

Válasz Szűcs Géza Professzor Úrnak

dr. Sárty Gyula „A makákó majom látórendszerének elektrofiziológiai vizsgálata”
című MTA doktori értekezésével kapcsolatban feltett kérdéseire, megjegyzéseire

Köszönöm szépen Professzor Úrnak értekezésem bírálatát, a hozzá fűzött kérdéseit, megjegyzéseit, és külön hálás vagyok azért, hogy a bírálatot ilyen gyorsan elkészítette.

Kérdéseire és megjegyzéseire a következő válaszokat adom.

A gépelési hibákért a felelősség természetesen engem terhel, és bár két, kiváló munkát végző nyelvi lektorom is volt, miután a szöveget ők átnézték, itt-ott még módosítottam, így fordulhatott elő, hogy elütések maradtak a szövegben. A 17. oldal 3. bekezdésének 1. mondata helyesen így hangzik:

Alapja az a megfigyelés, hogy a neuronok *nyugalmi kisülései* közti időintervallum (ISI = inter spike interval), illetve az ebből számított tüzelési gyakoriság Poisson - eloszlást követ, és így alkalmas nullhipotézis a neuronális modulációk időpontjának detektálására (Legendy & Salcman, 1985).

Valóban hibás az 1.3 ábra feliratozása, rossz a kifogásolt utalás is a 3.1.4 ábrára, és hiányzik a negatív előjel a minimum értéknél a 3.4.4 ábrára történő utalásnál. Ezeket javítani fogom.

Szégyellem, hogy egy látással foglalkozó értekezésben kifogásolható az illusztrációk minősége, és igazat kell adnom bírálómnak, hogy végső soron mindegy, hogy az írás/sokszorosítás melyik fázisában történt a hiba.

Az 1.1 ábrán valóban több párhuzamos látópálya elmélet szerepel, mint a szövegben, és nem részleteztem a hörcsögben először leírt (Schneider, 1969), valamint a galago majmokban ismertetett (Diamond & Hall, 1969) elméletet. A 3.4.1. ábra COL jelű ingerei az eredeti közleményben sem színesek, de szerencsésebb lett volna ezt külön jelezni.

Kérdések és válaszok

1. „...mennyiben azonos a főemlősök, konkrétan a makákó majmok és az ember központi látórendszerének felépítése?”

A kérdés releváns, hiszen a látórendszeri kutatások adatai nagy részben majmokról származnak. Számos elektrofiziológiai, anatómiai és funkcionális képalkotó közlemény foglalkozik az emberi és majom agy hasonlóságával általában, pl. (Passingham, 2009), illetve a két látórendszer és a homológ területek keresésével, összehasonlításával (Denys *et al.*, 2004; Orban *et al.*, 2004; Tsao

et al., 2003; Connor, 2000; Tanaka, 1997; Kaas, 1992). Ha elfogadjuk, hogy a homológia lehetséges kritériuma az, hogy a majom ill. humán területnek hasonló funkcionális ill. retinotopias elrendeződése kell legyen, akkor ami a központi rendszert, vagyis a kérgi területeket illeti, a V1, a V2, a V3 az MT, az intraparietális és az inferotemporális terület konzerválódott az emberben (Denys *et al.*, 2004; Kourtzi *et al.*, 2003; Fize *et al.*, 2003; Vanduffel *et al.*, 2002; Brewer *et al.*, 2002; Vanduffel *et al.*, 2001; DeYoe *et al.*, 1996), de nem világos pl., hogy emberben hol található a V4 terület.

Az inferotemporális complex megfelelője kérdéses, de jelenleg úgy tűnik, hogy leginkább a laterális occipitális komplex (LOC) lehet (review: Orban *et al.*, 2004). Ez utóbbi mindkét fajban hasonló helyzetű, és egyikben sincs retinotopias rendeződés. Majom IT-hez hasonlóan (Sary *et al.*, 1993) fMRI eredmények azt mutatják, hogy emberben is ide konvergálnak az ún. vizuális kulcsok (Grill-Spector *et al.*, 1998). A lokális ingerrészletek globális alakká integrálása itt zajlik (Kourtzi *et al.*, 2003). A fenti eredményeken túl, úgy tűnik, hogy a két fajban az ingerkódolás módja is hasonló (Kriegeskorte *et al.*, 2008a; Kriegeskorte *et al.*, 2008b), amennyiben a dolgok reprezentációjában a folyamatos (continuous) és a kategorikus kódolás kombinálódik. Eszerint a majom IT és ennek emberi megfelelője közös kódolási stratégiát használ.

2. „...milyen módszerrel lehetséges megközelíteni és mely mélységig lehetséges azonosítani az invariáns alakfelismerés hátterében lezajló neuronhálózati folyamatokat?”

Ennek a komplex rendszernek a kísérletes megközelítése szintén komplex kell legyen, azaz különböző kísérleti eljárások együttes alkalmazását kívánja meg. Ennek egyik lényeges eleme mindenképpen a pszichofizika, amely nem nélkülözheti a kiváltott válaszokat és a hagyományos, elektródás elektrofiziológiát, akár egyelektródás akár multielektródás formában. Az EEG és az egysejt eredmények igen jól kombinálhatók. Hasznos információt nyújthat a populációszintről, de egyelőre csak a felsőbb rétegekből, az optical imaging, a feszültségérzékeny festékes eljárás, kombinálva a hagyományos elektrofiziológiai módszerekkel, így mutatva az információáramlás időbeli dinamikáját. A regisztrálások mellett az azonos penetrációba juttatott farmakonok a szinaptikus kapcsolatokról és a szerepet játszó transzmitterekről adhatnak felvilágosítást. Nehéz, de roppant informatív lehet ebben a tekintetben a kétfotonos lézerletapogató mikroszkópia kalciumérzékeny festékekkel, amellyel sejtszinten követhető a populáció aktivitása. A nagyobb térbeli skálájú képalkotó eljárások (fMRI, PET) rendszerszinten mutathatják meg megfelelő ingerléses paradigma esetén a magasabbrendű (nek tekintett) reprezentációk és a primér szenzoros rendszerek egyidejű, egymást kölcsönösen feltételező aktivitását. Ezáltal feltárható lenne az invarianciák kialakulásának gyors, de az egész szenzoros rendszert igénybe vevő dinamikája.

3. Hogyan történt a válaszoló sejtek megkeresése? Mit jelent a „sejtek elvesztése” – megszűnt az aktivitásuk vagy elpusztultak? Milyen paraméterek és kritériumok alapján azonosította a szoftver a neuronális aktivitást tükröző akciós potenciál tuskéket?

A sejtek megkeresése egy standard stimulus készlettel, illetve az adott kísérletben egyébként szereplő stimulusokkal történt oly módon, hogy a hidraulikus elektródaletoló felhelyezése után az elektródát a makró skálán lebocsátottuk a becsült mélységbe, majd a mikromanipulátor segítségével μm pontossággal mozgatva az elektródot oszcilloszkópon és audiomonitronon figyeltük a háttéraktivitást. A vizuálisan érzékeny terület közelében ez kifejezetté válik, szinkronba kerül a stimulusok bemutatásával. A mikromanipulátor mozgatásával a sejtet izolálni lehet a többi neurontól, potenciálingadozásai kiemelkednek a háttérzajból, láthatóvá és hallhatóvá válik. A felvételek közben vagy ablakdiszkriminátort használtunk, amely amplitúdó alapú izolációt jelent, vagy egy szoftver (SPS-8701, Real Time Waveform Discriminator System, Malvern, SA, Australia) segítségével azonosítottuk a az elektromos válasz hullámformáját, amely ezután automatikusan gyűjtötte azokat. Az amplitúdódiszkrimináció feltétele az volt, hogy a potenciálingadozás lehetőség szerint legyen kétszer akkora amplitúdójú, mint a zaj, illetve azt ne kövesse egy kritikus időn belül (2 ms) újabb, hasonló nagyságú „spike”. Az SPS szoftver 20 ponton vett mintát a hullámból, és ennek alapján azonosította a bejövő jelet. Az értekezésben leírt kísérletekben csak a hullámok bekövetkeztének idejét gyűjtöttük, vagyis a kiváltott potenciálingadozások frekvenciájának és időbeli eloszlásának elemzésére nyílt lehetőség. A felvétel közben online peristimulus hisztogram készült, az audiomonitor, az oszcilloszkóp illetve a hisztogram alapján döntöttünk arról, hogy a sejt válaszol-e a bemutatott ingerre, vagy nem. (Jelenleg a CED interface és a Spike2 program segíti az adatgyűjtést, ahol nem feltétel a sejtek előzetes izolációja.)

A „sejtek elvesztése” azt jelenti, hogy az elektróda hegye időnként „kiszúrja” a sejtet, ami egy akcióspotenciál sorozat és jól hallható „sikítás” mellett kidurran, illetve a majom egy-egy hirtelen mozdulata az elektródát elmozdíthatja, és a sejt túl messzire kerül a regisztráló elektródától az agyban, amikor is az addig hallott és látott jel eltűnik.

4. Mennyi ideig dolgoztatható egy-egy állat a kísérletekben és hány különféle feladatra tanítható be? A 2.6 ábra tanúsága szerint utólag, jelentős késéssel igazolni lehet az egyes penetrációk helyét. Kimutathatók-e károsodások az érintett területeken és ha (feltehetően) igen, azok mennyire befolyásolhatják a megmaradó neuronok funkcióját? A mérések során az állat többször hajtja végre ugyanazt a feladatot, nem eredményezheti-e ez a neuronok válaszában módosulását az egymást követő végrehajtások során, azaz nem zajlik-e valamiféle tanulási folyamat a háttérben?

Az állatok aktív közreműködése attól függ, mennyire pontosan hangoljuk össze a naponta fogyasztott folyadékmennyiséget és az egy-egy feladatnál jutalomként kapott mennyiséget; általában napi 2-3 órát dolgoznak. Néhány hetente érdemes pihenőt tartani, ilyenkor az

állatok visszanyerik eredeti súlyukat, amely a folyadékmegvonás miatt valamelyest csökkenni szokott. Egy-egy kísérlet hossza sok mindentől függ, de a betanítás után többnyire 5-6 hónap, ha egysejt regisztrációval (vagyis egyszerre valóban csak egy sejt) gyűjtjük az adatokat. Sokcsatornás elvezetéssel vagy offline válogatással ez lényegesen felgyorsulhat, de erre nézve még alig van tapasztalatunk. Az állatok betanításánál arra kell ügyelni, hogy ne tanítsunk egymás után ellentétes feladatokat, ha pl. egy feladatban a stimulusok után még az állatnak fixálni kellett, akkor egy másik feladat, ahol egy azonnali szakkád a cél, sokkal további tréninget igényel, mert ki kell oltani az előző, rögzült viselkedést. Az általunk megtanított legbonyolultabb feladat az volt, hogy az állatnak random egymás után hol egyszerű fixálást, hol pedig felismerési feladatot kellett végrehajtania, ami szintén majmokkal dolgozó kollégáink szerint reménytelen feladat volt, mégis sikerült. Egyébként nincsen igazi korlátja a kísérletben töltött időnek, hacsak a majom kora vagy a terület roncsolódása nem szól ellene. Az USA-ban maximálisan 5 évet tölthet egy majom kísérleti körülmények között, nálunk tudomásom szerint ezt még nem szabályozzák.

Természetesen kimutatható a regisztrációk okozta károsodás az érintett agyterületen, ez számunkra úgy jelenik meg, hogy az idő során egyre kevesebb izolálható neuront találunk egy-egy penetrációban. Saját adataink azonban azt tükrözik, hogy ez nem okoz változást a megmaradt neuronok reakcióiban, az alapaktivitás, a válaszkészség, a latencia és az ingerpreferencia sem változik egy-egy hosszúra nyúlt kísérletsorozat végére.

Vajon történik-e valamiféle tanulás a kísérletek alatt? Csaknem valamennyi kísérletben egyszerű fixálás volt az állatok feladata, vagyis a stimulusnak nem volt biológiai relevanciája. Elvileg lehetőség lenne rá, hogy utólag megnézzük, lehet-e az általunk használt stimulusokat valamilyen elv szerint kategóriákba sorolni, és megvizsgálni, hogy a rájuk kapott sejtválaszokban ez tükröződik-e, de erre a stimulus készletünk nem alkalmas. Kísérleteinkben tehát nem vizsgáltuk ezt külön, de több hónapnyi regisztrálás után sem tapasztaltuk a válaszok alapvető paramétereinek (latencia, válaszkészség, szelektivitási index) változását, és ezt mások adatai is alátámasztják (Bondar *et al.*, 2009). Ha történt tanulás, akkor ez a mi átlagolt adatainkban mint zaj jelenik meg. Ugyanakkor hosszú tréning után megnő az adott ingerkészletre jól reagáló sejtek aránya, (pl. Kobatake *et al.*, 1998), sőt az IT sejtjeiben akkor is zajlik valamiféle invariancia „megtanulása”, ha az állatnak az ingerrel nincs tennivalója, még akkor is, ha a jutalom időben nem kötődik a stimulusok megjelenéséhez (Li & DiCarlo, 2012).

5. Az értekezésben több esetben szerepel az a megállapítás, hogy mivel a bemutatott kísérletek éber állatokon történtek, azokat nehéz összehasonlítani más szerzők eredményeivel (lásd pl. 36. oldal, 3. bekezdés). Milyen alternatívái vannak az itt bemutatott kísérleti elrendezésnek és milyen különbségeket eredményez az eltérő technikák (pl. alvó állatok) alkalmazása?

Az egyik alternatíva nyilvánvalóan az altatott állat. Az irodalom szerint az IT sejtek alapvető tulajdonságai: a stimuluspreferencia és a tolerancia a leggyakoribb változásokkal szemben, valamint a stimulusidentitás kinyerése az aktivitásból, altatott állatban is működik (Hung *et al.*, 2005). Az altatásos kísérletek ellen szólnak az anesztézia nyilvánvaló veszélyei és az altatás mélységének ingadozásaiból eredő zaj. Éber állatban nem zárhatók ki, illetve vizsgálhatók a különböző, nem vizuális hatások sem, amelyek a tanulással, a figyelemmel vagy az inger biológiai relevanciájával függhetnek össze. Az egysejt adatokat illetően talán a legfontosabb, hogy éber állatokban megnő a válaszoló sejtek aránya, a stimulusokra adott válasz, ami a jel/zaj arány javulását okozhatja, rövidül a válaszok latenciája, és a stimuluspreferencia mértéke kifejezettebb (Tamura & Tanaka, 2001; Tanaka *et al.*, 1991).

6. A 39. oldal összefoglaló megállapítása szerint az új adatok a corpus geniculatum laterale helyét a vizuális hierarchia legmagasabb pontján valószínűsítik. Hasonló következtetés olvasható az értekezés végén levő általános összefoglalóban is. Hogyan kell értelmezni ezt a megállapítást a látórendszer filogenetikai fejlődése tükrében? Magasabb filogenetikai fejlettség esetén ez a terület olyan befolyásra tesz szert új kapcsolatok révén, amelynek segítségével precízebben kompenzál zavaró hatásokat, esetleg hatékonyabban szűr ki adott helyzetben irreleváns stimulusokat?

A problémához talán úgy lehetne közelíteni, hogy a thalamusra (ezen belül e CGL-re is) úgy tekintünk, mint egy komplex kapura. Egyrészt, a CGL bemenetének (és szinapszisainak) többsége nem retina eredetű, hanem több más forrásból, többek között az agykéregből származik. Másrészt, az impulzusok transzfer aránya (a kimenő és bejövő spike-ok aránya) sohasem 1, inkább 0,7 körüli (ébredés alatt) és 0,3 körüli alvás alatt. A CGL-t elérő információtól függ, hogy ez az arány kisebb vagy nagyobb lesz. A CGL-re hathat egy diffúz, globális, szerotoninerg és noradrenerg kontroll az agytörzsből, egy szintén agytörzsi eredetű, specifikusabb kolinerg kontroll és fokális, ingerlő jellegű, vizuotopikusan szervezett kapcsolatok sora a kéregből, colliculus superiorból és más, nem retinális vizuális központokból (Casagrande *et al.*, 2005a; Burke & Cole, 1978). A nem retina eredetű modulációk lehetnek pl. a szemmozgások (Royal *et al.*, 2006), az éberségi szint változásai (McCormick & Bal, 1994), figyelem, motiváció, motoros terv, szándék (Casagrande *et al.*, 2005b). Mivel ezek a jelenségek általánosak (legalább is a gerincesekben), ez a funkció nem a főemlősökkel jelent meg, hanem valószínűleg általános minden (gerinces) állatban (Casagrande & Norton, 1991).

7. Az 54. oldalon kezdődő alfejezet az inferotemporális neuronok populációsintű működését veti fel. Óhatatlanul merül fel a kérdés: léteznek-e becslések arra vonatkozóan, hogy egy-egy alakszelektív neuronpopuláció hány tagot számlálhat adott speciesben? Milyen módon definiálható illetve kvantifikálható az egyes populációk alakszelektivitása? Valóban élesen elkülönülnek a populációk vagy inkább folyamatos átmenetekről van szó?

Az inferotemporális kéreg összes becsült neuronszáma kb. 69-70 millió sejt, ami a hátsó, középső és elülső területen 36, 17 ill. 16 millió sejtet jelent (Collins *et al.*, 2010). Körülbelül 1300 feldolgozó modul fér el az IT-n, amennyiben egy-egy oszlop átmérőjét 500 μm -nek tekintjük (Tanaka *et al.*, 1995). A lokális modulokban kb. 40 ezerre becsülik a sejtek számát (Bengio, 2012). Ezeket a modulokat tekintik azoknak az egységeknek, amelyek neuronjai biztosíthatják a stimuluspreferencia és a transzformációval szembeni tolerancia funkcionális alapjait (DiCarlo *et al.*, 2012; Bengio, 2012).

Az alakszelektivitás definíciója a szakirodalomban mindmáig nem lezárt kérdés. Az irodalom áttekintése során, ahogy a dolgozatból is nyilvánvaló, az alakszelektivitásra vonatkozó konkrét eredmények nagyban függenek az alkalmazott ingerlési paradigmától. A Tanaka-féle paradigma, amely szelektivitási primereket talál, a végső szelektív populációt nagyjából egy agykérgi oszlopnak felelteti meg (Fujita *et al.*, 1992). Újabb munkáiban azonban ő is utal arra, hogy itt azért inkább kombinatorikai jellegű összefüggésekről van szó (hasonló alakzatokat eltérő populáció-csoportok, különböző alakzatokat akár átfedő populáció-csoportok kódolhatnak) (Tanaka, 2003). Ez utóbbi elképzelés realisztikusabbnak tűnik, tekintetbe véve, hogy véges (bár óriási) számú neurális elemnek kell csaknem végtelen számú lehetséges alakzatot kódolnia. Ez egyben választ ad arra is, érdemes-e éles kategória- (alakzat-) határokat keresnünk a populáció-aktivitásban: feltehetőleg a határok átfedők, elmosódottak, igazodva a természetben előforduló alakzathasonlóságokhoz, amelyek inkább átmeneteket jelentenek, mintsem éles határokkal rendelkező alakzat-kategóriák. Leopold és munkatársai az alakszelektivitást (különösen az arcok esetében) mint az idegsejteken implementált multidimenzionális koordináta-rendszer vektortérét képzelik el (Leopold *et al.*, 2006). Ebben az esetben az invarianciát a vektorhasonlóság fogja biztosítani a magasabb rendű vizuális területeken. Végül, a stimuluspreferencia megnyilvánulhat kategóriák szintjén is (Akrami *et al.*, 2009; Vogels, 1999; Kobatake *et al.*, 1998).

Az ingerszelektivitás/ingerpreferencia mértékéül több változót is bevezettek, ilyen a szelektivitási index, a parseness, vagy a medián alapú szelektivitási index, amelyek közös jellemzője, hogy a sejtek tüzelési rátáját veszi alapul.

8. A fenti 2. pontban megfogalmazott kérdés egy konkrétabb formáját veti fel az 59. oldalon leírt „komplexitásgradiens” az inferotemporális kéregben. Külső szemlélő számára indokoltnak tűnik korrelációt keresni ezen jelenség illetve a kéreg morfológiai szerkezete között. Vannak-e ilyen próbálkozások illetve szerző szerint lenne-e realitása ilyen jellegű vizsgálatoknak?

Az IT elülső része (TE) felé megfigyelhető komplexitásgradiens valószínűleg az IT hátsó részében (TEO) és a V4-ben alakul ki. A TEO-ban és a V4-ben ugyanis találtak igen komplex, ingerekre érzékeny sejteket, bár alacsonyabb arányban, mint a TE-n (Kobatake & Tanaka, 1994). A TE ingerszelektivitása valószínűleg helyi kapcsolatok eredménye: azokban a

kísérletekben, ahol lokális GABA injekció után vizsgálták az IT elülső területén levő sejteket (Wang *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2000) a sejtek megváltozott ingerpreferenciáját találták. Ha egy sejtpopulációból (az IT teljes felszínén) random választunk sejteket, ahol a bonyolult stimulusokra való érzékenység az egyszerűbb ingerek integrációjából alakul ki, akkor a mintában különböző szelektivitású sejtek kerülnek ki. A bemeneti oldalhoz (TEO, V4) közeli sejtek egyszerű vonásokra lesznek érzékenyek, a kimeneti oldalhoz közeli (TE) pedig a bonyolultakra. Ez arra utal, hogy a komplexitásgrádiens nem valami sajátos morfológia, hanem részben az afferentáció, részben pedig a lokális kapcsolatok eredménye (Tanaka, 1996).

9. Tisztában vagyok vele, hogy az alkalmazott módszertan jellege nem teszi lehetővé az esetszámok korlátlan emelését, ennek ellenére a 62. oldal megállapítása, mely szerint „Mivel adataink a két állatban közel azonosak, úgy gondoljuk, hogy az IT sejtekben általános szabályok szerint folyik a különböző stimulusok bonyolultságának kódolása” kissé szokatlanul hangzik. Ez a mondat ugyanis azt a bizonytalanságot táplálja, amit maga szerző is többször említ: a kapott adatok olykor erősen módszerfüggők (lásd pl. 60. oldal). Ha tehát a kísérlet lényege a megfelelő viselkedési mintázat betanítása, akkor hány állaton kell azonos eredményt kapni ahhoz, hogy a neuronok választát meggyőzőnek tekinthessük?

A kérdés indokolt, de nem könnyű rá válaszolni. Valóban, a kísérleti adatok erősen módszerfüggők, de éppen ezért az éber állatokon méréseket végzők hangsúlyozzák, hogy adataik az adott kísérleti felállásban értelmezhetők. Ezért is nehéz összehasonlítani a különböző kísérletek adatait, még ha csak olyan egyszerű paramétert veszünk is, mint pl. a válaszok latenciája. Ezért a bizonytalanság inkább csak a különböző kísérletek összevetésére vonatkozik. A nemzetközi irodalomban, még a legmagasabban jegyzett folyóiratokban is az elektrofiziológiai tanulmányok többségében legalább két majom adatait közlik, amelyeket azonos feladatokra, azonos módszerrel, lehetőség szerint azonos teljesítményre tanítanak. Saját gyakorlatunk ugyanez, és legalább állatonként ~100 -100 sejt adatait igyekszünk feldolgozni. A két állat tehát szerintem a minimum, de olvashatók közlemények 4-5 állat adataival is. Másrészt, előfordult olyan eset, ahol egyik közleményünk elbírálásakor olyan cikkekre hivatkozott a bíráló, amely csak egy állatban készült, alig 60 sejt adatai alapján.

10. Az illuzórikus kontúr 3.6.1 ábrán demonstrált formája felveti azt a kérdést, hogy voltaképpen mit jelent a kontúr és miért illuzórikus az az adott esetben. Megszemlélve az ábrát (és ugyanez igaz a Kanizsa háromszögre is), az alak körvonala mentén léteznek kontrasztok, csak nem a teljes kerület mentén, azaz részleges sziluett helyzet áll elő, amit bonyolít az is, hogy a kontrasztok iránya periódikusan változik. Ki lehet-e mutatni összefüggést az alak felismerésének megbízhatósága és azon százalékos érték között, amely megadja, hogy a körvonal mekkora részén létezik tényleges kontraszt (más szavakkal, hogy mekkora a 3.6.1 ábrán szemléltetett eltolás mértéke)?

A dolgok háttértől való elkülönülése többnyire luminancia, textúra és/vagy színekülönbségeken alapul. Ezek valós kontúrok, fizikailag jelen vannak (a környezetből a tekintetünkkel a tárgy felé haladva egy ponton „ugrás” következik be), és a látórendszer igen gyorsan azonosítja őket. Kontúrokat azonban akkor is látunk, ha hiányzik a „valódi”, fizikai diszkontinuitás, és ilyenkor beszélünk illuzórikus, szubjektív, kognitív, virtuális, inkomplett vagy grádiens nélküli kontúrról. A csúsztatott rácsmintánál a figura-háttér elkülönítése nem alapul sem konzisztens luminancia-különbségen, sem egy folytonos kontúr vagy él meglétén. Ezért magát az entitást kijelölő határ mindenképpen illuzórikus.

Létezik tanulmány, amely részletesen vizsgálja a csúsztatott rácsminta különböző paramétereinek hatását az alanyok teljesítményre (Soriano *et al.*, 1996) de nem ismerek olyat, amely a rácsminta eltolásának mértékét és a pszichofizikai teljesítményt vizsgálná. Ehhez legközelebb a Kanizsa ábrákkal történt vizsgálatok állnak. Azt, hogy a Kanizsa kontúrok esetében a körvonal mekkora hányadán van jelen a valós kontraszt, *support ratio*-nak nevezik (Shipley & Kellman, 2003), és a kísérletekben többnyire 0,4-0,5 közé teszik (Seghier & Vuilleumier, 2006), ez tűnik optimálisnak. Ha az „inducereket” a Kanizsa háromszögben nem egyszerre, hanem szekvenciálisan, egymás után villantják fel, akkor lesz egy olyan határ, amelynél ha több idő telik el az inducereket közt, nem háromszöget, hanem egymás után felvillanó inducereket látnak az alanyok. Kojo és mtsai. ezt az időt illetve az előbb említett support ratiót variálták, és azt találták, hogy az inducereket közti távolság csökkentésekor (a support ratio növelése) meg kellett növelni az inducereket közti időt, hogy az alanyok az illuzórikus kontúrokat lássák és viszont. Vagyis minél rövidebb volt az indukálható kontúr, annál hosszabb volt a kritikus időtartam (Kojo *et al.*, 1993). Mindez arra utal, hogy a térbeli mellett az időbeli integrációnak is fontos szerep jut az illuzórikus kontúrok percepciójánál.

11. A 95. oldalon szerző érinti azt a kérdést, hogy az inferotemporális kéregben megfigyelhető sejtaktivitás fokozódás a stimulus egészére vagy annak csak egy részére adott válasz-e. Ennek kapcsán irodalmi hivatkozások szerepelnek olyan fogalmakkal, amelyek jelentése nem teljesen világos. Mit jelent a gnosztikus egység és a „nagy mama” típusú kódolás?

Barlow írta le először a béka retina „bogárdetektorait” mint olyan sejteket, amelyek komplex ingerekkel stimulálhatók. A gnosztikus egység fogalmát Jerzy Konorski vezette be. Feltételezte, hogy vannak a szenzoros rendszerben olyan neuronok, amelyek igen komplex ingerekre mint pl. kéz, arc, arckifejezés, mozgó dolgok vagy helyszínek érzékenyek, sőt azt is, hogy ezek ún. gnosztikus „mezőkbe” tömörülnek, vagyis olyan kérgi areákba, ahol ezek feldolgozása folyik. Jerry Letwintől származik a „nagy mama-” ill. „anyasejt” kifejezés, aki Konorski elképzeléseit nem ismerte ugyan, de egy MIT kurzuson azt mondta, hogy egy ilyen sejt csak az anyja képére válaszol, akár „mozog, akár ki van tömve, akár előlről vagy hátulról látjuk, fejjel lefelé vagy

átlósan, karikatúrán, fényképen vagy absztrakció révén” (A nagymamasejtek genealógiájáról lsd. Gross, 2002). Az elképzelés eredete részben azoknak a kísérleteknek a következménye volt, amelyek hangsúlyozták a látórendszer hierarchikus felépítését, részben pedig annak a tapasztalatnak az eredménye, miszerint a kérgi vizuális területeken a primer látókéregtől a temporális területek felé haladva a sejtek egyre bonyolultabb vizuális stimulusokkal voltak ingerelhetők: a primer látókéreg egyszerű, orientált vonalakkal, míg az inferotemporális kéreg sejtjei már valós tárgyak színes fényképeire vagy 3 dimenziós reprezentációira reagálnak jól. Magyarán: olyan sejteket tételeztek fel, ahol minden, az illető ingerre jellemző, az alacsonyabb szinteken már feldolgozott információ összefut, és egy sejt aktivitása egyértelműen jelezne pl. a nagymama jelenlétét. A teória kritikája az értekezés 95. oldalától kezdve olvasható, de meg kell jegyezni, hogy a majmok látórendszerében az arcokra vagy kezekre szelektívnek tűnő sejtek jelenléte valamint az emberi agyban leírt arc-területek megléte újból és újból felveti azt.

12. A 97. oldalon a leírt modell szerint „a stimulust nem egy neuron, hanem neuronpopuláció kódolja”. A részletes kifejtés alapján úgy tűnik, mintha ezen a populáción belül a neuronok között munkamegosztás lenne (a neuronok „szavaznak” szerző megfogalmazása szerint). Elképzelhető-e, hogy egy neuron több populációnak is tagja lehet, és „szavazatának” súlyával eltérő mértékben járul hozzá az egyes alakzatok felismeréséhez? Kimutatható-e, hogy az életkor előrehaladásával az alakfelismerés milyen zavart szenved? Feltehetően utóbbi kérdéssel kapcsolatban humán megfigyelések is léteznek, bár ebben az esetben agyi sérüléseket követő állapotok tünettana még érdekesebb adatokat szolgáltathat. Léteznek-e ilyen megfigyelések és hogyan viszonyulnak a kísérletes adatokhoz?

Igen, mint azt a 7. kérdésre adott válaszomban is leírtam, egy-egy neuron lehet több populációnak is tagja, már csak azért is, mert - ellentétben a korai leírásokkal, amelyek még ingerszelektivitásról tesznek említést (Tanaka *et al.*, 1991; Desimone *et al.*, 1984; Gross *et al.*, 1972) - egyre inkább a stimuluspreferencia kifejezés szerepel, ami jelzi, hogy egy-egy sejt sokféle ingerre képes reagálni, csak más-más mértékben. Legújabbán már a sejtek toleranciájáról beszélnek (Zoccolan *et al.*, 2007), jelezvén, hogy a sejtek jól tolerálják az ún. „azonosságmegőrző transzformációkat” (*identity preserving*, méret, helyzet, látószög stb.). Így a sejtek különböző populációk tagja is lehetnek, és végső soron ez teszi lehetővé, hogy véges számú elemmel csaknem végtelen számú ingerre képesek aktivitásmintázatot kialakítani.

Az életkorral az alak- és tárgyfelismerés (is) romlik, és ennek nem csak az optikai apparátusban bekövetkező változások az oka. Idősekben romlik a kontrasztérzékenység, zavart lehet a binokuláris szummáció, és rosszabb a látásélesség is (Hutman & Sekuler, 1980; Sekuler & Hutman, 1980; Sekuler *et al.*, 1980). Számos közlemény vizsgálja az öregedés hatásait a látórendszerre (Liang *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2009a; Yang *et al.*, 2009b; Yu *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2006; Wang, 2001; Schmolesky *et al.*, 2000; Spear, 1993), de tudomásunk szerint az alak- és tárgyfelismerésben szereplő folyamatok és az öregedés kölcsönhatásának egysejt szintű

megközelítése még nem történt meg. Saját, közlésre benyújtott kísérletes adataink szerint, ahol fiatal, középkorú és idős majmokon hasonlítottuk össze az azonos ingerkészletre kapott neuronális válaszokat, időskorra megnő a sejtek latenciája és csökken a neuronok maximális tüzelési rátája, és csökken azoknak az indexeknek az értéke is, amelyek a stimuluspreferencia mértékét jelzik. Ezek együtt felelőssé tehetők a percepció bizonytalanságokért.

Végezetül szeretném ismét megköszönni Professzor Úrnak gondos munkáját, és azt hogy javasolja az értekezés nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktori fokozat odaítélését.

Szeged, 2012-09-18

dr. Sály Gyula PhD

habilitált egyetemi docens

1. Akrami, A., Liu, Y., Treves, A., & Jagadeesh, B. (2009). Converging neuronal activity in inferior temporal cortex during the classification of morphed stimuli. *Cereb.Cortex* 19, 760-776.
2. Bengio, Y. (2012). Learning deep architecture for AI. *Foundations and trends for machine learning* 2, 1-127.
3. Bondar, I. V., Leopold, D. A., Richmond, B. J., Victor, J. D., & Logothetis, N. K. (2009). Long-term stability of visual pattern selective responses of monkey temporal lobe neurons. *PLoS.ONE.* 4, e8222.
4. Brewer, A. A., Press, W. A., Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2002). Visual areas in macaque cortex measured using functional magnetic resonance imaging. *J.Neurosci.* 22, 10416-10426.
5. Burke, W. & Cole, A. M. (1978). Extraretinal influences on the lateral geniculate nucleus. *Rev.Physiol Biochem.Pharmacol.* 80, 105-166.
6. Casagrande, V. & Norton, T. T. (1991). The lateral geniculate nucleus: a review of its physiology and function. In *The Neural Basis of Visual Function, Vol 4 of Vision and Visual Disfunction*, ed. J.R.Cronley Dillon, pp. 41-84. MacMillan, London.
7. Casagrande, V., Royal, D., & Sary, G. (2005a). Extraretinal inputs and feedback mechanisms to the lateral geniculate nucleus (LGN). In *The Primate Visual System: A Comparative Approach*, ed. Jan Kremers, pp. 191-206. John Wiley and Sons, Hoboken.
8. Casagrande, V. A., Sary, G., Royal, D., & Ruiz, O. (2005b). On the impact of attention and motor planning on the lateral geniculate nucleus. *Prog.Brain Res.* 149, 11-29.
9. Collins, C. E., Airey, D. C., Young, N. A., Leitch, D. B., & Kaas, J. H. (2010). Neuron densities vary across and within cortical areas in primates. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 107, 15927-15932.
10. Connor, C. E. (2000). Visual perception: monkeys see things our way. *Curr.Biol.* 10, R836-R838.
11. Denys, K., Vanduffel, W., Fize, D., Nelissen, K., Peuskens, H., Van Essen, D., & Orban, G. A. (2004). The processing of visual shape in the cerebral cortex of human and nonhuman primates: a functional magnetic resonance imaging study. *J.Neurosci.* 24, 2551-2565.
12. Desimone, R., Albright, T. D., Gross, C. G., & Bruce, C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J.Neurosci.* 4, 2051-2062.
13. DeYoe, E. A., Carman, G. J., Bandettini, P., Glickman, S., Wieser, J., Cox, R., Miller, D., & Neitz, J. (1996). Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93, 2382-2386.

14. Diamond, I. T. & Hall, W. C. (1969). Evolution of neocortex. *Science* 164, 251-262.
15. DiCarlo, J. J., Zoccolan, D., & Rust, N. C. (2012). How does the brain solve visual object recognition? *Neuron* 73, 415-434.
16. Fize, D., Vanduffel, W., Nelissen, K., Denys, K., Chef, d. C., Faugeras, O., & Orban, G. A. (2003). The retinotopic organization of primate dorsal V4 and surrounding areas: A functional magnetic resonance imaging study in awake monkeys. *J.Neurosci.* 23, 7395-7406.
17. Fujita, I., Tanaka, K., Ito, M., & Cheng, K. (1992). Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. *Nature* 360, 343-346.
18. Grill-Spector, K., Kushnir, T., Edelman, S., Itzhak, Y., & Malach, R. (1998). Cue-invariant activation in object-related areas of the human occipital lobe. *Neuron* 21, 191-202.
19. Gross, C. G. (2002). Genealogy of the "grandmother cell". *Neuroscientist.* 8, 512-518.
20. Gross, C. G., Rocha-Miranda, C. E., & Bender, D. B. (1972). Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the Macaque. *J.Neurophysiol.* 35, 96-111.
21. Hung, C. P., Kreiman, G., Poggio, T., & DiCarlo, J. J. (2005). Fast readout of object identity from macaque inferior temporal cortex. *Science* 310, 863-866.
22. Hutman, L. P. & Sekuler, R. (1980). Spatial vision and aging. II: Criterion effects. *J.Gerontol.* 35, 700-706.
23. Kaas, J. H. (1992). Do humans see what monkeys see? *Trends Neurosci.* 15, 1-3.
24. Kobatake, E. & Tanaka, K. (1994). Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex. *J.Neurophysiol.* 71, 856-867.
25. Kobatake, E., Wang, G., & Tanaka, K. (1998). Effects of shape-discrimination training on the selectivity of inferotemporal cells in adult monkeys. *J.Neurophysiol.* 80, 324-330.
26. Kojo, I., Liinasuo, M., & Rovamo, J. (1993). Spatial and temporal properties of illusory figures. *Vision Res.* 33, 897-901.
27. Kourtzi, Z., Tolia, A. S., Altmann, C. F., Augath, M., & Logothetis, N. K. (2003). Integration of local features into global shapes: monkey and human fMRI studies. *Neuron* 37, 333-346.
28. Kriegeskorte, N., Mur, M., & Bandettini, P. (2008a). Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience. *Front Syst.Neurosci.* 2, 4.
29. Kriegeskorte, N., Mur, M., Ruff, D. A., Kiani, R., Bodurka, J., Esteky, H., Tanaka, K., & Bandettini, P. A. (2008b). Matching categorical object representations in inferior temporal cortex of man and monkey. *Neuron* 60, 1126-1141.

30. Leopold, D. A., Bondar, I. V., & Giese, M. A. (2006). Norm-based face encoding by single neurons in the monkey inferotemporal cortex. *Nature* 442, 572-575.
31. Li, N. & DiCarlo, J. J. (2012). Neuronal learning of invariant object representation in the ventral visual stream is not dependent on reward. *J.Neurosci.* 32, 6611-6620.
32. Liang, Z., Yang, Y., Li, G., Zhang, J., Wang, Y., Zhou, Y., & Leventhal, A. G. (2010). Aging affects the direction selectivity of MT cells in rhesus monkeys. *Neurobiol.Aging* 31, 863-873.
33. McCormick, D. A. & Bal, T. (1994). Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Curr.Opin.Neurobiol.* 4, 550-556.
34. Orban, G. A., Van Essen, D., & Vanduffel, W. (2004). Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends Cogn Sci.* 8, 315-324.
35. Passingham, R. (2009). How good is the macaque monkey model of the human brain? *Curr.Opin.Neurobiol.* 19, 6-11.
36. Royal, D. W., Sary, G., Schall, J. D., & Casagrande, V. A. (2006). Correlates of motor planning and postsaccadic fixation in the macaque monkey lateral geniculate nucleus. *Exp.Brain Res.* 168, 62-75.
37. Sary, G., Vogels, R., & Orban, G. A. (1993). Cue-invariant shape selectivity of macaque inferior temporal neurons. *Science* 260, 995-997.
38. Schmolesky, M. T., Wang, Y., Pu, M., & Leventhal, A. G. (2000). Degradation of stimulus selectivity of visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Nat.Neurosci.* 3, 384-390.
39. Schneider, G. E. (1969). Two visual systems. *Science* 163, 895-902.
40. Seghier, M. L. & Vuilleumier, P. (2006). Functional neuroimaging findings on the human perception of illusory contours. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 30, 595-612.
41. Sekuler, R. & Hutman, L. P. (1980). Spatial vision and aging. I: Contrast sensitivity. *J.Gerontol.* 35, 692-699.
42. Sekuler, R., Hutman, L. P., & Owsley, C. J. (1980). Human aging and spatial vision. *Science* 209, 1255-1256.
43. Shipley, T. F. & Kellman, P. J. (2003). Boundary completion in illusory contours: interpolation or extrapolation? *Perception* 32, 985-999.
44. Soriano, M., Spillmann, L., & Bach, M. (1996). The abutting grating illusion. *Vision Res.* 36, 109-116.
45. Spear, P. D. (1993). Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Res.* 33, 2589-2609.

46. Tamura, H. & Tanaka, K. (2001). Visual response properties of cells in the ventral and dorsal parts of the macaque inferotemporal cortex. *Cereb.Cortex* 11, 384-399.
47. Tanaka, H., Fujita, I., Kobatake, E., Ito, M., Cheng, K., & Tanaka, H. (1995). Neuronal mechanisms of object recognition. *RIKEN Review* 9, 3-4.
48. Tanaka, K. (1996). Inferotemporal cortex and object vision. *Annu.Rev.Neurosci.* 19, 109-139.
49. Tanaka, K. (1997). Mechanisms of visual object recognition: monkey and human studies. *Curr.Opin.Neurobiol.* 7, 523-529.
50. Tanaka, K. (2003). Columns for complex visual object features in the inferotemporal cortex: clustering of cells with similar but slightly different stimulus selectivities. *Cereb.Cortex* 13, 90-99.
51. Tanaka, K., Saito, H., Fukada, Y., & Moriya, M. (1991). Coding visual images of objects in the inferotemporal cortex of the macaque monkey. *J.Neurophysiol.* 66, 170-189.
52. Tsao, D. Y., Vanduffel, W., Sasaki, Y., Fize, D., Knutsen, T. A., Mandeville, J. B., Wald, L. L., Dale, A. M., Rosen, B. R., van Essen, D. C., Livingstone, M. S., Orban, G. A., & Tootell, R. B. (2003). Stereopsis activates V3A and caudal intraparietal areas in macaques and humans. *Neuron* 39, 555-568.
53. Vanduffel, W., Fize, D., Mandeville, J. B., Nelissen, K., Van Hecke, P., Rosen, B. R., Tootell, R. B., & Orban, G. A. (2001). Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron* 32, 565-577.
54. Vanduffel, W., Fize, D., Peuskens, H., Denys, K., Sunaert, S., Todd, J. T., & Orban, G. A. (2002). Extracting 3D from motion: differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 298, 413-415.
55. Vogels, R. (1999). Categorization of complex visual images by rhesus monkeys. Part 2: single-cell study. *Eur.J.Neurosci.* 11, 1239-1255.
56. Wang, H., Xie, X., Li, X., Chen, B., & Zhou, Y. (2006). Functional degradation of visual cortical cells in aged rats. *Brain Res.* 1122, 93-98.
57. Wang, Y., Fujita, I., & Murayama, Y. (2000). Neuronal mechanisms of selectivity for object features revealed by blocking inhibition in inferotemporal cortex. *Nat.Neurosci.* 3, 807-813.
58. Wang, Y., Fujita, I., Tamura, H., & Murayama, Y. (2002). Contribution of GABAergic inhibition to receptive field structures of monkey inferior temporal neurons. *Cereb.Cortex* 12, 62-74.
59. Wang, Y. Z. (2001). Effects of aging on shape discrimination. *Optom.Vis.Sci.* 78, 447-454.

60. Yang, Y., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., & Zhou, Y. (2009a). Aging affects response variability of V1 and MT neurons in rhesus monkeys. *Brain Res.* 1274, 21-27.
61. Yang, Y., Zhang, J., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., Ma, Y., Zhou, Y., & Leventhal, A. G. (2009b). Aging affects the neural representation of speed in Macaque area MT. *Cereb.Cortex* 19, 1957-1967.
62. Yu, S., Wang, Y., Li, X., Zhou, Y., & Leventhal, A. G. (2006). Functional degradation of extrastriate visual cortex in senescent rhesus monkeys. *Neuroscience* 140, 1023-1029.
63. Zoccolan, D., Kouh, M., Poggio, T., & DiCarlo, J. J. (2007). Trade-off between object selectivity and tolerance in monkey inferotemporal cortex. *J.Neurosci.* 27, 12292-12307.