

基底神经节生物解剖结构功能及其生物物理模型

Biological anatomical structure and function of basal ganglia and its biophysical model

(Sorting out the reference materials by Songjian)

摘要：基底神经节（或基底核，Basal ganglia）是脊椎动物（包括人类）大脑中一组起源不同的皮质下核，基底核位于前脑底部和中脑顶部，是大脑皮层下的一系列神经核团的总称。基底神经节与大脑皮层、丘脑、脑干以及其他几个脑区紧密相连，按照功能包括背侧纹状体、腹侧纹状体、苍白球、腹侧苍白球、黑质和底丘脑核。基底神经节具有多种功能，包括控制自主运动（Control of voluntary motor movements）、程序学习（Procedural learning）、习惯学习（Habit learning）、眼球运动（Eye movements）、认知（Cognition）和情绪（Emotion）。本综述主要是从生物物理角度对基底神经节的结构，功能，及其信号产生与处理的介绍。

一、引言

Basal Ganglia and Related Structures of the Brain

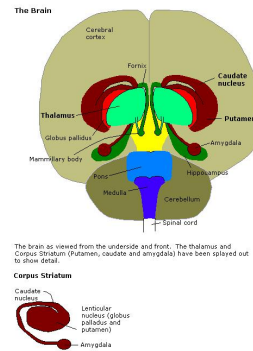
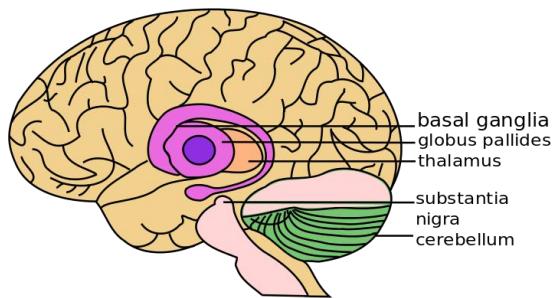


图 1：脑底视图上的基底神经节

基底神经节系统及其成分的命名一直存在问题。早期的解剖学家看到了宏观的解剖结构，但对细胞结构或神经化学一无所知，将现在被认为具有不同功能的成分（如苍白球的内外段）组合在一起，并给现在被认为是单一结构功能部分（如尾状核和壳核）的成分起了独特的名称。

“基底”一词来自这样一个事实：它的大部分元素都位于前脑的基础部分。神经节这个词用词不当：在现代用法中，神经簇仅在周围神经系统中称为“神经节”；在中枢神经系统中称为“核”。因此，基底神经节有时也被称为“基底核”。解剖学术语（1998），国际解剖学命名机构，保留了“基底核”，但这并不常用。

国际基底神经节协会（IBAG）非正式地认为基底神经节由纹状体、苍白球（有两个核）、黑质（有两个截然不同的部分）和底丘脑核组成，而术语解剖学不包括最后两个。一些神经学家将丘脑的中央核作为基底神经节的一部分，并且一些神经学家还把足脑桥核包括在其中。

基底神经节是前脑的基本组成部分之一，在所有脊椎动物中都能被识别出来。甚至在七鳃鳗（通常被认为是脊椎动物中最原始的一种）中，纹状体、苍白球和黑质都可以根据解剖

和组织化学来识别。

不同种类的基底神经节各核的名称不同。在猫和啮齿类动物中，苍白球内段（Internal globus pallidus）被称为脚内核（Entopeduncular nucleus），在鸟类中，纹状体被称为古纹状体增强体（Paleostriatum augmentatum），苍白球外段被称为古纹状体原始体（Paleostriatum primitivum）。

基底神经节在比较解剖学（Comparative anatomy）中一个明显的紧急问题是，该系统通过系统发育与皮质套的发育和扩张，形成一个融合的皮质再进入环路。然而，对于会聚选择性处理发生的程度与基底神经节内可再进入的闭合环路内的分离平行处理之间存在争议。无论如何，在哺乳动物进化过程中，基底神经节转变为皮质的可再进入系统是通过大脑中脑靶点（如上丘）输出的苍白（或“原始纹状体”）的再方向发生的，如上丘，在蜥脚类的大脑中产生，到腹侧丘脑的特定区域，再回到大脑皮质的特定区域，形成投射到纹状体的皮质区域的一个子集。从苍白球内段经豆状核袢（Ansa lenticularis）路径进入腹侧丘脑的路径的突然头端再方向可以被视为基底节流出和靶向影响的进化转变的足迹。

基底神经节的主要成分——从功能上的定义——是纹状体（Striatum）；包括背侧纹状体（Dorsal striatum）（尾状核（Caudate nucleus）和壳核（Putamen））和腹侧纹状体（Ventral striatum）（伏隔核（Nucleus accumbens）和嗅结节（Olfactory tubercle））、苍白球（Globus pallidus）、腹侧苍白球（Ventral pallidum）、黑质（Substantia nigra）和底丘脑核（Subthalamic nucleus）。每个成分都有一个复杂的内部解剖结构和神经化学组织。最大的组成部分，纹状体（背侧和腹侧），从基底神经节以外的许多大脑区域接收输入，但只向基底神经节的其他组成部分发送输出。苍白球从纹状体接收输入，并将抑制输出发送到一些运动相关区域。黑质是神经递质多巴胺纹状体输入的来源，在基底节功能中起着重要作用。底丘脑核主要接受纹状体 and 大脑皮层的输入，并投射到苍白球。

当下流行的理论认为，基底神经节主要与行为选择（Action selection）有关——帮助决定在任何给定时间执行的几种可能行为中的哪一种。更具体地说，基底神经节的主要功能可能控制和调节运动和运动前皮质区的活动，以便能够顺利地进行自主运动。实验研究表明，基底神经节对许多运动系统（Motor systems）产生抑制作用，并且释放这种抑制作用。它允许运动神经系统启动。发生在基底神经节内的“行为转换”受大脑许多部位的信号影响，包括在执行功能中起关键作用的前额皮质。

基底神经节对正常的大脑功能和行为具有重要意义。他们的功能障碍导致广泛的神经系统疾病，包括行为控制和运动障碍。这些行为包括图雷特综合症（Tourette syndrome）、强迫症（Obsessive-compulsive disorder）和上瘾（Addiction）。运动障碍包括，最显著的是帕金森氏病（Parkinson's disease），它涉及黑质多巴胺产生细胞的退化，亨廷顿氏病（Huntington's disease），它主要涉及纹状体的损伤，肌张力障碍，更罕见的是偏瘫（Hemiballismus）。基底神经节有一个边缘部分，其组成部分被赋予不同的名称：伏隔核、腹侧苍白球和腹侧被盖区（VTA）。有相当多的证据表明，这一边缘部分在奖励学习中起着中心作用，特别是从VTA到使用神经递质多巴胺的伏隔核的中边缘通路。许多高度成瘾的药物，包括可卡因、安非他命和尼古丁，被认为是通过提高多巴胺信号的效力而起作用的。也有证据表明精神分裂症患者的VTA多巴胺能投射活动过度。

二、基底神经节的结构（Structure）及功能（Function）

2.1 结构 (Structure)

就发育而言，人类中枢神经系统通常是根据其发育的原始三个囊泡进行分类的：这些原始囊泡形成于胚胎神经管的正常发育过程中，最初包括头端到尾端（从头部到尾端）的前脑、中脑和菱形脑。在神经系统发育的后期，每一部分本身都会变成较小的组成部分。在发育过程中，切向迁移形成基底节的细胞受到外侧和内侧神经节突起的引导。下表显示了这种发育分类，并将其追溯到基底节的解剖结构。与基底节相关的结构用粗体表示。

神经管的初级划分	二次细分	成人的最后一段
前脑 (Prosencephalon)	端脑 ((胚胎) 前脑胞) (Telencephalon)	在大脑两侧: 大脑皮质、 尾状核、壳核 、下丘脑 苍白球, 腹侧苍白球 , 丘脑, 下丘脑, 上丘脑, 底丘脑核
	间脑(中脑) (Diencephalon)	
中脑 (Mesencephalon)	中脑 (Mesencephalon)	中脑: 黑质致密部 (SNc) , 黑质网状部 (SNr)
后脑 (菱脑) (Rhombencephalon)	中脑 (Mesencephalon)	脑桥和小脑
	脑脊髓 (Myelencephalon)	脊髓

基底神经节是大脑的基本组成部分。与排列在前脑表面的皮质层不同，基底神经节是一组明显的灰质块，位于大脑深处，距离丘脑的交界处不远。它们位于丘脑的一侧并环绕着丘脑，就像大脑的大部分区域一样，基底神经节由左右两侧组成，它们是彼此的对称镜像。

在解剖学上，基底神经节根据其上或喙部的位置被分为四种不同的结构（换句话说，取决于它们离头顶的距离）：其中两种结构，纹状体和苍白球相对较大；另两种结构，黑质和底丘脑核较小。在图 7 中，人脑的两个冠状部分显示了基底节成分的位置。值得注意的是，在本节中没有看到，底丘脑核和黑质比纹状体和苍白球在大脑中要落后一点。

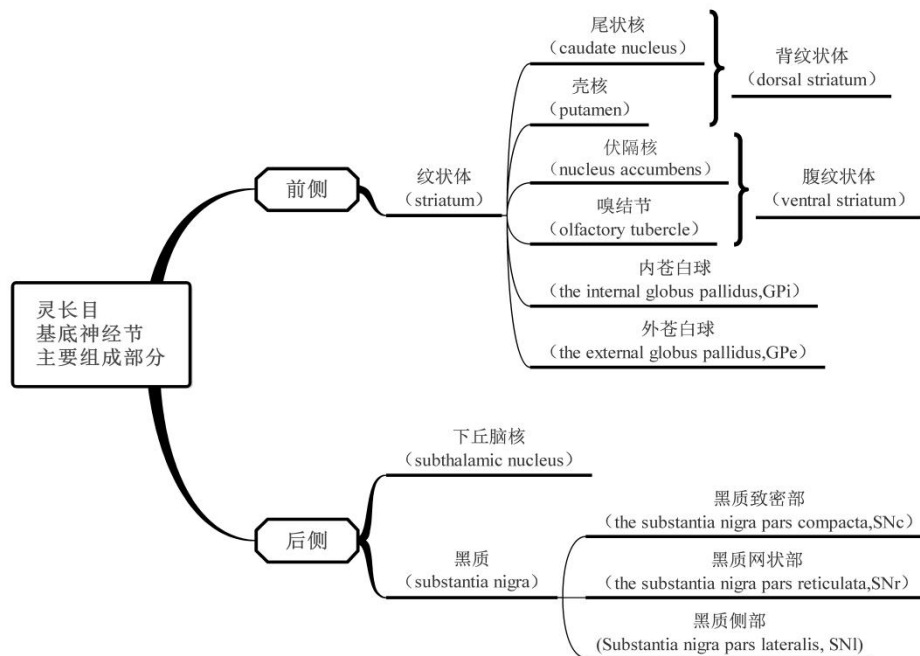


图 2: 灵长目基底神经节主要组成部分

基底神经节(BG)由 7 个皮质下核组成，参与从运动控制到认知功能的各种重要功能，如决策 (Decision making)、工作记忆 (Working memory) 和行动选择 (Action selection) (Chakravarthy, Joseph 和 Bapi,2010;Chersi, Mirolli,Pezzulo 和 Baldassarre,2013;Gurney,Prescott

和 Redgrave,2001a,2001b;Humphries 和 Gurney,2002;Schroll,Vitay 和 Hamker,2012;Yucelgen, Denizdurduran,Metin,Elibol 和 Sengor,2012)(图 3)。

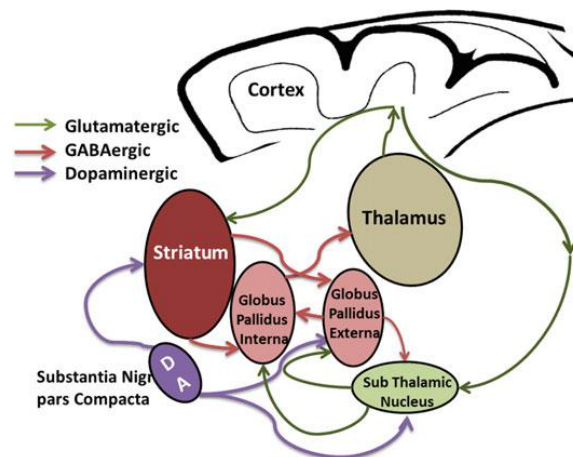


图 3: 这幅图显示了基底节及其主要核及其突触连接。运动皮质和执行皮质的谷氨酸输入通过丘脑进入纹状体和 STN, 并通过 GPi 或 SNr (图中未显示) 离开。来自 SNc 的多巴胺能输入调节纹状体、STN、GPe 核神经元的活动。

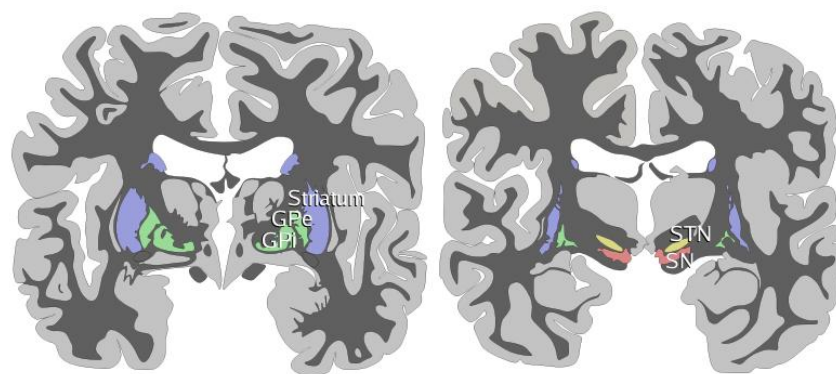


图 4: 显示基底神经节的人脑冠状切片。白色物质以深灰色显示, 灰色物质以浅灰色显示。前: 纹状体, 苍白球 (GPe 和 GPi) 后: 底丘脑核 (STN), 黑质 (SN)

2.1.1 基底神经节的解剖结构

A. 纹状体 (Striatum)

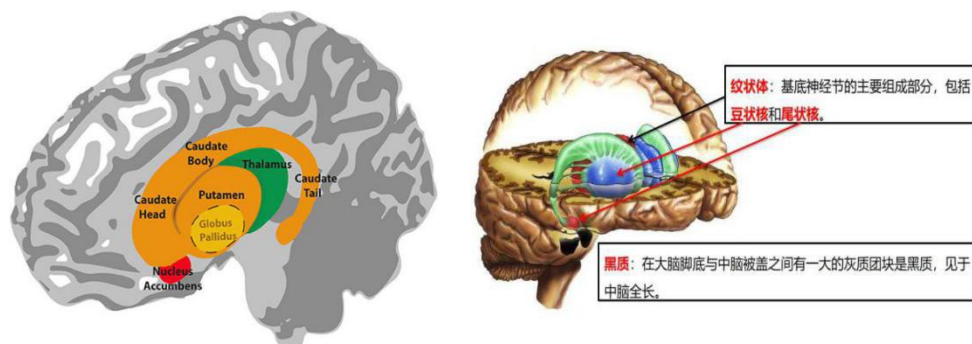


图 5: 基底神经节及纹状体

纹状体，也被称为新纹状体或纹状核，是一种皮质下结构，尽管有人建议内侧外侧分类应在行为上更为相关，而且应用更为广泛，但是通常把纹状体分为背侧纹状体（Dorsal striatum）和腹侧纹状体（Ventral striatum）。

根据显微解剖学研究，纹状体神经元被分为两类:棘状和无棘状神经元（Kreitzer, 2009）。纹状体中的多棘神经元被称为中等多棘神经元（MSN），占总数的 95%以上（Gerfen 和 Surmeier, 2011），从所有新皮层的第 5 层到其脊椎上接收投射（Plenz 和 Kitai, 1998;Reig 和 Silberberg, 2014）。占第二大比重的神经元为一种无棘胆碱能中间神经元（约 2%），还有其他的类型的氨基酸能中间神经元。主要神经递质为氨基丁酸能（GABA）的多发性硬化症患者具有纹状体（直接，即对 GPi 神经元的投射）和“纹状体-苍白球”（间接，即对 GPe 的投射，然后对 STN 的投射，最后对 GPi 的投射）投射（Gerfen 和 Surmeier, 2011）。在显微镜下观察时，MSNs 在斑块和基质方面呈现出明显的分隔模式。这些隔间还具有良好的投影模式（Bolam 等人, 2006;Kreitzer, 2009）。这些氨基丁酸能的神经元投射到外（侧）苍白球和内（侧）苍白球以及黑质网状部分。尽管脑啡肽、强迫素和 P 物质都有表达，但是苍白球和黑质的投射主要是多巴胺能的。纹状体还包含被划分为氮能神经元（Nitroergic neurons, 由于使用一氧化氮作为神经递质）、具有神经活性的胆碱能中间神经元（Cholinergic interneurons）、表达帕伐布明神经元（Parvalbumin-expressing neurons）和表达钙素神经元（Calretinin-expressing neurons）。尽管“纹状体-黑质”和“纹状体-苍白球”神经元都有斑块-基质室，纹状体-黑质斑块主要投射到 SNc 而不是 SNr（Gerfen, 1984;Gerfen 和 Young,1988）。

纹状体作为基底神经节系统的主要输入团，其接受来自大脑皮层的谷氨酸能兴奋性投射和来自内侧丘脑的兴奋性输入，还接受来自黑质致密部的多巴胺能投射和来自中缝核的 5-羟色胺能投射。背侧纹状体通常被认为参与感觉运动活动。腹侧纹状体接收来自边缘区域的谷氨酸输入，以及通过中边缘通路来自 VTA 的多巴胺输入。腹侧纹状体被认为在奖赏和其他边缘功能中起作用。背侧纹状体被内囊分为尾状体和壳核，腹侧纹状体由伏隔核和嗅结节组成。尾状核有三个主要的连接区域，尾状核的头部显示出与前额皮质、扣带回皮质和杏仁核的连接。主体和尾巴在背外侧边缘和腹侧尾状突起之间显示出差异，分别突出到纹状体的感觉运动区和边缘区域。纹状体乳白色纤维将纹状体连接到苍白。

电生理上，MSNs 的特点是超极化静息膜电位、较低的输入电阻和双稳态行为（Kreitzer, 2009）。根据膜电位观察到这种双稳态，即超极化（-90 至 -70 mV，下降状态）和去极化（-60 至 -40 mV，上升状态），这是由固有膜特性以及来自皮层和丘脑的谷氨酸输入引起的（Kreitzer,2009）。下降状态主要由 AMPA 突触输入介导，而上升状态也由慢 NMDA 电流调节。影响 MSN 活动的主要神经调节剂是 DA（Kreitzer, 2009）。从解剖学上看，纹状体的背部从 SNc（Gerfen 和 Surmeier, 2011）和腹侧被盖区（Nicola, Surmeier 和 Malenka, 2000）接收多巴胺投射。在背侧纹状体中，MSN 是针对脊髓和轴突的 SNc 产生的多巴胺能投射的主要目标（Surmeier, Ding, Day, Wang 和 Shen, 2007;Surmeier, Song 和 Yan, 1996）。通过组织化学研究，纹状体-黑质 MSNs 表达 D1 类多巴胺能受体（D1 和 D5），而纹状体苍白球 MSNs 表达 D2 类（细分为 D2、D3 和 D4）（Kreitzer, 2009;Seeman, 1980;Surmeier 等人, 2007）。最近，纹状体中也观察到了异质的 D1/D2 受体，它是 D1 和 D2 原体的复合体（Rashid 等人, 2007）。在生理学上，多巴胺对表达 D1 和 D2 的 MSN 的影响在本质上是相反的。D1（D2）受体增强（抑制）L 型钙电流，从而增加（降低）膜电位，最终增加（降低）MSN 的峰值速率（Kreitzer, 2009）。除 DA 外，MSN 中胆碱能的调节通过 D1 型和 D2 型 MSN 的毒蕈碱 ACh 受体进行。这种调节是通过激活 A 型钾电流，使神经元更高极化。然而，在存在兴奋性驱动的情况下，这种 A 型钾电流很容易失活，减少了尖峰处延迟。实验记录显示，MSN

的活动是不规则的，并且达到 30Hz 的最大频率（Kreitzer, 2009）。

纹状体中的第二类神经元是无棘神经元，进一步分为快突神经元（FS）、低阈值突神经元（LTS）和胆碱能（TAN）神经元（Kawaguchi, 1993）。FS 神经元虽然数量较少，但有助于调节纹状体的活动，也能从皮层和丘脑接收输入。FS 神经元也接受来自皮层和丘脑的输入，不仅是为了调节它们的放电（激活）率，还包括 MSN 接收到的皮质输入（Mallet, Le Moine, Charpier 和 Gonon, 2005）。解剖追踪研究表明，单个 MSN 接收 4 到 27 个 FS 神经元的抑制性突触，单个中间神经元投射到 130 MSN（Koos 和 Tepper, 1999）。FS 神经元活性的多巴胺能调节由 D2（D5）受体介导，D2（D5）受体刺激（抑制）FS 神经元。乙酰胆碱水平的增加也通过烟碱受体的直接去极化增加了 FS 的释放率。其他类型的中间神经元是 LTS，以平衡电位为特征，低阈值峰值也接受来自 SNc 和皮质区的多巴胺（通过 D5 受体）和谷氨酸输入（Kawaguchi, 1993）（图 6）。

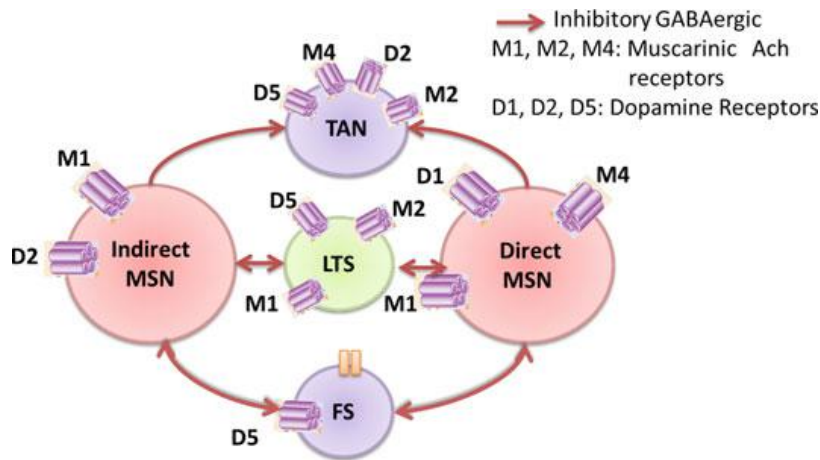


图 6：该图显示纹状体中存在的各种类型的神经元，其上有突起和受体类型。MSN：中等多棘神经元，FS：快突神经元，LTS：低阈值突神经元，TAN：高活性胆碱能神经元。

最后一个已知的较大的占纹状体神经元的 1-2% 的 TAN。由于钠和超极化激活的阳离子电流（Bennett, Callaway 和 Wilson, 2000），这些神经元本质上是活跃的。它们主要接受来自 MSN 的输入，稀疏地接受来自丘脑和皮层的输入。

它们显示出一种独特的能力，可以在包括奖励和奖励预测在内的显著提示期间暂停其放电（Graybiel, Aosaki, Flaherty 和 Kimura, 1994）。TANs 同时表达 D5 和 D2 受体，它们以类似于 MSNs 的方式控制着峰值速率。

在功能上，纹状体协调认知的多个方面，包括运动和行动计划、决策、动机、强化和奖励感受。腹侧纹状体，特别是伏隔核，主要介导奖励认知、强化和动机的显著性。而背侧纹状体主要介导涉及运动功能的认知、特定的执行功能和刺激反应学习。

B. 苍白球（Globus Pallidum）

苍白球也被称为就纹状体或背侧苍白球。苍白球表现为一个单一的神经团，但可分为两个功能上不同的部分，称为苍白球内侧部（Internal globus pallidus, GPi）和苍白球外侧部（External globus pallidum, GPe）。这两个部分主要包含氨基丁酸能的神经元，因此对其目标具有抑制作用。这两个部分参与不同的神经回路。GPe 主要接受纹状体的输入，并投射到底丘脑核。GPi 通过“直接”和“间接”途径从纹状体接收信号。苍白球神经元利用去抑制原理工作。这些神经元在没有输入的情况下以稳定的高频率放电，纹状体发出的信号使它们暂

停或降低放电速度。由于苍白球神经元本身对其目标具有抑制作用，因此纹状体输入苍白球的净作用是减少苍白球细胞对其目标的强直抑制（去抑制），增加目标的放电率。

腹侧苍白球接收来自腹侧苍白球的传出连接。其投射到背侧丘脑的背侧内核,接着背侧丘脑投射到前额叶；它也投射到脚桥核和被盖运动区。它的功能是作为一个边缘躯体运动的接口，且涉及来自腹侧纹状体-苍白球复合体的运动规划和阻碍。

GPi 是 BG 最常见的输出端口,它接收来自表达 D1 的纹状体 MSNs(Gerfen, 1984;Gerfen 和 Surmeier, 2011;Surmeier 等人, 2007) 和 GPe (Sato 等人, 2000) 的抑制性氨基酸能输入, 以及来自 STN 的兴奋性谷氨酸输入 (Heida, Marani 等人, 2008b) ; GPi 整合这些输入和反馈作用的最终选择。GPi 神经元的生理特性与 GPe 神经元非常相似, 但 GPi 神经元的频率更高 (~60-70Hz)。据观察, 生理条件下 (GPi) 的不规则尖峰活动在 PD/MPTP 条件下转变为迸发、同步脉冲 (Bergman 等人, 1994;Raz, Vaadia 和 Bergman, 2000)。据推测, 正是由于这种突发性的活动, 通过丘脑将信息传回大脑皮层时出现了错误 (Rubin 和 Terman, 2004)。

苍白球是参与自主运动调节的大脑结构,还参与习惯性精细运动调节使人们走路、说话、以及从事其他各种极少干扰的活动。

C.黑质 (Substantia nigra)

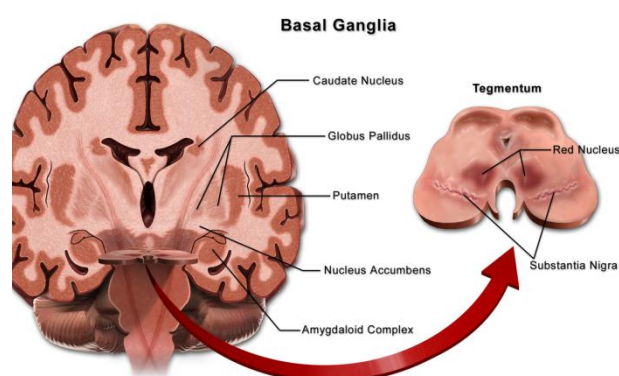


图 7: 黑质在基底节内的位置

黑质是基底节中脑灰质的一部分, 主要由两部分组成: 黑质致密部 (SNc) 和黑质网状部 (SNr)。SNc 主要作为基底神经节的一个输入, 向纹状体提供多巴胺。而 SNr 主要作为一个输出, 传递来自基底神经节的信号到很多其他脑结构。SNr 通常与 GPi 协同工作, SNr-GPi 复合物抑制丘脑。黑质致密部 (SNc) 产生神经递质多巴胺, 该递质对维持纹状体通路平衡非常重要, 帕金森病的特征就是位于黑质致密部的多巴胺能神经元死亡。

SNr 是黑质系统腹外侧部分的一个核, 其频率 (20-40Hz) 比其对应物 (SNc) 高得多。它通过抑制性 GABA 能投射, 从表达纹状体 MSNs、GPe、STN (Nakanishi, Kita 和 Kitai, 1987;Robledo 和 Feger, 1990) 和 SNc 的多巴胺能细胞 (Bjorklund 和 Dunnett, 2007) 和上丘 (Deniau, Hammond, Riszk 和 Feger, 1978)、丘脑腹侧部分和 SNc (Marsden, 1986;Tepper, Martin 和 Anderson, 1995) 接收输入。SNr 切片的电生理记录显示存在两种类型的神经元: I 型和 II 型 (Nakanishi 等人, 1987)。I 型为自发型, 动作电位间隔短, 整流延迟强。II 型不是自发的, 具有较大的动作电位持续时间和相对较大的活动后超极化和较不明显的延迟整流 (Nakanishi 等人, 1987)。在系统层面上, 由于其对上丘的投射, SNr 主要参与了眼动运动

(Basso, Powers 和 Evinger, 1996)。

SNc 是黑质-纹状体通路的一部分，是中脑多巴胺能细胞簇之一。SNc 多巴胺能神经元显示不同类型的活动，从规则/起搏器（6.5Hz）、不规则/随机（4Hz）到迸发（4.25Hz）不等，并根据其内部的同步活动进行分类（Lee 和 Tepper, 2009）。多巴胺能神经元动作电位可分为四个部分：（1）缓慢去极化，（2）初始节段峰值，（3）体树突峰值，和（4）后超极化（Grace 和 Bunney, 1983）。在去极化后，不规则和爆裂活动通常伴随着缓慢，在第一个峰值之后，第二个短潜伏期动作电位依赖于去极化后电位。每一种放电模式都会调节目标位置释放的多巴胺的量。来自其他 BG 核的输入，如纹状体（D1 受体 MSN）、SNr（Bjorklund 和 Dunnett, 2007），除了 STN 的谷氨酸，主要是氨基丁酸能（Lee 和 Tepper, 2009）。除了这些核外，SNc 和 SNr 中的神经元间也调节 SNc 中的神经模式。来自脑桥脚核的胆碱能投射通过烟碱受体和毒蕈碱受体，以及代谢性谷氨酸受体被认为是除 STN 外的另一种激发源。SNc 的多巴胺能投射针对包括纹状体（背侧）、GPe 和 STN 在内的大脑多个区域，特别是在 GPe 和 STN 中调节活动模式。如前几节所述，多巴胺受体主要位于 D1 族（D1, D5）或 D2 族（D2, D3, D4）（Beaulieu 和 Gainetdinov, 2011）。但最近在纹状体、海马体和皮质中发现了表达 D1/D2 受体（异质体）的神经元（Hasbi, O'Dowd 和 George, 2011）。尽管多种机制对 SNc 神经元的死亡原因进行了讨论，但相信 SNc 神经元的死亡是帕金森病症状的主要原因（Blandini, 2010;Rodriguez-Oroz 等人, 2010;Singleton 等人, 2003;Wood-Kaczmar, Gandhi 和 Wood, 2006）。由于对多个 BG 核及其通路活动的多巴胺能控制，在认知（Chaudhuri, Healy 和 Schapira, 2006;Chaudhuri, Odin, Antonini 和 Martinez-Martin, 2011;Merello, 2007）和运动领域（Brown, 2007;Schrag 和 Quinn, 2000;Xia 和 Mao, 2012）的 PD 患者中报告了多种异常。观察到具有 D1 家族受体的纹状体神经元活性降低，并且表达 D2 的纹状体神经元活性增加（Gerfen 等人, 1990;Gerfen 和 Surmeier, 2011;Gerfen 和 Young, 1988）。除此之外，BG 的兴奋抑制电路，STN-GPe 网络将其活动从混沌不规则转变为同步迸发行为（Brown, 2003、2007;Fan, Baufreton, Surmeier, Chan 和 Bevan, 2012;Holgado 等人, 2010;Plenz 和 Kital, 1999）。这被认为是 DA 缺失导致 STN-GPe 神经元的分子/细胞水平变化（Brown, 2003、2007;Fan 等人, 2012）。

黑质是大脑功能的重要参与者，尤其在眼球运动、动作计划、寻求奖励、学习和成瘾等方面。网状部的氨基丁酸能神经元自发引发动作电位。大鼠该神经元的动作电位频率大概为 25Hz。这些自发动作电位的用途为抑制基底神经节中的靶点，并减少与运动相关的抑制。虽然黑质在运动控制中的作用是间接的，致密部最突出的功能是运动控制。致密部的运动作用涉及精细运动控制，这一点在该区域损伤的动物模型中已经得到证实，致密部主要参与涉及学习的对刺激的响应，在灵长类动物中，当黑质-纹状体通路中出现一个新的刺激时多巴胺能神经元活动增强当刺激反复出现时多巴胺能活动减弱，致密部在时域处理中也发挥作用，其损伤会导致瞬间信息整合能力的缺失。近年来发现，致密部疑似与调节睡眠周期有关。下面的电路部分解释了基底节各成分的作用和电路连接。

D.底丘脑核（Subthalamic nucleus）

底丘脑核（STN，路易斯氏体）是基底神经节的一个相对较小的核，是基底神经节的间脑灰质部分，位于中央带腹侧和大脑脚背侧，是基底神经节唯一产生兴奋性神经递质谷氨酸的部分。底丘脑核的作用是刺激 SNr-GPi 复合体，它是间接途径的一部分。底丘脑核从苍白球的外部接收抑制性输入，并向 GPi 发送兴奋性输入。在 20 世纪 80 年代早期，STN 被认为是基底神经节电路中一个小的闭合辅助回路的一部分，包括苍白球（GPe）的外段（DeLong

和 Georgopoulos, 1981)。

底丘脑核中已知神经元的主要类型为有相当长的稀疏有棘树突。树突分枝是椭球形状的, 折叠在尺寸较小的核团内。基底神经节的主神经元是谷氨酸能神经元, 它们出现在基底神经节的特定功能位置。人类也有少量(大约 7.5%)氨基丁酸能中间神经元参与局部环路; 但底丘脑核神经元的树突分枝避开边界主要为彼此相互作用。

在最近的观点中, 纹状体接收直接的兴奋性皮质输入, 并投射到输出核, 即苍白球内段 (GPi) 和黑质网状部分 (SNr) 均参与两个主要投射系统, “直接”和“间接”路径 (Albin 等人, 1989; Alexander 和 Crutcher, 1990)。这种“直接”通路来自含 P 物质的氨基丁酸能纹状体神经元, 单合性地投射到 GPi-SNr 上。“间接”途径来源于含脑啡肽的氨基丁酸能纹状体神经元, 并通过一系列涉及 GPe 和 STN 的连接, 多合性地投射到 GPi-SNr。因此, STN 被认为作为“间接”通路的中继核, 占据着关键位置。此外, 越来越多的证据表明, STN 可被视为除纹状体外的基底神经节的另一输入站 (Mink 和 Thach, 1993; Kita, 1994; Mink, 1996; Levy 等人, 1997; Nambu 等人, 2000b), 因为 STN 接收到直接的皮质投射, 特别是来自纹状体的皮质投射 (Hartmann-von Monakow 等人, 1978; Kitai 和 Deniau, 1981; Nambu 等人, 1996、1997)。此外, STN 最近被强调为帕金森病立体定向手术的目标结构 (Bergman 等人, 1990)。

STN 接收来自额叶广泛区域的直接皮质投射 (Hartmann-von Monakow 等人, 1978)。这种“皮质-STN”投射被认为是稀疏的, 因此被认为不太重要。然而, 最近的“顺行性双标记”研究表明, 猴子的 STN 从初级运动皮层 (MI)、辅助运动区 (SMA) 和运动前皮层的背侧 (PAd) 和腹侧 (PMv) 接收到大量的身体局部有组织的投射 (Nambu 等人, 1996, 1997)。MI 主要向 STN (“MI 区域”) 的外侧部分提供躯体投射, 而 SMA、PMd 和 PMv 则优先于其内侧对应部分 (“SMA/PM 区域”) (图 1)。侧 STN 中的体细胞表现按后肢、前肢和口面部的顺序从内侧到外侧排列。相反, 这些身体部位在内侧 STN 中从外侧到内侧呈反比, 就好像它们反射的是与外侧 STN 中的体细胞排列相对应的镜像。通过“皮质-STN”投射, 皮质刺激在 STN 神经元中诱发强烈、短潜伏期的兴奋反应 (Kitai 和 Deniau, 1981; Ryan 和 Clark, 1992; Fujimoto 和 Kita, 1993; Kita, 1994; Maurice 等人, 1998; Nambu 等人, 2000 b)。根据这些解剖和生理观察, STN 可能作为纹状体以外的基底神经节的另一输入站发挥作用 (Mink 和 Thach, 1993; Kita, 1994; Mink, 1996; Levy 等人, 1997; Nambu 等人, 2000b)。

STN 中的离散性损伤导致涉及对侧肢体的非自愿剧烈运动, 称为“偏瘫”。在偏瘫患者中, 尚未发现 STN 损伤位置与运动障碍的躯体特异性之间的相关性 (Whittier 和 Mettler, 1949; Carpenter 等人, 1950; Carpenter 和 Carpenter, 1951; Hamada 和 Delong, 1992)。运动障碍在后肢比前肢更为突出和明显, 在口面部更为罕见。假设发育运动障碍需要跨越 MI 和 SMA/PM 区域的主题区的病变, STN 中双体细胞的反转图像可能能够解释偏瘫的病理生理学 (Nambu 等人, 1996)。当 STN 的中外侧中央部分受到影响时, MI 和 SMA/PM 区域的后肢区域同时受到损害。另一方面, 如此大的病变侵犯了 STN 的相当一部分, 很可能会破坏 MI 和 SMA/PM 区域的前肢和/或口面部区域。在这样一个大的损伤病例中, MI 和 SMA/PM 区域的后肢区域经常暴露在同时发生的损伤中。同时发生在 MI 和 SMA/PM 区域同主题区的 STN 损伤可能更容易和严重地影响到给定的身体部位。

底丘脑核的功能是未知的, 现有的理论将其作为可以实现行为选择的基底核控制系统的组成部分。已经证明在两个相同的奖励刺激下, 底丘脑核的功能障碍会增加个体冲动。有研究表明底丘脑是一个锥体外系的中心, 它保持肌肉响应受到控制, 其损毁可能导致偏侧投掷

症(身体一侧手臂和腿猛投掷)。

E.腹侧被盖区(VTA)

除 SNc 外,多巴胺释放的另一个主要来源是位于中脑中线和中脑血流周围的腹侧被盖区(VTA),它构成中皮质边缘系统(Yamaguchi 等人,2011)。由于其细胞结构的异质性,VTA 被命名为 A10 区,该区又分为四个区域,分别是偏头痛核(PN)、臂旁色素区(PBP)、筋膜旁逆行区(PFR)和头内侧被盖核(RMTG)(Morales 和 Margolis,2017)。与其他区域相比,PN 和 PBP 富含多巴胺能细胞。在 VTA 神经元内,部分 A10 细胞由多巴胺能细胞组成,多巴胺能细胞表达多巴胺产生酶酪氨酸羟化酶(TH)并释放多巴胺。VTA 也有 VTA-GABA 和 VTA 谷氨酸神经元,它们不仅调节局部神经元活动,还向多巴胺能神经元支配的区域发送远程投射(Morales 和 Margolis,2017)。据报道,VTA 具有共同表达多巴胺和 GABA 或 DA 和谷氨酸的组合神经元,个体神经递质的机制目前是一个热门话题(Morales 和 Margolis,2017)。VTA 接收伏隔核(nAcc)对其多巴胺能神经元和 GABA 神经元的抑制输入。VTA 多巴胺能神经元接收来自包括中间前额叶皮质(MPFC)在内的前皮质的投射,并与 MPFC 具有相互连接(Han 等人,2017)。除了从外部结构接收投射外,还观察到 VTA-gaba 和 VTA 谷氨酸盐的局部突触投射。VTA-DA 神经元对不同的皮质区域有不同的投射,杏仁核、nAcc、海马、中缝核蓝斑、乳腺体、侧 Habenula(LHB)和苍白球(Han 等人,2017; Morales 和 Margolis,2017; Swanson, 1982)。与 SNc 神经元相似,VTA 神经元也对奖励作出反应,并将其激活转移到预测奖励的线索上(Schultz, 1998)。DA 在动机方面的作用已被广泛研究,特别是在调节 nAcc 活性方面。还观察到,在复杂的空间导航任务中,对背侧海马中表达多巴胺转运体的神经元的光遗传学刺激提高了回忆的准确性(Morales 和 Margolis,2017)。LHB 对 VTA-DA 神经元的预测与厌恶性学习有关(Stamatakis 等人,2013),该研究也在抑郁症领域得到广泛研究(Lawson 等人,2016)。同样,通过 VTA 从中缝核投射到氯化钠上,也通过增加释放到氯化钠中的多巴胺来起到奖励调节作用(Morales 和 Margolis,2017)。病理生理学上,结合中层纹状体(SNc)网络,VTA 参与了帕金森病(Alberico、Cassell 和 Narayanan,2015)、成瘾、精神分裂症(Knable 和 Weinberger, 1997)和注意缺陷多动障碍(Viggiano 和 Sadile,2000)等多种疾病。涉及 nAcc 和 VTA 的主要精神问题之一是成瘾(Oliva 和 Wanat,2016),因为它们是阿片类成瘾药物、安非他命等成瘾药物的主要目标。

2.1.2 系统层面 (System level)

BG 的解剖组成结构包括新纹状体(尾状体、壳核、伏隔核)、苍白球、GPe、苍白球内核、GPi、丘脑下核(STN)、黑质(致密部:SNc、网状部:SNr)。BG 通过纹状体和 STN 接收来自皮质的输入(Aravamuthan, Muthusamy, Stein, Aziz 和 Johansen-Berg, 2007; Maurice, Deniau, Glowinski 和 Thierry, 1998),并通过 SNr 和 GPi,通过丘脑(Albin, Young 和 Penney, 1989)将 BG 的输出核投射到皮层的运动和执行区域(Steiner 和 Tseng,2010),以及感觉联想皮层和颞叶(Middleton, 1996)。传统上,BG 包括两种途径:间接途径(IP)构成纹状体的一部分,GPe 和 STN 最终投射到 GPi(Gerfen 和 Surmeier, 2011),直接途径(DP)构成纹状体到 GPi 的直接投射(Gerfen 和 Surmeier,2011)。随后又增加了第三种途径,称为从皮层到 STN 的超直接途径(Nambu,Tokuno 和 Takada, 2002)。

2.1.2.1 多重“皮质-BG”回路 (Multiple Cortico-BG Loops)

早期的研究认为存在一个单独的“皮质-BG”回路,所有的皮质区域都投射到 BG 上。通过各种解剖学和追踪研究的进一步研究,我们发现“皮质-BG”系统确实由多个平行的回

路组成，其中皮质区域投射到 BG 的不同区域，且大多不重叠(Alexander, DeLong 和 Strick, 1986;DeLong, Wichmann, 2010;Nakano, 2000)。平行回路主要分为运动回路(运动和动眼神经)、联想回路(背外侧和眶额前额皮质)和边缘回路。图 8 所示为各皮层区域向各环路不同 BG 核的投射。

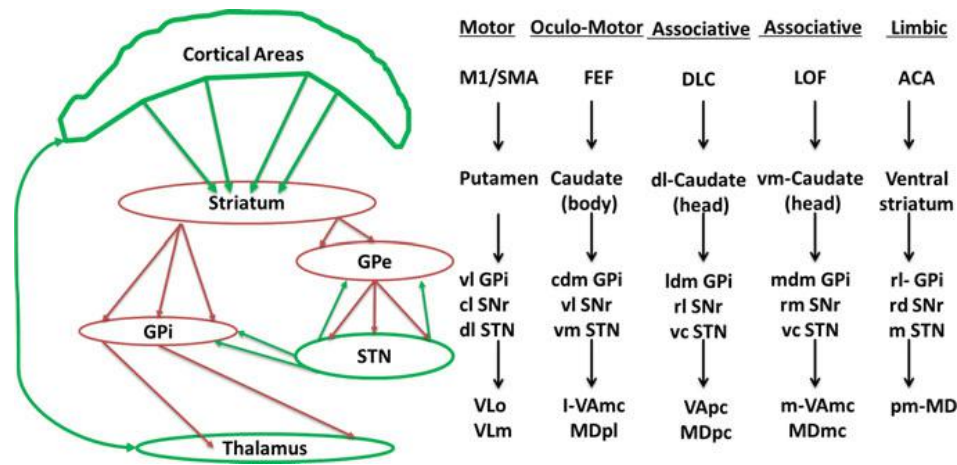


图 8: 此图显示了运动、动眼神经、联想和边缘区域的平行 BG 皮质环，具体区域为 M1: 初级; SMA: 辅助运动区; FEF: 额叶视野; DLC/DLPFC: 背外侧前额叶皮质; OFC/LOF: 外侧前额叶皮质; ACA: 前扣带区; GPi: 苍白球; SNr: 黑质网状部; STN: 底丘脑核; MDPL: 中隔背侧副板层; MDMC: 中隔背侧厚朴细胞; MDPC: 中隔背侧厚朴细胞; VAMC: 中隔前厚朴细胞; VAPC: 中隔前厚朴细胞; VLM: 中隔腹侧侧部; VLO: 中隔腹侧部 teralis pars oralis; vp: 腹侧苍白球; vs: 腹侧纹状体; cl: 尾侧纹状体; cdm: 尾侧背内侧; dl: 背外侧; l: 外侧; ldm: 外侧背内侧; m: 内侧; mdm: 中隔背内侧; pm: 后内侧; rd: 罗斯特洛背侧; rl: 前外侧; rm: 罗斯特洛内侧; vm: 腹内侧; vl: 腹外侧

虽然 BG 回路在功能上/解剖学上是分离的，但这些单独的回路相互作用是很重要的，以确保学习和信息传递发生在运动、认知和情感领域。最新的解剖学证据确实表明这些闭环之间存在相互作用(Haber 和 Calzavara, 2009)。下面将简要介绍各种用来解释多皮层闭环功能的理论。第一个假说认为，信息在回路之间的传递是通过树突结构在回路之间的交叉来实现的。第二种是基于较小的 BG 结构的重叠，它们之间也有侧突。这种结构创造了一个“边缘”，在“边缘”处神经元对不止一种模态(运动/认知)作出反应(Yelnik, 2002)。第三种是提供方向信息流的复杂的非交互连接。例如，已经观察到边缘纹状体通过纹状体-黑质通路影响啮齿动物的运动输出，腹侧纹状体通过多巴胺能系统(Haber, Fudge 和 McFarland, 2000)影响背侧纹状体。最后一个是基于“热点”，在一个结构内的解剖区域接收来自多个功能区域的输入，从而实现一体化连接(Haber 和 Calzavara, 2009)。

2.1.2.2 BG 的振子网络 (The oscillator network of BG)

相互连接的兴奋-抑制，即 STN-GPe 网络，因其在健康控制的认知/运动过程中对 PD 患者观察到的病理振荡的积极作用而闻名 (Baunez 等人, 2001;Bergman, Wichmann, Karmon 和 DeLong, 1994;Bevan, Magill, Terman, Bolam 和 Wilson, 2002;Brown, 2003;Brown 等人, 2001;Chakravarthy 等人, 2010;Hammond, Bergman 和 Brown, 2007;Heida, Marani 和 Usunoff, 2008;Holgado, Terry 和 Bogacz, 2010;Park, Worth 和 Rubchinsky, 2010、2011;Plenz 和 Kital, 1999)。STN 在 BG 的其他核中是独一无二的，因为它是 BG 核中唯一的兴奋核 (Charpier, Beurrier 和 Paz, 2010)。因此，它被命名为“BG 的驱动力”，它也接受来自皮质的直接输入，形成超直接通路 (Nambu 等人, 2002)，这使得它成为皮质丘脑信号作用于 BG 的最快途径。STN 神经元活动通常分为三种类型：节律性、不规则性和爆发性，清醒猴子的平均

激活率在 18 到 28 个峰/秒之间 (Heida, Marani 等, 2008)。最常观察到的是不规则自发尖峰模式, 这是由于不依赖于氨基酸输入的大量内向 Na^+ 电流 (Bevan 和 Wilson, 1999) (图 9)。

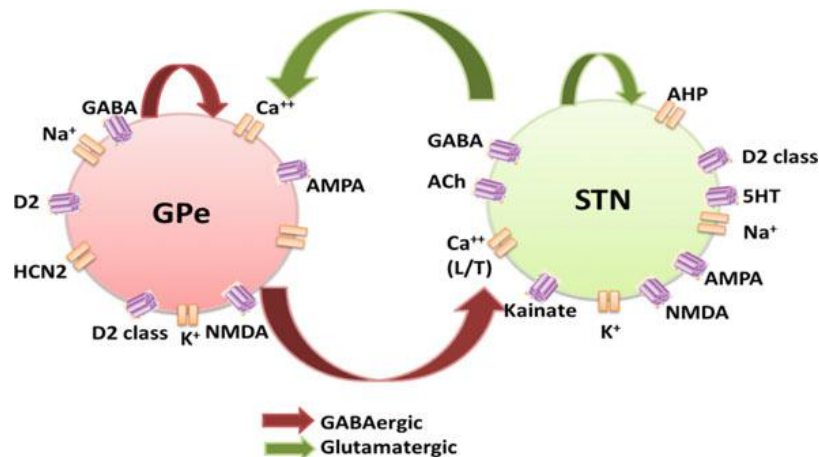


图 9 显示了 STN-GPe 网络中具有横向连接的各种受体和通道。受体: γ -氨基丁酸 (GABA)、血清素 (5HT)、多巴胺 (D2)、凯纳 (KAR)、L-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA)、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA)、胆碱能 (ACh)、通道: 钙-L/T 型 (Ca^{++})、钠 (Na^+)、钾 (K^+)、超极化阳离子内向通道 (HCN2)、慢钙+活化 K^+ 通道 (AHP)

STN 神经元产生反弹和突发电位的能力来自于低阈值 3 级或 T 型钙离子 Ca^{2+} 通道的存在, 这些通道仅在抑制性 γ -氨基丁酸期间有效, 不参与自发行为 (Wilson 和 Bevan, 2011)。STN 神经元对持续活动达 500 ms 的去极化或超极化电流也显示平衡电位 (Beurrier, Congar, Bioulac 和 Hammond, 1999)。为了获得这种神经反应, 负责的离子通道应在静息膜电位 (RMP) 下失活, 并在超极化下重新失活, 这被发现是由于 L 型钙电流 (Heida, Marani 等人)。STN 神经元还具有多巴胺 (D2 类)、血清素 (5HT)、阿片类和胆碱能受体, 这些受体可调节它们的兴奋模式 (Heida, Lakke 和 Usunoff, 2008)。来自皮层的谷氨酸输入 (Kita, Chang 和 Kitai, 1983) 通过向离子 (AMPA, NMDA 和钾盐镁矾) 和 G 蛋白偶联的代谢性受体作用于 STN。GPe 的主要抑制作用 (约 30%) 通过 GABA (离子型和代谢型) 电流介导。

GPe 是一个抑制核, 通过间接途径从表达 D2 的 MSN 类中接收 GABA 能投射。大多数神经元是无棘神经元, 投射到 STN、GPi 和 SNr 的神经元 (Kita, 1994; Sato, Lavalley, Levesque 和 Parent, 2000)。最近的实验研究表明, 大约 2% 的 GPe 神经元对 STN 产生强烈的抑制性刺激, 这有助于使 STN 的活性失去同步 (Baufreton 等人, 2009; Steiner 和 Tseng, 2010)。清醒猴子的单体记录显示, 在 20-100Hz 左右, 平均频率在 60Hz 左右, 不规则放电 (很少迸发的神经元)。由于存在超极化激活内向电流 (HCN2) 和 Nav1.6 电流, GPe 神经元表现出自主的放电特性, 并且能够产生长时间的停顿, 估计是由于低阈值钙离子 Ca^{2+} 或早期钾离子 K^+ 电流造成的。GPe 兴奋性输入的主要来源是 STN (约 20%)。除了抑制纹状体电流外, GPe 神经元还接受来自 15% 总神经元的侧支 GABA 能 (主要是 GABA-A) 输入 (Steiner 和 Tseng, 2010)。

STN-GPe 回路对 BG 输出的影响比单个回路大。生理条件下 STN-GPe 系统的实验记录显示出不同步的活动, 而在多巴胺缺乏的条件下, 无论是在 MPTP 猴子还是 PD 患者, 在 STN 和 GPe 神经元内或之间都显示出同步的迸发 (Bergman 等人, 1994; Gillies, Willshaw, Gillies 和 Willshaw, 1998; Park 等人, 2011) (Bergman 等人, 1994; Bevan 等人, 2002; Hammond 等人, 2007; Tachibana, Iwamuro, Kita, Takada 和 Nambu, 2011; Weinberger 和 Dostrovsky, 2011) (Bergman 等人, 1994、1998)。Plenz 和 Kitai (1998) 研究了体外 STN-GPe 切片, 并提出它们作为起搏器 (Plenz 和 Kitai, 1999), 在帕金森病等病理条件下产生振荡的来源。发现

这种振荡活动存在于两个频段，一个在震颤频率[2-4 Hz]附近，另一个在 β [10-30 Hz]频率范围内（Weinberger 和 Dostrovsky, 2011）。此外，在 PD 状态下观察到 STN 神经元的放电模式相关性增加（Benazzouz 等人, 2002; Brown, 2003; Brown 等人, 2001; Foffani, Bianchi, Baselli 和 Priri, 2005; Levy 等人, 2002; Willshaw 和 Li, 2002）。Park 等人（2011）报告在接受 DBS 手术的 PD 患者中使用多单元活性电极记录的 STN 神经元与其局部场电位（LFP）之间存在间歇性同步（Park 等人, 2011）。他们还通过估计转换率来计算神经元活动中同步和非同步事件的持续时间，转换率是通过使用神经元相位绘制的第一个返回图获得的（Park 等人, 2010、2011）。

2.2 功能

基底神经节影响运动控制主要通过至少两种途径：皮质-丘脑网络和基底神经节-脑干网络（Takakusaki, Tomita 和 Yano, 2008）。

BG 和皮质-丘脑环：皮质-基底神经节网络中有多个环，包括控制计划和自动运动的认知、运动和边缘环（Hikosaka 等人, 1999; Marsden, 1982）。投射到纹状体壳核的运动皮质区被认为与离散的自主运动有关（Takakusaki 等人, 2008）。同样，投射到尾状核的前额区域调节复杂的视觉引导运动（Takakusaki 等人, 2008）。皮质基底神经节网络的平行性有助于有效整合来自各种感官资源的信息以计划运动行为（Hikosaka 等人, 1999; Nakahara, Doya 和 Hikosaka, 2001）。在大鼠中，对 BG 间接通路的光遗传学刺激导致冻结和运动迟缓的增加，通过激活导致运动增加的直接通路完全挽救了这一点（Kravitz 等人, 2010）。BG 的输出核也以脑干区域为目标，用于自动控制运动，并与这些回路一起评估特定环境下必要的运动程序。在讨论基底神经节的计算模型之前，我们将分别讨论基底神经节的运动、认知、情绪和自主过程。

A. 眼球运动（Eye movements）

基底神经节的一个深入研究功能是它在控制眼球运动中的作用。眼动是双目的快速移动，由眼睛对注意力对象的瞬间感觉所穿插。眼球运动受到一个广泛的大脑区域网络的影响，球囊生成的皮质基质包括额叶眼沟和侧顶叶内沟，该网络集中在一个称为上丘（SC）的中脑区域。SC 是一种层状结构，其层构成视觉空间的二维视网膜专题图。SC 深层的神经活动“隆起”，驱使眼球向空间中相应的点运动。BG 对眼动产生的作用似乎主要由 SC 介导。研究表明，在 BG 的一个输出端口，黑质网状部（SNr）中的神经元抑制 SC，并在发作期间维持较高的放电水平，并暂停某些眼动（Basso 和 Wurtz, 2002; Hikosaka 和 Wurtz, 1983）。Hikosaka 等人（2000）假设 BG 输出以两种互补方式控制 SC：当直接途径被激活时去除抑制 SC，当间接途径被激活时抑制眼动（Hikosaka、Takikawa 和 Kawagoe, 2000）。利用记忆引导的单方向奖励任务（Sato 和 Hikosaka, 2002），研究了 SNr 在调节奖励导向的眼动任务中的作用。一项研究表明，SNr 中的某些神经元表现出正的奖赏调节，这表明 SNr-SC 通路的神经元促进奖赏调节。Kori 等人（1995）研究了将 MPTP 单侧输注到猴尾状核对视觉引导和记忆引导的球囊的影响（Kori 等人, 1995）。他们发现球囊潜伏期延长，振幅和速度降低。在动物和人类的局部放电条件下，BG 在球囊生成中的作用进一步被受损的球囊所证实。对 MPTP 猴子的研究显示，长时间的眼动，反应时间更长，峰值速度和振幅更小。这些动物也表现出较少的自发眼动（Kato 等人, 1995）。PD 患者表现出一种称为“方波”急促的特殊类型的眼跳，其中一个振幅为 0.5° – 3° 的小眼跳会暂时将眼睛从注视点移开，仅在几百毫秒后才回到最初的注视点。方波震颤也见于其他综合征，如进行性核上性麻痹（PSP）和其他多系统帕金森综合征（Rascol 等人, 1991）。

SC 从基底神经节接收到一个强烈的抑制性投射，起源于网状黑质（SNr）。在 SNr 中的神经元通常以很高的速率连续发射，但在眼球运动开始时，它们“暂停”，从而释放 SC 的抑制。所有类型的眼球运动都与 SNr 中的“暂停”有关；然而，个体的 SNr 神经元可能比其他类型的运动与某些类型的运动更密切相关。尾状核某些部位的神经元也表现出与眼球运动相关的活动。由于绝大多数尾状核细胞以非常低的速率激活，这种活动几乎总是以激活速率增加的形式出现。因此，眼球运动开始于尾状核的激活，后者通过直接的氨基丁酸能投射抑制 SNr，进而抑制 SC。

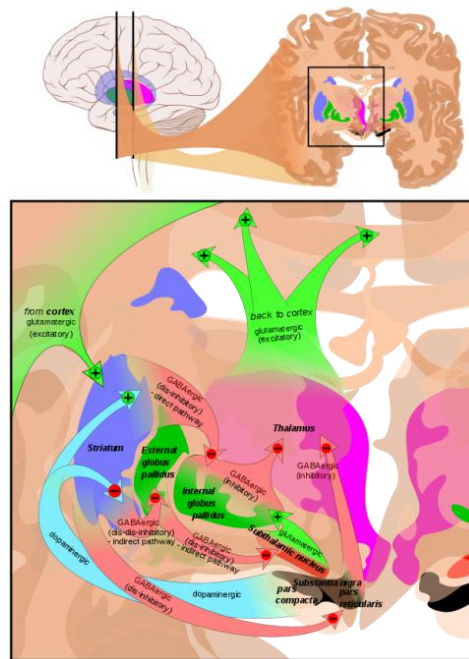


图 11: 图中显示了两个已经叠加的冠状切片，包括相关的基底神经节结构。绿色箭头 (+) 表示兴奋性谷氨酸途径，红色箭头 (-) 表示抑制性 GABA 途径，绿松石箭头表示直接途径兴奋性和间接途径抑制性的多巴胺途径。

B.伸手，书写，精确握持(Hand-Reaching,Handwriting,Precision Grip)

手的运动包括伸手、书写和精确握持等。正如我们在下面讨论的，BG 在所有这些过程中都发挥着作用。

伸手运动揭示了大脑如何计划和执行运动的关键信息。研究发现，神经活动表明，运动命令的运动速度和手臂位置（Harris 和 Wolpert，1998）。任何与运动相关的活动的最佳控制都是通过反馈控制方法（Schaal 和 Schweighofer，2005；Shadmehr 和 Krakauer，2008）。尤其是基底神经节（BG）参与了中脑多巴胺能信号介导的新动作和运动序列的学习（Hikosaka、Nakamura、Sakai 和 Nakahara，2002）。这种理解也适用于其他复杂的手运动活动，如书写和精确握持。书写活动是一个有趣的相互作用的精确活动，执行一系列的笔画，其中涉及到缩放运动，同时为后续的计划（Teulings，Contreras Vidal，Stelmach 和 Adler，1997）。另一方面，精确握持是指在手指和拇指之间抓握物体的动作，这也会引起高级感觉运动控制，由基底神经节网络介导（Fellows、Noth 和 Schwarz，1998；Ingvarsson、Gordon 和 Forsberg，1997；Napier，1956）。

帕金森氏病显示了简单伸展运动的运动学损伤（Majsak、Kaminski、Gentile 和 Flanagan，1998），这有助于在与追求相关的任务中受损的目标导向运动或目标跟踪（Soliveri、Brown、

Jahanshahi、Caraceni 和 Marsden, 1997)。帕金森病可能达不到目标, 并遭受震颤或僵硬。在许多 PD 患者中, 低尺度行为和字体较小是书写的常见特征 (Broderick、van Gemmert、Shill 和 Stelmach, 2009; Teulings 等人, 1997; Tucha 等人, 2006)。与对照组和非药物治疗组相比, 服用多巴胺药物的患者的握力表现出高精度 (Fellows 等人, 1998; Ingvarsson 等人, 1997; Muler 和 Abbs, 1990)。从上述大多数症状中获得的一些推论表明, 损伤不仅仅是感官损伤, 而且扩展到基底神经节相关的网络功能障碍。我们发现, 基于手臂、手腕和手指接触、书写或抓握时的协调运动的评估有助于作为可靠的行为指标来量化 PD 中多巴胺功能障碍造成的损害。

C.步态(Gait)

BG 和脑干相互作用: BG-脑干相互作用被认为是步态的姿势张力和节奏控制的原因 (Takakusaki、Saitoh、Harada 和 Kashiwayanagi, 2004)。BG 的影响被发现是通过 BG 输出核之一的黑质网状部分 (SNr) 的氨基丁酸能输出, 并对 Mesen 脑桥层有密集的投射 (Beckstead、Domisick 和 Nauta, 1993; Inglis 和 Winn, 1995; Morizumi、Nakamura、Tokuno、Kitao 和 Kudo, 1988), 在 Mesen 脑桥层处存在 MLR 和 PPN。将 GABAA 拮抗剂引入 MLR 和 PPN 腹侧会诱导运动和肌肉弛缓 (Takakusaki、Habaguchi、Ohtinata Sugimoto、Saitoh 和 Sakamoto, 2003)。据观察, 通过控制 MLR 区域和减少步伐周期和增加站姿阶段的持续时间, 重复刺激 SNr 区域改变了运动, 这相当于降低运动速度 (Takakusaki 等人, 2008)。SNr 刺激也降低了 PPN 介导的肌肉张力抑制。SNr 的激活对屈外和伸肌运动神经元的节律性膜振荡的振幅和持续时间有相当大的影响, 这就表明 BG 在节律调节中的作用 (Takakusaki、Ohta 和 Harada, 2007)。总体而言, BG 输出抑制了运动抑制机制, 增加了导致运动终止的兴奋效应。行走的许多特征, 如步幅长度和速度、脚步模式以及相关的姿势稳定性, 都受到基底节功能的高度影响。脊髓中央模式发生器的皮质下控制部分与皮质活动协调, 形成步态的基本神经电路组件 (Sahyon、Floyer Lea、Johansen Berg 和 Matthews, 2004; Takakusaki 等人, 2008)。具体来说, 视觉、空间和其他背景驱动的皮质活动影响步态 (Lewis 和 Barker, 2009; Maruyama 和 Yanagisawa, 2006), 与皮质下对应物 (基底神经节) 相关。它们在 PD 情况下被很好地识别, 特别是由于多巴胺能细胞丢失而遭受基底神经节控制异常。一些症状包括步速和步幅缩短、足部撞击、姿势摆动和步幅缩短 (Hausdorff、Cudkowicz、Firtion、Wei 和 Goldberger, 1998; Kimmeskamp 和 Hennig, 2001; Morris、Ianseck、Matyas 和 Summers, 1998), 以及步态冻结 (ALM) 造成的更为虚弱的环境 (Eida 和 Lebold, 2010; Cowie, Limousin, Peters 和 Day, 2010)。

步态冻结现象与背景事件相关, 提示皮质和皮质下成分在这一损伤中起着决定性作用。它们的特点是开始犹豫、目的地犹豫和障碍回避 (Maruyama 和 Yanagisawa, 2006), 由于多个同时的任务目标, 导致认知负荷增加, 工作记忆被提议促进步态冻结; 资源池可用性差。据推测, 多巴胺是其根本原因 (Lewis 和 Barker, 2009)。一些研究还表明, 皮质和皮质下区域 (包括基底神经节) 之间的连通性受损, 有助于冻结步态 (Shine 等人, 2013)。药物可以改善步幅, 减少步态的冻结 (Almeida 和 Lebold, 2010; Cowie 等人, 2010)。除了给药外, 还通过刺激一些基底神经节核 (如 STN) 来帮助患者 (Faist 等人, 2001; Lubik 等人, 2006)。在少数患者上肢可出现冻伤症状。

D.言语和语言(Speech and Language)

许多影像学 and 病变研究 (Cappa 和 Abtaleb, 1999; Svennilson, Torvik, Lowe 和 Leksell, 1960; van Buren, Li, 和 Ojemann, 1966) 为基底神经节在语言处理和生成 (音位学、句法、词汇语义学、韵律学和语用学) 中的作用提供了重要证据。除了语言的运动方面涉及布罗卡

语言领域对语言产生的控制（ALM, 2004），一些与句法生成、句法处理的选择顺序相关的认知方面，以及它们对听觉语言的感知（可预测性）（Kotz、Schwartz 和 Schmidt Kassow, 2009; Nenadic 等人, 2003）已经被研究了。与基底节功能相关。一些研究将语言处理和控制在皮质基底神经节回路介导的决策框架联系起来。此外，语言的复杂使用涉及工作记忆（Grossman、Carvell、Stern、Gollomp 和 Hurtig, 1992），工作记忆也受到基底神经节等核的积极控制。核的选择性注意贡献有助于句法处理（例如，Brown 和 Marsden, 1988 的 BG 模型）。PD 患者在语言处理和产生的许多方面表现出异常（Grossman 等人, 2002; Kotz、Frisch、von Cramon 和 Friederici, 2003; Kotz 等人, 2009; Schirmer, 2004）。几项研究表明，语言是从运动过程演变而来的，这就解释了为什么 BG 在语音生成中起作用（Lieberman, 1991）。

帕金森病患者通常会经历口腔面部和发音运动的不同，这可能会影响他们的言语。症状包括运动迟缓、发音不清以及口腔面部畸形（Hartelius 和 Svensson, 1994）。患者在基本频率、面部开始或上下文相关的言语迟缓和口吃方面的变异性较小，与步态冻结非常相似（Canter, 1963; Cantiniaux 等人, 2010; Harel、Cannizzaro 和 Snyder, 2004; Kegl、Cohen 和 Poizner, 1999）。语音速度经常降低，并且中间停顿的持续时间被缩短，就像 PD 中的步幅速度和步幅长度一样（Cantiniaux 等人, 2010）。口语慌张发生在一些患者身上，并且与步态慌张相关（Moreau 等人, 2007）。关注药物对 PD 患者影响的研究并未显示语言参数（Wolfe、Garvin、Bacon 和 Waldrop, 1975）或口吃（Anderson、Hughes、Rothi、Crucian 和 Heilman, 1999; Benke、Hohenstein、Poewe 和 Butterworth, 2000）有很大改善。对 STN 深部脑刺激的研究可能会对韵律产生一些负面影响（Santens、De Letter、van Borsel、De Reuck 和 Caemaert, 2003; Wang、Metman、Bakay、Arzbacher 和 Bernard, 2003）。

E. 激励作用 (Role in motivation)

基底神经节中的细胞外多巴胺与啮齿类动物的动机状态有关，高水平与相应满足的“兴奋”有关，中等水平与寻求有关，低水平与厌恶有关。细胞外多巴胺对边缘基底神经节回路的影响很大。增加的多巴胺会抑制腹侧苍白球、脚内核（Entopeduncular nucleus）和黑质网状部分，从而抑制丘脑。直接 D1 和间接 D2 途径的模型解释了为什么每个受体的选择性兴奋剂没有回报，因为两个途径的活性都需要去抑制。丘脑的去抑制导致前额皮质和腹侧纹状体的激活，选择性地增加 D1 的活性，从而获得回报奖励。也有非人类灵长类动物和人类电生理学研究的证据表明，包括苍白球在内的其他基底神经节结构和丘脑下核也参与了这一奖励过程。

F. 行动与决策 (Action selection/Decision making)

对基底神经节提出了两种模型，一种是由腹侧纹状体中的“评比”产生作用并估计其价值，这种作用由背侧纹状体中的“参与者”执行。另一个模型提出基底神经节作为一种选择机制，在该机制中，动作在大脑皮层中产生，并由基底神经节根据实际情况进行选择。CBGTC 环路也参与对奖励多少地确定，随着意外或高于预期的奖励的增加，激活次数也增加了。有一个研究评论支持这样的观点，即无论结果如何，皮质都参与了学习行为，而基底神经节则参与了基于关联奖励试验和错误学习选择适当的行为。

决策过程相当复杂，因为提示/刺激不仅应该能够根据行动预测预期回报，还应该能够根据不断变化的环境/环境预测预期回报。换句话说，为了做出一个最佳的决策，我们需要

权衡所有可用的选项，将它们与当前的目标进行比较，并选择最有价值的选项。导致最佳决策的两个主要因素是：要么选择最有价值的选择，要么确保安全（即“利用”），要么尝试新的选择（即“探索”）。基底神经节的解剖位置和输入投射使其成为参与行动选择的最合适结构，这也得到了进化分析的支持（Grillner、Robertson 和 Stephenson-Jones, 2013）。纹状体是 BG 的主要输入结构，通过多个皮质下功能环接收几乎所有皮质区域（Packard 和 Knowlton, 2002）的输入。此外，多巴胺能预测是加强学习、调节皮质-纹状体可塑性的关键因素（Kreitzer 和 Malenka, 2008），它也有助于刺激反应学习。

一般来说，最终的“动作选择”假设是基于输出核的基底节直接和间接通路的联合作用（Packard 和 Knowlton, 2002; Smith、Beyan、Shink 和 Bolam, 1998），而超直接主要作为一个全局停止信号。具体来说，BG 的直接通路通过减少 GPi 活动来抑制兴奋性丘脑皮质电路，从而产生“行动”情景，从而起到促进作用。相反，由于抑制阶段的奇数和通过增加 GPi 活性（通过 STN）导致“不行动”情况，间接途径被认为是抑制剂。在经典文献中，多巴胺（DA）对 BG 通路的影响已经用简单的“行动或者不行动”术语描述过（Rogers, 2010）。在低 DA 条件下，IP 比 DP 更活跃，导致“不行动”或动作抑制（Frank, 2005），而在高 DA 条件下，DP 比 IP 更活跃，导致“行动”或动作促进（Chevalier 和 Deniau, 1990; Packard 和 Knowlton, 2002）。早期对 PD 患者事件相关电位的测量表明，尾状核（位于背纹状体）在对显著和有意义的刺激作出反应时被激活（Kropotov 和 Etlinger, 1999）。利用功能磁共振成像技术，对 BG 核的个体作用进行了实验研究。这些研究表明，背纹状体活动编码奖赏期望（O'Doherty, Dayan, Friston, Critchley 和 Dolan, 2003; O'Doherty, 2004）和惩罚（Seymour, Daw, Dayan, Singer 和 Dolan, 2007）。腹侧纹状体除了奖励之外还编码风险预测（Preusschoff、Bosschaerts 和 Quartz, 2006）。使用 fMRI 研究，Tanaka 等人（2004）观察到纹状体的腹侧前部分参与预测未来奖励中的即刻奖励和背足区（Tanaka 等人, 2004）。为了了解其他 BG 核在行为选择中的作用，Kropotov 和 Etlinger（1999）对 PD 患者进行了数字识别任务，作者观察到符号的不识别会抑制 GPi 活动（Kropotov 和 Etlinger, 1999）。除此之外，作者还观察到在设置开关期间基底神经节丘脑电路的选择激活。

尽管已经提出并确定了与“利用-探索”相关的神经-皮质层面的探索，但其皮质下层面的对应物仍存在争议。Daw 和他的同事们利用一个改进版的 N-臂强盗任务和 fMRI 测量，观察到在探索性选择中，前极皮质和顶叶内沟是活跃的，而在开发性选择中，腹内侧前额皮质（VmPFC）是活跃的（DAW、O'Doherty、Dayan、Seymour 和 Dolan, 2006）。他们还认为纹状体可能是 VmPFC 的皮质下对应物。通过测量参与基于效用的任务的人类受试者瞳孔直径的变化，Jepma 和同事们提出了蓝斑-去甲肾上腺素在建立“探索-利用”权衡中的作用（Jepma 和 Nieuwenhuis, 2011）。也有人建议，苍白球在与去甲肾上腺素能系统的相互作用中，控制“利用-探索”之间的平衡（Aston Jones、Rajkowski、Kubiak 和 Alexinsky, 1994; Doya, 2002; Russell、Allin、Lamm 和 Taljaard, 1992）。Monchi、Petrides、Strafella、Worsley 和 Doyon（2006）在计划设定的移位期间观察到背纹状体（尾状体和壳核）增加，而在实际移位条件下观察到 STN 活动增加，而不管其计划如何（Monchi 等人, 2006）。

G. 工作记忆（Working memory）

工作记忆是指大脑中暂时储存信息的一个术语，常用作短期记忆的同义词。这种记忆形式的持续时间是几秒钟。基底神经节被认为是确定是否进入工作记忆的“门”。关于工作记忆的神经底物的一些最早的发现来自于 Jacobsen 的损伤研究，Jacobsen 指出，前额皮质（PFC）的损伤损害了猴子的工作记忆能力。随后，研究表明，在延迟匹配任务的延迟期间，PFC

的神经元以持续活动的形式保存信息 (Fuster, 1973; Goldman Rakic, 1991)。由于直接将多巴胺激动剂或拮抗剂应用于 PFC 导致工作记忆性能下降, 因此对 PFC 的多巴胺预测似乎在 PFC 的工作记忆功能中起着关键作用 (Sawaguchi 和 Goldman Rakic, 1994; Zahrt、Taylor、Mathew 和 Arnsten, 1997)。一种假设认为, 直接路径 (Go, 或兴奋性) 允许信息进入前额叶皮质 (PFC), 在那里它保持独立于路径, 然而另一种理论认为, 为了使信息保持在 PFC 中, 直接路径需要继续回响。短间接通路被认为是与直接通路直接推挽对抗, 关闭 PFC 的门。这些机制共同调节工作记忆的焦点。

功能性神经影像学 (Tomasi、Chang、Caparelli 和 Ernst, 2007) 证实了基底节在工作记忆中的作用。前额叶皮质和基底节控制工作记忆的获取 (McNab 等人, 2008) 和动物电生理学 (Lewis、Dove、Robbins、Barker 和 Owen, 2004; Menon、Anagnoson、Glover 和 Pfefferbaum, 2000; Postle 和 D'Esposito, 1999)。基底神经节在工作记忆中的作用进一步受到以下事实的影响: 帕金森病患者的工作记忆表现受损 (Beato 等人, 2008; Fallon、Mattiesing、Muhammed、Manohar 和 Husain, 2017; Fournet、Moreaud、Roulin、Naegele 和 Pellat, 2000; Hodgson、Dittrich、Henderson 和 Kennard, 1999; Lewis、Slabosz、Robbins、Barker 和 Owen, 2005; Moustafa、Bell、Eissa 和 Hewedi, 2013; Moustafa、Herzallah 和 Gluck, 2013; Moustafa、Sherman 和 Frank, 2008; Owen、Doyon、Dagher、Sadikot 和 Evans, 1998)。几项研究表明, 工作记忆是其他认知过程的关键功能, 如顺序运动 (讨论见 Moustafa 等人, 2016)。

H. 注意 (Attention)

各种研究表明, 基底神经节在注意力过程中起着关键作用 (Carbon 和 Marie, 2003; Hayes、Davidson、Keele 和 Rafal, 1998; Isoda 和 Hikosaka, 2008; Moustafa 和 Gluck, 2011; Niellon, 2002; Robbins, 2007; Saint Cyr, 2003)。许多神经心理学研究表明, BG 在注意力过程中的作用, 如 PD (Allcock 等人, 2009; Botha 和 Carr, 2012; Hall 等人, 2016; Moustafa 等人, 2016; Moustafa、Sherman 和 Frank, 2008; Yogev 等人, 2005)。有人建议, BG 在注意力过程中的作用包括抵抗干扰源的干扰 (Bockillon 等人, 2012)。具体来说, 研究发现 STN 和 GP 在注意力方面起着关键作用 (Schmalbach 等人, 2014; Witt、Kopper、Deuschl 和 Krack, 2006)。此外, 神经理论和实验数据指出多巴胺在注意力过程中的作用 (Boulouguris 和 Tsaltas, 2008; Ungless, 2004)。有人认为多巴胺神经元的刺激锁相反应与刺激的显著性有关, 从而与这些刺激的注意力分配要求有关。基底神经节直接和间接通路的确切作用尚不清楚, 但认为直接通路在注意环境中的显著刺激和学习不注意中的间接通路中起作用, 即忽略与任务无关的刺激。还发现, 包括底丘脑核的超直接通路在集中注意力中起着作用 (Beck 等人, 2017; Bockova 等人, 2011; Schmalbach 等人, 2014; Witt 等人, 2006)。它的确切功能还不清楚, 尽管有人建议它向其他结构发送一个全局信号来决定是否需要注意。

I. 序列学习 (Sequence Learning)

在手臂的连续运动中, 有研究表明, 苍白球神经元对运动的某些组成部分有选择性的激活 (Mushiake 和 Strick, 1995)。通过研究训练猴子的手眼协调, Kermadi 和 Joseph (1995) 发现尾状核中的神经元被调节到特定的手眼运动序列 (Kermadi 和 Joseph, 1995)。利用功能性磁共振成像证实了尾根和壳核参与序列学习 (Rauch 等人, 1997)。

Benecke、Rothwell、Dick、Day 和 Marsden (1987) 注意到帕金森病患者的运动序列执

行受损 (Benecke 等人, 1987)。通过分析发作间期和运动持续时间, 作者得出结论, PD 患者所面临的特殊差异可追溯到在运动序列中从一个运动程序切换到另一个运动程序的能力下降。Harrington 和 Haaland (1991) 对 PD 患者进行了类似的研究, 他们进行了包括连续手部运动的反应时间实验。与对照组相比, PD 患者在执行长而复杂的序列时表现出更多的错误, 并且执行速度较慢, 这暗示着在转换手姿势时会失效 (Harrington 和 Haaland, 1991)。认为基底神经节通过黑质致密部的多巴胺能投射逐步学习连续运动。

J.睡眠调节(Sleep Regulation)

考虑到精神刺激剂对睡眠和清醒的众所周知的影响, 以及这些药物与大脑奖赏系统之间的联系, 预计基底神经节在睡眠调节中的作用。另一个能指出 BG 和睡眠调节之间联系的原因是帕金森病患者通常会受到睡眠障碍的困扰。对涉及纹状体化学损伤的大鼠的研究表明, 背纹状体在清醒中起作用, 而 nAcc 在睡眠中起作用 (Lazarus、Chen、Urade 和 Huang, 2013)。纹状体损伤也会影响睡眠动态, 导致分裂, 即睡眠期间的运动量或不安。特别是, nAcc 的降低导致非快速眼动 (NREM) 睡眠的持续时间缩短。伏隔核/壳在睡眠-觉醒调节和莫达非尼诱导的觉醒中起作用。GPe 的降低导致清醒度的急剧增加, 表现为失眠。不同脑区的多巴胺水平也会随着睡眠阶段的发展而变化。例如, 在 NREM 睡眠期间, 内侧前额叶 (mPFC) 和 nAcc 的细胞外多巴胺水平较低, 而在清醒和快速眼动 (REM) 睡眠期间则较高 (Lena 等人, 2005)。与之前的研究结果一致, 研究表明, 莫达非尼是一种促进清醒的药物, 可以提高 MPFC 和 nAcc 中多巴胺的细胞外水平 (Murillo RodriGuez、Haro、Palomero Rivero、Millan-Aldaco 和 Drucker Colin, 2007)。类似的 PD 药物, 如吡比地尔和普拉米索, 是 D2R 激动剂, 会导致人类突然睡眠发作 (Lipford 和 Silber, 2012; Tan, 2003)。

K.消极影响和积极影响(Negative and Positive Affect)

除了运动和认知过程外, 各种研究表明, 基底神经节也在情绪过程中起着关键作用, 包括积极和消极的过程 (Dannlowski 等人, 2013; Eitan 等人, 2013; Espinosa Parrila、Baunez 和 Apicella, 2013; Levy 和 Dubois, 2006; Subramanian、Hindle、Jackson 和 Linden, 2010)。具体来说, 已经表明腹侧纹状体参与奖励和积极的情感过程 (Dannlowski 等人, 2013; Moretti 和 Signori, 2016; Steele、Kumar 和 Ebmeier, 2007) 以及消极的情感过程 (Correia、McGrath、Lee、Graybiel 和 Goosens, 2016; Graham 等人, 2016; Reznikov、Binko、Nobrega 和 Hamani, 2016)。同样, 下丘脑核也参与积极和消极的运动过程 (Altug、Acar、Acar 和 Cavlak, 2011; Etian 等人, 2013; Karachi 等人, 2005; Schneider 等人, 2003) 以及情绪过程 (Czernecki 等人, 2008; Pinsker、Amtage、Berger、Nikkhah 和 van Elst, 2013)。一些研究还表明, 抑郁发作与基底神经节功能障碍有关 (Laashen-Balk 等人, 1999; Pan 等人, 2017)。抑郁症在 PD 患者中并不少见 (Herzallah 等人, 2010)。有人认为腹侧纹状体活性降低与 PD 患者抑郁的发生有关 (Remy、Doder、Lees、Turjanski 和 Brooks, 2005)。

L.基底神经节的自主过程(Autonomic Processes of the Basal Ganglia)

基底神经节在自主活动中也起着重要作用。帕金森病症状的典型特征揭示了多巴胺能投射及其靶核 (如基底神经节) 的自主控制。这些症状包括自主性胃肠功能障碍、异常唾液分泌、吞咽困难、便秘 (Edwards、Quigley、Hofman 和 Pfeiffer, 1993)、膀胱功能障碍 (Murnaghan, 1961; Porter 和 Bors, 1971) 和体温调节 (Appenzeller 和 Goss, 1971; Gubbay 和 Barwick, 1966)。一些心血管和肾功能也在 PD 中受到干扰, 导致心率变异 (Goldstein、Holmes、Dendi、Bruce 和 Li, 2002; Kallio 等人, 2000; Senard、Brefel Courbon、Rascol 和 Montastruc, 2001)。

和血压调节异常。通过微注射纹状体来控制化学信号的研究已经提供了基底神经节功能与血压调节之间的直接联系（Pazo 和 Medina, 1983）。孤束核通过一系列皮质中间阶段投射到大脑奖赏系统中的一个重要核——nAcc。孤束核神经元也通过迷走神经和舌咽神经接收来自循环系统的感觉信号。这些解剖数据与控制系统循环的神经层次结构有关；有必要推测大脑的奖赏网络参与系统循环的调节（Cechetti 和 Shoemaker, 2009; Neafsey, 1991; Resstel 和 Correa, 2006; Verberne 和 Owens, 1998）。此外，在神经节中使用直接电刺激的研究为基底神经节控制膀胱功能提供了证据（Pazo, 1976）。

三、环路联接 (Circuit connections)

3.1 功能连接模型 (Functional connectivity model)

已经提出了多个基底神经节电路和功能模型，但对直接和间接路径的严格划分、它们可能的重叠和调节提出了新的疑问。电路模型是自 20 世纪 90 年代第一个由 DeLong 提出的模型发展而来，通过在并行处理模型中进行，其中皮质和黑质致密部投射到背侧纹状体，产生抑制性间接和兴奋性直接通路。

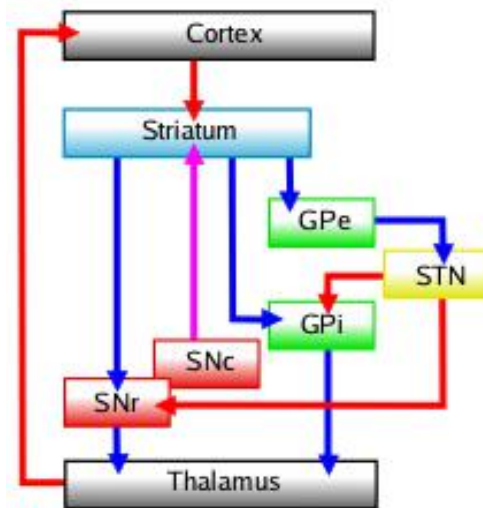


图 12: 连接性图显示兴奋性谷氨酸通路为红色，抑制性 GABA 通路为蓝色，调节性多巴胺通路为洋红。（缩写：GPe: 苍白球外部；GPi: 苍白球内部；STN: 丘脑下核；SNc: 黑质致密部；SNr: 黑质网状部）

◎抑制间接途径包括抑制苍白球，允许通过 STN 抑制苍白球，从而抑制丘脑。

◎直接或兴奋通路涉及通过抑制 GPi/SNr 解除丘脑的抑制。然而，在该模型中，直接路径的速度与间接路径的传递速度不一致，从而导致问题的产生。为了克服这一点，我们提出了一种超直接途径，即皮层通过丘脑下核发送谷氨酸能投射，刺激中枢周围模型下抑制性 GPe，以及一种较短的间接途径。

一般来说，基底神经节电路分为五个通路：一个边缘通路，两个结合通路（前额叶），一个动眼神经通路和一个运动通路。（运动和动眼神经通路有时被看作一个运动通路。）五个一般通路的组织如下图所示：

◎运动回路包括从辅助运动区（Supplementary motor area）、弓状运动前区（Arcuate premotor area）、运动皮层（Motor cortex）和体感皮层（Somatosensory cortex）投射到壳核，

壳核投射到腹外侧 GPi 和尾侧 SNr，尾侧 SNr 通过腹侧中隔和腹侧尾隔投射到皮层。

◎动眼神经回路包括从前额眼动区（Frontal eye fields）、背外侧前额叶皮质（DLPFC, Dorsolateral prefrontal cortex）和后顶叶皮质（Posterior parietal cortex）向尾侧的投射，进入尾侧背内侧 GPi 和腹外侧 SNr，最后通过外侧腹侧厚朴前部（VAmc, Lateral ventralis anterior pars magnocellularis）环回到皮质。

(1) Direct cortico-cortical communication (2) Basal ganglia mediated signal routing

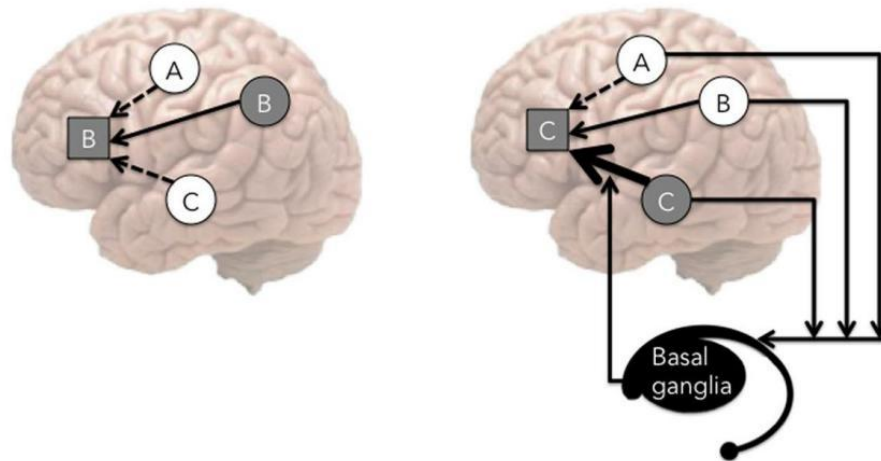


图 13: 图(1)左侧显示了前额叶皮质的一个区域，作为皮质活动，接收来自其他区域的多个输入。来自 B 的输入是其中最强的。图(1)的右侧显示输入信号也被输入到基底神经节电路。从这里返回到同一区域的输出显示通过增加从 C 输入的强度来修改从 B 输入的强度，从而修改从 B 到 C 的最强信号（丘脑参与是隐式的，但没有显示）。

◎第一条认知/联想路径提出了一条从 DLPFC 到背外侧尾状核的路径，随后投射到背外侧 GPi 和头侧 SNr，再投射到外侧 VAmc 和内侧厚朴细胞。

◎提出的第二个认知/联想通路是一个从外侧眶额皮质（前额皮质，Lateral orbitofrontal cortex）、颞回（Temporal gyrus）和前扣带回皮质（Anterior cingulate cortex）投射到腹内侧尾状核的回路，随后投射到内侧 GPi 和前外侧 SNr，然后通过内侧 VAmc 和内侧厚朴细胞环入皮质。

◎边缘电路包括从 ACC、海马体（Hippocampus）、内嗅皮层（Entorhinal cortex）和脑岛（Insula）的投射到腹侧纹状体，然后进入罗斯托背（Rostradorsal）GPI、腹侧钯（Ventral palladium）和罗斯托背 SNr，然后通过内侧背核（Medial dorsal nucleus）的后内侧部分回到皮质。然而，更多的回路细分已经提出了，高达 20000 个（Schroll, Henning, Hamker 和 Fred H, 2013）。

起源于背侧纹状体的直接通路抑制 GPi 和 SNr，导致丘脑解除抑制或兴奋。该通路由表达多巴胺受体 D1、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M4 和腺苷受体 A1 的中棘神经元（MSNs）组成。已提出的直接路径以促进运动动作、运动动作的时间、工作记忆的门控和对特定刺激的运动反应。

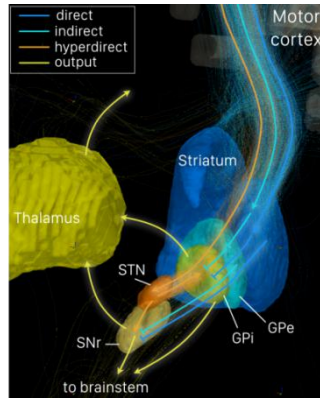


图 14: 根据 30 名来自人类连接体项目的受试者的扩散光谱成像显示基底神经节的连通性。直接、间接和超直接路径以不同的颜色显示 (见图例)。根据哈佛牛津大学的亚皮层丘脑和基底神经节图谱 (其他结构) 呈现亚皮质结构。渲染是使用 TrackVis 软件生成的。

(长) 间接通路起源于背侧纹状体并抑制 GPe, 从而导致 GPi 的解除抑制, 随后可自由抑制丘脑。该途径由表达多巴胺受体 D2、毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1 和腺苷受体 A2a 的 MSNs 组成。该途径被认为会导致整体运动抑制 (抑制所有运动活性) 和反应终止。另一个较短的间接途径被提出, 包括皮层刺激的底丘脑核, 导致直接激发的 GPe, 并抑制丘脑。这条路径被提议导致基于联想学习的特定运动程序的抑制。

除了一个特定的焦点外, 这些间接途径的组合导致了超直接途径, 从而抑制了基底神经节的输入, 这是中心环绕理论 (The center surround theory) 的一部分。这种超直接途径被提议用来抑制过早的反应, 或全面抑制基底神经节, 允许皮质进行更具体的自上而下控制。

这些途径的相互作用目前正在讨论中。有人说, 所有的通路都以“推挽”的方式直接对抗对方, 而其他人则支持中心包围理论, 即通过抑制其他间接通路的竞争性输入来保护一个聚焦于大脑皮层的输入。

3.2 通路连接及功能 (Pathway connectivity and function)

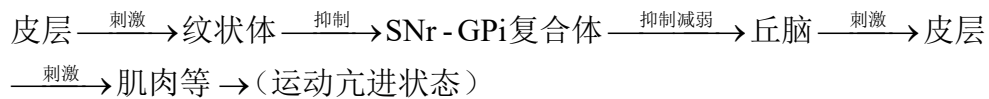
基底神经节包含许多传入的谷氨酸输入, 主要是氨基丁酸能传出纤维, 调节胆碱能途径, 起源于中脑腹侧被盖区 (Ventral tegmental area) 和黑质 (又称塞梅林氏神经节, Substantia nigra) 的途径中的重要多巴胺, 以及各种神经肽 (Neuropeptides)。基底神经节中发现的神经肽包括物质 P (Substance P)、神经激肽 A (Neurokinin A)、胆囊收缩素 (Cholecystokinin)、神经降压素 (Neurotensin)、神经激肽 B (Neurokinin B)、神经肽 Y (Neuropeptide Y)、生长抑素 (Somatostatin)、强迫症 (Dynorphin)、脑啡肽 (Enkephaline)。在基底神经节中发现的其他神经调节剂包括一氧化氮、一氧化碳和苯乙胺。

为了了解基底神经节回路, 就必须先了解该回路中的主要参与者。基底神经节的一部分与丘脑和大脑皮层直接交流, 此时, 基底神经节创建回路的三个主要参与者为皮层、丘脑和基底核在大脑皮层分层结构的顶部皮层包含很多具有不同功能的不同区域, 有一个沿着中央前回的皮层区称为初级运动皮层。来自初级运动皮层的高度分化神经元将它们的轴突一路蔓延到基底神经节的纹状体区, 这些皮层神经元释放本质为兴奋性的神经递质谷氨酸。一旦被谷氨酸兴奋, 纹状体内的细胞投射在两个不同方向产生两个主要通路: 直接通路 (Direct pathway) 和间接通路 (Indirect pathway)。它们是皮质-基底核-丘脑回路 (Cortico-basal-thalamic loop) 的两大部分。第三条通路为皮质-下丘脑-苍白球“超直接”通路 (‘Hyperdirect’ pathway),

其将运动相关皮质区的强烈兴奋效应传递到苍白球，绕过纹状体，传导时间比通过纹状体传递的效应短。

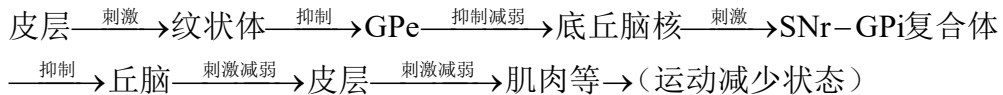
3.2.1 直接通路 (Direct pathway)

在直接通路中，皮层细胞投射兴奋性输入到纹状体，然后纹状体依次把抑制性神经元投射到 SNr-GPi 复合体的细胞。SNr-GP 复合体通过抑制性的豆核襻通路直接投射到丘脑。纹状体抑制 SNr-GPi 复合体与 SNr-GPi 复合体抑制丘脑耦合在一起经由纹状体导致丘脑抑制的净减少。丘脑投射兴奋性谷氨酸神经元回到皮层。因此，直接通路通过丘脑引起运动皮层的兴奋。一旦受到刺激，皮层经外侧皮层脊髓侧束投射其自身的兴奋性输出到脑干并最终到肌肉纤维。下图描述直接通路：



3.2.2 间接通路 (Indirect pathway)

间接通路也始于纹状体中的神经元，一旦被皮层刺激，间接通路的纹状体神经元投射抑制性轴突到苍白球外侧部的细胞，苍白球外侧部强直抑制底丘脑核。这种来自纹状体的抑制投射对苍白球外侧部的抑制导致对 STN 的抑制的净减少，接着 STN 投射兴奋性输入到 SNr-GPi 复合体（其抑制丘脑所以抑制丘脑的最终结果是减少丘脑对运动皮层的刺激并降低肌肉活动。因此直接通路和间接通路在功能上是拮抗的。下图为间接通路：



3.2.3 超直接通路 (‘Hyperdirect’ pathway)

STN 接收来自大脑皮层的输入，然后将输出发送到 GPi-SNr。皮质刺激在猴子的苍白球神经元中诱导一种早、短潜伏期的兴奋，随后是抑制和晚期的兴奋。根据以下发现 (Nambu 等人, 2000b)，早期兴奋被认为来自“皮质-STN-苍白球通路。同时记录苍白球复合体和 STN 的神经元活动表明，皮质刺激在 STN 神经元中诱导了一种早、短潜伏期的兴奋，高于苍白球神经元。通过记录电极对 STN 的刺激可使苍白球神经元得到原位活化。通过注射肌肉注射 (GABAA 受体激动剂) 来阻断 STN 中的神经元活动，从而消除皮质刺激引起的苍白球早期和晚期兴奋。此外，通过向 STN 中注入 (±) -3-(2-羧基哌嗪-4-基)-丙基-1-磷酸 [CPP, N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂] 来阻断谷氨酸性“皮质-STN”神经传递，抑制了苍白球神经元的早期兴奋，而干扰了 STN 的表达。在 STN 中注射双核谷蛋白 (GABAA 受体拮抗剂) 后，氨基丁酸能“苍白球-STN”神经传递对早期兴奋没有影响。在麻醉大鼠的电生理实验中也获得了类似的结果，即皮层刺激在苍白球 (灵长类的 GPe) 和 SNr 中诱发了三个阶段的反应，包括早期激发、抑制和晚期激发 (Ryan 和 Clark, 1991)；Fujimoto 和 Kita, 1992；Kita, 1992, 1994；Maurice 等人, 1999)，在 STN 永久性损伤 (Ryan 和 Clark, 1991；Kita, 1992, 1994) 或阻断来自前额皮质的“皮质-STN”神经传递后，早期的兴奋消失 (Maurice 等人, 1999)。

皮层—刺激→底丘脑核—刺激→SNr-GPi复合体—抑制→丘脑—刺激/抑制→皮层—刺激/抑制→肌肉等

皮质刺激对苍白球神经元的抑制作用被认为是由皮质-纹状体-苍白球“直接”途径介导的，因为（1）纹状体中的刺激诱发了苍白球神经元的抑制反应，皮质刺激诱发的抑制潜伏期与纹状体刺激诱发的抑制潜伏期之差与皮质纹状体传导时间相当（Yoshida 等人，1993）；（2）通过全身注射氨基丁酸能阻滞剂（Kita，1992）或通过阻断“皮质-纹状体”神经传递（Maurice 等人，1999），抑制性突触后电位（IPSP）或皮质刺激诱发的抑制被消除。另一方面，大脑皮层刺激引起的苍白球神经元迟发性兴奋的起源是不明确的。这可以归因于净兴奋性皮质-纹状体-GPe-STN-GPi“间接”途径，因为在阻断“皮质-纹状体”或“纹状体-GPe”神经传递后，类似的 SNr 神经元的后期兴奋反应显著降低（Maurice 等人，1999）。然而，向 STN 中注射 CPP 也减弱了晚期兴奋，表明“皮质-STN-苍白球”通道参与了苍白球神经元的晚期兴奋（Nambu 等人，2000b）。此外，还不能排除通过“直接”途径在 IPSPs 后反弹放电的作用，因为纹状体刺激导致切片制备中的苍白球神经元在 IPSPs 后反弹放电（Nambu 和 Llina，1994）。

这些观察结果表明，“皮质-STN-苍白球”通路从运动相关皮质区向苍白球传递强大的兴奋效应，绕过纹状体，传导时间比通过“直接”和“间接”通路传递的效应短（图 2a）。基于这些发现，我们建议将这种“皮质-STN-苍白球”通道称为基底神经节的“超直接”通道（Nambu 等人，1996）。

最近的解剖学研究表明，与纹状体-苍白球纤维相比，“STN-苍白球”纤维树状分布更广，终止于更近端的神经元元件（Hazrati 和 Parent，1992a, b）。这表明了基底神经节功能的“中心-环绕模型”，提出了对竞争性运动程序的集中选择和抑制（Mink 和 Thach，1993；Mink，1996；Hikosaka 等人，2000）。事实上，分析大脑皮层诱发反应在苍白球中的精确分布表明，具有典型兴奋抑制-兴奋反应的神经元倾向于被仅受兴奋作用的神经元包围，支持苍白球的中心-环绕组织（未发表的观察）。

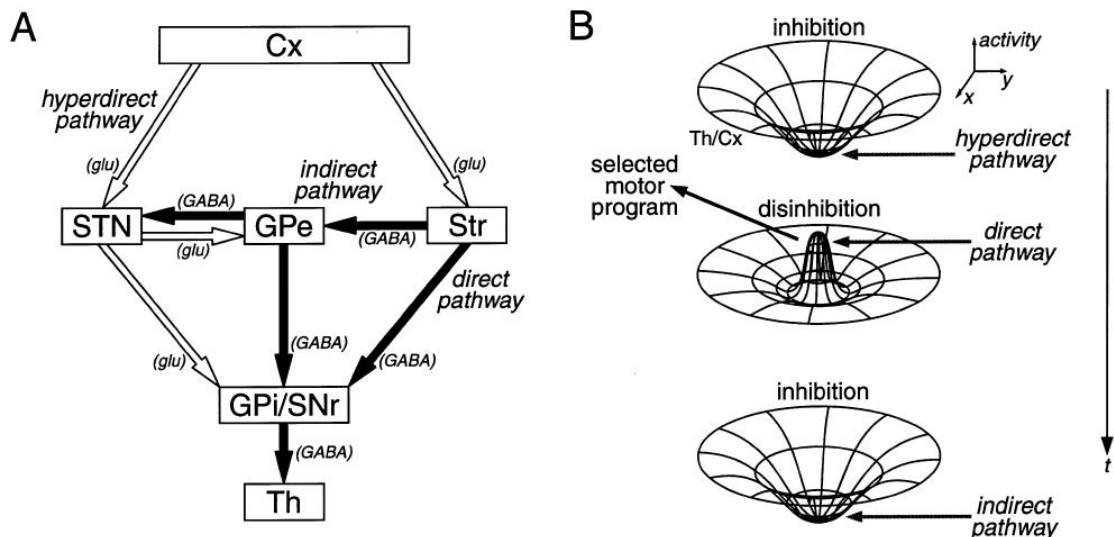


图 14: (A)皮质-STN-GPi/SNr“超直接”通路、皮质-纹状体-GPi/SNr“直接”通路、皮质-纹状体-GPe-STN-GPi/SNr“间接”通路示意图。空心 and 实心箭头分别代表兴奋性谷氨酸(glu)和抑制性氨基丁酸(GABA)投射。Cx,大脑皮层;GPe,苍白球的外段;GPI,苍白球内段;SNr,网状黑质;STN,丘脑核;Str,纹状体;Th,丘脑。(B)显示基底神经节功能“中心-环绕模型”动态方面的示意图，该模型解释了丘脑和/或皮质(Th/Cx)的活动变化，这些活动变化是由超直接(顶部)、直接(中部)和间接(底部)通路的顺序输入引起的。(由 Nambu 等人修改，2000b)

“皮质-STN-苍白球“超直接”通路对基底神经节的输出核产生强烈的兴奋作用，并且大脑皮层的信号传导比“直接”和“间接”通路快（图 14a）。基于这些发现，我们提出了基底神经节功能的动态模型，该模型在调节自主性肢体运动的时间域中扩展了“中心包围模型”（图 14b；Nambu 等人，2000b）。当一个自主性运动即将由皮质机制启动时，一个必然的信号通过“皮质-STN-苍白球的“超直接”途径同时从运动皮层传输到 GPi，从而导致丘脑和皮质的大片区域受到抑制，这些区域与所选择的运动程序和其他竞争程序都有关（图 14b，顶部）。然后，另一个通过“直接”通路的推论信号被传递到 GPi，以抑制中心区域特定的苍白球神经元群。这样的苍白球神经元解除对目标的抑制，只释放选定的运动程序（图 14b，中间）。最后，可能通过“间接”途径的第三个必然信号（corollary signal）到达 GPi，激活其中的神经元，广泛抑制其目标（图 14b，底部）。通过这种顺序信息处理，只有选定的运动程序在适当的时间启动、执行和终止，而由周围区域的苍白球神经元介导的其他竞争程序则被取消。实际上，阻断 STN 神经元活动（Hamada 和 Hasegawa, 1994；Nambu 等人，2000b）或 STN 损伤（Whittier 和 Mettler, 1949；Carpenter 等人，1950；Carpenter 和 Carpenter, 1951；Hamada 和 Delong, 1992）导致偏瘫。这可以解释为通常被 STN 抑制的电机程序是在随机时间释放的。另一方面，在眼球跳动的调节中，Hikosaka 等人（2000）提出了“间接”途径也可能增强时间对比度的可能性。

应考虑通过“超直接”、“直接”和“间接”路径传输的信号差异。“皮质-STN”神经元和皮质-纹状体神经元属于不同的群体。据报道，“皮质-STN”投射源于锥体束神经元的轴突侧支（Giuffrida 等人，1985），因此 STN 接收并显示与运动直接相关的活动（Georgopoulos 等人，1983；DeLong 等人，1985；Wichmann 等人，1994）。相比之下，皮质-纹状体神经元传输的信号不同于发送到脊髓-脑干的信号，即皮质-纹状体神经元的活动对行为任务参数的选择性高于皮质-足神经元（Bauswin 等人，1989；Turner 和 DeLong, 2000）。纹状体神经元的活动类似于皮质-纹状体神经元（Crutcher 和 DeLong, 1984；Crutcher 和 Alexander, 1990）。此外，纹状体神经元表现出背景事件依赖性（Kimura, 1990；Kimura 等人，1992）或奖赏偶然性（Kawagoe 等人，1998）活动。因此，通过“皮质-STN-苍白球”“超直接”途径的信号可以广泛抑制运动程序，然后通过“直接”途径的信号可以根据情况调整选定的运动程序。

3.4 突触连接(Synaptic connection)

纹状体中其余的神经元为中间神经元(Interneurons)，这些神经元都为抑制性，包括胆碱能神经元、GABA/Parvalbumin 神经元和 Somatostatin/NOS 神经元等。这些抑制性中线神经元也接受来自大脑皮质，丘脑和杏仁体的输入，并且和纹状体的棘状神经元相互形成突触连接。

在人类及其他灵长目动物中，纹状体中有明显的“镶嵌”(Mosaic)结构。在该镶嵌结构中，纹状体内有神经元密度较高的区域，称为“纹状小体”(Striasome)，以及将这些纹状小体隔开的“基质”(Matrix)。纹状体的传入纤维在很大程度上遵守基质所划定的界限。而且纹状小体和基质中的神经元似乎也投射到黑质的不同部位。所以纹状小体和机制似乎在纹状体中形成了两个并行的通路，其功能重要性尚在研究中。该并行通路不应与前面所讲的直接和间接通路混淆。

纹状体棘状神经元向苍白球和黑质发出 GABA 能抑制性输出。据估计，苍白球大约只有 70 万神经元，比纹状体神经元的数量少两个数量级。这就意味着平均来说，每个苍白球神经元接受来自 100 个左右纹状体神经元的抑制性输入。

苍白球和黑质的输出神经元在大多数时候处在自发发放状态,这可能与这些细胞的膜特性有关。它们投射到丘脑腹外侧核以及上丘,其自发持续发放抑制其中的细胞。但是一旦纹状体内的特定棘状神经元被激活,这些苍白球/黑质神经元将受到强有力的抑制,从而暂停发放。这一过程释放了苍白球对丘脑腹外核的抑制,使一个动作得以启动。

学者已经在猴子等动物进行了一系列在体(In vivo)电生理研究。在动物体内,棘状神经元多数时候静息,只偶尔发放若干个脉冲,且持续时间不超过3秒,发放率不超过40脉冲/秒。这些脉冲一般与动物的特定动作的起始同步。另一些实验观察到了动物在启动响应性动作(例如眨眼)时黑质细胞的暂停发放。这种对应于特定感觉指导下的动作的基底核神经元发放模式是随着动作的学习逐渐产生的。另外,有趣的是,一项研究表明:许多黑质细胞自发发放的暂停,只发生在依赖与外界感觉信号的,学习到的动作,而不发生在自发的动作,即使这两个是同一个动作。

四、基底神经节的结构间的相互作用

4.1 反映过去和未来行为事件的灵长类纹状体背景事件相关活动

在Schultz W, Apicella P 和 Romo R 等人(1995)一文中,作者指出基底神经节通常被认为是控制运动的主要结构。这一观点,从人类患者和实验动物的情况中就可以验证,某些具有显著运动缺陷的患者,其对应的组成结构损伤就可以说明这一点。此外,包括纹状体在内的基底神经节的几个部分的神经元在骨骼和眼部运动过程中被激活,并能反映某些运动参数,如方向和负荷(Crutcher 和 Delong, 1984; Liles, 1985; Hikosaka 等人, 1989a; Crutcher 和 Alexander, 1990)。然而,对解剖连接的更为详细的研究表明,基底节输出的主要对象指向额叶的大部分部位(Schell 和 Strick, 1984; Ilinsky 等人, 1985),因此,允许基底神经节与这一涉及认知、计划、执行和控制行为输出的大皮质区域密切相关。同时对帕金森病患者和实验动物行为改变的重新评估也表明基底神经节参与了行为组织的认知和动机的控制(Cools 等人, 1984; Robbins 和 Everitt, 1992)。发现这些高级功能的第一个与神经生理学相关联的是黑质网状部记忆相关活动的一种组织形式,黑质是基底神经节的主要输出对象(Hikosaka 和 Wurtz, 1983)。因此,基底神经节主要运动作用的观点可能必须扩大到包括非运动功能。本章概述了对有关基底神经节(纹状体)主要输入阶段参与这些高级功能的研究现状。我们关注的是慢放电中多棘输出神经元的活动,这些神经元构成了大部分纹状体神经元,而不是数量较少的具有强刺激性的神经元(Kimura 等人, 1990),这些神经元显示出更窄的任务相关活动谱。

在过去的十年中,基底神经节功能的某个方面变得尤为明显,那就是纹状体细胞活动的背景事件依赖性。在大多数情况下,纹状体神经元的活动不是由所呈现的刺激物的物理特性或所执行的运动来充分解释的,而是取决于特定的行为情况、特定的条件或特定任务中的特定类型的试验,从而显示出特定事件与特定环境的关系。请注意,背景事件的定义比动物学习理论中使用的定义要宽泛一些,在动物学习理论中,背景事件表示任务的具体情况,如灯光、杠杆、位置和奖励或惩罚的方式。

Schultz W, Apicella P 和 Romo R 等人(1995)在文章中,主要分为两部分对纹状体背景事件相关活动进行了论述。第一部分为对过去事件的回应,在这一部分,分别就纹状体的运动启动信号、指令提示和奖励机制进行说明。第二部分为对未发生事件之前的活动的机制进行了探索,分别从指导下的动作准备、自发运动、对外部信号的期望和奖励期望四点展开。最后他们得出以下结论和猜测:

作者从报告的数据研究表明,纹状体作为基底神经节的主要输入结构,参与了许多过程,这些过程超出了通常与运动控制结构相关的过程。虽然与运动起始信号和运动准备相关的活动可以与运动功能相协调,但所描述的一些活动,特别是反映可预测事件预期的活动,表明基底节参与了更广泛的行为功能谱。

①大量的异构活动

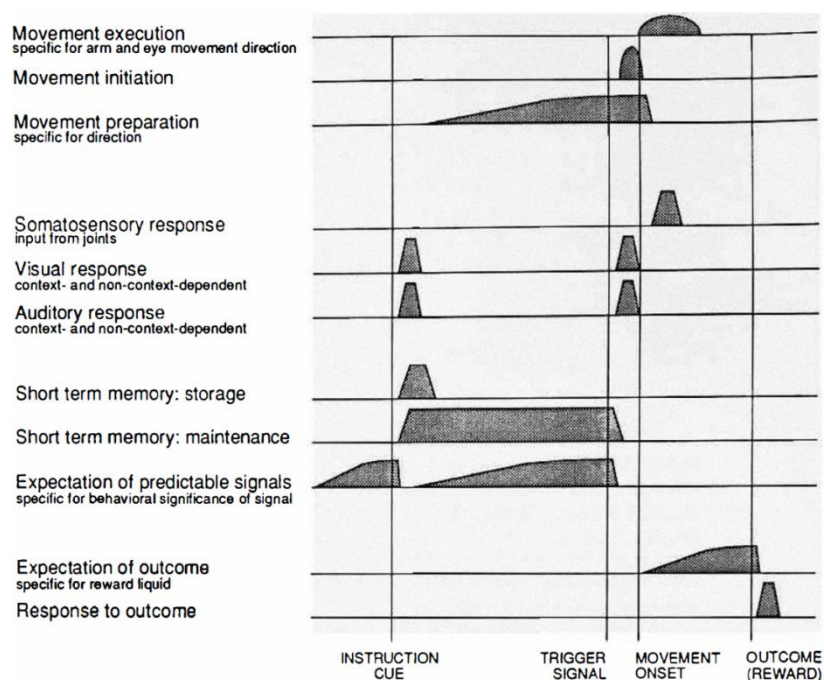


图 15: 纹状体在感觉运动任务中神经元活动变化的示意图,包括运动、指令提示、短期记忆和奖励。对刺激和事件都有神经元反应,例如初始指令提示、运动触发信号或液体奖励下降,以及这些事件之前的活动,包括在任务中长期经验之后预期或准备的运动。也有短期记忆相关活动的指标,尽管目前还缺乏必要的控制测试。一个特定的纹状体神经元,如果在任务中被调制,通常只显示其中的一个或偶尔两个变化。

对所述活动的概述显示了大量的功能类别(图 15)。由于任务关系的分离,每一类只参与纹状体神经元的一小部分,很少超过纹状体总数的 10%到 15%,尽管有时会观察到相当大的区域变化。这并不意味着这些活动的影响很小,但反映了比目前假设的更大范围的行为相关信息的编码。

②背景事件依赖 (Contexts dependent)

由于所研究的相对简单的行为状况,大量不同的活动类别令人惊讶,这些行为状况主要包括眼部和骨骼反应时间任务、跟踪运动以及非常基本的延迟和短期记忆任务。然而,所有的研究都发现纹状体神经元的高发病率,在特定实验的任何任务成分中都没有被激活。可能是这些神经元在要求更高的任务中被激活,或者它们参与了在测试环境中根本不存在的事件。然而,由于神经元的数量有限,以及可能的具有高度意义的刺激的行为环境的数量几乎无限,我们可以假设相同的神经元在测试环境中被激活。在不同的任务中会表现出相当具体的活动。一个与一个任务中特定刺激的预期特别相关的神经元很可能在另一个任务中表现出同样具体的预期相关的活动,在另一个任务中,使用或发生在时间或空间上的类似点上的另一个具有类似行为意义的刺激。正如感觉系统中的神经元是由特定的物理刺激参数驱动的,因此在有这些参数的刺激发生时,在很大程度上不同的行为情况下被激活,人们可能会想知

道是什么参数准确地负责与期望相关的神经元的激活。考虑到纹状体活动的高度异质性，观察到的活动可能并不像它们看起来那样只限于任务。他们可能仅仅展示了几种可能的神经解决方案中的一种，以解决适当地处理任务执行中的信息的问题（Fetz, 1992）。这可能是因为相同的神经元在完全不同的环境中表现不同，这是一个有趣的可能性，表明还有待进行的实验。

③腹侧纹状体和奖赏

近年来的另一个令人惊讶的发现是，奖励相关活动及其独特形式的发生率很高，包括奖励发放前的活动和表示其接收的响应。这些活动在腹侧纹状体中更为频繁，但在更多的背侧区域也发现了惊人的程度。一些来自灵长类解剖和大鼠心理药理学研究的发现已经表明基底神经节参与了奖励驱动的学习机制。由于人类运动障碍与基底神经节的功能障碍有关，因此这些概念较少受到神经物理学家的关注，他们关注基底神经节的运动作用。

特别是，腹侧纹状体接收来自多个皮质和皮质下边缘结构的大量输入（例如，见 Russchen 等人, 1985 年；Selemon 和 Goldman Rakic, 1985），许多研究表明奖励驱动的学习需要对该结构的完整边缘和多巴胺输入（供审查，见 Robbins 和 Everitt, 1992）。

从概念上讲，与奖励相关的两种主要活动应该具有显著不同的功能。当固有的中性刺激与主要奖励（如食物或液体）反复配对时，学习刺激所引起的对奖励的期望就产生了。巴甫洛夫激励学习理论的核心原则是，条件刺激引起一种接近反应，因为它唤起了对回报的期望。目前还不清楚这种有条件的报酬期望是如何在大脑中表达的。

一种可能是观察到的纹状体神经元在奖赏之前的持续活动，尽管这也可能与目前更明确的奖赏发生的知识相关。对奖励接收的反应可能涉及到一种机制，其中一滴液体用于加强特定任务中的行为。这个信号应该在继续执行任务的过程中保持不变，因为它在纹状体中，以免条件行为消失。这种对奖赏的纹状体反应与多巴胺神经元的奖赏反应形成对比，多巴胺神经元的奖赏反应只有在奖赏出乎意料或不定时才会发生，如在学习过程中，并且随着既定任务的执行而消失（Ljungberg 等人, 1992）。

④纹状体起到目标选择器的功能而不是性能控制器的功能

对各种信号的背景事件相关反应的存在和表现形式表明，纹状体了解当前环境条件下个体事件的发生和行为意义。另一方面，与期望相关的活动的存在表明，纹状体神经元可以获得有关即将发生的行为意义事件的存储知识，这些事件横跨整个任务，从最初的提示到中间事件，直至任务的结果。这些知识是通过在行为任务的特定环境中的经验获得的，可用于预测下一个事件、计划适当的行动以及预测其结果。纹状体结合对过去事件的反应和与所学事件预期相关的活动，获得有关行为情境的连贯信息，并可将即时情境整合到所学情境中。运动准备活动的存在，包括自我启动运动，表明纹状体可以利用有关行为情况的知识，瞬间适当地规划和调整行为，而不仅仅是以条件反射方式对当前刺激作出反应。

反映过去和未来事件并跨越从意图到结果的整个行为的大范围与行为相关的纹状体活动，与奖励相关的纹状体活动的特殊条件，多巴胺神经元对意外奖励的引用反应，以及基底神经节与额叶皮质和边缘系统可以让我们了解基底神经节在目标导向行为中的作用。损伤和一些神经生理学研究的结果表明，前额叶皮质，在一定程度上也包括运动前皮质，可在明确表示多种行为的基础上，通过从主体的持续经验中获得新的此类表示，并通过从以前的知识中推断，确定未来行动的目标。这些过程中的哪一个确切地传递到更小的纹状体尚不清楚，很可能基底神经节只使用了这一信息的一部分。到目前为止，我们在猴纹状体中发现了大量

与目标导向神经元过程一致的高分化持续活动，这与额叶皮层的活动非常相似。也许到目前为止的任务还没有测试出足够复杂的行为来揭示这两种结构之间清晰的行为神经生理学区别。通过假设纹状体不包含同样复杂的认知表征，我们可以假设纹状体在目标导向行为中的作用比额叶皮质的作用要小，并且可能仅限于最初由额叶皮质定义的目标的选择。所描述的与行为相关的纹状体活动范围表明，对接收信号的了解和对未来事件的预期将与这种目标选择角色相一致。选择过程可以包含短期和长期自适应过程。短期的过程可以建立在明确的行为情况的基础上，到达纹状体主要是通过皮层输入，而受试者当前的需求主要是通过边缘输入。长期目标选择包括学习过程，其中一个行为的结果影响下一个行为。一种学习机制可能是使用奖励和惩罚的行为调节。奖励学习的生物学关联可能在多巴胺神经元的活动中发现，多巴胺神经元与所有纹状体神经元形成独特的突触。多巴胺神经元对意想不到的奖励反应相当一致，这对学习特别有效（见（Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995）第 12 章）。所选的动作由增强剂维持，该增强剂以所述方式记录纹状体神经元，而不涉及多巴胺反应，因此建议在不同的学习和表现时间对纹状体进行多次奖励输入。皮质和纹状体操作之间的区别可能过于简单，因为额叶皮质可能接收到相同的多巴胺奖励信号，因此允许在皮质水平上进行奖励依赖性选择。其他结构可能参与执行和监督达到选定目标的表现，如前运动和初级感觉运动皮层，可能部分在与侧壳核的封闭和局部分离回路中运行（见（Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995）第 6 章）。在任务开始和执行期间，骨骼、眼和前庭运动功能的一个特殊控制系统似乎是小脑，与前运动皮层和感觉运动皮层在闭合回路中再次运行。这种结构中的自适应学习应该使用一个错误的运动代码来指示获得的结果和期望的结果之间的偏差，就像在操纵一个新的物体或在不同的负载下移动（Gilbert 和 Thach, 1977），并且不应该基于强化信号，就像在基底神经节中一样。

4.2 皮质神经元对纹状体脊髓神经元放电模式的影响

Wilson C.J. (1995) 在文中提出，纹状体多棘投射神经元最显著的特征之一是其独特的自发活动模式，其特征是长时间的静默被持续十分之一秒到数秒的活动中断。这种放电模式最初是在麻醉动物中描述的，但后来在各种情况下被认为是纹状体神经元的典型活动（回顾见 Wilson, 1993）。在 Albe-Fessard 及其同事 (1960) 的微电极研究对这种放电模式进行早期描述时，普遍的解剖学观点认为，新纹状体由大量中等大小的棘状中间神经元和少量较大的投射细胞组成（Ramon Y Cajal, 1911; Vogt.C 和 Vogt.O, 1920）。通过与脊髓和周围神经系统的类比，推测较大和较罕见的细胞可能是兴奋性的，而较小但较多的中间神经元则被认为是抑制性的（例如，Kemp 和 Powell, 1971; Fox 等人, 1971）。由于大多数神经元以极低的速率以相位模式放电，因此得出的结论是，这种放电模式可能是最常见的神经元，即多棘细胞。因此，许多年来，大量假定的抑制性中间神经元和这些细胞的低激发率被认为是因果关系。非正式但普遍持有的观点认为，大多数纹状体神经元是静默的，因为大量相互作用的神经元群施加了强烈的抑制作用（例如，Hull 等人, 1973; Bernardi 等人, 1976）。具有讽刺意味的是，这种模式最初被认为是由于将多棘神经元误认为是中间神经元而导致的抑制。当发现多棘神经元是抑制性投射神经元时，纠正了这一解剖错误，它们密集的局部侧枝被作为功能等效的替代物。这使得新的解剖学事实被纳入了传统的观点，即大量的强直抑制是纹状体内回路中主要的突触推力。这与多棘投射神经元合成并释放 γ -氨基丁酸（GABA）的发现是一致的，并且它们对苍白球和黑质中的目标神经元的作用具有强烈的抑制作用（例如，Precht 和 Yoshida, 1971; Fonnum 等人, 1974; Ribak 等人, 1976）。

Wilson C.J. (1995) 文中主要分为六个部分，第一部分是“抑制是导致多棘神经元沉默的原因吗？”这样一个问题的回答。第二部分论述了通过对空间模式的预测，可以区分基

于抑制和激发的模型。第三部分是对“多棘细胞接收多少皮质突触刺激？”这样一个问题的回答。第四部分是对皮质纹状体投射的细胞起源的探索。第五部分介绍了皮质纹状体神经元的状态转变与纹状体神经元类似。第六部分介绍了多种输入模式可能刺激单个纹状体神经元。

五、基底神经节与大脑皮层模块化电路中的信息处理

近年来,对基底神经节的解剖组织、在这些结构中发生的信号处理以及它们与分子机制和认知功能的许多关系的认识有了显著的扩展。各种发现都指向了基底神经节在环境的背景分析中的一种意想不到的作用,以及在规划和执行智能行为时对这些信息的适应性使用中的一种作用。(Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995)在他们的书中关于这些新兴概念做了系统的介绍。下面即将介绍的内容是对他们的书中内容的总体概述,强调了一些更突出的发现,他们概述了一个简单的概念模型来解释它们。首先简单地回顾一下基础解剖学,因为它为其他研究结果的解释提供了有用的基础。

5.1 信息流解剖图

实际上,整个大脑皮层投射到基底神经节,然后输出又返回到大脑皮层的额叶区域,或者在某些情况下直接传到中脑和后脑的运动系统。在本节中,主要关注的是回到额叶皮质的路径。信息流的基本规划如图 11 所示。该图基于一个关键性审查,其中确定了几个并联电路,每个电路的基本设计如图 1.1 所示(Alexander 等人, 1986)。大脑皮质的不同区域集中在纹状体区域,通过苍白球和丘脑,投射回额叶皮质区域,从而促进纹状体输入。从纹状体经外侧苍白球和下丘脑到苍白球的直接途径也较少,从丘脑到纹状体的路径较短,该路径绕过大脑皮层。图 11 中的细箭头主要表示兴奋性连接,而实心箭头则表示抑制。

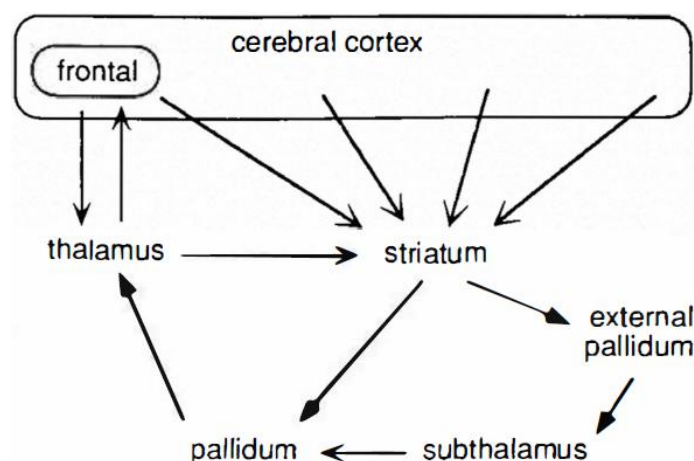


图 16 大脑皮层与基底神经节若干部分之间的信息流图。

正如(Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995)第 4 章至第 7 章所述,这些路径中令人印象深刻的解剖特异性,并在其他地方进行了回顾(Goldman Rakic, 1984; Graybiel, 1991),这使得 Houk 和 Wise (1993)进一步发展。我们假设 Alexander 等人(1986)确定的每个隔离电路依次由一个大的模块阵列组成,每个模块按照图 16 所示的同一平面图进行组织(Wise 和 Houk, 1994)。这一假设与一般的观察结果很吻合,即额叶皮质的每个区域都包含一个单位群,这些单位群的反应性质在某种一般意义上彼此相似,而这些单位间的反应的一个或多个参数特征不同(见 Goldman Rakic, 1991 年和 Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995 第

7章)。参数差异可能是由于模块输入的细微变化造成的, 这些模块具有相同的结构和基本上相同的信息处理能力。Houk 和 Wise (1993) 根据下一节讨论的纹状体多棘神经元的细胞特性提出了一个关于单个皮质基底神经节神经元模块的一般处理功能的假设。

5.2 纹状体多棘神经元模式识别的潜能

基底神经节的输入阶段是纹状体, 纹状体的主要神经元称为多棘神经元, 因为它们的长树突上的突触棘密度很大, 如 (Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 3 章和第 4 章所述 (另见 Wilson, 1990)。每一个多棘神经元从大约 10000 个不同的传入纤维接收输入, 这是仅次于小脑皮层浦肯野细胞的一个显著的收敛程度。这种类型的细胞结构类似于感知器中使用的网络结构, 这是几十年前理论家广泛研究的模式识别网络 (Rosenblatt, 1962; Albus, 1971; Minsky 和 Papert, 1969, 1987)。感知器需要将不同类型的信息大量汇聚到单个单元上, 类似于纹状体多棘神经元的皮质输入的汇聚。此外, 感知器需要一个特殊的输入, 它按照 (Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 4 章和第 10 章到第 13 章讨论的内容调整收敛输入的突触权重。这种调节机制训练各个单元识别特定的输入模式。(Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 4、10 和 12 章总结了越来越多的证据, 证明多巴胺纤维为纹状体的多棘神经元提供了增强输入, 训练它们识别大脑皮层输入的模式 (另见 Ljungberg 等人, 1989 年; Wickens, 1990)。最后, 感知器在单元响应特性中利用了一个突变的激活阈值, 形成了模式识别的一条清晰的决策线。多棘神经元由于其膜的高度非线性离子特性, 在“向上”和“向下”状态之间也有突变的阈值 (见 Wilson, 1990 和 Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995 第 3 章)。这三个特征: 不同输入、专门训练信号和双状态行为, 表明多棘神经元可能特别适合模式识别任务。

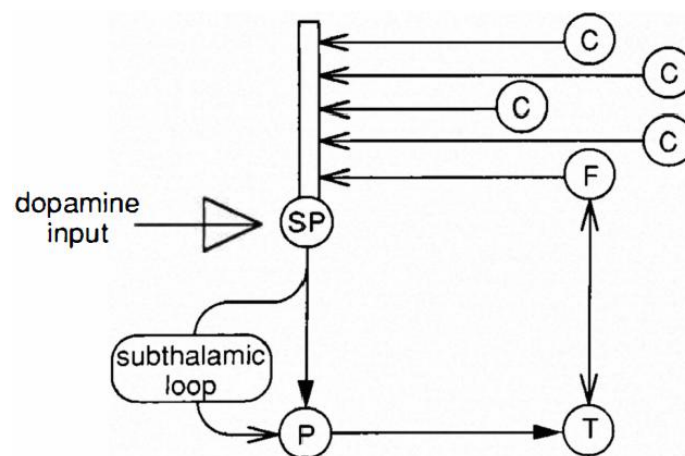


图 17 皮质基底神经节模块示意图。细箭头表示净激发; 实心黑色箭头表示直接的 SP 到 P 投射和 P 到 T 投射表示净抑制; 三角形箭头表示多巴胺输入表示神经调节。C, 大脑皮质神经元; F, 额叶皮质神经元; SP, 纹状体多棘神经元; P, 苍白球的神经元; T, 丘脑神经元。

图 17 的上半部分将这些特征合并到由 Houk 和 Wise (1993) 定义的皮质基底神经节信息处理模块的示意图中。图中显示了来自大脑皮层不同区域的 5 个 (10000 个) 皮质神经元 (C 和 F) 对多棘神经元 (SP) 的会聚性兴奋输入; F 是来自额叶皮层的神经元。假设更多扩散的多巴胺输入作为训练信号, 加强 C 和 F 输入的突触权重, 以指导模式识别过程。由于强化指导学习, 最终学习的模式应该反映出行为意义重大的背景环境, 如 (Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 10 章到第 13 章所讨论的。稍后, 当多棘神经元暴露在相同或类似的背景模式下时, 产生的激发将导致神经元向上状态的转换, 然后激发一系列动作电位,

然后返回其向下状态。在 (Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 2 章中, Schultz 和同事描述了多棘神经元的突发放电与动物在执行行为任务时面临的各种情境的关系。假设由一个多棘神经元产生的突发表示检测到一个具有行为意义的背景环境, 那么图 12 中电路的其余部分就可以用于优化计算, 并将其存储在工作内存中, 以用于规划后续的行为, 如下一节中所讨论的。

5.3 皮质丘脑环路和工作记忆

单一单位研究显示, 额叶皮质神经元的持续放电模式似乎代表了行为显著刺激或事件的短暂工作记忆 (Goldman Rakic, 1991)。在 (Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 7 章中, Goldman Rakic 描述了这些信号如何提供由刺激特征或内部状态组成的背景环境信息的分布式表示, 这些信息需要在短时间内保存, 以便用于控制持续的行为。动作完成后, 不再需要这些信息, 额叶神经元的持续放电也相应停止。

Houk 和 Wise (1993) 提出了一种机制, 皮质基底神经节神经元模块可以用来检测这些背景环境并将它们记录在工作记忆中。如图 13 中的实线轨迹所示, 已知棘突神经元的迸发会暂停苍白球神经元的持续抑制输出 (Chevalier 和 Deniau, 1990)。由于这些神经元的抑制性反弹特性, 对丘脑神经元抑制性输入的暂停预计将引发短暂的丘脑放电迸发 (Wang 等人, 1991)。我们假设反跳脉冲随后会在图 1.2 所示的相互皮质丘脑回路中启动正反馈。这可以调节工作记忆的持续释放。持续活动是丘脑和皮质神经元的一种属性 (Fuster 和 Alexander, 1973; Goldman Rakic 和 Friedman, 1991)。

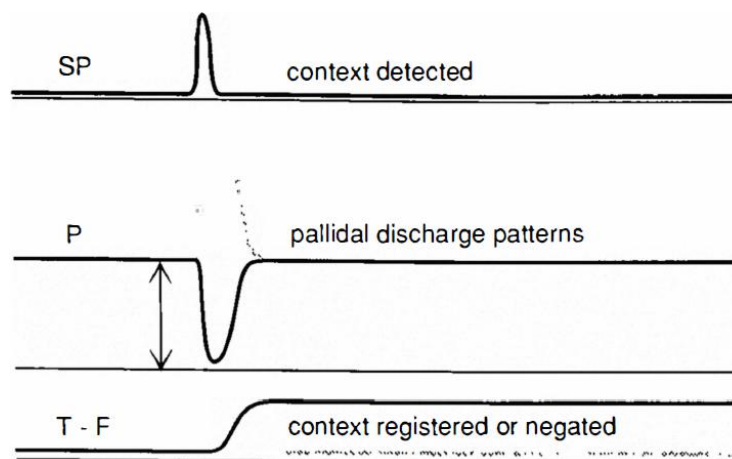


图 18 基底神经节信号与丘脑和额叶皮质神经元 (T-F) 持续放电的假设关系。实线轨迹显示了图 17 中由直接途径介导的反应, 点画痕迹显示了通过视丘下侧环介导的反应。SP, 多棘神经元放电; P, 苍白球神经元放电。

图 18 中的实线轨迹阐明了这些神经信号之间的拟议关系。棘突神经元放电 (轨迹 SP) 的迸发, 意味着检测到一个行为上的重要背景, 产生一个苍白球神经元放电 (轨迹 P) 的停顿, 通过去抑制在丘脑和额叶皮质神经元 (轨迹 T-F) 之间相互连接的持续正反馈。所建议的机制可以被认为是一个多棘的神经元检测到的背景环境注册到工作记忆中, 这样这些信息可以在以后的行为控制中使用。图 18 中的点刻画痕迹表明, 通过下丘脑侧环 (见图 17) 专门定向的传输可能如何取消先前注册的背景信息。直接抑制和兴奋性侧环通路的同时活动可以控制在 (Houk J C, Davis J L, Beiser D G, 1995) 第 17 章讨论的竞争选择过程。

5.4 在行为控制中使用注册背景信息

额叶皮层的工作记忆如何被用来控制行为? Houk 和 Wise (1993、1994) 考虑了使用这些信息的三种解剖途径。一种是通过广泛的皮质通路, 如第 7 章所述, 通过许多途径, 通向初级运动皮层。这些连接可能是在连接小脑、红核和运动皮层的循环网络中启动活动的有效方式; 该网络中的正反馈被认为是产生控制肢体运动的运动命令的主要驱动力 (Houk 等人, 1993)。第二个主要的输出途径是通过脑桥到小脑。这种途径可能有助于对小脑进行程序控制 (Bertier 等人, 1993)。第三种途径是通过皮质纹状体输入到不同的基底神经节神经元模块, 这可能允许检测第一个模块中的一个背景信息, 从而有助于检测另一个模块中的后续背景环境。这种递归过程可能是生成复杂属性的一种非常强大的机制, 这些属性可能在高级行动计划中使用 (Houk 和 Wise, 1994)。

在本节中对基底神经节电路的显著解剖和生理学进行了概述, 并试图将这些发现整合到一个简单的概念模型中, 即在皮质基底神经节模块中执行的基本信息处理操作。在基底神经节的输入阶段, 纹状体中的多棘神经元接收来自大脑皮层广泛区域的多种会聚信号。这些多棘的神经元被假定为模式分类器, 它们在中多巴胺纤维输入的训练影响下学习识别皮质输入中的活动模式, 这意味着行为显著的环境的出现。当这种情况被检测到时, 由此产生的棘状神经元放电被认为可以抑制丘脑皮质环, 从而启动额叶皮质神经元群的持续活动。通过这种方式, 检测到的背景环境将被注册为工作记忆, 因此这些信息将可用于随后的运动行为规划和控制。

参考文献

- Aberico, S. L., Cassell, M. D., & Narayanan, N. S. (2015). The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal ganglia*, 5(2), 51–55.
- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366-375.
- Albus, J. S. (1971) A theory of cerebellar function. *Math. Biosci.* 10:25-61.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266-271.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9:357-381.
- Allcock, L. M., Rowan, E. N., Steen, I. N., Wesnes, K., Kenny, R. A., & Burn, D. J. (2009). Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorder*, 15(2), 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.03.010> S1353-8020(08)00111-9 [pii].
- Alm, P.A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: A critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders*, 37(4), 325–369.
- Almeida, Q. J., & Lebold, C. A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: A perceptual cause for a motor impairment? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(5), 513–518.
- Altug, F., Acar, F., Acar, G., & Caviak, U. (2011). The influence of subthalamic nucleus deep brain stimulation on physical, emotional, cognitive functions and daily living activities in patients with Parkinson's disease. *Turkish Neurosurgery*, 21(2), 140–146. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.3956-10.0>.
- Anderson, J. M., Hughes, J. D., Rothi, L. J. G., Crucian, G. P., & Heilman, K. (1999). Developmental stuttering and Parkinson's disease: The effects of levodopa treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66(6), 776–778.
- Anderson, M.E., Horak, F.B. 1985. Influence of the globus pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *J. Neurophysiol.* 54, 433-448.
- Appenzeller, O., & Goss, J. E. (1971). Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Archives of Neurology*, 24(1), 50–57.
- Aravamathan, B., Muthusamy, K., Stein, J., Aziz, T., & Johansen-Berg, H. (2007). Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunclopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage*, 37(3), 694–705.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., & Alexinsky, T. (1994). Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *The Journal of Neuroscience*, 14(7), 4467–4480.
- Basso, M. A., Powers, A. S., & Evinger, C. (1996). An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *The Journal of Neuroscience*, 16(22), 7308–7317.
- Basso, M. A., & Wurtz, R. H. (2002). Neuronal activity in substantia nigra pars reticulata during target selection. *Journal of Neuroscience*, 22(5), 1883–1894.

- Baufreton, J., Kirkham, E., Atherton, J. F., Menard, A., Magill, P. J., Bolam, J. P., et al. (2009). Sparse but selective and potent synaptic transmission from the globus pallidus to the subthalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 102(1), 532–545.
- Baunez, C., Humby, T., Eagle, D. M., Ryan, L. J., Dunnett, S. B., & Robbins, T. W. (2001). Effects of STN lesions on simple vs choice reaction time tasks in the rat: preserved motor readiness, but impaired response selection. *European Journal of Neuroscience*, 13(8), 1609–1616.
- Bauswein, E., Fromm, C., Preuss, A. (1989). Corticostriatal cells in comparison with pyramidal tract neurons: contrasting properties in the behaving monkey. *Brain Res.* 493, 198–203.
- Beato, R., Levy, R., Pillon, B., Vidal, C., du Montcel, S. T., Deweer, B., ... Cardoso, F. (2008). Working memory in Parkinson's disease patients: Clinical features and response to levodopa. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 66(2A), 147–151.
- Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 182–217.
- Beck, A. K., Lutjens, G., Schwabe, K., Dengler, R., Krauss, J. K., & Sandmann, P. (2017). Thalamic and basal ganglia regions are involved in attentional processing of behaviorally significant events: Evidence from simultaneous depth and scalp EEG. *Brain Structure and Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1506-z>.
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. (1993). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Neuroanatomy* (pp. 449–475).
- Benazzouz, A., Breit, S., Koudsie, A., Pollak, P., Krack, P., & Benabid, A. L. (2002). Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(S3), S145–S149.
- Benke, T., Hohenstein, C., Poewe, W., & Butterworth, B. (2000). Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69(3), 319–324.
- Bennett, B. D., Callaway, J. C., & Wilson, C. J. (2000). Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(22), 8493–8503.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of Parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 507–520.
- Berlin: Springer. Benecke, R., Rothwell, J., Dick, J., Day, B., & Marsden, C. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110(2), 361–379.
- Berthier, N. E., Singh, S. P., Barto, A. G., and Houk, J. C. (1993) Distributed representation of limb motor programs in arrays of adjustable pattern generators. *J. Cogni. Neurosci.* 5:56-78.
- Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J. P., & Wilson, C. J. (2002). Move to the rhythm: Oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences*, 25(10), 525–531.
- Bevan, M. D., & Wilson, C. J. (1999). Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *The Journal of Neuroscience*, 19(17), 7617–7628.
- Beurrier, C., Congar, P., Bioulac, B., & Hammond, C. (1999). Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *The Journal of Neuroscience*, 19(2), 599–609.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: An update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194–202.
- Blandini, F. (2010). An update on the potential role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Functional Neurology*, 25(2), 65.
- Bockova, M., Chladek, J., Jurak, P., Halamek, J., Balaz, M., & Rektor, I. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus and globus pallidus internus in attention. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 118(8), 1235–1245. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0575-4>.
- Bocquillon, P., Bourriez, J. L., Palmero-Soler, E., Destee, A., Defebvre, L., Derambure, P., et al. (2012). Role of basal ganglia circuits in resisting interference by distracters: A swLORETA study. *PLoS ONE*, 7(3), e34239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034239>.
- Bolam, J., Bergman, H., Graybiel, A., Kimura, M., Pleniz, D., Seung, H., ... Wickens, J. (2006). Microcircuits, molecules and motivated behaviour: Microcircuits in the striatum. Paper presented at the Microcircuits: The Interface Between Neurons and Global Brain Function, Dahlem Workshop Report.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C.E. 2000. Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey. *J. Neurophysiol.* 83, 1760-1763.
- Botha, H., & Carr, J. (2012). Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorder* <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2012.03.004> S1353-8020(12)00080-6 [pii].
- Boulougouris, V., & Tsaltas, E. (2008). Serotonergic and dopaminergic modulation of attentional processes. *Progress in Brain Research*, 172, 517–542.
- Broderick, M. P., Van Gemmert, A. W., Shill, H. A., & Stelmach, G. E. (2009). Hypometria and bradykinesia during drawing movements in individuals with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 197(3), 223–233.
- Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(4), 357–363.
- Brown, P. (2007). Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(6), 656–664.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 21(3), 1033–1038.
- Brown, R., & Marsden, C. (1988). 'Subcortical dementia': The neuropsychological evidence. *Neuroscience*, 25(2), 363–387.

- Canter, G. J. (1963). Speech characteristics of patients with Parkinson's disease: I. Intensity, pitch, and duration. *Journal of Speech & Hearing Disorders*.
- Cantinioux, S., Vaugoyeau, M., Robert, D., Horrelou-Pitek, C., Mancini, J., Witjas, T., et al. (2010). Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: Hypokinetic or dysrhythmic disorders? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(2), 177–184.
- Cappa, S., & Abutalebi, J. (1999). Subcortical aphasia. *The Concise Encyclopedia of Language Pathology*, 319–327.
- Carbon, M., & Marie, R. M. (2003). Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 16(4), 475–480.
- Carpenter, M.B., Carpenter, C.S. 1951. Analysis of somatotopic relations of the corpus Luysi in man and monkey: relation between the site of dyskinesia and distribution of lesions within the subthalamic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 95, 349-370.
- Carpenter, M.B., Whittier, J.R., Mettler, F.A. 1950. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey: surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.* 92, 293-332.
- Cechetto, D. F., & Shoemaker, J. K. (2009). Functional neuroanatomy of autonomic regulation. *Neuroimage*, 47(3), 795–803.
- Chakravarthy, V., Joseph, D., & Bapi, R. S. (2010). What do the basal ganglia do? A modeling perspective. *Biological Cybernetics*, 103(3), 237–253.
- Charpier, S., Beurrier, C., & Paz, J. (2010). The subthalamic nucleus: from in vitro to in vivo mechanisms. *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, 259–273.
- Chersi, F., Mirolli, M., Pezzulo, G., & Baldassarre, G. (2013). A spiking neuron model of the cortico-basal ganglia circuits for goal-directed and habitual action learning. *Neural Networks*, 41(Complete), 212-224.
- Cheruel, F., Dormont, J.F., Amalric, M., Schmied, A., Farin, D. 1994. The role of putamen and pallidum in motor initiation in the cat. I. Timing of movement-related single-unit activity. *Exp. Brain Res.* 100, 250-266.
- Cheruel, F., Dormont, J.F., Farin, D. 1996. Activity of neurons of the subthalamic nucleus in relation to motor performance in the cat. *Exp. Brain Res.* 108, 206-220.
- Chevalier, G., and Deniau, J. M. (1990) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* 13:277-280.
- Crutcher, M. D., and DeLong, M. R. (1984) Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Exp. Brain Res.* 53:244-258.
- Correia, S. S., McGrath, A. G., Lee, A., Graybiel, A. M., & Goossens, K. A. (2016). Amygdala-ventral striatum circuit activation decreases long-term fear. *Elife*, 5. <https://doi.org/10.7554/elife.12669>.
- Cowie, D., Limousin, P., Peters, A., & Day, B. L. (2010). Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 48(9), 2750–2757.
- Crutcher, M.D., Alexander, G.E. 1990. Movement-related neuronal activity selectively coding either direction or muscle pattern in three motor areas of the monkey. *J. Neurophysiol.* 64, 151-163.
- Crutcher, M.D., DeLong, M.R. 1984. Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Exp. Brain Res.* 53, 244-258.
- DeLong, M.R. 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13, 281-285.
- Czernecki, V., Schupbach, M., Yaici, S., Levy, R., Bardinet, E., Yelnik, J., ... Agid, Y. (2008). Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: A dopamine responsive symptom. *Movement Disorder*, 23(7), 964–969.
- Dannlowski, U., Domschke, K., Birosova, E., Lawford, B., Young, R., Voisey, J., ... Zwanzger, P. (2013). Dopamine D(3) receptor gene variation: Impact on electroconvulsive therapy response and ventral striatum responsiveness in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(7), 1443–1459. <https://doi.org/10.1017/s1461145711001659> [pii].
- Daw, N. D., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441(7095), 876–879.
- DeLong, M.R., Crutcher, M.D., Georgopoulos, A.P. 1985. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.* 53, 530-543.
- DeLong, M.R., Georgopoulos, A.P. 1981. Motor functions of the basal ganglia. In: Brookhart, J.M., Mountcastle, V.B., Brooks, V.B., Geiger, S.R. (Eds.), *Handbook of Physiology, Sect. 1, The Nervous System Motor Control, Part 2, vol. II.* American Physiological Society, Bethesda, pp. 1017-1061.
- DeLong, M., & Wichmann, T. (2010). Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41(2), 61–67.
- Deniau, J., Hammond, C., Riszk, A., & Feger, J. (1978). Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): Evidences for the existence of branched neurons. *Experimental Brain Research*, 32(3), 409–422.
- Doya, K. (2002). Metalearning and neuromodulation. *Neural Networks*, 15(4), 495–506.
- Edwards, L., Quigley, E., Hofman, R., & Pfeiffer, R. (1993). Gastrointestinal symptoms in parkinson disease: 18-month follow-up study. *Movement Disorders*, 8(1), 83–86.
- Eitan, R., Shamir, R. R., Linetsky, E., Rosenbluh, O., Moshel, S., Ben-Hur, T., ... Israel, Z. (2013). Asymmetric right/left encoding of emotions in the human subthalamic nucleus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 69. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00069>.
- Espinosa-Parrilla, J. F., Baunez, C., & Apicella, P. (2013). Linking reward processing to behavioral output: Motor and motivational integration in the primate subthalamic nucleus. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7, 175. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00175>.

- Faist, M., Xie, J., Kurz, D., Berger, W., Maurer, C., Pollak, P., et al. (2001). Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain*, 124(8), 1590–1600.
- Fallon, S. J., Mattiessing, R. M., Muhammed, K., Manohar, S., & Husain, M. (2017). Fractionating the neurocognitive mechanisms underlying working memory: Independent effects of dopamine and Parkinson's disease. *Cerebral Cortex*, 1–12. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx242>.
- Fan, K. Y., Baufreton, J., Surmeier, D. J., Chan, C. S., & Bevan, M. D. (2012). Proliferation of external globus pallidus-subthalamic nucleus synapses following degeneration of midbrain dopamine neurons. *The Journal of Neuroscience*, 32(40), 13718–13728.
- Fellows, S. J., Noth, J., & Schwarz, M. (1998). Precision grip and Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 121(9), 1771–1784.
- Fetz, E. E. (1992). Are movement parameters recognizably coded in the activity of single neurons? *Behav. Brain Sci.* 15:679-690.
- Foffani, G., Bianchi, A., Baselli, G., & Priori, A. (2005). Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *The Journal of Physiology*, 568(2), 699–711.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (2000). Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology*, 14(2), 247–253.
- Frank, M. J. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: A neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(1), 51–72.
- Fujimoto, K., Kita, H. 1992. Responses of rat substantia nigra pars reticulata units to cortical stimulation. *Neurosci. Lett.* 142, 105-109.
- Fujimoto, K., Kita, H. 1993. Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res.* 609, 185-192.
- Fuster, J. M., and Alexander, G. E. (1973) Firing changes in cells of the nucleus medialis dorsalis associated with delayed response behavior. *Brain Res.* 61:79-91.
- Fuster, J. M. (1973). Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: Neuronal correlates of transient memory. *Journal of Neurophysiology*.
- Georgopoulos, A.P., DeLong, M.R., Crutcher, M.D. 1983. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.* 3, 1586-1598.
- Gerfen, C.R. 2000. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci.* 23 (Suppl.), S64-S70.
- Gerfen, C. R. (1984). The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*, 311(5985), 461.
- Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 441.
- Gerfen, C. R., & 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 Research*, 460(1), 161–167.
- Gillies, A., Willshaw, D., Gillies, A., & Willshaw, D. (1998). A massively connected subthalamic nucleus leads to the generation of widespread pulses. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 265(1410), 2101–2109.
- Giuffrida, R., Li Volsi, G., Maugeri, G., Percivalle, V. 1985. Influences of pyramidal tract on the subthalamic nucleus in the cat. *Neurosci. Lett.* 54, 231-235.
- Goldman-Rakic, P. S. (1984) Modular organization of prefrontal cortex. *Trends Neurosci.* 7:419-429.
- Goldman-Rakic, P. S. (1991) Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. In B. J. Carroll, and J. E. Barrett (eds.), *Psychopathology and the Brain*. New York: Raven Press, pp. 1-23.
- Goldman-Rakic, P. S., and Friedman, H. R. (1991) The circuitry of working memory revealed by anatomy and metabolic imaging. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg, and A. L. Benton (eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. New York: Oxford University Press, pp. 72-91.
- Goldstein, D., Holmes, C., Dendi, R., Bruce, S., & Li, S.-T. (2002). Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*, 58(8), 1247–1255.
- Grace, A., & Bunney, B. (1983). Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons—2. Action potential generating mechanisms and morphological correlates. *Neuroscience*, 10(2), 317–331.
- Graybiel, A. M. (1991) Basal ganglia-input, neural activity, and relation to the cortex. *Cur. Opin. Neurobiol.* 1:644-651.
- Graham, A. M., Buss, C., Rasmussen, J. M., Rudolph, M. D., Demeter, D. V., Gilmore, J. H., ... Fair, D. A. (2016). Implications of newborn amygdala connectivity for fear and cognitive development at 6-months-of-age. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 18, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.09.006>.
- Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 265(5180), 1826–1831.
- Grillner, S., Robertson, B., & Stephenson-Jones, M. (2013). The evolutionary origin of the vertebrate basal ganglia and its role in action selection. *The Journal of Physiology*, 591(22), 5425–5431.
- Grossman, M., Carvell, S., Stern, M. B., Gollomp, S., & Hurtig, H. I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: The role of attention and memory. *Brain and Language*, 42(4), 347–384.
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M. B., et al. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 16(2), 174.

- Gubbay, S., & Barwick, D. (1966). Two cases of accidental hypothermia in Parkinson's disease with unusual EEG findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 29(5), 459.
- Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin*, 78(2), 69–74.
- Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369–2382.
- Hall, J. M., O'Callaghan, C., Shine, J. M., Muller, A. J., Phillips, J. R., Walton, C. C., ... Moustafa, A. A. (2016). Dysfunction in attentional processing in patients with Parkinson's disease and visual hallucinations. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 123(5), 503–507. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1528-3>.
- Harel, B., Cannizzaro, M., & Snyder, P. J. (2004). Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease: A longitudinal case study. *Brain and Cognition*, 56(1), 24–29.
- Hamada, I., DeLong, M.R. 1992. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J. Neurophysiol.* 68, 1850-1858.
- Hamada, I., Hasegawa, N. 1994. Suppression of the subthalamic nucleus neurons leads to the development of dyskinesia. *Jpn. J. Physiol.* 44 (Suppl. 1), S234.
- Hamada, I., DeLong, M.R., Mano, N. 1990. Activity of identified wrist-related pallidal neurons during step and ramp wrist movements in the monkey. *J. Neurophysiol.* 64, 1892-1906.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: Networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357–364.
- Han, X., Jing, M.-y., Zhao, T.-y., Wu, N., Song, R., & Li, J. (2017). Role of dopamine projections from ventral tegmental area to nucleus accumbens and medial prefrontal cortex in reinforcement behaviors assessed using optogenetic manipulation. *Metabolic Brain Disease*, 1–12.
- Harrington, D. L., & Haaland, K. Y. (1991). Sequencing in Parkinson's disease: Abnormalities in programming and controlling movement. *Brain*, 114(1), 99–115.
- Harris, C. M., & Wolpert, D. M. (1998). Signal-dependent noise determines motor planning. *Nature*, 394(6695), 780–784.
- Hartelius, L., & Svensson, P. (1994). Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 46(1), 9–17.
- Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., Kuonzle, 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.
- Hasbi, A., O'Dowd, B. F., & George, S. R. (2011). Dopamine D1-D2 receptor heteromer signaling pathway in the brain: emerging physiological relevance. *Molecular Brain*, 4(1), 26.
- Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: Stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement Disorders*, 13(3), 428–437.
- Hayes, A. E., Davidson, M. C., Keele, S. W., & Rafal, R. D. (1998). Toward a functional analysis of the basal ganglia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(2), 178–198.
- Hazrati, L.-N., 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.
- Hazrati, L.-N., Parent, A. 1992b. Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain Res.* 598, 311-315.
- Heida, T., Lakke, E. A., & Usunoff, K. G. (2008a). *Subthalamic nucleus Part I: Development, cytology, topography and connections, the advances in anatomy, embryology and cell biology.*Berlin: Springer.
- Heida, T., Marani, E., & Usunoff, K. G. (2008b). *The subthalamic nucleus: Part II: Modelling and simulation of activity.*Berlin: Springer.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M. K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., ... Doya, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in Neurosciences*, 22(10), 464–471.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 217–222.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., Kawagoe, R. 2000. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol. Rev.* 80, 953-978.
- Hikosaka, O., Wurtz, R.H. 1983a. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J. Neurophysiol.* 49, 1230-1253.
- Hikosaka, O., Wurtz, R.H. 1983b. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 49, 1285-1301.
- Holgado, A. J. N., Terry, J. R., & Bogacz, R. (2010). Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus–globus pallidus network. *The Journal of Neuroscience*, 30(37), 12340–12352.
- Houk, J. c., and Wise, S. P. (1993) Outline for a theory of motor behavior: Involving cooperative actions of the cerebellum, basal ganglia, and cerebral cortex. In P. Rudomin, M. A. Arbib, and F. Cervantes-Perez (eds.), *From Neural Networks to Artificial Intelligence Heidelberg: Springer-Verlag*, pp. 452-470.
- Houk, J. c., and Wise, S. P. (1994) Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum and cerebral cortex: Their role in planning and controlling action. *Cerebral Cortex*, in press.
- Houk, J. c., Keifer, J., and Barto, A. G. (1993) Distributed motor commands in the limb premotor network. *Trends Neurosci.* 16:27-33.
- 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. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23(2), 98–105. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181df3048>.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M. K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., ... Doya, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in Neurosciences*, 22(10), 464–471.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 217–222.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., & Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*, 80(3), 953–978.
- Hikosaka, O., & Wurtz, R. H. (1983). Effects on eye movements of a GABA agonist and antagonist injected into monkey superior colliculus. *Brain Research*, 272(2), 368–372.
- Hikosaka, O., and Wurtz, R. H. (1983) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccadic responses. *J. Neurophysiol.* 49:1268-1284
- Hodgson, T. L., Dittrich, W. H., Henderson, L., & Kennard, C. (1999). Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 37(8), 927–938.
- Inglis, W. L., & Winn, P. (1995). The pedunculopontine tegmental nucleus: Where the striatum meets the reticular formation. *Progress in Neurobiology*, 47(1), 1–29.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M., and Usui, S. (1989a) Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J. Neurophysiol.* 61:780-798.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M., and Usui, S. (1989b) Functional properties of monkey caudate neurons. II. Visual and auditory responses. *J. Neurophysiol.* 61:799-813.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M., and Usui, S. (1989c) Functional properties of monkey caudate neurons. III. Activities related to expectation of target and reward. *J. Neurophysiol.* 61:814-832.
- Humphries, M.D., & Gurney, K. N. (2002). The role of intra-thalamic and thalamocortical circuits in action selection. *Network: Computation in Neural Systems*, 13(1), 131–156.
- Ingvarsson, P. E., Gordon, A. M., & Forssberg, H. (1997). Coordination of manipulative forces in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 145(2), 489–501.
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2008). Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *Journal of Neuroscience*, 28(28), 7209–7218. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0487-08.2008> 28/28/7209 [pii].
- Jepma, M., & Nieuwenhuis, S. (2011). Pupil diameter predicts changes in the exploration–exploitation trade-off: Evidence for the adaptive gain theory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(7), 1587–1596.
- Jinnai, K., Nambu, A., Yoshida, S., Tanibuchi, I. 1990. Discharge patterns of subthalamo-pallidal projection neurons with input from various areas of the cerebral cortex. *Jpn J. Physiol.* 40 (Suppl.), S204.
- Kallio, M., Haapaniemi, T., Turkka, J., Suominen, K., Tolonen, U., Sotaniemi, K., ... Myllylä, V. (2000). Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 7(6), 667–672.
- Karachi, C., Yelnik, J., Tande, D., Tremblay, L., Hirsch, E. C., & Francois, C. (2005). The pallidum-subthalamic projection: An anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Movement Disorders*, 20(2), 172–180.
- Kato, M., Miyashita, N., Hikosaka, O., Matsumura, M., Usui, S., & Kori, A. (1995). Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. *Journal of Neuroscience*, 15(1), 912–927.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., Hikosaka, O. 1998. Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat. Neurosci.* 1, 411-416.
- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *The Journal of Neuroscience*, 13(11), 4908–4923.
- Kegl, J., Cohen, H., & Poizner, H. (1999). Articulatory consequences of Parkinson's disease: Perspectives from two modalities. *Brain and Cognition*, 40(2), 355–386.
- Kermadi, I., & Joseph, J. (1995). Activity in the caudate nucleus of monkey during spatial sequencing. *Journal of Neurophysiology*, 74(3), 911–933.
- Kimmekamp, S., & Hennig, E. M. (2001). Heel to toe motion characteristics in Parkinson patients during free walking. *Clinical Biomechanics*, 16(9), 806–812.
- Kimura, M. 1990. Behaviorally contingent property of movement-related activity of the primate putamen. *J. Neurophysiol.* 63, 1277-1296.
- Kimura, M., Aosaki, T., Hu, Y., Ishida, A., Watanabe, K. 1992. Activity of primate putamen neurons is selective to the mode of voluntary movement: visually guided, self-initiated or memory-guided. *Exp. Brain Res.* 89, 473-477.
- Kita, H. 1992. Responses of globus pallidus neurons to cortical stimulation: intracellular study in the rat. *Brain Res.* 589, 84-90.
- Kita, H. 1994. Physiology of two disynaptic pathways from the sensorimotor cortex to the basal ganglia output nuclei. In: Percheron, G., McKenzie, J.S., Fénelon, J. (Eds.), *The Basal Ganglia IV: New Ideas and Data on Structure and Function*. Plenum, New York, pp. 263-276.
- Kitai, S.T., Deniau, J.-M. 1981. Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res.* 214, 411-415.
- Knable, M. B., & Weinberger, D. R. (1997). Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*, 11(2), 123–131.
- Koós, T., & Tepper, J. M. (1999). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nature Neuroscience*, 2(5), 467–472.
- Kori, A., Miyashita, N., Kato, M., Hikosaka, O., Usui, S., & Matsumura, M. (1995). Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. II. Deficits in

voluntary saccades. *Journal of Neuroscience*, 15(1), 928–941.

Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., et al. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviors by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466(7306), 622.

Kotz, S. A., Frisch, S., Von Cramon, D. Y., & Friederici, A. D. (2003). Syntactic language processing: ERP lesion data on the role of the basal ganglia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(7), 1053–1060.

Kotz, S. A., Schwartz, M., & Schmidt-Kassow, M. (2009). Non-motor basal ganglia functions: A review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex*, 45(8), 982–990.

Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., et al. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviors by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466(7306), 622.

Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, 60(4), 543–554. Kropotov, J. D., & Etlinger, S. C. (1999). Selection of actions in the basal ganglia–thalamocortical circuits: Review and model. *International Journal of Psychophysiology*, 31(3), 197–217.

Laasonen-Balk, T., Kuikka, J., Viinamäki, H., Husso-Saastamoinen, M., Lehtonen, J., & Tiihonen, J. (1999). Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 144(3), 282–285.

Lawson, R., Seymour, B., Nord, C., Thomas, D., Roiser, J., Dayan, P., & Pilling, S. (2016). Disrupted habenula function in major depression. *Molecular psychiatry*, 22(2), 202.

Lazarus, M., Chen, J. F., Urade, Y., & Huang, Z. L. (2013). Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(5), 780–785. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.02.001>.

Lee, C. R., & Tepper, J. M. (2009). Basal ganglia control of substantia nigra dopaminergic neurons. In *Birth, life and death of dopaminergic neurons in the substantia nigra* (pp. 71–90). Berlin: Springer.

Lena, I., Parrot, S., Deschaux, O., Muffat-Joly, S., Sauvinet, V., Renaud, B., ... Gottesmann, C. (2005). Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep–wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats. *Journal of Neuroscience Research*, 81(6), 891–899.

Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W. D., Lang, A. E., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain*, 125(6), 1196–1209.

Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916–928.

Levy, R., Hazrati, L.-N., Herrero, M.-T., Vila, M., Hassani, O.-K., Mouroux, M., Ruberg, M., Asensi, H., Agid, Y., Féger, J., Obeso, J.A., Parent, A., Hirsch, E.C. 1997. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and parkinsonian states. *Neuroscience* 76, 335–343.

Lewis, S. J., & Barker, R. A. (2009). A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(5), 333–338.

Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2004). Striatal contributions to working memory: A functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(3), 755–760.

Lewis, S. J., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823–832.

Lieberman, P. (1991). *Uniquely human: The evolution of speech, thought, and selfless behavior*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Liles, S. L. (1985) Activity of neurons in putamen during active and passive movements of the wrist. *J. Neurophysiol.* 53:217-236.

Lipford, M. C., & Silber, M. H. (2012). Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 13(10), 1280–1285. Ljungberg, T., Apicella, P., and Schultz, W. (1989) Responses of monkey dopamine neurons to external stimuli: Changes with learning. In G. Bernardi, M. B. Carpenter, G. Di Chiara, M. Morelli, and P. Stanzione (eds.), *The Basal Ganglia III*. New York: Plenum Press, pp. 487–494.

Lubik, S., Fogel, W., Trommer, V., Krause, M., König, J., & Jost, W. (2006). Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease: Different or additive effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 113(2), 163–173.

Majak, M. J., Kaminski, T., Gentile, A. M., & Flanagan, J. R. (1998). The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain: A Journal of Neurology*, 121(4), 755–766.

Mallet, N., Le Moine, C., Charpier, S., & Gonon, F. (2005). Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 25(15), 3857–3869.

Marsden, C. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. Maruyama, T., & Yanagisawa, N. (2006). Cognitive impact on freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12, S77–S82.

Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A.M., Kimura, M. 2001. Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J. Neurophysiol.* 85, 960-976.

- Matsumura, M., Kojima, J., Gardiner, T.W., Hikosaka, O. 1992. Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J. Neurophysiol.* 67, 1615-1632.
- Marsden, C. (1986). Movement disorders and the basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 9, 512–515.
- Marsden, C. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. Maruyama, T., & Yanagisawa, N. (2006). Cognitive impact on freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12, S77–S82.
- Maurice, N., Deniau, J.-M., Glowinski, J., Thierry, A.-M. 1998. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits. *J. Neurosci.* 18, 9539-9546.
- Maurice, N., Deniau, J.-M., Glowinski, J., Thierry, A.-M. 1999. Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the cortico-nigral circuits. *J. Neurosci.* 19, 4674-4681.
- McNab, F., Leroux, G., Strand, F., Thorell, L., Bergman, S., & Klingberg, T. (2008). Common and unique components of inhibition and working memory: An fMRI, within-subjects investigation. *Neuropsychologia*, 46(11), 2668–2682.
- Menon, V., Anagnoson, R. T., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. (2000). Basal ganglia involvement in memory-guided movement sequencing. *NeuroReport*, 11(16), 3641–3645.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, 59(2), 257–264.
- Moreau, C., Ozsancak, C., Blatt, J. L., Derambure, P., Destee, A., & Defebvre, L. (2007). Oral festination in Parkinson's disease: Biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Movement Disorders*, 22(10), 1503–1506.
- Moretti, R., & Signori, R. (2016). Neural correlates for apathy: Frontal-prefrontal and parietal cortical-subcortical circuits. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 289. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00289>.
- Moriizumi, T., Nakamura, Y., Tokuno, H., Kitao, Y., & Kudo, M. (1988). Topographic projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta of the cat with special reference to pallidal projections. *Experimental Brain Research*, 71(2), 298–306.
- Morris, M., Iansak, R., Matyas, T., & Summers, J. (1998). Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Movement Disorders*, 13(1), 61–69.
- Moustafa, & Gluck, M. A. (2011). A neurocomputational model of dopamine and prefrontal-striatal interactions during multicue category learning by Parkinson patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 151–167. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21420>.
- Moustafa, A. A., Bell, P., Eissa, A. M., & Hewedi, D. H. (2013a). The effects of clinical motor variables and medication dosage on working memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 82(2), 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.04.001>.
- Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Crouse, J. J., Gupta, A., Frank, M. J., ... Jahanshahi, M. (2016). Interrelations between cognitive dysfunction and motor symptoms of Parkinson's disease: Behavioral and neural studies. *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0070>.
- Moustafa, A. A., Herzallah, M. M., & Gluck, M. A. (2013b). Dissociating the cognitive effects of levodopa versus dopamine agonists in a neurocomputational model of learning in Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 11(2), 102–111. <https://doi.org/10.1159/000341999>.
- Moustafa, A. A., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2008). A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia*, 46(13), 3144–3156. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.011> S0028-3932(08)00297-2 [pii].
- Mink, J.W. 1996. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 50, 381-425.
- Mink, J.W., Thach, W.T. 1991. Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *J. Neurophysiol.* 65, 301-329.
- Mink, J.W., Thach, W.T. 1993. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 950-957.
- Minsky, M. L., and Papert, S. A. (1987) *Perceptrons*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Mitchell, S.J., Richardson, R.T., Baker, F.H., DeLong, M.R. 1987. The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement. *Exp. Brain Res.* 68, 491-505.
- Morales, M., & Margolis, E. B. (2017). Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(2), 73–85.
- Müller, F., & Abbs, J. H. (1990). Precision grip in parkinsonian patients. *Advances in Neurology*, 53, 191.
- Murillo-Rodríguez, E., Haro, R., Palomero-Rivero, M., Millán-Aldaco, D., & Drucker-Colín, R. (2007). Modafinil enhances extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens and increases wakefulness in rats. *Behavioural Brain Research*, 176(2), 353–357.
- Murnaghan, G. (1961). Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism. *BJU International*, 33(4), 403–409.
- Mushiaki, H., & Strick, P. L. (1995). Pallidal neuron activity during sequential arm movements. *Journal of Neurophysiology*, 74(6), 2754–2758.
- Nakahara, H., Doya, K., & Hikosaka, O. (2001). Parallel cortico-basal ganglia mechanisms for acquisition and execution of visuomotor sequences—A computational approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(5), 626–647.
- Napier, J. R. (1956). The prehensile movements of the human hand. *Bone & Joint Journal*, 38(4), 902–913.

- Neafsey, E. J. (1991). Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: Anatomical and physiological observations. *Progress in Brain Research*, 85, 147–166.
- Nenadic, I., Gaser, C., Volz, H.-P., Ramsayer, T., Hager, F., & Sauer, H. (2003). Processing of temporal information and the basal ganglia: New evidence from fMRI. *Experimental Brain Research*, 148(2), 238–246.
- Nicoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, 67(1), 53–83.
- Nakahara, H., Doya, K., & Hikosaka, O. (2001). Parallel cortico-basal ganglia mechanisms for acquisition and execution of visuomotor sequences—A computational approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(5), 626–647.
- Nakanishi, H., Kita, H., & Kitai, S. (1987). Intracellular study of rat substantia nigra pars reticulata neurons in an in vitro slice preparation: Electrical membrane properties and response characteristics to subthalamic stimulation. *Brain Research*, 437(1), 45–55.
- Nakano, K. (2000). Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain and Development*, 22, 5–16.
- Nambu, A., Llinas, R. (1994). Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *J. Neurophysiol.* 72, 1127-1139.
- Nambu, A., Yoshida, S., Jinnai, K. (1990). Discharge patterns of pallidal neurons with input from various cortical areas during movement in the monkey. *Brain Res.* 519, 183-191.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., Tokuno, H. (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.* 16, 2671-2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Inase, M., Takada, M. (1997). Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci. Lett.* 239, 13-16.
- Nambu, A., Kaneda, K., Tokuno, H., Takada, M. (2000a). Abnormal pallidal activity evoked by cortical stimulation in the parkinsonian monkey. *Soc. Neurosci. Abstr.* 26, 960.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., Hasegawa, N. (2000b). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurophysiol.* 84, 289-300.
- Nicola, S. M., Surmeier, D. J., & Malenka, R. C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 185–215.
- O'Doherty, J. P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H., & Dolan, R. J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*, 38(2), 329–337.
- O'Doherty, J. P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: Insights from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(6), 769–776.
- Oliva, I., & Wanat, M. J. (2016). Ventral tegmental area afferents and drug-dependent behaviors. *Frontiers in psychiatry*, 7.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadiqot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. *Brain: A Journal of Neurology*, 121(5), 949–965.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 563–593.
- Pan, P. M., Sato, J. R., Salum, G. A., Rohde, L. A., Gadelha, A., Zugman, A., ... Stringaris, A. (2017). Ventral striatum functional connectivity as a predictor of adolescent depressive disorder in a longitudinal community-based sample. *American Journal of Psychiatry*, 174(11), 1112–1119. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040430>.
- Parent, A., Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res. Rev.* 20, 128-154.
- Park, C., Worth, R. M., & Rubchinsky, L. L. (2010). Fine temporal structure of beta oscillations synchronization in subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 103(5), 2707–2716.
- Park, C., Worth, R. M., & Rubchinsky, L. L. (2011). Neural dynamics in Parkinsonian brain: The boundary between synchronized and nonsynchronized dynamics. *Physical Review E*, 83(4), 042901.
- Pazo, J., & Medina, J. (1983). Cholinergic mechanisms within the caudate nucleus mediate changes in blood pressure. *Neuropharmacology*, 22(6), 717–720.
- Pazo, J. H. (1976). Caudate-putamen and globus pallidus influences on a visceral reflex. *Acta physiologica latino americana*, 26(4), 260–266.
- Pinsker, M., Amtege, F., Berger, M., Nikkha, G., & van Elst, L. T. (2013). Psychiatric side-effects of bilateral deep brain stimulation for movement disorders. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 117, 47–51. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1482-7_8.
- Plenz, D., & Kitai, S. T. (1998). Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex–striatum–substantia nigra organotypic cultures. *The Journal of Neuroscience*, 18(1), 266–283.
- Plenz, D., & Kitai, S. T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, 400(6745), 677–682.
- Porter, R. W., & Bors, E. (1971). Neurogenic bladder in Parkinsonism: Effect of thalamotomy. *Journal of Neurosurgery*, 34(1), 27–32.
- Postle, B. R., & D'Esposito, M. (1999). Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: An event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 8(2), 107–115.
- Preusschoff, K., Bossaerts, P., & Quartz, S. R. (2006). Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron*, 51(3), 381–390.
- Rascol, O., Sabatini, U., Simonetta-Moreau, M., Montastruc, J., Rascol, A., & Clanet, M. (1991). Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and*

Psychiatry, 54(7), 599–602.

Rauch, S. L., Whalen, P. J., Savage, C. R., Curran, T., Kendrick, A., Brown, H. D., ... Rosen, B. R. (1997). Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 5(2), 124-132.

Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128(Pt 6), 1314–1322. <https://doi.org/10.1093/brain/awh445>.

Resstel, L., & Correa, F. (2006). Involvement of the medial prefrontal cortex in central cardiovascular modulation in the rat. *Autonomic Neuroscience*, 126, 130–138.

Reznikov, R., Binko, M., Nobrega, J. N., & Hamani, C. (2016). Deep brain stimulation in animal models of fear, anxiety, and posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 41(12), 2810–2817. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.34>.

Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: Fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Series B, Biological Sciences*, 362(1481), 917–932.

Robbins, T. W., and Everitt, B. J. (1992) Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *Semin Neurosci.* 1 19-128.

Rogers, R. D. (2010). The roles of dopamine and serotonin in decision making: Evidence from pharmacological experiments in humans. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 114–132.

Russell, V., Allin, R., Lamm, M., & Taljaard, J. (1992). Regional distribution of monoamines and dopamine D1- and D2-receptors in the striatum of the rat. *Neurochemical Research*, 17(4), 387–395.

Ryan, L.J., Clark, K.B. 1991. The role of the subthalamic nucleus in the response of globus pallidus neurons to stimulation of the prelimbic and agranular frontal cortices in rats. *Exp. Brain Res.* 86, 641-651.

Ryan, L.J., Clark, K.B. 1992. Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain Res. Bull.* 29, 319-327.

Sadikot, A.F., Parent, A., Franc ,ois, C. 1992. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *J. Comp. Neurol.* 315, 137-159.

Sahyoun, C., Floyer-Lea, A., Johansen-Berg, H., & Matthews, P. (2004). Towards an understanding of gait control: Brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage*, 21(2), 568–575.

Saint-Cyr, J. A. (2003). Frontal-striatal circuit functions: Context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 103–127.

Santens, P., De Letter, M., Van Borsel, J., De Reuck, J., & Caemaert, J. (2003). Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 87(2), 253–258.

Sato, M., & Hikosaka, O. (2002). Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *Journal of Neuroscience*, 22(6), 2363–2373.

Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P. S. (1994). The role of D1-dopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of Neurophysiology*, 71(2), 515–528.

Schaal, S., & Schweighofer, N. (2005). Computational motor control in humans and robots. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 675–682.

Schell, G. R., and Strick, P. L. (1984) The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J. Neurosci.* 2:539-560.

Schirmer, A. (2004). Timing speech: A review of lesion and neuroimaging findings. *Cognitive Brain Research*, 21(2), 269–287.

Schmalbach, B., Gunther, V., Raethjen, J., Wailke, S., Falk, D., Deuschl, G., et al. (2014). The subthalamic nucleus influences visuospatial attention in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(3), 543–550. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00502.

Schneider, F., Habel, U., Volkman, J., Regel, S., Kornischka, J., Sturm, V., & Freund, H. J. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Archives of General Psychiatry*, 60(3), 296–302. [yoa10144 \[pii\]](https://doi.org/10.1093/yp.10144).

Schroll, Henning; Hamker, Fred H. (30 December 2013). "Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy". *Frontiers in Systems Neuroscience*. 7: 122. doi:10.3389/fnsys.2013.00122. ISSN 1662-5137.

Schroll, H., Vitay, J., & Hamker, F. H. (2012). Working memory and response selection: a computational account of interactions among cortico-basal ganglia-thalamic loops. *PLoS ONE*, 7(1), e30974. doi:10.1371/journal.pone.0030974.

Schultz W, Apicella P, Romo R, et al. Context-dependent activity in primate striatum reflecting past and future behavioral events.[J]. *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*, 1995:11-27.

Schultz, W., and Romo, R. (1992) Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements: Comparison with instruction-induced preparatory activity in striatal neurons. *Exp. Brain Res.* 91:363-384.

Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., and Ljungberg, T. (1992) Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci.* 12:4595-4610.

Senard, J.-M., Brefel-Courbon, C., Rascol, O., & Montastruc, J.-L. (2001). Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease. *Drugs and Aging*, 18(7), 495–505.

Seymour, B., Daw, N., Dayan, P., Singer, T., & Dolan, R. (2007). Differential encoding of losses and gains in the human striatum. *Journal of Neuroscience*, 27(18), 4826–4831.

- Selemon, L. D., and Goldman-Rakic, P. S. (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* 5:776-794.
- Shadmehr, R., & Krakauer, J. W. (2008). A computational neuroanatomy for motor control. *Experimental Brain Research*, 185(3), 359–381.
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Bolitho, S. J., Pearson, M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (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(1), e52602.
- Smith, Y., Beyan, M. D., Shink, E., & Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience (Oxford)*, 86, 353–388.
- Soliveri, P., Brown, R., Jahanshahi, M., Caraceni, T., & Marsden, C. (1997). Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 120(8), 1325–1337.
- Steele, J. D., Kumar, P., & Ebmeier, K. P. (2007). Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*, 130(Pt 9), 2367–2374. <https://doi.org/10.1093/brain/awm150>.
- Subramanian, L., Hindle, J. V., Jackson, M. C., & Linden, D. E. (2010). Dopamine boosts memory for angry faces in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(16), 2792–2799.
- Svennilson, E., Torvik, A., Lowe, R., & Leksell, L. (1960). Treatment of parkinsonism by stereotactic thalamotomies in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 35(3), 358–377.
- Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., & Sakamoto, T. (2003). Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: A new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 119(1), 293–308.
- Takakusaki, K., Ohta, R., & Harada, H. (2007). Modulation of the excitability of hindlimb motor neurons during fictive locomotion by the basal ganglia efferents to the brainstem in decerebrate cats. Paper Presented at the Social Neuroscience Abstract.
- Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., & Kashiwayanagi, M. (2004). Role of basal ganglia–brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neuroscience Research*, 50(2), 137–151.
- Takakusaki, K., Tomita, N., & Yano, M. (2008). Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of Neurology*, 255, 19–29.
- Tan, E. (2003). Piribedil-induced sleep attacks in Parkinson's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 17(1), 117–119.
- Tanaka, S. C., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2004). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neuroscience*, 7(8), 887–893.
- Teulings, H.-L., Contreras-Vidal, J. L., Stelmach, G. E., & Adler, C. H. (1997). Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control. *Experimental Neurology*, 146(1), 159–170.
- Tomasi, D., Chang, L., Caparelli, E., & Ernst, T. (2007). Different activation patterns for working memory load and visual attention load. *Brain Research*, 1132, 158–165.
- Tucha, O., Mecklinger, L., Thome, J., Reiter, A., Alders, G., Sartor, H., ... Lange, K. (2006). Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 113(5), 609–623.
- Turner, R.S., Anderson, M.E. 1997. Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *J. Neurophysiol.* 77, 1051-1074.
- Turner, R.S., DeLong, M.R. 2000. Corticostriatal activity in primary motor cortex of the macaque. *J. Neurosci.* 20, 7096-7108.
- Ungless, M. A. (2004). Dopamine: The salient issue. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 702–706.
- Van Buren, J., Li, C., & Ojemann, G. (1966). The fronto-striatal arrest response in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 21(2), 114–130. Verberne, A. J., & Owens, N. C. (1998). Cortical modulation of the cardiovascular system. *Progress in Neurobiology*, 54(2), 149–168.
- Wang, E., Metman, L. V., Bakay, R., Arzbaecher, J., & Bernard, B. (2003). The effect of unilateral electrostimulation of the subthalamic nucleus on respiratory/phonatory subsystems of speech production in Parkinson's disease—A preliminary report. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 17 (4–5), 283–289.
- Whittier, J.R., Mettler, F.A. 1949. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions, with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.* 90, 319-372.
- Wichmann, T., Bergman, H., DeLong, M.R. 1994. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J. Neurophysiol.* 72, 494-506.
- Witt, K., Kopper, F., Deuschl, G., & Krack, P. (2006). Subthalamic nucleus influences spatial orientation in extra-personal space. *Movement Disorders*, 21(3), 354–361. <https://doi.org/10.1002/mds.20728>.
- Wolfe, V., Garvin, J., Bacon, M., & Waldrop, W. (1975). Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-dopa. *Journal of Communication Disorders*, 8(3), 271–279.
- Yogev, G., Giladi, N., Peretz, C., Springer, S., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2005). Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? *European Journal of Neuroscience*, 22(5), 1248–1256. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04298.x> EJM4298 [pii].
- Yoshida, S., Nambu, A., Jinnai, K. 1993. The distribution of the globus pallidus neurons with input from various cortical areas in the monkey. *Brain Res.* 611, 170-174.
- Zahrt, J., Taylor, J. R., Mathew, R. G., & Arnsten, A. F. (1997). Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *Journal of Neuroscience*, 17(21), 8528–8535.

Rashid, A. J., So, C. H., Kong, M. M., Furtak, T., El-Ghundi, M., Cheng, R., ... George, S. R. (2007). D1–D2 dopamine receptor heterooligomers with unique pharmacology are coupled to rapid activation of Gq/11 in the striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(2), 654–659.

Raz, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of Parkinsonism. *The Journal of Neuroscience*, 20(22), 8559–8571.

Reig, R., & Silberberg, G. (2014). Multisensory integration in the mouse striatum. *Neuron*, 83(5), 1200–1212.

Robledo, P., & Féger, J. (1990). Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: Electrophysiological data. *Brain Research*, 518(1), 47–54.

Rodriguez-Oroz, M. C., López-Azcárate, J., García-García, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., ... Obeso, J. A. (2010). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*, awq301.

Rosenblatt, F. (1962) *Principles of Neurodynamics*. --New York: Spartan Books.

Rubin, J. E., & Terman, D. (2004). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *Journal of Computational Neuroscience*, 16(3), 211–235.

Ryan, L.J., Clark, K.B. 1991. The role of the subthalamic nucleus in the response of globus pallidus neurons to stimulation of the prelimbic and agranular frontal cortices in rats. *Exp. Brain Res.* 86, 641-651.

Ryan, L.J., Clark, K.B. 1992. Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain Res. Bull.* 29, 319-327.

Sato, M., & Hikosaka, O. (2002). Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *Journal of Neuroscience*, 22(6), 2363–2373.

Seeman, P. (1980). Brain dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 32(3), 229–313.

Sato, F., Lavallée, P., Lévesque, M., & Parent, A. (2000). Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *Journal of Comparative Neurology*, 417(1), 17–31.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*, 80(1), 1–27.

Stamatakis, A. M., Jennings, J. H., Ung, R. L., Blair, G. A., Weinberg, R. J., Neve, R. L., ... Deisseroth, K. (2013). A unique population of ventral tegmental area neurons inhibits the lateral habenula to promote reward. *Neuron*, 80(4), 1039–1053.

Steiner, H., & Tseng, K. Y. (2010). *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function: A Decade of Progress (Vol. 20)*. Access Online via Elsevier.

Surmeier, D. J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., & Shen, W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 228–235.

Surmeier, D. J., Song, W.-J., & Yan, Z. (1996). Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *The Journal of Neuroscience*, 16(20), 6579–6591.

Swanson, L. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain research bulletin*, 9(1), 321–353.

Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M., & Nambu, A. (2011). Subthalamo-pallidal interactions underlying Parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*, 34(9), 1470–1484.

Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., & Sakamoto, T. (2003). Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: A new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 119(1), 293–308.

Takakusaki, K., Ohta, R., & Harada, H. (2007). Modulation of the excitability of hindlimb motor neurons during fictive locomotion by the basal ganglia efferents to the brainstem in decerebrate cats. Paper Presented at the Social Neuroscience Abstract.

Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., & Kashiwayanagi, M. (2004). Role of basal ganglia–brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neuroscience Research*, 50(2), 137–151.

Takakusaki, K., Tomita, N., & Yano, M. (2008). Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of Neurology*, 255, 19–29.

Tepper, J., Martin, L., & Anderson, D. (1995). GABA_A Receptor-Mediated Inhibition of Rat Substantia Nigra Dopaminergic Neurons by Pars Reticulata Projection Neurons. *Journal of Neuroscience*, 15(4), 3092–3103.

Wang, X.-J., Rinzal, J., and Rogawski, M. A. (1991) A model of the T-type calcium current and the low-threshold spike in thalamic neurons. *J. Neurophysiol* 66:839-850.

Weinberger, M., & Dostrovsky, J. O. (2011). A basis for the pathological oscillations in basal ganglia: the crucial role of dopamine. *NeuroReport*, 22(4), 151.

Whittier, J.R., Mettler, F.A. 1949. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions, with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.* 90, 319-372.

Willshaw, D., & Li, Z. (2002). Subthalamic–pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia. *Proceedings of the Royal Society of*

London, Series B: Biological Sciences, 269(1491), 545–551.

Wickens, J. (1990) Striatal dopamine in motor activation and reward-mediated learning: Steps towards a unifying model. *J. Neural Transm.* 80:9-31.

Wilson, C. J. (1990) Basal ganglia. In G. M. Shepherd (ed.), *The Synaptic Organization of the Brain*. New York: Oxford University Press, pp. 279-316.

Wilson, C. J., & Bevan, M. D. (2011). Intrinsic dynamics and synaptic inputs control the activity patterns of subthalamic nucleus neurons in health and in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 198, 54–68.

Wise, S. P., and Houk, J. C. (1994) Modular neuronal architecture for planning and controlling behavior. *Biol. Commun. Dan. R. Acad. Sci. Lett.* (in press)

Yamaguchi, T., Wang, H.-L., Li, X., Ng, T. H., & Morales, M. (2011). Mesocorticolimbic glutamatergic pathway. *Journal of Neuroscience*, 31(23), 8476–8490.

Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders*, 17(S3), S15–S21.

Yucelgen, C., Denizdurduran, B., Metin, S., Elibol, R., & Sengor, N. S. (2012). A Biophysical Network Model Displaying the Role of Basal Ganglia Pathways in Action Selection. *International Conference on Artificial Neural Networks*. Springer, Berlin, Heidelberg.