

皮质-下丘脑-苍白质“超直接”通路的功能意义

Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway

Atsushi Nambu^a, Hironobu Tokuno^b, Masahiko Takada^a

^a Department of System Neuroscience, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research, 2-6

Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8526, Japan

^b Department of Brain Structure, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research, 2-6

Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8526, Japan

Received 8 June 2001; accepted 28 February 2002

(Song Jian, translate)

摘要: 运动相关皮质区如何调节基底神经节输出核的活动是理解基底神经节运动控制机制的重要问题。皮质-下丘脑-苍白球“超直接”通路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。我们强调了“超直接”通路的功能意义, 并提出了一个动态的基底神经节功能“中心-环绕模型”, 用于控制自主性肢体运动。当一个自主性运动, 即将由皮质机制启动时, 通过皮质-下丘脑-苍白球“超直接”途径传递的一个必然信号 (corollary signal) 首先会抑制丘脑和大脑皮层的大片区域, 这些区域与选定的运动程序和其他竞争程序都有关。然后, 通过皮质-纹状体-苍白球“直接”途径的另一个必然信号 (corollary signal) 抑制其目标并仅释放选定的运动程序。最后, 第三个可能通过皮质-纹状体-外苍白球-下丘脑-内苍白球“间接”途径的必然信号 (corollary signal) 广泛抑制其靶点。通过这种顺序信息处理, 只有选定的电机程序在选定的时间被启动、执行和终止, 而其他竞争程序则被取消。

关键词: 基底神经节; 苍白球; 丘脑核; 超直接通路; 直接途径; 间接途径; 电机控制

1. 丘脑底核在基底神经节回路中的位置

丘脑底核 (STN, 路易斯氏体) 是基底神经节的一个相对较小的核, 位于中央带腹侧和大脑脚背侧。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)。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 年、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)。

在这篇文章中, 我们想通过 STN 来描述这个新的基底神经节回路通路, “皮质-STN-苍白球“超直接”通路 (也可参见 Gerfen, 2000), 并提出一个动态的“中心-环绕模型”, 用于控制自主性肢体运动。

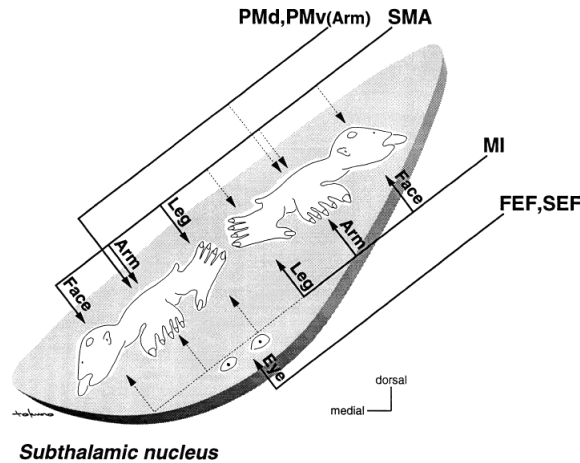


图 1 所示。图中显示了皮质-丘脑底核(STN)输入的组织结构, 这些输入来自初级运动皮层(MI)、补充运动区(SMA)、运动前皮层的背侧(PMd)和腹侧(PMv)、额视野(FEF)和补充视野(SEF)。虚线表示较小的输入。注意, 来自 MI 的输入主要终止于 STN (MI 域) 的外侧部分, 而来自 SMA、PMd 和 PMv 的输入主要终止于内侧部分(SMA/PM 域)。每个区域的体位是相反的。(由 Nambu 等人修改。1996)

2. STN 作为基底神经节的输入站

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 (PMd) 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。

3. “皮质-STN-苍白球”超直接通路

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 (\pm)-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, 2000 b)。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)。

4. “皮质-STN-苍白球 “超直接” 通路的功能性意义

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)。

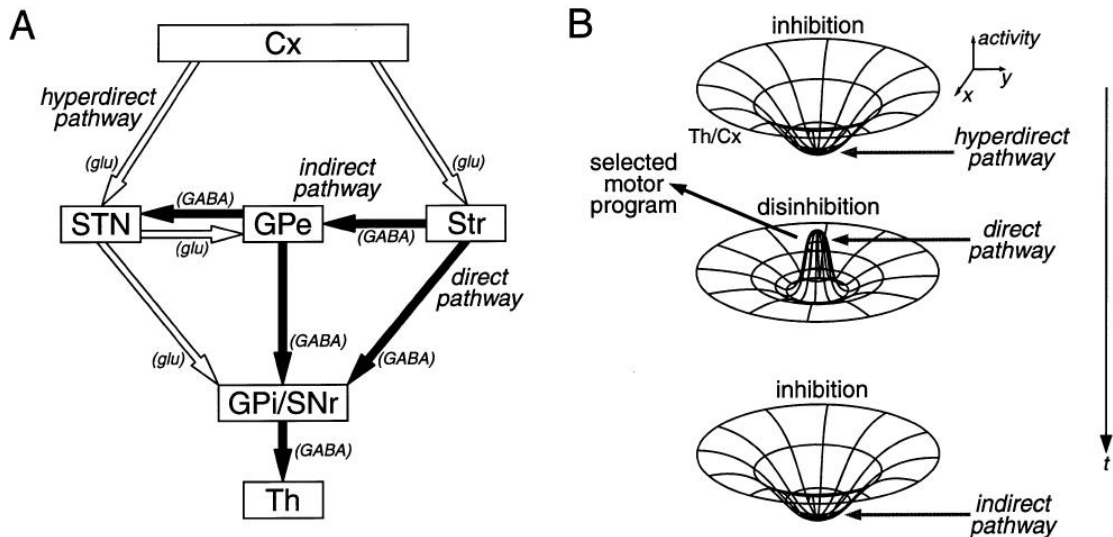


图 2: (A)皮质-STN-GPi/SNr“超直接”通路、皮质-纹状体-GPi/SNr“直接”通路、皮质-纹状体-GPe-STN-GPi/SNr“间接”通路示意图。空心和实心箭头分别代表兴奋性谷氨酸(glu)和抑制性氨基丁酸(GABA)投射。Cx,大脑皮层;GPe,苍白球的外段;GPI,苍白球内段;SNr,网状黑质;STN,丘脑核;Str,纹状体;Th,丘脑。(B)显示基底神经节功能“中心-环绕模型”动态方面的示意图,该模型解释了丘脑和/或皮质(Th/Cx)的活动变化,这些活动变化是由超直接(顶部)、直接(中部)和间接(底部)通路的顺序输入引起的。(由 Nambu 等人修改, 2000b)

“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 2a)。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 2b; 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 2b, 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 2b, 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 2b, 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。

5. 运动过程中苍白球和 STN 神经元的活动

前一节提出的基底神经节功能的动态模型主要来源于“刺激”研究。然而,在生理状态下,“皮质-STN-苍白球“超直接”通路实际上可能有助于基底神经节的神经元活动。自主性肢体运动期间的苍白球活动总是显示出释放量的增加而不是减少,增加与减少的发生率为 1.6-5.8 (Georgopoulos 等人, 1983; Anderson 和 Horak, 1985; Mitchell 等人, 1987; Hamada 等人, 1990; Nambu 等人, 1990; Mitchell 等人, 1987; Hamada 等人, 1990; Nambu 等人, 1990; Mink 和 Thach, 1991; Turner 和 Anderson, 1997)。此外,运动相关的增加往往发生在 GPi 下降之前 (Georgopoulos 等人, 1983; Anderson 和 Horak, 1985)。外侧 STN 中的神经元 (Georgopoulos 等人, 1983; DeLong 等人, 1985; Wichmann 等人, 1994; Cheruel 等人, 1996) 和投射到苍白球复合体的 STN 神经元 (Jinnai 等人, 1990) 也表现出运动相关的活动。STN 神经元增加与减少的发生率为 2.4-9.0。比较运动相关的苍白球和 STN 活动的时间显示,STN 的活动开始时间早于苍白球 (Georgopoulos 等人, 1983; Cheruel 等人, 1996)。根据这些观察,在肢体自主运动过程中,STN 神经元的活动可能是由兴奋性“皮质-STN”投射而不是抑制性 GPe-STN 投射介导的。这种增加的 STN 活性可能有助于增加苍白球神经元的活性。因此,在自主性肢体运动中,增加的苍白球活性很可能是由净兴奋、更快的皮质-STN-苍白球“超直接”途径介导的,而减少的苍白球活性则是由净抑制、较慢的“直接”途径介导的。前者比后者更常见,这可以解释为假设的苍白球神经元活动增加可能代表的周边地区所选择的运动项目,和苍白球神经元活动减少可能代表的中心区域,其数量应远小于周围地区。这种情况也很符合所提出的动态“中心-环绕模型”(图 2B)。

另一方面,SNr 神经元在眼动运动时的放电量减少,并且认为降低的 SNr 活动会抑制上丘神经元,最终诱发眼球运动(“去抑制模型”; Hikosaka 和 Wurtz, 1983a, b)。此外,腹侧 STN 中的神经元在眼球固定期间增加活动,在眼球运动期间减少活动 (Matsumura 等人, 1992)。这种 STN 活动可能通过兴奋性的 STN-SNr 投射,增强在眼球运动期间的 SNr 活动变化。皮质-STN-苍白球“超直接”通路在眼球运动中的适用性有待于进一步研究。

据报道,与激动肌的激活相比,运动相关的苍白球蛋白和 STN 活动的时间较晚 (Georgopoulos 等人, 1983; Anderson 和 Horak, 1985; Mitchell 等人, 1987; Mink 和 Thach, 1991; Wichmann 等人, 1994; Turner 和 Anderson, 1997), 这表明基底神经节的输出不太可能启动运动 (Mink, 1996)。另一方面,一些研究报告,苍白球和 STN 神经元的活动变化早到足以启动运动 (Nambu 等人, 1990; Cheruel 等人, 1994 年、1996)。基底神经节输出对运动皮质活动的影响有待进一步研究。

6. 未解问题

在本文中,我们强调了“皮质-STN-苍白球“超直接”通路和基底神经节功能的动态“中心-环绕模型”的功能意义。在下一阶段,通过观察在执行行为任务时阻断“皮质-STN”神经传递对苍白球活动的影响,应该验证这种与超直接通路相关的模型是否在生理状态下发挥作用。

净抑制 GPe-STN-GPi 和/或抑制 GPe-GPi 途径对 GPi 活性的贡献也应进行测试。如果这些抑制途径真的起作用的话,GPi 活动应该被 GPe 活动强烈地调节。然而,迄今为止在皮质刺激和运动任务执行过程中观察到的 GPe 和 GPi 的神经元活动非常相似 (Georgopoulos 等人, 1983; Anderson 和 Horak, 1985; Mitchell 等人, 1987; Hamada 等人, 1990; Nambu 等人, 1990; Mink 和 Thach, 1991; Yoshida 等人, 1993; Turner 和 Anderson, 1997; Nambu 等人, 2000b)。这些神经元的行为就好像它们完全受“皮质-STN-苍白球“超直接”和皮质-纹

状体-苍白球“直接”通路的控制。Parent 和 Hazrati (1995) 提出了一个关于“间接”途径存在的问题。为了回答这些问题, 必须更明确地描述“超直接”、“直接”和“间接”通路在行为任务执行期间对苍白球神经元活动的影响。

本文提出的模型可能仍然过于简单化, 忽略了一些神经元连接。丘脑的中心体-丘脑束旁核复合体 (CM-Pf) 接收来自 GPi 和皮质的输入, 大量投射到纹状体, 较少投射到 STN (Sadikot 等人, 1992), 强调纹状体和 STN 作为输入站的另一相似性。虽然这些投射的功能意义没有得到很好的分析, 但它们可以为输入站 (即纹状体和 STN) 提供基底神经节的输出, 并且可以作为反馈回路工作。最近, Matsumoto 等人 (2001) 已经表明, CM-Pf 中的神经元向纹状体神经元提供有关行为显著的感官事件的信息, 这些信息可以激活纹状体神经元的条件反应。

最后, 我们要指出本文所提出的动态“中心-环绕模型”对于理解基底神经节疾病的病理生理学的有效性。基本运动功能减退的机制或运动过度的障碍目前解释为基底神经节的静态状态的变化即增加或减少意味着 GPi /SNr 神经元的放电频率可能会造成“直接”和“间接”通路之间的不平衡 (DeLong, 1990)。然而, 基于动态“中心-环绕模型” (见图 2 b), 帕金森病中观察到的运动缺乏症可以更好地解释为通过时空域的“直接”途径减少了丘脑和皮层的抑制 (Boraud 等人, 2000; Nambu 等人, 2000a)。基底神经节功能的动态模型可以使我们更好地了解基底神经节疾病的病理生理学, 以及基底神经节的正常功能。

参考文献

- Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366-375.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266-271.
- 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.
- 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.
- Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M.R. 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436-1438.
- Boraud, T., Bezdard, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.R., Crutcher, M.D., Georgopoulos, A.P. 1985. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.* 53, 530 -543.
- 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.
- 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.
- Giuffrida, R., Li Volsi, G., Maugeri, G., Perciavalle, V. 1985. Influences of pyramidal tract on the subthalamic nucleus in the cat. *Neurosci. Lett.* 54, 231-235.
- 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.
- Hartmann-von Monakow, K., Akert, K., Kuonle, H. 1978. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp. Brain Res.* 33, 395-403.
- Hazrati, L.-N., 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., Hikosaka, O. 1998. Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat. Neurosci.* 1, 411-416.
- 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., Féger, 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

Nambu, A., Llinás, 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 somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci.* 16, 2671-2683.

Nambu, A., Tokuno, H., 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.

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.

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., Francois, 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.

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.

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.

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.