

# 基底神经节:环路和功能的概述

The basal ganglia: An overview of circuits and function

Amy A. Utter<sup>a</sup>, Michele A. Basso<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Physiology, University of Wisconsin, Madison School of Medicine and Public Health, Madison, WI 53706, USA

<sup>b</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin, Madison School of Medicine and Public Health, Madison, WI 53706, USA

Received 9 August 2005; received in revised form 3 November 2006; accepted 7 November 2006

(Song Jian, translate)

**摘要:** 脑组织电刺激技术, 临床上称为深部脑刺激 (DBS), 是治疗人类神经系统疾病的前沿技术。在这里, 我们提供了一个概述, 强调了基底神经节 (BG) 的解剖和环路。我们介绍了与 BG 功能障碍相关的常见疾病状态和 BG 功能的当前假设。在这篇导论性综述中, 我们将读者引向本期神经科学和生物行为评论专刊中的其他评论, 强调基础科学与临床研究之间的相互作用, 以便更全面地了解健康和疾病方面的背景知识。

**关键词:** 运动障碍; 多巴胺; 认知; 强迫症; 纹状体

## 1. 引言

脑组织电刺激技术, 临床上称为深部脑刺激 (DBS), 是治疗人类神经系统疾病的前沿技术。值得注意的是, 它改善了患有运动障碍 (如帕金森氏病和原发性震颤) 患者的生活质量。它为慢性疼痛患者提供了缓解, 最近, 它在治疗慢性抑郁症和强迫症等精神疾病方面取得了成功。脑电刺激技术的可能性似乎是无限的。例如, 刺激与饥饿和饱腹感有关的大脑区域可能证明是治疗病态肥胖的相对安全和有效的方法 (Covalin 等人, 2005)。如果电刺激能像一些数据所显示的那样保护大脑不受进一步退化的影响, DBS 甚至有望治疗目前难以治疗的、最终致命的神经退行性疾病, 如亨廷顿氏病。

脑电刺激是研究大脑功能最古老和最深入的技术之一。自从 150 多年前进入实验室和神经外科手术室以来, 我们对自主运动、感觉、认知甚至情感的神经元控制的理解有所增加。使用电刺激治疗基底神经节 (BG) 疾病开始于 Benabid, 而不是使用电流造成损伤, 观察到高频刺激可以改善帕金森病的运动症状, 消除永久性损伤脑炎的需要。DBS 是实验室动物临床应用和科学研究如何携手合作的一个例子。DBS 的临床应用揭示了神经组织电刺激的作用机制。特别是, 用于治疗运动障碍的 DBS 结合使用电刺激的实验室实验继续揭示了 BG 功能的新方面以及这一庞大的前脑结构在行为中所起的作用。基于这些原因, 这期神经科学和生物行为评论专刊专门讨论 DBS 的主题。这个问题的重点是在实验室和临床上电刺激技术的贡献。从基础科学的角度来看, 我们希望这个问题能够帮助科学界进一步理解 BG 在运动、认知甚至情感中的作用。从临床角度来看, 我们也希望进一步了解 DBS 技术以及健康和病理性 BG, 以优化 DBS 作为人类神经疾病的治疗方法。

在下面的介绍性综述中, 我们概述了构成 BG 的结构, 并简要回顾了连接这些结构的解剖环路。然后, 我们描述五种由 BG 功能失常引起的神经系统疾病。最后, 我们描述了三个概念模型, 这三个概念模型已被提出, 以解释 BG 功能障碍如何产生疾病症状。本综述提供了支持本期后续论文内容的一般背景。

## 2. BG 解剖和环路

## 2.1. BG 影响许多神经系统

有几个核组成了 BG。大多数只投射到 BG 内的其他核，在前脑内形成一个大的皮质下网络。BG 的两个输出核是苍白球内段 (GPi) 和黑质网状部分 (SNr)，而主要输入核是纹状体 (尾状核和壳核的总称)。底丘脑核 (STN) 也可被视为输入核，因为与纹状体一样，STN 接受来自大脑皮层的直接输入 (Kitai, 1981; Nambu 等人, 2002)。通过两个输出核，BG 仅支配三个结构，即丘脑、上丘和脚内核 (PPN)。尽管其影响仅通过三种靶结构介导，但 BG 的影响是深远的。通过丘脑目标，BG 影响运动、感觉和认知皮质信息处理 (Hoover 和 Strick, 1999; Middleton 和 Strick, 1994, 1996, 2002)。通过上丘 (superior colliculus) 目标，BG 影响头部和眼睛的运动 (Hikosaka 等人, 2000)。通过 PPN 目标，BG 影响脊髓处理、运动方面 (Garcia Rill 等人, 1983) 和姿势控制 (Takakusaki 等人, 2003)。事实上，最近的研究表明，PPN 的 DBS 可用于治疗帕金森病患者的姿势不稳定 (Mazzone 等人, 2005; Plaha 和 Gill, 2005)。与 BG 的少量输出目标不同，BG 的输入几乎来自整个大脑皮层。因此，BG 对许多神经通路和信息处理系统有着深远的影响。正因为如此，BG 的角色长期以来一直难以捉摸。不同的皮质输入和对其他神经结构的广泛影响也可能是 BG 疾病产生如此多样和复杂症状的原因。

## 2.2. 纹状体、苍白球、STN 和黑质是主要的 BG 核

概述了构成 BG 的解剖结构和一般环路 (图 1)。我们首先讨论对 BG 的输入，然后讨论输出。我们在这一部分的最后简要描述了可能是最重要的神经调节系统的背景，多巴胺能系统。

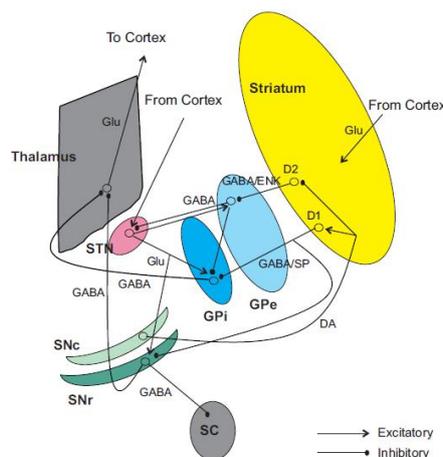


图 1: BG 环路原理图。BG 目标结构为灰色。缩写: GPe, 苍白球外段; GPi, 苍白球内段; SC, 上丘; SNc, 黑质致密部; SNr, 黑质网状部; STN, 底丘脑核; DA, 多巴胺; D1, 多巴胺 D1 受体亚型; D2, 多巴胺 D2 受体亚型; Glu, 谷氨酸; ENK, 脑啡肽; SP, P 物质。

### 2.2.1. 纹状体

纹状体是 BG 的主要输入结构，由两个功能相似的核组成，即尾状核和壳核。在纹状体的头端，两个核呈一个大结构。进一步尾状化，尾状核和壳核被内囊分开。纹状体接收来自许多皮质区域 (Kemp 和 Powell, 1970) 和丘脑核 (Smith 等人, 2004) 的兴奋性输入。解剖学和生理学研究表明，不同的皮质区域投射到尾状核和壳核的不同区域。通过这种皮质 BG 解剖，可以识别出五个并行的信息处理环路：运动环路、动眼神经环路、背外侧前额环路、外侧前额轨道环路和前扣带环路 (Alexander 等人, 1986)。这些解剖上不同的环路被认为是部分闭合的，因为提供输入的部分 (而不是全部) 皮质区域也是输出的目标。例如，

在运动回路中，对 BG 的皮质传入来自初级运动皮质、体感皮质、运动前皮质和辅助运动皮质。通过丘脑的 BG 运动回路的主要目标是辅助运动皮层。这五条环路是完全隔离还是重叠，仍然是一个重要的研究问题（Cui 等人，2003；Parthasarathy 等人，1992；Selemon 和 Goldman Rakic，1985）。五个回路中的两个，即运动和眼动神经，都有与其功能相关的名称，因为与其他三个回路相比，对这两个回路的功能有相当多的了解。正在进行的实验研究集中在构成认知、情感和运动三个其他回路的皮质区域的作用上。单独的环路是否会在这些过程中发挥排他性的作用，仍有待于今后的工作。图 2 提供了纹状体皮质输入的区域组织示意图。根据解剖和电生理结果，BG 大致可分为三个区域：感觉运动区、联想或认知区和边缘区（Parent 和 Hazrati，1993，1995a）。

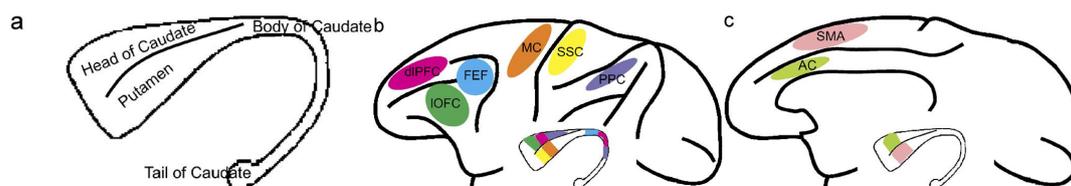


图 2: 纹状体解剖示意图(a)。有代表性的外侧(b)和内侧(c)皮层区域及其与纹状体的连接示意图。纹状体中的彩色部分表示纹状体接收来自相同颜色的皮质区域的投射的区域。缩写: AC, 前扣带皮层; dlPFC, 背侧前额叶皮层; FEF, 额视野; IOFC, 外侧眶额皮质; MC, 运动皮层; PPC, 后顶叶皮层; SMA, 辅助电机区; SSC, 躯体感觉皮质。编译自 Alexander 等人(1986)。

纹状体也接受位于腹中脑的多巴胺能神经元的主要输入。纹状体的多巴胺能神经支配来自两个核，黑质致密部（SNc）和腹侧被盖区（VTA）。由 VTA 产生的多巴胺（DA）支配尾状核、壳核和腹侧纹状体（也称伏隔核）。许多证据表明中边缘 DA 系统与奖赏和成瘾机制有关（Kelley，2004；Schultz，1998，1999，2002）。第三个 DA 系统出现在下丘脑。

纹状体投射神经元（又称中棘投射神经元）上有两种 DA 受体，即 D1 和 D2。D1 和 D2-DA 受体都是 G 蛋白偶联受体。当 DA 与 D1 受体结合时，第二信使信号级联开始，导致神经元去极化。相反，当 DA 与 D2 受体结合时，第二个信使级联会导致神经元过度极化（参见 Sealfon 和 Olanow，2000）。因此，D1 受体的作用是增强皮质纹状体的影响，而 D2 受体的作用是减少皮质纹状体的影响。然而，由于 D1 和 D2 受体激动剂可能协同作用治疗帕金森病症状，因此可能比这更复杂（Jenner，2003）。有证据表明，在纹状体神经元的树突上有一种不同的 DA 受体亚型分布。那些直接投射到 BG 输出核的纹状体神经元有 D1 受体，而那些通过其他 BG 核间接投射到输出核的纹状体神经元在其树突上有 D2 受体。这种二分法导致了间接路径抑制运动和直接路径促进运动的经典概念（Gerfen 等人，1990）。尽管最近有证据显示纹状体神经元上的 DA 受体共定位，但这一点仍存在疑问（Aizman 等人，2000）。然而，DA 对皮质-纹状体突触信息传递的重要性是无可争辩的。

除了纹状体的投射神经元外，纹状体内还有许多种类型的中间神经元。纹状体中间神经元的三种分类是胆碱能大多棘神经元（Bolam 等人，1984；Kemp 和 Powell，1971），由于其生理表型，也被称为强直活性神经元（TANs），即 parvalbumin/氨基丁酸能介质多棘神经元（Kemp 和 Powell，1971；KitA 和 Kitai，1988）以及含有多棘神经元的生长激素抑制素、神经肽 Y 和 NADPH-隔膜酶（Gerfen 和 Wilson，1996）。与其他纹状体中间神经元相比，TAN 与行为的关系研究得最为充分（Pisani 等人，2001；Yamada 等人，2004）。DA 作为 BG 中的主要神经调节剂的重要性已经引起了人们的广泛关注，我们相信一个令人兴奋的未来研究方向将是更全面地了解从皮层、丘脑和神经元间输入到中脑脊髓的微环路的功能含义。纹状体的投射神经元以及非多巴胺能神经调节的作用（Smith 等人，2004）。

### 2.2.2. 苍白球

与纹状体一样，苍白球（GP）被通道的小纤维和苍白边缘细胞分成两个核。横向定位的核称为苍白球外段（GPe），而中间定位的核称为苍白球内段（GPi，通常在啮齿类动物中称为脚内核）。GP 的两个部分都接受来自纹状体中棘神经元的 GABA 能输入，但这种投射来自不同种类的中棘神经元。直接的纹状体-GPi 途径来源于含 GABA/物质 P 的中棘神经元，而间接的纹状体-GPe-STN-GPi 途径来源于含 GABA/脑啡肽的中棘神经元（Gerfen 和 Wilson, 1996）。直接途径和间接途径之间的二分法在下文所述的 BG 功能模型中起着重要作用。然而，解剖证据指出，内在环路远比目前的模型复杂。例如，纹状体神经元的单个轴突终止于所有的核，GPe, GPi 和 SNr（Parent 和 Hazrati, 1995a），表明直接和间接途径至少过于简单化。此外，解剖证据显示，GPe 直接投射到 GPi（Parent 和 Hazrati, 1995b），而不是通过 STN，甚至进一步排除了简单的直接和间接路径二分法。对 BG 功能的完全理解无疑需要结合这些解剖连接。

### 2.2.3. STN

STN 位于丘脑腹侧。传统上，STN 在 BG 中的解剖位置在间接通路内。STN 接收来自 GPe 的传入。STN 对 GPe 有相互作用的投射，对 GPi 和 SNr 也有投射。STN 的投射是 BG 中唯一的兴奋性投射（Kitai 和 Deniau, 1981）。根据解剖学研究，很明显 STN 也可以被视为输入核，因为它接受来自大脑皮层的直接输入（Hartmann-von Monakow 等人, 1978; Kitai 和 Deniau, 1981; Nambu 等人, 2002）。目前还不清楚皮质-STN 通路如何适应间接通路中超出其位置的 BG 功能模型。我们对 BG 在健康和疾病中的作用的理理解将从基础科学实验中受益匪浅，基础科学实验旨在测试人类和其他动物行为中的皮质-STN 途径模型。

### 2.2.4. 黑质

黑质由一个紧凑的弥漫性神经元群组成。两个簇都位于腹中脑的脑蒂背面。SNc 包含大的 DA 细胞，为纹状体提供多巴胺能输入，也称为黑质纹状体 DA 系统。纹状体与 SNc 之间也存在相互联系，但这种联系的功能意义尚不清楚。黑质网状部分（SNr）不同于 SNc。SNr 中的神经元包含 GABA（Chevalier 等人, 1981a,b），与 GPi 一起，SNr 是 BG 的输出核。与 GPi 一样，SNr 通过直接和间接途径从纹状体接收抑制输入。SNr 与眼球运动的关系已被广泛研究。在非人类灵长类动物和啮齿类动物身上的研究贡献了我们所知的关于消除抑制对自愿运动产生的重要性的大部分（Chevalier 和 Deniau, 1990; Chevalier 等人, 1981b, 1984; Hikosaka 和 Wurtz, 1989）。例如，在快速眼动前，SNr 神经元显示活动暂停，而上丘神经元显示活动突发。目前的眼动 BG 控制的概念模型得到了相当大的支持（Hikosaka 等人, 2000），这表明 SNr 的暂停提供了对上丘的短暂抑制。SNr 活动的暂停与上丘神经元放电增加相关，从而导致眼球运动指令。从最近的研究来看，除了它在运动中的作用外，SNr 还参与认知过程，这一点变得越来越明显（Basso 和 Wurtz, 2002; Bayer 等人, 2002; Hikosaka 和 Wurtz, 1983; Wichmann 和 Kliem, 2004）。准确地理解 SNr 在运动前的认知过程中的作用将是未来研究的重要方向。事实上，DBS 患者有时报告的认知副作用（Deuschl 等人, 2006）可能是由于当前扩散到 SNr。更好地了解 SNr 可能导致更精确的 DBS 方法，以减少这些不必要的副作用。

我们对 BG 解剖学知识的思考是相当多的，但决不是完整的。随着 BG 研究领域的发展，不仅要了解 BG 的解剖投射形成更完整的图像，而且要了解这些投射的功能，这一点至关重要。更好地理解 BG 内部的功能通路，将使研究人员能够更全面地探索 BG 与大脑其他区域之间的关系。例如，帕金森氏病的一个症状是难以自我启动运动，但如果患者有视觉提示，同样

的运动可以轻松作出。了解 BG 和小脑之间的相互作用可能有助于我们理解这些自相矛盾的运动（Glickstein 和 Stein, 1991）。

### 3. BG 病变导致多种症状

几种疾病状态与 BG 功能障碍有关。有些 BG 障碍几乎只表现为运动障碍，而另一些则表现为运动和认知障碍。结合临床异常与已知分布的皮质输入和输出的背景，很明显，BG 参与运动，认知，动机和情感行为，不同的疾病影响 BG 功能的不同元素。下面，我们回顾 5 个与 BG 相关的常见疾病状态。

帕金森氏病（PD）的特征是有许多运动症状，包括僵硬、震颤、运动缺乏（缺乏运动）或运动缓慢（称为运动迟缓）。帕金森病的病因尚不清楚，但其症状是由 SNc 中的 DA 神经元变性引起的。左旋多巴（L-Dopa）是 DA 的前体（尤指经新陈代谢形成另一种物质的），是治疗 PD 的主要药物。然而，对于大多数接受左旋多巴延长治疗的患者来说，“开-关”综合征的出现使左旋多巴的疗效变得不一致和不可投射。“开-关”综合征的症状包括清晨的运动机能减退、渐冻发作、剂峰运动障碍（峰期不自主舞蹈样运动）/运动机能减退和最终剂量恶化（Marsden 和 Parkes, 1976）。DA 对靶纹状体神经元的影响是由受体介导的，因此 DA 的缺失被认为会导致直接和间接通路的活动不平衡（DeLong, 1990），但“开-关”综合征是如何发展的尚不清楚。由于药物治疗的不一致性，DBS 的出现在治疗 PD 方面带来了突破。早在 1987 年就成功地对 PD 患者实施了 DBS（Benabid, 2003）。由于 DBS 的主要影响之一是尽量减少在关闭状态下花费的时间，当左旋多巴无效时，DBS 似乎在正常化 BG 的活动中起着重要作用。DBS 作为有效治疗局部放电的机制仍不清楚。一些研究支持 DBS 就像一个暂时性损伤一样的观点。其他结果表明，DBS 通过激活 BG 中的各种途径发挥作用。在本期文章中，Liu 等人题为“高频深部脑刺激：治疗机制是什么？”综述了体外和体内探索 DBS 作用机制的研究进展。这篇综述讨论了 DBS 通过抑制神经元细胞体在局部发挥作用的证据，以及通过刺激输出轴突纤维在长距离发挥作用的证据。根据 Liu 和同事们审查的结果，有争议的问题“DBS 是激活或者 DBS 是灭活”的答案是肯定的。将探索不同刺激模式如何优先激活轴突和细胞体的建模研究（Grill 和 McIntyre, 2001; McIntyre 和 Grill, 2002; McIntyre 等人, 2004）转化为体内系统，将有助于我们微调临床电刺激，以及实验目的。

亨廷顿氏病（HD）已知是由遗传突变引起的（Gusella 等人, 1983）。发病通常发生在中年，大约 10-15 年后死亡。HD 的特征症状包括舞蹈动作（舞蹈是拉丁语中的舞蹈），这是四肢的非自主痉挛运动。情绪和情绪状态的细微变化通常是 HD 的最初症状，随着疾病的发展，会发展为严重的痴呆症。通过一些未知的机制，编码亨廷顿蛋白的基因突变导致纹状体中主要的氨基酸能中等多棘投射神经元变性。纹状体输出的改变反过来破坏了整个 BG 环路的正常工作。目前还没有治愈或治疗 HD 的方法，唯一的干预是使用 DA 拮抗剂进行症状治疗。DBS 治疗 PD 的成功应用促进了对 DBS 治疗 HD 的探索。事实上，对 GPi 的双侧刺激已经证明可以改善晚期 HD 患者的运动症状（Moro 等人, 2004）。刺激机制是否能减缓 HD 的恶化是一个令人兴奋的可能性，有待于未来的研究。

肌张力障碍的特征是骨骼肌持续收缩导致的极端和扭曲姿势（Fahn 等人, 1998）。一些形式的肌张力障碍是由编码 torsinA（一种伴侣蛋白）的 DYT1 基因的基因突变引起的，但这种突变如何导致肌张力障碍尚不清楚（Breakefield 等人, 2001）。肌张力障碍可广泛存在于肌肉组织的大部分或局限性肌肉群的局部。一种更常见的局灶性肌张力障碍发生在技艺高超的音乐家或作家手中。猴子手指的重复体感刺激（Wang 等人, 1995）产生了与人类作家痉挛相似的异常手部姿势。猴子的肌张力障碍与身体感觉皮层内手指表现的扩大有关。这在患

有肌张力障碍的人身上也有发现 (Garraux 等人, 2004)。事实上, 在患有肌张力障碍的人类中, GPi 和丘脑中神经元的感受区的选择性低于健康猴子 (Lenz 等人, 1999; Vitek 等人, 1999)。最近的一项尸检研究表明, 从纹状体到 SNc 的不太清楚的途径 (Graybiel 等人, 2000) 在肌张力障碍患者的大脑中受损 (Goto 等人, 2005)。这一观察清楚地表明, 我们的 BG 概念模型需要更充分地结合已知的解剖路径。显然, 未来实验的一个方向将是理清这些不那么强调的途径对健康和疾病中 BG 功能的贡献。在 Montgomery 和 Gale 撰写的题为“DBS 的作用机制”的论文中, 作者探索了一种全新的对 BG 的思考方式。作者建议将 BG 视为一组具有最佳振荡频率的可重入环路, 以促进健康运动, 而不是关注解剖概念。他们进一步提出 DBS 可能通过这些回路的共振效应起作用。

妥瑞症 (TS) 通常是由极端情况下, 人们不可控制地喊污言秽语。TS 更常见的特征是无法控制的眨眼和面部表情。这些有时包括发声的重复动作被称为抽搐。它们通常是由感官刺激引起的, 在某些情况下, 是通过观察其他 TS 患者的抽搐引起的 (Kushner, 1999)。影像学研究表明 TS 中有几个 BG 核, 包括腹内侧尾状核、壳核和 GP (Jeffries 等人, 2002)。慢性 TS 患者到成年后可使用 DA 拮抗剂治疗, 但这些药物并不总是有效的, 而且往往有不良的副作用。特异性丘脑核的 DBS 用于治疗慢性、抗治疗的 TS 患者, 并取得了非常好的效果 (Houeto 等人, 2005; Temel 和 Visser-Vandewalle, 2004)。虽然有望作为治疗 TS 的一种可能选择, 但建议谨慎行事, 因为目前还没有关于这种治疗方法对 TS 疗效的长期研究 (Mink, 2004)。BG 研究者未来面临的另一个挑战是对皮质纹状体过程如何产生与 TS 中观察到的症状的彻底和机械解释 (Mink, 2006)。尽管在我们对 BG 功能的理解上取得了令人难以置信的进展, 其中许多在本期中都有描述, 但是 TS 提醒我们, 我们还有更多的东西要学习。

强迫症 (OCD) 是指一个人反复进行强迫思维或强迫行为, 这些强迫思维或强迫行为的严重程度足以耗费时间或造成明显的痛苦或严重的损害。这些症状不能用接触任何物质或身体创伤来解释 (美国精神病学协会, 2000)。任何熟悉飞行员和亿万富翁 Howard Hughes 生活的人都知道这种疾病有多严重。成像研究涉及强迫症的前额纹状体环路 (Laplane 等人, 1989)。OCD 类似于 TS, 指出 BG 对神经系统的影响远远超出了运动控制系统。对于患有抗治疗强迫症的人来说, 神经外科是最后的选择 (Greenberg 等人, 2003; Jenike, 1998)。随着 DBS 的引入, 电刺激为难治性 OCD 提供了一个现实的治疗选择 (Abelson 等人, 2005)。Kopell 博士和 Greenberg 博士在他们的文章《基础神经节的解剖和生理学: DBS 在精神病学中的意义》中对 DBS 如何用于治疗强迫症和其他精神疾病进行了深入的回顾。他们描述了 BG 额叶皮质环路的异常, 它们与强迫症临床症状的关系, 以及 DBS 是如何被用来治疗这些异常的。此外, 在 Chang 和他的同事发表的题为《帕金森氏病啮齿动物模型中脑深部刺激的神经机制研究》的文章中, 作者指出, 像 DBS 那样的电刺激可以被下游结构不同地解释, 这取决于关于行为背景。例如, 对 STN 的高频刺激作出反应的 SNr 中的活动模式是不同的, 这取决于动物是参与外部触发的任务还是自启动的任务。这两篇文章的结合突显出, BG 不仅关注运动控制, DBS 可能具有远远超出运动范围的影响。

#### 4. BG 在健康和疾病中的作用假说

至少有三种假说主导了我们对 BG 如何作用的思考。下面, 我们简要介绍这三个假设。第一个假设是“平行路径”假设, 第二个假设是“中心-周围”假设, 第三个假设是“时间信息处理”假设。这三个假设都不能很好地解释 BG 在所有正常和病理生理状态下的功能, 并且没有一个假设是排除其他两个假设的。BG 的真正功能可能包括所有假设的各个方面。

1989年和1990年，当Albin等人（1989）和DeLong（1990）提出了一个简单而优雅的假设，我们将其称为“平行路径”假设，以了解低动力运动障碍（如PD）和高动力运动障碍（如HD）是如何由BG病理学引起的。基本前提是低运动障碍是由GPi的过度活动引起的，而高运动障碍是由GPi的活动减少引起的。在健康状态下，通过直接和间接途径的平衡活动，BG输出保持正常。“平行路径”假说促进了通过苍白球切除和最近的STN的DBS成功治疗人类和MPTP猴子的PD。平行通路假说的缺点在其他地方进行了详细讨论（Obeso等人，2000；Parent等人，2000）；但是，有一个缺点值得注意，因为它在第二个BG功能假说的发展中发挥了突出的作用。

“中心-周围”假说（Mink，1996）结合了猴子和啮齿动物的神经解剖学和生理学发现，在平行通路假说中没有提到，证明了从大脑皮层到STN的快速单突触投射，称为超直接通路（Hartmann-von Monakow等人，1978；Kitai和Deniau，1981；Nambu等人，2002）。由STN产生的GPi的输入在GPi神经元的体细胞周围形成一个密集的终端丛，而纹状体的输入对近端树突的神经支配不那么密集（Parent和Hazrati，1995b）。在“中心-周围”假设中，纹状体输入的作用是提供对BG输出核（中心）的非常集中的抑制，而STN输入的作用是提供广泛的便利（周围）。在目标结构的输出核内，这种活动模式的结果是抑制想要的运动并抑制不想要的运动。这个模型在一定程度上很有吸引力，因为它解释了肌张力障碍和抽搐，这两种运动过度的疾病很难用“平行路径”假说来解释（Albin等人，1995）。对于肌张力障碍，含有D2的纹状体神经元的缺失（Perlmutter等人，1997）导致GPi水平的周围抑制不足（Mink，2003）。为了解释TS，“中心-周围”假说假设纹状体神经元存在异常活动，导致GPi内的随机去抑制模式（Mink，2003）。这个假设的投射仍有待于动物模型的检验。这一假设的一个重要贡献是强调了BG在健康状态中的作用，这一点很难从“平行路径”假说中理解（Albin等人，1995；Marsden和Obeso，1994）。

“平行路径”假说和“中心-周围”假说都有一个假设，即BG通过神经元放电率编码信息。这是合理的，因为30年来对运动系统的研究表明，一个时期的平均活动水平通常与运动参数（例如，Fromm和Everts，1981）密切相关。然而，随着多神经元记录技术在行为动物身上的出现，人们越来越清楚，信息也可以通过神经元之间和跨大脑区域动作电位发生的相对时间来编码。时态信息处理假设强调了时态编码作为信息传输方式的重要性。例如，一小群运动皮层神经元会及时（5ms内）释放动作电位，这种峰值同步与诱发运动的感觉刺激相关，甚至与投射运动的认知事件相关。（Riehle等人，1997，2000）。在健康的非洲绿猴中，GPi和GPe神经元独立地释放动作电位。MPTP暴露后，导致DA的丢失，GPi神经元及时更紧密地释放动作电位，并发展出与震颤频率相关的振荡放电模式（Raz等人，2000）。事实上，PD患者的GPi和STN神经元表现出振荡，这些振荡通过左旋多巴治疗进行调节（Brown等人，2001）。因此，BG神经元之间动作电位的相对定时所编码的信息，似乎是未来BG功能模型中需要考虑的一个重要因素。在题为《基底神经节和运动障碍的病理生理学：从动物模型到人类临床应用》的文章中，Israel和Bergman回顾了PD的MPTP模型和体内电生理实验，表明该模型对于我们理解行为的BG控制。他们进一步强调并提供数据来支持我们对BG功能静态模型的关注不足以理解与BG疾病相关的无数症状的假设。相反，他们强调我们应该更加关注BG功能的动态模型。

沿着这一动态主题，Gale和他的同事们发表了一篇题为《从交响曲到不和谐：帕金森病患者基底神经节的病理生理学》的文章。提供了对目前所有BG功能假说的深入回顾，并提供了数据表明每个假说的要素可以在BG健康和疾病的某些方面找到。这也提供了第四个假设，其中BG，特别是DA，在学习中发挥作用，这对正常BG功能至关重要。在他们的文章中，作者提出了一个有趣的观点，即症状的不同变化可能是由这些假设的病理生理学的

不同贡献造成的。

## 5. 结论

BG 在行为中扮演的确切角色在很大程度上仍然难以确定。在这个简短的综述中，我们强调了 BG 的解剖和环路，回顾了与 BG 功能障碍相关的常见疾病，并介绍了 BG 功能概念模型现状。如果我们不能指出该领域已经取得的巨大进展，那将是我们的疏忽，这在很大程度上是由于最初的平行路径假说。从这个概念模型产生的大量工作是独一无二的。正如我们在本期剩余部分强调并将看到的，这不是一个完整的模型，但随着新技术和基础科学与临床研究的持续互动，我们准备在不久的将来开发更多的完整模型。

开发一个完整的 BG 功能模型并非没有挑战。将“时间信息处理”假设纳入 BG 功能模型需要研究者确定时间模式的差异与 BG 功能障碍的不同方面之间的关联。也许更深远的影响是需要确定时间代码如何转换为速率代码，因为它最终是受 BG 影响的速率编码运动神经元。事实上，后一个方面也更广泛地适用于神经科学的问题。也许在神经科学的其他领域中，没有哪一个领域比对 BG 的研究更能融合基础科学和临床研究的成果了。我们希望这个问题延续这一传统。

## 致谢

我们要感谢实验室的成员，特别是 Craig Evinger 博士和 Erwin Montgomery 博士对我们手稿的评论。我们实验室的工作得到了帕金森病基金会、美国国立卫生研究院（EY013692）和 Esther A. 和 Joseph Klingenstein 基金的支持。

## 参考文献

- Abelson, J.L., Curtis, G.C., Sagher, O., Albuchoer, R.C., Harrigan, M., Taylor, S.F., Martis, B., Giordani, B., 2005. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 57, 510-516.
- Aizman, O., Brismar, H., Uhlen, P., Zettergren, E., Levey, A.I., Forsberg, H., Greengard, P., Aperia, A., 2000. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature Neuroscience* 3, 226.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences* 12, 366-375.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1995. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences* 18, 63-63.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Reviews in Neuroscience* 9, 357-381.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth ed., Text revision*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Basso, M.A., Wurtz, R.H., 2002. Neuronal activity in substantia nigra pars reticulata during target selection. *Journal of Neuroscience* 22, 1883-1894.
- Bayer, H.M., Handel, A., Glimcher, P.W., 2002. Eye position and memory saccade related responses in substantia nigra pars reticulata. *Experimental Brain Research* 154, 428-441.
- Benabid, A.L., 2003. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology* 13, 696-706.
- Bolam, J.P., Wainer, B.H., Smith, A.D., 1984. Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12, 711-718.
- Breakefield, X.O., Kamm, C., Hanson, P.I., 2001. TorsinA: movement at many levels. *Neuron* 31, 9-12.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., Lazzaro, V.D., 2001. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience* 21, 1033-1038.
- Chevalier, G., Deniau, J.M., 1990. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in Neurosciences* 13, 277-280.
- Chevalier, G., Deniau, J.M., Thierry, A.M., Feger, J., 1981a. The nigroreticular pathway. An electrophysiological reinvestigation in the rat. *Brain Research* 213, 253-263.

Chevalier, G., Thierry, A.M., Shibasaki, T., Feger, J., 1981b. Evidence for a GABAergic inhibitory nigroretectal pathway in the rat. *Neuroscience Letters* 21, 67-70.

Chevalier, G., Vacher, S., Deniau, J.M., 1984. Inhibitory nigral influence on tectospinal neurons, a possible implication of basal ganglia in orienting behavior. *Experimental Brain Research* 53, 320-326.

Covalin, A., Feshali, A. Judy, J., 2005. Deep brain stimulation for obesity control: analyzing stimulation parameters to modulate energy expenditure. *Proceedings of the Second International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*, Arlington, Virginia, pp. 482-485.

Cui, D.-M., Yan, Y.-J., Lynch, J.C., 2003. Pursuit subregion of the frontal eye field projects to the caudate nucleus in monkeys. *Journal of Neurophysiology* 89, 2678-2684.

DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences* 13, 281-285.

Deuschl, G., Herzog, J., Kleiner-Fisman, G., Kubu, C., Lozano, A.M., Lyons, K.E., Rodriguez-Oroz, M.C., Tamma, F., Troster, A.I., Vitek, J.L., Volkmann, J., Voon, V., 2006. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Movement Disorders* 21, S219-S237.

Fahn, S., Bressman, S.B., Marsden, C.D., 1998. Classification of dystonia. *Advances in Neurology* 78, 1-10.

Fromm, C., Everts, E.V., 1981. Relation of size and activity of motor cortex pyramidal tract neurons during skilled movements in the monkey. *Journal of Neuroscience* 1, 453-460.

Garcia-Rill, E., Skinner, R.D., Jackson, M.B., Smith, M.M., 1983. Connections of the mesencephalic locomotor region (MLR) I. Substantia nigra afferents. *Brain Research Bulletin* 10, 57-62.

Garrax, G., Bauer, A., Hanakawa, T., Wu, T., Kanakaku, K., Hallett, M., 2004. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Annals of Neurology* 55, 736-739.

Gerfen, C.R., Wilson, C.J., 1996. The Basal Ganglia. In: Swanson, L.W., Bjorklund, A., Hokfelt, T. (Eds.), *The Handbook of Chemical Neuroanatomy, Integrated Systems of the CNS*, Part III, vol. 12. Elsevier, Amsterdam, pp. 371-468.

Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Frederick, J., Monsma, J., Sibley, D.R., 1990. D1 and D2 Dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429-1432.

Glickstein, M., Stein, J., 1991. Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* 14, 480.

Goto, S., Lee, L.V., Munoz, E.L., Tooyama, I., Tamiya, G., Makino, S., Ando, S., Dantes, M.B., Yamada, K., Matsumoto, S., Shimazu, H., Kuratsu, J.-I., Hirano, A., Kaji, R., 2005. Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Annals of Neurology* 58, 7-17.

Graybiel, A.M., Canales, J.J., Capper-Loup, C., 2000. Levodopa-induced dyskinesias and dopamine-dependent stereotypies: a new hypothesis. *Trends in Neurosciences* 23, s71-s77.

Greenberg, B., Price, L., Rauch, S., Friehs, G., Noren, G., Malone, D., Carpenter, L., Rezaei, A., Rasmussen, S., 2003. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 14, 199-212.

Grill, W.M., McIntyre, C.C., 2001. Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation. *Thalamus and Related Systems* 1, 269-277.

Gusella, J.F., Wexler, N.S., Conneally, P.M., Naylor, S.L., Anderson, M.A., Tanzi, R.E., Watkins, P.C., Ottina, K., Wallace, M.R., Sakaguchi, A.Y., Young, A.B., Shoulson, I., 1983. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306, 234-238.

Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., Kunzle, H., 1978. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research* 33, 395-403.

Hikosaka, O., Wurtz, R.H., 1983. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccade responses. *Journal of Neurophysiology* 49, 1268-1284.

Hikosaka, O., Wurtz, R.H., 1989. The neurobiology of saccadic eye movements. The basal ganglia. *Reviews of Oculomotor Research* 3, 257-284.

Hikosaka, O., Takikawa, Y., Kawagoe, R., 2000. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews* 80, 953-978.

Hoover, J.E., Strick, P.L., 1999. The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *Journal of Neuroscience* 19, 1446-1463.

Houeto, J.L., Karachi, C., Mallet, L., Pillon, B., Yelnik, J., Mesnage, V., Welter, M.L., Navarro, S., Peilssolo, A., Damier, P., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., Agid, Y., 2005. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 76, 992-995.

Jeffries, K.J., Schooler, C., S., Herscovitch, P., Chase, T.H., Braun, A.R., 2002. The functional neuroanatomy of tourette's syndrome: an FDG PET study III: Functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology* 27, 92-104.

Jenike, M., 1998. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* 35(suppl), 79-90.

Jenner, P., 2003. Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 16, S3-S7.

Kelley, A.E., 2004. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 44, 161.

Kemp, J.M., Powell, T.P.S., 1970. The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 93, 525-546.

Kemp, J.M., Powell, T.P.S., 1971. The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopic study. *Philosophical Transactions of the Royal Society (Biological Sciences)* 262, 383-401.

Kita, H., Kitai, S.T., 1988. Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain Research* 447, 346-352. Kitai, S.T., Deniau, J.M., 1981. Cortical input to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Research* 214, 411-415.

Kitai, S.T., 1981. Electrophysiology of the corpus striatum and brain stem integrating systems. In: Brooks, V.B. (Ed.), *Handbook of Physiology, Section I, The Nervous System, vol. II, Part 2*. American Physiological Society, Bethesda, MD, pp. 997-1015.

Kushner, H.I., 1999. *A cursing brain: the histories of tourette syndrome*. Harvard University Press, Cambridge, MA.

LaPlante, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., Tran Dinh, S., Sette, G., Danze, F., Baron, J., 1989. Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 112, 699-725.

Lenz, F.A., Jaeger, C.J., Seike, M.S., Lin, Y.C., Reich, S.G., DeLong, M.R., Vitek, J.L., 1999. Thalamic single neuron activity in patients with dystonia: dystonia-related activity and somatic sensory reorganization. *Journal of Neurophysiology* 82, 2372-2392.

Marsden, C.D., Obeso, J.A., 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117, 877-897.

Marsden, C.D., Parkes, J.D., 1976. On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1, 292-296.

Mazzone, P., Lozano, A.M., Stanzione, P., Galati, S., Scarnati, E., Peppe, A., Stefani, A., 2005. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 16, 1877-1881.

McIntyre, C.C., Grill, W.M., 2002. Extracellular stimulation of central neurons: Influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output. *Journal of Neurophysiology* 88, 1592-1604.

McIntyre, C.C., Grill, W.M., Sherman, D.L., Thakor, N.V., 2004. Cellular effects of deep brain stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *Journal of Neurophysiology* 91, 1457-1469.

Middleton, F.A., Strick, P.L., 1994. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266, 458-461.

Middleton, F.A., Strick, P.L., 1996. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93, 8683-8687.

Middleton, F.A., Strick, P.L., 2002. Basal-ganglia projections to the prefrontal cortex of the primate. *Cerebral Cortex* 12, 926-935.

Mink, J.W., 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology* 50, 381-425.

Mink, J.W., 2003. The basal ganglia and involuntary movements. Impaired inhibition of competing motor programs. *Archives of Neurology* 60, 1365-1368.

Mink, J.W., 2004. Deep brain stimulation for treating Tourette Syndrome? *TSA USA Newsletter* 32, 5-7.

Mink, J.W., 2006. Neurobiology of basal ganglia and Tourette Syndrome: Basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. *Advances in Neurology* 99, 89-98.

Moro, E., Lang, A.E., Strafella, A.P., Poon, Y.-Y.W., Arango, P.M., Dagher, A., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., 2004. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Annals of Neurology* 56, 290-294.

Nambu, A., Tokuno, H., Takada, M., 2002. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal hyperdirect pathway. *Neuroscience Research* 43, 111.

Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Rodriguez, M., Lanciego, J.L., Artieda, J., Gonzalo, N., Olanow, C.W., 2000. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* 23, S8-S19.

Parent, A., Hazrati, L.-N., 1993. Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends in Neurosciences* 16, 111-116.

Parent, A., Hazrati, L.N., 1995a. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Review* 20, 91-127.

Parent, A., Hazrati, L.N., 1995b. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of the subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Review* 20, 128-154.

Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Levesque, M., Parent, M., 2000. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends in Neurosciences* 23, S20-S27.

Parthasarathy, H.B., Schall, J.D., Graybiel, A.M., 1992. Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: analysis of frontal eye field and supplementary eye field in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience* 12, 4468-4488.

Perlmuter, J.S., Tempel, L.W., Black, K.J., Parkinson, D., Todd, R.D., 1997. MPTP induced dystonia and parkinsonism: clues to the pathophysiology of dystonia. *Neurology* 49, 1432-1438.

Pisani, A., Bonsi, P., Picconi, B., Tolu, M., Giacomini, P., Scarnati, E., 2001. Role of tonically-active neurons in the control of striatal function: cellular mechanisms and behavioral correlates. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25, 211.

Plaha, P., Gill, S.S., 2005. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 16, 1883-1887.

Raz, A., Vaadia, E., Bergman, H., 2000. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience* 20, 8559-8571.

Riehle, A., Grun, S., Diesmann, M., Aertsen, A., 1997. Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* 278, 1950-1953.

- Riehle, A., Grammont, F., Diesmann, M., Grun, S., 2000. Dynamical changes and temporal precision OD synchronized spiking activity in monkey motor cortex during movement preparation. *Journal of Physiology (Paris)* 94, 569-582.
- Schultz, W., 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology* 80, 1-27.
- Schultz, W., 1999. The reward signal of midbrain dopamine neurons. *News in Physiological Sciences* 14, 249-255.
- Schultz, W., 2002. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36, 241-263. Sealfon, S.C., Olanow, C.W., 2000. Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends in Neurosciences* 23, s33-s34.
- Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S., 1985. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience* 5, 776-794.
- Smith, Y., Raju, D.V., Pare, J.-F., Sidibe, M., 2004. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in Neurosciences* 27, 520.
- Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., Sakamoto, T., 2003. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 119, 293.
- Temel, Y., Visser-Vandewalle, V., 2004. Surgery in Tourette syndrome. *Movement Disorders* 19, 3-14.
- Vitek, J.L., Chockkan, V., Zhang, J.-Y., Kaneoke, Y., Evatt, M., DeLong, M.R., Triche, S., Mewes, K., Hashimoto, T., Bakay, R.A.E., 1999. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Annals of Neurology* 46, 22-35.
- Wang, X., Merzenich, M., Sameshima, K., Jenkins, W., 1995. Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378, 71-75.
- Wichmann, T., Kliem, M.A., 2004. Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. *Journal of Neurophysiology* 91, 815-827.
- Yamada, H., Matsumoto, N., Kimura, M., 2004. Tonically active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *Journal of Neuroscience* 24, 3500-3510.