



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Pszichológia Doktori Iskola – Kognitív Tudomány

Gerván Patrícia

A VIZUÁLIS PERCEPTUÁLIS TANULÁS
AGYKÉRGI STRUKTURÁLIS ÉS FUNKCIONÁLIS
KOMPONENSEI
(CORTICAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL COMPONENTS
OF VISUAL PERCEPTUAL LEARNING)

doktori értekezés tézisei

Témavezető: Dr. Kovács Ilona

Budapest, 2012

Előzmények és célkitűzések

Vizuális ingerekkel találkozáskor egyre pontosabbak leszünk azok felismerésében, megkülönböztetésében, illetve képesek leszünk olyan dolgokat is detektálni/diszkriminálni, amire a gyakorlás előtt képtelenek voltunk. A vizuális perceptuális tanulás a készségtanulás egy fajtája, így nevezzük a vizuális feladatokban tapasztalás és/vagy gyakorlás hatására bekövetkező teljesítményjavulást. A perceptuális tanulás hátterében alacsony szintű szenzoros kérgi területeken bekövetkezett tapasztalatfüggő változások állnak (Karni & Sagi, 1991; Adab & Vogels, 2011), jóllehet számos modell hangsúlyozza a magasabb szintű kérgi területek lehetséges szerepét a tanulásban (Petrov et al., 2005; Ahissar & Hochstein, 2004). A tanulás rövidtávú változásokat okoz a szinaptikus neurotranszmisszió hatékonyságában, valamint hosszútávú változásokat a szinapszisok struktúrájában és számában (Kandel, 2001). Annak ellenére, hogy az elmúlt évszázadban a készségtanulás és emlékezés neurális hátteréről sokat tudhattunk meg, a jelenséghez kapcsolódó számos komplex kérdés mind a mai napig az idegtudományi kutatások középpontjában áll.

Munkám során a perceptuális tanulást a Kontúrintegrációs paradigmával (Kovács & Julesz, 1993) vizsgáltam, ezen vizsgálatok eredményei alapján keresem a vizuális perceptuális tanulást meghatározó agykérgi strukturális és funkcionális komponenseket. A Kontúrintegrációs paradigma eredetileg speciálisan a hasonló irány preferenciával rendelkező elsődleges látókérgi (V1) orientáció szelektív sejtek téri integrációs tulajdonságainak tesztelésére lett kifejlesztve. A megfigyelő ezen sejtek hosszútávú horizontális összeköttetéseire támaszkodva tudja a random zajba ágyazott kontúr elemeket „összefűzni”. Az alakfüggő kontextuális feldolgozást ezen a korai szinten több tanulmány is igazolta (Kovács & Julesz, 1994; Li et al., 2006; Mathes & Fahle, 2007), neurális korrelátumait a látókéregben képalkotó eljárásokkal felderítették majmokban (Kinoshita et al., 2009; Kourtzi et al., 2003) és humán szinten is (Altmann et al., 2003). A humán elsődleges látókéreg II/III rétegében található hosszútávú horizontális összeköttetésekről kimutatták, hogy fejlődésük egészen a késő gyermekkorba nyúlik (Burkhalter et al., 1993). Az anatómiai eredményekkel egybecsengőek azok a viselkedési vizsgálatok, melyek szerint a kontúrintegrációs készség egészen a korai serdülőkorig fejlődik (Kovács et al., 1999).

Gyermekkorban a fejlődő agy nagyfokú plaszticitással jellemezhető, mely plaszticitás egy alacsonyabb szinten felnőtt korban is megmarad, ez teszi lehetővé, hogy ekkor is képesek legyünk újabb és újabb készségek elsajátítására. A nagymértékű gyermekkori plaszticitást többek között az érett agynál magasabb kérgi szinaptikus sűrűséggel (Huttenlocher, 1984),

másrésről az egészen 16-18 éves korig jellemzően fennmaradó magasabb agyi metabolikus rátával magyarázzák (Chugani et al., 1998). Viselkedéses módszerekkel a perceptuális tanulást, és ezzel összefüggésben az agyi plaszticitást, ezeddig még nem vizsgálták szisztematikusan. Értekezésem első része a kontúrintegráció tipikus fejlődési trendjét mutatja be, valamint a különböző életkori csoportok perceptuális tanulási kapacitást hasonlítja össze.

A vizuális perceptuális tanulás feladatokban a teljesítmény javulásának két fázisát írták le (Karni & Sagi 1991): egy kezdeti gyors teljesítménynövekedést, melyet egy lassabb, további ingerlést nem igénylő javulás követ. Az előbbi gyors neuronális változások következménye (pl. Gilbert, 1994), míg az utóbbi feltehetőleg a kortikális reprezentációk reorganizációjának eredményeképp jön létre (Karni & Sagi, 1993). A második szakasz számos kutatás tanulsága szerint erős alvásfüggőséget mutat, ekkor történik meg a gyakorlás során létrejövő változások konszolidációja (Karni & Sagi, 1993; Stickgold et al., 2000). Textúra valamint orientáció diszkriminációs paradigmát alkalmazó perceptuális tanulás vizsgálatokban az alvás szerepét számos tanulmány megmutatta (Karni & Sagi, 1994; Stickgold et al., 2000; Matarazzo et al., 2008). A kontúrintegráció az előbb említett vizsgálati eljárásoknál valamivel magasabb szintű, azaz hosszabb távú integrációt igénylő feladat. Ilyen típusú vizuális feladatban az alvás moduláló hatását korábbi tanulmányok még nem térképezték fel, a dolgozat második pontja az ezzel kapcsolatos vizsgálati eredményekről számol be.

Vizsgálataim harmadik nagy témaköre a perceptuális tanulás elemzése atipikusan fejlődő populációban. A genetikailag meghatározott idegrendszeri fejlődési zavarokban a központi idegrendszer növekedése és fejlődése érintett (pl. Down, Rett, fragileX, Williams szindrómák), ami számos agyi funkció zavarához vezethet. A csökkent tanulási kapacitás általános jellemzője ezeknek a zavaroknak, mely tanulási zavarok oki tényezőinek felderítése elengedhetetlen a sikeres fejlesztéshez és életminőség javításhoz. Vizsgálataimat Williams szindrómával /WSZ/ élő populációval végeztem. Ebben a csoportban jelentős egyéni különbségek tapasztalhatók mind a genetikai sérülés mértékét (a mikrodeléción a 7-es kromoszóma hosszú karján cc. 20-30 gént érint, ám a törlődés nagysága, azaz érintett gének száma egyénileg változik (pl. Botta et al., 1999), mind a kognitív és tanulási képességek érintettségét illetően. A WSZ-ben egy, az egész kéregre kiterjedő térfogatcsökkenés mellett, specifikus parieto-okcipitális területeken tapasztalható redukciót írtak le (Chiang et al., 2007). A térfogati eltérések mellett az elsődleges látókéregben csökkent sejt sűrűségről és a tipikustól eltérő sejt méretről számoltak be morfometriai kutatások (Galaburda et al., 2002). A

legtöbb kognitív deficittel járó fejlődési zavarhoz hasonlóan a WS-ben is számos tanulmány alvászavarokról és az alvás mintázat sérüléséről ad számot (Arens et al,1998; Gombos et al., 2011). A WSZ alanyok teljesítményét egyéenként elemeztem, és hasonlítottam a tipikusan fejlődő életkori csoportok mintázatahoz. A WSZ alanyok csoportként kezelése helyett alkalmazott egyéni elemzési móddal kikerülhető a nagy egyéni különbségekben rejlő információ elvesztése. A különböző egyéni WSZ teljesítménymintázatok eltérő strukturális és/vagy funkcionális sérülésekre utalhatnak, mely sérülésekre a korábbiakban felmért tipikus fejlődési mintázatoktól való eltérésekből következtethetünk.

A fentieket összefoglalva a értekezés tézisei, illetve az ehhez kapcsolódó publikációk a következő három kérdéskört tárgyalják:

I) *A kontúrintegráció és a perceptuális tanulás tipikus fejlődési mintázata.* Miként függ össze a kontúrintegrációs alapteljesítmény a V1 éréssel és funkcionális működésével? A különböző életkori csoportok feladatban mutatott perceptuális tanulási kapacitása miként tér el?

II) *Az alvás szerepének tisztázása.* Milyen fázisai vannak a perceptuális tanulásnak kontúrintegrációban, és a különböző fázisokban milyen moduláló szerepe van az alvásnak?

III) *A percepciót és a perceptuális tanulást meghatározó faktorok WS-ben.* A WSZ egyéni teljesítmények tipikusan fejlődő populációban mért átlag mintázatokkal történő összehasonlításával milyen lehetséges, az alap kontúrintegrációs illetve perceptuális tanulást meghatározó faktorokra lehet következtetni?

Új tudományos eredmények

I. Tézis: A kontúrintegráció és a perceptuális tanulás tipikus fejlődési trendje

a) A vizsgálat során hat tipikusan fejlődő életkori csoport (n=60, 7-21 év) alapteljesítményét és perceptuális tanulását vizsgáltam a Kontúrintegrációs paradigmával. A vizsgálati személyek öt napon keresztül, a nap azonos időszakában gyakorolták ugyanazt a feladatot, melyben a perceptuális küszöbüket mértük. Ebben a vizsgálatban vizuális perceptuális tanulást egy motoros készségtanulással hasonlítottuk össze. Ahhoz, hogy a feladatok kezdeti szakaszában a feladatok által megkövetelt eltérő kognitív terheket kiküszöböljük, a korcsoportok második napi teljesítményét definiáltuk alapteljesítményként. A korcsoportok tanulási görbáját az öt alaklommal mért perceptuális küszöb jelölte ki, a tanulás elemzésekor az egyes gyakorlási alkalmak közötti küszöb különbségeket vizsgáltuk.

Eredményeink szerint a fejlődés során tapasztalható elsődleges látókérgyi strukturális változások hatással vannak a Kontúrintegrációs feladatban mutatott alapteljesítményre. A tipikusan fejlődő populációban a kontúrintegrációs képesség elnyúló életkori növekedést mutat, és csak 14 éves kor körül éri el a felnőtt szintet. A feladatban minden korcsoport szignifikáns javulást mutatott, különböző életkori csoportok tanulás mintázatát összehasonlítva kitűnik, hogy a fiatalabb életkori csoportok teljesítménye gyorsabban (meredekebb tanulási görbe) és nagyobb mértékben változik a tanulás első szakaszában.

b) A fenti vizsgálat résztvevőinek számát kiterjesztettük, és negyven további kísérleti alany (n=100, 7-23 év) eredményeivel együtt újraelemztük a kontúrintegráció és a perceptuális tanulás fejlődési trendjének pontosabb feltérképezése érdekében. A korcsoportok a következők voltak: 7-8 év, 9-10 év, 11-12 év, 13-14 év, Felnőtt (átlag 21,5 év). Ebben az elemzésben az első nap eredményeit tekintettük alapszintnek, a tanulást az első és az ötödik napi küszöb különbségében fejeztük ki.

Az újabb elemzés megerősítette a korábbi eredményeket, miszerint a kontúrintegrációs képesség csak késő gyerekkorban éri el a felnőtt szintet, a 13-14 éves korcsoport teljesítménye már nem mutatott különbséget a felnőtt csoporthoz képest. A 7-8 és a 9-10 éves korcsoport szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt ért el, mint az összes náluk idősebb csoport. A perceptuális tanulás mértékében a felnőtt csoport szignifikánsan

alacsonyabban teljesített, mint a gyermek korcsoportok, kivétel ez alól a 13-14 éves korcsoport akik nem különböztek a fejlődés mértékében a felnőttektől. A gyermek korcsoportok tanulási mutatóját elemezve nem találtunk szignifikáns különbséget a korcsoportok között, azaz a tanulás mértéke hasonló volt minden gyermek korcsoportban.

II. Tézis: Az alvás szerepe perceptuális tanulás két szakaszában

A vizsgálat során a perceptuális tanulás idő és alvás függő szakaszait kíséreltük meg elkülöníteni. A napközbeni (idő függő) és az éjszakai (idő és alvás függő) offline modulációk disszociálására a következő kísérleti designt alkalmaztuk: a vizsgálati személyek két csoportja két és fél napon keresztül öt alkalommal, reggel és este 8 órakor (12 óránként) gyakorolta a Kontúrintegrációs feladatot. Az egyik csoport reggel (RCS) kezdte az öt alkalmas gyakorlás sorozatot, míg a másik csoport este (ECS). Ennek az elrendezésnek köszönhetően a két csoport ugyanannyiszor és ugyanannyit gyakorolt a kísérlet alatt, ám a második és a negyedik gyakorlási alkalommal különböztek abban, hogy a gyakorlások közt eltelt időben aludtak-e vagy ébren töltötték az időt.

Az eredményeink alapján a kontúrintegrációs feladatban mutatott perceptuális tanulásnak két szakaszát különítettük el. A kezdeti, alvás független szakaszban a teljesítménynövekedéshez nem szükséges a két gyakorlás között alvás: mindkét csoport teljesítménye szignifikánsan javult a második alkalomra, jóllehet az RCS alanyok nem aludtak a két gyakorlási alkalom között. Ebben a kezdeti szakaszban mégis az alvás nem is szükséges feltétele a tanulásnak, teljesítményjavulást fokozó hatása itt is megjelenik: a második alkalomra az ECS (volt alvás a két gyakorlás között) szignifikánsan többet fejlődött, mint az RCS (nincs alvás a két gyakorlás között). A harmadik alkalom után, a tanulás későbbi szakaszában a teljesítményjavulás már alvásfüggőséget mutat: a negyedik alkalommal szignifikáns teljesítménynövekedés csak az ECS csoportnál mérhető, míg a RCS esetében napközben nem javul az alanyok teljesítménye. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a perceptuális tanulás kezdeti szakaszában magasabb kognitív és figyelmi folyamatoknak is szerepe lehet, míg a második szakaszban inkább specifikusan csak az alacsony szintű kortikális változások vezetnek teljesítményjavuláshoz.

III. Tézis: Strukturális vs plaszticitást befolyásoló tényezők disszociációja a perceptuális tanulási paradigmában

A vizsgálatban 19 WSZ alany vett részt, széles (7-30 év) életkori spektrumból, valamint 100 tipikusan fejlődő (TF) személy (7-23 év). Minden alany ugyanazt a Kontúrintegrációs feladatot, ugyanabban az elrendezésben, öt napon keresztül gyakorolta. Az alanyok két mutatóját elemeztük: az alapteljesítményt (első nap) illetve a tanulási teljesítményt (az ötödik napra mutatott fejlődés mértéke). Az eredmények minél hatékonyabb összehasonlítása érdekében minden alany eredményét normalizáltuk (z-érték), valamint a tanulási mutatókon korrekciót is végrehajtottunk. A korrekció a TF és WS alanyok eredményeinek valid összehasonlítása érdekében volt szükséges. A TF populációban az alapteljesítmény összefüggést mutat a tanulás mértékével, azaz alacsonyabb alapteljesítmény nagyobb tanulási mutatóval jár együtt. Ezt a mutatót korrigálni kellett, hogy a WSZ alanyok alacsony alapteljesítménye ne vezessen tanulási képességeikkel kapcsolatos hibás következtetésre.

A WSZ alanyok teljesítmény mintázata az elvártaknak megfelelően nagy heterogenitást mutatott. Négy mintázat volt megfigyelhető: (1) az alany mindkét mutató tekintetében a normál övezetbe (vagy akár fölé) esik; (2) az alany az alapteljesítményt tekintve a normál övezetbe esik, míg a tanulási mutató a normál övezet alá esik; (3) az alany alapteljesítménye esik a normál övezet alá, míg a tanulási mutató normál övezetben van; (4) mind az alapteljesítmény, mind a tanulási mutató normál övezet alatt van. A (2) és (3) estek különösen érdekesek, mivel ezek a mutató mintázatok az alapteljesítményt és a tanulást meghatározó folyamatok potenciális disszociációjára engednek következtetni. Alacsony alapteljesítmény feltételezhetően elsődleges látókérgyi strukturális, funkcionális sérülést jelezhet, mivel feltételezhetően az elsődleges látókérgyi orientáció szelektív sejtek horizontális kapcsolatai játszanak szerepet a kontúr vs zaj megkülönböztetésben (ezen kapcsolatok strukturális és funkcionális éretlensége gyermekkorban alacsonyabb alapteljesítményhez vezet, lásd fenn I. tézis). A sérült tanulási teljesítmény háttérében számos különböző faktor állhat. Egyrészt a tanulást is meghatározó dendrit növekedésért és szinaptikus transzmisszió szabályozásért felelős gének (pl. Linkk1, Stx1, Cyln2) potenciális hiányát, másrészt a WSZ-ben gyakorta sérült alvás mintázatot is feltételezhetjük (Kontúrintegrációban a tanulás alvásfüggő lásd fenn II. tézis) a tanulási kapacitás csökkenés háttérében.

Összegzés és kitekintés

A munkám során perceptuális tanulást meghatározó kérgi strukturális és funkcionális faktorokat vizsgáltam Kontúrintegrációs feladatban. A kontúrintegrációs feladat optimális eszköz ezen vizsgálatokra, mivel mechanizmusai és neurális háttere jól feltérképezett. A 7-23 éves nagy alanszámú (n=100) tipikusan fejlődő populációkkal végzett kísérletek eredményei alapján felrajzoltuk a kontúrintegrációs és perceptuális tanulás fejlődési trendjét: (i) a korábbi munkák eredményeit megerősítve a kontúrintegráció hosszan elnyúló fejlődését találtuk, mely a késő gyerekkorig tart, valamint (ii) bár a tanulás minden életkori csoportban jelen volt, a fiatalabb életkori csoportok nagyobb mértékű fejlődést mutattak. További vizsgálatokban a kontúrintegrációs feladatban mutatott perceptuális tanulás két szakaszát azonosítottuk: egy korai szakaszt, amelyben az alvás nem elengedhetetlen feltétele a fejlődésnek, valamint egy későbbi szakaszt, ahol a teljesítmény növekedéshez szükséges az alvás

A Kontúrinegrációs feladat (a benne mutatott teljesítményt tipikusan fejlődő populációban meghatározó faktorok feltérképezése után) alkalmazható atipikus populációba tartozó személyek egyéni teljesítményének vizsgálatára. Annak alapján, hogy miként tér el a Williams szindrómával élő személyek egyéni teljesítmény mintázata a normál alapteljesítménytől és tanulási kapacitástól, feltételezéseket fogalmazhattunk meg a sérült funkciók hátterében álló folyamatokat illetően.

A munka folytatásaként ezen feltételezések igazolására teszünk kísérletet viselkedéses, poliszomnográfias és genetikai vizsgálatok sorozatával. Előzetes eredményeink (Gombos et al., 2010), melyekben az alvás EEG adatainkat vetettük össze a tanulási eredményekkel arra engednek következtetni, hogy azok a WS személyek, akik magasabb tanulási kapacitást mutattak (szemben a nem tanulók vagy csak keveset fejlődők csoportjával) megnövekedett bal féltekei Béta aktivitással voltak jellemezhetőek.

A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények

I. Tézis

1. Gervan, P., Berencsi, A., Madarasz, T., Kovacs, I. (2010). Development and plasticity of primary visual and motor function in humans. *Learning & Perception*, Supplement 1, p. 25.
2. Gervan, P., Berencsi, A. & Kovacs, I. (2011). Vision First? The Development of Primary Visual Cortical Networks Is More Rapid Than the Development of Primary Motor Networks in Humans. *PLoS One*, 6(9), 25572, 1-9.
DOI:10.1371/journal.pone.0025572
3. Gervan, P., Gombos, F. & Kovacs, I. (2012). Perceptual Learning in Williams Syndrome: Looking Beyond Averages. *PLoS One*, 7(7), 40282, 1-8.
DOI:10.1371/journal.pone.0040282

II. Tézis

4. Gervan, P. & Kovacs, I. (2007). Sleep dependent learning in contour integration. *Journal of Vision*, 7(9), p. 48a., Paper 48.
5. Gervan, P. & Kovacs, I. (2010). Two phases of offline learning in contour integration. *Journal of Vision*, 10(6), 24, 1-7.
DOI: 10.1167/10.6.24

III. Tézis

6. Gervan, P. & Kovacs, I. (2009). Dissociating structural abnormalities and epigenetic factors in WS individuals. In: *Wiring the Brain: From Genetic to Neuronal Networks*. Adare, Ireland, p. 46., Paper P1.26.
7. Gervan, P., Gombos, F. & Kovacs, I. (2012). Perceptual Learning in Williams Syndrome: Looking Beyond Averages. *PLoS One*, 7(7), 40282, 1-8.
DOI:10.1371/journal.pone.0040282

Felhasznált irodalom

- Adab, H.V. & Vogels, R. (2011). Practising coarse orientation discrimination improves orientation signals in macaque cortical area V4. *Current Biology*, 21, 1661–1666.
- Ahissar, M., & Hochstein, S. (2004). The reverse hierarchy theory of visual perceptual learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 457-464.
- Altmann, C.F., Bulthoff, H.H., Kourtzi, Z. (2003). Perceptual organization of local elements into global shapes in the human visual cortex. *Current Biology*, 13, 342-349.
- Arens, R., Wright, B., Elliott, J., Zhao, H., Wang, P. P., Brown, L. W., Namey, T., & Kaplan, P. (1998). Periodic limb movement in sleep in children with Williams syndrome. *Journal of Pediatrics*, 133, 670-674.
- Botta, A. N., Mari, A., Novelli, A., Sabani, M., Korenberg, J., Osborne, L. R., Digilio, M. C., Giannotti, A., & Dallapiccola, B. (1999). Detection of an atypical 7q11.23 deletion in Williams syndrome patients which does not include the STX1A and FZD3 genes. *Journal of Medical Genetics*, 36, 478-480.
- Burkhalter, A., Bernardo, K. L., & Charles, V. (1993). Development of local circuits in human visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 13, 1916–1931.
- Chiang, M.C., Reiss, A.L., Lee, A.D., Bellugi, U., Galaburda, A.M., et al. (2007). 3D pattern of brain abnormalities in Williams syndrome visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage*, 36, 1096-109.
- Chugani, H.T. (1998). A Critical Period of Brain Development: Studies of Cerebral Glucose Utilization with PET. *Preventive Medicine*, 27(2), 184–188.
- Gilbert, C. D. (1994). Early perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91 (4), 1195-1197.
- Gombos, F., Gervan, P., Bodizs, R., Kovacs, I. (2010). Sleep macrostructure, NREM sleep EEG spectra and their correlations with perceptual learning in WS. *Learning & Perception, Supplement 1*, 26.
- Gombos, F., Bódizs, R., & Kovács, I. (2011). Atypical sleep architecture and altered EEG spectra in Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55, 255-262.
- Huttenlocher, P. R. (1984). Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *American Journal of Mental Deficiency*, 88 (5), 488-96.
- Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030–8.
- Karni, A., & Sagi, D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88, 4966–4970.
- Karni, A., & Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365 (6443), 250-252.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265 (5172), 679-682.
- Kinoshita, M., Gilbert, C.D., Das, A. (2009). Optical imaging of contextual interactions in V1 of the behaving monkey. *Journal of Neurophysiology*, 102(3), 1930-44.

- Kourtzi, Z., Tolias, 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.
- Kovács, I., & Julesz, B. (1993). A closed curve is much more than an incomplete one: effect of closure in figure-ground segmentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 90, 7495-7497.
- Kovács, I. & Julesz, B. (1994). Perceptual sensitivity maps within globally defined visual shapes. *Nature*, 370, 644-646.
- Kovács, I., Kozma, P., Fehér, Á., & Benedek, G. (1999). Late maturation of visual spatial integration in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 96, 12204-12209.
- Li, W., Piech, V., & Gilbert, C. D. (2006). Contour saliency in primary visual cortex. *Neuron* , 50, 951-962.
- Matarazzo, L., Franko, E., Maquet, P., & Vogels, R. (2008). Offline processing of memories induced by perceptual visual learning during subsequent wakefulness and sleep: A behavioral study. *Journal of Vision*, 8, 1–9.
- Mathes, B. & Fahle, M. (2007). Closure facilitates contour integration. *Vision Research*, 47, 818827.
- Meyer-Lindenberg, A., Mervis, C. B., & Berman, K. F. (2006). Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* , 7(5), 380-393.
- Nakayama, T., Matsuoka, R., Kimura, M., Hirota, H., Mikoshiba, K., Shimizu, Y., Shimizu, N., & Akagawa, K. (1998). Hemizygous deletion of the HPC-1/syntaxin 1A gene (STX1A) in patients with Williams syndrome. *Cytogenetics and Cell Genetics* , 82, 49-51.
- Petrov, A., Doshier, B., & Lu, Z.-L. (2005). The Dynamics of Perceptual Learning: An Incremental Reweighting Model. *Psychological Review*, 112(4), 715-743.
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000b). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature Neuroscience* , 3(12), 1237-1238.
- Tassabehji, M., Metcalfe, K., Karmiloff-Smith, A., Carette, M. J., Grant, J., Dennis, N., Reardon, W., Splitt, M., Read, A. P., & Donnai, D. (1999). Williams syndrome: Use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes. *American Journal of Human Genetics* , 64, 118-125.