

# Una visión neuroanatómica de los ganglios basales con algunas implicaciones en su fisiopatología

J. M. Giménez-Amaya

Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid  
28029-Madrid

*Este trabajo está dedicado al profesor Fernando Reinoso Suárez por su 65 cumpleaños y en reconocimiento a su excepcional calidad humana y científica. El profesor Reinoso Suárez fue catedrático de anatomía de la Universidad de Navarra desde 1962 hasta 1969.*

**RESUMEN:** Los ganglios basales son unas masas celulares subcorticales que engloban fundamentalmente al cuerpo estriado (núcleos caudado y lenticular), al que se unen otras estructuras como son principalmente el núcleo subtalámico y la sustancia negra. Un aspecto neuroanatómico destaca en los ganglios basales: su profunda heterogeneidad. Esta heterogeneidad puede observarse con claridad desde tres puntos de vista: *hodológico, histoquímico y citoarquitectónico*. Este artículo trata de correlacionar esta heterogeneidad de los ganglios basales con la fisiopatología de alteraciones profundas de los mismos, como son las que se observan en el hemibalismo y en las enfermedades de Parkinson y Huntington.

**SUMMARY:** The basal ganglia nuclei are a set of subcortical structures including principally the corpus striatum (caudate and lenticular nuclei), associated with other allied nuclei, namely, the subthalamic nucleus and the substantia nigra. A very remarkable neuroanatomical feature of these structures is their heterogeneity, which can be clearly illustrated from the *hodological, histochemical as well as cytoarchitectonical point of view*. This report is an attempt to correlate this heterogeneity present in the basal ganglia with the *physiopathology of profound alterations of these structures displayed in diseases as hemibalism and Parkinson's and Huntington's diseases*.

## Introducción

La primera y más clara descripción morfológica de los ganglios basales fue realizada hace más de trescientos años por el anatómico inglés Thomas Willis. Los ganglios basales, entonces llamados por él «corpus striatum», fueron magistralmente ilustrados por Christopher Wren, el principal arquitecto de la Catedral de San Pablo de Londres, y uno de los más famosos miembros del círculo de amigos de Willis (40, 51, 52). El primer dibujo detallado de estas grandes masas subcorticales en el cerebro humano fue realizado en 1672 y publicado en un tratado titulado *De Anima Brutorum, quae Hominis Vitalis ac Sensitiva est* (40, 52).

Estas estructuras son fácilmente reconocibles como grandes masas nucleares que se sitúan profundamente con respecto a la corteza cerebral (figura 1 y 2). Rostralmente los ganglios basales van a estar representados por lo que denominamos el estriado, que se encuentra dividido por las fibras de la cápsula interna en dos subnúcleos: el núcleo caudado y el putamen (figura 1A). El primero presenta una forma tridimensional en C, con una cabeza voluminosa relacionada topográficamente con el lóbulo frontal (figura 1A), continuada por un cuerpo que se arquea, y que termina en una cola situada en el lóbulo temporal (figura 1C y 1D) (38). El segundo queda estructuralmente asociado al núcleo caudado en sus porciones laterales (figura 1A, B y C).

El estriado recibe la mayor parte de las conexiones aferentes a los ganglios basales desde otras estructuras nerviosas, particularmente desde la corteza cerebral (32). A su vez, también se relaciona *hodológicamente* con otro gran componente del cuerpo estriado, y que forma junto con el putamen el núcleo lenticular: el globo pálido (figura 1B) (7, 15, 16, 37). Esta última estructura presenta a su vez dos subdivisiones, una lateral y otra medial. Así, y merced a esta división anatómica, se proporciona a los ganglios

basales una segregación en el flujo nervioso que se dirige hacia distintos objetivos dentro del sistema nervioso central. El segmento lateral del globo pálido va a relacionarse con otros componentes de los ganglios basales como son el núcleo subtalámico (30) y la sustancia negra (figura 1C y D) (48), que gracias a la presencia de células que sintetizan dopamina ha quedado dividida a su vez en una porción muy rica en este neurotransmisor (porción compacta) y otra con menor número de células, próxima al pedúnculo cerebral (porción reticulada). El segmento lateral del globo pálido también proyecta aunque en menor medida hacia el núcleo reticular talámico (6, 22, 35). El segmento medial del globo pálido tiene un amplio acceso a estructuras no englobadas en el concepto de ganglios basales, como son diferentes núcleos talámicos relacionados con lóbulo frontal y la formación reticular, a través del núcleo tegmentopedunculopontino (37). Por último, es importante mencionar que la porción reticulada de la sustancia negra recibe una amplia proyección directamente desde el estriado (9, 23).

En esquema, toda la corteza cerebral proyecta sobre el estriado, con variaciones cuantitativas y cualitativas dependiendo de las áreas corticales y de los sectores estriales inervados (12). El tálamo también inerva de forma importante el tejido estriado, principalmente desde sus núcleos intralaminares (47). Desde este gran recipiente nervioso de los ganglios basales, donde una gran proporción de sus neuronas son de proyección o de Golgi tipo I, se lanzan, como se señaló anteriormente, un gran número de proyecciones al globo pálido y a la sustancia negra. En el primero se organiza un circuito interno con el núcleo subtalámico empezando en el segmento lateral y continuándose con la acción del núcleo subtalámico sobre el globo pálido en su conjunto (41), mientras que el segmento medial traslada la información al tálamo y a la formación reticular del tronco del encéfalo (12). En la segunda, las células dopaminérgicas de su porción compacta abordan el estriado masivamente, mientras que las de la zona reticulada abordan el tálamo en porciones probablemente diferentes a aquéllas que recibían la conexión desde la parte medial del globo pálido (18) y otras formaciones nerviosas del tronco del encéfalo (14). Considerando globalmente este circuito básico, toda la corteza cerebral toma partido en la activación de los ganglios basales, pero sólo sus porciones frontales van a quedar activadas nuevamente por la información que se ha procesado en estas estructuras subcorticales.

### Los ganglios basales como estructuras heterogéneas

A este complicado cuadro hodológico descrito en el apartado anterior hay que sumar la presencia de una profunda heterogeneidad histoquímica y citoarquitectónica en los ganglios basales. El estriado es, sin lugar a dudas, el principal representante de esta heterogeneidad. A los pioneros descubrimientos de Olson y col. (39) y Tennyson y col. (49), seguidos por aquéllos de Pert y col. (44) y en donde tanto la llegada de los terminales dopaminérgicos desde la sustancia negra, como la distribución de los receptores opiáceos en el estriado, se realizaban en forma de parches o acúmulos, se

siguió la importante descripción de Graybiel y Ragsdale (19) de una marcada heterogeneidad estriatal en la distribución del enzima acetilcolinesterasa. Estos autores describieron unas zonas donde se detectaba una menor acción enzimática y que ellos denominaron «cuerpos estriosomales» o «estriosomas» situados en medio de una matriz de tejido estriado con alta concentración en acetilcolinesterasa (figura 2). Posteriormente, una serie amplia de elegantes estudios hodológicos e histoquímicos iniciados por Graybiel y otros autores (8, 10, 20, 24, 27, 31, 45), han demostrado que una gran mayoría de las conexiones del estriado en mamíferos respetan claramente estos dos compartimentos bioquímicos. Y también recientemente se ha podido ver, fundamentalmente desde el punto de vista hodológico, que la propia matriz de tejido estriado es heterogénea de por sí y una patente organización modular de sus células de proyección puede también ser parte del esqueleto básico de organización estriatal (12, 15, 16).

También desde el punto de vista citoarquitectónico ha podido comprobarse fehacientemente la falta de homogeneidad del tejido estriado (42). Tras los pioneros estudios de Namba (34), otros investigadores (5, 29) han podido notar una clara falta de uniformidad en la distribución de los somas celulares dentro del tejido estriado, y así se han podido describir acúmulos celulares característicos en el estriado y en el núcleo «acumbens septi» de los roedores (25, 33) y del primate (17). Sin embargo, la correlación de esta heterogeneidad citoarquitectónica con los compartimentos bioquímicos y la organización hodológica de las conexiones estriales aferentes y eferentes es poco conocida (42).

Otras estructuras pertenecientes a los ganglios basales presentan también una clara heterogeneidad en su organización neuroanatómica. Desde el punto de vista hodológico parece cada vez más claro que el globo pálido y la sustancia negra presentan patrones específicos de proyección desde el estriado, donde la segregación de las proyecciones estriales parece estar más ligada al primero, mientras que la segregación y la convergencia parece imbricarse en la segunda (7, 26). También es aparente una significativa regionalización anatómica en la distribución de diferentes enzimas en el globo pálido (13) y en la sustancia negra (28).

### Circuitos neuroanatómicos en los ganglios basales

Dada la diversidad anatómica y funcional de las distintas porciones de la corteza cerebral, su proyección hacia los ganglios basales a través del estriado debe vehiculizar una muy variada información (12, 36, 38). Algunos autores han querido ver en este hecho, apoyados en una razonable evidencia experimental, la organización de una serie de circuitos paralelos que empezando en diversas regiones corticales que comandarían funciones tales como el control motor del cuerpo, los movimientos oculares, el procesamiento de información afectiva y motivacional o de procesos cognitivos más complicados, seguirían por los diversos componentes de los ganglios basales para estimular, merced a su terminación talámica, diferentes

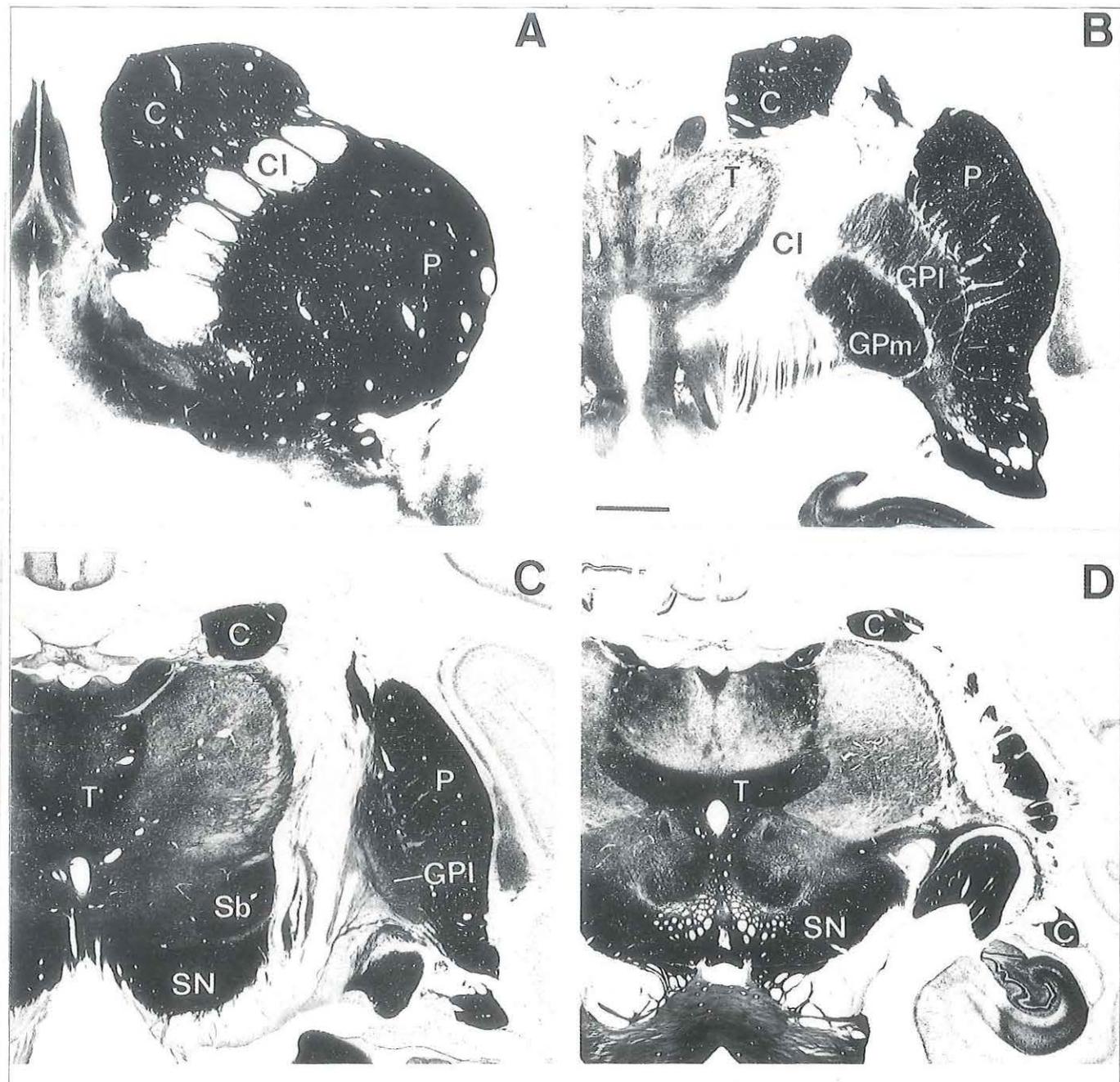


Figura 1. En esta figura se ilustran cuatro secciones coronales del encéfalo del primate que fueron procesadas histoquímicamente para revelar la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa. Fueron escogidas para mostrar los ganglios basales. A, muestra las porciones rostrales del cuerpo estriado, representado por la cabeza del núcleo caudado y el putamen. En B el núcleo lenticular ha hecho su aparición formado por el putamen y el globo pálido. También puede verse dorsalmente el cuerpo del núcleo caudado. C, ilustra las porciones caudales del núcleo lenticular, junto con la cabeza y cola del núcleo caudado; también puede observarse el núcleo subtalámico y la sustancia negra en una situación medial y ventral con respecto al núcleo lenticular. En D, pueden verse las porciones más caudales del cuerpo del núcleo caudado junto con la cola del mismo, y ventral y medialmente la sustancia negra. Abreviaturas: C: núcleo caudado; CI: cápsula interna; GPI: segmento lateral del globo pálido; GPM: segmento medial del globo pálido; P: putamen; SB: núcleo subtalámico; SN: sustancia negra; T: tálamo. Barra de calibración: 3 mm.

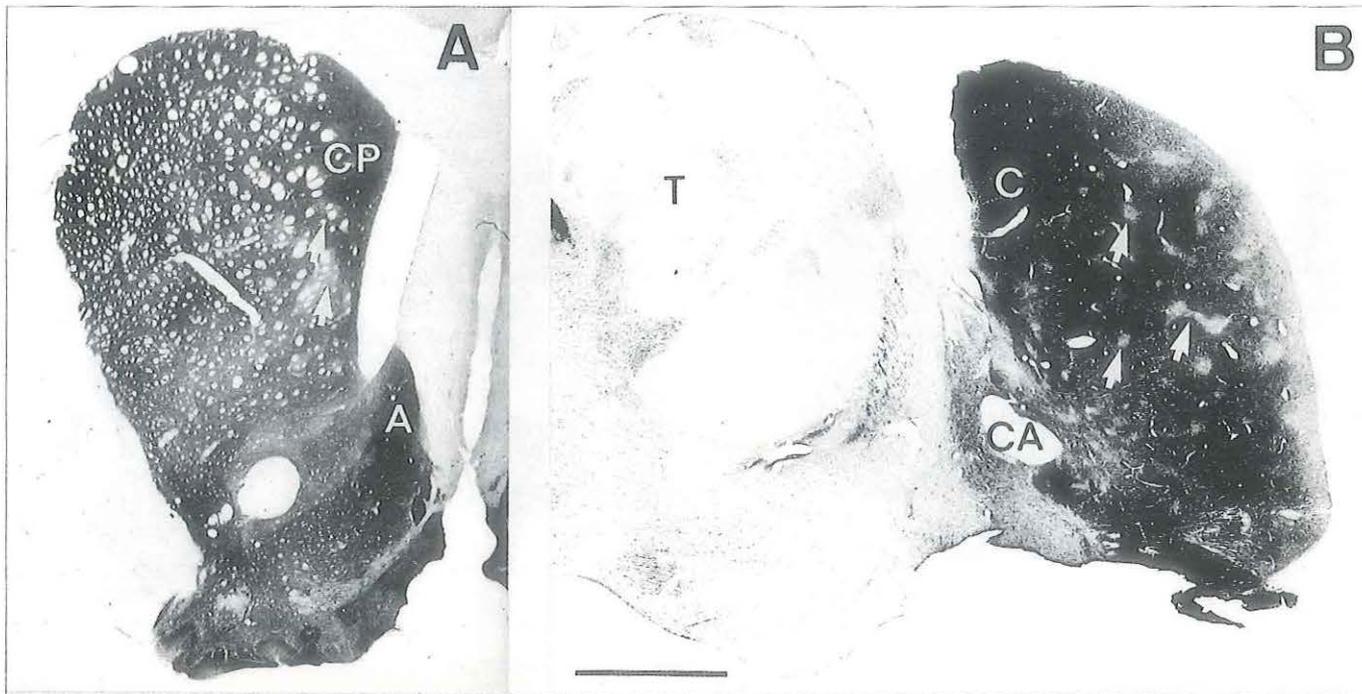


Figura 2. En esta figura se ilustra la presencia de «cuerpos estriosomales» o «estriosomas» (señalados por flechas), en el estriado de dos especies animales muy utilizadas en la investigación neuroanatómica de los ganglios basales como son la rata (A) y el gato (B). A, es un corte coronal de las porciones rostrales del estriado (también denominado complejo caudado-putamen en los roedores), donde también puede verse el núcleo «accumbens septi» en las porciones ventrales y mediales. B, es un corte sagital que muestra el núcleo caudado en el gato. Abreviaturas: A: núcleo «accumbens septi»; C: núcleo caudado; CA: comisura blanca anterior; CP: complejo caudado-putamen; T: tálamo. Barra de calibración: 1 mm (A) y 2,5 mm (B).

porciones del lóbulo frontal (2, 3). Desgraciadamente, muchos aspectos de este procesamiento en paralelo están todavía en un estadio de hipótesis y la evidencia experimental, especialmente en los mismos ganglios basales, no es todavía absolutamente concluyente e incluso para algunos autores el tema es claramente debatido y objeto de controversia (4, 43). Sí parece claro, sin embargo, que los ganglios basales son un camino subcortical de comunicación corticocortical (12), y que dada su profunda heterogeneidad anatómica pueden ser un buen lugar del que se sirve la corteza cerebral para procesar adecuadamente respuestas complejas e integradas del sistema motor (18, 36, 38).

### Fundamentos fisiopatológicos actuales de las enfermedades de los ganglios basales

Dos descubrimientos parecen ser los que más han influido recientemente en una nueva visión de la fisiopatología de los ganglios basales. El primero es el hecho de que la dopamina en el estriado puede actuar como un neurotransmisor excitatorio o inhibitorio dependiendo de la existencia de un tipo u otro de receptores dopaminérgicos en diferentes poblaciones de neuronas estriatales (1, 11). El segundo se refiere al importante hallazgo de Reiner y col. (46) de una disminución del neuropéptido

encefalina en el segmento lateral del globo pálido en los pacientes que padecieron enfermedad de Huntington. En los individuos normales, la encefalina sería muy abundante en el segmento lateral del globo pálido y en mucho menor grado en el medial, mientras que otro neuropéptido, la sustancia P, es muy abundante en el segmento medial y está prácticamente ausente en el segmento lateral (21). La disminución de encefalina en el globo pálido lateral en los pacientes con enfermedad de Huntington fue positivamente interpretada como la consecuencia de una pérdida de neuronas estriatales que proyectarían a estas porciones del núcleo lenticular (1, 46).

Hipóticamente, la neurotransmisión nerviosa en los ganglios basales se organiza en el individuo normal de la siguiente manera: la corteza cerebral proyectaría al estriado utilizando como neurotransmisor el ácido glutámico (o quizá también el ácido aspártico) que son neurotransmisores excitatorios. La proyección de salida del estriado sería inhibitoria utilizando el ácido gamma-aminobutírico (GABA), al que al menos se asociaría encefalina para las proyecciones al globo pálido lateral y sustancia P para aquéllas que se dirigen al globo pálido medial y sustancia negra. El globo pálido lateral controlaría el núcleo subtalámico merced también a una proyección gabaérgica. El núcleo subtalámico accionaría

mediante una proyección glutamatérgica el globo pálido medial y la substancia negra, que a su vez utilizan GABA como neurotransmisor en su proyección talámica (1).

La posible desaparición de células estriatales que proyectan al globo pálido lateral observadas por Reiner y col. (46) en la enfermedad de Huntington, iniciaría una serie de cambios en el circuito básico que llevarían a una mayor activación final de la vía talámica de salida de los ganglios basales y a una profunda alteración hiperkinética. Algo parecido pasaría en el hemibalismo, donde una destrucción del núcleo subtalámico conllevaría una desinhibición talámica y, por lo tanto, a otro dramático trastorno hiperkinético. Por el contrario y siempre como hipótesis, en la enfermedad de Parkinson ocurriría un trastorno en las células de proyección estriatal al globo pálido medial y a la substancia negra (50). Alteración que podría provocarse por una auténtica destrucción de estas células estriatales de proyección, o por la falta de acción excitatoria de la dopamina sobre esta población de neuronas estriatales (11). La consecuencia final es un profundo desbalance hipocinético en estos pacientes.

Aunque este es el esquema básico más actual que explicaría las alteraciones hiper/hipocinéticas de los ganglios basales, uno se pregunta si no falta algo más que rompa esta aparente congruencia o unidad en el entendimiento de estos procesos y que, al mismo tiempo, explique por qué estos cuadros afectan de forma diferenciada a diversos aspectos del sistema motor y se acompañan de trastornos que no sólo son motores. Aquí también, una vez más quizá, la anatomía pueda darnos una generosa respuesta a una pregunta tan básica. Vayan aquí por delante tres ejemplos. Primero, el globo pálido lateral proyecta importantemente hacia el núcleo reticular del tálamo que a su vez, presumiblemente, controla el flujo tálamo-cortical final de activación o inhibición. Así, en

medio del circuito básico de los ganglios basales, puede controlarse directamente la corriente final de información desde el tálamo a la corteza cerebral. Segundo, el núcleo subtalámico presenta una abundante conexión también con el globo pálido lateral (41). De esta manera, la acción del núcleo subtalámico se realiza sobre las tres estructuras de los ganglios basales que tienen una acción talámica. Tercero, parece también posible que las neuronas estriatales que proyectan al globo pálido medial y a la substancia negra sean poblaciones neuronales diferentes, lo que hipotéticamente, al menos, permitiría una acción discreta y diferenciadora de la corteza cerebral sobre estos módulos estriatales. Esto traería consecuencias distintas en la activación tálamo-cortical, según los lugares de terminación de las proyecciones talámicas desde el globo pálido medial y desde la porción reticulada de la substancia negra (12, 14).

La fisiopatología de los llamados «síndromes extrapiramidales» ha cambiado radicalmente en los últimos años. Sin embargo, es obvio que aún estamos lejos de saber con precisión cómo se organiza el sistema nervioso en estas estructuras subcorticales. Parece claro también que estudios neuroanatómicos más detallados pueden aportar en los próximos años datos de gran interés para entender aún con mayor profundidad la fisiopatología de estas enfermedades.

*El autor hace constar su profundo agradecimiento al profesor José Luis Velayos y a doña Elisa Mengual, don Bernardo Hontanilla y don Silvano de las Heras por todas sus sugerencias y crítica en el desarrollo de este trabajo. A la dra. Carmen Cavada por haberle permitido fotografiar uno de sus casos experimentales y que ha sido ilustrado en la figura 1. Este estudio fue subvencionado por una ayuda de la CICYT PB88-0170.*

## BIBLIOGRAFIA

- ALBIN, R. L.; YOUNG, A. B., and PENNEY, J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989. 12: 366-375.
- ALEXANDER, G. E.; DELONG, M. R., and STRICK, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 1986. 9: 357-381.
- ALEXANDER, G. E., and CRUTCHER, M. D. Functional architecture of basal ganglia circuits; neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990. 13: 226-271.
- ALEXANDER G., and CRUTCHER, M. Reply letter to the Editor. *Trends Neurosci.* 1991. 14: 56-58.
- BUTCHER, L. L., and HODGE, G. K. Postnatal development of acetylcholinesterase in the caudate-putamen nucleus and the substantia nigra of rats. *Brain Res.* 1976. 106: 223-240.
- CARTER, D. A., and FIBIGER, H. C. The projections of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurol.* 1978. 117: 113-124.
- GANDIA, J. A., and GIMENEZ-AMAYA, J. M. A neuroanatomical analysis of the rostral striatopallidal pathway in the rat. *J. Hirnforsch.* Vol. 32. 1991. (En prensa).
- GERFEN, C. R. The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature.* 1984. 311: 461-464.
- GERFEN, C. R. The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1985. 236: 154-176.
- GERFEN, C. R. The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organizations is related to cortical lamination. *Science.* 1989. 246: 385-388.
- GERFEN, C. R.; ENGBER, T. M.; MAHAN, L. C.; SUSEL, Z.; CHASE, T. N.; MONSMA, F. J. Jr., and SIBLEY, D. R. D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor-regulated

- gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*. 1990. 250: 1.429-1.432.
12. GIMENEZ-AMAYA, J. M. The association cortex and the basal ganglia: a neuro-anatomical view upon their relationship based on hodological studies. *J. Hirnforsch.* Vol. 32. 1991. (En prensa).
  13. GIMENEZ-AMAYA, J. M. Some observations upon the distribution of the cytochrome oxidase activity in the globus pallidus of the rat. 1991. (Enviado para su publicación).
  14. GIMENEZ-AMAYA, J. M., and GANDIA, J. A. Alteraciones de los movimientos oculares en las enfermedades de los ganglios basales. *Acta Estrabológica*. 1990. XVIII: 1-6.
  15. GIMENEZ-AMAYA, J. M., and GRAYBIEL, A. M. Compartmental origins of the striatopallidal projection in the primate. *Neuroscience*. 1990. 34: 111-126.
  16. GIMENEZ-AMAYA, J. M., and GRAYBIEL, A. M. Modular organization of projection neurons in the matrix-compartment of the primate striatum. *J. Neurosci*. 1991. 11: 779-791.
  17. GOLMAN-RAKIC, P. S. Cytoarchitectonic heterogeneity of the primate neostriatum: subdivision into island and matrix cellular compartments. *J. Comp. Neurol*. 1982. 205: 398-413.
  18. GRAYBIEL, A. M. Neurotransmitter and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1990. 13: 244-254.
  19. GRAYBIEL, A. M., and RAGSADLE, C. W. Jr. Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1978. 75: 5.723-5.726.
  20. GRAYBIEL, A. M., and RAGSADLE C. W. Jr. Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Exp. Brain Res*. 1979. 34: 189-195.
  21. HABER, S. N. Neurotransmitters in the human and nonhuman primate basal ganglia. *Human Neurobiol*. 1986. 5: 159-168.
  22. HABER, S. N.; GROENEGEN, H. J., and NAUTA, W. J. H. Efferent connections of the ventral pallidum; evidencie of a dual striatopallidofugal pathway. *J. Comp. Neuro*. 1985. 235: 322-335.
  23. HEDREEN, J. C., and DELONG, M. R. Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *J. Comp. Neuro*. 1991. 304: 569-595.
  24. HERKENHAM, M., and PERT, C. B. Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*. 1981. 291: 415-418.
  25. HERKENHAM, M.; MOON EDLEY, S., and STUART, J. Cells clusters in the nucleus accumbens of the rat and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations. *Neuroscience*. 1984. 11: 561-593.
  26. HONTANILLA, B., and GIMENEZ-AMAYA, J. M. Form and function in the basal ganglia: histochemical and hodological evidence for anatomical segregation and convergence. 1991. (En preparación).
  27. JIMENEZ-CASTELLANOS, J., and GABRYEL, A. M. Subdivisions of the dopamine-containing A8-A9-A10 complex identified by their differential mesostriatal innervation of striosomes and extrastriosomal matrix. *Neuroscience*. 1987. 23: 223-242.
  28. JIMENEZ-CASTELLANOS, J., and GABRYEL, A. M. Subdivisions of the primate substantia nigra pars compacta detected by acetylcholinesterase histochemistry. *Brain Res*. 1987b. 437: 349-354.
  29. KEMP, J. M., and POWEL, T. P. S. The structure of the caudate nucleus of the cat; light and electron microscopy. *Phil Trans. R. Soc. Lond. (Biol.)*. 1971. 262: 383-401.
  30. KITA, H.; CHANG, H. T., and KITAI, S. T. Pallidal inputs to subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res*. 1983. 264: 255-265.
  31. MALACH, R., and GRAYBIEL, A. M. Mosaic architecture of the somatic sensory-recipient sector of the cats striatum. *J. Neurosci*. 1986. 6: 3.436-3.458.
  32. McGEORGE, A. J., and FAULL, R. L. M. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*. 1989. 29: 503-537.
  33. MENSAH, P. L. The internal organization of the mouse caudate nucleus: evidence for cell clustering and regional variation. *Brain Res*. 1977. 137: 53-66.
  34. NAMBA, M. Cytoarchitektonische Untersuchugen am Striatum. *J. Hirnforsch*. 1957. 3: 24-48.
  35. NAUTA, W. J. H. Projections of the pallidal complex: an autoradiographic study in the cat. *Neuroscience*. 1979. 4: 1.853-1.873.
  36. NAUTA, W. J. H. Circuitous connections linking cerebral cortex, limbic system, and corpus striatum. En *The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*, editado por B. K. Doane and K. E. Livingston. Raven Press, New York. 1983. pp. 43-54.
  37. NAUTA, W. J. H., and MEHLER, W. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res*. 1966. 1: 3-42.
  38. NAUTA, W. J. H., and FIERTAG, M. *Fundamental Neuroanatomy*. Freeman, New York. 1986.
  39. OLSOS, L.; SEIGER, A., and FUXE, K. Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: highly flourescent islands in developing and adult rats. *Brain Res*. 1972. 44: 283-288.
  40. PARENT, A. *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. John Wiley and Sons, New York. 1986.
  41. PARENT, A.; SMITH, Y.; FILION, M., and DUMAS, J. Distinct afferents to internal and external pallidal segments in the squirrel monkey. *Neurosci. Lett*. 1989. 96: 140-144.
  42. PASKEVICH, P. A.; EVANS, H. K., and DOMESICK, V. B. Morphological assessment of neuronal aggregates in the striatum of the rat. *J. Comp. Neurol*. 1991. 305: 361-369.
  43. PERCHETON, G., and FILION, M. Parallel processing in the basal ganglia; up to a point. *Trends Neurosci*. 1991. 14: 55-56.
  44. PERT, C. B.; KUHAR, M. J., and SNYDER, S. H. Opiate receptor; autoradiographic localization in the rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1976. 73: 3.729-3.733.
  45. RAGSDALE, C. W. Jr., and GRAYBIEL, A. M. The fronto-striatal projections in the cat and monkey and its relationship to inhomogeneities established by acetylcholinesterase histochemistry. *Brain Res*. 1981. 208: 259-266.
  46. RAINER, A.; ALBIL, R. L.; ANDERSON, K. D.; DAMATO, C. J.; PENNEY, J. B., and YOUNG, A. B. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988. 85: 5.733-5.737.
  47. SMITH, Y., and PARENT, A. Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). *Neuroscience*. 1986. 18: 347-371.
  48. SMITH, Y., and BOLAM, J. P. Neurons of the substantia nigra reticulata receive a dense GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *Brain Res*. 1989. 493: 160-167.
  49. TENNYSON, V. M.; BARRETT, R. E.; COHEN, G.; COTE, L.; HEIKKILA, R., and MYTILENEOU, C. The developing neostriatum of the rabbit; correlation of fluorescence histochemistry, electron microscopy, endogenous dopamine levels, and (<sup>3</sup>H) dopamine uptake. *Brain Res*. 1972. 46: 251-285.
  50. WATERS, C. M.; PECK, R.; ROSSOR, M.; REYNOLDS, G. P., and HUNT, S. P. Immunocytochemical studies on the basal ganglia and substantia nigra in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Neuroscience*. 1988. 25: 419-438.
  51. WILLIS, T. *Cerebri Anatomie, cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus*. Martyn and Allestry. London. 1664.
  52. WILLIS, T. *De Anima Brutorum, quae Hominis Vitalis ac Sensitiva est*. Davis, Sheldonian. Oxford. 1672.