

# 探讨基底神经节的认知和运动功能:计算认知神经科学模型的综合评述

Exploring the cognitive and motor functions of the basal ganglia: an integrative review of computational cognitive neuroscience models

Sebastien Helie<sup>1\*</sup>, Srinivasa Chakravarthy<sup>2</sup> and Ahmed A. Moustafa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychological Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, USA

<sup>2</sup>Department of Biotechnology, Indian Institute of Technology, Madras, India

<sup>3</sup>Marcus Institute for Brain and Behaviour and School of Social Sciences and Psychology, University of Western Sydney, Sydney, NSW, Australia

**Edited by:** Izhar Bar-Gad, Bar-Ilan University, Israel

**Reviewed by:** Thomas Boraud, Université de Bordeaux, CNRS, France Arvind Kumar, University of Freiburg, Germany

**\*Correspondence:** Sebastien Helie, Department of Psychological Sciences, Purdue University, 703 Third Street, West Lafayette, IN 47907, USA e-mail: shelic@purdue.edu

(Song Jian, translate)

在过去的二十五年中，人们提出了许多基底神经节（BG）的计算模型。虽然计算神经科学模型专注于与 BG 的神经生物学紧密匹配，但计算认知神经科学（CCN）模型则专注于如何使用 BG 实现认知和运动功能。本文综述了 BG 的 CCN 模型，以及它们如何利用 BG 的神经解剖学来解释认知和运动功能，如分类（categorization）、工具性反射调节（instrumental conditioning）、概率学习（probabilistic learning）、工作记忆（working memory）、顺序学习（sequence learning）、自动性（automaticity）、伸展（reaching）、手写（handwriting）和眼动（eye saccades）。本文综述并比较了 19 种 BG 模型的性能。最后，本文讨论了现有的 BG 的 CCN 模型的局限性以及对未来建模的规定，包括需要同时考虑认知功能和运动功能的 BG 计算模型，以及需要更完整地说明 BG 在行为功能中的作用。

**关键词:** 基底神经节; 计算认知神经科学; 认知功能; 运动功能; 帕金森病

## 一、引言

基底神经节（BG）是一组位于前脑基底部的核，与大脑皮层紧密相连。虽然 BG 的作用在历史上一直局限于运动功能，但最近的大量研究表明，BG 也参与了多种认知功能（Steiner 和 Tseng, 2010）。一个多世纪以来，人类和非人类动物的行为和神经实验已经使我们了解了 BG 功能，过去 20 年中，计算模型越来越多地用于模拟 BG 的解剖结构和功能。最具解剖学细节的计算神经科学模型很少能模拟复杂的动物行为(因为复杂性的问题)，但是更简单的(解剖学细节较少的)模型可以用来同时解释一些解剖学细节和复杂的动物行为。这些后来的计算认知神经科学（CCN）模型的优势在于它们能够同时解释神经科学数据和行为数据（Ashby 和 Helie, 2011）。本文对 BG 的 CCN 模型进行了综述，并根据认知功能和运动功能对现有模型进行了分类。本文的其余部分组织如下。首先，对 BG 的 CCN 模型中常见的解剖结构进行了综述。这个解剖部分在设计上是不完整的，因为只包含了模拟的细节来解释特定的认知或运动功能。接下来，我们回顾了用于模拟六种不同认知功能的 CCN 模型，即分类、工具性反射调节、概率学习、工作记忆、顺序学习、自动性。接下来是运动功能的 CCN 模型。运动功能的计算认知神经科学模型被分为伸展、手写和眼动模型。最后，本文讨论了 BG 现有 CCN 模型的局限性以及未来建模的规定。未来的发展方向强调需要同时考虑认知和运动功能的 BG 的 CCN 模型，以及需要更完整地说明 BG 在审查功能中的作用。

## 二、基底神经节的神经解剖

BG 包括纹状体（尾状体、壳核、伏隔核）、苍白球（GP）、底丘核核（STN）、黑质

(SN)、腹侧被盖区 (VTA) 和嗅结节 (见图 1)。纹状体主要接受传入连接, 而苍白球内段 (GPi) 和黑质网状部 (SNr) 是大部分传出连接的来源, 且通过丘脑靶以皮质区域为目标区域。根据结构和功能证据, 纹状体通常分为腹侧部分和背侧部分。腹侧纹状体包括伏隔核、尾状体与壳核的腹内侧部分和嗅结节。背侧纹状体通常是 BG 的 CCN 模型的主要焦点, 包括尾状体和壳核的其余部分。

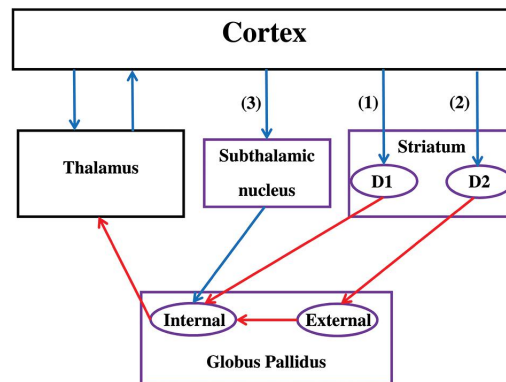


图 1:基底神经节的功能解剖。请注意,在大多数已审查的 CCN 模型中只包含子分类。紫色框对应 BG 的区域,而黑色框不包含在 BG 中。蓝色箭头代表兴奋性(谷氨酸)连接,而红色箭头代表抑制性(GABA)连接。直接通路(1)通过纹状体中的 D1 受体,间接通路(2)通过纹状体中的 D2 受体,超直接通路(3)通过 STN。如果丘脑投射的目标与最初针对纹状体的皮层区域相同,那么这个回路就被称为闭环。否则,电路就是一个开环。

几乎所有的新皮质都向纹状体发送兴奋性 (谷氨酸) 投射 (Reiner, 2010)。皮质纹状体输入大量收敛, 估计有 5000 到 10000 个皮质神经元聚集在单个纹状体中棘神经元上 (MSN; 主要纹状体投射神经) (Kincaid 等人, 1998)。传统上, 皮质纹状体组织被认为遵循相当严格的轴干分布 (Kemp 和 Powell, 1970)。沿 BG 的轴向至尾侧, 皮质传入在轴向至尾侧皮质区更为普遍。例如, 腹侧纹状体主要接受来自眶额叶皮质、腹侧前额叶皮质和前扣带回皮质(ACC)的输入。当一个信号在纹状体的尾部移动时, 来自 9、46 和 8 区的输入变得更加普遍 (Haber 等人, 2006; Calzavara 等人, 2007), 其次是来自运动前区域 (第 6 区) 的输入, 其中尾侧运动最多, 体感皮质区域优先投射于尾侧壳核 (Flaherty 和 Graybiel, 1994)。当你通过顶叶、颞叶皮质以及其他纹状体外视觉区域, 继续向上侧和腹侧移动时, 空间轴干分布保持不变 (Kemp 和 Powell, 1970; Yeterian 和 Pandya, 1993、1995、1998)。

丘脑为 BG 提供了另一个主要输入来源 (Wilson, 2004), 大多数丘脑纹状体投射源于束旁核中央区域 (CMPF) 复合体 (Smith 等人, 2010)。丘脑向 MSN 和胆碱能强直活性神经元 (TANS; 一类大体形中间神经元) 上的纹状体突触均有输入 (Smith 等人, 2004), 后者可能在调节皮质纹状体突触可塑性方面发挥重要作用 (Ashby 和 Crossley, 2011)。最后, 丘脑输入纹状体的位置可以通过皮质-丘脑-纹状体连接和纹状体-丘脑-纹状体反馈来调节 BG 功能 (Smith 等人, 2010)。

BG 也接受多巴胺能输入, 在调节纹状体活性中起关键作用。多多巴胺从 VTA 和 SNc 投射到 BG 和前额皮质等大脑区域。多巴胺的发放模式在两种不同的模式之间波动: 阶段性和强直性。虽然阶段性模式是快速作用的, 跨越毫秒, 但强直性模式是长作用的, 可以跨步数小时。阶段性和强直性多巴胺的分离功能是有争议的 (Dreher 和 Burnod, 2002; Assadi 等人, 2009; Moustafa 等人, 2013)。然而, 各种研究表明, 阶段性多巴胺在突触可塑性和强化学习中起着关键作用 (Wickens 等人, 1996; Reynolds 等人, 2001), 而强直性多巴胺对于加快反应时间 (Niv 等人, 2007; Moustafa 等人, 2008) 和控制噪声比 (signal-to-noise

ratio) (Durstewitz 和 Seamans, 2008) 是非常重要的。

通过 BG 的信息流遵循两个不同的路径 (见图 1)。直接通路中的纹状体 MSN 直接投射到输出核 (例如 GPi) 并选择性表达 D1 型受体 (即 D1 和 D5; Gerfen 等人, 1990)。间接途径中的纹状体 MSN 在到达 BG 的输出核 (例如 GPi) 之前投射到 GPe, 并选择性表达 D2 型受体 (即 D2、D3 和 D4; Gerfen 和 Young, 1988)。除了直接和间接的通路外, STN 是接受广泛皮质和丘脑输入的 BG 的另一个主要输入结构。这种所谓的超直接通路提供了一种方式, 通过这种方式, 额叶皮质区域可以单合性影响 STN 功能 (Nambu 等人, 2002)。

由于 BG 中有大量的多巴胺受体, 影响着不同途径的动态情况, 因此大多数 BG 的 CCN 模型都具有多巴胺的作用。检验模型中多巴胺的假设作用是否足够的一个重要方法是在多巴胺耗尽的情况下模拟模型。具体来说, 减少模型中可用的多巴胺的量会产生帕金森症症状。帕金森病 (PD) 是由产生多巴胺的神经元加速死亡引起的。细胞丢失模式与正常衰老模式相反, 而且比正常衰老模式更为严重。在 SNc 内, 细胞丢失主要发生在腹侧层, 背侧层损伤相对较小 (但仍很严重) (Fearnley 和 Lees, 1991; Gibb 和 Lees, 1991)。相比之下, 正常的老化使细胞从背侧到腹侧的损失大大减少。帕金森运动症状出现在 SNc 细胞减少 60% - 70% 和纹状体核内多巴胺水平减少 70% - 80% 之后 (Bernheimer 等人, 1973; Gibb 和 Lees, 1991)。运动症状包括震颤、僵硬、运动迟缓和失运动。除了运动障碍, 非精神错乱的 PD 患者表现出的认知症状与观察到的额叶损伤患者相似。大量的研究记录了 PD 患者的认知缺陷, 显示出与记忆、学习、视觉空间技能和注意力相关的各种任务的损害 (例如, Gotham 等人, 1988; Price 等人, 2009)。

表 1: 评审过的模型中基底神经节成分的总结。

		DP (1)	IP (2)	HP (3)	Str	GPi	GPe	STN
认知	Ashbyetal.(1998)	×			×	×		
	Moustafa and Gluck (2011a)	×			×			
	Ashbyand Crossley (2011)	×			×	×		
	Frank (2005)	×	×		×	×	×	
	Guthrie etal. (2013)	×		×	×	×		×
	Monchietal. (2000)	×			×	×		
	Ashbyetal. (2005)	×			×	×		
	Franketal. (2001)	×			×	×		
	Moustafa and Maida (2007)	×			×			
	Schrolletal. (2012)	×		×	×	×	×	×
	Nakahara et al. (2001)	×		×	×			
	Ashbyetal. (2007)	×			×	×		
	Chersietal. (2013)	×	×	×	×	※	×	×
运动	Bischoff (1998)	×	×		×	×	×	×
	Magdoom et al. (2011)	×	×		×			
	Gangadhar et al. (2008)		×				×	×
	Contreras- Vidal and Stelmach (1995)	×	×	×	×	×	×	×
	Domineyand Arbib (1992)	×			×	※		
	Krishnan et al. (2011)	×	×		×	※	×	×

注意事项: DP=直接通路[在图 1 中的 (1)]; IP=间接通路[在图 1 中的 (2)]; HP=超直接通路[在图 1 中的 (3)]; Str=

纹状体; GPi=苍白球 (内段); GPe=苍白球 (外段); STN=底丘脑核。\*这些模型以黑质网状部分 (SNr) 作为基底神经节的输出节点。在这种情况下, SNr 在功能上等同于 GPi。

### 三、认知功能

虽然许多认知功能都归因于 BG (参见 Steiner 和 Tseng, 2010), 使用 CCN 模型进行建模和数值模拟的相对较少, 即该模型可以同时解释神经生物学和行为数据。因此, 本综述不构成对 BG 所有认知和运动功能的回顾: 重点是 BG 的 CCN 模型。注意, 模型描述包括概念描述, 其中没有讨论实现细节和数学公式。模型的详细信息和方程请参阅所引用的原始论文。表 1 总结了评审过的模型及其各自的组件。

#### 3.1. 分类

分类是一个普遍存在的过程, 通过它单个项目被分组形成类别。皮质-纹状体连接的大规模融合使 BG 成为分类的理想站点, 许多研究支持 BG 在分类学习中的作用 (回顾见 Seger, 2008)。

##### 3.1.1. 模型

一种最早和最显著的神经生物学分类模型被称为 COVIS (Ashby 等人, 1998)。COVIS 是一种多系统理论, 最初是为了解释语言和非语言分类之间的许多行为分离 (如一般认知理论所述; Ashby 和 Gott, 1988)。COVIS 包括一个假设测试系统和一个程序学习系统。假设测试系统可以快速学习一小部分 (例如, 口头) 类别 (那些可以通过假设测试找到并经常口头描述的类别), 而程序学习系统可以以一种缓慢的反复试验的方式 (例如, 非口头) 学习任何类型的目标类别。每个分类系统都依赖于一个单独的大脑回路, 但有趣的是, 它们都包括了 BG。在假设测试系统中, BG 用于支持工作记忆维护和规则切换。在程序系统中, BG 用于学习刺激—响应关联。COVIS 分类模型被用于模拟大量的分类学习实验, 并做出了一些行为预测, 其中许多预测后来被经验实验证实 (供审查, Maddox 和 Ashby, 2004)。例如, COVIS 预测, 在语言分类中延迟反馈不应影响表现 (因为假设测试系统依赖于工作记忆), 而在非语言分类中延迟反馈应损害学习 (因为程序学习系统依赖于多巴胺介导的 BG 中的强化学习)。Ashby 等人 (2003) 证实了这一预测。此外, 降低 COVIS 中的多巴胺水平可解释 PD 患者的许多认知症状, 如坚持、对负面反馈的敏感性降低以及其他 (见 Helie 等人, 2012a、b)。同样, 多巴胺的升高也可以解释对语言类别学习的积极影响 (Helie 等人, 2012b)。虽然大多数 COVIS 模拟都使用了模型的速率版本, 但程序学习系统的一个尖峰版本已用于解释某些分类结果, 并扩展到解释工具性反射调节 (Ashby 和 Crossley, 2011) 和自动性 (Ashby 等人, 2007)。

作为替代方案, Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 提出了一个纹状体和前额皮质的计算模型, 该模型关注这些区域的多巴胺投射以及在多线索分类学习过程中的影响。在这个任务中, 参与者学会选择并注意在一个多线索模式中使用单个线索, 然后做出分类反应。参与者通过纠正反馈来学习此任务。在这个模型中, 前额叶皮层是注意力选择的基础, 而纹状体则是运动响应选择的基础。与 COVIS 类似, Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型可以通过降低 BG 和前额皮质的多巴胺水平来解释 PD 患者的分类, 这与实验结果一致 (Kaasinen 等人, 2001; Silberstein 等人, 2005)。此外, Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型可以解释多巴胺和抗胆碱药物的一些作用。Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型假设在 PD 中服用抗胆碱药会干扰海马功能, 这也符合经验研究 (Meco 等人, 1984; Pondal 等人, 1996; Ehrt 等人, 2010; Herzallah 等人, 2010)。相比之下, 目前版本的 COVIS 还没有用于模拟局部发放的药物效应。

### 3.1.2.综合

综述的分类模型都认为 BG 及其与前额皮质的相互作用对分类学习至关重要。此外，他们一致认为，在 BG 和前额皮质的多巴胺水平是重要的。虽然 COVIS (Ashby 等人, 1998) 被用于模拟更广泛的分类任务，但 Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型被用于模拟更小子集中的更多细节。例如，Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型的一个局限性是，它不模拟复杂的多线索学习任务，包括关注多个刺激（可以使用 COVIS 完成）。然而，Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型可以模拟多巴胺药物的作用，而 COVIS 还没有用于模拟药物作用。COVIS 和 Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型的一个重要区别是 COVIS 为 BG 和皮质多巴胺分配了不同的角色，即误差信号和信号增益（分别）。相反，Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 在 BG 和前额皮质中把这两个角色都分配给多巴胺。此外，这两种模型的一个重要局限是，它们不包括间接和超直接通路，从而简化了 BG 的解剖结构。未来的研究旨在提高 COVIS 和 Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型的生物准确性，可能会突出模型之间的一些额外的关键差异，以选择最合适的分类 BG 模型。

## 3.2.工具性反射调节

工具性反射调节（也称为工具性反射反射）是一个过程，通过这种过程，动物学会了将奖励最大化和惩罚最小化。在一个典型的工具性反射调节实验中，一个中性的环境被改变并开始产生回报（获得阶段）。接下来，奖励从环境中移除，环境恢复到中性状态（消除阶段）。消亡之后通常会有一个重新获得的阶段，在这个阶段奖励会在相同的中性环境中再次引入。通常，一个新的行为在“获取阶段”被学习，并在“消除阶段”逐渐消失。行为在再“获取阶段”重新出现，通常比初始获取阶段的速度快得多。这种现象被称为“快速再获取”。许多证据表明 BG 与工具性反射调节有关（例如，O'Doherty 等人, 2004；Yin 等人, 2005），但是对于“消亡”和“快速再获取”的神经生物学的基础却知之甚少。

### 3.2.1.模型

Ashby 和 Crossley (2011) 提出了一个由 COVIS 程序学习系统 (Ashby 等人, 1998) 启发的 BG 直接路径的尖峰模型（见图 1），以解释工具性反射调节。Ashby 和 Crossley (2011) 的模型关注的是 TANs，一种纹状体中胆碱能中间神经元的种群，很少包含在 BG 的 CCN 模型中。Pakhotin 和 Bracci (2007) 已经表明，TANs 在抑制 MSNs 的皮质激活起着重要作用（即，投射神经元一般以直接和间接途径建模）。正如他们的名字所暗示的那样，TANs 有很高的基线发放率，但他们学会在有回报的情况下暂停 (Apicella, 2007)。Ashby 和 Crossley (2011) 认为，TANs 的一个可能作用是保护纹状体学习免受灾难性干扰，并允许快速恢复。除了直接通路，Ashby 和 Crossley (2011) 模型还包括感觉联想区、辅助运动区 (SMA) 和 CMPF 复合体。

Ashby 和 Crossley (2011) 模型是一个通过 BG（从感觉联想皮层到 SMA）的开环。刺激激活感觉联想皮层，进而激活纹状体和 BG 的直接通路。同时，背景事件激活 CMPF 复合体，它将激活传递到 TAN（图 1 中不包括该途径）。在实验开始时，模拟对象不知道背景事件是有益的。因此，TAN 不会暂停，直接通路中的 MSN 不能被感觉联想皮层激活。这就阻止了刺激-响应关联学习。在获取阶段，TAN 很快就了解到背景事件是有益的，并暂停。因此 MSN 从抑制中释放出来，模型通过强化学习产生有益的行为。下一步，在“消除阶段”，TANs 学会了背景事件不再有回报，停止暂停。这一变化抑制了 MSN，并中断了皮质纹状体的学习，因此，在“获取阶段”所学习到的关联得到了保护。最后，在“重新获取阶段”，背景事件再次变得有益，TANs 学会了暂停。MSN 是从抑制中释放出来的，所学的

关联与“获取阶段”处于相同的状态，从而产生“快速重新获取”。利用这一过程，该模型被用于重现工具性反射调节和单细胞记录数据中典型的获取、消除和快速再获取阶段，这些数据显示细胞学会在有益的环境中暂停（Ashby 和 Crossley, 2011）。

### 3.2.2. 综合

Ashby 和 Crossley (2011) 模型是唯一能够同时解释行为（例如，快速重新获取）和单细胞数据（来自 TAN）的工具性反射调节 CCN 模型。这个模型是一个重要的步骤，它提供了一个实现和数值模拟的理论，TANs 学会在奖励的环境中暂停，以及这如何影响在 BG 中的强化学习。然而，BG 的神经解剖被简化了，只包括通过其中一个皮质-BG 环路的直接通路。目前尚不清楚 TAN 的动态情况将如何影响间接路径，或者如果包含多个回路，模型将如何工作。未来的工作需要验证 Ashby 和 Crossley (2011) 所实施的理论在更详细的 BG 模型中的表现。

## 3.3. 概率学习

概率学习通常指的是响应和回报之间的关联不确定的任务。与大多数分类实验不同，对相同刺激的相同反应会在不同的试验中产生不同的结果。虽然自 20 世纪 90 年代中期以来，概率学习已被证明依赖于 BG（Knowlton 等人, 1996），但是，十年后，BG 的 CCN 模型才被用来解释概率学习。

### 3.3.1. 模型

Frank (2005) 模型最初被提议解释帕金森症的认知缺陷。模型包括通过 BG 的直接和间接路径（见图 1）、运动前皮质和一个未指定的输入区域（可能位于后皮质）（因此模型是一个开环）。在 Frank (2005) 模型中，输入同时激活运动前皮层和纹状体。然而，皮质激活不足以产生反应，因此需要 BG 处理来选择正确的反应。模型的重点是：（1）间接通路在概率学习中的作用；（2）多巴胺在概率学习中的作用。在 Frank (2005) 模型中，直接途径负责选择适当的行动（Go），而间接途径负责抑制不适当的行动（NoGo）。直接和间接途径在 GPi 中会聚并竞争以控制 GPi 的激活，最终达到响应。仿真结果表明，去除模型中的间接路径会降低学习效率，表明直接路径和间接路径在概率学习中都是必不可少的。此外，间接途径的作用需要对每一种作用进行具体说明（以便间接途径能够单独抑制每一种作用）。

如上文神经解剖学部分所述，直接和间接通路之间的竞争由多巴胺调节（Frank (2005) 模型的第二个焦点）。具体来说，较高的多巴胺水平增加了直接途径的激活（例如，通过 D1 受体），并减少了间接途径的激活（例如，通过 D2 受体）。因此，意想不到的奖励后多巴胺释放会导致直接途径的长期增强（LTP）和间接途径的长期抑郁（LTD）。相反，在没有奖励的情况下，多巴胺下降会减少直接通路的激活并产生 LTD，但会增加间接通路的激活并产生 LTP。仿真结果表明，多巴胺信号的动态范围对概率学习和逆向学习（例如，学习过程中响应奖励关联发生变化时）至关重要。降低（模拟帕金森病）或增加（模拟药物过量）多巴胺水平可导致模拟帕金森病症状（Frank, 2005）。

Guthrie 等人 (2013) 最近提出了另一个有趣的概率学习模型。Guthrie 等人(2013)的模型基于 BG 的早期计算神经科学模型，该模型关注的是直接和超直接通路之间的相互作用（Leblois 等人, 2006）。Guthrie 等人 (2013) 模型包括两个皮质-BG 闭环，它们在纹状体中相互作用。第一个环路称为“认知”环路，用于识别概率学习任务中使用的视觉符号。第二个环路称为“运动”环路，用于根据观察到的符号选择响应。一些皮质纹状体投射物会影

响两个环路，但其余的环路是分离的。在这两个环路中，直接路径负责选择正确的通道（即识别符号或响应），而超直接路径向 GPi 发送非特定抑制以产生中心-周围决策过程。所有的皮质纹状体突触都是可塑的（利用多巴胺介导的强化学习），认知环路逐渐学会偏向运动环路，从而产生更快的反应时间。该模型成功地再现了“双臂强盗任务”中的神经反应率和行为数据。

前面讨论的分类模型也被应用于概率学习。Moustafa 和 Gluck (2011a) 模型关注多巴胺在概率学习中的作用。除了模拟正常多巴胺水平下的概率学习外，Moustafa 和 Gluck (2011a) 还模拟了多巴胺（如 PD）下降的影响以及多巴胺药物在 BG 和前额皮质的作用。COVIS 模型也被用于模拟概率学习（Helie 等人，2012a）。虽然 COVIS 不用于模拟药物效应，但该模型可以解释正常和降低（如 PD）多巴胺水平的概率学习（剂量效应使最低水平的多巴胺产生最差的性能；见 Knowlton 等人，1996）。

### 3.3.2. 综合

回顾的概率学习模型往往比回顾的分类模型在生物学上更详细。具体来说，Frank (2005) 模型包括直接和间接路径，而 Guthrie 等人 (2013) 模型包括直接和超直接路径。相反，COVIS (Ashby 等人，1998) 和 Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型仅包括直接途径。然而有趣的是，Frank (2005) 模型没有包含与 Guthrie 等人 (2013) 模型相同的细节。这两个模型都包括直接的行为选择途径，并使用多巴胺介导的强化学习来学习皮质纹状体突触。然而，Frank (2005) 模型使用间接路径作为特定的兴奋过程来取消不适当的行为，而 Guthrie 等人 (2013) 使用超直接途径作为一个非特定的兴奋过程来取消不适当的行为。两种模型都不包括间接和超直接路径。虽然人们一致认为需要一个兴奋的过程来增强所选动作和未选动作之间的对比，但确切的过程仍有待确定。

虽然分类模型只包括 BG 的直接通路，但它们的优势之一是，除了它们的普遍性，它们还包括其他大脑区域。例如，与 Frank (2005) 模型不同，Moustafa 和 Gluck (2011a、b) 模型模拟前额叶皮质及其多巴胺投射的作用，这与经验性研究一致 (Mulder 等人，2003；Histed 等人，2009)。此外，COVIS 模拟中的参数空间分析挑战了 BG 在程序学习中的作用，并建议将 BG 用于本任务中的假设测试 (Gluck 等人，2002)。因此，两种分类模型都认同前额叶皮层在概率学习中的重要作用，Frank (2005) 和 Guthrie 等人 (2013) 模型都没有发现这一作用。未来最有效的方法可能是在现有的概率学习模型中添加一个前额叶皮层，看看这种添加如何影响不同 BG 路径的动态。

## 3.4. 工作记忆

工作记忆是一种认知功能，用于在短时间（秒）内实时维护和操作信息。虽然工作记忆传统上与前额叶皮质有关 (Fuster，2008)，Monchi 等人 (2000) 提出了 BG 可能需要在前额皮质中维持信息。

### 3.4.1. 模型

Monchi 等人 (2000) 的模型最初是为了解释帕金森病和精神分裂症患者的工作记忆缺陷。该模型包括三个 BG-丘脑皮质闭环路：两个是前额皮质(一个用于空间信息，另一个用于对象信息)，另一个通过 ACC(用于策略选择)。在这三种情况下，只包括通过 BG 的直接途径 (见图 1)。两个前额皮质环路的作用是维持关于刺激的工作记忆信息，而 ACC 则通过抑制除一个外的所有前额皮质环路来维持所采用的策略 (即代表所选策略)。视觉输入来自后顶叶皮质 (空间) 和颞下皮质 (对象)。模型输出位于运动前皮层，伏隔核 (图 1 中未

显示)用于提供反馈。在模型中,视觉刺激被输入到前额叶皮质环路,刺激活动通过 BG 的直接途径传播。因此,丘脑从 GPi 抑制中释放出来,前额皮质刺激产生的激活通过与丘脑的闭环响应而产生。当需要响应时,前额叶皮质将其激活转移到运动前皮质。如果响应不正确,伏隔核会向 ACC 回路发送反馈信号,ACC 回路通过将抑制作用切换到不同的前额皮质回路来选择新的策略。Monchi 等人(2000)模型用于模拟“延迟响应任务”和威斯康星卡片分类测试。有趣的是,降低 BG 丘脑皮质环内的连接强度会产生帕金森症症状,而减少伏隔核活动会产生类似于精神分裂症患者的症状(Monchi 等人,2000)。

五年后,Ashby 等人(2005)提出了考虑完整空间工作记忆维护的 FROST 模型。类似于 Monchi 等人(2000)模型,FROST 包括 BG 的直接通路(见图 1),工作记忆的维持依赖于前额皮质和丘脑之间的回弹激活(reverberating activation)。然而,与 Monchi 等人(2000)模型不同,该模型只包括一个前额皮质环路,丘脑激活不足以维持前额活动:第二组前额皮质和后皮质之间的闭合环路需要同时激活,以维持工作记忆信息。Ashby 等人(2005),重点是模拟空间工作记忆任务,工作记忆维持所需的后皮质区域是后顶叶皮质。然而,很可能后皮质的具体位置取决于维持什么信息。例如,如果工作记忆中保存的物品是对象,那么涉及的后皮质区域可能是颞下皮质。FROST 模型和 Monchi 等人(2000)模型的另一个区别是 FROST 模型中纹状体由不同的前额神经元群激活(与工作记忆维持前额群分离),而在 Monchi 等人(2000)模型中,同样的前额叶神经元被用来激活纹状体并维持信息。因此,纹状体只有在刺激物在 FROST 模型中消失后才会被激活,而纹状体一旦刺激物出现在 Monchi 等人(2000)的研究中就会被激活。FROST 和 Monchi 等人(2000)受 Ashby 等人(2005)最近审查的单细胞记录结果的激励。FROST 除了解释了工作记忆容量的限制以及记忆广度与忽略分散注意力的信息的能力之间的关系之外,还被用来重现来自多个大脑区域的许多实验的单细胞记录(Ashby 等人,2005)。

先前两个模型的一个共同主题是,工作记忆活动通过丘脑和前额皮质之间的闭合环路来维持,而 BG 的主要作用是释放丘脑的抑制,并允许产生回弹激活。然而,这一观点受到了 Frank 等人(2001)的挑战,他们提出了工作记忆中 BG 前额皮质相互作用的模型。具体来说, Frank 等人(2001)认为,为了使丘脑能够像以前的模型所描述的那样帮助工作记忆的维持,它需要有一个专门的细胞数量,与前额皮质(这是不太可能的)专门用于工作记忆的细胞数量相当。相反, Frank 等人(2001)的模型提出,工作记忆的维持是通过在前额叶皮层的两个细胞群之间的回弹环路来完成的。类似于 Monchi 等人(2000)和 FROST(Ashby 等人,2005), Frank 等人(2001)的模型包括通过 BG 的直接通路(见图 1),但直接通路的作用是“打开额叶皮质细胞的开关”,并允许回弹激活。只有当来自一个群体的前额皮质细胞同时接受来自 BG 和其他前额皮质细胞群体的激活时,“开关”才能打开。一旦开关“打开”,工作记忆维护不再需要 BG。Frank 等人(2001)模型被用于模拟 1-2-AX 任务,这是一个工作记忆任务,需要维护,但也需要切换和选择新项目(Frank 等人,2001)。具体来说,1-2-AX 任务要求受试者在工作记忆中保持两个提示,以便正确选择对目标序列的响应。目标序列的标识取决于前一个提示,该提示用于触发选择和切换。

以前的工作记忆模型都没有提到的一个主题是学习。大脑如何学习工作记忆中重要的东西和需要保持的东西? Moustafa 和 Maida(2007)提出了一个前额叶皮质和 BG 相互作用的计算模型,该模型与 Frank 等人(2001)的模型相似,只是 Moustafa 和 Maida(2007)还进行了模拟:(a)基于阶段性多巴胺信号的时序差分学习;(b)负责运动和认知过程的多个皮质纹状体回路。具体来说,该模型包括皮质-纹状体运动回路和皮质-纹状体认知回路,其功能分别为动作选择(选择运动反应)和认知选择(选择工作记忆中要维持的知觉信息)。该模型可以解释运动和认知回路在工作记忆维持中的独立作用,包括延迟响应任务。



Schroll 等人 (2012) 最近提出了工作记忆的 CCN 模型, 以解决学习复杂工作记忆任务的问题。Schroll 等人 (2012) 模型包括两个单独的 BG 丘脑皮质闭环路, 一个通过前额叶皮质进行维护, 另一个通过运动皮质产生响应。只有直接通路用于维持和响应选择, 但超直接通路也作为复位机制包括在前额环中 (见图 1)。具体来说, 视觉信息通过颞下皮层进入模型, 然后激活外侧前额皮质。这种激活通过 BG 的直接途径传递, 释放丘脑抑制, 进而激活外侧前额皮质。Schroll 等人 (2012) 模型, 前额叶皮质中的工作记忆激活通过直接途径由一个回弹激活回路维持, 因此 BG 不仅充当门控机制, 而且是维持回路的一部分 (与 Monchi 等人, 2000; Frank 等人, 2001; Ashby 等人, 2005 不同)。在任何时候, 前额叶皮层都能激活 STN, 从而增加 GPi 的激活, 并中断工作记忆的维护 (即复位机制)。更重要的是, 前额叶皮质与纹状体之间的连接以及前额叶皮质与 STN 之间的连接是通过多巴胺介导的强化学习来学习的, 因此, 该模型可以自动适应并只维护在工作中获得奖励的信息。该模型已用于模拟“延迟响应任务”、“延迟交替任务”和 1-2-AX 任务 (Schroll 等人, 2012)。

### 3.4.2. 综合

工作记忆是 BG 的 CCN 建模中最活跃的领域之一。回顾了五种不同的模型, 每种模型既有共性又有差异。首先, 所有的有效模型都集中在 BG 和前额叶皮质之间的相互作用上, 但只包括 BG 工作记忆维持和反应选择的直接途径。因此, BG 的神经解剖学并不十分详细。此外, 除了 Schroll 等人 (2012), 所有模型都使用 BG 作为门控机制, “开启”或“关闭”工作记忆维护。主要区别在于 Monchi 等人 (2000) 和 Ashby 等人 (2005) 使用 BG 来控制前额皮质和丘脑之间的闭合回路, 而 Frank 等人 (2001) 和 Moustafa 和 Maida (2007) 使用 BG 在两个前额叶皮质单元群之间形成闭合回路。这与 Schroll 等人 (2012) 不同, 在 Schroll 等人 (2012) 中 BG 并不用于门控, 而是工作记忆维护机制本身的一部分 (即, 闭环通过 BG)。然而, 在所有情况下, 工作记忆的维持都是通过前额叶皮层的闭合回路来实现的。

模型之间的另一个重要区别是 Ashby 等人 (2005) 和 Moustafa 和 Maida (2007) 模型专注于简单的维护任务。相比之下, Monchi 等人 (2000), Frank 等人 (2001) 和 Schroll 等人 (2012) 模型能够模拟更复杂的任务, 包括层次结构和转换。只有 Moustafa 和 Maida (2007) 和 Schroll 等人 (2012) 模型包括允许选择需要在工作记忆中维护的相关信息的学习机制。其他模型假设了信息的预过滤。

有趣的是, 与工作记忆的 CCN 模型相关的知识似乎有了进展和积累。Schroll 等人 (2012) 模型是最新的, 也是最详细的。它是唯一能够学习和模拟复杂任务的模型。然而, 该模型与其他模型不同, 因为 BG 不是用作门控机制, 而是维护机制的一部分。Schroll 等人 (2012) 并未广泛讨论这种与先前建模的背离, 目前还不清楚是什么原因导致了这种背离。需要做更多的工作来确定 BG 在工作记忆中扮演的这两个角色中的哪一个, 但是模型中的重叠和功能上的进展表明了工作记忆 CCN 建模的稳步进展。

## 3.5. 顺序学习

几乎所有我们的日常行为和认知活动都可以被理解为一系列的步骤, 这些步骤使我们的目标得以实现。一个关键的问题是, 我们如何才能学会链接这些子步骤的序列? Miyachi 等人 (1997 和 2002) 收集了大量数据, 表明 BG 在学习这些序列中很重要。

### 3.5.1. 模型

Nakahara 等人 (2001) 规范化了 Miyachi 等人 (1997、2002) 对 CCN 模型的研究。根据 Nakahara 等人 (2001) 的研究, 序列是在视觉坐标和运动坐标中学习的。视觉序列通过

连接前纹状体和背外侧前额皮质的 BG-丘脑-皮质闭合环路学习，而运动序列通过连接后纹状体和 SMA 的 BG-丘脑-皮质闭合环路学习。每个回路中只包括通过 BG 的直接路径（见图 1），视觉回路和运动回路都通过强化学习并行学习每个序列。视觉回路的学习速度比运动回路快，回路之间的响应协调由前置 SMA 控制。根据 Nakahara 等人（2001），视觉环路依赖于工作记忆，对于序列的快速获取很重要。然而，运动回路更可靠，训练后运动更快。因此，在 Nakahara 等人（2001）的模型中，控制逐渐从视觉回路转移到运动回路。Nakahara 等人（2001）模型被用来解释：（1）学习的时间进程（包括单细胞记录和损伤研究）；（2）对手使用的影响；（3）序列逆转的影响；以及（4）大脑轨迹从早期到晚期序列产生的变化（Nakahara 等人，2001）。

### 3.5.2. 综合

Nakahara 等人（2001）的模型之所以有趣，有几个原因。首先，它成功地解释了损伤数据、单细胞记录和行为现象。此外，从视觉回路到运动回路的转变是早期尝试在认知功能和运动功能之间架起桥梁。然而，Desmurget 和 Turner（2010）最近的一项研究挑战了 Nakahara 等人（2001）的模型的普遍性。具体来说，Desmurget 和 Turner（2010）让猴子执行一系列视觉提示的操纵杆动作，目的是将光标移动到计算机屏幕的预定部分。经过一定的训练后，肌西莫被注射到 GPi 的运动部分，在功能上切断 BG 与额皮质的连接。结果表明，运动的动力学受到损伤，但序列知识不受影响。Desmurget 和 Turner（2010）解释了这些结果，认为 BG 有助于自动序列生产中的运动执行，而不是运动序列或过度学习序列的存储。这一结果对 Nakahara 等人（2001）的模型来说是有问题的。

## 3.6. 自动性

自动性是在任务中过度训练的结果，直到表现需要很少的注意力资源，变得高度僵化（Helie 等人，2010；Helie 和 Cousineau，2011）。许多自动化开发的计算模型都为 BG 分配了一个角色。

### 3.6.1. 模型

首先，在 Nakahara 等人（2001）序列学习模型（上文），序列产生中的自动性的特征是从视觉回路（在视觉坐标中学习序列）到运动回路（在运动坐标中学习序列）的逐步转移。这与 Miyachi 等人（1997、2002）的研究结果一致，他们使用单细胞记录显示，早期学习中的任务敏感细胞主要位于前纹状体，而后期序列产生的选择性细胞主要位于后纹状体（Miyachi 等人，2002）。纹状体的这种专门化进一步得到失活研究的支持，在序列产生的早期和晚期，纹状体的不同部位注射了肌西莫（一种 GABA 激动剂）。中后壳膜注射肌西莫可选择性地干扰已掌握的序列产生，而前尾状核和壳膜注射肌西莫可选择性地干扰早期序列产生（Miyachi 等人，1997）。

然而，Desmurget 和 Turner（2010）最近的一项研究挑战了 Nakahara 等人（2001）模型的普遍性。具体来说，在 GPi 的运动部分注射肌醇，在功能上切断 BG 与额叶皮质的连接，会影响运动的动力学，但不会影响序列知识。这些结果表明，BG 在自动序列产生中对运动执行有贡献，但对运动测序或过度学习序列的存储没有贡献。有趣的是，Desmurget 和 Turner（2010）的研究结果与知觉分类中的自动化神经生物学模型（SPEED）一致（Ashby 等人，2007）。SPEED 使用 COVIS 的程序系统（Ashby 等人，1998）（即，后皮质和运动前区域之间开环的直接路径），但也包括后皮质和运动前区域之间的 Hebb 学习机制。BG 在 SPEED 方面的作用是在早期训练中学习产生正确的分类反应，以确保在联想皮层（使用多巴胺介导

的强化学习)的视觉表征后不久,运动前区域的正确运动计划被持续激活。联想皮质和运动前皮质活动之间的这种一致的联系触发了联想皮质(刺激)和运动前区域(反应)之间的Hebb学习,并且直接的皮质连接最终变得足够强大,以至于不再需要BG刺激。当反应变成纯粹的皮层反应时,这种技能被认为是自动的[注意,这与Nakahara等人,2001)不同,Nakahara等人的后纹状体仍然需要自动产生序列]。在许多分类实验中,SPEED被用来模拟单细胞记录数据,以及人类在分类中的反应时间和准确度(Ashby等人,2007;Helie和Ashby,2009)。

而Hikosaka等人(2000)和SPEED模型可以解释行为是如何自动的,它们不能解释在需要时自动反应是如何被目标导向的行为所覆盖的(例如,当刺激-响应关联发生变化时)。Chersi等人(2013)提出了工具性反射调节下自动性的计算模型,该模型可以解释在需要时回到目标导向行为的变化。Chersi等人(2013)的模型包括前额皮质(用于目标表征)、运动皮质(用于动作表征)、感觉皮质(用于刺激表征)、BG(用于动作选择)和丘脑(用于在BG和运动皮质之间传递信息)。两组连接是可塑的:(1)前额皮质与运动皮质的连接(学习“目标-响应”关联)和(2)感觉皮质与纹状体的连接(学习“刺激-响应”关联)。根据这个模型,刺激激活了感觉皮层,进而激活了前额叶皮层的目标和纹状体的行为表征。对于自动行为,纹状体激活通过BG的直接和间接路径(见图1)传播,并且通过抑制输出水平(SNr,但其功能等同于图1中所示的GPi)上的除一个以外的所有动作来选择一个动作。未被抑制的动作激活运动皮层的相应反应(通过丘脑),对于目标导向行为,前额叶的激活传播到运动皮层的相应动作。当一个自动行为需要被目标导向行为覆盖时,前额皮质会向STN发送激活信号,STN会使SNr超极化,并阻止BG控制运动响应(Chersi等人,2013)。该模型已成功地用于解释工具性反射调节任务中的自动性发展以及自动性发展后刺激反应关联的逆转(Chersi等人,2013)。

### 3.6.2.综合

Nakahara等人(2001)和Chersi等人(2013)模型都将生成自动性行为的角色分配给了BG。然而,BG在自动性中的“经典”角色很难与Desmurget和Turner(2010)的数据相一致。作为一种替代方法,SPEED(Ashby等人,2007)也为BG在自动性中分配了一个重要的角色,但是这个角色仅限于训练能够解释自动性的自动皮质投射。简单地说,BG需要学习自动行为,但是一旦皮质连接足够强,BG就不再需要产生自动行为。速度模型可以解释Desmurget和Turner(2010)的数据,但它只包括通过BG的一个回路的直接路径。相反,Nakahara等人(2001)模型包括通过BG的两个回路(仅直接路径)和Chersi等人(2013)模型包括直接和间接路径,但只有一个环路通过BG(类似于SPEED)。除了生物学上最详细的外,Chersi等人(2013)的模型是已查看过的模型中唯一可以使用目标导向行为覆盖自动行为的模型。这是一个重要的功能,以前的模型没有考虑到这一点。但是,就像Nakahara等人(2001)模型,Chersi等人(2013)模型不能解释Desmurget和Turner(2010)数据。总的来说,这些模型中的每一个都被设计用来解释自动行为的不同方面,并且成功地解释了它被设计的自动性方面。下一步是探索这些候选模型中的每一个如何解释其他候选模型关注的缺失的功能/数据。

## 四、运动功能

本节描述了BG的运动功能,并使用CCN模型进行了仿真。因此,只关注生物数据或运动功能(如动力学)建模的计算模型不包括在内。与上面回顾认知功能的部分类似,模型描述是概念性的,因为没有讨论实现细节和形式。读者可参阅所引用的原始论文以获得详细

资料和方程式。表 1 总结了评审过的模型及其各自的组件。

#### 4.1. 伸展

多年来, BG 一直被牵连在伸展运动中(有关综述, 见 Bischoff, 1998)。不足为奇, PD 患者在伸展运动方面表现出明显的变化, 这可用于诊断目的(Brown 和 Jahanshahi, 1996)。与正常对照组相比, PD 患者的简单伸展运动显示出更长的反应时间和运动时间。这种在局部发放到达时所看到的运动速度降低被称为运动迟缓。从生理学的角度来看, 正常情况下典型的伸展运动包括一系列激动剂-拮抗剂迸发。相比之下, PD 的伸展运动通常是多阶段的, 涉及多个激动剂迸发。此外, 对于较大的运动, PD 的伸展运动具有较大的手部位置变异性(Sheridan 和 Flowers, 1990)。PD 患者在连续运动中也表现出损伤(Weiss 等人, 1997)。例如, 在伸展(抓取)一杯水的运动过程中, PD 患者在到达和取回玻璃之间会出现异常长的停顿。

##### 4.1.1. 模型

提出了几种与伸展运动障碍相关的多巴胺效率计算模型。PD 伸展运动的第一个模型是 Bischoff (1998) 模型。Bischoff (1998) 模型包括前额皮质(用于工作记忆/学习)、SMA(用于序列生成)、前置 SMA(用于序列准备)、运动皮质(用于运动参数)、丘脑(用于过滤从 BG 到皮质的信息)和 BG。BG 模型分配互补的对直接和间接路径进行控制(见图 1)。根据 Bischoff (1998) 的研究, 直接通路的作用是告知运动皮层运动的下一个感觉状态, 而间接通路的作用是抑制相互竞争的运动。多巴胺的作用是保持两条通路之间的平衡, 而这两条通路在局部发放中受损。Bischoff (1998) 模型被用于模拟相互瞄准任务, 即要求受试者在两个目标之间尽可能快地交替敲击触控笔的任务。在模拟中, 减少多巴胺水平可再现运动迟缓和连续运动中的过度停顿。

Magdoom 等人(2011)还提出了 BG 在 PD 伸展运动中的作用模型。该模型是在强化学习的框架下构建的, 主要研究运动皮层和 BG 之间的相互作用。Magdoom 等人(2011)模型使用了 BG 路径的经典解释, 根据该经典解释, 直接路径促进运动(即“Go”路径), 而间接路径抑制运动(即“NoGo”路径)。这两种途径之间的转换被认为是由纹状体多巴胺水平驱动的。然而, Magdoom 等人(2011)还通过添加一个称为探索机制的中间机制, 偏离了传统的 BG “Go” / “NoGo” 模式。探索机制是用来控制行动选择的随机性, 当梯度不存在或太弱, 不允许加强学习。间接路径被认为是支持探索机制的底物。模拟结果表明, 在多巴胺缺乏的情况下, 模型在“Go”状态下花费的时间更少, 而在其余两个状态下花费的时间更多。这些状态变化被用来解释帕金森病患者伸展运动受损的各种特征, 包括运动下冲(van Gemmert 等人, 2003)、运动迟缓和路径变异性增加(Sheridan 和 Flowers, 1990)。

##### 4.1.2. 综合

回顾了两种强调 BG 在伸展运动中的作用的模型。Bischoff (1998) 模型除 BG 外, 还包括皮质区, 如前额叶区、SMA 和前置 SMA。该模型捕捉了在帕金森病条件下连续运动中的运动迟缓和异常停顿。Magdoom 等人(2011)的伸展运动模型还包括了 BG 和运动皮层。然而, Magdoom 等人(2011)模型是在强化学习的框架下进行的, 而 Bischoff (1998) 模型中没有学习。专注于学习使得 Magdoom 等人(2011)的模型与 BG 在纠错中的作用一致(Lawrence, 2000)。因此, Magdoom 等人(2011)的模型更加一般化, 并且与 BG 功能可以在强化学习框架内解释的观点一致(Chakravarthy 等人, 2010)。Magdoom 等人(2011)的模型与其他 BG 功能 CCN 模型的兼容性可以促进集成, 实现更完整的 BG 功能模型。

## 4.2. 手写

手写是一项最基本的运动技能。PD 患者常表现为书写形式受损，称为微书写症，其特征是字母变小，书写轮廓扭曲，速度和加速度异常波动（Teulings 和 Stelmach, 1991；Van Gemmert 等人，1999；Gangadhar 等人，2009）。因此，笔迹特征如笔画大小、峰值加速度、笔画持续时间等都被归因于 BG，并被用于 PD 的诊断（Phillips 等人，1991；Van Gemmert 等人，2003）。

### 4.2.1. 模型

虽然 PD 手写模型很少，但在手写生成建模方面已经做了大量的工作。对手写建模最早的见解之一是将手写执行傅里叶式的解析，将其分解为振荡分量（Hollerbach, 1981）。这一概念导致了手写生成的振荡或尖峰神经网络模型的发展，这些模型可以训练为生成单个字符（Schomaker, 1991；Kalveram, 1998）。然而，Schomaker（1991）和 Kalveram（1998）的模型缺乏初始化神经振荡器阶段性的合理程序，这是 Gangadhar 等人（2007）提出的一种振荡神经网络手写生成模型中解决的一个难题。

虽然上述模型并未明确包括 BG，Gangadhar 等人（2008）将 Gangadhar 等人（2007）的手写生成模型与 BG 模型相结合。与 PD 患者的书写模式相似，Gangadhar 等人（2008）的模型在多巴胺减少的条件下显示出微小书写。该模型的另一个显著特征是 STN 和 GPe 的动力学作用，它们作为一个回路连接，以产生复杂的振荡。在病理条件下，模型中 STN 和 GPe 的振荡高度相关，类似于在实际电生理实验中观察到的多巴胺缺乏条件下 STN 和 GPe 神经元的相关神经反应（Bergman 等人，1994；Brown 等人，2001）。在 STN 和 GPe 相关振荡的影响下，Gangadhar 等人（2008）的模型除了字体尺寸小外，还产生了速度变化大的手写体。

作为另一个例子，Contreras-Vidal 和 Stelmach（1995）在 VITE-WRITE 模型上附加了一个 BG 模型（Bullock 等人，1993），以模拟 PD 手写。Contreras-Vidal 和 Stelmach（1995）模型包括 BG 的直接、间接和超直接路径（见图 1）、SMA 以及其他运动和运动前区。SMA 的作用是从运动计划中读取下一个运动子程序，而其他运动和运动前区域的作用是产生 SMA 选择的运动。BG 的作用是调节运动轨迹形成的动力学（由 VITE-WRITE 产生）。在模拟 PD 的模型中减少多巴胺会导致字母变小，正如 PD 患者所观察到的那样。

### 4.2.2. 综合

上面回顾了两种 PD 手写模型。Contreras-Vidal 和 Stelmach（1995）的模型结合了 VITE-WRITE 模型（Bullock 等人，1993）和 BG 模型。该模型的本质在于表明，PD 中多巴胺的减少导致直接和间接通路的输出不平衡。尽管由相当不同的建模组件构建，Gangadhar 等人（2008）的模型还显示了模拟 PD 条件下直接和间接路径激活的不平衡，这导致字母大小减小。此外，Gangadhar 等人（2008）也解释了 STN-GPe 相互作用中的振荡。在 PD 条件下，这些振荡的复杂性损失与较高的速度偏差和 PD 手写体中扭曲的笔迹轮廓有关。总而言之，间接途径在解释笔迹方面似乎是至关重要的。

## 4.3. 眼动

眼动是一种快速、猛烈的眼球运动，它能将中央凹转移到视觉场景中的兴趣点。广泛的皮层和皮层下网络负责眼动的产生，BG 在皮层下底物中起着关键作用（Hikosaka 等人，2000）。BG 对眼动的影响通过上丘传播，中脑核在眼动生成中起着中心作用（图 1 中未显

示)。用 MPTP (一种用来破坏多巴胺能神经元的神经毒素) 输注法对帕金森猴进行的研究发现, 它们的眼动时间更长, 反应时间更长, 峰值速度更小, 振幅也更小 (Kato 等人, 1995)。较小的波峰速度和较小的波幅可以与在伸展运动中发现的运动迟缓和测量不足相媲美。同样, 与四肢的局部发放震颤类似, 一些局部发放患者在视觉引导的眼动过程中表现出方波震颤 (Rascol 等人, 1991)。

#### 4.3.1. 模型

专门关注 BG 在眼动生成中的作用的计算建模文献相当有限。Dominey 和 Arbib (1992) 提出了 BG 在连续眼动生成中的作用模型。他们的模型包括一些相关的神经基质, 如上丘、丘脑、额叶眼域和 BG。在 Dominey 和 Arbib (1992) 模型中, BG 被用作额叶眼域和上丘之间的间接联系, 其主要功能是在目标刺激被集中时防止眼动。因此, 仅模拟通过 BG 的直接路径。Dominey 和 Arbib (1992) 模型已被用于模拟简单眼动数据、记忆眼动数据、双眼动数据、补偿性眼动数据和病变数据。

二十年后, Krishnan 等人 (2011) 利用强化学习原理提出了 BG 在眼动生成中的作用模型。类似于他们的 PD 伸展运动模型 (Magdoom 等人, 2011), 间接路径充当了一个探索者, 驱动着眼动朝着更有回报的目标前进。该模型能够成功地模拟两种视觉搜索形式, 即特征搜索和连接搜索、连续眼动任务和定向眼动任务。当通过减少 BG 输出将与 PD 相关的变化纳入模型中时, 模型显示搜索时间增加 (Krishnan 等人, 2011)。

#### 4.3.2. 综合

上文综述了 BG 在眼动发生过程中所起作用的两种模型 (Dominey 和 Arbib, 1992; Krishnan 等人, 2011)。两种模型都可以解释正常和病变/病理条件下的一系列眼动数据。这两个模型所包含的解剖成分也非常相似。然而, 这两个模型有两个主要的区别特征。其中一个特征是解剖学: Dominey 和 Arbib (1992) 模型不包括 BG 中的间接通路, 而间接通路在 Krishnan 等人 (2011) 模型中起着关键作用。第二个特征是功能性的: Dominey 和 Arbib (1992) 模型不涉及学习, 而 Krishnan 等人 (2011) 模型基于强化学习。这些关键差异使得 Krishnan 等人 (2011) 模型在生物学和功能上更加详细。

## 五、般性讨论

本文综述了认知和运动功能的 CCN 模型。19 个被审查的模型被组织来突出 BG 功能, 并根据 6 种认知功能 (即分类、工具性反射调节、概率学习、工作记忆、顺序学习、自动性) 和 3 种运动功能 (即伸展、手写和视觉眼动) 进行分类。一方面, 审查的一些模型是 BG 特定功能的独立模型, 例如 Bischoff (1998) 的伸展模型。另一方面, 有些模型是应用于 BG 功能的更通用的学习框架的特定实例。COVIS (Ashby 等人, 1998、2007; Ashby 和 Crossley, 2011) 和 Chakravarthy 及其同事的模型 (Krishnan 等人, 2011; Magdoom 等人, 2011) 属于第二类。例如, Krishnan 等人 (2011) 和 Magdoom 等人 (2011) 的两个模型使用几乎相同的基于强化学习的方法来解释伸展和眼动生成的特定运动功能。Chakravarthy 等人 (2010) 的评论文章提出了一个基于强化学习的扩展框架, 适用于 BG 解剖学和生理学, 可以用来解释各种 BG 功能。这种建议需要更广泛的建模和实验研究, 以进一步确认。然而, 有趣的是, CCN 模型解释了一种以上的功能, 包括一种以上的认知功能或一种以上的运动功能。所有的 CCN 模型都不能同时解释至少一种运动和一种认知功能。这可能是一个严重的限制, 因为行为实验开始揭示运动和认知过程之间的重要相互作用。下面, 我们将讨论认知过程如何影响运动功能, 并指出计算建模研究的新方向。

## 5.1.运动与认知过程的相互作用

虽然所有模型都没有同时考虑认知和运动功能，但它们都有认知和运动成分。例如，Ashby 和 Crossley (2011) 模型做出了认知决定，但也包括与反应相关的运动前区域。它只是没有包括运动响应的详细模型（例如，如何按下左键）。同样，Gangadhar 等人 (2007) 必须包括一个认知成分，指明要绘制的字符。然而，重点是如何产生运动。也许最接近整合运动和认知功能的模型是 Guthrie 等人 (2013) 的模型。在这个模型中，既进行了认知决策，又进行了运动决策，并且考虑了这些决策之间的相互作用。然而，该模型不包括如何产生运动的详细模拟。因此，它只是在认知功能的背景下讨论的。

探索认知和运动功能如何相互作用的一种方法是探索疾病状态。例如，帕金森病中的运动迟缓和失运动可能与 BG（和皮质纹状体回路）功能障碍有关，而震颤可能与小脑、丘脑和 STN 异常有关 (Kassubek 等人, 2002; Probst-Consion 等人, 2003; Weinberger 等人, 2009; Zaidel 等人, 2009; Mure 等人, 2011)。例如，Schillaci 等人 (2011) 发现，以运动障碍和僵硬为主要症状的 PD 患者纹状体中的多巴胺损失比以震颤为主要症状的 PD 患者更为广泛。由于这些不同的大脑区域（如纹状体、小脑）也涉及不同的认知功能，因此有理由假设不同的 PD 运动症状可能与不同的认知障碍有关。因此，Jankovic 等人 (1990) 发现，与运动迟缓患者相比，伴有显性震颤的 PD 患者认知功能受损程度较低。下面我们探讨一些特定的 PD 运动症状及其与认知的关系。

### 5.1.1.失运动症

实验研究表明，患有严重失运动症的 PD 患者通常比患有显性震颤的 PD 患者更易认知障碍 (Vakil 和 Herishanu-Naaman, 1998; Poletti 等人, 2011、2012; Poletti 和 Bonuccelli, 2013)。例如，在工作记忆任务中，有严重运动障碍和僵硬症状的 PD 患者比有严重静息震颤的 PD 患者受损更多 (Moustafa 等人, 2013)。同样，研究表明，震颤的 PD 患者的认知损害通常比缺乏运动能力或步态障碍的 PD 患者少 (Burn 等人, 2006; Lyros 等人, 2008; Oh 等人, 2009; Domellof 等人, 2011)。例如，Vakil 和 Herishanu-Naaman (1998) 发现，震颤显性 PD 患者在程序学习方面的受损程度低于失运动显性 PD 患者。

BG 和皮质纹状体回路功能的大多数运动模型都能够解释运动迟缓和失运动的发生，但不能解释震颤 (Obeso 等人, 2008)。我们认为，运动表现可能以两种不同的方式依赖于认知过程：(a) 在进行一系列动作（如手/腿运动、抓握或伸展）时，在工作记忆中维持运动计划 (Hayhoe 等人, 2002; Ohbayashi 等人, 2003; Piek 等人, 2004; Issen 和 Knill, 2012); 或者 (b) 在执行动作时保持工作记忆中的目标，例如在移动手的同时保持工作记忆中抓取杯子的目标 (Batuev, 1989; McIntyre 等人, 1998; Matsumoto 等人, 2003)。认知和运动过程之间的这种关系可以解释为什么一些认知训练计划在治疗 PD 患者运动功能障碍方面有效 (Discrow 等人, 2012)。虽然这是推测性的，但需要计算模型来明确研究健康受试者和 PD 患者运动和认知过程之间的复杂关系。

### 5.1.2.步态冻结

步态冻结——突然停止运动输出——是晚期 PD 的常见症状 (Hoehn 和 Yahr 阶段 2+) (Giladi 等人, 1992)。步态冻结会使人虚弱，因为它经常导致跌倒，而且重要的是，普通的精神药理学药物无法控制步态冻结 (Giladi 等人, 1992; Matar 等人, 2013)。

研究表明，感知和认知因素在 PD 患者成功运动和步态冻结发作的发生中起着重要作用 (Lewis 和 Barker, 2009; Naismith 等人, 2010; Matar 等人, 2013)。例如，提供听觉或

视觉提示或指令往往可以减少 PD 患者冻结行为的发生 (Lewis 和 Barker, 2009)。其他研究发现 PD 患者行走功能障碍与干扰物产生的反应干扰难以解决有关 (Plotnik 等人, 2011; Vandenbossche 等人, 2011)。PD 中的运动失调与脑容量变化 (Kostic 等人, 2012; Tessinte 等人, 2012) 和前额皮质内的异常神经活动 (Matsui 等人, 2005; Shine 等人, 2013) 有关, 表明认知过程在运动中的作用。

目前还没有模拟认知过程在 PD 患者步态冻结发生中的作用的计算模型。以前的大脑皮层相互作用的计算模型主要集中在模拟静态环境中的认知过程 (O'Reilly 和 Frank, 2006)、学习或简单动作选择 (Gurney 等人, 2001), 而不考虑认知因素可能如何影响运动动作, 如运动。未来的模型应该模拟大脑皮层是如何表示多个输入 (包括感知和认知), 这些输入是反馈给 BG 的, 这对于动作选择 (如向右、向左、向前等) 很重要。未来的模型也应该更为动态, 因为它们应该不断地从环境中接收和更新感知输入, 并产生运动输出 (右、左……), 然后将模型转换为新的感知输入, 等等。

## 5.2. 基底神经节在认知和运动功能中的作用是什么?

除了目前无法同时考虑认知和运动功能的 BG 的 CCN 模型外, 目前 BG 模型状态的另一个限制是在给定任务中对 BG 的特定功能缺乏共识。例如, 许多工作记忆的 CCN 模型为 BG 分配了一个角色, 但一些模型使用 BG 作为允许丘脑皮质环的门控机制 (例如 Monchi 等人, 2000; Ashby 等人, 2005), 而其他模型使用 BG 作为皮质环的门控机制 (例如 Frank 等人, 2001) 或作为实际维护机制 (Schroll 等人, 2012)。与许多其他认知和运动功能一样, CCN 模型对于确定认知任务 (如工作记忆) 中 BG 的特定功能至关重要。可以模拟计算模型来识别不同设计选择的结果, 并且需要对这些预测进行经验测试。虽然模型在模拟驱动模型的功能方面做得很好, 但目前还不清楚模型如何处理其他 (不同) 功能。选择有用的 BG 的 CCN 模型的一种方法是考虑泛化能力。为此, 一般的综合框架是最有用的。例如, Chakravarthy 及其同事的强化学习方法 (Krishnan 等人, 2011; Magdoom 等人, 2011) 或 Ashby 及其同事基于 COVIS 的方法 (Ashby 等人, 1998; Apicella, 2007; Ashby 和 Crossley, 2011) 是有用的, 因为它们已经被用来考虑超出模型初始范围的功能。认知和运动功能的其他模型需要加以推广, 以解释它们最初不是为构建生物认知结构而设计的数据。已经很普遍的框架应该尝试在认知功能的 CCN 模型和运动功能的 CCN 模型之间架起桥梁。这可以通过集成现有的模型来实现。例如, 一个详细的 CCN 模型的运动功能可以添加到 COVIS 框架。同样, 认知功能的详细 CCN 模型也可以加入 Chakravarthy 及其同事基于强化学习的方法中。虽然更多的数据将有助于消除一些候选的 CCN 的 BG 模型, 但将需要泛化和集成, 以避免模型对可用数据的过度拟合。

## 参考文献

- Apicella, P. (2007). Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci.* 30, 299–306. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.011
- Ashby, F. G., Alfonso-Reese, L. A., Turken, A. U., and Waldron, E. M. (1998). A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychol. Rev.* 105, 442–481. doi: 10.1037/0033-295x.105.3.442
- 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., Ell, S. W., and Waldron, E. M. (2003). Procedural learning in perceptual categorization. *Mem. Cognit.* 31, 1114–1125. doi:10.3758/bf03196132

Ashby, F. G., Ennis, J. M., and Spiering, B. J. (2007). A neurobiological theory of automaticity in perceptual categorization. *Psychol. Rev.* 114, 632–656. doi: 10.1037/0033-295x.114.3.632

Ashby, F. G., and Gott, R. E. (1988). Decision rules in the perception and categorization of multidimensional stimuli. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 14, 33–53. doi:10.1037/0278-7393.14.1.33

Ashby, F. G., and Helie, S. (2011). A tutorial on computational cognitive neuroscience: modeling the neurodynamics of cognition. *J. Math. Psychol.* 55, 273–289. doi: 10.1016/j.jmp.2011.04.003

Assadi, S. M., Yucel, M., and Pantelis, C. (2009). Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 383–393. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.010

Batuev, A.S.(1989).Neuronal mechanisms of goal-directed behaviour in monkeys. *Int.J. Neurosci.* 44, 59–66. doi:10.3109/00207458908986183

Bergman, H., Whichman, T., Karmon, B., and DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. neural activity in MPTP model of Parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 507–520.

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., and Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and huntington clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 20, 415–455. doi: 10.1016/0022-510x(73)90175-5

Bischoff, A. (1998). Modeling the Basal Ganglia in the Control of Arm Movements. Doctoral Dissertation, University of Southern California.

Brown, P., Olivero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., and Lazzaro, V.D. (2001). Dopamine dependency of oscillations in between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 21, 1033–1038.

Brown, R. G., and Jahanshahi, M. (1996). Cognitive-motor function in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 36, 24–31. doi:10.1159/000118880

Bullock, D., Grossberg, S., and Mannes, C. (1993). A neural network model for cursive script production. *Biol. Cybern.* 70, 15–28. doi:10.1007/bf00202562

Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., and McKeith, I.G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 585–589. doi: 10.1136/jnnp.2005.081711

Calzavara, R., Maily, 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

Chakravarthy, V., Joseph, D., and Bapi, R. S. (2010). What do the basal ganglia do? A modeling perspective. *Biol. Cybern.* 103, 237–253. doi: 10.1007/s00422-0100401-y

Chersi, F., Mirolli, M., Pezzulo, G., and Baldassarre, G. (2013). A spiking 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

Contreras-Vidal, J., and Stelmach, G. (1995). A neural model of basal gangliathalamocortical relations in normal and Parkinsonian movement. *Biol. Cybern.* 73, 467–476. doi: 10.1007/bf00201481

Desmurget, M., and Turner, R. S. (2010). Motor sequences and the basal ganglia: kinematics, not habits. *J. Neurosci.* 30, 7685–7690. doi: 10.1523/jneurosci.016310.2010

Disbrow, E. A., Russo, K. A., Higginson, C. I., Yund, E. W., Ventura, M. I., Zhang, L., et al. (2012). Efficacy of tailored computer-based neurorehabilitation for improvement of movement initiation in Parkinson's disease. *Brain Res.* 1452, 151–164. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.073

Domellof, M. E., Elgh, E., and Forsgren, L. (2011). The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 2183–2189. doi:10.1002/mds.23814

Dominey, P.F., and Arbib, M.A. (1992). A cortico-subcortical model for generation of spatially accurate sequential saccades. *Cereb. Cortex* 2, 153–175. doi: 10.1093/cercor/2.2.153

Dreher, J. C., and Burnod, Y. (2002). An integrative theory of the phasic and tonic modes of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Neural Netw.* 15, 583–602. doi:10.1016/s0893-6080(02)00051-5

Durstewitz, D., and Seamans, J.K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 739–749. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.015

Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C., and Aarsland, D. (2010). Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 160–165. doi: 10.1136/jnnp.2009.186239

Fearnley, J. M., and Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114, 2283–2301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283

Flaherty, A. W., and Graybiel, A. M. (1994). Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J. Neurosci.* 14, 599–610.

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., 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

Fuster, J. M. (2008). *The Prefrontal Cortex*. 4th Edn. Singapore: Academic Press.

Gangadhar, G., Joseph, D., and Chakravarthy, V. S. (2007). An oscillatory neuromotor model of handwriting generation. *Int. J. Document Anal. Recognition* 10, 69–84. doi:10.1007/s10032-007-0046-0

Gangadhar, G., Joseph, D., and Chakravarthy, V. S. (2008). Understanding Parkinsonian handwriting using a computational model of basal ganglia. *Neural Comput.* 20, 2491–2525. doi:10.1162/neco.2008.03-07-498

Gangadhar, G., Joseph, D., Srinivasan, A. V., Subramanian, D., Keshavan, S., and Chakravarthy, V. S. (2009). A computational model of Parkinsonian handwriting that highlights the role of the indirect pathway in the basal ganglia. *Hum. Mov. Sci.* 28, 602–618. doi: 10.1016/j.humov.2009.07.008

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

Gerfen, C. R., and Young, W. S. (1988). Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res.* 460, 161–167. doi: 10.1016/0006-8993(88)91217-6

Gibb, W. R., and Lees, A. J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra and differential cell death in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54, 388–396. doi: 10.1136/jnnp.54.5.388

Giladi, N., McMahon, D., Przedborski, S., Flaster, E., Guillory, S., Kostic, V., et al. (1992). Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42, 333–339. doi: 10.1212/WNL.42.2.333

Gluck, M. A., Shohamy, D., and Myers, C. (2002). How do people solve the “Weather Prediction” Task?: individual variability in strategies for probabilistic category learning. *Learn. Mem.* 9, 408–418. doi: 10.1101/lm.45202

Gotham, A. M., Brown, R. G., and Marsden, C. D. (1988). “Frontal” cognitive function in patients with Parkinson's disease “on” and “off” levodopa. *Brain* 111, 299–321. doi: 10.1093/brain/111.2.299

Gurney, K., Prescott, T. J., and Redgrave, P. (2001). 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., Leblois, A., Garenne, A., and Boraud, T. (2013). Interaction between cognitive and motor cortico-basal ganglia loops during decision making: a computational study. *J. Neurophysiol.* 109, 3025–3040. doi: 10.1152/jn.00026.2013

Haber, S.N., Kim, K.S., Maily, P., and Calzavara, R. (2006). Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J. Neurosci.* 26, 8368–8376. doi: 10.1523/jneurosci.0271-06.2006

- Hayhoe, M., Aivar, P., Shrivastava, A., and Mruczek, R. (2002). Visual short-term memory and motor planning. *Prog. Brain Res.* 140, 349–363. doi:10.1016/s00796123(02)40062-3
- Helie, S., and Ashby, G. F. (2009). “A neurocomputational model of automaticity and maintenance of abstract rules,” in *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks (IEEE Press)*, 1192–1198.
- Helie, S., and Cousineau, D. (2011). The cognitive neuroscience of automaticity: behavioral and brain signatures. *Cogn. Sci.* 6, 25–43.
- Helie, S., Paul, E. J., and Ashby, F. G. (2012a). A neurocomputational account of cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia* 50, 2290–2302. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.033
- Helie, S., Paul, E. J., and Ashby, F. G. (2012b). Simulating the effect of dopamine imbalance on cognition: from positive affect to Parkinson’s disease. *Neural Netw.* 32, 74–85. doi:10.1016/j.neunet.2012.02.033
- Helie, S., Waldschmidt, J. G., and Ashby, F. G. (2010). Automaticity in rule-based and information-integration categorization. *Atten. Percept. Psychophys.* 72, 1013–1031. doi: 10.3758/app.72.4.1013
- Herzallah, M. M., Moustafa, A. A., Misk, A. J., Al-Dweib, L. H., Abdelrazeq, S. A., Myers, C. E., et al. (2010). Depression impairs learning whereas anticholinergics impair transfer generalization in Parkinson patients tested on dopaminergic medications. *Cogn. Behav. Neurol.* 23, 98–105. doi: 10.1097/wnn.0b013e3181df3048
- 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.
- Histed, M. H., Pasupathy, A., and Miller, E. K. (2009). Learning substrates in the primate prefrontal cortex and striatum: sustained activity related to successful actions. *Neuron* 63, 244–253. doi:10.1016/j.neuron.2009.06.019
- Hollerbach, J. M. (1981). An oscillation theory of handwriting. *Biol. Cybern.* 39, 139–156. doi: 10.1007/bf00336740
- Issen, L. A., and Knill, D. C. (2012). Decoupling eye and hand movement control: visual short-term memory influences reach planning more than saccade planning. *J. Vis.* 12, 1–13. doi: 10.1167/12.1.3
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., et al. (1990). Variable expression of Parkinson’s disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 40, 1529–1534. doi: 10.1212/wnl.40.10.1529
- Kaasinen, V., Nurmi, E., Bergman, J., Eskola, O., Solin, O., Sonninen, P., et al. (2001). Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 98, 13272–13277. doi:10.1073/pnas.231313198
- Kalveram, K. T. (1998). “A neural oscillator model learning given trajectories, or how an allo-imitation algorithm can be implemented into a motor controller,” in *Motor Behavior and Human Skill: A Multi-Disciplinary Approach*, ed J. Piek (Champaign, IL, USA: Human Kinetics Publishers), 127–140.
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Hellwig, B., Spreer, J., and Lucking, C. H. (2002). Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: voxel based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. *Neurosci. Lett.* 323, 29–32. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00111-8
- Kato, M., Miyashita, N., Hikosaka, O., Matsumura, M., Usui, S., and Kori, A. (1995). Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. *J. Neurosci.* 15, 912–927.
- Kemp, J. M., and Powell, T. P. S. (1970). The cortico-striate projections in the monkey. *Brain* 93, 525–546. doi: 10.1093/brain/93.3.525
- Kincaid, A. E., Zheng, T., and Wilson, C. J. (1998). Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. *J. Neurosci.* 18, 4722–4731.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., and Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273, 1399–1402. doi: 10.1126/science.273.5280.1399
- Kostic, V. S., Agosta, F., Pievani, M., Stefanova, E., Jecmenica-Lukic, M., Scarale, A., et al. (2012). Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 78, 409–416. doi: 10.1212/wnl.0b013e318245d23c
- Krishnan, R., Ratnadurai, S., Subramanian, D., Chakravarthy, V. S., and Rengaswamy, M. (2011). Modeling the role of basal ganglia in saccade generation: is the indirect pathway the explorer? *Neural Netw.* 24, 801–813. doi: 10.1016/j.neunet.2011.06.002
- Lawrence, A. D. (2000). Error correction and the basal ganglia: similar computations for action, cognition and emotion? *Trends Cogn. Sci.* 4, 365–367. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01535-7

- Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., and Hansel, D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J. Neurosci.* 26, 3567–3583. doi: 10.1523/jneurosci.5050-05.2006
- Lewis, S.J., and Barker, R.A. (2009). Apathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 333–338. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.08.006
- Lyros, E., Messinis, L., and Papathanasopoulos, P. (2008). Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *Eur. J. Neurol.* 15, 262–267. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.02046.x
- Maddox, W. T., and Ashby, F. G. (2004). Dissociating explicit and procedural learning based systems of perceptual category learning. *Behav. Processes* 66, 309–332. doi:10.1016/j.beproc.2004.03.011
- Magdoom, M., Subramanian, D., Chakravarthy, V. S., Ravindran, B., Amari, S., and Meenakshisundaram, N. (2011). Modeling basal ganglia for understanding Parkinsonian reaching movements. *Neural Comput.* 23, 477–516. doi: 10.1162/neco\_a\_00073
- Matar, E., Shine, J. M., Naismith, S. L., and Lewis, S. J. (2013). Using virtual reality to explore the role of conflict resolution and environmental salience in freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 937–942. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.002
- Matsui, H., Udaka, F., Miyoshi, T., Hara, N., Tamaura, A., Oda, M., et al. (2005). Three-dimensional stereotactic surface projection study of freezing of gait and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 20, 1272–1277. doi:10.1002/mds.20520
- Matsumoto, K., Suzuki, W., and Tanaka, K. (2003). Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science* 301, 229–232. doi: 10.1126/science.1084204
- McIntyre, J., Stratta, F., and Lacquaniti, F. (1998). Short-term memory for reaching to visual targets: psychophysical evidence for body-centered reference frames. *J. Neurosci.* 18, 8423–8435.
- Meco, G., Casacchia, M., Lazzari, R., Franzese, A., Castellana, F., Carta, A., et al. (1984). Mental impairment in Parkinson's disease. The role of anticholinergic drugs. *Acta Psychiatr. Belg.* 84, 325–335.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., and Lu, X. (2002). Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp. Brain Res.* 146, 122–126. doi: 10.1007/s00221-002-1213-7
- Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Kárádi, Z., and Rand, M. K. (1997). Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp. Brain Res.* 115, 1–5. doi:10.1007/pl00005669
- Monchi, O., Taylor, J. G., and Dagher, A. (2000). A neural model of working memory processes in normal subjects, Parkinson's disease and schizophrenia for fMRI design and predictions. *Neural Netw.* 13, 953–973. doi:10.1016/s08936080(00)00058-7
- Moustafa, A. A., Bell, P., Eissa, A. M., and Hewedi, D. H. (2013). The effects of clinical motor variables and medication dosage on working memory in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 82, 137–145. doi:10.1016/j.bandc.2013.04.001
- Moustafa, A. A., Cohen, M. X., Sherman, S. J., and Frank, M. J. (2008). 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., and Gluck, M. A. (2011a). A neurocomputational model of dopamine and prefrontal-striatal interactions during multi-cue category learning by Parkinson's patients. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 151–167. doi: 10.1162/jocn.2010.21420
- Moustafa, A. A., and Gluck, M. A. (2011b). Computational cognitive models of prefrontal-striatal-hippocampal interactions in Parkinson's disease and schizophrenia. *Neural Netw.* 24, 575–591. doi: 10.1016/j.neunet.2011.02.006
- Moustafa, Herzallah, M. M., and Gluck, M. A. (2013). Dissociating the cognitive effects of levodopa versus dopamine agonists in a neurocomputational model of learning in Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis.* 11, 102–111. doi: 10.1159/000341999
- Moustafa, A. A., and Maida, A. S. (2007). Using TD learning to simulate working memory performance in a model of the prefrontal cortex and basal ganglia. *Cogn. Syst. Res.* 8, 262–281. doi:10.1016/j.cogsys.2007.02.001
- Mulder, A. B., Nordquist, R. E., Orgut, O., and Pennartz, C. M. (2003). Learning-related changes in response patterns of prefrontal neurons during instrumental conditioning. *Behav. Brain Res.* 146, 77–88. doi: 10.1016/j.bbr.2003.09.016
- Mure, H., Hirano, S., Tang, C. C., Isaias, I. U., Antonini, A., Ma, Y., et al. (2011). Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression and treatment effects. *Neuroimage* 54, 1244–1253. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.028
- Naismith, S. L., Shine, J. M., and Lewis, S. J. (2010). The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease.

Mov. Disord.25,1000–1004. doi:10.1002/mds.23005 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., 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

Niv, Y., Daw, N. D., Joel, D., and Dayan, P. (2007). Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 507–520. doi: 10.1007/s00213-006-0502-4

Obeso, J. A., Marin, C., Rodriguez-Oroz, C., Blesa, J., Benitez-Temino, B., MenaSegovia, J., et al. (2008). The basal ganglia in Parkinson’s disease: current concepts and unexplained observations. *Ann. Neurol.* 64, S30–S46. doi: 10.1002/ana.21481

O’Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., and Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304, 452–454. doi: 10.1126/science.1094285

Oh, J. Y., Kim, Y. S., Choi, B. H., Sohn, E. H., and Lee, A. Y. (2009). Relationship between clinical phenotypes and cognitive impairment in Parkinson’s disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 49, 351–354. doi: 10.1016/j.archger.2008.11.013

Ohbayashi, M., Ohki, K., and Miyashita, Y. (2003). Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science* 301, 233–236. doi:10.1126/science.1084884

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

Pakhotin, P., and Bracci, E. (2007). Cholinergic interneurons control the excitatory input to the striatum. *J. Neurosci.* 27, 391–400. doi: 10.1523/jneurosci.3709-06.2007

Piek, J. P., Dyck, M. J., Nieman, A., Anderson, M., Hay, D., Smith, L. M., et al. (2004). The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 1063–1076. doi:10.1016/j.acn.2003.12.007

Phillips, J. G., Stelmach, G. E., and Teasdale, N. (1991). What can indices of handwriting quality tell us about Parkinsonian handwriting? *Hum. Mov. Sci.* 10, 301–314. doi: 10.1016/0167-9457(91)90009-m

Plotnik, M., Giladi, N., Dagan, Y., and Hausdorff, J. M. (2011). Postural instability and fall risk in Parkinson’s disease: impaired dual tasking, pacing and bilateral coordination of gait during the “ON” medication state. *Exp. Brain Res.* 210, 529–538. doi: 10.1007/s00221-011-2551-0

Poletti, M., and Bonuccelli, U. (2013). Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists in patients with Parkinson’s disease: a review. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 3, 101–113. doi: 10.1177/2045125312470130

Poletti, M., Emre, M., and Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 579–586. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.03.013

Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., et al. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson’s disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 601–606. doi: 10.1136/jnnp-2011-301874

Pondal, M., Del Ser, T., and Bermejo, F. (1996). Anticholinergic therapy and dementia in patients with Parkinson’s disease. *J. Neurol.* 243, 543–546. doi: 10.1007/bf00886877

Price, A., Filoteo, J. V., and Maddox, W. T. (2009). Rule-based category learning in patients with Parkinson’s disease. *Neuropsychologia* 47, 1213–1226. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.031

Probst-Cousin, S., Druschky, A., and Neundorfer, B. (2003). Disappearance of resting tremor after “stereotaxic” thalamic stroke. *Neurology* 61, 1013–1014. doi:10.1212/01.wnl.0000086810.14643.fc

Rascol, O., Sabatini, U., Simonetta-Moreau, M., Montastruc, L., Rascol, A., Clanet, M. (1991). Square wave jerks in Parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54, 599–602. doi: 10.1136/jnnp.54.7.599

Reiner, A. (2010). “Organization of corticostriatal projection neuron types,” in *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, eds H. Steiner and K. Y. Tseng (New York, NY: Academic Press), 323–340.

Reynolds, J. N. J., Hyland, B. I., and Wickens, J. R. (2001). A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413, 67–70. doi:10.1038/35092560

- Schillaci, O., Chiaravalloti, A., Pierantozzi, M., Di Pietro, B., Koch, G., Bruni, C., et al. (2011). Different patterns of nigrostriatal degeneration in tremor type versus the akinetic-rigid and mixed types of Parkinson's disease at the early stages: molecular imaging with 123I-FP-CIT SPECT. *Int. J. Mol. Med.* 28, 881–886. doi:10.3892/ijmm.2011.764
- Schomaker, L.R.B. (1991). *Simulation and Recognition of Handwriting Movements: A Vertical Approach to Modeling Human Motor Behavior*. (Doctoral Dissertation, Nijmegen University).
- 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
- Seger, C. A. (2008). How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection and learning via feedback. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 265–278. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.07.010
- Sheridan, M. R., and Flowers, K.A. (1990). Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 113, 1149–1161. doi:10.1093/brain/113.4.1149
- Shine, J. M., Matar, E., and Lewis, S. J. G. (2013). Differential neural activation patterns in patients with Parkinson's disease and freezing of gait in response to concurrent cognitive and motor load. *PLoS One* 8:e52602. doi:10.1371/journal.pone.0052602
- Silberstein, P., Pogosyan, A., Kuhn, A. A., Hotton, G., Tisch, S., Kupsch, A., et al. (2005). Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain* 128, 1277–1291. doi:10.1093/brain/awh480
- Smith, Y., Galvan, A., Raju, D., and Wichmann, T. (2010). "Anatomical and functional organization of the thalamostriatal systems," in *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, eds H. Steiner and K. Y. Tseng (New York, NY: Academic Press), 381–396.
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J.F., and Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci.* 27, 520–527. doi:10.1016/j.tins.2004.07.004
- Steiner, H., and Tseng, K. Y. (2010). *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. New York: Academic Press.
- Tessitore, A., Amboni, M., Cirillo, G., Corbo, D., Picillo, M., Russo, A., et al. (2012). Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33, 1804–1809. doi:10.3174/ajnr.a3066
- Teulings, H.L., and Stelmach, G.E. (1991). Control of stroke size, peak acceleration and stroke duration in Parkinsonian handwriting. *Hum. Mov. Sci.* 10, 315–334. doi:10.1016/0167-9457(91)90010-u
- Vakil, E., and Herishanu-Naaman, S. (1998). Declarative and procedural learning in Parkinson's disease patients having tremor or bradykinesia as the predominant symptom. *Cortex* 34, 611–620. doi:10.1016/s0010-9452(08)70518-5
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Spildooren, J., Vercrusse, S., Nieuwboer, A., et al. (2011). Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil. Neural Repair* 25, 765–773. doi:10.1177/1545968311403493
- Van Gemmert, A. W. A., Adler, C. H., and Stelmach, G. E. (2003). Parkinson's disease patients undershoot target size in handwriting and similar tasks. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1502–1508. doi:10.1136/jnnp.74.11.1502
- Van Gemmert, A. W. A., Teulings, H. L., Contreras-Vidal, J.L., and Stelmach, G.E. (1999). Parkinson's disease and the control of size and speed in handwriting. *Neuropsychologia* 37, 685–694. doi:10.1016/s0028-3932(98)00122-5
- Weinberger, M., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Hodaie, M., and Dostrovsky, J.O. (2009). Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients. *J. Neurophysiol.* 101, 789–802. doi:10.1152/jn.90837.2008
- Weiss, P., Stelmach, G. E., and Hefter, H. (1997). Programming of a movement sequence in Parkinson's disease. *Brain* 120, 91–102. doi:10.1093/brain/120.1.91
- Wickens, J. R., Begg, A. J., and Arbuthnott, 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. doi:10.1016/0306-4522(95)00436-m
- Wilson, C. J. (2004). "Basal ganglia," in *The Synaptic Organization of the Brain*, ed G. M. Shepherd (New York: Oxford University Press), 361–414.
- Yeterian, E. H., and Pandya, D. N. (1993). Striatal connections of the parietal association cortices in rhesus monkeys. *J. Comp. Neurol.* 332, 175–197. doi:10.1002/cne.903320204
- Yeterian, E.H., and Pandya, D.N. (1995). Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J. Comp. Neurol.* 352, 436–457. doi:10.1002/cne.903520309

Yeterian, E. H., and Pandya, D. N. (1998). Corticostriatal connections of the superior temporal region in rhesus monkeys. *J. Comp. Neurol.* 399, 384–402. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19980928)399:3<384::aid-cnc7>3.0.co;2-x

Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., and Balleine, B. W. (2005). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur. J. Neurosci.* 22, 513–523. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x

Zaidel, A., Arkadir, D., Israel, Z., and Bergman, H. (2009). Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr. Opin. Neurol.* 22, 387–393. doi: 10.1097/wco.0b013e32832d9d67

**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:** 31 July 2013;

**Accepted:** 15 November 2013;

**Published online:** 06 December 2013.

**Citation:** Helie S, Chakravarthy S and Moustafa AA (2013) Exploring the cognitive and motor functions of the basal ganglia: an integrative review of computational cognitive neuroscience models. *Front. Comput. Neurosci.* 7:174. doi: 10.3389/fncom.2013.00174

This article was submitted to the journal *Frontiers in Computational Neuroscience*. Copyright © 2013 Helie, Chakravarthy and Moustafa. 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.