

# 基底神经节的信息处理、降维和强化学习

Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia

Izhar Bar-Gad<sup>ab\*</sup>, Genela Morris<sup>ab</sup>, Hagai Bergman<sup>ab,c</sup>

a Center for Neural Computation, The Hebrew University, Jerusalem, Israel

b Department of Physiology, Hadassah Medical School, The Hebrew University, P.O. Box 12272, Jerusalem, Israel

c Eric Roland Center for Neurodegenerative Diseases, The Hebrew University, Jerusalem, Israel

Received 19 May 2003; accepted 1 December 2003

(Song Jian, translate)

**摘要:**基底神经节的建模对我们理解这一难以捉摸的核群起到了重要作用。在过去的20年里,基底神经节的模型经历了演化和革命性的变化,这些核的解剖学、生理学和生物化学领域的新研究产生了新的信息。早期的模型处理的是通过核的单一路径,并着重于处理过程的性质,信息的收敛与信息的并行处理。后来,Albin-DeLong“盒箭”模型将核间相互作用描述为多种途径,同时保持核本身的简单的标量表示。该模型通过提供对这些核在低运动和高运动障碍中的行为的关键模拟而取得突破。下一代模型阐述了核内相互作用,并着重讨论了基底神经节在动作选择(Action selection)和序列生成(Sequence generation)中的作用,这形成了目前关于正常和病理条件下基底神经节功能的最新共识。然而,新发现挑战了这些模型,并指出了一种不同的神经网络方法来处理基底神经节的信息。在这里,我们深入研究了强化驱动降维(reinforcement driven dimensionality reduction, RDDR)模型,该模型假定基底神经节根据强化信号采用最佳提取方法压缩皮质信息。该模型对基底神经节的计算能力及其在健康和疾病中的作用提供了新的见解和实验预测。

## 目录(Contents)

1.引言	2.6.3.其他强化信号	5.2.1.数据和降维
2.基底神经节模型的生物学基础	2.7.基底神经节的病理生理学	5.2.2.基于监督、无监督和强化的降维
2.1.基底神经节核	3.基底神经节模型的演变和革命	5.2.3.局部和全局降维
2.1.1.纹状体	3.1.单通道模型	5.2.4.线性和非线性降维
2.1.2.STN	3.2.多路径模型	5.3.主成分分析
2.1.3.GPe	3.3.动作选择	6.基底神经节基础强化驱动降维模型
2.1.4.GPI	3.4.序列生成	6.1.模型
2.1.5.SNr	4.强化学习	6.2.结果
2.1.6.SNc	4.1.强化学习的一般原则	6.2.1.关联性
2.2.基底神经节通路	4.2.评估价值函数和策略	6.2.2.横向连通性
2.2.1.多种前馈通路	4.2.1.动态规划	6.2.3.信息编码
2.2.2.反馈路径	4.2.2.蒙特卡罗方法	6.2.4.强化信号
2.2.3.完整循环	4.2.3.时序差分法	6.2.5.病理学
2.3.沿皮质-纹状体-苍白球通路神经元减少	4.2.4.TD( $\lambda$ )-桥接蒙特卡罗方法和时序差分法	7.基底神经节强化驱动降维模型的建立
2.4.抑制性通路——解剖学和生理学	4.2.5.探索和运用平衡	7.1.约束权重
2.5.基底神经节连接性	4.3.强化学习架构	7.2.非线性元件
2.5.1.平行连接与漏斗状连接	4.3.1.“actor-critic”体系结构	7.3.多层
2.5.2.稀疏连接	4.3.2.内部模型	7.4.部分闭环
2.6.基底神经节强化信号	5.降维	7.5.稀疏连接
2.6.1.多巴胺能信号	5.1.动机	7.6.多种途径
2.6.2.胆碱能信号	5.2.不同降维方法	8.结论

## 1.引言(Introduction)

基底神经节参与运动、联想和边缘信息的正常处理(Mink,1996),并在一些最常见的运动障碍中起主要作用,如帕金森病(PD)(Denny-Brown,1962;Boraud 等人,2002;Wichmann 和 DeLong,2003)。在过去的 20 年里,我们对这些原子核的理解取得了广泛的进展。实验数据的积累为基底神经节功能的新模型研究铺平了道路。这些模型反过来又指导了更多的解剖学、生理学、生化和临床研究。

在本综述中,我们将首先描述基底神经节模型实验数据的核心特征。然后我们将描述这些模型的演变和革命。下一步,综述为一种新的基底神经节模型奠定了基础:强化驱动降维(RDDR)模型。该模型包含了机器学习领域的两个一般概念:降维(dimensionality reduction)和强化学习(Reinforcement learning)。根据已知的实验事实和理论框架,给出了基本 RDDR 模型描述。最后,我们将对这一基本模型进行改进,使其在实验和理论领域都具有更大的应用范围。

总的来说,基底神经节由复杂的结构组成,具有广泛而复杂的连通性。为了“看到森林而不仅仅是关注树木”,任何模型都必须忽略关于研究区域的大量重要信息。这个想法从来都不容易,总是非常主观的,很明显,对于其他研究基底神经节的研究人员来说,可能是错误的(Parent 和 Cicchetti,1998)。因此,值得从一开始就强调的是,未来几代的基底神经节模型无疑将使用更多、甚至可能是当前和未来知识的不同特征。本综述希望通过主要提供有关实验数据和理论背景的信息来避免争论,这些实验数据和理论背景激发了我们对基底神经节的理解和假设,这些假设是目前大多数基底神经节模型的基础。我们希望,正如以前的基底神经节模型所做的那样,RDDR 模型将进一步揭示基底神经节在健康和疾病中神秘和模糊的功能。这些见解应该可以导致实验性的预测,当被证实或否定时,这些预测就可以成为未来(以及更好的)基底神经节模型的基础。

## 2.基底神经节模型的生物学基础

基底神经节参与复杂的行为,需要在认知、动机和运动之间进行协调。这一作用与基底神经节的解剖位置紧密相连,基底神经节是连接大多数皮质区域和额叶皮质的神经元回路的中心部分。基底神经节由多个核组成,每个核内的神经元和不同的核之间有复杂的相互作用。本节描述基底神经节电路的主要问题,与基底神经节的过去和现在的模型有关。关于基底神经节解剖、生理学和生物化学的更广泛和全面的综述可以参考其他文章(Parent 和 Hazrati,1995;Gerfen 和 Wilson,1996;Bolam 等人,2000)。本综述的生物学背景主要基于灵长类和人类基底神经节的组织。然而,数据和见解也来自啮齿动物的工作。

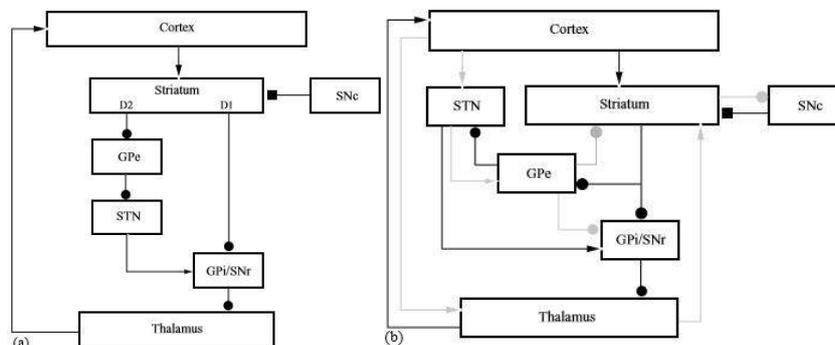


图 1:皮质-基底神经节网络。基底神经节不同通路的“盒箭”状网络。(a)早期的 Albin DeLong 网络。(b)最新的网络。早

期的网络是黑色的，后来添加的是灰色的。谷氨酸能突触用箭头表示，氨基丁酸能突触用圆圈表示，多巴胺能突触用正方形表示。

## 2.1. 基底神经节核

纹状体、苍白球、黑质和下丘脑核是基底神经节的主要组成部分。这些成分进一步被分为亚核。纹状体由尾状、壳核和腹侧纹状体(伏隔核)组成。苍白球复合体由外部(GPe)和内部(GPi)段以及腹侧苍白球组成。最后，黑质被分为致密部(SNc)和网状部(SNr)(图 1)。

### 2.1.1 纹状体

纹状体是基底神经节的主要输入结构。分为背侧纹状体和腹侧纹状体。背侧纹状体进一步分为形成尾状核和壳核。腹侧纹状体是纹状体的腹侧延伸，包括伏隔核、尾状核和壳核的内侧和腹侧部分，以及嗅结节(olfactory tubercle)和前穿质(anterior perforated substance)的纹状体细胞(Gerfen 和 Wilson,1996)。它从大脑皮层的大部分区域(Parent 和 Hazrati,1995)和丘脑的多核(McFarland 和 Haber,2000)接收大量和局部的谷氨酸(兴奋性)输入。第三个主要纹状体输入来自中脑(SNc 和 VTA)多巴胺能细胞(Haber 等人,2000)。投射神经元占纹状体神经元的绝大多数，被称为纹状体中的中棘神经元(MSNs)(Gerfen 和 Wilson,1996)。这些中等大小(12-20 微米)的细胞有 25-30 个树突分支，被大量的棘覆盖(Difiglia 等人,1976;Wilson 和 Groves,1980)。这些分支从细胞体向各个方向辐射，最终形成 0.3-0.5mm<sup>3</sup> 的球形体积(Gerfen 和 Wilson,1996)。细胞内研究表明，这些细胞的膜电位具有上下状态(up 和 down states)(Wilson 和 Kawaguchi,1996;Stern 等人,1997;Plenz,2003)。这种双态膜电位转变的发生证据来自于清醒猴子的数值模拟和电生理记录(Kitano 等人,2002)。MSNs 的上下状态之间的转换在很大程度上是由外部连接控制的(Wilson,1993;Wickens 和 Wilson,1998)。这导致他们在以零增长率为特征的下降状态与以上升状态为特征的高增长率(20-40 峰/秒)的短爆发之间发生转变(Crutcher 和 DeLong,1984b;Hikosaka 等人,1989;Lee 和 Assad,2003)。MSNs 使用 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)(Bolam 等人,1985)，通常被认为是一种抑制性神经递质(Tremblay 和 Fillion,1989)，作为主要递质并投射到苍白球的两个部分和 SNr(Parent 和 Hazrati,1995)。

纹状体包含几种类型的中间神经元(Kawaguchi 等人,1995;Wilson,1998;Haber 和 Gdowski,2003)，但是我们只讨论其中两种。棘突II型(Aspiny type II)神经元是纹状体细胞中最大的，约占纹状体总数的 1-2%。这些是胆碱能间神经元，可通过其特征、自发放电活动(3-10Hz)来识别(Kimura 等人,1984;Hikosaka 等,1989;Wilson 等人,1990;Aosaki 等人,1995)，因此被称为张力活性神经元(tonically active neurons, TANs)。TANs 的自发放电模式大体上与这些细胞内在膜特性相关(Bennett 和 Wilson,1999;Bennett 等人,2000)。这些特性是由突触输入改变的，这些突触输入对峰值序列的时间调节有影响(Aosaki 等人,1994;Raz 等人,1996)。此外，TANs 只需要相对少量的外源性突触输入直接影响它们的 Spiking 模式(Bennett 和 Wilson,1999)。细胞外记录显示 TANs 编码与强化或激励行为相关的信息(见第 2.6 节)。另一种类型的纹状体间神经元是 parVAbumin-阳性氨基丁酸能快速尖峰间神经元(Bolam 等人,2000)，约占纹状体神经元种群的 3%。这些细胞具有间隙连接，表明它们在连续网络中耦合(Koos 和 Tepper,1999;Bolam 等人,2000)。因此，尽管数量相对较少，但它们对中等多棘投射神经元的抑制可能特别有效。不幸的是，氨基丁酸能中间神经元不能被标准的细胞外记录方法识别，而且在行为过程中有关其调制的数据仍然缺乏。组织化学和追踪研究已经证明了纹状体中与传输器相关的分子和传入末端分布模式的不连续性(Kunzle,1975;Goldman 和 Nauta,1977;Yeterian 和 Vanhoesen,1978;Graybiel 和 Ragsdale,1980)。乙酰胆碱酯酶(AChE)-缺乏纹状体的区域(称为纹状体)被密集染色的“基质”包围(Graybiel 和 Ragsdale,1978)。纹状体中这种分隔组织的重要性仍在争论中(Gerfen,1989)。在任何情况下，纹状体内大多数类型

纹状体神经元的树突的形状和范围都受到纹状体室的大小和形状的限制(Gerfen,1985;Malach 和 Graybiel,1986;Penny 等人,1988)。相反,胆碱能中间神经元的树突很容易穿过纹状小体/基质边界。因此,这些中间神经元可能有助于在纹状体间建立联系(Graybiel 等人,1994)。

### 2.1.2.STN

基底神经节的第二个主要输入结构是 STN,它接收来自额叶皮质和皮质躯体运动区域的谷氨酸能投射(Monakow 等人,1978;Nambu 等人,1996)。与纹状体相比,STN(体积和细胞数)要小得多,灵长类动物的比例为 1:60(Yelnik,2002),啮齿动物的比例为 1:200(Oorschot,1996)。然而,它在正常和病理条件下的基底神经节活动中起主要作用(Carpenter 等人,1950;Kitai 和 Kita,1986;Bergman 等人,1990;Nambu 等人,2002b)。与大多数基底神经节结构一样,STN 主要由投射神经元组成,仅包含少数小的中间神经元(Rafols 和 Fox,1976;Yelnik 和 Perperceron,1979;Chang 等人,1983)。投射细胞在运动过程中是活跃的(20-30 峰/秒)和短暂的爆发(Matsumura 等人,1992;Wichmann 等人,1994)。STN 谷氨酸能(兴奋性)投射神经元投射到苍白球的两个部分和 SNr(Parent 和 Hazrati,1993;Smith 等人,1998a)。

### 2.1.3.GPe

传统上,GPe 被认为是基底神经节内的中继站,接收纹状体的输入并投射到 STN(Albin 等人,1989;Alexander 和 Crutcher,1990)。新数据的积累表明,除了传统的连接之外,还有对纹状体的 GPe 和 parVAbumin-阳性氨基丁酸能中间神经元的 STN 输入和反投射(kita 等人,1999;Bolam 等人,2000)。因此,GPe 与基底神经节的输入结构,即 STN(Carpenter 和 Strominger,1967)和纹状体相互连接。此外,GPe 直接投射到 SNr(Sato 等人,2000),其投射与 GPi 神经元的细胞体形成密集的氨基丁酸能突触接触(Hazrati 等人,1990;Shink 和 Smith,1995;Smith 等人,1998a)。因此,在本综述中,我们将强调 GPe(或苍白球(GP))——相当于 GPe 的啮齿动物)作为基底神经节内在电路的一部分的作用。

GPe 中观察到的绝大多数神经元是大的投射神经元,树突厚而光滑(无脊椎)且长(可达 1000 微米)(Fox 等人,1974;DiFiglia 等人,1982;Park 等人,1982;Francois 等人,1984)。细胞内生理学研究还发现,苍白球中有两到三种类型的神经元,具有单一的优势类型(Nakanishi 等人,1990;Nambu 和 Llinas,1997;Cooper 和 Stanford,2000)。细胞外记录的苍白球刺激活动显示,大多数(>85%)的 GPe 神经元有一个高频率(50-70 峰/秒)放电暂停(Delong,1972)。与纹状体一样,苍白球投射神经元的主要传输器是 GABA(Oertel 和 Mugnani,1984)。

### 2.1.4.GPi

从纹状体接收氨基丁酸能输入,从 STN 接收 GPe 和谷氨酸能输入的 GPi,被称为基底神经节的输出站。从 GPi 项目到丘脑中继核(丘脑腹侧核(ventro-lateral thalamic nucleus)、丘脑腹前核(ventral anterior thalamic nucleus)、内侧背核(medio-dorsal nucleus, MD)和丘脑外侧核(lateral habenular nucleus))以及层内(非特异性)丘脑核、中心体和锁骨旁核的氨基丁酸能输出(Kuo 和 Carpenter,1973;Kim 等人,1976;Parent 等人,2001)。GPi 神经元的大多数解剖、生理和生化特征与 GPe 相似。(Fox 等人,1974;DiFiglia 等人,1982;Park 等人,1982;Francois 等人,1984;Nakanishi 等人,1990)。然而,与 GPe 神经元不同的是,几乎所有的 GPi 神经元都有高频率(60-80 峰/秒)放电,没有停顿(Delong,1972)。卵圆内核(EP)相当于啮齿动物的 GPi。

### 2.1.5.SNr

通常认为 SNr 是基于形态学、连接性、生物化学和生理学的 GPi 尾状延伸(Schwyn 和

Fox,1974;Kitai,1981;Yelnik 等人,1987;Francois 等人,1987)。与苍白球一样, SNr 主要由具有长而厚树突的大投射神经元组成, 树突几乎完全被纹状体的突触接触所覆盖(Yelnik 等人,1987;Francois 等人,1987)。然而, 其他证据也指出了 SNr 和 GPi 之间的一些差异。SNr 似乎不是来源于与外部或内部苍白球段相同的发育胚(Merchand 等人,1986)。此外, SNc 腹侧层的多巴胺能细胞具有树突, 可深入 SNr。因此, 多巴胺的树状体延伸(Jaffe 等人,1998)以及 GABA 对 SNc 神经元的影响表明, 与 SNc 多巴胺能神经元的 SNr 关系比 GPi 更直接和复杂(CelaDA 等人,1999)。最后还有对眼睛和注意力转移运动有重要影响的 SNr 上丘投射(Hikosaka 和 Wurtz,1983;Redgrave 等人,1992;Handel 和 Glimcher,1999;Jiang 等人,2003)。然而, 由于其功能的一般相似性, 我们将把 GPi/SNr 视为基底神经节的单一输出阶段。

### 2.1.6.SNc

SNc 和其他中脑多巴胺能神经元从许多结构接收输入, 包括纹状体(Heimer 等人,1982;Haber 等人,2000)、STN 和边缘系统(Haber 和 Gdowski,2003)。中脑多巴胺系统分为背侧层和腹侧层细胞(Haber 等人,2000)。背侧层细胞包括 VTA(啮齿类动物的 A10)、红细胞后群(A8)和 SNc 的背侧细胞(A9)。腹侧层细胞包括致密细胞群和延伸至网状部的细胞柱。然而, 在不同区域的 SNc 和 VTA 上记录的 DA 神经元的反应没有显著差异(Schultz,1998), 因此在本综述中, 我们将把中脑 DA 神经元视为一个均匀的神经结构, 向其传出结构报告相同的信息。美国的电生理研究揭示了两种不同的模式: 单尖峰或迸发(Grace 和 Bunney,1984a,b)。在行为灵长类动物中, 多巴胺能细胞倾向于以较低的速率(4-10 峰/秒)自发地释放, 其释放速率的升高和抑制与行为和预测之间的不匹配有关(Schultz,1998)(第 2.6 节)。SNc 和 VTA 的多巴胺能投射终止于纹状体 MSNs 的棘和树突轴(Freund 等人,1984;Smith 等人,1994;Hanley 和 Bolam,1997)。电子显微镜研究表明, 皮质末梢经常出现在尖棘的头部, 多巴胺末梢在附近, 但在树突轴上(Dube 等人,1988;Smith 等人,1994)。纹状体中多巴胺与丘脑末梢的关系尚不清楚, 本文未作讨论。

## 2.2.基底神经节通路

神经系统的许多区域的特点是相互联系。一个很好的经验法则是, 如果从 A 区到 B 区有连接, 那么从 B 区到 A 区也会有解剖连接。这就是大脑皮层(Abels,1991;Scannell 等人,1995;Sporns 等人,2002)和丘脑皮质环(Sherman 和 Guillery,2001;McFarland 和 Haber,2002)。然而, 基底神经节连接的经典图像与这种相互连接规则形成了鲜明的对比。基底神经节的主要通路形成一个前馈网络, 从皮层到基底神经节的输入核(纹状体和 STN), 从纹状体和 STN 到 GPe, 从这三个结构到基底神经节的输出核(GPi 和 STN)呈单向连接。最后, GPi 和 SNr 对丘脑的靶核进行单向投射。前馈结构在丘脑和皮质相互连接的网络终止时发生变化。这些通路最终通过投射到丘脑和额叶皮质, 将输入信号传回基底神经节的输入核, 形成一个部分闭合的回路。

### 2.2.1.多种前馈途径(Multiple feed-forward pathways)

纹状体中主要存在两种类型的 MSNs:一种含有 P 物质和 GABA, 主要作用于 GPi 和 SNr;一种含有脑啡肽和氨基丁酸, 主要用于 GPe(Gerfen 等人,1990)。含有 P 物质高 mRNA 表达水平的 MSNs 也含有多巴胺 D1 受体的 mRNA, 含有脑啡肽的 mRNA 的细胞也含有 D2 受体亚型的高 mRNA 表达水平(Gerfen 等人,1990;Aubert 等人,2000)。不同途径内受体亚型的分离及其不同的药理作用和共定位神经肽, 在确定“直接”和“间接”途径的功能框架方面尤为重要(Albin 等人,1989;Alexander 和 Crutcher,1990;Gerfen 等人,1990)(第 3.2 节)。在这个框架中,“直接”路径直接从纹状体通向 GPi, 而在“间接”路径中, 信息流从纹状体流向 GPe, 再流向 STN,

再从 STN 流向 GPi(图 1a)。然而,在灵长类动物中,肽副递质(peptide co-transmitters)的分离并不完全。相反, GPe 的内侧边界含有 P 物质阳性免疫反应活性,而脑啡肽的免疫反应活性存在于 GPi 的内侧(Haber 和 Elde,1981;Reiner 等人,1999)。此外,最近的研究报告了共同表达多巴胺受体不同亚型的多发性硬化症亚群(Surmeier 等人,1996;Nicola 等人,2000),这表明直接/间接途径不像以前想象的那样分离。因此,我们将把直接/间接概念的讨论推迟到本综述的高级主题部分(第 7.6 节)。P 物质和脑啡肽的功能作用仍存在疑问(Steiner 和 Gerfen,1998);因此,在本综述中,我们将不研究它们的神经调节作用。除了皮质纹状体苍白球通道外,对啮齿类动物(Kita,1992;Ryan 和 Clark,1992)和灵长类动物(Nambu 等人,2000,2002b)的研究还强调了从皮质到 STN 的“超直接”快速兴奋通道的功能显著性,其对输出核的影响。通常比纹状体“直接”和“间接”路径的作用快。

### 2.2.2. 反馈路径(Feedback pathways)

任何生物系统都有例外。前馈结构的主要例外是 GPe 的双重作用。传统上, GPe 被认为是间接路径中的中继站,从纹状体接收信息并发送给 STN(图 1a)。然而,新的研究表明, GPe 也接收来自 STN 的输入,并将输出发送到纹状体(图 1b)。纹状体的 parVA 阳性 GABA 中间神经元接收来自皮层的强大输入(Lapper 等人,1992;Kita,1993),也是 GPe 一个重要的反向预测的目标(Bolam 等人,2000)。此外,最近的生理学(Plenz 和 Kitai,1999)和计算学(BeVAN 等人,2002;Terman 等人,2002)研究强调了 GPe 和 STN 之间相互联系的作用。总之, GPe 与基底神经节的输入核保持高度的双向信息流动(另见第 2.1.3 节)。然而,由于这些预测的生理作用还不清楚,我们将在本综述中进一步讨论它们。

纹状体和中脑多巴胺能神经元之间有一个不同的相互循环。除了纹状体的多巴胺能神经支配(Freund 等人,1984;Smith 等人,1994;Hanley 和 Bolam,1997)(另见第 2.1.6 节),纹状体大量投射回黑质(Szabo,1980;Parent 等人,1983)。一些研究表明,这些投射主要来自纹状体的纹状小体(Gerfen,1992)。这种相互作用途径是产生增强信号的主要成分(Houk 等人,1995)。

### 2.2.3. 完整循环(Completing the loop)

丘脑长期以来被认为将脊髓和皮质下的信息传递到皮质,形成皮质-基底神经节回路的最后一个环节(Albin 等人,1989;DeLong,1990)。事实上,基底神经节功能模型认为丘脑的主要作用是传递基底神经节从 GPi/SNr 水平到皮质的信息。主要与此功能相关的丘脑核群是腹前核(ventral anterior,VA)和腹外侧核(ventral lateral,VL)以及丘脑背内侧核(medio-dorsal thalamic nucleus)(Haber 和 Gdowski,2003)。丘脑的组织(网状核、特异性核和非特异性核)及其与皮质的相互联系(Sherman 和 Guillery,2001)超出了本综述的范围。然而,丘脑和皮质之间复杂的相互联系需要一些解释。向丘脑和额叶皮质部位注射双向示踪剂也表明,与前向丘脑-皮质投射相比,皮质-丘脑后向腹前核、腹外侧核和丘脑背内侧核的投射更为广泛。这些发现显示了丘脑-皮质-丘脑相互作用和非相互作用的组成部分(McFarland 和 Haber,2002)。

解剖学和生理学研究表明,丘脑的氨基内核(中央-内侧/束旁核(parafascicular))向纹状体和 STN 有投射(Oreux 等人,2000;Haber 和 Gdowski,2003)。最近对灵长类动物的研究表明,VA 和 VL 核向纹状体的投射非常明显,这表明基底神经节环在额叶皮质和纹状体层面都是闭合的(McFarland 和 Haber,2001)。

## 2.3. 沿皮质-纹状体-苍白球通路的神经元数量减少

根据神经元数量,基底神经节的主轴是从皮质到纹状体,再从纹状体到 GPi 和 SNr 的通路。这条通路的一个显著特征是观察通路每一步神经元数量时观察到的漏斗结构。根据动

物和研究方法, 这些数字本身差异很大。然而, 相同的比例似乎在不同的研究中都存在。就神经元数量而言, 相对于纹状体, STN 非常小(另见第 2.1.2 节), 因此这里不讨论。

第一次会聚发生在从皮层到纹状体之间。大鼠皮质纹状体神经元数量确定为  $17 \times 10^6$  个, 汇聚到  $1.7 \times 10^6$  个纹状体神经元上(Zheng 和 Wilson, 2002), 其会聚率为 10。第二个更大的神经元数量减少是在纹状体和 GPi 和 SNr 之间, 其中因子在  $10^2$ - $10^3$  范围内。对大鼠的研究(Oorschot, 1996)显示, 因子为  $95[N_{\text{纹状体}}/(N_{\text{GPi}}+N_{\text{SNr}})=2790 \times 10^3/(3.2 \times 10^3+26.3 \times 10^3)]$ 。其他物种的数量需要从对不同核分别进行研究的许多研究中推断出来。重要的是要注意, 汇集这些数据可能会导致失真。在猕猴中, 数据由 Percheron(1987)等人整合, 显示出更高的比率为  $571[12000 \times 10^3/(9 \times 10^3+12 \times 10^3)]$ 。由几个小组进行的人类研究(Thorner 等人, 1975; Schroder 等人, 1975; Percheron 等人, 1987)报告了  $347[11000 \times 10^3/(160 \times 10^3+157 \times 10^3)]$ 。一个悬而未决的问题是接收 GPi/SNr 投射的丘脑神经元的数量, 以及与这些丘脑神经元相连的(额叶)皮质神经元的数量。尽管间接证据支持这些阶段神经元数量增加的概念(Arecchi 等人, 1997; Francois 等人, 2002), 因此对于皮质-基底神经节-皮质环的瓶颈结构, 我们还没有发现对这些方面的任何定量研究。

#### 2.4. 抑制性络脉(Inhibitory collaterals)——解剖学和生理学(anatomy and physiology)

纹状体中多棘神经元的轴突侧支终止于纹状体内, 位于两个纹状体上。

中间神经元和其他中等多棘细胞(Bolam 等人, 2000)。MSNs 的末端形成对称的突触接触并含有 GABA(Bolam 等人, 1985; Kita, 1993; Smith 等人, 1998b)。这种氨基丁酸能突触被认为是抑制性的, 它们与附近的投射神经元的连接理论上表明是侧抑制(Wickens, 1993; Wickens 和 Oorschot, 2000)。然而, 早期的生理学研究未能确定纹状体中这种横向相互作用的特征, 并得出结论, 它们是弱的或不存在的(Jaeger 等人, 1994)。最近的研究表明, 在切片和器官型组织培养制备中, 使用平均方法(提高 SNr)可以抑制纹状体投射神经元之间的突触电位。(Tunstall 等人, 2002; Czubayko 和 Plenz, 2002)。在不到三分之一的受试组中发现抑制电位, 大多数情况下是单向的, 而不是相互的。

苍白球的投射神经元产生厚的、稀疏的棘状、分支不良的树突(Fox 等人, 1974; Iwahori 和 Mizuno, 1981; Difiglia 等人, 1982; Yelnik 等人, 1984)。这些树突非常长, 有时在其主平面上形成超过 2 毫米的树突半径, 其远端部分通常精心分支以形成复杂的树突末端(Difiglia 等人, 1982; Francois 等人, 1984; Difiglia 和 Rafols, 1988)。这些特殊树突的生理意义尚不清楚, 尽管有人认为它们可能有助于相邻苍白样神经元之间的局部突触(Yelnik 等人, 1984; Francois 等人, 1984; Shink 和 Smith, 1995)。许多大的苍白球和 SNr 神经元的另一个特征是, 从苍白球树突开始, 以不规则间隔出现的线状、珠状、一般不分枝的轴索样突起。它们延伸到中等距离(平均 80 微米), 在某些情况下, 似乎与相邻神经元的体细胞或树突接触(Francois 等人, 1984; Yelnik 等人, 1997)。在多种动物中发现了局部树突化的证据(Kita 和 Kitai, 1994; Yelnik 等人, 1997; Nambu 和 Llinas, 1997; Bevan 等人, 1998; Parent 等人, 2000; Sato 等人, 2000)。Sato 等人(2000)已经表明, 三分之一的灵长类苍白球神经元有几个侧枝, 在它们的整个树突结构域内, 甚至在其之外。与苍白球树突的复杂末端一样(Francois 等人, 1984), 这些薄过程在 GPe 内似乎比在 GPi 内更频繁。在 GP 的切片制备中, 可以观察到自发的 IPSP(Cooper 和 Stanford, 2000)。作者认为这些 IPSP 来源于切片中的活动 GP 细胞。然而, 在 40 对记录的配对中, 只有 1 对观察到 GP 与 GP 的突触连接, 并且它们的自发和谷氨酸诱发的 Spiking 活性不相关(Stanford, 2003)。

对同时记录在行为灵长类动物身上的成对神经元的相互关联研究, 可以揭示这些神经元

是否接受共同的输入，以及它们是否直接影响彼此的活动 (Perkel 等人,1967;Eggermont,1990)。公共输入导致高水平的同步动作电位，导致相互关联功能的双面峰，而直接突触连接导致相互关联功能的单侧峰或低谷。另一方面，扁平的交叉相关图表明神经元之间缺乏直接和间接的相互作用。因此，相互关系研究对于确定基底神经节不同可能的功能模式至关重要(Bergman 等人,1998)。实现这一目标的主要方法是使用多个电极记录 (Baker 等人,1999)和脉冲分类方法(Lewicki,1998)，这些方法能够区分两个相邻的神经元，它们的电活动被一个电极记录下来。行为猴子纹状体对的记录(Jaeger 等人,1995)和麻醉大鼠纹状体对的记录(Stern 等人, 1998)在短时间内没有显著相关性。在正常猴子中，不到 10%的大脑皮层交叉相关图(在不同行为阶段计算)显示出显著的相关性(Nini 等人,1995;Raz 等人,2000;Heimer 等人,2002)。对邻近神经元放电模式的研究表明，它们具有与苍白球内远端神经元相同的特征，即不相关放电(Bar-Gad 等人,2003)。

总之，纹状体存在广泛的侧抑制连接的解剖学证据。在苍白球中也可以发现类似的图像，尽管可能没有那么广泛。然而，细胞内和细胞外的生理学研究显示，这些结构内的功能侧连性较弱且稀疏。这种功能性强侧连通性的缺乏是我们的基底神经节模型的主要推动力，我们将在下面深入讨论。

## 2.5.基底神经节连接性

核之间的识别路径只提供了理解基底神经节内复杂连接所需的部分信息。理解核之间的连接性模式需要更全面的描述，包括许多方面。首先是核内发生的收敛量(amount of convergence)(Bergman 等人,1998);即，所有信息是合并在一起的，还是存在分离部分信息的平行路径？第二个方面是组织的稀疏性(sparseness)，即每个神经元接收到的总输入量。这两个方面实际上交织在一起，形成了许多其他的连通性特征，例如组织的局部性质、区域之间的差异和共同输入的水平。稀疏度和组织之间关系的计算方面将在后面讨论(第 7.5 节)。

### 2.5.1.平行连接与漏斗状连接(Parallel versus funnel-like connectivity)

关于基底神经节的解剖学或信息共享的数量，有两种极端的观点(Percheron 和 Filion,1991)。第一种观点认为基底神经节输出阶段的神经元接收高度收敛的输入，导致信息漏斗化(Bolam 等人,1993;Percheron 等人,1994)，而第二种观点则将基底神经节描述为分离的平行电路，平行通路之间的相互作用最小 (Alexander 等人,1986;Alexander 和 Crutcher,1990;Parent 和 Hazrati,1993;Middleton 和 Strick,2000)。

尽管皮质纹状体投射的范围很大，但主要终末区位于其皮质输入最邻近的位置(Kemp 和 Powell,1970;Selemon 和 Goldman Rakic,1985)。一般来说，皮质纹状体投射以功能性局部方式终止(Takada 等人,1998;Tokuno 等人,1999)，大致可分为边缘、认知和运动区域(Parent 和 Hazrati,1995)。因此，皮质纹状体投射沿着纹状体的腹轴到背轴终止。背侧纹状体(壳核)从感觉运动区接收皮质输入，中央纹状体(尾状核)从相关皮质区接收输入，腹侧内侧纹状体从边缘区接收输入。例如，在纹状体的头端(运动的高阶认知控制)和尾端(运动执行)扣带运动的皮质输入之间没有明显的重叠(Takada 等人,2001)。猴子纹状体苍白球投射的顺行标记 (Anterograde labeling )也支持分离基底神经节通路的一般概念。纹状体-苍白球纤维在平行于苍白球外边缘的多个细长带中排列(Parent,1990)。起源于尾状核(相关纹状体区)或连合后壳核(post-commissural putamen)(感觉运动区)的神经元的纹状体-苍白球轴突在 GPe 和 GPi 水平上彼此保持很好的分离(Parent,1990)。此外，顺行双标记(anterograde double labeling)研究显示，从邻近的纹状体神经元群中出现的纹状体轴突在苍白球层分离(Hazrati 和 Parent,1992)。纹状体-黑质投射被组织成多个分散但分离的神经丛，如纹状体-苍白球投射(Hazrati 和

Parent,1992)。跨神经元病毒转运的解剖学研究也支持基底神经节平行的宏观组织的概念。因此,不同的额叶皮质区域最密集地投射到不同的纹状体区域(输入通道),这些皮质区域中的每一个都受到不同的 GPi 区域(输出通道)投射的影响(Hoover 和 Strick,1993;Middleton 和 Strick,2002)。

早期的电生理研究也支持(甚至是一个主要的推动力)基底神经节分离平行组织(segregated parallel organization)的概念(Alexander 等人,1986)。纹状体(Crutcher 和 DeLong,1984a;Alexander 和 DeLong,1985)和苍白球(Delong 等人,1985)的单个单位和微刺激研究揭示了这些结构的躯体定位组织(somato-topic organization)。此外,缺乏与手臂和腿部运动有明确关系的苍白球单位(Delong 等人,1985;Alexander 和 Crutcher,1990)表明分离(segregation)甚至可能适用于特定的身体部位。MI 和 SMA 的电生理刺激研究(Nambu 等人,2002a)表明,大多数纹状体神经元只对 MI 刺激或 SMA 刺激作出反应,而 MI 和 SMA 反应神经元主要分布在壳核的不同部分。类似的研究也显示了接收不同皮质骨输入的苍白球神经元的分离(Yoshida 等人,1993)。

另一方面,“漏斗”模型的支持者强调这样一个事实:在所有总量示踪剂和病毒研究中,不同区域之间的边界并不清晰,纹状体(Kunzle,1975;Yeterian 和 VanHoesen,1978;Selemon 和 Goldman Rakic,1985;Ramanathan 等人,2002)、GPi(Flaherty 和 Graybiel,1993;Bolam 等人,1993)和 STN(Kolomets 等人,2001)中存在广泛的重叠和交叉。此外,与传入的纹状体轴突成直角的苍白球神经元的宽树突排列(Percheron 等人,1984),纹状体甚至苍白球的侧支系统(Parent 等人,2000)对 GP 的散发性 STN 投射,以及最后的纹状体到苍白球的神经元数量减少,表明苍白球层次产生广泛会聚或漏斗状突起。对生理学研究结果的仔细分析表明,即使在这些研究中,图像也不完全是黑色或白色的。上面引用的微刺激研究(Nambu 等人,2002a)报告,大约 20%的记录纹状体神经元同时对心肌梗死和心肌梗死的刺激做出反应。同样,大量的苍白球神经元被不止一个皮质区域(前额叶、运动前区、辅助运动和弓形运动前区以及运动皮质)的刺激所抑制(Yoshida 等人,1993)。通过纹状体的原位刺激,也证明了从远侧纹状体神经元到苍白球中一个焦点区域的输入通道(Kimura 等人,1996)。我们最近对参与复杂行为任务的猴子的研究也揭示了对多种行为事件有反应的神经元的显著比例,包括经典上属于边缘区,认知区和运动区。

### 2.5.2.稀疏连接(Sparse connectivity)

沿着基底神经节主轴的核之间的连接非常稀疏。在灵长类动物  $10^8$  个皮质纹状体神经元中(基于皮质纹状体和纹状体神经元之间的比例为 10(Zheng 和 Wilson,2002)和灵长类动物  $10^7$  个纹状体神经元之间的比例(Percceron 等人,1987)),单个纹状体神经元接受大约 104 个皮质突触(Wilson 等人,1983;Ingham 等人,1993)。因此,假设每个突触来源于不同的皮质神经元,单个纹状体神经元最多从支配纹状体的大约 0.01%皮质神经元接收输入。同样的道理也适用于由大约  $10^7$  个纹状体神经元支配的 GPi(Percceron 等人,1994),而每个苍白球细胞只有约  $10^4$ - $10^5$  个源自纹状体的突触(Percceron 等人,1994)。因此,典型的苍白球神经元最多接收 0.1%到 1%的纹状体投射神经元的输入。同一个核内的神经元通过氨基丁酸能络脉的连接也在其范围内受到限制。纹状体神经元约有  $10^3$  个侧支突触(Kawaguchi 等人,1995),导致与另一个纹状体投射神经元的突触的最大概率为 0.01%。苍白球神经元形成的侧支突触数量较少,可能约为  $10^2$  个突触(Parent 等人,2000),核内的连接率为 0.1%。重要的是要记住,即使核之间和核内的这些低连通性因素也代表着最高的概率估计。神经元对之间的多个突触的出现将进一步降低与其他神经元连接的可能性(Kincaid 等人,1998;Zheng 和 Wilson,2002)。

然而,不同核的神经元之间以及核内的连接并不均匀。特定的神经元对往往会增加突触

的概率,这取决于分域和其他组织特性。因此,这些神经元倾向于“附近”,无论是功能上还是空间上(Wilson,2000)。皮质纹状体轴突倾向于在有限的区域内形成一组突触(Kincaid 等人,1998),突触之间的距离服从指数分布(Kincaid 等人,1998)。此外,纹状体的(至少部分)局部定位来源于参与相同功能的神经元趋向于会聚到相同区域的事实(Yeterian 和 Vanhoesen,1978;Selemon 和 Goldman Rakic,1985;Flaherty 和 Graybiel,1991)。因此,纹状体神经元在同一分域(topographic)间隔内接收来自同一神经元或皮层内相邻神经元的输入的概率显著升高。苍白球也显示出一种局部定位关系(topographic organization)(DeLong 等人,1985),纹状体轴突的树化倾向于遵循特定模式(Hazrati 和 Parent,1992)。纹状体 MSNs 的树突和局部轴突树呈球形(Wilson,2000),限制其直径为 400  $\mu\text{m}$  的连接范围(Wilson 和 Groves,1980),从而导致仅限于相邻神经元的横向连接。此外,MSNs 的树突不会穿过斑块/基质室之间的边界(Malach 和 Graybiel,1986)。在苍白球中,络脉稀疏,树突树的大小约为 1000  $\mu\text{m}$ 。然而,与纹状体一样,络脉在空间上有组织,支配着附近的空间神经元(Kita 和 Kitai,1994;Yelnik 等人,1997;Nambu 和 Lynas,1997;Bevan 等人,1998;Parent 等人 2000;Sato 等人,2000)。耶尔尼克(J. Yelnik,私人通讯)的一项有趣的观察发现:“与多棘的纹状体神经元相比,苍白球神经元的数量非常少,一个相当差的局部树状化就足以将两种结构中相同比例的相邻神经元连接起来。”

总的来说,纹状体似乎被划分为多个区域(Wilson,2000),这些区域之间的连通性更高,区域之间的连通性为零或非常低,这可能是由神经元间质介导的(Kawaguchi 等人,1995)。苍白球也有一个局部分区(topographic division),但是它不太清晰(Hamada 等人,1990)。因此,附近的纹状体和苍白球神经元倾向于共享在其输入结构中代表相同功能的输入。

## 2.6.基底神经节强化信号(Reinforcement signals in the basal ganglia)

适应性行为要求评估环境刺激对其行为的影响(Robbins 和 Everitt,1996)。作用于纹状体的多巴胺和乙酰胆碱神经元等神经调节剂发出的信号可以进行这种评估。这些物质影响皮质纹状体传导的可塑性(Calabresi 等人,2000;Reynolds 等人,2001),因此是基底神经节系统教师的良好人选。

### 2.6.1.多巴胺能信号(dopaminergic signal)

中脑多巴胺神经元在获得新行为中起着关键作用。虽然早期的研究强调多巴胺在奖赏相关(享乐)行为中的作用(Fibiger 和 Phillips,1988;Wise 和 Rompre,1989),但 Schultz 及其同事的最新开创性研究表明,多巴胺神经元的主要功能是报告动物的预测与现实之间的不匹配(Hollerman 和 Schultz,1998;Schultz,1998;Waelti 等人,2001;Fiorillo 等人,2003)(但见(Redgrave 等人,1999;Horvitz,2000))。纹状体对多巴胺的反应是异质的,可能由多个变量决定,包括多个受体之间的复杂相互作用、纹状体神经元的状态(向上或向下)和多巴胺能神经元的放电模式(强直与突发放电)(Di-Chiara 等人,1994;Arbuthnott 和 Wickens,1996;Cepeda 和 Levine,1998;Wickens 和 Oorschot,2000;Calabresi 等人,2000)。在本综述中,我们将强调最近的研究表明多巴胺在皮质纹状体通路中控制 LTP/LTD(Wickens 等人,1996;Centonze 等人,1999;Kerr 和 Wickens,2001)。

### 2.6.2.胆碱能信号(cholinergic signal)

在醒着的、行为正常的猴子纹状体中,细胞外的生理记录显示,自发的 TAN 放电会暂停,常常伴随着兴奋和奖励(但也令人反感)的事件(Kimura 等人,1984;Crutcher 和 DeLong,1984b;Liles 1985;Apicella 等人,1991;Ravel 等人,2003)。因此,TAN 被认为参与了对具有内在激励意义的刺激的检测(Kimura 等人,1984;Aosaki 等人,1994;Apicella 等人,1997;Ravel

等人,2001)。我们最近对执行概率工具性条件反射( instrumental conditioning)任务的猴子的多巴胺能和 TAN 神经元群体的研究表明, 尽管多巴胺神经元的反应反映了预期和结果之间的不匹配, 但 TAN 的反应与事件的可预测性或奖励价值无关。TANs 的尖峰活动具有高度的时间相关性(Raz 等人,1996;Kimura 等人,2003)。SNc 和 TANs 多巴胺能神经元的不同反应和相关模式表明, 这两个系统并不相互镜像。这些数据符合这样一个作用假设, 即胆碱能信号通知基底神经节何时学习, 多巴胺能信号告诉他们如何学习, 以及先前皮质纹状体活动的性质决定了将要学习的内容(第 4 节)。因为乙酰胆碱通过固定纹状体投射神经元的上/下状态来降低它们对皮质输入的反应(Akins 等人,1990), 因此, 对行为显著事件作出反应时, 纹状体神经元的停顿可能有助于确保纹状体神经元及时“获得信息”, 使多巴胺能增强信号加强共同激活的皮质和纹状体神经元之间的突触作用。

### 2.6.3.其他强化信号

纹状体的另一个主要脑干输入是血清素能的(serotonergic), 来自中缝背核(dorsal raphe nuclei)和中缝核(medial raphe nuclei)(Lavoie 和 Parent,1990)。与纹状体中多巴胺能末端的分布不同, 血清素能末端在纹状体中分布不均匀。相反, 它们在腹侧纹状体中更丰富(Lavoie 和 Parent,1990)。关于这些神经调节系统在基底神经节功能中的作用的生理学研究很少(Sawyer 等人,1985), 在本综述中我们将不再关注它们。

### 2.7.基底神经节的病理生理学(Pathophysiology of the basal ganglia)

19 世纪初, 人们首次假设黑质与帕金森病(PD)之间的关系(Brissaud,1895)。这一点后来被证明是在帕金森病人的黑质中进行性细胞丢失证实的(Hassler,1939)。神经递质多巴胺和黑质之间的联系是由于发现 PD 患者多巴胺被耗尽(Ehringer 和 Hornykiewicz,1960)。80 年代早期, 灵长类 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6 四氢吡啶(MPTP)帕金森病模型的发展(Burns 等人,1983;Wilms 等人,1999)使我们对帕金森病的病理生理学的理解向前迈进了一大步。MPTP 模型是基底神经节疾病的关键模型。此外, 其他动物模型(如 6-OHDA 啮齿动物模型)和人类研究中也包含了这些见解。

几项灵长类动物的研究表明, MPTP 对不同基底神经节核的放电率有不同的影响。GPi 和 STN 神经元的平均放电率分别从~80 到~100 峰/秒(Miller 和 DeLong,1987;Filion 和 Tremblay,1991;Boraud 等人,1998)和从~20 到~25 峰/秒(Miller 和 DeLong,1987;Bergman 等人,1994)。GPe 神经元的比率从~70 降至~50 峰/秒(Miller 和 DeLong,1987;Filion 和 Tremblay,1991;Boraud 等人,1998)(但不变的放电率见(Boraud 等人,2002))。在人类 PD 患者中确定了 MPTP 猴子基底神经节的异常强直放电率(Merello 等人,1999;Levy 等人,2001), 并通过消融或灭活 GPi 或 STN 来缓解所有帕金森病症状(Bergman 等人,1990;Benabid 等人,1994)。

此外, 在 MPTP 治疗后, 灵长类基底神经节回路中的放电模式发生了显著改变。在不规则或振荡爆发中放电的神经元百分比有所增加(Miller 和 DeLong,1987;Filion 和 Tremblay,1991;Bergman 等人,1994;Boraud 等人,1998)。在人类 PD 患者的研究报告了细胞的放电在 GPi 和 STN 的震颤频率范围内被调节(Levy 等人,2002)。然而, 震颤与神经元振荡之间的相关性充其量是间歇性的, 本质上是动态的(Hurtado 等人,1999;Lemstra 等人,1999;Raz 等人,2000)。

在行为正常的动物中, 苍白球神经元之间的大多数交叉相关图显示, 神经元对在功能上是独立的(Nini 等人,1995;Raz 等人,2000)。然而, 对经 MPTP 处理的猴子苍白球的生理学研究表明, 交叉相关图会达到峰值并出现振荡(Raz 等人,2001;Heimer 等人,2002)。在主运动皮层(Goldberg 等人,2002)、纹状体 TANs 之间以及 TANs 和苍白球神经元之间, 也发现了类似

的现象,即在接受 MPTP 治疗后,灵长类动物大脑的同步程度有所提高(Raz 等人,1996、2001)。综上所述,对 MPTP 治疗的灵长类和 PD 患者的基底神经节的生理学研究显示,这些结构的放电率、模式和同步性发生了显著变化。通过几种基底神经节靶点的失活或脑深部刺激改善大多数帕金森病症状,进一步表明基底神经节活动的这些或其他变化(纹状体多巴胺耗尽后)是这些症状的主要原因。

### 3.基底神经节模型的演变与革命(evolution and revolutions)

在过去的 20 年里,健康和疾病中的基底神经节的信息处理模型(Beiser 等人,1997;Gillies 和 Arbuthnott,2000)经历了革命性和进化性的变化。这些核的早期模型涉及主要途径,即从皮层依次通过纹状体到苍白球的途径。这些单通路模型主要涉及该环路的功能组织以及沿通路的信息并行处理(Alexander 等人,1986)与收敛(Perceron 等人,1984)的问题。将基底神经节内的其他已知通路并入模型,将焦点转移到这些多条通路之间的微妙相互作用上。使用“盒箭”模型对通路及其相互作用的描述导致了对基底神经节在健康和疾病中的作用的多方面深入研究(Albin 等人,1989;DeLong,1990)。路径(“盒子”)中元素的数量和复杂性及其相互作用(“箭头”)逐渐包含新的解剖和生理数据(Wichmann 和 DeLong,1996)。“盒箭”模型的这种演变反过来导致了盒子的打开,描述了内部核结构,并在空间和时间域中模拟了核内的相互作用(Hikosaka 等人,1993)。这一代模型使用更加复杂的神经网络,着重于基底神经节的动作选择特性,强调了核的计算特性(Wickens,1997)。最近的研究扩展了基底神经节模型,将信息流包含在从皮层到基底神经节再回到皮层的信息循环的更大框架内,从而在顺序处理中形成部分闭合的循环功能(Berns 和 Sejnowski,1998)。

#### 3.1.单通道模型(Single pathway models)

早期的基底神经节模型强调了信息的中心途径:从皮层,通过纹状体到 GPi 的前馈流。尽管关于信息流动方向和相关核的普遍共识,但关于通过基底神经节流动的多源信息的相互作用仍存在争议。这两种极端的观点认为,要么是来自多个领域的不同信息聚合,要么是通过分离的循环并行地流动信息。

Perceron 等人(1984)利用解剖数据证明了多个纹状体来源在同一个苍白球神经元上的会聚。每一个苍白球神经元都可以通过其树突树接近大量的纹状体轴突。这种解剖结构可以导致感觉运动、联想和边缘信息的融合,因此可以作为整合分散的皮质信息的基础。此外,GPi 的神经元(基底神经节的输出部分)的这种收敛性最高。收敛不仅是神经元数量减少的结果(“基本收敛”),而且主要是释放轴突形状和接受树突树状化(“接收收敛”)的结果(Perceron 和 Filion,1991)。后来的电生理数据(Yoshida 等人,1993)支持解剖数据,表明尽管输入似乎分离成两个平行的环,但在每个环内,从皮层的多个来源到苍白球仍然有很高的收敛性。

相反,在并行分离环模型中,来自不同域的信息被认为是在单独的环中分离的,并且不同的并行路径之间没有相互作用。在这个模型中,不同的环路来自不同的皮质区域,在它们的血流中通过基底神经节和丘脑保持分离,最后在额叶皮质的不同区域结束。最初的划分分为“马达”回路和“关联”回路(DeLong 和 Georgopoulos,1981)。该划分扩展到功能上不同的平行环,这些平行环起源于不同的、功能上相关的皮质区域,从中每个分离环内分别发生一个聚合过程(Alexander 等人,1986)。通过将运动回路细分为三个独立且看似分离的路径,将不同的苍白区域与不同的皮质区域连接起来,进一步细化了划分为五个回路(Hoover 和 Strick,1993)。这种细分使得并行处理的概念扩展到不同循环中的处理,而不仅仅是不同循环之间的关系(Alexander 和 Crutcher,1990)。由于躯体定位结构(somatotopic organization)和在不同核中的分域投影,提出了在环内划分为子通道的建议。多回路的分离限制了信息的收敛和

集成,最多只能在狭窄的子通道中进行。最近的出版物往往描述了大量通过基底神经节的信息循环,例如已经报道了 10 个循环(Middleton 和 Strick,2000),具有明显的解剖和生理特征。

这两个极端的观点,一个融合了所有皮质信息的集合漏斗,或者一个平行的路径结构,使信息在整个皮质基底神经节皮质环中保持分离,被合并到一些后来的模型中,以创建更复杂的功能结构。其中一个这样的体系结构是由开放的互连回路构成的(Joel 和 Weiner,1994)。这种结构依赖于纹状体向 SNr 和 GPi 的散发,假设尽管单个额叶皮质区的输出被发送到基底神经节的单个输入区,但它接收至少两个基底神经节输出核的输入。这导致至少一些穿过基底神经节的循环返回到作为输入的区域以外的区域(即开环)。这一理论与保持信息隔离的闭合回路的思想不同,而是由于返回信息的多个目标,在不同的皮质区域之间呈现出复杂的互连和信息流动。在上升螺旋模型(ascending spirals model)中,提出了一种不同的并行回路积分方法(Haber 等人,2000)。在这个模型中,环的积分因子不是额叶皮质而是纹状体-黑体系统。该模型建立在“黑质-纹状体”环的基础上,而不是局部相互作用的闭环。相反,黑质(多巴胺能)投射也延伸到纹状体区域,纹状体区域不受神经支配,从而在不同纹状体区域之间传递信息。因此,循环中的信息流被其他循环的活动所调制。

### 3.2.多路径模型(multiple pathway models)

有关基底神经节连接复杂性的数据积累将模型的焦点转移到不同核和通路之间的相互作用上。解剖成分及其化学相互作用的图谱构成了基底神经节“盒箭”模型的基础(Albin 等人,1989;DeLong,1990)(图 1)。在该模型中,不同的核被建模为简化的单位(“框”),根据传入核的速率变化及其连接类型(“箭头”),可以增加或减少它们的总体配置速率。神经递质谷氨酸盐的连接是阳性的,神经递质 GABA 的连接是阴性的。皮质基底神经节皮质环被认为是一个具有两个竞争要素的反馈环:一个由直接途径(纹状体-GPi)介导的正反馈机制,而间接途径(纹状体-GPe-STN-GPi)介导的负反馈机制。因此,基底神经节控制着丘脑的整体抑制作用,丘脑传递到皮层。这两种途径的相对活性受 SNc 多巴胺能信号的控制,对这两种途径有相反的作用:通过 D1 受体增加直接途径的活性,同时通过 D2 受体减少间接途径的活性。该模型尤其成功地解释了与基底神经节相关的低动力和高动力运动障碍(DeLong,1990)。直接途径中的活性降低和间接途径中的活性增强(由于多巴胺耗尽)导致基底神经节输出结构中的活性升高。这导致通过丘脑中继传递抑制皮质,导致运动机能减退(如帕金森氏病)。另一方面,直接途径中的活性增强和间接途径中的活性降低会导致输出结构的抑制,进而抑制(即激活)皮层,从而导致超动力障碍(如亨廷顿氏病和偏瘫)。电路本身的组织可以包含平行回路或收敛结构,因此涉及每个回路或整个结构内的直接/间接路径平衡。多年来,已经增加了许多新的解剖学数据,如超直接(皮质-STN-GPi)通路和 GPe 到 GPi 通路(Wichmann 和 DeLong,1996;Chesselet 和 Delfs,1996)。多年来对原始模型所做的各种修正成功地解释了一些新的解剖学和生理学数据,但也增加了其复杂性。然而,尽管对基底神经节的缺陷和生存能力存在争议,但“盒箭”模型仍然是理解基底神经节信息处理的主要模型(Wichmann 和 DeLong,1996;Chesselet 和 Delfs,1996;Parent 和 Cicchetti,1998)。虽然“盒箭”模型是理解基底神经节相关的低动力和高动力病理学的一个有价值的工具,但它对健康基底神经节的计算提供了很少的见解。通过对完整核的大体表征和单纯观察放电速率来分析皮质-基底神经节-皮质环,势必会忽略复杂的放电模式、每个核内的计算以及同一核内神经元之间的相互作用。

### 3.3 动作选择(action selection)

“盒箭”模型的缺点促使从系统级模型转向更详细的网络级模型,目的是了解基底神经节的正常功能和病理状态。目前,基底神经节的主要网络层模型是动作选择模型。他们的共同重点是在皮质-基底神经节-皮质环内的基底神经节的作用,在皮质向基底神经节呈现的众

多动作中选择一个或多个动作(Mink,1996)。这些模型在所选动作的性质上有所不同,其定义范围从简单的水平运动动作到高水平的复杂行为方案。根据选择机制是核内选择还是核间选择,模型还分为两大类。核内选择是通过核内的横向(或反复)抑制来实现的,而核间选择则是通过不同途径之间的前馈竞争来实现的。一些模型集成了两种选择机制,以实现增强的选择过程。

核内作用选择模型使用解剖学数据显示纹状体中多棘神经元之间的侧氨基丁酸能连接(Wickens,1993,1997;Beiser 和 Houk,1998;Plenz,2003)。在这些模型中,一个“winner-take-all”机制,它构成了许多行动选择方法的基础,是使用神经网络收敛到一个单一的“winner”。假设 MSNs 之间的抑制连接的密集网络抑制相邻神经元,从而维持单个神经元的活动。选择过程发生在纹状体内,然后选择的作用通过不同的途径传递到基底神经节的输出层。这些模型也被用作“actor-critic”模型(Houk 等人,1995;Baldassarre,2002)中的 actor 部分,其中纹状体的基质部分使用来自 SNc 的奖励信号来选择正确的行动或更高级别的计划。虽然大多数模型都集中在单个动作的选择上,但是在“软”选择上已经做了一些工作,在“软”选择中可以同时选择多个动作。实施这种模式的模式是“winner-shares-all”模式(Fukai 和 Tanaka,1997)。这个模型是“winner-take-all”机制的一个变种,它依赖于神经元的侧抑制和自我抑制之间的关系,从而使多个神经元变得活跃。这种机制允许从选择模型过渡到更动态的系统,该系统根据依赖于整体输入的变化阈值提供输入。

核间选择模型在其选择机制的运作方式以及不同核与基底神经节通路之间的相互作用方面有所不同。其中一个模型描述了基底神经节以两种基本方式对“丘脑-皮质”网络的抑制:同时或连续激活相反的途径(Hikosaka 等人,1993)。同时激活时,直接和间接路径共同激活核输出,从而使输出目标的空间聚焦和锐化。在顺序激活(sequential activation)(也称为时间标度(temporal scaling))中,间接途径保持非选择性抑制,随后由直接途径执行选择性“去抑制”。根据“聚焦选择模型(focused selection model)”(Mink,1996),基底神经节接收来自多运动模式发生器(multiple motor pattern generators, MPG)的输入,通过释放(或解除)单个模式,同时抑制其他模式,从而实现正常的运动功能。使用这种“聚焦选择”,可以防止竞争的 MPG 同时工作并破坏正常的运动功能。与早期的“盒箭”模型不同,该模型并没有将不同的基底神经节核描述为统一的实体,而是探讨了同一个核内的表征之间的内在关系。在“winner-lose-all”模型中(Berns 和 Sejnowski,1996),间接途径增强了 GPi 的背景活动,导致抑制了所有的行为,而使用直接途径抑制单个程序则导致了对信号的抑制(因此采用术语 winner-lose-all)。利用不同途径之间的时间差异来阻止竞争行为。该模型假设存在与神经元池相对应的“单元”。这些“单元”是从纹状体经苍白球到丘脑的分离信息流的一部分。与 STN 的扩散激励相比,Gurney(2001)等人提出的模型也是基于纹状体发送的聚焦信号(focusing signal)的概念。这就实现了偏离中心(off-center)的环绕模式(on-surround)的激活。然而,在这个模型中,GPe 被添加为一个控制回路,有助于稳定选择路径并提高选择性。这与 GPe 在 Berns 和 Sejnowski 模型中的作用不同,在该模型中,GPe 用于为实际选择过程创建关键的时间延迟。此外,Gurney 的模型支持“硬”和“软”选择(单个操作与多个选定操作)。最后,一些模型试图将基底神经节的动作选择网络置于一个更大的框架内。这包括丘脑和丘脑皮质连接作为行动选择网络的一部分的作用(Humphries 和 Gurney,2002)。

### 3.4.序列生成(sequence generation)

另一种模拟基底神经节的方法是将基底神经节与选择或生成动作序列而不是单个动作的作用联系起来。基底神经节的序列生成和检测模型可分为两大类。第一种假设基底神经节内部有一种机制,用来维持构成序列的动作或状态的记忆。第二,基底神经节是序列作用机

制的“无记忆”部分。在这类中，状态由皮质维持，并通过皮质-纹状体连接反映到纹状体。

一个使用内部基底神经节状态的模型建立在早期动作选择模型的基础上(Berns 和 Sejnowski,1996)，通过添加序列的选择和编码(Berns 和 Sejnowski,1998)。在该模型中，序列学习和生成是通过 GPe 和 STN 之间的互通性编码的短时记忆来实现的。该循环包含以前活动的痕迹，并有效地作为毫秒级的短期内存工作。长期记忆与输出神经元与输入神经元的连接(数百毫秒的时间尺度)或与前额皮质内的记忆存储(秒的时间尺度)有关。

另一个用于复制和区分序列的模型(Dominey,1995)将排序任务分解为子网络。前额叶皮层编码输入的历史(即动物的内部状态)。“皮质-纹状体”连接作为一种联想记忆成分，参与将历史与期望的输出联系起来。纹状体神经元的放电代表运动输出。这种联系是由从 SNc 接收到的增强信号决定的，它调节“皮质-纹状体”突触。除了纹状体识别序列而不是单个动作之外，该模型与动作选择模型相似。同样，Beiser 和 Houk(1998)提出了一种利用皮质-基底神经节-皮质环编码感觉信息的模型。在这个模型中，纹状体分类了包含动作序列背景事件的皮质输入。

或者，在 Fukai(1999)提出的模型中，实际的动作序列通过振荡存储在额叶皮质中。在这个模型中，基底神经节的作用是解码序列及其组成部分。纹状体中的一组神经元负责选择序列的初始部分。这是作为一个暂时的赢家采取所有机制实现的横向抑制的一部分。另一个纹状体组保留当前执行的动作。STN 对 GPi 的兴奋信号被认为是基底神经节的外部信号，在皮质缓冲区内有计划的信号运动转变。实际动作选择概念化为丘脑中继转接的一部分，可能在纹状体和苍白球中有额外的选择性。

#### 4.强化学习(reinforcement learning)

受动物行为研究的启发，经典机器学习理论将术语“学习”分为两部分类型。在第一种类型中，学习元素，即“智能体(agent)”，伴随着一个无所不知的要素，即“教师”，它告诉它在每种情况下要采取的正确行动。这种学习形式被称为“监督学习(supervised learning)”，通常由一组例子(任务)及其各自的答案(行动)组成。当将其应用于神经网络时，通常会实现反向传播体系结构。在这里，给出了一个例子，网络根据其先前的知识作出响应。然后，提供正确的答案，并将其与网络的输出进行比较。这种比较用于学习：每个单元的输出和所需输出之间的差异表明应以相反的方式逐层更改哪些连接(Lippmann,1987)。第二种类型被称为“无监督学习(unsupervised learning)”，因为它缺少“教师”要素。在这种情况下，只使用输入，并根据网络动态进行分类。这种学习通常应用于旨在发现输入统计规律的任务。这些系统是自组织的(self-organizing)(Linsker,1988;Kohonen,1995)，通过调整权重(synaptic efficacies)，通常利用 Hebb 的局部学习规则(Hebb,1949;Churchland 和 Sejnowski,1992)。

这两种学习模式在脑功能建模中的应用遇到了一些可行性问题。最明显的与监督学习有关，因为将全知“教师”引入网络在生物学上是不现实的(Churchland 和 Sejnowski,1992)。在另一个极端，经典的无监督学习(例如原始 hopfield 网络(hopfield,1982)或主成分分析(PCA)网络(Oja,1982))对于一组有限但毫无疑问重要的精心选择的问题很有用。然而，根据定义，这种学习模式永远不会发现与输入的统计结构不相符的关键信息(Churchland 和 Sejnowski,1992)。

##### 4.1.强化学习的一般原则(General principles of reinforcement learning)

这两种学习方法的结合，通常放在监督学习的大标题下，是强化学习。强化学习领域通常涉及具有明确目标的“智能体”对环境的作用。“智能体”的行为改变了环境的状态，环

境反过来提供了对其行为的反馈(奖励或惩罚)。在该方案中,外部奖励作为评价信号,反映了网络性能的适宜性程度。因此,一方面,强化学习是监督学习的一种形式,因为网络接收和使用来自环境的反馈信息。然而,该信息是一个标量值,因此是可评估的,而不是有指导意义的(Hertz 等人,1994)。评估信号要么作为一个单一的信息位给出:对或错,或者在连续的情况下,作为一个描述正确程度的值。正确的答案本身对“actor”来说仍然是未知的(不像监督学习)。因此,强化学习有时被称为“弱监督学习”(Pennartz 等人,2000)。

简言之,强化学习系统除了包括“智能体”和环境之外还包括许多概念(Sutton 和 Barto,1998):“策略(policy)”描述了“智能体”在各种环境状态下的行为,即一组刺激反应规则或关联。奖励函数将每个状态(或状态动作对)映射到一个数字上,即奖励,指示该状态的即时可取性。价值函数(value function)具体说明了状态的长期可取性,并考虑到可能遵循的状态及其可获得的奖励。最后,几乎所有的强化学习方法都是围绕着估计价值函数来构建的;换句话说,它们试图估计在给定状态下,或者在给定状态下,对某个策略执行给定操作有多好。最后,一些强化学习系统涉及环境的内部模型(Suri,2002)。

各种强化学习方法背后的基本思想源于这样一个概念:根据一条被称为“桑代克效应定律(Thorndike law of effect)” (Thorndike,1911)的规则,如果一个行为改善了行为人的条件,那么产生这种行为的倾向就会加强。根据此规则学习是基于“生成和测试(generate and test)”方案(Barto,1995)。在该方案中,生成、测试备选方案,并最终将行为导向更好的备选方案(或备选行动的顺序)。强化学习系统的目标是最大化预期收益,这是后续奖励序列的一个函数。如果时间被分为离散的事件,每一个事件都由若干个状态组成,那么它们的总和就是有效的。在有限的情况下,折扣系列的奖励应该最大化。由于强化信号没有提示正确答案应该是什么,但只给出最后一个答案(或一组答案)的接近程度,因此强化学习网络必须包含随机性源,以便能够探索可能的输出集,直到找到最佳输出。这一概念体现了强化学习策略中的一个关键要素:探索(exploration)与运用(exploitation):“智能体”人必须利用其已经知道的东西来获得奖励,但也必须探索,以便在未来获得更好的绩效(Sutton 和 Barto,1998)。

在动物和人类的学习以及机器学习中,奖励通常是相对于带来奖励的行为而延迟的。因此,actor 在收到关于响应正确性的信息之前,必须执行一系列操作(或经历一系列状态)。因此,加强学习的一个常见的困难是暂时的学分分配。“actor”必须能够将功劳和责任分别分配给序列中的每个动作。因此,时间学分分配对于生物强化学习算法至关重要。

## 4.2.评估价值函数和策略(estimating the value function and policy)

系统通过评估每个备选方案的价值来选择策略。一个状态,或者更一般地说,一个状态的价值被定义为从该状态开始并遵循未来所有状态的固定策略时所获得的奖励之和。给定一个精确的价值函数,提取最优策略就变成了一个简单的任务。针对这一点的一般解决方案是重复迭代,根据给定的策略改进状态值的估计,然后根据值估计的变化改进策略(Sutton 和 Barto,1998)。因此,强化学习算法的第一个目标是为每个状态确定最佳价值函数的估计,从而使该估计的误差为零。

如果遵循强化学习的三个基本理念,价值近似的目标是可以实现的(Barto,1994)。首先,在整个学习过程中,“智能体”的策略必须保持固定。第二,为了使近似成为可能,必须假设环境状况趋向于重现,因此近似是基于对相同(或类似)情况的回忆。最后,状态/结果组合的可变性可以用概率论来克服。因此,一个状态的价值实际上可以被未来回报的预期总和所取代,即所有可能的未来情景的(加权)平均值。

### 4.2.1.动态规划(dynamic programming)

假设学习系统对环境动态有充分的了解,可以应用称为动态规划的算法。在这些算法中,价值函数的逼近自然可以用值迭代算法来实现。这种方法假定情况会再次发生,并且其结果是恒定的。通过对状态空间进行扫描,根据当前的近似误差更新每个状态值的近似值,可以确定最优价值函数。这些迭代将继续进行,直到不需要更改(即近似误差为零)。接下来,执行策略改进步骤,在该步骤中,如果发现某个操作将改进状态值,则会更改当前策略。重复这一步骤,直到没有实质性的改善(Sutton 和 Barto,1998)。

本节讨论了确定性过程的简单化场景。显然,并不是所有的问题都可以归为这样。当给定状态下的给定动作产生一组潜在的后继状态(具有已知的概率分布函数)时,该过程称为非确定性。在这种情况下,值迭代将寻求最大预期值。这个期望值是在给定操作之后,在所有可能的后续状态的值之间计算出来的。动态规划只有在充分了解系统动力学的环境下才可能实现,因此不适合对生物系统进行建模。

#### 4.2.2.蒙特卡罗方法(Monte Carlo methods, MC)

动态规划方法有两个明显的缺点:首先,它们需要一个完整的环境模型,而这并不总是可用的。第二,即使存在这样的模型,计算预期收益仍然是非常复杂的,特别是在大的状态空间中。蒙特卡罗方法克服了这两个问题。在 MC 方法中,价值估计和策略改进的过程是基于样本经验,而不是基于(未知的)全概率分布。基本上,使用 MC 方法的算法平均在访问每个状态后观察到的完整奖励。如果执行了许多迭代(即在任何步骤中遇到状态的许多不同事件),该平均值将收敛到预期的累积未来奖励,这正是状态值(Sutton 和 Barto,1998)。

蒙特卡罗方法的学习并不是真正的在线学习:学习系统必须等待事件的完成,而不是一步一步地更新。因此,它只是部分递增的。变化发生在事件之间(或整个任务序列的迭代),而不是一步一步地(Sutton 和 Barto,1998)。

#### 4.2.3.时序差分法(Temporal difference methods, TD)

时序差分(TD)模型是一类处理预先定义的状态序列过程的未来收益预测任务的模型。这对应于一个经典的条件作用范式,在这个范式中,“智能体”必须预测与前面事件相关的奖励。TD 方法是当今最广泛使用的强化学习方法,部分原因是它们将蒙特卡罗方法的一些优点与动态规划方法相结合。它们和蒙特卡罗方法一样使用无模型方法,即直接从经验中学习。但是,与蒙特卡罗方法不同,它们更新的估计部分基于以前学习的估计(如动态规划)。在每个步骤中,状态值与随后的(即时)奖励加上下一个状态的估计值进行比较。此比较的结果称为 TD 误差,用于更新状态值。因此,与蒙特卡罗不同,TD 自然是在线实现的,因为它是真正的增量:而蒙特卡罗方法必须等到事件的最终状态更新状态值,而在 TD 方法中,只有一个步骤必须通过(Sutton 和 Barto,1998)。尽管 TD 模型计算预测信号而不是选择最佳行动(Suri,2002),但在下面内容(第 4.3.1 节)中讨论了决策过程的扩展。

#### 4.2.4.TD( $\lambda$ )-桥接蒙特卡罗方法和时序差分法

TD 和 MC 方法实际上是一个连续体上的两个极端。它们的区别在于,在一段情节中,为了奖励而检查的步骤的数量,与那些使用未来状态估计来估计的步骤的数量不同。如前所述,TD 学习使用子序列状态的估计值,等待一个单独的步骤。MC 学习不使用任何其他状态估计。事实上,可以使用实际奖励/状态估算的任何组合(Sutton 和 Barto,1998)。TD( $\lambda$ )是指这样一种组合:根据衰减因子( $0 < \lambda < 1$ ),对每个未来状态的奖励和估计进行平均。或者,可以用相反的方式来看待它:每个过去的状态都有一个与之相关的衰退的内存跟踪。全局 TD 误差信号触发对所有最近访问状态的比例更新,根据 $\lambda$ : TD(0)是经典的时序差分法,TD(1)

对应蒙特卡罗。

#### 4.2.5.探索和运用平衡(Balancing exploration and exploitation)

蒙特卡罗方法和时间差分方法都提出了“充分探索”的问题。这些方法只有在遇到所有状态时才能工作，至少在大量迭代之后。此外，特别是在无模型方法中，估计动作值而不是状态值会很有用。Q-学习算法(Watkins 和 Dayan,1992;Jaakkola 等人,1994)为这两个问题提供了解决方案：它将值(称为 Q 值)分配给状态/动作对。Q 值是在行动和未来给定策略之后收到的(折扣系数 $\gamma$ )强化的总和。因此，一个最优 Q 值是在采取行动和在未来使用最优策略之后得到的强化总数。在实践中，期望的 Q 值是由一个后续状态的单个随机样本估计的。根据所使用的精确算法，Q 学习可被视为 TD 学习或 MC 学习的非策略方法(在一种情况下，当行为在一种策略下，另一种不同的政策被估计(Sutton 和 Barto,1998))。

#### 4.3.强化学习架构(Reinforcement learning architectures)

虽然强化学习的概念不受计算机或生理结构的限制，但人工智能和控制理论专家对动物经典和操作反射作用理论的应用产生了许多具有强大计算能力的学习结构。

##### 4.3.1. “actor-critic” 体系结构

“actor-critic” 体系结构为强化学习提供了一个解决时间信用分配问题(the temporal credit assignment problem)的方案(Tesaroo,1994;Barto,1995)。在这个体系结构中，一个独立的单元(critic)从“智能体”(actor)接收的环境中的所有信息，即输入和强化，以及与 actor 输出相关的信息。critic 的目的是预测环境产生的强化作用。一旦这个模型单元被训练，它就可以用来计算每个状态的值：因为 actor 应该尝试最大化累积强化，而不是立即奖励，所以可以估计未来强化的加权平均值，并逐步反馈给 actor。用于预测强化并将其预测和真实强化之间的差异反馈给 actor 的网络(或算法)称为自适应 critic(adaptive critic)(Sutton,1988)，整个系统称为“actor-critic”。解决了时间信用分配问题，基于模型对未来强化的预测，为 actor 提供了即时的评价反馈。因此，一个以最大化即时有效强化为目标的 actor 实际上是按照最大化未来奖励的某些功能的战略目标行事(Barto,1995)。这也使得“actor-critic” 架构特别适合学习动作序列(Suri,2002)。“适应性”一词强调这样一个事实，即 critic(根据其预期)将即将到来的奖励调整为即时的评价反馈。显然，critic 需要通过经验来改进(Sutton,1988;Barto 等人,1989)。自适应 critic 使用 TD 误差(见上文)更新其权重：如果 critic 在相邻时间步骤中的预测已更改，则自适应 critic 应更改。

事实上，critic 提供给 actor 的输出(有效强化)通常也与 TD 误差相同(Barto,1995)。如果考虑到 actor 的学习目标，这是合理的：已经反复证明，动物和人类的奖励依赖性学习取决于奖励的不可预测程度(Rescorla 和 Wagner,1972)。如果对感官刺激(动作)的反应具有预期的结果(TD 误差=0)，则该反应趋势应保持不变。但是，如果结果比预期更好(TD 误差为正)，或更糟(TD 误差为负)，则应相应地加强或减弱响应。

“actor-critic” 架构被认为是基底神经节功能的基本机制(Houk 等人,1995)。根据该模型，增强信号由多巴胺能神经元产生，这是来自主要增强源(如下丘脑外侧)的输入和来自纹体内 MSNs 的输入的结果。纹状体 MSNs 和多巴胺能神经元之间的相互循环被称为“纹状小体模块”，实际上是作为一个自适应的 critic 来计算 actor 的误差信号。另一方面，基质中的 MSNs 通过苍白球和丘脑将信息传递到额叶皮质，从而形成“基质模块”，作为“actor-critic” 架构的 actor 部分。

##### 4.3.2.内部模型(Internal models)

actor 对环境的完整描述对于规划非常有用(Sutton 和 Barto,1998;Suri,2002)。在需要提前数步计算最优性能和评估复杂的假定环境未来状态的值的情况下,作为预测器的计算单元可以提供很大的帮助。该模型不仅可以预测未来的强化,还可以预测整个状态空间。内部模型方法模拟未来的走法,并使用假设的未来结果来选择最佳走法。该方法已被用于对纹状体和皮层的多巴胺神经元活动和预期神经活动进行建模,以便在需要计划的情况下做出正确的行动选择(Suri 等人,2001)。

## 5.降维(Dimensionality reduction)

降维描述了将输入从高维数据空间投影到低维空间的过程(Haykin,1999)。神经系统中的维数降低可以描述为将大量神经元群编码的信息压缩为数量明显较少的神经元。当原始空间中包含的全部或大部分信息被保留时,就可以实现有效的减少。例如,群体编码经常与神经编码相关(Georgopoulos 等人,1986)。这种编码包括结合神经元群的活动来编码一个特定的变量(如肢体的运动角度)。提取基础变量可能会取代保持或处理整个群体完整和详细活动的需要。因此,我们可以将数据从一个尺寸的数量等于神经元编码数量(数量规模是数据的表面维度)到一个神经元(占数据的内在维度)编码相关的变量(角)的放电率。另一个例子可以从感官世界中得出(Barlow,1989,1992b)。在视觉系统中,由大量视网膜细胞活动组成的输入信号被转换成一个简单细胞的活动信号,这个简单细胞代表皮层 V1 区的一条线。将大量数量的相关信息转化为最少数量的活动细胞(Barlow,1992a)的想法被认为是大脑信息编码的主要机制。

### 5.1.动机(Motivation)

大脑面临的主要任务之一是使机体能够在连续状态之间进行转换。这种转变可以简化为生物体当前状态和下一步行动之间的转变。对即将到来的动作的计算需要来自不同形式的信息,这些信息存储在大脑的许多不同区域,处理感觉、运动、边缘和认知信息。然而,在将所有这些信息传递到涉及规划的区域(如额叶皮质)的过程中,会出现多个问题。这些问题的根源在于需要传递大量的信息,它们与在完全不同的领域中遇到的问题惊人地相似,即在试图连接地理上分散的信息源时遇到的广泛传播问题。将  $n$  个源与  $m$  个目的端连接起来可能会成为阻碍信息流动的一个巨大问题。这个问题可以分为四个主要的子问题:

- 1、通信线路数:源端和目的端之间必须有  $n \cdot m$  个通信线路。
- 2、通信端点数:每个目的端必须创建  $n$  个连接点,共有  $n \cdot m$  个连接。
- 3、通信灵活性:源点或目的端的任何变化,如新端点、端点的移动或连接的变化都要求通信线路和端点的物理变化。
- 4、通信调制:对信息流的任何调制,如过滤、增强等,必须对每个连接分别进行。

同样的问题在中枢神经系统领域更为重要,中枢神经系统的物理尺寸和可用于创建和维护中枢神经系统的资源自然受到限制。例如,在人类皮质中,109-1010 个神经元(Shepherd,1998)的数量级编码有关当前状态的信息必须与额叶皮质中大约相同数量级的神经元相连(Abeles,1991;Braitenberg 和 Schuz,1991)。通过 109 个传入轴突连接额叶皮质,在每个神经元上建立 109 个突触似乎是不可行的。一个典型的大脑皮层神经元只有 103-104 个突触(Abeles,1991),这些突触构成了它接收到的所有信息。此外,在这样一个分散的系统中不可能进行中央调制,使得信息流的任何中央控制机制都不起作用。我们建议中枢神经系统使用一种类似于通信系统的解决方案,即中央开关从大量源元素接收所有信息。交换机通过对数据进行优先级排序和压缩,并通过有限的通道将其传输到目的端,对信息进行编码。

除了连通性问题,大脑的分布式编码不可避免地会导致一个主要的计算问题。“维度灾

难(curse of dimensionality)”(Belman,1961), 是一个术语, 用于描述由高维数据引起的一组计算问题, 描述某一空间所需的样本数呈指数增长。神经网络需要与输入空间的超容量成比例的资源, 而输入空间的超容量随其维数呈指数增长。在生物学世界中, 这意味着处理行动计划和选择的神经元需要大量不切实际的例子来学习从当前状态到特定行动的正确映射。通过将输入映射到包含输入关键特征的低维空间, 可以减少从状态到动作的有用映射所需输入的数量。

## 5.2.不同降维方法

存在大量的降维方法, 但降维的原因各不相同。此外, 根据学习和处理系统设置的约束, 为同一目的执行的降维可能使用不同的方法。

### 5.2.1.数据和降维(Data and dimensionality reduction)

降维可以通过两种基本方法实现:减少数据的维数, 或者减少数据本身。在降维过程中, 原始数据被嵌入到低维空间中。然而, 在数据简化过程中, 数据与表示它们的有限数量的模式相关联。尽管诸如 PCA 之类的降维方法通常试图维护与数据相关的特定信息标准, 但诸如矢量量化(VQ)和聚类之类的数据降维方法则试图消除输入的可变性, 并将其转换为给定的一组可能的输出之一。本文的重点是使信息丢失最小化的降维方法, 而不是在丢失大部分信息的同时将数据编码成特定模式的方法。

### 5.2.2.基于监督(Supervised)、无监督(unsupervised)和强化的降维

降维的类型是从学习“正确/对的”约简的方法中推导出来的。在有监督的学习中, “教师”在学习阶段提供最佳的降维。因此, 有监督的算法学习模仿这样一个“老师”所取得的结果。由于缺乏教学信号, 这些方法在生物学上通常不可信。另一个极端是, 无监督的学习算法不使用任何“教师”。无监督学习算法依靠数据集本身的性质来学习最优约简。重要的是要注意, 有监督和无监督的降维方法可以达到相同的结果。然而, 得出这一结果的方法将有很大的不同;例如, PCA 算法可通过监督神经网络(Bourlard 和 Kamp,1988)或非监督神经网络(Foldiak,1990;Kung 和 Diamantaras,1990)实现。

### 5.2.3.局部和全局降维(Local and global dimensionality reduction)

降维方法之间的一个主要区别是它们感知输入之间相互作用的方式。全局降维方法(如经典 PCA)假设所有输入共享一个全局相关方案。因此, 所有的输入都可以简化为一个更小的子空间。另一方面, 局部降维假设数据子集之间存在局部交互, 从而导致每个子集的最佳降维不同(Chakrabarti 和 Mehrotra, 2000)。当原始输入空间包含几个非常不同的子结构时, 这种方法可以有效地进行约简。局部结构以单独的方式减少, 这是局部最优的, 不考虑整个输入空间的全局条件。

### 5.2.4.线性和非线性降维(Linear and non-linear dimensionality reduction)

降维方法传统上分为线性方法和非线性方法。线性方法试图找到一个子空间来表示输入的线性组合。更一般的非线性方法试图找到表示输入非线性组合的子空间(Oja 等人,1995;Malthouse 等人,1995)。线性方法通常具有简单和易于实现的优点。然而, 它们的成功完全取决于它们的基本假设, 即存在一个很好的输入线性组合表示。当情况不是这样时, 例如来自球体的输入, 则缩减将完全失败。另一方面, 非线性方法往往更复杂, 但能够更紧凑地表示更复杂的输入分布。

## 5.3.主成分分析(Principal component analysis, PCA)

主成分分析是一种典型的无监督线性全局降维方法。但是，有一些变体使用监督(Bourlard 和 Kamp,1988)、非线性(Oja 等人,1995;Malthouse 等人,1995)或局部(Chakrabarti 和 Mehrotra,2000)降维方法。虽然主成分分析并非是最有力或最通用的降维方法，但其余的研究将集中在这一方法上。选择 PCA 的原因是它的简单性，事实上它已经被广泛研究，并且它有一个生物学上可信的神经网络实现。

PCA 是一个数学过程，也被称为协方差矩阵的离散 Karhunen-Loève 变换(Karhunen-Loève transform, KLT)和奇异值分解(SVD)。PCA 将  $n$  维输入投影到  $m(m < n)$  正交轴上，其中包含原始输入的最大方差。由于 PCA 具有信息保存特性，因此它主要是有用的。对于给定的  $m$  维约简，PCA 是导致输入输出重构误差最小的线性变换(Gerbrands,1981)，也是保存“香农信息(Shannon information)”最大量的变换(Linsker,1988)。

在过去的 20 年里，用于执行 PCA 的神经网络模型有了很大的发展。由 Oja(1982)出版的最早的著作是基于线性单一单元网络的学习规则。该网络仅提取输入数据的第一个主要成分。神经元的学习规则是基于一个修改过的 Hebb 规则，因此被称为“规范化 Hebb 学习规则”。在标准的 Hebb 规则中(Hebb,1949)，如果输入和输出神经元具有正相关的放电率，则它们的连接强度(权重)会增加;或者，如果它们倾向于以负相关的方式放电，则它们的连接强度会降低。这一标准的 Hebb 规则往往会导致神经元之间连接强度的无限增长。基于这个原因，引入了一个衰减因子，该衰减因子从连接的值减少到一个标准化的 Hebb 学习规则。这种标准化的 Hebb 规则的生物学合理性已经得到证明(Friston 等人,1993)。这种学习过程导致权重收敛到第一个主分量，并通过使用完全局部算法保持输入空间的最大方差。

第一个用于提取多个单一成分的神经网络模型是广义 Hebb 算法(GHA)(Sanger,1989)和随机梯度算法(SGA)(Oja 和 Karhunen,1985)。这些模型将 Oja 规则推广到多单元输出阶段。在这些模型中，有  $n$  个输入神经元， $m$  个输出神经元( $m < n$ )，学习规则导致提取数据的第一个主要成分。提取只使用输入和输出之间的前馈权值，通过引入一个对单个神经元不可用的全局量来执行。这一全局量显著降低了生物系统神经网络模型的合理性。

Foldiak 扩展了 Oja 的模型，通过抑制连接对称连接输出神经元(Foldiak,1989,1990)。神经元的输出是通过减去由前馈网络产生的活动的横向权重传递的活动来获得的。前馈权值采用与 Oja 学习规则相似的 Hebb 规则训练，抑制性侧权值采用反 Hebb 学习规则训练。反 Hebb 学习规则导致输入和输出神经元结合在一起时连接减少，反之则连接增强。因此，当两个神经元的放电相关时，抑制性侧连接变得更强(更负)。与 Sanger 的模型一样，该模型提取输入数据的  $m$  个主要成分。该模型中的横向权值代替了全局量，并作为输出层神经元之间信息传递的局部机制，使它们对输入的不同分量进行编码。需要注意的是，在该模型中，网络提取包含相同信息的主子空间，但是前馈权重本身不包含主子空间。Kung 和 Diamantaras(以及早期的模型(Rubner 和 Tavan,1989;Rubner 和 Schulten,1990))设计的模型使用输出层神经元之间的分层横向连接(Kung 和 Diamantaras,1990;Diamantaras 和 Kung,1996)，其中神经元  $i$  与神经元  $i+1$  相连。在这个模型中，前馈权值的训练采用和 Oja 相似的 Hebb 规则，抑制侧权值的训练采用反 Hebb 学习规则。该网络收敛到一个解决方案，其中横向权重为零，前馈权重编码第一个  $m$  主分量。第  $i$  个输出神经元的权重等于输入的第  $i$  个特征向量，第  $i$  个神经元的活动等于输入对第  $i$  个主分量的投影。最重要的是，Foldiak 提出的模型和 Kung 和 Diamantaras 提出的模型没有使用任何全局信息，因此保持了它们的生物合理性。

## 6. 基底神经节基础强化驱动降维模型(Basic reinforcement driven dimensionality

## reduction model, RDDR)

基础强化驱动降维模型(Bar-Gad 等人,2000)是对基于神经网络的主成分分析模型的扩展。两种不同的无监督神经网络是模型的基础。第一个网络基于 Foldiak(1989)使用对称神经网络的工作,即同一层中的每对神经元通过相互连接而连接。第二个网络使用 Kung 和 Diamantaras(1990)运用的 APEX 网络,该网络使用不对称神经网络,即对于同一层中的每对神经元,只有一个神经元影响另一个。这种类型的连接在某些实现中也称为分层连接。这两种网络都使用输入层和输出层之间的全(all-to-all)连接,并利用相同的基本机制来实现神经元的活动和学习。两个网络中的神经元活动函数都是线性的,即输出是前馈输入的加权和减去横向输入的加权和。学习规则是规范化的 Hebb 规则(Oja,1982)对前向权值的扩展,以及对横向网络的反 Hebb 规则的扩展。

RDDR 模型为两个网络的无监督学习添加了一个强化因子。该增强因子与神经元的输入和输出相乘,形成一种“多 Hebb 学习”算法。在“多 Hebb 学习”规则中,增强信号调节给定输入/输出对的突触连接权重的变化量(Reynolds 和 Wickens,2002)。这一规律受到复杂的皮质-纹状体-多巴胺能突触三联体的启发(另见第 2.5.1 节)。大部分的皮质输入是在位于中层多棘神经元(MSN)的脊髓(Freund 等人,1984;Gerfen,1988)上的突触中接收的,中层多棘神经元是纹状体的投射神经元。多巴胺能(强化)信号从 SNc 传递到同一个神经元,并在脊柱颈部形成突触(Freund 等人,1984;Bouyer 等人,1984)。生理学研究表明,多巴胺能系统可以控制皮质纹状体突触的学习过程(Calabresi 等人,1997;Kerr 和 Wickens,2001)。

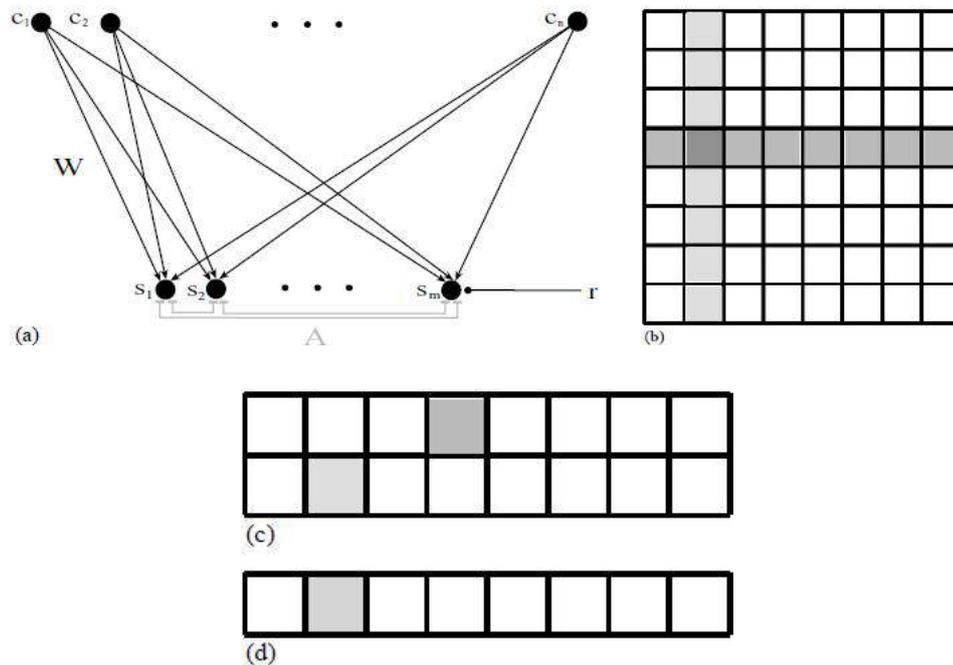


图 2: 基本的 RDDR 模型。(a)基本 RDDR 网络结构, C:输入(皮质)神经元;S:输出(纹状体)神经元;W:输入/输出(皮质纹状体)前馈权重;A:输出层(纹状体)侧权重, r:强化(SNc)信号。(b)从表面尺寸为 64 的输入空间向系统输入的例子。(c)将该实例简化为 16 个固有维数,其中输入的每一行(水平或垂直)由输出的一个单一元素的活动表示。(d)在只对竖线进行加固的情况下,可以把例子缩小到 8 个输出元件的较小尺寸。

### 6.1. 模型

基本的 RDDR 网络由两层(输入和输出)构成,其中一个调制标量值代表增强(预测误差)

信号。RDDR 模型的输入层中的神经元数量大于输出层中的神经元数量;换句话说,网络的输入空间比其输出空间具有更高的超表面尺寸(图 2a)。然而,输入实际上可能位于构成输入数据内在维度的输入空间的显著较低子空间内。例如,典型的输入是矩阵中的行(Rumelhart 和 Zipser,1985;Foldiak,1990)。输入空间由大小为  $n \cdot n$ (构成  $n^2$  的超平面尺寸)的矩阵组成。但是,输入仅包含此矩阵中垂直线和水平线的组合。输入矩阵的每个元素都是由  $2n$  维源向量的线性变换(即线求和)生成的,其分量是独立的。输入矩阵的这种定义导致  $2n$  的固有尺寸(远小于  $n^2$ ,对于大的  $n$  值)(图 2b)。在最优编码网络中,假设输出由  $m$  个神经元编码,当神经元数目大于数据的内在维数(即  $m=2n$ )时,网络可以对所有信息进行编码,否则网络将对  $m$  维子空间进行编码,其中包含输入信息的最大的部分(图 2c)。为了研究 RDDR 模型中的选择性增强,针对不同的模式给出了一个差分奖励信号(图 2d)。

输出神经元( $s$ )的活动是其前馈输入( $w \cdot c$ )和横向输入( $a \cdot s$ )的线性加权和:

$$s_i = \sum_{j=1}^{n^2} w_{ij} c_j + \sum_{j=1}^m a_{ij} s_j \quad (1)$$

前馈权值( $w$ )的学习规则是一个归一化的“多 Hebb 学习”规则(Kung 和 Diamantaras,1990),将前馈和增强( $r$ )信号与学习速率常数( $\eta$ )结合在一起

$$\Delta a_{ij} = \eta r [s_i c_j - s_i^2 w_{ij}] \quad (2)$$

横向权值( $a$ )的学习规则是一个归一化的反 Hebb 规则(Kung 和 Diamantaras,1990),除了设置自连接为 0。

$$\Delta a_{ij} = -\eta [s_i s_j + s_i^2 a_{ij}], \quad a_{ii} = 0 \quad (3)$$

当使用非对称组织时,当  $i < j$  时,所有  $a_{ij}=0$ 。为简单起见,前馈和横向权重均使用相同的学习速率常数( $\eta$ )。为了测量由于 RDDR 过程导致的网络信息丢失,输出层中输入模式的  $m$  维表示被扩展回一个  $n^2$  维空间,以创建重建的、解压缩的模式。重建误差是原始元素和重建元素在所有输入模式上的均方差。

## 6.2.结果

网络显示了一种动态的活动模式,给定来自某个分布的输入,该模式将经历一个学习过程,从而实现稳定。几个关键参数显示学习过程中的重要变化。

### 6.2.1.关联性(Correlation)

网络的输入(Foldiak,1990)包含显著的关联,因为矩阵中同一行和同一列的所有神经元倾向于一起改变它们的速率,模拟来自皮层相邻区域的相关输入(Eggermont,1990)。聚合到网络中的相关输入预期会在输出层内产生相关性。然而,侧抑制连接的动态导致相关性发生更复杂的变化(图 3a)。最初,输出神经元显示相关活动,因为多个输出神经元编码输入的共同方面。然而,随着时间的推移,横向抑制网络导致输出神经元的活动正交化,导致不相关的放电模式(Foldiak,1989)。不相关状态由前馈权值的模式保持。这种不相关的放电模式与动作选择模型的预测非常不同。在这类模型中,任何两个神经元在输出阶段之间的相关性被预测为高度负相关(即,一个细胞的激活率增加导致其所有相邻细胞的激活率降低),并且在网络的稳定状态下保持负相关。关于纹状体(Jaeger 等人,1994;Stern 等人,1998)和苍白球(Nini 等人,1995;Raz 等人,2000;Heimer 等人,2002;Stanford,2003;Bargad 等人,2003)尖峰活动的实验数

据表明相关性较弱或不存在，因此类似于 RDDR 模型的预测。

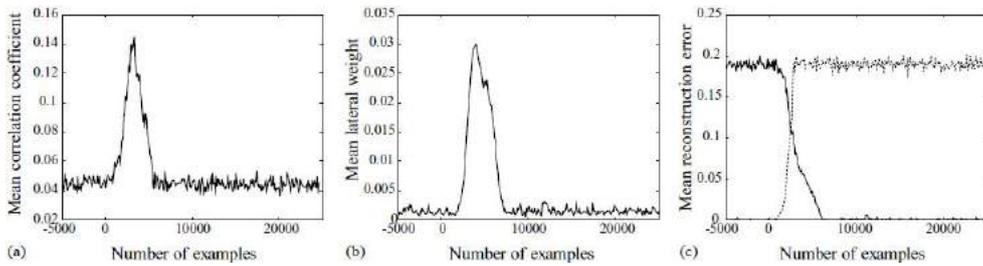


图 3: RDDR 网络属性的动态变化。在得到奖励的输入集在 0 时发生变化后，网络中发生的变化。(a)输出层神经元间的平均相关;(b)输出层神经元间横向权值的平均值;(c)新奖励模式(实线)和以前奖励模式(虚线)的平均重建误差。模拟 64 个输入神经元、8 个输出神经元、单正前向权值和单负侧方权值。

### 6.2.2. 横向连通性(Lateral connectivity)

网络的横向连通性本质上是抑制性的，具有反 Hebb 学习规律。在这样一个学习规则中，如果两个神经元结合在一起，它们的连接效率就会降低(即变得更负或更抑制)，而如果它们不结合在一起，效率就会增加。因此，模拟基底神经节典型的氨基丁酸能侧支的侧权重是一种解除不同神经元输出相关的方法，使它们编码输入的不同性质。网络学习过程的开始导致输出层神经元的相关活动。这种相关的活动会导致侧边权重的负值。这一过程导致输出的去相关，最终导致横向权重值降低到非常低的值(图 3b)。在稳态的这个阶段，主要成分的编码由前馈权值执行(图 4)。因此，横向权值在设定前馈权值中起着至关重要的作用，但在持续输入的稳态编码中起作用。这与使用“winner-take(或 lose)-all”机制的行动选择模型中横向权重的作用非常不同(Wickens,1993、1997;Berns 和 Sejnowski,1996)。在这种模型中，在稳态输入的持续处理中，横向权重是显著的。生理学证据表明，纹状体(Jaeger 等人,1994;Tunstall 等人,2002;Czubayko 和 Plenz,2002)和苍白球(Stanford,2003)的横向权重对邻近神经元的抑制弱而不对称，与 RDDR 模型的预期非常相似。

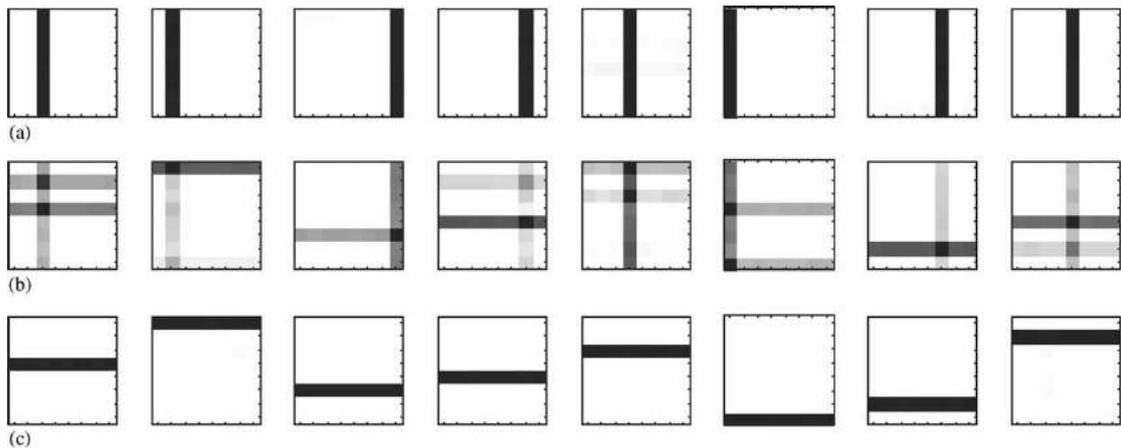


图 4: 前馈权值编码的变化。该网络有水平和垂直两种线。直到时间 0，竖线与增强信号相关联。在时间 0 之后，水平线与增强信号相关联。8 个前馈权值的阴影编码在 8×8 矩阵中，次数为:(a) -5000 个样本;(b) + 2000 个样本;(c) + 10000 个样本。模拟 64 个输入神经元、8 个输出神经元、单正前向权值和单负侧方权值。

### 6.2.3. 信息编码(Information encoding)

网络的信息编码是衡量其保持输入中编码的信息的能力的一个关键指标，因为这些信息

在输出阶段被传递给数量少得多的神经元。在初始状态下,信息的编码是随机的,导致无法重构输入。因此,大部分信息丢失了,无法从输出神经元的活动中恢复学习过程通过减少重建误差显著改善了信息编码(图 3c)。如果输入空间的内在维度低于输出阶段的神经元数量,则信息完全编码在输出神经元的活动中,不会丢失任何信息。因此,可以从网络输出的活动中进行完全重建。当输入空间的内在维数大于输出阶段的神经元数时,输出神经元对包含最大信息的输入维数进行编码。因此,可以实现最佳(尽管不是完全)重建。这种编码与动作选择模型所建议的数据约简方案有很大的不同。在这种选择模型中,只有一个选择的操作被编码,而所有其他方面都将丢失。这导致网络的信息容量非常低,这会丢失输入的大部分方面。因此,为了简单起见,假设  $m$  个二元输出神经元,动作选择网络能够编码  $m$  个模式,而 RDDR 网络能够编码  $2^m$  个模式。

#### 6.2.4. 强化信号(Reinforcement signal)

增强信号构成一个控制信号,它调节前馈网络的 Hebb 学习规则,即改变网络所看到的输入空间结构。它增加了与奖励活动相关的维度的可变性,同时减少了与奖励活动无关的维度的相对可变性。这导致网络不仅编码其输入空间的最大可变性,而且编码奖赏扭曲空间的可变性。因此,有关奖励相关活动的信息以最佳形式维护,而非奖励信息不被编码,因此无法重建(图 3c)。利用增强信号,网络不再仅仅根据其统计信息以无监督的方式对信息进行编码。相反,它忽略了不重要的信息,更好地编码被增强信号认为重要的信息。

#### 6.2.5. 病理学(Pathologies)

基底神经节的疾病与一些最严重的神经系统疾病如帕金森氏病有关。这些疾病的特点是严重的运动功能障碍和额外的认知和边缘问题(Sethi,2002)。PD 以中脑多巴胺能神经元的死亡为特征(Ehringer 和 Hornykiewicz,1960)。通常情况下,这些细胞维持的纹状体中有稳定状态的多巴胺水平,可能由于好于预期的事件而增加,或由于令人失望的事件而减少(Schultz 等人,1997;Schultz,1998;Fiorillo 等人,2003)。在 PD 期间,由于 SNc 中的神经元死亡,多巴胺释放的正常水平降低,导致纹状体中的稳态水平降低(Bernheimer 等人,1973;Schultz,1982; Hornykiewicz 和 Kish,1987)。在 RDDR 模型中,这相当于网络所有输入的负增强信号。所有输入的负增强信号会导致系统编码中断。这反过来导致网络的信息容量非常低,并且输出水平的神经元之间的相关性增加。对抗帕金森病的主要防线是多巴胺替代疗法——通过多巴胺前体左旋多巴或突触后多巴胺激动剂。这种多巴胺替代疗法的非特定(时间和空间)效应最好在背景多巴胺活动框架中理解,代表预测和现实之间的匹配,因此保留当前网络。这些治疗的主要副作用是发展的超活跃障碍——左旋多巴诱导异动症(LID)。RDDR 模型为 LID 的发展提供了自然的解释。多巴胺替代治疗导致血浆(可能在纹状体)中多巴胺的“脉动”水平(Shoulson 等人,1975;Nutt 等人,2000)。多巴胺水平不再与受试者的实际表现相关,而只与用药时间相关。因此,网络不断地经历着信息编码的变化,这种变化被错误地认为是加强。这种对信息的错误编码可能导致运动过程中“错误”肌肉的激活,从而导致运动障碍。

### 7. 基底神经节强化驱动降维模型的建立

基本的 RDDR 模型主要是以粗线条表示基底神经节的概念,该模型的简单性对于探索其在特定生物系统中的主要想法和预测非常重要。基本模型的假设是一个两层网络,其中所有的神经元都连接到所有其他的神经元,无论是在每层内部还是在层之间。基本模型也作出了简单的假设,即神经元是线性的,它们之间的可调权重不受任何值的限制。重新定义基本模型的这些假设可以对基底神经节的功能产生额外的见解。扩展的 RDDR 模型能够包含实验数据的其他方面。对模型的这些添加要么在网络结构级别上,要么在单个神经元级别上。

在单个神经元层面上，额外的特征包括对神经元之间连接极性和非线性激活功能的限制。在网络结构层面，附加功能包括多层网络、将纯前馈结构改为部分闭环、层间和层内稀疏有序连接以及层间多路径。

### 7.1. 约束权重(Constrained weights)

基本 RDDR 模型使用非限制权重，如基于网络的 PCA 模型(Foldiak,1989;Kung 和 Diamantaras,1990)所示。这些用于前馈和横向连接的权重可能达到不受约束的负值和正值，甚至可以在正值和负值之间切换。一般来说，这是一个问题，因为在大多数情况下，一个单一的传输器要么是兴奋的，要么是抑制的。皮质、丘脑和 STN 投射神经元利用谷氨酸，这被认为是兴奋性的，而纹状体和苍白球的投射神经元利用 GABA，这被认为是抑制性的。有一些例外，其中一种神经递质可以同时起到兴奋和抑制作用，例如 GABA(Wagner 等人,1997;Chavas 和 Marty,2003)和谷氨酸(Katayama 等人,2003)。然而，这些例外是罕见的，纹状体(Tunstall 等人,2002;Czubayko 和 Plenz,2002)和我们对苍白球的初步体外研究(Rav Acha、Bergman 和 Yarom，未发表的结果)未能确定 GABA 在这些结构中的非抑制作用。

将神经元之间的连接权重限制在单个符号上，相当于非负矩阵因子分解(NMF)中应用的非负约束(Lee 和 Seung,1999)。对单个符号的约束，无论是正的还是负的，意味着每个神经元编码的特征之间的关系只能是相加的。加性编码意味着不同神经元的输出之间不可能有减法。这反过来又导致每个输出神经元对输入空间的一部分进行编码。空间的编码部分是本地编码或稀疏编码的一种形式，它取代了 PCA 执行的全局编码。非负矩阵因式分解的结果对于它们与 RDDR 模型的关系非常有用，因为它们除了具有明显的权重约束外，还能够更好地适应不同层的地形分布和编码的稀疏性。(另见第 7.6 节)。其他研究表明，这种非负分解可以通过横向抑制来实现(Plumbley,2001)。研究表明，利用非负约束，网络可以进行独立分量分析(ICA)，将输入信号分离为非相关分量(如 PCA)，并将其分离为独立分量。独立分量与不相关分量的区别在于，最小化包括高阶统计量，而不仅仅是二阶统计量。将权重限制在一个符号上也是一种非线性形式，通过非线性编码实现效益(第 7.2 节)。

然而，尽管单符号约束具有优势，但重要的是要记住，在真实的生物环境中，这种约束可能不是“硬”约束。有些输入神经元传递的信息可能与其他输入神经元传递的信息相反。例如，运动皮质中的神经元编码方向，一个神经元编码特定方向，而另一个则编码相反方向(Georgopoulos 等人,1986)。当两个输入神经元(传递特征和相反的特征)使用相同的神经递质(因此相同的约束)连接到相同的输出神经元时，它们提供补充信息。在这种情况下，两个输入作为信息的两个对称部分发挥作用。这迫使在学习过程中的任何给定时间，只有一个输入神经元有效地激活输出神经元。总效应是由于反向输入神经元的互补效应而消除了单信号约束。

### 7.2. 非线性元件(Non-linear elements)

基本的 RDDR 模型使用线性神经元进行 PCA。具有线性响应函数的神经元通过简单的求和以线性方式将其加权输入的和转换为放电速率。然而，基底神经节区的神经元，就像大脑中的所有神经元一样，在它们的上端和下端的放电率是有限的。例如，由于神经元不能转换为负的放电速率，因此放电速率的下限可能为零。除了饱和外，基底神经节不同核内的神经元具有不同的反应功能，这些反应功能不一定是线性的，甚至在饱和极限之间也是如此。一方面，苍白球的神经元具有线性反应(Nakanishi 等人,1990、1991;Kita 和 Kitai,1991;Kita,1992)和广泛的放电率(Delong,1972;Miller 和 DeLong,1987)。另一方面，纹状体的 MSNs 是非线性的，有两个基本的阈下状态。在向下状态下，MSN 神经元的放电率为零或非常低，而在向

上状态下则可以达到非常高的放电率(Nisenbaum 和 Wilson,1995;Wilson,1995;Wilson 和 Kawaguchi,1996;Stern 等人,1997;Bennet 和 Wilson, 2000)。这些神经元的中间动态范围很小,主要导致极端状态之一。

将非线性添加到网络中可以增加网络执行的计算范围。PCA 的线性版本可能只确定输入之间的线性交互,而形成的最佳连接仅基于二阶统计(活动的协方差)。在输入元素之间的非线性相互作用和相互作用的高阶统计的情况下,线性网络将不能有效地降低输入的维数并保持其中的信息。Oja 等人(1991)已经证明,使用 PCA 网络中使用的具有非线性传递函数(通常是 sigmoid)的相同约束 Hebb 学习规则,可以学习嵌入在噪声环境中的复杂非线性输入结构。非线性元素的添加(Jutten 和 Herault,1991;Karhunen 和 Joutsensalo,1994)使提取高阶统计量和在输出层形成独立成分成为可能,从而使由输入表示的混合物能够分离成其独立的潜在原因。

极端非线性计算的一个重要特征是泛化。线性编码将不同的输入转换为唯一的输出。另一方面,0/1 转换或 sigmoid 传递函数的极端非线性情况将一组输入转换为单个输出。因此,根据转换输出将输入划分为组(或集群)。Carlson(1990)实施了这样一个非线性网络。在他的网络中,神经元的活动取决于神经元的阈值和过渡宽度。宽度决定了神经元的非线性:当宽度为 0 时,活动是高度非线性的(二进制),当它很大时,活动是线性的。阈值和宽度都在学习过程中进行调整。输出神经元是按层次组织的(如 APEX 线性网络和其他(Kung 和 Diamantaras,1990;Rubner 和 Schulten,1990))。在非线性情况下,该算法的结果是将输入划分为簇,而在线性情况下,它实现了连续的线性表示。

### 7.3. 多层(Multiple layers)

基本的 RDDR 模型是一个两层(输入和输出)网络。然而,事实上,基底神经节形成一个多层网络:来自皮层的输入在第一层(基底神经节输入)纹状体和 STN 内接收,然后从那里传递到下一层(基底神经节输出)GPi 和 SNr。这种多层前馈网络的好处来自两个方面:顺序执行相同处理的能力和每层执行不同类型处理的能力。

由多层(或分层)降维网络执行的顺序处理具有两个主要优点,这两个优点是能够在多个阶段执行相同的计算(Barlow,1992b):

◎由于上述对突触数量的限制,单个神经元无法直接访问大部分输入。多层结构允许在逐步收敛的过程中访问输入中的大部分信息。

◎由于输入空间的巨大,其稀疏性阻碍了对其表示形式的有效学习。因此,这个问题被分解为多个层,其中第一个层学习有限数量的输入模式,而后续层学习输入空间的更大部分。

在基底神经节中,这两层中的每一层都能接触到多达  $10^3$ - $10^4$  个输入神经元(Zheng 和 Wilson,2002;Yelnik,2002)。理论上,两层的结合使输出层的神经元(苍白球神经元)能够接触到大部分皮质输入(最多  $10^7$  个皮质神经元)。由于皮质基底神经节环的部分闭合结构(第 7.4 节)和多重前馈通路(第 7.6 节),这个数字可能会进一步增加。

多层降维的第二个方面是能够在每一层中执行不同类型的处理。多层网络可以在单个网络中组合线性和非线性层。Oja(1991)的研究表明,网络包含一个非线性(编码)层,然后是一个执行非线性和线性 PCA 的线性(瓶颈)层。该网络能够执行从输入空间到较小的输出层的任何连续映射。这个网络与基底神经节主要前馈通路的多层结构惊人地相似(图 5a)。皮质和丘脑输入到达纹状体的 MSNs,这是非线性的,具有与 Oja 使用的 sigmoid 类似的传递功能。信息从纹状体传递给苍白球,苍白球的特征是神经元具有相对线性的传递功能。Oja 的工作

还推测了两个附加层在解码由初始编码层处理的信息中的作用。这些解码层很好地位于皮质基底神经节皮质环内,相当于丘脑和额叶皮质。进一步研究(Demers 和 Cottrell,1993;Malthouse 等人,1995)对此类多层非线性网络的实际和理论影响,证明了它们在复杂特征提取方面的增强能力,而复杂特征提取不能由线性网络执行。

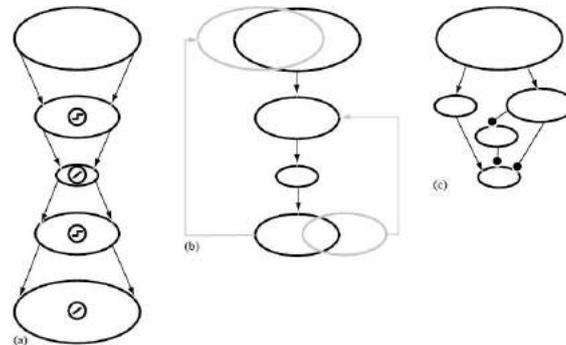


图 5: RDDR 网络的增强。基本网络结构的增强:(a)非线性多层网络,苍白球和皮质由包含线性神经元的层表示,纹状体和丘脑由包含非线性神经元的层表示;(b)循环网络,利用代表皮质和丘脑的各层对纹状体的反馈,形成部分闭环;(c)具有多个通路的网络,代表基底神经节的直接、间接和超直接通路。

#### 7.4.部分闭环(Partially closed loop)

基础的 RDDR 模型模拟了一个前馈网络,信息从大部分皮质流向基底神经节。然而,这种漏斗结构只是部分闭合回路的一部分(图 5b)。基底神经节的输出达到丘脑的腹侧、腹前、中嗅和中央核(Haber 和 McFarland,2001)。丘脑的神经元投射回到纹状体(McFarland 和 Haber,2001),占纹状体输入的 50%(Kemp 和 Powell,1971;Bolam 等人,2000)。此外,这些丘脑核的输出到达前额、运动前、辅助运动和运动皮质(McFarland 和 Haber,2002;Middleton 和 Strick,2002),构成纹状体大部分皮质输入(Parent 和 Hazrati,1995)。这种结构形成了一个部分闭合的循环,其中从基底神经节传输的信息作为输入与其他来源的信息一起反馈(Joel 和 Weiner,1994)。

神经回路结构的时间延迟使得不同时间的信息融合成为可能。结果表明,部分闭环系统是序列学习、序列检测和生成的最佳基础。事实上,早期的研究已经表明,基底神经节不同核内的神经元参与动物的顺序活动(Kermadi 和 Joseph,1995;Nakahara 等人,2001)。一些行动选择模型已经扩展到包括顺序行动的选择(Berns 和 Sejnowski,1998;Beiser 和 Houk,1998)(另见第 3.4 节)。

RDDR 模型通过添加一个部分闭合的循环,为信息处理提供了一个额外的视角。在这种结构中,RDDR 网络不仅接收表示单个时间点的输入,还接收有关网络先前输入的附加信息。通过创建一个部分依赖于其输出的网络输入,RDDR 网络执行一个简化,该简化不仅依赖于单个时间事件的属性,还依赖于先前编码的信息。循环结构可以导致序列的优先表示,从而导致奖励信号。因此,网络将在一定的时间内减少信息,这取决于向网络提供的先前信息。根据先前提供给网络的输入,给定的输入可能具有非常不同的表示形式。在大多数信息遵循特定顺序(例如正常环境中的自然操作)的情况下,编码序列而不是单个时间事件是非常有益的。典型的输入不会发生在一个单一的时间点,而是跟随其他与它们在时间上相关的输入。

部分闭环的第二个方面及其与 RDDR 模型的关系是空间的,即它能够分布信息并导致其集成。前馈和横向连接的有限空间范围及其固有的连接稀疏性意味着只有一小部分信息到达每个神经元(第 7.5 节)。丘脑和额叶皮质通过环结构提供的反馈信息增加了第一层(纹状体)

内每个神经元可获得的信息量，从而提高了维度的减少。

部分闭环结构参与时空信息整合，可以补充基底神经节多层的整合(第 7.3 节)。多层集成在识别和处理日益复杂的特征方面至关重要(Barlow,1992b)。部分闭合的循环通过在相同的层中再次输入部分处理的信息，可以减少复杂特征编码所需的层数。这个过程导致在网络中重复使用有限的层，形成高度压缩的信息。

### 7.5.稀疏连接(Sparse connectivity)

基础的 RDDR 模型假定不同层之间和内部的连接是完全的。完全连接意味着每个神经元与前一层和后一层中的所有神经元以及同一层中的所有神经元之间的解剖连接。然而，基底神经节的实际解剖和生理学还远没有表现出如此完整的连接模式。特别是基底神经节不同核的连接性是不完全的，神经元与其他大多数神经元没有连接。这一方面对于理解神经网络的行为至关重要，通常被称为稀疏连接。

稀疏连接可能出现在两种极端形式之间的任何地方。第一种类型是“有序稀疏性”，在这种稀疏性中，相邻神经元接受类似连接的概率明显高于远端神经元。第二种类型是“无序稀疏性”，所有神经元都有相同的概率接受相似的连接。从解剖学和生理学上检测到的空间组织表明纹状体(Hoover 和 Strick,1993;Kincaid 等人,1998;Zheng 和 Wilson,2002)和苍白球(Hoover 和 Strick,1993)以更接近于“有序稀疏度”的方式接收输入。此外，解剖证据表明，各层内的侧支主要是局部的(Wilson 和 Groves,1980;Parent 等人,2000)，因此，侧支连通性在其空间范围内也主要是有序的和有限的。

横向连接的有序稀疏性导致局部域在全局输入下可能重复出现。同样的约简可以由不同组的非连接(或非常稀疏连接)神经元独立完成，从而导致编码的重复。然而，前馈连接的有序稀疏性可能导致不同的神经元群的形成，这些神经元群高度互联，并对输入的一个子集而不是对核的整体输入进行减少。这反过来会导致形成多个相互连接的小漏斗，而不是一个大漏斗。将其分为多个漏斗可能会降低整体效率。然而，由于输入中的大部分冗余倾向于局部冗余，这可以从邻近皮质神经元相对于远端神经元的相关性增加中看出，因此这种减少可能仍然非常有效。

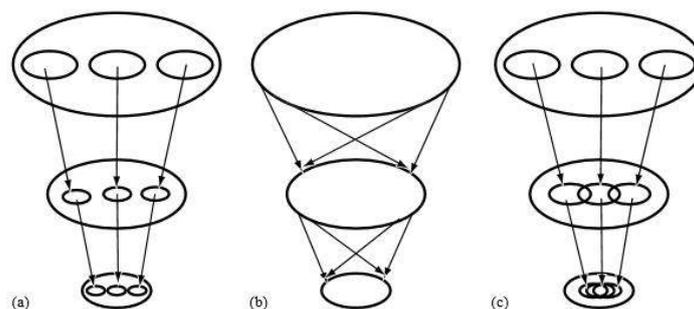


图 6: 基底神经节网络中稀疏连接的模式。前馈网络的组织形式为:(a)反映有序稀疏性的并行隔离路径;(b)反映无序稀疏性的汇聚路径;(c)已知基底神经节连通性模式提示的中间结构。

基底神经节显示的稀疏类型与平行处理和信息收敛问题密切相关，这一问题在过去引起了许多争论(第 3.1 节)。在有序稀疏性中，一组神经元共享相同的输入，这与其他神经元共享的输入不同。因此，它们在隔离的信息通道上执行缩减。多个组与共享信息子集的每个组之间的连接导致了信息的并行处理，而没有交互作用(图 6a)。例如，在这种极端情况下，总共  $10^8$  个皮质神经元中，每  $10^4$  个皮质神经元投射到一组  $10^3$  个纹状体神经元，从而形成  $10^4$

个单独的漏斗，在每个漏斗内进行完全连通的还原。另一个极端是完全无序的稀疏性，即整个输入结构均匀地投射到输出结构中的所有神经元。因此，所有信息在整个层中共享，从而导致信息的聚合(图 6b)。用同样的例子，现在所有  $10^8$  个皮质纹状体神经元都延伸到  $10^7$  个纹状体神经元，从而形成一个非常稀疏(连接概率为  $10^{-1}$ )连接模式的单一漏斗。基底神经节各层之间的连接模式可能是中介物(图 6c)。这意味着稀疏性在某种程度上是有序的，导致多个(尽管可能不是完全隔离的)具有高连接级别的信息漏斗。

基底神经节形成多层(第 7.3 节)部分闭环(第 7.4 节)。这种结构可以将多个较小的漏斗集成到较大的漏斗中，包含更多的总体信息。因此，尽管这种连接在解剖学上存在局限性，但可以通过不同级别的局部性和集成来执行降维。此外，局部连通性结构非常适合通过单个符号权值(第 7.1 节)形成预期的特征提取(或减少输入)。在单符号的情况下，输入往往是相加的，因此保持局部方面，而不是 PCA 建议的全局形式。

## 7.6. 多种途径(Multiple pathways)

基本的 RDDR 模型只考虑单个路径。这条通路，也被称为基底神经节的主轴。(Percheron 等人,1994)，从皮层穿过纹状体，然后从纹状体直接到达输出核(GPi 和 SNr)。然而，通过基底神经节的信息流使用了额外的通路:从纹状体通过 GPe 和 STN 到输出核的间接通路(Albin 等人,1989)和超直接通路(Kita, 1992;Ryan 和 Clark,1992;Nambu 等人,2002b)从皮质直接到 STN，再从 STN 到输出核(详见 2.2 节和图 1)。将 RDDR 模型扩展为包含多个路径，可以在基本网络上实现几个主要的改进：

- ◎来自相同来源的正负输入的平衡。
- ◎改进了多输入的整合。
- ◎各种时间延迟线的整合。

纹状体到苍白球的直接通路对 GPi/SNr 有净抑制作用。皮质放电的任何提升都会增加纹状体放电，从而减少输出核的放电(Tremblay 和 Fillion,1989)。另一方面，另外两个通路对输出核的皮层产生净的正作用。在超直接通路中，皮质的增加放电导致 STN 的放电增加，进而刺激 GPi/SNr。在间接途径中，皮层增加纹状体的(放电)速率，从而导致 GPe(放电率)降低，导致 STN(放电率)增加，最后导致 GPi/SNr 的激发(Nambu 等人,2000)(图 5c)。利用多个路径，总的平均速率通常可以保持，而不会转移到极高或极低的速率(导致输出神经元的非线性激活)。此外，同样的输入可以通过两个途径以网络兴奋和网络抑制的方式接收，从而导致对输入的无约束适应。这可能是克服特定神经递质对单信号输入设置的限制的一种方法(见第 7.1 节)。

不同的通路显示了不同程度的皮质信息整合：纹状体直接输出到 GPi/SNr，比通过 STN 的各种通路的输出呈现出更明显的分离和不同的输入(Mink,1996)。这些不同层次的融合使输出核的神经元能够访问和减少来自不同特定层次的信息组合。信息范围从每种形态的特定信息(低收敛导致的)和全局信息(高收敛导致的)。最后，不同的路径具有不同的时间延迟：超直接路径最快，直接路径较慢，通过间接路径传递的信息最慢(Nambu 等人,2002b)。这使得输出核能够多次接收信息并减少组合信息。这一机制与皮质-基底神经节部分闭环结构(第 7.4 节)相结合，可以减少时间序列，而不仅仅是时间上的单一事件

## 8. 结论(Conclusion)

新的实验数据继续推动基底神经节模型的新发展。来自许多领域的的数据，包括解剖学、生理学、生物化学，以及临床，甚至计算证据，正在为这些核在健康和疾病中功能的其他方

面的建模铺平道路。RDDR 模型的建立是为了解释沿纹状体皮质 GPi/SNr 轴神经元数量的大幅度减少,以及与基底神经节核内横向连接相关的看似矛盾的解剖学和生理学数据。该模型通过建议基底神经节根据强化信号对从皮层接收的信息进行压缩来解决这一矛盾。因此,基底神经节的漏斗状结构被用来消除皮质神经元活动所跨越的数据空间中的冗余,并保持最重要的信息(从奖励的角度),以便有效地规划新的行动。

本文综述了 RDDR 模型发展的背景,包括在不同研究领域(第 2 节)和早期皮质基底神经节环模型(第 3 节)中获得的实验知识。这一背景,加上强化学习的理论基础(第 4 节)和降维(第 5 节)算法表明, RDDR 模型可以作为我们对健康和疾病中基本神经节功能假设的自然延伸。这一实验和理论背景也是将基本 RDDR 模型(第 6 节)扩展到更全面和更详细模型(第 7 节)的驱动力。基本的 RDDR 模型是一个简单的神经网络,它代表了基底神经节作为一个由增强信号调制的中心降维系统的一般概念。这种简化的观点仍然能够提供对基底神经节解剖和生理学令人费解的方面的见解,例如其巨大的横向网络,导致神经元之间没有相关性和似乎很少的相互作用。RDDR 模型的不同提升增加了它的应用范围,并被设计成将模型从概念上的模型转移到与基底神经节生物学紧密相连的模型。这些不同进展的各种计算方面为这些核不同性质的可能作用提供了新的线索。

RDDR 为几个验证实验奠定了基础。第一个实验涉及网络的假设动力学。在学习阶段,神经元之间的相关性(Arkadir 等人,2002)和横向权重的强度预计会显著增加。因此,在这样一个学习期内,这两个参数应该改变,这可能是由于测试一只幼小的动物(Tepper 和 Trent,1993)或一只暴露在全新环境中的动物引起的。不同的(或新颖的)运动和感觉映射预计将完全改变动物(因此基底神经节)体验的输入空间结构。第二个实验是关于学习规则的。Hebb 和反 Hebb 的学习规则还没有被记录在这个大脑区域,因此他们的调制增强信号。

本综述的关键信息是需要使用最先进的分析和计算技术探索新的实验数据。对基底神经节的新探索以及它们与大脑其他部分的相互作用,对于现有概念的逐步进化是至关重要的。像 RDDR 模型这样的新模型可以满足两个关键需求:作为健康和疾病中基底神经节行为的一般概念,以及作为生成特定实验和测试预期(或意外)结果的工具。这些新的实验将反过来促进改进模型的形成,这将代表 RDDR 模型的进化,或导致对基底神经节的新的、不同的和更好的理解的革命。

## 感谢

这项研究得到了以色列科学基金会(ISF)、美国以色列双星科学基金会、德国-以色列双基金会(GIF)和 BMBF 德国-以色列在医学研究方面的合作的支持。G.M.得到了霍洛维茨(Horowitz)奖学金的支持。

## 参考文献

Abeles, M., 1991. *Corticonics—neural circuits of the cerebral cortex*. Cambridge University Press, Cambridge.

- Akins, P.T., Surmeier, D.J., Kitai, S.T., 1990. Muscarinic modulation of a transient  $K^+$  conductance in rat neostriatal neurons. *Nature* 344, 240–242.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366–375.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266–271.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., 1985. Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *J. Neurophysiol.* 53, 1417–1430.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.
- Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A.M., Kimura, M., 1994. Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J. Neurosci.* 14, 3969–3984.
- Aosaki, T., Kimura, M., Graybiel, A.M., 1995. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J. Neurophysiol.* 73, 1234–1252.
- Apicella, P., Scamati, E., Schultz, W., 1991. Tonically discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli. *Exp. Brain Res.* 84, 672–675.
- Apicella, P., Legallet, E., Trouche, E., 1997. Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioral states. *Exp. Brain Res.* 116, 456–466.
- Arbuthnott, G.W., Wickens, J.R., 1996. Dopamine cells are neurones too!. *Trends Neurosci.* 19, 279–280.
- Arcchi, B.P., Yelnik, J., Francois, C., Percheron, G., Tande, D., 1997. Three-dimensional morphology and distribution of pallidal axons projecting to both the lateral region of the thalamus and the central complex in primates. *Brain Res.* 754, 311–314.
- Arkadir, D., Ben Shaul, Y., Morris, G., Maraton, S., Goldber, J.A., Bergman, H., 2002. False detection of dynamic changes in pallidal neuron interactions by the joint peri-stimulus histogram method. In: Nicholson, L.F.B., Faull, R.L.M. (Eds.), *The Basal Ganglia VII*, pp. 181–187.
- Aubert, I., Ghorayeb, I., Normand, E., Bloch, B., 2000. Phenotypical characterization of the neurons expressing the D1 and D2 dopamine receptors in the monkey striatum. *J. Comp. Neurol.* 418, 22–32.
- Baker, S.N., Philbin, N., Spinks, R., Pinches, E.M., Wolpert, D.M., MacManus, D.G., Paulus, Q., Lemon, R.N., 1999. Multiple single unit recording in the cortex of monkeys using independently moveable microelectrodes. *J. Neurosci. Methods* 94, 5–17.
- Baldassarre, G., 2002. A modular neural-network model of the basal ganglia's role in learning and selecting motor behaviours. *J. Cogn. Syst. Res.* 3, 5–13.
- Bar-Gad, I., Havazelet-Heimer, G., Goldberg, J.A., Ruppini, E., Bergman, H., 2000. Reinforcement-driven dimensionality reduction—a model for information processing in the basal ganglia. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 11, 305–320.
- Bar-Gad, I., Heimer, G., Ritov, Y., Bergman, H., 2003. Functional correlations between neighboring neurons in the primate Globus Pallidus are weak or nonexistent. *J. Neurosci.* 23, 4012–4016.
- Barlow, H.B., 1989. Unsupervised learning. *Neural Comput.* 1, 295–311.
- Barlow, H.B., 1992a. Single cells versus neuronal assemblies. In: Aertsen, A., Braitenberg, V.B. (Eds.), *Information Processing in the Cortex: Experiments and Theory*. Springer-Verlag, pp. 169–174.
- Barlow, H.B., 1992b. The biological role of the neocortex. In: Aertsen, A., Braitenberg, V.B. (Eds.), *Information Processing in the Cortex: Experiments and Theory*. Springer-Verlag, pp. 54–80.
- Barto, A.G., 1994. Reinforcement learning control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 888–893.
- Barto, A.G., 1995. Adaptive critics and the basal ganglia. In: Houk, J.C., Davis, J.L., Beiser, D.G. (Eds.), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, pp. 215–232.
- Barto, A.G., Sutton, R.S., Watkins, C.J.C.H., 1989. Learning and sequential decision making. In: Gabriel, M., Moore, J.W. (Eds.), *Learning and Computational Neuroscience*. MIT Press.
- Beiser, D.G., Houk, J.C., 1998. Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. *J. Neurophysiol.* 79, 3168–3188.
- Beiser, D.G., Hua, S.E., Houk, J.C., 1997. Network models of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7, 185–190.
- Belman, R.E., 1961. *Adaptive Control Processes*. Princeton University Press.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gross, C., Hoffmann, D., Benazzou, A., Gao, D.M., Laurent, A., Gentil, M., Perret, J., 1994. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 62, 76–84.
- Bennett, B.D., Wilson, C.J., 1999. Spontaneous activity of neostriatal cholinergic interneurons in vitro. *J. Neurosci.* 19, 5586–5596.
- Bennet, B.D., Wilson, C.J., 2000. Synaptology and physiology of neostriatal neurons. In: Miller, R., Wickens, J.R. (Eds.), *Brain Dynamics and the Striatum Complex*. Australia, pp. 111–140.
- Bennett, B.D., Callaway, J.C., Wilson, C.J., 2000. Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci.* 20, 8493–8503.
- Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M.R., 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436–1438.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karam, B., DeLong, M.R., 1994. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 507–520.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovlin, H., Abeles, M., Vaadia, E., 1998. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 21, 32–38.
- Bemheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., Seitelberger, F., 1973. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 20, 415–455.
- Berns, G.S., Sejnowski, T.J., 1996. How the basal ganglia make decisions. In: Damasio, A., Damasio, H., Christen Y. (Eds.), *Neurobiology of Decision Making*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 101–114.
- Berns, G.S., Sejnowski, T.J., 1998. A computational model of how the basal ganglia produce sequences. *J. Cogn. Neurosci.* 10, 108–121.
- Bevan, M.D., Booth, P.A., Eaton, S.A., Bolam, J.P., 1998. Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *J. Neurosci.* 18, 9438–9452.
- Bevan, M.D., Magill, P.J., Terman, D., Bolam, J.P., Wilson, C.J., 2002. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.* 25, 525–531.
- Bolan, J.P., Powell, J.F., Wu, J.Y., Smith, A.D., 1985. Glutamate decarboxylase-immunoreactive structures in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study including a combination of Golgi impregnation with immunocytochemistry. *J. Comp. Neurol.* 237, 1–20.
- Bolan, J.P., Smith, Y., Ingham, C.A., von Krosigk, M., Smith, A.D., 1993. Convergence of synaptic terminals from the striatum and the globus pallidus onto single neurons in the substantia nigra and the entopeduncular nucleus. *Prog. Brain Res.* 99, 73–88.
- Bolan, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.-A.C., Bevan, M.D., 2000. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J. Anat.* 196, 527–542.
- Boraud, T., Bezard, E., Guehl, D., Bioulac, B., Gross, C., 1998. Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res* 787, 157–160.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C.E., 2002. From single extracellular unit recording in experimental and human Parkinsonism

- to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog. Neurobiol.* 66, 265–283.
- Bourlard, H., Kamp, Y., 1988. Auto-association by multilayer perceptrons and singular value decomposition. *Biol. Cybern.* 59, 291–294.
- Bouyer, J.J., Park, D.H., Joh, T.H., Pickel, V.M., 1984. Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Res.* 302, 267–275.
- Braitenberg, V.B., Schuz, A., 1991. *Anatomy of the Cortex: Statistics and Geometry.* Springer-Verlag.
- Brissaud, E., 1895. Pathogenie et symptomes de la maladie de Parkinson. In: *Leçons sur les maladies nerveuses.* Paris, pp. 469–487.
- Burns, R.S., Chiuch, C.C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Jacobowitz, D.M., Kopin, J.J., 1983. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by *N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80, 4546–4550.
- Calabresi, P., Pisani, A., Centonze, D., Bernardi, G., 1997. Role of dopamine receptors in the short- and long-term regulation of corticostriatal transmission. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 17, 101–104.
- Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Marfia, G.A., Pisani, A., Sanчесario, G., Bernardi, G., 2000. Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.* 61, 231–265.
- Carlson, A., 1990. Anti-Hebbian learning in a non-linear neural network. *Biol. Cybern.* 64, 171–176.
- Carpenter, M.B., Strominger, N.L., 1967. Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *Am. J. Anat.* 121, 41–72.
- Carpenter, M.B., Whittier, J.R., Mettler, F.A., 1950. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey: surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.* 92, 293–332.
- Celada, P., Paladini, C.A., Tepper, J.M., 1999. GABAergic control of rat substantia nigra dopaminergic neurons: role of globus pallidus and substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 89, 813–825.
- Centonze, D., Gubellini, P., Picconi, B., Calabresi, P., Giacomini, P., Bernardi, G., 1999. Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP. *J. Neurophysiol.* 82, 3575–3579.
- Cepeda, C., Levine, M.S., 1998. Dopamine and *N*-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev. Neurosci.* 20, 1–18.
- Chakrabarti, K., Mehrotra, S., 2000. Local Dimensionality Reduction: A New Approach to Indexing High Dimensional Spaces. VLDB, pp. 89–100.
- Chang, H.T., Kita, H., Kitai, S.T., 1983. The fine structure of the rat subthalamic nucleus: an electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 221, 113–123.
- Chavas, J., Marty, A., 2003. Coexistence of excitatory and inhibitory GABA synapses in the cerebellar interneuron network. *J. Neurosci.* 23, 2019–2031.
- Chesselet, M.F., Delfs, J.M., 1996. Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci.* 19, 417–422.
- Churchland, P.S., Sejnowski, T.J., 1992. *The Computational Brain.* MIT Press, Cambridge, MA.
- Cooper, A.J., Stanford, I.M., 2000. Electrophysiological and morphological characteristics of three subtypes of rat globus pallidus neurone in vitro. *J. Physiol.* 527 (Part 2), 291–304.
- Crutcher, M.D., DeLong, M.R., 1984a. Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. *Exp. Brain Res.* 53, 233–243.
- Crutcher, M.D., DeLong, M.R., 1984b. Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Exp. Brain Res.* 53, 244–258.
- Czubayko, U., Plenz, D., 2002. Fast synaptic transmission between striatal spiny projection neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 15764–15769.
- DeLong, M.R., 1972. Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain Res.* 40, 127–135.
- DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13, 281–285.
- DeLong, M.R., Georgopoulos, A.P., 1981. Motor functions of the basal ganglia. In: Brookhart, J.M., Mountcastle, V.B., Brooks, V.B., Geiger, S.R. (Eds.), *Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control, Section 1, vol. II, Part 2.* American Physiological Society, Bethesda, pp. 1017–1061.
- DeLong, M.R., Crutcher, M.D., Georgopoulos, A.P., 1985. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.* 53, 530–543.
- DeMers, D., Cottrell, G., 1993. Nonlinear dimensionality reduction. *Neural Inf. Process. Syst.* 5, 580–587.
- Denny-Brown, D., 1962. *The Basal Ganglia and their Relation to Disorders of Movement.* Oxford University Press, London.
- Diamantaras, K.I., Kung, S.Y., 1996. *Principal Component Neural Networks: Theory and Applications.* Wiley, New York.
- Di Chiara, G., Morelli, M., Consolo, S., 1994. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci.* 17, 228–233.
- Difiglia, M., Rafols, J.A., 1988. Synaptic organization of the globus pallidus. *J. Electron. Microsc. Tech.* 10, 247–263.
- Difiglia, M., Pasik, P., Pasik, T., 1976. A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Res.* 114, 245–256.
- Difiglia, M., Pasik, P., Pasik, T., 1982. A golgi and ultrastructural study of the monkey globus pallidus. *J. Comp. Neurol.* 212, 53–75.
- Dominey, P.F., 1995. Complex sensory-motor sequence learning based on recurrent state representation and reinforcement learning. *Biol. Cybern.* 73, 265–274.
- Dube, L., Smith, A.D., Bolam, J.P., 1988. Identification of synaptic terminals of thalamic or cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 267, 455–471.
- Eggermont, J.J., 1990. *The Correlative Brain. Theory and Experiment in Neuronal Interaction.* Springer-Verlag, Berlin.
- Ehringer, H., Hornykiewicz, O., 1960. Verteilung von noradrenalin und dopamin (3-hydroxytyramin) im gehirn des menschen und ihr verhalten bei erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klin Wschr* 38, 1236–1239.
- Fibiger, H.C., Phillips, A.G., 1988. Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 537, 206–215.
- Filion, M., Tremblay, L., 1991. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.* 547, 142–151.
- Fiorillo, C.D., Tobler, P.N., Schultz, W., 2003. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299, 1898–1902.
- Flaherty, A.W., Graybiel, A.M., 1991. Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J. Neurophysiol.* 66, 1249–1263.
- Flaherty, A.W., Graybiel, A.M., 1993. Output architecture of the primate putamen. *J. Neurosci.* 13, 3222–3237.
- Foldiak, P., 1989. Adaptive network for optimal feature extraction. *Proc. Int. Joint Conf. Neural Netw.* 1, 401–405.
- Foldiak, P., 1990. Forming sparse representations by local anti-Hebbian learning. *Biol. Cybern.* 64, 165–170.
- Fox, C.A., Andrade, A.N., Lu Qui, J.J., Rafols, J.A., 1974. The primate globus pallidus: a golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.* 15, 75–93.
- Francois, C., Percheron, G., Yelnik, J., Heyner, S., 1984. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. I. Inconstant processes of large neurons, other neuronal types, and afferent axons. *J. Comp. Neurol.* 227, 182–199.
- Francois, C., Yelnik, J., Percheron, G., 1987. Golgi study of the primate substantia nigra. II. Spatial organization of dendritic arborizations in relation to the cytoarchitectonic boundaries and to the striatonigral bundle. *J. Comp. Neurol.* 265, 473–493.

- Francois, C., Tande, D., Yelnik, J., Hirsch, E.C., 2002. Distribution and morphology of nigral axons projecting to the thalamus in primates. *J. Comp. Neurol.* 447, 249–260.
- Freund, T.F., Powell, J.P., Smith, A.D., 1984. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 13, 1189–1215.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., 1993. Principal component analysis learning algorithms: a neurobiological analysis. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 254, 47–54.
- Fukui, T., 1999. Sequence generation in arbitrary temporal patterns from theta-nested gamma oscillations: a model of the basal ganglia-thalamo-cortical loops. *Neural Netw.* 12, 975–987.
- Fukui, T., Tanaka, S., 1997. A simple neural network exhibiting selective activation of neuronal ensembles: from winner-take-all to winners-share-all. *Neural Comput.* 9, 77–97.
- Georgopoulos, A.P., Schwartz, A.B., Kettner, R.E., 1986. Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233, 1416–1419.
- Gerbrands, J.J., 1981. On the relationships between SVD, KLT, and PCA. *Pattern Recogn.* 14, 375–381.
- Gerfen, C.R., 1985. The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.* 236, 454–476.
- Gerfen, C.R., 1988. Synaptic organization of the striatum. *J. Electron Microsc. Tech.* 10, 265–281.
- Gerfen, C.R., 1989. The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science* 246, 385–388.
- Gerfen, C.R., 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* 15, 133–139.
- Gerfen, C.R., Wilson, C.J., 1996. The basal ganglia. In: Swanson, L.W., Bjorklund A., Hokfelt, T. (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Integrated Systems of the CNS*, vol. 12, part III, Elsevier Science, pp. 371–468.
- Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma Jr., F.J., Sibley, D.R., 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429–1432.
- Gillies, A., Arbutnot, G., 2000. Computational models of the basal ganglia. *Mov. Disord.* 15, 762–770.
- Goldberg, J.A., Boraud, T., Maraton, S., Haber, S.N., Vaadia, E., Bergman, H., 2002. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 22, 4639–4653.
- Goldman, P.S., Nauta, W.J.H., 1977. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 171, 369–386.
- Grace, A.A., Bunney, B.S., 1984a. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J. Neurosci.* 4, 2877–2890.
- Grace, A.A., Bunney, B.S., 1984b. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J. Neurosci.* 4, 2866–2876.
- Graybiel, A.M., Ragsdale, C.W., 1978. Histochemically distinct compartments in the striatum of human being, monkey, and cat demonstrated by the acetylcholinesterase staining method. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75, 5723–5726.
- Graybiel, A.M., Ragsdale, C.W., 1980. Clumping of acetylcholinesterase activity in the developing striatum of the human fetus and young infant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 1214–1218.
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., Kimura, M., 1994. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265, 1826–1831.
- Gurney, K., Prescott, T.J., Redgrave, P., 2001. A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol. Cybern.* 84, 401–410.
- Haber, S., Elde, R., 1981. Correlation between met-enkephalin and substance P immunoreactivity in the primate globus pallidus. *Neuroscience* 6, 1291–1297.
- Haber, S.N., McFarland, N.R., 2001. The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist* 7, 315–324.
- Haber, S.N., Gdowski, M.J., 2003. The basal ganglia. In: Paxinos, G., Mai, J. (Eds.), *The Human Nervous System*. Academic Press.
- Haber, S.N., Fudge, J.L., McFarland, N.R., 2000. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci.* 20, 2369–2382.
- Hamada, I., DeLong, M.R., Mano, N., 1990. Activity of identified wrist-related pallidal neurons during step and ramp wrist movements in the monkey. *J. Neurophysiol.* 64, 1892–1906.
- Handel, A., Glimcher, P.W., 1999. Quantitative analysis of substantia nigra pars reticulata activity during a visually guided saccade task. *J. Neurophysiol.* 82, 3458–3475.
- Hanley, J.J., Bolam, J.P., 1997. Synaptology of the nigrostriatal projection in relation to the compartmental organization of the neostriatum in the rat. *Neuroscience* 81, 353–370.
- Hassler, R., 1939. Zur pathologischen anatomie des senilen und des parkinsonistischen tremor. *Journal fur psychologic und neurologie*, pp. 13–15.
- Haykin, S., 1999. *Neural networks—a comprehensive foundation*. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ.
- Hazrati, L.N., Parent, A., 1992. The striatopallidal projection displays a high degree of anatomical specificity in the primate. *Brain Res.* 592, 213–227.
- Hazrati, L.N., Parent, A., Mitchell, S., Haber, S.N., 1990. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res.* 533, 171–175.
- Hebb, D.O., 1949. *The Organization of Behavior*. Wiley, New York.
- Heimer, L., Switzer, R.D., Van Hoesen, G.W., 1982. Ventral striatum and ventral pallidum components of the motor system? *Trends Neurosci.* 5, 83–87.
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J.A., Bergman, H., 2002. Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *J. Neurosci.* 22, 7850–7855.
- Hertz, J.A., Krogh, A.S., Palmer, R.G., 1994. *Introduction to the Theory of Neural Computation*. Addison-Wesley, Redwood City, CA.
- Hikosaka, O., Wurtz, R.H., 1983. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J. Neurophysiol.* 49, 1230–1253.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M., Usui, S., 1989. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J. Neurophysiol.* 61, 780–798.
- Hikosaka, O., Matsumura, M., Kojima, J., Gardiner, T.W., 1993. Role of basal ganglia in initiation and suppression of saccadic eye movements. In: Mano N., Hamada, I., DeLong, M.R. (Eds.), *Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 213–219.
- Hollerman, J.R., Schultz, W., 1998. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat. Neurosci.* 1, 304–309.
- Hoover, J.E., Strick, P.L., 1993. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 259, 819–821.
- Hopfield, J.J., 1982. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79, 2554–2558.
- Hornykiewicz, O., Kish, S.J., 1987. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 45, 19–34.
- Horvitz, J.C., 2000. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96, 651–656.
- Houk, J.C., Adams, J.L., Barto, A.G., 1995. A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement. In: Houk, J.C., Davis, J.L., Beiser, D.G. (Eds.), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, pp. 249–270.
- Humphries, M.D., Gurney, K.N., 2002. The role of intra-thalamic and thalamocortical circuits in action selection. *Network* 13, 131–156.
- Hurtado, J.M., Gray, C.M., Tamas, L.B., Sigvardt, K.A., 1999. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 1674–1679.

- Ingham, C.A., Hood, S.H., van-Maldegem, B., Weenink, A., Arbutnot, G.W., 1993. Morphological changes in the rat neostriatum after unilateral 6-hydroxydopamine injections into the nigrostriatal pathway. *Exp. Brain Res.* 93, 17–27.
- Iwahori, N., Mizuno, N., 1981. A Golgi study on the globus pallidus of the mouse. *J. Comp. Neurol.* 197, 29–43.
- Jaakkola, T., Jordan, M.I., Singh, S.P., 1994. On the convergence of stochastic iterative dynamic programming algorithms. *Neural Comp.* 6, 1185–1201.
- Jaeger, D., Kita, H., Wilson, C.J., 1994. Surround inhibition among projection neurons is weak or nonexistent in the rat neostriatum. *J. Neurophysiol.* 72, 2555–2558.
- Jaeger, D., Gilman, S., Aldridge, J.W., 1995. Neuronal activity in the striatum and pallidum of primates related to the execution of externally cued reaching movements. *Brain Res.* 694, 111–127.
- Jaffe, E.H., Marty, A., Schulte, A., Chow, R.H., 1998. Extrasynaptic vesicular transmitter release from the somata of substantia nigra neurons in rat midbrain slices. *J. Neurosci.* 18, 3548–3553.
- Jiang, H., Stein, B.E., McHaffie, J.G., 2003. Opposing basal ganglia processes shape midbrain visuomotor activity bilaterally. *Nature* 424, 982–986.
- Joel, D., Weiner, I., 1994. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 63, 363–379.
- Jutten, C., Herault, J., 1991. Blind separation of sources. Part I. An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Process.* 24, 1–10.
- Karhunen, J., Joutsensalo, J., 1994. Representation and separation of signals using nonlinear PCA type learning. *Neural Netw.* 7, 113–127.
- Katayama, J., Akaike, N., Nabekura, J., 2003. Characterization of pre- and post-synaptic metabotropic glutamate receptor-mediated inhibitory responses in substantia nigra dopamine neurons. *Neurosci. Res.* 45, 101–115.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., Emson, P.C., 1995. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.* 18, 527–535.
- 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., 1971. The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: a study with the Golgi method. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 262, 429–439.
- Kernadi, I., Joseph, J.P., 1995. Activity in the caudate nucleus of monkey during spatial sequencing. *J. Neurophysiol.* 74, 911–933.
- Kerr, J.N., Wickens, J.R., 2001. Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. *J. Neurophysiol.* 85, 117–124.
- Kim, R., Nakano, K., Jayaraman, A., Carpenter, M.B., 1976. Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 169, 263–290.
- Kimura, M., Rajkowski, J., Evarts, E., 1984. Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81, 4998–5001.
- Kimura, M., Kato, M., Shimazaki, H., Watanabe, K., Matsumoto, N., 1996. Neural information transferred from the putamen to the globus pallidus during learned movement in the monkey. *J. Neurophysiol.* 76, 3771–3786.
- Kimura, M., Matsumoto, N., Okahashi, K., Ueda, Y., Satoh, T., Minamimoto, T., Sakamoto, M., Yamada, H., 2003. Goal-directed, serial and synchronous activation of neurons in the primate striatum. *Neuroreport* 14, 799–802.
- Kincaid, A.E., Zheng, T., Wilson, C.J., 1998. Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. *J. Neurosci.* 18, 4722–4731.
- Kita, H., 1992. Responses of globus pallidus neurons to cortical stimulation: intracellular study in the rat. *Brain Res.* 589, 84–90.
- Kita, H., 1993. GABAergic circuits of the striatum. *Prog. Brain Res.* 99, 51–72.
- Kita, H., Kitai, S.T., 1991. Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Res.* 564, 296–305.
- Kita, H., Kitai, S.T., 1994. The morphology of globus pallidus projection neurons in the rat: an intracellular staining study. *Brain Res.* 636, 308–319.
- Kita, H., Tokuno, H., Nambu, A., 1999. Monkey globus pallidus external segment neurons projecting to the neostriatum. *Neuroreport* 10, 1467–1472.
- Kitai, S.T., 1981. Electrophysiology of the corpus striatum and brain stem integrating systems. In: Brookhart, J.M., Mountcastle, V.B., Brooks, V.B., Geiger, S.R. (Eds.), *Handbook of Physiology: The Nervous System. Motor Control*, Section 1, vol. II, Part 2. American Physiological Society, Bethesda, MD, pp. 997–1015.
- Kitai, S.T., Kita, H., 1986. Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: a driving force of the basal ganglia. In: Carpenter M.B., Jayaraman, A. (Eds.), *The Basal Ganglia*, vol. II. Plenum Press, New York, pp. 357–373.
- Kitano, K., Cateau, H., Kaneda, K., Nambu, A., Takada, M., Fukai, T., 2002. Two-state membrane potential transitions of striatal spiny neurons as evidenced by numerical simulations and electrophysiological recordings in awake monkeys. *J. Neurosci.* 22, RC230.
- Kohonen, T., 1995. *Self Organizing Maps*. Springer, Berlin.
- Kolomiets, B.P., Deniau, J.M., Mailly, P., Menetrey, A., Glowinski, J., Thierry, A.M., 2001. Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J. Neurosci.* 21, 5764–5772.
- Koos, T., Tepper, J.M., 1999. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 2, 467–472.
- Kung, S.Y., Diamantaras, K.I., 1990. A neural network learning algorithm for adaptive principal component extraction (APEX). *Proc. IEEE Int. Conf. Acoustics Speech Signal Process.* 2, 861–864.
- Kunzle, H., 1975. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in Macaca fascicularis. *Brain Res.* 88, 195–209.
- Kuo, J.S., Carpenter, M.B., 1973. Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 151, 201–236.
- Lapper, S.R., Smith, Y., Sadikot, A.F., Parent, A., Bolam, J.P., 1992. Cortical input to parvalbumin-immunoreactive neurons in the putamen of the squirrel monkey. *Brain Res.* 580, 215–224.
- Lavoie, B., Parent, A., 1990. Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* 299, 1–16.
- Lee, D.D., Seung, H.S., 1999. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. *Nature* 401, 788–791.
- Lee, I.H., Assad, J.A., 2003. Putaminal activity for simple reactions or self-timed movements. *J. Neurophysiol.* 89, 2528–2537.
- Lemstra, A.W., Verhagen, M.L., Lee, J.I., Dougherty, P.M., Lenz, F.A., 1999. Tremor-frequency (3–6 Hz) activity in the sensorimotor arm representation of the internal segment of the globus pallidus in patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 267, 129–132.
- Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., Sime, E., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., 2001. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 86, 249–260.
- Levy, R., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 2002. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J. Neurosci.* 22, 2855–2861.
- Lewicki, M.S., 1998. A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network* 9, R53–R78.
- Liles, S.L., 1985. Activity of neurons in putamen during active and passive movements of wrist. *J. Neurophysiol.* 53, 217–236.
- Linsker, R., 1988. Self-organization in a perceptual network. *IEEE Comput.* 21, 105–117.
- Lippmann, R.P., 1987. An introduction to computing with neural nets. *IEEE ASSP Mag.* 4–22.
- Malach, R., Graybiel, A.M., 1986. Mosaic architecture of the somatic sensory-recipient sector of the cat's striatum. *J. Neurosci.* 6, 3436–3458.

- Mallhouse, E.C., Mah, R.H. S., Tamhane, A.C., 1995. Some theoretical results on nonlinear principal component analysis. *Proc. Am. Control Conf.* 744–748.
- Matsumura, M., Kojima, J., Gardiner, T.W., Hikosaka, O., 1992. Visual and oculomotor functions of the monkey subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.* 67, 1615–1632.
- McFarland, N.R., Haber, S.N., 2000. Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *J. Neurosci.* 20, 3798–3813.
- McFarland, N.R., Haber, S.N., 2001. Organization of thalamostriatal terminals from the ventral motor nuclei in the macaque. *J. Comp. Neurol.* 429, 321–336.
- McFarland, N.R., Haber, S.N., 2002. Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *J. Neurosci.* 22, 8117–8132.
- Merchand, R., Lajoie, L., Blanchet, C., 1986. Histogenesis at the level of the basal forebrain: the entopeduncular nucleus. *Neuroscience* 17, 591–607.
- Merello, M., Balej, J., Delfino, M., Cammarota, A., Betti, O., Leiguarda, R., 1999. Apomorphine induces changes in GPI spontaneous outflow in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 14, 45–49.
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 236–250.
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2002. Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cereb. Cortex* 12, 926–935.
- Miller, W.C., DeLong, M. R., 1987. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: Carpenter, M.B., Jayaraman, A. (Eds.), *The Basal Ganglia*, vol. II. Plenum Press, New York, pp. 415–427.
- Mink, J.W., 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50, 381–425.
- Monakow, K.H., 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. *Exp. Brain Res.* 33, 395–403.
- Nakahara, H., Doya, K., Hikosaka, O., 2001. Parallel cortico-basal ganglia mechanisms for acquisition and execution of visuomotor sequences—a computational approach. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 626–647.
- Nakanishi, H., Kita, H., Kitai, S.T., 1990. Intracellular study of rat entopeduncular nucleus neurons in an vitro slice preparations: electrical membrane properties. *Brain Res.* 527, 81–88.
- Nakanishi, H., Kita, H., Kitai, S.T., 1991. Intracellular study of the rat entopeduncular nucleus neurons in an vitro slice preparation: response to subthalamic stimulation. *Brain Res.* 549, 285–291.
- Nambu, A., Llinas, R., 1997. Morphology of globus pallidus neurons: its correlation with electrophysiology in guinea pig brain slices. *J. Comp. Neurol.* 377, 85–94.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., Tokuno, H., 1996. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.* 16, 2671–2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., Hasegawa, N., 2000. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurophysiol.* 84, 289–300.
- Nambu, A., Kaneda, K., Tokuno, H., Takada, M., 2002a. Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J. Neurophysiol.* 88, 1830–1842.
- Nambu, A., Tokuno, H., Takada, M., 2002b. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci. Res.* 43, 111–117.
- Nicola, S.M., Surmeier, J., Malenka, R.C., 2000. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 185–215.
- Nini, A., Feingold, A., Sloviter, H., Bergman, H., 1995. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 74, 1800–1805.
- Nisenbaum, E.S., Wilson, C.J., 1995. Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurosci.* 15, 4449–4463.
- Nutt, J.G., Obeso, J.A., Stocchi, F., 2000. Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 23, 109–115.
- Oertel, W.H., Mugnaini, E., 1984. Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems. *Neurosci. Lett.* 47, 233–238.
- Oja, E., 1982. A simplified neuron model as a principal component analyzer. *J. Math. Biol.* 15, 267–273.
- Oja, E., 1991. Data compression, feature extraction, and autoassociation in feedforward neural networks. In: Kohonen, T., Makisara, K., Simula O., Kangas J. (Eds.), *Artificial Neural Networks*, pp. 737–745.
- Oja, E., Karhunen, J., 1985. On stochastic approximation of the eigenvectors and eigenvalues of the expectation of a random matrix. *J. Math. Anal. Appl.* 106, 69–84.
- Oja, E., Ogawa, H., Wangviwattana, J., 1991. Learning in nonlinear constrained Hebbian networks. In: Kohonen, T., Makisara, K., Simula O., Kangas J. (Eds.), *Artificial Neural Networks*, pp. 381–390 (Ref Type: Conference Proceeding).
- Oja, E., Karhunen J., Wang L., Vigario R., 1995. Principle and Independent Components in Neural Networks—Recent Developments. *Italian Workshop on Neural Networks*.
- Oorschot, D.E., 1996. Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J. Comp. Neurol.* 366, 580–599.
- Orieux, G., Francois, C., Feger, J., Yelnik, J., Vila, M., Ruberg, M., Agid, Y., Hirsch, E.C., 2000. Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculopontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 97, 79–88.
- Parent, A., 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13, 254–258.
- Parent, A., Hazrati, L.N., 1993. Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci.* 16, 111–116.
- Parent, A., Hazrati, L.N., 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Rev.* 20, 91–127.
- Parent, A., Cicchetti, F., 1998. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov. Disord.* 13, 199–202.
- Parent, A., Mackey, A., De Bellefeuille, L., 1983. The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience* 10, 1137–1150.
- Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Levesque, M., Parent, M., 2000. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci.* 23, S20–S27.
- Parent, M., Levesque, M., Parent, A., 2001. Two types of projection neurons in the internal pallidum of primates: single-axon tracing and three-dimensional reconstruction. *J. Comp. Neurol.* 439, 162–175.
- Park, M.R., Falls, W.M., Kitai, S.T., 1982. An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. I. Responses and light microscopy analysis. *J. Comp. Neurol.* 211, 284–294.
- Pennartz, C.M., McNaughton, B.L., Mulder, A.B., 2000. The glutamate hypothesis of reinforcement learning. *Prog. Brain Res.* 126, 231–253.
- Penny, G.R., Wilson, C.J., Kitai, S.T., 1988. Relationship of the axonal and dendritic geometry of spiny projection neurons to the compartmental organization of the neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 269, 275–289.
- Percheron, G., Filion, M., 1991. Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci.* 14, 55–56.
- Percheron, G., Yelnik, J., Francois, C., 1984. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J. Comp. Neurol.* 227, 214–227.
- Percheron, G., Francois, C., Yelnik, J., 1987. Spatial organization and information processing in the core of the basal ganglia. In: Carpenter, M.B., Jayaraman, A. (Eds.), *The Basal Ganglia*, vol. II. Plenum Press, New York, pp. 205–226.

- Percheron, G., Francois, C., Yelnik, J., Fenelon, G., Talbi, B., 1994. The basal ganglia related system of primates: definition, description and informational analysis. In: Percheron, G., McKenzie, J.S., Feger, J. (Eds.), *The Basal Ganglia*, vol. IV. Plenum Press, New York.
- Perkel, D.H., Gerstein, G.L., Moore, G.P., 1967. Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. *Biophys. J.* 7, 419–440.
- Plenz, D., 2003. When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends Neurosci.* 26, 436–443.
- Plenz, D., Kitai, S.T., 1999. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400, 677–682.
- Plumbley, M., 2001. Adaptive lateral inhibition for non-negative ICA. In: *Proceedings of the International Conference on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation (ICA2001)*.
- Rafols, J.A., Fox, C.A., 1976. The neurons in the primate subthalamic nucleus: a Golgi and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 168, 75–111.
- Ramanathan, S., Hanley, J.J., Deniau, J.M., Bolam, J.P., 2002. Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *J. Neurosci.* 22, 8158–8169.
- Ravel, S., Sardo, P., Legallet, E., Apicella, P., 2001. Reward unpredictability inside and outside of a task context as a determinant of the responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *J. Neurosci.* 21, 5730–5739.
- Ravel, S., Legallet, E., Apicella, P., 2003. Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *J. Neurosci.* 23, 8489–8497.
- Raz, A., Feingold, A., Zelanskaya, V., Vaadia, E., Bergman, H., 1996. Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *J. Neurophysiol.* 76, 2083–2088.
- 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. *J. Neurosci.* 20, 8559–8571.
- Raz, A., Frechter-Mazar, V., Feingold, A., Abeles, M., Vaadia, E., Bergman, H., 2001. Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in mptp-treated monkeys but not in normal monkeys. *J. Neurosci.* 21, 128.
- Redgrave, P., Marrow, L., Dean, P., 1992. Topographical organization of the nigrostriatal projection in rat: evidence for segregated channels. *Neuroscience* 50, 571–595.
- Redgrave, P., Prescott, T.J., Gurney, K., 1999. Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci.* 22, 146–151.
- Reiner, A., Medina, L., Haber, S.N., 1999. The distribution of dynorphinergic terminals in striatal target regions in comparison to the distribution of substance P-containing and enkephalinergic terminals in monkeys and humans. *Neuroscience* 88, 775–793.
- Rescorla, R.A., Wagner, A.R., 1972. A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. In: Black, A.J., Prokasy, W.F. (Eds.), *Classical Conditioning. II. Current Research and Theory*. Appleton-Century Crofts, New York, pp. 64–99.
- Reynolds, J.N., Wickens, J.R., 2002. Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural Netw.* 15, 507–521.
- Reynolds, J.N., Hyland, B.I., Wickens, J.R., 2001. A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413, 67–70.
- Robbins, T.W., Everitt, B.J., 1996. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 228–236.
- Rubner, J., Tavan, P., 1989. A self-organizing network for principle component analysis. *Europhys. Lett.* 10, 693–698.
- Rubner, J., Schulten, K., 1990. Development of feature detectors by self-organization: a network model. *Biol. Cybern.* 62, 193–199.
- Rumelhart, D.E., Zipser, D., 1985. Feature discovery by competitive learning. *Cogn. Sci.* 9, 75–112.
- Ryan, L.J., Clark, K.B., 1992. Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain Res. Bull.* 29, 319–327.
- Sanger, T.D., 1989. Optimal unsupervised learning in a single-layer network. *Neural Netw.* 2, 459–473.
- Sato, F., Lavallec, P., Levesque, M., Parent, A., 2000. Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *J. Comp. Neurol.* 417, 17–31.
- Sawyer, S.F., Tepper, J.M., Young, S.J., Groves, P.M., 1985. Antidromic activation of dorsal raphe neurons from neostriatum: physiological characterization and effects of terminal autoreceptor activation. *Brain Res.* 332, 15–28.
- Scannell, J.W., Blakemore, C., Young, M.P., 1995. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J. Neurosci.* 15, 1463–1483.
- Schroder, K.F., Hopf, A., Lange, H., Thorner, G., 1975. Morphometrisch-statistische strukturanalysen des striatum, pallidum und nucleus subthalamicus beim Menschen [Morphometrical-statistical structure analysis of human striatum, pallidum and subthalamic nucleus]. *J. Hirnforsch.* 16, 333–350.
- Schultz, W., 1982. Depletion of dopamine in the striatum as an experimental model of Parkinsonism: direct effects and adaptive mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 18, 121–166.
- Schultz, W., 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol.* 80, 1–27.
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R., 1997. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599.
- Schwyn, R.C., Fox, C.A., 1974. The primate substantia nigra: a Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.* 15, 95–126.
- Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S., 1985. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* 5, 776–794.
- Sethi, K.D., 2002. Clinical aspects of Parkinson disease. *Curr. Opin. Neurol.* 15, 457–460.
- Shepherd, G.M., 1998. *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press.
- Sherman, S.M., Guillery, R. W., 2001. *Exploring the Thalamus*. Academic Press, San Diego.
- Shink, E., Smith, Y., 1995. Differential synaptic innervation of neurons in the internal and external segments of the globus pallidus by the GABA- and glutamate-containing terminals in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* 358, 119–141.
- Shoulson, I., Glaubiger, G.A., Chase, T.N., 1975. On-off response: clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 25, 1144–1148.
- Smith, Y., Bennett, E.D., Bolam, J.P., Parent, A., Sadikot, A.F., 1994. Synaptic relationships between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *J. Comp. Neurol.* 344, 1–19.
- Smith, Y., Bevan, M.D., Shink, E., Bolam, J.P., 1998a. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86, 353–387.
- Smith, Y., Shink, E., Sidibe, M., 1998b. Neuronal circuitry and synaptic connectivity of the basal ganglia. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 9, 203–222.
- Sporns, O., Tononi, G., Edelman, G.M., 2002. Theoretical neuroanatomy and the connectivity of the cerebral cortex. *Behav. Brain Res.* 135, 69–74.
- Stanford, I.M., 2003. Independent neuronal oscillators of the rat globus pallidus. *J. Neurophysiol.* 89, 1713–1717.
- Steiner, H., Gerfen, C.R., 1998. Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp. Brain Res.* 123, 60–76.
- Stern, E.A., Kincaid, A.E., Wilson, C.J., 1997. Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons in vivo. *J. Neurophysiol.* 77, 1697–1715.
- Stern, E.A., Jaeger, D., Wilson, C.J., 1998. Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 394, 475–478.

- Suri, R.E., 2002. TD models of reward predictive responses in dopamine neurons. *Neural Netw.* 15, 523–533.
- Suri, R.E., Bargas, J., Arbib, M.A., 2001. Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning. *Neuroscience* 103, 65–85.
- Summeier, D.J., Song, W.J., Yan, Z., 1996. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J. Neurosci.* 16, 6579–6591.
- Sutton, R.S., 1988. Learning to predict by the methods of temporal difference. *Mach. Learn.* 3, 9–44.
- Sutton, R.S., Barto, A.G., 1998. Reinforcement Learning—An Introduction. MIT Press, Cambridge, MA.
- Szabo, J., 1980. Organization of the ascending striatal afferents in monkeys. *J. Comp. Neurol.* 189, 307–321.
- Takada, M., Tokuno, H., Nambu, A., Inase, M., 1998. Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Exp. Brain Res.* 120, 114–128.
- Takada, M., Tokuno, H., Hamada, I., Inase, M., Ito, Y., Imanishi, M., Hasegawa, N., Akazawa, T., Hatanaka, N., Nambu, A., 2001. Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.* 14, 1633–1650.
- Tepper, J.M., Trent, F., 1993. In vivo studies of the postnatal development of rat neostriatal neurons. In: Arbutnot, G., Emson P.C. (Eds.), *Chemical Signaling in the Basal Ganglia*, vol. 99. Elsevier, Amsterdam, pp. 35–50.
- Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C., Wilson, C.J., 2002. Activity patterns in a model for the subthalamic network of the basal ganglia. *J. Neurosci.* 22, 2963–2976.
- Tesauro, G., 1994. TD-gammon: a self-teaching backgammon program, achieves master-level play. *Neural Comp.* 6, 215–219.
- Thorndike, E.L., 1911. *Animal Intelligence*. Macmillan, New York.
- Thorner, G., Lange, H., Hopf, A., 1975. Morphometrical-statistical structure analysis of human striatum, pallidus and subthalamic nucleus. II. Globus pallidus. *J. Hirnforsch.* 16, 401–413.
- Tokuno, H., Inase, M., Nambu, A., Akazawa, T., Miyachi, S., Takada, M., 1999. Corticostriatal projections from distal and proximal forelimb representations of the monkey primary motor cortex. *Neurosci. Lett.* 269, 33–36.
- Tremblay, L., Filion, M., 1989. Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in intact waking monkeys. *Brain Res.* 498, 1–16.
- Tunstall, M.J., Oorschot, D.E., Kean, A., Wickens, J.R., 2002. Inhibitory interactions between spiny projection neurons in the rat striatum. *J. Neurophysiol.* 88, 1263–1269.
- Wadti, P., Dickinson, A., Schultz, W., 2001. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 412, 43–48.
- Wagner, S., Castel, M., Gainer, H., Yarom, Y., 1997. GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity. *Nature* 387, 598–603.
- Watkins, C.J.C.H., Dayan, P., 1992. Q learning. *Mach. Learn.* 8, 279–292.
- Wichmann, T., DeLong, M.R., 1996. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 751–758.
- Wichmann, T., DeLong, M.R., 2003. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 91, 9–18.
- Wichmann, T., Bergman, H., DeLong, M.R., 1994. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J. Neurophysiol.* 72, 494–506.
- Wickens, J., 1993. *A Theory of the Striatum*. Pergamon Press, Oxford.
- Wickens, J., 1997. Basal ganglia: structure and computation. *Netw. Comput. Neural Syst.* 8, R77–R109.
- Wickens, J., Oorschot, D.E., 2000. Neural dynamics and surround inhibition in the neostriatum: a possible connection. In: Miller, R., Wickens, R. (Eds.), *Brain Dynamics and the Striatum Complex*. Harwood Academic Publishers, pp. 141–149.
- Wickens, J.R., Wilson, C.J., 1998. Regulation of action-potential firing in spiny neurons of the rat neostriatum in vivo. *J. Neurophysiol.* 79, 2358–2364.
- Wickens, J.R., Begg, A.J., Arbutnot, G.W., 1996. Dopamine reverses the depression of rat corticostriatal synapses which normally follows high-frequency stimulation of cortex in vitro. *Neuroscience* 70, 1–5.
- Wilms, H., Sievers, J., Deuschl, G., 1999. Animal models of tremor. *Mov. Disord.* 14, 557–571.
- Wilson, C.J., 1993. The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Prog. Brain Res.* 99, 277–297.
- Wilson, C.J., 1995. The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons. In: Houk, J.C., Davis, J.L., Beiser, D.G. (Eds.), *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, pp. 29–50.
- Wilson, C.J., 1998. Basal ganglia. In: Shepherd, G.M. (Ed.), *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, Oxford, pp. 329–375.
- Wilson, C.J., 2000. Striatum circuitry: categorically selective, or selectively categorical? In: Miller, R., Wickens, J.R. (Eds.), *Brain Dynamics and the Striatum Complex*. Harwood, Amsterdam, pp. 289–306.
- Wilson, C.J., Groves, P.M., 1980. Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 194, 599–615.
- Wilson, C.J., Kawaguchi, Y., 1996. The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J. Neurosci.* 16, 2397–2410.
- Wilson, C.J., Groves, P.M., Kitai, S.T., Linder, J.C., 1983. Three-dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 3, 383–388.
- Wilson, C.J., Chang, H.T., Kitai, S.T., 1990. Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 10, 508–519.
- Wise, R.A., Kompre, P.P., 1989. Brain dopamine and reward. *Annu. Rev. Psychol.* 40, 191–225.
- Yelnik, J., 2002. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov. Disord.* 17 (Suppl. 3), S15–S21.
- Yelnik, J., Percheron, G., 1979. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4, 1717–1743.
- Yelnik, J., Francois, C., Percheron, G., Heyner, S., 1987. Golgi study of the primate substantia nigra. I. Quantitative morphology and typology of nigral neurons. *J. Comp. Neurol.* 265, 455–472.
- Yelnik, J., Percheron, G., Francois, C., 1984. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J. Comp. Neurol.* 227, 200–213.
- Yelnik, J., Francois, C., Tand, D., 1997. Etude tridimensionnelle des collaterales initiales des neurones du pallidum interne chez le macaque. In: *Proceedings of the Third Congress of European Neuroscience Society*, Bordeaux, p. 104.
- Yeterian, E.H., VanHoesen, G.W., 1978. Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Res.* 139, 43–63.
- Yoshida, S., Nambu, A., Jimai, K., 1993. The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkeys. *Brain Res.* 611, 170–174.
- Zheng, T., Wilson, C.J., 2002. Corticostriatal combinatorics: the implications of corticostriatal axonal arborizations. *J. Neurophysiol.* 87, 1007–1017.