

现代视觉神经科学注释之旅

Stuart Trenholm¹ , Arjun Krishnaswamy²

¹ 麦吉尔大学蒙特利尔神经学研究所, 魁北克蒙特利尔 H3A 2B4, 加拿大

² 麦吉尔大学生理学系, 魁北克蒙特利尔 H3G 0B1 加拿大

摘要

显微镜、遗传学、生理学和数据处理方面的最新进展扩大了视觉神经科学的发现范围, 加快了发现的步伐。然而, 科学发现的速度和发表文章的数量不断增加, 对受训人员和资深科学家都提出了一个严重的问题: 随着时间的流逝, 进步的迷雾越来越浓, 人们很容易忽视早期的重要进展。作为纪念 SfN 诞生 50 周年的《神经科学杂志》特刊的一部分, 我们在这里提供了一份斯蒂芬·库夫勒的经典阅读清单, 希望通过回顾视觉神经科学领域的亮点, 我们可以更好地定义知识中剩余的空白, 从而指导未来的工作。我们也希望这篇文章可以作为一种资源, 帮助那些刚进入该领域的人找到自己的方向。

介绍

从一系列精心挑选的文章中, 我们获得的不仅仅是观点: 我们生动地看到了进步是如何产生的。决定性的实验不仅创造了新知识, 而且通过创造新的、更高标准的可接受的证据, 它们还极大地推动了一个领域的发展。这反过来迫使工作人员进行更清晰的思考和实验。衡量这些研究是否成功的一个标准是, 它们使我们能够更精确地定义无知的领域, 这应该有助于寻找新的实验解决方案。

——斯蒂芬·库夫勒《老好人》

2019 年 11 月 5 日; 录用日期: 2019 年 12 月 3 日。

这项研究由加拿大研究主席计划和阿尔弗雷德·P·斯隆基金会对 S.T. 和 A.K. 的资助。我们感谢下列所有的贡献者, 他们为我们提供了名单: Alessandra Angelucci, Gautam Awatramani, Vijay Balasubramanian, Marlene Berhmann, David Berson, Tobias Bonhoeffer, Richard Born, John Dowling, Marla Feller, William Guido, Nancy Kanwisher, John Maunsell, Markus Meister, Anthony Movshon, Fred Rieke, Massimo Scanziani, Joshua Sanes, Michael Shadlen, Carla Shatz, Murray Sherman, Joshua Trachtenberg, Doris Tsao, 和莱斯利 Ungerleider。我们也感谢 Arjun Bharioke, Richard Born, Erik Cook, John Dowling, Markus Meister, Christopher Pack, Edward Ruthazer 和 Leslie Ungerleider 对手稿的讨论和评论。我们感谢 Keila Garcia 提供了图 1 中的图例的翻译。

作者声明没有竞争性的经济利益。

来信请寄至 Stuart Trenholm stuart.trenholm@mcgill.ca 或 Arjun Krishnaswamy arjun.krishnaswamy@mcgill.ca。

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1061-19.2019>

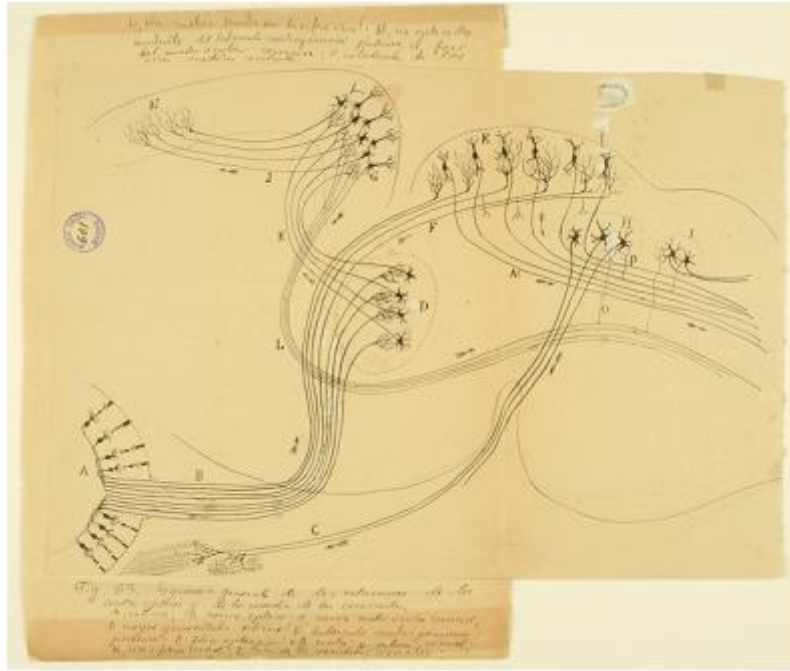


图 1: 早期哺乳动物的视觉系统, 从视网膜到皮层。为简洁起见, 在传说中, 我们只指出与当前文章有关的数字的特征。拉蒙·y·卡哈尔从啮齿动物身上画的一幅画, 显示视网膜回路(A), 视网膜投影(B)到外侧曲状核(D)和上丘(E)。丘脑神经元投射(K)到视觉皮层(G), 然后视觉皮层投射到更高的皮层区域(N)。由西班牙国家研究委员会(CSIC) Cajal 遗产 Cajal 研究所提供, 西班牙马德里。

作为研究者, 我们应该研究哪些问题? 在完全缺乏知识的情况下, 提出几乎任何问题都能得到富有成效的答案。然而, 在信息饱和的时代, 要获得关于给定主题的足够知识, 以便能够退后一步, 确定尚未解决的关键问题, 变得越来越困难。大约 200 年前, 博学的托马斯·杨(Thomas Young)被称为“最后一个无所不知的人”, 但他可能会记住与某一学科相关的每一个事实和实验, 并利用这些知识构建新的理论和测试。如今, 要想实现这样的壮举, 难度要大得多。尽管如此, 通过仔细地记录某一特定领域的变革性工作, 我们可以更清楚地确定剩余的未知因素。在这里, 我们通过编辑视觉神经科学领域 25 篇最重要的文章的社区共识列表, 努力实现这一目标, 重点关注视觉知觉的神经元和回路(图 1; 参见材料与方法)。下面将这 25 篇文章分成专题部分。对于每个部分, 我们指出了前 25 个列表中所描述的特定文章, 提供了历史背景, 突出了发现, 考虑了对该领域的影响, 并概述了剩余的问题。

视觉阈值和单光子响应

Hecht 等人(1942)能量、量子和视觉

Baylor 等人(1979)视网膜棒对单光子的反应

19 世纪 70 年代中期, 弗朗茨·波尔在青蛙的视网膜中发现了一种物质, 当暴

露在光下时，这种物质会褪色，他将其称为可视紫色。他发现的是视紫红质(Hubbard, 1976)。到 20 世纪中期，杆状细胞构成夜间视觉，锥状细胞构成白天视觉的观点已被证实，但每个细胞是如何将光子转化为电化学信号的还不清楚。塞利格·赫克特(Selig Hecht)和他的同事在一项聪明而具有开创性的研究中解决了感光器敏感性的问题(赫克特等人, 1942 年)。他们将不同亮度的光射入坐在完全黑暗中的受试者的眼睛，并测量其检测性能。通过仔细计算刺激强度以及反射和吸收损失，他们有了一个令人难以置信的发现:当一个视觉刺激仅由五个光子组成时，它就可以被探测到。值得注意的是，由于他们的视觉刺激覆盖了 500 个棒的区域，任何一个棒几乎不可能吸收一个以上的光子。然而，光子引起的信号的振幅和动力学看起来像什么，它有多大的可能发生一个光子响应?答案要等到膜片钳技术的发展，Denis Baylor 和他的同事将膜片钳技术应用于记录棒光电流(Baylor 等人, 1979 年)。通过在蟾蜍视网膜上用吸力电极记录杆状细胞外段，同时闪烁一个非常昏暗的光点，他们测量出表现出二元振幅的反应，他们定义为成功和失败，成功代表 Hecht 等人预测的单光子反应，1942 年。许多实验室都在努力确定这种精细的光敏性背后的分子机制，包括乔治·瓦尔德(George Wald)和吕伯特·斯特莱尔(Lubert Stryer, 1968;路博,1987;道林,1997)。最近，人们已经清楚地认识到，许多视网膜营养不良的基础是光转导机制的功能障碍(Ferrari 等人, 2011 年)。用基因疗法和基因组编辑工具纠正这些突变提供了一种令人兴奋的途径，可以中断或逆转许多盲症(Hohman, 2017;Russell 等人, 2017)。

Center-surround 接受字段

哺乳动物视网膜的放电模式和功能组织

Barlow(1953)青蛙视网膜的总和和抑制

Adrian 和 Matthews(1927)在 20 世纪 20 年代中期记录了视神经的第一次光反应，Hartline(1938)继续描述接受域，以及 on、OFF 和 on-OFF 反应。Hartline(1938)发现，许多神经节细胞的感受野大到足以与相邻细胞的感受野重叠，这种安排可能会使聚焦在视网膜上的图像变得模糊。新技术使得 Stephen Kuffler 和 Horace Barlow 能够以比早期研究更高的精度来解决这个问题。Kuffler 和 s.a Talbot 开发了一种检眼镜，可以将不同大小的光点聚焦在被麻醉的猫视网膜表面的不同部位(Talbot 和 Kuffler, 1952)。Kuffler 发现视网膜神经节细胞有一个中枢区域可以刺激神经元，还有一个周围区域可以对抗中枢(Kuffler, 1953)。Barlow(在 Adrian 的实验室工作)也做了类似的实验，他制造了一个定制的刺激器，能够独立控制光点的光强度和背景。他发现背景光照拮抗中枢反应(Barlow, 1953)。两项研究均表明，中心和环绕具有相似的刺激选择性:ONcenter 细胞可被大亮点抑制;偏离中心的神经元则相反。因此，包含神经节细胞接受场中心的高对比度边缘也包含了它的邻居周围，从而增强了人群对传入图像的反应。这些发现将启发和启发我们列表中的许多文章，中央环绕的接受域仍然是视网膜如何编码视觉场景的教科书范例。

线性和非线性响应

Enroth-Cugell 和 Robson(1966)猫视网膜神经节细胞的对比敏感度

到 20 世纪 60 年代中期,神经节细胞对放置在视网膜上任意位置的光点的反应就可以以合理的准确性被预测出来。Robert Rodieck 曾将接收域建模为两条高斯曲线的和:一条正的、窄的、振幅大的曲线为中心,一条负的、宽的、振幅小的曲线为环绕(Rodieck, 1965;罗迪克和斯通, 1965 年)。在接收区域上的一个给定位置上的光点因此产生了基于这两条曲线之和的响应。当不同的视觉刺激同时激活感受野的不同部分时,同一模型能预测反应吗?在 RCA 的电视机工作中, Otto Schade 产生了不同空间频率和对比度的正弦信号,并开始使用这些刺激来测试人类的视觉感知(Schade, 1956)。他的心理物理结果可以用视网膜神经节细胞感受野结构来解释吗?Enroth-Cugell 和 Robson 决定测试神经节细胞对 Schade 刺激的反应是否可以通过 Rodieck 的感受场模型来预测(Enroth-Cugell 和 Robson, 1966)。例如,半暗半亮的神经节细胞感受野会不会导致没有反应?令人惊讶的是,Enroth-Cugell 和 Robson 发现只有神经节细胞的一个子集(称为 X 细胞)遵循这一预测。相反,许多神经元(被称为 Y 细胞)的行为出人意料:当适应于一个恒定的灰色背景,然后用接收域上从黑到白的正弦光栅刺激时,Y 细胞对刺激的出现和消失都有强烈的反应。接下来,他们检测了不同空间频率和对比的正弦信号通过 X 和 Y 细胞的感受野时的反应。Enroth-Cugell 和 Robson 得出的结论是,Y 细胞对其接受域的亮度信号的线性和没有反应。相反,这些神经元从接收域的亚单元非线性相加,这样,接收域的一部分的 ON 输入和另一部分的接收域的 OFF 输入不会简单地相互抵消。未来的工作将表明,这些不同类型的细胞似乎会在大脑中形成独立但平行的视觉流(Shapley 和 Hochstein, 1975;Sherman 等人,1976 年),尽管 X 细胞和 y 细胞的定义与越来越多的功能性视网膜神经节细胞类型之间的关系尚不清楚(Baden 等人,2016 年)。与此同时,该领域越来越多地转向研究自然主义场景产生的反应(Felsen 和 Dan, 2005)。虽然对于这种刺激揭示编码原理的能力存在争议(Rust 和 Movshon, 2005),但人们越来越有兴趣开发算法,赋予机器以我们的视觉系统在解释自然场景时所拥有的令人印象深刻的能力(Cox 和 Dean, 2014;哈萨比斯等人,2017)。

功能的探测器

莱特文等人(1959)青蛙的眼睛告诉青蛙的大脑

O lveczky 等人(2003)视网膜中物体和背景运动的分离

对 Jerome Lettvin 来说,中环绕模型的预测感觉不完整(Lettvin, 1999):视觉刺激的属性不仅包括它的亮度和大小,还包括它的形状、曲率、对比度和运动等特征。视网膜神经节细胞能编码这些额外的特征吗?Lettvin 和他的同事假设,没有观察到如此多样的神经节细胞反应的一个原因可能与有偏见的采样有关。他们注意到,大多数记录来自带有髓鞘轴突的大型神经节细胞,而无髓鞘轴突的记录数量更多,更难定位(Lettvin et al., 1959, 1960;Lettvin 的,1999)。因此,他们开发了

一种方法，在向青蛙展示斑点、苍蝇、几何物体和若隐若现的图形的同时，从这些无髓鞘纤维中记录数据。他们的直觉将被证明是正确的——他们发现了至少五种不同的神经节细胞反应，每种反应都针对视觉场景的特定方面(Lettvin et al., 1959)。有趣的是，虽然他们的文章会被大量引用，但这一研究(视网膜特征探测器)很快就会从主流研究中淡出几十年。慢慢地，越来越多的解剖学证据将开始揭示视网膜细胞类型的惊人多样性(Masland, 2001, 2012)，这与视网膜作为一个主要通过线性和非线性中心环绕过滤器调节亮度和清晰度的系统的观点是不一致的。在这种不断增长的细胞类型森林中寻找功能，重新唤醒了特征检测器的研究。来自 O Ivezky 和同事的一个引人注目的例子描述了一个神经节细胞，它显示出从背景运动中区分物体的显著能力(O Ivezky 等人, 2003 年)。他们在视网膜上展示了两个相互叠加的光栅:物体光栅是一个小的圆形斑块;背景光栅填充了刺激区域的剩余部分。通过以不同程度的一致性移动物体和背景光栅，他们发现神经节细胞对不同于背景运动的物体运动有选择性地做出反应。从这项研究开始到现在，视网膜神经节细胞的种类已经扩展到 45 种，每一种细胞都具有独特的触发特征、分子特性、形态，通常还有中央投射。大脑是如何利用这些较低水平的视网膜特征的，目前还不清楚。

取向选择性

Hubel 和 Wiesel(1959)猫纹状皮层单个神经元的接受场

Hubel 和 Wiesel(1962)猫视觉皮层的接受域、双眼交互和功能结构

19 世纪，基于临床和实验损伤研究，视觉皮层被定位(Gross, 1998;手指,2001)。到 20 世纪中叶，人们还不清楚大脑皮层是如何在单个神经元水平上处理视觉刺激的。视觉特征探测器皮层的故事开始于 1959 年 9 月,当大卫休博尔(休博尔, 1959)发表的第一个例子假定 direction-selective 在视觉皮层神经元(non-head-fixed 猫,来回运动的细胞响应他的手臂,不!)。然而，Torsten Wiesel 随后对头部固定的麻醉猫进行的两项研究改变了视觉神经科学的研究进程(Hubel and Wiesel, 1959, 1962)。在这里，他们展示了初级视觉皮层中方向性和方向性选择反应的存在，描述了简单和复杂的细胞，表征了方向性柱，并提出了方向性选择的模型。这些线探测器为大脑编码视觉世界的策略提供了早期线索。富有诗意的是，他们的开创性发现甚至有一个传奇的轶事:突然，就在我们把一个玻片插入检眼镜时，细胞似乎活了过来，开始像机关枪一样发射脉冲。过了一段时间才发现，放电与细胞对玻片边缘投射出的移动阴影做出反应的小不透明点无关(Hubel and Wiesel, 2005)。后续的工作将揭示定向柱被安排成风车图案，将 Hubel 和 Wiesel 的原始发现变成了现代艺术(Blasdel 和 Salama, 1986;Bonhoeffer 和 Grinvald, 1991)。此外,他们的模式取向选择性在 V1 皮质神经元接收输入从几个 center-surround 外侧膝状体核(LGN)神经元的接受字段是抵消沿着一个特定的轴将验证的至少一个皮质的方式生成方向选择性(查普曼 et al ., 1991;里德和阿隆索, 1995 年;Ferster 等人, 1996)。在未来几年,研究将需要调和 V1 的观点主要是定位过滤器的集合,

与最近的发现表明 V1 还可以编码一个各种各样的其他功能,比如学习(汗 et al ., 2018),主观空间位置(萨利姆 et al ., 2018),运动(Niell Stryker, 2010),奖励时机(S huler 和 Bear, 2006)和预测(Keller 等人, 2012;Gavornik 和 Bear, 2014 年)——尽管值得注意的是,迄今为止,这些额外的发现大多只在啮齿类动物中被描述过,尚未在灵长类动物模型中被复制。

视网膜的方向选择性

Barlow and Levick(1965)兔视网膜定向选择单位的机制

继 Hubel 和 Wiesel 在皮质方面的工作之后,定向选择性反应很快在两种兔的视网膜神经节细胞中被重新描述(Barlow 和 Hill, 1963;Barlow 等人, 1964 年)和鸽子(Maturana 和 Frenk, 1963 年)。Barlow 和 Levick 随后的一篇文章介绍了改进的实验、分析和建模(Barlow 和 Levick, 1965)。它以令人印象深刻的清晰描述了方向选择性(DS)是在接受场的小亚单元上计算的,并概述了 DS 机制如何通过呈现时间偏移成对静态刺激而被骗为信号运动。他们提出,方向选择性的产生是由于在零方向运动时的抑制作用,而不是首选方向运动。要验证这一模型并识别计算背后的电路需要多年的研究:识别视网膜中的胆碱能细胞(Masland 和 Mills, 1979);将胆碱能细胞描述为星形暴射细胞(Famiglietti, 1983);发现星暴无头星形细胞在本质上产生定向信号(Euler 等人, 2002);星形爆无核细胞与 DS 神经节细胞不对称连接并提供零方向抑制(Fried et al., 2002;Briggman 等人, 2011)。然后 DS 神经节细胞被分成不同的口味(Oyster and Barlow, 1967;Kim 等人, 2008)。虽然 ON- DS 细胞控制视野稳定反射(Oyster et al., 1972),但 ON- off - DS 细胞在行为中的作用尚不清楚。此外,虽然这一领域的大多数研究都是在兔子或老鼠身上进行的,但在非人、灵长类动物或人类视网膜中存在多大程度的 DS 神经节细胞尚不清楚。

不同的视网膜细胞类型,组织和反应

Werblin 和 Dowling(1969)泥鳅视网膜的组织,斑点 *Necturus maculosus*。2 细胞内记录

Slaughter and Miller(1981) 2-氨基-4-phosphonobutyric acid:一种新的视网膜研究药理学工具

Wa ssle 等人(1981)猫视网膜神经节细胞的树突状区域

Berson 等人(2002)设定生物钟的视网膜神经节细胞的光转导作用

20 世纪 60 年代,在约翰·霍普金斯大学接受了约翰·道林的演讲后,一位电气工程师出身的研究生来到道林的办公室,询问有关视网膜理论模型的建立问题。道林告诉学生弗兰克·Werblin,人们对视网膜神经元的电反应了解太少,无法生成这样的模型(道林, 2018 年)。相反,他们将继续系统地描述所有五种主要的视网膜神经元类(光感受器、水平细胞、双极细胞、无针细胞、神经节细胞)的光反应,找到双极细胞中中心周围反应的证据,勾画出无针细胞反应的多样性,并提

供了在双极细胞中产生 ON 和 OFF 信号的第一个证据(Werblin 和 Dowling, 1969)。平行的 ON 和 OFF 视通道是如何产生的一直是个谜,直到 ON 视网膜系统的药物激动剂(称为 L-AP4 或 APB)的发现(Slaughter and Miller, 1981)。这些发现将使一些额外的进展:mGluR6 谷氨酸受体介导 ON 双极细胞反应的发现(Masu 等人, 1995 年);复杂神经节细胞反应的解构为不同的 ON 和 OFF 输入组合(Roska 和 Werblin, 2001);以及对为什么存在平行 ON 和 OFF 视觉通道的研究(Schiller et al., 1986)。对视网膜垂直信号通路(光感受器双极细胞神经节细胞)的了解越来越多,揭示了我们对这些垂直元素如何在视网膜上横向重复,覆盖整个视野的无知。染色填充和组织成像的进展表明,特定类型的神经节细胞在视网膜上有显著的回路图案重复,这涉及到它们的树突树突之间的平铺相互作用和它们躯体的规则间距形成马赛克(Wassle et al., 1981)。最后,随着视网膜的多样性、连通性和并行处理能力逐渐成为焦点,新的发现阻碍了我们对光反应是如何产生的理解。这个故事始于 20 世纪 20 年代,当时克莱德·基勒(Clyde Keeler)描述了光诱发的瞳孔反射在失明的老鼠身上的维持(Keeler, 1927),但它花了几十年的时间,直到从视交叉上核逆行追踪实验确定第三个视网膜感光器:本质光敏视网膜神经节细胞(Berson et al., 2002),表达黑视蛋白(Hattar et al., 2002)。虽然这些细胞对许多反射性和潜意识形式的视觉很重要,但来自这些神经节细胞的信号似乎也会到达视觉皮层(Dacey et al., 2005)。最近,电生理学、功能成像和遗传学的进展使研究人员开始接近获得每种视网膜细胞类型对不同视觉刺激的光反应的详细特征(Baden et al., 2016),有可能把一个全面的理论模型的视网膜功能掌握。

眼睛和大脑之间的联系

Reid 和 Alonso(1995)丘脑到视觉皮层的特定单突触连接

虽然一些早期的研究表明 LGN 的作用主要是简单地将视网膜信号传递给视觉皮层(Hubel and Wiesel, 1962),但随后的工作表明它远不止是一个简单的传递。(谢尔曼和科赫, 1986;谢尔曼和吉列利, 1996 年, 2014 年;谢尔曼,2006)。首先,单个 LGN 中继细胞接收来自多个视网膜神经节细胞的汇聚输入(Cleland 等, 1971;Chen 和 Regehr, 2000)。其次,中继细胞可以在紧张和破裂模式之间切换(Steriade 和 Llinas, 1988;Guido 和 Weyand, 1995),并且对视网膜输入的精确时间高度敏感,这使得它们非常适合过滤发送到皮层的视觉信息(Usrey 等人, 1998)。第三,中继细胞不仅从视网膜接收输入并向 V1 发送输出,而且还接收来自不同区域的大量反馈(Erisir et al., 1997)。第四,来自多个中继细胞的轴突可以在 V1 中以惊人的特异性汇聚到单个突触后神经元上,在突触后靶区产生新的特征选择性反应。Reid 和 Alonso(1995)是最后一种性质的一个精妙例子。他们在丘脑和皮层中做了大量的配对记录,并利用这两个区域中成对神经元之间的相对尖峰时间来识别假定的单突触连接的对,他们能够证明,V1 神经元的定向选择性感受场可能是由特定排列的丘脑神经元与中央环绕的感受场融合而产生的,这为 Hubel 和 Wiesel(1962)的模型提供了实验验证。最近的研究表明,特定的丘脑输入

汇聚到单个 V1 神经元上的类似精确度，似乎是老鼠视觉皮层中发现的某些形式的方向选择性的基础(Lien 和 Scanziani, 2018)。然而，仍不清楚的是，不同类型的视网膜细胞汇聚输入的结果，是否在 LGN 本身产生了新的视觉特征探测器。此外，LGN 利用其大量反馈过滤发送到皮层的视觉信号的方式尚不清楚，尽管一些研究表明这种过滤的效果可能是强大的(Wimmer 等人，2015)。

连接视觉系统

Wiesel 和 Hubel(1963)一只眼视力丧失的小猫纹状皮层的单细胞反应

Meister 等人(1991)发育中的哺乳动物视网膜神经节细胞中的动作电位的同步爆发

早期关于长期视力丧失后视力恢复的证据表明，神经元活动可能在视觉系统发展中发挥重要作用(Hebb, 1949)。事实上，后来在发育中的动物身上进行的单眼剥夺研究也支持了这一观点(Riesen et al., 1953)。这种现象的细胞基础仍然是一个谜，但 Wiesel 和 Hubel(1963)对早期单眼剥夺对 V1 反应的影响的研究将会澄清。在这里，他们发现出生后的单眼剥夺导致皮层神经元对被剥夺的眼睛输入失去反应。当在生活后期进行剥夺时，这一缺陷不会出现，表明这是视觉发展的早期关键时期，随后的研究将利用这一时期为斜视儿童制定临床干预措施(Hensch 和 Quinlan, 2018 年)。接下来，在青蛙身上进行了一项有趣的研究，其中第三只眼睛在发育过程中被异位植入，结果显示异位眼睛显示出一个隔离的投影区，从而显示出大脑中特定于眼睛的隔离的鲁棒性(Constantine-Paton 和 Law, 1978)。后来，有研究表明，河豚毒素在睁眼前抑制视网膜活动，导致视网膜-丘脑投影的特异性分离改变，这表明睁眼前的自发活动对视觉回路的发展也很重要(Shatz 和 Stryker, 1988; Sretavan 等人，1988)。新生视网膜神经节细胞之间的相关活动很快被描述(Maffei 和 Galli-Resta, 1990)，但这种看似随机的活动模式如何影响眼睛睁开时 LGN 和 V1 中特定眼轴突投射模式的安排尚不清楚。它将采用一种从神经元中记录的新方法，一种多电极阵列，来揭示正在发育的视网膜的美丽信号。在斯坦福大学的工作中，Markus Meister 和他的同事发现了在发育中的视网膜上传播的波状活动模式(Meister 等人，1991 年)。这一发现提供了一种潜在的方法，让大脑通过相关的放电模式(即，空间位置可以通过动作电位的时间序列绘制出来;McLaughlin 等人，2003 年;Ackman 等人，2012)。随后的研究将这个问题复杂化，表明眼优势柱出现的时间比之前所认为的要早，并且在一定程度上尽管早期双眼摘除也能形成(Crowley 和 Katz, 1999, 2000)。因此，先天和后天以复杂的方式相互作用，改善了视觉系统的发展。然而，许多帮助建立这种早期连接的分子因素仍然存在。

在视觉系统中编码

Barlow(1961)感官信息转换的可能原理

Barlow(1972)单单位与感觉:知觉心理学的神经元学说

Olshausen and Field(1996)通过学习自然图像的稀疏编码, 出现了单细胞接受场特性

大脑是如何产生视力的?对于视觉系统来说, 这些类型的问题在 20 世纪 60 年代早期被问及的频率越来越高, 因为人们越来越一致认为视网膜信息编码行为相关的触发特征(Kuffler, 1953;巴洛,1953;Lettvin 等人, 1959)。然而, 在现实世界中, 视觉输入不断地用触发和非触发特征的时变组合轰击整个视网膜表面, 导致视网膜输出给大脑带来了一个难以解释的问题。大脑是如何根据行为的重要性来区分这些多样的视网膜信号的呢?1961 年, Horace Barlow 借用信息论的观点, 提出了一个早期且有影响力的框架来解决这一问题(Barlow, 1961;参见 Attneave, 1954)。Barlow 把视觉系统想象成一个会计, 尽可能少的纤维(比如视神经纤维)上分配出少量的尖刺来编码刺激。在这个前提下, 他阐述了一个场景, 一对输入神经元 a 和 B 最常见的放电模式应该使一对输出神经元 X 和 Y 沉默, 而最不常见的输入放电模式应该驱动两个输出细胞。因此, X 和 Y 的激活模式是刺激物稀缺性的排序, 理论上简化了大脑通过输入刺激物来寻找最相关(即最不冗余)行为的搜索。这样的转换, 他称之为密码, 可以预测视觉系统应该已经进化出了从自然界中提取信息统计信息的过滤器。这将影响有效编码的理论, 并激发对视觉场景的自然统计以及视觉系统如何对其编码的研究(Atick 和 Redlich, 1992)。接下来, Barlow(1972)在他 1972 年的文章中整合了从颞下皮层(IT)单元记录中获得的见解, 在他早期的高效编码书的基础上, 将大脑构建为一个信息的层级减少器, 在这个层级中, 稀疏性在每个层次上都增加, 直到我们发现祖母细胞(位于层次顶端的假想神经元, 代表特定的概念或物体), 这是他从莱特文(Gross, 2002)那里学来的术语。在这些想法的基础上, Olshausen 和 Field(1996)开发了一种学习算法, 当在自然图像上训练时, 进化出的滤波器与 Hubel 和 Wiesel 首先描述的 V1 接受域具有惊人的相似性。重要的是, Olshausen 和 Field 发现稀疏性是他们的过滤器去关联自然图像特征的核心能力, 从而提供更高的视觉区域和更有效(且更少冗余)的信号。尽管过去几十年的研究很有影响力, 但融合视觉系统不同区域的建模和神经记录的工作突出了高效编码和冗余减少理论的一些局限性, 这些理论完全解释了神经元编码(Barlow, 2001;Rust and DiCarlo, 2012)。此外, 随着从越来越多的神经元中记录的滚雪球般的能力, 该领域已经能够越来越多地关注群体编码, 这为破译神经元代码增加了另一层复杂性(Keemink 和 machens, 2019)。这种群体编码如何与日益狭窄的定义有关, 这些定义是针对不同的细胞类型和细胞类型特定的电路产生的, 目前还不清楚。最后, 神经元代码是如何被下游解码器读出并转换成感知的, 这一点仍有待阐明。

看问题的两种方式

Ungerleider and Mishkin(1982)两个皮层视觉系统

20 世纪 50 年代和 60 年代, 颞叶和顶叶皮质病变的患者开始经常出现不同的视力缺陷(纽科姆和拉塞尔, 1969):颞叶病变常常导致视觉识别受损;顶叶病变

倾向于产生视觉空间障碍。这导致了二分法视觉路径理论的产生，用于处理刺激的位置和身份(Schneider, 1967, 1969;Trevarthen, 1968)，随后在一项非人灵长类动物损伤研究中进行了实验验证(Pohl, 1973)。然而，目前还不清楚不同的视觉信息是如何传递到颞叶皮层和背叶皮层的(例如，Schneider 假设空间视觉信息是通过视网膜顶叶通路处理的)。为了解决这个问题，Ungerleider 和 Mishkin(1982)将最近的发现与他们自己的追踪和损伤实验结合起来。重要的是，他们充分识别了所有的纹外(或纹前)皮层区域，仔细地损害它们，并寻找缺陷。他们发现，V1 投射到一个比之前所理解的更大的外层区域，如果它完全受损，就会导致空间视觉感知的缺陷。这让他们形成了两个不同的皮层视觉流离开 V1 的理论:一个主要与识别有关的背侧通道和一个主要与空间位置有关的腹侧通道(这些通道被称为“什么”和“在哪里”通道)。这一理论已经被其他人修正，他们认为这两条通路可能被更好地定义为对知觉(腹侧)和行动(背侧;Goodale 和 Milner, 1992)。自第一次描述以来，这两条路径的分离一直很复杂，因为发现了这两条路径之间的横向连接(Felleman 和 Van Essen, 1991)，以及在背侧区域存在腹侧信息，反之亦然(Sereno 和 Maunsell, 1998;弗洛伊德等人, 2016)。尽管如此，这个理论仍然是我们如何理解视觉系统的基石，但关于这两条路径如何相互作用，以及反馈回路如何修改这些前馈路径，仍有很多有待澄清的地方。

面对细胞

Kanwisher 等人(1997)梭状回面孔区:人类外皮层中专门用于面孔感知的模块

面孔是人类视觉系统遇到的最早、最亲密、最重要的刺激之一。视觉系统如何构建一个检测器，不仅能在人群中找到熟悉的面孔，还能在人群中找到许多熟悉的面孔?对面部细胞的研究部分是出于对莱维克的祖母细胞的兴趣(Barlow, 1972;格罗斯, 2002)和科诺斯基的灵知细胞(科诺斯基, 1967;(Gross, 2005)——这两种观点都是对可能存在高阶视觉神经元的想法的变体，这些神经元编码特定的视觉对象。曾在莱维克的大厅工作过的查尔斯·格罗斯(Charles Gross)曾访问过科诺斯基的实验室，他试图了解是什么刺激刺激了 IT 皮层。Gross 等人(1969)首先展示了视觉手细胞的存在，这对 Hubel 和 Wiesel 首先提出的复杂特征检测器的分层构建提供了一个令人信服的更新。在随后的一篇文章中，Gross 等人(1972)首次提到了可能存在的面部细胞，尽管他们需要几年时间才能提供更彻底的证据(Bruce 等人, 1981;Desimone 等人, 1984)。基于对非人灵长类动物的这项研究，人脸的选择性随后在人类皮层中表现出来(Haxby et al., 1991;Ojemann 等人, 1992)。Nancy Kanwisher 及其同事应用功能性磁共振成像(fMRI)以更系统的方式研究神经元对面孔的反应，这是一个重要的里程碑(Kanwisher et al., 1997)。通过比较人脸和乱码人脸的反应，他们排除了亮度选择性;通过比较手和脸，他们建立了对脸的特异性，而不是对身体部位的一般选择性;通过在匹配任务中使用手、脸和物体，他们强迫注意招募，并表明只有脸在 IT 的一个小区域引起反应，称为梭状回脸区。这项工作为更精确的单细胞记录打开了大门，使用 fMRI 预先

定义区域，然后在单细胞分辨率上进行研究(Tsao 等人，2006 年)。最近，引人注目的人工智能辅助图像进化实验证实，人脸细胞确实喜欢看到人脸(Ponce 等人，2019 年)。这一进展提出了新的问题，例如，大脑是如何学会识别人脸的(注意，在没有看到人脸的动物中，人脸区域并不存在;Arcaro 等人，2017)，以及大脑如何能够区分熟悉的和不熟悉的面孔

从大脑到知觉

Newsome 等人(1989)知觉决策的神经元相关物

Salzman 等人(1990)皮层微刺激影响运动方向的知觉判断

在整个视觉系统中描述的特征检测器的日益复杂的性质，提出了这些信号如何以及何时与内部需求合并并想要指导行为的问题。当纽瑟姆和他的同事在视觉感知任务中进行单单元录音时，一个突破出现了(纽瑟姆等人，1989 年)。他们将记录集中在 MT 区域的方向选择性神经元上，这些神经元具有覆盖广阔视野的接收区域(Dubner 和 Zeki, 1971;泽克,1974;蒙塞尔和范埃森，1983 年)。重要的是，损伤研究表明 MT 区域对运动视觉刺激的感知至关重要(Newsome 和 Pare, 1988)。纽瑟姆和他的同事们将神经元活动与猕猴的行为表现联系起来，猕猴被要求判断一团圆点的集体运动，这些圆点以不同程度的一致性向左或向右漂移。这些实验的结果表明，单个神经元对运动方向的判断与动物一样好，甚至更好，并预测运动方向的知觉判断可能只需要少量的细胞(Britten et al., 1992)。在一项后续研究中，Salzman 等人(1990)表明，对单方向柱内具有生理特征的 MT 神经元进行局部电刺激，足以影响与受刺激柱相关方向的运动感知。在接下来的几十年里，研究人员在感知决策的时间尺度上更具体地测量了单个 MT 神经元的反应，并将噪声相关性考虑在内，结果发现动物的表现明显优于单个 MT 神经元(Cook 和 Maunsell, 2002;Cohen 和 Newsome, 2009)。最近的技术发展使人们能够以单细胞分辨率在体内读取和写入神经元活动(Packer et al., 2015;Carrillo-Reid 等人，2019 年;马歇尔等人，2019)，为进一步定义神经元活动和感知之间的联系提供了机会。剩下的就是在单一的试验中，确定到底有多少细胞、哪种类型的细胞和哪个大脑区域负责特定形式的感知，以及这些计算在多大程度上分布在不同的视觉层次上。

整个视觉系统

Felleman 和 Van Essen(1991)灵长类大脑皮层的分层处理

为大脑的不同部分设定不同的角色有着悠久的历史。一些希腊和罗马的思想家提出了大脑和小脑的不同角色，这是基于它们触摸的柔软程度的不同;在中世纪，一种流行的观点认为心室具有独特的大脑功能(Gross, 1998;手指,2001)。我们对功能定位的现代理解源于对表现出特定神经问题的人类患者的研究(Broca, 1861)，以及对动物模型和人类的精确电刺激和损伤研究(Penfield 和 Rasmussen, 1950;弗里奇和希齐格，2009)。这导致了对皮质的百科全书式的细分:Ferrier(188

6)定义了超过 12 个不同的功能部分的皮质;Brodmann(1909)将大脑皮层分为 50 多个区域。Felleman 和 Van Essen(1991)所提供的远不止是对皮质细分的简单更新,尽管他们也这么做了。相反,他们提供了一个层次连接图,显示了信息从眼睛到大脑的所有已知路径。这是一项繁重的工作,他们在他们早期的工作(Van Essen 和 Maunsell, 1983)以及其他人的工作(Allman 和 Kaas, 1976;泽克,1978)。为了生成连接视觉区域的功能层次,他们利用了最近发现的长期皮层连接原则,这些原则已经开始合并:前馈投射倾向于投射到第 4 层,而反馈投射倾向于避免第 4 层(Rockland 和 Pandya, 1979)。他们的作品描绘了 32 个视觉皮层区域,分布在 9 个层次上,每一层都高度相连。他们试图将他们的结论从视觉推广到其他感官和其他物种,并为最近的研究奠定了基调,如 Allen 脑鼠连接图谱(Oh et al., 2014)。然而,随着我们对细胞类型和连通性剖面的了解越来越多,甚至在视觉系统的单个区域内(Zeng et al., 2012;Jiang 等人, 2015;Tasic 等人, 2016,2018;Gouwens 等人, 2019),我们将需要重新评估和显著更新我们的全脑功能连接图谱,并思考这如何影响我们对视觉处理层次的理解。

结论

David Hubel 有个著名的描述,他的习惯是尽可能少读神经生理学方面的书,而不是依赖同事让他了解重要的发现(Hubel and Wiesel, 2005)。我们希望以上强调的 25 篇文章,以及其中的参考文献,能起到和 Hubel 的同事们一样的作用。然而,不可避免的是,在整理一份经典的阅读清单时,许多基础研究将被遗漏。遗憾的是,该列表没有包括与许多主题相关的工作,包括但不限于功能连接(Gilbert 和 Wiesel, 1989)、颜色处理(Livingstone 和 Hubel, 1984)、双目或双目视觉(Barlow 等人, 1967)、注意力(Cohen 和 Maunsell, 2009)、眼球运动(Wurtz 和 Goldberg, 1972;Schiller 和 Stryker, 1972 年)、预测编码(Rao 和 Ballard, 1999 年)、电路开发(Rakic, 1974 年)、发育的分子线索(Nakamoto 等人, 1996 年)、单细胞测序(Peng 等人, 2019 年)以及计算建模的最新进展(Yamins 等人, 2014 年)。然而,关于在一个领域工作,已经拥有惊人的大量文献,在 1920 年代塞利格赫克特写道,这是与恐惧,他将写任何科学篇关于视觉系统,甚至还说他希望不是添加到现有的材料,而是从中减去(赫克特, 1924)。在撰写这篇评论时,我们试图体现这种精神。

材料和方法

我们通过电子邮件联系了大约 50 位来自世界各地的顶尖视觉神经学家,开始了这个过程。我们要求每个人提供他们在视觉神经科学领域最喜欢的或他们认为最具影响力的 25 篇文章(尽管我们表示这个数字是灵活的)。我们唯一的限制,尽管不太严格,是我们试图讲述有意识的视觉感知的故事,但给了投稿者在他们认为合适的时候可以绕道而行的灵活性。在选择接触的科学家时,我们试图选择那些专注于视觉系统不同区域、使用不同模型系统、使用不同实验方法的已有研究人员。我们总共收到了 23 位神经学家的名单,并将他们的名单用作投票,从

中我们编制了一个社区共识的前 25 篇文章的名单。值得注意的是，当我们试图限制我们对最终名单结果的偏见时(例如，我们试图限制我们对最终名单结果的偏见)。我们联系了各种各样的视觉神经科学研究人员，但我们自己没有投票)，这可能会对我们特定的研究子领域有一点偏见，因为我们个人认识的研究人员更有可能在联系时提供名单。我们很遗憾，视觉神经科学中的几个重要主题没有出现在这个列表中，我们试图通过在文章的结束语中简要概述这些重要主题来纠正这一点。

我们认为，对我们从投稿者那里收到的列表进行简要的元分析，将会提供有益的信息。从 23 位撰稿人中，选出了超过 250 篇独特的文章，时间跨度从 1924 年到 2019 年。大约 200 篇文章仅由一个投稿人选择，表明投稿人意见的多样性。在这篇文章的每一部分中，只要有可能，我们都会尝试引用投稿者选择的但没有进入前 25 名的文章。票数最高的文章是 Hubel and Wiesel(1962)，获得了 10 票。总共有 25 篇文章获得了 3 票以上的投票，这就是我们用来制作最终名单的内容。其中 6 名入围选手也出现在了库夫勒的《老歌但好东西》系列中。史蒂芬·库夫勒的经典著作《Oldies but Goodies》的序言和目录是“扩展数据图 11”(https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1061 - 19.2019.fl - 1)。

参考文献

- Ackman JB, Burbridge TJ, Crair MC (2012) Retinal waves coordinate patterned activity throughout the developing visual system. *Nature* 490:219–225.
- Adrian ED, Matthews R (1927) The action of light on the eye. *J Physiol* 63:378–414.
- Allman JM, Kaas JH (1976) Representation of the visual field on the medial wall of occipital-parietal cortex in the owl monkey. *Science* 191:572–575.
- Arcaro MJ, Schade PF, Vincent JL, Ponce CR, Livingstone MS (2017) Seeing faces is necessary for face-domain formation. *Nat Neurosci* 20:1404–1412.
- Atick JJ, Redlich AN (1992) What does the retina know about natural scenes *Neural Comput* 4:196–210.
- Attneave F (1954) Some informational aspects of visual perception. *Psychol Rev* 61:183–193.
- Baden T, Berens P, Franke K, Román Roso M, Bethge M, Euler T (2016) The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 529:345–350.
- Barlow H (2001) Redundancy reduction revisited. *Network* 12:241–253.
- Barlow HB (1953) Summation and inhibition in the frog's retina. *J Physiol* 119:69–88.
- Barlow HB (1961) Possible principles underlying the transformation of sensory messages. In: *Sensory communication* (Rosenblith WA, ed), pp 217–234. MIT Press: Cambridge, MA.
- Barlow HB (1972) Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1:371–394.
- Barlow HB, Hill RM (1963) Selective sensitivity to direction of movement in ganglion cells of the rabbit retina. *Science* 139:412–414.
- Barlow HB, Levick WR (1965) The mechanism of directionally selective units in rabbit's retina. *J Physiol* 178:477–504.
- Barlow HB, Hill RM, Levick WR (1964) Retinal ganglion cells responding selectively to direction and speed of image motion in the rabbit. *J Physiol* 173:377–407.
- Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD (1967) The neural mechanism of binocular depth discrimination. *J Physiol* 193:327–342.
- Baylor DA, Lamb TD, Yau KW (1979) Responses of retinal rods to single photons. *J Physiol* 288: 613–634.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M (2002) Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295:1070–1073.
- Blasdel GG, Salama G (1986) Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. *Nature* 321:579–585.
- Bonhoeffer T, Grinvald A (1991) Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns. *Nature* 353:429–431.
- Briggman KL, Helmstaedter M, Denk W (2011) Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471:183–188.
- Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA (1992) The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci* 12:4745–4765.

Broca MP (1861) Remarques sur le sie'ge de la faculte' du langage articule', suivies d'une observation d'aphe'mie (perte de la parole). *Bulletins de la Socie'te' d'anatomie (Paris)*, 2e serie 6:330–357.

Brodman K (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.

Bruce C, Desimone R, Gross CG (1981) Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol* 46:369–384.

Carrillo-Reid L, Han S, Yang W, Akrouh A, Yuste R (2019) Controlling visually guided behavior by holographic recalling of cortical ensembles. *Cell* 178:447–457.e5.

Chapman B, Zahs KR, Stryker MP (1991) Relation of cortical cell orientation selectivity to alignment of receptive fields of the geniculocortical afferents that arborize within a single orientation column in ferret visual cortex. *J Neurosci* 11:1347–1358.

Chen C, Regehr WG (2000) Developmental remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron* 28:955–966.

Cleland BG, Dubin MW, Levick WR (1971) Simultaneous recording of input and output of lateral geniculate neurones. *Nat New Biol* 231:191–192.

Cohen MR, Maunsell JH (2009) Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nat Neurosci* 12:1594–1600.

Cohen MR, Newsome WT (2009) Estimates of the contribution of single neurons to perception depend on timescale and noise correlation. *J Neurosci* 29:6635–6648.

Constantine-Paton M, Law MI (1978) Eye-specific termination bands in tecta of three-eyed frogs. *Science* 202:639–641.

Cook EP, Maunsell JH (2002) Dynamics of neuronal responses in macaque MT and VIP during motion detection. *Nat Neurosci* 5:985–994.

Cox DD, Dean T (2014) Neural networks and neuroscience-inspired computer vision. *Curr Biol* 24:R921–R929.

Crowley JC, Katz LC (1999) Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat Neurosci* 2:1125–1130.

Crowley JC, Katz LC (2000) Early development of ocular dominance columns. *Science* 290: 1321–1324.

Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, YauKW, Gamlin PD (2005) Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 433:749–754.

Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C (1984) Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J Neurosci* 4:2051–2062.

Dowling JE (1997) George Wald (1906–97). *Nature* 387:356.

Dowling JE (2018) A life in vision. *Annu Rev Vis Sci* 4:1–23.

Dubner R, Zeki SM (1971) Response properties and receptive fields of cells in an anatomically defined region of the superior temporal sulcus in the monkey. *Brain Res* 35:528–532.

Enroth-Cugell C, Robson JG (1966) The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J Physiol* 187:517–552.

Erisir A, Van Horn SC, Sherman SM (1997) Relative numbers of cortical and brainstem inputs to the lateral geniculate nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:1517–1520.

Euler T, Detwiler PB, Denk W (2002) Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* 418:845–852.

Famiglietti EV Jr (1983) ‘Starburst’ amacrine cells and cholinergic neurons: mirror-symmetric ON and OFF amacrine cells of rabbit retina. *Brain Res* 261:138–144.

Felleman DJ, Van Essen DC (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1:1–47.

Felsen G, Dan Y (2005) A natural approach to studying vision. *Nat Neurosci* 8:1643–1646.

Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F (2011) Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics* 12: 238–249.

Ferrier D (1886) *The functions of the brain* (Smith, Elder). New York, NY: G.P. Putnam’s Sons.

Ferster D, Chung S, Wheat H (1996) Orientation selectivity of thalamic input to simple cells of cat visual cortex. *Nature* 380:249–252.

Finger S (2001) *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. Oxford, UK: Oxford UP.

Freud E, Plaut DC, Behrmann M (2016) “What” is happening in the dorsal visual pathway. *Trends Cogn Sci* 20:773–784.

Fried SI, Münch TA, Werblin FS (2002) Mechanisms and circuitry underlying directional selectivity in the retina. *Nature* 420:411–414. Fritsch G, Hitzig E (2009) Electric excitability of the cerebrum (*Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns*). *Epilepsy Behav* 15:123–130.

Gavornik JP, Bear MF (2014) Learned spatiotemporal sequence recognition and prediction in primary visual cortex. *Nat Neurosci* 17:732–737.

Gilbert CD, Wiesel TN (1989) Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J Neurosci* 9:2432–2442.

Goodale MA, Milner AD (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15:20–25.

Gouwens NW, Sorensen SA, Berg J, Lee C, Jarsky T, Ting J, Sunkin SM, Feng D, Anastassiou CA, Barkan E, Bickley K, Blesie N, Braun T, Brouner K, Budzillo A, Caldejon S, Casper T, Castelli D, Chong P, Crichton K, et al (2019) Classification of electrophysiological and morphological neuron types in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci* 22:1182–1195.

Gross CG (1998) *Brain, vision, memory: tales in the history of neuroscience*. Cambridge, MA: MIT.

Gross CG (2002) Genealogy of the “grandmother cell.” *Neuroscientist* 8:512–518.

Gross CG (2005) Processing the facial image: a brief history. *Am Psychol* 60:755–763.

Gross CG, Bender DB, Rocha-Miranda CE (1969) Visual receptive fields of neurons in inferotemporal cortex of the monkey. *Science* 166:1303–1306.

Gross CG, Rocha-Miranda CE, Bender DB (1972) Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque. *J Neurophysiol* 35:96–111.

Guido W, Weyand T (1995) Burst responses in thalamic relay cells of the awake behaving cat. *J Neurophysiol* 74:1782–1786.

Hartline HK (1938) The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *Am J Physiol* 121:400–415.

Hassabis D, Kumaran D, Summerfield C, Botvinick M (2017) Neuroscience-inspired artificial intelligence. *Neuron* 95:245–258.

Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW (2002) Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295:1065–1070.

Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, Herscovitch P, Shapira MB, Rapoport SI (1991) Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:1621–1625.

Hebb DO (1949) *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New York: John Wiley and Sons.

Hecht S (1924) The visibility of the spectrum. *J Opt Soc Am* 9:211–222.

Hecht S, Schlaer S, Pirenne MH (1942) Energy, quanta, and vision. *J Gen Physiol* 25:819–840.

Hensch TK, Quinlan EM (2018) Critical periods in amblyopia. *Vis Neurosci* 35:E014.

Hohman TC (2017) Hereditary retinal dystrophy. *Handb Exp Pharmacol* 242:337–367.

Hubbard R (1976) 100 years of rhodopsin. *Trends Biochem Sci* 1:154–158.

Hubel DH (1959) Single unit activity in striate cortex of unrestrained cats. *J Physiol* 147:226–238.

Hubel DH, Wiesel TN (1959) Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* 148:574–591.

Hubel DH, Wiesel TN (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160:106–154.

Hubel DH, Wiesel TN (2005) *Brain and visual perception: the story of a 25-year collaboration*. Oxford, UK: Oxford UP.

Jiang X, Shen S, Cadwell CR, Berens P, Sinz F, Ecker AS, Patel S, Tolias AS (2015) Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex. *Science* 350:aac9462.

Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17:4302–4311.

Keeler CE (1927) Iris movements in blind mice. *Am J Physiol* 81:107–112.

Keemink SW, Machens CK (2019) Decoding and encoding (de)mixed population responses. *Curr Opin Neurobiol* 58:112–121.

Keller GB, Bonhoeffer T, Hubner M (2012) Sensorimotor mismatch signals in primary visual cortex of the behaving mouse. *Neuron* 74:809–815.

Khan AG, Poort J, Chadwick A, Blot A, Sahani M, Mrsic-Flogel TD, Hofer SB (2018) Distinct learning-induced changes in stimulus selectivity and interactions of GABAergic interneuron classes in visual cortex. *Nat Neurosci* 21:851–859.

Kim IJ, Zhang Y, Yamagata M, Meister M, Sanes JR (2008) Molecular identification of a retinal cell type that responds to upward motion. *Nature* 452:478–482.

Konorski J (1967) *Integrative activity of the brain: an interdisciplinary approach*. Chicago: University of Chicago.

Kuffler SW (1953) Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* 16:37–68.

Lettvin J (1999) The history of neuroscience in autobiography. In: *The history of neuroscience in autobiography*, Volume 2 (Squire LR, ed), pp 222–243. New York: Academic.

Lettvin JY, Maturana HR, McCulloch WS, Pitts WH (1959) What the frog's eye tells the frog's brain. *Proc IRE* 47:1940–1951.

Lettvin JY, Maturana HR, Pitts WH, McCulloch WS (1960) Two remarks on the visual system of the frog. *AFOSR TR United States Air Force Off Sci Res* 60–77:1–25.

Lien AD, Scanziani M (2018) Cortical direction selectivity emerges at convergence of thalamic synapses. *Nature* 558:80–86.

Livingstone MS, Hubel DH (1984) Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci* 4:309–356.

Maffei L, Galli-Resta L (1990) Correlation in the discharges of neighboring rat retinal ganglion cells during prenatal life. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:2861–2864.

Marshall JH, Kim YS, Machado TA, Quirin S, Benson B, Kadmon J, Raja C, Chibukhchyan A, Ramakrishnan C, Inoue M, Shane JC, McKnight DJ, Yoshizawa S, Kato HE, Ganguli S, Deisseroth K (2019) Cortical layer-specific critical dynamics triggering perception. *Science* 365:eaaw5202.

Masland RH (2001) The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci* 4:877–886.

Masland RH (2012) The neuronal organization of the retina. *Neuron* 76:266–280.

Masland RH, Mills JW (1979) Autoradiographic identification of acetylcholine in the rabbit retina. *J Cell Biol* 83:159–178.

Masu M, Iwakabe H, Tagawa Y, Miyoshi T, Yamashita M, Fukuda Y, Sasaki H, Hiroi K, Nakamura Y, Shigemoto R (1995) Specific deficit of the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR6 gene. *Cell* 80:757–765.

Maturana HR, Frenk S (1963) Directional movement and horizontal edge detectors in the pigeon retina. *Science* 142:977–979.

Maunsell JH, Van Essen DC (1983) Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol* 49:1127–1147.

McLaughlin T, Torborg CL, Feller MB, O'Leary DD (2003) Retinotopic map refinement requires spontaneous retinal waves during a brief critical period of development. *Neuron* 40:1147–1160.

Meister M, Wong RO, Baylor DA, Shatz CJ (1991) Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Science* 252:939–943.

Nakamoto M, Cheng HJ, Friedman GC, McLaughlin T, Hansen MJ, Yoon CH, O'Leary DD, Flanagan JG (1996) Topographically specific effects of ELF-1 on retinal axon guidance in vitro and retinal axon mapping in vivo. *Cell* 86:755–766.

Newcombe F, Russell WR (1969) Dissociated visual perceptual and spatial deficits in focal lesions of the right hemisphere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:73–81.

Newsome WT, Pare' EB (1988) A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci* 8:2201–2211.

Newsome WT, Britten KH, Movshon JA (1989) Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341:52–54.

Niell CM, Stryker MP (2010) Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron* 65:472–479.

Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S, Wang Q, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, et al (2014) A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature* 508:207–214.

Ojemann JG, Ojemann GA, Lettich E (1992) Neuronal activity related to faces and matching in human right nondominant temporal cortex. *Brain* 115:1–13.

Olshausen BA, Field DJ (1996) Emergence of simple-cell receptive field properties by learning a sparse code for natural images. *Nature* 381:607–609.

O' ievczy BP, Baccus SA, Meister M (2003) Segregation of object and background motion in the retina. *Nature* 423:401–408.

Oyster CW, Barlow HB (1967) Direction-selective units in rabbit retina: distribution of preferred directions. *Science* 155:841–842.

Oyster CW, Takahashi E, Collewijn H (1972) Direction-selective retinal ganglion cells and control of optokinetic nystagmus in the rabbit. *Vision Res* 12:183–193.

Packer AM, Russell LE, Dalgleish HW, Ha'usser M (2015) Simultaneous all optical manipulation and recording of neural circuit activity with cellular resolution in vivo. *Nat Methods* 12:140–146.

Penfield W, Rasmussen T (1950) *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function*. Oxford, UK: Macmillan.

Peng YR, Shekhar K, Yan W, Herrmann D, Sappington A, Bryman GS, van Zyl T, Do MTH, Regev A, Sanes JR (2019) Molecular classification and comparative taxonomies of foveal and peripheral cells in primate retina. *Cell* 176:1222–1237.e22.

Pohl W (1973) Dissociation of spatial discrimination deficits following frontal and parietal lesions in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 82:227–239.

Ponce CR, Xiao W, Schade PF, Hartmann TS, Kreiman G, Livingstone MS (2019) Evolving images for visual neurons using a deep generative network reveals coding principles and neuronal preferences. *Cell* 177:999–1009.e10.

Rakic P (1974) Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* 183:425–427.

Rao RP, Ballard DH (1999) Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci* 2:79–87.

Reid CR, Alonso JM (1995) Specificity of monosynaptic connections from thalamus to visual cortex. *Nature* 378:281–284.

Riesen AH, Kurke, MI, Mellinger JC (1953) Interocular transfer of habits learned monocularly in visually naive and visually experienced cats. *J Comp Physiol Psychol* 46:166–172.

Rockland KS, Pandya DN (1979) Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res* 179:3–20.

Rodieck RW (1965) Quantitative analysis of cat retinal ganglion cell response to visual stimuli. *Vision Res* 5:583–601.

Rodieck RW, Stone J (1965) Analysis of receptive fields of cat retinal ganglion cells. *J Neurophysiol* 28:833–849.

Roska B, Werblin F (2001) Vertical interactions across ten parallel, stacked representations in the mammalian retina. *Nature* 410:583–587.

Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, et al (2017) Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 390:849–860.

Rust NC, DiCarlo JJ (2012) Balanced increases in selectivity and tolerance produce constant sparseness along the ventral visual stream. *J Neurosci* 32:10170–10182.

Rust NC, Movshon JA (2005) In praise of artifice. *Nat Neurosci* 8:1647–1650.

Saleem AB, Diamanti EM, Fournier J, Harris KD, Carandini M (2018) Coherent encoding of subjective spatial position in visual cortex and hippocampus. *Nature* 562:124–127.

Salzman CD, Britten KH, Newsome WT (1990) Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. *Nature* 346:174–177.

Schade OH Sr (1956) Optical and photoelectric analog of the eye. *J Opt Soc Am* 46:721.

Schiller PH, Stryker M (1972) Single-unit recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J Neurophysiol* 35:915–924.

Schiller PH, Sandell JH, Maunsell JH (1986) Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature* 322:824–825.

Schneider GE (1967) Contrasting visuomotor functions of tectum and cortex in the golden hamster. *Psychol Forsch* 31:52–62.

Schneider GE (1969) Two visual systems. *Science* 163:895–902.

Sereno AB, Maunsell JH (1998) Shape selectivity in primate lateral intraparietal cortex. *Nature* 395:500–503.

Shapley R, Hochstein S (1975) Visual spatial summation in two classes of geniculate cells. *Nature* 256:411–413.

Shatz CJ, Stryker MP (1988) Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents. *Science* 242:87–89.

Sherman SM (2006) The role of thalamus in cortical function: not just a simple relay (abstract). *J Vis* 6(13):28, 28a.

Sherman SM, Guillery RW (1996) Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol* 76:1367–1395.

Sherman SM, Koch C (1986) The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res* 63:1–20.

Sherman SM, Wilson JR, Kaas JH, Webb SV (1976) X- and Y-cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Science* 192:475–477.

Sherman SM, Guillery RW (2014) The lateral geniculate nucleus and pulvinar. In: *The New Visual Neurosciences* (Chalupa LM, Werner JS, eds), pp 257–283. Cambridge, MA: MIT Press.

Shuler MG, Bear MF (2006) Reward timing in the primary visual cortex. *Science* 311:1606–1609.

Slaughter MM, Miller RF (1981) 2-amino-4-phosphonobutyric acid: a new pharmacological tool for retina research. *Science* 211:182–185.

Sretavan DW, Shatz CJ, Stryker MP (1988) Modification of retinal ganglion cell axon morphology by prenatal infusion of tetrodotoxin. *Nature* 336:468–471.

Steriade M, Llina's RR (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev* 68:649–742.

Stryer L (1987) The molecules of visual excitation. *Sci Am* 257:42–51.

Talbot SA, Kuffler SW (1952) A multibeam ophthalmoscope for the study of retinal physiology. *J Opt Soc Am* 42:931–936.

Tasic B, Menon V, Nguyen TN, Kim TK, Jarsky T, Yao Z, Levi B, Gray L Sorensen SA, Dolbeare T, Bertagnolli D, Goldy J, Shapovalova N, Parry S, Lee C, Smith K, Bernard A, Madisen L, Sunkin SM, Hawrylycz M, et al. (2016) Adult mouse cortical cell taxonomy revealed by single cell transcriptomics. *Nat Neurosci* 19:335–346.

Tasic B, Yao Z, Graybuck LT, Smith KA, Nguyen TN, Bertagnolli D, Goldy J, Garren E, Economo MN, Viswanathan S, Penn O, Bakken T, Menon V, Miller J, Fong O, Hirokawa KE, Lathia K, Rimorin C, Tieu M, Larsen R, et al. (2018) Shared and distinct transcriptomic cell types across neocortical areas. *Nature* 563:72–78.

Trevarthen CB (1968) Two mechanisms of vision in primates. *Psychol Forsch* 31:299–348.

Tsao DY, FreiwaldWA, Tootell RB, Livingstone MS (2006) A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science* 311:670–674.

Ungerleider LG, Mishkin M (1982) Two cortical visual systems. In: *Analysis of visual behavior* (Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, eds), pp 549–586. Cambridge, MA: MIT.

Usrey WM, Reppas JB, Reid RC (1998) Paired-spike interactions and synaptic efficacy of retinal inputs to the thalamus. *Nature* 395:384–387.

Van Essen DC, Maunsell JHR (1983) Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex. *Trends Neurosci* 6:370–375.

Wald G (1968) Molecular basis of visual excitation. *Science* 162:230–239. Wässle H, Peichl L, Boycott BB (1981) Dendritic territories of cat retinal ganglion cells. *Nature* 292:344–345.

Werblin FS, Dowling JE (1969) Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J Neurophysiol* 32:339–355.

Wiesel TN, Hubel DH (1963) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 26:1003–1017.

Wimmer RD, Schmitt LI, Davidson TJ, Nakajima M, Deisseroth K, Halassa MM (2015) Thalamic control of sensory selection in divided attention. *Nature* 526:705–709.

Wurtz RH, Goldberg ME (1972) Activity of superior colliculus in behaving monkey. 3. cells discharging before eye movements. *J Neurophysiol* 35:575–586.

Yamins DL, Hong H, Cadieu CF, Solomon EA, Seibert D, DiCarlo JJ (2014) Performance-optimized hierarchical models predict neural responses in higher visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:8619–8624.

Zeki SM (1974) Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J Physiol* 236:549–573.

Zeki SM (1978) Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature* 274: 423–428.

Zeng H, Shen EH, Hohmann JG, Oh SW, Bernard A, Royall JJ, Glattfelder KJ, Sunkin SM, Morris JA, Guillozet-Bongaarts AL, Smith KA, Ebbert AJ, Swanson B, Kuan L, Page DT, Overly CC, Lein ES, Hawrylycz MJ, Hof PR, Hyde TM, et al. (2012) Large-scale cellular-resolution gene profiling in human neocortex reveals species-specific molecular signatures. *Cell* 149: 483–496.