

PARTE

I

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GANGLIOS BASALES Y DE LAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON ALTERACIÓN EN SU FUNCIONAMIENTO

- Capítulo 1. [Anatomía química de los ganglios basales. La transmisión dinámica](#)
- Capítulo 2. [Organización funcional de los ganglios basales](#)
- Capítulo 3. [Semiología y fenomenología de los trastornos del movimiento](#)
- Capítulo 4. [Genética de los movimientos anormales](#)

Anatomía química de los ganglios basales. La transmisión dinámica

María Trinidad Herrero, María Rosario Luquin, Javier Martín, Vicente de Pablos y Emiliano Fernández Villalba

INTRODUCCIÓN

Los ganglios basales son un grupo de estructuras subcorticales que intervienen en el movimiento voluntario; en la integración de información sensoriomotora; en procesos asociativos, cognitivos y emocionales; y en el comportamiento relacionado con los hábitos (conductas que se realizan “casi sin pensar”). Están localizados en la parte ventral de los hemisferios cerebrales y estrechamente interrelacionados con la corteza cerebral en circuitos secuenciales segregados topográficamente (Romanelli y cols., 2005) y funcionalmente, organizados en paralelo, pero con un alto nivel de convergencia e integración (Alexander y cols., 1986). Los ganglios basales incluyen: 1) el estriado, compuesto por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens; 2) el globo pálido, en sus dos divisiones (externo e interno), con un componente ventral (GPv); 3) la sustancia negra, en sus dos regiones (compacta y reticulada); 4) el área tegmental ventral; y 5) el núcleo subtalámico. En algunas denominaciones, con un componente funcional extendido, se incluyen también los núcleos talámicos (tanto los ventrolaterales como los intralaminares) y el núcleo pedunculopontino, junto con el área motora mesopontina. Si bien en la actualidad se acepta la alternativa funcional ampliada de incluir todos estos núcleos atendiendo al concepto anatomofisiológico de sus conexiones y las implicaciones que su disfunción tiene en la patología, esta revisión será más estricta y se centrará exclusivamente en la descripción de los núcleos clásicos.

Neuroquímica de los ganglios basales

La actividad de cada componente de los ganglios basales está modulada por diferentes núcleos y áreas que, por

impulsos neuroquímicos, pueden inhibir o facilitar el flujo de información desde la corteza cerebral a través de los ganglios basales hasta el tálamo y de ahí de regreso a la corteza cerebral (para finalizar en el bucle donde se originó el impulso) (fig. 1-1). Todos estos circuitos dependen funcionalmente del área cerebral de la que surjan los impulsos y están modulados por el concurso de las proyecciones dopaminérgicas originadas en la parte ventral del mesencéfalo (la sustancia negra compacta, el área tegmental ventral). Esta organización se conserva a lo largo de la escala filogenética con muy pequeñas variaciones (Parent, 1997; Smeets y cols., 2000; Dope y cols., 2005).

Las aferencias a todos los núcleos de los ganglios basales son muy numerosas, pero el estriado es el área que recibe la proporción más elevada. Existe un patrón topográfico de conexiones que se mantiene en toda la extensión de los ganglios basales (Alexander y Crutcher, 1990). La mayor parte de las aferencias proceden de la corteza cerebral, de los núcleos talámicos intralaminares y de la sustancia negra compacta/área tegmental ventral (fig. 1-1). Las proyecciones corticoestriales son excitadoras y utilizan glutamato como neurotransmisor; por ello, la presencia de receptores glutamatérgicos (ionotrópicos, NMDA y AMPA, y metabotrópicos) en el estriado es de gran importancia al ser la aferencia más densa. Estas proyecciones corticoestriales se originan en las capas corticales supragranulares (capas II y III) y en las infragranulares (V y VI) (Jones y cols., 1977; Parent y cols., 1995; Parent y Hazrati 1995a). Las otras proyecciones excitadoras aferentes al estriado proceden de los núcleos talámicos intralaminares (el núcleo centromediano con un componente motor proyecta al putamen y el núcleo parafascicular con un componente emocional proyecta al estriado ventral) y, en menor grado, proceden de los núcleos ventral-anterior, ventral-lateral, dorsal-medial y de los núcleos asociativos posteriores

secos locales (distintos en las diferentes partes del estriado), que indican un perfecto equilibrio en condiciones fisiológicas, mientras todo el sistema funcione, y que tiene una gran capacidad plástica de adaptación cuando algún componente falla (Bezard y cols., 2003; Pérez y cols., 2008).

El globo pálido es un núcleo situado medial al putamen, del cual está separado por la lámina medular externa, y lateral a la cápsula interna. Se divide en dos segmentos, uno más lateral (globo pálido externo) y otro medial al anterior (globo pálido interno). Ambos están separados por la lámina medular interna. Desde el punto de vista histológico las neuronas del globo pálido externo y del globo pálido interno son similares, aunque sus campos receptivos son diferentes (Percheron y cols., 1984). Tienen dos tipos neuronales: 1) las neuronas grandes ovoides, con dendritas largas y arborización discoidal, que contactan con las terminaciones axónicas que proceden del estriado y del núcleo subtalámico; y 2) las interneuronas de pequeño tamaño con escasas dendritas, las células de Golgi de tipo II, que forman circuitos intrapalidales.

El globo pálido externo recibe aferencias directas del estriado (neuronas gabaérgicas que contienen metencefalina y receptores dopaminérgicos D2, origen de la vía indirecta), del núcleo subtalámico, de la sustancia negra compacta y del área tegmental ventral, del núcleo dorsal del rafe y del núcleo pedunculopontino (Parent y Hazrati, 1993). Las conexiones aferentes más numerosas se originan en el estriado de forma organizada y topográfica desde el caudado, el putamen y el accumbens, manteniendo la segregación topográfica y funcional, y la organización somatotópica de las proyecciones corticoestriatales (Parent, 1990; Parent y Hazrati, 1995a). Las aferencias desde el núcleo subtalámico son glutamatérgicas excitatorias (Smith y Parent, 1988). Al igual que las conexiones estriatopalidales, las aferencias desde el subtalamo tienen una precisa segregación funcional, somatotópica y topográfica (Shink y cols., 1996). Las proyecciones eferentes del globo pálido externo son gabaérgicas inhibitorias y se dirigen al núcleo subtalámico, al globo pálido interno y a la sustancia negra reticulada, a los núcleos reticular e intralaminares del tálamo y al núcleo pedunculopontino (Parent y Hazrati, 1993; Parent y Hazrati, 1995b). De importancia son las conexiones directas a los núcleos talámicos reticular e intralaminares: se crea un circuito de retroalimentación directa con el estriado, ya que estas neuronas, al quedar "liberadas" de la inhibición desde el globo pálido externo, pueden inhibir (reticular del tálamo) o activar (intralaminares del tálamo) de nuevo las neuronas estriatales que han proyectado al globo pálido externo.

Las conexiones aferentes del globo pálido interno provienen del estriado, del núcleo subtalámico, del globo pálido externo, de la sustancia negra compacta y del área tegmental ventral. Las más numerosas se originan en el estriado y proyectan de forma organizada y topográfica desde el caudado, el putamen y el accumbens (Parent, 1990; Parent y Hazrati, 1995a). Esta aferencia es gabaérgica, se origina en las neuronas de proyección que colocalizan con la sustancia P y la dinorfina, y que en su membrana exhiben receptores dopaminérgicos D1 (Flaherty y Graybiel, 1993; Parent y Hazrati, 1995a y b; Wise y cols., 1996). Son las neuronas de origen de la vía directa. El globo pálido interno también recibe proyecciones inhibitorias desde el globo pálido exter-

no. Las proyecciones que recibe desde el núcleo subtalámico (NST) son glutamatérgicas excitatorias (Smith y Parent, 1988). El equilibrio de las aferencias inhibitorias (desde el estriado y el globo pálido externo) y las aferencias excitatorias desde el núcleo subtalámico determinan la actividad de las neuronas de salida del globo pálido interno. Sus eferencias se proyectan a diferentes núcleos talámicos, así como al núcleo pedunculopontino (Takakusaki y cols., 2004). Las proyecciones a los núcleos talámicos dependen de su carácter funcional: la información cognitivo-asociativa se dirige al núcleo dorsomedial del tálamo; la información emocional, al núcleo anterior; y la información motora, al complejo ventrobasal del tálamo de manera topográficamente segregada (las proyecciones desde el globo pálido interno terminan caudalmente a las terminaciones desde la sustancia negra reticulada y por delante de las aferencias que provienen desde el cerebelo) (Herrero y cols., 2002).

La sustancia negra reticulada se localiza en el mesencéfalo, ventral a la sustancia negra compacta y dorsal al pedúnculo cerebral. Contiene neuronas gabaérgicas, funcionalmente es similar al globo pálido interno y se considera un núcleo de salida de los ganglios basales (Deniau y cols., 2007 y e). Recibe aferencias similares a las del globo pálido interno, pero es importante destacar que mientras estas siguen un patrón funcional estrictamente segregado, las que recibe la sustancia negra reticulada carecen de territorialidad y están entrecruzadas de forma integrada (Francois y cols., 1994a). Las proyecciones de la sustancia negra reticulada, como aquellas del globo pálido interno, se dirigen al núcleo pedunculopontino y a los núcleos talámicos, pero estas terminan en la parte más anterior del complejo ventromedial, por delante, rostrales a las terminaciones palidales. Asimismo, la sustancia negra reticulada proyecta al colículo superior (proyección nigrotectal), ejerciendo un control inhibitorio directo sobre los movimientos oculares (Francois y cols., 1984).

El núcleo subtalámico está ubicado en la región subtalámica, ventral al tálamo, lateral al hipotálamo caudal y medial a la cápsula interna. Tiene forma de lente biconvexa perfectamente "encapsulada" entre las fibras del *ansa* y del *fasciculus lenticularis* (eferencias palidales) y la cápsula interna. Sus neuronas (glutamatérgicas excitatorias) tienen un perfil homogéneo con un cuerpo neuronal, redondo o fusiforme, de tamaño variable y citoplasma basófilo, a partir del cual surgen dendritas que se arborizan en disposición elipsoidal. Los axones subtalámicos se dicotomizan en colaterales y son más gruesas las que se dirigen al globo pálido interno que las que se proyectan a la sustancia negra reticulada o al núcleo pedunculopontino (Smith y Parent, 1988). Las aferencias corticales se originan en las neuronas de la capa V de la corteza motora, premotora y prefrontal (vía hiperdirecta) como colaterales de la vía corticoespinal/corticotruncocencefálica (Parent, 1990; Parent y Hazrati, 1995b). Estas aferencias tienen distribución somatotópica, ordenadas topográficamente: las terminaciones axónicas sensoriomotoras terminan en la parte dorsolateral del núcleo; las terminaciones asociativas, en la parte central; y las terminaciones corticales de origen límbico-emocional ocupan el tercio ventral y medial. El núcleo subtalámico recibe proyecciones palidales externas que también mantienen la organización somatotópica. Esta proyección gabaérgica es el componente esencial de la vía indirecta desde el estriado hacia los

núcleos de salida a través del núcleo subtalámico (Smith y Bolam, 1990). Otras aferencias provienen del núcleo pedunculopontino, de los intralaminares del tálamo (centromediano y parafascicular), de los núcleos amigdalinos, del hipotálamo, de la zona incerta, del núcleo dorsal del rafe, del *locus coeruleus* y del complejo parabraquial (Parent y Hazrati, 1995b). La principal eferencia del núcleo subtalámico proyecta a los núcleos de salida de los ganglios basales (el globo pálido interno y la sustancia negra reticulada) (Parent y Hazrati, 1995b). También proyecta al núcleo pedunculopontino y al área motora mesencefálica, así como al estriado (parte posterior motora del putamen) e, incluso, a la corteza cerebral (Degos y cols., 2008).

Las neuronas dopaminérgicas se encuentran en la parte ventral de la región mesencefálica, dorsales al pedúnculo cerebral. Aparecen de forma precoz en el desarrollo (Marin y cols., 2005). Son neuronas de gran tamaño, con dendritas largas y lisas, con varias ramas. Su axón es largo y se incorpora al fascículo telencefálico medial y avanza rostralmente hasta estructuras telencefálicas; cerca del cuerpo neuronal estos axones dan colaterales gruesos en ángulo recto. Asimismo, sus dendritas se dirigen ventralmente a la sustancia negra reticulada, de gran importancia funcional (Robertson, 1992). Las neuronas dopaminérgicas son neuronas pigmentadas debido a la síntesis y el depósito de neuromelanina en su interior (por el catabolismo de la dopamina). Se describieron varias regiones dopaminérgicas en el mesencéfalo ventral humano (Olszewski y Baxter, 1954) pero, para simplificar, se distinguirán sólo la sustancia negra compacta y el área tegmental ventral. Las neuronas dopaminérgicas tienen como neurotransmisor la dopamina, que participa en diversas funciones cerebrales por acción de sus receptores (Yao y cols., 2008). Los receptores dopaminérgicos son cinco, divididos, según su actividad adenilciclase, en dos familias: receptores D1 y D5, y receptores D2, D3 y D4 (Yao y cols., 2008). Según una perspectiva funcional existe segregación de receptores en el estriado: los receptores D1 están presentes de forma preponderante en las neuronas estriatales de origen de la vía directa y los receptores D2, en las neuronas estriatales de origen de la vía indirecta. Los receptores D3, expresados por todas las neuronas dopaminérgicas (Díaz y cols., 2000), son más abundantes en el estriado ventral y en las estructuras del sistema límbico (Sokoloff y cols., 2006), y los receptores de D4 (con alta afinidad por el neuroléptico atípico clozapina), en el caudado y en el estriado ventral, pero a nivel presináptico, en las interneuronas estriatales o en las terminaciones corticales (Mrzljak y cols., 1996). Los receptores D5 no abundan en los ganglios basales, pero sí en las capas de la corteza cerebral (Ciliax y cols., 2000). Los receptores D2 actúan, además, como autorreceptores, porque están ubicados presinápticamente en las terminaciones dopaminérgicas en el estriado; su activación disminuye la actividad de la tirosina hidroxilasa al disminuir la fosforilación en la Ser40 (Lindgren y cols., 2001) y, por lo tanto, disminuye la transmisión dopaminérgica localmente (Kumer y Vrana, 1996). De las dos isoformas del autorreceptor, corta y larga (D_{2s} y D_{2l}), la encargada de este control es la isoforma corta, D_{2s} (Lindgren y cols., 2003).

Las proyecciones aferentes a esta región dopaminérgica proceden desde la corteza prefrontal, del estriado, del

núcleo pedunculopontino, del núcleo subtalámico y del globo pálido. Su principal eferencia se dirige rostralmente a estructuras telencefálicas en una segregación topográfica: 1) la sustancia negra *compacta* origina el sistema de proyección dopaminérgico nigroestriado hacia el putamen y las zonas dorsolaterales del caudado, y 2) el área tegmental ventral origina el sistema de proyección mesocorticolímbico hacia el accumbens y el estriado ventral, y las áreas corticales y núcleos subcorticales relacionadas con el sistema límbico (áreas cingulares, prefrontales, amígdala e hipocampo). Además de estas proyecciones al estriado, las neuronas dopaminérgicas también envían colaterales a los núcleos del rafe, al núcleo pedunculopontino, al globo pálido externo y al globo pálido interno, sin olvidar las importantes terminaciones dendríticas en la sustancia negra reticulada (Robertson, 1992).

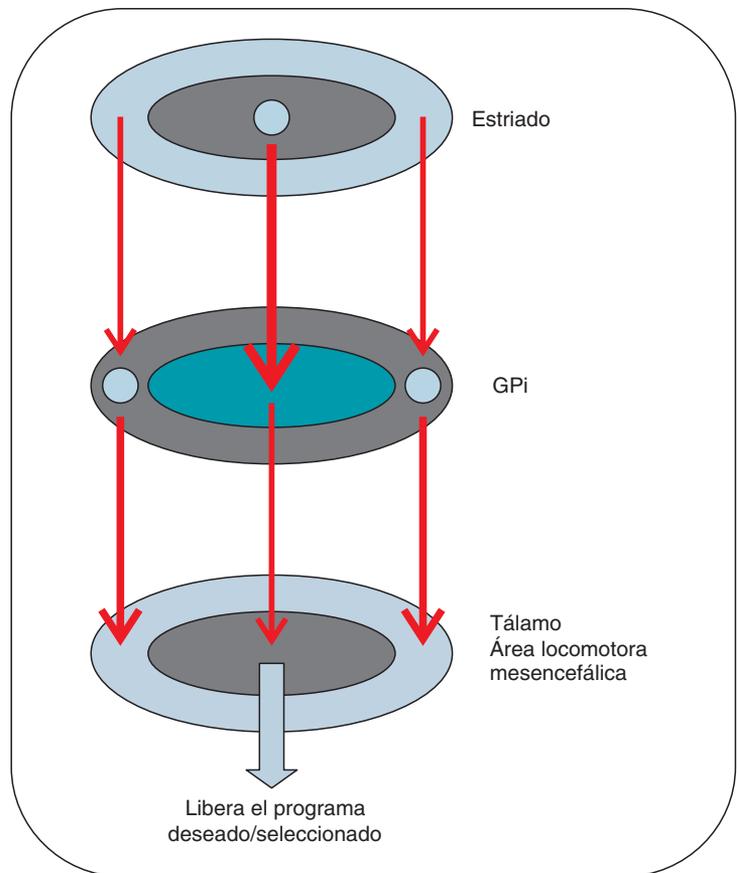
TRES CIRCUITOS DE CONEXIONES PARA UNA CORRECTA SELECCIÓN

En los últimos años, en virtud de la vía que siguen desde su origen en la corteza cerebral hasta la salida del mensaje (ya integrado) por los núcleos de salida, el globo pálido interno y la sustancia negra reticulada, se han establecido tres circuitos que atraviesan los ganglios basales (Albin y cols., 1989; Nambu, 2004) (véase fig. 1-1), que se describen a continuación.

- **Circuito hiperdirecto:** de origen cortical, se proyecta al núcleo subtalámico, el cual activa la función del globo pálido interno y de la sustancia negra reticulada.
- **Circuito directo:** proyección corticoestriada que activa las neuronas gabaérgicas de proyección que contienen sustancia P y dinorfina (colocalizadas con receptores dopaminérgicos D1); estas inhiben la función del globo pálido interno y de la sustancia negra reticulada.
- **Circuito indirecto:** proyección corticoestriada que activa las neuronas gabaérgicas de proyección que contienen encefalina (colocalizadas con los receptores dopaminérgicos D2); estas inhiben la función del globo pálido externo; por lo tanto, las neuronas gabaérgicas palidales no pueden inhibir el núcleo subtalámico, el globo pálido interno ni la sustancia negra reticulada (lo que se traduce en estimulación indirecta por falta de inhibición). Esta parte del circuito es la más controvertida en la actualidad por la importancia del globo pálido externo (Levy y cols., 1997). El concurso de los tres circuitos es esencial para seleccionar la acción deseada por la que se inhiben las acciones que no interesa realizar y se estimula de forma selectiva la acción deseada (Mink, 1996) (fig. 1-2).

En la actualidad, con estos nuevos conceptos y con el auge de las funciones no motoras de los ganglios basales, los cinco circuitos funcionales descritos en la década de 1980 (Alexander y cols., 1986) están siendo revisados y se incluye su papel en la iniciación del movimiento (Hauber, 1998), en las funciones ejecutivas (Brocki y cols., 2008), en el aprendizaje (Graybiel, 2005), en la actualización de la información (Dahlin y cols., 2008), en la consolidación de la memoria de las secuencias motoras (Albouy y cols.,

Fig. 1-2. La acción coordinada de las vías directa e indirecta (e hiperdirecta), por sistemas de dobles inhibiciones, consigue la liberación “tunelizada” del programa deseado o seleccionado por la voluntad del individuo. Asimismo, se inhibe la acción de las neuronas que controlan los programas en competencia con la acción que se desea realizar. GPi, globo pálido interno. (Modificada de Mink, 1996.)



2008), en la formación de los ritmos internos (Thaut y cols., 2008), en los hábitos y rituales (Graybiel, 2008), o en la predicción de errores (Hare y cols., 2008), del tiempo de recompensa (Wittmann y cols., 2007) o en dar valor a las acciones (Donahue y Seo, 2008). Uno de los sistemas más estudiados es el comportamiento motor, y todas las neuronas del estriado, cualquiera que sea la región donde se encuentren, van a participar en él: las neuronas ubicadas en el caudado (territorio asociativo-cognitivo) están relacionadas con la anticipación y planificación del movimiento; las del putamen (territorio sensoriomotor), con la ejecución del movimiento y las del accumbens (territorio límbico-emocional), con las funciones motivacionales y emocionales del movimiento (Parent y Hazrati, 1995a), moduladas por la acción dopaminérgica mesencefálica (Morris y cols., 2006).

EL ESTRIADO

El estriado es un núcleo cuya complejidad radica en que: 1) la proyección corticoestriada proviene desde todas las áreas corticales con una topografía funcional “en paralelo” (que se mantiene en todo el bucle); 2) la segregación en paralelo tiene un grado de convergencia de conexiones (y de funciones) dentro del núcleo; y 3) la integración vehiculizada de información desde la entrada en los diferentes segmentos del estriado es actualizada en cada momento. Por lo tanto, la importancia del estriado como núcleo de integra-

ción (Graybiel y cols., 1994; Graybiel, 2004) radica en la posibilidad de controlar toda la información utilizando sistemas de dobles inhibiciones que decidan la acción que se permite o la que no se permite realizar (Mink, 1996), e inhibiendo lo que no se desea o no conviene realizar (Leyden y Kleining, 2008). Para ello, el estriado contiene diferentes tipos neuronales (con diferentes neurotransmisores y neuromoduladores) interconectados e interdependientes por un sistema de conexiones que controla la activación/inhibición de las neuronas de eferentes en un perfecto equilibrio (Levesque y cols., 2003) (véase fig. 1-1). Los tipos celulares que pueden diferenciarse en el estriado se dividen en tres grandes grupos: neuronas de proyección, interneuronas (cuadro 1-1) y neuronas “dopaminérgicas intrínsecas” (fig. 1-3). La proporción de neuronas de proyección respecto de las interneuronas varía en la escala filogenética desde los roedores hasta los primates; es 9:1 en los roedores y 3:1 en los primates (Graveland y DiFiglia, 1985). Sin embargo, desde el punto de vista funcional, escasas interneuronas (como las gabaérgicas con parvalbúmina de descarga rápida), con sus específicos circuitos intraestriatales, tienen el poder de inhibir a más de cien neuronas de proyección (Koos y Tepper, 1999).

Neuronas de proyección

Son las neuronas más abundantes en el estriado. Son neuronas espinosas de tamaño mediano, ovals o redondas, que tienen numerosas espinas dendríticas. Con la técnica de

Cuadro 1-1. Características de las neuronas de proyección (espinosas de tamaño mediano) y de las interneuronas estriales										
Espinosa dendríticas		Espinosas (neuronas de proyección)				No espinosas (interneuronas)				
Diámetro (en µm)		Medio (10 a 20)				Gigantes (25 a 45) (más pequeñas en el estriado ventral)		Medio (12-25)		Medio (16-18)
Transmisores		GABA Sustancia P - Dinorfina		GABA Enecefalina		Acetilcolina		GABA Óxido nítrico Somatostatina Neuropeptido Y		GABA
Receptores de DA		D ₁		D ₂		D ₂		-		-
Compartimento		Matriz		Matriz		Matriz		Ambos		Estriosoma
Proteínas ligadoras de calcio		Calbindina		Calbindina		Calbindina		Calbindina		Parvalbúmina
Aferencias		Corteza cerebral (todas las áreas), capas superficiales del tálamo		Corteza cerebral (todas las áreas), capas superficiales del tálamo		Corteza cerebral (áreas frontales), capas profundas del tálamo		Corteza cerebral Tálamo		Corteza cerebral
Proyecciones		GPI - SNr		GPe - SNC		Interneuronas				
Colaterales		En su campo dendrítico local		En su campo dendrítico local		En la matriz		Densas locales		Locales
Receptores de glutamato		Ionotrópicos: GluR 2/3, 5/6/7 NR1, NR2A/2B Metabotrópicos: mGluR1 y 5; mGluR2 y 3*; mGluR4 y 7*		Ionotrópicos: GluR 2/3, 5/6/7 NR1, NR2A/2B Metabotrópicos: mGluR1 y 5; mGluR2 y 3*; mGluR4 y 7*		GluR 5/6/7 NR1, NR2A/2B V/GluR3 mGluR1 y 5		GluR 5/6/7 NR1, NR2A/2B		GluR 2/3, 5/6/7 NR1, NR2A/2B
Receptores de adenosina		A ₁		A _{2A}		A ₁ , A _{2A}				
Endocannabinoides		CB1		CB1						
Descargas		Descargas fásicas		Descargas fásicas		Tónica (2-10 Hz)		Variable		Fásica (alta)

GluR, receptor de glutamato. (*) También presentes en la glia. DA: dopamina; GPI: globo pálido interno; GPe: globo pálido externo; SNr: sustancia negra reticulada; SNC: sustancia negra compacta. (Modificado de Kawaguchi y cols., 1995.) Véanse explicaciones en el texto.

Golgi se distinguieron dos tipos en el cerebro de los primates: las de tipo I y las de tipo II (DiFiglia y cols., 1976). Las de tipo I son las más numerosas, su axón es largo y presenta colaterales proximales y distales; tienen dendritas abun-

dantes y, aunque proximalmente son lisas, distalmente tienen abundantes espinas dendríticas (estas dendritas ocupan en conjunto un espacio esférico con un radio de 200 µm). Las neuronas de Golgi de tipo II son más grandes, sus den-

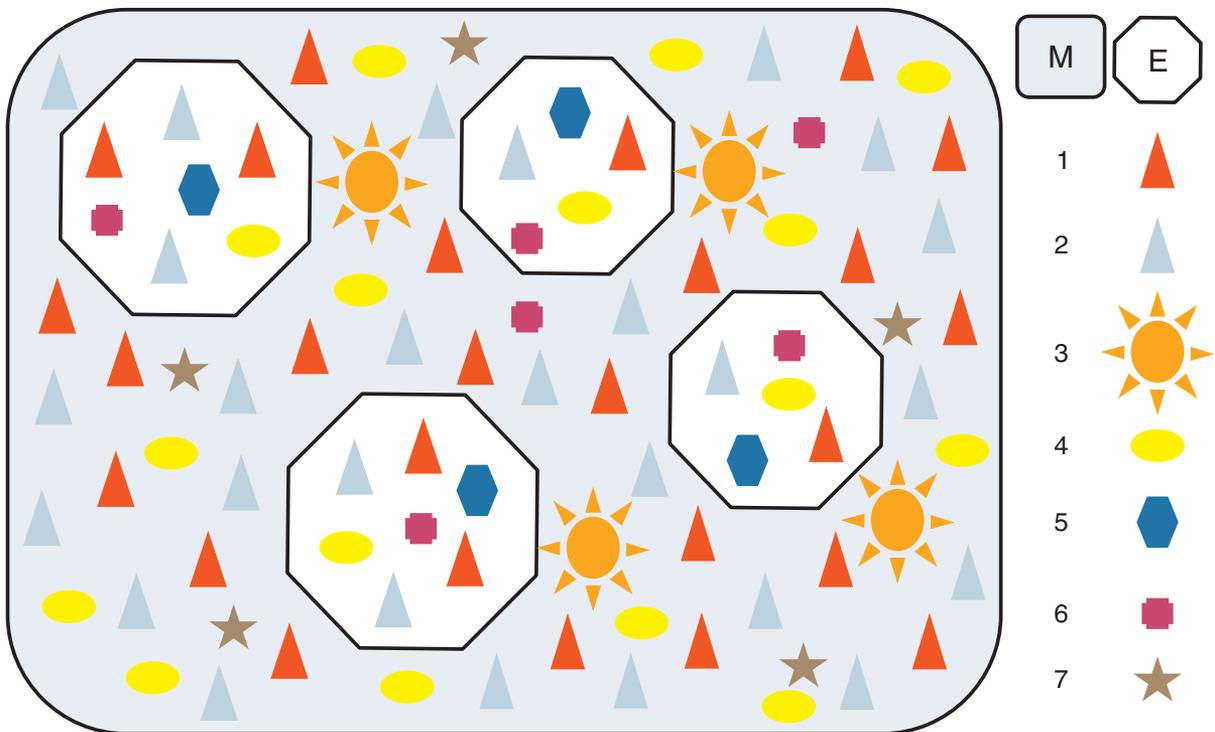


Fig. 1-3. Esquema de la matriz y los estriosomas en el estriado, que indica la situación de las neuronas e interneuronas estriatales en cada compartimento y la proporción del número de neuronas: nótese la mayor proporción de neuronas de proyección respecto del número de interneuronas. E: estriosomas; M: matriz; 1: neuronas de proyección origen de la vía directa; 2: neuronas de proyección origen de la vía indirecta; 3: interneuronas colinérgicas; 4: interneuronas GABA que colocalizan con somatostatina, neuropéptido, óxido nítrico, y calbindina; 5: interneuronas GABA que se colocalizan con parvalbúmina; 6: interneuronas GABA que colocalizan con calretinina; 7: neuronas tirosina hidroxilasa positivas.

dritas espinosas se extienden hasta 60 μm desde el soma, y los axones largos se proyectan fuera del estriado (neuronas eferentes) y se arborizan formando plexos, tanto en el globo pálido como en la sustancia negra; asimismo, antes de salir del estriado, estos axones dan colaterales recurrentes y cubren el propio árbol dendrítico (Francois y cols., 1994a). Las neuronas de proyección tienen un patrón de descarga irregular asociado con fluctuaciones del potencial de membrana (los estados *up and down*: estado activo e inactivo secuencialmente), que dependen en forma directa de las aferencias glutamatérgicas, y así pasan de potenciales de hiperpolarización (-85 mV) a potenciales de despolarización (100 mV) que duran 1,1 a 1,3 milisegundos.

Todas las neuronas de proyección son gabaérgicas y el GABA es su neurotransmisor principal. Aunque morfológicamente todas son iguales, se distinguen dos tipos en relación con su contenido en neuropéptidos: los receptores dopaminérgicos que se expresan en la membrana y la diana de sus proyecciones (véase fig. 1-3). Las que contienen sustancia-P y dinorfina (con receptores dopaminérgicos D1) proyectan al globo pálido interno y a la sustancia negra reticulada; las que coexpresan metencefalina (con receptores dopaminérgicos D2) proyectan al globo pálido externo y a la sustancia negra compacta (Parent y cols., 1995). Algunas de las neuronas de proyección contienen proteínas que se

ligan al calcio, entre las que se pueden diferenciar las que contienen calbindina y las que contienen calretinina (Bennet y Bolam, 1994). La mayoría de las que contienen calbindina tienen un cuerpo neuronal reondeado u oval (con un diámetro de 10 a 24 μm), son más abundantes en el caudado que en el putamen (Ciccetti y cols., 1998) y en la matriz que en los estriosomas (Holt y cols., 1997), se tiñen de forma muy débil (Selden y cols., 1994) y proyectan sobre todo a la sustancia negra reticulada (Gerfen y cols., 1985). Otras neuronas calbindina positivas, pero menos abundantes, se localizan en los estriosomas y proyectan a la sustancia negra compacta ventral (Gerfen y cols., 1985). Sólo una pequeña proporción de neuronas de proyección expresan calretinina (se describieron únicamente en el ser humano y son más abundantes en el putamen) (Prensa y cols., 1999); son neuronas de Golgi de tipo I cuyo cuerpo neuronal es redondo, de 16 a 21 μm , de donde surgen dendritas en todas las direcciones con un radio de 700 μm .

Receptores de membrana en las neuronas de proyección

Las neuronas de proyección tienen diferentes tipos de receptores en la membrana celular: 1) Receptores dopaminérgicos (D1/D5 y D2/3/4), que definen el origen de las

vías directa e indirecta, si bien pueden estar colocalizados e, incluso, forman heterómeros (Lee y cols., 2004) (véase fig. 1-1). Los receptores D1 pueden internalizarse tanto con D2 o en forma independiente (Dumartin y cols., 1998). Sin embargo, los receptores D2 en el estriado no se internalizan cuando no se expresan con los D1 (So y cols., 2005), aunque se describió su internalización en la corteza cerebral (Paspalas y cols., 2006). Los receptores dopaminérgicos forman las tríadas sinápticas junto con las terminaciones glutamatérgicas (Dani y Zhou, 2004) que controlan la liberación de glutamato (Bamford y cols., 2004).

2) Receptores glutamatérgicos localizados en las espinas sinápticas de la parte distal de las dendritas. Existen diferentes tipos de receptores glutamatérgicos (NMDA, AMPA y metabotrópicos) (Koles y cols., 2001; Gubellini y cols., 2004; Bonsi y cols., 2007), que median la actividad de las neuronas de proyección con el concurso dopaminérgico y de señales de las interneuronas.

3) Receptores GABA a través de los cuales se controla la función neuronal, sobre todo la presencia de heterorreceptores de tipo GABA_B que pueden controlar la actividad de las aferencias glutamatérgicas desde la corteza cerebral y los núcleos talámicos (Lacey y cols., 2005).

4) Receptores de cannabinoides, CB1, que se localizan en las colaterales recurrentes de los axones de las neuronas de proyección (Matyas y cols., 2006), donde disminuyen la liberación gabaérgica. La activación de los receptores CB1 produce una depresión profunda de la actividad motora (Ledent y cols., 1999). Los cannabinoides bloquean la transmisión excitatoria en las neuronas de proyección (Narushima y cols., 2006) porque disminuyen la liberación glutamatérgica estriatal (Gerdeman y Lovinger, 2003). Los cannabinoides, que son los componentes psicoactivos del hachís y de la marihuana, disminuyen la actividad psicomotora e inducen catalepsia, ya que estimulan la fosforilación (dependiente de la proteincinasa A) de DARPP-32 en la Thr34 (véase más adelante) (Andersson y cols., 2005), sobre todo en la vía indirecta, y potencian la acción de los receptores D1 y de adenosina A_{2A} (Borgkvist y cols., 2008). CB1 inhibe la transmisión a través de los receptores D2 (Beltramo y cols., 2000), pero siempre a través de la facilitación de los receptores A_{2A} (Andersson y cols., 2005). Sin embargo, la mayoría de los estudios se realizaron en roedores y los primates no responden igual, ya que no sufren catalepsia. Esto autoriza a pensar que su estudio en los primates acercaría más el conocimiento al ser humano (Meschler y cols., 2001).

5) Receptores de adenosina (A₁R y A_{2A}R), que se colocalizan segregadamente con los receptores dopaminérgicos: los A₁R con los D1 y los A_{2A}R con los D2 (Ferre y cols., 1997). Existe un antagonismo entre los receptores dopaminérgicos y de adenosina (Torvinen y cols., 2002), y el tratamiento con antagonistas de los receptores de adenosina en un animal parkinsonizado produce los mismos efectos que un agonista dopaminérgico, lo que implica a los receptores glutamatérgicos metabotrópicos mGlu5 (Fuxe y cols., 2001), pero sin efectos colaterales, como las discinesias (Kanda y cols., 1998), o sobre otros sistemas por su localización casi exclusivamente estriatal (Schwarzschild y cols., 2006). Asimismo, los receptores de adenosina pueden formar heterómeros (A₁R/A_{2A}R), que tienen un efecto fásico sobre la liberación de glutamato: las bajas concentraciones de adenosina inhiben la liberación de glutamato

mediante la activación de A₁R, y las altas concentraciones de adenosina (aunque estimula ambos receptores) dan lugar a la liberación de glutamato porque la activación de A_{2A}R inhibe la activación de A₁R (Franco y cols., 2007). Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos en la membrana de las neuronas de proyección se localizan extrasinápticamente. Los del grupo I (mGluR 1 y 5) aumentan los efectos de los receptores NMDA y tienen acción sinérgica con los receptores de adenosina A_{2A} (Ferre y cols., 2002). Los del grupo II (mGluR 2 y 3) y los del grupo II (mGluR 4 y 7) provocan la inhibición de la transmisión glutamatérgica por mecanismos presinápticos (Pisani y cols., 2000).

Un tercer tipo de neuronas de proyección, diferente de las descritas, corresponde a las neuronas que contienen neurocinina-B y se colocalizan con receptores opioides μ , pero no contienen DARPP-32 ni receptores de adenosina (Furuta y Kaneko, 2006). Estas neuronas se proyectan únicamente a estructuras del sistema límbico, a la región basal del cerebro anterior, la sustancia innominada y las áreas vecinas. Sin embargo, no se proyectan al globo pálido externo, interno ni a la sustancia negra (ni compacta ni reticulada). Por sus conexiones directas a la sustancia innominada que envía las aferencias colinérgicas al manto cerebral, se ha pensado que esta sería una vía de control ultrarrápida para modular la actividad cortical.

Interneuronas estriatales

Pueden ser de tamaño mediano (desde 10 hasta 30 μm de diámetro) o gigantes (hasta 45 μm de diámetro) (Tepper y Bolam, 2004). En la clasificación de Figlia y cols. (1976), las interneuronas gigantes se corresponden con las neuronas sin espinas de tipo II y las de tamaño mediano, con las neuronas sin espinas de tipos I y III (Cicchetti y cols., 2000). La actividad intacta de las interneuronas promueve y potencia la actividad de las proyecciones corticoestriatales, bien la potenciación por interneuronas colinérgicas, bien su depresión por interneuronas que contienen óxido nítrico (Centonze y cols., 1999) (fig. 1-4). Las interneuronas estriatales pueden ser de dos tipos: gigantes colinérgicas, y de tamaño pequeño-mediano, que son gabaérgicas.

Interneuronas gigantes colinérgicas

Estas interneuronas expresan la enzima limitante de la síntesis de acetilcolina (colinacetiltransferasa) (véase fig. 1-3). Aunque representan sólo el 1 al 2% de las neuronas estriatales (Holt y cols., 1996), tienen una gran importancia funcional (Pisani y cols., 2007). Son más abundantes en el putamen que en el caudado (Selden y cols., 1994). Las localizadas en el estriado ventral son de tamaño más pequeño (Holt y cols., 1996) y, además, son más susceptibles a la degeneración (Selden y cols., 1994). En los primates tienen un cuerpo neuronal voluminoso del que surge un largo axón y al que llegan cuatro o cinco dendritas delgadas, ramificadas y varicosas (neuronas "araña") (Yelnik y cols., 1991). En el ser humano, las neuronas colinérgicas tienen un soma triangular de 21 a 45 μm , con cuatro o cinco dendritas primarias (con abundante arborización dendrítica) y aunque su axón no supera los 600 μm tiene abundantes

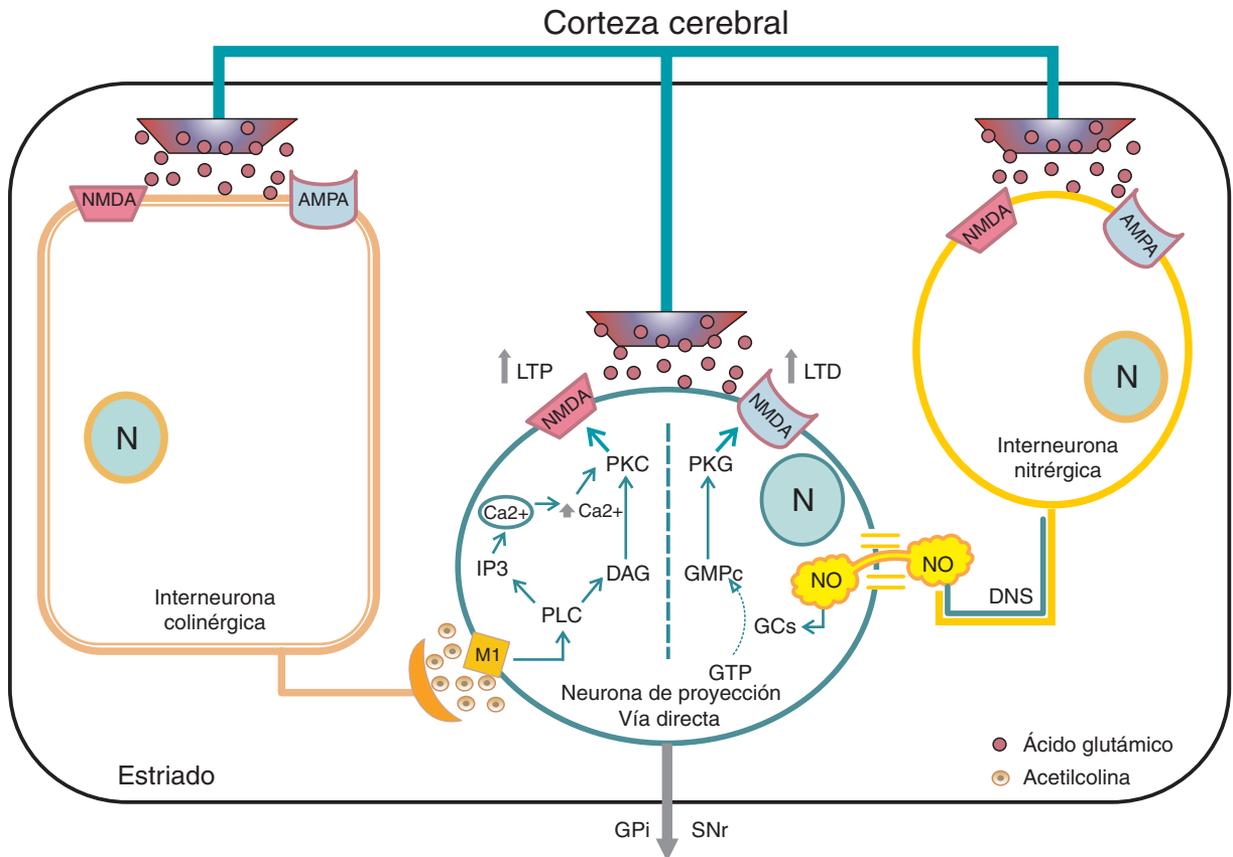


Fig. 1-4. Papel de las interneuronas colinérgicas y nitrérgicas en la actividad de potenciación (LTP) y la depresión (LTD) a largo plazo de las neuronas estriatales de proyección. DAG: 1,2-diacilglicerol; GCs: guanilil ciclasa soluble; GMPC: guanidinmonofosfato cíclico; GPi: globo pálido interno; GTP: guanidintrifosfato; IP3: inositol 1,4,5-trifosfato; M1: receptor muscarínico; N: núcleo de la neurona; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintetasa; PKC: proteincinasa C; PKG: proteincinasa G; PLC: fosfolipasa C; SNr: sustancia negra reticulada. NMDA: receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato; AMPA: receptor glutamatérgico de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico. (Modificada de Centonze y cols., 1999.)

campos terminales que ocupan todo el estriado, en los cuellos de espinas de la parte distal de dendritas de las neuronas de proyección (aunque más del 90% de sus terminaciones utilizan transmisión de volumen) (Descarries y Machawar, 2000; Aznavour y cols., 2003). Estas características brindan propiedades únicas a cada neurona colinérgica para poder procesar información de una gran parte del estriado y contribuir a la plasticidad sináptica. Entre sus funciones está el aprendizaje procedural (ligado o no a recompensa), la detección de estímulos en el espacio, el control del movimiento y el reconocimiento de un contexto específico (Apicella, 2007). Las neuronas colinérgicas no se colocan con calbindina, parvalbúmina o NADPG-d (Kawaguchi y cols., 1995), pero sí con calretinina (Parent y cols., 1996). Estas neuronas tienen abundantes receptores NK1 para la sustancia-P (Parent y cols., 1995), por lo que se cree que reciben colaterales de las neuronas de proyección de la vía directa (Aubry 1994, Martone 1992), sabido que la sustancia-P aumenta la liberación de acetilcolina (Kemel y cols., 2003). También tienen receptores de adenosina, tanto A_1 como A_{2A} (Preston y cols., 2000). Pero las neuronas colinérgicas también reciben directamente aferencias dopaminérgicas de la sustancia negra (Kubota y cols., 1987) y

glutamatérgicas desde la corteza cerebral y los núcleos intralaminares (Lapper y Bolam, 1992). Los receptores colinérgicos son muscarínicos (metabotrópicos) y nicotínicos (ionotrópicos). Los muscarínicos (M1, M2 y M4) son los más abundantes y se localizan en las neuronas de proyección (Calabresi y cols., 2000), en las terminaciones corticoestriatales (Surmeier, 2007), en otras interneuronas gabaérgicas y, presinápticamente, en las interneuronas colinérgicas (Exley y Cragg, 2008), pero no en las terminaciones dopaminérgicas. Los receptores nicotínicos $\alpha 4$ y $\alpha 6$ se localizan presinápticamente (Grady y cols., 2007) y los $\beta 2$ postsinápticos se estimulan por transmisión somatodendrítica (Wonnacott y cols., 2005). Se encuentran en las interneuronas gabaérgicas (Tepper y Lee, 2007) y, sobre todo, presinápticamente en las terminaciones dopaminérgicas, donde pueden distinguir entre descargas tónicas o fásicas y, al actuar como un filtro presináptico (Wonnacott, 2007), modulan la liberación del transmisor: la dopamina (Rice y Cragg, 2004).

Las neuronas colinérgicas modulan la actividad de salida estriatal (Calabresi y cols., 2000) en el equilibrio motor, la recompensa y el aprendizaje procedural. A la recompensa y al estímulo responden con un "silencio" de su actividad

(Zhou y cols., 2002). Esta función reguladora está en relación con el equilibrio temporal y dinámico con la liberación de dopamina (Pawlak y Kerr, 2008), y con el control de la liberación de glutamato y la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP, *long term potentiation*) (Centonze y cols., 1999). El equilibrio dopamina-acetilcolina se explica porque: 1) la activación de los receptores D2 en las neuronas colinérgicas inhibe su actividad (Reynolds y cols., 2004); y 2) los receptores nicotínicos presinápticos en las terminaciones dopaminérgicas estriatales (Zoli y cols., 2002) responden a la actividad de las neuronas colinérgicas (Zhang y Sulzer, 2004). Los receptores muscarínicos no están implicados en esta función (Zhou y cols., 2001). Las neuronas colinérgicas estriatales son tónicamente activas (TAN, *tonically autoactive neurons*) (Aosaki y cols., 1995). Pero la actividad de las neuronas colinérgicas (neuronas TAN) está sincronizada en forma dinámica y cooperativa con la actividad de las neuronas dopaminérgicas: los silencios de las neuronas colinérgicas entre las descargas de las neuronas dopaminérgicas, y las descargas colinérgicas antes y después de la pausa (Morris y cols., 2004) pueden explicar la importancia de este equilibrio dopamina-acetilcolina en los fenómenos de plasticidad corticoestriatal (Schulz y cols., 2003): la proyección dopaminérgica “escucha los silencios” colinérgicos (Cragg, 2006). Asimismo, los fenómenos de plasticidad sináptica y aprendizaje están relacionados con la transmisión glutamatérgica. La estimulación de los receptores NMDA y AMPA en las neuronas colinérgicas libera acetilcolina. También tienen receptores glutamatérgicos metabotrópicos del grupo I (mGluR 1 y 5), cuya activación despolariza la membrana y aumenta los niveles de calcio intracelular (Pisani y cols., 2001). En las neuronas colinérgicas se colocan el transportador vesicular de glutamato (VGLut3) y el transportador de acetilcolina (VACht), y actúan sinérgicamente favoreciendo la liberación de acetilcolina (Gras y cols., 2008). Y viceversa, la liberación de acetilcolina facilita la liberación de glutamato por activación de los receptores muscarínicos (M1) en las neuronas de proyección (Calabresi y cols., 1999a). La acetilcolina actúa sobre los receptores M1 de las neuronas de proyección lo que, a través de una proteína G, provoca la actividad de la fosfolipasa C (PLC). Esta activa la 1,2-diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) (que aumenta los niveles de calcio intracelular) y se potencia la actividad de la proteína cinasa C, que fosforila el receptor NMDA, imprescindible para aumentar la potenciación a largo plazo durante fase de condicionamiento (Centonze y cols., 1999). Para una correcta activación de la fosfolipasa C se requiere la intervención de ambos receptores dopaminérgicos (D1 y D2) (Lee y cols., 2004) (véase fig. 1-4).

Interneuronas gabaérgicas

Son todas neuronas inhibitorias que forman circuitos locales dentro del estriado, ya que sus axones hacen sinapsis con las neuronas de proyección o con otras interneuronas (Tepper y cols., 2004). Aunque no son numerosas –no superan el 2% de las neuronas estriatales– son las encargadas de las inhibiciones retrógradas de las neuronas de proyección (Mallet y cols., 2005). Estas interneuronas no tienen espinas dendríticas abundantes y su tamaño varía desde

10 hasta 30 μm . Pueden ser divididas en grupos de acuerdo con su tamaño y los neuropéptidos, enzimas o proteínas que ligan calcio (parvalbúmina, calbindina o calretinina) que contienen. Las de tamaño medio (todas gabaérgicas) serían: a) las nitrérgicas (óxido nítrico), que contienen somatostatina y neuropéptido Y, y son positivas para NADPH-D; b) las que colocan con parvalbúmina; y c) las que contienen calretinina (Cicchetti y cols., 1998) (véase fig. 1-3).

Interneuronas gabaérgicas nitrérgicas

Su tamaño es variable (de 12 a 25 μm). Tienen pocas dendritas pero un axón de largo recorrido (1.000 μm) (Kawaguchi, 1997). Son las interneuronas que más cantidad de neuromoduladores contienen (neuropéptido Y, somatostatina, GAD) y se cree que liberan los transmisores según su patrón de actividad eléctrica en cada momento. Se libera óxido nítrico en estados de despolarización prolongados, que a su vez bloquea los receptores NMDA por activación de la guanidil ciclasa soluble (GCs) (Manzoni y cols., 1992). Para la liberación de óxido nítrico es necesaria una estimulación mantenida en las proyecciones corticoestriatales. Para producir la LTD, la liberación de óxido nítrico aumenta los niveles de GCs, la cual aumenta la concentración de (GMPc) que estimula la proteína cinasa G, la cual inhibe al receptor AMPA (Calabresi y cols., 1999b). Entre las neuronas nitrérgicas las que contienen somatostatina son interneuronas de descarga lenta de alto umbral. Se encuentran tanto en la matriz como en los estriosomes y sus áreas sinápticas son más pequeñas que las de las otras interneuronas (parvalbúmina), con sólo 0,1 μm^2 (Kubota y Kawaguchi, 2000).

Interneuronas gabaérgicas que se colocan con parvalbúmina

Son interneuronas de 16 a 18 μm con dendritas escasas y sin gran arborización. Tienen un axón que se arboriza con múltiples colaterales en los campos dendríticos próximos (200 a 300 μm) y tiene abundantes botones presinápticos. Sus áreas sinápticas llegan a 0,43 μm^2 (Kubota y Kawaguchi, 2000). Son neuronas de descarga rápida, de bajo umbral (Kawaguchi, 1993) y de forma fásica en respuesta a la estimulación cortical (Kita, 1993). Sólo se encuentran en los estriosomes, con un gradiente mediolateral, por lo que se cree que tienen más importancia en el estriado lateral (Bolam y Bennet, 1995). Reciben proyecciones de las neuronas de proyección, de otras interneuronas parvalbúmina positivas, desde el globo pálido externo (Bolam y cols., 2000) y desde las interneuronas colinérgicas (Chang y Kita, 1992).

Interneuronas gabaérgicas que colocan con calretinina

Representan el 0,3% de las interneuronas estriatales. Son de tamaño medio (7 a 20 μm), con muy pocas dendritas y sin espinas. Sus sinapsis son simétricas (inhibidoras). Son infrecuentes en las partes caudales (motoras) del estriado.

No se conoce con certeza su patrón de descarga, pero de manera similar a lo que sucede con las neuronas que expresan parvalbúmina pueden realizar inhibición monosináptica sobre las neuronas de proyección y llegar a bloquearlas (Tepper y Bolam, 2004). En el estriado humano, la mayor parte de las neuronas que se colocan o coexisten con calretinina son una de las poblaciones de interneuronas colinérgicas (Cicchetti y cols., 1998).

Neuronas tirosina hidroxilasa positivas intrínsecas en el estriado

Se describieron neuronas tirosina hidroxilasa (TH) positivas en el estriado de roedores (Tashiro y cols., 1989), de monos (Dubach y cols., 1987) y de seres humanos (Porrit y cols., 2000); el número de estas neuronas aumenta con la degeneración del sistema nigrostriatal (Betarbet y cols., 1997). En los primates, estas neuronas, por sus características (expresan el transportador de dopamina y la enzima ácido glutámico descarboxilasa), parecen derivadas de las interneuronas gabaérgicas (Tande y cols., 2006). Son neuronas que carecen del pigmento lipofuscina y de depósitos de neuromelanina como presentan las mesencefálicas (Herrero y cols., 1993). En el hombre, el tamaño de las neuronas TH positivas varía desde 140 hasta 200 μm^2 y tres a cinco dendritas varicosas, pero un 6% de las neuronas son de gran tamaño, de 210 a 580 μm^2 , con abundantes dendritas espinosas. La frecuencia de distribución es muy variable entre los individuos. La media es de 332 neuronas (con gran desviación estándar), pero se describieron dos cerebros con unas 3.000 neuronas TH positivas (Cosette y cols., 2005). El número de neuronas TH positivas se pierde con la progresión de la enfermedad (Porrit y cols., 2006). Se encontró que en los pacientes añosos con la enfermedad de Parkinson existían seis veces menos neuronas TH positivas que en los controles y un aumento significativo en los cerebros con enfermedad de Huntington (Huot y cols., 2007; Huot y Parent, 2007), por lo que se propone que altas concentraciones de dopamina producen una retroalimentación negativa en la síntesis de TH. El tratamiento con L-dopa hace disminuir el número de neuronas TH positivas en el estriado (Huot y cols., 2008). Es posible que, en condiciones determinadas de necesidad, las interneuronas estriatales puedan volver a expresar TH como expresaban antes del nacimiento (Marin y cols., 2005).

Estriosomas o matriz

Al observar el estriado con una tinción clásica de morfología neuronal (Nissl o tiónina), aparece como una estructura homogénea interrumpida sólo por el paso de fibras corticales a su través. Sin embargo, la llegada de las nuevas técnicas histológicas (tanto de histoquímica con acetilcolinesterasa, como de inmunohistoquímica) en la década de 1970, permitió describir una estructura heterogénea en forma de mosaico en la que se distinguen dos compartimentos diferentes: los estriosomas (o parches) y la matriz (extraestriosomal) (Graybiel y Ragsdale, 1978; Herkenham y Pert, 1981), que se continúa a lo largo de la escala filogenética (Johnston y cols., 1990). Los estriosomas representan del 10 al 20% del volumen del estriado y forman laberintos

tridimensionales de continuidad dentro de una matriz, que corresponde al 80% del estriado y que es rica en acetilcolinesterasa. Los estriosomas, más pobres en acetilcolinesterasa, tienen menor cantidad de tirosina hidroxilasa y más encefalina en el estriado dorsal (Martin y cols., 1991), y muestran una densidad elevada de receptores opiodes de tipo μ y de tipo δ . La mayoría de los estudios de los dos compartimentos estriatales se realizaron, al principio, en roedores y en monos, pero los estudios posteriores efectuados en seres humanos descubrieron una mayor complejidad relacionada con la inmunoreactividad de colinaacetiltransferasa (ChAT) (que se corresponde con las áreas ricas en acetilcolinesterasa, excepto en el núcleo accumbens donde la matriz rica en acetilcolinesterasa es más prominente y se extiende al estriado ventral). Así, se describen tres compartimentos (Holt y cols., 1996): dentro de la matriz se pueden distinguir diferencias de intensidad de acetilcolinesterasa: 1) es mayor la densidad en la parte dorsomedial del caudado y en pequeñas áreas concretas del estriado ventral; 2) la menor intensidad se encuentra en bandas en la parte lateral del estriado tanto dorsal como ventral; 3) la intensidad intermedia se encuentra en el resto del volumen estriatal y ocupa la mayor parte de este (45 a 65%).

El descubrimiento de la compartimentalización estriatal fue de gran importancia, ya que al unir estas técnicas con imágenes de trazadores retrógrados y anterógrados se pudo definir que, funcionalmente, las conexiones aferentes y eferentes de la matriz y de los estriosomas son diferentes (Holt y cols., 1997). Los estriosomas reciben proyecciones de la corteza prefrontal y estructuras afines al sistema límbico desde las capas supragranulares II y III, mientras que la corteza sensitivomotora proyecta preferentemente a la matriz desde las capas infragranulares V y VI (Donoghue y cols., 1986; Gerfen, 1992). Asimismo, esta segregación se refleja en las aferencias dopaminérgicas ya que los estriosomas reciben desde las zonas ventrolaterales (motoras) de la sustancia negra *compacta* (zona $\alpha + \beta$) y la matriz es inervada por neuronas (emocionales-límbicas) desde A10 (área tegmental ventral), desde A8 (área perirrubral y retrorrubral) y desde la parte dorsal de la sustancia negra *compacta* (zona γ) (Jiménez-Castellanos y Graybiel, 1989; Langer y cols., 1991). Además, las proyecciones desde la matriz y desde los estriosomas tienden a una segregación relativa, donde las neuronas que proyectan al globo pálido interno y a la sustancia negra reticulada (origen de la vía directa) están ubicadas en la matriz, y las que proyectan al globo pálido externo y a la sustancia negra *compacta* (origen de la vía indirecta) lo hacen desde los estriosomas (Gimenez-Amaya y Graybiel, 1991). Sin embargo, la distribución real no se puede describir de una forma tan simplista, ya que áreas corticales asociativas y límbicas proyectan a los estriosomas en las zonas dorsales del estriado y a la matriz en el estriado ventral (Ragsdale y Graybiel, 1990). Esto, además, se corresponde con la densidad de inmunoreactividad para encefalina, que es débil en los estriosomas dorsalmente y muy intensa en la matriz ventralmente (Martin y cols., 1991). Así, aunque esta segregación en compartimentos pudiera indicar sistemas independientes relacionando los estriosomas con el sistema sensoriomotor y la matriz con el sistema emocional y ejecutivo, las interconexiones entre estos sistemas son abundantes, tanto por el entrecruzamiento

to de las conexiones como por la arborización de las interneuronas estriatales (como las "escasas" neuronas colinérgicas o las interneuronas con somatostatina o con neuropéptido Y) que interconectan ambos compartimentos (Smith y Parent, 1986), sobre todo en el estriado ventral. A su vez, todos estos neurotransmisores y neuropéptidos estriatales están modulados por la acción de la dopamina mesencefálica (Engber y cols., 1992).

Estriado ventral o estriado dorsal

La segregación funcional del estriado en motor, asociativo-cognitivo y límbico se ha basado en las aferencias corticales (Haber, 2003). Pero esta segregación también se acompaña de cambios en el patrón de presencia de neuropéptidos, de innervación colinérgica, de proteínas que ligan calcio y de distribución de estriosomas (Martin y cols., 1991). El mosaico estriatal en compartimentos no sólo se define con la acetilcolinesterasa, también surge con tinciones de tirosina hidroxilasa (relativo a la innervación dopaminérgica) y de calbindina (proteína que liga calcio). Estos dos marcadores, al igual que la acetilcolinesterasa, se localizan de preferencia y de forma más intensa, en la matriz. La intensidad de la innervación dopaminérgica es similar en todas las zonas del estriado, con independencia de dónde procedan las terminaciones dopaminérgicas (sustancia negra compacta, área tegmental ventral o área perirrubral y retrorrubral). No obstante, la intensidad de la calbindina (una proteína ligadora de calcio) es diferente en el estriado dorsal y en el estriado ventral, definiendo con claridad los territorios asociativos (Francois y cols., 1994b). Las regiones teñidas de forma más intensa con calbindina corresponden al estriado ventral, y a la parte subcomisural del pálido externo y del pálido interno, y las zonas con tinción de calbindina más débil corresponden a los del estriado dorsal y la parte central del globo pálido. Las zonas intermedias entre ambos territorios tienen una densidad también intermedia. Sin embargo, los límites entre las áreas no están bien definidos y hay entrecruzamiento entre ellos, incluso en la parte ventral con áreas adyacentes no estriatales, como el núcleo basal de Meynert y la sustancia innominada (Karachi y cols., 2002).

Señal dopaminérgica

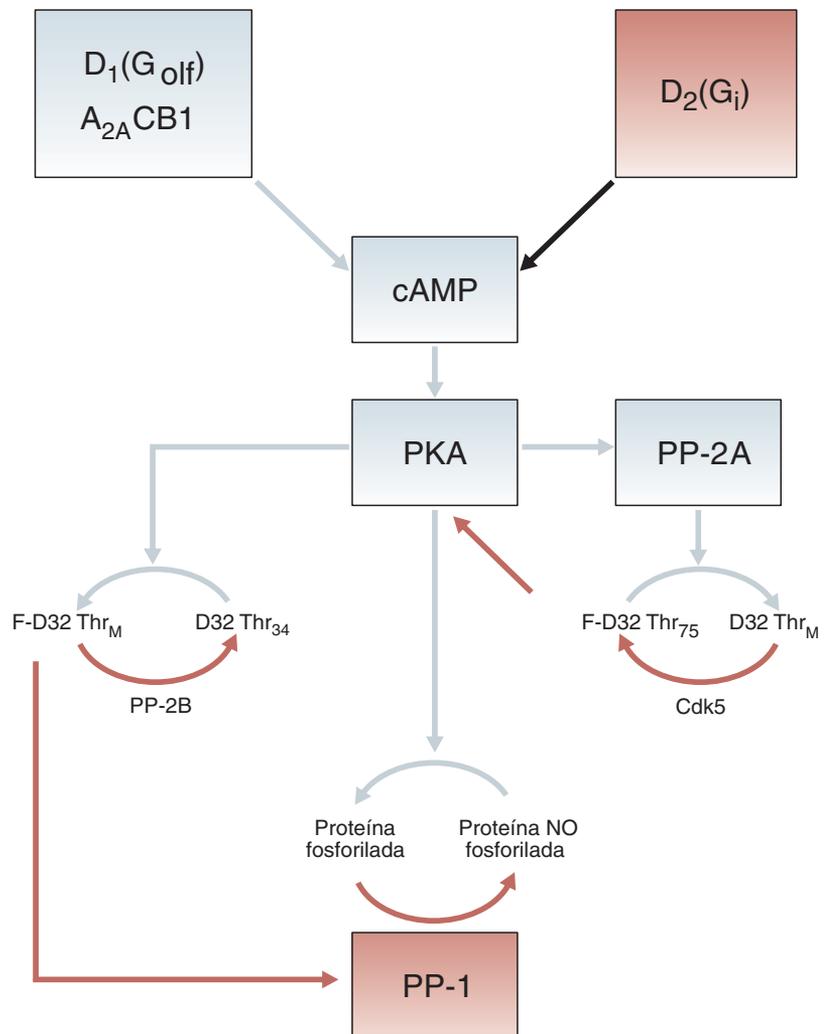
Funcionalmente la activación de los receptores D1 en el estriado estimula la vía directa y la activación de los receptores D2 inhibe las neuronas de la vía indirecta (Gerfen, 1992). Estas acciones se deben a los diferentes efectos de los receptores D1 y D2 sobre el AMP cíclico (AMPC) y la activación de la proteína cinasa A (PKA), que fosforila las proteínas necesarias para el funcionamiento estriatal (factores de transcripción, canales iónicos dependientes del calcio o receptores de neurotransmisores NMDA, AMPA, GABA_A) y las respuestas a corto y largo plazo de las neuronas de proyección (Feinberg y cols., 1998). Esta acción está antagonizada por la PP1 (*protein phosphatase-1*) que desfosforila las proteínas. La activación D1 aumenta la síntesis de AMPc al acoplarse a la proteína G (G_{olf}) y estimular la adenilciclase; la activación D2 al acoplarse a G_i inhibe la adenilciclase y disminuye la síntesis de AMPc (Stoof y Keibian, 1981). La proteína DARPP-32 (*dopamina- and cAMP-regulated*

phosphoprotein), de 32 kDa, actúa como moduladora de la vía AMPc/PKA, ya que según dónde se fosforile inhibe o estimula la acción de la PKA: 1) la activación de receptores D1 la fosforila en Thr34 que inhibe la PP-1 y amplifica los efectos de la PKA; 2) si la fosforila en Thr 75 inhibe por retroalimentación a la propia PKA (véase fig. 1-4). Ésta es una de las vías de acción de los fármacos psicoactivos (Borgkvist y Fisone, 2007). En la vía indirecta, la modulación de la DARPP-32 se debe a la activación de los receptores de adenosina (A_{2A}) que, como la activación de los receptores D1, estimulan su fosforilación en Thr34 (el mismo efecto que al tratar con los antagonistas de los receptores D2) (Svenningsson y cols., 2000) (fig. 1-5).

Distribución de los neuromoduladores

Respecto de la presencia de los neuromoduladores, existe una distribución heterogénea en todo el territorio estriatal. Los dos neuromoduladores más importantes y más estudiados son la sustancia P y la metencefalina. La sustancia P está relacionada con la vía directa, ya que se localiza en las neuronas de origen de esta proyección hacia el globo pálido interno y la sustancia negra reticulada, y su síntesis disminuye en situaciones de parkinsonismo (Herrero y cols., 1995; Levy y cols., 1995). La encefalina se localiza en las neuronas de origen de la vía indirecta que proyectan al globo pálido externo y a la sustancia negra compacta, y su síntesis aumenta en situaciones de parkinsonismo (Herrero y cols., 1995; Levy y cols., 1995). En el estriado dorsal, ambos neuropéptidos se distribuyen de forma intensa en los estriosomas; sin embargo, en la matriz la presencia de encefalina es muy densa y la de la sustancia P es escasa. Además, los estriosomas con más alta densidad de sustancia P y encefalina tienen menor densidad de terminaciones dopaminérgicas y de calbindina. Asimismo, las diferencias entre el caudado y el putamen (territorios asociativo-cognitivo y sensoriomotor, respectivamente) se basan en que la distribución de los estriosomas es más abundante en el caudado que en el putamen, donde prácticamente todo es matriz. Por lo tanto, en el territorio motor la relación encefalina/sustancia P es positiva a favor de la encefalina (neuronas de origen de la vía indirecta). En cuanto al estriado ventral (accumbens y zonas ventrales del caudado y el putamen), los estriosomas con menor densidad de sustancia P y de encefalina están rodeados de matriz con alta densidad de neuronas de proyección que contienen, segregadamente, dichos neuromoduladores. Y estas zonas con menor densidad de sustancia P y de encefalina coinciden con aquellas con menos innervación dopaminérgica. Pero el estriado ventral (en comparación con el estriado dorsal) tiene características específicas, como puede ser la presencia abundante de neurotensina y de somatostatina, respecto de su densidad en el estriado dorsal. En el estriado ventral, la somatostatina tiene una distribución homogénea, pero la neurotensina tiene una distribución parcheada donde su más alta densidad coincide con las áreas menos intensas en sustancia P y en encefalina, y con menor cantidad de terminaciones dopaminérgicas (Martin y cols., 1993). Este tridecapéptido, neurotensina, se localiza en las neuronas dopaminérgicas de origen de la vía mesocorticolímbica (área tegmental ventral) (Bayer y cols., 1991), con lo que tendría un papel determinante en

Fig. 1-5. Representación esquemática de la regulación de la actividad de las neuronas de proyección estriatal por los receptores dopaminérgicos, el receptor de adenosina y la DARPP-32. En verde, facilitan la actividad neuronal; en rojo, la inhiben. AMPc: AMP cíclico; A_{2A}: receptores de adenosina; CB1: receptor canabinoide; Cdk-5: cinasa dependiente k-5; D₁: receptores dopaminérgicos D1; D₂: receptores dopaminérgicos D2; G_i: subunidad "i" de la proteína G; G_{olf}: subunidad "alfa, olf" de la proteína G; PKA: proteincinasa A; D32: DARPP-32; PP1: proteinfosfatasa 1; PP2A: proteinfosfatasa 2A; PP2B: proteinfosfatasa 2B. (Modificada de Fisone y cols., 2007.)



la transmisión dopaminérgica en la vía al estriado ventral, no sólo en las terminaciones presinápticas sino también a nivel postsináptico, en las terminaciones glutamatérgicas (Pickel y cols., 2001). Por este motivo, se sugirió que tendría un papel en la esquizofrenia (Caceda y cols., 2006), ya que activaría indirectamente las neuronas de origen de la vía indirecta aumentando su actividad a través de los receptores dopaminérgicos D2, así como por estímulo glutamatérgico (Tanganelli y cols., 1994) y esta proyección gabaérgica al área tegmental ventral disminuiría la liberación de dopamina en la vía mesolímbica (Ferraro y cols., 2007). Sin embargo, la actividad de la neurotensina en el estriado dorsal no inhibe la liberación de dopamina porque sus receptores están ubicados presinápticamente en las terminaciones dopaminérgicas, y al activarlos aumenta la neurotransmisión dopaminérgica estriatal (Li y cols., 1995).

Interacción de las aferencias glutamatérgicas y dopaminérgicas: las tríadas

El estriado recibe masivas proyecciones corticales desde áreas motoras, sensitivas, asociativas, cognitivas y límbicas. En las sinapsis corticoestriatales se han demostrado fenó-

menos de potenciación (LTP) y depresión a largo plazo (LTD, *long term depression*) en las neuronas estriatales de proyección, que determinan su actividad y definen el equilibrio necesario para la plasticidad que controla las diferentes funciones de los ganglios basales (Calabresi y cols., 1996). El potencial de membrana de las neuronas de proyección fluctúa entre un estado de hiperpolarización (estado de reposo) y un estado de despolarización de actividad. LTP depende esencialmente de los receptores NMDA que aumentan el calcio intracelular (Calabresi y cols., 1996). Pero la respuesta de las neuronas de proyección no sólo depende de las proyecciones corticoestriatales, también reciben proyecciones talamoestriatales, dopaminérgicas y serotoninérgicas, además de las proyecciones de las interneuronas locales (Smith y Bolam, 1990), ya que la despolarización depende de la actividad sincrónica de diferentes aferencias corticales (Stern y cols., 1998).

La invasión glutamatérgica no sólo es importante por ser la aferencia más densa sino además porque regula la liberación de dopamina (directamente o a través de interneuronas colinérgicas o nitrérgicas) (Cheramy y cols., 1986; Calabresi y cols., 2007), y con la integridad de una nueva proteína transmembrana localizada en las terminaciones corticoestriadas que regulan la endocitosis, el calcio

(Negyessy y cols., 2008). Todas estas interrelaciones definen la actividad de las neuronas de proyección estriatales. Respecto de las terminaciones glutamatérgicas, las aferencias más abundantes al estriado provienen de la corteza cerebral (Graybiel 1990) y de los núcleos talámicos intralaminares (Herkenham y Pert, 1981). La segregación de estas proyecciones excitadoras ha sido definida (Dubé y cols., 1988). El 84% de las terminaciones talamoestriadas (receptor vesicular de glutamato 2, VGluT2) son más densas y mayores en los estriosomas, y acaban en las espinas dendríticas (las que llegan a la matriz lo hacen en el asta de la dendrita; Raju y cols., 2006). Sorprendentemente, las terminaciones corticoestriatales (receptor vesicular de glutamato 1, VGluT1) son homogéneas en ambos compartimentos (Fujiyama y cols., 2006; Young y cols., 1990) y aumentan tanto en la matriz como en los estriosomas en el parkinsonismo (Raju y cols., 2008). Sin embargo, estudios más finos que analizaron la distribución de otros tipos de receptores glutamatérgicos (AMPA, NMDA o metabotrópicos) definen que las diferentes subunidades presentan segregación. Los receptores ionotrópicos AMPA (GluR1, GluR2/3 y GluR4) se localizan en las espinas dendríticas de las neuronas espinosas de tamaño mediano (de proyección) y en las interneuronas colinérgicas y nitrérgicas (Tallaksen-Greene y cols., 1998). GluR1 es más abundante que GluR 2/3 en el accumbens y en los estriosomas del caudado, correspondiendo con zonas ricas en sustancia P y pobres en calbindina. Asimismo, las sinapsis corticoestriatales y talamoestriatales tienen diferente composición de receptores glutamatérgicos. La relación NMDA/AMPA es significativamente mayor en las corticoestriatales (tanto en las neuronas de origen de la vía directa como indirecta), lo que les permite promover una despolarización dendrítica más prolongada y ser más eficaces en la potenciación a largo plazo (Ding y cols., 2008). La participación de las interneuronas colinérgicas y nitrérgicas es esencial. Ambas son ricas en GLuR4 (Martin y cols., 1993), en receptores NMDA (GluR5/6/7) y en receptores glutamatérgicos metabotrópicos (Gubellini y cols., 2004). Los del grupo I (mGluR1 y 5) se han relacionado con LTD al aumentar los niveles de calcio intracelular por la modulación de PKC e IP3 (Fagni y cols., 2000), pero también son importantes para la LTP (aunque sea mediada por neuronas colinérgicas y receptores NMDA) (Gubellini y cols., 2003; Bonsi y cols., 2005). Los potenciales de acción se propagan en las dendritas de las neuronas de proyección cuando la actividad glutamatérgica se mantiene en el tiempo y así consigue aumentos decisivos en la concentración intracelular de calcio. Para que la transmisión en una sinapsis sea eficaz se necesita que el tiempo y el orden de activaciones excitatorias presinápticas y de potenciales de acción postsinápticas estén coordinados (Jacob y cols., 2007; Markram y cols., 1997), y que los niveles de calcio en las dendritas postsinápticas sean elevados (Nevian y Sackman, 2006). Las neuronas de proyección estriatales tienen el máximo nivel de calcio cuando la excitación glutamatérgica es seguida de un potencial de acción que se propaga a las dendritas (Carter y Sabatini, 2004). Se necesita una coordinación en el tiempo: la potenciación a largo plazo se induce cuando los potenciales de acción siguen a los potenciales postsinápticos excitadores evocados en las activaciones corticales, y la depresión a largo plazo, cuando

los potenciales de acción preceden a los potenciales postsinápticos excitadores evocados en las activaciones corticales. Para que ambas señales sean eficaces necesitan la señal "reforzadora" de la vía dopaminérgica D1/D5. Son sobre todo decisivos los receptores D1, ya que aunque los receptores D2 actúan al comienzo de la potenciación, no son esenciales: tienen influencia inhibitoria inicial en la potenciación a largo plazo, e influencia facilitadora inicial en la depresión a largo plazo, pero ninguna es determinante (Pawlak y Kerr, 2008). Sin embargo, y de forma sorprendente, el papel de la dopamina parece disminuir su importancia en el tiempo con el entrenamiento (Wickens y cols., 2007).

Las proyecciones dopaminérgicas invaden topográficamente todo el estriado y forman sinapsis con una densidad de 1 en cada 10 a 20 μm^3 (Arbuthnot y Wickens, 2007), pero tanto los receptores dopaminérgicos como el transportador sináptico de dopamina se ubican extrasinápticamente (Pickel, 2000), por lo que la transmisión de volumen puede ser uno de los mecanismos utilizados por la dopamina intraestriatal (Cragg y Rice, 2004). La lenta recaptura de dopamina hace que invada un espacio de unos 12 mm, lo que consigue una concentración de dopamina en el rango de 10 nM (Gonon, 1997; Herrera-Martchitz y cols., 1996), que sólo puede activar los receptores D2 (que tienen más alta afinidad que los receptores D1) (Richfield y cols., 1989). La activación fásica de los receptores D1/D5 se obtiene con mayores concentraciones de dopamina por estimulación de las conexiones corticoestriatales (Onn y cols., 2002). Las descargas dopaminérgicas fásicas (de concentraciones de 150 a 400 nM) tienen latencias de 50-11 ms, con una duración de menos de 200 ms, y están muy localizadas temporalmente (500 a 600 ms) y espacialmente (4 a 10 mm), en coincidencia con las varicosidades axonales. Son las "ondas estriatales dopaminérgicas", las cuales coinciden con las descargas de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (Schultz, 2002; 2007) que se extinguen por recaptura (Gonon, 1997). La modulación obtenida por la transmisión dopaminérgica tiene gran eficacia y es esencial para el aprendizaje y la memoria de trabajo (Tecuapetla y cols., 2007).

Las terminaciones dopaminérgicas que ocupan el estriado tienen una relación intrínseca con las neuronas estriatales de proyección y forman terminaciones axosomáticas, axodendríticas (zona proximal de la dendrita) y axoespinosas (en la parte distal de las dendritas, en el cuello de las terminaciones glutamatérgicas). Una gran proporción de espinas reciben contactos sinápticos (varicosidades) glutamatérgicos y dopaminérgicos, y forman el microcircuito estriatal o tríada (Freund y cols., 1984; Goldman-Rakic y cols., 1989; Smith y cols., 2004). Los receptores dopaminérgicos (D1 y D2) se ubican postsinápticamente en los cuellos de las espinas dendríticas de las neuronas de proyección, al lado de las sinapsis glutamatérgicas (Bolam y cols., 2000), y en las interneuronas estriatales, y presinápticamente, en los axones dopaminérgicos (Sesack y cols., 1994; Surmeier y cols., 2007). Los receptores dopaminérgicos D2 predominan en los estriosomas (Joyce y cols., 1986) y en las regiones dorsolaterales del estriado (Smith y cols., 2001). Los receptores dopaminérgicos D1 (Besson y cols., 1988), al igual que los receptores muscarínicos (Nastuk y Graybiel,

1988) y los receptores opiáceos μ (Gerfen y cols., 1987), predominan en la matriz. La activación dopaminérgica de los receptores D1 o D2 en las tríadas modula la transmisión glutamatérgica selectivamente, tanto la segregación dorsoventral y lateromedial, como entre los estriomas y la matriz. Estas diferencias regionales de los receptores dopaminérgicos coinciden con diferencias regionales en la plasticidad sináptica corticostriatal: una tendencia a la potenciación (LTP) en las regiones ventromediales y una tendencia a la depresión (LTD) en las regiones dorsolaterales del estriado (Partridge y cols., 2000). Se cree que la mayor densidad de receptores dopaminérgicos D2 en las partes laterales del estriado, sobre todo en los estriomas, inhibe la liberación de GABA con el concurso de receptores NMDA y GABA_A (Smith y cols., 2001) y GABA_B (Nisembaum y cols., 1993). Pero, además, el concurso de las interneuronas puede modificar la actividad final de las neuronas de proyección. Las interneuronas más implicadas en la interacción corticostriatal son las colinérgicas y las nitrérgicas. Ambos tipos de interneuronas reciben directamente aferencias corticales e influyen en la actividad de las neuronas de proyección, pero de forma antagónica: las interneuronas colinérgicas potencian la LTP y las de óxido nítrico potencian la LTD.

Los ganglios basales están en una situación clave para controlar y seleccionar la acción deseada en cada momento, inhibiendo eficazmente las demás, a fin de que no interfieran en la función. Estas funciones no se limitan al movimiento sino al aprendizaje y a la conducta asociativa y emocional. Para ello, cuenta no sólo con aferencias glutamatérgicas y dopaminérgicas, sino también con un sistema de conexiones de control de interneuronas y de neuronas de proyección, dentro de un engranaje neuroquímico de transmisores, neuromoduladores, enzimas, receptores, transportadores, sin olvidar la transmisión de volumen, que le permiten la actividad oscilatoria equilibrada dinámicamente. Con ello se consigue la plasticidad sináptica necesaria basada en el espacio y en el tiempo, siempre de acuerdo con el contexto y la actualización de la información en cada momento y en cada uno de los subsistemas que los componen. La sincronización cortical con las aferencias dopaminérgicas y con la actividad de las interneuronas estriales es la base de la plasticidad con el equilibrio de la depresión y de la potenciación a largo plazo (Mahon y cols., 2004). El desequilibrio del sistema hace surgir las diferentes patologías motoras, cognitivas, conductuales, neuropsiquiátricas, emocionales y aquellas relacionadas con la impulsividad, la motivación o las adicciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989;12:366-75.
- Albouy G, Sterpenich V, Baeteau E, Vandewalle G, Desseilles M, Dang-Wu T, Darsaud A, Ruby P, Luppi PH, Degueldre C, Peigneux P, Luxen A, Maquet P. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*. 2008;58:261-272.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-81.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-271.
- Andersson M, Usiello A, Borgkvist A, Pozzi L, Dominguez C, Fienberg AA, Svenningsson P, Fredholm BB, Borrelli E, Greengard P, Fisone G. Cannabinoid action depends on phosphorylation of dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa at the protein kinase A site in striatal projection neurons. *J Neurosci*. 2005;25:8432-8438.
- Apicella P. Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci* 2007;30:299-306.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J Neurophysiol* 1995;73:1234-1252.
- Arbuthnott GW, Wickens J. Space, time and dopamine. *Trends Neurosci* 2007;30:62-69.
- Aubry JM, Lundstrom K, Kawashima E, Ayala G, Shulz P, Bartanustz V, Kiss JZ. NK1 receptor expression by cholinergic interneurons in human striatum. *Neuroreport* 1994;15:1597-1600.
- Aznavour N, Mechawar N, Watkins KC, Descarries L. Fine structural features of the acetylcholine innervation in the developing neostriatum of rat. *J Comp Neurol* 2003;460: 280-291.
- Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. *J Neurosci*. 2004;24:9541-9552.
- Bayer VE, Towle AC, Pickel VM. Ultrastructural localization of neurotensin-like immunoreactivity within dense core vesicles in perikarya, but not terminals, colocalizing tyrosine hydroxylase in the rat ventral tegmental area. *J Comp Neurol*. 1991;311:179-196.
- Beltramo M, de Fonseca FR, Navarro M, Calignano A, Gorriti MA, Grammatikopoulos G, Sadile AG, Giuffrida A, Piomelli D. Reversal of dopamine D(2) receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *J Neurosci* 2000;20:3401-3407.
- Bennet BD, Bolam JP. Localization of calcium binding proteins in the neostriatum. In: Percheron G (ed.). *The Basal Ganglia IV*. Plenum Press. New York. 1994. Pp. 21-34.
- Besson MJ, Graybiel Am, Nastuk MA. [3H]SCH 23390 binding to D1 dopamine receptors in the basal ganglia of the cat and primate: delineation of striosomal compartments and pallidal and nigral subdivisions. *Neuroscience* 1988;26:101-119.
- Betarbet R, Turner R, Chockkan V, DeLong MR, Allers KA, Walters J, Levey AI, Greenamyre JT. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *J Neurosci*. 1997;17:6761-6768.
- Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci*. 2003; 26:215-221.
- Bolam JP, Bennett BD. Microcircuitry of the neostriatum. In: *Molecular and cellular mechanisms of neostriatal function*. Ed: Ariano MA, Surmeier DJ. Austin. RG Landes Company. 1995;1-20.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PAC, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 2000;196:527-542.
- Bonsi P, Cuomo D, De Persis C, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P, Pisani A. Modulatory action of metabotropic glutamate receptor (mGluR) 5 on mGluR1 function in striatal cholinergic interneurons. *Neuropharmacology* 2005;49:104-113.
- Bonsi P, Cuomo D, Picconi B, Sciamanna G, Tschertner A, Tolu M, Bernardi G, Calabresi P, Pisani A. Striatal metabotropic glutamate receptors as a target for pharmacotherapy in Parkinson's disease. *Amino Acids*. 2007;32: 189-195.
- Borgkvist A, Fisone G. Psychoactive drugs and regulation of the cAMP/PKA/DARPP-32 cascade in striatal medium spiny neurons. *Neurosci Biobehavior Rev* 2007;31:79-88.
- Borgkvist A, Marcellino D, Fuxe K, Greengard P, Fisone G. Regulation of DARPP-32 phosphorylation by 9-tetrahydrocannabinol. *Neuropharmacol* 2008;54:31-35.
- Brocki K, Fan J, Fossella J. Placing neuroanatomical models of executive function in a developmental context: imaging and imaging- genetic strategies. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1129:246-255.
- Caceda R, Kinkead B, Nemeroff CB. Neurotensin: role in psychiatric and neurological diseases. *Peptides*. 2006;27:2385-2404.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. The corticostriatal projection: from synaptic to basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1996;19:19-24.
- Calabresi P, Centone D, Gubellini P, Bernardi G. Activation of M1-like muscarinic receptors is required for the induction of corticostriatal LTP. *Neuropharmacology* 1999a;38:323-326.
- Calabresi P, Gubellini P, Centone D, Sancesario G, Morello M, Giorgi A, Pisani A, Bernardi G. A critical role of the nitric oxide /cGMP pathway

- in corticostriatal long-term depression. *J Neurosci* 1999b; 19:2489-2499.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G. Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci* 2000;23:120-126.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007;30:211-219.
- Carter AG, Sabatini BL. State-dependent calcium signaling in dendritic spines of striatal medium spiny neurons. *Neuron* 2004;44:483-493.
- Centonze D, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain Res Rev* 1999;31:1-5.
- Chang HT, Kita H. Interneurons in the rat striatum: relationships between parvalbumin neurons and cholinergic neurons. *Brain Res*. 1992; 574:307-311.
- Cheramy A, Roma R, Godehu G, Baruch P, Glowinski J. In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus. II. Facilitatory or inhibitory influence of L-glutamate. *Neuroscience* 1986; 19:1081-1090.
- Cicchetti F, Beach TG. Parent A. Chemical phenotype of calretinin interneurons in the human striatum. *Synapse* 1998;30:284-297.
- Cicchetti F, Prensa L, Wu Y, Parent A. Chemical anatomy of striatal interneurons in normal individuals and in patients with Huntington's disease. *Brain Res Rev* 2000;34:80-101.
- Ciliax BJ, Nash N, Heilman C, Sunahara R, Hartney A, Tiberu M, Rye DB, Caron MG, Niznik HB, Levey A. Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. *Synapse*. 2000;37:125-145.
- Cossette M, Lecomte F, Parent A. Morphology and distribution of dopaminergic neurons intrinsic to the human striatum. *J Chem Neuroanat*. 2005;29:1-11.
- Cragg SJ. Meaningful silences: how dopamine listens to the Ach pause. *Trends Neurosci* 2006;29:125-131.
- Cragg SJ, Rice ME. Dancing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci* 2004;27:270-277.
- Dahlin E, Neely AS, Larsson A, Backman L, Nyberg L. Transfer of learning after updating training mediated by the striatum. *Science*. 2008;320:1510-1512.
- Dani JA, Zhou FM. Selective dopamine filter of glutamate striatal afferents. *Neuron*. 2004;42: 522-524.
- Degos B, Deniau JM, Le Cam J, Mailly P, Maurice N. Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *Eur J Neurosci*. 2008;27:2599-2610.
- Deniau JM, Mailly P, Maurice N, Charpier S. The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. *Prog Brain Res* 2007;160:151-172.
- Descarries L, Mechawar N. Ultrastructural evidence for diffuse transmission by monoamine and acetylcholine neurons of the central nervous system. *Prog Brain Res* 2000;125:27-47.
- Diaz J, Pilon C, Le Foll B, Gross C, Thiller A, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *J Neurosci*. 2000;20:8677-8684.
- DiFiglia M, Pasik P, Pasik T. A Golgi study of neuronal types in the neostriatum in monkeys. *Brain Res* 1976;114:245-256.
- Ding J, Peterson JD, Surmeier DJ. Corticostriatal and thalamostriatal synapses have distinctive properties. *J Neurosci* 2008;28:6483-6492.
- Donahue CH, Seo H. Attaching values to actions: action and outcome encoding in the primate caudate nucleus. *J Neurosci*. 2008;28:4579-4580.
- Doupe AJ, Perkel DJ, Reiner A, Stern EA. Birdbrains could teach basal ganglia research a new song. *Trends Neurosci* 2005;28:353-363.
- Dubach M, Schmidt R, Kunkel D, Bowden DM, Martin R, German DC. Primate neostriatal neurons containing tyrosine hydroxylase: immunohistochemical evidence. *Neurosci Lett* 1987;75:205-210.
- Dubé L, Smith AD, Bolam JP. Identification of synaptic terminals of thalamic or cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *J Comp Neurol* 1988;267:455-471.
- Dumartin B, Caille I, Gonon F, Bloch B. Internalization of D1 dopamine receptor in striatal neurons in vivo as evidence of activation by dopamine agonists. *J Neurosci*. 1998;18:1650-1661.
- Engber TM, Boldry RC, Kuo S, Chase TN. Dopaminergic modulation of striatal neuropeptides: differential effects of D1 and D2 receptor stimulation on somatostatin, neuropeptide Y, neurotensin, dynorphin and enkephalin. *Brain Res*. 1992;581:261-268.
- Exley R, Cragg SJ. Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br J Pharmacol* 2007;153:5283-5297.
- Fagni L, Chavis P, Ango F, Bockaert J. Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca²⁺ stores and ion channels in neurons. *Trends Neurosci* 2000;23:80-88.
- Ferre S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P, Fuxe K. Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1997;20:482-487.
- Ferre S, Karcz-Kubicha M, Hope BT, Popoli P, Burgueño J, Gutierrez MA, Casado V, Fuxe K, Goldberg SR, Lluís C, Franco R, Ciruela F. Synergistic interaction between adenosine A2A and glutamate mGlu5 receptors: implications for striatal neuronal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11940-11945.
- Ferraro L, Maria C, Tomasini MC, Fuxe K, Agnati LF, Mazza R, Tanganelli S, Antonelli T. Mesolimbic dopamine and cortico-accumbens glutamate afferents as major targets for the regulation of the ventral striato-pallidal GABA pathways by neurotensin peptides. *Brain Res Rev* 2007;55: 144-154.
- Fienberg AA, Hiroi N, Mermelstein PG, Song W, Snyder GL, Nishi A, Cheramy A, O'Callaghan JP, Miller DB, Cole DG, Corbett R, Haile CN, Cooper DC, Onn SP, Grace AA, Ouimet CC, White FJ, Hyman SE, Surmeier DJ, Girault J, Nestler EJ, Greengard P. DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. *Science* 1998;281:838-842.
- Fisone G, Hakansson K, Borgkvist A, Santini E. Signaling in the basal ganglia: postsynaptic and presynaptic mechanisms. *Physiol Behav* 2007;92:8-14.
- Flaherty AW, Graybiel AM. Output architecture of the primate putamen. *J Neurosci*. 1993;13:3222-3237.
- Franco R, Lluís C, Canela EI, Mallol J, Agnati L, Casado V, Ciruela F, Ferre S, Fuxe K. Receptor-receptor interactions involving adenosine A1 or dopamine D1 receptors and accessory proteins. *J Neural Transm* 2007;114:93-104.
- Francois C, Percheron G, Yelnik J. Localization of nigrostriatal, nigrothalamic and nigroreticular neurons in ventricular coordinates in macaques. *Neuroscience* 1984;13:61-76.
- Francois C, Yelnik J, Percheron G, Fenelon G. Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Exp Brain Res*. 1994a;102:305-318.
- Francois C, Yelnik J, Percheron G, Tande D. Calbindin D-28k as a marker for the associative cortical territory of the striatum in macaque. *Brain Res* 1994b;633:331-336.
- Freund TF, Powell JE, Smith AD. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 1984;13:1189-1215.
- Fujiyama F, Unzai T, Nakamura K, Nomura S, Kaneko T. Difference in organization of corticostriatal and thalamostriatal synapses between patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Eur J Neurosci* 2006;24:2813-2824.
- Furuta T, Kaneko T. Third pathway in the cortico-basal ganglia loop: neurokinin B-producing striatal neurons modulate cortical activity via striato-innominato-cortical projection. *Neurosci Res* 2006;54:1-10.
- Fuxe K, Strömberg I, Popoli P, Rimondini-Giorgini R, Torvinen M, Ogren SO, Franco R, Agnati LF, Ferré S. Adenosine receptors and Parkinson's disease. Relevance of antagonistic adenosine and dopamine receptor interactions in the striatum. *Adv Neurol*. 2001;86:345-353.
- Gerdeman GL, Lovinger DM. Emerging roles for endocannabinoids in long-term synaptic plasticity. *Br J Pharmacol*. 2003;140:781-789.
- Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Ann Rev Neurosci* 1992;15:285-320.
- Gerfen CR, Baimbridge KG, Miller JJ. The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:8780-8784.
- Gerfen CR, Herhenham M, Thibault J. The neostriatal mosaic. II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J Neurosci* 1987;7:3915-3934.
- Giménez-Amaya JM, Graybiel AM. Modular organization of projection neurons in the matrix compartment of the primate striatum. *J Neurosci*. 1991;11:779-791.

- Goldman-Rakic PS, Leranth C, Williams SM, Mons N, Geffard M. Dopamine synaptic complex with pyramidal neurons in primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:9015-9019.
- Gonon F. Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 1997;17:5972-5978.
- Grady SR, Salminen O, Laverty DC, Whiteaker P, McIntosh JM, Collins AC, Marks MJ. The subtypes of nicotine acetylcholine receptors on dopamine terminals of mouse striatum. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1235-1246.
- Gras C, Amilhon B, Lepicard EM, Poirel O, Vinatier J, Herbin M, Dumas S, Tzavara ET, Wade MR, Nomikos GG, Hanoun N, Saurini F, Kemel ML, Gasnier B, Giros B, El Mestikawy S. The vesicular glutamate transporter VGLut3 synergizes striatal acetylcholine tone. *Nature Neuroscience* 2008;11:292-300.
- Graveland GA, DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res*. 1985;327:307-311.
- Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990;13:244-254.
- Graybiel AM. Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. *Parkinsonism Rel Disord* 2004;10:293-296.
- Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:638-644.
- Graybiel AM. Habits, rituals and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:359-387.
- Graybiel AM, Ragsdale CW Jr. Histochemically distinct compartments in the striatum of human monkey, and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5723-5726.
- Graybiel Am, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*. 1994;265:1826-1831.
- Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plasticity* 2003;10:107-120.
- Gubellini P, Saule E, Centonze D, Costa C, Tropepi D, Bernardi G, Conquet F, Callabresi P. Corticostriatal LTP requires combined mGluR1 and mGluR5 activations. *Neuropharmacology* 2003;44:8-16.
- Gubellini P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Callabresi P. Metabotropic glutamate receptors and striatal synaptic plasticity: implications for neurological diseases. *Prog Neurobiol* 2004;74:271-300.
- Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*. 2003;26:317-330.
- Hare TA, O'Doherty J, Camerer CF, Schultz W, Rangel A. Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *J Neurosci*. 2008;28:5623-5630.
- Hauber W. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog Neurobiol* 1998;56:507-540.
- Herkenham M, Pert CB. Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature* 1981;291:415-418.
- Herrera-Marschitz M, You ZB, Gojny M, Meana JJ, Silveira R, Godukhin OV, Chen Y, Espinoza S, Petterson E, Lloidl CF, Lubec G, Anderson K, Nylander I, Terenius L, Ungersted U. On the origin of extracellular glutamate levels monitored in the basal ganglia of the rat in vivo microdialysis. *J Neurochem* 1996;66:1726-1735.
- Herrero MT, Augood SJ, Hirsch EC, Javoy-Agud F, Luquin MR, Agud Y, Obeso JA, Mesón PC. Effects of L-DOPA on preproenkephalin and preprotachykinin gene expression in the MPTP-treated monkey striatum. *Neuroscience*. 1995;68:1189-1198.
- Herrero MT, Hirsch EC, Kastner AM, Ruberg M, Luquin MR, Laguna J, Javoy-Agud F, Obeso JA, Agud Y. Does neuromelanin contribute to the vulnerability of catecholaminergic neurons in monkeys intoxicated with MPTP? *Neuroscience*. 1993;56:499-511.
- Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*. 2002;18:386-404.
- Holt DJ, Graybiel AM, Saper CB. Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol* 1997;384:1-25.
- Holt DJ, Hersch LB, Saper CB. Cholinergic innervations of the human striatum: a three-compartment model. *Neuroscience* 1996;74:67-87.
- Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia- normal and in Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat* 2001;22:3-12.
- Huot P, Levesque M, Parent A. The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Brain* 2007; 130:222-232.
- Huot P, Levesque M, Morissette M, Calon F, Dridi M, Di Paolo T, Parent A. L-Dopa treatment abolishes the numerical increase in striatal dopaminergic neurons in parkinsonian monkeys. *J Chem Neuroanat* 2008; 35:77-84.
- Huot P, Parent A. Dopaminergic neurons intrinsic to the striatum. *J Neurochem* 2007;101:1441-1447.
- Jacob V, Brasier DJ, Erchova I, Feldman D, Chulz DE. Spike timing-dependent synaptic depression in the in vivo barrel cortex of the rat. *J Neurosci* 2007;27:1271-1284.
- Jiménez-Castellanos J, Graybiel AM. Compartmental origins of striatal efferent projections in the cat. *Neuroscience*. 1989;32:297-321.
- Johnston JG, Gerfen CR, Haber SN, Van der Kooy D. Mechanism of striatal pattern formation: conservation of mammalian compartmentalization. *Dev Brain Res* 1990;57:93-102.
- Jones EG, Coulter JD, Burton H, Porter R. Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol* 1977;173:53-80.
- Joyce JN, Sapp DW, Marshall JF. Human striatal dopamine receptors are organised in compartments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8002-8006.
- Kanda T, Jackson MJ, Smith LA, Pearce RK, Nakamura J, Kase H, Kuwana Y, Jenner P. Adenosine A2a antagonist: a novel antiparkinsonian agent that does not provoke dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 1998;43:507-513.
- Karachi C, Francois C, Parain K, Bardin E, Tande D, Hirsch EC, Yelnik J. Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol* 2002;450:122-134.
- Kawaguchi Y. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci* 1993;13:4908-4923.
- Kawaguchi Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res* 1997;27:1-8.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 1995;18:527-535.
- Kemel ML, Perez S, Beaujouan JC, Jabourian M, Soubrie P, Glowinski J. The new neurokinin 1-sensitive receptor mediates the facilitation by endogenous tachykinins of the NMDA-evoked release of acetylcholine after suppression of dopaminergic transmission in the matrix of the rat striatum. *J Neurochem*. 2003;87:487-496.
- Kita H. GABAergic circuits of the striatum. *Prog Brain Res*. 1993;99:51-72.
- Köles L, Wirkner K, Illes P. Modulation of ionotropic glutamate receptor channels. *Neurochem Res*. 2001;26:925-932.
- Koos T, Tepper JM. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 1999;2:467-472.
- Kubota Y, Inagaki S, Shimada S, Kito S, Eckenstein F, Tohyama M. Neostriatal cholinergic neurons receive direct inputs from dopaminergic axons. *Brain Res* 1987;413:179-184.
- Kubota Y, Kawaguchi Y. Dependence of GABAergic synaptic areas on the interneuron type and target size. *J Neurosci* 2000;20:375-386.
- Kumer SC, Vrana KE. Intracellular regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J Neurochem* 1996;67:443-462.
- Lacey CJ, Boyes J, Gerlach O, Chen L, Magill PJ, Bolam JP. GABA-B receptors at glutamatergic synapses in the rat striatum. *Neuroscience* 2005;136:1083-1095.
- Langer LF, Jiménez-Castellanos J, Graybiel AM. The substantia nigra and its relations with the striatum in the monkey. *Prog Brain Res*. 1991; 87:81-99.
- Lapper SR, Bolam JP. Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 1992;51:533-545.
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petit F, Aubert JF, Beslot F, Böhme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401-404.
- Lee SP, SoCH, Rashid AJ, Varghese G, Cheng R, Lanca AJ, O'Dowd BF, George SR. Dopamine D1 and D2 receptor Co-activation generates a novel phospholipase C-mediated calcium signal. *J Biol Chem*. 2004;279:35671-35678.
- Levesque M, Bedard A, Cossette M, Parent A. Novel aspects of the chemical anatomy of the striatum and its efferent projections. *J Chem Neuroanat* 2003;26:271-281.

- Levy R, Vila M, Herrero MT, Faucheux B, Agid Y, Hirsch EC. Striatal expression of substance P and methionin-enkephalin in genes in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1995;199:220-224.
- Levy R, Hazrati JN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Fegre J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience*. 1997;76:335-343.
- Leyden J, Kleinig T. The role of the basal ganglia in data processing. *Med Hypotheses* 2008;71:61-64.
- Li XM, Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Hasselrot U, Ungerstedt U, Fuxe K. Neurotensin peptides antagonistically regulate postsynaptic dopamine D2 receptors in rat nucleus accumbens: a receptor binding and microdialysis study. *J Neural Transm* 1995;102:125-137.
- Lindgren N, Xu ZQD, Herrera-Marschitz M, Haycock J, Hokfeldt T, Fisone G. Dopamine D₂ receptors regulate tyrosine hydroxylase activity and phosphorylation at Ser40 in rat striatum. *Eur J Neurosci* 2001;13:773-778.
- Lindgren N, Usiello A, Gojny M, Haycock JW, Erbs E, Greengard P, Hokfeldt T, Borrelli E, Fisone G. Distinct roles of dopamine D_{2s} y D_{2L} receptor isoforms in the regulation of protein phosphorylation at presynaptic and postsynaptic sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4305-4309.
- Mahon S, Deniau JM, Charpier S. Corticostriatal plasticity: life after the depression. *Trends Neurosci* 2004;27:460-467.
- Mallet N, le Moine C, Charpier S, Gonon F. Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 2005;25:3857-3869.
- Manzoni O, Prezeau L, Marin P, Deshager S, Bockaert J, Fagni L. Nitric oxide-induced blockade of NMDA receptors. *Neuron* 1992;8:653-662.
- Marin F, Herrero MT, Vyas S, Puelles L. Ontogeny of tyrosine hydroxylase mRNA expression in mid- and forebrain: neuromeric pattern and novel positive regions. *Dev Dyn*. 2005;234:709-717.
- Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997;275:213-215.
- Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1982;32:514-539.
- Martin LJ, Hadfield MG, Dellovade TL, Price DL. The striatal mosaic in primates: patterns of neuropeptide immunoreactivity differentiate the ventral striatum from the dorsal striatum. *Neuroscience* 1991;43:397-417.
- Martin LJ, Blackstone CD, Haganir RL, Price DL. The striatal mosaic in primates: striosomes and matrix are differentially enriched in ionotropic glutamate receptor subunits. *J Neurosci* 1993;13:782-792.
- Martone ME, Armstrong DM, Young SJ, Groves PM. Ultrastructural examination of enkephalin and substance P input to cholinergic neurons within the rat neostriatum. *Brain Res* 1992;594:253-262.
- Mátyás F, Yanovsky Y, Mackie K, Kelsch W, Misgeld U, Freund TF. Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia. *Neuroscience*. 2006;137:337-361.
- McFarland NR, Haber SN. Organization of thalamostriatal terminals from the ventral motor nuclei in the macaque. *J Comp. Neurol.* 2001;429:321-336.
- Meschler JP, Howlett AC, Madras BK. Cannabinoid receptor agonist and antagonist effects on motor function in normal and 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated non-human primates. *Psychopharmacology* 2001;156:79-85.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996;50:381-425.
- Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H. Coincidence but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 2004;43:133-143.
- Morris G, Nevet A, Arkadir D, Vaadia E, Bergman H. Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. *Nat Neurosci.* 2006;9:1057-1063.
- Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, Huff R, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature* 1996;381: 245-248.
- Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004; 143: 461-466.
- Narushima M, Hashimoto K, Kano M. Endocannabinoid-mediated short-term suppression of excitatory synaptic transmission to medium spiny neurons in the striatum. *Neurosci Res* 2006;54:159-164.
- Nastuk MA, Graybiel AM. Autoradiographic localization and biochemical characteristics of M1 and M2 muscarinic binding sites in the striatum of the cat, monkey and human. *J Neurosci* 1988;8:1052-1062.
- Négyessy L, Bergson C, Garab S, Simon L, Goldman-Rakic PS. Ultrastructural localization of calcyon in the primate cortico-basal ganglia-thalamocortical loop. *Neurosci Lett*. 2008;440:59-62.
- Nevian T, Sackmann B. Spine Ca²⁺ signaling in spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 2006;26:1101-11013.
- Nisenbaum ES, Berger TW, Grace AA. Depression of glutamategic and BAGAergic synaptic responses in striatal spiny neurons by stimulation of presynaptic GABA_B receptors. *Synapse* 1993;14:221-242.
- Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem* (Karger, New York and Basel, 1954).
- Onn SP, West AR, Grace AA. Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions. *Trends Neurosci* 2000;23:S48-S56.
- Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990;13:254-258.
- Parent A, Côté PY, Lavoie B. Chemical anatomy of primate basal ganglia. *Prog Neurobiol* 1995;46:131-197.
- Parent A. The brain in evolution and involution. *Biochem Cell Biol* 1997;75:651-667.
- Parent A, Cicchetti F, Beach TG. Striatal neurons displaying substance P (NK1) receptor immunoreactivity in human and non-human primates. *Neuroreport* 1995;6:721-724.
- Parent A, Hazrati LN. Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1993;16:111-116.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995a;20:91-127.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev.* 1995b;20:128-154.
- Parent A, Fortin M, Cote PY, Cicchetti F. Calcium-binding proteins in primate basal ganglia. *Neurosci Res* 1996;25:309-334.
- Partridge JG, Tang KC, Lovinger DM. Regional and postnatal heterogeneity of activity-dependent long-term changes in synaptic efficacy in the dorsal striatum. *J Neurophysiol* 2000;84:1422-1429.
- Paspalas CD, Rakic P, Goldman-Rakic PS. Internalization of D2 dopamine receptors is clathrin-dependent and select to dendro-axonic appositions in primate prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 2006;24:1395-1403.
- Pawlak V, Kerr JND. Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 2008;28:2435-2446.
- Percheron G, Yelnik J, François C. A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol.* 1984;227:214-227.
- Percheron G, Filion M. Parallel processing in the basal banglia: up to a point. *Trends Neurosci* 1991;14:55-56.
- Perez XA, Parameswaran N, Huang LZ, O'Leary KT, Quik M. Pre-synaptic dopaminergic compensation after moderate nigrostriatal damage in non-human primates. *J Neurochem.* 2008;105:1861-1872.
- Pickel VM. Extrasynaptic distribution of monoamine transporters and receptors. *Prog Brain Res* 2000;125:267-276.
- Pickel VM, Chan J, Delle Donne KT, Boudin H, Pelaprat D, Rostene W. High-affinity neurotensin receptors in the rat nucleus accumbens: subcellular targeting and relation to endogenous ligand. *J Comp Neurol.* 2001;435:142-15.
- Pisani A, Bernardi G, Bonsi P, Centonze D, Giacomini P, Calabresi P. Cell-type specificity of mGluR activation in striatal neuronal subtypes. *AminoAcids* 2000;19:119-129.
- Pisani A, Bonsi P, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P. Functional coexpression of excitatory mGluR1 and mGluR5 on striatal cholinergic interneurons. 2001;40:460-463.
- Pisani A, Bernardi G, Ding J, Surmeier DJ. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci* 2007;30: 545-553.
- Porritt MJ, Batchelor PE, Hughes AJ, Kalnins R, Donnan GA, Howells DW. New dopaminergic neurons in Parkinson's disease striatum. *Lancet.* 2000;356:44-45.
- Porritt MJ, Kingsbury AE, Hughes AJ, Howells DW. Striatal dopaminergic neurons are lost with Parkinson's disease progression. *Mov Disord.* 2006;21:2208-2211.
- Prensa L, Giménez-Amaya JM, Parent A. Chemical heterogeneity of the striosomal compartment in the human striatum. *J Comp Neurol.* 1999;413:603-618.

- Preston Z, Lee K, Widdowson L, Freeman TC, Dixon AK, Richardson PJ. Adenosine receptor expression and function in rat striatal cholinergic interneurons. *Br J Pharmacol*. 2000;130:886-890.
- Ragsdale CW, Graybiel AM. A simple ordering neocortical areas established by the compartmental organization of their striatal projections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6196-6199.
- Raju DV, Ahern TH, Shah DJ, Wright TM, Standaert DG, Hall RA, Smith Y. Differential synaptic plasticity of the corticostriatal and thalamostriatal systems in an MPTP-treated monkey model of parkinsonism. *Eur J Neurosci* 2008;27:1647-1658.
- Raju DV, Shah DJ, Wright TM, Hall RA, Smith Y. Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *J Comp Neurol* 2006;499:231-243.
- Reynolds JN, Hyland BI, Wickens JR. Modulation of an after hyperpolarization by the substantia nigra induces pauses in the tonic firing of striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 2004;24:9870-9877.
- Rice ME, Cragg SJ. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nat Neurosci* 2004;7:583-584.
- Richfield EK, Penney JB, Young AB. Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1989;30:767-777.
- Robertson HA. Dopamine receptor interactions: some implications for the treatment of Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 1992;15:201-206.
- Romanelli P, Exposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. 2005;48:112-128.
- Sadikot AF, Parent A, Smith Y, Bolam JP. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey—A light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J Comp Neurol* 1992;320:228-242.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002;36:241-263.
- Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends Neurosci* 2003;26:321-328.
- Schultz W. Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 2007;30:203-210.
- Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, Chen JF, Morelli M. Targeting adenosine A2A receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2006;29:647-654.
- Selden N, Geula C, Hersch L, Mesulam MM. Human striatum: chemoarchitecture of the caudate nucleus, putamen and ventral striatum in health and in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1994;60:621-636.
- Sesack SR, Aoki C, Pickel VM. Ultrastructural localization of D2 receptor-like immunoreactivity in midbrain dopamine neurons and their striatal targets. *J Neurosci* 1994;14:88-106.
- Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 1996;73:335-357.
- Smeets WJAJ, Marin O, Gonzalez A. Evolution of the basal ganglia: new perspectives through a comparative approach. *J Anat* 2000;196:501-517.
- Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res*. 1988;453:353-356.
- Smith AD, Bolam JP. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci* 1990;13:259-265.
- Smith R, Musleh W, Akopian G, Buckwalter G, Walsh JP. Regional differences in the expression of corticostriatal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2001;106:95-101.
- Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sdibe M. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci*. 2004;27:520-527.
- So CH, Vorghese G, Curley KJ, Komg MM, Aljaniram M, Ji X, Nauyen T, O'Dowd BF, George SR. D1 and D2 dopamine receptors form heterooligomers and cointernalize after selective activation of either receptor. *Mol Pharmacol*. 2005;68:568-578.
- Sokoloff P, Diaz J, Le Foll B, Guillin O, Leriche L, Bezard E, Gross C. The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5:25-43.
- Stern EA, Jaeger D, Wilson CJ. Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 1998;394:475-478.
- Stoof JC, Keibarian JW. Opposing roles for D₁ and D₂ dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat striatum. *Nature* 1981;294:366-368.
- Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D₁ and D₂ dopamine receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* 2007;30:228-235.
- Svenningsson P, Lindskog M, Ledent C, Parmentier M, Greengard P, Fredholm B, Fisone G. Regulation of the phosphorylation of the dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa in vivo by dopamine D₁, dopamine D₂, and Adenosine A2A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1856-1860.
- Takakusaki K, Oohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Prog Brain Res* 2004;143:231-7.
- Tallaksen-Greene SJ, Kaatz KW, Romano C, Albin RL. Localization of mGluR1a-like immunoreactivity and GluR5-like immunoreactivity in identified populations of striatal neurons. *Brain Res* 1998;780:210-217.
- Tandé D, Höglinger G, Debeir T, Freundlieb N, Hirsch EC, François C. New striatal dopamine neurons in MPTP-treated macaques result from a phenotypic shift and not neurogenesis. *Brain* 2006;129:1194-1200.
- Tanganelli S, O'Connor WT, Ferraro L, Bianchi C, Beani L, Ungerstedt U, Fuxe K. Facilitation of GABA release by neurotensin is associated with a reduction of dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience* 1994;60:649-657.
- Tashiro Y, Sugimoto T, Hattori T, Uemura Y, Nagatsu I, Kikuchi H, Mizuno N. Tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons in the striatum of the rat. *Neurosci Lett* 1989;97:6-10.
- Tecuapetla F, Carrillo-Reid L, Vargas J, Galarraga E. Dopaminergic modulation of short-term synaptic plasticity at striatal inhibitory synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10258-10263.
- Tepper JM, Bolam JP. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:685-692.
- Tepper JM, Koos T, Wilson CJ. GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 2004;27:662-669.
- Tepper JM, Lee CR. GABAergic control of substantia nigra dopamine neurons. *Prog Brain Res* 2007;160:189-208.
- Thaut MH, Demartin M, Sanes JN. Brain networks for integrative rhythm formation. *PLoS ONE*. 2008;3:e2312.
- Torvinen M, Gines S, Hillion J, Latini S, Canals M, Ciruela F, Bordoni F, Staines W, Pedata F, Agnati LF, Lluis C, Franco R, Ferré S, Fuxe K. Interactions among adenosine deaminase, adenosine A1 receptor and dopamine D1 receptors in stably cotransfected fibroblast cells and neurons. *Neuroscience* 2002;113:709-719.
- Wheeler RA, Carelli RM. Dissecting motivational circuitry to understand substance abuse. *Neuropharmacology*. 2008 Jun 25.
- Wittmann BC, Daw ND, Seymour B, Dolan RJ. Striatal activity underlies novelty-based choice in humans. *Neuron*. 2008;58:967-973.
- Wickens JR, Horvitz JC, Costa RM, Killcross S. Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 2007;27:8181-8183.
- Wise SP, Murray EA, Gerfen CR. The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol*. 1996;10:317-356.
- Wonnacott S, Sidhupura N, Balfour DJK. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:53-59.
- Wonnacott S. Gates and filters: unveiling the physiological roles of nicotinic acetylcholine receptors in dopaminergic transmission. *Br J Pharmacol* 2007;153:S2-S4.
- Yao WD, Spealman RD, Zhang J. Dopaminergic signaling in dendritic spines. *Biochem Pharmacol*. 2008;75:2055-2069.
- Yelnik J, Francois Ch, Percheron G, Tandé D. Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. *J Comp Neurol* 1991;313:273-294.
- Young AB, Dauth GW, Hollingsworth Z, Penney JB, Kaatz K, Gilman S. Quisqualate- and NMDA-sensitive [3H] glutamate binding in primate brain. *J Neurosci Res* 1990;27:512-521.
- Zhang H, Sulzer D. Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nat Neurosci* 2004;7:581-582.
- Zhou FM, Liang Y, Dani JA. Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci* 2001;4:1224-1229.
- Zhou FM, Wilson CJ, Dani JA. Cholinergic interneuron characteristics and nicotin properties in the striatum. *J Neurobiol* 2002;53:590-605.
- Zoli M, Moretti M, Zanardi A, McIntosh JM, Clementi F, Gotti C. Identification of the nicotinic receptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum. *J Neurosci* 2002;22:8785-8789.