通过强兴奋 (见图 2b) 或弱抑制 (见图 2c) 来实现。自耦合系统 (2) 的快速 (x, y) 子系统具有零值线 $z = h(x) \equiv -\alpha x^2 - x^3 + g_{\text{exc}}(V_{\text{exc}} - x)\Gamma(x) + g_{\text{inh}}(V_{\text{inh}} - x)\Gamma(x)$ 。兴奋性 (抑制性) 耦合将零点 $z = h(x)$ 向右 (向左) 移动 (见图 3)。值得注意的是, 由较弱的抑制引起的 $z = h(x)$ 的右分支向突触阈值 $x\Theta_s$ (向左) 的微小移动有效地减少了快速系统的极限环内的发散, 形成了峰发放流形。这导致极限环尺寸缩小, 使同宿轨道消失。同时, 需要大得多的兴奋性来将 $z = h(x)$ 的右分支移动到最右边的区域, 在该区域中, 通过同宿轨道的消失, 对于从方波到高位平台簇放电的类似切换, 发散足够小 (参见图 2(顶部) 中的 HB 曲线); 使用分岔分析软件 CONTENT [33] 计算曲线。

切换到同步高位平台簇放电也将簇放电的高位平台部分从突触阈值向右移动 (见图 3)。由于在 (1) 中选择了突触 S 形函数 $\Gamma(x_j)$, 细胞之间的耦合在脉冲串的这一部分保持连续, 而在脉冲串的前半部分是脉动的, 其中峰发放穿过突触阈值 Θ_s 。这可能不是皮层网络中耦合总是脉动的情况。图 2e 表示稳定边界 E1 和血红蛋白曲线之间的区域, 稳定边界对应于诱发同步的开始, 血红蛋白曲线表示向同步高位平台期簇放电的过渡。该区域对应于同步方波簇放电, 其中所有峰发放穿过突触阈值 Θ_s , 使得耦合始终脉动。我们还对网络 (1) 进行了数值模拟, 用 S 形函数 $\Gamma(x_j)$ 代替了阶跃 (Heaviside) 函数 $H(x_j)$, 代表了真实的快速脉冲耦合。所获得的稳定性图类似于图 2 的稳定性图, 左侧稳定区沿 x 轴和 y 轴由 E1 限制, 略微扩展, 直到在纯激励网络中同步耦合阈值 $g_{\text{exc}} = 1.35$ (参见在具有 σ 函数 $\Gamma(x_j)$ 的网络中同步阈值 $g_{\text{exc}} = 1.28$)。这种耦合的增加来自于这样一个事实, 即与 S 型耦合相比, 阶跃型脉冲耦合具有较弱的影响。因此, 需要更大的 g_{exc} 和 g_{inh} 值才能达到相同的效果。

4 稳定机制

A. 双细胞网络

为了解释同步机制, 我们使用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]:

$$\begin{aligned}\dot{\xi}_{12} &= (2ax - 3x^2)\xi_{12} - \eta_{12} - \zeta_{12} - \Omega(x)\xi_{12} \\ \dot{\eta}_{12} &= 2(a + \alpha)x\xi_{12} - \eta_{12}, \quad \dot{\zeta}_{12} = \mu(b\xi_{12} - \zeta_{12})\end{aligned}\tag{4.1}$$

其中, $\Omega(x) = S_1 + S_2$, $S_1 = (g_{\text{exc}} + g_{\text{inh}})\Gamma(x)$, $S_2 = [g_{\text{exc}}(V_{\text{exc}} - x) + g_{\text{inh}}(V_{\text{inh}} - x)]\Gamma'_x(x)$ 。这里 x 为自耦合系统 (2) 的同步解, $\Gamma'_x(x)$ 为 $\Gamma(x)$ 对 x 的偏导。线性化系统 (3) 的零平衡 $\{\xi_{12} = 0, \eta_{12} = 0, \zeta_{12} = 0\}$ 的稳定性对应于原始网络中同步解的稳定性。函数 $\Omega(x)$ 表示兴奋性和抑制性耦合的贡献; 当同步变为正时, 它有利于同步的稳定性; 当同步变为负时, 它会产生不稳定的影响 [9]。更具体地说, 耦合项 $-\Omega(x)\xi_{12}$ 在正的时候稳定系统 (3) 的零平衡点, 在负的时候趋向于使零平衡点失去稳定性。

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 $x(t)$ Θ_s 变得显著。一旦开启, 项 $S_1 > 0$ 使得对于 $x(t)$ Θ_s , $\Omega(x) > 0$ (见图 4), 并且有利于兴奋性和抑制性耦合的稳定性, 因为 $g_{\text{exc}} + g_{\text{inh}} > 0$ 。

第二项 S_2 可以改变正负, 兴奋性耦合项 $g_{\text{exc}}(V_{\text{exc}} - x)$ 为正, 因此具有吸引力, 而抑制性耦合项 $g_{\text{inh}}(V_{\text{inh}} - x)$ 为负, 因此具有排斥性。它包含导数 $\Gamma'_x(x)$, 在 Θ_s 附近有一个峰值, 尾部迅速衰减 (在 Heaviside 函数 $H(x_i)$ 的情况下, $\Gamma'_x(x)$ 变成 δ 函数)。因此, 当峰发放跨越阈值时, 对于接近阈值 Θ_s 的 x 值, S_2 项切换并保持开启。它对阈值 Θ_s 附近区域的 $\Omega(x)$ 的总符号起决定性作用, 导致 $\Omega(x)$ 为一个明显的钟形 (见图 4)。

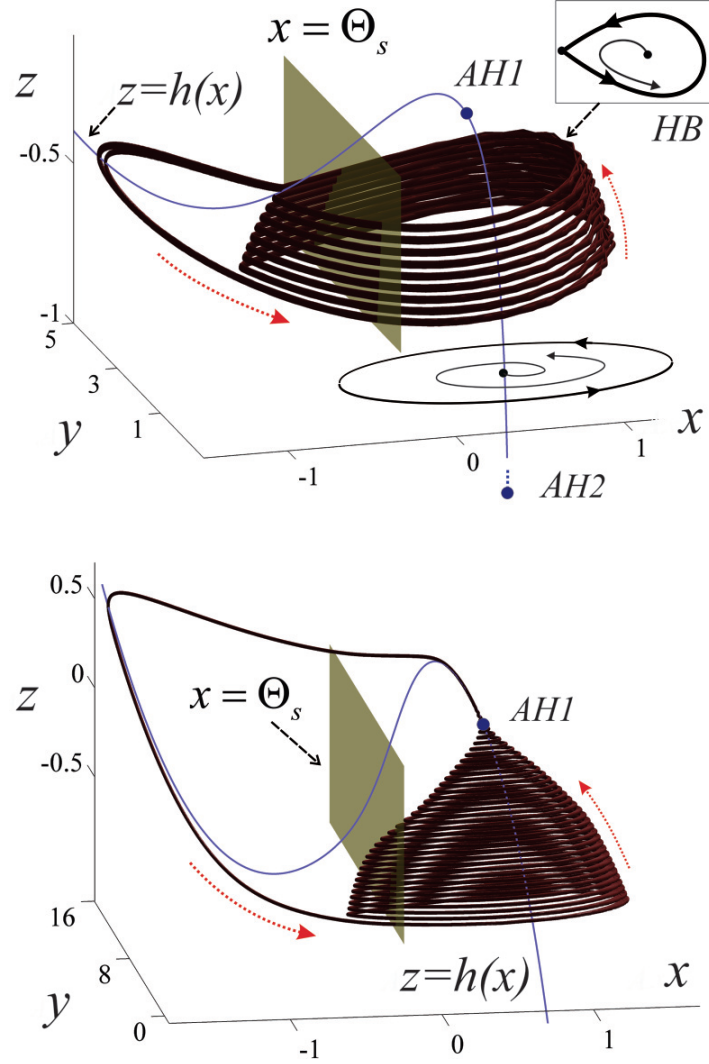


图 3: 在自耦合系统中从方波到高位平台簇放电的转变 (2), 控制同步簇放电的类型。(上)。非耦合网络中的方波脉冲发生器 (1)。快速零值线 $z = h(x)$ 的右分支包含对应于超临界 Andronov-Hopf 分支的两个点 AH1 和 AH2。快速系统的极限环 ($\mu = 0$) 由 Andronov-Hopf 分支 AH2 产生, 并随着 z 的增加而增大。这个极限环族构成了峰发放流形, 它终止于快系统鞍点的同宿分支 HB, 位于 $z = h(x)$ 的中间分支。红色 (虚线) 曲线示意性地指示了簇放电轨迹的路线。平面 $x = \Theta_s$ 显示突触阈值。(下图) 兴奋性和抑制性耦合组合诱发的高位平台簇放电 ($g_{exc} = 0.6$, $g_{inh} = 0.25$), 对应于图 2 中的点 (c)。增加的抑制导致同宿分支的消失, 使得峰发放流形进一步向上延伸并随着极限环收缩到零振幅而消失, 并通过反向 Andronov-Hopf 分岔 AH1 消失。

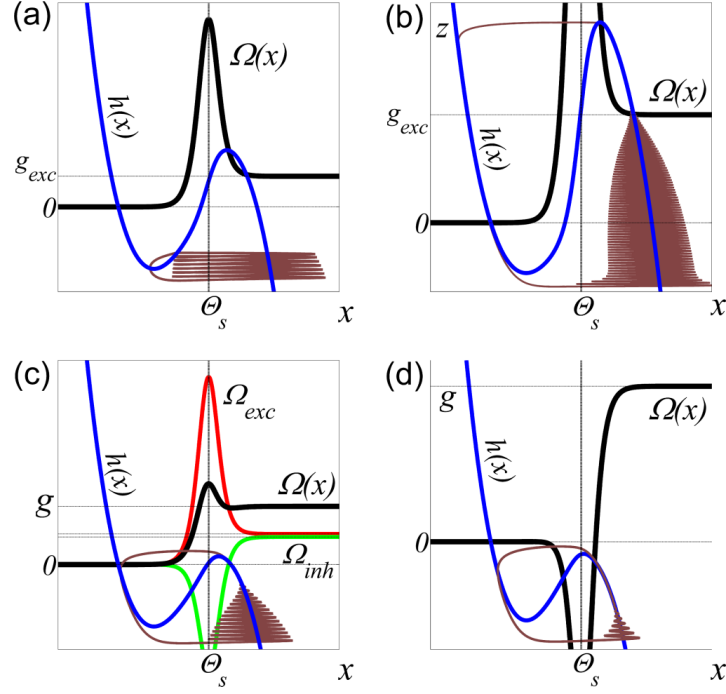


图 4: 同步簇放电的稳定函数 $\Omega(x)$ 。面板 (a)、(b)、(c) 和 (d) 对应于图 2 中的点 (a)、(b)、(c) 和 (d)。(a) $g_{exc} = 0.6, g_{inh} = 0$: 不稳定方波同步簇放电 (brown (gray)) 和自耦合系统的快速零值线 $h(x)$, 以及叠加在其自身尺度上的 $\Omega(x)$ 。 $\Omega(x)$ 的影响不足以稳定耦合不明显 (从阈值 Θ_s 向左) 的峰发放的亚网格部分。(b) $g_{exc} = 1.28, g_{inh} = 0$: 增加的兴奋使得 $\Omega(x)$ 的影响更强; 更重要的是, 它改变了同步簇放电的类型。请注意, 峰发放已经向右移动, 并移动到存在强耦合的区域。(c) $g_{exc} = 0.6, g_{inh} = 0.25$: 红色 (上) 曲线表示兴奋耦合 $\Omega_{exc} = g_{exc}\Gamma(x) + g_{exc}(V_{exc} - x)\Gamma'_x(x)$ 的贡献, 绿色 (浅灰色) 曲线对应抑制耦合 $\Omega_{inh} = g_{inh}\Gamma(x) + g_{inh}(V_{inh} - x)\Gamma'_x(x)$, 粗黑线表示组合曲线 $\Omega(x) = \Omega_{exc} + \Omega_{inh}$ 。增加抑制会降低 $\Omega(x)$ 的影响 (参见 (a), 其中 (c) 中的 $\Omega(x)$ 等于 Ω_{exc})。与此同时, 它会导致高位平台簇放电, 峰发放出现在阈值以上的区域, 耦合足够强, 可以使它们同步。(d) $g_{exc} = 0.6, g_{inh} = 0.9$: 强抑制会破坏同步高位平台簇放电的稳定性。 $\Omega(x)$ 在该区域有一个下降, 这个区域覆盖了零值线的上膝。因此, 当细胞 (cells) 缓慢地零值线的这个部分时, 细胞就会产生分离 (我觉得应该是系统轨线产生分岔, 这个不是论文中的额)。请注意, 自耦合系统的同步高位平台是不稳定的, 不代表网络中观察到的动力学; 细胞被锁定在反相方波簇放电中 (参见图 2d)。

当 $x(t)$ 低于阈值 Θ_s 时, 细胞实际上是不耦合的。我们基于李雅普诺夫函数的兴奋网络同步分析 [9, 10] 表明, 峰发放是同步解中最不稳定的部分, 因此它们通过突触耦合的稳定产生完全同步。对于 g_{exc} 和 g_{inh} 的任意组合, 同步解的阈值以上部分位于耦合函数 $\Omega(x) > 0$ 的稳定区。因此, 可以通过增强耦合来稳定这部分解。同时, 同步峰发放的亚阈值部分难以稳定, 因为项 S_2 的贡献从阈值迅速衰减到零以下。此外, 只有兴奋性耦合可以在亚阈值区域稳定同步轨线, 因为它产生钟形曲线 $\Omega(x)$ 的正峰值 (见图 4a)。抑制的加入降低了该峰值, 并可使其为负 (见图 4d), 使阈值附近的区域不太稳定。图 4a 和 4b 显示, 增加 $\Omega(x)$ (通过增加 g_{exc}) 在纯兴奋性网络中诱导同步。然而, 它需要相当强的兴奋来稳定同步解, 特别是它的亚阈值部分。图 4c 表明, 增加抑制具有双重效果。它降低了突触阈值周围和之下 $\Omega(x)$ 的稳定作用; 然而, 它有助于通过 (2) 切换同步簇放电的类型, 使峰发放变短并将其移向稳定区域, 由同步项 S_1 控制。增强抑制通常会将同步方波簇放电切换到高位平台簇放电, 这将同步簇放电的峰发放置于稳定 (阈值以上) 区域, 而稳定区域又可以通过 S_1 效应的兴奋性耦合来有效地被稳定。因此, $g_{exc} + g_{inh}$ 的组合在参数 g_{exc} 和 g_{inh} 的大范围内共同诱导同步簇放电。其右稳定边界 E2 (参见图 2) 对应于同步损失, 并由 $\Omega(x)$ 和零值线 $h(x)$ 的图形之间的相互排列来定义 (图 4d)。当 $h(x)$ 的上膝在 $\Omega(x)$ 为负的不稳定区内时, 就会发生这种情况 (参见图 4d)。附录包含预测边界 E2 斜率的附加参数。这一估计 $g_{exc} = 0.78g_{inh}$ (见附录) 与图 2 中数值计算的边界 E2 非常吻合。

重要的是要再次声明, 同步簇放电 $x(t)$ 的动力学和类型由自耦合系统 (2) 控制, 并取决于 g_{exc} 和 g_{inh} 。该特性允许抑制在自耦合系统 (2) 中引起高位平台簇放电。在自耦合系统 (2) 中观察到的同步簇放电不一定代表紧急地 (emergent) 网络动力学。这种同步解可能是不稳定的, 尤其是当它过于强大时, 如图 4d 所示。所以网络产生了不同的稳定节奏; 这是典型的反相方波脉冲, 如图 2d 所示 (参见一致性的两个插图)。虽然抑制诱导同步的开始通常由从方波到高位平台簇放电的转变控制, 但抑制的增加也可以在较小的参数区域诱导同步方波簇放电 (图 2e)。但是, 同步机制本质上是一样的; 抑制减少了峰发放的亚阈值部分, 而不改变簇放电地类型, 因此促进了同步。但是, 需要相当强的兴奋, 使得协同效应不太明显。

B. 更大的网络和标度律

我们发现的抑制诱导同步现象也存在于方波脉冲发生器的较大网络中 (1)。我们证明了附加抑制连接的结构并不重要, 只有抑制输入的数量控制同步的开始 (onset), 与网络拓扑的所有其他细节无关。在复杂下哦那个力学网络的背景下, 这个意想不到的结果表明了网络拓扑在具有吸引和排斥连接的线性 [28, 29] 和突触耦合网络的同步中的截然不同的作用。图 5 显示了由 g_{exc} 坐标轴和边界 E1 (参见图 2) 界定的左去同步区域的大小, 分别按 k_{exc} 和 k_{inh} 时间垂直和水平缩小。结果, 对于不同大小和拓扑的网络, 同步开始时的稳定边界 E1 几乎是相同的, 只要 k_{exc} 和 k_{inh} 对每个小区是一致的。为了支持这一主张, 我们分析了一系列不同的规则和随机网络 (1), 每个神经元具有一致数量的兴奋性 (k_{exc}) 和抑制性 (k_{inh}) 突触。对于所有模拟网络, 数值结果与上述标度律一致。图 5 展示了在给定数量的兴奋性和抑制性输入的情况下, 对于所有可能的网络拓扑结构 (1), 产生抑制诱导同步的最大和最小区域的两对典型网络。图 6 总结了具有不同拓扑的不同网络的数值模拟, 并显示了附加抑制的同步效果如何随着网络的大小而变化。

为了证明标度律适用于具有随机耦合矩阵的更大网络, 我们模拟了一个 100 个细胞的随机网络, 其中每个细胞接收四个兴奋性 $k_{exc} = 4$ 和四个抑制性 $k_{inh} = 4$ 连接 (图 7)。网络由 80 个兴奋性和 20 个抑制性细胞组成, 使得兴奋性 (抑制性) 细胞仅具有兴奋性 (抑制性) 外向连接, 从而遵守 Dale 定律。通过对于在每个现有连接 (i, j) , g_{exc} 和 g_{inh} 上增加 $\Delta g_{ij}q$, 使得兴奋性和抑制性耦合强度都不匹配。以 g_{exc} 和 g_{inh} 的百分比表示的不匹配参数 Δg_{ij} 并使其保持等于 5%; 对于每个兴奋性和抑制性连接 (i, j) , 从区间 $(-1, 1)$ 中随机选择参数 q 的值, 产生 10% 的最大失配。稳定性图支持标度律成立, 并且具有类似于图 5 中的两个左图的结

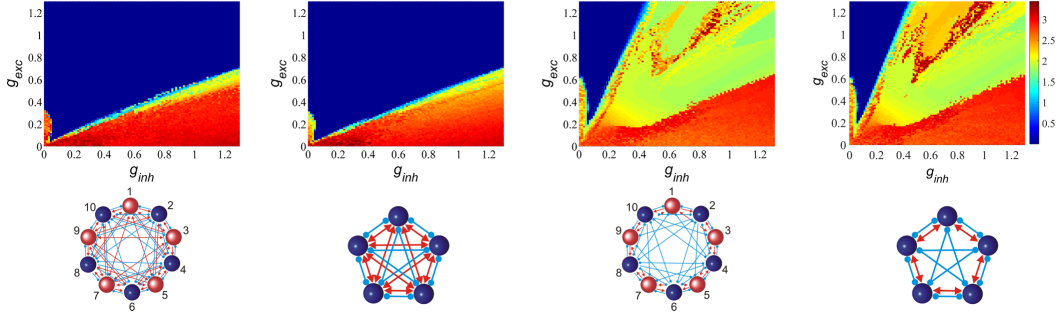


图 5: 网络同步的稳定性图, 类似于图 2。彩条表示平均电压差 $\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{2}{n(n-1)} (x_i - x_j)$, 计算并平均最近三个簇放电周期。请注意 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ (左对) 以及 $k_{exc} = 2$ 和 $k_{inh} = 4$ (右对) 的十个细胞不规则网络和五细胞规则网络对的几乎相同的图。兴奋性 (抑制性) 连接用箭头 (圆圈) 表示。十个细胞不规则网络中的兴奋性 (抑制性) 神经元 [只有外向的兴奋性 (抑制性) 连接] 用亮 (暗) 圈表示。邻近 g_{exc} 轴并对应于去同步方波簇放电的左不稳定区的高度和宽度分别与 g_{exc} 和 k_{inh} 成反比 (也可与图 2 比较)。

构, 所有图都对应于具有相同数量的连接 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 的不同网络拓扑。

为了针对每个神经元具有不均匀数量的兴奋性和抑制性输入的真实生物网络, 我们模拟了一个 100 细胞网络, 类似于图 7 的网络, 但是输入的平均数量 $k_{exc} = 4$, $k_{inh} = 4$ 。通过随机选择一对细胞并通过从一个细胞中减去每种类型的一个传入连接并将这些连接添加到另一个细胞中来改变它们的兴奋性和抑制性输入的程度, 从图 7 的网络拓扑中产生了具有 $k_{exc} = 4$ 、 $k_{inh} = 4$ 和非错配的 g_{exc} 和 g_{inh} 的这种异构网络。结果, 一半的细胞具有 $k_{exc} = 3$ 和 $k_{inh} = 3$, 而另一半细胞具有 $k_{exc} = 5$ 和 $k_{inh} = 5$, 产生平均 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 。到每个神经元的输入连接的总强度之间的这种有效失配大于前面例子中使用的 10% 的最大失配 (图 7); 然而, 近似同步的稳定性图非常类似于图 7, 除了由于耦合失配增加而出现更不规则的同步稳定区结构。进一步增加连接之间的异质性不匹配最终会使近似峰发放同步变得不可能; 然而, 我们预计诱导簇放电同步将持续存在。

为了解释标度律, 我们将返回到对于 $n - 1$ 个差分变量 $\xi_{ij} = x_i - x_j$, $\eta_{ij} = y_i - y_j$, $\zeta_{ij} = z_i - z_j$, [9] 中给出了纯兴奋性网络的方程, 其中突触耦合网络 (1) 的主稳定函数的模拟用于分析最不稳定横模 (transverse) 的稳定性 [27]。不幸的是, 主稳定函数一般不能应用于混合兴奋-抑制网络, 因为它要求兴奋 $C^L = C - k_{exc} \mathbf{I}$ 和抑制 $D^L = D - k_{inh} \mathbf{I}$ 连接矩阵同时对角化。这通常是不可能的, 除非两个矩阵互换 [36]。在后一种情况下, 最不稳定横向同步模式的稳定性方程是具有新稳定性函数 $\Omega^{new}(x) = (k_{exc}g_{exc} + k_{inh}g_{inh})\Gamma(x) - g_{exc}(V_{exc} - x)\Gamma'_x(x)(k_{exc} + \gamma_2^{exc}) - g_{inh}(V_{inh} - x)\Gamma'_x(x)(k_{inh} + \gamma_2^{inh})$, 其中 γ_2^{exc} 和 γ_2^{inh} 是兴奋性和非兴奋性 (交换性) 拉普拉斯连通性矩阵的第二大特征值 $\Omega^{new}(x)$ 中的第一项说明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, 只与接近突触阈值 Θ_s 的 $x(t)$ 区域的同步稳定性/不稳定性有关, 类似于两细胞网络的情况。零值线 $h(x)$ 的移动和从方波到同步平台簇放电的切换由 $k_{exc}g_{exc}$ 和 $k_{inh}g_{inh}$ 通过自耦合系统 (2) 控制。结果, 同步簇放电的峰发放离开钟形区 (类似于图 4c), 使得 $\Omega^{new}(x)$ 中最后两项的贡献对于同步变得不重要。当足以引起高位平台簇放电同步的附加抑制 g_{inh}^* 的最小强度与 k_{inh} 成反比时, 无论网络大小和结构如何, 这产生了标度律 (例如, 比较图 2 的两小区网络中的 g_{inh}^* 0.14 和图 5 的网络中的 g_{inh}^* $0.035 = 0.14/4$, $k_{inh} = 4$, 所有都在 $g_{exc} = 0.2$ 的水平计算)。注意, 图 5 的五细胞网络对应于交换兴奋性和抑制性连接矩阵: 整体兴奋/整体抑制和局部兴奋/整体抑制。在连通性矩阵不交换的情况下 (图 5 的十小区网络和图 7 的 100 小区网络), 不能使用连通性矩阵的特征值, 并且不能导出稳定性函数 $\Omega^{new}(x)$ 。连

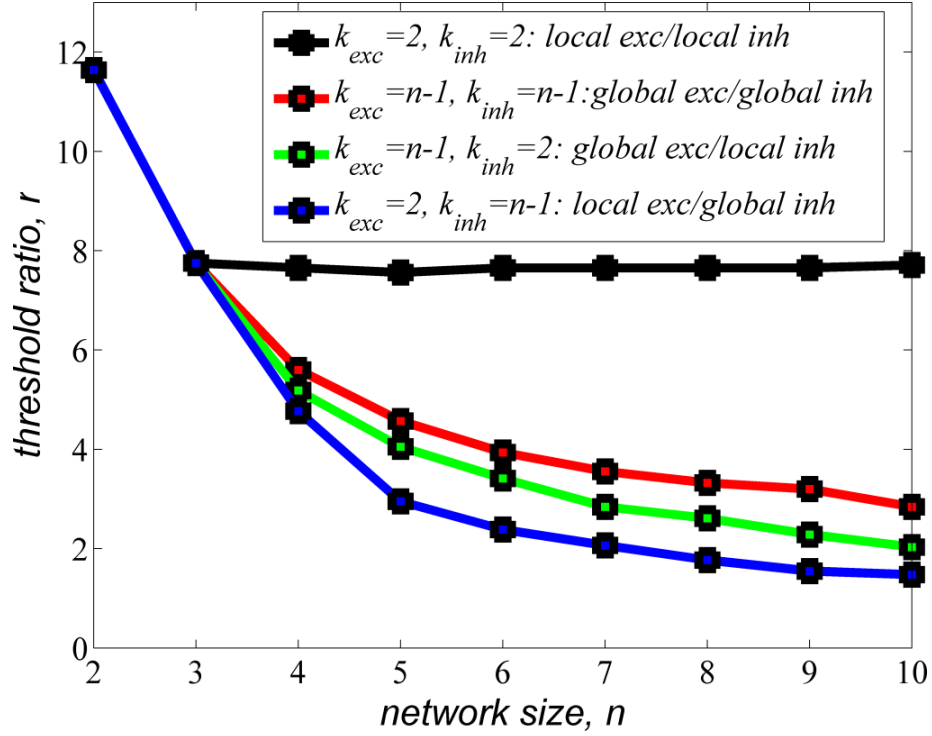


图 6: 对于 k_{exc} 和 k_{inh} 的不同值, 无抑制的兴奋性网络中的同步阈值与通过增加抑制获得的最小同步阈值之比, 作为网络大小 n 的函数。对于双小区网络, 由附加抑制引起的同步阈值降低的比率高达 12(与图 2 相比。) 四条曲线代表四种类型的网络拓扑: 具有局部兴奋性和抑制性连接的细胞环 ($k_{exc} = 2, k_{inh} = 2$); 具有全局兴奋和抑制连接的全对全网络 ($k_{exc} = n-1$ 和 $k_{inh} = n-1$); 具有全局切除和局部抑制连接的网络 ($k_{exc} = n-1$ 和 $k_{inh} = 2$); 和全抑制连接的细胞环 ($k_{exc} = 2, k_{inh} = n-1$)。请注意, 将全局抑制添加到局部耦合的兴奋网络 (局部兴奋/全局抑制) 会使 $n > 3$ (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, 对相同的局部耦合兴奋网络增加局部抑制, 对于 $n > 3$ (顶线) 产生最高的降低率, 并表明抑制和兴奋拓扑组合的非平凡协同效应。还观察到, 当添加到全局耦合兴奋网络时, 全局抑制比局部抑制更显著地促进同步, 因为与全局兴奋/局部抑制配置 (从顶部算起的第三行) 相比, 全局兴奋/全局抑制配置具有更高的同步阈值降低率 (从顶部算起的第二行)。

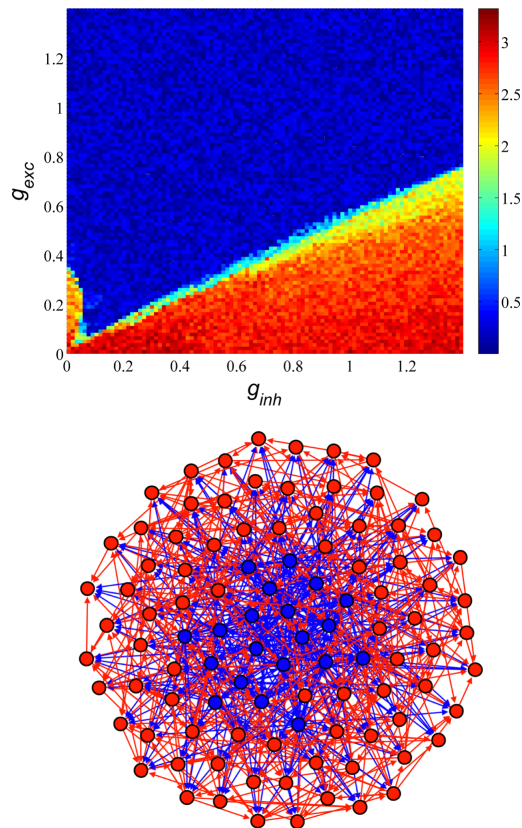


图 7: (上)。均匀 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 的 100 细胞随机生成网络中的诱导同步。(下)。网络有 80 个兴奋性 (红/光) 细胞和 20 个抑制性 (蓝/暗) 细胞。兴奋性连接用红色 (浅) 箭头线标记; 抑制性偶联用蓝色 (深色) 箭头表示。兴奋性和抑制性耦合强度都是不均匀的, 随机分布的失配高达 10%。彩色条表示平均电压差, 如图 5 所示。稳定性图类似于图 5 中的左图, 对应于 $k_{exc} = 4$ 和 $k_{inh} = 4$ 的五细胞和十细胞网络。在这个不匹配的网络中, 完全的峰发放同步是不可能的; 然而, 具有小电压差 (峰发放之间的偏移) 的近似同步是鲁棒存在的。由于参数不匹配, 各种蓝色 (黑色) 阴影和同步稳定区的非均匀结构对应于轻微电压偏移。

接图方法 [37] 的一种修改, 使用图理论推理而不是连接矩阵的谱, 可以用来写下一组相似的稳定性函数。然而, 稳定性论点本质上是相同的, 诱导同步是由向高位平台簇放电的转变控制的, 而高位平台簇放电又由自耦合系统控制。因此, 对于真实的 noncommuting 耦合配置, 诱导同步阈值与 g_{exc} 和 k_{inh} 的逆相关性的相同标度律同样成立。我们的结果还表明, 通过右侧 (倾斜) 边界 (类似于图 2 中的边界 E2) 的稳定同步的损失由简单条件 $g_{exc} = \alpha(k_{inh}/k_{exc})g_{inh}$ 控制, 其中 α 是比例因子, 对于具有相同比例 k_{inh}/k_{exc} 的不同拓扑是一致的。如在产生斜率 $g_{exc} = 0.78g_{inh}$ 的双细胞网络中, 该条件由零值线 $h(x)$ 的移动确定, 使得 $h(x)$ 的上拐点移动接近突触阈值 Θ_s , 并落入不稳定区 (如图 4c 所示)。

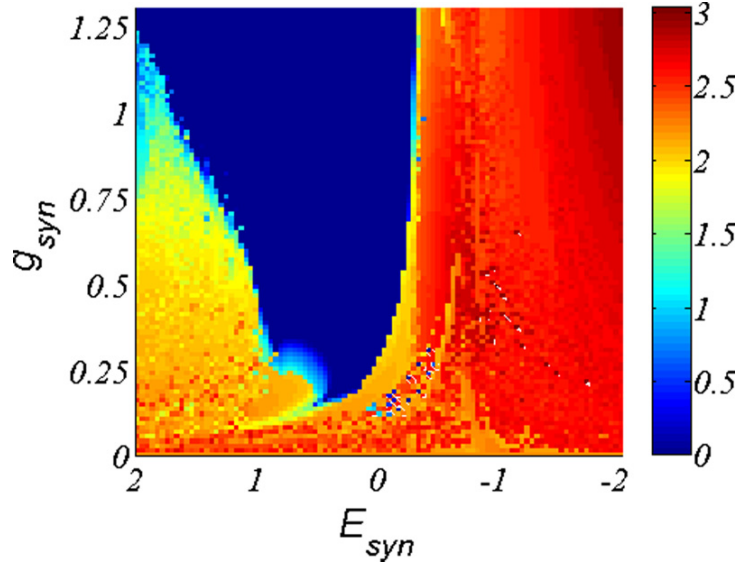


图 8: 双细胞网络同步中同步的作用 (A1), 稳定图和颜色编码与图 2 类似。首先降低反转电位 E_{syn} 从 2 会显著降低同步阈值。将 E_{syn} 降至 -0.25 以下会使连接基本上处于抑制状态, 因此无论 g_{syn} 值如何, 都无法实现同步: 请注意 $E_{syn} = 0.25$ 附近的垂直上升稳定性边界。

5 结论

我们发现了联合吸引兴奋和排斥抑制在促进簇放电同步中的协同效应。值得注意的是, 抑制性耦合的加入比增强目前的兴奋性连接更显著地降低了同步阈值。这种效应是一般性的, 在其他方波簇放电细胞的 HH 型模型 [35] 中观察到, 包括 Sherman 模型 [34], $V_{exc} = 10mV$, $V_{inh} = -75mV$, $\Theta_s = -40mV$ [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突触 [15]。虽然快速非延迟抑制可导致同步和反相簇放电共存, 但在某些簇放电模型 [18] 中, 当耦合较弱时, 通常与单个神经元的小固有参数相当, 只有在抑制纯粹是排斥性的且强到足以改变簇放电类型的耦合范围内, 才观察到显著的协同效应。我们的初步结果表明, 抑制也促进了现实网络中的簇放电同步, 在现实网络中, 连接结构高度异质, 峰发放或近似同步是不可能的。我们的研究对理解癫痫脑网络中异常同步的出现有潜在的意义。癫痫患者通常 (即, 除了在癫痫发作期间) 处于去同步状态, 这可能对应于图 2 中 E1 边界左侧的不稳定区域。我们的结果表明, 促进可能的去同步抑制以试图防止患者的癫痫发作可能会产生适得其反的效果, 并在兴奋性抑制性脑网络中诱导异常的同步放电。大脑网络也被证明在癫痫发作期间进化出了它们的功能拓扑 [2]。有鉴于此, 我们关于网络连接作用的

结果, 识别具有最高和最低异常同步簇放电恢复能力的网络拓扑, 可以洞察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, 负的成对排斥相互作用先前被证明对线性耦合网络中的同步有积极的影响, 其中负的相互作用本身倾向于使同步状态不稳定, 但是可以补偿其他的不稳定性 [29]。然而, 这种有趣的现象, 其中负连接的结构严重影响同步, 在概念上不同于本研究中报告的。除了同步, 抑制的反直觉作用在 [38] 中有报道, 证明了在一维离散时间振荡器的兴奋网络中添加抑制节点会导致自持动力学。

附录: 同步损失边界 E2 的斜率

本附录提供了额外的支持, 用于解释通过稳定性边界 E2(见图 2) 过度强抑制导致的同步损失。除了基于变分方程的稳定性论证之外 (参见第四节)。我们使用更直接的方法来预测双细胞网络中边界 E2 的斜率。

对于双细胞网络, 网络方程 (1) 可以写成如下:

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= ax_i^2 - x_i^3 - y_i - z_i + g_{\text{exc}}(V_{\text{exc}} - x_i)\Gamma(x_j) \\ &\quad + g_{\text{inh}}(V_{\text{inh}} - x_i)\Gamma(x_j) \\ \dot{y}_i &= (a + \alpha)x_i^2 - y_i \\ \dot{z}_i &= \mu(bx_i + c - z_i), i, j = 1, 2\end{aligned}\tag{5.1}$$

请注意, 两个兴奋性和抑制性突触的联合作用本质上相当于一个强度为 E_{syn} 和突触逆转电位 E_{syn} 的突触连接。相应的系统显示:

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= ax_i^2 - x_i^3 - y_i - z_i + g_{\text{syn}}(E_{\text{syn}} - x_i)\Gamma(x_j), \\ \dot{y}_i &= (a + \alpha)x_i^2 - y_i \\ \dot{z}_i &= \mu(bx_i + c - z_i), i, j = 1, 2\end{aligned}\tag{5.2}$$

突触逆转电位 E_{syn} 在范围 $[-2, 2]$ 内变化, 允许我们改变连接类型, 从 $E_{\text{syn}} = 2 < x_i$ 时的纯抑制性到 $E_{\text{syn}} = 2 > x_i$ 时的纯兴奋性。在这种设置下, 在固定 $V_{\text{exc}} = 2$ 且 $V_{\text{inh}} = 2$ 的情况下, 改变网络 (4) 中的耦合强度 g_{exc} 和 g_{inh} 相当于改变网络 (5) 中的 g_{syn} 和 E_{syn} 的值。图 8 显示了 E_{syn} 和 E_{syn} 间隔内的鲁棒同步。左侧稳定边界对应图 2 中的边界 E1, 即同步阈值从 1.28 下降, E_{syn} 从 2 下降。 $E_{\text{syn}} = -0.25$ 时同步损失的垂直稳定性边界对应于图 2 中的边界 E2。如果认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的起源 (大致从 $E_{\text{syn}} = -0.25$ 开始) 并不神秘。这两个值看起来相等并不是巧合。请注意, 当 $x_i(t)$ 超过逆转电位 E_{syn} 时, 突触连接变成纯抑制性的。因此, 同步解中位于 E_{syn} 之上的部分 (主要是峰发放的阈值以上部分) 不能稳定。同时, 当 $x_i(t)$ 低于 E_{syn} 时, 突触是兴奋性的。如图 2 所示, 当选择低至 Θ_s 的 E_{syn} 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 。

这是在原始网络 (1) 中预测稳定性边界 E2 的斜率的关键观察。我们回到网络 (1) 并注意到, 为了使兴奋和抑制连接的整体影响鲁棒地同步, 对第 i 个细胞的整体输入, $g_{\text{exc}}(V_{\text{exc}} - x_i)\Gamma(x_j) - g_{\text{inh}}(V_{\text{inh}} - x_i)\Gamma(x_j)$ 必须是正的。重写这个条件使得 $\frac{g_{\text{exc}}V_{\text{exc}} + g_{\text{inh}}V_{\text{inh}}}{g_{\text{exc}} + g_{\text{inh}}} - x_j > 0, \Gamma(x_j) \geq 0$ 。请注意, 第一项在网络 (5) 中扮演反转电位 E_{syn} 的角色。因此, 根据图 8, 对于保持同步稳定来说, $\frac{g_{\text{exc}}V_{\text{exc}} + g_{\text{inh}}V_{\text{inh}}}{g_{\text{exc}} + g_{\text{inh}}}$ 不能超过 $E_{\text{syn}} \approx \Theta_s = -0.25$, 这在稳定性边界上产生以下条件 $g_{\text{exc}} = \frac{\Theta_s - V_{\text{inh}}}{V_{\text{exc}} - \Theta_s} g_{\text{inh}}$, 根据原始网络的参数编写 (1)。插入参数 $V_{\text{inh}} = -2$, $V_{\text{exc}} = 2$, 可以得到 $g_{\text{exc}} = 0.78g_{\text{inh}}$ 的值。这一条件非常好地预测了边界线 E2 的斜率。这个论点也适用于更大的网络, 并支持同步损失的标度律: $g_{\text{exc}} = \alpha \frac{k_{\text{inh}}}{k_{\text{exc}}} g_{\text{inh}}$ 。

REFERENCE

- [1] T. I. Netoff and S. J. Schiff, *J. Neurosci.* 22, 7297 (2002); K. Schindler, C. E. Elger, and K. Lehnertz, *Clin. Neurophysiol.* 118, 1955 (2007).
- [2] K. Lehnertz, G. Ansmann, S. Bialonski, H. Dickten, C. Geier, and S. Porz, *Physica D (Amsterdam)* 267, 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, *Eur. 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. Bifurcat. Chaos* 18, 2141 (2008).
- [5] E. M. Izhikevich, *Int. J. Bifurcat. 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, and 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. Neurosci.* 1, 313 (1994).
- [15] D. Golomb and J. Rinzel, *Phys. Rev. E* 48, 4810 (1993); D. Terman, N. Kopell, and A. Bose, *Physica D (Amsterdam)* 117, 241 (1998); R. C. Elson, A. I. Selverston, H. D. I. Abarbanel, and M. I. Rabinovich, *J. Neurophysiol.* 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. Dynam. Syst. 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); ,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 (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, and M. Breakspear, PLoS Comput. Biol. 10, 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. Neurosci. 31, 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. Sanjua n, 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. Med. 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] F. Sorrentino, New J. Phys. 14, 033035 (2012); D. Irving and F. Sorrentino, Phys. Rev. E 86, 056102 (2012).

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

[36] R. Reimbayev and I. Belykh, Int. J. Bifurcat. Chaos 24, 1440013 (2014).

[37] A. Sherman, Bull. Math. Biol. 56, 811 (1994).

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