

基底神经节通路功能的计算模型:重点研究功能神经解剖学

Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy

Henning Schroll^{1,2,3,4*} and Fred H. Hamker^{1,4*}

¹ Bernstein Center for Computational Neuroscience, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

² Department of Psychology, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

³ Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴ Department of Computer Science, Chemnitz University of Technology, Chemnitz, Germany

Edited by: Ahmed A. Moustafa, University of Western Sydney, Australia

Reviewed by: Ahmed A. Moustafa, University of Western Sydney, Australia
Andrea Stocco, University of Washington, USA

*Correspondence: Fred H. Hamker and Henning Schroll, Department of Computer Science, Chemnitz University of Technology, Straße der Nationen 62,

09111 Chemnitz, Germany

e-mail: fred.hamker@informatik.tu-chemnitz.de; henning.schroll@informatik.tu-chemnitz.de

(Song Jian, translate)

在过去的 15 年中, 计算模型对基底神经节的研究产生了相当大的影响。这些模型中的大多数实现了多种不同的基底神经节通路, 并假定它们具有所有不同的功能。由于现在有许多不同的模型, 要跟踪它们对通路功能的不同假设(有时只是略有不同)就变得很复杂。此外, 监督个人假设在多大程度上得到实证数据的证实或质疑, 已成为一项挑战。我们关注计算模型, 但也考虑非计算模型, 回顾了通路功能的影响概念, 并展示了它们在何种程度上相互兼容或相互矛盾。此外, 我们概述了实验性证据是如何支持或挑战特定的模型假设的, 并提出了允许相互测试假设的实验。

关键词: 多巴胺; 强化学习; 反应选择; 反应时间; 工作记忆; 门控; 刺激-响应关联

1. 引言

1.1. 基底神经节通路的概念

基底神经节 (BG) 包含多种谷氨酸和 GABA 能神经束。为什么 BG 组织如此复杂? 20 多年前发表的两个关联理论 (Albin 等人, 1989; DeLong, 1990) 提出了第一个想法: 他们提出 BG 控制皮质的兴奋和抑制, 因此需要两个不同的途径: 直接途径 (皮质→纹状体→苍白球) 被认为是促进运动皮层活动的途径, 而间接途径 (皮质→纹状体→苍白球外段→底丘脑核→苍白球内段) 被假定抑制运动皮质活动。这些概念解释了显著的 BG 运动障碍: 兴奋性直接通路的过度活动被认为会导致运动活动过度 (如亨廷顿氏病), 而抑制性间接通路的过度活动被认为会导致病理运动抑制 (如帕金森病; Albin 等人, 1989; DeLong, 1990)。受这一直观概念的启发, 以及后来发现它无法解释一些重要的实证结果 (例如, Marsden 和 Obeso, 1994), 自那时起, 修订和扩展了模型。作为这一过程的一部分, 我们提出了一种额外的、较短的间接途径 (皮质→纹状体→苍白球外段→苍白球内段) (Smith 等人, 1998), 以及一种额外的超直接途径 (皮质→底丘脑核→苍白球内段) (Nambu 等人, 2002)。如果所有这些通路都能被识别以实现不同的功能, 那么 BG 解剖的复杂性就可以被理解为保证 BG 功能的必要条件。

根据一般的理解, 直接、间接和超直接的 BG 通路将皮质输入传送到苍白球 (GPi) 和黑质网状部 (SNr), 这两个基本上类似的 BG 输出核对丘脑有抑制作

用(图1)。直接通路从皮层经由纹状体到达 GPi; 通过这条通路的信息必须首先经过谷氨酸能突触, 然后经过氨基丁酸能的突触(图1)。直接通路的皮层输入因此减少了 GPi 的激活, 而 GPi 的激活反过来又增加了丘脑和皮层的活动。短间接通路从纹状体和苍白球(GPe)穿过; 突触分别为谷氨酸、氨基丁酸能和氨基丁酸能。与此相反, 长间接通路还通过了底丘脑核(STN), 并包含一个额外的谷氨酸能突触(图1)。因此, 两个间接通路的皮层输入会增加 GPi 激活。最后, 超直接途径通过 STN 从皮层传递到 GPi, 仅包含谷氨酸能突触; 因此, 该途径的皮层输入也会增加 GPi 活性。通常假定路径以前馈方式传输信息; 现有的反馈预测(例如, 从 GPe 到纹状体或从 STN 到 GPe; 见图1)要么被认为不是这些通路的一部分, 要么被认为只是稳定信息传输所必需的。

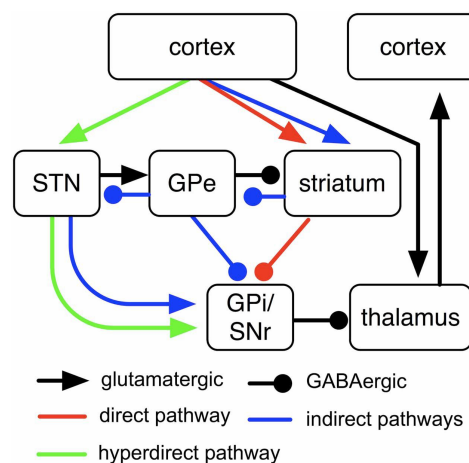


图1: 皮质-BG-丘脑纤维束的示意图及其细分为直接、间接和超直接 BG 通路(参考 Bolam 等人, 2000)。在间接途径中, 已经提出了两条途径(Smith et al., 1998), 其中一条较短的途径直接从 GPe 直接到 GPi, 另一条较长的途径额外通过 STN。

在过去的十年里, 计算模拟技术的兴起促进了模型的发展。今天, 有许多不同的模型, 其中没有一个模型能够解释所有相关的实证结果(第9节)。这些模型中的大多数假设了不同路径之间的清晰解剖分离。虽然这可能是一个简单的解释(Lévesque 和 Parent, 2005), 但生理数据证实了功能上分离通路的假设: 皮层电刺激导致 GPi 中三个不同的活动在时间上的变化, 这可以分别追溯到直接、间接和超直接通路的影响(Nambu 等人, 2000; Kita 等人, 2006; Kita 和 Kita, 2011)。即使通路不是由不同的神经元组成的, 然而, 它们似乎在功能上是分离的。

1.2. 什么要进行计算建模?

我们将回顾的大多数模型和假设不仅提供了口头和图形描述, 还提供了额外的数学(即计算)实现。这种数学实现提供了重要的优势, 包括但不限于以下方面: 它们允许计算模拟神经元之间非线性交互的影响, 而这些影响是不可能用思维来计算的。此外, 它们本质上是精确的, 因此避免了模糊假设; 如果模型的某些不同假设相互矛盾或相互作用不好, 模型将无法产生有意义的输出。最后, 计算模型产生的预测并不是来自于他们的假设。例如, 这些预测可能与特定行为任务期间的模型性能有关。然而, 需要注意的是, 计算模型往往很难直观地理解: 一组数学公式并不能从本质上揭示模型所起的作用。相反, 为了揭示这些功能, 需要进行广泛且经常迭代的模拟。因此, 为了报告和审查计算模型, 还需要用语言和图形描述模型假设和输出。然而, 这些模型可能缺乏精确性, 而且在任何情

况下都简化了模型的实际计算细节。

在 BG 功能的背景下，计算建模近年来取得了特别丰硕的成果。BG 解剖学和生理学的复杂性，鉴于它们与皮质、丘脑和其他皮质下核的大量相互作用，使它们成为一个很好的计算模型的目标。

2. 解释通路功能的解剖学和生理学限制

2.1 传入来自皮质和丘脑的通路

纹状体（是直接和间接通路的一部分）从皮层内投射的皮质细胞和皮质锥体束神经元的轴突侧支接收躯体组织输入（图 2A；Donoghue 和 Kitai, 1981；Lei 等人, 2004；Parent, 2006；Shepherd, 2013）。皮质-纹状体细胞主要位于“皮质层 V”，也位于“皮质层 II、III 和 IV”（Rosell 和 Giménez-Amaya, 1999）。直接通路的纹状体中多棘神经元（MSN）被证明主要接收来自端脑内（intratelencephalically）投射的皮质纹状体神经元的输入，而间接通路的纹状体 MSN 则接收来自皮质锥体轴突侧支的更大比例输入（Lei 等人, 2004）。因此，直接通路的输入可能主要由运动输出的效应拷贝组成，告知该通路当前启动的反应。

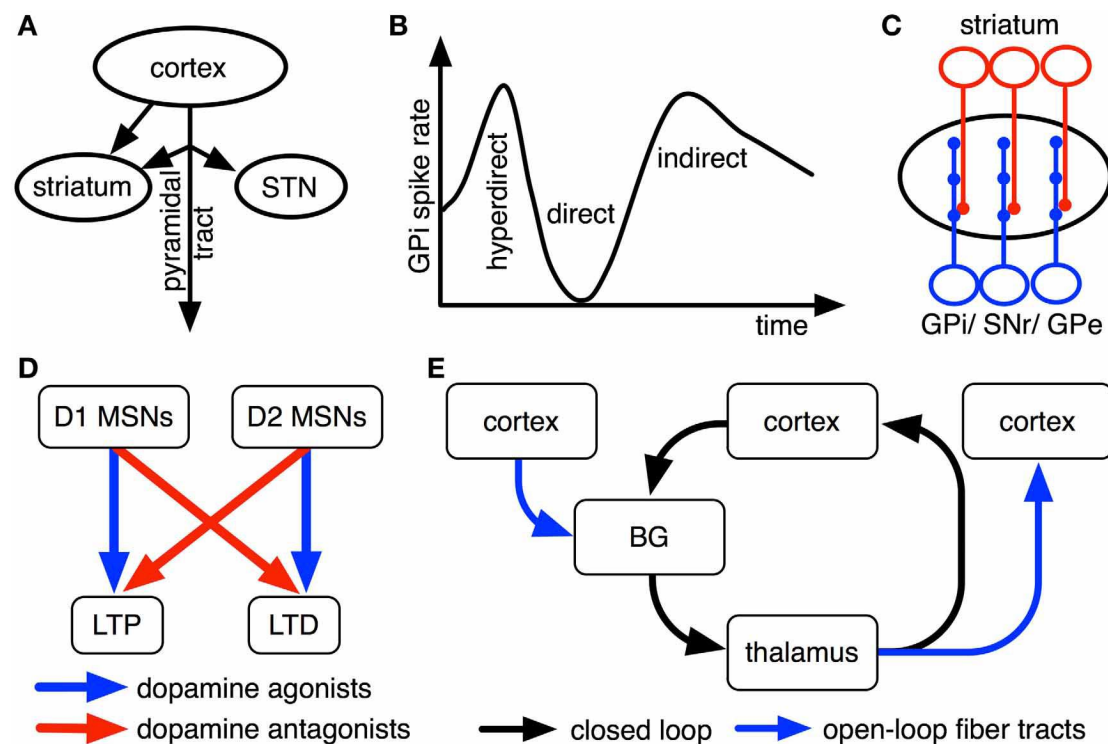


图 2: 限制对通路功能解释的经验发现。为了说明，所有的发现都以图的形式显示。(A)纹状体接收来自脑内投射的皮质神经元和皮质锥体束神经元的输入，而 STN 主要接收锥体束传入(Donoghue 和 Kitai,1981;Giuffrida 等人,1985;Lei 等人,2004;Parent 和 Parent,2006;Kita 和 Kita,2012)。(B)在皮层电刺激时，由于传导速度不同，直接、间接和超直接通路以不同的延迟影响 GPI 活性(Nambu 等人,2000;Kita 和 Kita,2012)。(C)纹状体细胞相对较小，受 GPI、SNr 和 GPe 树突的限制，而 STN 细胞相对广泛地支配这些核(Hazrati 和 Parent,1992a,b)。(D)多巴胺激动剂和拮抗剂对皮质纹状体直接通路和间接通路突触的长期可塑性具有相反的调节作用(参考 Shen 等人,2008)。(E) BG 与皮质和丘脑形成开环和闭环(参考 Alexander 等人,1986;Joel 和 Weiner, 1994;Haber,2003)。

在其 MSN 旁边，纹状体含有胆碱能和几种类型的氨基丁酸能中间神经元（Tepper, 2010）。虽然氨基丁酸能中间神经元接受广泛的皮质输入（Lapper 等人, 1992; Kawaguchi, 1993; Ramanathan 等人, 2002），但胆碱能中间神经元可能从丘脑接受比皮质更广泛的输入（Lapper 和 Bolam, 1992; Kawaguchi, 1993）。丘脑对纹状体的影响是广泛的，并且在躯体上是有组织的（Berendse 和 Groenewegen, 1990; Lanciego 等人, 2004）。

STN（产生超直接通路）接收来自前方和运动部位的躯体图组织输入（Hartmann-von Monakow 等人, 1978; Afsharpour, 1985），同样主要来自 V 层（Canteras 等人, 1990）。它的皮质传入被描述为主要来源于皮质-短脊神经束-神经元的轴突侧支（Giuffrida 等人, 1985; Kita 和 Kita, 2012），因此可能为 STN 提供运动输出的有效拷贝。已经报告（Canteras 等人, 1988）和批判（Afsharpour, 1985; Kolomets 等人, 2001）了来自感觉皮质区域的潜在输入。在任何情况下，感觉皮质可能通过长间接通路的纹状体和 GPe“多-突触”调节 STN 活性（Kolomets 等人, 2001）。与纹状体一样，STN 从丘脑接收躯体组织输入（Lanciego 等人, 2004）。

2.2.通路传导速度

运动皮层的电刺激导致 GPi 活性的三阶段变化（图 2B; Nambu 等人, 2000）。刺激初级运动皮层约 8ms 后，观察到 GPi 的快速激发，GPi 的快速兴奋在刺激后约 21ms 出现短暂抑制，平均在刺激后约 30ms 出现迟发性兴奋（Nambu 等人, 2000）。BG 核的化学阻断以及在 STN 和 GPe 中的并行记录表明，快速激发是由超直接途径、直接途径的短抑制和长间接途径的迟激发引起的（Nambu 等人, 2000; Kita 等人, 2006; Kita 和 KitA, 2011）。超直接通路的异常快速反应与 STN 神经元的独特特性有关，包括兴奋性突触后电位（EPSPs）的缓慢衰减和 EPSPs 后峰值阈值的动态降低（Farries 等人, 2010; Kita 和 Kita, 2011）。

2.3.通路输出的树状化模式

BG 通路在 GPi 中广泛存在不同的树状化，从而影响不同数量的 GPi 神经元：猴子苍白球中的纹状神经元树状化具有高度特异性（Hazrati 和 Parent, 1992b），而 STN 神经元更均匀地刺激大量苍白球细胞（Hazrati 和 Parent, 1992a,b; 图 2C）。然而，尽管它们的树形化模式不同，纹状体细胞和底丘脑细胞却聚集在苍白球内外段相同的苍白球神经元上（Hazrati 和 Parent, 1992a,c）。根据这一证据，通常认为直接途径和短间接途径会影响相对集中的苍白球表现，而超直接途径和长间接途径可能会产生相对全局的影响（参见 Mink, 1996; Nambu 等人, 2002; Brown 等人, 2004; Nambu, 2004; Frank, 2006）。

2.4.BG 通路中的多巴胺能影响

BG 通路中的突触可塑性受到多巴胺的调节（Shen 等人, 2008）：虽然多巴胺通过 D1 型多巴胺受体促进直接通路的皮质-纹状体突触的长期增强（long-term potentiation, LTP），但它通过 D2 型多巴胺受体促进间接通路的皮质-纹状体突触的长期抑郁（long-term depression, LTD）（图 2d; Shen 等人, 2008）。假设由黑质致密部（SNc）神经元发出的阶段性 BG 多巴胺信号编码奖赏预测的误差信号（Hollerman 和 Schultz, 1998）：当一只动物收到的奖赏超过根据先前的强化突发事件所能预期的奖赏时，多巴胺神经元的发放值高于低基线率；当收到的

奖励低于预期时，发放值低于该基线。这些发现启发了人们的建议，即 BG 在强化大脑的学习过程中发挥着重要作用。此外，多巴胺神经元不仅对奖励事件有反应，而且可能对显著的非奖励事件和厌恶事件也有反应（Bromberg-Martin 等人，2010）。多巴胺能对突触可塑性的影响仅在直接和间接途径的皮质-纹状体突触中得到了很好的研究（Gerfen 等人，1990；Shen 等人，2008）。相比之下，对于纹状体输出到 GPe、GPi 和 SNr，多巴胺的作用还没有得到类似的详细研究。然而，有迹象表明，多巴胺也可能调节这些核中的突触可塑性：它们都由 SNc 多巴胺神经元的轴突所支配（Cossette 等人，1999；Gauthier 等人，1999）；口服多巴胺前体左旋多巴（dopamine precursor levodopa）可调节在 SNr 中的活动依赖性突触（Prescott 等人，2009）。此外，已经证明，SNr 和脚内核（等同大鼠 GPi）主要表达 D1 多巴胺受体（Boyson 等，1986；Levey 等，1993），苍白球（等同大鼠 GPe）表达相对较高数量的 D2 受体，但可能更多的是 D1 多巴胺受体（Boyson 等人，1986；Levey 等人，1993），并且 STN 大量表达 D1 型和 D2 型受体（Flores 等人，1999）。此外，对于从 STN 到 SNr 的连接，发现 D1 受体激动剂可增加兴奋性突触后电流（EPSCs），而 D2 受体激动剂可减少兴奋性突触后电流（Ibañez-Sandoval 等人，2006）。基于这些证据，我们假设多巴胺水平的增加促进了沿着整个直接通路的 LTP（包括皮质纹状体和“纹状体-GPi”或“纹状体-SNr”突触）、沿着整个短间接通路的 LTD 和沿着整个超直接通路的 LTP（Schroll 等人，2013）。尽管该解释与现有的经验数据一致，但还没有被直接地证实。

一般认为，多巴胺对纹状体活性产生额外的短期影响，这与多巴胺对长期可塑性的影响一致：高多巴胺水平被假定为刺激直接通路的 D1-MSNs，而低多巴胺水平被假定为刺激间接途径的 D2-MSNs（例如，Wichmann 和 DeLong，1996；Frank 等人，2004；Frank，2005）。此外，假设多巴胺调节 MSN 对来自皮层的谷氨酸突触输入的敏感性，同样与 D1 和 D2-MSN 相反（Humphries 等人，2009）。根据经验，多巴胺确实被证明可以调节纹状体中的离子通道电导（Calabresi 等人，1987；Lin 等人，1996）。然而，如果多巴胺实际上自发地刺激直接和抑制间接通路，则仍有待证明（Calabresi 等人，2007）。同样，还需要明确多巴胺的自发作用在多大程度上取决于其自身的行为相关功能，或者可能只是支持多巴胺对长期可塑性的作用。Humphries 等人（2009）提供了一个关于多巴胺如何影响纹状体 MSN 膜特性的详细模型。通过已知的多巴胺对突触可塑性的影响来扩展他们的模型，并将其作为一个模块，包括在皮质-BG-丘脑环路的系统级模型中，可能有助于理解多巴胺对 BG 通路功能的复杂影响。

2.5.皮质-BG-丘脑环

如图 1 所示，BG 与皮质和丘脑环组织在一起。有人提出，单独的皮质-丘脑回路相互平行且相对独立（Alexander 等人，1986）。独立回路的数目很难估计。Alexander 等人（1986）提出存在至少五个这样的环（对应于运动、动眼神经、背外侧前额叶、外侧前额叶和前扣带回皮质）。Frank 等人（2001）后来提出，这些环中的每一个都可以再次细分为不同的子环，并估计人类额叶皮层总共包含大约 20000 个这样的环。有趣的是，独立回路的假设意味着每个 BG 通路都有一个各种不同的通道（即每个回路一个），这些通道中的每一个可能具有不同的功能（参见 Schroll 等人，2012）。因此，寻找通路功能的最高原理可能比寻找与单个环路相关的特定通路贡献更有成效。沿着这些线索，我们已经区分了开放和

封闭的皮质-BG-丘脑环（图 2E； Alexander 等人， 1986； Joel 和 Weiner， 1994； Haber， 2003）：当闭合环将皮质的特定区域连接回相同的皮质区域时，开放环将皮质的不同区域相互连接起来。环路之间的解剖学交叉已经被描述过，尤其是皮质纹状体突触（例如： Inase 等人， 1996； Takada 等人， 1998； Calzavara 等人， 2007）和皮质-丘脑突触（Darian-Smith 等人， 1999； McFarland 和 Haber， 2002）。BG 通路在开环中的功能可能与在闭环中的功能完全不同。特别是，闭合回路对于信息的维护来说是很好的，而开放回路可能促进信息在皮质区域之间的传播（Schroll 等人， 2012； Trapp 等人， 2012）。对于开放环路，已经提出了信息流的层次结构，有利于通过认知将信息从动机传递到运动循环，反之亦然（Haber， 2003）。

3. 基底神经节功能贡献假说

上述证据限制了可能的关于通路功能的假设的自由度，但仍有很多解释说明的自由。在回顾个别路径的假设贡献之前，我们将概述 BG 作为一个整体的拟议功能。

3.1. 选择机制

BG 被假设对运动反应的选择有贡献（例如， Mink， 1996； Hikosaka 等人， 2000； Gurney 等人， 2001a,b； Frank 等人， 2004； Nambu， 2004； Ashby 等人， 2007； Schroll 等人， 2012）。考虑到上下文相关的选择，它们还被假定在刺激表示和响应表示之间建立和维护关联（图 3A； 例如： Reading 等人， 1991； Packard 和 Knowlton， 2002）。根据这些假设，患有 BG 障碍（即帕金森氏病和亨廷顿病）的患者在反应选择方面受损（Lawrence 等人， 1999； Wylie 等人， 2009），纹状体损伤导致获得“刺激-响应”规则的受损（例如， Reading 等人， 1991； El Massioui 等人， 2007）。最近，BG 被报道特别参与刺激-响应关联的学习，而它们对习惯性刺激-响应行为的执行可能不那么重要（Antzoulatos 和 Miller， 2011； Waldschmidt 和 Ashby， 2011）。

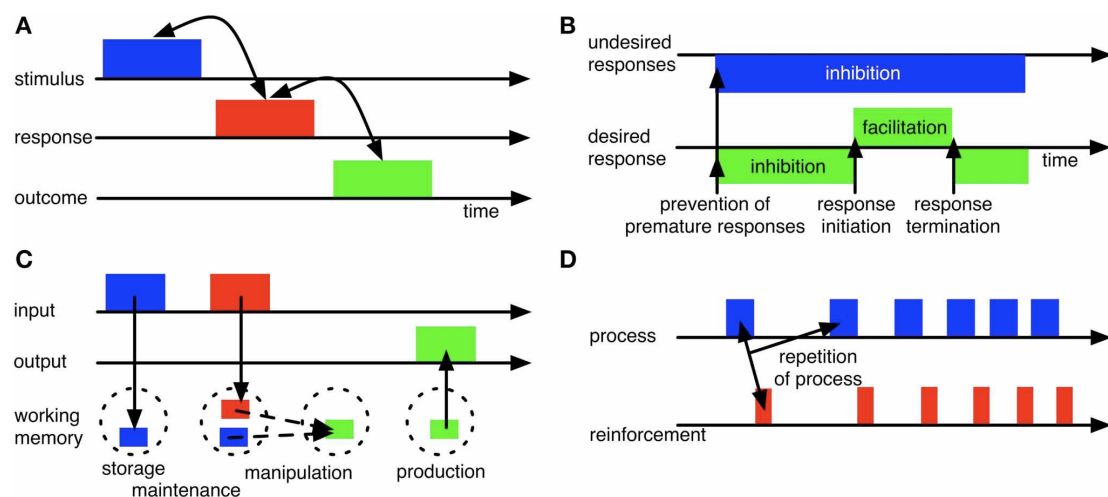


图 3: BG 功能的一些有影响的概念。(A) BG 可能建立并维持刺激与反应之间的联系（甚至在刺激、反应和结果之间； Redgrave 和 Gurney,2006），以允许基于背景事件的反应选择。(B) BG 可通过为运动提供启动和终止信号（Nambu,2004）和抑制过早反应（Frank,2006）来促进运动计时。(C) BG 可能有助于工作记忆功能，包括信息进入工作记忆的门控（Gruber 等人,2006;O’ Reilly 和 Frank,2006）、工作记忆维护（Schroll 等人,2012）和工作记忆信息的产生（Schroll 等人,2012）。(D)

BG 可能有助于强化学习过程，包括但不限于基于奖励的学习，以便重复那些导致强化的过程或行动（例如，Houk 等人,1995;Berns 和 Sejnowski,1998;Surietal,2001）。

在对选择假说的概括中，BG 被提议基于任何其他表征的激活来选择任何皮质表征（而不仅仅是运动过程），包括内部认知和情感状态（Trapp 等人，2012）。在另一个概括中，BG 被假定不仅在刺激和反应之间建立联系，而且在刺激、反应和结果之间建立联系（图 3A；Redgrave 和 Gurney，2006）。

3.2.序列的性能

基于 BG 编码刺激-响应关联的思想（章节 3.1），他们被假设通过将每一个单独的反应与其对应的前一个相连接来建立和执行运动过程的序列（Berns 和 Sejnowski，1998；Nakahara 等人，2001）。根据这个假设，BG 以刺激-响应的方式将一个序列的不同元素连接起来，这样每个执行的序列的“反应”就可以作为后续反应的“刺激”。因此，BG 不包含每个序列的单个“整体”表示，而是包含其后续元素之间的单个关联数组。

BG 参与序列学习和执行的证据已经在哺乳动物的梳理（如 Berridge 和 Whishaw，1992）、鸣禽的鸣叫（如 Brainard 和 Doupe，2000；Kao 等人，2005；Olveczky 等人，2005）和人类的感觉运动产生（Doyon 等人，1997；Boecker 等人，1998），提供了证据。

3.3.启动和终止响应

BG 被假设为运动响应提供起始和终止信号（图 3B；Nambu，2004）。根据这一假设，皮质向不同的 BG 通路发送一系列的“推论信号（corollary signals）”，分别确保周围抑制（过早）反应，反应开始和反应终止。根据 Nambu（2004）的假设，BG 根据大脑皮层的“推论输入信号”来决定已经选择的反应的时间（参见 Mink，1996）；然而，Nambu（2004）没有建立计算模型；我们不知道有任何这样的模型实现 BG 在连接 BG 和初级运动皮质（M1）的回路中对运动反应的启动和终止做出贡献。

Nambu（2004）的概念受到 BG 通路不同传导速度证据的启发，如第 2.2 节：皮质刺激首先导致兴奋，然后抑制，最后再次激发 GPi。假设这三个阶段分别对应于抑制（过早）反应、反应开始和反应终止（Nambu，2004）。然而，路径传导速度本身并不能证明 Nambu（2004）的假设：传导速度的差别很小，而且也相对不灵活；它们不能解释响应时间如何适应不同的环境。此外，通路不仅具有不同的传导速度，而且接收可能在不同时间设置的不同输入（第 2.1 节）。这些不同的输入集合对通路输出的延迟可能比通路的传导速度更为决定性。根据这一推论，Nambu（2004）假设通路需要来自皮层的暂时性不同的“推论输入”来正确地启动和终止反应。

3.4.工作记忆门控和维护

在认知领域，BG 被假设为控制工作记忆过程（图 3C）。根据一项提议（O'Reilly 和 Frank，2006），它们守护着工作记忆的大门，从而决定哪些刺激将被维持。根据这个建议，学习哪些刺激最初需要对工作记忆内容进行随机门控。根据另一项建议（Schroll 等人，2012），BGBG 是工作记忆维持系统的一部分，允许皮质-BG-丘脑回路中信息的混响。在这里，假设 BG 同时决定哪些信息进入

工作内存，并对它们的实际维护作出贡献。该模型不需要一开始随机选择工作记忆内容，而是依赖于学习复杂的工作记忆范例。有充分的证据表明 BG 参与工作记忆任务，两者都来自人类（Lewis 等人，2004；Alberts 等人，2008；Hershey 等人，2008；Moustafa 等人，2008b；Landau 等人，2009）也来自动物受试者（Levy 等人，1997）。然而，这两种假设之间的经验差异尚不可能，这将在第 4.5 节中概述。

3.5.降维

BG 被提议通过降低皮质信息的维度来建立对相关（显著）信息的关注（Bar-Gad 等人，2000）。基于多巴胺能增强信号，假设 BG 学习信息的有效压缩，使其近似重构成为可能。根据经验数据（Nelson 等人，1992；Nini 等人，1995；Bar-Gad 等人，2000）的模型预测，神经元活动的相关性从皮质到苍白球呈下降趋势。这可能也解释了为什么大脑皮层比纹状体含有更多的神经元，而纹状体又比 GPi/SNr 含有更多的神经元（Oorschot，1996）。

3.6.强化学习

大多数计算模型假定 BG 路径有助于强化学习（例如：Berns 和 Sejnowski，1998；Brown 等人，2004；Frank，2006；O'Reilly 和 Frank，2006；Ashby 等人，2007；Stocco 等人，2010；Schroll 等人，2012）。根据这一假设，BG 适应行为的方式使强化最小化（图 3D）。具体来说，它们被假定为促进重复这些行为、情感和认知过程，从而导致强化。

在“强化学习”这一总称下，人们建议 BG 从意想不到的奖励（例如，Suri 等人，2001；Brown 等人，2004；Ashby 等人，2007；Vitay 和 Hamker，2010）、惩罚（例如，Frank 等人，2004）以及通常从意想不到的感官事件（Redgrave 和 Gurney，2006）中学习。后一种概括意味着即使没有奖励，BG 也可以学习刺激、行动和结果之间的任何新的联系。通过这种机制，动物和人类可能会学习到与未来取得积极成果相关的突发事件：例如，他们可能会发现，一个特定的行为会导致获得一个安全的睡觉的地方，即使是在当前觅食的时候（参见 Redgrave 和 Gurney，2006）。

强化学习假设基于以下条件：奖励预测的阶段多巴胺信号编码误差信号（Hollerm 和 shultz，1998）和其他重要的未预料的事件（例如 Horvitz 等人，1997；Rebec，1998），其中事件的价值和重要性可能由不同的多巴胺系统发出信号（Bromberg-Martin 等人，2010）。该假设进一步基于多巴胺调节 BG 突触可塑性的证据（Shen 等人，2008）。然而，突触可塑性只对皮质纹状体集束的研究。因此，一些计算模型将多巴胺调制的学习过程限制在这些皮质纹状体中（例如：Brown 等人，2004；Ashby 等人，2007；Guthrie 等人，2009；Moustafa 和 Gluck，2011），而其他更大胆的假设它们发生在部分 BG 路径的更广泛的范围内（例如：Vitay 和 Hamker，2010；Schroll 等人，2012）。在强化学习假说的一个特别强的版本中，BG 避免将处理作为一个特定的功能进行自动化，即，在通过增强可靠地学习该功能后（Ashby 等人，2007）。猴子的单细胞数据（Antzolatou 和 Miller，2011）和人类的功能成像数据（Waldschmidt 和 Ashby，2011）证实了这一假设。相反，自动功能被认为依赖于皮质-皮质或皮质-丘脑-皮质连接（Ashby 等人，2007；Schroll 等人，2013）。这些连接可能允许更快的信息传递，因为与通过

BG 的路径相比，突触接触更少，因此可能解释自动化任务中反应时间的减少（Ashby 等人，2007）。

强化学习假设是一个景深视角，与第 3.1 节至第 3.5 节中概述的任何假设完全兼容，因为它指的是 BG 路径如何到达特定功能，而不是该功能是什么。事实上，第 3.1 节至第 3.5 节中的所有假设都是正确的，因为 BG 可能会灵活地学习如何准确地建立那些在给定学习背景下产生增强效果的功能。BG 参与强化学习的实验性证据对动物（如 Featherstone 和 McDonald，2004；El Massioui 等人，2007；Antzoulatos 和 Miller，2011）和人类（如 Frank 等人，2004；Tanaka et al，2004；Schönberg 等人，2007；Moustafa 等人，2008a）都是广泛的。由于这些过程的迭代性，计算模型特别适合于形式化（然后模拟）强化学习过程。

4. 直接路径的被建议的功能

第 2.3 节和第 2.4 节概述了直接通路的功能，直接通路促进皮质活动，多巴胺增强了它，其树状化集中而不是分散。在以下第 4.1 节至第 4.6 节中，我们将回顾直接通路和被建议的功能。第 5 节和第 6 节将涵盖间接和超直接通路和被建议的功能。为了提供一个快速的概述，表 1 总结了哪些模型解释了 BG 解剖的哪些方面。

表 1: 模型特征和焦点概述。

	A	B			C					
		B1	B2	B3	C1	C2	C3	C4	C5	C6
(1)	×	√	×	×	×	×	√	×	√	×
(2)	×	√	×	×	×	×	√	×	√	×
(3)	×	√	×	√	√	√	√	×	√	√
(4)	√	×	×	√	×	√	√	×	×	×
(5)	√	√	×	√	×	√	√	×	√	×
(6)	√	√	×	×	×	√	n/a	n/a	n/a	n/a
(7)	×	√	×	×	√	×	√	×	√	√
(8)	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√
(9)	√	×	√	√	√	×	√	×	×	×
(10)	√	×	√	√	×	√	√	√	×	×
(11)	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√
(12)	√	√	×	√	×	√	√	×	×	×
(13)	√	√	×	√	×	√	√	√	×	√
(14)	√	√	√	√	√	√	√	×	×	√
(15)	√	√	×	√	√	√	√	×	×	√
(16)	√	√	×	√	×	√	√	√	×	√

(1)Albin et al., 1989 ;(2)DeLong, 1990 ;(3)Mink, 1996 ;(4)Bar-Gad et al., 2000 ;(5)Suri et al., 2001 ;(6)Gurney et al., 2001a; Humphries et al., 2006 ;(7) Nambu, 2004 ;(8)Brown et al., 2004 ;(9)Ashby et al., 2005 ;(10)O’ Reilly and Frank, 2006 ;(11)Frank, 2006; Wiecki and Frank, 2013 ;(12)Ashby et al., 2007 ; (13)Stocco et al., 2010 ;(14)Schroll et al., 2012 ;(15)Chersi et al., 2013 ;(16)Schroll et al., 2013 .

A: 作者是否提供了计算实现; B: 作者的实施角度 (B1: BG 运动功能、B2: BG 的工作记忆功能、B3: 可塑性) ; C: 作者提供的功能解释 (C1: 闭环路、C2: 开环路、C3: 直接途径、C4: 短直接路径、C5: 长直接路径、C6: 超直接路径)

模型在表达假设的解剖结构上有所不同。该表对不同模型的特性和焦点进行了概述。

4.1.全局运动促进

早期非计算模型（Albin 等人，1989；DeLong，1990）以及最近的 BG 路径计算模型（Stocco 等人，2010）提出，直接路径非特定地促进运动活动。事实上，已经证实，刺激直接途径的纹状体 MSN 会增加小鼠的运动（Kravitz 等人，2010）。然而，如果这是一种（相对的）非特殊效应，则仍需说明。GPi 中纹状体 MSN 相对稀疏的树状化现象直观地挑战了“全局-促进”假说，稀疏程度还不能用功能性术语解释，因此无法证明这一假说。

4.2 特定运动促进

Mink（1996）提出，直接路径专门促进所需的反应（而不是运动本身）。因此，这一假设直接与第 4.1 节中概述的“全局-促进”假设相矛盾。最近的计算模型大多遵循 Mink（1996）的建议（例如：Gurney 等人，2001a,b；Suri 等人，2001；Brown 等人，2004；Frank，2005；Ashby 等人，2007；Schroll 等人，2012），并将其应用于认知操作（例如，O'Reilly 和 Frank，2006；Schroll 等人，2012）。由于平行皮质-BG-丘脑环路的数量众多（第 2.5 节），因此，似乎确实存在直接通路的不同通道可能同时促进不同类型的表现（Schroll 等人，2012）。大多数计算模型还假设，直接通路学习促进基于奖励的特定皮质表现（例如，Suri 等人，2001；Brown 等人，2004；Frank，2005；Ashby 等人，2007；Schroll 等人，2012）。我们不知道任何有利于“特定-促进”假设优于“全局-促进”假设的经验数据，反之亦然。

4.3.刺激-响应映射

直接通路被假设为只有在特定的刺激情境下才会促进特定的运动过程（例如：Brown 等人，2004；Ashby 等人，2007；Vitay 和 Hamker，2010；Schroll 等人，2012）。这一假说是第 4.2 节中所概述的“特定-促进”假说的一个更具体的版本。该研究表明，直接通路将特定的刺激表征与特定的反应表征（即，运动过程）连接起来，然后只有当相应的刺激表现形式是活跃的，才会促进特定的运动过程。刺激-响应假说依赖于开放的皮质-BG-丘脑环路的存在，该环路将参与刺激处理的皮质区域与参与运动反应的区域连接起来。事实上，已经报道了从初级体感和初级运动皮质接收输入的纹状体区域（Flaherty 和 Graybiel，1993）。然而，尽管高阶视觉皮质和高阶听觉皮质都会投射到纹状体，但尚未有明确的证据表明，连接视觉或听觉皮质和初级运动皮质的皮质-BG-丘脑回路是开放的（LeDoux 等人，1991；Bordi 和 Ledoux，1992；Baizer 等人，1993）。

在“刺激-响应”假说的概括中，内部状态（如情绪、心理图像或抽象认知概念）也可以作为“刺激-响应”关联的刺激物。在更广泛的概括中，直接通路可以连接任何两种皮质表征（参见 Trapp 等人，2012），从情绪到动机、认知和前运动区域，再到运动区域（Haber，2003）。

Ashby 和 Crossley（2011）提出纹状体胆碱能神经元参与刺激反应关联的建立。他们认为，在没有刺激输入的情况下，这些中间神经元强直抑制直接通路的纹状体 MSNs，而直接通路诱导的反应激活需要刺激条件下的抑制释放。

4.4.响应的时间精确启动

Nambu（2004）假设直接通路决定了特定响应开始的时间点。根据他的概念，

大脑皮层选择适当的反应，然后首先向超直接通路发送一个推论信号，而超直接通路在全局范围内抑制所有的运动过程。随后，直接通路的第二个推论信号在适当的时间点启动特定的运动响应。这“响应-启动”假说，在其核心，兼容“特定-促进”假说（4.2 节）和“刺激-响应”假说（4.3 节）：直接途径很可能选择合适的响应（可能基于刺激输入），并且确定他们启动的确切时间。然而，这些假设的具体情况是不相容的：根据 Nambu（2004），皮质决定响应，当它是直接途径并且根据其他两个建议进行它的具体连接。

“响应-启动”假说的实验性证据来自帕金森病患者，一种 BG 障碍伴随直接通路激活减少（但也伴随着间接通路激活增加；Kravitz 等人，2010；Kita 和 Kita，2011）：根据“响应-启动”假说的预测，帕金森病患者启动运动受损（Bloxham 等人，1984；Carli 等人，1985；Hikosaka 等人，1993），不能完成完整的动作（Carli 等人，1985）或执行预编的动作（Bloxham 等人，1984）。

事实上，“响应-启动”假说以及第 4.1 节至第 4.3 节中概述的任何假说都受到了挑战，因为有报道称，BG 的激活主要发生在明显的反应可见之后（例如：Aldridge 等人，1980；Jaeger 等，1995）。然而，有些 BG 神经元在肌电图（EMG）出现前就开始活跃（Jaeger 等人，1995），而有关延迟 BG 活动的报道可能来自相关的具体研究设计：在这些研究中，在记录 BG 之前，对运动反应进行了长时间的训练。然而，最近的证据表明，只有在学习新的反应模式时，BG 才能在启动反应中发挥重要作用（Antzoulatos 和 Miller，2011；Waldschmidt 和 Ashby，2011）。

4.5. 工作记忆和维持

直接通路在工作记忆功能中起着重要作用。特别是，有人建议将信息输入工作记忆（Gruber 等人，2006；O'Reilly 和 Frank，2006），但也有助于工作记忆的维持（Ashby 等人，2005；Schroll 等人，2012）。根据前面的假设，直接通路是将信息输入 PFC 所必需的，在那里，信息被保持独立于直接通路的活动。相反，根据后一种假设，维持工作记忆内容需要皮质-丘脑回路中的活动反射，明确涉及直接通路。实验性证据并不明显支持一种解释胜过另一种。前者预测的是工作记忆内容被控制时的阶段性间接通路活动，而后者预测的是工作记忆任务延迟期间的持续活动。支持后一种假说的是，有一部分纹状体神经元在空间延迟反应任务和延迟眼动任务的延迟期间表现出持续的活动（Cromwell 和 Schultz，2003）。然而，在功能性磁共振成像（fMRI）研究中，有利于先前的假设，纹状体尾状核在工作记忆操作期间比工作记忆维持期间更活跃（Lewis 等人，2004）。

4.6. 降维

直接途径已被提议执行第 3.5 节中概述的降维过程。没有其他 BG 通路参与这一过程。

5. 长间接通路和短间接通路拟议功能

已经描述了两种间接的途径，它们都抑制了皮质活动（图 1）：短途径从 GPe 直接传递到 GPi，并且在那里很少有树状化，而较长的途径从 GPe 传递到 STN，然后从 STN 进一步传递到 GPi，在那里树状化非常丰富（第 2.3 节）。高多巴胺水平促进皮质纹状体突触中属于这些间接通路的 LTD，而低多巴胺水平促

进 LTP（第 2.4 节）。由于大多数模型只实现了两种间接途径中的一种，它们的解释可能并不针对所包含的特定途径。然而，为了强调一个经常被忽视的事实，即这些通路可能建立完全不同的功能，我们仍然明确区分了这两条通路。

5.1. 运动过程的整体抑制（长间接通路）

在早期的非计算模型中，长间接通路被假定为全局抑制运动行为（Albin 等人，1989；DeLong，1990）。这一假设与 2.3 节中概述的长间接通路对 GPi 的相对全局影响相一致。这一假说的功能性证据来自于光遗传学研究，在该研究中，对间接通路纹状体 MSNs 的刺激导致运动启动减少和运动迟缓增加（Kravitz 等人，2010）。然而，本研究并没有区分长间接通路和短间接通路。此外，间接通路的纹状体 MSNs 受到相对全局的刺激，即使长间接通路不像假设的那样具有全局作用，也可能对行为产生全局影响。

5.2. 特定运动过程的抑制（短间接通路）

基于其稀疏的树状化，短间接通路被认为可以抑制特定的运动过程（Brown 等人，2004；Frank 等人，2004；Frank，2005；Schroll 等人，2013）。更具体地说，有人假设，学习这种抑制是基于不利的结果，包括预期奖励的缺失（如：Brown 等人，2004；Schroll 等人，2013）和厌恶事件（Frank 等人，2004）。这些不良结果的发生与运动项目的抑制之间的事件链被认为是这样的：不良结果导致 BG 多巴胺水平阶段性降低，然后激活短间接通路抑制导致不良结果的反应。从经验上看，多巴胺的阶段性减少确实被证明可以增强间接通路的皮质纹状体突触（Shen 等人，2008）。此外，确实有研究表明，预期奖励的缺失会导致多巴胺活性的阶段性降低（Hollerman 和 Schultz，1998）；因此，短间接通路抑制基于预期回报缺失的反应似乎是合理的。然而，厌恶事件的后果可能更为复杂：尽管一些 SNc 神经元确实在厌恶事件后变得不那么活跃，但其他神经元的活动却增加了（Matsumoto 和 Hikosaka，2009）。就 SNc 神经元对奖励缺失和厌恶事件的反应不同而言，短期间接通路是否也会抑制基于厌恶事件的反应仍是一个猜测。为了支持这种效果，在转基因小鼠中阻断间接通路（但不是直接通路）已被证明会导致避免受损的冲击（Hikida 等人，2010）。此外，Frank 等人（2004）表明帕金森病患者（遭受多巴胺损失）从消极而非积极的结果中比健康对照组学得更好（但参见 Shiner 等人，2012，对他们的结论的挑战）。因此，短间接通路可以很好地基于奖励的缺失和厌恶事件来学习抑制运动过程。

预期奖励的缺失主要发生在逆转学习和消退过程中（例如：当预期的刺激反应奖励关联不再有效时）。因此，在 Schroll 等人（2013）的模型中，短间接通路抑制特定的反应，特别是在逆转学习。药理研究确实表明 D2 受体激动剂（主要针对间接途径；参考第 2.4 节）削弱人类的逆向学习（Mehta 等人，2001）。此外，在非人类灵长类动物中，D2 型受体拮抗剂（但不是 D1 型拮抗剂）会导致反向学习障碍（Lee 等人，2007）。通过假设 D2 受体激动剂和 D2 拮抗剂渲染 D2 受体对生理产生多巴胺信号阶段性的变化，这些发现符合 Schroll 等人，（2013）的假设：根据他们的模型，抑制之前正确的反应在逆转学习需要“任务相关”，阶段释放的多巴胺 D2 受体后遗漏的预期回报。D2 激动剂和 D2 拮抗剂均可被认为破坏这种与任务相关的解结合。然而，上述研究均未区分间接通路的长路径和短路径。因此，在多大程度上确实是短路径抑制了反向学习过程中的特定反应，还有待确定。

5.3.已执行响应的终止（长间接通路）

考虑到长间接通路的传导速度相对较慢（第 2.2 节），该通路被假设为为运动执行提供终止信号（Nambu, 2004）。与这一假设一致，GPI 细胞对皮质刺激的反应表现出活动的三阶段性：通过超直接通路的早期兴奋随后通过直接通路短暂抑制，通过长间接通路的晚期兴奋（图 2B）。根据终止假说，晚期兴奋终止了通过中间抑制启动的运动响应。考虑到长间接通路对 GPI 的影响相对较广（第 2.3 节），我们假设所提出的终止信号在全局范围内的作用相对较强（Nambu, 2004）。

“全局-响应-终止”假说与长间接通路在全局抑制响应的假说非常一致（第 5.1 节）。然而，响应终止需要延迟抑制，以便可以首先启动响应。

我们不知道任何有关长间接途径的终止功能的直接的功能证据。

5.4.选定计划的推迟（短间接途径）

Brown 等人（2004）认为，短间接通路将特定被选中的反应的执行推迟到适当的时候。这一假说是第 5.2 节中关于时间维度的特定抑制假说的扩展。响应延迟被认为是短间接通路的内在功能，但需要从预期奖励的缺失中学习。换句话说，默认情况是不推迟选择的计划。然而，如果通过直接途径过早释放反应导致奖赏缺失，短间接途径学会抑制这种反应（Brown 等人，2004）。根据该模型，通过将延迟与延迟期间可能出现的任何刺激输入相关联，在基于背景事件的方法中学习响应延迟。假设丘脑-纹状体对短间接通路的反馈，告知短间接通路在奖励缺失前选择了哪一种响应，从而确切地抑制这种响应。我们不知道有任何实证证据可以证实“延迟假设”。

5.5.竞争运动过程的“周围-抑制”

这两种间接途径都被假设为在运动响应过程中对不想要的运动过程建立周围抑制（Mink, 1996; Stocco 等人，2010）。Mink（1996）提出了 STN 在这方面的一个特殊作用，因此指的是长间接通路（也指今天所说的超直接通路）。相反，Stocco 等人（2010）提出间接通路的短路径参与其中。Mink（1996）和 Stocco 等人（2010）都没有假设过被抑制的竞争性运动过程的空间可能有多大（即如果其他所有的运动项目都受到限制，或者只有一群实力特别强的竞争对手）。因此，对于短路线还是长路线的参与更现实，树状化模式并没有提供任何一致的线索。然而，作为对这两种假说的挑战，多巴胺对间接通路皮质纹状体 MSNs 长期可塑性的影响与直接通路皮质纹状体 MSNs 的长期可塑性正好相反（第 2.4 节；Shen 等人，2008）。因此，当多巴胺增强了通过直接途径促进反应时，其竞争对手的“周围-抑制”作用可能也不会增强；除非以中枢为靶点的多巴胺神经元活动增加，而以周围为靶点的多巴胺神经元活动可能同时减少，否则“中心-促进”和“周围-抑制”不能同时建立。由于这种效应尚未被报道，超直接途径可能比任何间接途径更适合作为“周围-抑制”的候选途径（参见第 6.4 节）。

5.6.控制系统

BG 纤维束具有挑战性的细分成直接、间接和超直接通路，BG 被提议由一个选择路径组成，包含本综述中所称的直接和超直接路径，以及一个控制路径，模糊地包含了本文所谓的长路径和短路径（Gurney 等人，2001a,b; Humphries

等人, 2006)。更具体地说, 控制通路被认为是由完整的短间接通路、通向 STN 的长间接通路和一条从皮质经 STN 到达 GPe 的附加通路组成 (Gurney 等人, 2001a)。Gurney 等人 (2001a,b) 认为, 控制通路本身没有可分离的功能, 而是在选择反应时支持直接和超直接通路。在其功能当中, 该控制通路被假设为调节 STN 的活性量 (从而也在 GPi 中): 根据模型、运动选择要求全局运动抑制的数量既不会非常大, 以至于它通过纹状体否决任何特定运动过程的促进, 也不会很小, 以至于同时选择多个响应。通过调节 STN 细胞的活性, 从而调节整体运动抑制的量, 控制通路确保了兴奋和抑制之间的适当平衡, 既不会同时释放过多的响应, 也不会同时释放过少的响应。

类似的概念基于本综述中指定的直接和长期间接路径的体系结构 (参考图 1): 在 Suri 等人 (2001) 的模型中, 长间接途径是假设全局增加运动抑制, 因此只有直接通路的显著贡献才会导致皮层激活, 而不显著的直接通路效应将被抑制。

5.7. 关闭工作记忆之门 (短间接通路)

关于工作记忆, 有人提出了短间接通路来防止信息进入工作记忆存储系统 (O'Reilly 和 Frank, 2006)。根据这一假设, 短间接通路和直接通路以“推挽”的方式相互对立 (第 7.1 节), 分别禁止或允许信息进入工作记忆的门控。该假说在结构上与短间接通路抑制特定运动过程 (门控) 的观点相似, 因此也与之兼容 (第 5.2 节); 这些功能可以通过不同的皮质-BG-丘脑环路来实现。虽然有证据表明 BG 参与工作记忆功能 (Levy 等人, 1997; Lewis 等人, 2004; Landau 等人, 2009), 据我们所知, O'Reilly 和 Frank (2006) 提出的短间接通路的具体门控功能没有数据。

6. 超直接通路的拟议功能

如第 2.2 节和第 2.3 节所述, 超直接路径的功能被提出, 超直接路径相对快速且相对全局地激发 GPi。它的大部分输入来源于锥体束神经元的轴突侧支 (第 2.1 节), 而这个路径中的突触可塑性还不太清楚 (第 2.4 节)。

6.1. 预防过早响应

基于其对 GPi 的快速且相对全局性的影响, 超直接通路被提出用于在反应选择完成之前在全局范围内预防过早反应 (Frank, 2006; Stocco 等人, 2010)。沿着这些思路, 超直接通路被预测在广泛反应冲突发生的情况下尤其重要 (Frank, 2006; Frank 等人, 2007), 即, 当多个相互竞争的运动过程同时活跃在运动前皮层时。在高冲突和低冲突的选择过程中, STN 活动的记录被用来研究这一预测。一个典型的范例开始于几个训练试验, 在这些试验中, 受试者被呈现成对的刺激 (例如: A-B 或 C-D), 并且必须从每对刺激中选择一个。每个刺激都与试验中固定的奖励概率相关 (例如: A:20%; B:80%; C:30%; D:70%)。

在被告知要最大化奖励的情况下, 受试者应该学会从每对刺激中选择能提供更好平均结果的刺激 (即, 在我们的例子中, 分别为 B 和 D)。在随后的测试试验中, 对数据对进行洗牌, 使高冲突数据对 (如 B-D) 和低冲突数据对 (如 A-D) 可能出现。利用这一任务, 研究表明, 在高反应冲突下, 接受 STN 深部脑刺激 (DBS) 的人类患者 (其抑制了 STN 中的尖峰活动, Gradinaru 等人, 2009,

从而消除了该核中与任务相关的信息处理)的决策比未接受深部脑刺激患者更快 (Frank 等人, 2007)。此外, DBS 电极的颅内脑电图记录揭示了高冲突和低冲突试验中 STN 振荡活性的差异 (Cavanagh 等人, 2011), 因此认为 STN 对冲突处理有贡献, 这与 Frank 等人 (2007) 的预测一致。

6.2.在执行之前停止准备好的响应

同样的, 当反应执行前出现停止信号时, 超直接通路被假设为全局抑制准备好的响应 (Aron 和 Poldrack, 2006; Aron, 2011; Wiecki 和 Frank, 2013)。这一假设完全符合第 6.1 节中概述的过早响应抑制假设; 根据背景事件的需要, 超直接途径可以在这两种功能之间灵活切换。这两种功能都需要对运动过程进行快速和全局抑制, 这将很好地适应超直接通路的快速传导速度及其对 GPi 的相对全局影响。事实上, 不仅是“过早-响应-抑制”假说, 而且“停止假说”也得到了实验性证据证实: 在一项 fMRI 研究中, STN (是超直接途径的一部分, 也是长间接途径的一部分) 在停止试验中对人类的作用比在执行“停止信号任务”的试验时更为活跃。(Aron 和 Poldrack, 2006)。在同一项研究中, 在一个“停止提示”(即快速“停止信号”反应时间, SSRT) 后, STN 在反应快速抑制的受试者中比在反应缓慢抑制的受试者中更为活跃。相反, 另一项 fMRI 研究表明, 快速抑制受试者的 STN 活性低于缓慢抑制受试者 (Ray Li 等人, 2008)。作为对停止信号假设的挑战, PD 患者 (其 STN 活性增加; Kreiss 等人, 1997; Huang 等人, 2007) 在“停止信号任务”中表现出对反应的缓慢 (而不是更快) 抑制 (Gauggel 等人, 2004)。

6.3.BG 对允许自顶向下控制的失活

超直接通路被假设为抑制 BG 对运动皮层的影响, 从而允许自上而下的 PFC 控制运动皮层活动 (Chersi 等人, 2013)。根据这一假设, PFC 对超直接通路的输入通过抑制中间神经元将所有 GPi/SNr 神经元的活性降低到类似水平, 从而推翻了直接通路引起的任何反应激活效应, 并阻止任务相关 BG 输出 (Chersi 等人, 2013)。然后, PFC 可能控制运动皮层活动本身。通过提出全局超直接途径否决直接途径的任何影响, 失活假设与“过早-响应-抑制”假设 (第 6.1 节) 和反应停止假设 (第 6.2 节) 具有共同假设。然而, 失活假设规定, 超直接途径降低了 BG 输出核的活性 (通过抑制性中间神经元; Chersi 等人, 2013), 而其他两个假设假定其增加了这些核的激发。由于已知超直接途径对 GPi/SNr 的主要影响是兴奋性的 (参见图 1), 因此我们不认为失活假设在这方面特别可信。然而, 它的核心可能仍然是正确的: 全局 GPi 发放的增加可能会使 BG 失效, 从而允许自顶向下的控制。

6.4.竞争性运动过程的“周围抑制”

就像间接通路 (第 5.5 节) 一样, 超直接通路被假设为在反应过程中建立对不想要的运动过程的周围抑制 (Gurney 等人, 2001a; Nambu, 2004; Humphries 等人, 2006; Schroll 等人, 2013)。这个假说有两个版本: 这一假设存在两种版本: 根据第一种说法, 超直接途径仅抑制那些与所需反应竞争执行的反应, 而不是通过直接途径促进的所需反应本身 (Schroll 等人, 2013)。根据第二种版本, 超直接通路在全局范围内抑制所有运动过程, 包括所需的运动过程, 其区别仅在于其通过直接通路的额外激活 (Gurney 等人, 2001a; Nambu, 2004; Humphries

等人, 2006)。

这两种假设都很好地反映了直接和超直接途径的不同树状化模式, 它们分别被发现是稀疏和丰富的(第 2.3 节)。我们不知道有任何实证研究, 研究严格的“周围抑制”假说与更具体的周围抑制假说。

6.5. 工作记忆更新

假设超直接途径从工作记忆中清除信息, 从而允许更新工作记忆内容 (Schroll 等人, 2012)。根据这一假设, 超直接通路打破了皮质-BG-丘脑回路 (假定为工作记忆维持的神经元基础, 第 4.5 节) 中活动的混响。这一假设的实验性证据还相当不明确: 帕金森病患者 STN 的 DBS (假设其抑制了该核的尖峰活动; Gradinaru 等人, 2009) 在空间延迟反应任务中损害了工作记忆性能 (Hershey 等人, 2008), 以及一个 n-back 任务 (Alberts 等人, 2008); 在多大程度上, 这些影响实际上是由工作记忆内容更新失败引起的, 然而, 或者可能是由其他类型的错误引起的, 没有被描述出来。工作记忆更新假说可概括为超直接通路参与更新任何可能在闭合皮质-BG-丘脑回路中维持的信息。

7. 通路之间拟议的相互作用模式

在回顾了有关通路功能的重要假设之后, 我们现在将概述这些假设在多大程度上可归为通路功能的一般原则。在第 2.5 节中, 我们回顾了 BG 被划分为与运动、运动前、认知、动机和情感功能相关的各种主要独立回路的证据。由于每个环被假定包含每个 BG 通路各自独立的通道, 因此我们精确地指出, 每个通路可能同时对各种不同的功能起作用。因此, 我们得出结论, 寻找通路功能的一般原理可能比寻找与不同环路相关的单个通路贡献更有效。虽然这样的一般原则可以从不同的角度来定义, 但我们认为, 第 3 节至第 6 节中回顾的模型在它们对路径如何相互作用对皮质的影响的假设方面最为一致。虽然大多数模型都同意直接通路以某种方式激活特定的皮质表征, 但是关于间接通路和超直接通路如何与这种激活相互作用的假设更具争议性。在下面的小节中, 我们将概述这些不同的概念。

重要的是, 不同的路径交互概念并不总是相互排斥的。更确切地说, BG 可以从强化中学习在不同情况下最合适的交互模式, 从而灵活地使信息处理适应环境需求。

7.1. “推挽”的对立

假设直接和短间接通路以“推挽”方式相互对抗 (图 4A; 例如, Brown 等人, 2004; Frank, 2005; O'Reilly 和 Frank, 2006): 虽然假设直接通路激活特定的皮质表征, 但短间接通路可能会激活特定的皮质表征。同时尝试抑制它们。然后, 激活和抑制之间的相对平衡可能决定某一特定表示是否被激活或整体抑制。直接途径的激活通常被认为是由多巴胺爆发加强的 (即, 通过意想不到的强烈强化; Hollerman 和 Schultz, 1998), 而短间接途径的抑制被认为是加强多巴胺下降, 这可能来自于预期奖励的缺失 (Brown 等人, 2004; Schroll 等人, 2013) 或惩罚 (例如, Frank 等人, 2004)。

“推挽”假设是第 5.2 节概述的“特定-响应-抑制”假设、第 5.4 节概述的“响应-延迟”假设和第 5.7 节概述的“门控关闭”假设的基础。

7.2. “中心-周围”协作

直接和超直接路径被提议建立一个激活和抑制的“中心-周围”系统，其中直接路径激活特殊的“中心”皮质表征，而超直接路径抑制“周围”（即竞争）表征（Nambu, 2004; Schroll 等人, 2013）。如第 6.4 节所述，不同的模型假定有超直接途径，要么只抑制竞争性的运动过程，不影响中心（图 4C; Schroll 等人, 2013），要么也抑制中心促进的运动过程（图 4B; Nambu, 2004）。根据后一种假设，直接路径必须足够强大，以克服超直接路径的任何影响，仍然激活“中心”表征。根据先前的假设，中心激活和周围抑制可以部分地相互补偿：通过更强烈地激活中心，周围抑制可能变得不那么相关，而强烈的周围抑制可能需要更小的中心激活。

还提出了直接和间接路径的中心周围协作（第 5.5 节）。Mink (1996) 假设了图 4B 所示的直接和长的间接相互作用途径，然而 Stocco 等人 (2010) 提出了一种不同的机制：根据他们的模型，直接通路相对地在全局激活皮质（即，非特定），而短间接通路抑制所有不想要的表达，导致只激活所需的表达（图 4D）。

7.3. 激活的全局阻塞

根据一组不同的假设，通过超直接途径对皮质表征的整体抑制足以推翻由直接途径引起的任何特定激活（图 4E）。每当超直接通路全局性地抑制皮质表达时，直接通路就会变得无力。这种超直接通路的功能是第 6.1 节中回顾的“过早-响应-预防”假说、第 6.2 节中概述的“响应-停止”假说和第 6.5 节中概述的“工作记忆更新”假说的基础。通过近似分析，它还强调了第 6.3 节中回顾的“失活假说”，然而，该假说指出，超直接通路通过全局促进皮质表征的激活而超越了任何直接通路效应。

7.4. 激活的调制

另一组不同的假设（第 5.6 节）表明，长间接通路调节直接通路的作用。Suri 等人 (2001) 提出，长间接通路在全局范围内抑制皮质表征，以至于只有通过直接通路强激活特定所需表征才会导致皮质活性，而弱激活则会受到抑制（Suri 等人, 2001）。因此，根据这一假设，只有当长间接通路的作用强大时，直接通路才能克服长间接通路的作用。因此，假设存在于图 4B 所示的“中心-周围”协作和图 4E 所示的“全局-阻断”假说之间。在功能相关建议（第 5.6 节）中，控制路径（模糊地由两个间接路径组成；Gurney 等人, 2001a,b; Humphries 等人, 2006）控制可由类似过程同时激活的皮层表现形式的数量，如第 5.6 节所述。

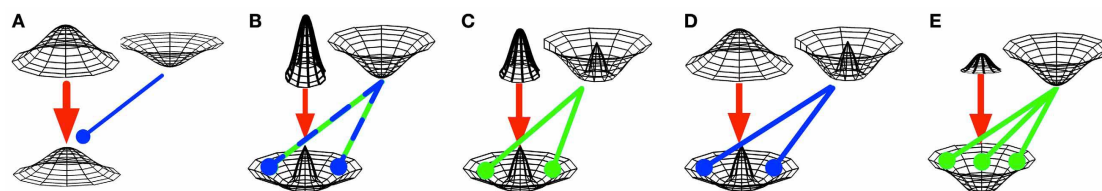


图 4：通路输出相互作用的假设。三维高斯分布描述了由基底神经节通路引发的神经元活动(z 轴)，用于中枢和周围皮质表征(x 轴和 y 轴)。红色箭头表示直接通路效应，绿色箭头表示超直接通路效应，蓝色箭头表示间接通路效应。尖箭头表示兴奋，圆形箭头表示抑制作用。(A) “推挽”对立:直接通路和短间接通路可能以“推挽”的方式相互对立，直接通路和短间接通路的作用在激励程度上是相等的(例如, Brown 等人,2004;Frank,2005;Schroll 等人,2013)。在这里显示的例子

中,直接通路(粗红色箭头)超过了短间接通路(细蓝色箭头)。(B)“中心-周围”协作:直接通路激活特定的皮质表达,而超直接通路(Nambu,2004)或长间接通路(Mink,1996)在全局范围内抑制这些表达。由于直接通路的作用被认为是更强大的,中心周围的激活出现。(C)严格的“中心-周围”协作:直接通路激活特定的皮质表现,而超直接通路抑制周围(即,竞争)表征,而不是激活表征本身(Schroll 等人,2013)。所产生的效果大致相当于(B)。(D)带有全局激活的“中心-周围”协作:直接路径相对地从全局激发皮质,而短间接通路抑制除中心表达外的所有表达(Stocco 等人,2010)。结果,再次,中央皮层表征被激活,而其周围被抑制。(E)激活的全局阻塞。直接通路试图激活特定的皮层表征,而超直接通路则在全球范围内抑制它们。与(B)相反,超直接通路比直接通路更强大,因此会推翻任何直接通路效应(参考 Aron 和 Poldrack,2006;Frank,2006)。请注意,通路效应被描述为高斯函数只是为了说明。大多数模型不实现高斯函数,而是假设 box-car(即孤注一掷的)影响。

8.未来方向:模型假设的测试

影响路径功能的假设的测试可以相互进行实验性测试。至关重要的是,这些测试必须将大脑过程与明显的行为联系起来,因此必须在清醒的动物或人类身上进行。在下面的第 8.1 节到第 8.3 节中,我们建议进行一些这样的实验。

8.1.直接途径:更新和维护工作记忆内容

模型对于直接通路对运动反应的功能贡献是相对一致的。然而,关于其在工作记忆过程中的潜在参与,提出了两个相对不相容的假设(第 4.5 节):根据第一个假设,直接通路参与了对工作记忆内容的控制(Gruber 等人,2006;O'Reilly 和 Frank,2006),而工作记忆的维持是由大脑皮层辅助完成的。第二,直接通路有助于工作记忆的维持,而超直接通路则保证了工作记忆的更新。然而,请注意,在工作记忆内容的维护和更新中,直接通路的参与是可以想象的:例如,直接通路可以促进封闭循环中的工作记忆维护和相互连接的开放循环中的工作记忆更新。

为了验证对更新假设的维持性,实验人员可以使基因修饰小鼠中的直接途径 MSN 失活(参考 Hikida 等人,2010),并观察这种操作对工作记忆性能的影响。如果直接路径涉及信息的门控,但不涉及信息的维护,则工作记忆内容的更新应受到损害,而一旦信息正确门控到工作记忆中,则不应随着时间而丢失信息。因此,简单地说,错误应该主要是持续性的。相反,如果直接路径参与信息的维护,门控可能相对不受影响,但是工作记忆内容会随着时间的推移而衰减。然后,动物应该表现出相对随机的(而不是持续的)错误。实验者可能希望在工作记忆任务的训练过程中使直接途径的 MSN 失活,因为这可能比已经自动化的任务更一致地涉及 BG 参与(参见 Antzoulatos 和 Miller,2011;Waldschmidt 和 Ashby,2011)。

也可以对人类受试者进行相关研究:但是,直接途径基因表达的自然变异可能与工作记忆表现相关,而不是使直接途径失活(参见 Heinz 等人,1996,对于工作记忆背景之外的此类研究)。

8.2.短间接途径:逆转学习与避免厌恶事件

有人提出,短间接路径学习基于厌恶事件的反应抑制(Frank 等人,2004)。或者,假设该路径基于预期回报的遗漏来学习抑制,而预期回报在逆转学习和灭绝期间持续出现(Schroll 等人,2013)。虽然这些功能在原则上并没有相互矛盾,但还没有一个功能是在经验上牢固确立的。实验者可以设计一个“刺激-响应

“学习范式。在这项实验的第一阶段，动物将学习刺激和反应之间的联系（即，按钮按下），基于选择正确按钮时给出的奖励或选择错误按钮时给出的惩罚。在第二阶段，先前学习到的刺激反应关联将被逆转或消失。短间接路径强度的测量将在学习过程中记录下来（例如，在响应过程中，相位触发率的幅度在 GPe 中降低）。厌恶性事件假设预测，每一个厌恶性事件发生后，GPe 活动的阶段性减少应变得更强，而奖励遗漏假设预测，在回报关联逆转或灭绝期间，阶段性减少应变得更强。

8.3. 周围抑制：长间接通路、短间接通路和超直接通路

虽然一些作者假设通过长或短间接途径来抑制不需要的运动过程（第 5.5 节；Mink, 1996；Stocco 等人, 2010），但其他人假设通过超直接途径来控制这种功能（第 6.4 节；Nambu, 2004；Schroll 等人, 2013）。虽然模型间建立周围抑制的机制不同，但它们的效果基本相同（图 4B、D）：激活中央皮质表征，而抑制其周围表征（即竞争对手）。为了找出哪条路径（如果有的话）是造成这种周围抑制的原因，实验人员可以测量完整、GPe 受损和 STN 受损动物在明确定义的运动反应中的 GPi 发放率，这些运动响应很容易识别竞争对手（例如将肢体移动到向左和向右）。不需要的运动过程的周围抑制假设意味着那些 GPi 神经元，表现出随反应 A 而逐渐减少的活动，在竞争反应 B 期间表现出活动增加，而其他神经元则表现出相反的行为。如果长间接通路是导致这种周围抑制的原因，那么 STN 和 GPe 的损伤都应该消除 GPi 活性的阶段性增加。然而，如果涉及到短间接通路，只有 GPe 的病变才能消除它。如果超直接通路是关键，只有 STN 损伤才应该取消发放的阶段性增加。

9. 未来方向:模型开发

虽然现有的 BG 通路模型包含了多种解剖学、生理学和生物化学数据，但一些重要的发现还没有得到实施。表 2 包含了这些发现中的一些，并指定了计算模型如何帮助理解它们对于 BG 通路功能的重要性。

可以注意到，表 2 重复地与突触可塑性有关。我们认为，突触可塑性在 BG 通路中的机制是理解其功能的关键。许多计算模型依赖于这样一个假设，即 BG 对强化学习起着至关重要的作用。如果这是正确的，那么突触学习的途径机制就必须是最重要的。然而，迄今为止，只有皮质-纹状体可塑性被广泛研究（例如，Shen 等人, 2008），而皮质-下丘脑、纹状体-苍白球、下丘脑-苍白球和纹状体-纹状体突触的潜在可塑性机制仍不清楚。由于这些知识缺口，计算模型在对 BG 通路突触可塑性机制的假设上存在很大差异。需要结合经验和建模工作来揭示这些机制，并分析它们对 BG 通路功能的贡献。神经计算模型尤其可以用来研究突触可塑性如何控制通路功能的出现。Schroll 等人（2013）最近表明，通过在 BG 通路的计算模型（而不是连通性的通路模式）中规定突触可塑性规则，因为模型从强化中学习到了行为任务，通路功能自组织。这种指定可塑性和研究路径功能出现的方法可以重复用于可塑性的精细机制（例如，考虑峰值时间依赖效应），并扩展到没有 BG 通路核心元件的 BG 纤维束（如纹状体间神经元或从 GPe 到纹状体的反向投射）。通过分析不同模型在相关行为范式上的表现，可以比较不同模型之间的差异。

10. 结论

在引言中，我们提出了一个问题，为什么 BG 含有如此多的核和纤维束。通过对 BG 通路功能的影响假设的回顾，我们希望能够概述这种复杂性的潜在功能优势。然而，必须承认的是，审查的所有解释都是从逆向工程的角度进行的，考虑到这种情况，我们会问为什么 BG 是复杂的。他们没有回答为什么复杂性首先发展，或者是否可能有更简单的解决方案来保证同等的功能。

大多数理论家认为，BG 核和纤维束产生不同的路径，这些路径履行不同的功能。虽然他们大多同意直接 BG 通路激活特定的皮质表征，但间接和超直接通路的功能仍在激烈争论中。我们概述了关于这些路径功能的各种假设，并建议可以根据这些路径对它们进行分组，假设这些路径与直接路径的相互作用。具体来说，我们已经确定了“推挽”对立、“中心-周围”协作、直接路径的“全局-阻塞”效应和直接途径效应的调制作为主要的相互作用模式。

我们希望对通路功能的假设进行严格的实证检验，相信基于理论的研究有望在理解 BG 复杂性方面取得令人兴奋的进展。

致谢

Fred H. Hamker 和 Henning Schroll 已经得到德国研究基金会（Deutsche Forschungsgemeinschaft）的支持：“德日合作计算神经科学：Basal Ganglia 通路的功能和作用：从单回路到多回路”（DFG HA263）0/8-1），“深部脑刺激”。作用机制、皮质基底神经节生理学和优化”（KFO247:DFG HA2630/7-1）。

参考文献

- Afsharpour, S. (1985). Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 236, 14-28. doi: 10.1002/cne.902360103
- Alberts, J. L., Voelcker-Rehage, C., Hallahan, K., Vitek, M., Bamzai, R., and Vitek, J. L. (2008). Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive—motor performance in Parkinson's disease patients. *Brain* 131, 3348-3360. doi: 10.1093/brain/awn238
- Albin, R. L., Young, A. B., and Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366-375. doi: 10.1016/01662236(89)90074-X
- Aldridge, J. W., Anderson, R. J., and Murphy, J. T. (1980). The role of the basal ganglia in controlling a movement initiated by a visually presented cue. *Brain Res.* 192, 3-16. doi: 10.1016/0006-8993(80)91003-3
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking the basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 357-381. doi: 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- Antzoulatos, E. G., and Miller, E. K. (2011). Differences between neural activity in prefrontal cortex and striatum during learning of novel abstract categories. *Neuron* 71, 243-249. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.040
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol. Psychiatry* 69, e55-e68. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.024
- Aron, A. R., and Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 26, 2424-2433. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006

Ashby, F. G., and Crossley, M. J. (2011). A computational model of how cholinergic interneurons protect striatal-dependent learning. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 1549-1566. doi: 10.1162/jocn.2010.21523

Ashby, F. G., Ell, S. W., Valentin, V. V., and Casale, M. B. (2005). FROST. A distributed neurocomputational model of working memory maintenance. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 1728-1743. doi: 10.1162/089892905774589271

Ashby, F. G., Ennis, J. M., and Spiering, B. J. (2007). A neurobiological theory of automaticity in perceptual categorization. *Psychol. Rev.* 114, 632. doi: 10.1037/0033-295X.114.3.632

Baizer, J. S., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. (1993). Comparison of subcortical connections of inferior temporal and posterior parietal cortex in monkeys. *Vis. Neurosci.* 10, 59-59. doi: 10.1017/S095252380003229

Bar-Gad, I., Havazelet-Heimer, G., Goldberg, J. A., Ruppin, E., and Bergman, H. (2000). Reinforcement-driven dimensionality reduction—a model for information processing in the basal ganglia. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 11, 305-320. doi: 10.1515/JBCPP.2000.11.4.305

Berendse, H. W., and Groenewegen, H. J. (1990). Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *J. Comp. Neurol.* 299, 187-228. doi: 10.1002/cne.902990206

Berns, G. S., and Sejnowski, T. J. (1998). A computational model of how the basal ganglia produce sequences. *J. Cogn. Neurosci.* 10, 108-121. doi: 10.1162/089892998563815

Berridge, K. C., and Whishaw, I. Q. (1992). Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Exp. Brain Res.* 90, 275-290. doi: 10.1007/BF00227239

Bloxham, C. A., Mindel, T. A., and Frith, C. D. (1984). Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain* 107, 371-384. doi: 10.1093/brain/107.2.371

Boecker, H., Dagher, A., Ceballos-Baumann, A. O., Passingham, R. E., Samuel, M., Friston, K. J., et al. (1998). Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂ 15O PET. *J. Neurophysiol.* 79, 1070-1080.

Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. C., and Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *J. Anat.* 196, 527-542. doi: 10.1046/j.14697580.2000.19640527.x

Bordi, F., and LeDoux, J. (1992). Sensory Tuning Beyond the sensory system: an initial analysis of auditory response properties of neurons in the lateral amygdaloid nucleus and overlying areas of the striatum. *J. Neurosci.* 12, 2493-2503.

Boyson, S. J., McGonigle, P., and Molinoff, P. B. (1986). Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J. Neurosci.* 6, 3177-3188.

Brainard, M. S., and Doupe, A. J. (2000). Interruption of a basal ganglia-forebrain circuit prevents plasticity of learned vocalizations. *Nature* 404, 762-766. doi: 10.1038/35008083

Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815-834. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.022

Brown, J. W., Bullock, D., and Grossberg, S. (2004). How laminar frontal cortex and basal ganglia circuits interact to control planned and reactive saccades. *Neural Netw.* 17, 471-510. doi: 10.1016/j.neunet.2003.08.006

Calabresi, P., Mercuri, N., Stanzione, P., Stefani, A., and Bernardi, G. (1987). Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro: evidence for D1 receptor involvement. *Neuroscience* 20, 757-771. doi: 10.1016/0306-4522(87)90239-9

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., and Di Filippo, M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 30, 211-219. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.001

Calzavara, R., Mailly, P., and Haber, S. N. (2007). Relationship between the corticostriatal terminals from areas 9 and 46, and those from area 8A, dorsal and rostral premotor cortex and area 24c: an anatomical substrate for cognition to action. *Eur. J. Neurosci.* 26, 2005-2024. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05825.x

Canteras, N. S., Shammah-Lagnada, S. J., Silva, B. A., and Ricardo, J. A. (1988). Somatosensory inputs to the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res.*

458, 53-64. doi: 10.1016/0006-8993(88)90495-7

Canteras, N. S., Shammah-Lagnado, S. J., Silva, B. A., and Ricardo, J. A. (1990). Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res.* 513, 43-59. doi: 10.1016/0006-8993(90)91087-W

Carli, M., Evenden, J. L., and Robbins, T. W. (1985). Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention. *Nature* 313, 679-682. doi: 10.1038/313679a0

Cavanagh, J. F., Wiecki, T. V., Cohen, M. X., Figueroa, C. M., Samanta, J., Sherman, S. J., et al. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat. Neurosci.* 14, 1462-1467. doi: 10.1038/nn.2925

Chersi, F., Mirolli, M., Pezzulo, G. and Baldassare, G. (2013). A spiking neuron model of the cortico-basal ganglia circuits for goal-directed and habitual action learning. *Neural Netw* 41, 212-224. doi: 10.1016/j.neunet.2012.11.009

Cossette, M., Lévesque, M., and Parent, A. (1999). Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neurosci. Res.* 34, 51-54. doi: 10.1016/S0168-0102(99)00029-2

Cromwell, H. C., and Schultz, W. (2003). Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J. Neurophysiol.* 89, 2823-2838. doi: 10.1152/jn.01014.2002

Darian-Smith, C., Tan, A., and Edwards, S. (1999). Comparing thalamocortical and corticothalamic microstructure and spatial reciprocity in the macaque ventral posterolateral nucleus (VPLc) and medial pulvinar. *J. Comp. Neurol.* 410, 211-234. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19990726)410:2<211::AID-CNE4>3.3.CO;2-O

DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13, 281-285. doi: 10.1016/0166-2236(90)90110-V

Donoghue, J. P., and Kitai, S. T. (1981). A collateral pathway to the neostriatum from cortic of ugal neurons of the rat sensory-motor cortex: anintra cellular HRP study. *J. Comp. Neurol.* 201, 1-13. doi: 10.1002/cne.902010102

Doyon, J., Gaudreau, D., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bédard, F., and Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn.* 34, 218-245. doi: 10.1006/breg.1997.0899

El Massioui, N., Chéruel, F., Faure, A., and Conde, F. (2007). Learning and memory dissociation in rats with lesions to the subthalamic nucleus or to the dorsal striatum. *Neuroscience* 147, 906-918. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.05.015

Farries, M. A., Kita, H., and Wilson, C. J. (2010). Dynamic spike threshold and zero membrane slope conductance shape the response of subthalamic neurons to cortical input. *J. Neurosci.* 30, 13180-13191. doi: 10.1523/JNEUROSCI.190910.2010

Featherstone, R. E., and McDonald, R. J. (2004). Dorsal striatum and stimulus response learning: lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a stimulus-response-based instrumental discrimination task, while sparing conditioned place preference learning. *Neuroscience* 124, 23-31. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.10.038

Flaherty, A. W., and Graybiel, A. M. (1993). Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *J. Neurosci.* 13, 1120-1137.

Flores, G., Liang, J. J., Sierra, A., Martinez-Fong, D., Quirion, R., Aceves, J., et al. (1999). Expression of dopamine receptors in the subthalamic nucleus of the rat: characterization using reverse transcriptase-polymerase chain reaction and autoradiography. *Neuroscience* 91, 549-556. doi: 10.1016/S03064522(98)00633-2

Frank, M. J. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 51-72. doi: 10.1162/0898929052880093

- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw.* 19, 1120-1136. doi: 10.1016/j.neunet.2006.03.006
- Frank, M. J., Loughry, B., and O'Reilly, R. C. (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 1, 137-160. doi: 10.3758/CABN.1.2.137
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., and Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309-1312. doi: 10.1126/science.1146157
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., and O'Reilly, R. C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306, 1940-1943. doi: 10.1126/science.1102941
- Gauggel, S., Rieger, M., and Feghoff, T. A. (2004). Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 539-544. doi: 10.1136/jnnp.2003.016469
- Gauthier, J., Parent, M., Lévesque, M., and Parent, A. (1999). The axonal arborization of single nigrostriatal neurons in rats. *Brain Res.* 834, 228-232. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01573-5
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., et al. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429-1432. doi: 10.1126/science.2147780
- Giuffrida, R., Li Volsi, G., Maugeri, G., and Perciavalle, V. (1985). Influences of pyramidal tract on the subthalamic nucleus in the cat. *Neurosci. Lett.* 54, 231-235. doi: 10.1016/S0304-3940(85)80084-7
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M., and Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354-359. doi: 10.1126/science.1167093
- Gruber, A. J., Dayan, P., Gutkin, B. S., and Solla, S. A. (2006). Dopamine modulation in the basal ganglia locks the gate to working memory. *J. Comput. Neurosci.* 20, 153-166. doi: 10.1007/s10827-005-5705-x
- Gurney, K., Prescott, T. J., and Redgrave, P. (2001a). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol. Cybern.* 84, 401-410. doi: 10.1007/PL00007984
- Gurney, K., Prescott, T. J., and Redgrave, P. (2001b). A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol. Cybern.* 84, 411-423. doi: 10.1007/PL00007985
- Guthrie, M., Myers, C. E., and Gluck, M. A. (2009). A neurocomputational model of tonic and phasic dopamine in action selection: a comparison with cognitive deficits in Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 200, 48-59. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.036
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanat.* 26, 317-330. doi: 10.1016/j.jchemneu.2003.10.003
- Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., and Künzle, 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.
- Hazrati, L. N., and Parent, A. (1992a). Convergence of subthalamic and striatal efferents at pallidal level in primates: an anterograde double-labeling study with biocytin and PHA-L. *Brain Res.* 569, 336-340. doi: 10.1016/00068993(92)90648-S
- Hazrati, L. N., and Parent, A. (1992b). The striato pallidal projection displays a high degree of anatomical specificity in the primate. *Brain Res.* 592, 213-227. doi: 10.1016/0006-8993(92)91679-9
- Hazrati, L. N., and Parent, A. (1992c). Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain Res.* 598, 311-315. doi: 10.1016/0006-8993(92)90199-J
- Heinz, A., Sander, T., Harms, H., Finckh, U., Kuhn, S., Dufeu, P., et al. (1996). Lack of allelic association of dopamine D1 and D2 (TaqIA) receptor gene polymorphisms with reduced dopaminergic sensitivity in alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 20, 1109-1113. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01954.x
- Hershey, T., Wu, J., Weaver, P. M., Perantie, D. C., Karimi, M., Tabbal, S. D., et al. (2008). Unilateral vs. bilateral STN DBS effects on working memory and motor function in Parkinson disease. *Exp. Neurol.* 210, 402-408. doi:

10.1016/j.expneurol.2007.11.011

Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2010). Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 66, 896-907. doi: 10.1016/j.neuron.2010.05.011

Hikosaka, O., Matsumura, M., Kojima, J., and Gardiner, T. W. (1993). Role of basal ganglia in initiation and suppression of saccadic eye movements. *Role Cerebellum Basal Ganglia Volunt. Mov.* 213-219.

Hikosaka, O., Sakamoto, M., and Usui, S. (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. III. Activities related to expectation of target and reward. *J. Neurophysiol.* 61, 814-832.

Hikosaka, O., Takikawa, Y., and Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol. Rev.* 80, 953-978.

Hollerman, J. R., and Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat. Neurosci.* 1, 304-309. doi: 10.1038/1124
anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res.* 458, 53-64. doi: 10.1016/0006-8993(88)90495-7

Horvitz, J. C., Stewart, T., and Jacobs, B. L. (1997). Burst activity of ventral tegmental dopamine neurons is elicited by sensory stimuli in the awake cat. *Brain Res.* 759, 251-258. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00265-5

Houk, J. C., Adams, J. L., and Barto, A. G. (1995). "A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement," in *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*, eds J. C. Houk, J. L. Davis, and D. G. Beiser (Cambridge, MA: MIT Press), 249-270.

Huang, C., Tang, C., Feigin, A., Lesser, M., Ma, Y., Pourfar, M., et al. (2007). Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain* 130, 1834-1846. doi: 10.1093/brain/awm086

Humphries, M. D., Lepora, N., Wood, R., and Gurney, K. (2009). Capturing dopaminergic modulation and bimodal membrane behaviour of striatal medium spiny neurons in accurate, reduced models. *Front. Comput. Neurosci.* 3:26. doi: 10.3389/neuro.10.026.2009

Humphries, M. D., Stewart, R. D., and Gurney, K. N. (2006). A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J. Neurosci.* 26, 12921-12942. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3486-06.2006

Ibañez-Sandoval, O., Hernández, A., Florán, B., Galarraga, E., Tapia, D., Valdiosera, R., et al. (2006). Control of the subthalamic innervation of substantia nigra pars reticulata by D1 and D2 dopamine receptors. *J. Neurophysiol.* 95, 1800-1811. doi: 10.1152/jn.01074.2005

Inase, M., Sakai, S. T., and Tanji, J. (1996). Overlapping corticostriatal projections from the supplementary motor area and the primary motor cortex in the macaque monkey: an anterograde double labeling study. *J. Comp. Neurol.* 373, 283-296.

Jaeger, D., Gilman, S., and Wayne Aldridge, J. (1995). Neuronal activity in the striatum and pallidum of primates related to the execution of externally cued reaching movements. *Brain Res.* 694, 111-127. doi: 10.1016/0006-8993(95)00780-T

Joel, D., and Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia thalamo cortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 63, 363-379. doi: 10.1016/0306-4522(94)90536-3

Kao, M. H., Doupe, A. J., and Brainard, M. S. (2005). Contributions of an avian basal ganglia-forebrain circuit to real-time modulation of song. *Nature* 433, 638-643. doi: 10.1038/nature03127

Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J. Neurosci.* 13, 4908-4923.

Kita, H., Chiken, S., Tachibana, Y., and Nambu, A. (2006). Origins of GABAA and GABAB receptor-mediated responses of globus pallidus induced after stimulation of the putamen in the monkey. *J. Neurosci.* 26, 6554-6562. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1543-06.2006

- Kita, H., and Kita, T. (2011). Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *J. Neurosci.* 31, 10311-10322. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0915-11.2011
- Kita, T., and Kita, H. (2012). The subthalamic nucleus is one of multiple innervation sites for long-range corticofugal axons: a single-axon tracing study in the rat. *J. Neurosci.* 32, 5990-5999. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5717-11.2012
- Kolomiets, B. P., Deniau, J. M., Mailly, P., Menetrey, A., Glowinski, J., and Thierry, A. M. (2001). Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J. Neurosci.* 21, 5764-5772.
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., et al. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466, 622-626. doi: 10.1038/nature09159
- Kreiss, D. S., Mastropietro, C. W., Rawji, S. S., and Walters, J. R. (1997). The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 17, 6807-6819.
- Lanciego, J.L., Gonzalo, N., Castle, M., Sanchez-Escobar, C., Aymerich, M.S., and Obeso, J. A. (2004). Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 19, 1267-1277. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03244.x
- Landau, S. M., Lal, R., O'Neil, J. P., Baker, S., and Jagust, W. J. (2009). Striatal dopamine and working memory. *Cereb. Cortex* 19, 445-454. doi: 10.1093/cercor/bhn095
- Lapper, S.R., and Bolam, J.P.(1992). Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 51, 533-545. doi: 10.1016/0306-4522(92)90293-B
- Lapper, S. R., Smith, Y., Sadikot, A. F., Parent, A., and Bolam, J. P. (1992). Cortical input to parvalbumin-immunoreactive neurones in the putamen of the squirrel monkey. *Brain Res.* 580, 215-224. doi: 10.1016/0006-8993(92)90947-8
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rogers, R. D., Hodges, J. R., and Robbins, T. W. (1999). Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia* 37, 1359-1374. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00035-4
- LeDoux, J. E., Farb, C. R., and Romanski, L. M. (1991). Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex. *Neurosci. Lett.* 134, 139-144. doi: 10.1016/0304-3940(91) 90526-Y
- Lee, B., Groman, S., London, E. D., and Jentsch, J. D. (2007). Dopamine D2/D3 receptors play a specific role in the reversal of a learned visual discrimination in monkeys. *Neuropsychopharmacology* 32, 2125-2134. doi: 10.1038/sj.npp.1301337
- Lei, W., Jiao, Y., Del Mar, N., and Reiner, A. (2004). Evidence for differential cortical input to direct pathway versus indirect pathway striatal projection neurons in rats. *J. Neurosci.* 24, 8289-8299. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1990-04.2004
- Lévesque, M., and Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 11888-11893. doi: 10.1073/pnas.0502710102
- Levey, A. I., Hersch, S. M., Rye, D. B., Sunahara, R. K., Niznik, H. B., Kitt, C. A., et al. (1993). Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 8861-8865. doi: 10.1073/pnas.90.19.8861
- Levy, R., Friedman, H. R., Davachi, L., and Goldman-Rakic, P. S. (1997). Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J. Neurosci.* 17, 3870-3882.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., and Owen, A. M. (2004). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur. J. Neurosci.* 19, 755-760. doi:

10.1111/j.14609568.2004.03108.x

Lin, Y. J., Greif, G. J., and Freedman, J. E. (1996). Permeation and block of dopamine-modulate potassium channels on rat striatal neurons by cesium and barium ions. *J. Neurophysiol.* 76, 1413-1422. Marsden, C. D., and Obeso, J. A. (1994).

The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117, 877-897. doi: 10.1093/brain/117.4.877 Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 459, 837-841. doi: 10.1038/nature08028

McFarland, N. R., and 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.

Mehta, M. A., Swanson, R., Ogilvie, A. D., Sahakian, B., and Robbins, T. W. (2001). Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D2 agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology* 159, 10-20. doi: 10.1007/s002130100851

Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50, 381-425. doi: 10.1016/S03010082(96)00042-1

Moustafa, A. A., Cohen, M. X., Sherman, S. J., and Frank, M. J. (2008a). A role for dopamine in temporal decision making and reward maximization in parkinsonism. *J. Neurosci.* 28, 12294-12304. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3116-08.2008

Moustafa, A. A., Sherman, S. J., and Frank, M. J. (2008b). A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia* 46, 3144-3156. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.011

Moustafa, A. A., and Gluck, M. A. (2011). A neurocomputational model of dopamine and prefrontal-striatal interactions during multicue category learning by Parkinson patients. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 151-167. doi: 10.1162/jocn.2010.21420

Nakahara, H., Doya, K., and Hikosaka, O. (2001). Parallel cortico-basal ganglia mechanisms for acquisition and execution of visuomotor sequences—a computational approach. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 626-647. doi: 10.1162/089892901750363208

Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog. Brain Res.* 143, 461-466. doi: 10.1016/S0079-6123(03)43043-4

Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., et al. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurophysiol.* 84, 289-300.

Nambu, A., Tokuno, H., and Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci. Res.* 43, 111-117. doi: 10.1016/S0168-0102(02)00027-5

Nelson, J. I., Salin, P. A., Munk, M. H. J., Arzi, M., and Bullier, J. (1992). Spatial and temporal coherence in cortico-cortical connections: a crosscorrelation study in areas 17 and 18 in the cat. *Vis. Neurosci.* 9, 21-37. doi: 10.1017/S0952523800006349

Nini, A., Feingold, A., Sloviter, H., and 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.

Ölveczky, B. P., Andalman, A. S., and Fee, M. S. (2005). Vocal experimentation in the juvenile songbird requires a basal ganglia circuit. *PLoS Biol.* 3:e153. doi: 10.1371/journal.pbio.0030153

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.

O'Reilly, R. C., and Frank, M. J. (2006). Making working memory work: a computational model of learning in the

prefrontal cortex and basal ganglia. *Neural Comput.* 18, 283-328. doi: 10.1162/089976606775093909

Packard, M. G., and Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 563-593. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937

Parent, M., and Parent, A. (2006). Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *J. Comp. Neurol.* 496, 202-213. doi: 10.1002/cne.20925

Prescott, I. A., Dostrovsky, J. O., Moro, E., Hodaie, M., Lozano, A. M., and Hutchison, W. D. (2009). Levodopa enhances synaptic plasticity in the substantia nigra pars reticulata of Parkinson's disease patients. *Brain* 132, 309-318. doi: 10.1093/brain/awn322

Ramanathan, S., Hanley, J. J., Deniau, J. M., and Bolam, J. P. (2002). Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *J. Neurosci.* 22, 8158-8169.

RayLi,C.S., Yan, P., Sinha, R., and Lee,T.W.(2008). Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage* 41, 1352-1363. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.023

Reading, P. J., Dunnett, S. B., and Robbins, T. W. (1991). Dissociable roles of the ventral, medial and lateral striatum on the acquisition and performance of a complex visual stimulus-response habit. *Behav. Brain Res.*, 45, 147-161. doi: 10.1016/S0166-4328(05)80080-4

Rebec, G. V. (1998). Real-time assessments of dopamine function during behavior: single-unit recording, iontophoresis, and fast-scan cyclic voltammetry in awake, unrestrained rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 22, 32-40.

Redgrave, P., and Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions?. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 967-975. doi: 10.1038/nrn2022

Rosell, A., and Giménez-Amaya, J. M. (1999). Anatomical re-evaluation of the corticostriatal projections to the caudate nucleus: a retrograde labeling study in the cat. *Neurosci. Res.* 34, 257. doi: 10.1016/S0168-0102(99)00060-7

Schönberg, T., Daw, N. D., Joel, D., and O'Doherty, J. P. (2007). Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J. Neurosci.* 27, 12860-12867. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2496-07.2007

Schroll, H., Vitay, J., and Hamker, F. H. (2012). Working memory and response selection: a computational account of interactions among cortico-basal ganglia thalamic loops. *Neural Netw.* 26, 59-74. doi: 10.1016/j.neunet.2011.10.008

Schroll, H., Vitay, J., and Hamker, F. H. (2013). Dysfunctional and compensatory synaptic plasticity in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* doi: 10.1111/ejn.12434. [Epub ahead of print].

Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321, 848-851. doi: 10.1126/science.1160575

Shepherd, G. M. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 278-291. doi: 10.1038/nrn3469

Shiner, T., Seymour, B., Wunderlich, K., Hill, C., Bhatia, K. P., Dayan, P., et al. (2012). Dopamine and performance in a reinforcement learning task: evidence from Parkinson's disease. *Brain* 135, 1871-1883. doi: 10.1093/brain/aww083

Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E., and Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86, 353.

Stocco, A., Lebiere, C., and Anderson, J. R. (2010). Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. *Psychol. Rev.* 117, 541. doi: 10.1037/a0019077

Suri, R. E., Bargas, J., and Arbib, M. A. (2001). Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning. *Neuroscience* 103, 65-85. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00554-6

Takada, M., Tokuno, H., Nambu, A., and 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. doi: 10.1007/s002210050384

Tanaka, S. C., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., and Yamawaki, S. (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat. Neurosci.* 7, 887-893. doi: 10.1038/nn1279

Tepper, J. M. (2010). "GABAergic interneurons of the striatum," in *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, eds H. Steiner and K. Tseng (Amsterdam: Academic Press), 151-166.

Trapp, S., Schroll, H., and Hamker, F. H. (2012). Open and closed loops: a computational approach to attention and consciousness. *Adv. Cogn. Psychol.* 8, 1-8. doi: 10.2478/v10053-008-0096-y

Vitay, J., and Hamker, F. H. (2010). A computational model of basal ganglia and its role in memory retrieval in rewarded visual memory tasks. *Front. Comput. Neurosci.* 4:13. doi: 10.3389/fncom.2010.00013.

Waldschmidt, J. G., and Ashby, F. G. (2011). Cortical and striatal contributions to automaticity in information-integration categorization. *Neuroimage* 56, 1791-1802. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.011

Wichmann, T., and DeLong, M. R. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 751-758. doi: 10.1016/S0959-4388(96)80024-9

Wiecki, T. V., and Frank, M. J. (2013). A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychol. Rev.* 120, 329. doi: 10.1037/a0031542

Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A., et al. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia* 47, 145-157. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.001

Conflict of Interest Statement: *The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.*

Received: 25 July 2013;

accepted: 11 December 2013; published online: 30 December 2013.

Citation: Schroll H and Hamker FH (2013) Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Front. Syst. Neurosci.* 7:122. doi: 10.3389/fnsys.2013.00122

This article was submitted to the journal Frontiers in Systems Neuroscience. Copyright © 2013 Schroll and Hamker. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.