

Modelo computacional del circuito motor basado en estudios de Resonancia Magnética Nuclear funcional

Karla Batista García-Ramó, Rafael Rodríguez-Rojas y Maylén Carballo-Barreda.

Grupo de Procesamiento de Imágenes, Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ave. 25 No. 15 805, Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: kbatista@neuro.ciren.cu

Recibido: 18 de julio de 2011

Aceptado: 16 de noviembre de 2011

Palabras clave: modelo computacional, resonancia magnética nuclear funcional, ganglios basales, conectividad funcional.
Key words: computational model, functional nuclear magnetic resonance imaging, basal ganglia, functional connectivity.

RESUMEN. Los ganglios basales constituyen una compleja red de núcleos subcorticales implicados en el control motor, en la integración sensorimotora y en los procesos cognitivos. Su funcionamiento e interacción con el resto de las estructuras cerebrales permanecen como una gran polémica. Este trabajo tuvo como objetivo modelar la interacción del circuito formado por los ganglios basales, el tálamo y la corteza para la selección de un programa motor, sobre la base del patrón de conectividad funcional obtenido por imágenes de resonancia magnética nuclear funcional. La determinación de los pesos de las conexiones entre las poblaciones neuronales a partir de imágenes de resonancia magnética nuclear funcional, contribuyó a una formulación más realista del modelo; y consecuentemente, a la obtención de resultados comparables con datos experimentales y clínicos, lo que permitió describir la participación de los ganglios basales en la selección de una acción en estado normal y en la enfermedad de Parkinson. La simulación permitió demostrar que ante una pérdida de dopamina superior al 40 %, el circuito ganglio basal-tálamo-cortical no es capaz de seleccionar entre dos programas motores y además, reveló la capacidad de adaptación del sistema para compensar el trastorno funcional del circuito motor en la enfermedad de Parkinson de modo coincidente con estudios clínicos y experimentales.

ABSTRACT. The basal ganglia are a complex network of subcortical nuclei involved in motor control, sensorimotor integration, and cognitive processes. Their functioning and interaction with other cerebral structures remains as a subject of debate. The aim of the present work was to simulate the basal ganglia-thalamus-cortex circuitry interaction in motor program selection, supported by functional connectivity pattern obtained by functional nuclear magnetic resonance imaging. Determination of connections weights between neural populations by functional magnetic resonance imaging, contributed to a more realistic formulation of the model; and consequently to obtain similar results to clinical and experimental data. The network allowed to describe the participation of the basal ganglia in motor program selection and the changes in Parkinson disease. The simulation allowed to demonstrate that dopamine depletion above to 40 % leads to a loss of action selection capability, and to reflect the system adaptation ability to compensate dysfunction in Parkinson disease, coincident with experimental and clinical studies.

INTRODUCCIÓN

En el estudio de las funciones motoras cerebrales se ha demostrado la participación de los ganglios basales (GB),¹ un conjunto de núcleos subcorticales interconectados entre sí. La enfermedad de Parkinson (EP) constituye un trastorno de la función motora, caracterizada por la pérdida de células dopaminérgicas en los GB. Esta patología afecta a millones de personas en el mundo y después del síndrome de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Se han descrito varios circuitos corteza-GB-tálamo-corteza, que representan una vía a través de la cual la información proveniente de áreas específicas de corteza es retornada a algunas de estas mismas áreas después de un procesamiento entre los GB y el tálamo.

Recientemente, se han publicado varios modelos computacionales que describen la participación de los

GB en la selección de una tarea motora.²⁻⁷ La principal limitación en la simulación a gran escala del circuito GB-tálamo-cortical radica en las múltiples simplificaciones a tener en cuenta para replicar las propiedades del sistema biológico y al mismo tiempo, formular un modelo computacional accesible. Algunas de estas limitaciones podrían ser superadas si se tomaran en cuenta las variables neurofisiológicas, implicadas en la interacción entre las estructuras que involucran amplias redes neuronales, obtenidos en sujetos normales, mediante técnicas de análisis de la función cerebral. En particular, el estudio de la conectividad funcional,⁸ por imágenes de Resonancia Magnética Nuclear funcional (RMNf) es una vía al alcance para estudiar la compleja dinámica del circuito GB-tálamo-corteza.

Este trabajo tuvo como objetivo modelar la interacción del circuito GB-tálamo-cortical para la selección

de un programa motor sobre la base del patrón de conectividad funcional obtenido por imágenes de RMNf. El modelo computacional integra resultados obtenidos por estudios en humanos y animales sobre los GB y sus disfunciones, a partir de los que fueron tomados los valores de las distintas variables neurofisiológicas consideradas en el modelo. Los pesos de las conexiones entre las poblaciones que conforman la red fueron derivados del análisis de conectividad funcional a partir de imágenes de RMNf.

MATERIALES Y MÉTODOS

Modelo de los ganglios basales en la selección de una acción

La red modelada está enfocada en la participación de los GB en la selección de una acción y en la simulación de los cambios en el comportamiento en la EP como consecuencia de la pérdida de dopamina. El modelo se basa en que la señal de salida de los GB referente a la selección del movimiento, está determinada por el procesamiento en paralelo a través de las vías hiperdirecta y directa. El análisis de la participación de la vía indirecta en la selección de una acción, no se incluyó en este estudio sobre la base del estudio de Soares y cols. en monos, que muestran que una lesión en el Globo Pálido externo (GPe) no induce los signos de la EP y no afecta la actividad en el Globo Pálido interno (GPi).⁹ Fueron modeladas cinco poblaciones de neuronas: corteza (Ctz), estriado (Est), núcleo subtalámico (NST), GPi y tálamo (Tal). La red considera la organización topográfica demostrada para la vía directa,^{10,11} y las conexiones difusas entre el NST y el GPi.¹² El modelo consiste en dos circuitos paralelos ($k = 1, 2$), cada uno de los cuales procesa en paralelo un programa motor (Fig. 1), que interactúa al nivel del NST y el GPi.

En relación con la planificación del movimiento, se consideró que las neuronas de la corteza motora y estriado reciben una entrada adicional externa, que provienen de áreas corticales, que no han sido explícitamente incluidas en el modelo. Las entradas adicionales a corteza motora se consideraron idénticas y no selectivas, $H_{Ctz}^1 = H_{Ctz}^2 = 0,5$. La información relacionada con el programa motor a ser ejecutado proveniente del área sensorimotora cortical, fue modelada como una entrada selectiva y transitoria al estriado, $H_{Est}^1 = 0,1$; $H_{Est}^2 = -0,1$ (Fig. 2).¹³

Unidades neuronales. Se define como el conjunto de neuronas con igual patrón de conectividad y que reciben la misma entrada sináptica. El comportamiento de una unidad neuronal está determinado por los diferentes parámetros que caracterizan la conectividad de la población neuronal y por el total de entradas a cada una de las unidades neuronales descritas por el circuito. Se consideró que las unidades neuronales pertenecientes a diferentes programas no interactúan, excepto para el NST y el GPi. La fuerza de esta conexión cruzada entre el NST de un programa y el GPi del otro se denota por ΓW_{NSTGPi} , donde: W_{NSTGPi} es la fuerza de interacción entre el NST y el GPi del mismo programa y Γ es una constante cuyo valor fue tomado del modelo propuesto por Leblois y cols.⁵ El comportamiento de las poblaciones neuronales consideradas en el circuito modelado (Fig. 1) está determinado por las ecuaciones de potencial, basadas en el modelo de Hodgkin-Huxley.¹⁴

$$C_w \frac{dV_w^k}{dt} = -g_L [V_w^k(t) - E_L] - g_{wv}^k (t - \Delta_{wv}) W_{wv} [V_{wv}^k(t) - E_{ex}] + H_w^k(t) \quad (1)$$

El primer término del lado derecho de la ecuación representa la corriente de fuga; el segundo, la corriente sináptica de la neurona presináptica a la neurona post-sináptica y el tercero, la entrada externa a la población neuronal. V_w^k representa el potencial de la unidad neuronal w en el circuito k y g_{wv}^k la conductancia sináptica dependiente del voltaje entre las poblaciones neuronales v y w . W_{wv} representa el peso de las conexiones entre poblaciones.

C denota la capacitancia de la membrana, g_L la conductancia de fuga, E_L el potencial de inversión de la membrana para g_L , E_{inh} el potencial de inversión inhibitorio, E_{ex} el potencial de inversión excitador. Los valores de cada una de estas variables fueron tomados del modelo propuesto por Hadipour⁴ (Tabla 1).

El símbolo Δ_{wv} representa el retraso sináptico desde la población w a la población v , estos valores y el de la constante Γ fueron tomados del modelo propuesto por Leblois y cols.⁵ H_{Ctz}^k y H_{Est}^k son las entradas externas a corteza y a estriado respectivamente (Fig. 2) (Tabla 1).

En el modelo propuesto por Hadipour,⁴ se expone un sistema de ecuaciones diferenciales similar al formulado en este trabajo. Adicionalmente, se incluyó el término de la conductancia sináptica dependiente de voltaje, el cual constituye una medida de la actividad presináptica y de la activación postsináptica que revela la dinámica de la población neuronal. Y en el caso de las neuronas del GPi, se incluye el término que tiene en cuenta la conexión difusa con el NST:

$$C_{gpi} \frac{dV_{gpi}^k}{dt} = -g_L [V_{gpi}^k(t) - E_L] - g_{gpi}^k (t - \Delta_{gpi}) W_{gpi} [V_{gpi}^k(t) - E_{ex}] - g_{gpi}^k (t - \Delta_{gpi}) W_{gpi} [V_{gpi}^k(t) - E_{inh}] - \Gamma g_{gpi}^k (t - \Delta_{gpi}) W_{gpi} [V_{gpi}^k(t) - E_{ex}] \quad (2)$$

La conductancia sináptica es dependiente del voltaje y se modeló con la ecuación que se muestra a continuación, en la que el numerador representa la conductancia máxima y U_v el potencial umbral de la población v :

$$g_{wv} = \frac{\bar{g}}{1 + \exp \left\{ -b [V_v^k(t) - U_v - 4] \right\}} \quad (3)$$

El sistema de ecuaciones diferenciales se resolvió mediante el método de Runge Kutta utilizando MatLab versión 7.6.

Enfermedad de Parkinson. La influencia de la pérdida de dopamina en el potencial umbral de las neuronas estriales y en la conexión sináptica corticoestriatal fue modelada mediante las ecuaciones 4 y 5, respectivamente.¹⁵ Un nivel fisiológico de dopamina corresponde a $D = 100\%$.

$$U_{est} = \frac{-58,6868}{1 + 0,1 \times \exp[-0,01 \cdot (D - 60)]} \quad (4)$$

$$W_{estctz} = \frac{0,121}{1 + \exp[-0,12 \cdot (D - 60)]} \quad (5)$$

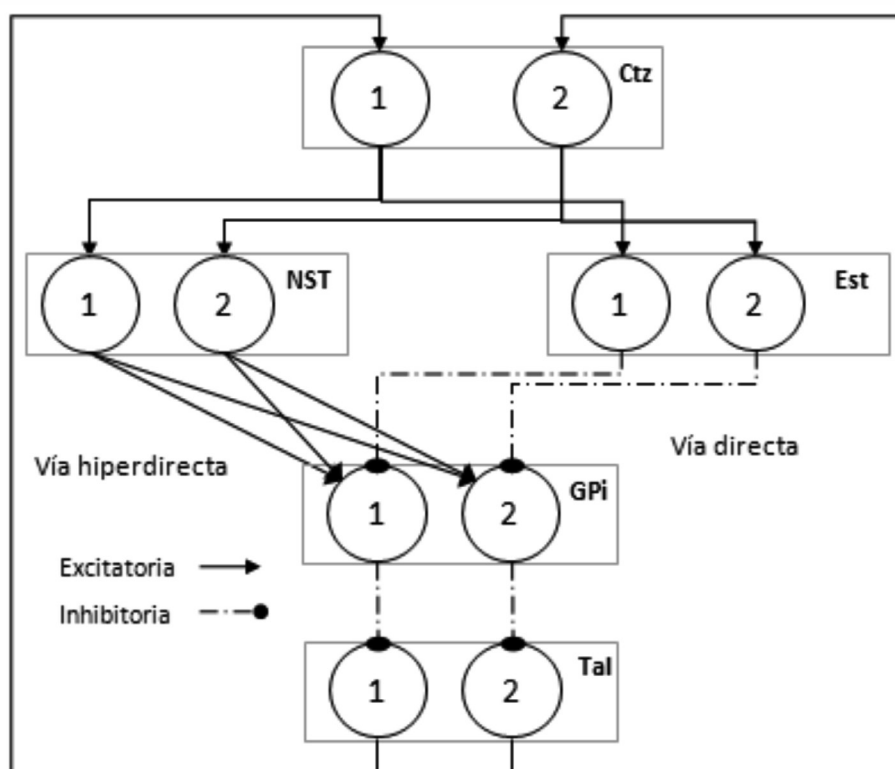


Fig. 1. Diseño del circuito GB-tálamo-cortical. Dos programas motores en competencia. Ctz Corteza. NST Núcleo subtalámico. Est Estriado. GPi Globo pálido interno. Tal Tálamo.

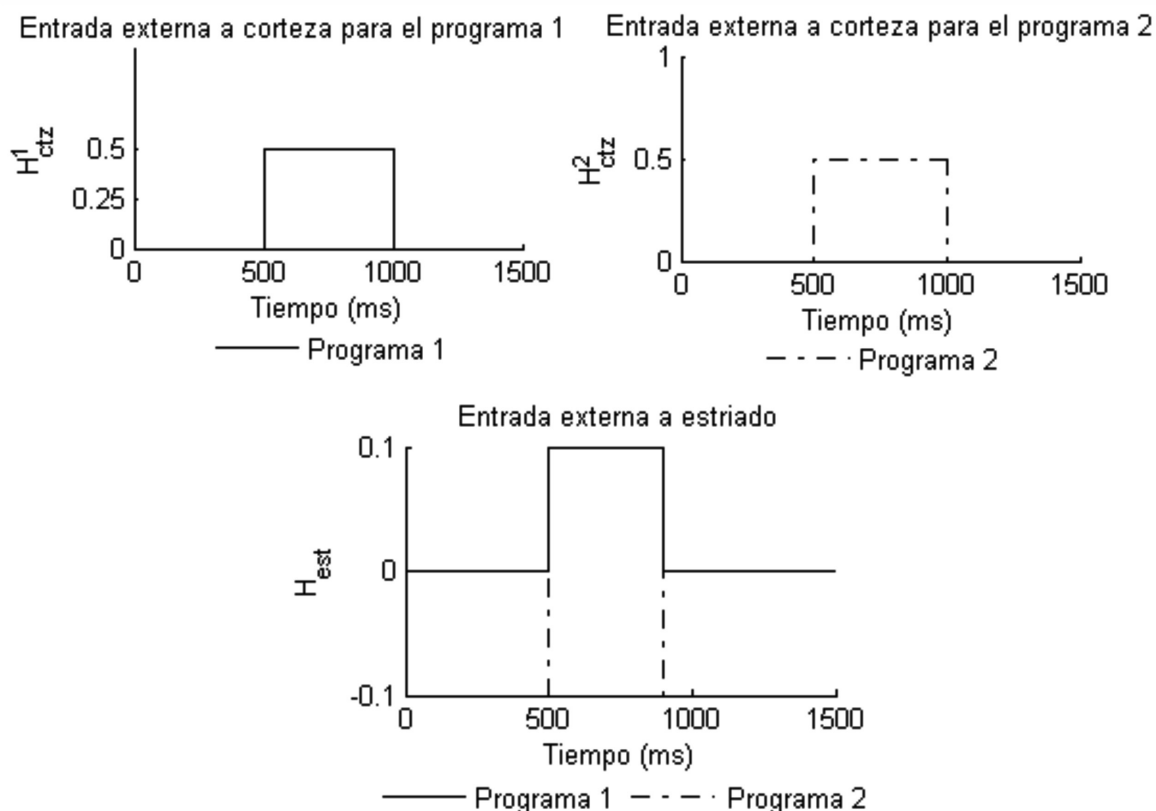


Fig. 2. Entradas externas a corteza motora y estriado. La entrada externa a estriado fue diferenciada para los dos programas en competencia.

Tabla 1. Valores de los parámetros considerados en el modelo

	Parámetros	Valor	Unidades
$\Delta_{\text{GPI}^{\text{NST}}}$	Atraso sináptico desde el núcleo subtálmico al globo pálido interno	5	ms
$\Delta_{\text{GPI}^{\text{Est}}}$	Atraso sináptico desde el estriado al globo pálido interno	10	ms
$\Delta_{\text{Est}^{\text{Ctz}}}$	Atraso sináptico desde la corteza al estriado	6	ms
$\Delta_{\text{NST}^{\text{Ctz}}}$	Atraso sináptico desde la corteza al núcleo subtálmico	5	ms
$\Delta_{\text{Tal}^{\text{GPI}}}$	Atraso sináptico desde el globo pálido interno al tálamo	5	ms
$\Delta_{\text{Ctz}^{\text{Tal}}}$	Atraso sináptico desde el tálamo a la corteza	5	ms
Γ	Constante	0,4	–
g_L	Conductancia de fuga	0,1	ms/cm ²
V_L	Potencial de inversión	–60	mV
E_{inh}	Potencial sináptico inhibitorio	–90	mV
E_{ex}	Potencial sináptico excitatorio	0	mV
C	Capacitancia de la membrana	1	μF/cm ²
V_0	Potencial inicial	–80	mV
U	Potencial umbral	–55	mV
b	Constante	0,7	–

Sobre la base de los resultados presentados por Ceballos y cols.,¹⁶ se modeló para la simulación de la condición parkinsoniana, una entrada externa selectiva adicional a la corteza motora, proveniente de otras regiones corticales, para uno de los dos programas a partir de los 700 ms, siendo para el circuito 1, $H_{\text{Ctz}} = 1$ y para el circuito 2, $H_{\text{Ctz}} = 0,5$ (Fig. 3)

Conectividad funcional. Los pesos de las conexiones entre las diferentes poblaciones neuronales fueron derivados del análisis de conectividad funcional a partir de imágenes de RMNf, las cuales se adquirieron en 10 sujetos sanos, durante la realización de un paradigma motor guiado por pistas externas descrito por Bosch y cols.¹⁷ Los sitios con cambios significativos de actividad fueron calculados utilizando el modelo lineal general. Los parámetros de conectividad S_{vw} , fueron calculados de acuerdo con el modelo NN-ARx introducido por Riera y cols.¹⁸ Para determinar correlaciones interregionales se segmentó el volumen en regiones definidas por un atlas estereotáctico de 71 estructuras cerebrales obtenido a partir de imágenes de RMN.¹⁹ Las limitaciones en la segmentación topográfica inherentes al atlas fueron minimizadas mediante la introducción de pesos a los valores de conectividad a partir del estudio de Parent y cols.²⁰

RESULTADOS

Conectividad funcional basada en RMNf

Los resultados obtenidos que corresponden a los pesos de las conexiones entre las unidades neuronales del modelo sugirieron un mayor nivel de conectividad en la vía directa en comparación con la hiperdirecta (Tabla 2).

Selección de la acción en estado normal (D = 100 %)

Antes de las entradas externas, las unidades neuronales se caracterizaron por una actividad espontánea. A partir de las entradas (Fig. 2), la actividad en la corteza aumenta de igual forma para ambos programas; luego, la actividad en la corteza para uno de los programas llega a ser más grande que para el otro, en correspondencia con la selección de una acción (Fig. 4).

Pérdida de la capacidad de la selección de la acción con la disminución del nivel de dopamina

Los resultados mostraron que cuando el nivel de dopamina decrece, la diferencia entre las actividades de

las poblaciones neuronales para los dos programas se reduce. Para un nivel de dopamina de $D = 70\%$ existe una ligera diferencia entre los dos programas (Fig. 5), mucho menor que la correspondiente a un nivel de $D = 100\%$.

Para un nivel de dopamina de $D = 60\%$, el circuito responde de igual forma ante los dos programas en competencia y el nivel de actividad en corteza es significativamente inferior al que existía para $D = 100\%$. Estos resultados muestran la incapacidad del sistema de ejercer la selección de una acción en déficit de dopamina (Fig. 6).

A medida que disminuye el nivel de dopamina se reduce el nivel de actividad en corteza para el programa 1, y además, disminuye la diferencia entre los niveles de actividad de los programas (Fig. 7).

Recuperación de la capacidad de selección ante una fuerte entrada externa a la corteza

Ante una intensa entrada externa selectiva a la corteza (Fig. 3), se recupera la capacidad de respuesta del sistema en condición de déficit de dopamina ($D = 60\%$), de manera diferente ante los dos programas (Fig. 8).

DISCUSIÓN

Conectividad funcional basada en imágenes de RMNf

Estudios previos utilizando RMNf han demostrado alteraciones en los patrones de conectividad funcional entre estructuras del circuito GB-tálamo-corteza, asociados a cambios en los mapas de actividad funcional.²¹ Así mismo, se ha estudiado la modulación de estos patrones en respuesta al tratamiento dopaminérgico.^{22,23} Los resultados han mostrado la correspondencia con las conexiones anatómicas reales obtenidas en estudios de mapeo de la arquitectura de las redes cerebrales,²⁴ lo que establece los fundamentos anatómo-fisiológicos para el uso de la RMNf para caracterizar la fuerza de las conexiones en el circuito motor.

Los modelos computacionales previos de los GB,²⁻⁷ han requerido de parámetros de conectividad obtenidos mediante métodos invasivos, lo que imposibilita su comprobación en sujetos sanos y obliga a realizar simplificaciones en los modelos. La capacidad del modelo descrito para reproducir patrones fisiológicos conocidos, permite soportar el criterio de que la RMNf es un método no invasivo para calcular la fortaleza de las conexiones.

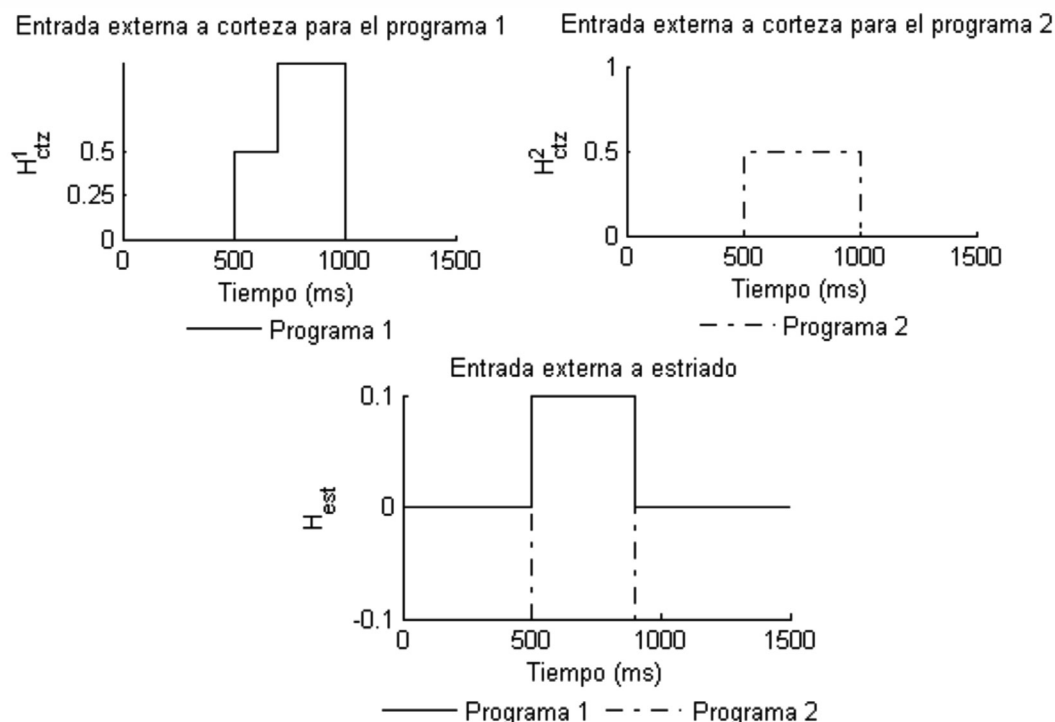


Fig. 3. Entrada externa selectiva a corteza motora y a estriado. A partir de un $t = 700$ ms, una entrada externa adicional proveniente de otras áreas del cerebro duplica el valor de la entrada externa a corteza para el programa 1.

Tabla 2. Correlaciones interregionales, derivadas de estudios de imágenes de RMNf

Conexión		Valor
W_{gpiest}	Peso de la interacción entre el estriado y el GPi	0,26
W_{estetz}	Peso de la interacción entre el estriado y la corteza	Ec. 5
W_{gpinst}	Peso de la interacción entre el NST y el GPi	0,17
W_{ctztal}	Peso de la interacción entre la corteza y el tálamo	0,22
W_{nstetz}	Peso de la interacción entre la corteza y NST	0,12
W_{talgpi}	Peso de la interacción entre el tálamo y el GPi	0,3

GPi Globo pálido interno. NST Núcleo subtalámico.

Selección de la acción en estado normal ($D = 100\%$)

Consistente con otros modelos de los GB² y con registros fisiológicos,²⁵ el NST provee una señal (vía hiperdirecta), que inicialmente inhibe la actividad de salida del tálamo. En los resultados (Fig. 4), se observa un aumento en la actividad del NST inmediatamente después de la aplicación de las entradas externas donde la respuesta para los dos programas es exactamente la misma; o sea, inmediatamente después de las entradas externas el aumento del NST activa las neuronas del GPi, y consecuentemente, la actividad de salida del tálamo hacia la corteza es inhibida en los dos programas.

Los resultados muestran diferencias entre las actividades corticales de los dos programas indicando la selección de una acción. Resultados similares fueron obtenidos por Leblois⁹ y Frank.² Los resultados (excluido del modelo el GPe) sugieren que la vía indirecta desempeña un papel secundario en el deterioro de la capacidad de selección entre dos tareas en competencia de acuerdo con lo planteado por Soares y cols.⁹

Pérdida de la capacidad de la selección de la acción con la disminución del nivel de dopamina

A partir de lo obtenido por Calabresi y cols.,¹⁵ la disminución de dopamina se modeló teniendo en cuenta la dependencia del potencial umbral de las neuronas estriatales y de la conexión Ctz-Est de la dopamina (ecuaciones 4 y 5). Estudios basados en Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) muestran que a partir de un $D = 69\%$ aparecen los síntomas de la EP²⁶ En el modelo propuesto, para un $D = 60\%$ la respuesta del circuito para los dos programas es prácticamente la misma, con lo que se pierde la capacidad de selección de una acción.

Recuperación de la capacidad de selección ante una fuerte entrada externa a la corteza motora

Diferentes estudios de TEP, Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones y RMNf exponen los mecanismos que desarrollan los pacientes con EP para compensar el trastorno funcional del circuito motor.¹⁶ La hiperactividad encontrada en otras regiones del cerebro

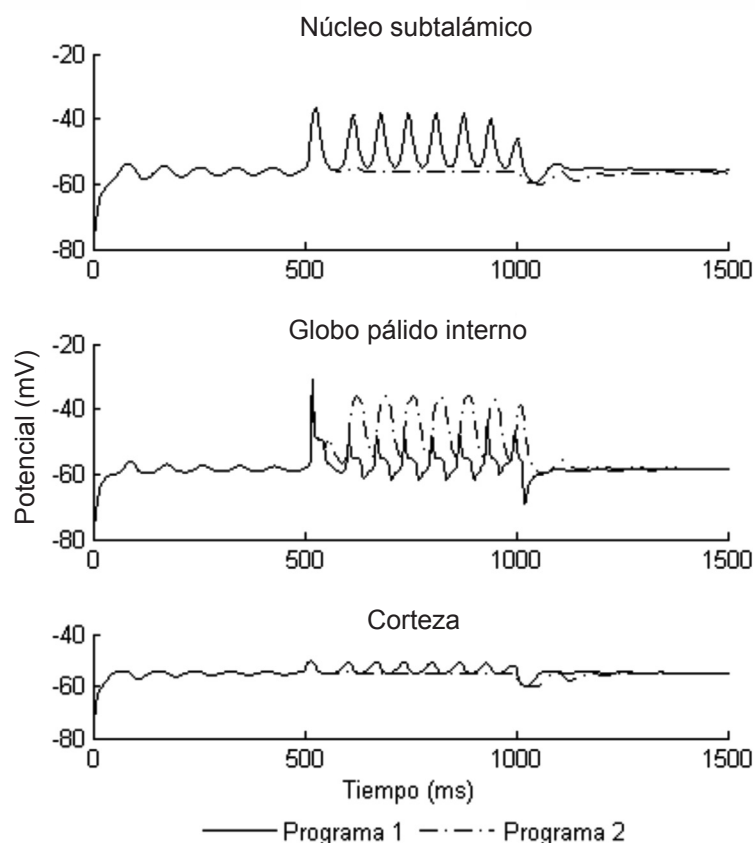


Fig. 4. Respuestas de las poblaciones neuronales para $D = 100\%$. A partir de las entradas externas ($t = 500$ ms), las actividades de los dos programas se diferenciaron. Para el programa 1, la actividad a nivel de corteza fue mayor, lo que mostró la selección de ese programa motor. Se observó un primer pico de actividad en el NST igual para ambos programas como resultado de la transmisión por la vía hiperdirecta.

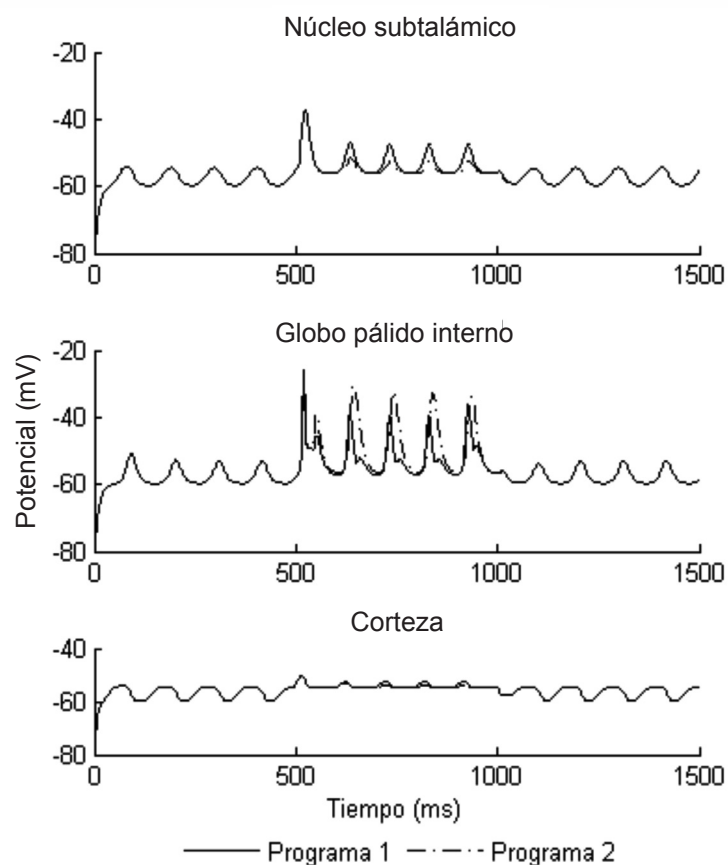


Fig. 5. Respuestas de las poblaciones neuronales del modelo descrito para $D = 70\%$. Se observa poca diferencia entre los dos programas motores y poco cambio de actividad en corteza, lo cual indica una pérdida de la capacidad de selección.

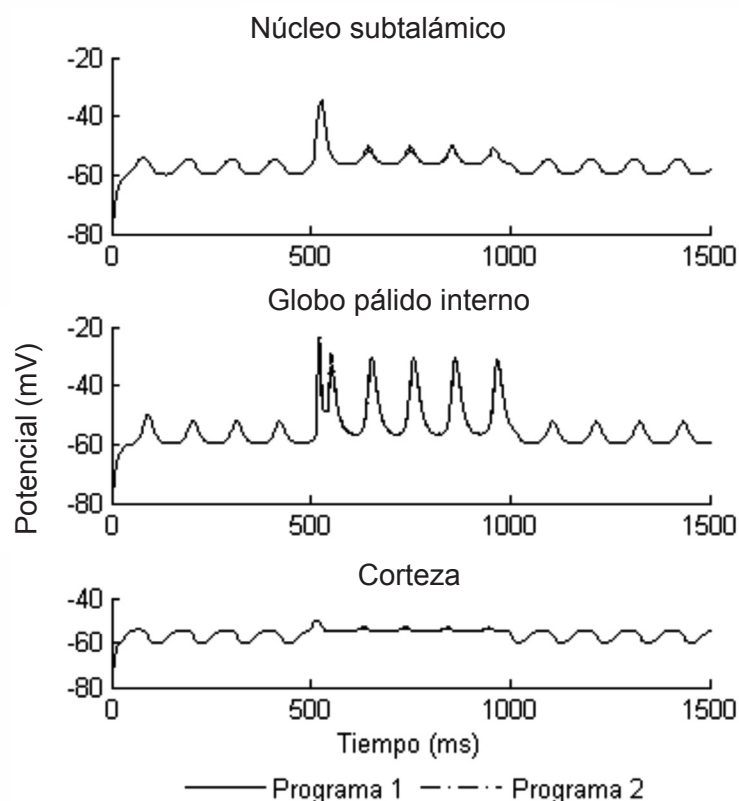


Fig. 6. Respuestas de las poblaciones neuronales para $D = 60\%$. El circuito responde de igual forma ante los dos programas en competencia.

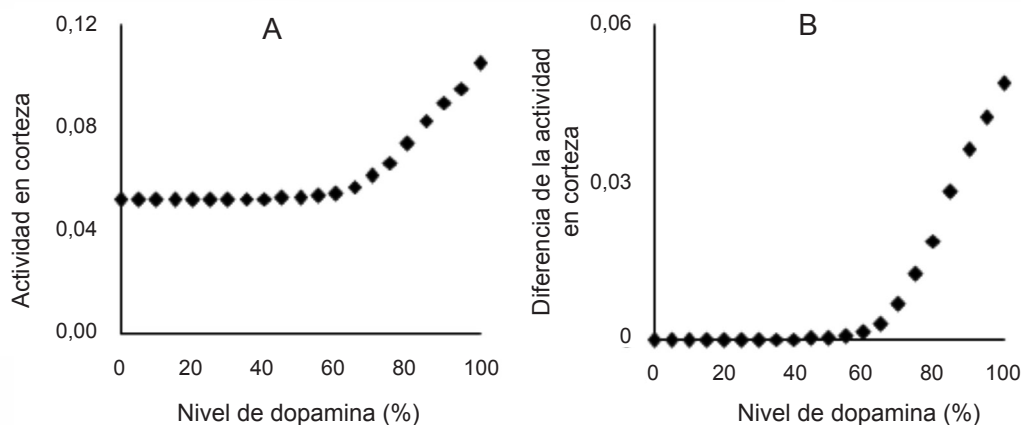


Fig. 7. A) Relación entre el nivel de dopamina y la actividad en corteza para el programa motor 1. B) Relación entre el nivel de dopamina y la diferencia entre las actividades en corteza de los programas. Al disminuir la dopamina la diferencia es menor.

se asocia a un mecanismo adaptativo del sistema de valerse de otros circuitos relativamente sanos con el objetivo de facilitar la ejecución del movimiento. Teniendo en cuenta la hiperactividad encontrada en otras áreas del cerebro, se modeló una fuerte entrada externa selectiva a corteza para un nivel de dopamina de $D = 60\%$. Como resultado, el sistema recupera la capacidad para seleccionar una acción. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Leblois y cols.⁵

CONCLUSIONES

En este trabajo se propone un modelo computacional de la interacción del circuito GB-tálamo-cortical para la selección de un programa motor sobre la base del patrón de conectividad funcional obtenido por imágenes de RMNf. La obtención de los pesos de las conexiones entre las diferentes poblaciones neuronales a partir de estudios de conectividad funcional por imágenes de RMNf, contribuye a una formulación más realista del modelo.

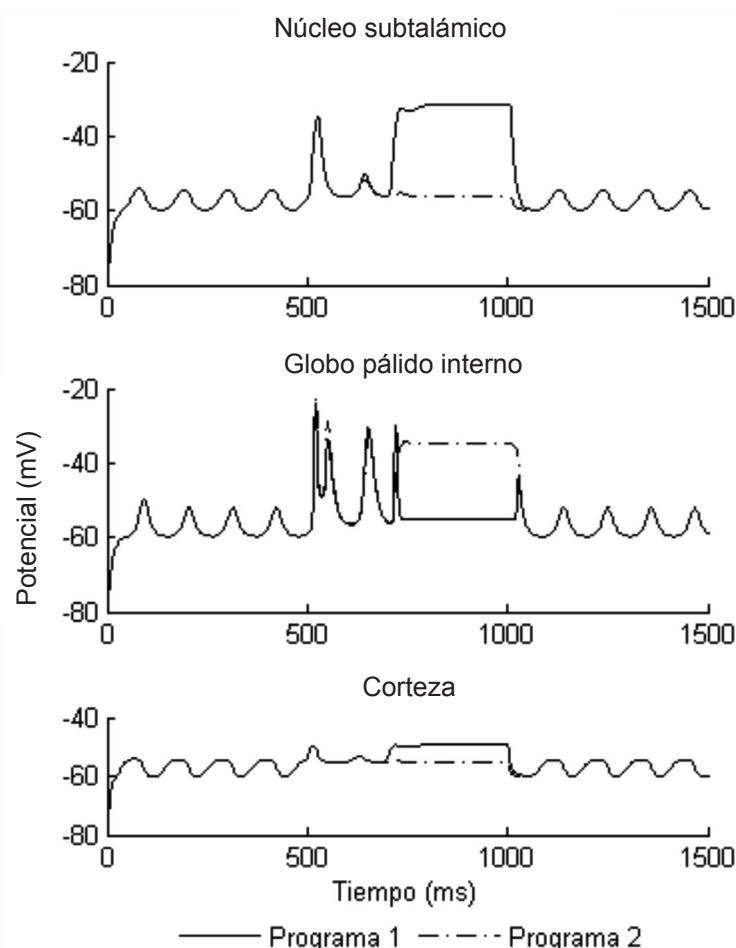


Fig. 8. Respuesta del sistema con $D = 60\%$ ante una fuerte entrada externa selectiva adicional a corteza motora. Antes de la entrada selectiva ($t < 700$ ms), no existen diferencias entre los dos programas. A partir de $t > 700$ ms el sistema responde de forma diferente ante los dos programas en competencia.

Esta metodología contribuye a una formulación más realista del modelo y consecuentemente, a la obtención de resultados comparables a los experimentales y clínicos. A través de la modelación de la dependencia del potencial umbral del estriado y de la conexión sináptica corteza-estriado del nivel de dopamina, se pudo explicar cómo disminuye gradualmente la diferencia entre los valores de actividad en corteza de los dos programas motores en competencia con la pérdida de dopamina, hasta perderse totalmente la capacidad de seleccionar con una pérdida superior al 40 %. La capacidad del circuito modelado de responder a entradas externas selectivas a corteza motora, de mayor amplitud, evidenció la capacidad de adaptación del sistema para compensar el trastorno funcional del circuito motor en la EP, lo que coincide con estudios clínicos y experimentales.

El modelo reducido permitió explicar la participación de los GB en la selección de una acción. No obstante, será objetivo de estudios posteriores extender el modelo a mayor escala e incluir al GPe dentro del circuito para estudiar su influencia en la actividad oscilatoria de los núcleos de los GB, dada su conexión retroalimentada con el NST y modelar los dos tipos de liberación de dopamina (tónica y fásica) para analizar cómo influyen en la dinámica del circuito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organization of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*. 2000;196(4):527-42.
2. Frank MJ. Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks*. 2006;19(8):1120-36.
3. Humphries MD, Stewart RD, Gurney KN. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(50):12921-42.
4. Hadipour A. Transmission of the subthalamic nucleus oscillatory activity to the cortex: a computational approach. *Journal of Computational Neuroscience*. 2003;15(2):223-32.
5. Leblois A. Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(13):3567-83.
6. Vitay J, Hamker FH. A computational model of basal ganglia and its role in memory retrieval in rewarded visual memory tasks. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2010;4(13):1-18.
7. Magdoom KN, Subramanian D, Chakravarthy VS, Ravindran B, Amari S, Meenakshisundaram N. Modelling basal ganglia for understanding Parkinsonian reaching movements. *Neural Computation*. 2011;23(2):477-516.
8. Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization? *Current Opinion in Neurobiology*. 2008;18(Issue 4):393-403.
9. Soares J, Kliem M, Betabert R, Greenamyre J, Yamamoto B, Wichmann T. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24(9):6417-26.
10. Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Development*. 2000;22(Suppl 1):S5-S16.

11. Fujiyama F. Anatomical connections of the basal ganglia. *Brain Nerve*. 2009;61(4):341-9.
12. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*. 1996;50:381-425.
13. Lee I, Assad J. Putaminal activity for simple reactions or self-timed movements. *Journal of Neurophysiology*. 2003;89(Issue 5):2528-37.
14. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes. *Journal of Physiology*. 1952;117:500-44.
15. Calabresi P, Centonze D, Bernardi G. Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends Neuroscience*. 2000;23(Suppl. 1):S57-S63.
16. Ceballos-Baumann Andres O. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *Journal of Neurology*. 2003;(250 Suppl. 1):15-23.
17. Bosch-Bayard J, Riera J, Biscay R, Wong K, Galka A, Yamashita O. Spatio-temporal correlations from fMRI time series based on the NN-ARx model. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2010;9(4):381-406.
18. Riera J, Watanabe J, Kazuki I, Naoki M, Aubert E, Ozaki T. A state-space model of the hemodynamic approach: non-linear filtering of BOLD signals. *Neuroimage*. 2004;21(2):547-67.
19. Evans A, Kamber M, Collins DL, Macdonald D. An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy. En: Shorvon SD, editor. *Magnetic resonance scanning and epilepsy*. PLUNUM PRESS. New York; 1994;p.263-74.
20. Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Lévesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosciences*. 2000;23(10):20-7.
21. Lehericy S, Bardin E, Tremblay, L. Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches. *Cerebral Cortex*. 2006;16(2):149-61.
22. Helmich RC, Derikx LC, Bakker M. Spatial Remapping of Cortico-striatal Connectivity in Parkinson's Disease. *Cerebral Cortex*. 2010;20(5):1175-86.
23. Zhang D, Snyder AZ, Shimony JS. Noninvasive Functional and Structural Connectivity Mapping of the Human Thalamocortical System. *Cerebral Cortex*. 2010;20(5):1187-94.
24. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K. White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage*. 2006;29(4):1092-105.
25. Magill PJ, Sharott A, Bevan MD, Brown P, Bolam JP. Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation. *Journal of Neurophysiology*. 2004;92(2):700-14.
26. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, *et al*. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Archives of Neurology*. 2005;62(3):378-82.