

体内小鼠背外侧纹状体中的直接通路神经元比间接通路神经元接收更强的突触输入

Direct pathway neurons in mouse dorsolateral striatum in vivo receive stronger synaptic input than indirect pathway neurons

Marko Filipovic^{1,2*} Maya Ketzef,^{3*} Ramon Reig,⁴ Ad Aertsen,² Gilad Silberberg,³ and Arvind Kumar^{1,2}

¹*Division of Computational Science and Technology, School of Electrical Engineering and Computer Science, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden;*

²*Bernstein Center Freiburg and Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, Germany;*

³*Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; and*

⁴*Instituto de Neurociencias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas and Universidad Miguel Hernandez, San Juan de Alicante, Spain*

摘要: 体内小鼠背外侧纹状体中的直接通路神经元比间接通路神经元接收更强的突触输入。纹状体投射神经元，即中棘神经元(MSN)，在各种运动和认知功能中发挥着至关重要的作用。MSN 表达 D1 或 D2 型多巴胺受体，并分别启动基底神经节的直接通路(dMSN)或间接通路(iMSN)。dMSNs 已被证明比来自纹状体内来源的 iMSNs 受到更多的抑制。基于这些发现，纹状体网络的计算模型预测，在健康条件下，dMSN 应该比 iMSN 接收更多的总输入。为了测试这一预测，我们分析了健康和多巴胺耗尽(6OHDA)麻醉小鼠体内 dMSN 和 iMSN 的全细胞记录。通过比较它们的膜电位波动，我们发现 dMSN 在很宽的频率范围内表现出相当大的膜电位波动。此外，通过比较尖峰触发的平均膜电位，我们发现 dMSN 向尖峰阈值去极化的速度明显快于 iMSN。总之，这些发现（特别是 STA 分析）证实了直接通路 MSN 接收比间接通路神经元更强的总输入的理论预测。最后，我们发现多巴胺耗尽的小鼠在 dMSNs 和 iMSNs 的膜电位波动之间没有表现出差异。这些数据为缺乏多巴胺如何导致与帕金森病相关的行为缺陷这一问题提供了新的见解。

注意点: 基底神经节的直接和间接通路起源于 D1 型和 D2 型多巴胺受体表达中等棘神经元 (dMSNs 和 iMSNs)。理论结果预测，dMSN 应该比 iMSN 接收更强的突触输入。使用体内细胞内膜电位数据，我们提供证据表明 dMSNs 确实比 iMSNs 接收到更强的输入，正如计算模型所预测的那样。

关键词: 基底神经节；直接和间接途径；多巴胺缺失；体内膜电位；纹状体

1、引言

认知科学和神经科学中的一个中心问题是视觉皮层如何自主发展，如何稳定自身的发展，然后在成年人中引起视觉感知。婴儿的发育过程与成人的知觉与学习过程之间有什么联系？在成年人中，哪些功能单元决定着知觉？发展过程如何导致这些单元的发展？

纹状体是基底神经节 (BG) 中最大的核，是其主要输入结构。GABAergic 中等棘状神经元 (MSN) 是纹状体投射神经元，占纹状体神经元群的约 95%。D1 型多巴胺受体表达 MSNs (dMSNs) 投射到黑质网状部和苍白球内部并构成“直接通路”，而 D2 型多巴胺受体表达 MSNs (iMSNs) 投射到球 *pal-lidus externa* 并构成“间接途径”。两条通路活动的平衡对于 BG 的正确功能至关重要，并且在 BG 相关的病理如帕金森病 (PD) 中被破坏。为了了解直接和间接途径如何塑造 BG 功能，我们需要量化纹状体的上游兴奋性输入以及 dMSN 和 iMSN 内部和之间的反复抑制连接。

dMSN 和 iMSN 的连通性不同：iMSN 到 dMSN 的连通性 (13%) 远高于 dMSN 到 iMSN (4.5%)，而 dMSN 到 dMSN 的连通性 (7%) 远低于 iMSN 到 iMSN (23%) (Planert 等人 2010; Taverna 等人 2008)。此外，与 iMSN 相比，GABAergic 快速尖峰中间神经元 (FSI) 优先连接到 dMSN (53% vs. 36%) (Gittis et al. 2010)。也就是说，dMSNs 总体上比 iMSNs 受到更多的抑制。尽管存在这些差异，dMSN 和 iMSN 在清醒行为动物中表现出相似的平均活动 (Cui 等人 2013; Sippy 等人 2015)。

使用计算模型，我们最近预测 dMSNs 应该比 iMSNs 接收更强的兴奋性输入 (通过更多的突触、更强的突触或更强的输入率和/或相关性)，因此 dMSNs 和 iMSNs 可能具有相当的发射率 (Bahuguna et al. 2015)。最近的离体记录表明，dMSN 上的皮质纹状体突触可能比 iMSN 上的更强 (Parker 等人 2016) (然而，参见 Deng 等人 2015; Doig 等人 2010; Kress 等人 2013; 和 Lei 等人, 2004)。尽管这些数据支持理论预测，但众所周知，体内突触电导可能与离体测量有很大不同 (Destexhe et al. 2003)。

虽然很难通过实验估计撞击 dMSN 和 iMSN 的单个突触的全部强度和数量，但可以通过分析体内细胞膜电位波动来估计两种神经元类型的总输入的相对差异。特别是，膜电位波动的方差 (或光谱功率) 与突触强度的平方成正比 (Kuhn et al. 2004)。也就是说，通过比较体内亚阈值膜电位的光谱，我们可以测试 dMSNs 是否确实收到了比 iMSNs 更强的总输入，正如理论上预测的那样 (Bahuguna et al. 2015)。

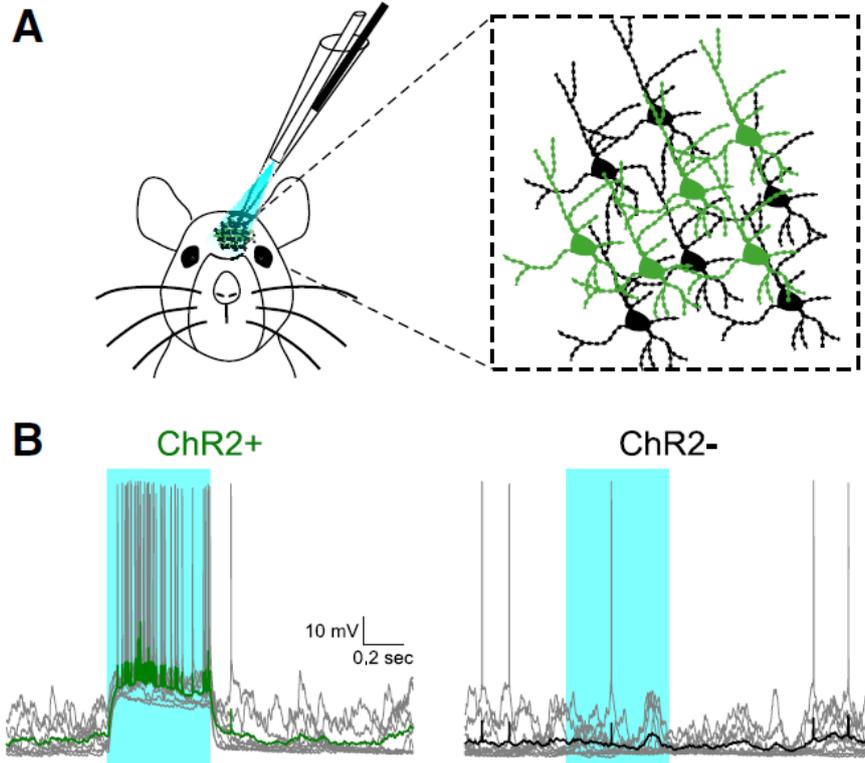


图 1. 使用 optopatcher 的中型多刺神经元 (MSN) 分类。为了便于在体内将 MSN 分类为属于直接 (dMSN) 或间接 (iMSN) 途径, 我们使用了光遗传学方法。在与 ChR2 报告小鼠杂交的 D1-Cre 或 D2-Cre 动物中, 我们分别在 dMSN 或 iMSN 中选择性地表达 ChR2。使用 optopatcher, 我们可以向记录的细胞提供聚焦光刺激, 并在全细胞膜片钳记录期间“在线”对其身份进行分类。A: 实验方法的说明 (左)。在麻醉小鼠中, 通过开颅术引入 optopatcher。将光纤插入贴片吸管中, 光应用是焦点。两种途径的 MSN 混合 (右), 阳性细胞 (绿色) 表达 ChR2 和 YFP, 而阴性细胞 (黑色) 不表达。B: D2-ChR2 小鼠中阳性 (左) 和阴性 (右) 细胞的全细胞贴片记录。当蓝光被激活 (470 nm, 0.5 s) 时, 阳性细胞立即去极化, 而阴性细胞不受影响。每个示例显示 10 次重复 (灰色), 覆盖在平均轨迹上 (绿色表示阳性细胞, 黑色表示阴性细胞)。

因此, 我们使用全细胞膜片钳记录记录并分析了来自健康和多巴胺耗尽的麻醉小鼠的 dMSN 和 iMSN 的体内膜电位。这些神经元表现出高活性和低活性交替时期 (分别称为上升和下降状态), 这是氯胺酮诱导麻醉下动物记录的特征 (Wilson 和 Kawaguchi 1996)。我们发现 dMSN 在健康小鼠的广泛频率范围内表现出比 iMSN 更高的光谱功率。此外, 健康动物的双侧胡须刺激表明, 感觉输入在 dMSN 中引起的反应比在 iMSN 中更大。尽管存在这些差异, 两种 MSN 类型的膜时间常数并没有显著差异。因此, 我们可以得出结论, 观察到的更强的膜电位波动表明更强的突触输入和/或更高的输入相关性。最后, 我们发现多巴胺耗竭消除了 dMSN 和 iMSN 之间上态膜电位波动的光谱功率差异, 突出了多巴胺在维持直接和间接途径之间的活性平衡中的作用。

因此,我们的研究为小鼠背外侧纹状体直接通路的突触输入提供了第一个体内实验证据,并证明这种差异在多巴胺耗尽的动物中减弱。

2、方法

2.1 实验方法

伦理批准。所有实验均根据斯德哥尔摩市动物实验委员会的指导方针进行,并获得 G. Silberberg (N12/15) 的道德许可。将 D1-Cre (EY262 系) 或 D2-Cre (ER44 系, GENSAT) 小鼠系与视紫红质 (ChR2) -YFP 报告小鼠系 (Ai32, 杰克逊实验室) 杂交,以诱导 ChR2 在 dMSN 或 iMSN 中的表达,分别。两种性别的小鼠都被饲养在 12 小时的明暗循环下,随意进食和饮水。所有实验均在光照阶段进行。

6OHDA 损伤。小鼠 (12 只雄性和雌性 8-10 周龄) 用异氟醚麻醉并安装在立体定位框架 (David Kopf Instruments, Tujunga, CA) 中。根据以下坐标 (Paxinos 和 Franklin 2004), 小鼠接受一次单侧注射 1 μ L 6OHDA-HCl (3.75 g/L 溶于 0.02% 抗坏血酸) 到内侧前脑束 (MFB): 前后 1.2 毫米, 中外侧 1.2 毫米, 背腹 4.8 毫米。手术后, 给所有小鼠注射 Temgesic (0.1 mg/kg; Reckitt Benckiser, Berkshire, UK) 并使其恢复 2 周。假小鼠和未损伤小鼠 (两性均 21 只) 作为对照, 在未发现组间差异后汇总它们的数据。在我们的实验中仅使用了 6OHDA 注射后表现出旋转行为的小鼠 (Santini 等人, 2007 年) (有关更多详细信息, 请参见 Ketzef 等人, 2017 年)。

体内记录。如前所述进行实验 (Ketzef et al. 2017; Reig and Silberberg 2014)。简而言之, 在损伤后 2-3 周, 通过腹腔注射氯胺酮 (75 mg/kg) 和稀释在 0.9% NaCl 中的美托咪定 (1 mg/kg) 来麻醉小鼠。为了使小鼠保持麻醉状态, 大约每 2 小时腹膜内注射三分之一剂量的氯胺酮, 以防小鼠对捏合或 ECoG 模式的变化有反应。将小鼠气管切开, 置于立体定向框架中, 并在整个记录过程中接受富氧空气。使用反馈控制加热垫 (FHC) 监测核心温度, 并保持在 $36.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。膜片钳记录是在背外侧纹状体中进行的, 因为感觉和运动区域在地形上投射到它上面 (McGeorge 和 Faull 1989)。颅骨暴露, 开颅手术 (Osada 成功 40) 在前囟外侧 3.5-4 毫米处钻孔, 并去除硬脑膜。用 Flaming/Brown 微量移液器拉拔器 P-1000 (Sutter Instruments) 拉动贴片移液器。移液管 (7-10 M, 硼硅酸盐; Hilgenberg), 回填有细胞内溶液, 以 1,500-mbar 正压插入距离表面 2 mm 的深度, 然后将压力降至 30-35 毫巴。移液器在电压钳模式下以 1 毫米的深度 (35° 角) 前进。当遇到细胞时, 去除压力以形成 Gigaseal, 然后施加逐渐增

加的负压，直到细胞开口明显。在电流钳模式下进行记录。包含的细胞内溶液（以 mM 计） 130

K-葡萄糖酸盐、5 KCl、10 HEPES、4 Mg-ATP、0.3 GTP、10 Na₂-磷酸肌酸和 0.2 - 0.3% NEUROBIOTIN 或生物细胞素（pH 7.25，渗透压 ~285 mOsm）。

暴露的大脑被 0.9% NaCl 连续覆盖以防止干燥。使用 MultiClamp 700B 放大器（Molecular Devices）放大信号，并使用 CED 采集板和 Spike 2 软件（Cambridge Electronic Design）在 20 kHz 下进行数字化。

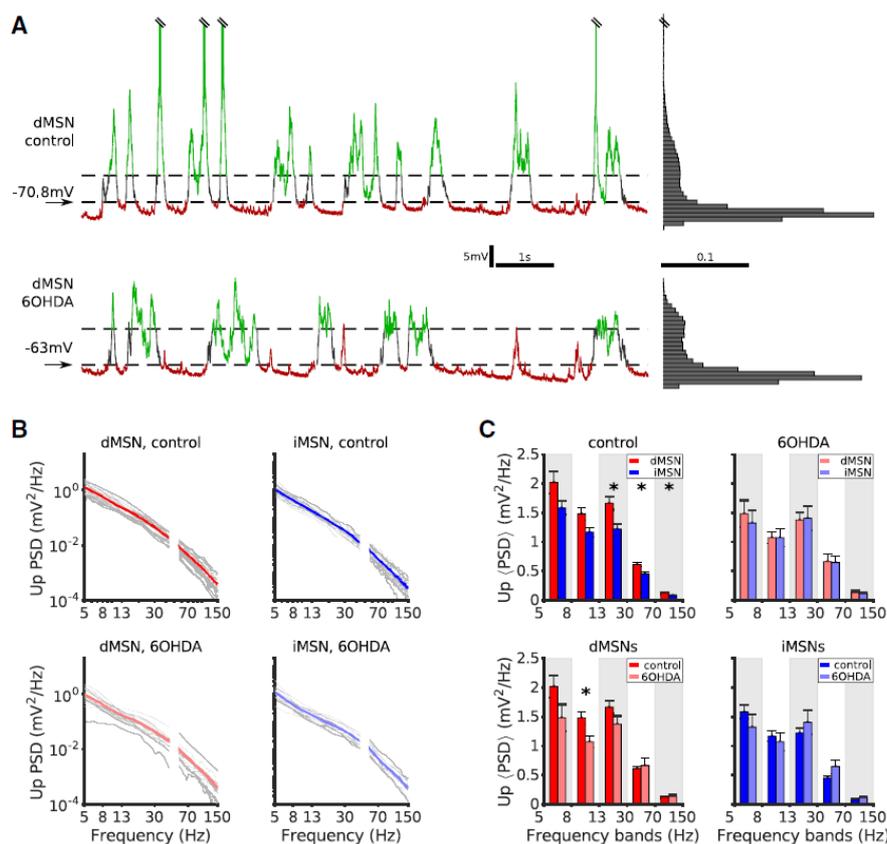


图 2. 在控制条件的上升状态下，直接中等棘状神经元 (dMSN) 比间接中等棘状神经元 (iMSN) 携带更多的能量。A, 左: dMSN 在控制 (顶部迹线) 和 6OHDA (底部迹线) 条件下的 10 s 膜电位记录，表现出上升和下降状态 (分别为绿色和红色)。虚线表示用于状态分类的 2 个电池特定电压阈值 (参见方法)。A, 右: 左侧显示的 2 个神经元的整个记录的膜电位值分布。注意上升和下降状态的特征双峰。B: 控制 (分别为红色和蓝色; 顶部) 和 6OHDA (分别为浅红色和浅蓝色; 底部) 条件下所有 dMSN 和 iMSN 的向上状态的总平均功率谱密度 (PSD) 估计。灰色痕迹代表单个神经元的平均上态 PSD 估计。移除 45 到 55 Hz 之间的频率以避免电源线污染 (参见方法)。C: 不同频段的总平均 PSD 估计值的比较。在控制条件下，dMSN 表现出比 iMSN 更高的功率谱密度 - (P=0.0135, HB 0.0167)、低 - (P=0.0095, HB 0.01) 和高波段 (P 0.0103, HB 0.0125; dMSN n 26, 所有 3 个波段的 iMSN n 18)，表明突触输入更强或更频繁。dMSN 在 8 至 13-Hz 频段也显示出对照组的 PSD 与 6OHDA 的增加 (P=0.0087, HB 0.01)。使用 Holm-Bonferroni 程序校正测试统计数据。

体内记录神经元的光遗传学鉴定。为了获得全细胞记录神经元的在线识别，我们使用了 optopatcher (Katz et al. 2013) (A-M Systems)。计算机控制的蓝光脉冲（7 mW LED, 470 nm; Mightex Systems）通过插入贴片吸管的光纤传输，同时记录全细胞配置中的响应（图 1A）。每 2-5 秒发出一次光阶（500 毫秒），强度在全 LED 功率的 20% 到 100% 之间增加（光纤尖端为 2.1 毫瓦）。阳性细胞通过有或没有触发的阶梯状去极化对光刺激作出反应，而阴性细胞没有表现出任何反应（图 1B）（参见 Ketzef 等人 2017 年的完整表征）。

晶须刺激。吹气由 picospritzer (Picospritzer III; Parker Hannifin) 通过塑料管（直径 1 毫米）输送，距离小鼠胡须一厘米。吹气刺激（15 ms）以 0.2 Hz 的频率进行，每种刺激条件至少获得 30 个响应。气压设置为 103.4 - 137.9 kPa (15 - 20 psi)。

2.2 数据分析

上下状态检测。使用自动算法离线检测上升和下降状态。数据收集独立于上/下状态检测算法及其参数进行。对于每个膜电位记录，我们使用了一个短时间窗口（20-100 ms，取决于记录中的噪声水平）来识别膜电位的突然转变，其幅度足够大以穿过细胞特定的上升状态或下状态阈值。在检测到这种转变后，我们将以下电压周期分类为上升状态或下降状态（图 2A）。下一个足够大的膜电位向相反方向的转变标志着该状态的结束。状态阈值是通过找到整个轨迹的双峰电压直方图的两个主要峰值并通过经验调整这些阈值以获得最佳检测率来确定的（另见 Fucke 等人 2011 和 Léger 等人 2005）。在整体基线电压水平随时间波动的单元中，我们要么只使用记录中最稳定的部分，要么丢弃整个记录。所有持续时间短于 40 ms 的状态都被从分析中丢弃（Mukovski et al. 2007）。

为了表征阈下膜电位动力学分析，我们排除了所有发生尖峰的上升状态（但是，请参见我们考虑尖峰的位置；图 4）。此外，如果满足以下一个或多个标准，我们还从进一步分析中排除了一个状态：1) 上升状态被短于 25 ms 的下降状态中断（两种状态都被丢弃），2) 平均膜下降状态的潜力超过该细胞的全球平均下降状态潜力 3%，3) 存在记录伪影，或 4) 在状态期间或状态前 200 ms 发生晶须刺激触发。

最后，对于所有剩余状态，我们从状态开始到状态结束之前删除了 5% 的数据，以尽量减少状态转换对测量变量的影响。

2.3 功率谱密度估计

向上状态膜电压迹线的功率谱密度 (PSD) 估计是通过首先从迹线的其余部分中减去平均电势，然后通过应用带有 Bartlett-Hann 窗口的 Matlab 周期图函

数来确定的。将单个向上状态 PSD 中的最小可检测频率设置为该状态持续时间的倒数。对于每个细胞，对所有这些向上状态的 PSD 估计值进行平均以获得单功率谱密度曲线（图 2B，灰色迹线）。当比较跨细胞组的 PSDs（dMSNs 与 iMSNs）时，我们通过对单个细胞的 PSDs 进行平均来为每组构建一个大平均 PSDs（图 2B，彩色迹线）。低于 5 Hz 的频率被忽略，因为我们只观察到少数几个超过 200 ms 的上升状态。此外，去除了 45 到 55 Hz 之间的所有频率内容，以避免电源线污染。我们将较高的频率范围限制为 150 Hz，将其作为我们研究中高频段的上限。

实验数据表明，在各种行为条件下，持续的和诱发的活动都显示出特定频段的调制（Buzsaki 2006）。因此，我们将以这种方式获得的 PSD 估计分为五个标准频带，亚 - (5-8 Hz)、- (8-13 Hz)、- (13-30 Hz)、低 - - (30 - 70 Hz) 和高频段 (70 - 150 Hz)，以确定 MSN 是否被调谐以接收来自皮层的特定频率输入。我们还通过将光谱分成低频段和高频段（即 5-13 Hz 和 13-150 Hz）来分析光谱。为了计算每个小区在任何一个频带内的总功率，我们隔离了 PSD 估计的感兴趣部分并整合了曲线下的面积。

由于在下降状态期间频谱功率水平非常低，线路噪声功率排除了两个单元组之间任何有意义的 PSD 比较。

2.4 有效膜时间常数估计

我们通过以下方法从体内膜电位波动估计有效膜时间常数 m 。对于足够窄的电压范围，神经元的膜可以近似为线性低通滤波器。然后，对于那个狭窄的电压范围， m 与膜电容成正比，与总膜电导成反比。因此，为了最小化非线性电压相关效应，考虑 m 的电压相关性（Kuhn et al. 2004），并且能够将神经元膜视为线性低通滤波器，我们首先将 0.5-mV 宽箱中所有状态的平均膜电位。然后我们估计属于每个 bin 的各个状态的功率谱密度，并对估计值进行平均以减少噪声，如上一节所述。通过使用高斯核对平均 PSD 估计值进行平滑来进一步降低噪声，并使用所得曲线提取截止频率 f_c ，计算为平滑后 PSD 估计值的最大值下降到二分之一 (3-dB 点; 图 3A)。然后将初始有效膜时间常数 $mini$ 计算为 $1/(2 f_c)$ 。我们在单个电池内的不同上下状态实例中对一系列窄电压范围重复此过程，以避免由有效膜电导的大偏移引起的非线性。

平均 PSD 估计的平滑引入了 3-dB 点的偏移，导致对有效膜时间常数的错误估计。误差的大小和符号以非线性方式取决于频域中用于平滑的高斯核的宽度和时域中原始信号的持续时间。为了解决这个错误，我们在数值上确定了一个校正项，然后我们可以将其添加到初始估计值 $mini$ 中，以获得最终的 MSN 膜时间常数估计值 m 。该校正项计算如下。我们通过一组具有预定截止频率的低

通巴特沃斯滤波器（三阶，零相位）过滤不同持续时间的高斯白噪声信号，构建了多个替代“神经元”时间序列。因此，对于每个代理时间序列，我们知道底层低通滤波器的实际时间常数（实际）。然后，我们继续对时间常数 (τ_m) 进行初始估计，如上所述，使用高斯平滑函数 (kw 12) 的内核宽度的单个固定值。然后将误差项定义为 C 实际 τ_m 。使用这种方法，我们获得了不同持续时间的信号和具有不同时间常数的滤波器的校正项 C 。接下来，我们将 C 定义为 τ_m 和信号持续时间的函数（图 3B），以获得我们估计的 MSN 膜时间常数的校正项。最后，通过添加对应于初始估计的 τ_m 来确定有效的 MSN 膜时间常数 m 。

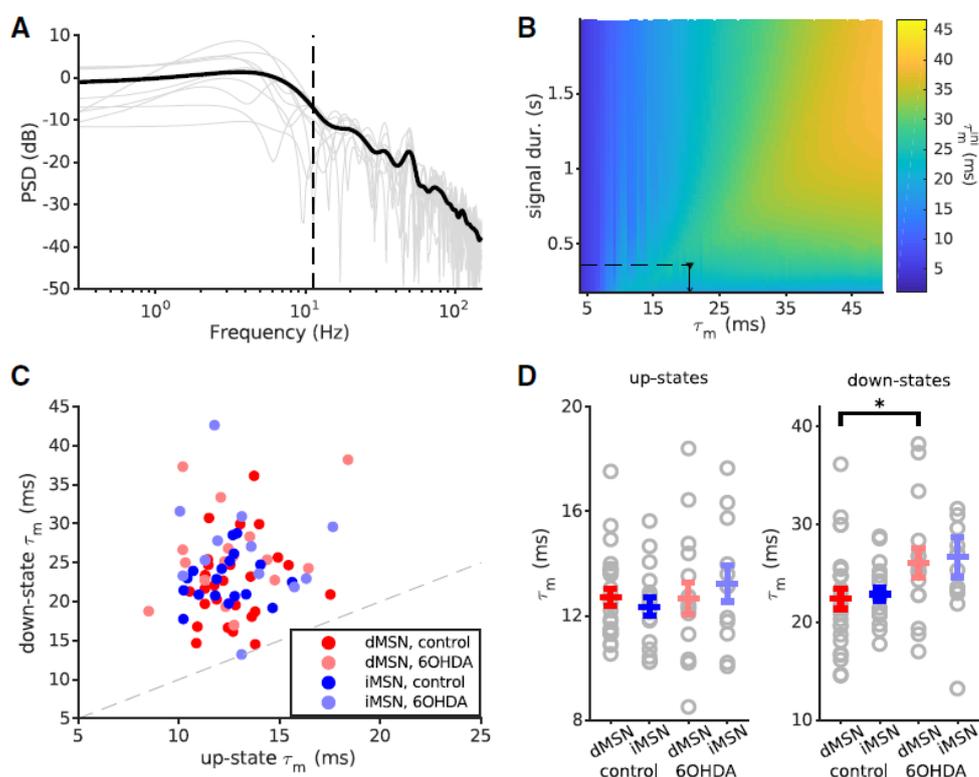


图 3. 直接中等棘状神经元 (dMSNs) 和间接中等棘状神经元 (iMSNs) 在向上状态下的有效膜时间常数没有差异。A: dMSN 中有效膜时间常数估计的示例，适用于所有向上状态，平均膜电位落入单个 0.5-mV 电压箱。对单个向上状态（灰色）的功率谱密度 (PSD) 估计值进行平均和平滑（黑色迹线），初始膜时间常数 τ_m 被估计为最大功率降低 3 dB 的点（黑色虚线）。B: 在 m 校正过程中使用的矩阵的二维表示。根据 1 个电压电平内所有上升状态的平均持续时间，初始 τ_m 通过适当的值进行校正以获得最终的 m 估计值（参见方法）。黑色虚线和标记代表 A、C 中描述的数据：所有神经元的上升状态与下降状态 m ，无论细胞类型或生理条件如何；虚线代表平等。很明显，上升状态中的 m 小于下降状态，表明由于突触轰击导致的高电导状态类似于新皮层神经元 (Destexhe 和 Paré 1999; Léger et al. 2005; Paré 等人, 1998 年)。D: 在控制或 6OHDA 条件下，dMSN 和 iMSN 之间的向上状态 m 没有显著差异。这表明上态膜功率的差异不是 dMSN 和 iMSN 之间膜动力学差异的结果。在下降状态下，6OHDA dMSN 的 m 高于对照细胞 ($P < 0.044$)。数据显示为平均值 SE。对照 dMSN 和 iMSN 分别为红色和蓝色，而 6OHDA dMSN 和 iMSN 分别为浅红色和浅蓝色。* $P < 0.05$ 。

这种方法的主要弱点源于在足够的持续时间和功率的多次试验中对光谱数据进行平均的必要性。也就是说，为了最精确的估计，试验（状态）最好是 250 ms 长，并且神经元的输入应该有足够丰富的频率内容来揭示膜截止频率（与将白噪声注入体外记录的神经元）。

由于该方法的基本近似值和局限性，膜时间常数的估计值不应被视为这些神经元 τ_m 的实际、精确值。尽管如此，当应用于记录的数据时，我们的方法确实会在不同的单元格中返回一致且可比较的结果。此外，我们采用 τ_m 估计程序的分析揭示了与先前在 Ketzeff 等人 报道的类似的下降状态的膜时间常数的差异。（2017 年）（图 3D）。

2.5 尖峰触发的平均计算

对于每个记录的尖峰神经元，我们提取了 12 毫秒的尖峰前电压轨迹。选择这个特定时间窗口的持续时间是因为它粗略地代表了上升状态下突触输入的平均膜整合窗口，基于对不同细胞组的有效膜时间常数的估计（图 3D）。对于每个单元，在电压迹线中识别出尖峰，并从迹线中删除尖峰事件之前 0.25 ms 到之后 5 ms 的间隔。然后将尖峰阈值确定为剩余迹线的一阶导数的最大波动。完整轨迹的导数超过阈值的时间被视为尖峰开始时间。

为了计算这些尖峰前电压迹线的平均值 [尖峰触发平均值 (STA)], 我们没有包括在状态转换期间发生的任何尖峰, 这些尖峰在上升状态开始后 12 毫秒启动, 或者在相同向上状态的前一个尖峰之后的 17 ms 之前发生。剩余的尖峰池分为自发神经元活动的结果和胡须刺激的结果。如果在这些选择之后, 池包含至少三个尖峰, 则计算 STA。

使用置换检验比较 STA。对于每组比较, 我们将所有细胞平均轨迹收集到一个池中, 将它们的索引打乱, 并通过从这个普通打乱的池中提取与原始组一样多的轨迹来生成随机组。对于每个这样生成的随机组, 我们构建了一个总体平均 STA。我们将这个过程重复了 1000 次。显著性线被确定为每个时间点的随机总平均迹线的电压分布的 2.5% 和 97.5%。当单个比较中属于随机组的迹线数量不同时, 组间的电压分布范围不同 (例如, 为了比较自发与诱发的 iMSN STA, 我们有 11 个自发和 4 个诱发细胞平均迹线)。这种差异反映在图中描绘的电压范围中, 但它不影响置换测试的有效性。

2.6 统计方法

除非另有说明, 否则数据以均值 SE 的形式呈现, 并使用 Shapiro-Wilk 检验进行了正态性检验。正态分布数据通过未配对的双样本学生 t 检验和非正态分布数据通过 Wilcoxon 秩和检验 (分别为 Matlab 中的 ttest2 和秩和) 进行检

验。显著性水平设置为 0.05。在不同频带上的 PSD 比较的情况下（图 2D），通过 Holm-Bonferroni 校正（Holm 1979）对多次测试的结果进行校正，校正后的水平（HB）和计算的 P 值被报道。

所有数据分析均使用用 Matlab R2016a (Mathworks, Inc.) 编写的自定义脚本进行。

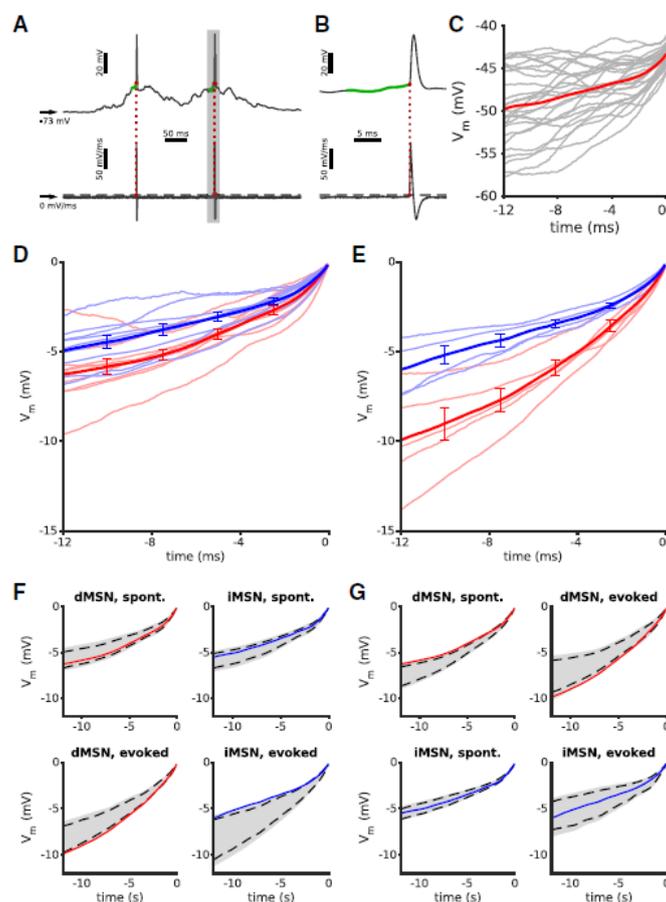


图 4. 当接收来自桶状皮层的输入时，直接中等棘状神经元 (dMSNs) 比间接中等棘状神经元 (iMSNs) 更快地加速到触发阈值。 A: 估计触发阈值和提取预尖峰电压轨迹的示例。上图: 上态 dMSN 的膜电位; 底部: 它的一阶导数 dV/dt 。尖峰阈值被确定为未产生尖峰的导数中看到的最高电压偏转 (黑色虚线); 当导数越过阈值时, 这标志着动作电位的开始 (红点)。尖峰开始前 12 ms 期间的电压迹线标记为绿色。 B: A 中阴影区域的扩展视图。 C: 计算 A 中神经元的尖峰触发平均值 (STA; 红色曲线) 的示例。灰色迹线是单个向上的 12 毫秒尖峰前间隔产生尖峰的状态。 D: 当动作电位由自发活动产生时, 对照条件下 dMSN 和 iMSN 的总平均 STA 的比较 (分别为红色和蓝色的粗线)。微弱的红色和蓝色迹线显示相应 MSN 类型的单个神经元的 STA。所有的痕迹都与尖峰开始对齐。误差线代表 SE。 E: 与 D 相同, 但动作电位是由胡须刺激和桶状皮层的突触输入产生的。请注意, dMSN 的总平均 STA 向峰值开始加速更快, 表明这些神经元的突触输入更强。 F: 置换测试表明, 诱发的 dMSN 和 iMSN STA 差异显著, 分别位于电压分布的底部和顶部 2.5%。然而, 对于自发的痕迹, 没有观察到这种差异。 G: 虽然自发和诱发的 iMSN STA 之间没有显著差异, 但 dMSN 轨迹在 2 个条件下显著不同

3、结果

为了估计对纹状体神经元的兴奋性突触输入的相对强度，我们从对照（dMSN n 26、iMSN n 18、总 n 44）和 6OHDA 损伤小鼠的背外侧纹状体中获得了 MSN 的体内全细胞膜片钳记录。（dMSN n 16, iMSN n 12, 总共 n 28）。我们使用光遗传学刺激在记录会话期间在线将 MSN 分类为使用 optopatcher 的直接或间接途径（Katz et al. 2013）。dMSNs 和 iMSNs 都表现出在氯胺酮诱导的麻醉下动物中记录的神经元的慢波膜电位振荡（上升和下降状态）特征（图 2A）（Wilson 和 Kawaguchi 1996）。在上升状态期间，MSN 接收来自新皮质和丘脑的兴奋性输入。因此，我们分析了上态膜电位轨迹的方差和频谱，以评估两种 MSN 类型的各自突触输入。

3.1 dMSN 在上行状态下比 iMSN 具有更高的频谱功率

如果将神经元胞体视为简单的线性积分器，则阈下膜电位波动的均值和方差主要由激发率、给定细胞的兴奋性和抑制性输入的数量以及它们的突触强度决定（Kuhn 等人, 2004):

$$\begin{aligned}\mu_v &= U_r + \lambda_e \int EPSP(t)dt - \lambda_i \int IPSP(t)dt \\ \sigma_v^2 &= \lambda_e \int EPSP(t)^2 dt + \lambda_i \int IPSP(t)^2 dt,\end{aligned}\quad (1)$$

其中 v 和 v^2 是膜电位的电压依赖性均值和方差， U_r 是静息膜电位， e 和 i 分别是兴奋性和抑制性输入的速率， $EPSP(t)$ 和 $IPSP(t)$ 描述兴奋性和抑制性突触后电位的时间形状。

从方程式。如图 1 所示，很明显，兴奋性和抑制性输入对接受突触输入的细胞的膜电位平均值具有相反的影响。相比之下，因为方差的计算涉及 PSP 内核的平方，所以兴奋性或抑制性输入的增加总是导致膜电位方差的增加（方程式 1）。在此背景下，考虑两个神经元 ns 和 nw ，它们分别通过更强和更弱的突触接收输入。兴奋性和抑制性输入可以调整这两个神经元，使 ns 和 nw 具有相同的平均膜电位。然而，由于更强的突触权重，因此更大的突触后突触

因此，神经元 ns 将表现出比神经元 nw 更大的膜电位变化。此示例说明平均膜电位不足以衡量整体突触输入，但通过比较方差，可以确定两个神经元是否接收不同数量的突触输入。这要求两个神经元接收不相关的突触输入，并且它们的膜时间常数相似。

因为时域中的方差等于频域中的功率谱密度 (PSD) (Parseval 理论)，所以 PSD 给出了信号中每个频率的方差估计值 (Papoulis 和 Pillai 2002)。因此，我们测量了每个检测到的细胞上下状态的膜电位 PSD (图 2A; 另见方法)。

对于每种 MSN 类型，我们构建了控制和 6OHDA 条件的总平均 PSD 估计（图 2B）。这些大平均值的直接比较表明，在控制条件下，dMSN 在所有检查频带上的 PSD 始终高于 iMSN。特别是在三个突出的较高频段[：13-30 Hz, $Z=2.47$, $P=0.0135$, $HB=0.0167$ ；低：30 - 70 Hz, $t(42)=2.72$, $P=0.0095$, $HB = 0.01$ ；high-: 70 - 150 Hz, $Z = 2.57$, $P = 0.01$, $HB = 0.0125$] dMSNs 显示出比 iMSNs 显着更高的功率（图 2C，左上角）。因为所选频带中膜电位的总功率谱密度等于该频带中膜电位的方差（Papoulis 和 Pillai 2002），对照动物中 dMSN 上态膜电位的增强功率表明更强与 iMSN 相比的电压波动。与控制条件下不同，在 DA 耗尽的纹状体中，我们发现 dMSN 和 iMSN 的向上状态膜电位波动的光谱功率没有差异（在所有波段 $P=0.69$ ；图 2C，右上）。上态控制与 DA 耗尽条件的比较揭示了 dMSN 波段（8-13 Hz）功率的显着差异（ $Z=2.71$, $P=0.0068$, $HB=0.01$ ）。DA 耗尽不影响 iMSN 的光谱功率（所有波段的对照与 DA 耗尽条件的 P 值高于校正水平）。

Table 1. Comparison of the effective time constants of dMSNs and iMSNs in the up-states versus down-states

| | τ_m^{up} , ms | τ_m^{down} , ms | No. of Samples | Statistics | P Value |
|---------|--------------------|----------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| Control | | | | | |
| dMSN | 12.7 ± 0.3 | 22.4 ± 1.0 | 26 | $-6.0 (Z)$ | 1.8×10^{-9} |
| iMSN | 12.3 ± 0.3 | 22.8 ± 0.7 | 18 | $-13.1 (t_{34})$ | 7.1×10^{-15} |
| 6OHDA | | | | | |
| dMSN | 12.7 ± 0.6 | 26.1 ± 1.5 | 16 | $-8.2 (t_{30})$ | 3.3×10^{-9} |
| iMSN | 13.2 ± 0.7 | 26.7 ± 2.0 | 12 | $-6.2 (t_{22})$ | 2.8×10^{-6} |

在下降状态下，在任何一种情况下，dMSN 或 iMSN 的光谱功率都没有显着差异（计算的 P 值总是高于校正水平），除非是在单一情况下；对照与 DA 耗尽条件下的 dMSN 在高频段表现出显着性（ $Z=2.60$, $P=0.0092$, $HB = 0.0125$ ）。

最后，为了验证我们观察到的效果不仅仅是将功率谱划分为任意数量的频带的产物，我们分别重复了对低（5-13 Hz）和高（13-150 Hz）频率的统计分析。我们发现控制条件下 dMSN 和 iMSN 上态之间的差异在高频中得以保留（ $Z=2.66$, $P=0.078$, $HB=0.025$ ），而在低频中则不存在（ P 值高于 cor -校正水平）。类似地，控制和 DA 耗尽条件之间的 dMSN 上态差异仍然存在

仅在低频 [$t(40)=2.44$, $P=0.019$, $HB = 0.025$]。然而，在下降状态下，dMSN 控制和 DA 耗尽条件之间的差异现在在低（ $Z=2.32$, $P=0.02$, $HB=0.025$ ）和高 [$t(40)=2.29$, $P=0.027$, $HB=0.05$] 频率，大概是因为 Holms-Bonferroni 校正项的值更宽容。

鉴于上升状态被认为主要是由突触驱动的（Stern 等人 1997；Wilson 和 Kawaguchi 1996），我们的结果表明，与 iMSN 相比，dMSN 的功率增加，特别是在较高频段对照病例源于对直接通路纹状体神经元的总输入更强。此外，我们的结果表明，在多巴胺耗尽的情况下，dMSN 的总输入显着减少和/或更类似于 iMSN 的输入。

3.2 MSN 膜时间常数不是高功率差异的基础

dMSNs 和 iMSNs 之间的高功率差异可能是由两种神经元类型的时间常数不同引起的。我们使用膜电位波动谱估计了有效时间常数（见方法）。

我们发现 dMSNs 和 iMSNs 在向上状态下的有效时间常数都小于在向下状态下的时间常数（表 1 和图 3C）。平均而言，所有组的下态与上态有效膜时间常数之比为 1.92（dMSN 对照 1.76，iMSN 对照 1.85，dMSN 6OHDA 2.06，iMSN 6OHDA 2.01；图 3D）。这与新皮层神经元的情况相似，新皮质神经元在上升状态下也表现出更短的时间常数（Destexhe 和 Paré 1999；Léger 等人 2005；Paré 等人 1998）。然而，在 MSN 中，这个比率没有新皮层神经元报道的那么大（Reig 和 Silberberg 2014），可能是因为 MSN 中钾内向整流器（Kir）通道在膜去极化时发生关闭（Nisenbaum 和 Wilson 1995 年；沃特斯和 Helmchen 2006 年）。

进一步的比较表明，在控制或 6OHDA 条件下 dMSN 和 iMSN 的上态有效时间常数之间没有显着差异（在所有情况下 $P = 0.22$ ；图 3D）。然而，在下降状态下，dMSNs 的有效 m 在 6OHDA 条件下略大于在

控制 [t(40) 2.08, $P = 0.044$; 对照: $n = 26$; 6OHDA: $n = 16$]，而 iMSN 的这种差异刚好高于显著性水平 ($P = 0.052$ ；图 3D)。这些结果与之前报道的在 MSN 下降状态下使用标准方法测量输入电阻的结果部分一致（Ketzef 等人，2017 年）。

总之，这些结果清楚地表明，dMSNs 和 iMSNs 之间的阈下膜电位波动的功率谱差异（图 2D）不是两种类型神经元的膜时间常数不同的结果。此外，处于上升状态的 MSN 的较低膜时间常数表明这些神经元也在相对较高的电导状态下运行。

3.3 dMSNs 从鼠标感觉皮层接收比 iMSNs 更强的输入

在到目前为止的分析中，我们关注的是阈下膜电位部分，其中神经元在上升状态期间没有触发动作电位。为了进一步验证 dMSN 确实比 iMSN 接收到更强输入的假设，我们研究了导致动作电位放电的膜波动。为此，我们获得了每个神经元的动作电位放电前膜电位的尖峰触发平均（STA）（图 3，A-C）。如果 dMSN 确实会收到更强的输入，我们预计相应的 STA 轨迹会以比 iMSN 的

STA 轨迹更陡峭的斜率接近尖峰阈值。为了更好地量化这种差异，我们将每个神经元的尖峰细分为与自发尖峰活动相对应的尖峰和由短时间吹气引起的胡须偏转引起的尖峰。该 STA 分析仅针对健康动物进行，因为在我们的数据中，从 DA 耗尽的小鼠记录的 MSN 仅引发了非常少量的尖峰，这不足以进行 STA 分析。

比较两种 MSN 类型在双边晶须刺激下的总平均 STAs 显示，dMSNs 确实比 iMSNs 更快地去极化到尖峰阈值。对于自发产生的尖峰，这也适用，尽管差异不太明显。比较尖峰时间前 12 ms 的平均膜电位（图 3D 所示的平均向上状态积分窗口的持续时间），我们发现 dMSN 膜电位平均比 iMSN 膜电位超极化 1.3 mV，导致更陡峭的去极化尖峰开始前的斜率 (k) ($t = 12$ ms; dMSN, $6.27 = 0.34$ mV, $k = 0.31$ mV/ms; $n = 10$; iMSN, $4.97 =$, $k = 0.28$ mV/ms, $n = 10$; 图.4D)。对于晶须刺激诱发的尖峰，这种差异甚至更大。

我们通过使用置换检验进一步检查了 dMSN 和 iMSN 之间的 STA 差异（参见方法）。当总平均 STA 迹线高于 97.5% 或低于 2.5% 电压分布线时，我们认为该结果很重要。我们发现自发 dMSN 和 iMSN STA 的比较没有显著差异。然而，dMSN 和 iMSN 之间的诱发 STA 轨迹明显不同（图 4F）。此外，来自感觉皮层的额外输入似乎专门针对 dMSN，因为它们的 STA 轨迹在自发和诱发条件之间显著变化，而 iMSN 的相同比较没有观察到重大变化（图 4G）。

因此，我们的 STA 分析结果也支持 dMSN 在健康动物中比 iMSN 接收到更强的突触输入的观点。

4、讨论

在这里，我们提供的证据表明，体内 dMSNs 接收比 iMSNs 更强的突触输入，并且这种差异在多巴胺耗尽的动物中减弱。这些发现基于两个观察结果：1) dMSN 在上行状态下显示出比 iMSN 显著更高的频谱功率，尤其是在较高频段（图 2, B 和 C）；2) 在自发和刺激诱导的尖峰中，dMSNs 膜在达到尖峰阈值之前比 iMSNs 去极化更快，如它们的 STA 所揭示的（图 4）。这些结果为理论预测提供了支持，即健康状态动物中的直接通路 MSN 接收比 iMSN 更强的突触输入（Bahuguna et al. 2015）。此外，我们通过光谱分析表明，MSN 在上升状态下的有效膜时间常数明显短于下降状态，表明突触输入对膜电导的影响比由 Kir 介导的超极化激活电导更大。MSN 中的频道。

切片中的配对记录显示，iMSN 在 dMSN 上形成的突触连接比它们从它们那里接收到的更多和更强（Planert et al. 2010; Taverna et al. 2008）。此外，与 iMSN 相比，快速尖峰中间神经元在 dMSN 上也形成更多的连接（Gittis 等人 2010; Planert 等人 2010）。鉴于连接性的这些差异，Bahuguna 等人。（2015）预测，如果 dMSN 和 iMSN 都被共激活（Cui et al. 2013）或在持续和刺激诱发的活动

中具有相当的活动水平 (Sippy et al. 2015), 则 dMSNs 必须接收更多或更强的兴奋性输入, 正如实验所观察到的那样。与这一预测一致, Parker 等人 (2016) 表明, 在体外健康动物中, dMSNs 从丘脑-纹状体和皮质-纹状体投射中接收到更强的兴奋性输入。他们还表明, 虽然在 6OHDA 损伤的动物中, 皮质纹状体突触基本保持不变, 但丘脑输入中 dMSN 和 iMSN AMPA 电流的比率下降, 这表明在 DA 耗尽的小鼠中, dMSN 的丘脑纹状体输入变得更弱。

我们的 dMSN 接收更强/更多输入的发现也与解剖学观察一致, 即 dMSN 不仅具有比 iMSN 更大的树突面积 (Gertler 等人, 2008), 而且还接受更高密度的皮质输入 (Huerta-Ocampo 等人, 2014)。因此, 如果我们将我们的结果与 Gertler 等人的结果结合起来。(2008) 和 Huerta-Ocampo 等人。(2014), dMSNs 从新皮质接收到比 iMSNs 更多的突触输入是合理的。

在这里, 我们表明 dMSN 和 iMSN 的总输入之间的差异在体内也保持在向上状态, 这与动物的清醒状态非常相似 (Destexhe 等人, 2003; Haider 等人, 2013)。在我们的分析中, 我们假设膜电位的较大波动反映了更强的突触权重和/或相关输入。因为丘脑和皮质在向上状态下是共同激活的, 所以我们无法区分丘脑-纹状体和皮质-纹状体输入。然而, 通过选择性地沉默纹状体的丘脑输入 (使用光遗传学或化学遗传学方法), 应该可以按照我们的方法确定体内丘脑-纹状体和皮质-纹状体输入的相对贡献。我们分析的一个局限性是我们无法将兴奋性输入与抑制性输入分开。事实上, 任何一种突触输入的增加都会增加膜电位的变化 (Kuhn et al. 2004)。然而, 我们对 STA 的比较表明, dMSN 更有可能接收更强的兴奋性输入, 因为在自发和刺激诱发的活动期间, dMSN 比 iMSN 更快地去极化至动作电位阈值 (图 4)。

膜电位波动的大小受决定突触驱动力的平均膜电位和膜时间常数的影响 (Kuhn et al. 2004)。在我们的数据中, 我们没有发现在控制或 6OHDA 条件下 dMSN 和 iMSN 的平均上态膜电位之间存在显著差异 (在所有情况下, $P=0.138$; 数据未显示) 并且上态没有显著差异 m 估计 (图 3D)。后者与之前的体外研究结果相反, 其中对 dMSN 和 iMSN 的全细胞电容和输入电阻的测量表明它们的膜时间常数不同 (Fieblinger 等人 2014; Gertler 等人 2008)。然而, 应该记住, 在体内条件下, 膜特性受到正在进行的突触活动的影响 (Kuhn 等人, 2004), 并且突触输入可以轻松克服体外测量的神经元膜特性的差异 (Destexhe 等人, 2003 年、2007 年)。

此外, 我们的数据表明, 在 MSN 中, 向上状态下的有效膜时间常数平均比在向下状态下小 46% (表 1 和图 3C), 表明纹状体神经元处于高电导状态在

存在突触输入的情况下，类似于新皮质神经元（Destexhe et al. 2003, 2007; Léger et al. 2005）。也就是说，在向上状态下，膜时间常数受到突触输入的强烈影响。

最后，我们的结果还为多巴胺如何影响 MSN 的总输入提供了新的见解。我们发现，在多巴胺耗尽的动物中，两种 MSN 类型的输入差异减小，因此 dMSN 和 iMSN 接收到的总输入量相似。这种减少可能是对 MSN 的兴奋性和/或抑制性输入减少的结果。实验数据表明，在没有多巴胺的情况下，dMSN 的丘脑-纹状体兴奋性输入会减弱（Parker 等人，2016 年）。然而，也有证据表明，在 DA 耗尽后，纹状体快速尖峰中间神经元（FSI；表达 PV 的中间神经元）会发生形态变化，从而改变其对 iMSN 的目标偏好（Gittis 等人 2010; Mallet 等人 2006）。虽然 PV 轴突重塑的贡献很难评估，但它可能是我们在受损动物中观察到的潜在潜在机制。虽然我们无法通过光谱分析区分兴奋性和抑制性输入的贡献，但 STA 波形表明 dMSN 和 iMSN 接收到不等量的兴奋性输入。此外，这些结果与我们之前的发现一致，即在健康动物中，dMSNs 对对侧感觉刺激的反应比 iMSNs 更强，并且这些差异在多巴胺耗尽的小鼠中减少（Ketzeff 等人，2017; Reig 和西尔伯伯格 2014）。因此，我们的结果和之前的发现（Ketzeff et al. 2017）表明，多巴胺对于维持 dMSN 和 iMSN 的总输入差异很重要。

尽管我们提供了与 iMSN 相比对 dMSN 的总突触输入更强的证据，但仍不清楚对 dMSN 的额外输入是由于更强的兴奋性（皮质和/或丘脑）输入、更强烈的抑制还是的组合。此外，也不清楚 dMSN 中较大的膜电位波动是由于更强的突触还是更高的输入相关性。更多涉及选择性相关激活皮质和丘脑神经元的专门实验将有助于解决这些问题。

致谢

我们感谢 Jyotika Bahuguna 博士、Rita Almeida 博士、Matthijs Dorst、Michael Zohar 和 Yvonne Johansson 的技术支持和建议。

赠款

这项工作的部分资金来自欧盟 Erasmus Mundus 联合博士项目“EUROSPIN”、弗莱堡研究服务中心的国际研究生院 (IGA)（致 M. Filipovic）、瑞典研究委员会（StratNeuro，研究项目资助 A. Kumar 和 G. Silberberg 的研究项目资助）、Parkinsonfonden 资助（给 A. Kumar）、瑞典大脑基金会（Hjärnfonden）资助（给 G. Silberberg）、Wallenberg Fellowship（给 G. Silberberg）和德国研究基金会（DFG 编号 1086, BrainLinks BrainTools）（致 A. Aertsen 和 A. Kumar）。

参考文献

- [1] Bahuguna J, Aertsen A, Kumar A. Existence and control of Go/No-Go decision transition threshold in the striatum. *PLOS Comput Biol* 11: e1004233, 2015. doi:10.1371/journal.pcbi.1004233.
- [2] Buzsaki G. *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press, 2006.
- [3] Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494: 238–242, 2013. doi:10.1038/nature11846.
- [4] Deng Y, Lanciego J, Kerkerian-Le-Goff L, Coulon P, Salin P, Kachidian P, Lei W, Del Mar N, Reiner A. Differential organization of cortical inputs to striatal projection neurons of the matrix compartment in rats. *Front Syst Neurosci* 9: 51, 2015. doi:10.3389/fnsys.2015.00051.
- [5] Destexhe A, Hughes SW, Rudolph M, Crunelli V. Are corticothalamic ‘up’ states fragments of wakefulness? *Trends Neurosci* 30: 334–342, 2007. doi:10.1016/j.tins.2007.04.006.
- [6] Destexhe A, Paré D. Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo. *J Neurophysiol* 81: 1531–1547, 1999. doi:10.1152/jn.1999.81.4.1531.
- [7] Destexhe A, Rudolph M, Paré D. The high-conductance state of neocortical neurons in vivo. *Nat Rev Neurosci* 4: 739–751, 2003. [Erratum in *Nat Rev Neurosci* 4: 1019, 2003.] doi:10.1038/nrn1198.
- [8] Doig NM, Moss J, Bolam JP. Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway medium-sized spiny neurons in mouse striatum. *J Neurosci* 30: 14610–14618, 2010. doi:10.1523/JNEUROSCI.1623-10.2010.
- [9] Fieblinger T, Graves SM, Sebel LE, Alcacer C, Plotkin JL, Gertler TS, Chan CS, Heiman M, Greengard P, Cenci MA, Surmeier DJ. Cell type-specific plasticity of striatal projection neurons in parkinsonism and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Commun* 5: 5316, 2014. doi:10.1038/ncomms6316.
- [10] Fucke T, Suchanek D, Nawrot MP, Seamari Y, Heck DH, Aertsen A, Boucsein C. Stereotypical spatiotemporal activity patterns during slow-wave activity in the neocortex. *J Neurophysiol* 106: 3035–3044, 2011. doi:10.1152/jn.00811.2010.
- [11] Gertler TS, Chan CS, Surmeier DJ. Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 28: 10814–10824, 2008. doi:10.1523/JNEUROSCI.2660-08.2008.

- [12] Gittis AH, Nelson AB, Thwin MT, Palop JJ, Kreitzer AC. Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J Neurosci* 30: 2223–2234, 2010. doi:10.1523/JNEUROSCI.4870-09.2010.
- [13] Haider B, Häusser M, Carandini M. Inhibition dominates sensory responses in the awake cortex. *Nature* 493: 97–100, 2013. [Erratum in *Nature* 500: 612, 2013.] doi:10.1038/nature11665.
- [14] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 6: 65–70, 1979.
- [15] Huerta-Ocampo I, Mena-Segovia J, Bolam JP. Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Struct Funct* 219: 1787–1800, 2014. doi:10.1007/s00429-013-0601-z.
- [16] Katz Y, Yizhar O, Staiger J, Lampl I. Optopatcher--an electrode holder for simultaneous intracellular patch-clamp recording and optical manipulation. *J Neurosci Methods* 214: 113–117, 2013. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.01.017.
- [17] Ketzef M, Spigolon G, Johansson Y, Bonito-Oliva A, Fisone G, Silberberg G. Dopamine depletion impairs bilateral sensory processing in the striatum in a pathway-dependent manner. *Neuron* 94: 855–865.e5, 2017. doi:10.1016/j.neuron.2017.05.004.
- [18] Kress GJ, Yamawaki N, Wokosin DL, Wickersham IR, Shepherd GMG, Surmeier DJ. Convergent cortical innervation of striatal projection neurons. *Nat Neurosci* 16: 665–667, 2013. doi:10.1038/nn.3397.
- [19] Kuhn A, Aertsen A, Rotter S. Neuronal integration of synaptic input in the fluctuation-driven regime. *J Neurosci* 24: 2345–2356, 2004. doi:10.1523/JNEUROSCI.3349-03.2004.
- [20] Léger JF, Stern EA, Aertsen A, Heck D. Synaptic integration in rat frontal cortex shaped by network activity. *J Neurophysiol* 93: 281–293, 2005. doi:10.1152/jn.00067.2003.
- [21] Lei W, Jiao Y, Del Mar N, Reiner A. Evidence for differential cortical input to direct pathway versus indirect pathway striatal projection neurons in rats. *J Neurosci* 24: 8289–8299, 2004. doi:10.1523/JNEUROSCI.1990-04.2004.
- [22] Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *J Neurosci* 26: 3875–3884, 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.4439-05.2006.
- [23] McGeorge AJ, Faull RLM. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 29: 503–537, 1989. doi:10.1016/0306-4522(89)90128-0.

[24] Mukovski M, Chauvette S, Timofeev I, Volgushev M. Detection of active and silent states in neocortical neurons from the field potential signal during slow-wave sleep. *Cereb Cortex* 17: 400–414, 2007. doi:10.1093/cercor/bhj157.

[25] Nisenbaum ES, Wilson CJ. Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J Neurosci* 15: 4449–4463, 1995. doi:10.1523/JNEUROSCI.15-06-04449.1995.

[26] Papoulis A, Pillai SU. *Probability, Random Variables and Stochastic Processes* (4th ed.). London: Tata McGraw-Hill Education, 2002.

[27] Paré D, Shink E, Gaudreau H, Destexhe A, Lang EJ. Impact of spontaneous synaptic activity on the resting properties of cat neocortical pyramidal neurons *In vivo*. *J Neurophysiol* 79: 1450–1460, 1998. doi:10.1152/jn.1998.79.3.1450.

[28] Parker PRL, Lalive AL, Kreitzer AC. Pathway-specific remodeling of thalamostriatal synapses in Parkinsonian mice. *Neuron* 89: 734–740, 2016. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.038.

[29] Paxinos G, Franklin KB. *The mouse brain in stereotaxic coordinates*. Amsterdam: Elsevier/Academic, 2004.

[30] Planert H, Szydlowski SN, Hjorth JJJ, Grillner S, Silberberg G. Dynamics of synaptic transmission between fast-spiking interneurons and striatal projection neurons of the direct and indirect pathways. *J Neurosci* 30: 3499–3507, 2010. doi:10.1523/JNEUROSCI.5139-09.2010.

[31] Reig R, Silberberg G. Multisensory integration in the mouse striatum. *Neuron* 83: 1200–1212, 2014. doi:10.1016/j.neuron.2014.07.033.

[32] Santini E, Valjent E, Usiello A, Carta M, Borgkvist A, Girault JA, Hervé D, Greengard P, Fisone G. Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 27: 6995–7005, 2007. doi:10.1523/JNEUROSCI.0852-07.2007.

[33] Sippy T, Lapray D, Crochet S, Petersen CCH. Cell-type-specific sensorimotor processing in striatal projection neurons during goal-directed behavior. *Neuron* 88: 298–305, 2015. doi:10.1016/j.neuron.2015.08.039.

[34] Stern EA, Kincaid AE, Wilson CJ. Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons *in vivo*. *J Neurophysiol* 77: 1697–1715, 1997. doi:10.1152/jn.1997.77.4.1697.

[35] Taverna S, Ilijic E, Surmeier DJ. Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 28: 5504–5512, 2008. doi:10.1523/JNEUROSCI.5493-07.2008.

[36] Waters J, Helmchen F. Background synaptic activity is sparse in neocortex. *J Neurosci* 26: 8267–8277, 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.2152-06.2006.

[37] Wilson CJ, Kawaguchi Y. The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci*