

AMBLYOP NEURÁLIS DEFICIT ELEKTROFIZIOLÓGIAI JELLEMZÉSE

Tézisfüzet a Ph.D. disszertációhoz

Körtvélyes Judit MD

Témavezető:
Prof. Vidnyánszky Zoltán
Ph.D., MTA doktora

Konzulens:
Bankó Éva Mária
Ph.D.



Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai és Bionikai Kar
Multidiszciplináris Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola

Budapest, 2014

„A szem haszontalan, ha az elme vak.”

Bevezetés

Az amblyopia, azaz a tompalátás a nem megfelelő látásfejlődés következtében kialakuló állapot. A legjobb korrigált látóélesség csökkenése mellett a szemben organikus eltérés nem észlelhető, vagy a meglévő elváltozás a csökkent látóélességet nem magyarázza. Kezelésében kulcsfontosságú a korai diagnózis. A vizuális károsodás diagnosztizálására használt módszerek gyermekeknél nem elég hatékonyak és korai életkorban nem lehet eredményesen alkalmazni széles körű lakossági szűrésre. Világszerte 625 millió 5 év alatti gyermek él, akik közül 15 milliót érint a tompalátás. Ám ezeknek a gyerekeknek több, mint a fele csak iskolás korban kerül felismerésre [15]. A késői felismerés és kezelés következménye a permanens vizuális károsodás, gyenge finommotoros funkció; káros hatással van az iskolai teljesítményre, a társadalmi kapcsolatokra és az énképre. Az amblyopia következtében kialakult egyszemes látáskárosodás rizikó tényezőt jelent a teljes vakság szempontjából, ha a jobban látó szem megsérül, vagy megbetegszik a későbbi élet folyamán [16, 17].

A tompalátás Magyarországon is kiemelkedően fontos kérdés, mivel a betegség prevalenciája országunkban magasabb, mint a többi fejlett országban (2-3% az 1,6%-kal szemben). Emellett fontos tény, hogy a “Vision 2020” – az Egészségügyi Világszervezet (WHO) megelőzhető vakság eliminálására indított programja - céljai között is szerepel a tompalátás elleni küzdelem. Mindezek fontossá teszik, hogy minél többet megtudjunk erről a betegségről.

Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy vizuális információ hatására milyen típusú és kiterjedésű neurális válaszok érkeznek a binokuláris körülmények között szuppresszióban levő tompalátó szemből. Továbbá a disszertáció célja, hogy feltárja a korai vizuális élmény amblyop zavarainak neurális mechanizmusait és az amblyop deficit természetét a vizuális információfeldolgozás különböző stádiumaiban. Emellett megvizsgáltuk a tompalátó szem foveán kívüli területeinek agykérgi feldolgozását. A kísérlet során az inger méretét léptékezés segítségével határoztuk meg, ezzel biztosítva a különböző excentrikus területek esetén a vizuális kéregben ingerelt terület méretének állandóságát.

Módszerek, eszközök

Munkám során elvégeztem a tompalátó betegek vizsgálatainkba való beálogatását és klinikai vizsgálatát: refrakció meghatározást, a látóélesség vizsgálatát (ETDRS tábla segítségével), a kontrasztérzékenység vizsgálatát (SWCT-1000), a kétszemes együttlátás vizsgálatát (Bagolini, Worth 4 dot, Lang és Titmus tesztekkel), a szemmozgások vizsgálatát, a szem elülső és hátsó szegmentjének réslámpás vizsgálatát. A kognitív idegtudomány módszerei közül pszichofizikai módszereket és eseményhez kötött potenciál (EKP) elektrofiziológiát alkalmaztam. A kísérletekben az ingerek megjelenítéséhez és az analizáló kódok megírásához a Matlab 7.1-es verzióját (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) használtuk, különböző ingyenes toolbox-okkal kiegészítve (úgy mint a Psychtoolbox 2.54 - [18, 19] az ingermegjelenítéshez és a

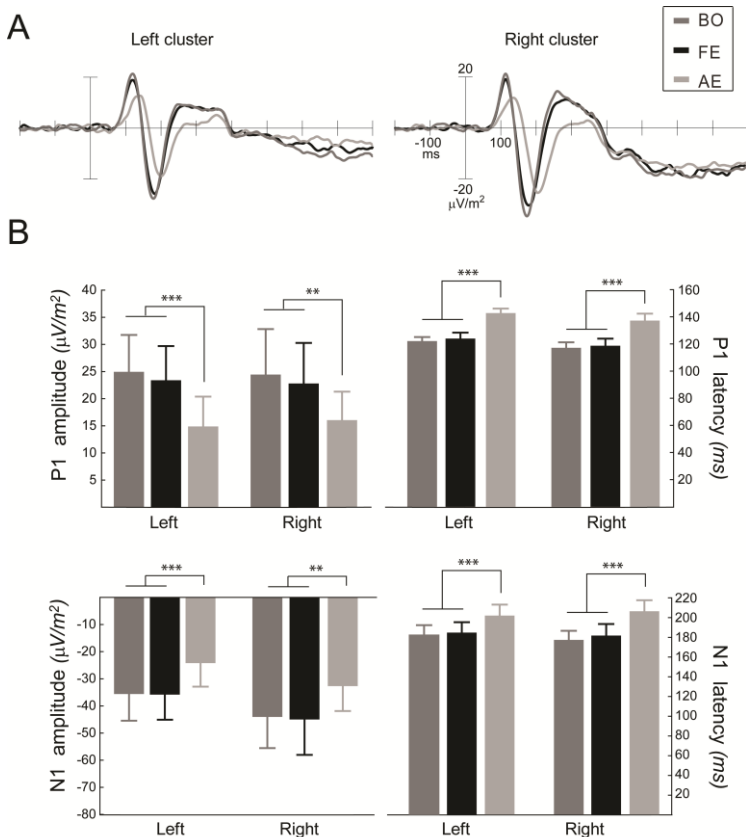
Psignifit - [20] adatelemzéshez). Továbbá alkalmaztuk az elemzés során kereskedelmi forgalomban elérhető szoftvereket is: BrainVision Analyzer 1.05 – EEG preprocessálás (Brainproducts GmbH., Munich, Németország). Az EEG méréseket BrainAmp MR (Brainproducts GmbH., Munich, Németország) erősítővel végeztük, 64 csatornás elvezetéssel. Az Ag/AgCl elektródok EasyCap sapka (Easycap GmbH, Herrsching-Breitbrunn, Németország) segítségével voltak a fejre erősítve. Statisztikai elemzéseket Statistica 9 program segítségével, a szemmozgások követését iViewX Hi-Speed szemmozgás követő berendezéssel (SMI GmbH, Németország) végeztük.

Új tudományos eredmények

I. Tézis: Bebizonyítottam, hogy a korai EKP komponenseken egyszemes ingerlés esetén jelentkező amblyop hatás nem manifesztálódik kétszemes ingerlés esetén, mely alapján feltételezhető, hogy a tompalátó szemből érkező információ binokuláris körülmények között már a látókérgi feldolgozás legkorábbi fázisaiban szuppresszió alá kerül.

A szerző kapcsolódó publikációja: [1].

Az éleslátás helyére, azaz a foveára vetülő arc stimulusok segítségével vizsgáltam az eseményhez kötött potenciál (EKP) válaszokat mind monokuláris (külön amblyop vagy domináns szem



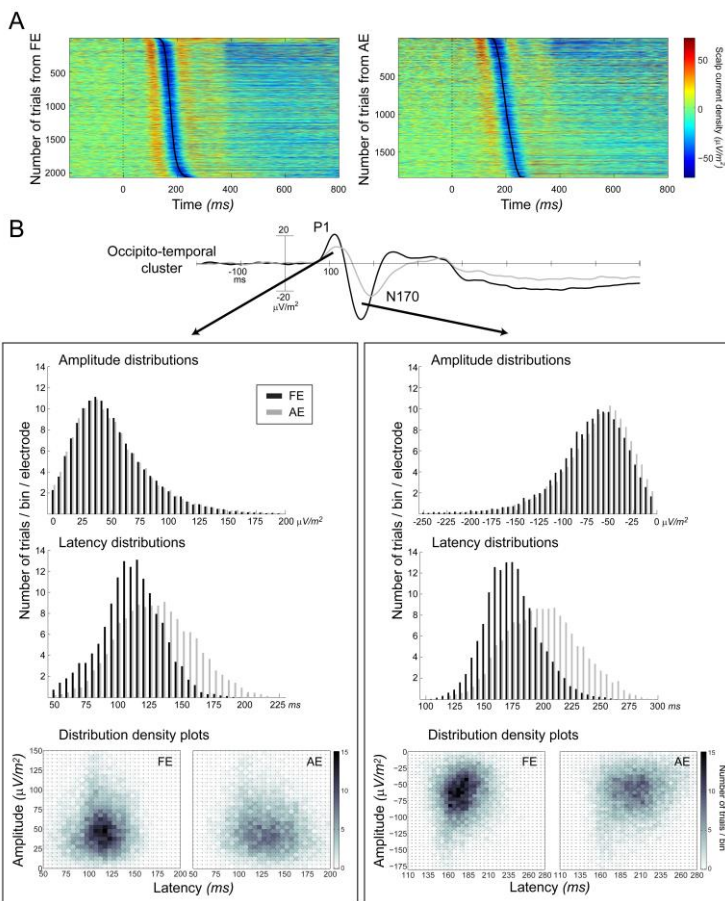
1. ábra: Elektrofiziológiai eredmények. (A) Amblyop hatás az átlag EKG-ban a jobb és bal oldali elektróda csoportokon (P7, P9, PO7, PO9 és P8, P10, PO8, PO10). BO: kétszemes stimuláció, FE: domináns szem, AE: amblyop szem ingerlése. (B) Amblyop hatás a P1 és N170 komponensek amplitúdóján és latenciáján. Mindkét korai EKG komponens esetében csökkent amplitúdót és elnyújtott latenciát eredményezett a tompalátó szem ingerlése összevetve a domináns szem stimulációjával és a kétszemes ingerléssel. Míg ez utóbbi két ingerlés sem amplitúdóban sem latenciában nem különbözött egymástól (N=12, ** p<0.01; *** p<0.001).

esetén), mind binokuláris körülmények között. A korai EKP komponensek amplitúdója és latenciája között nem volt különbség a kétszemes és a domináns szemmel történt vizsgálat során. Viszont a tompalátó szem monokuláris stimulálása esetén mind a domináns szem monokuláris stimulálásához, mind a binokuláris körülményekhez viszonyítva, csökkent amplitudókat és elnyújtott latenciákat tapasztaltam a korai EKP komponensekben (1. ábra), ami a tompalátás jól ismert elektrofiziológiai képe. Ezek az eredmények összhangban vannak az amblyop szindróma elsődleges mechanizmusának széles körben elfogadott nézetével, amely szerint a tompalátás a domináns szem gyengébb szem vizuális bemenetére gyakorolt elnyomásának eredménye.

II. Tézis: Megmutattam, hogy foveális stimuláció során a korai vizuális élmény amblyop zavara vezet a magasabb szintű, arc specifikus vizuális kérgi válaszok erősségében és időzítésében tapasztalt deficithez, ami az N170-es komponensben nyilvánul meg és ezek a hatások különbözőek kancsal és anisometrop páciensek esetén.

A szerző kapcsolódó publikációja: [2]

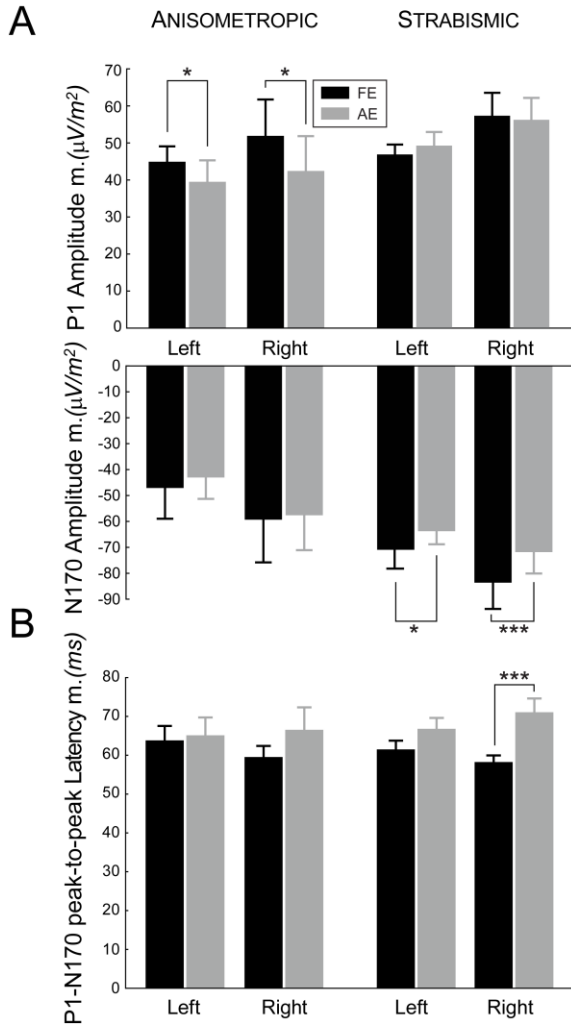
Foveára vetített arc ingerekre adott eseményhez kötött potenciálok mérésével jellemeztem a tompalátás N170 komponensre gyakorolt hatását, ami a magasabb szintű arcfeldolgozást tükrözi.



2. ábra: Az egyes eseményenkénti válaszok amplitúdó és latencia eloszlásai. (A) A domináns (bal panel) és a tompalátó szem (jobb panel) ingerlésekor rögzített, 18 kísérleti személy adataiból összevont, a P7, P8, P9, P10, PO7, PO8, PO9, PO10 elektródákból átlagolt és N170 latencia alapján rendezett (fekete vonal) eseményenkénti EKP válaszok egymás fölé rendezett görbéi. x-tengely: idő ms-ban, y-tengely: individuális EKP görbék, a színek amplitúdó értékeket ábrázolnak. A tompalátó szemből érkező kiváltott válaszok időbeli rendezettsége kisebb, amit a sorba

rendezett latenciák kisebb meredeksége jelez. (B) A két szemhez tartozó amplitúdó és latencia eloszlások hisztogramjai valamint a P1 (bal panel) és N170 (jobb panel) komponensek 2D sűrűségi térképe a komponens latenciák nagyobb inter-trial variabilitását mutatja a tompalátó szemben (AE) a domináns szemhez (FE) viszonyítva. Fekete oszlopok a domináns, szürke oszlopok a tompalátó szemnek felelnek meg, a hisztogramok és sűrűségi térképek az alanyok mentén átlagolt értékeket mutatják (N=18).

Az egyes elektrofiziológiai eseményenkénti (single trial) analízis során kiderült, hogy a tompalátó szemet a domináns szemhez viszonyítva az EKP komponensek latenciája nőtt, és variábilisabb volt mind a kancsal és mind az anisometrop betegcsoportban (2. ábra). Sőt, a jobb agyfélteke fölött a korai P1 komponenshez viszonyítva további késés jelentkezett az N170 komponensben, ami nem volt jelen a domináns szem vizsgálatakor. Mindez az arcspecifikus agykérgi válaszok lassabb felépülésére utal tompalátás esetén. Másrészt az eseményenkénti N170 csúcsamplitúdók eloszlása az amblyop és domináns szem között csak a kancsalok esetén volt különböző, anisometropoknál nem (3. ábra). Továbbá az amblyop N170 latencia növekedés korrelál a látóélességben és a fixáció stabilitásban tapasztalt interokuláris különbségekkel, míg az amplitúdó csökkenésével ilyen összefüggés nem volt kimutatható. Nem volt különbség az anticipatórikus idegi oszcillációkban a tompalátó és a vezérszem ingerlése között, mely arra utal, hogy az inger-vezérelt vizuális kérgi válaszok generálásának háttérben álló neurális folyamatok károsodása lehet a megfigyelt amblyop hatások elsődleges oka.



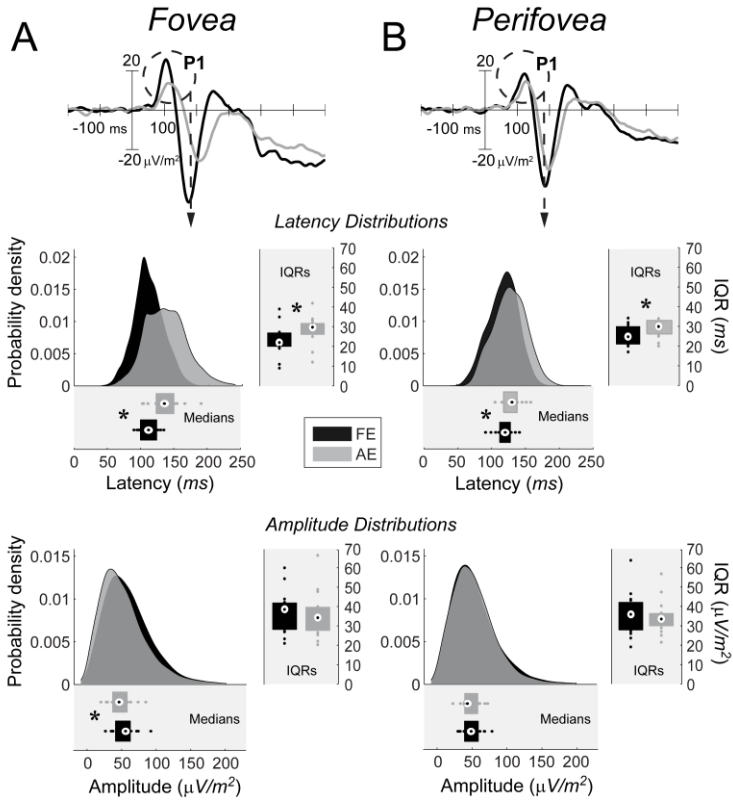
3. ábra: Arcspecifikus amblyop deficit. (A) P1 és N170 komponensek amplitúdóinak mediánjai anisometrop (bal oldal, N=5) és kancsal (jobb oldal, N=13) csoportra osztva. P1 amplitúdó mediánokban csak az anisometrop csoportban, míg N170 amplitúdó mediánokban csak a kancsal csoportban volt szignifikáns a szemek

közti különbség. (B) Csoportokra osztott P1-N170 csúcsok közti latenciák szignifikánsan nagyobb interokuláris különbséget mutatnak a jobb agyfélteke fölött mindkét csoportban (ahogy azt a szem x etiológia közti interakció hiánya mutatja $F_{(1,16)}=1.68$, $p=.21$), annak ellenére, hogy az anisometrop csoport esetén a különbség a statisztikai erő hiánya miatt nem érte el a szignifikancia szintet ($p=.18$). A hibavonalak az átlag szórását (\pm SEM) jelölik (* $p<.05$, *** $p<.001$). FE: domináns szem, AE: tompalátó szem.

III. Tézis: Megmutattam, hogy az amblyop deficit jelen van a centrális látótéren kívüli stimuláció hatására mért eseményhez kötött potenciálokban, amely azonban a megfigyelt foveális deficittől eltérő jellegű: főképp a neurális válaszok pontos időzítésének hiánya jellemzi, míg a válasz nagyság csökkésének a megfigyelt hatásokra gyakorolt szerepe elhanyagolható.

A szerző kapcsolódó publikációja: [3]

Két külön kísérletben vizsgáltam a foveális és perifoveális, kérgi magnifikáció alapján méretezett illetve nagy, gyűrű alakú ingerek esetén a tompalátás eseményhez kötött potenciálokra gyakorolt hatását (4. ábra). Az átlagolt eseményhez kötött potenciálok amplitudóját, latenciáját és ezek eseményenkénti (single-trial) EKP eloszlását analizáltam. A fovea stimulálásakor a tompalátó szem esetén a korai átlagolt EKP komponensek latenciája nőtt és amplitudója csökkent a másik szemhez viszonyítva.



4. ábra: A jobb agyfélteke fölött nyert P1 amplitúdó és latencia eloszlások foveális (A) és perifoveális (B) stimulusok esetén. A perifoveális ingerek méretét kortikális magnifikációs faktor segítségével határoztuk meg. A felső panel a jobb elektroda csoportból (P8, P10, PO8 és PO10) átlagolt EKP-kat mutatja, míg a két szem latencia és amplitúdó eloszlásainak sűrűségfüggvényei (probability density functions - pdf) a középső és alsó panelen láthatók. A sűrűségfüggvényeket kernel függvények segítségével egyenként határoztuk meg, majd alanyokra átlagoltuk. Ezek csupán szemléltetés céljából készültek. Az eloszlások (színes pontok) egyénekre vonatkoztatott paraméterei minden eloszlás panel alatt (mediánok) és tőle jobbra (interquartilis tartományok, IQR) láthatók, melyeken a fekete pont az adatok mediánját, a téglalap a

25%-75% tartományát (IQR) ábrázolják (FE: domináns szem, AE: amblyop szem, N=15, a csillag szignifikáns interokuláris különbséget jelöl: $p < 0.013$). FE: domináns szem, AE: amblyop szem.

Hasonló amblyop deficit perifoveális ingerlés esetén is megjelent, amely a kérgi magnifikáció segítségével méretezett ingerek használatakor egyértelműen szignifikáns volt. Azonban az eseményenkénti EKP analízis kimutatta, hogy a foveális és a perifoveális hatások eltérő jellegűek: az amplitúdók csökkenése csak foveális stimuláció, míg a latencia késés és időbeli lötyögés (jitter) mind foveális mind perifoveális ingerlés esetén jellemző volt. Az eredmények a foveális ingerrel méretben megegyező agykérgi terület stimulációja esetén bizonyították a perifoveális amblyop deficit létezését. Az eredmények hangsúlyozzák a tompalátás perifériás hatásainak értékelésekor a kérgi méretezés fontosságát.

Következtetések és az eredmények lehetséges alkalmazási területei

Következtetésként elmondhatjuk, hogy a fent leírt eredmények megmutatták, hogy a tompalátásról alkotott általános felfogás - mint foveát érintő betegség - ellenére a foveán kívül is mutatkoznak eltérések.

Az eredmények azt sugallják, hogy az elektrofiziológiai vizsgálataink során megfigyelt, a foveán kívüli területeket érintő amblyop deficit főként időzítési problémának tekinthető, míg a foveában ez a csökkent válaszerősség és pontatlan időzítés kombinációja. Ez a válaszok időzítésében tapasztalt általános bizonytalanság lehet a megnövekedett belső zaj idegrendszeri alapja. Emellett ezek az eredmények felhívják a figyelmet az amblyop látás perifériás területeinek értékelésekor a kérgi magnifikáció kontrolljának fontosságára.

Továbbá kimutattuk, hogy a korai vizuális tapasztalat amblyop zavara megváltoztatja a magasabb rendű, tárgyspecifikus vizuális információfeldolgozás fejlődését is. Így az eredmények arra engednek következtetni, hogy a tompalátás talán egyedülálló lehetőséget nyújt a kompenzációs plaszticitás idegi mechanizmusainak vizsgálatára vizuális tárgy-feldolgozás során. Az amblyop deficit vizuális információ-feldolgozás különböző stádiumaiban tapasztalható természetének megértése segítheti a

tompalátás kezelésére használható hatékonyabb megoldások kifejlesztését.

Végül, bizonyítottuk, hogy a tompalátó szemből érkező információ binokuláris körülmények között már a vizuális kérgi feldolgozás legkorábbi szakaszában elnyomás alá kerül, ezzel elektrofiziológiai módszerek segítségével támasztottuk alá azt a hipotézist, hogy a gyengébb szemből érkező vizuális input szuppressziója az amblyop szindróma elsődleges, alapvető mechanizmusa. Ezen eredmények hangsúlyozzák az elnyomás figyelembe vételének fontosságát a tompalátás kezelése során.

Mindent összevetve, a jelen kísérletsorozat eredményei segíthetnek mélyrehatóbban megérteni a tompalátás idegi mechanizmusait. Így segítséget nyújthatnak a tompalátás következtében kialakult látáskárosodás esetén egy hatékonyabb szűrési módszer, valamint kezelési protokoll kifejlesztésében. Fontosnak tartom, hogy a felfedezett neurális korrelátumok vizsgálatával létrehozható lenne egy hatékonyabb, személyre szabott tréningprotokoll, mely kutatócsoportunk jövőbeli céljai között szerepel.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, *Vidnyánszky Zoltánnak* messzemenő támogatásáért. Külön köszönettel tartozom konzulensemnek, *Bankó Évának* a közös munkáért, motivációért, a folyamatos elméleti és gyakorlati támogatásáért. Köszönettel tartozom a doktori iskolának, különösen *Roska Tamás* és *Szolgay Péter* professzor uraknak, hogy az általuk teremtett multidiszciplináris környezetben végezhettem munkámat. Nagyon hálás vagyok *Németh János* professzor úrnak, a Szemészeti Klinika vezetőjének, hogy mindvégig támogatta a munkámat.

Köszönöm továbbá *Vágó Zsuzsannának* és *Csurgay Árpád* professzor úrnak, amiért hozzájárultak a matematikai és fizikai tudásom kiterjesztéséhez. Külön köszönet illeti *Hámori József* és *Karmos György* professzor urakat támogatásukért, biztatásukért, és amiért megosztották velem oktatási tapasztalataikat.

Nagyon hálás vagyok *Domsa Patrícianak*, hogy megismertette velem a gyermekszemészet szépségeit, köszönöm barátságát és kitartó támogatását.

Köszönettel tartozom közvetlen kollégáimnak, *Gál Viktornak*, *Kóbor Istvánnak*, *Hermann Petrának*, *Knakker Baláznak*, *Pápay Gergelynek* és *Nemes Vandának* segítségükért, tanácsaikért. Köszönöm doktorandusz társaimnak, különösen: *Bérci Norbertnek*, *Bojárshzky Andrásnak*, *Karlócai Baláznak*, *Lombai Ferencnek*, *Szolgay Dánielnek*, *Hegyi Barnabásnak*, *Soós Balázs*

Gergelynek, Weiss Bélának, Tornai Kálmánnak és Kárász Zoltánnak.

Köszönöm *Adorján Livia* és *Vida Tivadarné Katinka* és a tanulmányi osztály többi dolgozójának adminisztratív segítségét. Továbbá köszönöm *Sifter Viktória* könyvtári ügyekben nyújtott segítségét. Hálás vagyok mindazon *tompalátó* és *egészséges kontrol* személyeknek, akik részt vettek kísérleteinkben. Továbbá köszönöm *barátaimnak* a türelmet.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni *családomnak* a szeretetet és támogatást. Természetesen külön köszönöm szerető férjemnek, *Kristófnak*, hogy a nehéz pillanatokban is mellettem áll és a kislányomnak, *Borinak*, hogy mosolyával bearanyozza a napjaimat.

Publikációk

A szerző folyóirat publikációi

- [1] J. Körtvélyes, E. M. Bankó, A. Andics, G. Rudas, J. Németh, P. Hermann, and Z. Vidnyánszky, “Visual cortical responses to the input from the amblyopic eye are suppressed during binocular viewing,” *Acta. Biol. Hung.*, vol. 63 Suppl 1, pp. 65–79, 2012.
- [2] É. M. Bankó, J. Körtvélyes, J. Németh, B. Weiss, and Z. Vidnyánszky, “Amblyopic deficits in the timing and strength of visual cortical responses to faces,” *Cortex*, vol. 49, no. 4, pp. 1013–1024, 2013.
- [3] É. M. Bankó, J. Körtvélyes, J. Németh, and Z. Vidnyánszky, “Amblyopic deficit beyond the fovea: delayed and variable single-trial ERP response latencies, but unaltered amplitudes,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 2, pp. 1109–1117, Feb. 2014.

A szerző nemzetközi konferencia publikációi

- [4] J. Körtvélyes, É. M. Bankó, J. Németh, and Z. Vidnyánszky, “Impaired foveal and peripheral face processing in amblyopia,” *36th Annual Meeting of the European Paediatric Ophthalmological Society*, Bad Neuheim, Germany, 2010.
- [5] J. Körtvélyes, É. M. Bankó, V. Gál, G. Pápay, P. Domsa, J. Németh, and Z. Vidnyánszky, “Neural correlates of fovea-related impairment of visual object processing in amblyopia,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science 50: Paper E-3820*, *ARVO Annual Meeting*, Fort Lauderdale, USA, 2009.
- [6] J. Körtvélyes, É. M. Bankó, V. Gál, G. Pápay, P. Domsa, J. Németh, and Z. Vidnyánszky, “Neural correlates of fovea-related impairment of visual object processing in amblyopia,” *Frontiers in Systems Neuroscience online: Paper online.*, 2009.

- [7] J. Körtvélyes, “Neural Dynamics of Shape-specific Visual Information Processing in Amblyopia,” *Péter Pázmány Catholic University PhD Proceedings*, 2008, pp. 65–68.
- [8] É. M. Bankó, J. Körtvélyes, A. Andics, J. Németh, V. Gál, and Z. Vidnyánszky, “Impairment in object-specific visual processing in amblyopia: a neurophysiological study.,” *Frontiers in Neuroscience, 13th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society (MITT)*, Budapest, 2011.
- [9] É. M. Bankó, J. Körtvélyes, J. Németh, P. Hermann, and Z. Vidnyánszky, “Increased latency and timing uncertainty of visual cortical responses in amblyopia,” *Neuroscience Meeting Planner, Society for Neuroscience, Program No. 798.20*, Washington, DC, 2011.
- [10] É. M. Bankó, J. Körtvélyes, J. Németh, and Z. Vidnyánszky, “Electrophysiological correlates of impaired foveal and peripheral face processing in amblyopia.,” *Proc. FENS Forum*, Amsterdam, 2010, vol. 5, 137.1.
- [11] P. Domsa, J. Körtvélyes, V. Gál, and Z. Vidnyánszky, “Multiple object tracking in amblyopia,” *Perception* 36, 2007, p. 88.
- [12] K. Markó, J. Körtvélyes, G. Drótos, Á. Bankó, J. Németh, Z. Vidnyánszky, and É. M. Bankó, “Video game training in amblyopia,” *Annual Congress of the Hungarian Ophthalmological Society 2015*, Pécs, 2015.

A szerző egyéb válogatott publikációi

- [13] É. M. Bankó, J. Körtvélyes, B. Weiss, and Z. Vidnyánszky, “How the visual cortex handles stimulus noise: insights from amblyopia,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 6, p. e66583, 2013.
- [14] E. M. Bankó, V. Gál, J. Körtvélyes, G. Kovács, and Z. Vidnyánszky, “Dissociating the effect of noise on sensory processing and overall decision difficulty,” *J. Neurosci*, vol. 31, no. 7, pp. 2663–2674, Feb. 2011.

Kummulatív Impakt Faktor: 20.9

Független idézetek száma: 30

A disszertációban idézett válogatott publikációk

- [15] C. Wu and D. G. Hunter, “Amblyopia: diagnostic and therapeutic options,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 141, no. 1, pp. 175–184, Jan. 2006.
- [16] R. Harrad and C. Williams, “Risk, causes and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye, a population-based study, by J. S. Rahi, S. Logan, C. Timms, I. Russel-Eggitt, and D. Taylor. *Lancet* 360:597-602, 2002,” *Surv Ophthalmol*, vol. 48, no. 2, p. 235, Apr. 2003.
- [17] V. Tommila and A. Tarkkanen, “Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia,” *Br J Ophthalmol*, vol. 65, no. 8, pp. 575–577, Aug. 1981.
- [18] D. H. Brainard, “The Psychophysics Toolbox,” *Spat Vis*, vol. 10, no. 4, pp. 433–6, 1997.
- [19] D. G. Pelli, “The VideoToolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies,” *Spatial Vision*, vol. 10, pp. 437–442, 1997.
- [20] F. A. Wichmann and N. J. Hill, “The psychometric function: I. Fitting, sampling, and goodness of fit,” *Percept Psychophys*, vol. 63, no. 8, pp. 1293–313, Nov. 2001.