

评估运动皮层的功能：肢体生物力学调节神经反应的单神经元模型

Assessing the Function of Motor Cortex: Single-Neuron Models of How Neural Response Is Modulated by Limb Biomechanics

Robert Ajemian,^{1,*} Andrea Green,² Daniel Bullock,^{3,4} Lauren Sergio,⁵ John Kalaska,^{2,*} and Stephen Grossberg^{3,4}

¹McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

²Groupe de recherche sur le système nerveux central (FRSQ), Département de physiologie, Université de Montréal, QC H3C 3J7, Canada

³Department of Cognitive and Neural Systems, Boston University, Boston, MA 02215, USA

⁴Center of Excellence for Learning in Education, Science, and Technology, Boston, MA 02215, USA

⁵School of Kinesiology and Health Science, York University, Toronto, ON M3J 1P3, Canada

*Correspondence: ajemian@mit.edu (R.A.), kalaskaj@physio.umontreal.ca (J.K.)

DOI 10.1016/j.neuron.2008.02.033

(translate by Songjian)

摘要: 初级运动皮层中的神经元是否编码运动行为的生殖细节, 如个体的肌肉活动, 或高水平运动属性? 解决这一问题已被证明是困难的, 很大程度上是因为估算或测量生物肢体运动背后的关节力矩和肌肉力量所固有的巨大不确定性。我们通过考虑单个神经元的反应来规避这个困难, 在等长任务中, 关节力矩和肌肉力量可以直接从肢体几何计算。每个神经元的响应被建模为“首选”关节力矩矢量的线性函数, 该模型适用于肢体姿势变化的单个神经响应。由此得到的拟合优度表明, 运动皮层中的神经元确实编码运动行为的动力学, 并且“首选方向”和“增益”的神经反应特性是单一反应向量的双重成分。

引言

自一个多世纪前实验神经生理学出现以来, 原发运动皮层 (M1) 神经元的活动是否是导致运动的特定肌肉细节的信号, 或者说是高级运动指令的信号, 一直是 M1 功能研究的中心问题。弗里奇和希齐在 1870 年发现了一个运动皮层, 当电刺激时, 在一小群相关肌肉中诱发抽搐, 三年后, 费里尔的实验 (在解释细节上) 对其提出了挑战, 其中运动皮层的电刺激被建议唤起自然行为的组成部分 (Phillips, 1975; Taylor 和

Gross, 2003)。第一个直接记录的证据表明，M1 中单个神经元的活动与运动行为（肌肉力量或活动）的因果机制的相关性往往比与明显的运动性脑损伤的相关性更好行为本身的描述（关节角位置）是通过逃避者的单关节神经生理学研究（1968, 1969）获得的。然而，其他单关节研究表明，一些 M1 活动与非因果运动输出参数有关，例如当前关节角度和重复序列中的下一个运动方向（Thach, 1978）。当神经生理学研究领域扩展到多关节伸展运动的研究（Georgopoulos 等人, 1982）时，对话获得了进一步的信任：m1 活动可能确实反映了运动行为高级参数的编码，如末端效应器速度或位置，而不是运动的生成细节。事实上，目前大多数用于控制机器人设备的脑机接口设计用于从运动皮层神经元群的活动提取有关运动输出意图的运动信号（Wessberg 等人, 2000; Serruya 等人, 2002; Taylor 等人, 2002）。

M1 中编码的参数通常表示为“肌肉或运动”的简单二分法，这个问题至今仍引起相当大的争议（Loeb 等人, 1996; Georgopoulos, 1995; Scott, 2000）。争论的一个主要原因在于很难知道 M1 神经元的活动“应该”是什么样子的。特别是，如果假设 M1 活动编码肌肉力或关节力矩，则需要精确估计或测量这些力或力矩，因为它们随时间变化，以建立这种相关性。在单关节运动的情况下，这一要求并不构成明显的困难：运动学（即关节角度）和潜在因果动力学（关节扭矩和肌肉力）之间的关系是直接的，因此可以直接测量或估算。然而，只要考虑两自由度运动，就很难精确地估计或测量肌肉力和关节力矩（Zajac, 1989），并且这些问题对于两个自由度以上的运动会被放大。

因此，“维度诅咒”的突然出现使运动动力学的建模复杂化。这种情况反过来又干扰了在运动动力学和 M1 神经元反应之间建立强相关性的努力。作为估计或测量运动动力学的一种替代方法，研究已经将神经活动与肌电活动（肌肉活动信号的一个氧基）和高噪声水平相关联肌电测量的时间分辨率差使这些工作复杂化。

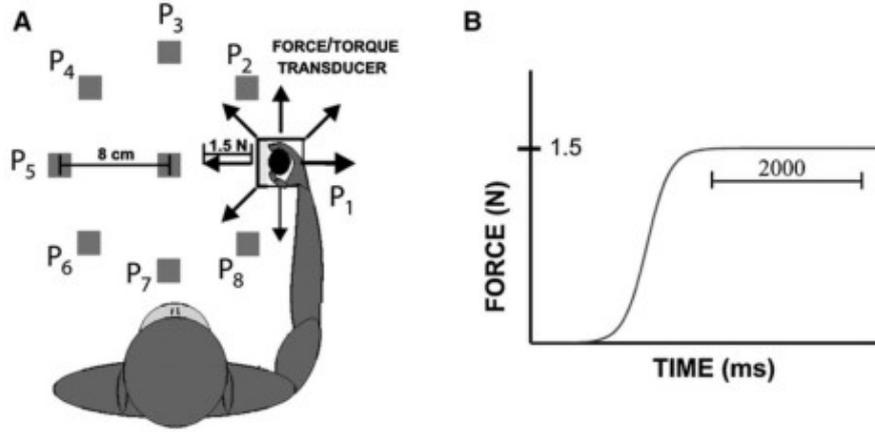


图 1。实验方案 (A) 在水平面上，在一个中心工作区周围的圆（半径为 8cm）内的九个不同工作区位置执行等距中心外任务。（B）必须产生 1.5 N 的恒定力水平，并在适当方向上保持 2000 ms。

本文通过考虑等距任务，解决了四自由度手臂运动动力学的精确建模问题。虽然等长运动任务只是运动行为更广泛的一个子集，但是关节力矩、肌肉力量和肌肉激活的计算是可以处理的。由于这种吸引力，有关细胞活动与生物力学力产生相关变量之间相关性的假设可以在以前无法达到的严格程度上进行测试。具体地说，生物力学力产生的参数可以映射到 M1 中的单个神经元（而不是这些神经元的种群）。这些拟合解释了单细胞水平上大量的反应变异性，从而支持 M1 控制力输出的假设。最后，单神经元方法统一了我们对调谐曲线参数的理解：虽然细胞的首选方向和增益先前被认为是独立的响应分量，但它们被证明是单一响应向量的双重表现。

背景

在灵长类上肢的多关节控制中，运动皮层中的神经元被调谐到中心外运动任务中的运动方向（Georgopoulos 等人，1982；Schwartz 等人，1988）和中心外等距任务中的力施加方向（Georgopoulos 等人，1992；Taira 等人，1996）。细胞调谐曲线的规范描述是

$$v(\omega) = b_0 + b_1 \cos(\omega - \omega_{PD}) \quad (1)$$

其中 v 是细胞活动与 ω 的函数，是手的运动（或力）方向； b_0 是细胞活动的基线水平； b_1 是细胞发育曲线上调节有机体的肽； ω_{PD} 是细胞的首选方向或引起最大细胞反应的运动（或力）方向。

在方程式 1 右侧的四个参数中，有三个是本质： b_0 、 b_1 和 ω_{PD} 。每个本质参数都显示为行为背景的函数（Georgopoulos 等人，1984；Kalaska 和 Hyde，1985；Kettner 等人，1988；Kalaska 等人，1989；Caminiti 等人，1990；Lacquaniti 等人，1995；Scott 和 Kalaska，1997；Sergio 和 Kalaska，1997，1998，2003；Sergio 等人，2005；Takei 等人，1999、2003；G 和 olfo 等人，2000；Cabel 等人，2001；Padoa-Schioppa 等人，2001；Kurtzer 等人，2005）。 ω_{PD} 是研究最多的参数，因为它是细胞反应的一个直接决定因素，是任务变量（运动方向或力的施加方向）的函数。细胞的增益被定义为 b_1 。因为 b_1 不是角度度量，它本身并不表示方向偏好；尽管如此，作为调谐曲线的增益（或振幅），它确实表示在特定任务上下文中实例化方向偏好的强度。

结果

这篇论文的数据是一个浪漫的欧洲生理实验，在这个实验中，非人类灵长类动物从九个不同的手的位置执行一个等长的任务（见图 1）。在实验程序中提供了一个范例的简短描述；更详细的描述可以在 Sergio 和 Kalaska（1997，2003）中找到。在实验过程中，M1 的尾侧部分有细胞记录，M1 的尾侧部分大部分神经元位于中央沟吻侧。根据这些记录，在 9 个位置中的每一个位置对任务相关细胞的不同调谐曲线进行评估，每个细胞共有 9 条调谐曲线。请注意，在本研究中，细胞活动的平均值超过 2000 ms 目标保持期，在此期间，手与操纵手柄保持静态力平衡。还要注意的，手的位置对应于特定的手臂姿势。记录了这些手臂姿势的关节角度，见表 1。

细胞招募模型只做了一个假设：根据规则，细胞在任务中处于活动状态

$$v(\bar{\tau}_a) = [b_0 + \bar{\tau}_a \cdot \bar{\tau}_{PD}]^+ \quad (2)$$

其中 $\bar{\tau}_a$ 表示任务期间整个手臂所施加的扭矩， $\bar{\tau}_{PD}$ 表示细胞的首选扭矩应用矢量， v 和 b_0 保持如公式 1 所定义，“ \cdot ”表示点积，和 $[]^+$ 表示正修正。 $\bar{\tau}_{PD}$ 是细胞固有的一个矢量参数，它定义了关节扭矩空间中细胞最大响应的方向。这就是 $\bar{\tau}_{PD}$ ，它完全定义了模型细胞超出其基线放电水平的响应。关节扭矩空间在这里是四维的(4D)，因为使用了一个具有四个自由度的手臂模型(见实验步骤)。点积公式是在原余弦公式的基础上，通过将调谐响应的方向分量和振幅分量合并成一个酉矢量来推广的描述(MussaIvaldi, 1988; Zhang 和 Sejnowski, 1999; Ajemian 等人, 2001)。后来的研究表明，在一定的适度假设下，对于等长任务，关节力矩的点积模型相当于肌力或肌肉活动的点积模型。因此，这一结果在解释运动皮层输出时，广泛应用于任何一个强调运动皮层输出的经典模型。

Table 1. Joint Angles and Hand Locations at the Nine Different Postures

Hand Location	Joint Angles (Deg.)				Hand Coordinates (cm)		
	θ_1	θ_2	θ_3	φ	x	y	z
P ₀	-16	-15	-12	104	14.0	-1.0	15
P ₁	6	-1	-11	82	19.7	-3.3	15
P ₂	22	4	-27	64	22.0	-9.0	15
P ₃	19	17	-31	59	19.7	-14.7	15
P ₄	-1	21	-37	73	14.0	-17.0	15
P ₅	-18	5	-47	95	8.3	-14.7	15
P ₆	-32	-13	-40	113	6.0	-9.0	15
P ₇	-37	-13	-17	117	8.3	-3.3	15
P ₈	-11	6	-25	95	14.0	-9.0	15

肩部有三个自由度：屈曲/伸展、外展/内收和内外旋转。肘部有一个自由度范围：屈曲/伸展。实验过程中给出了手臂模型的精确几何。注意相对适度的角度偏移 (<60 度) 所有四个角度，特别是肩部外展/内收和内/外旋转。用于表示手部位置的笛卡尔坐标系位于右肩中心，x 轴指向远离身体的方向，y 轴指向穿过身体的右侧，z 轴指向地面。

给定方程 2 和手臂姿势的数据，可以在工作空间内模拟任何模型细胞的调谐曲线。关键的一步是要认识到在等距任务中，手上施加的静态力可以通过

$$\vec{\tau}_a = J^T(\theta)F_h \quad (3)$$

式中， $J^T(\theta)$ 表示在姿势 θ 处评估的关节角和末端执行器位置之间的运动关系的转置雅可比， F_h 表示手施加的静态力， $\vec{\tau}_a$ 表示整个手臂的扭矩。

在某些假设下，这种映射是唯一的（详见实验程序），因此，所施加的扭矩是可计算的。

总体水平分析：PD 移位、增益变化和模型几何

对于人口水平分析，提出了另一个假设。假设 $\vec{\tau}_{PD}$ 穿过细胞群在运动皮层的分布在关节力矩空间是均匀的。正如将要显示的那样，这一假设也可以在不影响论文结果的情况下大大放宽。选择它是为了特殊性，因为需要一个特定的分布来定义一个细胞群体，在这个群体中，响应特性的变化可以列表化。对于聚焦于 PD 位移和增益变化的分析， b_0 可以假设任何值，因为它会自动退出分析。因此，这些人口统计数据是在零自由参数下生成，并且该模型说明了响应特性的变化，这些变化完全基于生物力学考虑。

向优先方向移动

如果细胞在笛卡尔空间坐标系中编码端点力，根据定义，细胞的首选方向将被预测为在姿势之间保持不变。然而，与许多其他研究一致，Sergio 和 Kalaska（1997，2003）一致地展示了工作空间中首选方向的统计显著变化。八个外围工作区位置之一的细胞“PD 移位”定义为相对于中心位置的细胞 PD 的旋转。根据这一惯例，人群水平分析显示“八种外周姿势的 PD 位移分布存在显著差异”（Sergio 和 Kalaska，2003）。图 2A 描绘了一组细胞的 PD 位移数据（详见实验程序）。局部放电位移的分布呈现出一种明显的模式，即细胞倾向于在左侧位置显示逆时针方向的局部放电位移，在右侧位置显示顺时针方向的局部放电位移。模型比较绘制在图 2A 的右半部分。模型清楚地捕捉到局部放电位移分布的基本趋势。例如，在数据（81.5%、77.8%和 65.4%）和模型（75.9%、79.1%和 64.3%）中，顺时针方向的移动在左侧位置占主导地位。

增益变化

Sergio 和 Kalaska (2003) 也表明, 细胞改变了其工作空间的增益, 细胞周围位置的增益是根据细胞在中心位置的增益来定义的, 测量的是集合的动态范围 (DR) 比。虽然绝大多数单个细胞在多个工作空间位置表现出统计上显著的增益变化, “DR 比值的分布与手的位置没有系统性差异 (方差分析, $P > 0.01$)”, 因此, 如果细胞的增益值存在系统性的空间偏差, 则影响很小与 PD 移位相比。尽管如此, 研究所提出的模型是否能够识别增益变化数据中的任何阈下趋势是有意义的, 因为该模型能够很好地再现局部放电位移, 并且因为该模型将局部放电位移和增益变化视为单个响应向量的双重表现, 该响应向量决定了所有条件下的细胞活动。图 2B 描绘了数据和模型在整个工作区的增益变化分布。分数增益变化 (比 DR 比简单) 用于量化这些变化:

$$\Delta b_1^i = \frac{b_1^i - b_1^c}{b_1^c}$$

其中 b_1^i 在位置 i 处使细胞的增益减小, b_1^c 在中心位置使细胞的增益减小。

注意, 该定义导致增益变化的标准化度量, 忽略细胞的绝对增益值, 只考虑中心位置和外围位置之间的增益比。在模拟中可以看到一个明显的趋势, 即当手靠近肩部时 (图 1 中的位置 P_7 、 P_8 和 P_1), 大多数模型细胞显示增益降低。在更远的工作区位置 (P_2 、 P_3 和 P_4), 大多数细胞显示增益增加。在较低姿势的数据中也可以看到同样的增益下降趋势, 尽管在较高姿势的数据中并没有显示出明显的增益增加趋势。

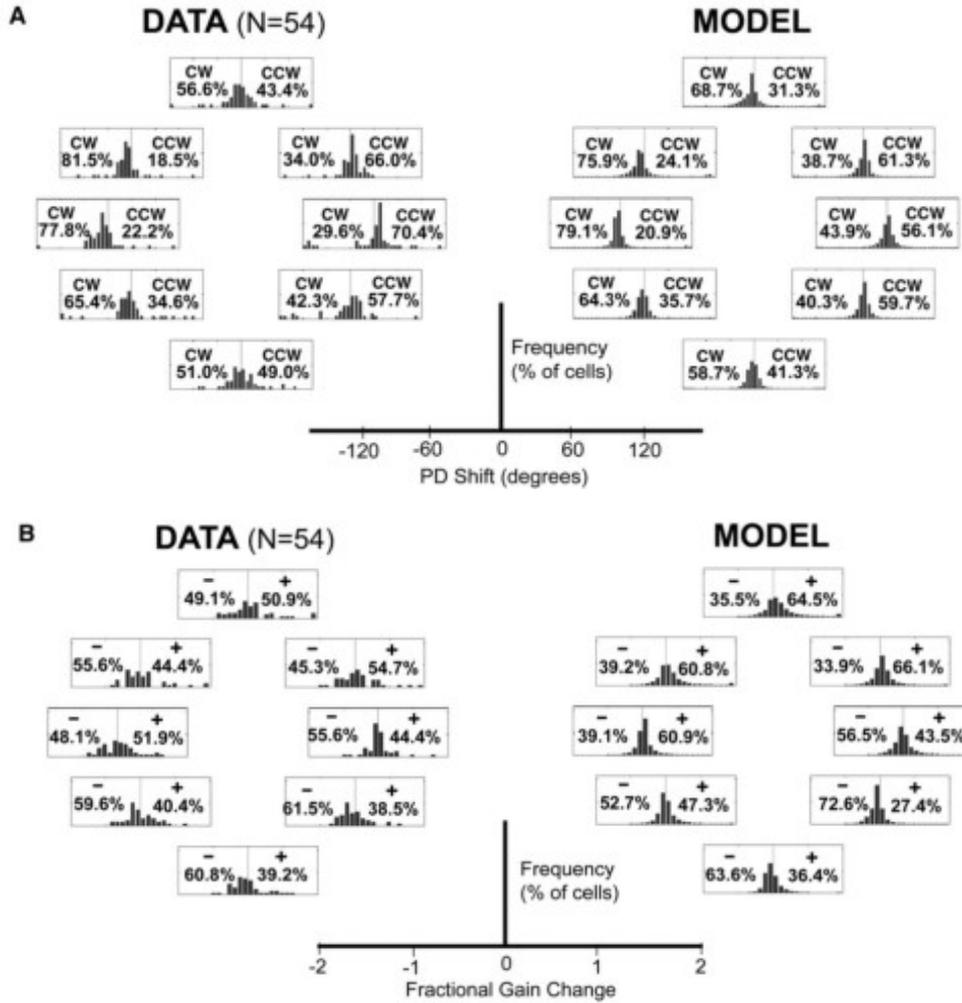


图 2。跨工作区的响应属性更改 (A) 数据和模型的 PD 移位。直方图圆内的每个直方图的位置对应于执行等轴测任务的手的工作空间位置。每个直方图的 x 轴对应于一个细胞格的 PD 在相应的位置相对于中心工作空间位置的细胞格的 PD 的偏移。正位移为逆时针 (CCW)，负位移为顺时针 (CW)。每个箱子是 10° 。(B) 在整个工作区中获取数据和模型的更改。直方图圆内的每个直方图的位置再次对应于执行等轴测任务的手的工作空间位置。每个直方图的 x 轴对应于细胞格在中心工作区位置相对于细胞格增益的相应姿势处的增益变化 (增益变化的定义见正文)。正变化表示增益增加。箱子宽度是 0.15。

模型几何

该模型将细胞募集描述为在关节力矩空间中发生的点积或矢量投影。然而，这项任务采用了在笛卡尔力空间 (相对于关节力矩空间) 中一致的不变采样方案。因此，通过分析转置雅克比矩阵 $J^T(\theta)$ 如何以姿态相关

的方式将笛卡尔力的均匀样本转换为关节力矩的非均匀样本，了解模型如何解释响应特性变化。

图 3 说明了转置雅可比变换的一般性质。将二维笛卡尔力空间中的均匀或圆形采样转化为 4D 关节力矩空间的二维子空间中的倾斜或椭圆采样。主要的并且由红色向量表示的转矩椭圆的短轴定义了关节转矩空间中特定 2D 子空间的基础，笛卡尔力向量在该位置映射到该子空间。这些轴的大小之比量化了变换的倾斜程度。在给定的姿势下，细胞的首选方向来自三个向量 $\vec{\tau}_{PD}, \vec{\tau}_{MAJOR}, \vec{\tau}_{MINOR}$ 的相对方向。细胞格的增益来自 $\vec{\tau}_{PD}$ 在 $\vec{\tau}_{MAJOR}, \vec{\tau}_{MINOR}$ 所跨越的子空间上的投影量。根据假设， $\vec{\tau}_{PD}$ 在不同姿态之间保持不变(不联合扭矩空间)， $\vec{\tau}_{MAJOR}, \vec{\tau}_{MINOR}$ 在不同姿态之间变化，因为它们来自于转置雅可比矩阵，雅可比矩阵本身以一种姿势相关的方式变化。因此，当在二维笛卡尔力空间中绘制时，细胞活动中观察到的局部放电位移和增益变化明显来自于关节力矩和端点之间转换的定义良好的全局几何图。4 描绘了 $J^T(\theta)$ 中与姿势相关的变化，绘制了每个姿态下出现的关节扭矩椭圆。

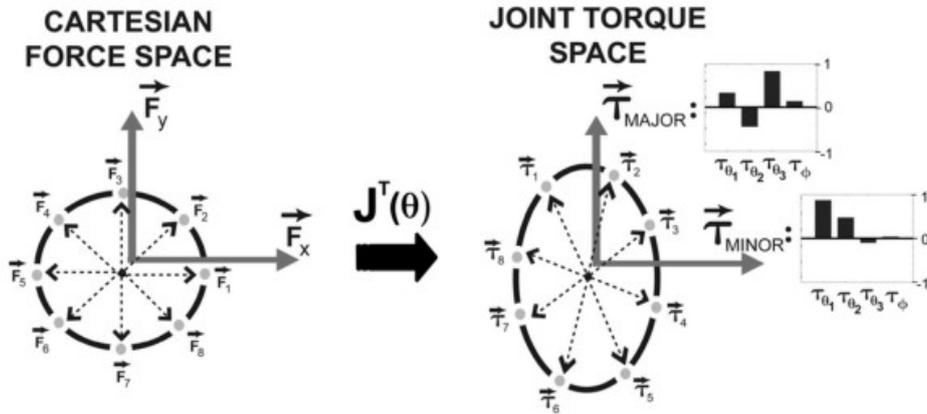


图 3. 笛卡尔力在中心工作空间位置转化为关节力矩等距中心输出任务中的均匀采样方案转化为包含在 4D 关节力矩空间的 2D 子空间中的关节力矩的倾斜分布。转矩椭圆的长轴和短轴构成了 2D 子空间的基集。这些轴方向上的单位矢量由相应的条形图表示：每个条形图对应于沿特定自由度的扭矩贡献量。 τ_{θ_1} 对应屈曲/伸展尺寸中的肩部扭矩； τ_{θ_2} 对应外展/内收尺寸中的肩部扭矩； τ_{θ_3} 对应内旋/外旋尺寸中的肩部扭矩； τ_{ϕ} 对应肘部扭矩。详见实验程序。

单细胞分析：模型验证、泛化和一致性

许多运动皮层的神经活动模型是基于细胞反应反映运动生物力学的假设（Mussa-Ivaldi, 1988; Bullock 和 Grossberg, 1988; Sanger, 1994; Tanaka, 1994; Scott 和 Kalaska, 1997; Bullock 等人, 1998; Ajemian 等人, 2000; Todorov, 2000; Scott 等人, 2001; Baraduc 等人, 2001; Trainin 等人, 2007），这些模型被用来解释各种实验结果。然而，所有这些模型的一个主要缺点是，它们的预测只能与人口一级的数据进行比较，要么是人口统计数据，要么是人口总反应。在种群统计中，一个典型的发现是：x%的细胞与数据中的变量 a 有很好的相关性；y%的细胞与模型中的变量 a 有很好的相关性；x 近似于 y。在种群总体反应的情况下，构造了一个神经种群向量，并证明其近似于运动变量（如力或速度）的矢量表示。

因此，这些模型虽然设想在单细胞的级别，但仍然缺乏单细胞的分辨率，因为模型的参数无法映射到数据中的单细胞。结果表明，这些模型与总体水平的数据基本一致，但不能被更严格的单细胞水平的数据所篡改。一个模型完全有可能在总体水平上正确地描述数据，但无法正确地预测任何给定的细胞在特定任务中应如何响应。例如，我们的模型在总体统计水平上正确地再现了 PD 位移和增益变化的主导趋势（图 2），但它可能无法正确地预测任何单独选择的神经元的响应曲线。

在接下来的分析中，我们的模型通过分别映射为 54 个细胞中的每个细胞建模。具体地说，细胞在模型中通过其首选扭矩矢量进行了全面描述：

$$\vec{\tau}_{PD} \equiv \begin{pmatrix} \delta\theta_1^i \\ \delta\theta_2^i \\ \delta\theta_3^i \\ \delta\phi^i \end{pmatrix}$$

上标 i 表示数据库中的特定细胞格； $\delta\theta_1^i, \delta\theta_2^i, \delta\theta_3^i$ 对应于首选关节扭矩矢量的三个肩部分量（肩部自由度的定义见实验程序）； $\delta\phi^i$ 对应于首选扭矩矢量的肘部分量。一旦确定了这四个参数，就可以确定细胞的响应曲线。图 5 显示了一个特定的首选扭矩矢量和得到的细胞响应曲线的示例。

对于每个细胞,有 17 个数据点构成其响应曲线:9 个不同的首选方向(每个姿势一个)和 8 个不同的增益变化(相对于八个外围姿势的基线的增益变化)。因此,可以系统地评估模型在单细胞水平上拟合数据的能力,方法是看四个模型参数如何能够逐个神经元地解释 17 个数据点。这里需要注意的是,只有三个模型参数实际上是自由参数。这是因为模型预测的是增益的变化,而不是增益的绝对值。因此,优先转矩矢量都被认为具有跨细胞的固定统一量,并且一旦指定了三个模型参数,则自动确定第四个(详细信息请参见实验程序)。下面是两种将模型的三个自由参数逐个神经元地拟合到响应曲线的 17 个数据点的方法。

模型验证

在本节中,三个自由参数中的两个将用于在中心姿势处拟合细胞的首选方向。因此,通过设计时,中心姿态处的模型优选方向与中心姿态处的实际优选方向完全匹配(因为单个优选方向需要两个模型参数进行说明,并且两个模型参数用于该拟合)。

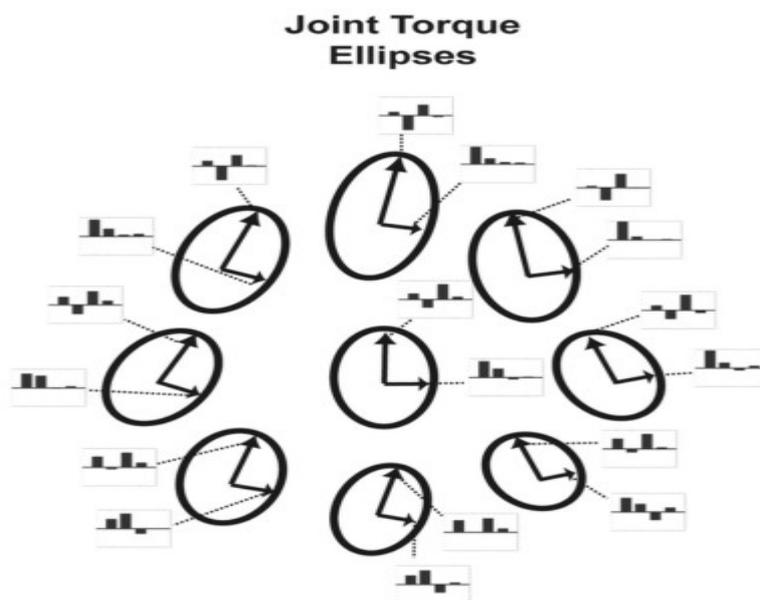


图 4. 姿态相关的雅可比转置效应的变化,如扭矩椭圆所示每个扭矩椭圆的位置对应于工作空间中执行中心外等距任务的位置。柱状图描绘了关节扭矩空间中对应于扭矩椭圆长轴和短轴的单位矢量。椭圆的倾斜对应于 PDs 在整个细胞样本上的顺时针或逆时针净旋转。请注意,在外部工作空间位置,扭矩椭圆的倾斜更严重。还要注意工作空间中的主轴和副轴是如何显著变化的。很难想象 4D 关节扭矩空间中这些变化的几何结构,导致观察到的细胞局部放电旋转。

单独的剩余自由参数用于拟合增益变化的所有八个实例，图 6A 绘制了 54 个细胞中所有 426 个预测增益变化与实际增益变化的实例（见实验程序）。可以看出，在每个细胞只有一个参数的情况下，该模型能够很好地捕捉整个增益变化谱的增益变化，从降低 50% 到增加 250%。得到的回归线是

$$y = 0.96x - 0.01$$

其中关于斜率和 y 截距的 95% 置信区间分别为 [0.88 1.03] 还有 [-0.04 0.03]。因此，该回归线非常接近所需的 $y=x$ 线（在图 6A 和 6B 中显示为虚线），在这种情况下，模型增益本身预测实际增益。此外，模型的 R^2 统计量为 0.60，这意味着在每个细胞只有一个参数的情况下，该模型在所有 426 个增益变化实例中占 60% 的变化。

模型泛化

任何模型的成功关键取决于它的泛化能力：必须向模型展示，以在其形成的上下文之外解释数据。从数学上讲，这意味着如果模型参数适合于一个上下文中的数据，那么这些相同的参数应该成功地应用于在新上下文中生成的数据。人口水平模型（Mussa-Ivaldi, 1988; Scott 和 Kalaska, 1997; Bullock 等人, 1998; Ajemian 等人, 2000; Todorov, 2000; Scott 等人, 2001; Trainin 等人, 2007）无法进行有意义的概括，因为即使人口水平分析在不同的背景下是一致的，很难判断是否有单个细胞格显示了具有固定参数集的预测上下文相关行为。

我们的模型假设一个细胞的首选方向和它的增益是统一的。因此，如果模型参数与这些响应属性之一相匹配，则该模型也应成功应用于其他响应属性。为此，对于 54 个细胞中的每一个，我们选择了三个自由模型参数，以最适合细胞的八个测量增益变化（见实验程序）。没有一个模型参数专门用来解释细胞的九个首选方向。然而，如果模型所提出的增益与偏好方向之间的关系是正确的，那么模型应该能够预测出偏好方向并取得一定的成功。图 6B-6D 显示了结果。在图 6B 中，绘制了跨越 54 个细胞的所有 426 个增益变化实例。每个细胞有三个参数用于捕获增益变化，因此拟合效果非常好。回归线是

$$y = 1.04x$$

其中关于斜率和 y 截距的 95% 置信区间分别为 $[0.99 \ 1.09]$ 还有 $[-0.04 \ 0.01]$ 。此外，该模型的 R^2 统计量为 0.77，这意味着在每个单元有三个参数时，捕获 77% 的增益变化。

由于模型中没有一个参数用于拟合细胞的首选方向，因此可以通过观察随后对首选方向的预测程度来评估模型的泛化能力。实际 PD 值和预测 PD 值的中位数绝对差为 38.5° （平均 47.7° ）。因为角度是一个周期变量（角度差的范围是 180° ）传统的线性回归不能用来判断这种拟合的统计显著性。然而，循环统计也有类似的相关测量（见实验程序），循环相关系数为 0.27，对于 480 个样本，在 $p < 0.001$ 时具有统计学意义。

Bootstrapping 方法也可以用来说明模型局部放电预测的统计意义。图 6C 绘制了实际局部放电值和模型局部放电值之间差异的直方图。该直方图可与“随机”差异直方图（图 6D）进行比较，该直方图是通过从 480 个 PD 值中抽取两个随机 PD 值（见实验程序）进行替换而形成的。注意到组织学图形集中在 0° 左右吗，而图 6D 的直方图相对均匀，甚至稍有变化双峰的。随机抽样的 PD 值之间的中位数绝对差为 88.5° （平均 89.0° ），这非常接近于角差（ 90.0° ）的平均值和平均值。

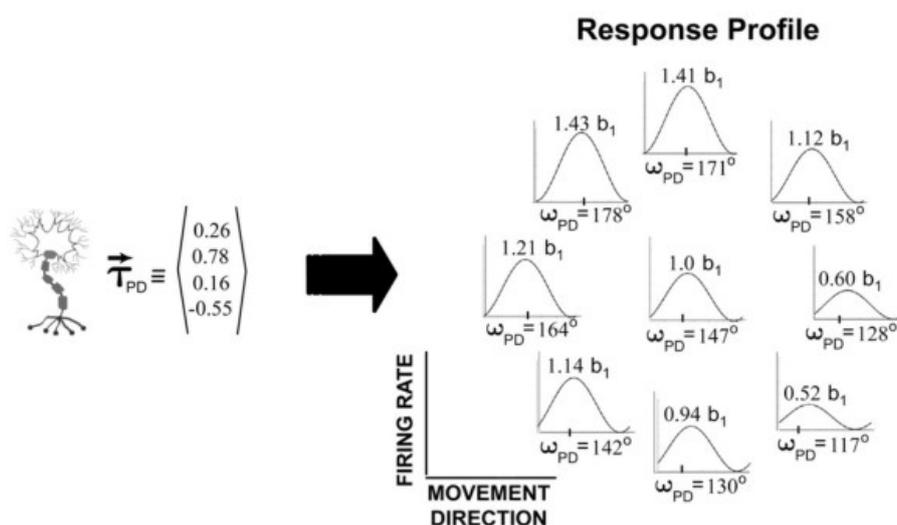


图 5。特定首选扭矩矢量的响应曲线首选扭矩矢量如图左侧所示。主要包括肩内收和肘外展。这样的机械动作与肱三头肌的激活是一致的。然而，模型中的首选扭矩矢量不必对应于单个肌肉。相反，它们对应于运动皮层输出神经元肌肉场的综合生物力学效应。在图的右边是在每个测线位置的合成调谐曲线。值得注意的是，根据这个模型，在中心姿势下，增益 b_1 只能是增益 b_1

的两倍。还请注意，基线活动级别 b_0 不是模型的一部分，因此在图中没有显式突出显示。

模型一致性

使用两种不同的方法将模型参数映射到各个单元。如果该模型有优点，则所得结果应具有一定的一致性。附录末尾的表 A1 列出了模型参数，即 $\bar{\tau}_{PD}$ 的组成部分，它们被映射到每个方法的每个单元格。右栏中列出的两个首选转矩矢量之间的相关度量。由于矢量已经标准化，相关度量只是点乘。在大多数情况下，两种拟合方法中，模型对首选扭矩矢量的计算是一致的。使用 **bootstrap** 技术，两个随机生成的单位向量之间的平均相关系数为 0，秩序分布的 95% 为 0.81（见实验程序），只有四个细胞的模型生成相关系数小于 0，而对于超过 50% 的细胞（29/54），相关系数超过几率等级为 0.81。考虑到数据中的噪声和关节空间的冗余，一些单元根据拟合方法显示出轻微的差异并不奇怪。

肌肉力量或肌肉活动的编码

该模型，如等式 2 所示，根据所施加的转矩矢量和优选转矩矢量的点积，计算细胞活性。但是，我们可以很容易，也许更自然地认为细胞的活动反映了应用的肌肉力量载体或相应的肌肉激活载体（Fetz 等人，1989；Morrow 和 Miller，2003）：

$$v(\bar{M}_a) = [b_0 + \bar{M}_a \cdot \bar{M}_{PD}]^+ \quad (4)$$

其中， \bar{M}_a 是应用的肌肉力矢量和 \bar{M}_{PD} 是首选的肌力矢量。当前 PD 偏移和增益变化的结果将如何受此重新制定的影响？

为了回答这个问题，请考虑关节力矩和肌肉力量之间的关系：

$$\bar{\tau}_a = J_M^T(\theta) \bar{M}_a \quad (5)$$

其中 $J^T(\theta)$ 是肌肉长度的矢量导数，它是关节角度的函数；它也被称为瞬时矩的矩阵。由于运动冗余，通常不可能将该矩阵转化为肌肉力。然而，如果一个准则被设定为解决遗传问题的方法，这个矩阵可以被反转。就我们的目的而言，有效准则是不相关的；什么样的准则存在，这个准则在整个工作空间中保持相似。在这种假设下，可以通过选择满足以下条件的特定逆来反转矩阵：

$$\vec{M}_a = J_M^T(\theta)^{-1} \vec{\tau}_a \quad (6)$$

在等式 4 和 6 中，它在附录中说明了基于肌肉力量或肌肉激活的招募规则将产生 PD 移位的结果，并在种群水平上获得与基于关节力矩的变化相同的变化。因此，这些结果适用于一大类基于肌肉骨骼力学的模型，而不是末端效应器力。

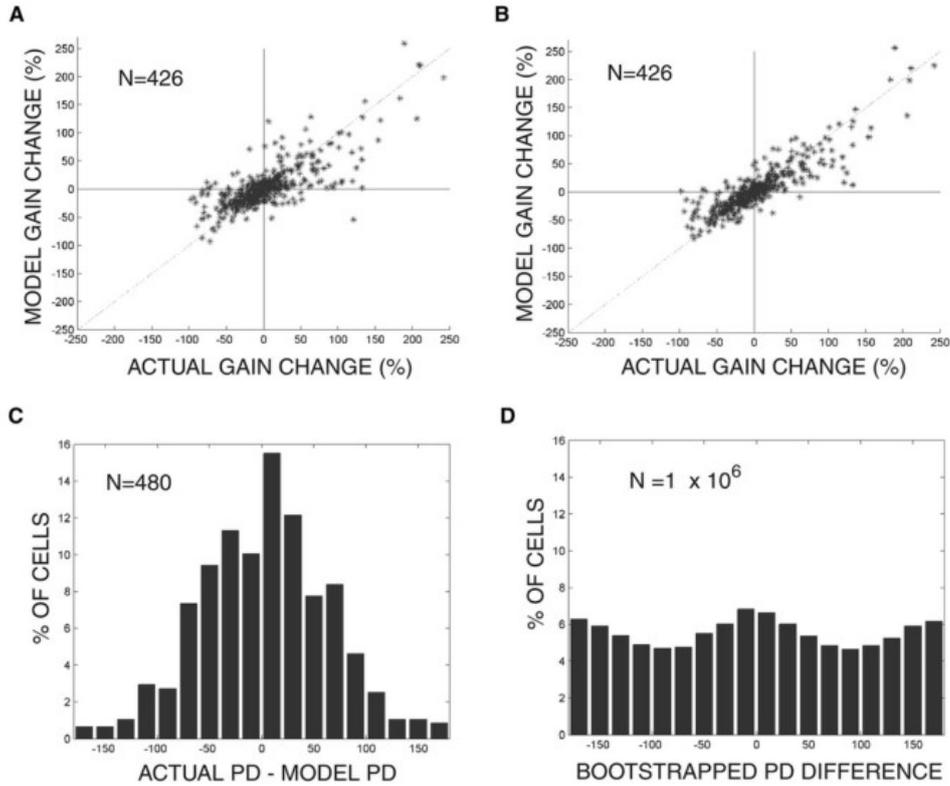


图 6. 模型在单细胞水平上拟合数据的能力 (A) 两个自由参数精确拟合细胞 PD 中心位置的拟合结果。剩余的自由参数用于尽可能地适应增益变化，并绘制实际增益变化与模型增益变化的关系图。(B) 绘制的实际增益变化与模型增益变化。(C 和 D) 模型在预测单元格的 9 个局部放电值时的泛化能力；(C) 绘制实际和模型局部放电值差异的直方图(注意它如何以 0 为中心)，而 (D) 绘制数据中两个随机采样局部放电值之间的自举差异的直方图。注意分布是如何相对均匀的，甚至是适度的双峰分布。

讨论

结果摘要

本文的第一个发现是细胞募集的一个点力矩模型，它很好地描述了在多关节等距任务执行过程中，神经细胞交叉凋亡的反应特性的变化。第二

个（也是更重要的）发现是，关节力矩模型可以在单细胞的分辨率下进行测试，这是以前没有得到的。在很大程度上，联合转矩模型能够很好地支持日益严格的审查，解释了在每个单元只有三个自由参数的情况下，增益和首选方向的大量变化。

一个多世纪以来，肌肉或运动之间的二分法问题一直是激烈争论的主题（Phillips, 1975; Taylor 和 Gross, 2003）。实验最初是通过皮层的电刺激进行的（Fritsch 和 Hitzig, 1870; Ferrier, 1873）。粗略的方法已经演变成单细胞记录研究，其中神经放电率与刻板行为期间测量的运动变量相关（Evarts, 1968; Georgopoulos 等人, 1982）。骨骼肌肉组织的生物力学模型随后得到了发展和完善，以更严格地评估假设神经相关性在人口统计水平上的充分性（Mussa-Ivaldi, 1988; Scott 和 Kalaska, 1997; Ajemian 等人, 2000; Todorov, 2000; Trainin 等人, 2007）。本文提出，模型需要在收集数据的同一个单细胞水平上制定和测试：模型参数必须映射到单个细胞上，以实现模型验证和模型泛化的双重目的。只有这样，才有可能更彻底地解决神经表征，无论所讨论的大脑区域是 M1，非初级运动皮层，还是其他与运动相关的大脑结构。

此模型捕获（1）的定向调谐功能的参考方向和增益的聚集技术变化样本 M1 神经群，（2）不同臂位产生静等轴力时，单个 M1 神经元的 PD 和增益随关节力矩变化的耦合变化。尽管取得了这样的成功，但将这些结果解释为 M1 神经元明确地编码了一个力学参数——关节力矩的证据是不正确的，尤其是当这个参数与诸如肌肉力或肌肉激活等生物学基础参数紧密联系在一起的时候。然而，该模型的成功确实表明 M1 神经元的活动与静态等轴力输出的听力学和内在肌肉骨骼生物力学相关。结果还表明，在特定的行为环境下，动脉瘤调节功能的最佳方向和增益并不是某个 M1 神经元的运动输出功能的独立属性，而是通过一些适应过程经验获得的。相反，它们似乎是因果联系的，并由肌肉骨骼生物力学决定。

目前的单神经元建模工作的这些结论与更多标准神经生理学操作的证据一致，即 M1 活动编码的信息与各种任务条件下全身运动输出的偶然动力学密切相关（Kalaska 等人, 1989; Taira 等人, 1996; 格里布尔和斯科特, 2002 年; 塞吉奥和 Kalaska, 2003; Sergioetal, 2005; Herteretal, 2007）。然而，这一结论主要适用于 M1 的尾侧部分，大多数研究中大多数神经元都来自该部分，该部分也包含与脊髓运动神经元有单突触连接的皮质运动神经元的最大浓度（Rathelot 和 Strick, 2006）。M1 吻侧的神

神经元表现出明显的响应特性，在 M1 尾侧和运动前皮层神经元之间过渡 (Crammond 和 Kalaska, 1996,2000; Cisek 和 Kalaska, 2005)。

最后，需要强调的是，该建模研究的结果仅限于 M1 活性与静态等轴力的关系。模型的进一步发展将有必要尝试将其扩展到动态的行为环境 (即(时变)等轴力，特别是对手臂运动的因果动力学)。

模型“拟合”响应特性变化意味着什么

每个细胞只有一个参数，模型可以适应 60% 的增益变化。在每个细胞有三个参数的情况下，模型拟合了 77% 的增益变化。该模型在预测细胞局部放电方面也具有一定的推广能力。总的来说，我们的模型有三个自由参数。与竞争模型相比，它的整体性能有多好？不幸的是，这很难说，因为唯一的另一个数学模型是笛卡尔力编码假设，它预测细胞的增益或 PD 没有变化 (尽管这个模型只需要每个细胞一个自由参数，即角度)。因此，我们的结果暗示了两种可能性之一：(1) 模型的性能支持许多 M1 神经元编码关节力矩的假设 (与肌肉力量密切相关)，或 (2) 由于其附加的自由参数，模型的性能优于笛卡尔力模型，以及任何其他“合理”的模型，这些模型具有相同的附加自由参数差异。目前的研究还没有确定的结论。

模型的缺点

虽然该模型解释了在单个细胞内发生的许多响应特性变化，但仍然存在显著的残差。数据和模型之间缺乏完全的对应关系可能会出现，因为我们的基本假设——m1 只代表运动的生物力学——必然是一种过度简化。相反，很有可能(1)没有一个单一的表征或甚至一系列的表征可以充分捕获所有 m1 神经元的反应(Wu 和 Hatsopoulos, 2006); (2)运动皮层除生物力学外，还可能参与编码运动的各个方面(Hocherman 和 Wise, 1991; (3)运动皮层可能以高度自适应、非平稳的方式表征运动的要素(Wise 等人, 1998)。

单细胞分析中的等距任务与运动任务

等距任务被定义为在与环境保持位置平衡的情况下，主体对力的控制作用。完成这些任务的能力仅包括生物运动控制的一小部分能力，其主要目的是运动，即运动。使身体及其末端执行器处于运动状态，以便运动、进食、探索、战斗等。因此，只有少数研究对运动皮层中全臂等距

行为的神经关联进行了检验,这并不令人惊讶(Georgopoulos 等人,1992; Taira 等,1996; Scott 和 Kalaska,1997,2003; Boline 和 Ashe,2005; (Sergio 等人,2005)与许多研究积极运动行为的方法论相似的研究进行了比较。

虽然在自然行为的动物中,运动任务比等距任务出现的频率更高,但这份报告强调了等距任务在探索运动行为的神经基础方面的非凡实用性。这些优点包括:(1)简化了力/转矩生成所涉及变量的计算;(2)在将神经活动与运动变量相关联时,避免了时间滞后的需要;(3)由于任务变量的恒常性,提高了相关的信噪比;(4)减少了外围反馈的混淆。我们相信,正是这些优势使得单个细胞可以用于计量任务的分析,而对于基本任务进行类似的分析是不可能的(考虑到目前该领域的状况)。虽然这些优势存在于研究细胞在等轴任务中的反应,但也有可能使用两种不同的神经回路来研究等轴行为和运动行为。很少有研究关注这个问题,现有的研究结果是混合的(Sergio 等人,2005; Kurtzer 等人,2005)。

其他单细胞分析方法

本文的主要观点是,通过单细胞记录研究来分析运动皮层功能,如果可能的话,应该在单细胞水平上进行,以增强其严谨性。我们提供了一种基于多种任务条件和使用非对称任务(这两者之间是等价的)对单个细胞进行模型参数赋值的方法

肌肉力量和关节扭矩参考系)。然而,还有许多其他的可能包括解剖学方法,生理学方法,或两者的结合。一种想法是,通过解剖方法揭示的不同肌肉的皮质连接模式来识别细胞,然后将这种连接模式映射到肌肉模型的参数。另一种可能性是通过诸如“尖峰触发平均法”(Cheney 和 Fetz,1980,1985; Fetz 和 Cheney,1980; Bennett 和 Lemon,1996; McKiernan 等人,2000; 然后将该肌肉场映射到模型参数。

虽然这篇论文支持 M1 神经元的活动在很大程度上反映了运动行为的动力学要求的观点,但其他研究假设神经元运动皮层编码手的运动学参数,如手的位置、手的速度或手的加速度(Ashe 和 Georgopoulos,1994; Moran 和 Schwartz,1999)。这些假设在单细胞水平上更容易测试,因为与手运动学相关的行为变量可以相对容易地精确测量。例如,在一项任务中,栓皮栎手速度编码模型很好地拟合了神经元的响应曲线。然后,如果神经元真的编码了速度,那么同样的模型应该同样适用于解释不同任务中

的响应变化。如果神经活动与一项任务中的手部速度和另一项任务中的手部加速度关系最好，或者其调节参数在依赖于任务的情况下发生变化，那么观察到的相关性很可能是人为的。

单细胞分析的其他方法

本文的主要观点是，在可能的情况下，通过在单细胞水平上通过单细胞记录研究对运动皮层功能进行分析，以提高其严谨性。基于任务条件的多样性和等距任务的使用，我们提供了一种将模型参数分配给单个细胞格的方法（它是能使肌肉力和关节力矩参考框架之间的虚拟等价成为可能）。然而，有许多其他的可能性，包括解剖方法，生理方法，或两者的结合。一种想法是，根据解剖学方法揭示的细胞与不同肌肉的皮质连接模式来识别细胞，然后将这种连接模式映射到肌肉模型的参数。另一种可能是通过尖峰触发平均法(Cheney 和 Fetz, 1980, 1985; Fetz 和 Cheney, 1980; Bennett 和 Lemon, 1996; McKiernan 等人, 2000; Park 等人, 2004)等技术来识别细胞下游肌肉靶点，然后将该肌肉场映射到模型参数。

虽然本文支持 M1 神经元的活动在很大程度上反映了运动行为的动力学要求的观点，但其他研究假设运动皮层的神经元编码手的运动参数，如手的位置、手的速度或手的加速度(Ashe 和 Georgopoulos, 1994; Moran 和 Schwartz, 1999)。这些假设更容易在单细胞水平上进行测试，因为与手部运动学相关的行为变量相对容易被测量。例如，假设一个手速度编码模型在一个任务中很好地符合一个神经元的反应曲线。然后，如果神经元真的编码速度，同样的模型应该同样适用于解释不同任务中的反应变化。如果神经活动在一项任务中与手的速度和在另一项任务中与手的加速度相关最好，或者如果它的调节参数以任务相关的方式改变，那么观察到的相关性很可能是人为的。

增益变化的不同函数解释

在许多皮层区域中发现了增益的变化，这些区域具有各种认知、感觉和运动功能(Salinas 和 Thier, 2000)。对这些变量的经典函数解释是由于影响计算的因素的信息来源的差异而导致的。这一解释源于 Richard 和 ersen 及其同事对后顶叶皮层(PPC)囊状眼球运动表现的研究(Andersen 和 Mountcastle, 1983; 和 ersen 等人, 1985)。根据他们的发现，PPC 中的神经元在视黄醇坐标系中被选择性地调谐到一个固定的目标位置，而调谐的深度则由眼睛的位置单调地调节。

这两种信息来源视黄醇目标位置和眼睛位置可以结合起来,生成目标位置在空间中的头部中心表示(Grossberg 和 Kuperstein, 1986; Zipser 和 和 ersen, 1988; Salinas 和 Abbott, 1995)这一平面“增益场”坐标转换计算机制的概念后来扩展到不同皮质区域的其他类型的表示(Brotchie 等人, 1995; Snyder 等人, 1998; Kakei 等人, 2001; Pesaran 等人, 2006)。

相反,现有的单神经元模型捕捉到的 M1 的变化并不一定代表 M1 影响坐标变换的计算机制。相反,它们更可能是计算的最终结果(Ajemian 等人, 2001),通过该计算, M1 将有关手臂姿势和手部所需静态力输出的外部空间方向的输入转换为有关运动输出的内在(关节或肌肉中心)空间动力学的输出信号。

Peter Strick 及其同事研究了 M1 和腹侧运动前区(PMv)中腕部相关细胞的反应特性差异(Kakei 等人, 1999、2001、2003)。他们发现 M1 细胞倾向于在偏好方向上表现出相当大的位移,类似于肌肉,而 PMv 细胞则表现出空间不变的偏好方向。这表明在 PMv 的运动表象与 M 相比,保持强的空间特性。这两个区域之间的功能差异也由 Ciseketal. (2003) 得到了显著的证明,他展示了在到达控制或侧面报警的移动之前的延迟期内,许多 YPMD 细胞在空间上被长时间地调谐,并且每只手臂都具有相同的外部空间优选方向。相比之下,大部分 M1 神经元,如上臂肌肉,主要是由中央臂的运动激活的,而同侧臂运动时的 nya 活动通常具有非常不同的方向调谐。鉴于上述关于增益变化的替代功能解释的讨论,我们将有必要看看这两个领域的增益变化模式是否也反映了这种功能二分法。

实验程序

行为任务

幼年雄性恒河猴通过抓取一个附着在六自由度力传感器上并固定在工作空间位置的曼陀罗来训练用整个手臂施加等长力。传感器记录的力水平控制着计算机显示器上光标的位置,使力传感器的 X 和 Y 组件(X 平面水平)映射到视频屏幕平面上的相应点。有八个目标沿圆周均匀分布,每个目标的大小为 1.5N。当目标出现时,猴子在适当的方向上产生 1.5N 的力斜坡,而在垂直方向上不产生多余的力。当光标到达目标时,猴子保持光标的位置,即保持 1.5N 的力水平 2000 毫秒。本文中的所有数据都取自这个 2000 毫秒的目标保持时间。每一个光目标方向都是在一个固定的时间内呈现的。

本文的数据取自两只猴子的记录：第一只猴子记录了 42 个神经元，第二只猴子记录了 12 个神经元。manipul 和 um 夹持在 9 个不同的工作空间位置（见图 1），该工作空间位于略低于肩部水平的横向平面内。对于第一只动物，在一天的训练中，用光学传感器记录肢体关节的空间位置，并通过标准的重建技术计算相应的关节角。对于第二只动物，假设用第一只动物测量的姿势适用。在某种程度上，这种假设是不正确的，在分析中会引入错误，事实上，单细胞拟合对第一只猴子来说稍微好一些。然而，我们认为这是一个合理的近似值，原因有三：（1）在这两种情况下，动物的肩膀和曼尼普兰登装置之间的距离是相同的；（2）绝对手臂长度和相对手臂比例是相似的；（3）从目测来看，动物的姿势似乎相似。由于两种动物的单细胞拟合没有统计学上的显著差异，这一假设可能是合理的。有关设备、任务行为或数据收集方法的更多详细信息，请参见 Sergio 和 Kalaska（2003）。

计算模型

为了模拟细胞活性，根据方程 2，必须计算运动方程的传输雅可比。使用了以下四自由度手臂模型：

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} k_2 \cos \theta_1 \cos \theta_3 \sin \varphi + k_2 \sin \theta_1 \sin \theta_2 \sin \theta_3 \sin \varphi + k_2 \sin \theta_1 \cos \theta_2 \cos \varphi + k_1 \sin \theta_1 \cos \theta_2 \\ k_2 \cos \theta_2 \sin \theta_3 \sin \varphi - k_2 \sin \theta_2 \cos \varphi - k_1 \sin \theta_2 \\ -k_2 \sin \theta_1 \cos \theta_3 \sin \varphi + k_2 \cos \theta_1 \sin \theta_2 \sin \theta_3 \sin \varphi + k_2 \cos \theta_1 \cos \theta_2 \cos \varphi + k_1 \cos \theta_1 \cos \theta_2 \end{bmatrix}$$

式中 θ_1 为肩部屈伸角度， θ_2 为肩部内收外展角度， θ_3 为肩部内/外旋转角度， φ 为肘部角度，肩部旋转顺序从 θ_1 到 θ_3 。坐标 x 、 y 和 z 表示以肩部为中心的笛卡尔坐标系， x 轴在腹背部方向对齐， y 轴在远中方向对齐， z 轴在颅尾方向对齐。 k_1 和 k_2 分别是上肢和下肢的长度。

由于电机冗余，方程式 3 没有唯一地指定应用的关节扭矩。关节力矩存在一个二维零空间，在手部不增加净力，因为它们的作用要么是在手部取消，要么是在关节/结缔组织上引起应变。这个零空间中的转矩矢量可以任意添加到解空间中的矢量中，以创建另一个可行的转矩矢量。我们取 Moore-Penrose 伪逆，这意味着无效空间中的关节转矩为 0（即最小转矩解）。对于一个精心排练的电机任务，人们可能会期望，如果转矩的目的只是在手上取消或增加系统的应变，那么转矩就不会产生。两只过度训练的猴子的肌电图记录显示，在稳定的等长平衡中，

拮抗肌的相互激活很强，而协同激活很少（Sergio 和 Kalaska, 1997, 2003），进一步验证了这一假设。

方程 2 假设关节力矩和细胞活性之间存在相关性。当关节力矩达到足够高的水平时，由于神经活动将饱和，线性不再能够保持。如果手臂不接近单一姿势，当肌肉激活和肌肉力量输出之间的线性关系破裂时，就会发生这种饱和。在次最大肌力水平下，肌肉激活与肌肉活动呈线性关系（Zajac, 1989）。本实验中的末端效应器力水平为 1.5N，显著低于猕猴的最大力水平（Graham 和 Scott, 2003）。然而，已经观察到中间力输出水平下 M1 活性的饱和（Evarts 等人, 1983; Kalaska 等人, 1989），这种饱和可能导致单神经元模型无法预测 PD 变化，特别是不同姿势下的增益变化。

数据分析

根据目标保持期内的平均发射率，计算每个细胞在每个姿态下的方程 1 形式的标准调谐曲线。然而，并非所有这些调谐曲线都具有统计显著性。为了确保响应调谐不太可能是偶然发生的，使用了自举程序（Georgopoulos 等人, 1988; Scott 和 Kalaska, 1997; Sergio 和 Kalaska, 2003）来评估每个调谐曲线的统计显著性。在第一只动物的 42 个细胞中，39 个在所有 9 种姿势下都显示出具有统计学意义的调谐曲线。对于一个细胞，在八种姿势下发现了具有统计学意义的调谐曲线。对于另一个细胞，姿势的数目是 7。最后一个细胞的姿势是 6 个。在所有情况下，调谐曲线都是在中心姿势下定义的。这 42 个细胞，加上第二只动物的 12 个细胞，以所有姿势计算调谐曲线，构成了群体分析和单细胞分析的完整数据集。

分析包括和排除了三个细胞的六种姿势的数据，这些细胞的调谐曲线没有很好的定义。结果几乎相同。所报告的数字不包括这六个实例（因为这些调谐曲线没有很好的定义），这意味着对于单细胞分析，有 426 个（即 54X8-6）细胞增益和 480 的实例（即 54X9-6）细胞局部放电测量实例。

采用两种方法建立数据的单细胞拟合。在第一种方法中，使用两个自由模型参数精确地拟合细胞中心位置的局部放电。对于剩余的自由参数，使用最小均方（LMS）准则拟合每个细胞的八个增益变化值在分数增益变化情况下，即调整模型参数，直到实际分数增益的 LMS 误差随模型分数变化达到最小。为了保证算法的稳定收敛，对非线性优化算法进行了多次运行。需要注意的是，自由模型参数 τ_{PD} 并不是关节力矩空间中某一轴的简单分量（即肩部屈曲分量）。相反，自由参数只是 4D 关节扭矩空间中的单个点，通常是基本矢量的线性组合（参数是

所有四个关节扭矩分量的某种组合)。采用标准线性相关法确定模型增益变化与实际增益变化的拟合优度。

在第二种方法中, 根据相同的 LMS 准则, 使用所有三个自由模型参数来拟合每个细胞的八个增益变化值。没有参数用于 PDs。在确定模型 PDs 与实际 PDs 的拟合优度时, 使用了循环统计 (Fisher, 1993)。首先, 利用 T-线性关联模型计算循环相关系数。否定了零相关的零假设。其次, 使用了引导方法。将实际 PD 值和预测 PD 值之间的差异直方图与自举差异样本直方图进行比较, 自举差异样本直方图是从数据中随机抽取两个 PD 值 (替换) 而构建的。

为了评估由两种不同方法计算的首选转矩矢量之间的相关性的重要性, 使用了自举分析。通过对间隔为[-1,1]的均匀分布的每个分量进行采样, 随机生成一对 4D 向量。随后对这些向量进行归一化, 并取其点积。

这些模拟在参数变化方面非常稳健。有关总体水平和单细胞水平的敏感性分析的详细信息, 请参阅补充材料。

附录 A

肌力编码

这里我们证明, 如果矩臂矩阵相对于雅可比矩阵在整个工作空间中变化缓慢, 那么局部放电位移和增益变化的结果就决定了招募规则是利用关节力矩的点积还是肌肉力的点积。在补充材料中, 我们实际计算了两个矩阵的不同变化率, 并定量地证明了在两自由度臂的情况下, 矩臂矩阵与雅可比矩阵相比变化缓慢。

假设细胞根据方程 2 被激活。然后, 由实验人员在手臂姿势 θ_k 下确定的细胞的首选方向 ω_{PD} 可以写成

$$\begin{aligned}\omega_{PD} &= \omega_i : \max \left\{ \vec{\tau}_{PD}^T J^T (\theta_k) \vec{F}_i \right\} & A_1 \\ \omega_{PD} &= \omega_i : \max \left\{ \vec{\tau}_{PD}^T J^T (\theta_k) \|F\| \begin{pmatrix} \cos \omega_i \\ \sin \omega_i \end{pmatrix} \right\} & A_2\end{aligned}$$

其中 $\|F\|$ 是在中心外等距任务中使用的力矢量的大小, ω_i 是用力的角度。注意点积是如何被使用转置运算的向量乘法所代替的。如果根据方程式 4 激活细胞, 并且如果力矩臂矩阵可以如方程式 6 所示反转, 则细胞的首选方向可以写为

$$\omega_{PD} = \omega_i : \max \left\{ \vec{M}_{PD}^T J_M^T (\theta_k)^{-1} J^T (\theta_k) \|F\| \begin{pmatrix} \cos \omega_i \\ \sin \omega_i \end{pmatrix} \right\}$$

在这一点上, 假设这些肌肉可以分化成作用于同一关节的激动剂/拮抗剂对 (或者是双关节肌的接头)。这样, 肌肉力矢量的负分量表示拮抗力超过激动力。

首选的肌力向量 \vec{M}_{PD} 可以存在于高维肌肉空间的任何地方。然而，只有那些投射到实际利用肌肉力量空间的载体成分才有助于细胞活动。由于假设了矩臂矩阵的一种特殊反演，实际利用的肌力空间是 $J_M^T(\theta_k)^{-1}$ 的 4D 图像空间。注意，这并不意味着在力的产生过程中只使用了四个肌肉对；相反，这意味着用于解决冗余的标准导致了 4D 肌肉力空间，其中一个基向量可以是肌肉力的高维组合或“协同”。因此，通过投影到该空间并随后转换为转矩空间，优选的肌肉力矢量可以写成 $J_M^T(\theta_k)^{-1} \vec{\tau}_{PD}$ 导致

$$\omega_{PD} = \omega_i : \max \left\{ \left(J_M^T(\theta_k)^{-1} \vec{\tau}_{PD} \right)^T \left(J_M(\theta_k)^{-1} \right)^T J^T(\theta_k) \|F\| \begin{pmatrix} \cos \omega_i \\ \sin \omega_i \end{pmatrix} \right\}$$

其中 $\vec{\tau}_{PD}$ 的分布是均匀的，如果 \vec{M}_{PD} 的分布是均匀的是一致的（即方向被映射到方向）。重写产量

$$\omega_{PD} = \omega_i : \max \left\{ \vec{\tau}_{PD}^T J_M(\theta_k)^{-1} \left(J_M(\theta_k)^{-1} \right)^T J^T(\theta_k) \|F\| \begin{pmatrix} \cos \omega_i \\ \sin \omega_i \end{pmatrix} \right\}$$

尽管力矩臂依赖于姿势，但人类的实验和建模研究表明，力矩臂在工作空间的“小”区域内保持相对恒定 (Amis 等人, 1979; An 等人, 1981; Winters 和 Kleweno, 1993; Murray 等人, 1995)。例如，Murray 等人 (1995) 通过测量和计算机模拟证明，肘部屈肌/伸肌在 95 度时变化范围约 30%。相比之下，雅可比矩阵的分量在相同的角度范围内会改变符号。唯一对非人灵长类动物矩臂变化进行严格研究的是 Graham 和 Scott (2003)。总的来说，他们发现在 *M. Mulata* 物种中，横跨肘部和肩部的 14 块肌肉的力矩臂也有类似的适度变化，而 *M. Mulata* 物种与 Sergio 博士和 Kalaska 博士的等长任务中使用的相同物种。在补充数据中，我们使用 Graham 和 Scott (2003) 的数据来计算两自由度手臂在空间圆形区域中力矩臂矩阵的变化。我们将这种变化与雅可比的变化进行了比较，结果表明雅可比的变化要大得多。

因此，我们认为 $J_M^T(\theta_k)$ 相对于 $J^T(\theta_k)$ 是常数，并且我们可以使近似值为 $(\forall i, j): i, j = 1 \dots 9 J_M(\theta_k) \approx J_M(\theta_{k_i})$ 。有了这个近似值，

$$\omega_{PD} = \omega_i : \max \left\{ \vec{\tau}_{PD}^T S J^T(\theta_k) \|F\| \begin{pmatrix} \cos \omega_i \\ \sin \omega_i \end{pmatrix} \right\}$$

注意，在这个表达式中，只有 $J^T(\theta_k)$ 随姿态而变化，并且仅用它来确定 PD 移位和增益变化。表达式 $(S\bar{\tau}_{PD})$ 表明，假设肌肉力编码具有均匀的首选肌肉力矢量分布，则减少到关节力矩编码的情况，而首选关节力矩矢量分布不均匀则取决于变换的效果 S 。如文中所述，只要 S 不是奇异的（或接近奇异的），改变首选关节扭矩矢量的分布不会实质性地改变局部放电位移和增益变化的结果。因为 S 是正定的（而不仅仅是半正定的），所以它一定是非奇异的。

肌肉激活编码

在等长运动任务中，肌肉激活和肌肉力量之间的关系可以写如下（Zajac, 1989）：

$$M_i = \lambda_i E_i f_i f_v \quad A8$$

式中， M_i 是肌肉所施加的力， E_i 是 j^{th} 肌力的激活， f_i 是一条标准化的力-长度曲线， f_v 是标准化的力-速度曲线， λ_i 是肌肉特有的比例因子，不依赖于肌肉状态。在等长运动中，肌肉缩短速度为 0，肌肉长度保持不变。前者意味着 $f_v = 1$ ，因此可以消除；后者意味着在给定的姿态下，所有力方向上的 f_i 常数，因此最终会被纳入 b_0 ，细胞活动的基线水平。由于这些简化，肌肉力量可以通过对角矩阵与肌肉激活相关，并且这种关系可以颠倒。因此，前一小节（肌肉力量编码）的论点可以扩展到肌肉激活编码的情况。

Table A1. Preferred Torque Vectors as Computed with the Two Different Methods

	Method 1				Method 2				C
	$\delta\theta_1$	$\delta\theta_2$	$\delta\theta_3$	$\delta\phi$	$\delta\theta_1$	$\delta\theta_2$	$\delta\theta_3$	$\delta\phi$	
Cell 1	0.58	0.34	-0.57	-0.47	0.63	0.35	-0.52	-0.47	0.99
Cell 2	0.14	0.87	-0.44	-0.15	-0.53	0.79	-0.19	-0.22	0.73
Cell 3	-0.59	0.02	0.09	0.80	-0.55	0.17	0.32	0.75	0.96
Cell 4	0.28	0.31	0.74	0.53	-0.08	0.14	0.77	0.62	0.92
Cell 5	-0.08	0.75	-0.64	-0.13	-0.44	0.44	-0.75	0.23	0.82
Cell 6	-0.55	-0.16	0.81	0.12	-0.97	0.02	0.22	0.07	0.72
Cell 7	-0.55	-0.28	0.78	0.05	-0.51	-0.28	0.81	0.05	0.99
Cell 8	-0.52	-0.56	0.50	0.42	0.54	-0.37	0.44	0.61	0.40
Cell 9	0.48	0.75	-0.06	-0.46	-0.48	0.71	-0.18	-0.49	0.54
Cell 10	-0.60	0.03	0.79	0.15	-0.58	0.04	0.80	0.13	0.99
Cell 11	0.43	0.58	-0.04	-0.69	0.20	0.72	-0.21	-0.64	0.95
Cell 12	0.16	0.49	0.29	0.81	-0.30	0.66	0.68	0.06	0.52
Cell 13	0.43	0.02	0.67	0.61	-0.13	-0.11	-0.04	0.98	0.51
Cell 14	-0.70	-0.10	0.68	-0.17	-0.87	-0.06	0.45	-0.19	0.95
Cell 15	-0.29	-0.18	0.42	-0.84	-0.35	-0.24	0.23	-0.87	0.97
Cell 16	0.23	-0.25	-0.04	0.94	0.23	-0.25	-0.03	0.94	0.99
Cell 17	-0.09	-0.93	-0.35	0.06	-0.09	-0.70	-0.38	-0.60	0.76

(Continued on next page)

Table A1. Continued

	Method 1				Method 2				C
	$\delta\theta_1$	$\delta\theta_2$	$\delta\theta_3$	$\delta\varphi$	$\delta\theta_1$	$\delta\theta_2$	$\delta\theta_3$	$\delta\varphi$	
Cell 18	0.56	0.70	-0.03	-0.45	0.61	0.67	0.15	-0.41	0.99
Cell 19	0.32	0.29	-0.69	-0.59	-0.47	0.28	-0.51	-0.66	0.67
Cell 20	0.32	-0.66	0.41	-0.54	0.37	-0.78	0.30	-0.40	0.97
Cell 21	-0.29	0.31	0.85	-0.32	-0.56	0.43	0.71	0.09	0.67
Cell 22	-0.21	0.21	0.95	0.02	-0.56	0.22	0.41	0.69	0.57
Cell 23	0.63	0.65	0.06	-0.42	-0.06	0.92	-0.32	0.24	0.44
Cell 24	-0.05	0.65	0.25	0.72	-0.28	0.84	0.25	0.39	0.90
Cell 25	0.05	0.59	-0.80	-0.05	0.41	0.55	-0.73	-0.07	0.93
Cell 26	0.23	-0.54	0.74	0.33	-0.58	-0.39	0.56	0.44	0.64
Cell 27	-0.50	0.84	-0.04	0.20	0.26	0.83	0.09	0.48	0.66
Cell 28	0.49	-0.37	0.74	-0.28	0.89	-0.36	-0.07	0.26	0.44
Cell 29	-0.33	0.59	0.65	0.35	0.25	0.60	0.52	-0.55	0.42
Cell 30	-0.33	0.06	0.89	-0.30	-0.73	0.16	0.38	0.55	0.42
Cell 31	-0.44	-0.44	-0.30	0.72	-0.07	-0.40	-0.91	-0.12	0.39
Cell 32	-0.17	-0.46	-0.39	0.78	0.20	-0.60	-0.72	0.28	0.74
Cell 33	0.81	-0.53	-0.24	0.01	0.09	0.85	-0.17	0.49	-0.33
Cell 34	0.57	-0.55	-0.40	0.46	0.16	-0.91	-0.18	0.33	0.82
Cell 35	-0.20	0.39	0.89	-0.13	-0.33	0.36	0.87	-0.04	0.99
Cell 36	-0.13	0.66	0.15	0.73	-0.54	0.68	0.37	0.34	0.82
Cell 37	0.52	0.15	-0.74	-0.40	0.19	0.01	-0.88	-0.44	0.93
Cell 38	-0.33	0.39	0.86	0.01	-0.47	0.41	0.77	0.12	0.96
Cell 39	0.35	-0.12	-0.36	0.86	0.25	0.13	0.27	-0.92	-0.82
Cell 40	-0.01	-0.84	0.35	-0.42	0.36	-0.39	-0.28	0.80	-0.11
Cell 41	-0.54	-0.24	0.18	-0.79	-0.50	-0.44	0.23	-0.71	0.96
Cell 42	-0.35	-0.36	-0.23	-0.83	0.19	-0.65	-0.74	0.06	0.29
Cell 43	0.35	-0.43	-0.73	-0.40	0.17	-0.57	-0.80	-0.14	0.94
Cell 44	-0.05	-0.56	-0.81	0.19	0.38	-0.48	-0.69	-0.38	0.74
Cell 45	0.62	-0.18	-0.34	-0.69	0.57	-0.05	-0.15	-0.81	0.96
Cell 46	0.03	0.77	-0.07	0.62	0.08	0.23	0.04	0.97	0.78
Cell 47	-0.32	0.15	0.82	-0.16	-0.34	0.14	0.92	-0.14	0.99
Cell 48	-0.05	0.62	-0.10	0.78	0.04	0.60	-0.06	0.80	0.99
Cell 49	0.86	-0.20	-0.47	-0.02	0.50	-0.16	-0.78	0.33	0.82
Cell 50	-0.53	0.05	0.19	0.83	-0.48	0.12	0.28	0.82	0.99
Cell 51	0.33	-0.16	-0.46	-0.81	0.39	-0.10	-0.32	-0.86	0.99
Cell 52	0.08	0.77	0.36	0.52	0.37	-0.56	-0.34	0.66	-0.18
Cell 53	-0.42	-0.09	0.23	0.87	0.07	0.23	0.54	0.81	0.76
Cell 54	-0.47	0.43	0.16	0.75	-0.18	0.52	-0.05	0.83	0.92

In Method 1, two free parameters were used to fit the preferred direction at the center location, and the remaining free parameter was used to fit the peripheral gains. In Method 2, all three free parameters were used to fit the peripheral gains. Details are in the Experimental Procedures. The correlation between these measures was assessed using a dot product. The first 42 cells are from the first animal.

参考文献

- Ajemian, R., Bullock, D., and Grossberg, S. (2000). Kinematic coordinates in which motor cortical cells encode movement direction. *J. Neurophysiol.* 84,2191–2203.
- Ajemian, R., Bullock, D., and Grossberg, S. (2001). A model of movement coordinates in the motor cortex: posture-dependent changes in the gain and direction of single cell tuning curves. *Cereb. Cortex* 11, 1124–1135.
- Amis, A.A., Dowson, D., and Wright, V. (1979). Muscle strengths and musculoskeletal geometry of the upper limb. *Eng. Med.* 8, 41–47.

- An, K.N., Hui, F.C., Moreey, B.F., Linscheid, R.L., and Chao, E.Y. (1981). Muscles across the elbow joint: a biomechanical analysis. *J. Biomech.* 14, 659–669.
- Andersen, R.A., and Mountcastle, V.B. (1983). The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J. Neurosci.* 3, 532–548.
- Andersen, R.A., Essick, G.K., and Siegel, R.M. (1985). Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* 230, 456–458.
- Ashe, J., and Georgopoulos, A.P. (1994). Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. *Cereb. Cortex* 4, 590–600.
- Baraduc, P., Guigon, E., and Burnod, Y. (2001). Recoding arm position to learn visuomotor transformations. *Cereb. Cortex* 11, 906–917.
- Bennett, K.M., and Lemon, R.N. (1996). Corticomotoneuronal contribution to the fractionation of muscle activity during precision grip in the monkey. *J. Neurophysiol.* 75, 1826–1842.
- Boline, J., and Ashe, J. (2005). On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional dynamic isometric force. *Exp. Brain Res.* 167, 148–159.
- Brotchie, P.R., Andersen, R.A., Snyder, L.H., and Goodman, S.J. (1995). Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 375, 232–235.
- Bullock, D., and Grossberg, S. (1988). Neural dynamics of planned arm movements: emergent invariants and speed-accuracy properties during trajectory formation. *Psychol. Rev.* 95, 49–90.
- Bullock, D., Cisek, P., and Grossberg, S. (1998). Cortical networks for control of voluntary arm movements under variable force conditions. *Cereb. Cortex* 8, 48–62.
- Cabel, D.W., Cisek, P., and Scott, S.H. (2001). Neural activity in primary motor cortex related to mechanical loads applied to the shoulder and elbow during a postural task. *J. Neurophysiol.* 86, 2102–2108.

Caminiti, R., Johnson, P.B., and Urbano, A. (1990). Making arm movements within different parts of space: Dynamic aspects in the primate motor cortex. *J. Neurosci.* 10, 2039–2058.

Cheney, P.D., and Fetz, E.E. (1980). Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J. Neurophysiol.* 44, 773–791.

Cheney, P.D., and Fetz, E.E. (1985). Comparable patterns of muscle facilitation evoked by individual corticomotoneuronal (CM) cells and by single intracortical microstimuli in primates: evidence for functional groups of CM cells. *J. Neurophysiol.* 53, 786–804.

Cisek, P., and Kalaska, J.F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron* 45, 801–814.

Cisek, P., Crammond, D.J., and Kalaska, J.F. (2003). Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. *J. Neurophysiol.* 89, 922–942.

Crammond, D.J., and Kalaska, J.F. (1996). Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp. Brain Res.* 108, 45–61.

Crammond, D.J., and Kalaska, J.F. (2000). Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J. Neurophysiol.* 84, 986–1005.

Evarts, E.V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J. Neurophysiol.* 31, 14–27.

Evarts, E.V. (1969). Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J. Neurophysiol.* 32, 375–385.

Evarts, E.V., Fromm, C., Kroller, J., and Jennings, V.A. (1983). Motor Cortex control of finely graded forces. *J. Neurophysiol.* 49, 1199–1215.

Ferrier, D. (1873). Experimental researches in cerebral physiology and pathology. West Riding Lunatic Asylum Medical Reports 3, 30–96.

Fetz, E.E., and Cheney, P.D. (1980). Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cell. *J. Neurophysiol.* 44, 751–772.

Fetz, E.E., Cheney, P.D., Mewes, K., and Palmer, S. (1989). Control of forelimb muscle activity by populations of corticomotoneuronal and rubromotoneuronal cells. In *Progress in Brain Research: Afferent Control of Posture and Locomotion*, J.H.J. Allum and M. Hulliger, eds. (Amsterdam: Elsevier Science), pp. 437–449.

Fisher, N.I. (1993). *Statistical Analysis of circular data* (Cambridge: Cambridge University Press).

Fritsch, G.T., and Hitzig, E. (1870). Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch. Anat. Physiol. Med. Wiss.* 300, 32.

Gandolfo, F., Li, C.S., Benda, B.J., Padoa-Schioppa, C., and Bizzi, E. (2000).

Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2259–2263.

Georgopoulos, A.P. (1995). Current issues in directional motor control. *Trends Neurosci.* 18, 506–510.

Georgopoulos, A.P., Kalaska, J.F., Caminiti, R., and Massey, J.T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J. Neurosci.* 2, 1527–1537.

Georgopoulos, A.P., Caminiti, R., and Kalaska, J.F. (1984). Static spatial effects in motor cortex and area 5: Quantitative Relations in a two-dimensional space. *Exp. Brain Res.* 54, 446–454.

Georgopoulos, A.P., Kettner, R.E., and Schwartz, A.B. (1988). Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. *J. Neurosci.* 8, 2928–2937.

Georgopoulos, A.P., Ashe, J., Smyrnis, N., and Taira, M. (1992). The motor cortex and the coding of force. *Science* 256, 1692–1695.

Graham, K.M., and Scott, S.H. (2003). Morphometry of *Macaca mulatta* forelimb. III. Moment arm of shoulder and elbow muscles. *J. Morphol.* 255, 301–314.

Gribble, P.L., and Scott, S.H. (2002). Overlap of internal models in motor cortex for mechanical loads during reaching. *Nature* 417, 938–941.

Grossberg, S., and Kuperstein, M. (1986). *Neural dynamics of adaptive sensory-motor control* (New York: Elsevier Science). Herter, T.M., Kurtzer, I., Cabel, D.W., Haunts, K.A., and Scott, S.H. (2007). Characterization of torque-related activity in primary motor cortex during a multijoint postural task. *J. Neurophysiol.* 97, 2887–2899.

Hocherman, S., and Wise, S.P. (1991). Effects of hand movement path on motorcortical activity in awake, behaving rhesus monkeys. *Exp. Brain Res.* 83, 285–302.

Takei, S., Hoffman, D.S., and Strick, P.L. (1999). Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 285, 2136–2139.

Takei, S., Hoffman, D.S., and Strick, P.L. (2001). Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nat. Neurosci.* 4, 1020–1025.

Takei, S., Hoffman, D.S., and Strick, P.L. (2003). Sensorimotor transformations in cortical motor areas. *Neurosci. Res.* 46, 1–10.

Kalaska, J.F., and Hyde, M.L. (1985). Area 4 and area 5: differences between the load direction-dependent discharge variability of cells during active postural fixation. *Exp. Brain Res.* 59, 197–202.

Kalaska, J.F., Cohen, D.A.D., Hyde, M.L., and Prud'homme, M. (1989). A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J. Neurosci.* 9, 2080–2102.

Kettner, R.E., Schwartz, A.B., and Georgopoulos, A.P. (1988). Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space.III. Positional gradients and population coding of movement direction from various movement origins. *J. Neurosci.* 8, 2938–2947.

Kurtzer, I., Herter, T.M., and Scott, S.H. (2005). Random change in cortical load representation suggests distinct control of posture and movement. *Nat. Neurosci.* 8, 498–504.

Lacquaniti, F., Guigon, E., Bianchi, L., Ferraina, S., and Caminiti, R. (1995).

Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey. *Cereb. Cortex* 5, 391–409.

Loeb, G.E., Brown, I.E., and Scott, S.H. (1996). Directional motor control. *Trends Neurosci.* 19, 137–138.

McKiernan, B.J., Marcario, K.K., Karrer, J.H., and Cheney, P.D. (2000). Correlations between corticomotoneuronal (CM) cell postspike effects and cell-target muscle covariation. *J. Neurophysiol.* 83, 99–115.

Moran, D.W., and Schwartz, A.B. (1999). Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J. Neurophysiol.* 82, 2676–2692.

Morrow, M.M., and Miller, L.E. (2003). Prediction of muscle activity by populations of sequentially recorded primary motor cortex neurons. *J. Neurophysiol.* 89, 2279–2288.

Murray, W.M., Delp, S.L., and Buchanan, T.S. (1995). Variation of muscle moment arms with elbow and forearm position. *J. Biomech.* 28, 513–525.

Mussa-Ivaldi, F.A. (1988). Do neurons in the motor cortex encode movement direction? An alternate hypothesis. *Neurosci. Lett.* 91, 106–111.

Padoa-Schioppa, C., Li, C.S., and Bizzi, E. (2001). Neuronal correlates of kinematics-to-dynamics transformation in the supplementary motor area. *Neuron* 36, 751–765.

Park, M.C., Belhaj-Saif, A., and Cheney, P.D. (2004). Properties of primary motor cortex output to forelimb muscles in rhesus macaques. *J. Neurophysiol.* 92, 2968–2984.

- Pesaran, B., Nelson, M.J., and Andersen, R.A. (2006). Dorsal premotor neurons encode the relative position of the hand, eye, and goal during reach planning. *Neuron* 51, 125–134.
- Phillips, C.G. (1975). Laying the ghost of ‘muscles versus movements.’ *Can. J. Neurol. Sci.* 2, 209–218.
- Rathelot, J.A., and Strick, P.L. (2006). Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103, 8257–8262.
- Salinas, E., and Abbott, L.F. (1995). Transfer of coded information from sensory to motor networks. *J Neurosci.* 15, 6461–6474.
- Salinas, E., and Thier, P. (2000). Gain modulation: a major computational principle of the central nervous system. *Neuron* 27, 15–21.
- Sanger, T.D. (1994). Theoretical considerations for the analysis of population coding in motor cortex. *Neural Comput.* 6, 29–37.
- Schwartz, A.B., Kettner, R.E., and Georgopoulos, A.P. (1988). Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in 3-d space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. *J. Neurosci.* 8, 2913–2927.
- Scott, S.H. (2000). Reply to ‘One motor cortex, two different views’. *Nat. Neurosci.* 3, 964–965.
- Scott, S.H., and Kalaska, J.F. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *J. Neurophysiol.* 77, 826–852.
- Scott, S.H., Gribble, P.L., Graham, K.M., and Cabel, D.W. (2001). Dissociation between hand motion and population vectors from neural activity in motor cortex. *Nature* 413, 161–165.
- Sergio, L.E., and Kalaska, J.F. (1997). Systematic changes in directional tuning of motor cortex cell activity with hand location in the workspace during generation of static isometric forces in constant spatial directions. *J. Neurophysiol.* 78, 1170–1174.

- Sergio, L.E., and Kalaska, J.F. (1998). Changes in the temporal pattern of primary motor cortex activity in a directional isometric force versus limb movement task. *J. Neurophysiol.* 80, 1577–1583.
- Sergio, L.E., and Kalaska, J.F. (2003). Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. *J. Neurophysiol.* 89, 212–228.
- Sergio, L.E., Hamel-Paquet, C., and Kalaska, J.F. (2005). Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. *J. Neurophysiol.* 94, 2353–2378.
- Serruya, M.D., Hatsopoulos, N.G., Paninski, L., Fellows, M.R., and Donoghue, J.P. (2002). Instant neural control of a movement signal. *Nature* 416, 141–142.
- Snyder, L.H., Grieve, K.L., Brotchie, P., and Andersen, R.A. (1998). Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* 394, 887–891.
- Taira, M., Boline, J., Smyrnis, N., Georgopoulos, A.P., and Ashe, J. (1996). On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional static isometric force. *Exp. Brain Res.* 109, 367–376.
- Tanaka, S. (1994). Hypothetical joint-related coordinate systems in which populations of motor cortical neurons code direction of voluntary arm movements. *Neurosci. Lett.* 180, 83–86.
- Taylor, C.S., and Gross, C.S. (2003). Twitches versus movements: a story of motor cortex. *Neuroscientist* 9, 332–342.
- Taylor, D.M., Tillery, S.I., and Schwartz, A.B. (2002). Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296, 1829–1832.
- Thach, W.T. (1978). Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *J. Neurophysiol.* 41, 654–676.
- Todorov, E. (2000). Direct cortical control of muscle activation in voluntary arm movements: a model. *Nat. Neurosci.* 3, 391–398.

Trainin, E., Meir, R., and Karniel, A. (2007). Explaining patterns of neural activity in the primary motor cortex using spinal cord and limb biomechanics models. *J. Neurophysiol.* 97, 3736–3750.

Wessberg, J., Stambaugh, C.R., Kralik, J.D., Beck, P.D., Laubach, M., Chapin, J.K., Kim, J., Biggs, S.J., Srinivasan, M.A., and Nicolelis, M.A. (2000). Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 408, 361–365.

Winters, J.M., and Kleweno, D.G. (1993). Effect of initial upper-limb alignment on muscle contributions to isometric strength curves. *J. Biomech.* 26, 143–153.

Wise, S.P., Moody, S.L., Blomstrom, K.J., and Mitz, A.R. (1998). Changes in motor cortical activity during visuomotor adaptation. *Exp. Brain Res.* 121, 285–299.

Wu, W., and Hatsopoulos, N. (2006). Evidence against a single coordinate system representation in the motor cortex. *Exp. Brain Res.* 175, 197–210.

Zajac, F.E. (1989). Muscle and tendon: properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 17, 359–411.

Zhang, K., and Sejnowski, T.J. (1999). A theory of geometric constraints on neural activity for natural three-dimensional movement. *J. Neurosci.* 19, 3122–3145.

Zipser, D., and Andersen, R.A. (1988). A back-propagation programmed network that simulates response properties of a subset of posterior parietal neurons. *Nature* 331, 679–684.