

Research Article | [Open Access](#) | [Published: 30 July 2021](#)

Non-additive activity modulation during a decision making task involving tactic selection

[Wilhelm Braun](#) , [Yoshiya Matsuzaka](#), [Hajime Mushiake](#), [Georg Northoff](#) & [André Longtin](#)[Cognitive Neurodynamics](#) **16**, 117–133 (2022) | [Cite this article](#)1111 Accesses | 1 Citations | 4 Altmetric | [Metrics](#)Download PDF 

Sections

Figures

References

[Abstract](#)[Introduction](#)[Methods](#)

Non-additive activity modulation during a decision making task involving tactic selection

涉及策略选择的决策的非加性活动调制

作者: Wilhelm Braun^{1,2} Yoshiya Matsuzaka⁴ Hajime Mushiake⁵ Georg Northoff³ André Longtin².

组织:

1. Institut für Genetik, Neural Network Dynamics and Computation, Universität Bonn, Kirschallee 1, 53115 Bonn, Germany;

2. Department of Physics and Centre for Neural Dynamics, University of Ottawa, 150 Louis-Pasteur Pvt, Ottawa K1N 6N5 Canada;

3. Mind, Brain Imaging and Neuroethics Research Unit, University of Ottawa Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Mental Health Centre, Ottawa, Canada;

4. Division of Neuroscience, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 1-15-1 Fukumuro, Miyagino ward, Sendai, Japan;

5. Department of Physiology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Aoba Ward, Sendai 981-8558, Japan.

时间: Received: 29 October 2020 / Revised: 28 June 2021 / Accepted: 14 July 2021 / Published online: 30 July 2021.

邮箱: wilhelm.braun@uni-bonn.de

Translated by Ke He, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: <https://doi.org/10.1007/s11571-021-09702-0>**Cognitive Neurodynamics (2022) 16:117–133**

目录

I	引言	1
II	方法	2
III	结果	5
IV	讨论	11
V	结论	13
VI	参考文献	14

摘要

人脑成像显示, 刺激诱发的活动通常不会简单地增加刺激前的活动, 而是以一种非附加的方式建立在该活动的基础上。在此, 我们在单个神经元水平上研究这一主题, 并探讨在涉及动作和战术选择的知觉决策任务中, 猴子皮层的不同区域, 包括前额叶和粒状额叶区域, 是否以及在多大程度上存在一种强形式的非加性, 即在提示后活动下降。具体来说, 我们分析了在体内记录的来自后背内侧前额叶皮层 (pmPFC)、补充运动区 (SMA) 和补充运动区 (pre-SMA) 的脉冲训练数据。对于每个神经元, 我们计算刺激前平均峰值计数与刺激后平均峰值计数的比值。我们还按相反的顺序执行比率和平均程序。我们发现, 这些数量的统计在不同地区表现不同。与其他两个区域相比, 参与策略选择的 pmPFC 表现出更强的非加性, 而其他两个区域更一般地只是增加刺激后的放电率。pmPFC 的表现更类似于 pre-SMA, 这可能是这些区域之间相互连接的结果。用替代非齐次泊松过程再现了试验平均比统计量, 其中给定神经元的试验平均放电速率被用作其时间依赖性速率。主成分分析 (PCA) 进一步揭示了特定区域对刺激的反应时间过程, 包括典型种群活动的神经反应峰值的潜伏期。我们的工作基于单个神经元水平上刺激前后峰值活动的细微变异性结构, 展示了区域特异性非加性的微妙形式。它还揭示了主成分分析和替代分析区域之间的显著差异, 补充了先前仅基于刺激后反应的区域差异观察。此外, 我们还观察到与猴子成功的策略选择和决策相关的非加性的区域差异。

关键词: 决策; 战术选择; 数据分析; 前额叶皮层; 单神经元活动; 尖峰活动; 非加性。

I 引言

自发大脑活动和任务诱发活动之间的关系通常被认为是线性的 (Fox et al. 2006, 2007; Sylvester et al. 2009; Fox and Raichle 2007; Arieli et al. 1996; Becker et al. 2011; Azouz and Gray 1999)。这意味着, 由任务或刺激引起的活动被假设仅仅以一种附加的方式叠加在正在进行的自发活动水平上。然而, 这种叠加或附加休息-刺激相互作用模型 (Northoff et al. 2010) 的普遍性最近受到了质疑 (He 2013; Huang et al. 2017; Ding and Simon 2014; Ponce-Alvarez et al 2015; Lynch et al 2018; Wainio-Theberge et al 2021)。关于神经活动区域水平的脑成像研究表明, 高刺激前活动水平导致较低 (而非较高) 刺激后活动变化的非相加相互作用, 反之亦然 (He 2013; Huang et al 2017; Ponce-Alvarez et al 2015; Lynch et al. 2018; Cole et al 2016; He 2013)。刺激前活动的核心作用也在大鼠的 (Haslinger et al 2006; Kisley and Gerstein 1999; Curto et al. 2009) 和小鼠 (Llins et al. 2002; Guo et al. 2015; Pachitariu et al. 2015) 和猴子 (van Vugt et al. 2018) 等动物的细胞水平上得到证实。

相反, 在这项研究中, 我们只研究单个神经元的水平。我们使用非人类灵长类动物的数据来研究刺激前和刺激后峰值活动 (也称为提示前和提示后活动) 之间的相互作用如何与复杂的认知行为 (即不同策略的选择) 相关。我们探讨了预刺激和刺激诱导活动之间的非相加性是否也可以在高等哺乳动物中参与认知动力学的单个神经元集合的细胞水平上观察到, 以及它如何影响行为表现 (Marcos et al 2013)。我们在单个神经元水平上进行了分析, 而不是 van Vugt 等人 (2018 年) 和其他人所做的多单元活动水平上的分析。这样, 我们就不能平均出单个神经元活动的多样性。

参与认知任务 (如工作记忆) 的神经元的刺激-反应关系非常丰富 (Shafiq et al. 2007), 在皮质细胞群中显示出广泛的特征。Tsodyks 等人 (1997) 的早期工作实际上已经证明了神经回路中的一个矛盾效应, 即增加对抑制第二个中间神经元群体的中间神经元的输入会导致第二个中间神经元群体活动的增加。不同的细胞表现出不同程度的射速变异性, 以及射速变化的极性。这些开创性的研究以及它衍生出的许多其他研究都指出, 根据细胞的放电统计数据, 特别是试验与试验之间的活性变化, 来描述不同类型细胞的特征是非常重要的。它还促进了对可以解释瞬态和稳态活动的可变性的那种动力学的研究, 例如, 就循环结构而言 (Bondane li and Ostojic 2020)。另一项关于内侧前额叶皮层 (mPFC) 的研究 (Liang et al. 2018 年) 显示, 在社会探索行为中需要激活的神经元有明显的 ON 和 OFF 集合, 再次强调了神经激活的必要可变性, 包括以相反方式响应的集合的存在。

虽然可加性基本上只有一种形式, 即刺激诱导的活动中恒定的正部分只是增加了刺激前的活动, 但非可加性可以表现为多种形式。例如, 当同一刺激引起的活动增加是刺激前活动的递减函数时, 就可以看到弱形式的

非加性 (He 2013)。与低刺激前活动相比，高刺激前活动对刺激的反应只会轻微增加。一种更强的非加性形式包括，例如，一种逆关系，刺激实际上可以减少细胞群的活性 (He 2013; Huang et al 2017)。非加性是否停留在单个神经元的水平上，如果是的话，它可以采取什么形式，它需要什么行为相关，仍然是悬而未决的问题。在这种非加性的强形式的背景下解决这个问题，实际上可以被称为减法或抑制，是我们研究的目标。

具体地说，在更数学的术语中，我们在单个试验的水平上检验非加性的概念。让 N_{pre} 和 N_{post} 分别表示刺激前和刺激后间隔内的整数峰值计数，对于一个神经元的一次试验。人们可能会认为一般的关系是 $N_{post} = F(N_{pre}, S)$ ，即 N_{post} 可能是 N_{pre} 和刺激 S 的一个非线性函数，为了指导我们在整个论文中的思考，为了简单，我们假设 $N_{post} = N_{pre} + B(N_{pre})$ ，其中第二项 B 是一个正整数或负整数，可能取决于刺激前的活动，这说明了刺激的效果，因为知道可能有更复杂的关系在起作用。加法的情况对应于 $B_{pre} = B$ ， B 是一个正整数。所有其他情况都可以在不同程度上称为“不可加的”。例如，在超加性情况下， B 随着 N_{pre} 的增加而增加，而在次加性情况下， B 随着 N_{pre} 的增加而减少；这两种情况都是“不可加的”。本文中我们关注的一种更强的非加性形式发生在 $B < 0$ 时，这意味着在特定的试验中，峰值计数以一种可能依赖于 N_{pre} 的方式减少。下面定义的统计数据 Q 和 R 将捕捉到可加性和强非可加性的趋势。

在此，我们建立在先前对猴子三个皮层区域在战术选择和决策中的相对参与的研究基础上 (Matsuzaka et al, 2012)。该研究只关注刺激后的活动，以发现行动和战术选择的差异相关。在参与战术选择方面，pmPFC 活动的特征非常突出。然而，它的表现更类似于 sma 前，考虑到这些区域之间的相互连接，这并不令人惊讶。pmPFC 和 pre-SMA 都进一步区别于与 pmPFC 没有直接联系的 SMA。这些区域并不专门编码随时间变化的感官刺激，但会在 200 - 300 毫秒内对它们做出快速反应。

利用同一研究的刺激前和刺激后数据，我们证明了在灵长类动物皮层的单个神经元水平上确实发生了一种特殊类型的强非加性相互作用，特别是在 pmPFC。这种相互作用可以通过主成分分析所揭示的放电速率的时间过程的差异来量化。它也可以通过对每个神经元计算的两个比值的比较来量化：(1) 刺激前后峰值计数的比值 Q 在试验间的变化 (在试验中分别平均)，以及 (2) 刺激前后峰值计数与刺激后峰值计数的比值 R 。这两个比率的差别在于在不同试验中取平均数的顺序不同。这些统计数据表明，虽然许多神经元在受到刺激时似乎增加了它们的试验平均率，但在单个试验水平上，对猴子在决策任务中选择策略和反应最重要的区域 (pmPFC) 并非如此。因此，我们发现在刺激呈现期间单细胞放电活动的精细结构的可变性在涉及运动决策的三个区域之间是不同的。这代表了一种新的细胞非加性相互作用形式，提供了一种有趣的对应物，这种相互作用通过宏观信号计算，如脑电图或功能磁共振成像。

我们的论文组织如下。“II Methods”部分描述了我们在本文中使用的以前记录的数据，以及我们对它们进行的各种分析。结果如下，首先关注响应神经元 (到目前为止称为“有效”神经元) 的区域特异性选择，通过刺激前后峰值计数之间的皮尔逊相关系数。然后对上述比例 Q 和 R 在不同区域的行为进行分析，通过主成分分析揭示三个感兴趣区域的速率时间过程的关键差异，并通过替代数据分析确定显示出非加性的放电过程的统计性质。文章最后进行了讨论和结论。

II 方法

1 模拟工具

Matsuzaka 等人 (2012) 描述了完整的实验方法。两只猕猴 (*Macaca fuscata*) 在红色和绿色视觉刺激下执行两种选择的伸臂任务。红色的刺激信号指示猴子去够右边的目标，绿色的刺激信号指示猴子去够左边的目标。协调试验和不协调试验的概念使这项任务更具挑战性：在前者中，刺激出现在与目标同侧的位置，而在后者中，刺激出现在与目标相反的位置。换句话说，在一致性试验中，猴子必须接触视觉刺激，而在不一致性试验中，猴子必须远离视觉刺激。如果猴子成功了，它就会得到果汁作为奖励。欲了解更多细节，请读者参阅 Matsuzaka 等人 (2012)。

数据包含相关行为事件的时间：保持发作、刺激发作 T_{stim} 、保持释放 $T_{release}$ 、目标命中、目标释放时间和奖励传递。它进一步记录了每次试验的实验布局和实验结果，即成功或失败，取决于猴子按下了哪个按钮。这些

事件的时间轴如图 1 所示。

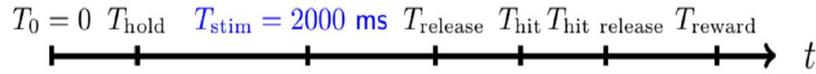


Fig. 1 Timeline of events in the experiments from Matsuzaka et al. (2012). Recordings for each trial begin at T_0 , the hold button is pressed at T_{hold} , the cue stimulus is presented at T_{stim} , the hold is released at T_{release} , and the target button is hit at T_{hit} and $T_{\text{hit release}}$, respectively. Finally, if the trial was successful, a

reward is delivered at T_{reward} . All times shown vary substantially from trial to trial with the exception of the stimulus onset time T_{stim} . The stimulus onset time is in the middle of each recording, which is not depicted here according to scale due to space constraints

单细胞放电活动记录在猴皮层的三个区域: 背内侧后前额叶皮层 (pmPFC)、辅助运动区 (SMA) 和前辅助运动区 (pre-SMA 或 pSMA)。如前所述, 与其他两个与运动相关的区域相比, pmPFC 中的神经元放电活动与反应策略的选择有关, 特别是与不一致试验类型的反应的正确选择有关 (Matsuzaka et al 2012)。此外, 我们关注的是 pmPFC 区域, 因为该区域的神经元之前被证明在为双战术任务 (一致性和不一致性试验都存在) 选择反应策略时是最活跃的 (Matsuzaka et al 2012, 2016)。这意味着, 当不一致和一致的试验类型以随机交替的方式呈现时, 即当猴子需要选择一种反应策略时, pmPFC 区域的神经元更加活跃。它们在一致和不一致试验中的反应时间在统计上是相同的, 这表明动物发展出了补偿治疗冲突的策略 (Matsuzaka et al 2012)。

总之, Matsuzaka 等人 (2012) 的研究表明, pmPFC 神经元较少参与行动选择或监测反应冲突。两者的区别在于, 行动选择是关于决定要做什么, 而战术选择则是关于如何决定要做什么。战术选择与策略有关, 因此与对运动行为的监督控制有关。相比之下, 在单战术和双战术条件下, SMA 前和 SMA 区域的神经元同样活跃。我们的目标之一是观察这三个区域在刺激前后的单细胞放电精细结构上是否存在差异。这是对之前的研究 (Matsuzaka et al 2012, 2016) 的补充, 之前的研究只关注线索刺激后的活动。

考虑到不同皮层区域对不同行为挑战的反应是分级的, 以及我们预期动物在协调任务中更容易做出决定, 我们根据皮层区域和试验类型 (即协调或不协调) 将神经反应集合进行了拆分。我们将使用前 SMA 和 SMA 区域作为 pmPFC 研究结果的对照。与原始研究 (Matsuzaka et al 2012) 不同, 我们将研究刺激前和刺激后活动之间的关系。换句话说, 我们希望了解一个给定的神经元集合如何对一个精确的刺激产生不同的反应, 以及是否可以根据这些不同反应的特征来区分某些区域。

2 响应神经元的选择

我们主要使用在适当定义的刺激前后时间间隔内的峰值计数 N_{pre} 和 N_{post} (见下文) 来量化刺激前后的神经元活动。主成分分析 (见下文) 是在具有相同信息但采用时间平滑表示的峰值率 (时间窗口中的峰值计数除以窗口长度) 上执行的。刺激 (开始-提示) 总是发生在 $T_{\text{stim}} = 2000\text{ms}$ (见图 1)。下面只考虑成功的结果, 因为猴子按错按钮的试验并不多。但我们的分析解释了“和谐”和“不和谐”试验类型之间的区别, 因此我们只考虑混合战术条件下记录的数据, 即两种试验类型都存在的情况。

pmPFC、pre-SMA 和 SMA 中的“有效”和“无效”神经元的总数 n 分别为 1268、1266 和 1066。收集了两只猴子的数据 (一公一母, 详情见 Matsuzaka et al 2012)。每次录音都对应于给定神经元上的若干次试验; 每一届试验的次数是可变的。我们只考虑至少有 6 个峰值的试验, 除非另有说明。刺激前和刺激后都必须至少有 3 个峰值。我们的分析没有区分提示颜色。有些神经元只有少量的有效试验, 这可能导致该试验中峰值计数的几乎完全相关或反相关。因此, 我们也排除了所有少于 4 次试验的神经元, 无论是一致性试验类型还是不一致性试验类型。除了在刺激前和刺激后的时间间隔中需要大约 1:5Hz 的最小平均峰值活动 (见上文) 外, 这里只考虑记录了一致和不一致试验类型的神经元, 以便于试验类型之间的比较。这就减少了可用的神经元总数。

我们的研究不排除时间点, 而是考虑刺激前后时间间隔的整个持续时间, 除非另有说明。具体来说, 持续时间 2000ms 的预刺激时间间隔在 $0\text{ms} \leq t < 2000\text{ms}$, 而持续时间 2000ms 的刺激后时间区间在 $2000\text{ms} \leq t < 4000\text{ms}$ 。这种选择的动机是这样的, 因为我们只考虑一定长度的刺激序列, 我们希望最小化由于刺激计数低而从我们的分析中丢弃的试验和神经元的数量。另一种选择——这里不讨论——是只观察刺激后的间隔时间, 直到保持释放时间, 需要平行的间隔长度。刺激前 2000ms, 使刺激前和刺激后间隔具有相同的长度。这种选择更

容易让人联想到工作记忆任务中的延迟期 (Shafi et al 2007)。在任何一种情况下，重要的是刺激前和刺激后的周期有相当的长度，否则峰值的计数可能会有偏差。

响应神经元或“有效”神经元的选择基于皮尔逊相关系数 (PCC) ρ ，该值由每个神经元的每个单独试验的刺激前后计数之间所求得。我们分析的显著性水平设置为 $\alpha = 0.01$ 。当一个变量相对于另一个变量呈正 (负) 倾斜线性趋势时，PCC 为正 (负)，反之为负。无线性趋势时为 0。我们还对皮尔逊相关系数的 $\rho = 0$ 进行了双边 t 检验。 q 与零的显著偏差 ($\rho < 0.01$) 意味着神经元是有效的，因此保留以供进一步分析。

3 刺激前活动的统计

神经元活动变化的精细结构使用两个指标进行评估。第一个指标是一个有效神经元 i 的所有 N_i 次有效试验的平均值：

$$Q_i = \frac{1}{N_i} \sum_{i=1}^N \left(\frac{N_{pre;i}}{N_{post;i}} \right) = \left\langle \frac{N_{pre}}{N_{post}} \right\rangle_i.$$

平均而言，如果神经元在刺激开始前的峰值计数 $N_{pre;i}$ 高于刺激开始后的峰值计数 ($N_{post;i}$)，则 Q 大于 1，因此刺激开始后神经元的活性降低。换句话说， Q 反映了平均而言 (在试验中)，神经元对刺激的反应是增加其峰计数 ($Q < 1$) 还是减少其峰计数 ($Q > 1$)。

第二个指标着眼于刺激前峰值计数与刺激后峰值计数的平均比值 $R \equiv \frac{\langle N_{pre} \rangle_i}{\langle N_{post} \rangle_i}$ ，其中一个有效神经元的平均值是所有有效试验的平均值。它与 Q 在平均和比率运算的顺序上不同。对于 R ，不考虑一次试验刺激前后计数的相对大小，而是关注单独计算的和试验刺激前后平均计数的比率。 Q 能提供更多的信息来理解神经元在给定的试验中通常的行为。在下面，为了简单起见，我们省略了 Q 和 R 平均值中的下标试验索引 i 。

$Q (Q \geq 1)$ 加上阳性的 PCC $\rho > 0$ 表明，在刺激后，神经元的活性平均下降，但仍然调节其响应作为刺激前峰值计数的函数。因为 ρ 是正的，这意味着增加这个神经元的刺激前峰值计数，平均也会增加刺激后峰值计数。

我们还进行了一些其他的分析，但没有包括在内，因为它们没有揭示这些领域之间的任何显著差异。它们包括计算穗间间隔变异系数的前后变化、穗间间隔序列相关系数的前后变化和不同计数窗口的穗数的 Fano 因子。我们还研究了前后峰值计数的斜率。因为它在刺激后周期的连续短窗口中变化，即在对线索的动态响应中变化，但在这个时间进化中没有发现任何显著的区域间差异。

具体来说，对于每次试验，我们计算了刺激前 500ms 和刺激后宽度为 $\Delta = 500ms$ 的 151 个重叠窗口的平均速率，每增加 10ms 移动一次。因此，第一个房室覆盖的间隔为 [2000ms, 2500ms)，第二房室间隔为 [2010ms, 2510ms)，等等。最后一个房室在 $t = 3500ms$ 开始。在获得这些时间过程后，计算每个容器的试验的回归斜率，得到一个回归斜率长度为 151 的时间序列。我们对 $\Delta = 1500, 300, 200ms$ 重复了同样的计算。这在区域之间没有产生任何显著的差异，但只导致刻板的单调衰减作为时间的函数在所有区域和所有试验类型。因此，尽管我们将显示这三个区域在我们上面定义的数量上有显著差异，但我们在这里没有考虑的其他统计度量可能显示这三个区域之间有显著差异。

4 主成分分析

进行这一分析是为了降低所有神经元在试验中的反应的维度，从而揭示由刺激引起的速率变化的主要特征。对三个感兴趣的皮层区域分别进行分析。初始空间的维度设置为有效神经元的数量 (例如，图 3 中 pmPFC 一致性的 235 个神经元)。每个维度都是使用宽度为 $\sigma = 20ms$ 而不是用于代理分析的宽度为 $\sigma = 5ms$ 的高斯平滑核从峰值序列获得的试验平均速率 (见下一节)。因此，PCA 分析是在一个试验平均速率时间过程的矩阵上进行的，一个给定区域 (pmPFC, pre-SMA 或 SMA) 和试验类型 (一致或不一致) 的每个有效神经元。矩阵的每一行都包含一个神经元的试验平均速率时间过程，以 1ms 为单位计算。有 $M = 4000$ 房室。每一列保存所有 N 个有效神经元在一个固定时间点上的速率时间过程 (N 因区域和试验类型而异)。因此，PCA 数据矩阵有 M 列， N 行。降维现在是在行维度上执行的，可以这么说，以减少集合的大小。这给了我们一些主成分，每个维度都是 M ，以及被解释的方差。PCA 找出在数据中连续包含最大方差的方向 (即主成分或 PC)。在图 7 中，我们分别绘制了一致

和不一致试验的一个时间路线 (PC1) 或两个时间路线 (PC1+PC2), 并针对每个区域, 从而导致了跨神经集成的放电活动的维数的巨大降低。

5 替代点流程模型分析

为了了解刺激前后尖峰计数变化的统计性质, 我们使用一个简单的非齐次泊松过程进行了代理分析。我们用这种过程解决的问题是, 假设每个神经元都可以建模为具有时间依赖性的泊松点过程, 那么每个有效皮层神经元在峰计数统计 R 和 Q 中观察到的变化是否在预期范围内。我们选择这个速率作为试验平均速率。在每次试验中, 峰值序列是狄拉克函数与标准差为 $\sigma = 5ms$ 的平滑核的卷积之和。我们还尝试了 $\sigma = 20ms$ 作为 PCA(参见上面的部分), 但发现这个选择太粗糙了, 无法在实验数据和即将生成的代理数据之间产生任何有意义的重叠。然后, 对于每个有效神经元, 我们使用代理模型生成非均匀泊松过程的 100 个独立的峰值序列实现 (对应于每个有效神经元的单个试验), 并以实验推导的速率。这是通过标准细化算法实现的 (Lewis and Shedler 1979; Laub et al 2015)。然后, 我们计算 $\langle N_{pre} \rangle$, $\langle N_{post} \rangle$ 以及上述真实数据中试验比例的 Q 和 R 的比值。然后, 我们通过双面 Kolmogorov-Smirnov (KS) 检验, 将这些数量的分布 (一个有效神经元的每个数量对应一个值) 与真实数据中相应数量的分布进行比较。我们将这个过程重复 $M = 100$ 次, 以生成 Q 和 R 的 100 个代理分布, 从而生成 100 个 p-values, 其分布及其平均值, 我们将在下面报告。这里, 较大的 p 值表明从代理分析中得到的分布与数据中发现的分布相似。较小的 p 值表明分布是不同的, 因此, 代理分析不能很好地捕获数据。

III 结果

1 量化峰值前计数变化

这里我们考虑各种峰值活动统计 (见 II Methods, Statistics of pre-post stimulus activity section)。单个神经元数量分别为 ρ 、 Q 、 R 、 $\langle N_{pre} \rangle$ 和 $\langle N_{post} \rangle$ 。每种方法量化的峰值数据特征略有不同。 Q 量化了一个神经元刺激后活动增加或减少的趋势, 作为刺激前活动的函数。

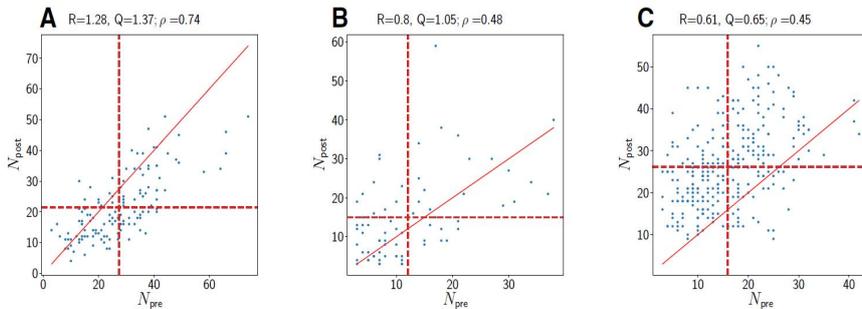


Fig. 2 Examples for three possible scenarios for metrics Q and R . The data were taken from region pmPFC. Each panel shows (N_{pre}, N_{post}) pairs associated with a subset of trials for one valid neuron. The solid red line represents the identity line. The vertical and horizontal dashed red lines are the means of N_{pre} and N_{post} , respectively. **a** $R > 1, Q > 1$. **b** $R < 1, Q > 1$. **c** $R < 1, Q < 1$. Case A corresponds to

the case where the firing after stimulus onset decreases. Case B is representative of cases where Q and R convey different trends in the neuronal response to the stimulus. Thus, case B is a paradoxical case and of great interest. Case C corresponds to the common case where both Q and R indicate that the neuron has increased its firing after stimulus onset. Cases with $Q < 1, R > 1$ are not present in the data

一方面, Q 直接量化了在任何给定的试验中, 神经元在刺激前或刺激后的平均放电量。直观地说, 对于一个神经元, 刺激后峰值计数与刺激前峰值计数散点图中的 Q 表示点的平均值是在标识线 ($Q < 1$) 之上还是在标识线 ($Q > 1$) 之下。或者, 对于每个神经元, R 量化了其刺激前与刺激后计数的比值, 每个神经元在所有试验中分别平均。这也告诉我们在刺激后神经元的速率是增加还是减少, 但平均了刺激前和刺激后峰值计数波动之间的相关性。最后, ρ 告诉我们点云的形状, 即通过线性关系拟合它的程度, 而不是它在散点图中的位置。

我们首先考虑两个主要指标 R 和 Q ，它们的典型行为如图 2 所示。该图说明了 pmPFC 数据中 Q 和 R 组合的三种可能情况。在其他领域 (未显示) 也发现了类似的数字。这个图只涉及那些被认为反应最低的神经元 (我们称之为“有效的”)，也就是说，从这样一个单神经元图中确定的 q 值明显不同于零 (见下)。

我们首先考虑了从刺激前到刺激后在试验、有效神经元和皮层区域的脉冲计数的变化。我们的目标是识别试验到试验的变异的精细结构，希望提取特定区域的特征。对于三个区域 (pmPFC, pre-SMA 和 SMA)，使用刺激前和刺激后峰值计数之间的 Pearson 相关系数 ρ 来确定一个神经元的最低响应程度 (见“方法”，“刺激前后活动的统计”部分)，每个神经元分别通过一个给定试验类型 (一致或不一致) 的成功试验。在下面的图中，我们从上到下分别绘制了三个区域的一致性 (图 3、4 和 5 A1、A2 蓝色部分) 和不一致性 (图 3、4 和 5 B1、B2 橙色部分) 试验类型的各种统计数据。A1 中显示了 PCC ρ 的直方图 (100 个等间距的箱)。系数 ρ 是通过给定的神经元的所

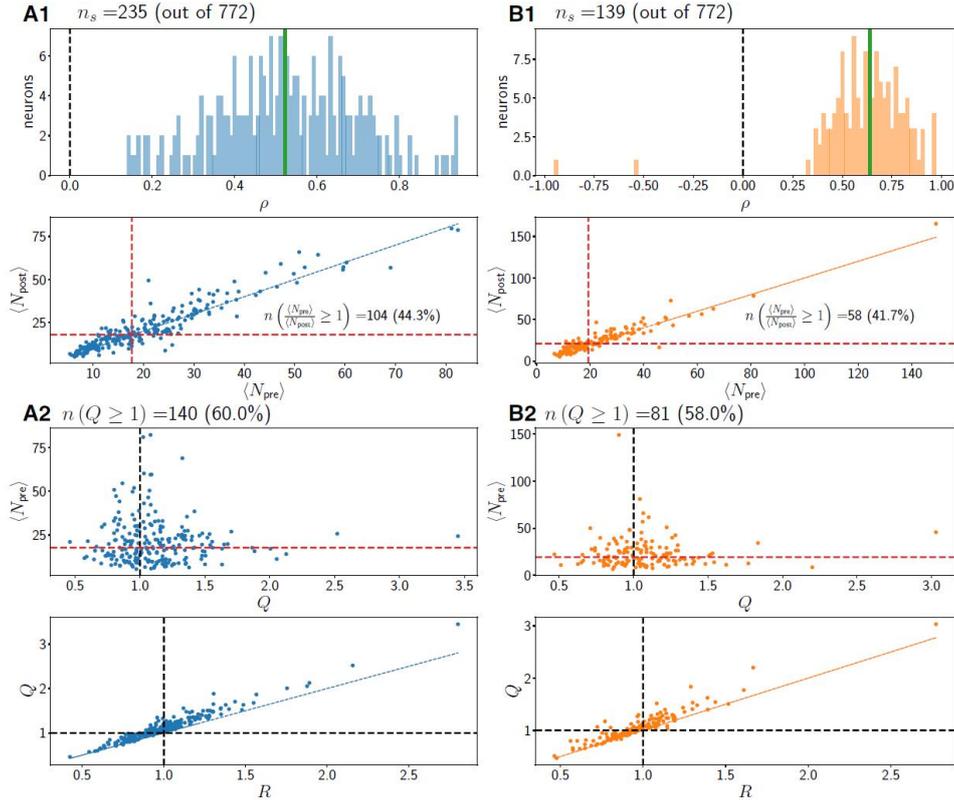


Fig. 3 Statistics for region pmPFC. A1, A2: Concordant trials. B1, B2: Discordant trials. Red dashed lines denote medians of plotted quantities. Black dashed lines are at 1 or 0. Thin black dashed lines

are regression fits. Solid blue (A1–A2) or solid orange (B1–B2) lines denote the identity line through the origin with slope 1 ($y = x$)

有效试验计算出来的。我们只显示了 ρ 与 0 显著不同的值，以及满足这一标准的神经元总数。大多数 ρ 值都是正的，并且分散在平均值附近 (垂直的绿线)。

同样在 A1 中，在 ρ 的直方图下面， i 是刺激后峰值计数 $\langle N_{post} \rangle$ 的平均值 (即试验平均值) 作为刺激前峰值计数 $\langle N_{pre} \rangle$ 的函数; 图中的每个点对应一个神经元。我们还画了一个插图，其中刺激前计数大于或等于刺激后计数 (由比值 R 定义) 的神经元数量 (See II Methods’, Statistics of pre-post stimulus activity section)，即位于蓝色标识线以下的神经元数量。大多数神经元在受到刺激后表现出平均活动的增加。因此，当考虑整个试验的平均值时，即当试验间的详细变异性平均时，刺激前后的平均峰值计数之间存在正相关关系。

观察图 3、4 和 5 中的 A2，我们接下来展示不同的单个神经元统计数据如何相互关联。在图的顶部用 $Q \geq 1$ 来表示神经元的数量。如果一个神经元的度规 Q 大于 1，在它的试验中，平均而言，在刺激开始前比刺激开始后有更的峰值计数，因此神经元在刺激开始后降低了它的活性。 Q 能提供更多的信息来理解神经元在给定的试验中通常的行为。 $Q (Q > 1)$ 和 $\rho > 0$ 的较大值表明，在刺激后，神经元的活性平均下降，但仍与刺激前的峰值计数呈正相关。

我们首先在 A2 中显示 $\langle N_{pre} \rangle$ 如何与 Q 相关。几乎没有或很少有明显的相关性可见。接下来，在 A2 的第

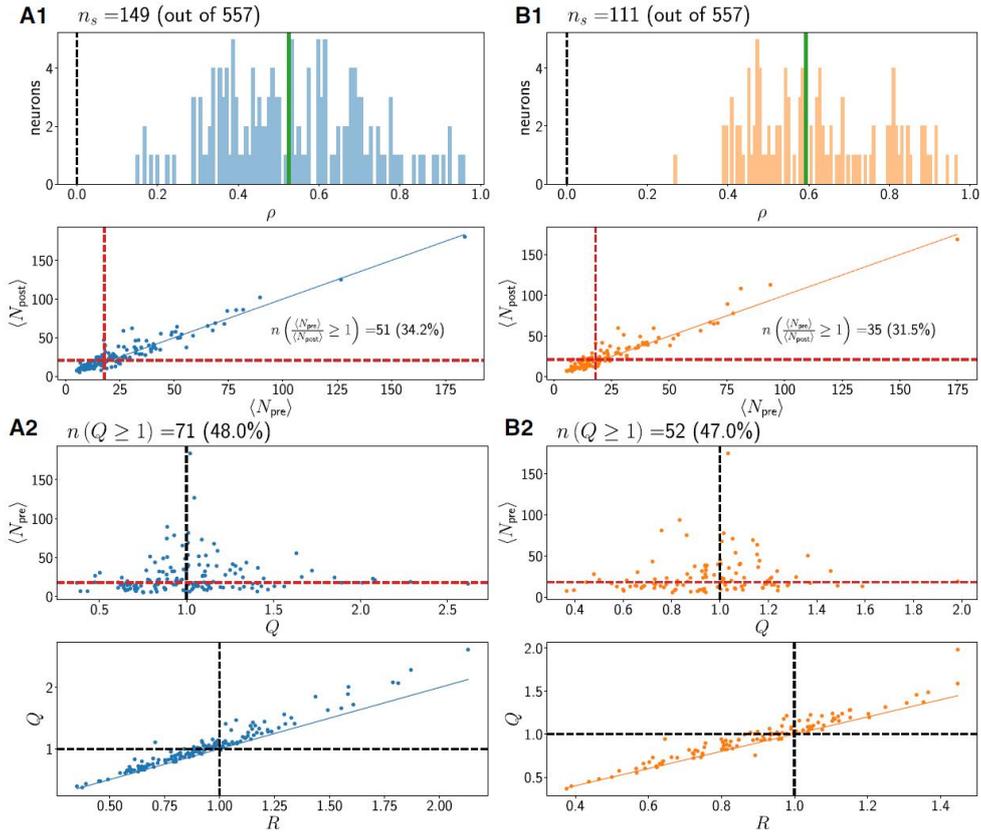


Fig. 4 Statistics for region pre-SMA. A1, A2: Concordant trials. B1, B2: Discordant trials. Red dashed lines denote medians of plotted quantities. Black dashed lines are at 1 or 0. Thin black dashed lines are regression fits

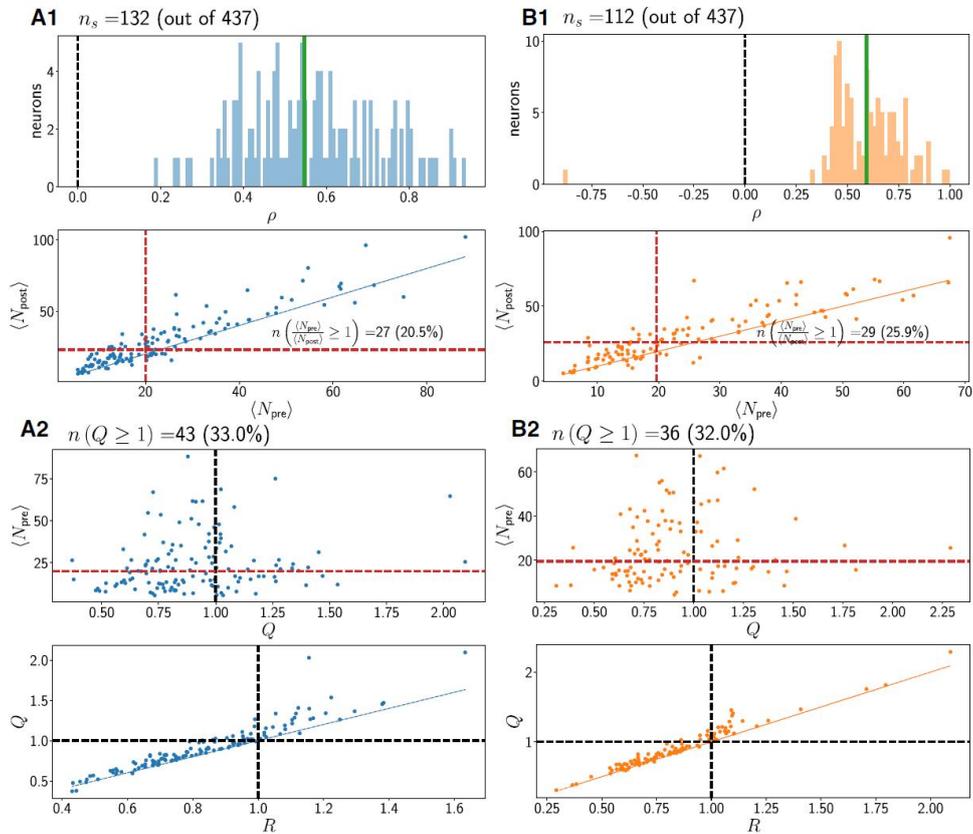


Fig. 5 Statistics for region SMA. A1, A2: Concordant trials. B1, B2: Discordant trials. Red dashed lines denote medians of plotted quantities. Black dashed lines are at 1 or 0. Thin black dashed lines are regression fits

二个图中，我们展示了所有有效神经元的指标 Q 和 R 的散点图。 Q 和 R 正相关。大多数 Q 值位于标识线以上，即对于所有区域的大多数神经元 Q 大于 R 。

将图 3 中 A2 的顶部图与图 4 和图 5 的顶部图进行比较，我们可以看到在 pmPFC 中，大多数神经元有 $Q \geq 1$ 在和谐试验和不和谐试验中都是 1。在 SMA 和 SMA 之前的地区不是这样。

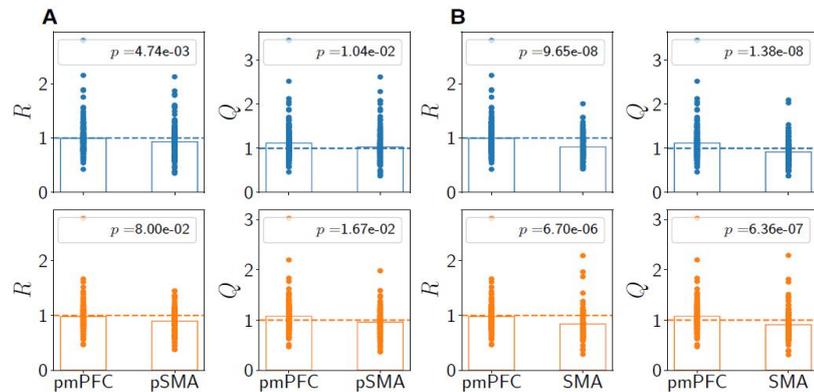
在 B1 和 B2 中，显示了不一致试验的类似图。统计结果在每个区域的一致性和不一致性试验类型之间没有显著差异。

综上所述，我们发现，在三个区域中，平均而言，刺激前计数越高，刺激后计数越高，即 ρ 正相关。此外，大多数神经元具有 $R < 1$ ，因此刺激开始后放电活性增强。具体来说，在刺激开始后，神经元平均减少放电的百分比 (由 $R \geq 1$: 见图 3、图 4 和图 5, A1 为一致性试验, B1 为不一致性试验) 在 pmPFC 中最高。对于一致 (不一致) 试验, pmPFC、pre-SMA 和 SMA 的这些百分比分别为 44.3%(41.7%)、34.2%(31.5%) 和 20.5%(25.9%)。

然而，观察试验解析量 Q 揭示了更多关于可变性的信息。仅在 pmPFC 区域，对相应神经元的大多数试验显示刺激开始后放电减弱，即大多数神经元的度规 Q 等于或超过 1。具体来说， $Q \geq 1$ 表示一致性 (不一致性): pmPFC、pre-SMA 和 SMA 分别占 60%(58%)、48%(47%) 和 33%(32%)，如图 3、4 和 5 所示 (一致性试验见 A2 顶部图，不一致性试验见 B2 顶部图)。一个区域内不同试验类型之间的 Q 差异不明显。

我们在图 6 中总结了 Q 和 R 的区域差异。我们使用双样本双边 Kolmogorov-Smirnov (KS) 检验来量化差异。pmPFC 和 SMA 两个区域之间的差异最为明显 (图 6b，其中对于 R 和 Q $\rho < 10^{-5}$)。pmPFC 和 pre-SMA 之间的差异不那么明显，没有达到 1% 的显著性阈值 (图 6a)。考虑到我们只分析了混合战术条件下的试验，在混合战术条件下，一致性试验和不一致性试验随机出现，从 Matsuzaka 等人 (2012) 的结果来看，pmPFC 和 pre-SMA 比 pmPFC 和 SMA 更相似。此外，在解剖学上，pmPFC 与 pre-SMA 是相互连接的，而 SMA 缺乏与 pmPFC 的直接联系，无论是传入的还是传出的，我们希望我们所展示的新的统计方法在 pmPFC 和 pre-SMA 之间比 pmPFC 和 SMA 之间更相似。这在图 6 中也得到了证实。这种区域差异源于这样一个事实：与 SMA 相比，pmPFC 中更多的神经元具有 $Q > 1$ (在较小的程度上也具有 $R > 1$)，但在 SMA 前却没有 (参见图 6 中的虚线)。这些神经元在线索出现后减少了其尖刺计数。因此，pmPFC 不同于 SMA，在较小程度上也不同于 pre-SMA，因为在单次试验基础上，更多的神经元表现出更强的非加性行为，反映在 $Q > 1$ 的神经元比例更大。

Fig. 6 Comparison between regions. Top row: concordant trials, bottom row: discordant trials. **a:** Regions pmPFC and pre-SMA. **b:** Regions pmPFC and SMA. Vertical dashed lines are at 1. Bar heights denote means of the distributions. p -values are from two-sided two-sample KS tests. See also Supplementary Information, Figs. 1, 2, 3, 4 and 5



我们在补充信息 (SI) 中增加了对照分析。在 SI 图 1 中，我们显示了如图 6 所示的标准数据集的结果，以供参考。在 SI 图 2 中，我们展示了较短的刺激前后间隔的结果。在 SI 图 3 中，我们展示了在刺激前或刺激后区间也包含较少峰值 (1 而不是 3) 的峰值训练时的结果。在 SI 图 4 中，我们展示了一个组合：每次试验更少的峰值和更短的刺激前后间隔都被考虑在内。主要的发现是，除了较短的刺激前后间隔，图 6 所示的结果仍然有效，当只包括在刺激前后间隔中至少有 3 个峰值的神经元时 (SI, 图 2)。换句话说，缩短刺激前后间隔可以通过每次试验允许更少的峰值来补偿 (SI, 图 4)。

接下来，我们讨论保持释放时间 $T_{release}$ (一种行为潜伏期的度量方法) 对 SI 结果的影响，如图 5 所示。为了排除非常大的保持释放时间对我们的分析有影响，我们展示了仅考虑小保持释放时间 ($T_{release} < 2300ms$) 的试验结果 (SI, 图 5)。结果虽然不明显，但与标准数据集相似 (图 6); 特别是，对于所有试验类型以及 Q 和 R , pmPFC

和 SMA 之间的差异在 1% 的水平上仍然显著, 即使只保持保持释放时间小于或等于 2250ms 的试验, 结果的结构仍然成立 (未显示): 对于 Q, pmPFC 和 SMA 之间的差异显著 ($p < 10^{-3}$), 而 pmPFC 和 pre-SMA 之间的差异不显著 ($p > 10^{-2}$).

因此, 我们得出的结论是, 通过保持释放时间统计数据量化的行为潜伏期结果并不无效, 而且实际上支持了我们在图 6 中给出的主要结论。我们进一步得出结论, 我们关于 Q 和 R 的区域差异的发现在广泛的数据包含选择中仍然有效。

2 放电速率时间过程的主要组成部分

我们接下来的问题是, 刺激前和刺激后的活动特征是否可以通过刺激率的试验平均时间过程来定性地区分区域和条件。这将提供神经活动的细粒度表示, 与较长时间窗口的粗粒度峰值计数相比, 即与迄今为止考虑的非常粗粒度的放电速率图像相比。为了解决这个问题, 我们从一个区域和条件的所有有效神经元中计算了放电速率时间过程的低维表示, 即速率时间过程的主成分 (见“方法”, “主成分分析”一节)。

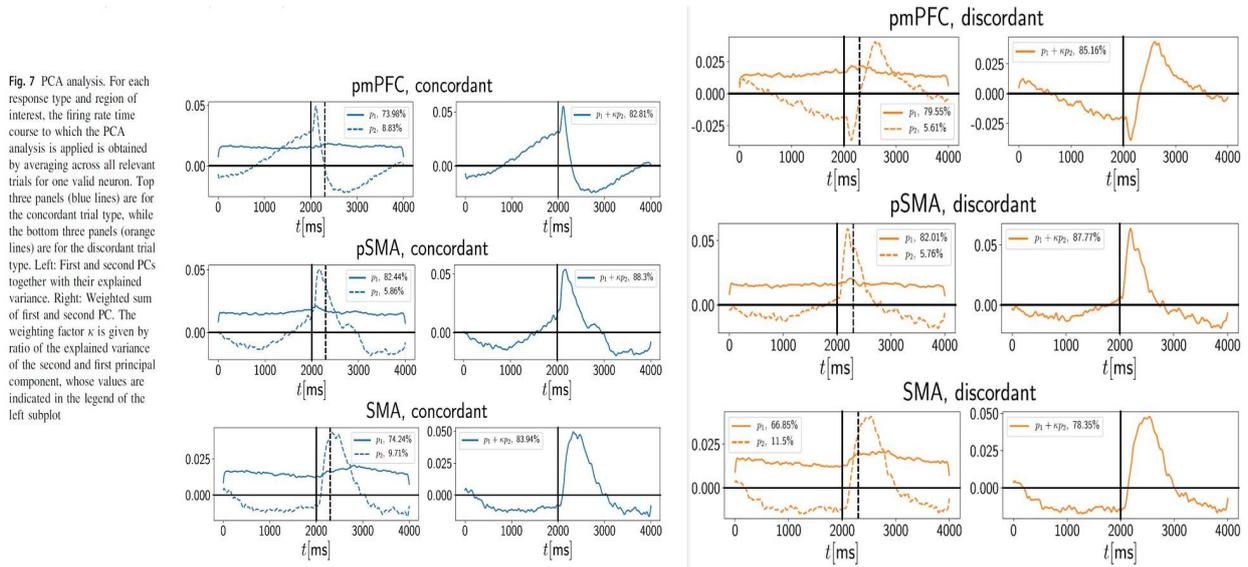


Fig. 7 PCA analysis. For each response type and region of interest, the firing rate time course to which the PCA analysis is applied is obtained by averaging across all relevant trials for one valid neuron. Top three panels (blue lines) are for the concordant trial type, while the bottom three panels (orange lines) are for the discordant trial type. Left: First and second PCs together with their explained variance. Right: Weighted sum of first and second PC. The weighting factor κ is given by ratio of the explained variance of the second and first principal component, whose values are indicated in the legend of the left subplot

每次试验的速率时间过程使用宽度为 $\sigma = 20ms$ 的高斯窗口计算。前两个主成分共同解释了一致试验的 80% 以上的方差, 不一致试验的 80% 左右 (图 7)。第三个和更高的 pc 各自的方差小于总方差的 10%。在 pmPFC 的一致性试验中, 第二 PC 在刺激开始前上升。在一致性试验的预 sma 中, 第二 PC 表现出较少的爬坡行为, 这体现在 PC1 和 PC2 的加权和上。

然而, 重要的是, 协调 PCs 和不协调 PCs 之间的差异在 pmPFC 区域最为明显。在一致性试验中出现的斜坡行为在不一致性试验中没有显示出来。此外, 与其他两个区域相比, pmPFC 区域显示出明显不同的试验平均速率时间过程。在 pmPFC 协调的情况下, 刺激前活动是单调的, 这与所有其他区域和条件下的非单调行为形成对比, 在这些区域和条件下, 基线活动先下降, 然后再次上升, 并超过线索。

最后, 我们现在探讨上面所描述的试验平均数据的动态是否可以在建模背景中使用, 以再现前两节所描述的非可加性的统计信息。

3 代理尖峰

使用代理点过程模型的结果 (See Methods, Surrogate point process model analysis section) 如图 8、9 和 10 所示。一个非均匀泊松过程速率拟合为每个神经元的试验平均响应基于所有峰值, 而不是基于上一节中讨论的主成分。尽管平滑量不同, 即替代分析的核宽度为 $\sigma = 5ms$, 而主成分分析为 $\sigma = 20ms$, 但替代分析和主成分分析的速率时间过程是相同的。

Fig. 8 Surrogate data for region pmPFC. A/B: Concordant/discordant trials. Distribution of p -values from two-sided KS test for Q (top) and R (bottom). In each panel, the red dashed vertical line denotes the mean of the distribution

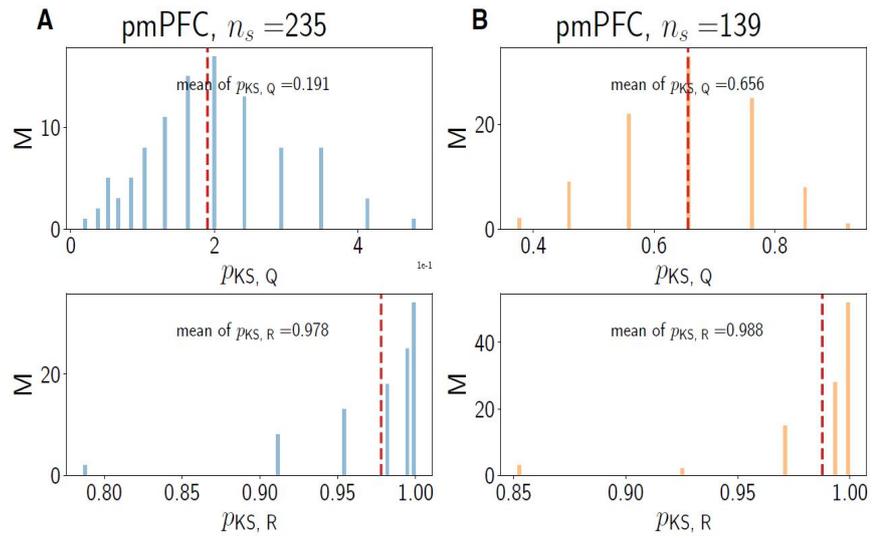


Fig. 9 Surrogate data for region pre-SMA. A/B Concordant/discordant trials. Distribution of p -values from two-sided KS test for Q (top) and R (bottom). In each panel, the red dashed vertical line denotes the mean of the distribution

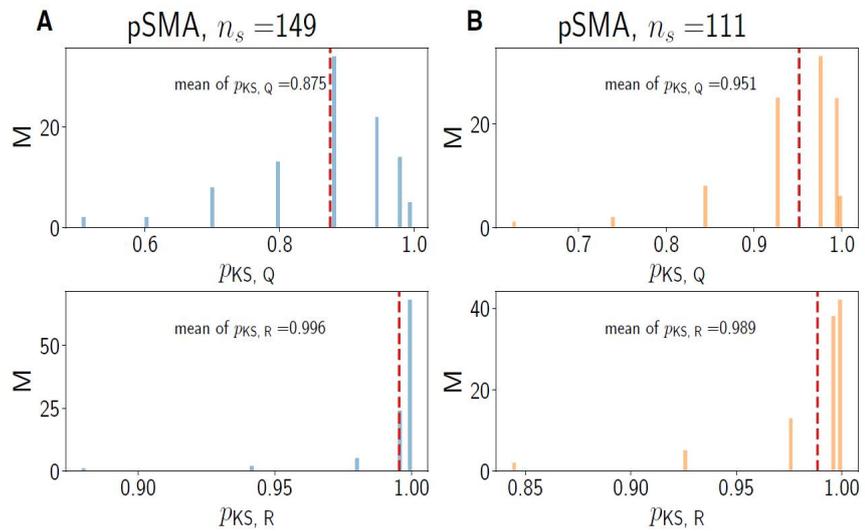
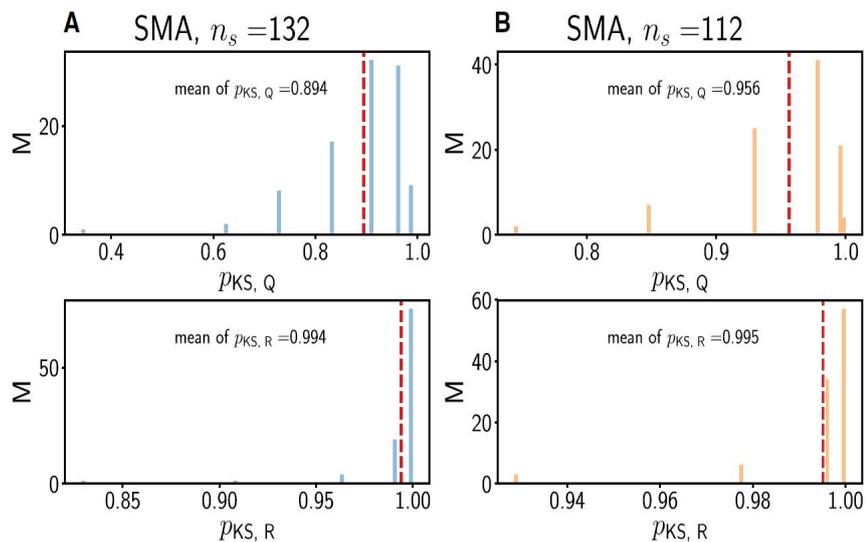


Fig. 10 Surrogate data for region SMA. A/B: Concordant/discordant trials. Distribution of p -values from two-sided KS test for Q (top) and R (bottom). In each panel, the red dashed vertical line denotes the mean of the distribution



我们从 100 次试验(来自试验平均率的独立样本)中计算每个有效神经元的 Q 和 R , 如“Methods”、“Surrogate point process model analysis”部分所述。假设 R 是一个试均量, 我们期望它总是能被替代分析很好地再现。图 8、图 9 和图 10 底部图中接近 1 的大 p 值证实了这一点。然而, 对于 Q (图 8、9 和 10 的顶部图), 结果明显不同。各区域的 p 值小于 R , 表明代理分析没有捕捉到 Q 和 R 的分布。对于 pmPFC 一致性, 得到了最小的平均 p 值, 其次是 pmPFC 不一致性。pre-SMA 和 SMA 中 Q 的 p 值平均值大于 pmPFC, 但小于 R 。这表明, Q 的替代分析在 pre-SMA 和 SMA 中的效果略好于 pmPFC, 但不如 R 。因此, 我们定义的非可加性也反映在试验平均速率近似单个试验量的良好程度上。

我们注意到, 具有 $R \geq 1$ 和 $Q \geq 1$ 的神经元的比例是通过代理分析近似再现的。对于 pmPFC, 一致性/不一致性 $Q \geq 1$ 的神经元数量为 133.34/73.11, 而数据中为 140/81。对于 $Q \geq 1$, 对应的数字是 101.34/60.46 与 104/58。pSMA 和 SMA 区域也有类似的观察结果 (pSMA: $n(Q \geq 1)$:65.92/48.08 versus 71/52, $n(R \geq 1)$:51.7/36.15 versus 51/35; SMA: $n(Q \geq 1)$:39.31/36.17 versus 43/36, $n(R \geq 1)$: 27.89/27.52 versus 27/29)

我们得出的结论是, Q 和 R 是相关的(参见图 3、4 和 5 中 A2 和 B2 下部的 QR 散点图), 但代理分析清楚地只捕捉到所有区域和试验类型中 R 的行为, 而不是 Q 的行为。 Q 和 R 在 SMA 中的一致性优于 pre-SMA 和 pmPFC。 R 在 pre-SMA 中的一致性仅略优于 pmPFC。

IV 讨论

1 总结与说明

我们提出了一个单细胞放电统计的研究和一个模型的统计在不同的皮质区域相关的运动战术和决策。我们的目标首先是观察非加性效应是否在这些区域中形成皮层放电活动的刺激前到刺激后过渡。我们发现了一种强形式的非加性, 它在单一试验水平上表现出来。只有在 pmPFC 区域, 与刺激前相同时间的窗口相比, 在刺激后的窗口中, 有一小部分神经元减少了它们的峰值计数。相关统计量 Q 考虑了刺激前后峰值计数的试验到试验的可变性, 以及这些计数的试验相关协变。当形成 topmost 前计数比率的尖峰计数首次在试验中平均时, 这一微弱多数变成了微弱少数, 这消除了试验间的相关变化。在一致性和不一致性试验类型的 pmPFC 中都是如此, 并支持先前报道的研究, 即该区域在战术选择和决策过程中是主要参与者 (Matsuzaka et al 2012)。

因此, 在 pmPFC 中, 刺激前后神经活动的时间过程具有明显的变异性, 平均放电速率有增有减。在剩下的两个与运动相关的区域 pSMA 和 SMA 中, 情况就不那么明显了: 神经元更一般地只是在刺激开始后增加了它们的放电速率。这种复杂的 pmPFC 神经元活动调节可能是在两种选择的前臂到达任务中成功的决策策略选择的神经关联。这些结果说明了关注试验与试验之间的统计数据以及认知行为基础区域中不同细胞类型反应的异质性的的重要性。因此, 他们支持 Shafi 等人 (2007) 提出的观点。

我们已经在单个神经元的细胞水平上提出了自发活动和诱发活动之间的非相加相互作用的证据, 包括其与行为表现的关联。结合区域神经活动水平的近期数据 (He 2013; Huang et al. 2017; Wainio-Theberge et al. 2021), 我们的结果对通常假设的自发活动和诱发活动之间关系的相加模型的普遍性提出了质疑。我们的数据也证明了这一点, 这对评估刺激诱导的活动和行为之间的关系具有重要意义。

对实验数据的分析表明, 统计量 Q (其中分子和分母是在一个试验到另一个试验的基础上评估的) 不同于使用整个试验的 N_{pre} 和 N_{post} 平均值的统计量 Q , 后者构成了统计量 R 的基础。与此同时, 在提示之后(未显示), 峰值计数的 CV 系统地增加。个体试验刺激前后计数相对大小的相关波动在平均操作中被冲掉了。因此, 在刺激开始后发现刺突计数大幅增加的试验可以主导并倾斜结果的比例为 $R = \frac{\langle N_{pre} \rangle}{\langle N_{post} \rangle}$, 对于给定的神经元仍然可以小于 1。虽然这不是一个强大的效应, 但它是显著的(图 6)。它可能与我们估计每个神经元的速率的方式有关, 但它仍然是一个非均匀过程的性质, 我们用标准平滑核计算它的速率(“方法”, “代理点过程模型分析”部分和图 8,9 和 10)。

大多数神经元数量 $Q > 1$ 的神经集合因此只存在于 pmPFC 区。事实上, $Q \geq 1$ 的神经集合的大小从 pmPFC 到 SMA 前再到 SMA 是单调减少的(图 3、4 和 5)。为什么这样的集合赋予猴子认知过程的神经基础, 从而导致在存在线索-反应冲突时快速和成功的决策? 尽管这个问题的答案远远超出了目前的研究范围, 但我们推测, 这

种非相加的亚整体在预期刺激的心理准备中起着神经关联的作用，在这里分析的实验中，这种刺激采取了启动提示的形式，促使训练有素的猴子按下左键或右键。换句话说，我们假设非相加子集成为心理过程设置状态，然后导致战术选择和最终成功的行为（以正确的按钮按下的形式）。要回答这个问题就需要对非加性亚集合进行选择沉默。

不同的机制可能是我们的分析揭示的强非加性观察的基础。它们可以由特殊的单细胞输入输出函数和/或涉及 E 和 I 神经元差分响应的电路效应支持，但根据现有的实验数据，确定这种机制是不可能的。提示很可能会改变向正在考虑的神经元输入的 E-I 平衡。但是，不知道一个给定的神经元是 E 型还是 I 型，再加上由 E 细胞和不同类型的 I 细胞（其中一些细胞相互抑制）组成的皮层电路臭名昭著的复杂，使得缩小可能性变得困难。我们可以推测，例如，假设一个同时具有 $R > 1$ 和 $Q > 1$ 的强非加性细胞是 E 细胞。如果它受到更多的抑制和/或更少的兴奋，它的活性就会降低，即它的净输入随着提示而减少。这表明，活性下降的神经元是 E 细胞；在这种情况下，突触前 I 细胞的活性不太可能下降，除非这种减弱的抑制被线索后网络产生的更大的兴奋减少所抵消。在记录的单元格为 I 型的情况下，可以详细说明类似的情况。一种更微妙的可能性可能是一个抑制种群 I1 抑制另一个抑制种群 I2。那么，如果提示增加了 I1 的活性，I2 的活性就会下降，记录 I2 就会被解释为抑制增强的强非加性。另一种情况是，提示以某种方式降低 I1 的活性，从而提高 I2 的活性，从而降低 E 细胞的活性。在这种情况下，I1 和 E 细胞中都可以直接看到强非加性，这是 I2 去抑制的结果。

只有对 EI 网络进行更详细的建模，并对“线索”输入的影响提出不同的假设，才能对结果进行预测，而这将需要许多对照模拟。这也适用于更微妙的情况， $Q > 1$ ：泊松神经元很好地再现了一些统计数据，除了 pmPFC 一致。那么，我们所能说的就是这些 pmPFC 神经元，不管它们的内部放电动力学和输入是什么，其行为最不像非均匀泊松神经元。这可能是由于网络效应，即对单元格的净输入的变化。但这也可能部分来自于 pmPFC 单神经元放电特性与一般泊松峰值的明显偏差，例如，以非线性和适应性的形式增加了有刺激、甚至没有刺激的放电事件之间的相关性 (Braun et al 2017)。

代理分析 (图 8、图 9 和图 10) 进一步使我们能够表明，只有试验平均量 R 可以用非齐次泊松过程令人信服地建模，该过程的时间依赖率已从该神经元的单个试验中拟合。对于 Q ，它更可靠地反映了神经元在给定的单一试验中的实际行为，替代分析在 pmPFC 区域失效，特别是在一致性试验中。它在 pre-SMA 更可靠，在 SMA 后更可靠。因此，这个代理分析能够区分这三个领域。有人可能会说，基于替代物的 pmPFC 一致性和不一致性案例的区分表明，这些神经元所使用的统计数据在两种实验条件下发生了最大的变化，而战术选择可能在某种程度上利用——或强加这些不同的放电模式。这也印证了先前报道的 pmPFC 与 pre-SMA 和 SMA 在决策方面的区别。

需要更详细的建模来更好地再现，从而理解一致 pmPFC 和其他区域和试验类型的反应可变性。目前，我们还可以补充说，替代模型可以重现类似的刺激前后峰值计数，但不能重现它们在单一试验基础上的比率。由于简单的非齐次泊松模型不能解释 Q 的行为，很可能需要在模型中加入更多的假设，即数学特征。这些特征可以使我们更深入地了解活动前后变化的更精细统计结构的起源 (见下文关于“方法局限性”一节的讨论)。

在设计替代分析时，我们考虑的另一种可能性是对每个神经元进行每次试验的速率估计。然后，我们可以从结果非齐次泊松过程的多个实现中重新计算每次试验的统计量 Q 和 R 。然而，我们认为，虽然这种方法可能会使观察到的统计数据更好地拟合，但它将相当于对数据的过度拟合，从中无法学到什么。未来的工作可以集中于揭示试验平均速率时间过程的特征，从而得到观察到的统计数据。

在细胞水平上，人们对诱发皮层反应的可变性的起源有很大的兴趣，至少可以追溯到 Arieli 等人 (1996) 和 Azouz 和 Gray (1999) 的开创性工作。后来的研究量化了自发活动和诱发活动之间的各种类型的相互作用，包括非相加相互作用 (He 2013; Northoff 等 2010; Huang et al 2017)。在过去的十年中，人们努力确定各种机制对系统状态的贡献，如振荡倾向 (Haslinger et al 2006; Curto et al 2009)，或对过去刺激的记忆 (Marcos et al 2013)。时至今日，神经活动的动力学建模研究仍在继续，该研究考虑了刺激对系统可用相空间轨迹的影响 (Ponce-Alvarez 等, 2015 年)。最近的一项研究甚至预测了由于混沌运动与随机突触传递相结合而产生的皮层活动的可变性是如何与响应确定性输入的峰值的时间代码相兼容的 (Nolte et al 2013)。我们的数据中是否可以根据时间编码而不是峰值计数来进一步区分区域和条件，这还有待观察。这个问题的进展可以建立在这样的建模工作上，包括更生物物理上真实的细胞和突触动力学。

我们在图 7 中的 PCA 分析显示,两个主要成分的时间过程捕获了所有区域和两种试验类型中约 80% 的数据方差。有趣的是,PC1+PC2 活性在 pSMA 和 SMA 区域的一致和不一致条件下表现出很少的质量差异,但 pmPFC 区域不是这样。相比之下,pmPFC 结果中有两个特征突出。

首先,在刺激前后,和谐和不和谐的条件是不同的。在刺激前,协调刺激下 PC 活性单调增加,而不协调刺激下 PC 活性非单调增加。刺激后,和谐状态具有双相特征,表现为窄峰后谷。这不同于不协调的情况,首先下降,然后有一个宽的峰值,然后单调的下降。其次,在 pmPFC 协调的情况下,刺激前阶段的行为是单调的,而在所有其他区域和条件下,出现了非单调的行为。

pmPFC 与其他区域在 PC 反应形状上的明显差异支持了该区域在选择和决策方面的独特特征。在 pmPFC 一致和不一致的病例中,PC 反应的显著差异也是如此。这一皮层区域显然在为不同的试验类型产生不同的反应特征。

总的来说,pmPFC 的行为不同于其他两个方面的统计 Q , R 和 PCA。此外,在替代分析中,pre-SMA 和 SMA 对 Q 的结果比 pmPFC 更相似。因此,我们使用前后刺激统计数据进一步支持 pmPFC 在战术选择方面的特殊作用。

2 方法的局限

最简单的非齐次泊松过程模型并不能解释 Q 在所有区域的放电统计量的前后变化(尽管 SMA 和 pre-SMA 的一致性明显优于 pmPFC,图 8、9 和 10),这一事实提出了关于这些情况下的放电基础上的细胞和网络动力学的有趣问题。我们只考虑了零消亡时间的非齐次泊松过程,即在尖峰之后没有绝对不应期。虽然在较低的放电速率下可能不会出现难解效应,但某些皮层神经元在峰值之后会表现出阈值增加或其他适应性特性,这使得具有时间依赖性的泊松峰值图像可能过于简单。向这个方向推进分析可以增强代理模型的放电行为与数据中观察到的放电行为之间的一致性,可能会导致区域和条件之间的更多区别,并提供更精确的目标,从而最终验证这些区域的网络模型。

最终,在相同区域重复实验,但使用光基因标记的神经元,将能够解析出与神经亚型相关的影响,例如主细胞与中间神经元和相关的电路。最后,根据皮尔逊相关系数标准,这些神经元的放电速率没有显著变化,这可能是有原因的,因此我们将其排除在分析之外。其他统计数据可能会揭示反应性,反过来,这可能会改变我们的研究结论。

V 结论

总的来说,我们在猕猴内侧前额叶皮层神经元集合的细胞水平上证明了刺激前和刺激后活动相互作用中强非加性的一种新形式。这种非加性突出表明,与试验前后平均计数的比率相比,大多数试验在线索刺激后发现峰值计数减少。我们的数据展示了加性和非加性亚集成,其比例在不同的区域和协调与不协调试验类型之间有所不同。pmPFC 中非加性子系统的发射时间动态以及相关的发射统计精细结构与其他区域的发射统计不同。这进一步支持了 pmPFC 活动的独特性质,以及它与涉及多种策略的运动任务决策的密切联系,正如先前仅基于刺激后统计数据的研究报告的那样(Matsuzaka et al. 2012,2016)。代理数据分析表明,试验平均量 R 的行为可以用非均匀泊松过程很好地模拟,其中与时间相关的放电速率是神经元特异性的试验平均速率。我们在细胞水平上的数据补充了最近在区域水平上 fMRI 的结果,并扩展了静息-刺激相互作用的非相加性与决策相关的复杂行为的相关性。

附件信息

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11571-021-09702-0>.

致谢

W.B. would like to thank Chadwick Boulay for very helpful discussions and suggestions.

作者贡献

G.N., A.L. and W.B. designed research analysis; W.B. and A.L. performed research; Y.M and H.M. provided data; W.B. analyzed data with significant input from G.N., A.L., Y.M. and H.M; and W.B. and A.L. wrote the paper with input from G.N., Y.M. and H.M.

基金

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. A.L. and W.B. wish to thank NSERC Canada for funding this work.

数据和材料的可用性（数据透明度）

The data is available from Y.M. upon request.

代码

The custom analysis code is available from the corresponding author upon request.

声明

利益冲突

The authors declare that they have no conflict of interest.

道德认可

No new data was recorded for this work. Relevant ethics statements for the analyzed data can be found in the publication Matsuzaka et al (2012) listed in the bibliography.

开源

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

VI 参考文献

Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A (1996) Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 273:1868–1871

- Azouz R, Gray CM (1999) Cellular mechanisms contributing to response variability of cortical neurons in vivo. *J Neurosci* 19:2209–2223
- Becker R, Reinacher M, Freyer F, Villringer A, Ritter P (2011) How ongoing neuronal oscillations account for evoked fmri variability. *J Neurosci* 31:11016–11027
- Bondanelli G, Ostojic S (2020) Coding with transient trajectories in recurrent neural networks. *PLOS Comput Biol* 16:1–36
- Braun W, Thul R, Longtin A (2017) Evolution of moments and correlations in nonrenewal escape-time processes. *Phys Rev E* 95:052127
- Cole M, Ito T, Bassett D et al (2016) Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. *Nat Neurosci* 19:1718–1726
- Curto C, Sakata S, Marguet S, Itskov V, Harris KD (2009) A simple model of cortical dynamics explains variability and state dependence of sensory responses in urethane-anesthetized auditory cortex. *J Neurosci* 29:10600–10612
- Ding N, Simon JZ (2014) Cortical entrainment to continuous speech: functional roles and interpretations. *Front Hum Neurosci* 8:311
- Fox MD, Raichle ME (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8:700–711
- Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME (2006) Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci* 9:23–25
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME (2007) Intrinsic fluctuations within cortical systems account for inter-trial variability in human behavior. *Neuron* 56:171–184
- Guo JZ, Graves AR, Guo WW, Zheng J, Lee A, Rodri´guez-Gonza´lez J, Li N, Macklin JJ, Phillips JW, Mensh BD, Branson K, Hantman AW (2015) Cortex commands the performance of skilled movement. *eLife* 4:e10774
- Haslinger R, Ulbert I, Moore CI, Brown EN, Devor A (2006) Analysis of LFP phase predicts sensory response of barrel cortex. *J Neurophysiol* 96(3):1658–1663
- He BJ (2013) Spontaneous and task-evoked brain activity negatively interact. *J Neurosci* 33:4672–4682
- Huang Z, Zhang J, Longtin A, Dumont G, Duncan NW, Pokorný J, Qin P, Dai R, Ferri F, Weng X, Northoff G (2017) Is there a nonadditive interaction between spontaneous and evoked activity? Phase-dependence and its relation to the temporal structure of scale-free brain activity. *Cereb Cortex* 27:1037–1059
- Kisley MA, Gerstein GL (1999) Trial-to-trial variability and statedependent modulation of auditory-evoked responses in cortex. *J Neurosci* 19:10451–10460
- Laub PJ, Taimre T, Pollett PK (2015) Hawkes processes. [arXiv1507.02822 \[math.PR\]](https://arxiv.org/abs/1507.02822)
- Lewis PAW, Shedler GS (1979) Simulation of nonhomogeneous Poisson processes by thinning. *Nav Res Logist Q* 26:403–413
- Liang B, Zhang L, Barbera G, Fang W, Zhang J, Chen X, Chen R, Li Y, Lin DT (2018) Distinct and dynamic on and off neural ensembles in the prefrontal cortex code social exploration. *Neuron* 100:700–714.e9
- Llina´s RR, Leznik E, Urbano FJ (2002) Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. *Proc Natl Acad Sci* 99:449–454
- Lynch LK, Lu KH, Wen H, Zhang Y, Saykin AJ, Liu Z (2018) Task-evoked functional connectivity does not explain functional connectivity differences between rest and task conditions. *Hum Brain Mapp* 39:4939–4948
- Marcos E, Pani P, Brunamonti E, Deco G, Ferraina S, Verschure P (2013) Neural variability in premotor cortex is modulated by trial history and predicts behavioral performance. *Neuron* 78:249–255
- Matsuzaka Y, Akiyama T, Tanji J, Mushiake H (2012) Neuronal activity in the primate dorsomedial prefrontal cortex contributes to strategic selection of response tactics. *Proc Natl Acad Sci* 109:4633–4638
- Matsuzaka Y, Tanji J, Mushiake H (2016) Representation of behavioral tactics and tactics-action transformation in the primate medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 36:5974–5987

- Nolte M, Reimann MW, King JG, Markram H, Muller EB (2013) Cortical variability amid noise and chaos. *Nat Commun* 10:3792
- Northoff G, Qin P, Nakao T (2010) Rest-stimulus interaction in the brain: a review. *Trends Neurosci* 33:277–284
- Pachitariu M, Lyamzin DR, Sahani M, Lesica NA (2015) Statedependent population coding in primary auditory cortex. *J Neurosci* 35:2058–2073
- Ponce-Alvarez A, He BJ, Hagmann P, Deco G (2015) Task-driven activity reduces the cortical activity space of the brain: experiment and whole-brain modeling. *PLOS Comput Biol* 11:1–26
- Shafi M, Zhou Y, Quintana J, Chow C, Fuster J, Bodner M (2007) Variability in neuronal activity in primate cortex during working memory tasks. *Neuroscience* 146:1082–1108
- Sylvester CM, Shulman GL, Jack AI, Corbetta M (2009) Anticipatory and stimulus-evoked blood oxygenation level-dependent modulations related to spatial attention reflect a common additive signal. *J Neurosci* 29:10671–10682
- Tsodyks MV, Skaggs WE, Sejnowski TJ, McNaughton BL (1997) Paradoxical effects of external modulation of inhibitory interneurons. *J Neurosci* 17:4382–4388
- van Vugt B, Dagnino B, Vartak D, Safaai H, Panzeri S, Dehaene S, Roelfsema PR (2018) The threshold for conscious report: signal loss and response bias in visual and frontal cortex. *Science* 360:537–542
- Wainio-Theberge S, Wolff A, Northoff G (2021) Dynamic relationships between spontaneous and evoked electrophysiological activity. *Commun Biol* 4:741