

研究论文

前额叶皮层和纹状体群体神经元编码视觉刺激和奖励信息

陈素华¹, 潘晓川^{1,*}, Masamichi Sakagami²

¹华东理工大学认知神经动力学研究所, 上海 200237; ²玉川大学脑科学研究所, 东京 194-8610, 日本

摘要: 以往的文献报道了前额叶皮层和纹状体中的一些神经元编码视觉刺激(visual stimulus)和奖励(reward)信息, 但从单个神经元角度来看, 编码信息的方式很复杂, 不同的神经元在不同时刻各自编码刺激或奖励信息。本文旨在研究这两个区域的群体神经元能否在整个试验期间(in a whole trial)稳定地表征与任务相关的信息。在一个刺激-奖励预测实验中, 记录了日本猕猴(*Macaca fuscata*)前额叶皮层和纹状体中单个神经元的活动, 采用多变量回归分析和线性支持向量机分类的方法研究了群体神经元编码的信息。结果显示, 尽管与任务相关的神经元的比例在整个试验中变化较大, 但前额叶皮层群体神经元稳定、可靠地编码了奖励和刺激信息, 纹状体群体神经元在整个试验期间也编码了奖励信息, 但没有编码刺激信息。这两个区域的神经元都编码了刺激和奖励的组合信息, 并且前额叶皮层的神经元编码了一组刺激(一个集合)与奖励的关系, 而纹状体神经元编码了一个特定刺激与奖励的关系。以上结果提示, 前额叶皮层和纹状体群体神经元都能稳定地表达任务相关的参数, 但各自编码的信息是不一样的, 对应于它们在价值决策中不同的作用。

关键词: 前额叶皮层; 纹状体; 奖励预测; 群体神经元; 支持向量机

中图分类号: Q427

Stimulus and reward information encoded by population neurons in the primate prefrontal cortex and striatum

CHEN Su-Hua¹, PAN Xiao-Chuan^{1,*}, SAKAGAMI Masamichi²

¹*Institute of Cognitive Neurodynamics, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;* ²*Brain Science Institute, Tamagawa University, Tokyo 194-8610, Japan*

Abstract: It has been reported that single-unit activity in the prefrontal cortex (PFC) and striatum represented visual stimulus and reward information. But how to encode these pieces of information is quite complex from the view of single-neuron activity. Different neurons represented stimulus or reward information in different task epochs with increasing or decreasing their activities relative to their baseline firing rates. The present paper was aimed to study whether population neurons in the two brain areas could stably encode task-relevant parameters in a whole trial period. We recorded single-unit activities in the lateral PFC (LPFC) and striatum while the monkey was performing a stimulus- reward prediction task, and analyzed the neuronal activities by the method of a multi-variable regression model and the linear support vector machine. The results showed that, although proportions of task-related neurons in the two areas varied largely in the whole trial period, LPFC population neurons encoded reward and stimulus information stably and reliably. Population neurons in the striatum encoded only reward information, not stimulus information. A group of neurons in the two areas represented combined information of stimulus and reward. Further analysis showed that LPFC neurons encoded reward information for a group of relevant stimuli, while striatal neurons encoded reward information for a specific stimulus. These results suggest that both LPFC and striatal population neurons are able to stably represent task-relevant information, but from different aspects of the task. The different strategies to encode information in the LPFC and striatum suggest their different contributions in reward-based decision making.

Key words: prefrontal cortex; striatum; reward prediction; population neurons; support vector machine

Received 2019-11-11 Accepted 2020-02-28

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 11972159, 11232005).

*Corresponding author. Tel: +86-21-64251992; E-mail: pxc@ecust.edu.cn

前额叶皮层和纹状体是脑内两个重要的区域,它们在解剖结构上相互连接^[1],前额叶皮层的神经元直接投射到纹状体,而纹状体的输出通过直接和间接通路连接到丘脑,然后丘脑神经元的输出反馈到前额叶皮层,形成一个回路^[2,3]。由于这两个脑区在解剖结构上紧密、直接相连,它们具有类似的高级认知功能,例如参与视觉信息处理、编码奖励信息,参与运动控制、行为决策、学习和记忆^[4-6]。

采用电生理记录实验的研究结果显示,前额叶皮层和纹状体神经元具有特异性的发放模式,它们不仅编码单个任务参数(例如:视觉刺激、位置信息、奖励信息、决策信息等),而且能同时编码多个任务参数的组合信息(被称为混合选择性)^[7-10]。例如前额叶皮层的神经元在不同的任务场景下对同一个刺激可产生不同的发放模式^[11],纹状体的神经元也能编码特定的位置-奖励的组合信息^[12]。在电生理实验数据处理中,传统上一般忽略神经元发放的特异性,通常采用基于某个标准(例如:对同一个刺激的发放),先选取一些神经元,然后计算这些神经元的平均发放强度,来表达某个任务参数(即这个刺激信息),这种方法消去了单个神经元丰富多样的活动特性^[13]。最近几年一些研究者采用群体编码的思路,研究了神经元发放的特异性,发现这种特异性具有重要的认知功能^[14-16]。高级脑区的神经元能够同时编码几个任务参数^[17,18],参数间的非线性相互作用信息能够增加信息编码空间的维数,这种维数的增加有利于下游脑区正确地读取编码在群体神经元中的信息并提高分类的精度^[11,19]。这些研究结果表明神经元发放的特异性对理解前额叶皮层和纹状体的功能具有重要的意义。

在一个刺激-奖励预测的实验中,我们记录了猴子的外侧前额叶皮层(lateral prefrontal cortex, LPFC)和纹状体单个神经元的活动,采用传统的方法分析了这些神经元的发放模式,发现这两个脑区的一些神经元能编码视觉刺激和奖励信息^[20]。但是仅有约40%的LPFC神经元和约50%的纹状体神经元的发放与这两个任务参数相关,其他神经元的发放像是与刺激和奖励任务参数无关。另外,绝大多数与任务相关的神经元只在某个特定的任务事件期间编码刺激或奖励信息,在其他任务事件期间不编码这些信息。很少有神经元在整个任务期间都编码刺激或奖励信息,但实验动物从行为上能够正确地完成任务^[20]。我们推测在整个任务期间,LPFC或纹

状体的群体神经元稳定地编码了相关的任务参数,并且下游脑区能够读取正确的信息并以此做出正确的行为选择。

基于上述分析,本文的研究问题如下:(1)LPFC和纹状体群体神经元是否编码刺激和奖励信息?它们是否具有不同的发放特异性(例如:编码刺激和奖励间的非线性相互作用信息)?(2)LPFC或纹状体群体神经元在整个任务期间是否稳定地编码了相关的任务参数,并能被正确地读取?我们采用多变量回归和线性支持向量机(support vector machine, SVM)分类的方法研究了这些问题,希望能进一步了解前额叶皮层和纹状体对多参数的编码方式,从群体编码的角度阐明这两个区域表达不同的任务信息,进而说明它们在价值计算过程中的不同功能。

1 材料与方法

1.1 刺激-奖励预测实验概述

本文分析的神经元数据来自一个已发表的采用刺激-奖励预测实验的研究^[20,21],本文采用不同的方法对这些数据重新进行分析。已发表研究的具体实验方案如下文。在刺激-奖励预测实验中,首先训练3只日本猕猴(*Macaca fuscata*)学习两组图片间的联想链(A1→B1→C1和A2→B2→C2),其中A1、A2、B1、B2、C1和C2分别代表不同的视觉刺激图片。在每一个试验(trial)开始时,猴子注视正前方屏幕中心的一个白色注视点(800~1 200 ms),然后A1或A2图片出现在屏幕中心(第一次刺激),时间为400 ms,然后刺激图片消失,进入一个延迟期(700~1 200 ms)。延迟期后,注视点消失,同时在原注视点的左、右两侧显示B1和B2图片(第二次刺激),猴子通过眼动选择其一。如果第一次刺激是A1,正确的选择目标是B1;如果第一次刺激是A2,正确的选择目标是B2。第一次正确选择后,不正确的图片消失,而正确的图片保留,猴子继续注视正确的图片600 ms。然后这个图片消失,同时第三次刺激C1和C2出现在屏幕上,如果之前选了B1,那么选择C1是正确的;如果之前选了B2,那么选择C2是正确的。完成了两次正确的选择后,猴子得到几滴水(0.3 mL)作为奖励。如果做出错误选择(例如当A2出现时选择了B1)或者不能正确地注视中心的注视点,认为是无效试验,没法得到奖励。当无效试验出现时,需要重复同一个试验直到正确地完成任务。通过这种方法,实验动物能够学会这两组图片间的联

想链。

学习了这两个联想链之后，引入了不同的刺激-奖励规则。实验采用 block 设计，一个 block 由 A1→B1→C1 和 A2→B2→C2 这两种试验组成，它们对应两种不同的奖励。例如在一个 block 中，当猴子正确地完成 A1→B1→C1 试验时，得到了大容量水奖励 (0.4 mL, 大水奖励)；而当正确地完成 A2→B2→C2 试验时，得到了小容量水奖励 (0.2 mL, 小水奖励)。在另一个 block 中，刺激与奖励的关系正好反过来，刺激 A1 对应于小水奖励，而刺激 A2 对应于大水奖励，猴子在这两种不同的刺激-奖励关系中进行切换。这个实验中，实验动物需要学习、记忆和表达刺激信息和奖励信息，并根据这些信息做出行为选择。

除了学习 A1→B1→C1 和 A2→B2→C2 这两个联想链 (称之为 ABC 序列) 外，猴子还学习另外两个序列：BCA 和 CAB 序列。在 BCA 序列，猴子需要学习 B1→C1→A1 和 B2→C2→A2 这两个联想链，其中 B1 或 B2 是第一次刺激，C1 或 C2 是第二次刺激，A1 或 A2 是第三次刺激。同样在 CAB 序列，需要学习 C1→A1→B1 和 C2→A2→B2 这两个联想链，其中 C1 或 C2 是第一次刺激，而 A1 或 A2 是第二次刺激，B1 或 B2 是第三次刺激。学会了 BCA 和 CAB 序列后，同样引入刺激-奖励规则。例如：在一个 BCA 序列的 block 中，猴子完成 B1→C1→A1 试验得到大水奖励了，而完成 B2→C2→A2 实验得到小水奖励。在另一个 BCA 序列的 block，刺激和奖励的关系正好相反。让猴子学习 ABC、BCA 和 CAB 这个三个序列，目的是直接比较 LPFC 和纹状体的神经元对刺激 A (A1 和 A2)、B (B1 和 B2)、C (C1 和 C2) 在相同的显示位置上的反应模式。

1.2 记录神经元的数据库 当猴子在进行 ABC、BCA 或 CAB 序列实验时，记录前额叶皮层和纹状体神经元的电活动^[20]。本文根据如下两个条件选择神经元：(1) 记录的电活动能够很好地确定来自单个神经元的发放；(2) 记录的脉冲波形具有清晰的上升和下降沿。本研究发现有 948 个 LPFC 和 414 个纹状体神经元符合这些条件。这些神经元首先都在 ABC 序列实验中得到记录，其中一部分神经元也在 BCA 和 CAB 序列中得到记录。

1.3 数据分析方法 在刺激-奖励预测实验中，猴子需要根据刺激-刺激之间的联想做出正确的行为

选择，并且根据刺激-奖励关系预测正确完成一个试验后奖励的大小。神经元需要编码刺激和奖励信息这两个重要的任务参数。前额叶皮层和纹状体神经元是如何编码这两个参数，尤其是这两个参数间是否存在非线性相互作用？我们采用多变量回归分析研究这个问题，回归的模型如下公式所示：

$$FR = C + \alpha_1 \text{Stim} + \alpha_2 \text{Rew} + \alpha_3 \text{Stim} * \text{Rew} \quad (1)$$

其中 FR 表示一个神经元在一次试验中在某个特定时间窗口内的平均发放率，与当前试验的刺激和奖励及它们间的相乘相关。C 表示模型中的常数；Stim 表示当前试验的刺激，取值为 1 (例如当刺激为 A1 时) 或 -1 (例如当刺激为 A2 时)；Rew 表示当前试验的预测奖励值，取值为 1 (例如奖励为大水时) 或 0.5 (例如奖励为小时)。Stim*Rew 表示了这两个参数的非线性作用，回归模型中仅考虑了相乘。采用 Matlab 中的函数 fitlm 进行计算，把 Stim 和 Rew 设置为分类变量。用 *F*-test 方法检测每个系数是否显著区别于 0 ($P < 0.05$ 表示具有统计学意义)。在这个刺激-奖励预测实验中，第一刺激是单独呈现的 (A1 或 A2)，而第二、第三刺激是两个同时呈现 (B1 或 B2, C1 或 C2)。根据目标刺激设置 Stim 的值为 1 (当第一刺激是 A1 时，B1 或 C1 是目标刺激) 或 -1 (当第一刺激是 A2 时，B2 或 C2 是目标刺激)。

根据回归模型的结果，可以把神经元分为四类：(1) 纯刺激神经元 (pure stimulus selectivity)，当 α_1 显著地不等于 0 ($P < 0.05$)，而 α_2 和 α_3 等于 0 (与 0 没有显著的区别， $P > 0.05$)；(2) 纯奖励神经元 (pure reward selectivity)，当 α_1 和 α_3 等于 0，而 α_2 显著地不等于 0；(3) 线性混合神经元 (linear mixed selectivity)，当 α_1 和 α_2 显著地不等于 0，而 α_3 等于 0；(4) 非线性混合神经元 (non-linear mixed selectivity)，当 α_3 显著地不等于 0，而 α_1 和 α_2 可以是任何值，可显著地不等于 0，也可等于 0。可以看出，第三类神经元发放时刺激和奖励的线性组合不会增加神经元信息编码空间的维数；第四类神经元具有非线性叠加，能增加信息编码空间的维数^[19]。

我们需要分析整个试验期间的数据，但由于每个试验的延迟期 (从 700 ms 到 1 200 ms) 及选择目标的眼动时程不同，每个试验总的时间长度不同，因此把每个试验分为三个不同的时段：第一个时段以第一次刺激 (A1 或 A2) 出现的时刻为基准点，包括刺激出现前 600 ms 的注视期和刺激出现后的

1 100 ms, 其中 400 ms 是刺激呈现期, 700 ms 是最短的延迟期。第二个时段以第二次刺激 (B1 或 B2) 出现的时刻为基准点, 包括第二次刺激出现前 400 ms 的延迟期, 和出现后的 600 ms。第三个时段以第三次刺激 (C1 或 C2) 出现时刻为基准点, 包括出现前 400 ms 和出现后的 1 000 ms, 其中包括了奖励时间。

为了研究这四类神经元的数量随试验进程而产生的变化, 在每个时段, 设置一个 100 ms 的时间窗口, 每次窗口移动 100 ms, 从每个时段的开始到结束。本文设置 100 ms 的时间窗口是比较合适的, 因为时间窗口太短会减弱统计的效果, 而太长又不能反映神经元编码的动态信息。我们没有采用重叠的滑动窗口, 一方面虽然重叠窗口使得动态变化更加平滑, 但本身不会增加信息, 另一方面重叠窗口会使得计算量增加。在每个 100 ms 的时间窗口内, 用回归模型对每个神经元进行分类。为从统计上说明这四类神经元所占的比例在 LPFC 和纹状体是否有显著区别, 我们选取如下几个时间窗口进行比较。第一刺激期间 (100~500 ms, 从第一刺激出现时刻), 第一延迟期间 (500~900 ms, 从第一刺激出现时刻), 第二延迟期间 (-400~0 ms, 从第二刺激出现时刻), 第三延迟期间 (-400~0 ms, 从第三刺激出现时刻), 奖励期间 (0~400 ms, 从奖励提示时刻)。这里选取较长的时间窗口 (400 ms), 使得回归模型计算的结果更加稳定和可靠, 有利于统计上的比较。

如何读取群体神经元编码的刺激和奖励信息? 本文采用线性 SVM 方法。由记录的 N 个神经元构成 N 维的空间, 每次试验中这些神经元在特定任务事件期间的平均发放构成了一个 N 维的观测值, 即 N 维空间中的一个点。如果这些点按一定的实验条件聚集在一起, 而按不同的实验条件组成不同的点簇, 说明这些神经元编码了不同的实验条件。这实际上要求同时记录这 N 个神经元的发放。但在我们的实验中, 神经元不是同时记录的, 并且每个神经元的试验次数也不一样。但可以用这些单独记录的神经元构成一个替代的群体神经元用于训练和测试 SVM^[22, 23]。实验中共有两类视觉刺激 (A1 和 A2) 和两种奖励 (大水和小水), 共形成四种刺激 - 奖励条件: A1- 大水, A2- 小水, A1- 小水, A2- 大水。每个条件下随机选取 5 个试验, 共有 20 个试验, 其中的 80% (16 个试验, 每个条件下 4 个) 用于训练一个 SVM, 另外 4 个试验用于测试这个学习后

的 SVM 的分类能力。SVM 的分类精度定义为在这 4 个测试的试验中有几个是被这个训练后的 SVM 正确分类的 (百分比)。SVM 的分类精度可能随选取不同的 20 个试验而产生变化。

为研究在试验过程中群体神经元编码的信息, 在每个时段的开始到结束期间, 采用移动时间窗口的方法, 将时间窗口设置为 100 ms, 每次移动 100 ms。在每个时间窗口内, 计算所有符合要求的 LPFC 神经元 (或纹状体神经元)。每次按前述的方法随机选取 20 个试验, 16 个试验训练一个 SVM, 剩余 4 个试验计算该 SVM 的分类精度。这个过程重复 100 次, 充分考虑了每次随机选择试验而引起的分类精度的变化, 计算在该时间窗口内的 100 次的平均分类精度作为该 SVM 的分类精度。为确定这个平均分类精度与分类随机水平 (chance level) 在统计上是否有显著的不同, 采用 bootstrap 的方法, 其过程如下: 在同组群体神经元中, 用前述方法随机选择 20 个试验, 然后把试验标记的刺激和奖励信息打乱再重新组合, 这样每个试验中神经元的发放与其对应的刺激和奖励信息无关, 再把这些重组的试验用于训练和测试 SVM, 得到它的分类精度。这个过程重复 1 000 次, 得到一个分类精度的无效分布 (null distribution)。如果这个平均分类精度大于或小于无效分布中 95% 的值, 则认为它在统计上是显著区别于随机水平 ($P < 0.05$)。本研究采用 Matlab 中自带的函数 `fitcsvm` 用于两类分类问题, 函数 `fitcecoc` 用于多类分类问题, 除了输入数据外, 函数中其他的参数采用 Matlab 软件预设的数值。

由于 SVM 的分类精度依赖于神经元的数量。当比较前额叶皮层和纹状体这两个区域的分类精度时, 要确保选取相同数量的神经元参与计算。我们在前额叶皮层记录了 931 个神经元, 在纹状体记录了 411 个神经元。首先从 931 个神经元中随机选取没有重复的 411 个神经元, 接着按前述的方法随机选取 20 个试验训练和计算 SVM 的分类精度。同理, 选取所有纹状体神经元 (411 个), 计算其 SVM 的分类精度。这个过程重复 1 000 次, 对神经元和试验次数充分采样, 分别得到这两个区域的 SVM 分类精度分布。然后采用非参数检验 (sign test) 的方法来检测这两个分布是否有统计上的显著区别。我们在如下几个期间内计算和比较了前额叶皮层和纹状体 SVM 的分类精度: 第一刺激期间, 第一延迟期间, 第二延迟期间, 第三延迟期间和奖励期间。

本文采用 Matlab 软件中的 sign test、bootstrap 和卡方检验等方法进行统计检验，检验水准设为 5%。

2 结果

在刺激 - 奖励预测实验中，共记录了 948 个 LPFC 神经元和 414 个纹状体神经元。由于在线性群体解码分析中，要求在每个刺激 - 奖励条件下至少有 5 个试验，其中有 931 个 LPFC 和 411 个纹状体神经元符合这个要求，因此接下来的分析都是基于这些神经元记录的活动。

2.1 编码刺激和奖励信息神经元的比例

在 LPFC 和纹状体都发现有神经元编码刺激和奖励信息，但不清楚这两个区域如何编码刺激和奖励的混合信息，尤其是它们间的非线性混合信息。采用多变量回归模型（如公式 1 所示），在每个 100 ms 的时间窗口内，计算四类神经元的比例，结果显示，LPFC 中相当一部分神经元仅编码了刺激或奖励信息，而另一部分神经元编码了刺激和奖励的非线性混合信息，很少神经元编码了刺激和奖励的线性混合信息，该类神经元的比例少于随机水平 (5%) (图 1A)。在纹状体，最多约有 25% 的神经元是纯奖励类型，而纯刺激或线性混合类神经元的比例较少，接近或少于随机水平 (5%)，但超过 10%

的神经元是非线性混合类 (图 1B)。

为比较 LPFC 和纹状体中各类神经元的比例在统计上是否有区别，选取如下几个期间进行计算：第一刺激期间，第一延迟期间，第二延迟期间，第三延迟期间和奖励期间，统计检验的方法是卡方检验 (χ^2 -test)。结果显示，除了奖励期间，在其他四个期间内，纹状体中纯奖励类神经元的比例显著高于 LPFC 中的比例 (在四个期间都是 $P < 0.01$)；在奖励期间，两者没有显著区别 ($P = 0.8568$)。相反，在五个期间，LPFC 中纯刺激类神经元的比例都显著高于纹状体中的比例 ($P < 0.01$)。对于非线性混合类神经元，在这五个时间期间，两者没有显著区别 ($P > 0.1222$)。这些结果显示，从各类神经元所占比例的角度来看，LPFC 编码了纯刺激、奖励及它们的非线性混合信息，纹状体编码了纯奖励及刺激和奖励的非线性混合信息，很少编码纯刺激信息。更有意思的是，非线性混合类神经元的比例在 LPFC 和纹状体大致相同，说明在这个实验中纹状体的神经元具有和 LPFC 神经元类似的发放特异性 (heterogeneity)。

2.2 群体神经元编码的刺激和奖励信息

上节中用多变量回归模型发现一部分 LPFC 和纹状体神经元编码刺激和奖励信息，在不同时段各

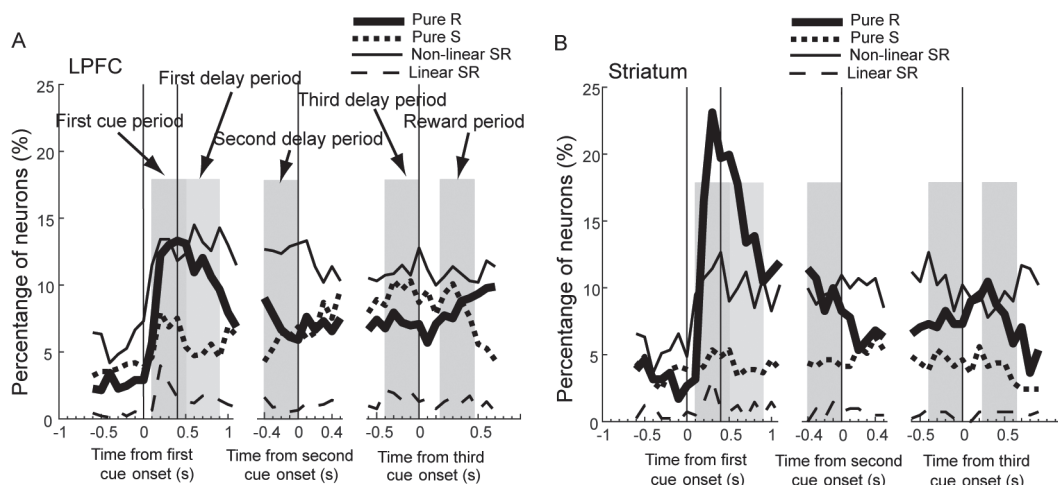


图 1. 外侧前额叶皮层(LPFC)和纹状体中四类神经元所占的比例

图 1. Proportions of four types of neurons recorded in the lateral prefrontal cortex (LPFC) and striatum. A: The data from the LPFC; B: The data from the striatum. The thick black curves indicate the proportions of pure R-neurons. The thick dashed curves indicate the proportions of pure S-neurons. The thin solid curves represent the data of non-linear SR-neurons, and the thin dashed curves represent the data of linear SR-neurons. In each subfigure, the vertical lines from left to right indicate the first cue onset, the first cue offset, the second cue onset and the third cue onset, respectively. Each grey area is a time window in which statistical significance of the proportion of each type of neurons was examined between the LPFC and the striatum. The definition of each time window is found in the main text.

类神经元所占的比例各不相同。从群体编码的角度, 这些记录的神经元能否稳定地编码这些任务参数? 为研究这个问题, 本研究构建了 931 个 LPFC 神经元群和 411 个纹状体神经元群, 用 SVM 的方法读取神经元群中编码的刺激和奖励信息。构建两类 SVM 分别读取刺激和奖励信息。在读取奖励信息时, 从每个神经元中随机选取 20 个试验 (4 个刺激 - 奖励条件中, 每个条件选取 5 个试验), 其中 16 个试验用于训练一个两分类的 SVM (输出为大水和小水, 混合了刺激的信息), 4 个试验用于测试这个训练后的 SVM, 其分类精度如图 2A 和 B 所示, 在整个试验期间, 当第一刺激出现后, LPFC 和纹状体的 SVM 都保持很高的分类精度, 最低值出现在纹状体, 也超过了 90%, 说明这两个区域的群体神经元稳定地编码了奖励信息。

本研究用同样的方法计算了刺激分类的正确率 (图 2C 和 D, 两分类输出, A1→B1→C1 和 A2→B2→C2, 混合了奖励信息), 结果显示两者的刺激分类正确率不一样。LPFC 的 SVM 在第一刺激出现后有很高的分类正确率, 并在延迟期间维持较高的水平。在第二、第三刺激呈现期间, 这个 SVM 也有很高的分类精度 (图 2C)。而纹状体的 SVM 在第一刺激呈现后短暂地出现一个较高的正确率, 其他期间正确率在随机水平区间内, 没有显著的刺激信息 (图 2D)。这些结果说明 LPFC 的群体神经元在整个试验期间稳定地编码了刺激的信息, 纹状体神经元没有编码刺激信息, 这和纹状体中很少有神经元编码纯刺激是一致的。尽管纹状体中有相当比例的神经元编码刺激 - 奖励的混合信息, 但这个 SVM 不能从混合信息中读取单纯的刺激信息。

由于 SVM 的解码精度与神经元的数量相关, 为比较 LPFC 和纹状体的解码精度, 从这两个区域选取相同数量的神经元进行计算, 这个过程重复 1 000 次, 分别得到 LPFC 和纹状体各自的解码精度分布, 并在第一刺激、第一、二、三延迟和奖励期间进行统计比较。对奖励信息, LPFC 和纹状体在每个期间都有很高的分类精度 (大于 98%), 都显著地大于随机水平 (bootstrap test, $P < 0.01$), 并且在每个期间, 两者的解码精度没有显著区别 (sign test, $P > 0.05$)。对刺激信息, LPFC 在每个期间的解码精度都超过 90%, 显著地大于随机水平 (bootstrap test, $P < 0.01$)。纹状体的解码精度在第一刺激和第三延迟期间显著地大于随机水平 (bootstrap test, $P <$

0.01), 而在其他三个期间与随机水平没有显著不同 (bootstrap test, $P > 0.05$)。在每个期间, LPFC 的刺激解码精度显著地高于纹状体 (sign test, $P < 0.01$)。

上述分析是基于正确试验的数据, 猴子在有些试验中做了错误的选择 (例如: 第一个刺激为 A1, 但选择了 B2)。一个有意思的问题是, LPFC 和纹状体群体神经元的活动能否反映这种错误的选择。用正确试验的神经元活动训练一个 SVM, 然后用这些神经元在错误试验中的数据测试这个 SVM。这里错误试验特指第一次选择错误的试验 (从 A 到 B 的选择错误), 和正确试验比较, 两者的第一刺激、延迟期间都是一样的。可以预期, 如果群体神经元在正确和错误试验有不同的发放模式, 这个 SVM 的分类精度和随机水平没有显著区别, 如果有类似的发放模式, 将有显著高于随机水平的分类精度。首先计算正确与错误试验中的奖励信息。本研究在记录的神经元中, 选取在大水和小水条件中至少各有一个试验是错误的神经元, 共有 387 个 LPFC 神经元和 189 个纹状体神经元满足条件, 对其中的每个神经元, 随机选择 20 个正确的试验, 其中 16 个训练一个 SVM, 4 个试验测试这个 SVM 得到正确试验的分类精度, 然后随机选择 2 个错误的试验, 测试这个 SVM 得到错误试验的分类精度。这个过程重复 100 次, 结果显示, 在第一刺激出现后, 错误试验中的分类精度类似正确试验中的分类精度图 (3A 和 B), 说明这两个区域的群体神经元在错误试验中也维持着奖励信息。我们注意到在第二刺激出现前的 200 ms 到 100 ms 期间, 纹状体的 SVM 在错误试验中的分类精度落在随机水平区间, 但在 -100 ms 到 0 ms 期间又恢复到很高的精度图 (3B)。需要进一步研究这个错误试验中精度的降低与错误的行为选择是否具有直接相关性。

本研究用同样的方法计算了正确和错误试验中的刺激信息。选择了 452 个 LPFC 和 209 个纹状体神经元, 每个神经元在 A1→B1→C1 和 A2→B2→C2 试验中至少各有一个是选择性错误。结果显示, 在 LPFC, 错误试验的分类精度类似正确试验的分类精度 (图 3C), 说明 LPFC 群体神经元在错误试验中也维持着刺激信息; 在纹状体, 这些群体神经元在正确试验中仅维持短暂的刺激信息, 在错误试验中没有刺激信息 (图 3D)。这些结果提示, LPFC 和纹状体群体神经元在正确和错误试验中具有类似的发放模式。

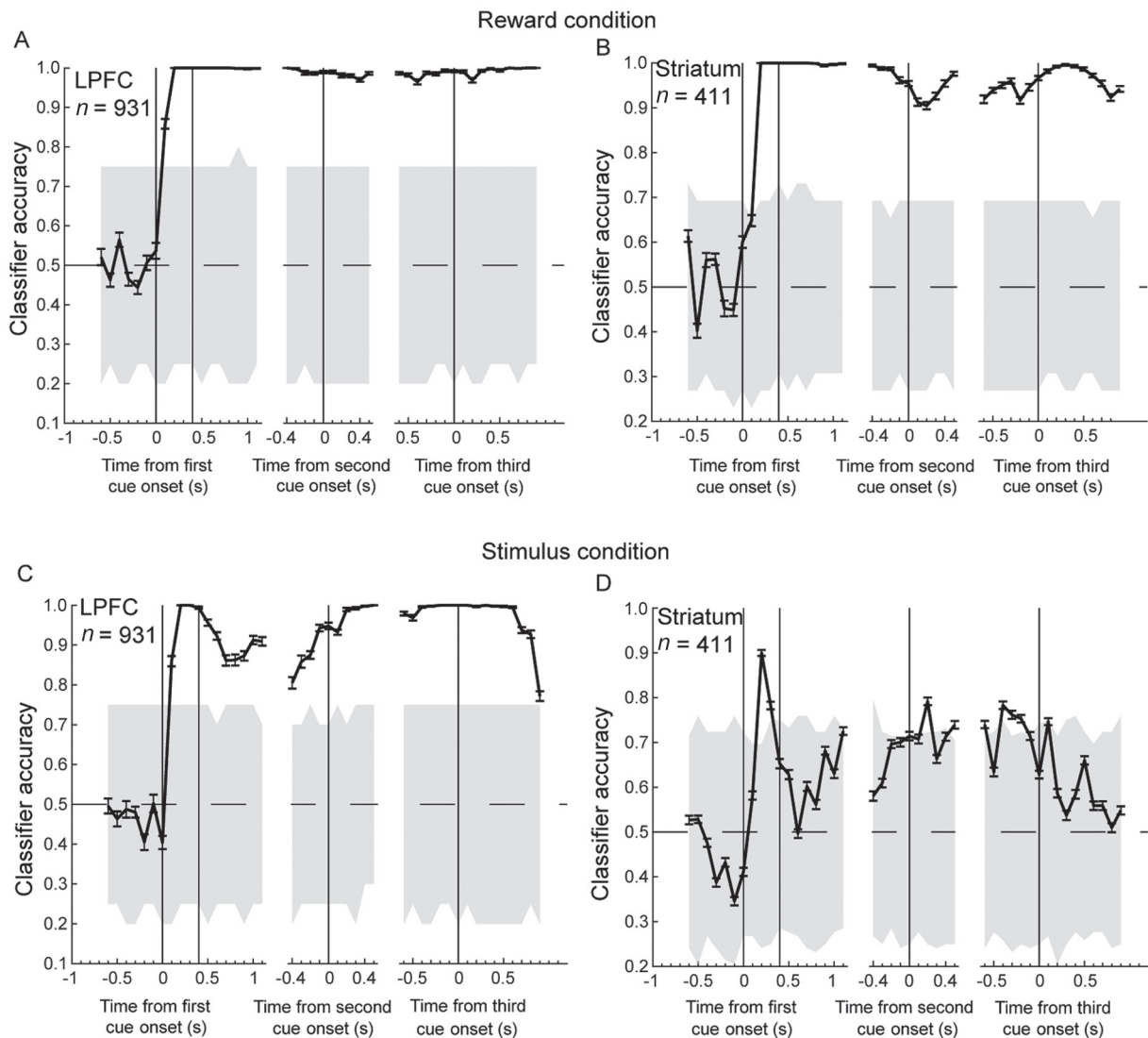


图 2. 外侧前额叶皮层(LPFC)和纹状体群体神经元编码的奖励和刺激信息

图 2. Reward and stimulus information encoded by neuronal populations in the lateral prefrontal cortex (LPFC) and striatum. *A, B*: Classifier accuracies of reward information for the LPFC (*A*) and the striatum (*B*) were calculated by decoding the two reward conditions from the population spike rates using support vector machine (SVM) linear classifiers. *C, D*: Classifier accuracies of stimulus information in the LPFC (*C*) and the striatum (*D*). In each subfigure, the vertical lines indicates the first cue onset, the first cue offset, the second cue onset and the third cue onset, respectively. Each grey area indicates 95% of statistical ranges of chance level. The classification accuracy out of this range is considered to be significantly different from the chance level (bootstrap test, $P < 0.05$). Error bars indicate SEM.

2.3 群体神经元编码的刺激-奖励组合信息

在刺激 - 奖励预测实验中, 有四个组合条件: A1- 大水, A2- 小水, A1- 小水, A2- 大水。本研究探讨了 LPFC 和纹状体群体神经元如何编码这些组合信息。选择一个多分类 SVM, 其有 4 个输出对应于 4 个组合条件。在每个条件下, 随机选取 5 个正确的试验, 共有 20 个试验, 其中 16 个用于训练这个 SVM, 另外 4 个用于测试分类的正确率, 这

个过程重复 100 次。结果如图 4A 和 B 所示。可以看到, 当第一刺激出现后, LPFC 的 SVM 很快达到一个很高的分类精度, 并在整个试验过程中维持这个精度 (图 4A)。纹状体的 SVM 在第一刺激呈现期间达到最好的分类精度, 其后精度下降, 但总体维持在约 70%, 显著高于随机水平 (bootstrap test, $P < 0.05$) (图 4B)。这些结果提示 LPFC 和纹状体的群体神经元都能编码 4 种刺激和奖励的组合信息。

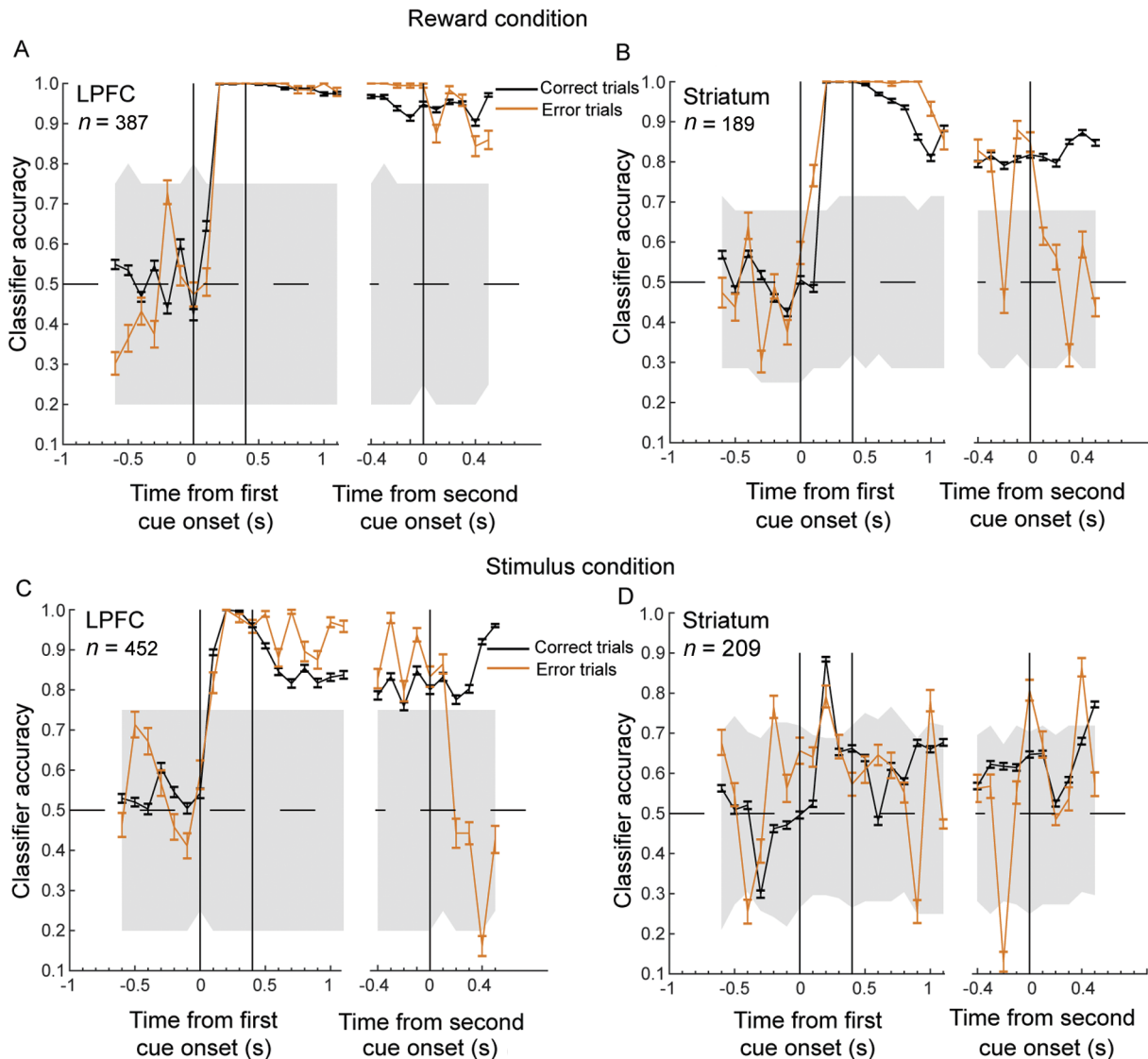


图 3. 外侧前额叶皮层(LPFC)和纹状体群体神经元在正确试验和错误试验中编码的奖励和刺激信息

图 3. Reward and stimulus information represented in correct and error trials by lateral prefrontal cortex (LPFC) and striatal population neurons. *A*: Accuracies decoding reward information in correct trials (black curves) and error trials (brown curves) from LPFC population neurons using SVM linear classifiers. *B*: Classifier accuracies decoding reward information in correct and error trials from striatal population neurons. *C*, *D*: Classifier accuracies decoding stimulus information in correct and error trials from LPFC population neurons (*C*) and striatal population neurons (*D*). The vertical lines in each subfigure indicate the first cue onset, the first cue offset and the second cue onset. The grey areas indicate 95% of statistical ranges of chance level. Error bars indicate SEM.

采用同样的方法,本研究在第一刺激、第一、二、三延迟及奖励期间比较了 LPFC 和纹状体解码组合信息的精度,结果显示,在每个期间,这两个区域的解码精度都显著地大于随机水平(LPFC 的精度 >95%,纹状体的精度 >80%, bootstrap test, $P < 0.01$),并且 LPFC 的解码精度都显著地大于纹状体(sign test, $P < 0.01$)。

以前的电生理研究报道 LPFC 的神经元编码抽

象的信息^[24],例如集合的概念;而纹状体神经元编码具体的信息^[25],例如特定动作-奖励的联想。进一步的问题是 LPFC 和纹状体编码的混合信息是否存在区别。为研究这个问题,训练猴子学习了另外两个联想链:BCA 和 CAB。共有 253 个 LPFC 和 37 个纹状体神经元在 ABC、BCA 和 CAB 三个联想链中记录了它们的发放。对每个神经元,随机选取 20 个正确的 ABC 试验,16 个训练一个 SVM,4 个

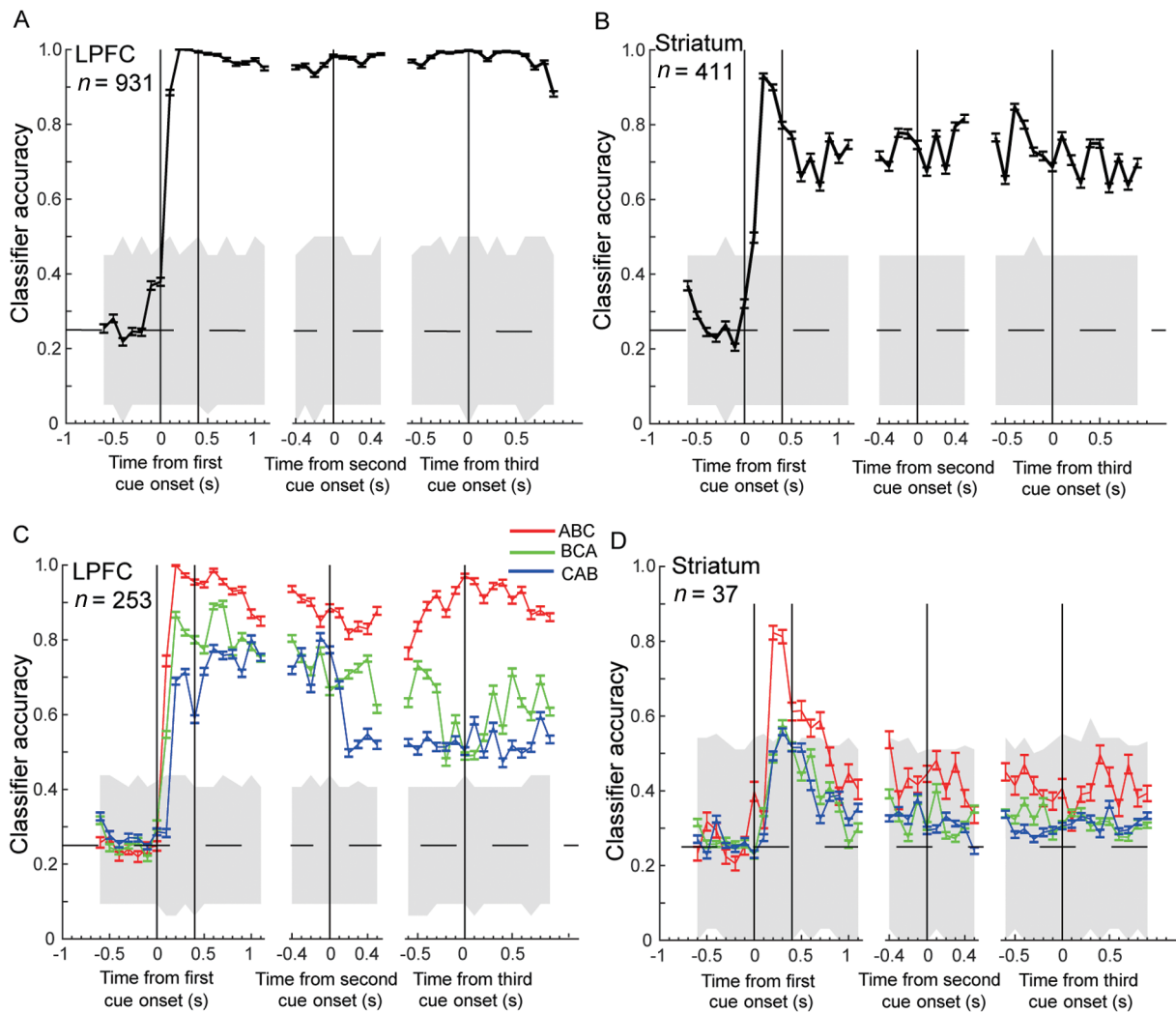


图 4. 外侧前额叶皮层(LPFC)和纹状体群体神经元编码的刺激-奖励组合信息

图 4. Combined information of stimulus and reward represented by population neurons in the LPFC and striatum. *A, B*: Accuracies decoding four types of stimulus-reward contingencies were calculated from neuronal populations using SVM linear classifiers in the LPFC (*A*) and the striatum (*B*). *C, D*: Classifier accuracies decoding stimulus-reward contingencies in the ABC (red curves), BCA (green curves) and CAB (blue curves) sequences from the LPFC population neurons (*C*) and the striatal population neurons (*D*). The vertical lines in each subfigure indicate the first cue onset, the first cue offset, the second cue onset and the third cue onset. The grey areas indicate 95% of statistical ranges of chance level. Error bars indicate SEM.

试验测试其在 ABC 上的分类精度，然后选取 4 个正确的 BCA 或 CAB 试验，分别测试这个 SVM 在 BCA 或 CAB 序列上的分类精度，这个过程重复 100 次。结果显示，在 LPFC，训练后的 SVM 在三个联想链的分类精度都是显著地高于随机水平 (bootstrap test, $P < 0.05$)，尤其在第一刺激后，三个联想链的分类正确率都较好 (图 4C)，说明 LPFC 群体神经元在这三个联想链中有类似的发放模式，但是它们各自的刺激是不一样的。

用同样的方法计算了纹状体的 SVM 在三个联

想链的分类精度。由于仅记录了 37 个神经元，在第二、第三刺激时段，SVM 对三个联想链的分类精度都很低，都在随机水平的区间内 (bootstrap test, $P > 0.05$)。在第一刺激和早期的延迟期间，SVM 在 ABC 上的正确率显著地高于随机水平，在刺激呈现期间，正确率超过了 80%，而它在 BCA 或 CAB 上的正确率在随机水平区间内 (图 4D)，说明纹状体群体神经元在 ABC 上的发放模式不同于在 BCA 或 CAB 上的发放模式。对比 LPFC 和纹状体在三个联想链上不同的发放模式，推测这两个区域编码的组

合信息的功能是不一样的, 纹状体群体神经元编码特定刺激 - 奖励信息, 例如仅编码 A1- 大水, 不编码 B1- 大水和 C1- 大水。而 LPFC 群体神经元能同时编码 A1- 大水, B1- 大水, C1- 大水, 即编码了一组刺激 (集合) 与奖励的关系, 这与基于单个神经元分析的结果是一致的^[20, 25]。

3 讨论

本文研究了 LPFC 和纹状体群体神经元编码的刺激和奖励信息, 主要从两个方面进行。一方面采用多变量回归的方法, 尤其考虑了刺激和奖励这两个因素的相互作用。结果显示, LPFC 的神经元同时编码了单纯的刺激或奖励信息, 而纹状体神经元编码了单纯的奖励信息, 很少神经元编码了单纯的刺激信息。这可能和纹状体记录的位置相关。本实验中纹状体记录的位置是其头部和身体部 (head and body)。以前的实验也报道这些区域的神经元很少直接编码感觉信息^[12, 26], 但纹状体的尾部更多编码感觉信息^[27]。本研究的一个发现是类似比例的 LPFC 和纹状体神经元编码了刺激和奖励的非线性混合信息。这种非线性混合信息反映了神经元发放的特异性, 能够增加信息编码空间的维数, 有利于下游神经元读取它们编码的信息, 对维持正常的认知功能具有重要的作用^[19]。另外, 很少有 LPFC 和纹状体神经元编码了刺激和奖励的线性混合信息。这类神经元对刺激和奖励的组合发放强度大于 (或小于) 对其中单独一个因素的发放强度, 但由于发放强度是线性叠加, 未能增加信息编码空间的维数, 未能提供额外的有关刺激和奖励的信息。这可能是 LPFC 和纹状体很少有这类神经元存在的原因。

另一方面, 本研究采用 SVM 的方法, 把所有记录的神经元作为一个群体, 研究它们编码的刺激和奖励信息。不管是采用上面提到的多变量回归方法还是其他统计方法^[20], 大约一半的神经元被认为是和刺激或奖励无关的。另外在各个试验时段, 各种神经元的比例变化较大, 一些神经元在这个时段编码了任务信息, 而在另一个时段没有, 另一些神经元正好相反。跟踪每个神经元在每个时段内所编码信息及其动态变化比较困难, 采用 SVM 方法, 读取群体神经元编码的信息, 这种群体编码的信息是稳定的。在整个试验期间, LPFC 和纹状体群体神经元以高正确率区分了大水和小水的试验, 尽管单个神经元编码的奖励信息有各种变化, 但群体神

元编码的奖励信息是可靠的、稳定的。同样, LPFC 群体神经元可靠地编码了刺激信息。在一个刺激期间, 呈现的刺激是单独的 A1 或 A2, 群体神经元能够区分 A1 或 A2。在第二个刺激期间, B1 和 B2 这两个刺激同时出现, 但 LPFC 群体神经元还是能够区分 B1 是选择目标和 B2 是选择目标这两种情况, 尽管呈现的外界刺激是一样的。在第三个刺激期间有类似的情况。这些结果说明 LPFC 群体神经元正确地表达了一个联想链中刺激的信息, 这是猴子完成这个实验任务所需要的。

纹状体群体神经在第一个刺激呈现期间能够区分 A1 和 A2, 但在延迟期间, 这种区分信息消失了。更有意思的是: 在第二个和第三个刺激期间, 群体神经元不能区分 B1 (或 C1) 是选择目标和 B2 (或 C2) 是选择目标这两种情况, 说明纹状体没有编码正确的选择目标, 单独基于纹状体神经元的发放, 猴子无法完成这个实验任务。

本研究结果显示, LPFC 和纹状体群体神经元在正确试验和错误试验 (特指 A 到 B 的选择错误) 中有类似的发放模式。根据 PFC 抑制功能的理论, 原先认为在错误的试验中, PFC 的抑制作用减弱, 从而引起纹状体神经元有不同的发放模式^[28, 29], 但在本研究中未观察到这种变化。这里有两种可能性。一种是试验中眼动的选择错误发生在 PFC 和纹状体的下游脑区, 例如上丘 (superior colliculus), 该区域神经元的活动与眼动的决策相关^[30]。另一种可能是: 已有文献报道 LPFC 群体神经元在正确和错误试验的发放模式类似, 但正确或错误的试验是和它们的信息编码空间的维数相关, 正确试验的信息编码空间的维数大于错误试验的空间维数^[11]。需要进一步计算本实验中 LPFC 和纹状体的空间维数, 以确定它们与正确、错误选择的相关性。我们注意到, 在错误试验中当第二个刺激出现后, LPFC 和纹状体神经元具有不同的奖励信息。前者继续保留原先的奖励信息, 而后者不保留原先的奖励信息, 其 SVM 的分类精度回到随机水平区间内, LPFC 神经元在错误试验后持续编码的奖励信息有可能被用于强化学习刺激间的联想和提高后续试验的准确率^[31]。

用 SVM 的方法分析神经元的发放, 不需要对神经元进行分类等预处理, 直接把所有记录的神经元作为一个群体, 可以在整个任务试验期间显示与任务相关的信息动态变化的过程, 这是分析单个神经元活动等传统方法很难得到的。SVM 这种方法

也有不足之处, 首先需要大量的样本, 需要记录足够多的神经元, 对每个神经元在每个任务条件下进行足够的重复试验次数, 满足这些条件才有足够的样本去训练和测试 SVM, 得到可靠的分类精度。同时, SVM 的方法在分析群体神经元的活动特性时, 忽略了单个神经元的活动与任务参数的相关性, 不能从神经元的活动来推测相关脑区是如何实现某些特定功能的。完善的研究方法是把 SVM 群体分析方法和传统单神经元分析方法相结合, 从不同层次说明神经元编码了哪些信息及如何编码、处理这些信息, 从而能更进一步阐明相应脑区在实验任务中的功能。

参考文献

- Haber SN, Kim KS, Maily P, Calzavara R. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J Neurosci* 2006; 26(32): 8368–8376.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357–381.
- Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 464–476.
- Antzoulatos EG, Miller EK. Differences between neural activity in prefrontal cortex and striatum during learning of novel abstract categories. *Neuron* 2011; 71(2): 243–249.
- Asaad WF, Eskandarn EN. Encoding of both positive and negative reward prediction errors by neurons of the primate lateral prefrontal cortex and caudate nucleus. *J Neurosci* 2011; 31(49): 17772–17787.
- Deserno L, Huys QJ, Boehme R, Buchert R, Heinze HJ, Grace AA, Dolan RJ, Heinz A, Schlagenhauf F. Ventral striatal dopamine reflects behavioral and neural signatures of model-based control during sequential decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(5): 1595–1600.
- Barracough DJ, Conroy ML, Lee D. Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nat Neurosci* 2004; 7: 404–410.
- Glascher J, Daw N, Dayan P, O’Doherty JP. States versus rewards: dissociable neural prediction error signals underlying model-based and model-free reinforcement learning. *Neuron* 2010; 66(4): 585–595.
- Hikosaka O, Kim HF, Yasuda M, Yamamoto S. Basal ganglia circuits for reward value-guided behavior. *Annu Rev Neurosci* 2014; 37: 289–306.
- Kobayashi S, Nomoto K, Watanabe M, Hikosaka O, Schultz W, Sakagami M. Influences of rewarding and aversive outcomes on activity in macaque lateral prefrontal cortex. *Neuron* 2006; 5: 861–870.
- Rigotti M, Barak O, Warden MR, Wang XJ, Daw ND, Miller EK, Fusi S. The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks. *Nature* 2013; 497: 885–890.
- Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O. Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat Neurosci* 1998; 1: 411–416.
- Wohrer A, Humphries MD, Machens CK. Population-wide distributions of neural activity during perceptual decision-making. *Prog Neurobiol* 2013; 103: 156–193.
- Mante V, Sussillo D, Shenoy KV, Newsome WT. Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature* 2013; 503: 78–84.
- Meister ML, Hennig JA, Huk AC. Signal multiplexing and single-neuron computations in lateral intraparietal area during decision-making. *J Neurosci* 2013; 33: 2254–2267.
- Raposo D, Kaufman MT, Churchland AK. A category-free neural population supports evolving demands during decision making. *Nat Neurosci* 2014; 17: 1784–1792.
- Saez A, Rigotti M, Ostojic S, Fusi S, Salzman CD. Abstract context representations in primate amygdala and prefrontal cortex. *Neuron* 2015; 87: 869–881.
- Park IM, Meister ML, Huk AC, Pillow JW. Encoding and decoding in parietal cortex during sensorimotor decision-making. *Nat Neurosci* 2014; 17: 1395–1403.
- Fusi S, Miller EK, Rigotti M. Why neurons mix: high dimensionality for higher cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2016; 37: 66–74.
- Pan X, Fan H, Sawa K, Tsuda I, Tsukada M, Sakagami M. Reward inference by primate prefrontal and striatal neurons. *J Neurosci* 2014; 34: 1380–1396.
- Pan X, Sawa K, Tsuda I, Tsukada M, Sakagami M. Reward prediction based on stimulus categorization in primate lateral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2008; 11: 703–712.
- Sarma A, Masse NY, Wang XJ, Freedman DJ. Task specific versus generalized mnemonic representations in parietal and prefrontal cortices. *Nat Neurosci* 2016; 19(1): 143–149.
- Masse NY, Hodnefield JM, Freedman DJ. Mnemonic encoding and cortical organization in parietal and prefrontal cortices. *J Neurosci* 2017; 37(25): 6098–6112.
- Wutz A, Loonis R, Roy JE, Donoghue JA, Miller EK. Different levels of category abstraction by different dynamics in different prefrontal areas. *Neuron* 2018; 97: 716–726.
- Tanaka S, Pan X, Oguchi M, Taylor JE, Sakagami M. Dissociable functions of reward inference in the lateral prefrontal cortex and the striatum. *Front Psychol* 2015; 6: 995.
- Kobayashi S, Kawagoe R, Takikawa Y, Koizumi M, Sakagami

- M, Hikosaka O. Functional differences between macaque prefrontal cortex and caudate nucleus during eye movements with and without reward. *Exp Brain Res* 2007; 176(2): 341–355.
- 27 Yamamoto S, Monosov IE, Yasuda M, Hikosaka O. What and where information in the caudate tail guides saccades to visual objects. *J Neurosci* 2012; 32: 11005–11016.
- 28 Smittenaar P, Guitart-Masip M, Lutti A, Dolan RJ. Preparing for selective inhibition within frontostriatal loops. *J Neurosci* 2013; 33: 18087–18097.
- 29 Jahanshahi M, Obeso I, Rothwell JC, Obeso JA. A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 719–732.
- 30 Griggs WS, Amita H, Gopal A, Hikosaka O. Visual neurons in the superior colliculus discriminate many objects by their historical values. *Front Neurosci* 2018; 12: 396.
- 31 Histed MH, Pasupathy A, Miller EK. Learning substrates in the primate prefrontal cortex and striatum: sustained activity related to successful actions. *Neuron* 2009; 63(2): 244–253.