

Válasz Acsády László professzor úrnak
dr. Sárly Gyula „A makákó majom látórendszerének elektrofiziológiai vizsgálata”
című MTA doktori értekezésével kapcsolatban feltett kérdéseire, megjegyzéseire

Köszönöm szépen Professzor Úrnak értekezésem részletes és gondos bírálatát, a kapcsolódó kérdéseket szeretném külön is kifejezni hálámat azért, hogy a bírálatot ilyen gyorsan elkészítette. A kérdésekre, megjegyzésekre adott válaszokban követtem a fejezetek eredeti decimális beosztását.

1. Kérdés a bevezetéshez:

A bevezetésben összefoglalja az IT helyét a ventrális vizuális pályában és többi kortikális terület szerepét az IT tulajdonságainak leírásában. Mint minden kérgi terület az IT is jelentős thalamikus bemenetet kap. Ismer-e bármilyen adatot arra nézve, hogy mi lehet ennek a thalamikus inputnak a funkciója az IT-ben? Elképzelhetőnek tartja-e, hogy magasabb rendű, kérgi eredetű látási információ a thalamus (pl. pulvinar) közvetítésével jut el az IT-be (Sherman és Guillery elmélete alapján)?

A kilencvenes évek óta tudjuk, hogy jelentős, egyirányú és reciprokapcsolatok vannak a TE, TEO és egy sor thalamikus és egyéb szubkortikális struktúra között (Adams *et al.*, 2000; Webster *et al.*, 1995; Webster *et al.*, 1993). Ezek funkcionális jelentőségére azonban nem egészen világos. Tudjuk, hogy az IT válaszai bizonyos esetekben különböző tulajdonságokkal bíró korai és késői szakaszokra oszthatóak (Sugase *et al.*, 1999; Tovee *et al.*, 1993), és a magasabb rendű kéregrészekből visszatérő információ akár a thalamuson keresztül is érkezhet, hogy a válaszok második felében megjelenő „finom kategória” információt hordozza, egyértelművé tegye, erről azonban konkrét adatokat nem ismerünk. Nemrégiben egy munkacsoport jelentette, hogy a pulvinar közvetítésével éri el információ az MT areát, (Berman & Wurtz, 2011; Berman & Wurtz, 2008) egy másik pedig, hogy kapcsolatot találtak a pulvinar és több kérgi terület (V1, IT, és parietális kéreg) között (Leh *et al.*, 2008). A pulvinárban léteznek színekre és formákra differenciált választ adó sejtek, a neuronális válasz latenciái pedig sokkal rövidebbek mint az IT-ben, így elvileg elképzelhető, hogy az IT a pulvinaron keresztül (is) kap kortikális információt (Benevento & Port, 1995).

2. Kísérleti módszerek

Az extracelluláris elvezetések legnagyobb problémája az egyedi sejtek azonosítása. A módszer fejezetben nincs részletezve milyen módszerrel történt az egysejt-diszkrimináció. A dolgozat nem tartalmaz nyers adatot, egysejt autokorrelogrammokat, így nem megállapítható mekkora probléma volt az egysejt aktivitás izolálása.

Sajnálom, hogy a metodikából ennek részletezése kimaradt. Az IT sejtek alapaktivitása 6-8 kisülés/s, és jól reagálnak a színes, formagazdag ingerekre, így a sejtek megkeresése nem okozott gondot. A kéreg fölé érve lehet hallani a ritmikus háttéraktivitást, szinkronban az ingerekkel. Mikromanipulátorral közelítettük meg a sejteket, az izolálás vagy amplitúdó alapú volt (ablakdiszkriminátor) vagy az SPSS szoftvert használtuk, ami több ponton vett mintát a hullámformából és egy templáthoz hasonlította a bejövő jelet. Ami az időbeli viszonyokat illeti: kizártuk azokat a neuronokat, ahol egy spike környezetében hasonló amplitúdójú kisülés jelent meg 2 ms-on belül. Igyekeztünk magunkat tartani ahhoz a szabályhoz, hogy regisztrálásba csak akkor kezdünk, ha a jel legalább kétszeresen meghaladta a zajt. Az értekezésben szereplő munkákban csak a bejövő aktivitás (spike) időpontjait rögzítettük, ennek minden korlátjával együtt (ld. alább).

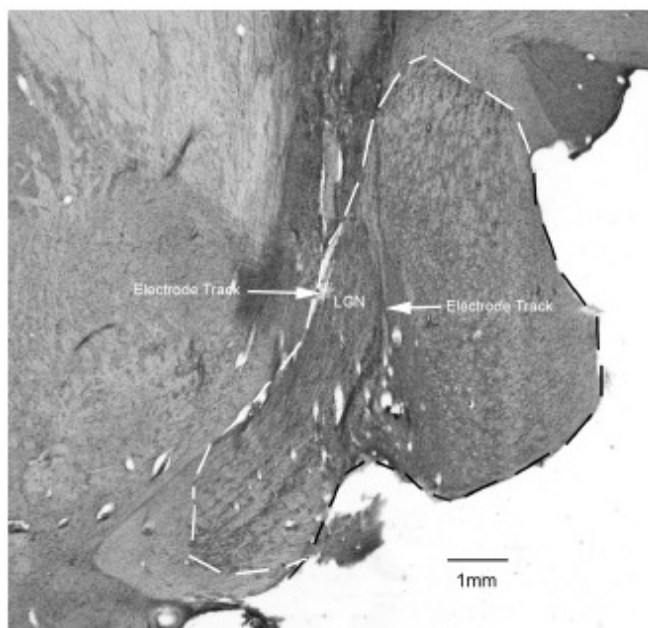
3. A Poisson aktivitásmintázat analízist eredetileg agykérgi idegsejtekre dolgozták ki.

Rendelkezik-e saját, vagy irodalmi adattal, amely igazolná, hogy a thalamikus sejtek tüzelési aktivitása is követi a Poisson-eloszlást, tehát e módszer esetükben is alkalmazható.

Igen, egy 2001-es közlemény szerint a macska CGL tüzelése Poisson eloszlást követ (Liu *et al.*, 2001) és hasonló alapokról indul két másik közlemény is (Victor *et al.*, 2007; Kara *et al.*, 2000).

4. A 22. oldalon található szövettani ábra, felbontása nagyon rossz. Nehezen kivehető az elektród pozíciója. Nem egyértelmű, hogy valóban a CGL-ben, vagy az attól rostralis retinális rostkötegben helyezkedik el.

Sajnálom, hogy az ábra nyomtatásban rossz minőségű, ezért alább beszúrom a digitális másolatot. Ezen talán már jobban kivehető a CGL-ben húzódó szúrcsatorna.

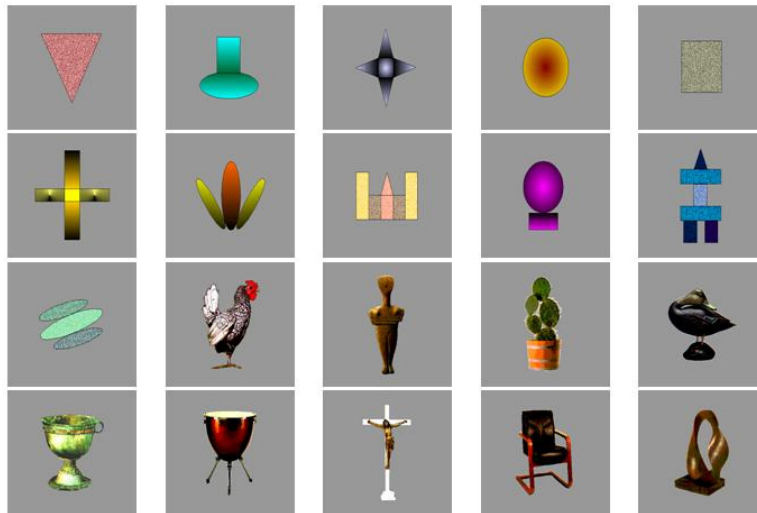


5. Eredmények

Amit tematikus szempontból legjobban sajnálok, hogy nem sikerült ugyanolyan kísérleti körülmények között vizsgálni, az IT illetve a CGL aktivitást, hogy összehasonlítható legyen milyen mértékben befolyásolják az egyes viselkedés szituációk (szemmozgás, figyelem) az adott terület aktivitását. Természetesen érthető, hogy egy másfél évtizedes, három laborban végrehajtott kutatási program esetében ez nagyon nehéz vállalkozás lenne.

Formai szempontból egy megjegyzésem van, hiányolom a használt vizuális stimulusok színes ábráit. Több kísérletben vizsgálta a színek elvonásának szerepét és színes ábrák hiányában nehéz beleélnünk magunkat a majom helyzetébe.

Valóban hiányoznak az értekezésből a színes ábrák, ez természetesen hiba. Bár az értekezés olvasóit ez nem kárpótolja, a színes stimulusokat ezennel mellékelem.



3.1 A CGL aktivitása szemmozgások alatt.

Szemmozgás során gátolt a vizuális információ áramlás, ennek pontos mechanizmusa azonban nem ismert. Jelölt kísérleteiben szemmozgásokhoz kapcsolt aktivitás-változásokat rögzít a legelső centrális látóközpontban a CGL-ben. A sejtek 15-20%-ában csökkent az aktivitás saccad során, 30-40%-ban a szemmozgást követően facilitáció következik be.

1. *Bizonyos CGL sejtek spontán szemmozgások alatt csökkentették mások a szemmozgások végén fokozták aktivitásukat. Mekkora volt az átfedés e két CGL sejtpopuláció között?*

Azokban a sejtekben, melyek a szakkád alatt csökkentették aktivitásukat, a szakkád után facilitáció gyakorlatilag mindig megjelent. Voltak azonban olyan sejtek is, melyeknél csak a szemmozgás utáni facilitáció jelent meg, a szupresszió nem. Ezekben az alapaktivitás lényegesen alacsonyabb volt, ezért lehet, hogy padló effektus áll a háttérben. Egyéb paramétereikben azonban (sejttípus, osztály, RF polaritása) csaknem azonosak voltak, ezért úgy gondoljuk, nem képviselnek külön populációt.

2. *Kétféle szemmozgás alatt rögzítette az aktivitást, spontán sötétben végzett, illetve irányított saccad során. Volt-e olyan sejt, amelynek aktivitását mind spontán, mind irányított szemmozgás alatt rögzítették? Ha igen konzisztens volt-e a sejtek aktivitása a kétféle szemmozgás alatt?*

Igen, voltak ilyen sejtek de kevés, mivel a majmot egy alkalommal vagy a sötét szakkádos tesztben, vagy az irányított szakkádos feladatban teszteltük. Ahol mindkét kondíció előfordult, ott a sejtek aktivitása konzisztens volt. A sejtszám azért kevés, mert a két feladat nagyon különböző és ezt a tesztek alatt figyelembe kellett vennünk: a sötétben végzett szakkádokban egy sötétadaptált sejtpopuláció spontán aktivitása változik, míg az irányított szakkádoknál a vizuális stimulus és a szakkád együtt modulálja a sejtek aktivitását.

3. *Több CGL sejt az irányított saccad során először gátlódott, majd fokozta aktivitását, ami egy rebound jelenségre emlékeztet. Vizsgálták-e, hogy az alacsony küszöbű T-csatornák által közvetített, gyors, thalamikus burst-ok előfordulnak-e a szemmozgást követő aktivitás fokozódás során?*

4.

Egy kísérletben, ami az értekezésben nem szerepel, kollégáim (Ruiz *et al.*, 2006) vizsgálták a Ca^{++} burst előfordulását éber majomban. Az eredmények szerint a burstok előfordulása ritka, kb. 10 s-enként egy-egy.

A burst megjelenése sem stimulushoz, sem viselkedési változáshoz nem kötődött. Szabad szemmozgás mellett a burst megjelenése nem korrelált a szakkádok utáni stimulusok megjelenésével vagy új stimulusok bemutatásával és hasonló volt a helyzet a sötétben végrehajtott szakkádokkal is, bár a sötétben a burst időtartama hosszabb volt.

5. *Mivel magyarázható a viszonylag magas alapaktivitás a primér látómagban teljes sötétségben?*

Nem tartom az alapaktivitást magasnak. A CGL retina kevert ON és OFF ganglionsejt populációja miatt sötétben sem néma. Kuffler adatai szerint az altatott macskában is 20-30 kisülés/s a retinális ganglionsejtek (és a CGL sejtek) alapaktivitása (Kuffler, 1953). Levick és Williams munkájában sok olyan sejt volt, melynek tüzelési rátája 20/s fölé esett (LEVICK & WILLIAMS, 1964). Egy Bishop és mtsai által közzétett tanulmányban pedig, mely kifejezetten az alapaktivitással foglalkozik, a közölt példákban 10-20 ill. 20-30 kisülés/s is szerepel (LEVICK & WILLIAMS, 1964). Valamennyi ismertetett adat altatott macskából származik. Ez éber, sötétadaptált állatban még magasabb is lehet, különösen, ha az állatnak feladatot is végre kell hajtani.

6. *A periszakkádikus moduláció alapjaként a CGL-ben egy Zhu és Lo által 1996-ban javasolt pályát feltételez, mely a colliculus mély rétegeiből a thalamus centrolateralis magján keresztül halad. Ezek a thalamikus sejtek a n. reticularis thalamin keresztül küldenének gátló jeleket a CGL-ben. Az nRt azonban topografikus, szektoros elrendeződésű, tehát zömében abba a thalamus magba vetít vissza, ahonnan inputot kap. Ismer-e olyan adatot, mely alátámasztaná, hogy a centrolateralis magból bemenetet kapó nRt szektor a CGL-be vetítene?*

7.

Nem találtam adatot ilyen adatot, ez az elképzelés pillanatnyilag még mindig csak feltételezés.

8. *Lehetségesnek tartja-e a vizuális kéreg szerepét az CGL periszakkádikus modulációjában? Ismert-e a V1 periszakkádikus aktivitása?*

9.

Ha tekintetbe vesszük a moduláció időzítését (jóval a szemmozgás előtt kezdődik), nem valószínű, hogy a moduláció kezdeti fázisában részt vesz a V1, ugyanakkor nem zárható ki, hogy később aktív szerepet játszik. Mi magunk nem vizsgáltuk a V1 szemmozgásokra való reakciót, de több közlemény foglalkozik vele (Hass & Horwitz, 2011; Kagan *et al.*, 2008). A Kagan munkában pl. külön-külön neuroncsoportokat írta le, melyek gyors, tranziens burst produkálásával jelezték a mozgást, vagy az inger változását: a szinkronizált burst tevékenység a szakkád megjelenését, míg a hosszú, tónusos burst a kontrasztot, vagy a stimulus részleteinek térbeli helyzetét jelezte.

10. *A kísérletek az CGL sejteknek csak mintegy 15-20% ában tudott kimutatni 50%-os spontán aktivitás csökkenést. A vizuális percepció megszakadása a szemmozgások alatt nagyon robosztus jelenség. Elképzelhető-e, hogy ilyen csekély változás elegendő ehhez, vagy más területen kell keresni az ezért felelős mechanizmusokat?*

A modulációban szereplő sejtek arányát csak becsülni tudjuk a regisztrációk alapján, és könnyen elképzelhető, hogy valójában jóval magasabb. Másrészt, ha ettől eltekintünk, és elfogadjuk, hogy a sejtek 20%-a modulálódik, hogy az CGL nagy területéről gyakorlatilag minden rétegből származnak a sejtek,

továbbá, hogy mindhárom sejtpopulációt megvizsgáltuk és a CGL V1-be tartó rostjai valamelyest széttartanak, akkor nem elképzelhetetlen, hogy a csekélynek tűnő sejtszám is nagy hatással bír. Valószínűleg azonban nem a CGL az egyedüli ok, akkor sem, ha mások jóval határozottabb hatásokról számolnak be a CGL-ben (Saul, 2010). Sok más területen is kimutatták a perisakkadikus modulációt a látórendszerben, így a V1-ben (Hass & Horwitz, 2011; Kagan *et al.*, 2008), az MT-ben (Bremmer *et al.*, 2009; Ibbotson *et al.*, 2007) az MST-ben (Ibbotson *et al.*, 2007) és a VIP-ben (Bremmer *et al.*, 2009). Ezeken a területeken a kezdeti aktivitáscsökkenést aktivitásfokozódás követi. A colliculus superiorban, a pulvinarban és a LIP-ben a szakkádok inkább csak aktivitáscsökkenést okoznak (Berman & Wurtz, 2011; Hafed & Krauzlis, 2010; Bremmer *et al.*, 2009). Végző soron egy viselkedő, éber állatban működő kiterjedt hálózat hatásáról van szó, ami valószínűleg nem egyetlen forrásból ered.

3.2. Feladatfüggő LGN aktivitás

Két kísérleti paradigmában igazolja, hogy a pontos viselkedési körülmények megváltoztatják a CGL sejtek válaszadási tulajdonságait.

A QUIZ feladatban a majomnak kellett kitalálni a feladat során a szabályt, hogy vagy a mért CGL sejt receptív mezejébe vagy az ezzel ellentétes oldalra pillantson. A két majom közül az egyikben jelentős modulációt találtak.

1. *A CGL aktivitás jelentősen fokozódott akkor is ha nem a sejt saját receptív mezeje felé történt a szempillantás, még a saccad megkezdése előtt, hasonló latenciával. Hogyan lehetséges ez?*

A kérdés valószínűleg félreértésen vagy óvatlan fogalmazáson alapul, hiszen sem a szövegben sem az ábrán (3.2.2) nem ez áll. Az ábra felirata talán pontosabb lett volna, ha a mondat második felében is megismétlem a *görbe* szót. „Mindkét sejt esetében a nagyobb amplitúdójú (felső) *görbe* jelzi az aktivitást mikor a majom szemmozgásának célpontja a RF-ben levő stimulus, az alsó (*görbe*) pedig mikor a saccad célja a nonRF helyen levő stimulus volt.”

2. *Abban az esetben, amikor a CGL sejt saját receptív mezeje felé pillantott a majom mennyivel fokozódott tovább az aktivitás, amikor a saccad elérte a receptív mezőt?*

Erre a kérdésre nincs adat, ami alapján válaszolni tudnék. Az itt említett eredményeket a 2004-es Neuroscience konferencián mutattuk be, ezek előtanulmányul szolgáltak a 2006-os közleményhez ((Royal *et al.*, 2006) és ekkor még nem vizsgáltuk a szakkád körüli eseményeket.

3. *Kimutatható volt-e ebben az esetben is preszakkadikus szupresszió, illetve posztszakkadikus facilitáció a megfelelő időtartományban?*

Az előző választ adhatom erre a kérdésre is. Nincs adat, ami alapján válaszolni tudnék. Az itt említett eredményeket a 2004-es Neuroscience konferencián mutattuk be, ezek előtanulmányul szolgáltak a 2006-os közleményhez ((Royal *et al.*, 2006) és ekkor még nem vizsgáltuk a szakkád körüli eseményeket.

A GO-No GO feladatban egy központi fixációs pont színváltozása jelezte, hogy a az állat hajtsa-e végre szakkádot vagy nem.

1. *Aktivitás fokozódást csak a blokkokban végrehajtott kísérleteknél találtak. Mi lehet ennek a magyarázata?*

Az egyik lehetséges magyarázat az lehet, hogy a figyelmi terhelés a kevert kondícióban olyan magas, hogy elfedi a moduláció hatását (plafon effektus, pl. mint mikor a kontraszt növelésével már nem lehet tovább fokozni a sejtek választ). A másik magyarázat az lehet, hogy a tónusos moduláció kifejlődéséhez idő kell, ami csak több, azonos feladat végzése közben alakulhat ki, és így a blokkok hatása erőteljesebben érvényesül.

2. *Volt-e különbség az aktivitás fokozódásban a GO illetve a NO GO feladatban a kulcsperiódus során, amikor a majomnak dönteni kellett?*

Nem, eredményeink szerint a talált moduláció mértéke nem függött az elvégzendő feladattól.

3.3 . IT neuronok stimulusspecifitását befolyásoló tényezők. 3.3-3.7 fejezet

Az IT régió a vizuális ingerfeldolgozás magas szintjén álló terület, amely alakfelismerésért felelős. Ezekben a fejezetekben azt vizsgálták, hogy a vizuális ingerek mely paraméterei (színek, kontúrok, belső kontúrok) befolyásolják az IT neuronok válaszadását. Vizsgálták továbbá, hogy az IT neuronok képesek-e azonosítani a tárgyakat, ha azoknak csak az ún. illuzórikus kontúrjai látszódnak.

1. *A 3.5.3 ábra és az ezt követő analízis szerint az IT neuronok viszonylag mérsékelt alakszelektivitással rendelkeznek. A bemutatott IT sejtek jelentős kiváltott választ mutatnak vagy a legkülönbözőbb alakú geometriai formákra (kocka háromszög stb), vagy a legkülönbözőbb dolgokat ábrázoló fényképekre (kacsa, kehely, kereszt, torzó). Ezek az adatok mennyiben állnak szemben az IT alakfelismerésben gondolt szerepével illetve a különböző inger kategóriákra szelektív kolumnák vagy IT régiók meglétével?*

Az említett ábrán szereplő sejt esetében közel tízszeres különbség van a leggyengébb és a leghatásosabb stimulusra adott válasz között (6,8 ill. 60,5 kisülés/s), a sejt szelektivitási indexe 0,797, ami inkább magas. A szelektivitás kifejezés egyébként, bár használata bevett, félrevezető, mert azt sugallja, hogy egy sejt csak egy stimulusra válaszol, pedig ez nem így van, különösen, ha a stimulusok száma nagy. Éppen ezért a korai leírásokkal ellentétben, amelyek még ingerszelektivitásról tesznek említést (Tanaka *et al.*, 1991; Desimone *et al.*, 1984; Gross *et al.*, 1972), egyre inkább a stimuluspreferencia kifejezést használják, ami jelzi, hogy egy sejt sokféle ingerre képes reagálni, csak más-más mértékben. A lényeg az új felfogásban már inkább az, hogy a sejtek által kialakított, a tüzelési aktivitásban megnyilvánuló ingerpreferencia különböző változtatások mellett is megmarad: a sejtek toleranciájáról beszélnek (Zoccolan *et al.*, 2007), jelezvén, hogy a sejtek jól tolerálják az ún. „azonosságmegőrző transzformációkat” (*identity preserving*, méret, helyzet, látószög stb.).

2. *Kimutatható volt bármelyik vizsgált esetben az egysejt válaszban gamma moduláció? Vizsgálták-e esetleg a helyi mező potenciált ebben a tekintetben?*

A gamma modulációt nem vizsgáltuk, az LFP vizsgálata céljaink között szerepelt, de korabeli technikai korlátaink ennek vizsgálatát nem tették lehetővé.

3. *Van-e adat arra, arra nézve hogy felszíni vagy mély rétegekből történtek az elvezetések?*

Nincs. Az ilyen hosszú, sok penetrációból álló, mély struktúrát involváló regisztrációnál ez sajnos gyakorlatilag lehetetlen, nem beszélve arról, hogy egy-egy kísérlet után állatainkat azonnal fel kellett volna szövettanilag dolgozni, és ezt nem engedhetjük meg magunknak.

4. *Történt-e kísérlet az interneuronok és a piramis sejtek megkülönböztetésére, spike-alak, vagy spontán tüzelési aktivitás alapján?*

Jó lett volna, de a fenti technikai korlátok miatt (csak a spike időpontját rögzítettük) erre megbízható lehetőség a kísérletek végrehajtásakor nem volt, a sejtek megkülönböztetését pedig nem kíséreltük meg.

5. *Illuzórikus kontúrok esetében megfigyelhető volt-e esetleg valamilyen tanulási jelenség a kísérletek során? Azaz, ugyanannak a sejtnak növekedett-e a válaszamplitúdója vagy csökkent-e a válaszlatenciája a feladat előrehaladtával?*

Ennek eldöntéséhez túl rövid ideig lehet in vivo tartani egy sejtet. A kísérletekben adott számú stimulust használtunk, mindegyiket legalább tíz alkalommal, random módon ismételve. Az ismételések számát korlátozza az, hogy viselkedő majomban dolgozunk, ahol a sejtek megtartásának ideje bizonytalan. Alternatív megoldás lehetett volna a szelektív sejtek számának növekedését vizsgálni, de az is erősen megbízhatatlan, és kísérletünknek nem is ez volt a célja.

6. *A disszertációban felmerült, hogy az illuzórikus kontúrok felismerése top-down vagy bottom-up folyamat eredménye az IT-ben. Ismert-e, hogy a V2-ben, ahol szintén léteznek illuzórikus kontúrokra érzékenysejtek a válaszlatencia, hosszabb vagy rövidebb-e, mint az IT-ben?*

Igen, ismert ilyen adat. Egy tanulmányban, ahol Kanizsa ábrákat használtak, a V2-ben mért latencia 70-90 ms között mozgott, tehát rövidebb, mint az IT-ben (Lee & Nguyen, 2001). Meg kell azonban jegyezni, hogy nagyon sok módszer létezik a latenciák mérésére ezért nagyban függnék az alkalmazott módszertől (Lamme & Roelfsema, 2000). Ezért a különböző laborok adatai csak fenntartásokkal hasonlíthatók össze.

3.4. Feladatfüggő moduláció az IT kéregben 3.8-3.9 fejezet

A kísérletek során mérsékelt, feladatfüggő változásokat mutattak ki az IT kéregben fokozott figyelmet igénylő feladat során.

1. *Az első kísérlet során a majmoknak „delayed match to sample” feladatokat hajtottak végre. Az IT neuronok nem tettek különbséget a match és non-match kondíciók között. A 49 sejtből három mutatott fenntartott aktivitást a két stimulus között és válaszolt a stimulusra. Ezek alapján nem tűnik megalapozottnak az összefoglaló megállapítás, hogy az IT sejtek feladatfüggő modulációt mutatnak.*

A bíráló felvetése jogos, a fejezet rövid összefoglalójának megfogalmazása rossz és félrevezető, hisz sokkal általánosabb megfigyelés volt a modulációnál a kísérlet folyamán a jellegzetes válaszcsökkenés amit egy passzív mechanizmusnak tulajdonítottunk. Ebben az értelemben a jelenség a feladattal kapcsolatos moduláció hiánya, és a közlemény címére adható válasz éppen az, hogy ebben a kísérletben nincs a tüzelési rátában megnyilvánuló feladatfüggő moduláció. A feladat moduláló hatását később is csak a latencia adatokban lehetett tetten érni (Sary *et al.*, 2006).

2. *Ebben a kísérletben miért nem a jól bevált ábrákat használták. Nem lehet, hogy az egyszerű vonalak, sávok nem optimális stimulusok az IT sejtek számára?*

A bírálónak igaza van, az IT sejtek sokkal jobban reagálnak a bonyolult formákra, mint az egyszerű rácsmintákra. A magyarázat az, hogy a kísérletek evolúciója, azok sorrendje és a közlemények megírása illetve megjelenésük dátuma szétszúzott egymástól. Az alapötletet (a különböző típusú rácsminták detektálható orientációkülönbségének vizsgálatát) először humán alanyokban próbáltuk ki (Sary *et al.*, 1994), majd ezt követték a majom egysejt kísérletek (Sary *et al.*, 1995). Ezután került sor a feladatfüggő moduláció kimutatására (Vogels *et al.*, 1995) és ezt követően döntöttünk úgy, hogy komplexebb stimulusokat használunk (Sary *et al.*, 1993). Ez utóbbi annyira fontos eredménynek tűnt, hogy ezt publikáltuk legelőször. Ezek a stimulusok azonban még mindig nem voltak színesek, mert nem akartunk még egy, nehezen kontrollálható faktort bevezetni.

3. *A második kísérletben az IT neuronok válaszait hasonlították össze egyszerű fixációs feladatban, illetve fokozott figyelmi állapotban, amikor az állatnak felismerési tesztet kellett végrehajtania. Érdekes módon az IT neuronok válaszáinak mértéke nem mutatott különbséget a két kondíció között. A válaszlatencia is mindössze csak 6-8%-al csökkent. Összességében ez egy igen minimális moduláció egy ilyen magas rendű kérgi területen. Különösen, ha összevetjük az eredményeket a sokkal alacsonyabb szintű LGN hasonló vizsgálataival, illetve a V1-ben történt hasonló vizsgálatokkal. Mi lehet a magyarázata ennek a viszonylagos rezisztenciának az IT válaszban a különböző kondíciókra?*

Nem tudom, el lehet-e dönteni, hogy mennyire kicsi vagy nagy egy 6-8 %-os, 10 ms-nyi csökkenés a neuronális válaszlatenciában. Az IT-ben az átlagos latencia 100-120 ms értékű, itt 10 ms különbséget jelentősnek tartok. Különösen azért, mert a komplex viselkedési válasznak ez csak a szenzoros oldala, és nem tudjuk, rövidül-e és ha igen mennyit a döntés, illetve a motoros komponens ebben a feladatban. Ugyanekkora különbség a sokkal rövidebb latenciájú korai területeken százalékban kifejezve persze sokkal nagyobb, de azt gondolom, hogy az általunk mért moduláció is csak a lehetséges érték alja. Ahogy dolgozatomban is említettem, nem lehet ugyanis kizárni teljességgel azt, hogy az állatok rejtett módon elvégezték a felismerési feladatot, és ha ez így van, akkor adatainkban keverednek az értékek. Ez azonban azt is jelenti, hogy a moduláció valós értéke valószínűleg nagyobb.

4. *Az LGN-ben már jelentős változás volt az aktivitásban amikor a feladat típusát jelző inger megjelent de még maga a vizuális inger nem (3.2.4) ábra. Volt-e hasonló aktivitás az IT neuronok esetében is?*

Egy kísérletünk volt, ahol ez előfordulhatott, ahol a majmok random módon hajtottak végre fixálást és felismerést, és a jövődő feladatot a fixációs pont színváltozása jelezte (Sary *et al.*, 2006). Megvizsgáltuk mindkét esetben a stimulus bemutatását megelőző alapaktivitást, de nem volt különbség a feladatok közt.

5. *Kimutatható-e a szemmozgások alatti válasz szupresszió az IT-ben?*

Saját kísérleteinkből nincs ilyen adat, mivel kísérleti elrendezésünk alapja többnyire a fixáló majom volt, sőt, az idő előtti szakkádok mindig az adott trial megszakítását eredményezték és adatainkban csak a sikeres

trialokat elemeztük. Egy 2011-es közlemény áttekinti azokat a kérgi területeket ahonnan jelentettek perisaccadicus modulációt de az IT nem szerepel ezek közt (Ibbotson & Krekelberg, 2011).

4 Általános diszkusszió

1. *Rendelkezésre áll-e bármilyen saját adat a kategória szelektív kérgi oszlopokkal kapcsolatban az IT-ben? Előfordultak-e egy penetrációban geometriai formára és képekre szelektív sejtek?*

Saját adatunk nincs erre vonatkozóan, a jegyzőkönyvek szerint nem fordult elő. Ehhez azonban figyelembe kell venni azt is, hogy egy-egy nap alatt nem volt 3-5 sejtnél több, amit fel tudtunk volna venni. Az állat „munkaideje”, a sejtek izolálásához szükséges idő és egy-egy sejt tesztelésének ideje korlátozza ezt. Másnap, az elektróda újbóli lebecsátásánál szinte garantált, hogy nem tudunk az előző nap penetrációjának helyére menni, ezért nem tudjuk igazán feltérképezni az egy-egy penetrációban elvileg fellelhető minden sejtet. Altatott preparátumban ez a korlát nem ilyen merev.

A másik ok lehet az, hogy az éber majomban az IT megközelítése, illetve a műtéti előkészítés során komoly akadályokat kell leküzdeni. A területet (stereotaxiás értelemben) függőlegesen, a motoros kérgen át közelítjük meg, ez viszont esetlegessé teszi a kéreghez viszonyított irányt, így a kérgi oszlopok azonosítását is. Több szabadságot adna egy régebben használt megoldás, de ehhez el kellene távolítani a m. masseter izomzat és az arcus zygomaticus egy részét, amit egy több évig a laborban élő állat esetében nem tartok megengedhetőnek.

2. *A diszkusszióban az IT kolumnáris szerveződéséről olvashatunk, mely szerint az egymás melletti IT oszlopok eltérő, de egymással rokon vonásokat kódolnak. Nem luxus-e egy ilyen magas szintű kérgi területen a kolumnáris szerveződés? Nem sokkal kisebb-e a kódolható formák száma, a kombinációk lehetősége, ha egy oszlop több ezer sejtje hasonló típusú dolgot kódol, ahelyett, hogy elszórt egyedi neuronokból álló populációk tetszőleges kombinációja hordozná az információt az adott formáról?*

Az IT oszlopos szerveződése kísérletileg igazolt (Wang *et al.*, 1996;Fujita *et al.*, 1992) és becslések szerint az IT felszínén kb. 1300-1500 ilyen oszlopnak van hely. Elkerülhetetlen, hogy hasonló „szelektivitású” (feature-preference) sejtek ill. oszlopok egymás közelében legyenek, még ha egy adott populáció részeként egészen más formákat kódolnak is együtt, a huzalozási ökológia miatt (Chen *et al.*, 2006;Stepanyants & Chklovskii, 2005;Chklovskii *et al.*, 2004).

A két állítás vagy feltétel nem mond feltétlenül ellent egymásnak, vagyis, hogy egymáshoz közeli sejtek hasonló dolgokat kódolnak és a szétszórt reprezentáció, vagyis hogy egy tárgy reprezentációjában részt vevő sejtek egymástól távol lehetnek.

Az oszlopos szerveződésnél természetesen felmerül, hogy így elegendő funkcionális egység áll-e rendelkezésre a sokféle stimulus reprezentálásához. Mint fentebb említettem, a sejtek különböző populációk tagja is lehetnek, és végső soron ez teszi lehetővé, hogy véges számú elemmel csaknem végtelen számú ingerre képesek aktivitásmintázatot kialakítani.

Ami a kritikus sejtszámot illeti, egy-egy kortikális modul kb. 40000 neuront, ebben 10000 bemeneti és ugyanannyi kimeneti neuront tartalmazhat, ezek a feltételezések szerint elegendő komputációs kapacitással rendelkeznek, hogy pl. a stimulusidentitást kódolják vagy legalább leszűkítsék (DiCarlo *et al.*, 2012). Rolls

vizsgálatai szerint az IT-ben a neuronok számával exponenciálisan növekszik azoknak a stimulusoknak a száma, melyeket a neuronok kódolni tudnak (Rolls *et al.*, 1997). Egy friss tanulmány szerint pedig egy kategorizációs feladatban a teljesítmény már a néhány száz neuronos modellnél eléri a maximumot (Rust & DiCarlo, 2010).

3. *Az IT oszlopok jelenléte utalhat-e arra, hogy léteznek véges számú alapformák (kategóriák), amire az IT sejtek érzékenyek és minden észlelt környezeti elem visszavezethető ezen alapformákra (illetve ezek módosított változataira, kombinációira)?*

Tudomásom szerint nincs ilyen vizuális „ABC”, de elvileg egyébként is lehetetlen lenne ennek az ABC-nek az elemeit azonosítani, figyelembe véve a korlátozott időt, ami az azonosításhoz rendelkezésre áll, illetve a lehetőségek óriási számát. Bár történtek próbálkozások arra, hogy a vizuális percepció meglepő állandóságát egy véges elemből álló standard formakészlettel ill. annak variációival magyarázzák (Biederman, 1987), ezt egysejt vizsgálatokkal azonban még nem sikerült bizonyítani. Ennek oka az is lehet, hogy a kombinatorikus kódolás, a flexibilitás és a laterális valamint feedback hatások a reprezentációnak egy olyan szintjét hozzák létre, mely nem írható le elemi perceptuális „atomokkal” („geon”, (Biederman, 1987). További érv, hogy éppen a hasonlósági gradiens az (a kombinatorikus reprezentáció mellett) ami az éles kategóriahatárok ellen szól.

Remélem, hogy válaszaim kielégítőek, ismételten köszönöm Professzor Úr munkáját, és azt, hogy számomra az MTA doktora cím odaítélését javasolja.

Szeged, 2012-10-02

dr. Sály Gyula PhD
habilitált egyetemi docens

Idézett irodalom

1. Adams, M. M., Hof, P. R., Gattass, R., Webster, M. J., & Ungerleider, L. G. (2000). Visual cortical projections and chemoarchitecture of macaque monkey pulvinar. *J.Comp Neurol.* **419**, 377-393.
2. Benevento, L. A. & Port, J. D. (1995). Single neurons with both form/color differential responses and saccade-related responses in the nonretinotopic pulvinar of the behaving macaque monkey. *Vis.Neurosci.* **12**, 523-544.
3. Berman, R. A. & Wurtz, R. H. (2008). Exploring the pulvinar path to visual cortex. *Prog.Brain Res.* **171**, 467-473.
4. Berman, R. A. & Wurtz, R. H. (2011). Signals conveyed in the pulvinar pathway from superior colliculus to cortical area MT. *J.Neurosci.* **31**, 373-384.
5. Biederman, I. (1987). Recognition-by-components: a theory of human image understanding. *Psychol.Rev.* **94**, 115-147.

6. Bremmer, F., Kubischik, M., Hoffmann, K. P., & Krekelberg, B. (2009). Neural dynamics of saccadic suppression. *J.Neurosci.* **29**, 12374-12383.
7. Chen, B. L., Hall, D. H., & Chklovskii, D. B. (2006). Wiring optimization can relate neuronal structure and function. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **103**, 4723-4728.
8. Chklovskii, D. B., Mel, B. W., & Svoboda, K. (2004). Cortical rewiring and information storage. *Nature* **431**, 782-788.
9. 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.
10. DiCarlo, J. J., Zoccolan, D., & Rust, N. C. (2012). How does the brain solve visual object recognition? *Neuron* **73**, 415-434.
11. Fujita, I., Tanaka, K., Ito, M., & Cheng, K. (1992). Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. *Nature* **360**, 343-346.
12. 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.
13. Hafed, Z. M. & Krauzlis, R. J. (2010). Microsaccadic suppression of visual bursts in the primate superior colliculus. *J.Neurosci.* **30**, 9542-9547.
14. Hass, C. A. & Horwitz, G. D. (2011). Effects of microsaccades on contrast detection and V1 responses in macaques. *J.Vis.* **11**, 1-17.
15. Ibbotson, M. & Krekelberg, B. (2011). Visual perception and saccadic eye movements. *Curr.Opin.Neurobiol.* **21**, 553-558.
16. Ibbotson, M. R., Price, N. S., Crowder, N. A., Ono, S., & Mustari, M. J. (2007). Enhanced motion sensitivity follows saccadic suppression in the superior temporal sulcus of the macaque cortex. *Cereb.Cortex* **17**, 1129-1138.
17. Kagan, I., Gur, M., & Snodderly, D. M. (2008). Saccades and drifts differentially modulate neuronal activity in V1: effects of retinal image motion, position, and extraretinal influences. *J.Vis.* **8**, 19-25.
18. Kara, P., Reinagel, P., & Reid, R. C. (2000). Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron* **27**, 635-646.
19. Kuffler, S. W. (1953). Discharge patterns and functional organization of the mammalian retina. *Journal of Neurophysiology* **16**, 37-68.
20. Lamme, V. A. & Roelfsema, P. R. (2000). The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neurosci.* **23**, 571-579.
21. Lee, T. S. & Nguyen, M. (2001). Dynamics of subjective contour formation in the early visual cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **98**, 1907-1911.
22. Leh, S. E., Chakravarty, M. M., & Ptito, A. (2008). The connectivity of the human pulvinar: a diffusion tensor imaging tractography study. *Int.J.Biomed.Imaging* **2008**, 789539.
23. LEVICK, W. R. & WILLIAMS, W. O. (1964). MAINTAINED ACTIVITY OF LATERAL GENICULATE NEURONES IN DARKNESS. *J.Physiol* **170**, 582-597.
24. Liu, R. C., Tzonev, S., Rebrik, S., & Miller, K. D. (2001). Variability and information in a neural code of the cat lateral geniculate nucleus. *J.Neurophysiol.* **86**, 2789-2806.

25. Rolls, E. T., Treves, A., & Tovee, M. J. (1997). The representational capacity of the distributed encoding of information provided by populations of neurons in primate temporal visual cortex. *Exp.Brain Res.* **114**, 149-162.
26. 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.
27. Ruiz, O., Royal, D. W., Sary, G., Chen, X., Schall, J. D., & Casagrande, V. A. (2006). Low-Threshold Ca²⁺-Associated Bursts are Rare Events in the LGN of the Awake Behaving Monkey. *J.Neurophysiol.*
28. Rust, N. C. & DiCarlo, J. J. (2010). Selectivity and tolerance ("invariance") both increase as visual information propagates from cortical area V4 to IT. *J.Neurosci.* **30**, 12978-12995.
29. Sary, G., Koteles, K., Chadaide, Z., Tompa, T., & Benedek, G. (2006). Task-related modulation in the monkey inferotemporal cortex. *Brain Res.* **1121**, 76-82.
30. Sary, G., Vogels, R., Kovacs, G., & Orban, G. A. (1995). Responses of monkey inferior temporal neurons to luminance-, motion-, and texture-defined gratings. *J.Neurophysiol.* **73**, 1341-1354.
31. Sary, G., Vogels, R., & Orban, G. A. (1993). Cue-invariant shape selectivity of macaque inferior temporal neurons. *Science* **260**, 995-997.
32. Sary, G., Vogels, R., & Orban, G. A. (1994). Orientation discrimination of motion-defined gratings. *Vision Res.* **34**, 1331-1334.
33. Saul, A. B. (2010). Effects of fixational saccades on response timing in macaque lateral geniculate nucleus. *Vis.Neurosci.* **27**, 171-181.
34. Stepanyants, A. & Chklovskii, D. B. (2005). Neurogeometry and potential synaptic connectivity. *Trends Neurosci.* **28**, 387-394.
35. Sugase, Y., Yamane, S., Ueno, S., & Kawano, K. (1999). Global and fine information coded by single neurons in the temporal visual cortex. *Nature* **400**, 869-873.
36. 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.
37. Tovee, M. J., Rolls, E. T., Treves, A., & Bellis, R. P. (1993). Information encoding and the responses of single neurons in the primate temporal visual cortex. *J.Neurophysiol.* **70**, 640-654.
38. Victor, J. D., Blessing, E. M., Forte, J. D., Buzas, P., & Martin, P. R. (2007). Response variability of marmoset parvocellular neurons. *J.Physiol* **579**, 29-51.
39. Vogels, R., Sary, G., & Orban, G. A. (1995). How task-related are the responses of inferior temporal neurons? *Vis.Neurosci.* **12**, 207-214.
40. Wang, G., Tanaka, K., & Tanifuji, M. (1996). Optical imaging of functional organization in the monkey inferotemporal cortex. *Science* **272**, 1665-1668.
41. Webster, M. J., Bachevalier, J., & Ungerleider, L. G. (1993). Subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in macaque monkeys. *J.Comp Neurol.* **335**, 73-91.
42. Webster, M. J., Bachevalier, J., & Ungerleider, L. G. (1995). Transient subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in infant macaque monkeys. *J.Comp Neurol.* **352**, 213-226.