

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E**  
**NEUROCIÊNCIAS**

**CAROLINA DOS SANTOS ARAÚJO**

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS ESPACIAIS SOBRE**  
**POTENCIAIS CORTICAIS PROVOCADOS VISUAIS**  
**GERADOS POR ESTIMULAÇÃO PSEUDOALEATÓRIA**

**BELÉM-PARÁ**

**2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E**  
**NEUROCIÊNCIAS**

**CAROLINA DOS SANTOS ARAÚJO**

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS ESPACIAIS SOBRE**  
**POTENCIAIS CORTICAIS PROVOCADOS VISUAIS**  
**GERADOS POR ESTIMULAÇÃO PSEUDOALEATÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Neurociências e Biologia Celular.

**Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza.**

**Coorientador: Prof. Dr. Bruno Duarte Gomes.**

**BELÉM-PARÁ**

**2013**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFPA

---

Araújo, Carolina dos Santos, 1986-

Influência de parâmetros espaciais sobre potenciais corticais provocados visuais gerados por estimulação pseudoaleatória / Carolina dos Santos Araújo. - 2013.

Orientador: Givago da Silva Souza;

Coorientador: Bruno Duarte Gomes.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Belém, 2013.

1. Sensibilidade de contraste (Visão). 2. Potencial evocado (Eletrofisiologia). 3. Eletrofisiologia. 4. Percepção espacial. 5. Visão.  
I. Título.

CDD 22. ed. 612.843

---

**CAROLINA DOS SANTOS ARAÚJO**

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS ESPACIAIS SOBRE POTENCIAIS CORTICAIS  
PROVOCADOS VISUAIS GERADOS POR ESTIMULAÇÃO PSEUDOALEATÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Neurociências e Biologia Celular, para a comissão formada pelos seguintes professores:

Orientador:

**Prof. Dr. Givago da Silva Souza (presidente)**

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará

Coorientador:

**Prof. Dr. Bruno Duarte Gomes (vice-presidente)**

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Examinadores:

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Karen Renata Matos Oliveira**

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

**Prof. Dra. Mirella Gualtieri (membro titular)**

Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.

**Prof. Dr. Russell David Hamer (membro titular)**

Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo

**Prof. Dr. Fernando Allan Farias Rocha (membro suplente)**

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Aos meus pais, por me ensinarem as maiores lições.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que cada dia seja uma nova chance para o aprendizado e para o crescimento.

Aos meus pais, pelos melhores incentivos e pelo apoio impassível.

Ao professor Luiz Carlos de Lima Silveira, pelos ensinamentos inestimáveis e pela oportunidade de integrar a equipe do Laboratório de Neurologia Tropical.

Ao professor Givago da Silva Souza, pela orientação, pela confiança no meu trabalho, pelas discussões sempre produtivas e por todas as vitórias conquistadas durante o mestrado.

Ao professor Bruno Duarte Gomes, pela coorientação.

Aos amigos do Laboratório de Neurologia Tropical –NMT/UFPA, Eliza Maria Lacerda, Mellina Jacob, Verônica Ribeiro, Letícia Miquilini e Isabelle Martins pelas parcerias e contribuições.

À minha família incrível, principalmente às tias Georgina e Julieta e aos primos Ariane (*in memoriam*), Talita, Renata e Maurício.

Ao Marcelo Ramos, pelos incentivos, pela compreensão e paciência e por todo o carinho.

Sem a força e o exemplo de todos vocês eu não teria chegado até aqui.

Aos voluntários que participaram dos testes.

À Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular.

À Universidade Federal do Pará.

Às agências financiadoras CAPES e CNPq.

“O absurdo é a razão lúcida que constata os seus limites.”

*Albert Camus*

## RESUMO

As contribuições dos mecanismos de detecção de contraste ao potencial cortical provocado visual (VECP) têm sido investigadas com o estudo das funções de resposta ao contraste e de resposta à frequência espacial. Anteriormente, o uso de sequências-*m* para o controle da estimulação era restrito à estimulação eletrofisiológica multifocal que, em alguns aspectos, se diferencia substancialmente do VECP convencional. Estimulações únicas com contraste espacial controlado por sequências-*m* não foram extensivamente estudadas ou comparadas às respostas obtidas com as técnicas multifocais. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da frequência espacial e do contraste de redes senoidais no VECP gerado por estimulação pseudoaleatória. Nove sujeitos normais foram estimulados por redes senoidais acromáticas controladas por uma sequência-*m* binária pseudoaleatória em 7 frequências espaciais (0,4 a 10 cpg) em 3 tamanhos diferentes (4°, 8° e 16° de ângulo visual). Em 8°, foram testados adicionalmente seis níveis de contraste (3,12% a 99%). O *kernel* de primeira ordem não forneceu respostas consistentes com sinais mensuráveis através das frequências espaciais e dos contrastes testados – o sinal foi muito pequeno ou ausente – enquanto o primeiro e o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem exibiram respostas bastante confiáveis para as faixas de estímulo testadas. As principais diferenças entre os resultados obtidos com o primeiro e o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem foram o perfil das funções de amplitude versus contraste e de amplitude versus frequência espacial. Os resultados indicaram que o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem foi dominado pela via M, porém para algumas condições de estímulo, pôde ser percebida a contribuição da via P. Já o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem refletiu contribuição apenas da via P. O presente trabalho estende achados anteriores sobre a contribuição das vias visuais ao VECP gerado por estimulação pseudoaleatória para uma grande faixa de frequências espaciais.

**Palavras-chave:** Potencial cortical provocado visual, sequência-*m*, sensibilidade ao contraste, visão espacial, vias M e P, vias visuais paralelas.



## ABSTRACT

The contributions of contrast detection mechanisms to the visual cortical evoked potential (VECP) have been investigated studying the contrast-response and spatial frequency-response functions. Previously, the use of m-sequences for stimulus control has been almost restricted to multifocal electrophysiology stimulation and, in some aspects, it substantially differs from conventional VECP. Single stimulation with spatial contrast temporally controlled by m-sequences was not extensively tested or compared to multifocal techniques. Our purpose was to evaluate the influence of spatial frequency and contrast of sinusoidal gratings on the VECP elicited by pseudo-random stimulation. Nine normal subjects were stimulated by achromatic sinusoidal gratings driven by a pseudo-random binary m-sequence at seven spatial frequencies (0.4-10 cpd) and three stimulus sizes (4°, 8°, and 16° of visual angle). At 8° of visual angle, it was also used six contrasts levels (3.12-99%). First order kernel had not provided a consistent measurable signal across spatial frequencies and contrasts that were tested – signal was very small or absent – while the second order kernel first and second slices exhibited reliable responses for the stimulus range. The main differences between results obtained with the first and second slices of the second order kernel were the shape of the amplitude versus contrast and amplitude versus spatial frequency functions. The results indicated that the second order kernel first slice was dominated by M pathway, but for some stimulus condition some P pathway contribution could be found, while the second order kernel second slice reflected the P pathway contribution. The present work extended previous findings of the visual pathways contribution to VECP elicited by pseudo-random stimulation for a wider range of spatial frequencies.

**Key words:** Visual evoked cortical potential, m-sequence, contrast sensitivity, spatial vision, M and P pathways, parallel visual pathways.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama esquemático do olho. Modificado de Scott (1988). .....	19
<b>Figura 2.</b> Diagrama esquemático mostrando metade do olho em estado de não acomodação e a outra metade em acomodação. Modificado de Goldberg (2011).....	20
<b>Figura 3.</b> Camadas da retina. Modificado de Remington (2012). .....	23
<b>Figura 4.</b> Fotomicrografia da mácula e da fóvea. ....	24
<b>Figura 5.</b> Fotorreceptores (cones e bastonetes). .....	25
<b>Figura 6.</b> Processos esferulares de bastonetes e pediculares de cone e suas sinapses.....	26
<b>Figura 7.</b> Fototransdução. ....	31
<b>Figura 8.</b> Distribuição dos fotorreceptores na retina humana.....	38
<b>Figura 9.</b> Organização funcional da retina de mamíferos.....	43
<b>Figura 10.</b> Possíveis campos receptivos de células ganglionares.....	49
<b>Figura 11.</b> Via de transmissão da informação visual.....	50
<b>Figura 12.</b> Seção coronal do núcleo geniculado lateral de macaco.....	54
<b>Figura 13.</b> Representação esquemática do mapa retinotópico do núcleo geniculado lateral (LGN). .....	55
<b>Figura 14.</b> Vias paralelas da retina para o córtex. ....	59
<b>Figura 15.</b> Estratégias corticais de processamento. ....	60
<b>Figura 16.</b> Conectividade espacial e celulaespecífica em V1.....	63
<b>Figura 17.</b> Fluxos múltiplos de input para MT. Modificado de Nassi & Callaway (2009).....	64
<b>Figura 18.</b> Contraste e frequência espacial. Na figura, o contraste entre duas áreas adjacentes diminui no sentido da base para o topo e a frequência espacial aumenta no sentido da esquerda para a direita. ....	67

<b>Figura 19.</b> Esquema de apresentação da estimulação baseado no valor do passo da sequência- <i>m</i> . .....	81
<b>Figura 20.</b> Localizações para eletrodios. ....	83
<b>Figura 21.</b> Registros médios nos <i>kernels</i> do VECP obtidos para 9 sujeitos em três frequências espaciais. ....	88
<b>Figura 22.</b> Amplitude RMS média nos <i>kernels</i> do VECP no domínio da frequência espacial em estimulação de alto contraste. ....	89
<b>Figura 23.</b> Amplitude RMS média nos <i>kernels</i> do VECP para diferentes níveis de contraste em três frequências espaciais (0,4, 2 e 10 cpg). ....	90
<b>Figura 24.</b> Amplitude RMS média nos <i>kernels</i> do VECP em função do log do contraste em três frequências espaciais (0,4, 2 e 10 cpg). ....	91
<b>Figura 25.</b> Componentes do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem, P1 e P2. ....	96
<b>Figura 26.</b> Registros do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem do sujeito CSA gerados por diferentes frequências espaciais. ....	97
<b>Figura 27.</b> Componentes do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem, P1 e P2, gerados por diferentes níveis de contraste. ....	98
<b>Figura 28.</b> Registros do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem do sujeito CSA gerados por diferentes contrastes. ....	100
<b>Figura 29.</b> Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem em função das frequências espaciais para todas as condições de contraste. .	103
<b>Figura 30.</b> Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem em função do log das frequências espaciais para todas as condições de contraste. ....	104

<b>Figura 31.</b> Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem em função do contraste para as diferentes condições de frequência espacial..	105
<b>Figura 32.</b> Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem em função do log do contraste para as diferentes condições de frequência espacial..	106
<b>Figura 33.</b> Influência do tamanho do estímulo nos registros do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem.	108
<b>Figura 34.</b> Registros do VECP no primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem do sujeito CSA gerados por 3 tamanhos de estimulação.	109
<b>Figura 35.</b> Registros do <i>kernel</i> de segunda ordem obtidos a partir do hexágono central em vários níveis de contraste.	116
<b>Figura 36.</b> Comparação das funções de amplitude RMS média versus contraste (linear, A e B, ou log, C e D) com os dados de células ganglionares de primatas apresentados em Kaplan & Shapley (1986).	117
<b>Figura 37.</b> Amplitude RMS média e erro padrão para os componentes C1 e C2 em função em função do contraste e da condição cromática isoluminante (R/G).	120

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Amp</b>	amplitude no intervalo entre 70 e 170 milissegundos
<b>bp</b>	<i>base period</i>
<b>C</b>	valor do contraste de Michelson
<b>Ca<sup>+</sup></b>	íon cálcio
<b>CIE</b>	<i>Comission Internationale de L'Eclairage</i>
<b>CO</b>	citocromo oxidase
<b>cpg</b>	ciclos por grau de ângulo visual
<b>FE</b>	frequência espacial
<b>GC</b>	guanilil ciclase
<b>GMPc</b>	GMP cíclico
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ipRGCs</b>	<i>intrinsically photosensitive retinal ganglion cells</i>
<b>ISCEV</b>	<i>International Society of Clinical Electrophysiology of Vision</i>
<b>K</b>	koniocelular
<b>K<sup>+</sup></b>	ion potássio
<b>KOhms</b>	quiloohms
<b>LGN</b>	Núcleo Geniculado Lateral
<b><i>L<sub>min</sub></i></b>	luminância mínima da modulação senoidal
<b><i>L<sub>max</sub></i></b>	luminância máxima da modulação senoidal
<b>M</b>	magnocelular
<b>mfVEP</b>	potencial cortical provocado visual multifocal
<b>mm</b>	milímetro
<b>mV</b>	milivolt
<b>ms</b>	milissegundo

<b>MT</b>	<i>middle temporal area</i>
<b><i>n</i></b>	número de pontos analisados entre 70 e 170 milissegundos
<b>Na<sup>+</sup></b>	íon sódio
<b>nm</b>	nanômetro
<b>nV</b>	nanovolt
<b>P</b>	parvocelular
<b>PDE</b>	fosfodiesterase
<b>R*</b>	receptor ativado
<b>RMS</b>	<i>root mean square</i>
<b>R/G</b>	<i>red/green</i>
<b>S</b>	potenciais sinápticos
<b>s</b>	segundo
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>VECP</b>	potencial cortical provocado visual
<b>V1</b>	área cortical primária
<b>μ</b>	média de amplitude no intervalo entre 70 e 170 milissegundos
<b>μV</b>	microvolt
<b>1K</b>	<i>kernel</i> de primeira ordem
<b>2.1K</b>	primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem
<b>2.2K</b>	segundo <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1	O OLHO E A RETINA.....	18
1.2	VIAS PARALELAS DE RESPOSTA E NÚCLEO GENICULADO LATERAL.....	47
1.3	CÓRTEX VISUAL.....	56
1.4	DETECÇÃO DE MUDANÇAS/CONTRASTE.....	65
1.5	POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL.....	68
1.6	VECP CONVENCIONAL.....	71
1.7	VECP GERADO POR SEQUÊNCIA-M.....	71
1.7.1	<b>Kernel</b> .....	73
1.8	POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL E A AVALIAÇÃO DA VISÃO ESPACIAL: EFEITOS DOS CONTRASTES E FREQUÊNCIAS ESPACIAIS.....	74
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	78
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	78
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	78
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	79
3.1	SUJEITOS.....	79
3.2	MÉTODOS.....	79
3.2.1	<b>Estimulação Visual</b> .....	79
3.2.2	<b>Registro</b> .....	82
3.3	IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES DO VECP.....	84
3.4	ANÁLISE DOS REGISTROS DO VECP.....	84
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	86
4.1	INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA NA AMPLITUDE RMS DOS <i>KERNELS</i> DO VECP.....	86
4.2	EFEITOS DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NA AMPLITUDE DOS COMPONENTES DO PRIMEIRO <i>SLICE</i> DO <i>KERNEL</i> DE SEGUNDA ORDEM.....	92
4.3	EFEITOS DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE NO TEMPO IMPLÍCITO DOS COMPONENTES DO PRIMEIRO <i>SLICE</i> DO <i>KERNEL</i> DE SEGUNDA ORDEM.....	101
4.4	EFEITOS DO TAMANHO DO ESTÍMULO E DA FREQUÊNCIA ESPACIAL NOS COMPONENTES DO PRIMEIRO <i>SLICE</i> DO <i>KERNEL</i> DE SEGUNDA ORDEM.....	107
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	110

5.1	INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NO VECP CONVENCIONAL .....	110
5.2	INFLUÊNCIA DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NAS FORMAS DE ONDA DO VECP PSEUDOALEATÓRIO .....	112
5.3	INFLUÊNCIA DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NOS COMPONENTES DO VECP PSEUDOALEATÓRIO .....	118
5.4	INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO ESTÍMULO NOS COMPONENTES DO VECP PSEUDOALEATÓRIO .....	122
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>123</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>124</b>
<b>8</b>	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>150</b>
<b>9</b>	<b>ANEXO</b> .....	<b>151</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A visão é considerada como um dos principais sistemas sensoriais de humanos, pois além de utilizadas para localização espaço-temporal de objetos de interesse, as informações visuais têm papel importante na propriocepção, locomoção e cognição do indivíduo. Esse processo de caracterização e interpretação do ambiente é uma tarefa extremamente complexa e exige uma circuitaria neural capaz de processar e transmitir tamanha quantidade de informações.

As informações visuais parecem ser traduzidas num processo neurológico, paralelo e hierárquico, que as divide em componentes distintos como cor, movimento, orientação, forma, textura, profundidade e estes são processados em áreas especializadas para cada recurso visual (TOVEE, 2008). Posteriormente, tais informações são reunidas em áreas visuais superiores, gerando uma percepção única e coerente do mundo visual.

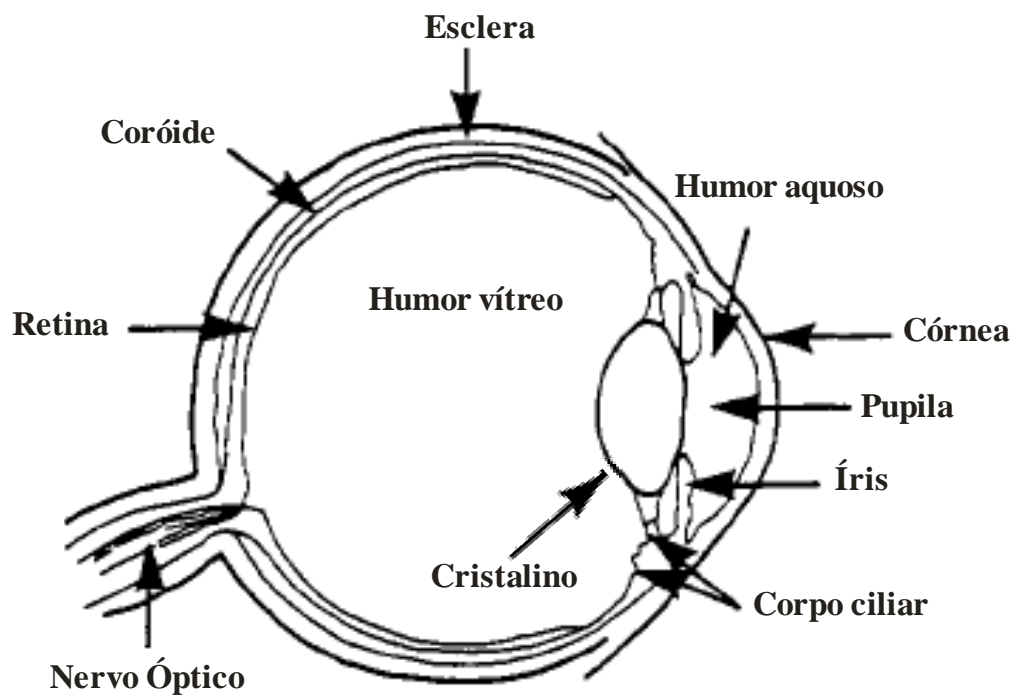
Ao estudo da visão compete não só o entendimento do processo de extração de informações de imagens sobre os diversos aspectos do mundo que nos são úteis, mas também investigar a natureza das representações internas que capturam e assimilam essas informações (MARR, 1982) em muitos níveis diferentes, desde os mecanismos físicos e bioquímicos da fototransdução até a fronteira entre a fisiologia e a psicologia (SQUIRE et al., 2008). As características desse sistema sensorial o levaram ao topo dos mais estudados em neurociência, originando ainda grandes contribuições para o entendimento dos outros sistemas sensoriais.

O sistema visual tem um largo espectro de absorção luminosa que vai desde poucos fótons num ambiente escuro até mais de  $10^{14}$  fótons/s num dia ensolarado (SQUIRE et al., 2008). Apesar disso, é sensível a uma estreita faixa de radiação eletromagnética, compreendida entre  $430 \times 10^{12}$  a  $750 \times 10^{12}$  Hz, aproximadamente, correspondente à faixa de comprimentos de onda de 700 a 400 nm (NASSAU, 2001).

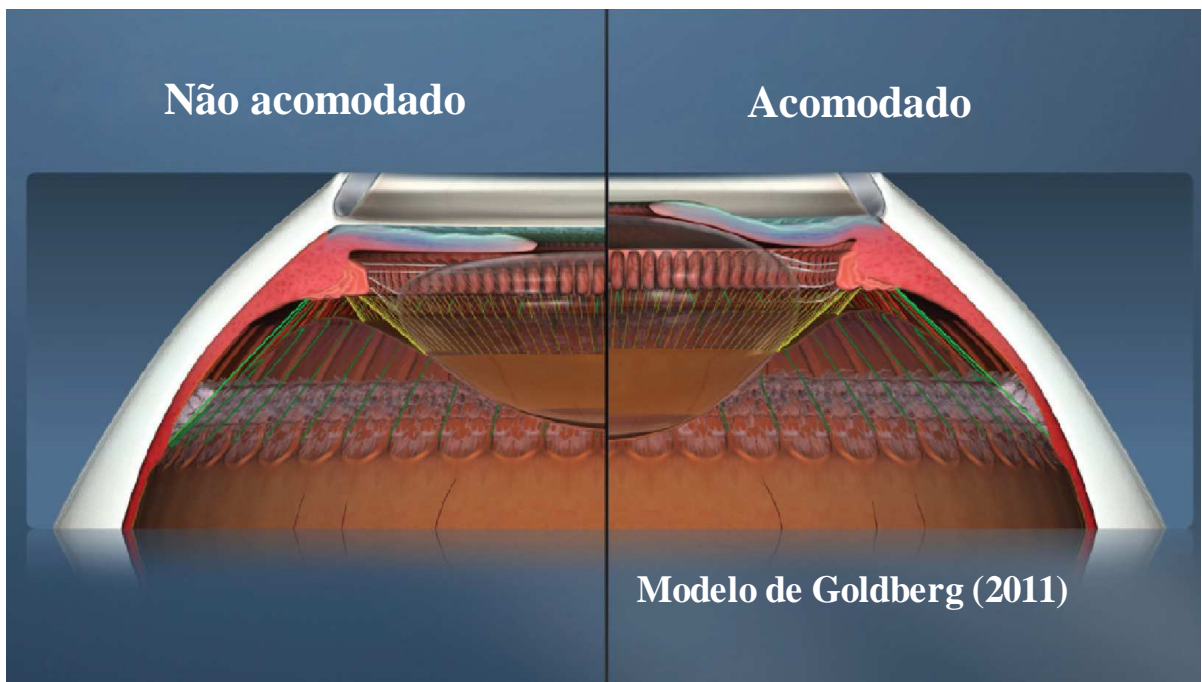
Ao incidir sobre um objeto, a luz pode sofrer refração, absorção e reflexão. Os raios luminosos refletidos pelos objetos (na faixa de radiação visível para humanos) chegam até o olho e a informação resultante é processada pelo cérebro, que gera as complexas sensações de profundidade, textura, contraste, cor. Esta última, por exemplo, é resultado exclusivo de processamento neural, não sendo, portanto uma característica física presente na natureza.

## 1.1 O OLHO E A RETINA

O primeiro estágio de processamento neural de imagens se dá na retina (MASLAND, 2001; WÄSSLE, 2004; SILVEIRA & ROSKA, 2011). Para que ele ocorra, a luz precisa atravessar o globo ocular (Figura 1), passando pela córnea, câmara anterior do olho, cristalino e câmara posterior do olho que são os elementos ópticos com propriedades refrativas que atuam na focalização da imagem no fundo do olho. A córnea possui curvatura fixa, mas o cristalino pode ter sua curvatura modificada (acomodação visual) a partir da contração ou do relaxamento de músculos do corpo ciliar, conectado à cápsula do cristalino por fibras finas denominadas zônulas (Teoria da ação zonular recíproca) (Figura 2) (GOLDBERG, 2011). Essa característica permite que objetos próximos e distantes ao observador possam continuar em foco na retina devido a um aumento ou a uma diminuição na curvatura do cristalino, respectivamente. O olho ainda possui um elemento que controla a entrada de luz, a pupila, formada pelos músculos da íris. Em ambientes escuros, o diâmetro da pupila é aumentado com intuito de maximizar a quantidade de luz que chega até a retina. Já em ambientes muito claros, o diâmetro da pupila diminui para que apenas a quantidade de luz necessária para a formação da imagem chegue à retina, evitando ofuscações e borramentos.



**Figura 1.** Diagrama esquemático do olho. Modificado de Scott (1988).



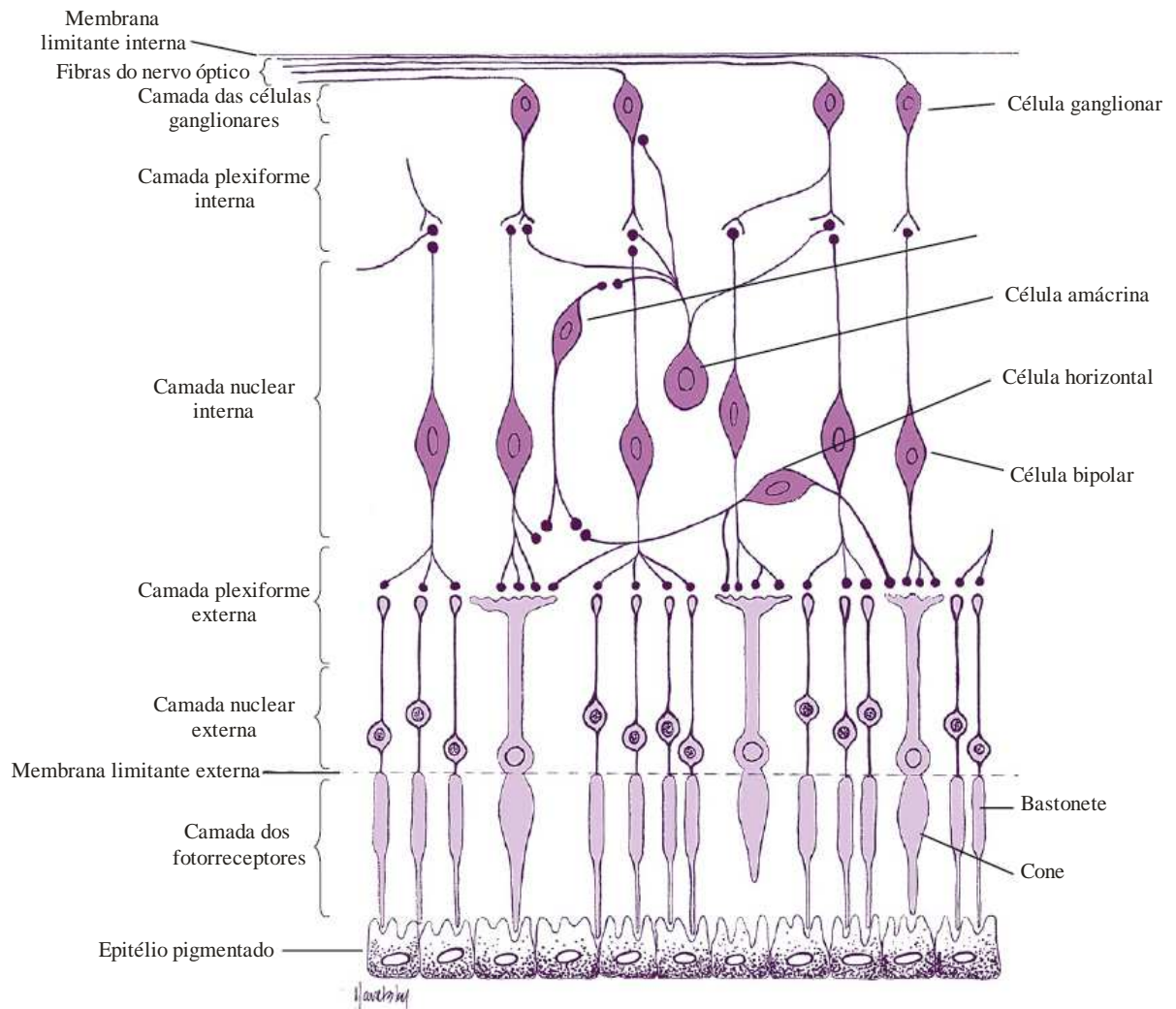
**Figura 2.** Diagrama esquemático mostrando metade do olho em estado de não acomodação e a outra metade em acomodação. Modificado de Goldberg (2011).

A retina de mamíferos tem diversos componentes funcionais que se estruturam em camadas laminares (LEE et al., 2010, GERMAIN et al., 2010) (Figuras 3 e 4). Na literatura há uma grande divergência quanto ao número de camadas face às diferenças na classificação e descrição de seus componentes. Entretanto é possível observar a presença de cinco principais camadas na maioria das classificações (DACEY, 2000; GUYTON & HALL, 2006): 3 camadas compostas por neurônios excitatórios e 2 camadas compostas por interneurônios inibitórios (DACEY, 2000). Cada camada desempenha um papel específico na circuitaria que transforma a imagem retiniana em diferentes representações neuronais interpretáveis pelo cérebro (WILLIAMS, 2011).

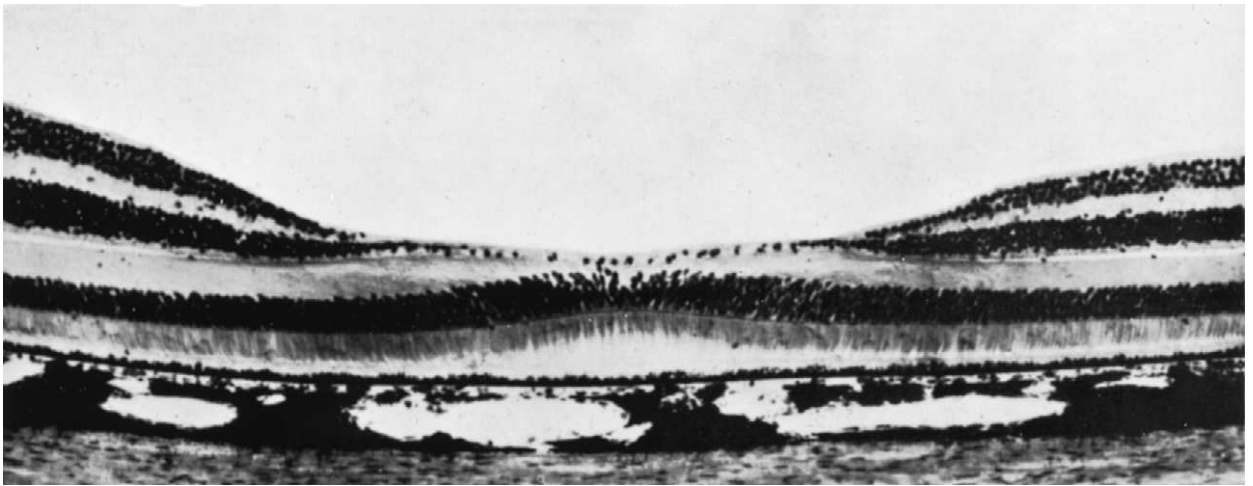
A camada dos fotorreceptores contém neurônios que absorvem a energia luminosa e a convertem em impulso nervoso num processo conhecido como fototransdução. A excitação dos fotorreceptores pela luz resulta na hiperpolarização de suas membranas, que é propagada como um impulso nervoso através das múltiplas camadas da retina, do núcleo geniculado lateral (LGN) e do córtex visual.

Esses fotorreceptores se diferenciam em dois tipos, cones e bastonetes (Figura 5), com características morfofisiológicas distintas. Todos os fotorreceptores possuem (1) segmento externo, contendo os pigmentos visuais para a conversão da luz em sinal neural, (2) cílio, (3) segmento interno, contendo o aparato metabólico, (4) fibra externa, (5) pericário, contendo o núcleo celular e (6) fibra interna, que forma o terminal sináptico – processo pedicular ou esferular (REMINGTON, 2012). Os bastonetes possuem segmentos externos mais longos do que os dos cones e terminais menores e esféricos (GERMAIN et al., 2010). Os processos pediculares de cones, bem como os esferulares de bastonetes, podem se conectar por junções comunicantes localizadas na expansão lateral (telodendria) que provém uma interação elétrica entre as células adjacentes (Figura 6). Os pedículos possuem superfície achatada, onde são formadas as sinapses com as células bipolares, e invaginações, onde são

formadas as sinapses denominadas tríades, compostas por um dendrito de célula bipolar ladeado por dois processos de células horizontais. Na esférula há apenas uma invaginação central.

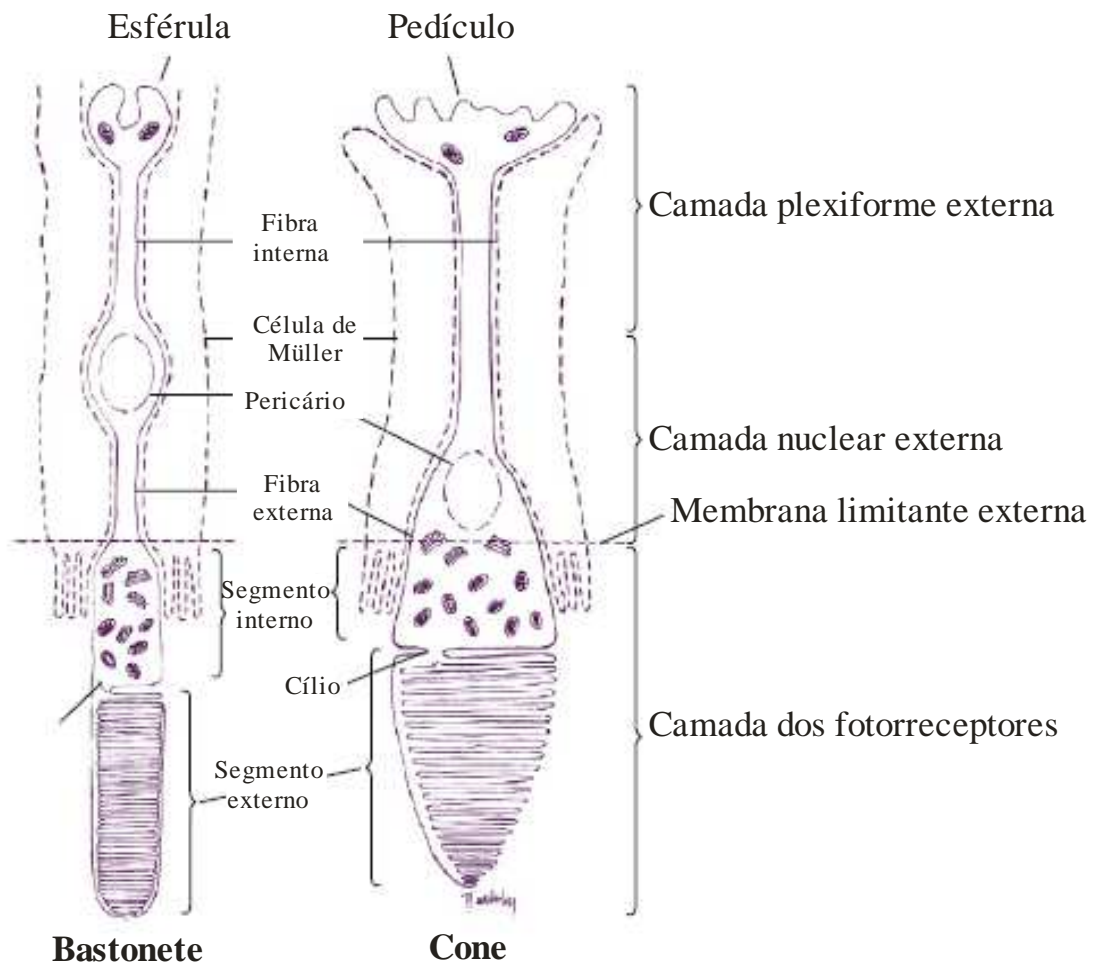


**Figura 3.** Camadas da retina. Modificado de Remington (2012).

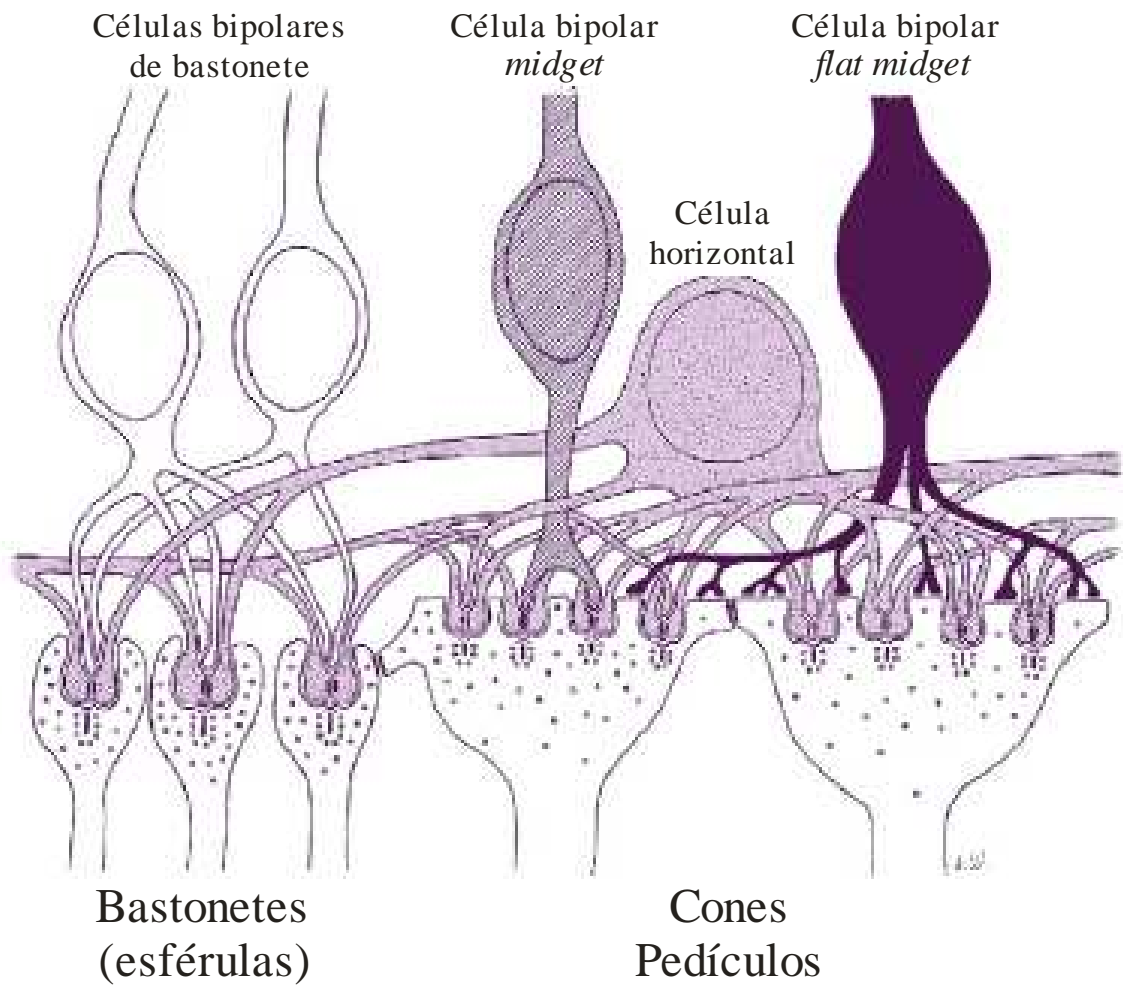


**Figura 4.** Fotomicrografia da mácula e da fóvea. Note que, na região central, as camadas interiores da retina estão desviadas para as laterais para diminuir a interferência na passagem da luz até a camada mais externa. (Fonte: FAWCETT, 1986 apud GUYTON & HALL, 2006, p. 627).





**Figura 5.** Fotorreceptores (cones e bastonetes). Células de Müller (linhas tracejadas) são mostradas ladeando os fotorreceptores. À direita estão indicadas as camadas da retina nas quais estão inseridas as partes dos fotorreceptores. Modificado de Remington (2012).



**Figura 6.** Processos esférulares de bastonetes e pediculares de cone e suas sinapses. Células bipolares de cones e bastonetes mostram extensas conexões. Células horizontais também fazem sinapses com ambos fotorreceptores. Interconexões são mostradas entre as esférulas e os pedículos. Modificado de Hogan et al. (1971 apud Remington, 2012).

A fototransdução é o processo que transforma um fóton de luz em sinal elétrico. Após atravessar toda a retina, a luz chega até a camada dos fotorreceptores, onde se inicia a cadeia da fototransdução (mais precisamente no segmento externo do fotorreceptor), que contém pigmentos visuais que absorvem a luz. A partir da absorção do fóton, uma cascata bioquímica faz com que o fotorreceptor se hiperpolarize, gerando corrente elétrica através da retina. O sinal é então transferido para as outras camadas retinianas até as células ganglionares, de onde é enviado para o cérebro pelo nervo óptico.

O pigmento visual, também chamado fotopigmento, é formado por uma proteína de membrana, a opsina, e um cromóforo. A opsina, da classe de proteínas G, tem sete hélices transmembrana e é a proteína mais abundante nos discos de cones e bastonetes (PALCZEWSKI, 2006; WANG & KEFALOV, 2011). O cromóforo é a molécula que efetivamente absorve o fóton e está contido entre as hélices da opsina. Na maioria dos vertebrados, o cromóforo encontrado é o 11-*cis*-retinal, derivado da vitamina A e presente em todos os fotorreceptores. A opsina de bastonetes é chamada rodopsina e as opsinas dos cones L e M caracteristicamente diferem entre si por poucos aminoácidos, controlados por genes presentes no cromossomo X, sendo, portanto a opsina que determinará o comprimento de onda ao qual o fotorreceptor será mais sensível (NATHANS et al., 1986; WANG & KEFALOV, 2011).

No escuro, o 11-*cis*-retinal, servindo como um antagonista, liga-se a uma molécula de lisina conservativa da opsina, formando o holopigmento (estado inativo do pigmento visual) (DARTNALL & LYTHGOE, 1965; WANG & KEFALOV, 2011). A absorção de um fóton pelo 11-*cis*-retinal o converte para a sua forma *all-trans*, que é um forte agonista para a opsina. A fotoisomerização do retinóide induz a uma série de rápidas mudanças conformacionais na molécula do pigmento convertendo-o ao estado Meta II, que é fisiologicamente ativo, em aproximadamente 1 ms (LAMB & PUGH, 2004; OKADA et al.,

2001; WANG & KEFALOV, 2011). Nesse estado, a rodopsina ativa a proteína G transducina, por isso Meta II também é denominado R\* (receptor ativado). A transducina ativa a enzima fosfodiesterase, que degrada o GMP cíclico (GMPc), diminuindo a concentração desse segundo mensageiro no fotorreceptor. Como a membrana plasmática do segmento externo dos fotorreceptores possui canais de cátions que são ativados por GMPc, com a diminuição da concentração desse mensageiro, o fluxo de cátions pelos canais é diminuído, resultando numa hiperpolarização graduada, e no fechamento de canais de Ca<sup>2+</sup> no terminal sináptico, reduzindo a concentração local do íon e, por sua vez, diminuindo a liberação de neurotransmissor. Eventualmente, o Meta II atinge um novo estado de inativação, denominado Meta III, e é dissociado em opsina livre e *all-trans*-retinal (WANG & KEFALOV, 2011).

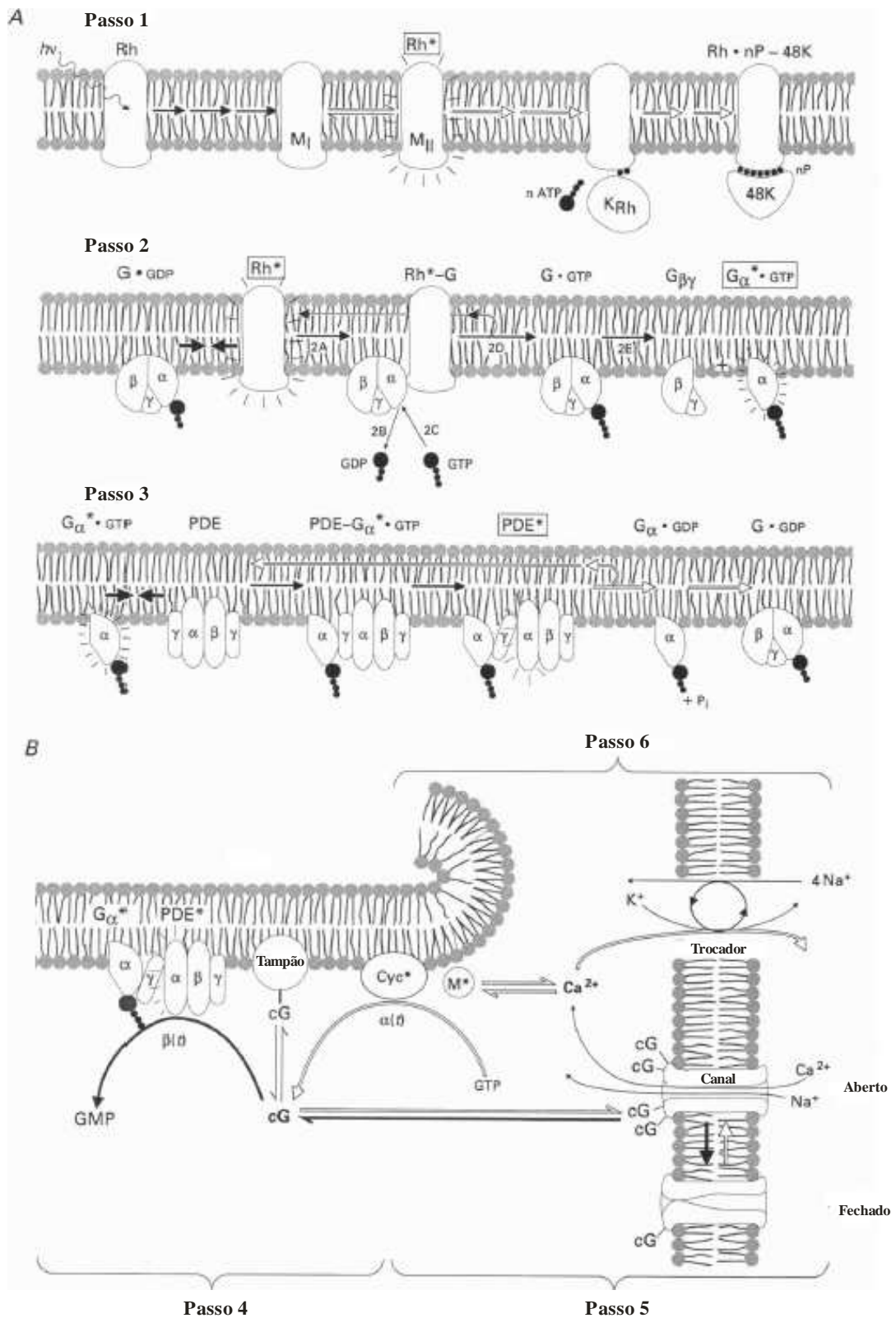
Quando não está sendo estimulado pela luz, o fotorreceptor mantém-se despolarizado e, tal quais outros neurônios, secretando seu neurotransmissor (Figura 7). Durante esse estado, canais de Ca<sup>2+</sup> regulados por voltagem são abertos e os íons de cálcio facilitam o processo pelo qual as vesículas contendo glutamato fundem-se com a membrana celular, permitindo a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica (BARNES & KELLY, 2002; LA COUR & EHINGER, 2006; REMINGTON, 2012).

O estado despolarizado ocorre devido a um circuito iônico dentro do fotorreceptor. O segmento externo do fotorreceptor é permeável ao Na<sup>+</sup> e os canais catiônicos regulados pelo segundo mensageiro GMPc são mantidos abertos devido às altas concentrações de GMPc citoplasmático (Figura 7) (YAU, 2004; WANG & KEFALOV, 2011; REMINGTON, 2012). Através do cílio, os íons Ca<sup>2+</sup> e Na<sup>+</sup> passam facilmente ao segmento interno devido o gradiente eletroquímico, porém o Na<sup>+</sup> é expulso pela bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Este circuito é chamado de corrente escura e mantém o potencial de membrana em aproximadamente -40 mV.

A concentração de GMPc no interior do segmento externo é equilibrada de acordo com o balanço entre sua produção pela guanilil ciclase (GC) e sua hidrólise pela fosfodiesterase (PDE) (WANG & KEFALOV, 2011). Durante a exposição do fotorreceptor à luz por pelo menos um picossegundo, R\* ativa a proteína G transducina, que por sua vez ativa a PDE, resultando na diminuição da concentração de GMPc, fechando os canais de Na<sup>+</sup> (Figura 7) (WANG & KEFALOV, 2011; LA COUR & EHINGER, 2006; REMINGTON, 2012). O interior da célula torna-se cada vez mais negativo devido à perda contínua de Na<sup>+</sup> através da bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> e a célula fica hiperpolarizada, com o potencial de membrana próximo a -75 mV (Figura 7). As mudanças no potencial de membrana são graduadas, dependendo da quantidade de luz absorvida e do número de fotorreceptores ativados, portanto a magnitude da hiperpolarização independe do comprimento de onda (NAKA & RUSHTON, 1966). A depender dessa magnitude, a quantidade de neurotransmissor liberado é diminuída, atenuando ou parando o fluxo de Na<sup>+</sup> (LA COUR & EHINGER, 2006; REMINGTON, 2012) de modo que essas alterações traduzem a conversão e retransmissão do sinal luminoso em sinal elétrico para os neurônios pós-sinápticos (LAMB & PUGH, 2006; YAU & HARDIE, 2009; WANG & KEFALOV, 2011). Uma vez restaurado o nível de GMPc, a célula volta ao estado despolarizado.

No bastonete, a absorção de um único fóton dá início ao processo de fototransdução e então a dupla ligação do 11-*cis*-retinal é quebrada, formando o isômero *all-trans*-retinal. A rodopsina sofre uma sequência de mudanças conformacionais e diversos intermediários são formados. A metarodopsina II estimula a transducina, uma proteína G, e então é transformada em metarodopsina III, quando o *all-trans*-retinal dissocia-se do fotorreceptor (PICAUD, 2003; REMINGTON, 2012), “branqueando-o”. A fototransdução leva a uma diminuição no GMPc, hiperpolarizando o fotorreceptor. O *all-trans*-retinal é movido do lúmen do disco para o citoplasma, onde é reduzido em *all-trans*-retinol. Como o

fotorreceptor não é capaz de reisonerizar a molécula, ela deve ser transportada para o epitélio pigmentado da retina (LA COUR & TEZEL, 2006; REMINGTON, 2012). Reações enzimáticas converterão o *all-trans*-retinol em *11-cis*-retinol e o oxidarão novamente tornando-o *11-cis*-retinal, que por sua vez será incorporado ao fotopigmento.



**Figura 7.** Fototransdução. Esquema das reações básicas da fototransdução. Reações de excitação são indicadas por setas preenchidas; reações de recuperação são indicadas por setas abertas. **(A)** Reações protéicas nos discos da membrana; os boxes mostram as formas ativadas. Passos 1-3 mostram as reações envolvendo a rodopsina (Rh\*), a proteína G ( $G_{\alpha} \cdot GTP$ ) e a fosfodiesterase ( $PDE^*$ ). **(B)** Reações citoplasmáticas dos mensageiros difusíveis. Passos 4-6 mostram a geração e a hidrólise do GMP cíclico (cG), ativação do canal e permeação de

íons, e fluxo de cálcio. Adaptado de Pugh & Lamb (1992).



Os bastonetes possuem uma grande sensibilidade à luz, o que os torna capazes de detectar até mesmo um único fóton (BAYLOR et al., 1979). No entanto, condições moderadas de luminosidade saturam sua atividade, de maneira que os bastonetes são responsáveis pela visão escotópica, ou visão em condições de baixa luminosidade (de acordo com a CIE – *Comission Internationale de L'Eclairage*) – a curva escotópica tem pico em 507 nm). As respostas geradas por esses fotorreceptores são lentas e o período necessário para a recuperação é mais longo (BAYLOR et al., 1979). O segmento externo dos bastonetes contém numerosos discos membranosos, como numa pilha de moedas, derivados e separados da superfície da membrana celular (GERMAIN et al., 2010), de forma que eles não tem contato com a matriz extracelular. Os discos têm largura bastante uniforme e a rodopsina (fotopigmento) está localizada no interior de cada disco (REMINGTON, 2012).

Os cones são responsáveis pela visão fotópica ou visão em condições de alta luminosidade (a curva fotópica estabelecida pela CIE tem pico em 555 nm) e, além de responderem rapidamente a um estímulo, possuem rápido período de recuperação da estimulação luminosa (YAU, 1994). O segmento externo de um cone é formado principalmente por invaginações da membrana celular em formato de discos (*stacked invaginations*). Como os discos não são separados da membrana, eles permanecem em contato com a matriz extracelular. Esta configuração aumenta a superfície dos discos e a razão superfície/volume dos cones, o que possivelmente colabora para a rapidez das respostas e para o metabolismo celular, facilitando o transporte de material entre os cones e a matriz interfotorreceptora (YAU, 1994; WANG E KEFALOV, 2011). Fora da região foveal, o segmento externo adquire uma conformação ligeiramente cônica, com os discos da base do segmento externo mais largos do que os do topo (GERMAIN et al., 2010).

Embora os cones tenham largas sensibilidades espectrais, que se diferem em decorrência da técnica utilizada para mensuração (para maiores informações ver Bowmaker, 1981) e de serem parcialmente sobrepostas entre si, os cones são divididos em três classes:

- Cones S

Têm maior sensibilidade para comprimentos de onda curtos, correspondentes à cor azul (pico em 420 nm, dados psicofísicos), e representam, na maioria dos primatas, 5 a 15% da população total de cones, localizando-se principalmente na retina central perifoveal (LEE et al., 2010, LA COUR & EHINGER, 2006; REMINGTON, 2012).

- Cones M

Têm maior sensibilidade para comprimentos de onda médios, correspondentes à cor verde (pico em 530 nm, dados psicofísicos).

- Cones L

Têm maior sensibilidade para comprimentos de onda longos, correspondentes à cor vermelha (em 558 nm, dados psicofísicos).

A distribuição dos diferentes fotopigmentos dos cones da fóvea é essencialmente randômica e revela uma grande variação na quantidade relativa de cones L e M entre indivíduos (CARROLL et al., 2009; ROORDA, 1999; HOFER et al., 2005; WILLIAMS, 2011); a variação na razão L:M também é percebida em toda a retina (BRAINARD et al., 2000; CARROL et al., 2002; HOFER et al., 2005; CHALLA et al., 2010) não havendo, entretanto, diferenças perceptíveis na percepção de cores entre indivíduos tricromatas (indivíduos que apresentam as três classes de cones) (CHALLA et al., 2010). A distribuição dos próprios cones na retina possui importantes implicações para os modelos de conectividade retiniana (LEE et al., 2010).

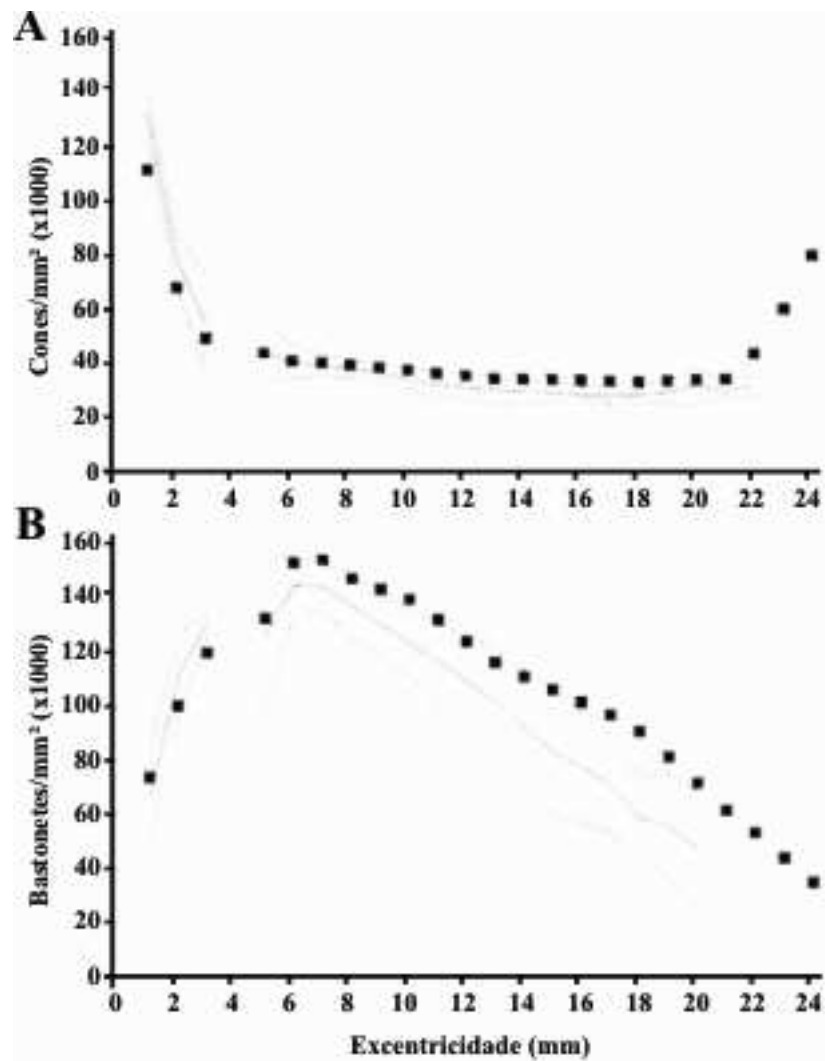
Há evidências de conexões entre cones, entre bastonetes e entre cones e bastonetes (LEE et al., 2010). As conexões (junções comunicantes) entre cones M e L parecem levar a uma perda moderada de sensibilidade cromática em contraponto a um aumento na sensibilidade para luminância, devido à melhoria da razão sinal-ruído (HORNSTEIN et al., 2004; LEE et al., 2010). Entretanto, estudos com cones M e L individuais mostram que a adaptação de cada um independe das conexões com os cones vizinhos, indicando que a interferência entre eles não é substancial (LEE et al., 1999; MACLEOD et al., 1992; LEE et al., 2010). Essa dualidade fisiológica sugere que a resistência das junções entre os cones é baixa em níveis luminosos baixos, o que permitiria uma melhor razão sinal-ruído, e alta em níveis de luminosidade alta, melhorando a seletividade cromática (TSUKAMOTO et al., 1992; LEE et al., 2010).

A distribuição dos fotorreceptores na retina varia de acordo com a excentricidade, sendo que na região central, a fóvea, são encontrados exclusivamente cones e na periferia retiniana, há predomínio de bastonetes (Figura 8). Em primatas, a população de bastonetes é muito maior do que a de cones, alcançando uma razão de 95:5 (WANG & KEFALOV, 2011). Os fotorreceptores liberam o neurotransmissor glutamato.

Na camada plexiforme externa, que contém um plexo sináptico formado pelos terminais de fotorreceptores e os processos dendríticos de células bipolares e de células horizontais (DACEY, 1998; LEE, et al., 2010; GERMAIN et al., 2010). As células horizontais transferem informações na direção horizontal, paralela à superfície da retina (REMINGTON, 2012). Dessa forma, participam nas interações laterais, integrando e modulando, por inibição, a transferência de informação nas sinapses entre fotorreceptores e células bipolares (SILVEIRA & ROSKA, 2011; DACEY, 2000; WITKORSKY, 1994; HART, 1992; REMINGTON, 2012). Na maioria dos mamíferos, as células horizontais parecem ser de dois tipos (DACEY, 1998; LEE et al., 2010). A designação pode variar entre

as espécies, mas em primatas elas são denominadas H1 e H2. Em macacos, o tipo H1 é fortemente hiperpolarizado por incrementos na luminância e na atividade de cones M e L e o tipo H2 tem hiperpolarização modulada pelos cones S (LEE et al., 2010).





**Figura 8.** Distribuição dos fotorreceptores na retina humana. Comparação entre a densidade de cones e bastonetes ao longo do meridiano nasal para a retina média (média: linha contínua; desvio padrão: linhas tracejadas; intervalo: local do disco óptico) e para a amostra estudada por Østerberg (quadrados). **(A)** Densidade de cones. **(B)** Densidade de bastonetes. Adaptado de Curcio et al. (1990).

Na camada nuclear interna estão as células bipolares, as quais são interneurônios que retransmitem a informação proveniente dos fotorreceptores para as células amácrinas e ganglionares (DACEY, 1998), promovendo, dessa forma, a conexão entre a camada mais externa e a camada mais interna da retina (GERMAIN et al., 2010). Os cones conectam-se com aproximadamente 10 tipos de células bipolares (SILVEIRA & ROSKA, 2011) e os bastonetes com apenas um tipo. O neurotransmissor liberado pelas células bipolares também é o glutamato (HOGAN & ALVARADO, 1971; AYOUB & MATTHEWS, 1992; KOLB et al., 1992; REMINGTON, 2012).

Cada célula bipolar possui apenas um de dois tipos de receptores de glutamato: ionotrópicos e metabotrópicos. As células que possuem receptores ionotrópicos, do tipo AMPA ou kainato, permitem o fluxo dos cátions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  pela membrana após a ativação destes receptores pelo glutamato. Dessa forma, quando os fotorreceptores são estimulados pela luz, há uma diminuição na liberação de glutamato na fenda sináptica, o que por sua vez diminui a permeabilidade dos canais de cátions, hiperpolarizando as células bipolares deste tipo. Essa resposta é denominada OFF (SLAUGHTER & MILLER, 1985). Já as células que possuem receptores metabotrópicos mGluR6, que agem por meio de segundos mensageiros, permitem o efluxo de  $\text{K}^+$  pelos canais da membrana plasmática (DHINGRA et al., 1993; VARDI et al., 2000) quando os receptores são ativados pelo glutamato. Assim, quando o fotorreceptor é estimulado pela luz e a quantidade de glutamato liberada na fenda sináptica é diminuída, os receptores metabotrópicos não são ativados, ocorre a diminuição da permeabilidade dos canais ao  $\text{K}^+$  e a célula bipolar se despolariza. Esse tipo de resposta inverte o sinal proveniente dos fotorreceptores e é chamada de resposta ON (SLAUGHTER & MILLER, 1985; NAKAJIMA et al., 1993).

A primeira classificação de células bipolares faz referência ao tipo de fotorreceptor que fornece o *input*, portanto, células bipolares de bastonetes e células bipolares

de cones. Os dendritos de uma única célula bipolar de bastonetes podem formar sinapses com 15 a 20 bastonetes na retina central e com mais de 80 na retina periférica, amplificando a sensibilidade (KOLB et al., 1992; PARK et al., 1994; REMINGTON, 2012). As células bipolares de bastonetes são todas do tipo ON. O axônio da bipolar de bastonetes é grande e sem ramificações e quase exclusivamente só forma sinapses com células amácrinas que por sua vez levam o sinal até as células ganglionares, um arranjo que permite à mesma ganglionar receber informações tanto de bastonetes quanto de cones (BLOOMFIELD & DACHEUX, 2001; REMINGTON, 2012).

As células bipolares de cones fazem dois tipos de sinapses. No primeiro tipo os dendritos da célula bipolar se estendem até o centro das invaginações do terminal receptor do cone (GERMAIN et al., 2010). Essas células são denominadas bipolares ON ou bipolares invaginantes e são ativadas pelo aumento da intensidade luminosa. No segundo tipo, os dendritos da célula bipolar fazem contato ao longo da base achatada do terminal receptor (GERMAIN et al., 2010). Essas são as células bipolares OFF ou lisas, que respondem à diminuição da intensidade luminosa. Segundo Silveira & Roska (2011), metade das células bipolares de cones são ON e a outra metade são células OFF. Os terminais axonais das células bipolares acomodam-se em diferentes profundidades da camada plexiforme interna, os terminais OFF na parte mais distal, a sublâmina **a**, e os terminais ON na parte mais proximal, a sublâmina **b**, formando sinapses com os dendritos das células ganglionares (DACEY, 1998; LEE et al., 2010; SILVEIRA & ROSKA, 2011). A resposta elétrica das células bipolares pode ser sustentada (tônica) ou transitória (fásica) a um estímulo luminoso constante. Assim, pode haver células bipolares ON e OFF sustentadas ou transitórias, o que possivelmente é determinado parcial ou integralmente pelas características dos receptores de glutamato (AWATRAMANI & SLAUGHTER, 2000; DEVRIES, 2000).



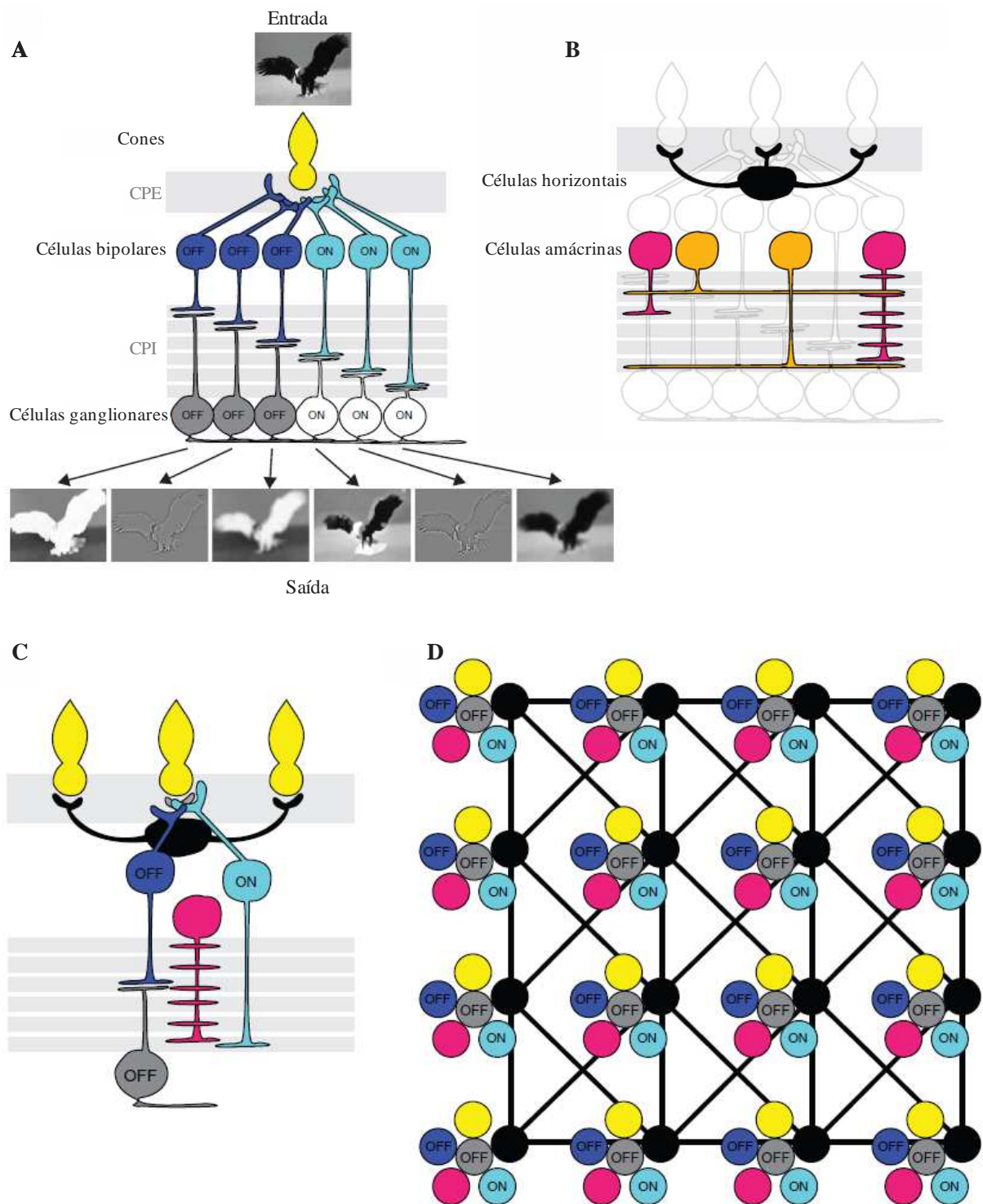
Em primatas, as células bipolares de cones podem ainda ser divididas em duas classes: bipolares de cones difusas (divididas em duas subclasses, uma ON e outra OFF), que fazem conexões simultâneas com vários cones; e bipolares de cones anãs ou *midget* (divididas em seis subclasses, metade ON e metade OFF), que se conectam diretamente com apenas um cone (DACEY, 1998) M ou L na região central e com 2 a 4 cones, possivelmente das duas classes, na região periférica (SILVEIRA et al., 2005) Há ainda um tipo de célula bipolar que se conecta seletivamente apenas a cones S, chamada de célula bipolar azul ou bipolar do cone-S (DACEY, 1998) que faz sinapses com 1 a 5 cones nas regiões intermediárias e periféricas da retina (SILVEIRA et al., 2005) e tem respostas ON. As células bipolares difusas e *midget* possuem campos receptivos com organização espacial antagônica centro-periferia.

As células amácrinas participam nas interações laterais com o papel de modular por inibição a transferência de informação nas sinapses excitatórias entre células bipolares – também fornecendo a estas *feedback* (SILVEIRA & ROSKA, 2011) – e células ganglionares (DACEY, 1998; 2000; GERMAIN et al., 2010; SILVEIRA & ROSKA, 2011). As células amácrinas são as mais diversas dentre as células retinianas, tendo mais de 30 tipos descritos (VANEY, 1990; WÄSSLE & BOYCOTT, 1991; DACEY, 1998; MASLAND, 2001; SILVEIRA & ROSKA, 2011; GERMAIN et al., 2010). Apesar de não serem conhecidas as funções específicas de todos esses tipos, sabe-se que as células amácrinas são gabaérgicas ou glicinérgicas, possuindo morfologia diferenciada de acordo com o neurotransmissor utilizado: as gabaérgicas possuem longos processos axonais, por isso são chamadas de células de campo grande (*wide field*) e as glicinérgicas possuem processos curtos, que geralmente se estendem por alguns estratos da camada plexiforme, e são referenciadas como células de campo estreito (*narrow field*) (SILVEIRA & ROSKA, 2011).

Nesta camada, a arquitetura sináptica é enriquecida pelas conexões inibitórias entre as próprias amácrinas e pelas outras sinapses elétricas entre amácrinas e mais tipos celulares.

A combinação das respostas provenientes das circuitarias retinianas externas chegam às células ganglionares. Os axônios das células ganglionares formam o nervo óptico, que é o único meio de comunicação entre a retina e o restante do sistema nervoso central.

A camada das células ganglionares da retina de mamíferos apresenta mais de 20 tipos diferentes de células ganglionares (ROCKHILL et al., 2000; TROY & SHOU, 2002; SUN et al., 2002; DACEY et al., 2003; GERMAIN et al., 2010; TAYLOR & SMITH, 2011). Cada tipo é otimizado para características distintas, o que permitirá a codificação do mundo visual pelo indivíduo numa resolução espacial e temporal suficiente para a eficácia de suas respostas comportamentais (GERMAIN et al., 2010; TAYLOR & SMITH, 2011). O enriquecimento da rede de transmissão de impulsos elétricos da retina não é dependente apenas da grande quantidade de tipos celulares, mas também da grande diversidade arquitetônica dos “microcircuitos” decorrentes das sinapses formadas entre eles (Figura 9) (DACEY, 1998). Esta camada apresenta células arranjadas em forma de mosaico (MASLAND, 2001; WÄSSLE, 2004; SILVEIRA & ROSKA, 2011) (Figura 9B), com vários graus de sobreposição entre os campos dendríticos de cada célula do mesmo tipo (SILVEIRA & ROSKA, 2011).



**Figura 9.** Organização funcional da retina de mamíferos. (A) A retina pode ser compreendida como um processador paralelo de imagens que faz a aquisição da cena visual (topo do painel) com seu conjunto de fotorreceptores e, por meio de circuitos internos, computa várias representações neuronais diferentes (base do painel) da cena. As representações são enviadas ao córtex cerebral via axônios das células ganglionares. Um cone (amarelo) conecta-se com aproximadamente 10 tipos de células bipolares, metade delas ativada pelo decréscimo (OFF – azul) e a outra metade ativada pelo acréscimo (ON – ciano) da intensidade luminosa. Os terminais axonais das células bipolares ON e OFF se estabelecem em profundidades diferentes da camada plexiforme interna (CPI) – ON na parte proximal e OFF na parte distal – podendo ocupar um mais estratos da CPI (barras horizontais cinzas da CPI). Os dendritos de mais uma dúzia de tipos de células ganglionares arborizam nesses estratos e recebem os *inputs* excitatórios dos terminais bipolares coestratificados. A polaridade da resposta da célula ganglionar é determinada pelos tipos de células bipolares que provém o *input* – ON

(branco), OFF (cinza) ou ON-OFF. **(B)** As sinapses de fotorreceptores/células bipolares na camada plexiforme externa (CPE, barras horizontais cinzas superiores) são reguladas pelas células horizontais inibitórias (preto). De maneira semelhante, as sinapses excitatórias entre células bipolares e células ganglionares são moduladas pelas células amácrinas inibitórias. As últimas recebem *input* excitatório das células bipolares e geram sinais de *feedback* e *feedforward* para os terminais bipolares e dendritos ganglionares, respectivamente. Esta arquitetura é bastante enriquecida pelas conexões inibitórias entre amácrinas/amácrinas e pelas várias sinapses elétricas inter e intracelulares. **(C)** Microcircuito aferente de célula ganglionar. **(D)** Arranjo modular de circuitos de células ganglionares; cada circuito de mesmo tipo morfofisiológico possui diferente extensão de sobreposição de campo dendrítico. Adaptado de Silveira e Roska (2011).

Classicamente, as células ganglionares de mamíferos podem ser classificadas fisiologicamente quanto ao tipo de campo receptivo: concêntrico e não-concêntrico (GERMAIN et al., 2010). As células com campos receptivos concêntricos possuem uma região central que responde de maneira ON, com despolarização à incidência de luz, de maneira OFF, com hiperpolarização ao escuro, ou de maneira ON-OFF, para variações na iluminação. As células com campos receptivos não-concêntricos são responsivas para estímulos de características específicas, como o movimento. As células ganglionares também geram respostas com polaridade, a depender dos tipos de células bipolares que provém o *input* (ON, OFF e ON-OFF) (GOURAS, 1968; SILVEIRA & ROSKA, 2011). Em geral, as células bipolares tendem a aumentar a atividade das ganglionares, já as amácrinas tendem a diminuí-la (GERMAIN et al., 2010).

Outra divisão classifica as ganglionares quanto à seletividade de comprimentos de onda em três grupos: anãs, parasóis e biestratificadas. As anãs ou *midget* constituem aproximadamente 80% da população total de ganglionares e estão presentes, em sua maioria, no centro da retina (CALLAWAY, 2005; GERMAIN et al., 2010). Elas são tônicas, apresentam otonomia cromática verde-vermelha, têm campos receptivos pequenos e concêntricos e projetam para as camadas parvocelulares do núcleo geniculado lateral (LGN), portanto consideradas equivalentes às células parvocelulares (P) (GOURAS, 1968; PERRY et al., 1984; PERRY & COWEY, 1985; GERMAIN, 2010). Em humanos, esta via de transmissão de sinais suporta o eixo verde-vermelho da visão de cores psicofísica. A estrutura do campo receptivo das células anãs, na fóvea, parece derivar *inputs* excitatórios vindos de um único cone na região central da célula, e na periferia o *input* pode ser cone-específico ou provindo de vários cones, sendo ambas as condições capazes de gerar otonomia de cor (LEE et al., 2010) (Figura 10). O papel das células da via parvocelular na complexa codificação

espacial-cromática de cenas naturais já foi bastante evidenciado na literatura (DACEY & LEE, 1994, LEE et al., 2000).

As células parasóis representam de 8-10% da população de ganglionares (PERRY et al., 1984; SILVEIRA & PERRY, 1991; CALLAWAY, 2005; GERMAIN et al., 2010), são fásicas, têm campos receptivos maiores que as das células anãs e concêntricas e projetam para as camadas magnocelulares do LGN onde são registradas as respostas sem oponente de cores (DACEY, 1998). Por esta razão, as células desse grupo são consideradas como a contraparte anatômica retiniana das células magnocelulares (M) do LGN.

As células do grupo biestratificado apresentam extensão dendrítica similar à do grupo parasol e parecem estar associadas à oponente azul-amarelo em primatas, projetando para as camadas koniocelulares do LGN (DACEY & LEE, 1994; LEE et al., 2010). Outros tipos de células ganglionares também podem enviar axônios para as camadas koniocelulares do LGN e outras regiões encefálicas. Em 2002, BERSON et al. identificaram de forma conclusiva uma outra população de células ganglionares, consideradas como a terceira classe de fotorreceptores da retina. Essas células expressam o fotorreceptor melanopsina, que é intrinsecamente fotossensível (ipRGCs, do inglês *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*), e parecem desempenhar papel importante na retransmissão da informação luminosa da retina para o córtex para o controle de ciclos circadianos, reflexos pupilares, sono e até para a formação de imagens (SCHMIDT et al., 2011).

Cada célula ganglionar possui um único axônio que será reunido num feixe junto aos axônios das demais, formando o nervo óptico. A projeção de aproximadamente 90% desses axônios é o núcleo geniculado lateral e os outros 10% são projetados para áreas subtalâmicas envolvidas em processos como os reflexos pupilares e o ciclo circadiano. Os axônios ganglionares também liberam glutamato na fenda sináptica.

A convergência de bastonetes em direção a uma célula ganglionar é superior a de cones. Segundo Remington (2012), estima-se que 75.000 bastonetes acionem 5.000 bipolares de bastonetes e 250 amácrinas antes de convergir para uma única célula ganglionar. Já a razão entre cones e ganglionares chega a ser 1:1, refletindo a quantidade significativa de detalhes que a população de cones pode discriminar (SHARMA & EHINGER, 2003; REMINGTON, 2012).

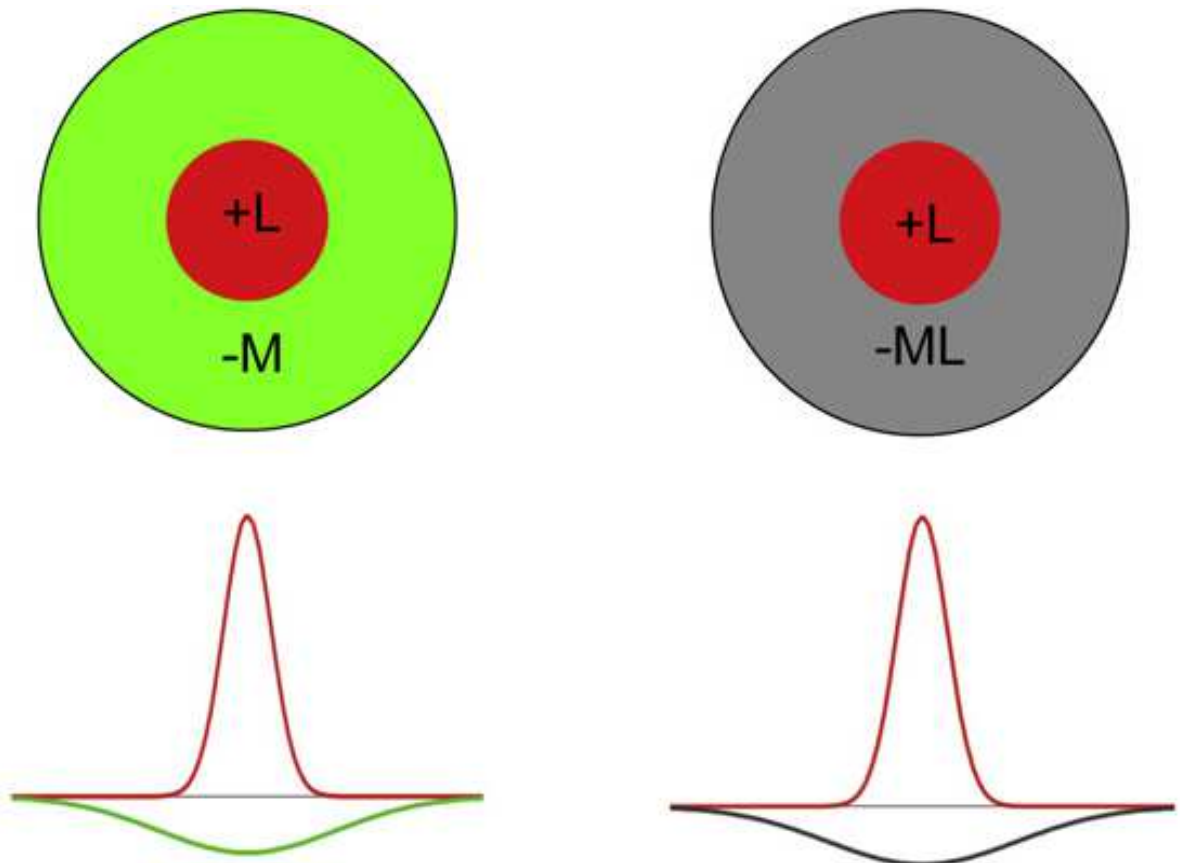
## 1.2 VIAS PARALELAS DE RESPOSTA E NÚCLEO GENICULADO LATERAL

A via de transmissão da informação visual se inicia nos microcircuitos formados nas camadas retinianas. Os axônios das células ganglionares emergem da retina formando o nervo óptico, sendo que as fibras nasais de cada olho se cruzam no quiasma óptico e projetam para o lado contralateral do cérebro e as fibras temporais projetam para o lado ipsilateral. O trato óptico sustenta estas fibras desde o quiasma até o núcleo geniculado lateral, onde ocorre a próxima sinapse. Após deixar o núcleo geniculado como radiações ópticas, tais fibras estendem-se até o córtex visual, localizado no lobo occipital (Figura 11).

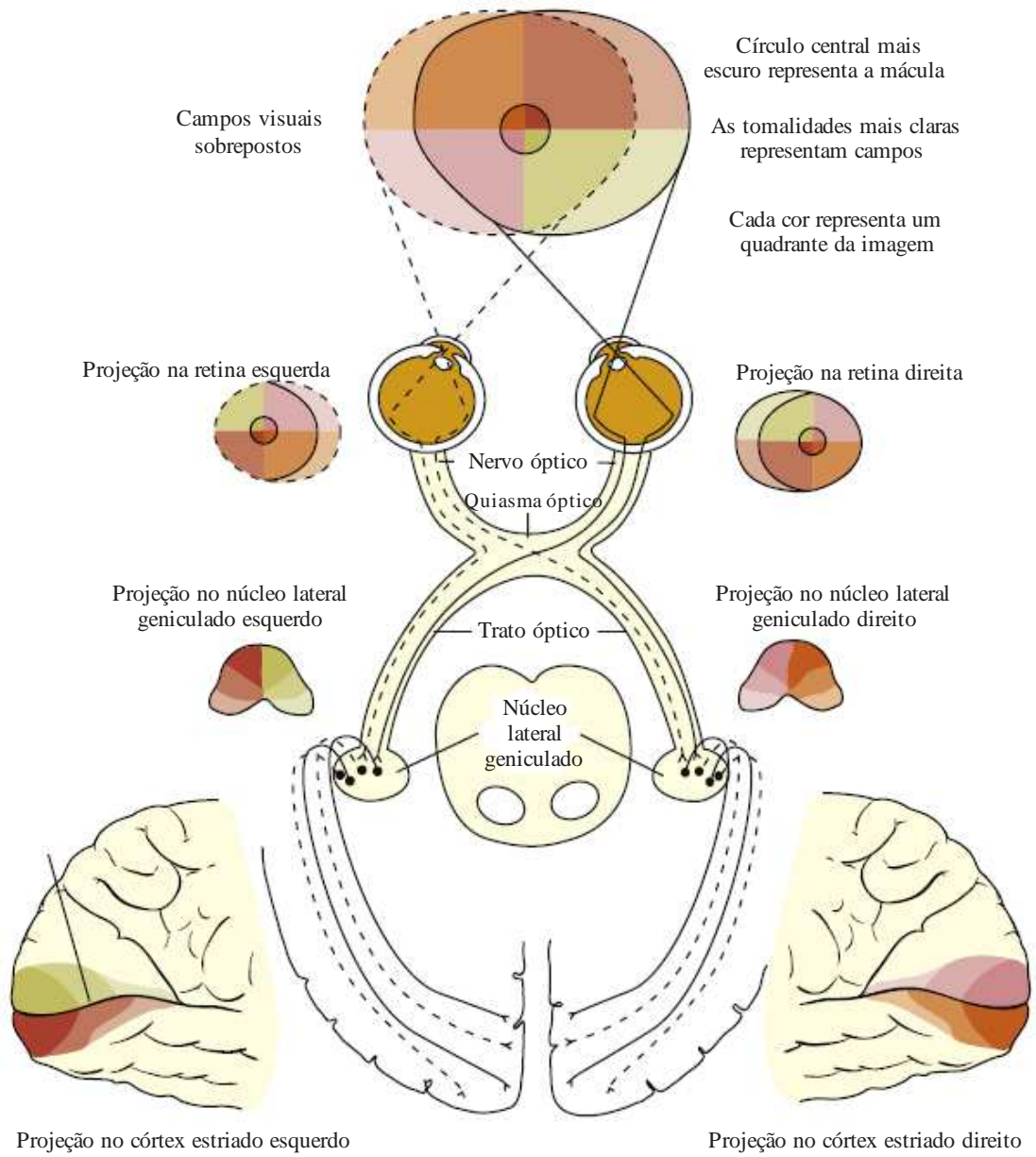
A origem das vias paralelas de resposta está na grande diversidade de tipos celulares retinianos (aproximadamente 80) e nas suas formações sinápticas (DACEY, 2000) capazes de compactar a informação visual. Os fotorreceptores transmitem as informações para pelo menos 10 tipos de células bipolares que, por sua vez, se conectam com pelo menos 20 tipos de células ganglionares e com um número ainda maior de tipos de células amácrinas, estimado entre 30 e 40 (VANEY 1990; WÄSSLE & BOYCOTT 1991; MASLAND 1996, MACNEIL & MASLAND 1998; DACEY, 2000). O nervo óptico estende-se então até os neurônios do núcleo geniculado lateral do tálamo que, por sua vez, conecta-se com o córtex visual primário. É bem aceito que os sinais enviados a partir das células ganglionares sejam

otimizados, proporcionando assim uma representação compacta do mundo visual, enquanto que o córtex cerebral extrai e reorganiza as informações recebidas para depois convertê-las em sinais próprios, criados para possibilitar uma percepção coerente da realidade (VAN ESSEN et al., 1992; CALLAWAY, 2005).





**Figura 10.** Possíveis campos receptivos de células ganglionares. O centro, se for derivado de um único cone (L, como no exemplo), responderá com especificidade cromática, independentemente da periferia, que pode gerar resposta mista ou específica. Retirado de Lee, et al. (2000).



**Figura 11.** Via de transmissão da informação visual. Adaptado de Remington (2012).

Um dos estudos mais importantes com primatas que apresentou importantes correlações entre as respostas geradas pelas células ganglionares e o paralelismo do envio dos sinais até o córtex foi o de Kaplan e Shapley, publicado em 1986. Eles registraram potenciais S (potenciais sinápticos) a partir dos terminais sinápticos de células ganglionares nas camadas do núcleo geniculado lateral comparando-os aos sinais obtidos a partir de neurônios do próprio LGN, o que permitiu concluir que as diferenças obtidas em estudos prévios quanto à sensibilidade para cores e luminância entre essas camadas não dependiam da circuitaria do LGN, mas das respostas enviadas a partir das células ganglionares. A distinção anatômica das células ganglionares geradoras dos potenciais S pôde ser obtida a partir de marcadores retrógrados injetados nas camadas magnocelulares (M) e parvocelulares (P) do LGN, o que permitiu a correlação entre as propriedades funcionais distintas das células anãs e parasóis e as camadas P e M, respectivamente (CALLAWAY, 2005). Há também fortes evidências, provenientes de estudos com injeção de marcadores anterógrados no LGN, de que a segregação da informação visual nas vias paralelas M e P permanece pelo menos até o córtex visual primário (V1), região de aferência das terminações das vias (CALLAWAY, 2005).

Sabe-se que existem mais vias paralelas entre a retina e V1, como a koniocelular, por exemplo. Essas vias são formadas por projeções dos outros tipos de células ganglionares e promovem informação diversa, porém complementar, da cena visual. Assumindo que cada tipo de ganglionar se distribui uniformemente na superfície da retina, a maior parte da variação na quantidade de cada tipo dessas células pode ser explicada pelo tamanho do campo dendrítico: quanto maior ele for, menor será a quantidade necessária de células desse tipo para cobrir a retina inteira (HARRINGTON, 1981; REMINGTON, 2012). Ainda não está claro se esses outros tipos celulares mantêm segregação estrita até V1, porém muitos estudos indicam uma grande heterogeneidade anatômica e funcional no LGN, que

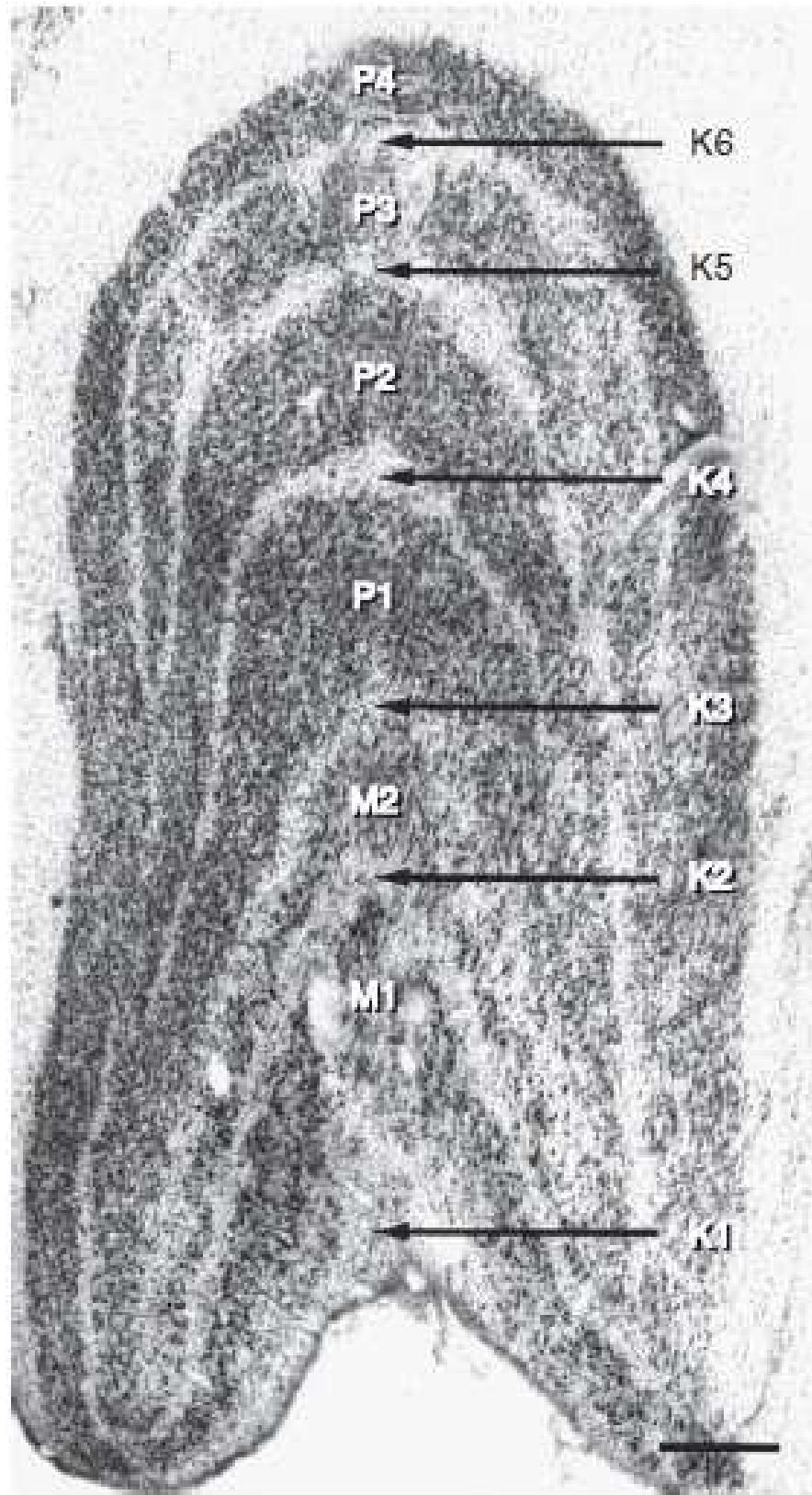
pode ser explicada pela presença dessas demais vias paralelas não identificadas (NASSI & CALLAWAY, 2009).

Antes de chegar às áreas corticais superiores, as informações de todos os sistemas sensoriais, com exceção do olfativo, passam obrigatoriamente pelo tálamo. O núcleo geniculado lateral (LGN) está localizado na região dorsolateral do tálamo e tem formato semelhante ao de um cone assimétrico. Os axônios provenientes da retina terminam neste núcleo e a maioria das fibras que o deixam se projetam para o córtex visual (REMINGTON, 2012).

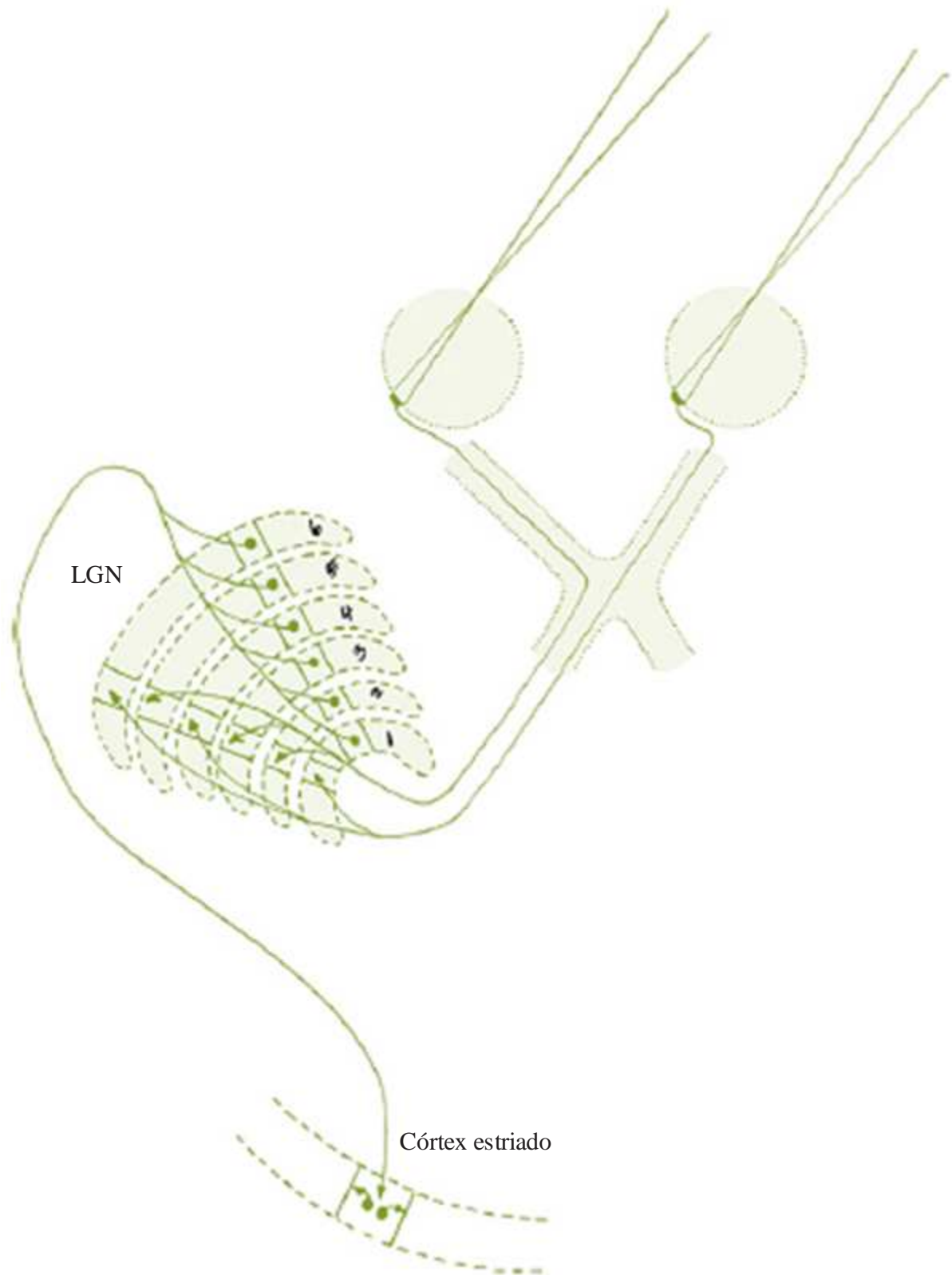
O LGN de primatas é formado por seis camadas sobrepostas, sendo que as maiores sobrepõem as menores, de maneira que algumas camadas tornam-se fragmentadas e irregulares. Basicamente, cada camada é composta por um dos três tipos celulares que são encontrados na estrutura. As camadas basais 1 e 2, recebem *input* das células ganglionares do tipo parasol ou M (LEVENTHAL et al., 1981; PERRY et al., 1984; CALLAWAY, 2005) da região nasal contralateral e da região temporal ipsilateral, respectivamente. São do tipo magnocelular, compostas por células grandes, com sensibilidade acromática e campos receptivos sensíveis a baixo contraste (SHAPLEY & PERRY, 1986; CALLAWAY, 2005). As quatro camadas dorsais 3 (ipso), 4 (contra), 5 (ipso), e 6 (contra) do LGN são do tipo parvocelular, compostas por células pequenas, com oponência para cor e campos receptivos com baixa sensibilidade ao contraste (SHAPLEY & PERRY, 1986; CALLAWAY, 2005), recebendo *input* das células ganglionares do tipo *midget* ou P (LEVENTHAL et al. 1981; PERRY et al. 1984; RODIECK & WATANABE, 1993). Entre essas seis camadas estão as camadas koniocelulares, formadas por células ainda menores que parecem receber *input* das células ganglionares biestratificadas (CALLAWAY, 2005) (Figuras 12 e 13). Além disso, as camadas M e P também apresentam células bastante esparsas do tipo K, o que torna ainda mais difícil caracterizar a variedade das propriedades fisiológicas desta via (NASSI &

CALLAWAY, 2009). As características morfofuncionais descritas para o LGN também foram estudadas através de metodologias que investigaram a expressão neuroquímica dos neurônios, principalmente de parvalbumina,  $\alpha$ CAM cinase e calbindina, que são importantes marcadores. Identificou-se que a maioria das células das camadas M e P expressam parvalbumina e que as células das camadas K expressam  $\alpha$ CAM cinase e calbindina (CALLAWAY, 2005).

Além da inervação com o córtex visual, o LGN também recebe *inputs* de outros centros corticais e subcorticais, se tornando um centro complexo de processamento (SADUN & GLASER, 1994; LACHICA & CASAGRANDE, 1993; REMINGTON, 2012) e de regulação do fluxo de informações visuais, assegurando que as informações mais importantes sejam enviadas ao córtex pelas radiações ópticas (CASAGRANDE & ICHIDA, 2003; REMINGTON, 2012).



**Figura 12.** Seção coronal do núcleo geniculado lateral de macaco mostrando as 4 camadas parvocelulares (P), as duas camadas magnocelulares (M) e as seis camadas koniocelulares (K). Retirado de Kaufman (2003 apud Remington, 2012).



**Figura 13.** Representação esquemática do mapa retinotópico do núcleo geniculado lateral (LGN). Fibras ipsolaterais da retina (temporais) projetam para as camadas 2, 3 e 5 e fibras contralaterais projetam para as camadas 1, 4 e 6. Fibras que originam em áreas vizinhas de todas as camadas do LGN projetam para a mesma área no córtex estriado. Modificado de Remington (2012).

### 1.3 CÓRTEX VISUAL

O córtex visual primário (V1), também é denominado córtex estriado devido à presença de uma camada branca de fibras mielinizadas (estria de Gennari), característica desta área (REMINGTON, 2012). A fissura calcarina se estende do sulco parieto-occipital até o pólo posterior, dividindo o córtex visual em uma porção superior, o giro cúneo, e uma porção inferior, o giro lingual. O córtex visual primário tem cerca de 2 mm de espessura e é organizado em camadas horizontais (1, 2, 3, 4, 4A, 4B, 4C $\alpha$ , 4C $\beta$ , 5 e 6) e colunas (HUBEL & WIESEL, 1972; HORTON, et al., 1990; REMINGTON, 2012). Toda a organização de V1 é pautada no agrupamento espacial de neurônios com funções semelhantes. A distribuição vertical dos neurônios na organização colunar também depende do olho de origem, gerando uma dominância ocular alternada nas colunas (HUBEL & WIESEL, 1968, 1978; HORTON et al, 1990; REMINGTON, 2012). No mapeamento retinotópico, as áreas representativas dos pontos cegos fisiológicos não tem divisão em colunas porque recebem informações de apenas um dos olhos (HORTON, 1992). Um segundo sistema de colunas, específico para as características de orientação do estímulo, é sensível para a direção de estreitas faixas de luz e/ou bordas (HORTON et al., 1990; REMINGTON, 2012).

Como a área V1 é o destino principal das informações visuais de duas dimensões (2D) obtidas a partir da retina, a soma dos *inputs* provenientes de cada nervo óptico é distribuída no mapa retinotópico cortical, assim as informações são processadas para gerar imagens corticais com profundidade (3D). Uma vez que sinais compactados e paralelos, vindos da retina e do LGN chegam ao córtex visual, os componentes originais da cena visual podem ser extraídos numa percepção uniforme. Para isso, processamentos hierárquicos e modulares ocorrem em V1 (BELLIVEAU et al., 1991; REMINGTON, 2012). Desta forma, é nas primeiras sinapses corticais que novas e mais complexas informações são extraídas, como orientação, direção e seletividade de cor (SADUN & GLASER, 1994; REMINGTON, 2012).

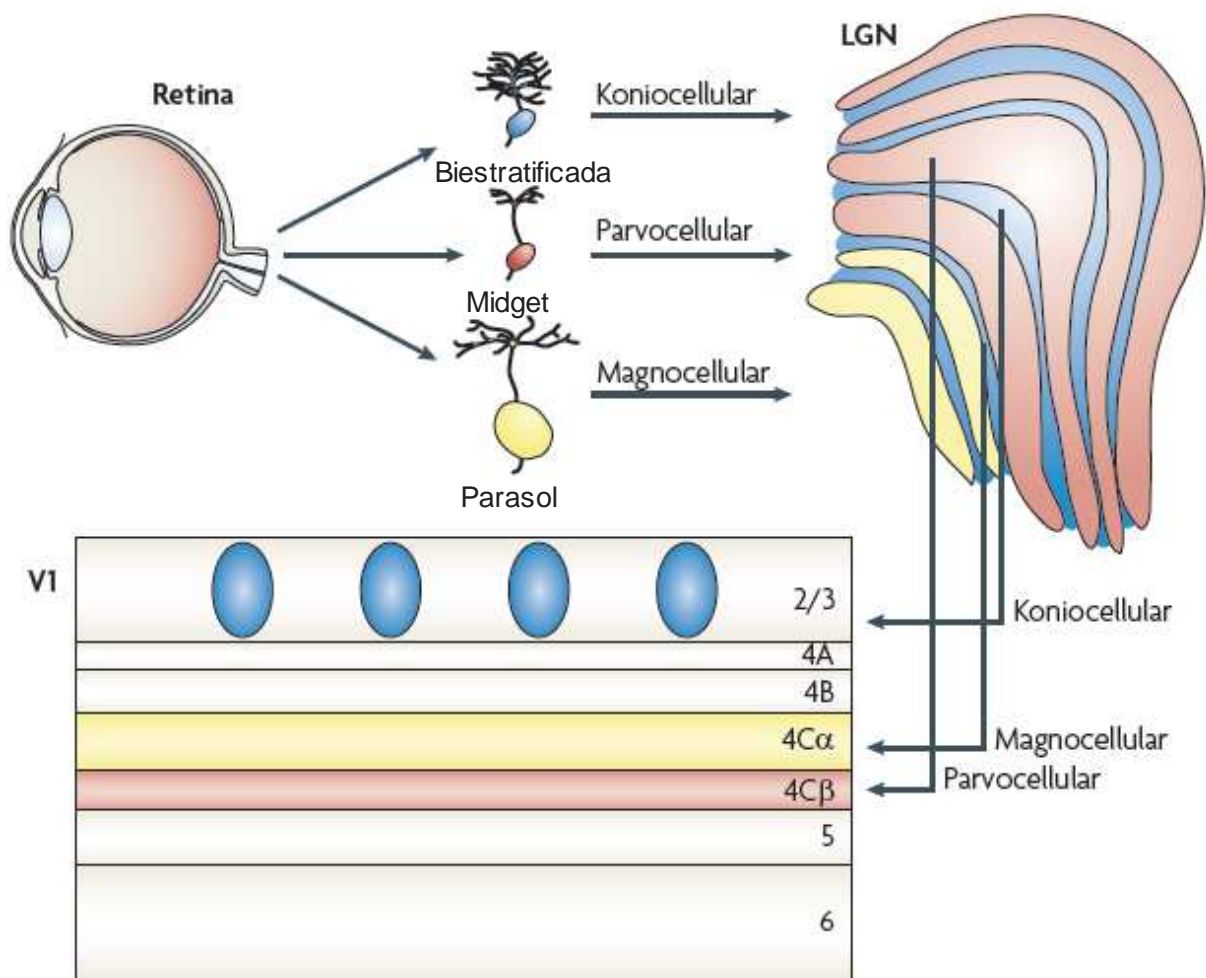


Nas camadas 2 e 3 de V1, são percebidas regiões de coloração clara e escura para a expressão da enzima mitocondrial citocromo oxidase (CO), as quais refletem o nível de atividade metabólica da área (Figura 14). As regiões escuras (correlacionadas às áreas de *input* talâmico direto) são denominadas *blobs* CO e estão dispostas de maneira alternada em relação às regiões claras, denominadas *interblobs* CO (NASSI & CALLAWAY, 2009). *Blobs* e *interblobs* recebem os *inputs* convergentes das vias magno e parvocelular, com os *blobs* recebendo um *input* direto adicional das camadas koniocelulares do LGN (HENDRY, 1994; CALLAWAY & WISER, 1996; LACHICA et al., 1992; YABUTA & CALLAWAY, 1998; YOSHIOKA et al., 1994; NASSI & CALLAWAY, 2009). A mistura dos *inputs* das três vias em V1 foi confirmada por estudos que lesionaram uma das vias, o que afetava as propriedades responsivas das células nos *blobs* e nos *interblobs* (MALPELI et al., 1981; NEALEY & MAUNSELL, 1994, NASSI & CALLAWAY, 2009). Outras evidências sugerem que os módulos funcionais do córtex visual não são definidos apenas pela compartimentalização espacial e laminar, mas também pela conectividade especializada. Células da camada 4C $\alpha$ , conectada com a via M, formam densas ramificações axonais com a camada 4B de V1, entretanto, as células da camada 4C $\beta$ , conectada com a via P, passam através de 4B sem se ramificarem. De maneira semelhante, as células piramidais dos *blobs* têm ramificação axonal esparsa na camada 4B (CALLAWAY & WISER, 1996; LACHICA et al., 1992; NASSI & CALLAWAY, 2009), indicando que essa camada é um duto praticamente exclusivo da via magnocelular (NASSI & CALLAWAY, 2009). Porém, a camada 4B contém dois tipos de neurônios de projeção: os estrelados espinhosos e os piramidais. Enquanto os primeiros estão quase totalmente confinados às camadas 4B e 4C $\alpha$ , os últimos possuem um dendrito apical que se estende até as camadas 1 e 2/3, locais onde é possível que os dendritos apicais recebam *input* das vias parvo e koniocelular. As camadas 1 e 4A também recebem projeções das camadas K do LGN (LIVINGSTONE & HUBEL, 1984; HENDRY & REID, 2000). Já a

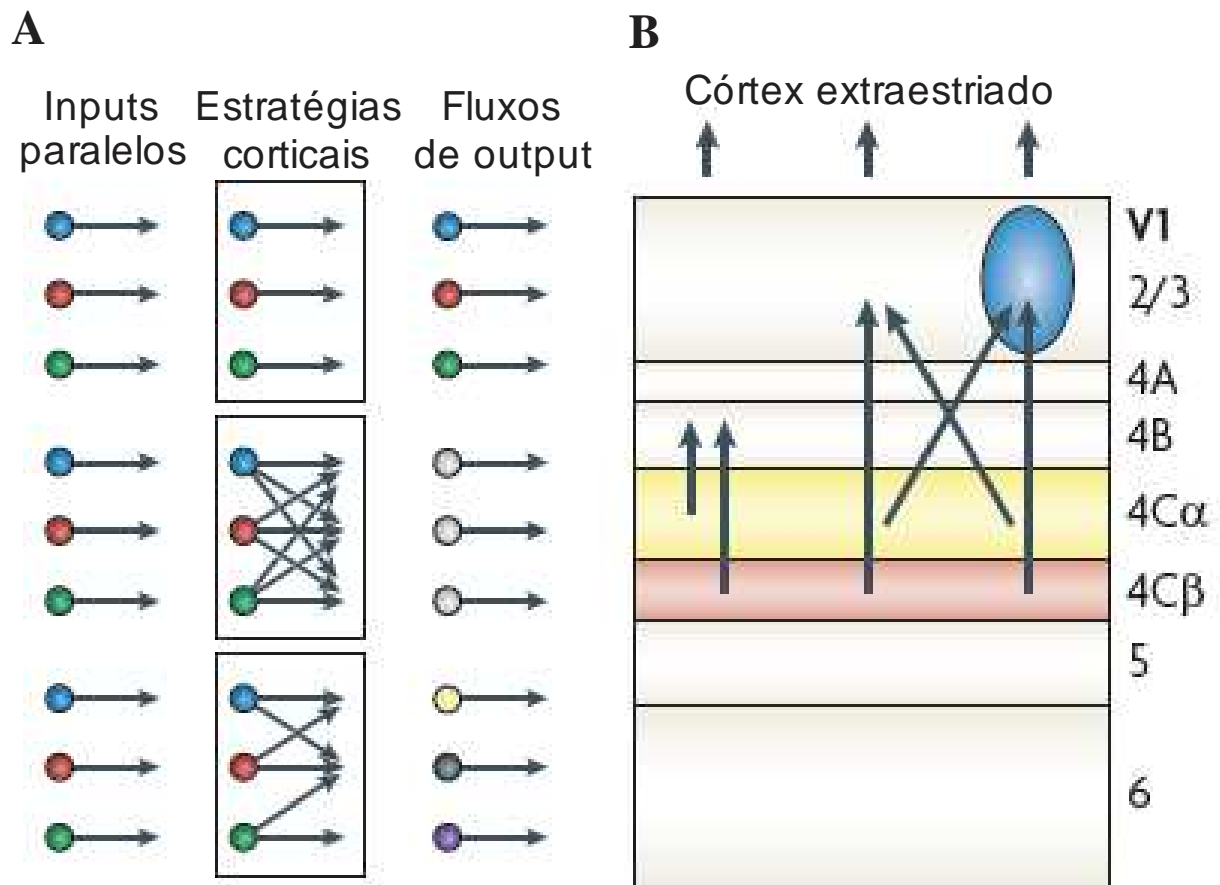
camada 5 envia axônios para o colículo superior e outras áreas do tronco cerebral. Por último, a camada 6 envia projeções de volta ao LGN.

Assim que o córtex visual primário transmite as informações processadas para outras áreas de maior hierarquia, localizadas no córtex extraestriado (áreas V2, V3, V4 e V5), a complexidade e seletividade das respostas tende a aumentar em cada área subsequente. Novas computações são realizadas ao longo da via, muitas vezes resultando em áreas altamente especializadas para o reconhecimento de objetos e integração motorassensorial (MENON et al., 1992; REMINGTON, 2012). A informação flui através dessa rede hierárquica, porém não é unidirecional, de modo que um denso e constante *feedback* leva à processamentos recorrentes (LE BIHAN et al., 1993; REMINGTON, 2012).

Foram identificadas pelo menos três estratégias para a transferência dos *inputs* paralelos de V1 em múltiplos *inputs* (Figura 15): (1) os *inputs* mantêm-se paralelos depois de V1, (2) os *inputs* paralelos convergem de modo indiscriminado em V1 e carecem de organização e relação com os fluxos de processamento no córtex extraestriado e, (3) os *inputs* paralelos convergem em V1 de maneira organizada e específica e então é formado um novo fluxo paralelo de informações, sistematicamente transmitido para o restante do córtex visual – estratégia mais favorecida pelas evidências atuais (NASSI & CALLAWAY, 2009).



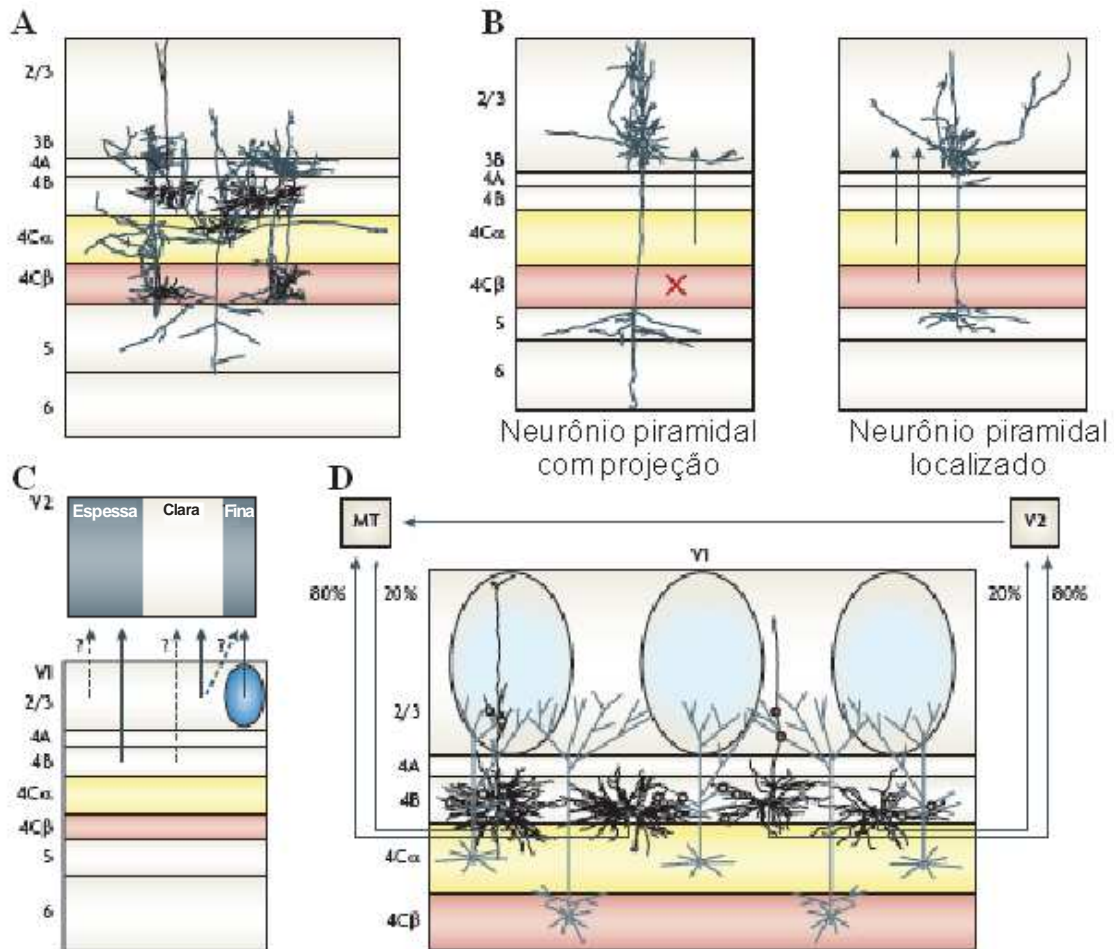
**Figura 14.** Vias paralelas da retina para o córtex. As células ganglionares biestratificadas, *midget* e parasóis provenientes da retina mantêm-se segregadas anatomicamente até o núcleo geniculado lateral (LGN) e deste até o córtex estriado (V1). As células ganglionares *midget* projetam para as camadas parvocelulares do LGN e para a camada 4C $\beta$  de V1 (vermelho). As células ganglionares parasóis projetam para as camadas magnocelulares do LGN e para a camada 4C $\alpha$  de V1 (amarelo). As células ganglionares biestratificadas projetam para as camadas koniocelulares do LGN e para os *blobs* da camada 2/3 (azul). Modificado de Nassi & Callaway (2009).



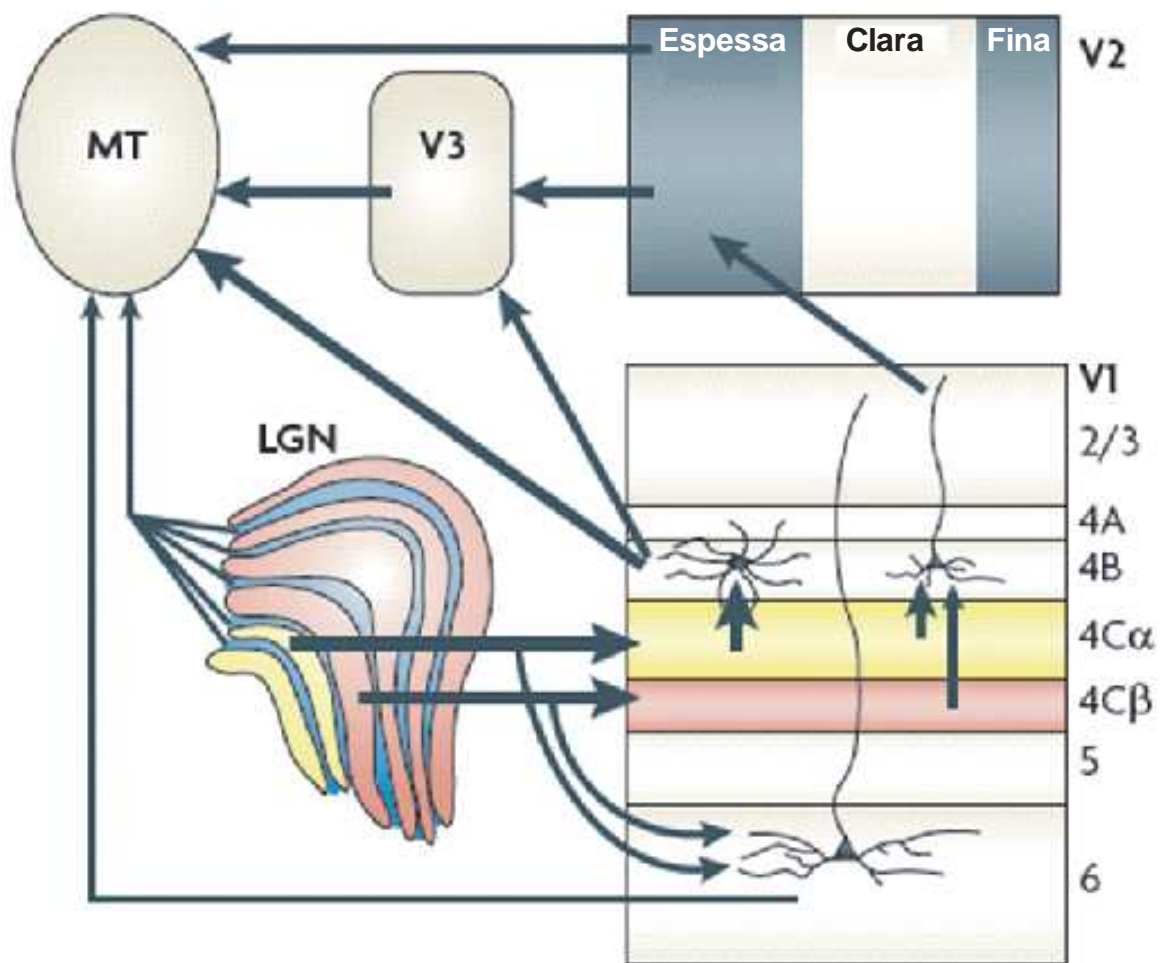
**Figura 15.** Estratégias corticais de processamento. (A) No córtex, pelo menos três estratégias podem ser utilizadas para transformar os *inputs* paralelos em *outputs* múltiplos: a primeira (topo) é a manutenção da segregação dos *inputs* para o córtex extraestriado; a segunda (meio) é a mistura indiscriminada dos *inputs*, que deixam de guardar qualquer relação sistemática com os *outputs*; a terceira (base) é a convergência organizada dos *inputs*, gerando *outputs* especializados. (B) Estudos recentes evidenciam uma extensiva mistura e convergência das vias, sugerindo que os *outputs* guardam pouca ou nenhuma relação sistemática com os *inputs* paralelos, porém são especializados. (*Blobs* estão indicados pela elipse azul.) Modificado de Nassi & Callaway (2009).

Os mesmos módulos espaciais e celulares específicos que permitem a intermistura das vias paralelas de *input* em V1 formam o substrato para os fluxos de múltiplos *outputs* para o córtex extraestriado (Figura 16). O padrão de regiões de colorações CO de V1 se repete em V2, em compartimentos conhecidos como faixa espessa, faixa clara e faixa fina, com características funcionais e conexões aferentes e eferentes distintas (DEYOE & VAN ESSEN, 1985; NASSI & CALLAWAY, 2009). Estudos de Shipp & Zeki (2002) e Xiao et al. (2003) indicam que cada um dos compartimentos de V2 podem ser divididos em submódulos funcionalmente especializados, como os mapas seletivos de matiz na faixa fina e os mapas seletivos de disparidade na faixa espessa. Os padrões de conexão com tipos celulares específicos em V2 não é conhecido, mas acredita-se que V2 receba *inputs* com padrões segregados de V1 (NASSI & CALLAWAY, 2009). Células que projetam para V2, V3 ou V5 (também conhecida como área MT – de *middle temporal visual area*) também se intermisturam na camada 4B (BURKHALTER et al., 1986; SHIPP & ZEKI, 1989; SINCICH & HORTON, 2003; NASSI & CALLAWAY, 2009) (Figura 17).





**Figura 16.** Conectividade espacial e celular específica em V1. (A) A camada 4B de V1 contém dois tipos de neurônios excitatórios, conhecidos como piramidais (preto, à esquerda) e estrelados (preto, à direita). Ambos recebem inputs diretos das células da camada magnocelular 4C $\alpha$  (amarelo), porém somente os neurônios piramidais possuem dendritos apicais que passam pelas camadas 4B e 2/3, característica que os coloca em condição de receber *inputs* da camada 2/3 provenientes da camada 4C $\beta$  (vermelho), parvocelular. (B) A camada 3B contém neurônios piramidais que projetam para fora de V1 (neurônio piramidal com projeção) e outros que permanecem em V1 (neurônio piramidal localizado). Aqueles (esquerda) recebem *input* apenas da camada 4C $\alpha$  enquanto esses (direita) recebem *input* de 4C $\alpha$  e 4C $\beta$ . O X vermelho indica a falta de *input* de 4C $\beta$ . (C) Evidências sugerem que os *blobs* e *interblobs* da camada 2/3 de V1 provêm *input* substancial para as faixas finas de V2 e que todas as camadas de projeção abaixo dos *interblobs*, incluindo a camada 4B, projetam para as demais faixas de V2 (setas tracejadas). (D) Populações especializadas de células (preto) projetam de 4B de V1 para a área MT (V5) ou V2. MT recebe *inputs* de uma população com células grandes e densas árvores dendríticas. A maioria dessas células (80%) são estreladas, mas células piramidais (20%) também projetam para MT e estão posicionadas preferencialmente abaixo dos *blobs*, onde seus dendritos apicais podem receber inputs magnocelulares de 4C $\alpha$  (círculos amarelos). V2 recebe *inputs* de uma população com células pequenas e árvores dendríticas esparsas, a maioria (80%) são células piramidais localizadas preferencialmente abaixo dos *interblobs*, onde seus dendritos apicais podem receber inputs de 4C $\beta$  (círculos vermelhos). Juntas, essas especializações são consistentes com a camada 4B de V1, veiculando sinais magnocelulares rápidos para MT e sinais mistos (magnocelulares e parvocelulares) para V2. Modificado de Nassi & Callaway (2009).



**Figura 17.** Fluxos múltiplos de input para MT. Modificado de Nassi & Callaway (2009).

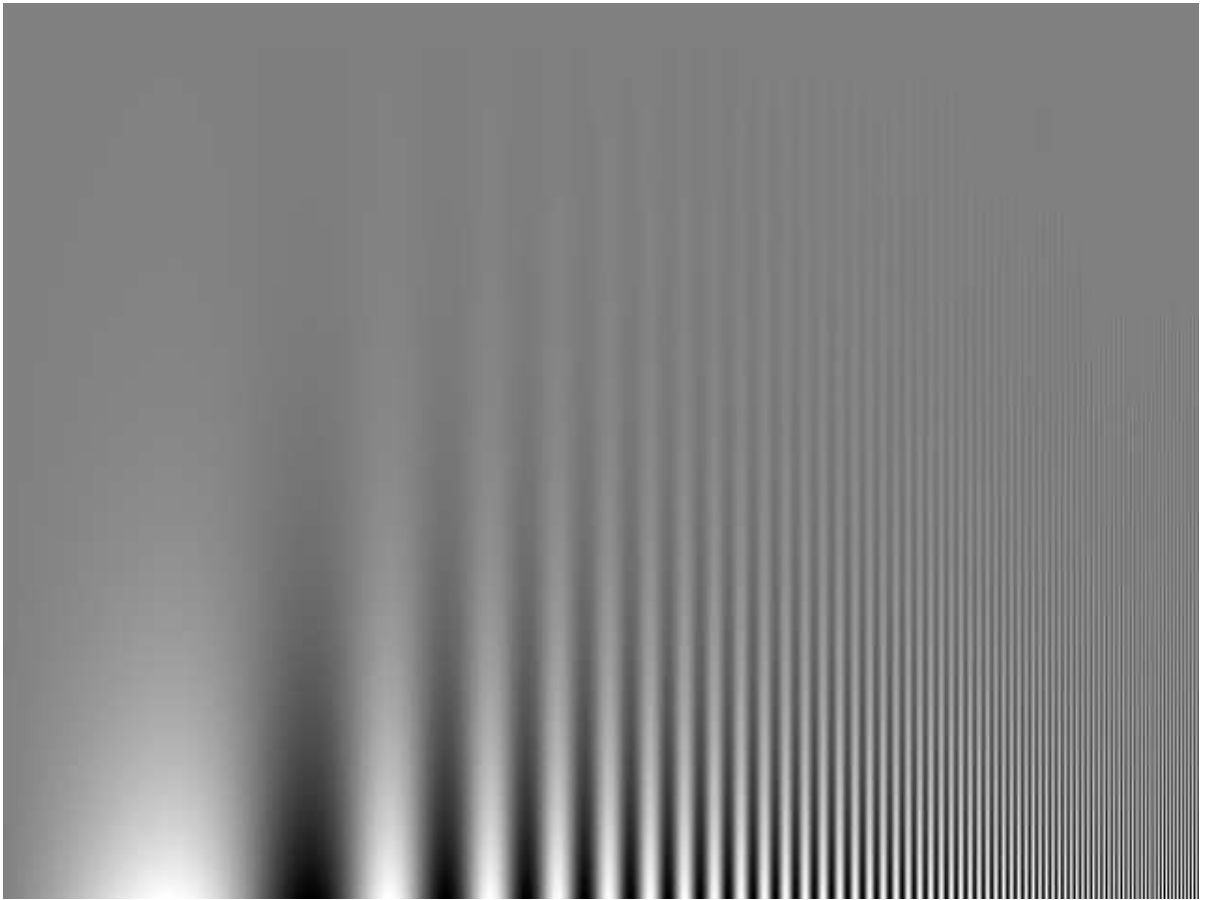


#### 1.4 DETECÇÃO DE MUDANÇAS/CONTRASTE

Um princípio bastante geral dos sistemas sensoriais é que a maioria dos neurônios é adaptada para detectar mudanças no ambiente externo (SQUIRE et al., 2008). Do ponto de vista da fisiologia visual, as mudanças podem ser detectadas através da interação entre os campos receptivos e da inibição lateral, características provenientes das vias excitatórias e inibitórias da retina (DACEY, 2000). Todos os neurônios visuais, desde os fotorreceptores até o córtex visual possuem campo receptivo (NASSI & CALLAWAY, 2009; LEE et al., 2010). Cor, direção, movimento, textura, estímulos ON e OFF são atributos gerados a partir do antagonismo centro-periferia desses campos, do contrário, os neurônios visuais só seriam capazes de determinar a presença ou a ausência de algo, nunca de caracterizar a imagem (SOUZA, 2005). A inibição lateral, ou antagonismo centro-periferia, acontece quando um ou mais campos receptivos, ao serem estimulados, inibem ou diminuem a resposta de outro(s) campo(s) receptivo(s) (GERMAIN et al., 2010). Tais processos auxiliam no refinamento da detecção da imagem, participando na identificação de contrastes, que são as diferenças entre claro e escuro em um estímulo que podem existir no espaço (contraste espacial), no tempo (contraste temporal) ou em ambos (contraste de movimento). A organização de campos receptivos permite ao sistema visual transformar a informação de intensidades absolutas em comparações de intensidades.

No contraste espacial é possível desde que a estimulação tenha variações na luminância, que é a medida da intensidade luminosa por unidade de área, expressa em candelas/metro<sup>2</sup> e na cromaticidade, que é a caracterização da cor pelos seus comprimentos de onda dominantes e complementares. Quando essas características são apresentadas num estímulo de tamanho fixo e numa disposição espacial padronizada, podemos caracterizá-lo quanto à frequência espacial, que é o número de vezes que o padrão se repete dentro de uma área específica (Figura 18). Em imagens formadas por redes, duas listras subjacentes definem

a largura de um ciclo do estímulo. O número de ciclos por grau de ângulo visual (cpg) é tido como a frequência espacial desse estímulo (HARDING, 2006).



**Figura 18.** Contraste e frequência espacial. Na figura, o contraste entre duas áreas adjacentes diminui no sentido da base para o topo e a frequência espacial aumenta no sentido da esquerda para a direita.

## 1.5 POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL

Um tema bastante estudado em neurociência visual básica e com grande potencial para aplicações na oftalmologia e na neurologia é o desenvolvimento de métodos para separar a contribuição visual das vias paralelas que conectam a retina, os centros visuais subcorticais e o córtex visual primário (SILVEIRA et al., 2004).

O potencial cortical provocado visual (VECP) representa a atividade dos potenciais pós-sinápticos de neurônios do córtex visual primário induzido por um estímulo apresentado (WHITTAKER & SIEGFRIED, 1983). As amplitudes dos potenciais provocados estão em torno de 10  $\mu$ V, muito menores do que atividade cortical em curso, que está na escala de milivolts (REGAN & CARTWRIGHT, 1970). Essa perda de energia é natural devido aos meios (meninges, osso, músculo, pele) que estão entre a origem da alteração do potencial elétrico e o local de captação do registro, fornecendo grande resistência à passagem do sinal.

No processo de obtenção do VECP, um computador gera a estimulação com padrões cromáticos, acromáticos ou *flashes* por determinado período de tempo, fazendo um novo registro a cada novo período. O córtex visual processa as informações luminosas da estimulação apresentada no monitor, gerando alterações de potenciais elétricos que serão captados pelos eletrodos de superfície. Como o VECP captado tem amplitude reduzida, há a contaminação dos registros pelo ruído elétrico produzido pela rede de linha de energia AC do ambiente (60 Hz), utilizada para o funcionamento dos equipamentos eletrônicos de aquisição, e pela alta amplitude dos ruídos fisiológicos gerados por músculos (ex.: coração, músculos extraoculares) e pela atividade basal do cérebro, não correlacionada com a estimulação (ex.: atividade eletroencefalográfica, como o ritmo alfa (8-14 Hz) ou beta (15-30 Hz)) (BRIGELL et al., 1998). Assim, para melhorar a relação sinal-ruído do VECP torna-se necessário o uso de amplificadores diferenciais de sinal, que aumentam a diferença entre os *inputs* captados

pelo eletródio ativo e os *inputs* captados pelo eletródio de referência, rejeitando os sinais que são comuns a ambos (BRIGELL et al., 1998; FAHLE & BACH, 2006).

Para reduzir a interferência dos ruídos no VECP, os registros são enviados para condicionadores de sinais e são filtrados de modo *online* (HOGG & NUSINOWITZ, 2006). Após a filtragem, o sinal é enviado ao sistema de aquisição de sinais, que consiste num conversor que transforma o sinal analógico filtrado em sinais digitais para o armazenamento dos dados num computador. Já sob a forma digital, é realizado o *averaging* das varreduras do VECP, o que gera um registro médio com tempo implícito e amplitude médios característicos, relativos a cada área cortical. Esse processamento aumenta a amplitude do sinal relativo à atividade fisiológica randômica, pois quanto maior for o número de repetições da estimulação, menor será o nível de ruído aleatório: as flutuações espontâneas vão diminuindo, uma vez que as positivities de um registro anularão as negatividades do outro, reduzindo o ruído da atividade irregular durante o exame e melhor caracterizando os registros do VECP tornando a amplitude do VECP cada vez mais clara (BRIGELL et al., 1998; FAHLE & BACH, 2006; ODOM, 2006).

Observou-se em registro unitário celular, que diferentes grupos celulares apresentam sensibilidade variada ao contraste (KAPLAN & SHAPLEY, 1986), as quais podem ser refletidas mesmo em registro de populações neuronais sobre o córtex visual. Outros resultados de pesquisas com animais (HUBEL & WIESEL, 1977) mostraram que os neurônios corticais não respondem bem a estímulos homogêneos ao longo do espaço e do tempo. Assim, estímulos basicamente uni e bidimensionais com contornos, por serem simples, são apropriados para gerar VECP e facilitar sua interpretação. Os estímulos unidimensionais consistem em redes definidas por diferenças de luminância (contraste) e/ou de comprimento de onda (cor), com transição entre listras escuras e claras (ou entre uma cor e

outra) abruptas, sob a forma de uma onda quadrada, ou suaves, sob a forma de uma onda senóide.

A análise de potenciais corticais provocados visuais (VECP) é um método sensível e objetivo para diagnósticos clínicos com referência à integridade funcional do sistema visual (ODOM et al., 2009) e para *settings* de pesquisa sobre as propriedades fisiológicas das vias visuais (MADRID & CROGNALE, 2000). Muitos estudos têm investigado o papel da variação de frequências espaciais na geração de VECP (PARKER & SALZEN, 1977; JONES & KECK, 1978; TYLER et al., 1978; PLANT et al., 1983; REED et al., 1984; JAKOBSSON & JOHANSSON, 1992; TOBIMATSU et al. 1993; ELLEMBERG et al., 2001; SOUZA et al., 2007) e as redes senoidais pretas e brancas de padrão reverso são o tipo de estimulação mais comum utilizado para o registro de VECP (CAMPBELL & MAFFEI, 1970; PLANT et al., 1983, SOUZA et al., 2007). Além disso, o VECP de padrão reverso é menos variável quanto à forma de onda e tempo implícito (tempo decorrido desde a estimulação até a resposta cortical) que outros tipos de estimulação (ODOM et al., 2009) e há fortes evidências de que ele é ideal para produzir respostas sobre os mecanismos de luminância, devido suas características transitórias e não-lineares (MADRID & CROGNALE, 2000). Portanto, este é um método bastante utilizado para buscar informações sobre o comportamento do córtex visual, avaliando se estimulações em locais específicos do campo visual produzem atividade cortical (HOFFMAN et al., 2003). Sugere-se ainda que a geração de VECP seja o resultado da ativação das vias paralelas de resposta, como as vias M e P (VALBERG & RUDVIN, 1997; RUDVIN et al., 2000; SOUZA et al., 2007, 2008; ZEMON & GORDON, 2006).

## 1.6 VECP CONVENCIONAL

Nos estudos de VECP obtidos por estimulação periódica (convencional), os estímulos geram respostas únicas. A apresentação desses estímulos geralmente é feita utilizando-se dois padrões: (1) o *onset-offset*, quando o estímulo aparece abruptamente e, logo em seguida, desaparece também de forma abrupta, restando apenas um fundo espacialmente uniforme e (2) o padrão-reverso, quando o estímulo sofre reversão de fase espacial de 180° a cada período de estimulação.

O VECP pode ser do tipo transiente (SILVEIRA, 1980) ou estacionário (CAMPBELL & MAFFEI, 1970; CAMPBELL & KULIKOWSKI, 1972; REGAN, 1977; BIJL, 1984, TOBIMATSU, 2002). O primeiro pode ser obtido a partir de estimulações com *flashes* e de estimulações de baixa frequência temporal, que permitem a geração e a cessação da resposta durante o intervalo entre os estímulos. O último ocorre devido a estimulações de frequência temporal que impede às células corticais tenham tempo suficiente para voltar ao estado de repouso antes de iniciar a resposta a um novo estímulo. As respostas individuais caracteristicamente têm picos que se sobrepõem uns aos outros, lembrando uma senóide, devido O VECP de varredura (ou *sweep* VECP) é uma variação do VECP estacionário, que ocorre quando há variação na modulação dos contrastes em uma mesma frequência espacial ou o inverso (NORCIA & TYLER, 1985; TYLER et al., 1979).

## 1.7 VECP GERADO POR SEQUÊNCIA-M

Testes com estimulação multifocal (quando a área do estímulo é dividida em várias regiões de tamanho igual ou proporcional), controlada por sequências binárias pseudoaleatórias, principalmente a sequência do tipo *m*, foram desenvolvidos pelo físico austríaco Erich Sutter, no início dos anos 1990, com o objetivo de avaliar o campo visual de

forma setorizada, o que era impossível com a utilização do VECP convencional (SUTTER & TRAN, 1992; BASELER et al., 1994). Para controlar cada setor do estímulo multifocal, era necessário um algoritmo que tornasse os setores independentes entre si e ainda fosse capaz de correlacionar as respostas obtidas em cada um com o estímulo que as gerou. Nos últimos anos, os estudos de caracterização eletrofisiológica do sistema visual tem utilizado largamente a técnica multifocal, no entanto não está clara a correspondência entre as características encontradas por essa eletrofisiologia associada a estímulos com modulação temporal pseudoaleatória com as características descritas pela eletrofisiologia convencional associada à estimulação periódica.

De todas as vias de fluxo de informação visual, as vias M e P têm sido as mais estudadas e melhor caracterizadas, além de colaborarem com aspectos distintos da percepção visual (SILVEIRA et al., 2004). Estudos anteriores sugeriram que o uso de sequências-*m* para provocar potenciais corticais visuais tinha o potencial de separar a atividade das diferentes fontes neurais das respostas visuais no domínio do tempo (KLISTORNER et al, 1997; BASELER & SUTTER, 1997; MOMOSE, 2007).

Todas as estimulações pseudoaleatórias podem ser descritas em intervalos constantes, chamados de período base (*base period = bp*) que controlam a apresentação da sequência de estímulos. Sabendo que a amplitude da resposta em dado momento é determinada pelo estímulo apresentado no intervalo temporal precedente, a memória *m* do sistema pode estar contida no *bp* imediatamente anterior ou em muitos *bp* antes. Em sistemas lineares a memória *m* é igual à duração do impulso da resposta (SUTTER, 2000), mas em sistemas não-lineares, a resposta pode durar tempo suficiente (mecanismos fisiológicos) para ultrapassar ou causar efeitos consideráveis nas respostas subseqüentes, mesmo que a resposta anterior já tenha retornado à linha de base do registro. Considerando essa característica, a



análise matemática permitida pela utilização das sequências  $m$  favorece a comparação de períodos base com intervalos variáveis, que é a conhecida *Análise de Kernels*.

### 1.7.1 Kernel

A interpretação dos *kernels* obtidos pela técnica multifocal com sequência- $m$  é possível devido à estimulação binária ser esparsa e simples, não sendo suficiente para testar exaustivamente um sistema não-linear (SUTTER, 2000). Então, a partir dos *kernels* de séries binárias, pode-se derivar a resposta para qualquer sequência de estímulos que ocorrerem durante o teste, sendo que a somação das respostas pode ser usada para distinguir os mecanismos retinianos, provendo informações sobre as propriedades não lineares de todas as fontes de contribuição da resposta e caracterizando esses mecanismos de acordo com suas diferentes propriedades não-lineares (SUTTER, 2000).

Em um sistema linear, se a resposta a um breve impulso é conhecida, pode-se prever a resposta para outros estímulos. O mesmo não ocorre em sistemas não-lineares (ODOM, 2006). Não-linearidade significa que a proporcionalidade entre *inputs* e *outputs* de um estímulo visual não é válida para todos os sinais gerados, ou seja, muitas vezes a resposta visual sofre variações, podendo inclusive parar de crescer – saturação – (VAN DER TWEEL & ESTÉVEZ, 2006) mesmo que o estímulo não cesse ou continue aumentando de frequência, por exemplo. Não-linearidades são tão comuns e importantes no sistema visual que se torna necessário compreendê-las para realizar a análise de potenciais provocados, sendo a análise de kernels o método de descrição de não-linearidades mais importante (ODOM, 2006).

As estratégias utilizadas para caracterizar um sistema não-linear são baseadas em correlações cruzadas computadorizadas entre o estímulo e a resposta provocada. Os estímulos tipicamente utilizados são modulados por um ruído branco e/ou pelas sequências pseudoaleatórias, como a sequência- $m$  (ODOM, 2006), que permite a demonstração de não-

linearidades independentes. O *input* desse tipo de estímulo possibilita o cálculo de integrais que caracterizem completamente o sistema e os *kernels* seriam os pesos dessas integrais (analogamente: o coeficiente dos polinômios) (ODOM, 2006):

- o kernel de ordem zero representa a média de resposta do sistema;
- o kernel de primeira ordem representa a melhor aproximação linear da resposta provocada, estimando a resposta ao impulso;
- o kernel de segunda ordem representa a interação entre dois pulsos (*frames*, por exemplo) ou a variação entre eles.

Sabendo-se que o sistema visual é não-linear, que na apresentação de um estímulo luminoso pode ocorrer a ativação simultânea de diferentes áreas retinianas e ainda que as respostas a estímulos consecutivos podem se sobrepor, a distinção das respostas só pode ser efetivada de maneira indireta, a partir dos *kernels*.

## 1.8 POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL E A AVALIAÇÃO DA VISÃO ESPACIAL: EFEITOS DOS CONTRASTES E FREQUÊNCIAS ESPACIAIS

É sugerido que a geração de potenciais corticais provocados visuais (VECP) é resultado da ativação de diferentes vias visuais paralelas, tais como as vias M (magnocelular) e P (parvocelular), que têm origem na retina, projetam para as camadas do núcleo geniculado lateral e depois para diferentes compartimentos do córtex visual primário (VALBERG & RUDVIN, 1997; RUDVIN et al., 2000; ZEMON & GORDON, 2006; SOUZA et al., 2007, SOUZA et al., 2008; SOUZA et al., 2009; GOMES et al., 2006; GOMES et al., 2008; GOMES et al., 2010). Os neurônios destas vias têm campos receptivos de diferentes tamanhos, preenchem o campo visual com densidades diferentes e respondem de forma diferenciada a diversos parâmetros de estímulos visuais, tais como contraste espacial e temporal e conteúdo acromático e cromático (SILVEIRA et al., 2004). Assume-se então que, a manipulação cuidadosa do estímulo visual e o estudo da amplitude do VECP em função de

parâmetros determinados, como o contraste espacial, proverá pistas importantes sobre a contribuição das vias M e P para a resposta provocada.

As funções de resposta ao contraste de VECP que saturam em altos contrastes estão associadas à ativação da via M (KLISTORNER et al, 1997;. ZEMON & GORDON, 2006,. SOUZA et al, 2007) devido à similaridade das funções obtidas a partir de registros isolados de células M da retina de primatas e do núcleo geniculado lateral (KAPLAN & SHAPLEY, 1982; 1986). Funções de dupla tendência foram descritas como a ativação de dois mecanismos que respondem ao contraste (CAMPBELL & MAFFEI, 1970; NAKAYAMA & MACKEBEN, 1982; BOBAK et al., 1984; VALBERG & RUDVIN, 1997; RUDVIN et al. 2000; SOUZA et al;. 2007; 2009). Postula-se que a inclinação em alto contraste representa a atividade combinada das vias M e P, enquanto que a inclinação em baixo contraste representa apenas a atividade da via M (NAKAYAMA & MACKEBEN, 1982,. BOBAK et al, 1984; VALBERG & RUDVIN , 1997; KLISTORNER et al, 1997;. RUDVIN et al, 2000;. SOUZA et al, 2007, 2009).

Após o desenvolvimento da eletrofisiologia multifocal, o uso de sequências binárias pseudoaleatórias para controlar a estimulação e obter respostas cruzadas correlacionadas às sequências foi aplicado para investigar o papel das vias visuais na geração VECP. Fortune & Hood (2003) afirmam que o VECP convencional não pode ser simplesmente relacionado com o VECP gerado por estimulação pseudoaleatória devido as possíveis diferenças de fontes corticais.

Klistorner et al. (1997) utilizaram sequências-*m* binárias para promover a modulação temporal de luminância em um estímulo de campo central homogêneo para gerar VECP. Eles descobriram que no *kernel* de primeira ordem o VECP tinha grande amplitude em altos e baixos contrastes, enquanto em níveis de contraste intermediários o VECP tinha amplitudes reduzidas. Eles sugeriram a existência de dois mecanismos que cancelam um ao

outro em contrastes intermediários e que cada um domina o VECP em alto e baixo contraste, respectivamente. Eles também verificaram que no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem a amplitude do VECP mostrou saturação em contrastes elevados, enquanto que no segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem a amplitude do VECP decresceu de forma linear em função do contraste. Eles sugeriram que a atividade das vias M e P dominaram diferencialmente a resposta cortical de forma a gerar estes dois tipos de assinaturas VECP. Baseler & Sutter (1997) estudaram o VECP gerado por estímulo de padrão reverso, temporalmente modulado por sequência-*m* e espacialmente distribuído em tabuleiro de dardos. Eles extraíram dois componentes do VECP que potencialmente representam a atividade das vias M e P, devido às formas de suas funções de resposta ao contraste. Além disso, eles descobriram que a proporção de amplitude entre os componentes de M e P era mais elevada no centro do campo visual e diminuía na direção da periferia. Outros estudos obtiveram funções de respostas ao contraste bem ajustadas por funções hiperbólicas usando estímulo em tabuleiro de dardos para gerar VECP multifocal (MADDESS et al., 2005; HOOD et al., 2006; LARON et al., 2009). Baseler e Sutter (1997) e Hood et al. (2006) variaram o número de *checks* por *patch* para investigar a influência da frequência espacial no VECP multifocal, mas encontraram poucas mudanças na resposta cortical.

Deve-se notar que em Klistorner et al. (1997) apenas as alterações temporais de contraste de luminância do estímulo foram estudadas e que em Baseler & Sutter (1997) as investigações das propriedades espaciais foram estudadas através de estímulos de tabuleiro de dardos com contraste espacial de luminância modulado por onda quadrada. Estes padrões de estimulação que influenciam o aparecimento dos *kernels* tornam difícil a caracterização da contribuição das diferentes frequências espaciais para o VECP provocado por estímulo pseudoaleatório. Estímulos clássicos, como redes senoidais, poderiam ser utilizados para

facilitar a investigação das influências da frequência espacial na resposta cortical induzida por estimulação pseudoaleatória.

Momose (2007) utilizou um único estímulo xadrez modulado por sequência-*m* para gerar VECP. O tempo implícito dos registros nos *kernels* do VECP foi comparado com o do VECP de estado-estacionário gerado por estímulo tabuleiro de xadrez de 0,5-4 cpg a 4-32 Hz. Este estudo concluiu que era mais semelhante aos dados obtidos a partir do VECP 32 Hz, que reflete a atividade da via M, enquanto que o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem era mais semelhante ao obtido no VECP entre 4 e 16 Hz, indicando uma possível interação de atividades das vias M e P.

O presente trabalho investigou o VECP gerado por estimulação de campo total temporalmente modulada por sequências binárias pseudoaleatórias nos domínios da frequência espacial e do contraste. A utilização de redes senoidais permitiu estender a investigação das influências das frequências espaciais no VECP gerado por estimulação pseudoaleatória. Resumos do presente trabalho foram previamente publicados em anais de reuniões científicas (Araújo et al., 2011; 2012a, 2012b) sendo agraciado com Menção Honrosa na XXVII Reunião da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a contribuição inferida das vias M e P sobre os *kernels* de primeira e segunda ordem do potencial cortical provocado visual (VECP) gerado por estimulação binária pseudoaleatória controlada temporalmente por sequência do tipo m.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a influência das variações de frequência espacial de 0,4 a 10 cpg, do contraste de luminância na faixa compreendida entre 3,12% e 99% e do tamanho do estímulo (4°, 8° e 16°) sobre os *kernels* de primeira e segunda ordem.

Relacionar os resultados deste estudo com a ativação preferencial ou conjunta das vias visuais M e P.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 SUJEITOS**

Todos os sujeitos que participaram da pesquisa experimental foram informados a respeito dos objetivos do trabalho bem como de seus riscos e benefícios por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice I), concordando com a divulgação dos resultados. Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, especializado na análise de projetos envolvendo humanos, sob o protocolo # 23/2011 (Anexo I).

Nove sujeitos com idade entre 18 e 30 anos ( $24,1 \pm 6,2$  anos), saudáveis e sem queixas visuais foram avaliados binocularmente. Todos tinham acuidade normal ou corrigida para 20/20 (aferição com autorrefratômetro Humphrey Systems, ZEISS) e exame oftalmológico normal. Nenhum dos sujeitos apresentou histórico de doenças cardiovasculares, visuais e neurodegenerativas, nem foi submetido a cirurgias refrativas. Antes do início dos registros eletrofisiológicos, todos os sujeitos foram orientados a permanecer imóveis e atentos à estimulação apresentada no monitor.

#### **3.2 MÉTODOS**

##### **3.2.1 Estimulação Visual**

Os estímulos visuais foram apresentados num monitor CRT (Barco, 75 Hz, 1280 x 1204 pixels) em forma de campo quadrado com diâmetros de 4°, 8° e 16° de ângulo visual, mensurados a 1 m de distância, preenchido por redes senoidais horizontais acromáticas. A cromaticidade e a luminância foram medidas com um colorímetro CS-100A (Minolta, Osaka, Japan) e foram mantidos os valores médios das duas propriedades (Espaço de cor CIE1931,  $x = 0,31$ ,  $y = 0,31$  e  $40 \text{ cd/m}^2$ , respectivamente) tanto para o estímulo quanto para o fundo em que ele estava inserido.

Foram testadas 7 frequências espaciais – 0,4; 0,8; 2; 4; 6; 8 e 10 ciclos por grau (cpg). Nos estímulos com 8°, foram testados 6 níveis de contraste – 3,12; 6,25; 12,5; 25; 50 e 99% – além das 7 frequências espaciais. Os níveis de contraste foram quantificados pela diferença de luminância entre duas áreas adjacentes (contraste de Michelson) de acordo com a fórmula:

$$C = \left( \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \right) \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

onde  $L_{min}$  e  $L_{max}$  são, respectivamente, a luminância mínima e máxima da modulação senoidal e  $C$  é o valor do contraste de Michelson. A estimulação foi gerada a partir dos elementos da sequência binária pseudoaleatória  $m$  ( $2^{14}-1$  elementos), que controlou a apresentação temporal dos frames de estados 1 e 0 com padrão de reversão de fase igual a 180° (Figura 19). Um X vermelho (1°) no centro do campo de estimulação foi utilizado como ponto de fixação do olhar para o sujeito posicionado a 1 m de distância do monitor.

Os estímulos de tamanho de campo de 4° e 16° de ângulo visual foram combinados com a variável frequência espacial e 99% de contraste, resultando em 14 tipos de estimulação. Já os de tamanho de 8° foram combinados com as duas variáveis, frequência espacial e contraste, resultando em mais 42 tipos de estimulação. Cada uma dessas estimulações foi apresentada por 4 min, portanto o tempo total do protocolo eletrofisiológico foi de aproximadamente 3 h e 44 min. A aplicação do protocolo foi dividida em 3 partes, aplicadas em dias diferentes para evitar o cansaço do sujeito. Além disso, cada estimulação foi subdividida em 8 segmentos de 30 s, o que possibilitava o descanso visual do sujeito a qualquer momento após os curtos períodos de estimulação.



## Passos da sequência- $m$

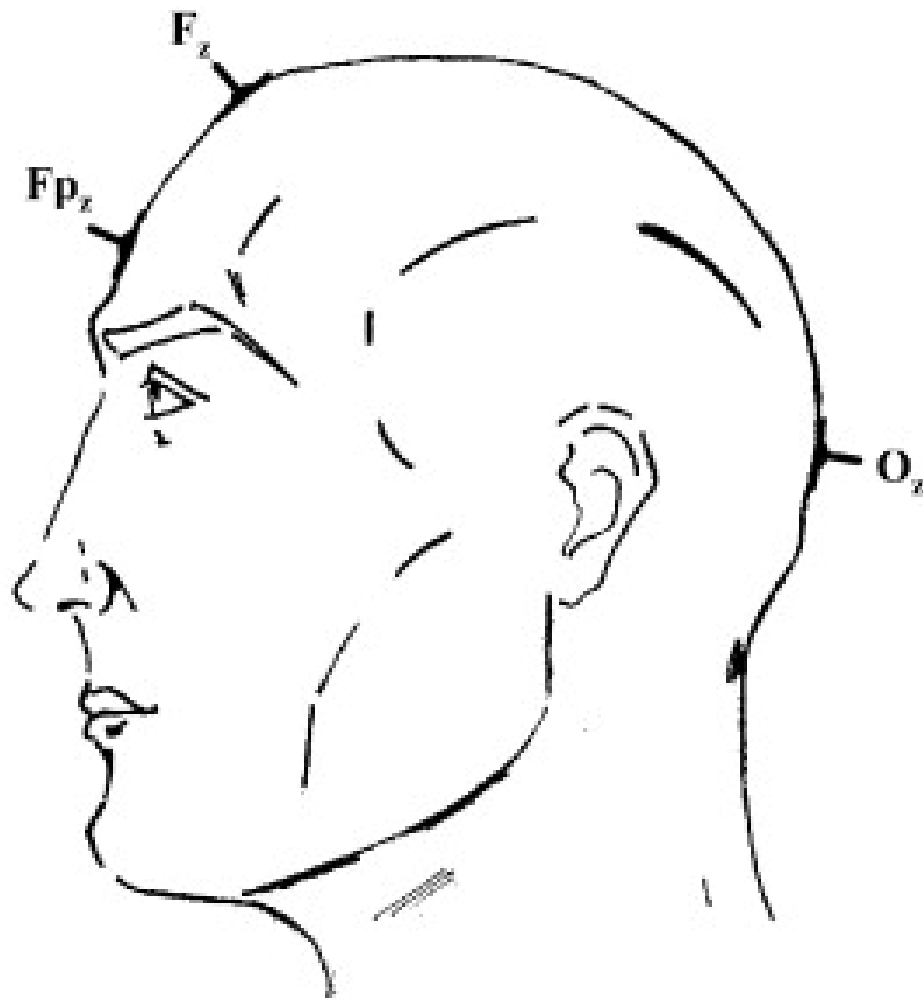


**Figura 19.** Esquema de apresentação da estimulação baseado no valor do passo da sequência- $m$ . A sequência- $m$  é criada pelo sistema *Veris Science 6.10* com valores binários 0 e 1, por exemplo, que é lida em intervalos de tempo constantes. Quando o valor do passo é igual a 1, a rede senoidal acromática é apresentada em seu estado padrão e quando o valor é igual a 0, a rede senoidal acromática é apresentada no seu estado reverso (rotação de 180°). Enquanto o sujeito observa o estímulo, o VECP é registrado. A correlação cruzada entre o estímulo apresentado e a resposta provocada permite a extração dos *kernels*.

### 3.2.2 Registro

#### 3.2.2.1 Posicionamento dos eletrodos de superfície

Um canal de registro de VECP foi empregado com a utilização de eletrodos de ouro com resistência de contato de aproximadamente 5 KOhms, posicionados sobre o couro cabeludo: o eletrodo ativo foi posicionado em Oz, o eletrodo de referência em Fz e o eletrodo terra em Fpz, em acordo com os padrões adotados pela *International Society of Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) para aquisição de VECP (ODOM et al., 2009) (Figura 20). Os locais de posicionamento dos eletrodos foram previamente submetidos à limpeza e esfoliação da pele com gel abrasivo cutâneo (NuPrep, D.O. WEAVER), visando reduzir a resistência elétrica. Para fixar o eletrodo na pele e facilitar a condução dos sinais elétricos entre o tecido e o eletrodo foi aplicada uma pasta eletrolítica (Ten20, D.O. WEAVER).



**Figura 20.** Localizações para eletrodos. O eletrodo ativo é localizado ao longo da linha média em  $O_z$ . O eletrodo de referência é localizado em  $Fz$ . O “z” subscrito indica uma posição mediana. Retirado de Costa et al. (2009).

### 3.2.2.2 Sistema de aquisição dos sinais bioelétricos

Neste trabalho a diferença de potencial elétrico captada pelos eletródios foi amplificada em 50.000 vezes por um amplificador diferencial 15LT (Grass – Quincy-Massachusetts) e filtrada entre 0,1 e 100 Hz. O sinal analógico amplificado e filtrado foi convertido para sinal digital por uma placa de aquisição de dados (PCI ESeries – National Instruments – Austin-Texas) e finalmente armazenado em um computador Macintosh. Todos os procedimentos citados foram automatizados usando o sistema Veris 6.10 (Electro-Diagnostic Imaging, Inc – EDI, Redwood City, CA). Posteriormente, cada registro passou por uma filtragem *offline* passa-baixa de 50 Hz.

## 3.3 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES DO VECP

Considerando as características inerentes às vias M e P, a tentativa de identificação dos componentes do VECP foi feita primeiramente nos registros obtidos a partir de estimulações que beneficiassem a atividade de apenas uma das vias. Por exemplo, condições de baixa frequência espacial sabidamente provocam a atividade majoritária da via M. Identificado o primeiro componente no registro avaliado, passou-se à identificação do mesmo componente nos demais registros do mesmo sujeito por similaridade de forma de onda. Posteriormente, o mesmo critério foi aplicado para identificar os demais componentes de cada registro individual e das médias de respostas.

## 3.4 ANÁLISE DOS REGISTROS DO VECP

A análise *offline* foi feita nos *kernels* de primeira ordem (1K), primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem (2.1K) e segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem (2.2K) de cada registro, de cada sujeito, e para os registros médios entre os sujeitos. Com o objetivo de investigar a influência da frequência espacial e do contraste nos *kernels*, foi calculada a

amplitude RMS para o período compreendido entre 70 e 170 ms, como indicado pela equação 2, período este que continha a maior parte do sinal do VECP. Como foi observado que o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem possuía menor variabilidade entre os sujeitos e diferentes componentes no domínio da frequência espacial, foram medidos o tempo implícito (tempo em que um componente atinge a amplitude de pico) e a amplitude da linha de base (= 0  $\mu\text{V}$ ) para o pico para cada componente.

$$\text{Amplitude RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=70}^{170} (\text{Amp}_i - \mu_{70-170})^2}{n}} \quad (\text{Equação 2})$$

onde *Amp* é a amplitude no intervalo entre 70 e 170 ms,  $\mu$  é a média de amplitude no intervalo entre 70 e 170 ms, e *n* é o número de pontos analisados no intervalo selecionado.

## 4 RESULTADOS

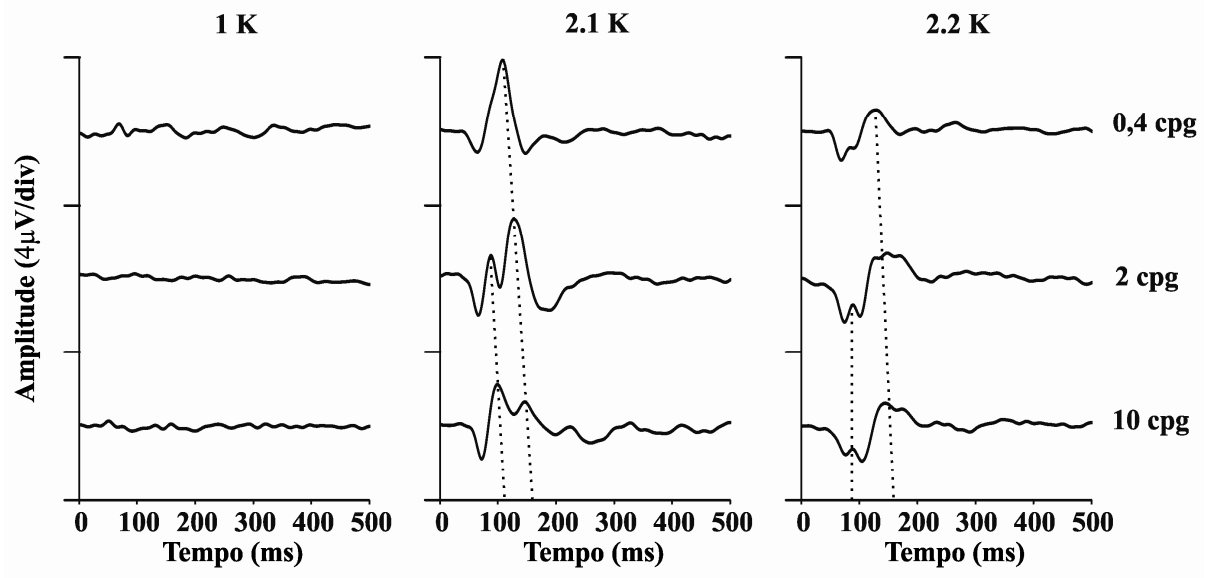
### 4.1 INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE DE LUMINÂNCIA NA AMPLITUDE RMS DOS *KERNELS* DO VECP

Os registros médios do *kernel* de primeira ordem e do primeiro e segundo *slices* do *kernel* de segunda ordem são mostrados na Figura 21 em 3 frequências espaciais e alto contraste (99%). O registro médio do *kernel* de primeira ordem teve baixa amplitude RMS, praticamente indiferenciada do ruído ao longo do domínio da frequência espacial, enquanto os registros do *kernel* de segunda ordem tiveram amplitudes robustas e mensuráveis.

A amplitude RMS média no intervalo de tempo de 70 a 170 ms (período esperado para as respostas corticais provocadas) para os diferentes *kernels* em função da frequência espacial em alto contraste é mostrada na Figura 22. O *kernel* de primeira ordem teve baixa amplitude em todas as frequências espaciais. O primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem teve amplitudes médias maiores em frequências espaciais baixas e o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem teve maiores amplitudes médias em frequências espaciais intermediárias.

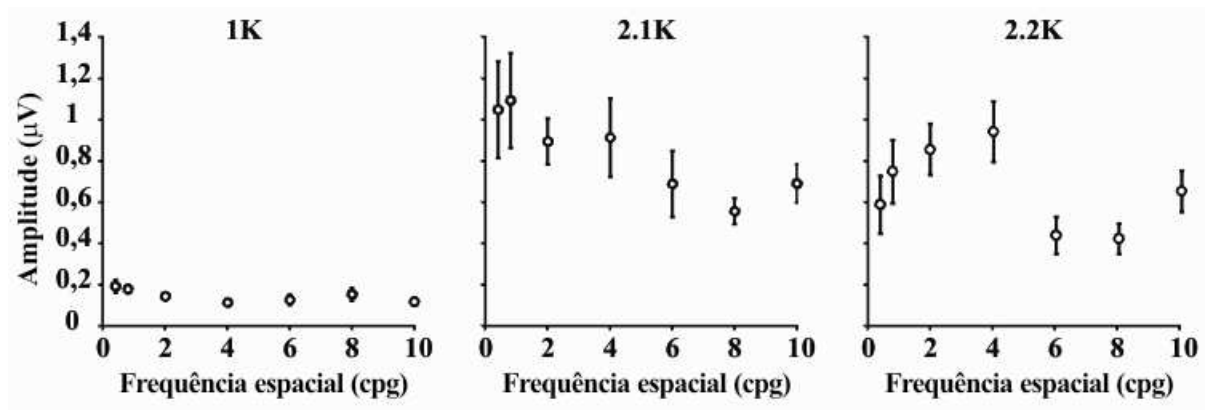
A influência do contraste e da frequência espacial na amplitude RMS média dos *kernels* do VECP é mostrada nas Figuras 23 (escala linear) e 24 (escala logarítmica). A amplitude RMS média no *kernel* de primeira ordem foi muito baixa ao longo do domínio do contraste em todas as frequências espaciais. No primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, a amplitude RMS média aumentou com o incremento do contraste em todas as frequências espaciais, porém saturou em contrastes altos, atividade essa compatível com respostas típicas da via M. Essa característica foi mais pronunciada em frequências espaciais baixas e intermediárias. Por outro lado, a amplitude RMS média no segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem aumentou linearmente com o contraste em frequências espaciais baixas e

altas, e mostrou alguma saturação para alto contraste em frequências espaciais intermediárias, característica típica da via P. Pela Figura 23 pode-se perceber que as funções obtidas para o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem apresentam curvaturas bastante semelhantes entre si, o que não se repete na Figura 24, onde é possível perceber diferenças no ganho de contraste entre as frequências espaciais. O segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem também apresenta diferenças ao se comparar os dados em escalas diferentes. Além disso, para os dois *slices* do *kernel* de segunda ordem, há um maior ganho de contraste em 2 cpg.

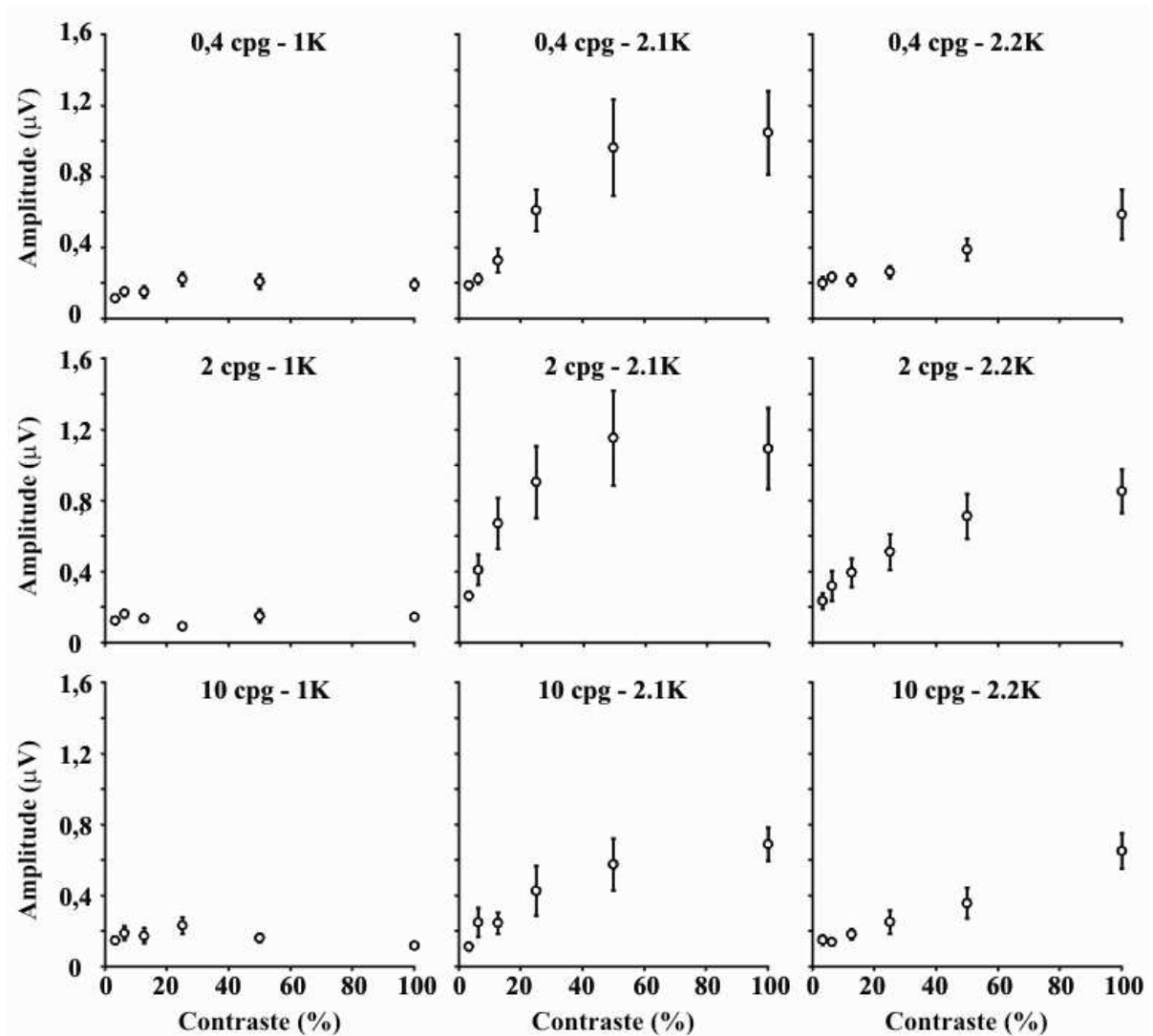


**Figura 21.** Registros médios nos *kernels* do VECP obtidos para 9 sujeitos em três frequências espaciais em estímulo de 8°. (Coluna da esquerda) *Kernel* de primeira ordem (1K). (Coluna central) Primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem (2.1K). (Coluna da direita) Segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem (2.2K).

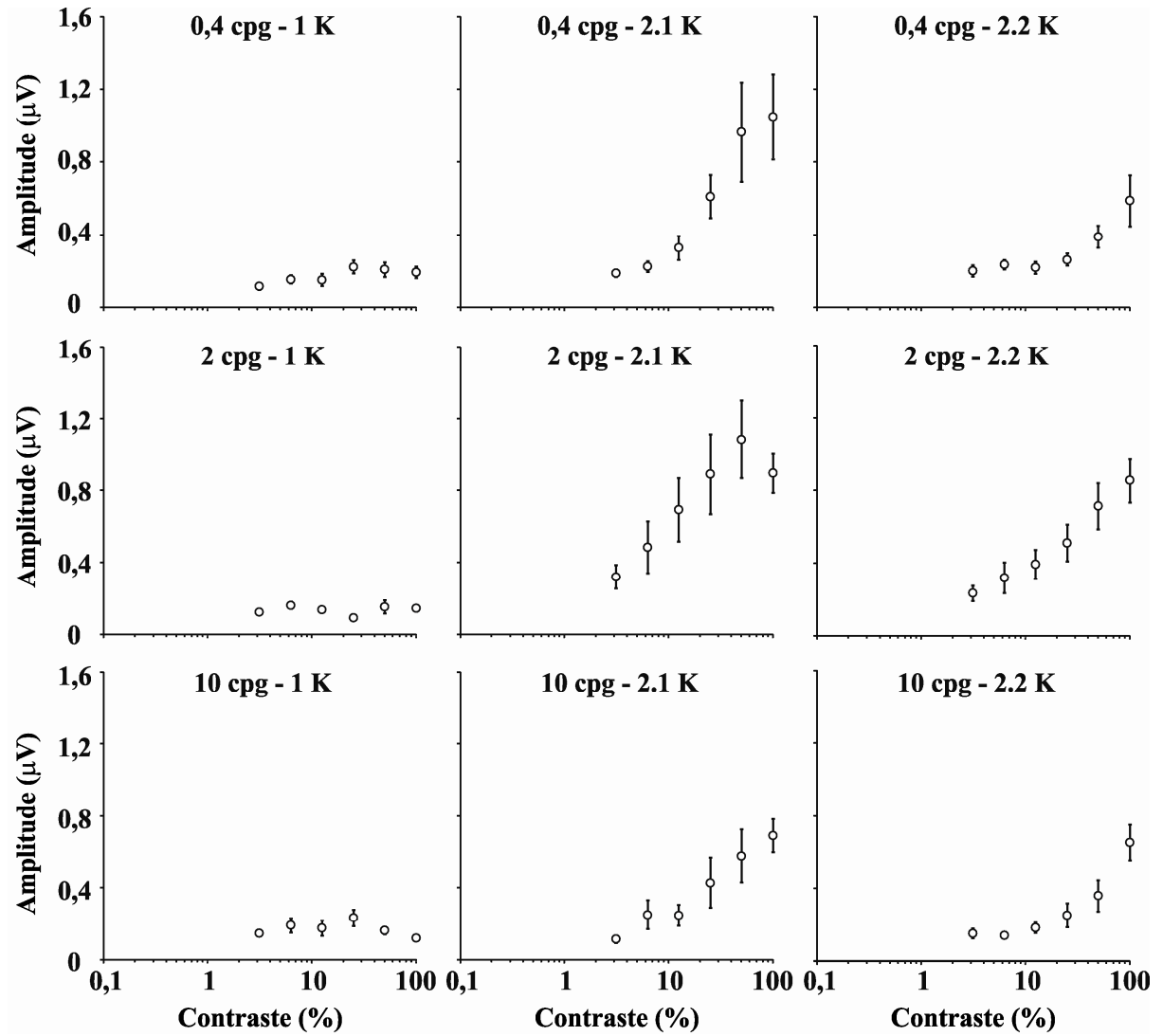




**Figura 22.** Amplitude RMS média nos *kernels* do VECP no domínio da frequência espacial em estimulação de alto contraste com tamanho de 8° de ângulo visual. (Esquerda) O *kernel* de primeira ordem mostrou pouco ou nenhum sinal em todas as condições de estimulação. (Centro) O primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem apresentou maiores respostas em frequências espaciais baixas. (Direita) O segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem apresentou maiores respostas em frequências espaciais intermediárias. (As barras indicam o erro padrão.)



**Figura 23.** Amplitude RMS média nos *kernels* do VECP para diferentes níveis de contraste em três frequências espaciais (0,4, 2 e 10 cpg) em estímulo de 8°. (Esquerda) O *kernel* de primeira ordem mostrou pouco ou nenhum sinal em todas as condições de estimulação. (Centro) O primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem apresentou saturação da amplitude em alto contraste, principalmente em frequências espaciais baixas e intermediárias. (Direita) O segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem apresentou incremento linear na amplitude em função do contraste mais pronunciado do que no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, em todas as frequências espaciais. (As barras indicam o erro padrão).



**Figura 24.** Amplitude RMS média nos *kernels* do VECP em função do log do contraste em três frequências espaciais (0,4, 2 e 10 cpg) em estímulo de 8°. (As barras indicam o erro padrão.)

#### 4.2 EFEITOS DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NA AMPLITUDE DOS COMPONENTES DO PRIMEIRO *SLICE* DO *KERNEL* DE SEGUNDA ORDEM

Observou-se que no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem havia um componente negativo (N1) presente e de amplitude similar em todas as frequências espaciais, e dois componentes positivos, posteriores ao negativo, dependentes da frequência espacial (P1 e P2). A variabilidade da presença dos três componentes no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem do grupo de sujeitos estudados é mostrada na Tabela 1. A amplitude pouco variável do componente N1 não foi suficiente para que se pudesse descrever sua presença em condições de estimulação diferentes, o que impossibilitou a identificação do seu papel na contribuição das respostas. A combinação de baixo contraste e alta frequência espacial se mostrou como um limitante da resposta visual em virtude da diminuição da razão sinal-ruído.

Em baixas frequências espaciais, o VECF foi dominado pelo segundo componente positivo, P2, o qual mostrou amplitude decrescente em função do aumento da frequência espacial. Em frequências espaciais intermediárias, havia outro componente positivo, P1, anterior a P2. O componente P1 mostrou amplitude crescente em função do aumento da frequência espacial (Figura 25). A Figura 25 mostra as amplitudes médias de P1 (círculos) e de P2 (quadrados) em função da frequência espacial. A Figura 26 mostra os registros do VECF de um sujeito em diferentes frequências espaciais.

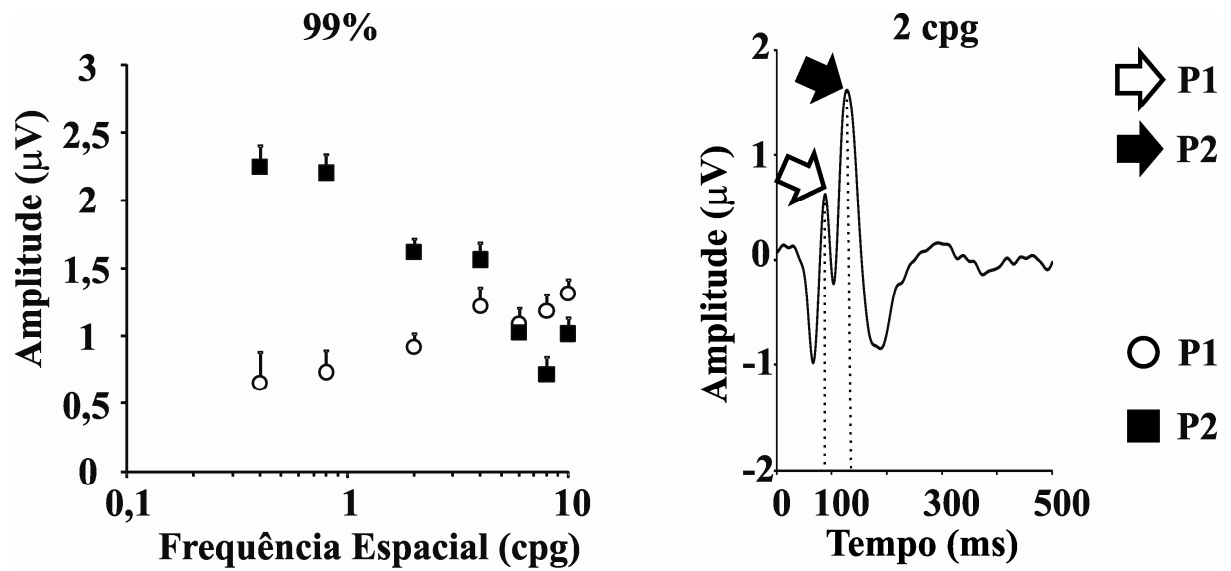
A Figura 27 (linha superior) mostra os registros médios no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem para 3 frequências espaciais em 3 níveis de contraste. A Figura 27 (linha inferior) mostra as amplitudes dos componentes dos registros no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em função do contraste para 3 frequências espaciais. Em frequências espaciais baixas, P2 esteve presente na maioria dos níveis de contraste testados, diminuindo em amplitude com a redução do contraste, enquanto P1 apenas foi mensurável em altos

contrastes e em alguns sujeitos. Em frequências espaciais intermediárias, P2 esteve presente em todos os níveis de contraste, e sua amplitude diminuiu com a redução do contraste, enquanto P1 esteve presente principalmente em altos contrastes. Em frequências espaciais altas, P1 e P2 estiveram presentes nos níveis de contraste intermediários e altos, com amplitude decrescendo linearmente em função da redução do contraste. Em frequências espaciais baixas e intermediárias, a amplitude de P2 em função do contraste mostrou saturação nos níveis de contraste altos. A Figura 28 mostra os registros do VECP de um sujeito representativo da média em diferentes contrastes.

Contraste (%)																		
FE (cpg)	99			50			25			12,5			6,25			3,12		
	NI	PI	P2	NI	PI	P2	NI	PI	P2	NI	PI	P2	NI	PI	P2	NI	PI	P2
<b>0,4</b>	9	5	9	9	3	9	9	2	8	8	2	7	7	2	7	4	1	6
<b>0,8</b>	9	5	9	9	3	9	8	2	9	9	2	8	5	2	8	3	2	7
<b>2</b>	9	7	9	8	2	9	8	3	9	8	2	9	7	2	8	4	1	6
<b>4</b>	9	7	9	9	8	9	8	6	6	3	3	6	1	1	4	0	0	0
<b>6</b>	8	7	7	8	7	7	8	7	7	7	6	7	3	1	3	1	0	2
<b>8</b>	8	7	7	8	6	7	8	7	7	7	5	7	4	2	5	1	1	2
<b>10</b>	8	7	7	8	6	7	6	2	7	3	3	3	2	0	2	0	0	0

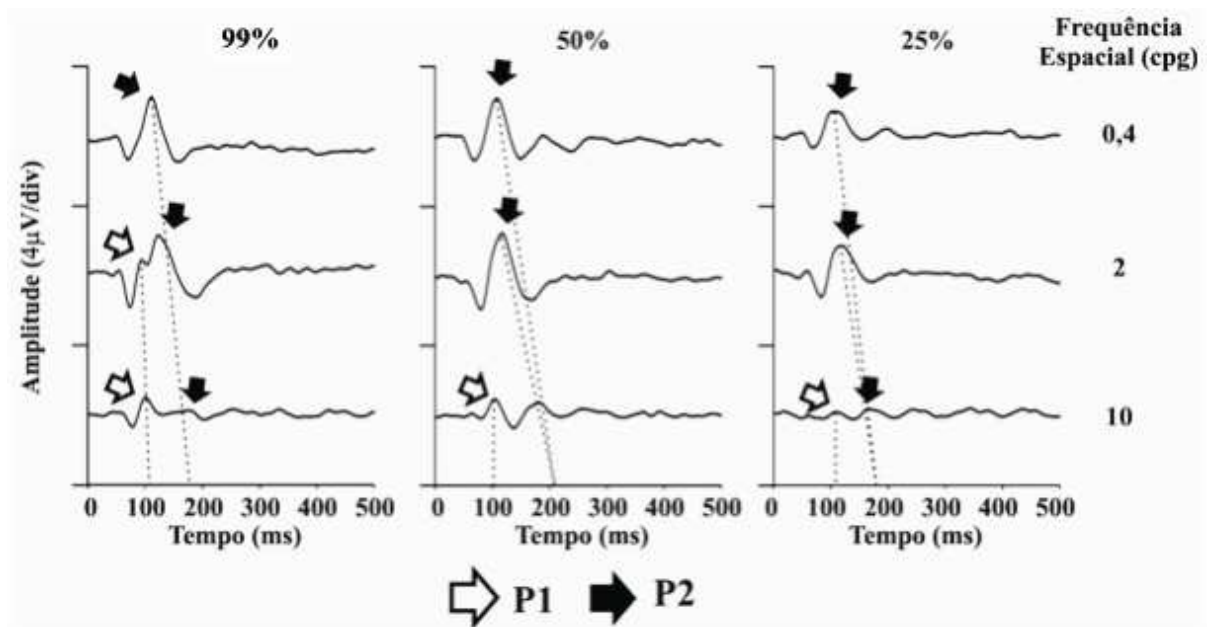
**Tabela 1.** Variabilidade entre os sujeitos dos componentes do VECP. O número de sujeitos que exibiram os diferentes componentes do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em diferentes frequências espaciais e contrastes em estímulo de 8°. FE: frequência espacial; cpg: ciclos por grau.



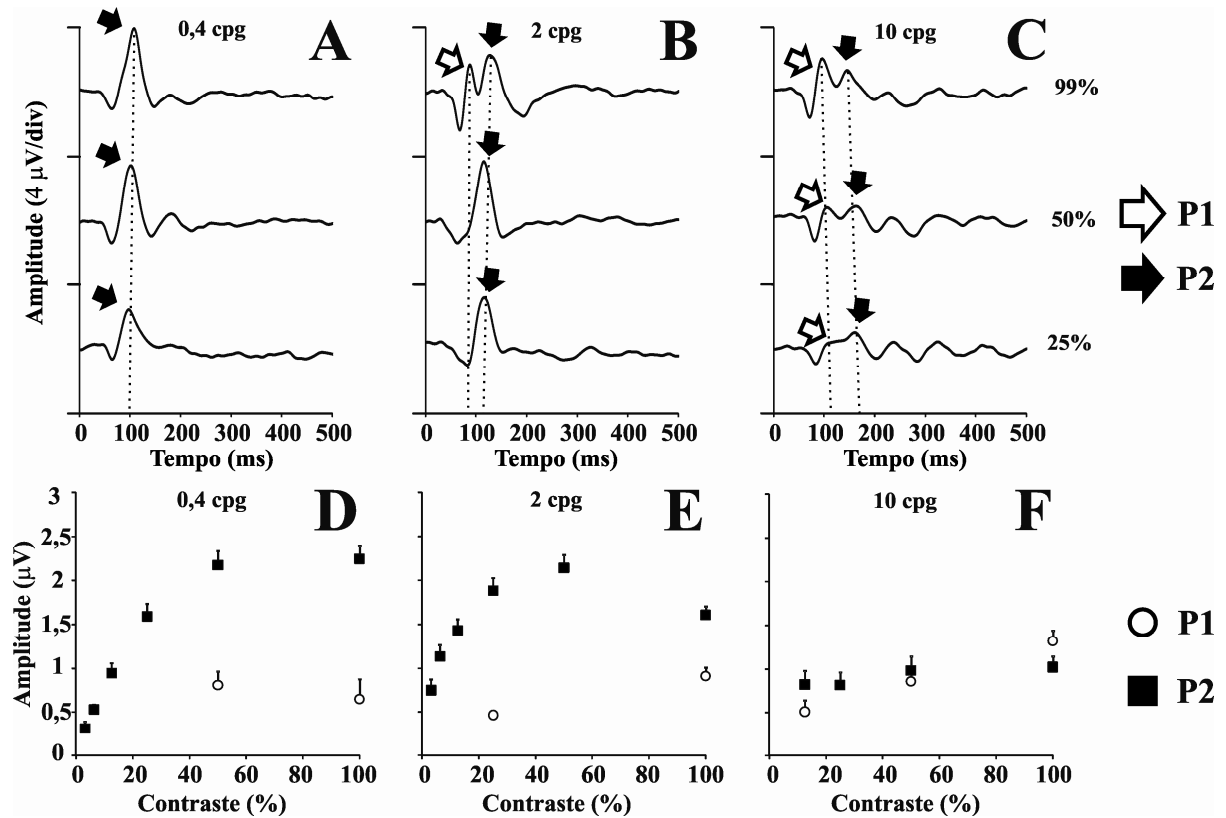


**Figura 25.** Componentes do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, P1 e P2. (Esquerda) Amplitude média dos componentes do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem no domínio das frequências espaciais em estimulação de alto contraste. Os quadrados representam o componente P2 e os círculos representam o componente P1. (Direita) Registro do VECP indicando cada componente.



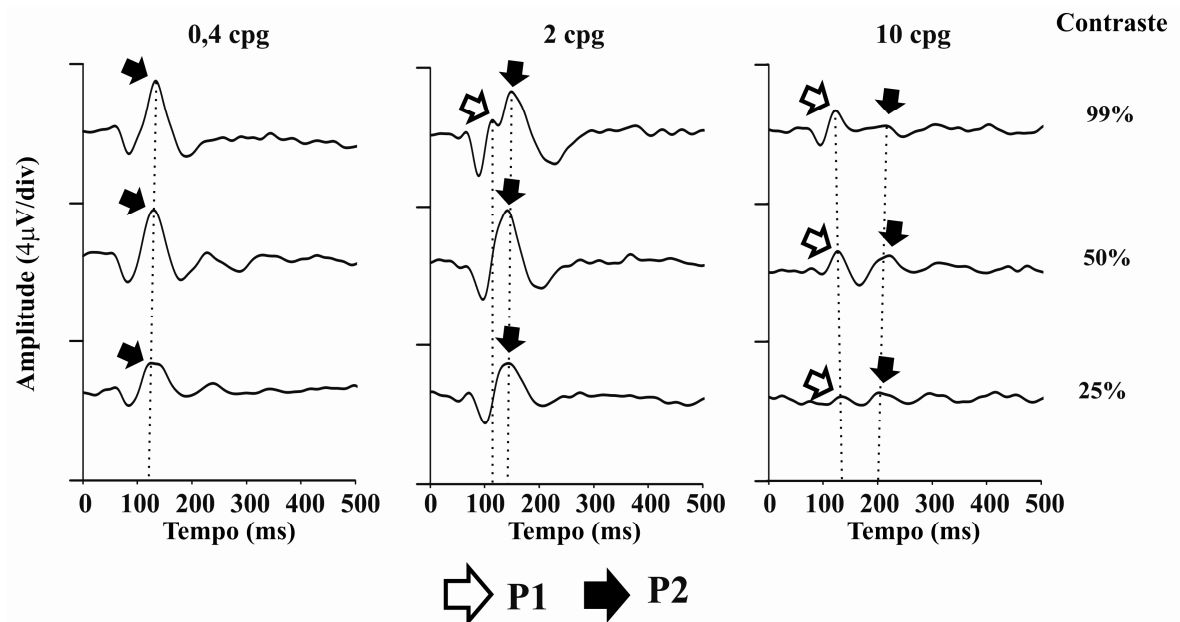


**Figura 26.** Registros do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem do sujeito CSA gerados por diferentes frequências espaciais em estímulo de  $8^\circ$ . Os componentes P1 e P2 estão indicados.



**Figura 27.** Componentes do VEP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, P1 e P2, gerados por diferentes níveis de contraste em estímulo de  $8^\circ$ . (A-C) Registros do VEP em três níveis de contraste. Em frequência espacial baixa, o componente P2 foi dominante em todos os níveis de contraste. Em frequência espacial intermediária, os componentes P1 e P2 foram co-dominantes apenas em alto contraste. Com a diminuição do contraste, o componente P1 desapareceu, porém o componente P2 se manteve presente. Em frequência espacial alta, os dois componentes também estiveram presentes em alto contraste, mostrando influência do contraste similar àquela em frequência espacial intermediária. (D-F) A amplitude de P2 saturou nas frequências espaciais baixas e intermediárias em alto contraste, enquanto P1 esteve presente em todas as frequências em alto contraste. Para todas as frequências espaciais, os dois componentes apresentaram incremento linear até o contraste máximo.



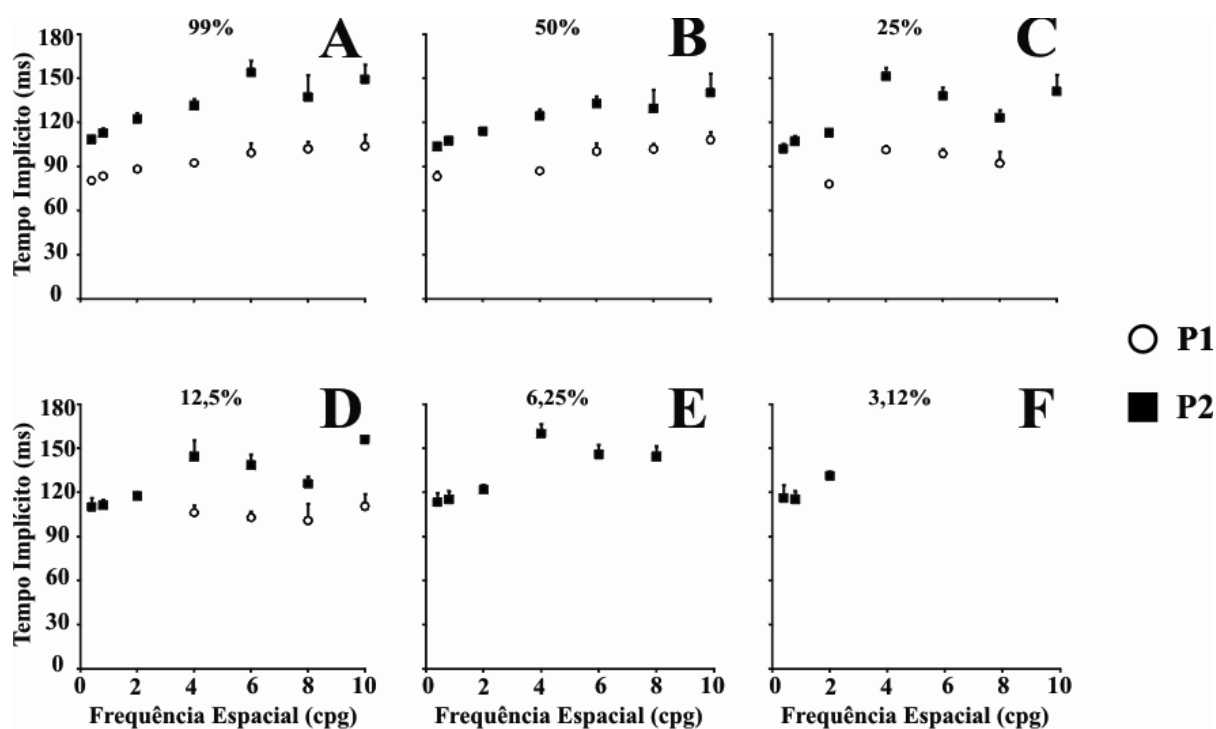


**Figura 28.** Registros do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem do sujeito CSA gerados por diferentes contrastes em estímulo de 8°. Os componentes P1 e P2 estão indicados.

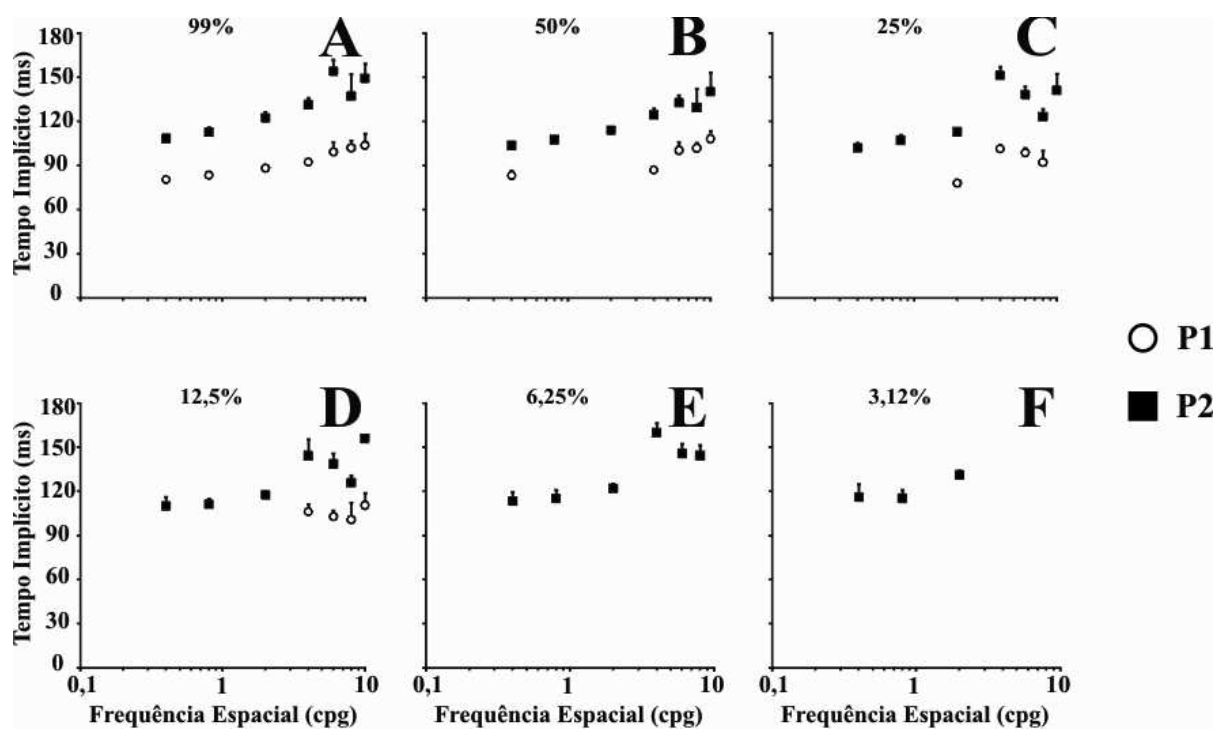
#### 4.3 EFEITOS DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE NO TEMPO IMPLÍCITO DOS COMPONENTES DO PRIMEIRO *SLICE* DO *KERNEL* DE SEGUNDA ORDEM

A variação do tempo implícito médio dos componentes do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em função da frequência espacial e do log da frequência espacial é mostrada nas Figuras 29 e 30 e em função do contraste e do log do contraste nas Figuras 31 e 32. No domínio da frequência espacial, o tempo implícito foi menor nas condições de baixa frequência, aumentando gradativamente com as frequências intermediárias e altas. Já no domínio do contraste, o tempo implícito foi maior quando as estimulações apresentavam baixo contraste, tendendo à diminuição com o aumento do contraste. Em ambos os domínios, o componente P1 apresentou menor tempo implícito em relação ao componente P2.



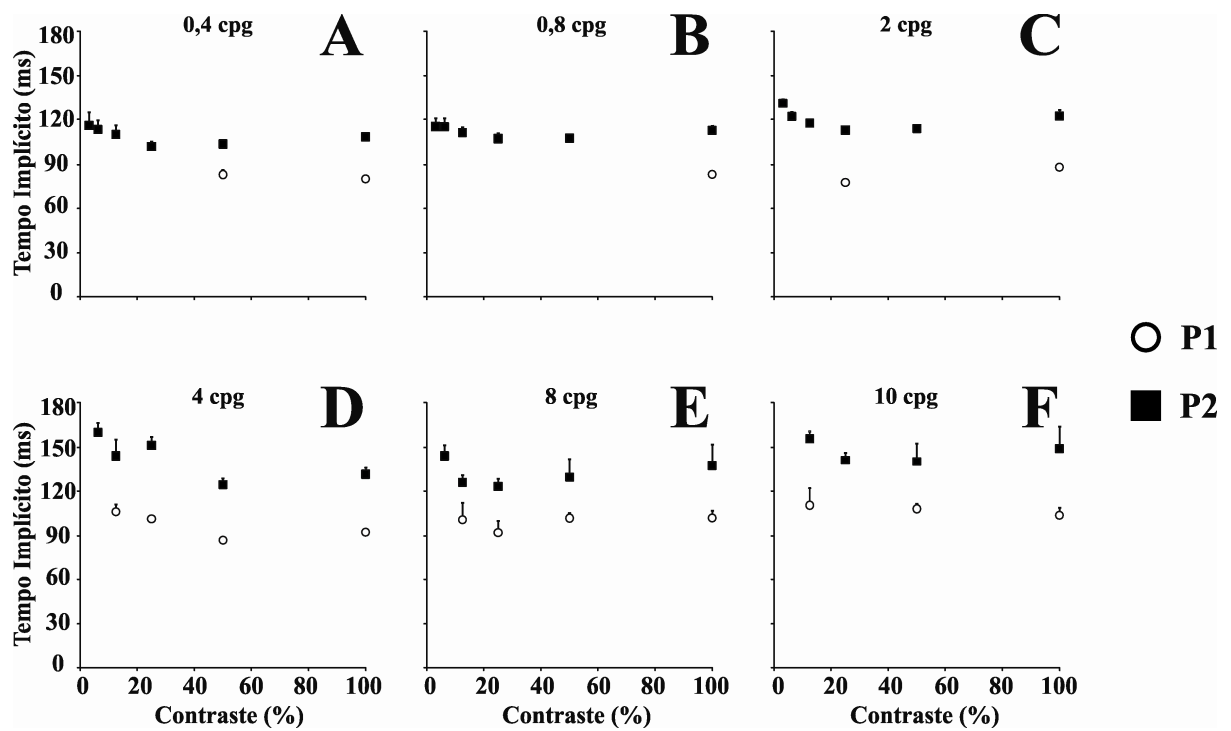


**Figura 29.** Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em função das frequências espaciais para todas as condições de contraste em estímulo de 8°. Os círculos representam o componente P1 e os quadrados representam o componente P2. (Neste e nos gráficos subsequentes que mostram os componentes do VECP, cada componente só foi representado se esteve presente na resposta de pelo menos três sujeitos. (As barras indicam o erro padrão.)

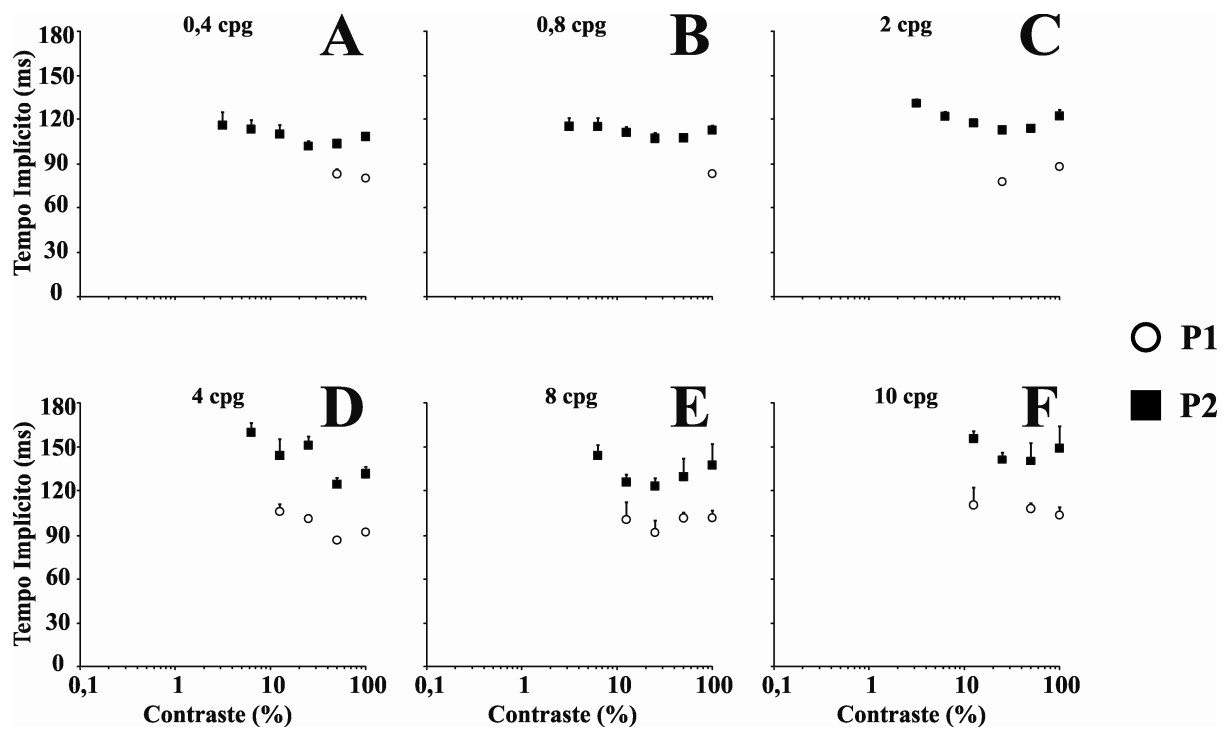


**Figura 30.** Tempo implícito médio dos componentes do VEP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em função do log das frequências espaciais para todas as condições de contraste em estímulo de 8°. Os círculos representam o componente P1 e os quadrados representam o componente P2. (As barras indicam o erro padrão.)





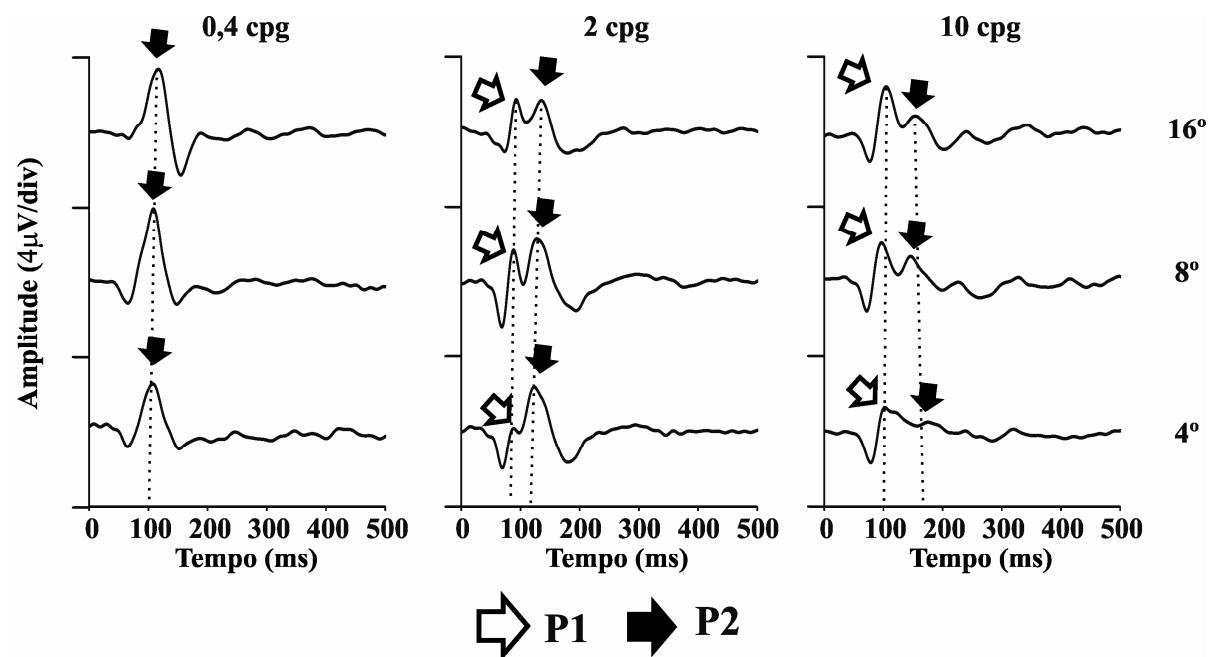
**Figura 31.** Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em função do contraste para as diferentes condições de frequência espacial em estímulo de 8°. Os círculos representam o componente P1 e os quadrados representam o componente P2. (As barras indicam o erro padrão.)



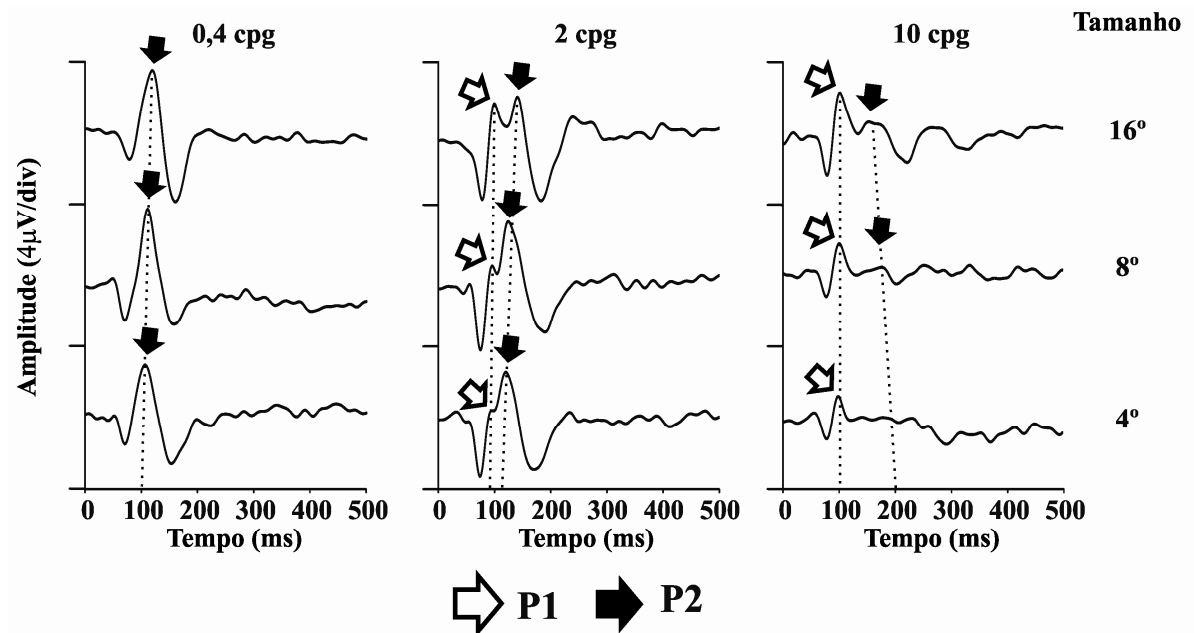
**Figura 32.** Tempo implícito médio dos componentes do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem em função do log do contraste para as diferentes condições de frequência espacial em estímulo de 8°. Os círculos representam o componente P1 e os quadrados representam o componente P2. (As barras indicam o erro padrão.)

#### 4.4 EFEITOS DO TAMANHO DO ESTÍMULO E DA FREQUÊNCIA ESPACIAL NOS COMPONENTES DO PRIMEIRO *SLICE* DO *KERNEL* DE SEGUNDA ORDEM

O papel do tamanho do estímulo na amplitude dos componentes do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem também foi avaliado. A Figura 33 mostra os registros médios no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem provocados por estímulos de campo de 4°, 8° e 16° de ângulo visual em 3 frequências espaciais e em alto contraste. Observou-se que em baixas frequências espaciais, a forma de onda dos registros médios do VECF foram similares nos 3 tamanhos testados e o componente P2 dominou os registros. Em frequências espaciais intermediárias, o componente P1 esteve presente e sua amplitude pareceu dependente do tamanho do estímulo: a amplitude de P1 foi baixa para o estímulo de menor tamanho (4°), aumentando de acordo com o aumento do tamanho do estímulo. O componente P2 dominou o registro gerado pelo estímulo menor e mostrou amplitude similar nos registros obtidos a partir dos tamanhos maiores. Em frequências espaciais altas, a separação entre os componentes P1 e P2 foi mais difícil de ser observada no registro médio da estimulação de 4°. A Figura 34 mostra os registros do VECF de um sujeito provocados por estímulos de diferentes tamanhos.



**Figura 33.** Influência do tamanho do estímulo nos registros do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem. Em frequências espaciais baixas, as formas de onda são similares em todos os tamanhos de estímulo e são dominadas pelo componente P2 (esquerda). Em frequências espaciais intermediárias, o componente P1 foi pequeno ou esteve ausente no estímulo de menor tamanho (4°), mas esteve presente nos estímulos de maior tamanho (8° e 16°), enquanto a amplitude de P2 foi similar em todos os tamanhos de estímulo (centro). Em frequências espaciais altas, os dois componentes se sobrepõem bastante no estímulo menor, porém são mais distintos nos estímulos maiores (direita).



**Figura 34.** Registros do VECP no primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem do sujeito CSA gerados por 3 tamanhos de estimulação. Os componentes P1 e P2 estão indicados.

## 5 DISCUSSÃO

A análise da influência de parâmetros espaciais nas formas de onda do VECP em diferentes *kernels* dos registros mostrou evidências de que dois mecanismos de processamento de contraste, potencialmente contribuições diferenciais das vias M e P, são ativados em diferentes faixas de frequência espacial.

### 5.1 INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL E DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NO VECP CONVENCIONAL

Os resultados mostraram que as formas de onda do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem são dependentes da frequência espacial e do contraste. O surgimento de dois componentes positivos parece refletir a ativação de dois mecanismos de detecção de contraste: as vias M e P. Já foi mencionado que o VECP pode ser gerado de maneira diferenciada por estímulos visuais compreendendo pelo menos 3 faixas distintas de frequência espacial: em frequências espaciais baixas – 0,4-0,8 cpg – a geração do VECP foi dominada pela via M; em frequências espaciais intermediárias – 2-4 cpg – a geração do VECP recebeu contribuições tanto da via M quanto da via P; e em frequências espaciais altas – 8-10 cpg – a via P desempenhou contribuição dominante nas formas de onda do VECP (SOUZA et al., 2007; 2009). Neste trabalho, os resultados indicam que a atividade da via M domina a geração do VECP em frequências espaciais baixas e intermediárias e que a atividade da via P progressivamente aumenta sua influência no VECP quando a frequência espacial aumenta. Outra característica percebida foi a maior sensibilidade aos contrastes em frequências espaciais intermediárias (2-4 cpg), dados que refletem a grande sensibilidade da visão de primatas para a faixa de frequências espaciais ecologicamente mais importante para o reconhecimento de outros indivíduos da mesma espécie ou do grupo, ou para a localização de presas ou comida em um ambiente de baixo contraste (SOUZA et al., 2011).

Outros estudos anteriores tentaram caracterizar como a estimulação com diferentes faixas de frequência espacial contribuem para a geração de potenciais corticais visuais, descrevendo mudanças nas formas de onda do VECP em função da frequência espacial (CAMPBELL & MAFFEI, 1970; PARKER & SALZEN, 1977; JONES & KECK, 1978; TYLER et al., 1978; PLANT et al., 1983; REED et al., 1984; JAKOBSSON & JOHANSSON, 1992; TOBIMATSU et al., 1993; ELLEMBERG et al., 2001; SOUZA et al., 2007). Nesses estudos foram utilizadas estimulações visuais periódicas convencionais no domínio do tempo com padrões de redes e médias de registros de potenciais corticais provocados, o que os difere substancialmente do que foi feito neste trabalho: utilização de estimulação visual controlada por sequência-*m* binária pseudoaleatória e análise da correlação cruzada dos registros do VECP.

Campbell & Maffei (1970) encontraram uma dependência entre a amplitude do VECP e a frequência espacial versus o contraste. Para funções geradas por redes com frequências espaciais abaixo e acima de 3 cpg, eles encontraram funções de dupla tendência e funções lineares, respectivamente. Eles sugeriram que mecanismos retinianos localizados na fóvea e na parafóvea eram responsáveis por gerar essas funções diferenciadas.

Parker & Salzen (1977) descreveram ondas iniciais (N1-P1) e tardias (N2-P2) no VECP, guardando relações distintas com a frequência espacial do estímulo: a amplitude de N1-P1 foi consideravelmente maior em frequências espaciais baixas enquanto a de N2-P2 mostrou uma atenuação consistente nesta faixa. Jones & Keck (1978) descreveram um complexo de componentes negativo-positivo no VECP em frequências espaciais abaixo de 3 cpg, enquanto acima disto os componentes negativo e positivo foram melhor separados e o componente N1 foi seguido pelo componente positivo. Eles sugeriram que a significância do complexo de componentes negativo-positivo representa a resposta de um sistema transiente, devido à sua aparência em frequências espaciais baixas e à saturação em baixos contrastes.

Plant et al. (1983) descreveram que em alguns sujeitos de sua amostra (7/13) as formas de onda do VECP mostraram dois picos positivos. As condições do estímulo que favoreceram o aparecimento dos dois picos foram a baixa frequência espacial e um campo visual grande. Eles relataram que a separação dos picos não foi persistente acima de 2 cpg. Reed et al. (1984), usando redes de apresentação *onset* e frequência espacial variando de 0,5 a 8 cpg, encontraram dois complexos negativo-positivo sintonizados em alta frequência espacial (complexo inicial) e baixa frequência espacial (complexo tardio). Jones & Keck (1978), Plant et al. (1983) e Souza et al. (2007) encontraram no VECP de alguns sujeitos dois picos positivos no componente P100 em frequências espaciais intermediárias.

Strasburger et al. (1993) reportaram evidências de mecanismos dicotômicos na amplitude do VECP em função da frequência espacial. Um mecanismo era especializado em baixa frequência espacial e o outro em alta frequência espacial. Os sinais de ambos os mecanismos se cancelavam parcialmente em frequências espaciais intermediárias (cerca de 3-4 cpg) (STRASBURGER et al., 1993; STRASBURGER & MURRAY, 2009).

## 5.2 INFLUÊNCIA DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NAS FORMAS DE ONDA DO VECP PSEUDOALEATÓRIO

Anteriormente, Klistorner et al. (1997) encontraram evidências de dois mecanismos de detecção de contraste nos registros do VECP pseudoaleatório gerado por variações temporais da luminância do estímulo. No *kernel* de primeira ordem, eles observaram a interação de ambos os mecanismos. Já no primeiro e no segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem, eles notaram uma contribuição diferencial dos mecanismos na geração da resposta. Utilizando a amplitude do VECP em função do contraste do estímulo, os autores sugerem que a via M contribui para o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, devido à saturação da amplitude em alto contraste, e que a via P contribui para o segundo *slice* do



*kernel* de segunda ordem, devido à amplitude linear. No presente trabalho, os resultados parecem estar de acordo com os achados de Klistorner e seus colaboradores. A amplitude RMS média do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem também satura em alto contraste, principalmente nas faixas intermediárias e baixas da frequência espacial, e a amplitude RMS média do segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem também apresenta característica mais linear do que a do primeiro *slice*. Portanto, estes resultados levam às mesmas conclusões de Klistorner et al. (1997): o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem é dominado pela contribuição da via M, enquanto o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem é dominado pela contribuição da via P. A ausência de respostas no *kernel* de primeira ordem na presente investigação é possivelmente devida à simetria das respostas corticais para a estimulação de padrão reverso com média equiluminante, de forma que as respostas lineares para claro e escuro se cancelam, ao contrário da estimulação usada por Klistorner et al. (1997), a qual apresentava hexágonos com luminância variável.

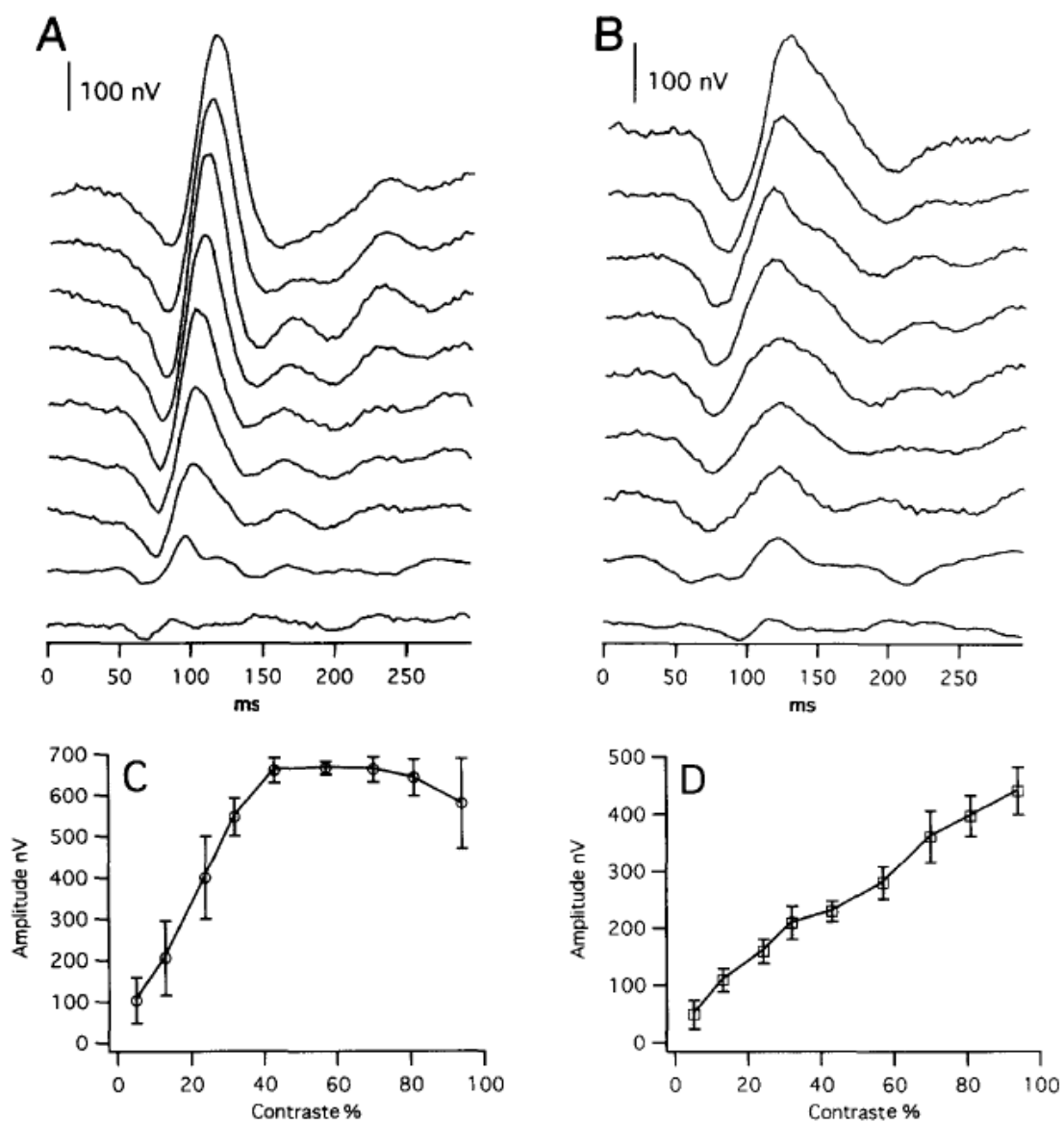
Outra evidência obtida com este trabalho é a diferença de sintonização da frequência espacial entre os *slices* do *kernel* de segunda ordem. No primeiro *slice*, a sintonização é passa-baixa no domínio da frequência espacial (uma propriedade da via M), ao passo que, no segundo *slice*, a sintonização é passa-banda no mesmo domínio (uma propriedade da via P). Como a estimulação usada por Klistorner e seus colaboradores não teve nenhum contraste espacial no interior dos hexágonos, a melhor comparação entre os seus resultados e os resultados obtidos no presente estudo tem efeito para frequências espaciais baixas. Há uma boa similaridade entre as formas de onda do primeiro e do segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem e entre a função de amplitude versus contraste nos dois estudos (Formas de onda: Figura 21 e Figura 35A-B, adaptada de Klistorner et al. [1997]; Função de amplitude versus contraste: Figura 23 e Figura 35C-D, adaptada de Klistorner et al. [1997]).

Este trabalho estende os achados de Klistorner et al. (1997) para outras frequências espaciais, onde a interação entre as vias M e P pode ter pesos diferentes.

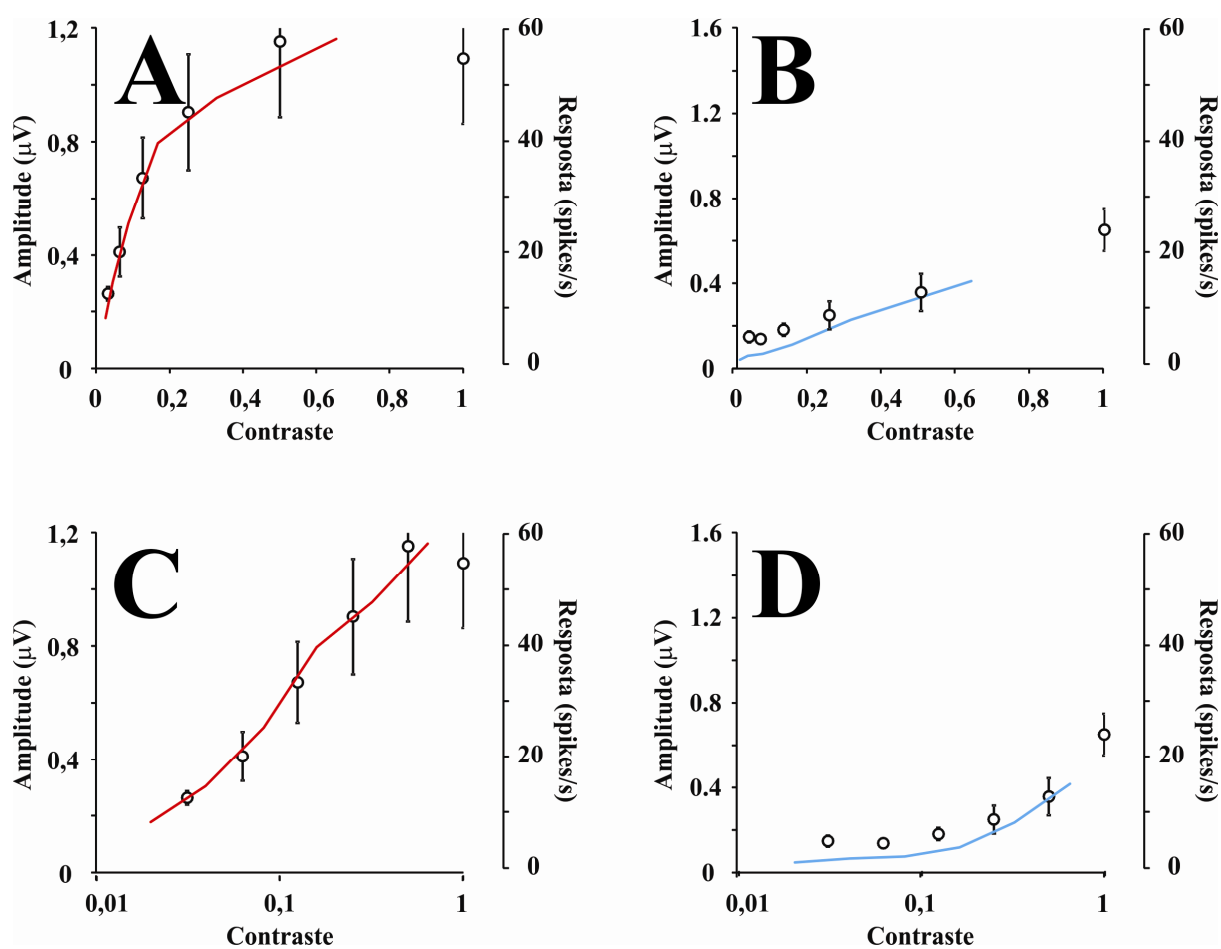
Momose (2007) estudou o VECP pseudoaleatório em diferentes frequências espaciais (entre 0,5 a 4 cpg) e buscou correlações entre o VECP *steady-state* gerado por baixas, intermediárias e altas frequências temporais. A justificativa para isso é que o VECP *steady-state* gerado por baixa e alta frequência temporal é dominado pela contribuição das vias P e M, respectivamente. Ela observou que a latência dos picos em 150 ms do primeiro e do segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem se correlacionam com o VECP *steady-state* gerado por altas frequências temporais, enquanto as amplitudes do segundo e do terceiro *slice* do *kernel* de segunda ordem se correlacionam com o VECP *steady-state* gerado por frequências temporais intermediárias (4 a 16 Hz). As latências do terceiro *slice* do *kernel* de segunda ordem se correlacionam com o VECP *steady-state* gerado por frequências temporais baixas. Ela sugere que o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem reflete a contribuição da via M, o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem recebe uma contribuição combinada das vias M e P, e o terceiro *slice* do *kernel* de segunda ordem é dominado pela contribuição da via P. Os resultados obtidos neste trabalho para amplitude RMS concordam com os resultados de Momose (2007) que indicam que os diferentes *slices* refletem as vias M e P diferencialmente, porém a análise dos componentes do VECP do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem também mostra alguma contribuição proveniente da via P. Essa diferença pode ser devida à diferença entre os sistemas utilizados para obtenção dos registros.

A Figura 36 mostra uma comparação dos dados médios de amplitude RMS dos *kernels* estudados no presente trabalho em condições que favorecem preferencialmente cada uma das vias visuais com os dados de Kaplan & Shapley (1986) obtidos de registros unitários de células ganglionares M e P da retina de primatas em função do contraste em eixos lineares e logarítmicos. Os dados das células P ajustam-se bem aos dados de amplitude RMS média do

segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem, enquanto os dados de via M ajustam-se bem aos dados do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem.



**Figura 35.** Registros do *kernel* de segunda ordem obtidos a partir do hexágono central em vários níveis de contraste. Os gráficos **A** e **B** mostram os registros do sujeito AK no primeiro e no segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem, respectivamente. Os gráficos **C** e **D** mostram as funções de resposta ao contraste no primeiro e no segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem, respectivamente. Adaptado de Klistorner et al. (1997).



**Figura 36.** Comparação das funções de amplitude RMS média versus contraste (linear, A e B, ou log, C e D) com os dados de células ganglionares de primatas apresentados em Kaplan & Shapley (1986). Os dados do primeiro slice do kernel de segunda ordem (A e C) foram comparáveis às funções obtidas das células ganglionares M (linhas vermelhas), enquanto os dados do segundo slice do kernel de segunda ordem (B e D) foram comparáveis às funções obtidas das células ganglionares P (linhas azuis). Barras indicam o erro padrão dos dados. Em cada gráfico, a escala da esquerda é referente à amplitude do VECP do presente estudo e a escala da direita é referente a atividade das células ganglionares do estudo de Kaplan & Shapley (1986).

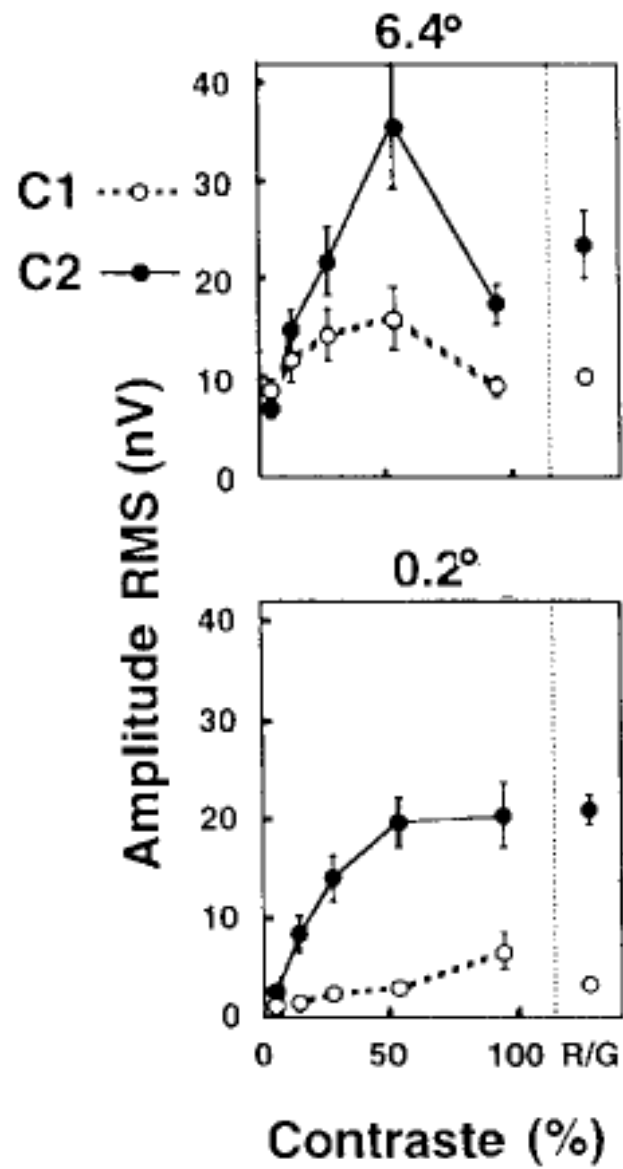
### 5.3 INFLUÊNCIA DO CONTRASTE DO ESTÍMULO NOS COMPONENTES DO VECP PSEUDOALEATÓRIO

Baseler & Sutter (1997) usaram padrões tabuleiro de dardos para estudar o VECP multifocal através do domínio do contraste em diferentes excentricidades do campo visual (0,2 a 6,4 graus). Eles decompueram as respostas em dois componentes aditivos, um componente inicial, C1, atribuído à atividade da via M e outro componente tardio, C2, associado à atividade da via P. As funções de resposta ao contraste de C1 e C2 foram compatíveis com as respostas das células M e P da retina e do LGN conforme determinado por vários grupos de pesquisa (Kaplan & Shapley, 1982; 1986) revisados por Silveira et al. (2004). O componente M saturou em 13% de contraste ou acima deste nível e esteve ausente ou foi muito pequeno nos registros obtidos a partir de estimulação verde-vermelho equiluminante. O componente P aumentou linearmente de 4% a 53% de contraste, saturou em alto contraste e teve grande amplitude para estimulação verde-vermelho equiluminante.

Neste trabalho, usando redes senoidais apresentadas em sequências temporais pseudoaleatórias, foram observadas formas de onda no VECP com duplo pico, principalmente em frequências espaciais intermediárias. O componente inicial, P1, ocorreu em contrastes altos e intermediários (25 a 99%) bem como em frequências espaciais altas (2 a 10 cpg). O componente tardio, P2, ocorreu na maioria dos contrastes e frequências espaciais, inclusive no menor contraste testado nas menores frequências espaciais, se tornando muito pequeno ou desaparecendo apenas quando o estímulo combinou alta frequência espacial (4 a 10 cpg) e baixo contraste (12,5% ou menos).

Uma maneira de confrontar os dados do presente trabalho com os de Baseler & Sutter (1997) é comparar as funções de resposta ao contraste obtidas com estimulação em redes senoidais em baixa frequência espacial (este trabalho) com as funções obtidas a partir dos *checks* periféricos (maiores) da estimulação tabuleiro de dardos, e similarmente comparar

as funções de resposta ao contraste obtidas a partir da estimulação com alta frequência espacial (este trabalho) com aquelas obtidas a partir dos *checks* centrais (menores) da estimulação *tabuleiro de dardos*. As funções de resposta ao contraste de P1 e P2 foram similares às funções de resposta ao contraste de C1 e C2, respectivamente (baixa frequência espacial: Figura 27 e Figura 37, 6,4° de excentricidade, adaptada de Baseler & Sutter [1997]; alta frequência espacial: Figura 27 e Figura 37, 0,2° de excentricidade, adaptada de Baseler & Sutter [1997]).



**Figura 37.** Amplitude RMS média e erro padrão para os componentes C1 e C2 em função do contraste e da condição cromática isoluminante (R/G). Adaptado de Baseler & Sutter (1997).



Outro ponto a ser considerado ao se tentar associar P1 e P2 e C1 e C2 à atividade das vias M e P é o componente latência, ou tempo implícito. Baseler & Sutter (1997) sugeriram que os componentes iniciais, como C1, refletiriam a atividade da via M devido ao seu maior potencial de velocidade de transmissão axonal em comparação à atividade da via P, enquanto os componentes mais tardios, como C2, refletiriam a atividade da via P. Estudos no tálamo e no córtex visual de primatas não-humanos determinaram que as células M tem menores latências médias de surgimento que as células P e K (IRVIN et al., 1986; MAUNSELL & GIBSON, 1992; NOWAK et al., 1995; SCHMOLESKY et al., 1998; MAUNSELL et al., 1999; BAIR et al., 2002). A vantagem da célula M sobre as outras classes de células varia entre 13 e 20 ms (MUNK et al., 1995; NOWAK et al., 1995; BULIER et al., 1996; SCHMOLESKY et al., 1998; BAIR et al., 2002; LAYCOCK et al., 2008). Por outro lado, outros estudos não encontraram nenhuma diferença entre a velocidade de condução das vias. Spear et al. (1994) conseguiram fazer comparações quantitativas entre os neurônios M e P usando amostras maiores do que as que vinham sendo utilizadas em estudos anteriores. Eles observaram que os neurônios M têm taxas de resposta máxima significativamente maiores e melhor razão sinal-ruído que os neurônios P, entretanto as latências das respostas à estimulação visual foram similares para os dois tipos de neurônios das camadas do LGN. Maunsell et al. (1999) sugeriram que a via P poderia reduzir a vantagem da via M na temporização dos *inputs* para o córtex visual porque o número de células P convergentes para as camadas de entrada dessa região é uma ordem de grandeza maior do que o das células M (AHMAD & SPEAR, 1993; PETERS et al., 1994) gerando um *input* bem maior em V1 do que o gerado pelas neurônios M. Dessa forma, a razão sinal-ruído da via P seria maior, tornando sua resposta visual detectável mais cedo do que a da via M (MAUNSELL et al., 1999; ELLEMBERG et al., 2001). ElleMBERG et al. (2001) mostraram que o componente inicial do VECP, N1, era sintonizado para frequências espaciais altas em alto contraste,

refletindo a atividade da via P, enquanto um componente mais tardio, P1, representaria a atividade da via M. Previc (1998) e Elleberg et al. (2001) sugeriram que apesar de P1 aparecer mais tardiamente que N1, o início de P1 pode ser anterior a N1, mas acabar sendo ocultado pelo aparecimento de N1.

#### 5.4 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO ESTÍMULO NOS COMPONENTES DO VECP PSEUDOALEATÓRIO

Allito et al. (2011) estudaram as respostas de neurônios do LGN em macacos alertas e observaram que em excentricidades abaixo de 3°-5° as células mais responsivas foram, quase que exclusivamente, as do tipo M. As células P disparavam principalmente acima de 3° de excentricidade. Neste trabalho também foi testada a hipótese de Allito e seus colaboradores para a geração dos componentes P1 e P2 do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, acreditando que estímulos de tamanho pequeno provocariam respostas corticais dominadas pela a atividade da via M e estímulos de tamanho grande provocariam a ativação de ambas as vias. Para isso, foram utilizados estímulos de 4°, 8° e 16° de ângulo visual. As formas de onda do VECP para os diferentes tamanhos de estimulação foram bastante similares em frequências espaciais baixas, sendo o componente P2 (de ativação da via M) dominante em todos os registros. Entretanto, as formas de onda do VECP para estímulos de tamanhos diferentes em outras frequências espaciais, principalmente em frequências espaciais intermediárias (2 a 4 cpg) foram bastante distintos. O componente P2 foi semelhante para os diferentes tamanhos do estímulo, porém o componente P1 foi praticamente ausente para a estimulação de 4° e presente para os estímulos de 8° e 16°. Estes resultados mostram com clareza a contribuição diferencial das vias M e P para a geração do VECP.

## 6 CONCLUSÃO

De acordo com o que foi observado neste estudo, pode-se afirmar que o VECP gerado por redes senoidais variando no domínio da frequência espacial e do contraste controlado temporalmente por sequência binária pseudoaleatória do tipo  $m$  é dominado por pelo menos dois mecanismos de processamento que podem ser atribuídos à atividade das vias paralelas M e P do sistema visual. Os resultados obtidos estendem para o domínio das frequências espaciais conclusões prévias de contribuição preferencial da via M e P para o primeiro e segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem, respectivamente, revelando uma seletividade espacial para os *slices*. As funções de amplitude RMS média versus contraste tanto em eixo linear quanto logarítmico foram comparáveis às respostas obtidas pelo trabalho clássico de Kaplan e Shapley (1986) com células ganglionares.

Além disso, mesmo dentro do primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem foi observado pistas da interação destes dois mecanismos. O componente P1, apesar de possuir menor tempo implícito que o componente P2, foi associado com a ativação da via P, uma vez que suas respostas à estimulação visual apresentam características associadas a esse tipo de células: baixa sensibilidade ao contraste espacial de luminância e maior responsividade para frequências espaciais intermediárias e altas. O componente P2, por sua vez, apesar de possuir maior tempo implícito do que o componente P1, foi associado à ativação da via M, já que suas respostas à estimulação visual têm características associadas a esse tipo celular: alta sensibilidade ao contraste de luminância e maior responsividade para frequências espaciais baixas e intermediárias. Os resultados deste trabalho reforçam sugestões anteriores acerca da separação (frequências espaciais baixas e altas) e da sobreposição (frequências espaciais intermediárias) dessas duas vias de resposta visual na atividade cortical mensuradas com o registro do VECP (SOUZA et al., 2007).

## 7 REFERÊNCIAS

AHMAD, A & SPEAR, PD. Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. **Journal of Comparative Neurology**. v. 334, p. 631-643, 1993.

ALITTO, HJ, MOORE, BD, RATHBUN, DL et al. A comparison of visual responses in the lateral geniculate nucleus of alert and anaesthetized macaque monkeys. **The Journal of Physiology**. v. 589, p. 87-99, 2011.

ARAÚJO, CS, SOUZA, GS, GOMES, BD, SILVEIRA, LCL. Influence of spatial frequency on second-order kernels of visually cortical evoked potentials elicited by binary m-sequences. Resumos da XXVI Reunião Anual da FeSBE. Disponível em: <[http://www.fesbe.org.br/fesbe2011/apresentados\\_quinta.pdf](http://www.fesbe.org.br/fesbe2011/apresentados_quinta.pdf)>, 32.010, 2011.

ARAÚJO, CS, SOUZA, GS, GOMES, BD, SILVEIRA, LCL. Contribution of P and M pathways to pseudo-random binary sequence visual evoked cortical potential across the contrast and spatial frequency domain. ARVO Annual Meeting Abstract Search and Program Planner. Invest Ophthalmol Vis Sci 53: E-Abstract 5718/A133, 2012.

ARAÚJO, CS, SOUZA, GS, GOMES, BD, SILVEIRA, LCL. Contribuição das vias M e P para o potencial cortical provocado visual nos domínios de contraste e frequência espacial. Resumos da XXVII Reunião Anual da FeSBE, 2012.

ARDEN, GB. Measurement of contrast sensitivity. In: HECKENLIVELY, JR & ARDEN, GB, editors: **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 413-416.

AYOUB, GS & MATTHEWS, G. Substance P modulates calcium current in retinal bipolar neurons. **Visual Neuroscience**. v. 8(6), p. 539, 1992.

AWATRAMANI, GB & SLAUGHTER, MM. Origin of transient and sustained responses in ganglion cells of the retina. **Journal of Neuroscience**, v. 20, p. 7087-7095, 2000.

BAIR, W, CAVANAUGH, JR, SMITH, MA, MOVSHON, JA. The timing of response onset and offset in macaque visual neurons. **The Journal of Neuroscience**. v. 22, p. 3189-3205, 2002.

BAYLOR, DA, LAMB, TD, YAU, KW. Responses of retinal rods to single photons. **The Journal of Physiology**. v. 288, p. 613-634, 1979.

BARLOW, HB, HILL, RM, LEVICK, WR. Retinal ganglion cells responding selectively to direction and speed of image motion in the rabbit. **The Journal of Physiology**, v. 173, p. 377-407, 1964.

BARNES, S & KELLY, ME. Calcium channels at the photoreceptor synapse. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 514, p. 465-476, 2002.

BASELER, HA & SUTTER, EE. M and P components of the VEP and their visual field distribution. **Vision Research**. v. 37, p. 675-699, 1997.

BASELER, H.A., SUTTER, E.E., KLEIN, S.A., CARNEY, T.. The topography of visual evoked response properties across the visual field. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 90, 65-81, 1994.

BELLIVEAU, JW, KENNEDY, DNJR, MCKINSTRY, RC et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science**. v. 254(5032), p. 716, 1991.

BERSON, DM, DUNN, FA, TAKAO M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. **Science**. v. 295, p. 1070-1073, 2002.

BIJL, GK. The visual electrically evoked potential (VEEP): steady-state responses. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**. v. 57, p. 264-269, 1984.

BLOOMFIELD, SA & DACHEUX RF. Rod vision: pathways and processing in the mammalian retina. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 20(3), p. 351, 2001.

BOBAK, P, BODIS-WOLLNER, I, HARNOIS, C et al. VEPs in humans reveal high and low spatial contrast mechanisms. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. v. 25, p. 980-983, 1984.

BOWMAKER, JK. Visual pigments and colour vision in man and monkeys. **Journal of the Royal Society of Medicine**. v. 74, p. 348-356, 1981.

BRAINARD, DH, ROORDA, A, YAMAUCHI, Y et al. Functional consequences of the relative numbers of L and M cones. **The Journal of the Optic Society of America A**. v. 17, p. 607–614, 2000.

BRIGELL, M., BACH, M., BARBER, C. et al. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. **Documenta Ophthalmologica**. v. 95,p.1-14, 1998.

BURKHALTER, A, FELLEMAN, DJ, NEWSOME, WT et al. Anatomical and physiological asymmetries related to visual areas V3 and VP in macaque extrastriate cortex. **Vision Research**. v. 26, p. 63-80, 1986.

BULLIER, PD, HUPE, JM, JAMES, A et al. Functional interactions between areas V1 and V2 in the monkey. **The Journal of Physiology (Paris)**. v. 90, p. 217-220, 1996.

CALLAWAY, EM. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. **The Journal of Physiology**. v. 566(1), p. 13-19, 2005.

CALLAWAY, EM & WISER, AK. Contributions of individual layer 2–5 spiny neurons to local circuits in macaque primary visual cortex. **Visual Neuroscience**.v. 13, p. 907–922, 1996.

CAMPBELL, FW & MAFFEI, L. Electrophysiological evidence for the existence of orientation and size detectors in the human visual system. **The Journal of Physiology**. v. 207, p. 635-652, 1970.

CAMPBELL, FW & KULIKOWSKI, JJ. The visual evoked potential as a function of contrast of a grating pattern. **Journal of Physiology**. v. 222, p. 345-356, 1972.

CARROLL, J, NEITZ, M, NEITZ, J. Estimates of L:M cone ratio from ERG flicker photometry and genetics. **Journal of Vision**. v. 2, p. 531–542, 2002.

CARROLL, J, BARAAS, RC, WAGNER-SCHUMAN, M et al. Cone photoreceptor mosaic disruption associated with Cys203Arg mutation in the M-cone opsin. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. v. 106(49), p. 20948–20953, 2009.

CASAGRANDE, VA, ICHIDA JM. The primary visual cortex. In: KAUFMAN, PL & ALM, A, editors: **Adler's physiology of the eye**, 10. ed. Saint Louis: Elsevier, 2003. p 669.

CHALLA, NK, MCKEEFRY, D, PARRY, NRA et al. L- and M-cone *input* to 12Hz and 30Hz flicker ERGs across the human retina. **Ophthalmic and Physiological Optics**. v. 30, p. 503-510, 2010.

CURCIO, CA, SLOAN, KR, KALINA, RE et al. Human photoreceptor topography. **The Journal of Comparative Neurology**. v. 292, p. 497-523, 1990.



DACEY, DM. Parallel pathways for spectral coding in primate retina. **Annual Review of Neuroscience**. v. 23, p. 743-775, 2000.

DACEY, DM. Primate Retina: Cell Types, Circuits and Color Opponency. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 18(6), p. 737-763, 1999.

DACEY, DM & PACKER, OS. Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. **Current Opinion in Neurobiology**. v. 13, p. 421-427, 2003.

DACEY, DM, LEE, BB. The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. **Nature**, v. 367, p. 731-735, 1994.

DARTNALL, HJ, LYTHGOE, JN. The spectral clustering of visual pigments. **Vision Research**. v. 5, p. 81-100, 1965.

DE VRIES, SH. Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels. **Neuron**. v. 28, p. 847-856, 2000.

DEYOE, EA & VAN ESSEN, DC. Segregation of efferent connections and receptive field properties in visual area V2 of the macaque. **Nature**. v. 317, p. 58-61, 1985.

DHINGRA, A, LYUBARSKY, A, JIANG, M et al. The light response of ON bipolar neurons requires G<sub>o</sub>. **Journal of Neuroscience**, v. 20, p. 9053-9058, 2000.

ELLEMBERG, D, HAMMARRENGER, B, LEPORE, F et al. Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. **Spatial Vision**. v. 15, p. 99-111, 2001.

FAHLE, M & BACH, M. Origin of the visual evoked potentials. In: HECKENLIVELY, JR & ARDEN, GB, editors. **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachussetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 207-234.

FORTUNE, B & HOOD, DC. Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. v. 44(3), p. 1364-1375, 2003.

GERMAIN, F, PÉREZ-RICO, C, VICENTE, J et al. Functional histology of the retina. In: MÉNDEZ-VILAS, A & DÍAZ, J, editors. **Microscopy: Science, Technology, Applications and Education**. Badajoz: FORMATEX, 2010. p. 914-925.

GOLDBERG, DB. Computer-animated model of accommodation and theory of reciprocal zonular action. **Clinical Ophthalmology**. v.5, p. 1559-1566, 2011.

GOMES, BD, SOUZA, GS, RODRIGUES, AR et al. Estimativa da Sensibilidade ao contraste espacial de luminância e discriminação de cores por meio do potencial provocado visual transiente. **Psicologia USP**. v. 17(4), p. 63-85, 2006.

GOMES, BD, SOUZA, GS, LIMA, MG et al. Color discrimination ellipses of trichromats measured with transient and steady state visual evoked potentials. **Visual Neuroscience**. v. 25, p. 333-339, 2008.

GOMES, BD, SOUZA, GS, SAITO CA et al. Cone contrast influence on components of the pattern onset/offset VECF. **Ophthalmic & Physiological Optics**. v. 30, p. 518-524, 2010.

GOURAS, P. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. **The Journal of Physiology**. v. 199, p. 533-547, 1968.

GUYTON, AC & HALL, JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HARDING, GFA. History of Evoked Cortical Testing. In: HECKENLIVELY, JR & ARDEN, GB, editors. **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 15-19.

HARRINGTON, DO. **The visual fields: a textbook and atlas of clinical perimetry**. 5. ed. Saint Louis: Mosby, 1981. 405 p.

HART, WM. Visual adaptation. In: HART, WM Jr, editor. **Adler's physiology of the eye**. 9. ed. Saint Louis: Mosby, 1996. p. 523.

HENDRY, SH & YOSHIOKA, TA. Neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. **Science**. v. 264, p. 575-577, 1994.

HENDRY, SH & REID, RC. The koniocellular pathway in primate vision. **Annual Reviews of Neuroscience**. v. 23, p. 127-153, 2000.

HOFER, H, CARROLL, J, NEITZ, J et al. Organization of the human trichromatic cone mosaic. **The Journal of Neuroscience**. v. 25(42), p. 9669–9679, 2005. (Erratum in: *The Journal of Neuroscience*. v. 26(2), p. 722, 2006.)

HOFFMAN, MB, STRAUBE, S, BACH, M. Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. **Journal of Vision**. v. 3, p. 432-439, 2003.

HOGAN, MJ & ALVARADO, JA. Retina. In: HOGAN MJ, ALVARADO JA, WEDDELL JE, editors. *Histology of the human eye*. Philadelphia: Saunders, 1971. p. 523.

HOGG, C & NUSINOWITZ, S. Data acquisition systems for electrodiagnostic testing. In: HECKENLIVELY, JR & ARDEN, GB, editors. **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 237-243.

HOOD, DC, GHADIALI, Q, ZHANG, JC et al. Contrast-response functions for multifocal visual evoked potentials: A test of a model relating V1 activity to multifocal visual evoked potentials activity. **The Journal of Vision**. v. 6, p. 580-593, 2006.

HORNSTEIN, EP, VERWEIJ, J, SCHNAPF, JL. Electrical coupling between red and green cones in primate retina. **Nature Neuroscience**. v. 7, p. 745-750, 2004.

HORTON, JC. The central visual pathways. In: HART, WM JR. editor: **Adler's physiology of the eye**, 9. ed. Saint Louis: Mosby, 1992. p. 728.

HORTON, JC, DAGI, LR, MCCRANE, EP et al. Arrangement of ocular dominance columns in human visual cortex. **Archives of Ophthalmology**. v. 108(7), p. 1025, 1990.

HUBEL, DH & WIESEL, TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. **The Journal of Physiology**. v. 195, p. 215-243, 1968.

HUBEL, DH & WIESEL, TN. Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. **The Journal of Comparative Neurology**. v. 146, p. 421-450, 1972.

HUBEL, DH & WIESEL, TN. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**. v. 198, p. 1-59, 1977.

HUBEL, DH, WIESEL TN, STRYKER, MP: Anatomical demonstration of orientation columns in macaque monkey. **The Journal of Comparative Neurology**. v. 177, p. 361-374, 1978.

IRVIN, GE, NORTON, TT, SESMA, MA, CASAGRANDE, VA. W-like response properties of interlaminar zone cells in the lateral geniculate nucleus of a primate (*Galago crassicaudatus*). **Brain Research**. v. 362, p. 254-270, 1986.

JAKOBSSON, P & JOHANSSON, B. The effect of spatial frequency and contrast on the latency in the visual evoked potential. **Documenta Ophthalmologica**. v. 79, p. 187-194, 1992.

JONES, R & KECK, MJ. Visual evoked response as a function of grating spatial frequency. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. v.17, p. 652-659, 1978.

KAPLAN, E & SHAPLEY, RM. X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. **The Journal of Physiology**. v. 330, p. 125-143, 1982.

KAPLAN, E, SHAPLEY, RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 83, p. 2755-2757, 1986.

KLISTORNER, A, CREWETHER, DP, & CREWETHER, SG. Separate magnocellular and parvocellular contributions from temporal analysis of the multifocal VEP. **Vision Research**. v. 37, p. 2161-2169, 1997.

KOLB, H, LINBERG, KA, FISHER SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. **Journal of Comparative Neurology**. v. 318(2), p. 147-187, 1992.

LA COUR, M & EHINGER, B. The Retina. In: FISCHBARG, J, editor. **The Biology of the Eye**. Netherlands: Elsevier, 2006. p. 195–252.

LA COUR, M & TEZEL, T. The retinal pigment epithelium. In: FISCHBARG, J, editor. **The Biology of the Eye**. Netherlands: Elsevier, 2006. p. 253–271.

LACHICA, EA, BECK, PD, CASAGRANDE, VA. Parallel pathways in macaque monkey striate cortex: anatomically defined columns in layer III. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 89, p. 3566–3570, 1992.

LACHICA, EA & CASAGRANDE, VA. The morphology of collicular and retinal axons ending on small relay (W-like) cells of the primate lateral geniculate nucleus. **Visual Neuroscience**. v. 10(3), p. 403-418, 1993.

LAMB, TD & PUGH JR, EN. Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration the proctor lecture. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 47, p. 5137-5152, 2006.

LAMB, TD & PUGH JR, EN. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 23, p. 307-380, 2004.

LAMB, TD & PUGH JR, EN. A quantitative account of the activation steps involved in phototransduction in amphibian photoreceptors. **Journal of Physiology**. v. 449, p. 719-758 1992.

LARON, M, CHENG, H, ZHANG, B et al. The effect of eccentricity on the contrast response function of multifocal visual evoked potentials (mfVEPs). **Vision Research**. v. 49, p. 1711-1716, 2009.

LAYCOCK, R, CREWETHER, DP, CREWETHER, SG. The advantage in being magnocellular: a few more remarks on attention and the magnocellular system. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 32, p. 1409-1415, 2008.

LE BIHAN, D, TURNER, R, ZEFFIRO, TA. et al. Activation of human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 90(24), p. 11802-11805, 1993.

LEE, BB, DACEY, DM, SMITH, VC et al. Horizontal cells reveal cone type-specific adaptation in primate retina. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. v. 96, p.14611-14616, 1999.

LEE, BB, SILVEIRA, LCL, YAMADA, ES et al. Visual responses of ganglion cells of a New-World primate, the capuchin monkey, *Cebus apella*. **Journal of Physiology**. v. 528, p. 573-590, 2000.

LEE, BB, MARTIN, PR, GRÜNERT, U. Retinal connectivity and primate vision. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 29, p. 622-639, 2010.

LEVENTHAL, AG, RODIECK, RW, DREHER, B. Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey. Morphology and central projections. **Science**. v. 213, p. 1139-1142, 1981.

LIVINGSTONE, MS & HUBEL, DH. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. **Journal of Neuroscience**. v. 4, p. 309-356, 1984.



MACLEOD, DIA, WILLIAMS, DR, MAKOUS, W. A visual non-linearity fed by single cones. **Vision Research**. v. 32, p. 347-363, 1992.

MACNEIL, MA, MASLAND, RH. Extreme diversity among amacrine cells: implications for function. **Neuron**. v. 20, p. 971-821, 1998.

MADDESS, T, JAMES, AC, BOWMAN, EA. Contrast response of temporally sparse dichoptic multifocal visual evoked potentials. **Visual Neuroscience**. v. 22, p. 153-162, 2005.

MADRID, M & CROGNALE, MA. Long-term maturation of visual pathways. **Visual Neuroscience**. v. 17, p. 831-837, 2000.

MALPELI, JG, SCHILLER, PH, COLBY, CL. Response properties of single cells in monkey striate cortex during reversible inactivation of individual lateral geniculate laminae. **Journal of Neurophysiology**. v. 46, p. 1102-1119, 1981.

MARR, D. **Vision: A computational Investigation into the Human Representation and Processing of Visual Information**. 1. ed. California: W. H. Freeman and Company, 1982. 397 p.

MASLAND, RH. Processing and encoding of visual information in the retina. **Current Opinion in Neurobiology**. v. 6, p.467-474, 1996.

MASLAND, RH. The fundamental plan of the retina. **Nature Neuroscience**. v. 4, p. 877-886, 2001.

MAUNSELL, JHR, GEOFFREY, MG, JOHN, AA, CARIE et al. Visual response latencies of magnocellular and parvocellular LGN neurons in macaque monkeys. **Visual Neuroscience**. v. 16, p. 1-14, 1999.

MAUNSELL, JHR & GIBSON, JR. Visual response latencies in striate cortex of the macaque monkey. **Journal of Neurophysiology**. v. 68, p. 1332-1344, 1992.

MENON, RS, OGAWA, S, KIM, SG et al. Functional brain mapping using magnetic resonance imaging: signal changes accompanying visual stimulation. **Investigative Radiology**. v. 27, p. 47-53, 1992.

MOMOSE, K. Relationship between the binary kernels of visually evoked potentials and the visual responses on the magnocellular and parvocellular pathways. **Methods of Information in Medicine**. v. 46, 169-173, 2007.

MUNK, MH, NOWAK, LG, GIRARD, P et al. Visual latencies in cytochrome oxidase bands of macaque area V2. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. v. 92, p. 988-992, 1995.

NAKA, KI, RUSHTON, WAH. S-potentials from colour units in the retina of fish (Cyprinidae). **Journal of Physiology**, v. 185, 536-555, 1966.

NAKAJIMA, Y, IWAKABE, H, AKAZAWA, C et al. Molecular characterization of a novel retinal metabotropic glutamate receptor mGLUR6 with a high agonist selectivity for L-2-amino-4-phosphonobutyrate. **Journal of Biological Chemistry**. v. 16, p. 11868-11873, 1993.

NAKAYAMA, K & MACKEBEN, M. Steady state visual evoked potentials in the alert primate. **Vision Research**. v. 22, p. 1261-1271, 1982.

NASSAU, K. **The physics and chemistry of color: the fifteen causes of color**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2001. 481 p.

NASSI, JJ & CALLAWAY, EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 10, p. 360-372, 2009.

NATHANS, J, THOMAS, D, HOGNESS, DS. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. **Science**. v. 11, p. 193-202, 1986.

NEALEY, TA & MAUNSELL, JH. Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. **The Journal of Neuroscience**. v. 14, p. 2069-2079, 1994.

NORCIA, AM & TYLER, CW. Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. **Vision Research**. v. 25 (10), p. 1399-1408, 1985.

NOWAK, LG, MUNK, MH, GIRARD, P et al. Visual latencies in areas V1 and V2 of the macaque monkey. **Visual Neuroscience**. v. 12, p. 371-384, 1995.

ODOM, JV. Kernel Analysis. In: HECKENLIVELY, JR & ARDEN, GB, editors. **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 479-485.

ODOM, JV, BACH, M, MITCHELL, B et al. **ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)**. Documenta Ophthalmologica, 2009.

OKADA, T, ERNST, OP, PALCZEWSKI, K et al. Activation of rhodopsin: new insights from structural and biochemical studies. **Trends in Biochemical Sciences**. v. 26, p. 318-324, 2001.

PALCZEWSKI, K. G protein-coupled receptor rhodopsin. **Annual Review of Biochemistry**. v. 75, p. 743-767, 2006.

PARK, SS, SIGELMAN, J, GRAGOUDAS, ES. The anatomy and cell biology of the retina. In: TASMAR, W & JAEGER, EA, editors: **Duane's foundations of clinical ophthalmology**. 1 ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.

PARKER, DM & SALZEN, EA. The spatial selectivity of early and late waves within the human visual evoked response. **Perception**. v. 6, p. 85-95, 1977.

PERRY, VH, OEHLER, R, COWEY, A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. **Neuroscience**. v. 12, p. 1101-1123, 1984.

PERRY, VH, COWEY A. The ganglion cell and cone distributions in the monkey's retina: implications for central magnification factors. **Vision Research**, v. 25, p. 1795-1810, 1985.

PETERS, A, PAYNE, BR, BUDD, J. A numerical analysis of the geniculocortical input to striate cortex in the monkey. **Cerebral Cortex**. v. 4, p. 215–229, 1994.

PICAUD, S. Retinal biochemistry. In: KAUFMAN, PL & ALM, A, editors. **Adler's physiology of the eye**, 10. ed. Saint Louis: Mosby, 2003. 382-408.

PLANT, GT, ZIMMERN, RL, DURDEN, K. Transient visually evoked potentials to the pattern reversal and onset of sinusoidal gratings. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**. v. 56, p. 147-158, 1983.

PREVIC, FD. The neurophysiological significance of the N1 and P1 components of the visual evoked potential. **Clinical Vision Sciences**. v. 3, p. 195-202, 1988.

REED, JL, MARX, MS, MAY, JG. Spatial frequency tuning in the visual evoked potential elicited by sine-wave gratings. **Vision Research**. v. 24, p. 1057-1062, 1984.

REGAN, D. Steady state evoked potentials. **Journal of the Optical Society of America**. v. 67, p. 1475-1489, 1977.

REGAN, D & CARTWRIGHT, RF. A method of measuring the potentials evoked by simultaneous stimulation of different retinal regions. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**. v. 28 (3), p. 314-319, 1970.

REMYNCTON, LA. **Clinical anatomy and physiology of the visual system**. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2012. 292 p.

ROCKHILL, RL, EULER, T, MASLAND, RH. Spatial order within but not between types of retinal neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**. v. 97, p.2303-2307, 2000.

RODIECK, RW & WATANABE, M. Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvicellular laminae of the lateral geniculate nucleus. **The Journal of Comparative Neurology**. v. 338, p. 289-303, 1993.

ROORDA, A & WILLIAMS, DR. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. **Nature**. v. 397(6719), p. 520-522 1999.

RUDVIN, I, VALBERG, A, KILAVIK, BE. Visual evoked potentials and magnocellular and parvocellular segregation. **Visual Neuroscience**. v. 17, p. 579-590, 2000.

SADUN, AA, GLASER, JS. Anatomy of the visual sensory system. In: TASMANN, W & JAEGER, EA, editors. **Duane's foundations of clinical ophthalmology**. 1. ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.

SCHMIDT, TM, CHEN, SK, HATTAR, S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. **Trends in Neurosciences**. v. 34 (11), p. 572-580, 2011.

SCHMOLESKY, MT, WANG, Y, HANES, DP et al. Signal timing across the macaque visual system. **Journal of Neurophysiology**. v. 79, p. 3272-3278, 1998.

SCOTT, JA. A finite element model of heat transport in the human eye. **Physics in Medicine and Biology**. v. 33 (2), p. 227-241, 1988.

SHAPLEY, R & PERRY, VH. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. **Trends in Neuroscience**. v. 9, p. 229- 235, 1986.

SHARMA, RK & EHINGER, BEJ. Development and structure of the retina. In: KAUFMAN, PL & ALM, A, editors. **Adler's physiology of the eye**. 10. ed. Saint Louis: Mosby, 2003. p. 319.

SHIPP, S & ZEKI, S. The functional organization of area V2, I: specialization across stripes and layers. **Visual Neuroscience**. v. 19, p. 187-210, 2002.

SHIPP, S & ZEKI, S. The organization of connections between areas v5 and v1 in macaque monkey visual cortex. **European Journal of Neuroscience**. v. 1, p. 309-332, 1989.

SILVEIRA, LCL. **Estudo Eletrofisiológico da Acuidade Visual do *Didelphis marsupialis aurita***. 82 f. Dissertação de Mestrado (Pós-graduação em Ciências Biológicas (Área de Concentração de Biofísica). Rio de Janeiro: Instituto de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1980.

SILVEIRA, LCL, GRÜNERT, U, KREMERS, J et al. Comparative anatomy and physiology of the primate retina. In: KREMERS, J, editor. **Structure, Function, and Evolution of the Primate Visual System**. Chichester, 2005. p.127-160.

SILVEIRA, LCL, PERRY, VH. The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina. **Neuroscience**, v. 40, p. 217-237, 1991.

SILVEIRA, LCL, SAITO, CA, LEE, BB et al. Morphology and physiology of primate M and P cells. **Progress in Brain Research**. v. 144, p. 21-46, 2004.

SILVEIRA, RA & ROSKA, B. Cell types, circuits, computation. **Current Opinion in Neurobiology**. v. 21, p. 664-671, 2011.

SINCICH, LC & HORTON, JC. Independent projection streams from macaque striate cortex to the second visual area and middle temporal area. **The Journal of Neuroscience**. v. 23, p 5684-5692, 2003.

SLAUGHTER, MM & MILLER, RF. Characterization of an extended glutamate receptor of the on bipolar neuron in the vertebrate retina. **Journal of Neuroscience**. v. 5, p. 224-233, 1985.

SOUZA, GS. **Avaliação da sensibilidade ao contraste de luminância humana através do potencial cortical provocado visual transiente – comparação com resultados obtidos psicofisicamente**. 273 f. Dissertação de Mestrado (Pós- Graduação em Neurociências e



Biologia Celular). Belém: Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, 2005.

SOUZA, GS, GOMES, BD, LACERDA, EM et al. Amplitude of the transient visual evoked potential (tVEP) as a function of achromatic and chromatic contrast: contribution of different visual pathways. **Visual Neuroscience**. v. 25, 317-325, 2008.

SOUZA, GS, GOMES, BD, SAITO, CA et al. Author response: Multiple mechanisms in the VEP. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. E-letter, 23 jul 2009.

SOUZA, GS, GOMES, BD, SAITO, CA et al. Spatial luminance contrast sensitivity measured with transient VEP: comparison with psychophysics and evidence of multiple mechanisms. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. v.48, p. 3396-3404, 2007.

SOUZA, GS, GOMES, BD, SILVEIRA, LCL. Comparative neurophysiology of spatial luminance contrast sensitivity. **Psychology Neuroscience**. v. 4 (1), p. 29-48, 2011.

SPEAR, PD, MOORE, RJ, KIM, CB et al. Effects of aging on the primate visual system: spatial and temporal processing by lateral geniculate neurons in young adult and old rhesus monkeys. **Journal of Neurophysiology**. v. 72, p. 402-420, 1994.

SQUIRE, LR, BLOOM, FE, SPITZER, NC. **Fundamental Neuroscience**. 3. ed. Amsterdam: Elsevier, 2008. 301 p.

STRASBURGER, H, MURRAY, IJ, REMKY, A. Sustained and transient mechanisms in the steady-state visual evoked potential: onset presentation compared to pattern reversal. **Clinical Vision Science**. v. 3, p. 211-234, 1993.

STRASBURGER, H, MURRAY, IJ. Multiple mechanism in the VEP. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. E-letter, 23 jul 2009. (2009)

SUN, W, LI, N, HE, S. Large-scale morphological survey of mouse retinal ganglion cells. **Journal of Comparative Neurology**. v. 451, p. 115-126, 2002.

SUTTER, EE & TRAN, D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. **Vision Research**, v. 32, p. 433-446, 1992.

SUTTER, EE. The interpretation of multifocal binary kernels. **Documenta Ophthalmologica**. v. 100, p. 49-75, 2000.

TAYLOR, WR & SMITH, RG. Trigger features and excitation in the retina. **Current Opinion in Neurobiology**. v. 21, p. 672-678, 2011.

TOBIMATSU, S. Transient and steady-state VEPs—reappraisal. **International Congress Series**. v. 1232, p. 207-211, 2002.

TOBIMATSU, S, KURITA-TASHIMA, S, NAKAYAMA-HIROMATSU et al. Effect of spatial frequency on transient and steady-state VEPs: stimulation with checkboard, square-

wave grating and sinusoidal grating patterns. **Journal of Neurological Sciences**. v. 118, p. 17-24, 1993.

TOVEE. MJ. **An Introduction to the Visual System**. 2. ed. New York: Cambridge University Press, 2008. 240 p.

TSUKAMOTO, Y, MASARACHIA, P, SCHEIN, SJ et al. Gap junctions between the pedicles of macaque foveal cones. **Vision Research**. v. 32, p. 1809-1815, 1992.

TYLER, CW, APKARIAN, P; NAKAYAMA, K. Multiple spatial-frequency tuning of the electrical responses from human visual cortex. **Experimental Brain Research**. v. 33, p. 535-550, 1978.

TYLER, CW, APKARIAN, P, LEVI, DM et al. Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 18, p. 703-713, 1979.

VALBERG, A & RUDVIN, I. Possible contributions of magnocellular – and parvocellular pathway cells to transient VEPs. **Visual Neuroscience**. v. 14, p. 1-11, 1997.

VAN DER TWEEL, LH, ESTÉVEZ, O. Analytical Techniques. In: HECKENLIVELY, JR & ARDEN, GB, editors. **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 439-459.

VAN ESSEN, DC, ANDERSON, CH, FELLEMAN, DJ. Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. **Science**. v. 255, p. 419-423, 1992.

VANEY, DI. The mosaic of amacrine cells in the mammalian retina. **Progress in Retinal and Eye Disease**. v. 9, p. 49-100, 1990.

VARDI, N, DUVOISIN, R, WU, G et al. Localization of mGLUR6 to dendrites of ON bipolar cells in primate retina. **Journal of Comparative Physiology**. v. 31, p. 402-412, 2000.

VENTURA, DF. Visão de cores no primeiro ano de vida. **Psicologia USP** (Impresso), São Paulo, v. 18, n. 2, p. 83-97, 2007.

WANG, J & KEFALOV, VJ. The cone-specific visual cycle. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 30, p. 115-128, 2011.

WÄSSLE, H & BOYCOTT, BB. Functional architecture of the mammalian retina. **Physiological Reviews**. v. 71, p. 447-480, 1991.

WÄSSLE, H. Parallel processing in the mammalian retina. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 5, p. 747-757, 2004.

WHITTAKER, SG & SIEGFRIED, JB. Origin of wavelets in the visual evoked potential. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**. v. 55, p. 91-101, 1983.

WILLIAMS, DR. Imaging cells in the living retina. **Vision Research**. v. 51, p. 1379-1396, 2011.

WITKORSKY, P. Functional anatomy of the retina. In: TASMAN, W, JAEGER, EA, editors. **Duane's foundations of clinical ophthalmology**. 1. ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.

XIAO, Y, WANG, Y, FELLEMAN, DJ. A spatially organized representation of colour in macaque cortical area V2. **Nature**.v. 421, p. 535-539, 2003.

YABUTA, NH & CALLAWAY, EM. Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. **The Journal of Neuroscience**. v. 18, p. 9489-9499, 1998.

YAU, K.W. Phototransduction mechanism in retinal rods and cones: The Friedenwald lecture. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. v. 35, p. 9-32, 1994.

YAU, KW & HARDIE, RC. Phototransduction motifs and variations. **Cell**. v. 139, p. 246-264, 2009.

YOSHIOKA, T, LEVITT, JB, LUND, JS. Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. **Visual Neuroscience**. v. 11, p. 467-489, 1994.

ZEMON, V & GORDON, J. Luminance-contrast mechanisms in humans: visual evoked potentials and a nonlinear model. **Vision Research**. v. 46, p. 4163-4180, 2006.

## 8 APÊNDICE

### Apêndice I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PROJETO:** INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL NO KERNEL DE SEGUNDA ORDEM DE POTENCIAIS CORTICAIS VISUAIS PROVOCADOS GERADOS POR SEQUÊNCIAS BINÁRIAS M

#### ESCLARECIMENTOS DA PESQUISA

O potencial cortical provocado visual é um método de avaliação da função da visão. Neste método é avaliada a atividade do cérebro responsável pela visão. O participante do projeto irá olhar para uma televisão que mostrará desenhos piscando. Serão colocadas pequenas peças metálicas em contato com a pele da cabeça do participante. Não há risco de choque elétrico pelo uso destas peças. Estas peças vão fazer a leitura da atividade do cérebro provocada pelo aparecimento dos desenhos na televisão.

As informações obtidas serão estudadas com o objetivo de ajudar na construção de exames para a avaliação da visão. Esse tipo de teste não oferece riscos sérios à saúde. Durante o processo de limpeza da pele da cabeça onde serão colocadas as peças metálicas pode causar pequenos incômodos devido a necessidade de esfregar um algodão sobre a pele. Além disso, o participante poderá experimentar um desconforto ou sonolência por se manter sentado durante o período do teste. Para reduzir estes problemas, os sujeitos ficarão sentados em cadeiras confortáveis e o experimentador alertará o paciente em caso de sonolência. Qualquer dano causado, comprovadamente, pelos testes, será devidamente amparado e/ou reparado pelos responsáveis do projeto. Os voluntários serão beneficiados por terem avaliação oftalmológica completa de forma gratuita. Se os resultados da pesquisa apresentarem alguma alteração do normal, o participante será encaminhado para uma reavaliação visual completa no setor de oftalmologia do laboratório de Neurologia Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Os resultados da pesquisa serão apresentados em eventos científicos, mantendo-se o sigilo da identidade dos participantes. A participação na pesquisa é de caráter voluntário, podendo a pesquisa ser interrompida ou finalizada a qualquer momento, sem imposição de penalidades ou represálias.

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

Nome: Carolina dos Santos Araújo  
End: Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92  
Fone: 091-32016819

Dados Pesquisador/Docente:  
Nome: Givago da Silva Souza  
End: Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92  
Fone: 091-32016819

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Assinatura do sujeito da pesquisa ou do responsável

**9 ANEXO**

**Anexo I**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. **Protocolo:** Nº 023/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL NO KERNEL DE SEGUNDA ORDEM DE POTENCIAIS CORTICAIS VISUAIS PROVOCADOS GERADOS POR SEQUÊNCIAS BINÁRIAS M.
3. **Pesquisador Responsável:** Carolina dos Santos Araújo.
4. **Instituição / Unidade:** UFPA/NMT.
5. **Data de Entrada:** 09/06/2011.
6. **Data do Parecer:** 28.06.2011.

**PARECER**

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 28.06.2011. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 28 de junho de 2011.

  
**Prof.ª Dr.ª Hellen Thais Fuzii**  
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii  
Coordenadora do Comitê de Ética