

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

CAROLINA DOS SANTOS ARAÚJO

**Estudo de mecanismos cromáticos e acromáticos para o potencial cortical provocado
visual (VECP) e multifocal (mfVEP)**

**BELÉM-PARÁ
2017**

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

CAROLINA DOS SANTOS ARAÚJO

Estudo de mecanismos cromáticos e acromáticos para o potencial cortical provocado visual (VECP) e multifocal (mfVEP)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Neurociências

Orientador: Prof Dr Givago da Silva Souza

**BELÉM-PARÁ
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A658e Araujo, Carolina dos Santos
 Estudo de mecanismos cromáticos e acromáticos para o potencial cortical provocado visual (VECP) e multifocal (mfVEP) / Carolina dos Santos Araujo. - 2017.
 92 f. : il. color.
- Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia celular (PPGNBC), Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2017.
 Orientação: Prof. Dr. Givago da Silva Souza
1. VECP. 2. mfVEP. 3. Vias visuais paralelas. 4. Sequência-m. 5. Kernel. I. Souza, Givago da Silva, *orient.* II. Título

CDD.612.8

CAROLINA DOS SANTOS ARAÚJO**Estudo de mecanismos cromáticos e acromáticos para o potencial cortical provocado visual (VECP) e multifocal (mfVEP)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências, à 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

Examinadores:

Prof. Dr. Anderson Manoel Herculano Oliveira da Silva (membro titular)

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Prof^a. Dr^a. Mellina Monteiro Jacob (membro titular)

Faculdade de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. Paulo Roney Kilpp Goulart (membro titular)

Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento, Universidade Federal do Pará

Dedico este trabalho ao querido mentor Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Ao professor Luiz Carlos de Lima Silveira (*in memoriam*), pela resiliência em se manter pesquisador, pelo exemplo de cientista e por cada momento de convívio acadêmico e de educação científica e cidadã.

Ao professor Givago da Silva Souza, pela orientação, confiança e persistência durante toda a minha vivência como pós-graduanda.

Aos parceiros científicos e colegas de trabalho Eliza Maria Lacerda, Mellina Jacob, Breno Mazzinghy, Blunio Bernardo, Joseane Lima e Liane Smith pelas colaborações, apoio e encorajamento.

À equipe do Laboratório de Neurologia Tropical – NMT/UFPA.

Aos voluntários que participaram dos testes.

A minha família, pelos incentivos e suporte emocional.

À Pós-Graduação de Neurociências e Biologia Celular.

À Universidade Federal do Pará.

Às agências financiadoras CAPES e CNPq.

RESUMO

Os potenciais provocados visuais (VECP) e multifocais (mfVEPs) vem sendo amplamente utilizados para investigar o processamento da informação cortical em resposta a estímulos em diferentes locais do campo visual e apresentam o potencial de fornecer informações complementares aos VEPs convencionais sobre mecanismos cromáticos e acromáticos da visão humana. O objetivo deste trabalho foi investigar a contribuição dos mecanismos cromáticos e acromáticos ao VECP e mfVEP a partir de dois experimentos: no primeiro, 9 sujeitos tricromatas saudáveis, com acuidade visual normal ou corrigida para 20/20, foram avaliados sob uma estimulação visual de 8° de tamanho, formada por redes senoidais acromáticas em 7 frequências espaciais (de 0,4 a 10 cpg) e em seis níveis de contraste (3,12% a 99%); no segundo, foi apresentada para 14 sujeitos saudáveis, com acuidade visual normal ou corrigida para 20/20 (12 tricromatas, 1 discromatópsico do tipo protan e 1 discromatópsico do tipo deutan) uma estimulação multifocal em formato de tabuleiro de dardos com 60 setores cobrindo 40° de ângulo visual em 7 razões diferentes de luminância vermelho-verde (R/R+G) e em uma condição acromática (99%). As duas estimulações foram apresentadas sob a forma de padrão reverso, controlado temporalmente por sequências-*m*. O primeiro *slice* (K2.1) e o segundo *slice* (K2.2) do *kernel* de segunda ordem foram extraídos. No experimento 1, foram analisados os componentes principais das formas de onda registradas e no experimento 2 foi analisada a relação sinal-ruído (SNR) das formas de onda para classificá-las como confiáveis (SNR > 1,35) ou não confiáveis (SNR < 1,35) e foi quantificado o número de formas de onda confiáveis em 6 anéis diferentes de mesma excentricidade visual (R1 sendo o anel central e R6 o anel mais periférico). Os resultados do experimento 1 indicaram que as respostas em K2.1 foram dominadas pela via M, já as respostas em K2.2 refletiram a contribuição apenas da via P. Os resultados do experimento 2 foram semelhantes para K2.1 e K2.2. Nos anéis R1-R4, todas as proporções de luminância vermelho-verde apresentaram um número similar de formas de onda confiáveis. Nos anéis R5-R6, havia mais formas de onda confiáveis nas razões de luminância vermelho-verde com alto contraste de luminância, enquanto a condição equiluminante apresentava o menor número de respostas confiáveis. Os indivíduos protan e deutan apresentaram resultados invertidos: as condições de estímulo com o verde mais brilhante do que o vermelho geraram formas de onda mais confiáveis no sujeito protan (0.2-0.4), enquanto a combinação oposta gerou formas de onda mais confiáveis no sujeito deutan. Os dois *slices* do *kernel* de segunda ordem foram úteis para estudar os mecanismos cromáticos e acromáticos do mfVEP. Os resultados em R1-R4 indicaram uma contribuição semelhante de mecanismos cromáticos e acromáticos para mfVEP, enquanto R5-R6 mostraram contribuição mais pronunciada do mecanismo acromático para o mfVEP. O método utilizado no presente estudo permitiu identificar as características específicas dos sujeitos discromatópsicos protan e deutan a partir dos dados obtidos.

Palavras-chave: VECP. mfVEP. Sequência-*m*. Kernel. Vias visuais paralelas. Tabuleiro de dardos. Campo Visual. Excentricidade retiniana.

ABSTRACT

Visual evoked potentials (VECPs) and multifocal visual evoked potentials (mfVEPs) are being widely used to investigate cortical information processing in response to stimuli at different sites of the visual field and present the potential for complement information to conventional VEPs on chromatic and achromatic mechanisms of human vision. The objective of this work was to investigate the contribution of chromatic and achromatic mechanisms to VECP and mfVEP from two experiments: in the first, 9 healthy trichromates subjects with normal or corrected to 20/20 visual acuity were submitted to a visual stimulation of 8° of size, formed by achromatic sinusoidal gratings in 7 spatial frequencies (from 0.4 to 10 cpd) and in six contrast levels (from 3.12% to 99%); in the second, a multifocal dartboard with 60 sectors covering 40° of visual angle was shown for 14 healthy subjects (12 trichromates, 1 protan and 1 deutan discromatopsic type) in 7 different ratios of red-green luminance (R/R+G) and in one achromatic condition (99%). The two stimuli were presented as a reverse pattern, temporally controlled by m-sequences. The first slice (K2.1) and the second slice (K2.2) of the second order kernel were extracted. In experiment 1, were analyzed the main components of the waveforms recorded and in experiment 2 the signal-to-noise ratio (SNR) of the waveforms was analyzed to classify them as reliable (SNR > 1.35) or unreliable (SNR < 1.35) and the number of reliable waveforms in 6 different rings with the same visual eccentricity (R1 being the central ring and R6 the most peripheral ring) was quantified. The results of experiment 1 indicated that responses in K2.1 were dominated by M pathway, and responses in K2.2 reflected the contribution of P pathway. The results of experiment 2 were similar for K2.1 and K2.2. In the R1-R4 rings, all red-green luminance ratios showed a similar number of reliable waveforms. In the R5-R6 rings, there are more reliable waveforms in the red-green luminance ratios with high luminance contrast, while the equiluminant condition has the fewest reliable responses. Protan and deutan subjects showed inverted results: stimulus conditions with green brighter than red generated more reliable waveforms in the protan subject (0.2-0.4), while the opposite combination generated more reliable waveforms in the deutan subject. The two second-order kernel slices are useful for studying the chromatic and achromatic mfVEP mechanisms. The results in R1-R4 indicated a similar contribution of chromatic and achromatic mechanisms for mfVEP, while R5-R6 show the most pronounced contribution of the achromatic mechanism to mfVEP. The method used allowed to identificare specific characteristics of protan and deutan discromatopsic type from obtained data.

discromatopsic type from obtained data.

Keywords: VEP. mfVEP. M-sequence. Kernel. Parallel visual pathways. Dartboard. Visual field. Retinal eccentricity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A cena visual é analisada em três níveis.	16
Figura 2. Projeções do núcleo geniculado lateral ao córtex visual.....	18
Figura 3. Arquitetura funcional do córtex visual primário.....	22
Figura 4. Circuitaria intracortical em V1.	24
Figura 5. Visão de cores ajuda na anulação da camuflagem.	26
Figura 6. Demonstração da assimilação de cores (Fonte Conway, 2009).....	27
Figura 7. Projeções de V1 para V2.....	29
Figura 8. Estimulação de eletrofisiologia multifocal.	36
Figura 9. Lógica para a geração da sequência numérica derivada da sequência- <i>m</i> para a geração dos kernel de primeira ordem e o primeiro slice do kernel de segunda ordem.....	39
Figura 10. Arranjo de 60 registros de potenciais corticais provocados visuais multifocais gerados por padrão reverso em um sujeito controle.	40
Figura 11. Esquema demonstrativo da estimulação por redes senoidais acromáticas, com reversão de fase de 180° controlada temporalmente por sequência- <i>m</i>	47
Figura 12. Configuração de estímulos usados no Experimento 2.	51
Figura 13. Formas de onda médias dos VECPs obtidas de 9 indivíduos em três frequências espaciais e 99% de contraste.	57
Figura 14. Funções de resposta ao contraste para o primeiro (círculos preenchidos) e o segundo (círculos vazios) componentes principais em três frequências espaciais (0,4 cpg, 2 cpg e 10 cpg).....	58
Figura 15. Funções de resposta à frequência espacial para o primeiro e o segundo componentes principais em três níveis de contraste (99%, 50% e 25%)	59

- Figura 16.** Matriz dos registros obtidos para um sujeito em três razões de luminância vermelho-verde e na condição acromática, no primeiro e segundo *slices* do *kernel* de segunda ordem.61
- Figura 17.** Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos tricromatas em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.1.63
- Figura 18.** Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos tricromatas em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.2.64
- Figura 19.** Razão entre as taxas de confiabilidade em (A) K2.1 e em (B) K2.2 das respostas corticais provocadas visuais geradas pela condição cromática equiluminante (razão 0,5) e a condição acromática.66
- Figura 20.** Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos discromatópicos em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.1.....67
- Figura 21.** Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos discromatópicos em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.2.....68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Amp	amplitude no intervalo entre 70 e 170 milissegundos
bp	<i>base period</i>
C	valor do contraste de Michelson
CIE	<i>Comission Internationale de L'Eclairage</i>
CO	citocromo oxidase
cpg	ciclos por grau de ângulo visual
fMRI	imageamento por ressonância magnética funcional
Hz	Hertz
ISCEV	<i>International Society of Clinical Electrophysiology of Vision</i>
K	koniocelular
KOhms	quiloohms
LGN	Núcleo Geniculado Lateral
<i>L_{min}</i>	luminância mínima da modulação senoidal
<i>L_{max}</i>	luminância máxima da modulação senoidal
M	magnocelular
mfVEP	potencial cortical provocado visual multifocal
mm	milímetro
mV	milivolt
ms	milissegundo
MT	<i>middle temporal area</i>
nm	nanômetro
P	parvocelular
PIT	córtex temporal posterior inferiorit
RMS	<i>root mean square</i>
R/G	<i>red/green</i> = vermelho-verde

s	segundo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VECP	potencial cortical provocado visual
V1	córtex visual primário
V2	córtex visual secundário
μV	microvolt
2.1K	primeiro <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem
2.2K	segundo <i>slice</i> do <i>kernel</i> de segunda ordem

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	VIAS VISUAIS PARALELAS	15
1.2	NÚCLEO GENICULADO LATERAL	19
1.3	CÓRTEX VISUAL PRIMÁRIO	20
1.3.1	Anatomofisiologia e percepção visual	20
1.4	CÓRTEX EXTRAESTRIADO	28
1.5	INVESTIGAÇÃO DAS VIAS PARALELAS VISUAIS ATRAVÉS DO VECP	32
1.6	POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL MULTIFOCAL	34
1.7	CONTRIBUIÇÃO DAS VIAS M E P PARA O VECP e MFVEP	41
2.	JUSTIFICATIVA	43
3.	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4.	MATERIAL E MÉTODOS	45
4.1	SUJEITOS	45
4.2	ESTIMULAÇÃO, REGISTRO E ANÁLISE DE DADOS	45
4.2.1	Experimento #1:	46
4.2.1.1	Estímulo com contraste espacial de luminância	46
4.2.1.2	Registro	47
4.2.1.3	Análise de dados	48
4.2.1.3.1.	Análise da resposta ao contraste	49
4.2.2	Experimento #2:	49
4.2.2.1	Estímulo com contraste espacial de cor e luminância	49
4.2.2.2	Registro	52
4.2.2.3	Análise de dados	53
4.2.2.3.1.	Análise de componentes principais	53
4.2.2.3.2.	Análise de respostas confiáveis	53
5.	RESULTADOS	56
5.1	EXPERIMENTO #1	56
5.2	EXPERIMENTO #2	60
5.2.1	Resultados para sujeitos tricromatas normais	60
5.2.2	Resultados para os sujeitos discromatópicos	67
6.	DISCUSSÃO	69

6.1	ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS E VECP PSEUDOALEATÓRIO	69
6.2	CONTRIBUIÇÃO DE MECANISMOS CROMÁTICOS E ACROMÁTICOS PARA O POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO MULTIFOCAL	71
7.	CONCLUSÃO	75
8	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICE	91
	ANEXO	92

1. INTRODUÇÃO

Já há algumas décadas o estudo da neurofisiologia da visão de humanos tem buscado esclarecer quais são e como funcionam os principais mecanismos responsáveis pela formação e interpretação sensorial das imagens. Os avanços nessa área tem possibilitado o desenvolvimento de metodologias clínicas para a detecção de alterações no funcionamento do sistema visual, facilitando o diagnóstico de doenças, lesões, intoxicações etc.

Uma técnica bastante aplicada na avaliação neurofisiológica da visão é a dos potenciais corticais provocados visuais, que estimula, de maneira não invasiva, a geração de respostas eletrofisiológicas das áreas cerebrais associadas ao sistema visual. Os registros dessas respostas são analisados e interpretados à luz do conhecimento anatomofisiológico estabelecido principalmente por estudos em primatas não-humanos.

Nesta seção, serão apresentados conceitos e fases básicas do processamento visual inicial até o córtex visual primário (subseções 1.1 a 1.3.1) que fazem parte do objeto de estudo deste trabalho. Além disso, visando auxiliar o entendimento de todo o processo de interpretação da imagem, a introdução foi estendida para esclarecer o processamento no córtex extraextriado (subseção 1.4). Já as subseções seguintes tratam da escolha metodológica deste trabalho, abordando a eficiência da técnica na análise funcional da visão.

1.1 VIAS VISUAIS PARALELAS

Em humanos, a formação da imagem se inicia com a passagem da luz na faixa do visível, que vai de 700 a 400 nm, pelo globo ocular, atravessando todos os seus elementos ópticos refrativos como córnea, câmara anterior, cristalino e câmara posterior, até chegar na retina, onde a informação luminosa é convertida em impulso nervoso num processo denominado fototransdução, realizado pelos neurônios fotorreceptores (KAPLAN et al., 1990). Este impulso nervoso é modulado pela microcircuitaria retiniana até chegar à camada de células ganglionares, que transmitem a informação visual por meio de seus feixes axonais até o núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo e dele, através das radiações ópticas, até o córtex visual primário (V1) (KAPLAN et al., 1990).

A grande quantidade de tipos celulares retinianos e suas formações sinápticas são capazes de compactar a informação visual (DACEY, 2000), permitindo que os sinais transmitidos pelas células ganglionares sejam otimizados. Cabe ao córtex visual a extração e reorganização das informações recebidas para posterior conversão em sinais próprios, criados para possibilitar uma percepção coerente da realidade (CALLAWAY, 2005; VAN ESSEN et al., 1992).

Uma cena é composta por vários atributos, que são processados independentemente pelo sistema visual, em níveis graduados, desde o mais baixo (simples) até ao conclusivo (avançado) onde será gerada a percepção final da imagem. Esse processamento é serial e ocorre em conexões sucessivas entre as áreas corticais do cérebro, ao mesmo tempo em que o processamento paralelo ocorre em subconjuntos que analisam diferentes submodalidades como forma, cor e movimento (HUDSPETH et al., 2013) (Figura 1).

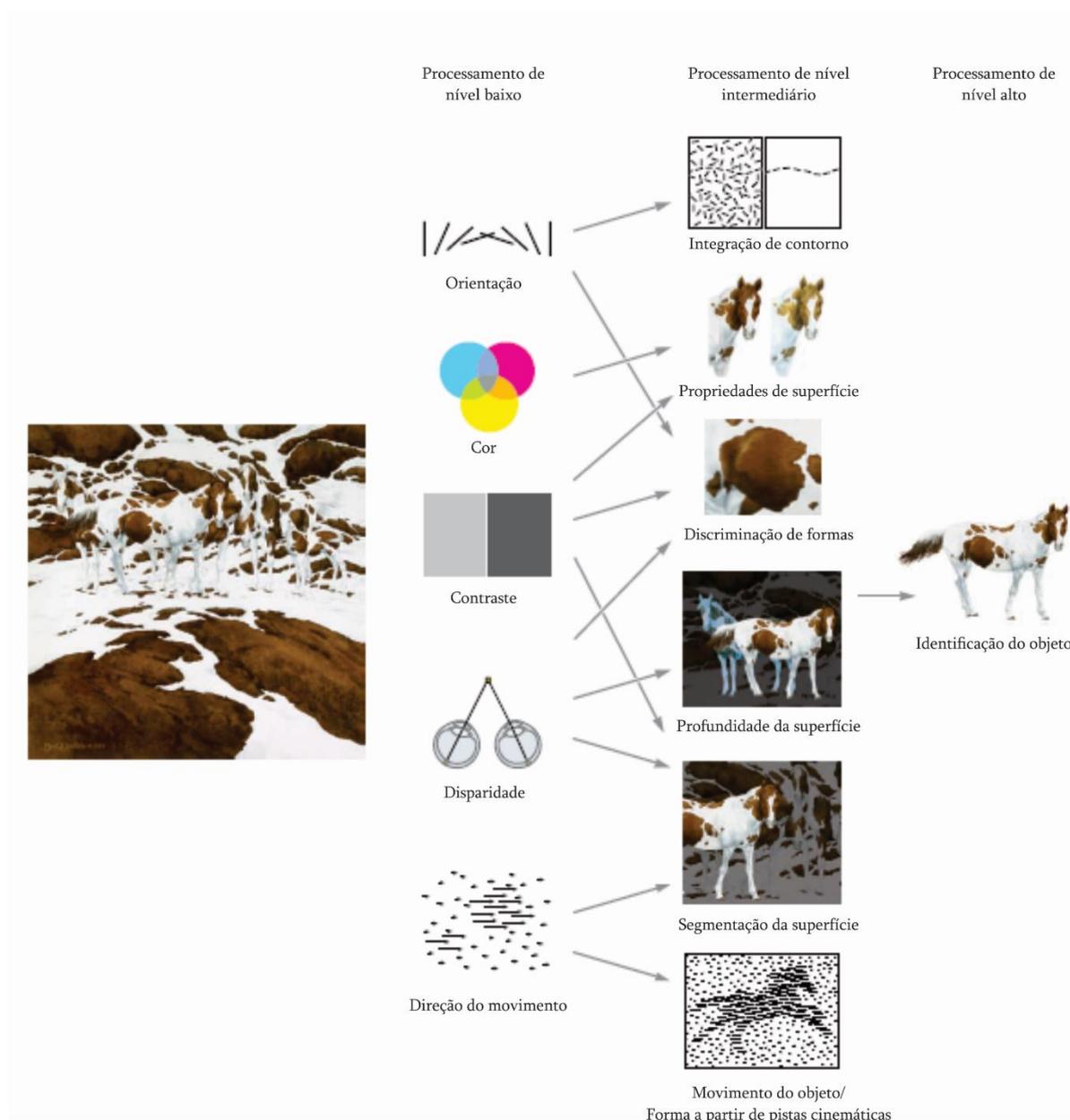


Figura 1. A cena visual é analisada em três níveis. Primeiro são analisados atributos simples do ambiente visual (processamento de nível baixo) que servirão para identificar características conjuntas da cena (processamento de nível intermediário) como: características visuais locais são dispostas em superfícies, objetos são segregados do fundo (segmentação de superfície), orientações locais são integradas aos contornos globais (integração de contornos) e a forma da superfície é identificada a partir de pistas cinemáticas e de sombra. Finalmente, superfícies e contornos são utilizados para identificar o objeto (processamento de nível alto) (Modificado de Hudspeth et al., 2013).

Assim, o processamento da informação visual obtida a partir dos fotorreceptores (bastonetes e cones S, M e L) da retina é feito de forma paralela, através de vias distintas de interpretação de sinais originadas de vários tipos de células ganglionares retinianas, anatômica e funcionalmente diferenciadas. Evidências mostram que pelo menos três vias paralelas podem ser reconhecidas e associadas às suas fontes retinianas, sendo elas a via M, proveniente das células ganglionares parasóis (CALLAWAY, 2005; CELESIA, 2005; LEVENTHAL et al., 1981; PERRY et al., 1984;); a via P, proveniente das células ganglionares anãs (*midget*) (CALLAWAY, 2005; CELESIA, 2005; LEVENTHAL et al., 1981; PERRY et al. 1984; RODIECK & WATANABE, 1993;); e a via K, com fonte nas células biestratificadas e provavelmente nos demais tipos de células ganglionares (CALLAWAY, 2005; CELESIA, 2005).

Caracteristicamente, a via M é composta por células grandes, com sensibilidade acromática e campos receptivos sensíveis a baixo contraste (SHAPLEY & PERRY, 1986; CALLAWAY, 2005). Apresenta ainda rápida condução de sinal, larga sensibilidade espectral e a estímulos de baixa frequência espacial e alta frequência temporal, sendo especializada em processar informações transientes (DACEY, 1999; LIVINGSTONE & HUBEL, 1988; TOBIMATSU & CELESIA, 2006). A via P é composta por células pequenas, com oponência para cor (oponência vermelho-verde) e campos receptivos com baixa sensibilidade ao contraste acromático (CALLAWAY, 2005; SHAPLEY & PERRY, 1986). Tem condutibilidade de sinal mais lenta e é mais sensível a estímulos de alta frequência espacial e baixa frequência temporal, peculiaridades que a tornam capaz de processar detalhes finos da imagem (DACEY, 1999; DACEY & PACKER, 2003; TOBIMATSU & CELESIA, 2006). A via K ainda não possui uma descrição morfofisiológica completa, devido ser constituída por diversos tipos celulares, com características distintas, alguns desses contribuindo principalmente para a oponência de cor

azul-amarelo (CHATTERJEE & CALLAWAY, 2003; DACEY, 1999; DACEY & PACKER, 2003; SINCICH & HORTON, 2005; TOBIMATSU & CELESIA, 2006).

As especializações funcionais do sistema visual são fundamentais para o processamento de atributos diferentes da cena visual, como incrementos (ON) e decrementos de luz (OFF), movimento, profundidade estereoscópica, cor, forma etc. As informações são então processadas simultaneamente pelas múltiplas vias paralelas, permanecendo estas segregadas ao passar pelo LGN e pelo menos até chegar ao córtex visual primário (V1) (CELESIA & BRIGELL, 1999; CELESIA & DEMARCO, 1994; ZEKI, 1993; TOBIMATSU & CELESIA, 2006) (Figura 2 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

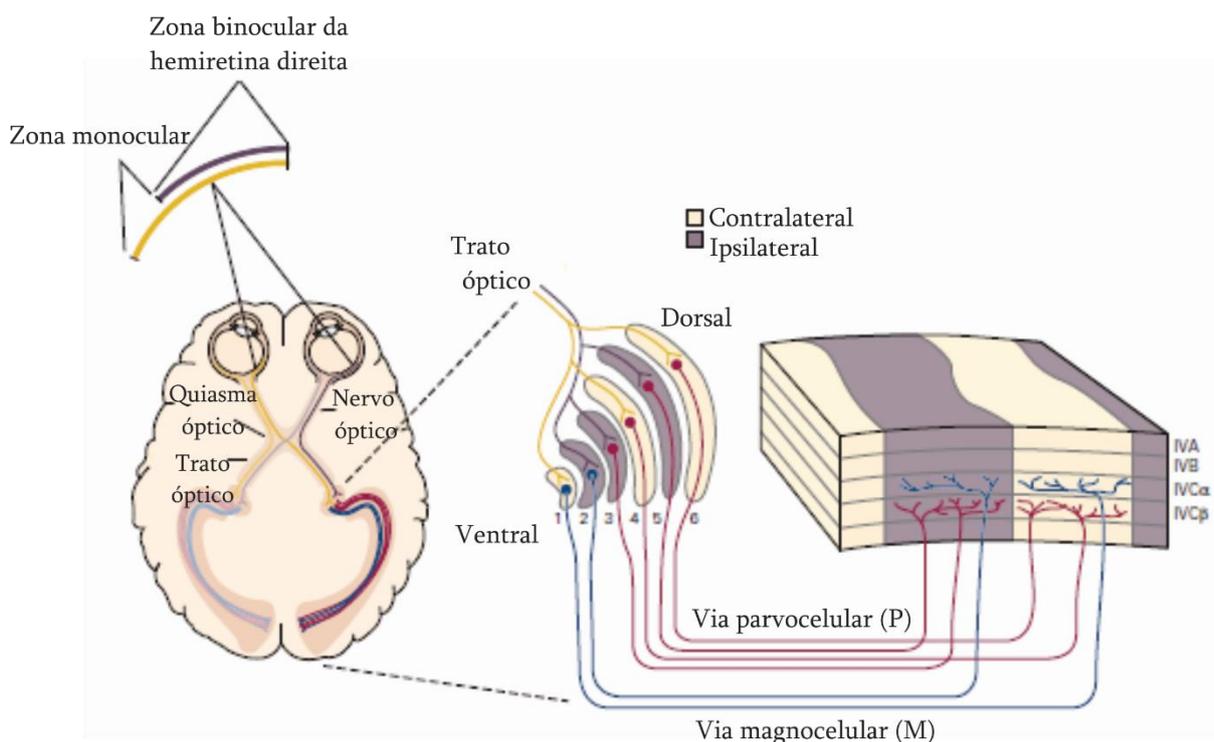


Figura 2. Representação esquemática das projeções do núcleo geniculado lateral ao córtex visual (Modificado de Hudspeth et al., 2013).

1.2 NÚCLEO GENICULADO LATERAL

De acordo com Conway (2009), a maior parte dos neurônios que compõem o LGN apresentam campos receptivos similares aos das células ganglionares retinianas que lhes proveem sinais, apesar de que o papel do LGN na elaboração dos sinais cromáticos (constância, contraste e assimilação) ainda não foi esclarecido. Sabe-se, entretanto, que células com campos receptivos estruturalmente especializados (centro/periferia), disparam mais impulsos se a estimulação também for estruturalmente especializada (ver trabalho de Wiesel e Hubel (1966)).

Para o LGN, já foram descritos dois tipos de células cone-opponentes: as que comparam a ativação entre cones L e M (vermelho-verde) e as que comparam a ativação entre cones S e a combinação L+M (azul-amarelo) (DACEY & LEE 1994; DE VALOIS et al., 1958; FIELD et al., 2007; REID & SHAPLEY 2002; WIESEL & HUBEL, 1966). São estas células cone-opponentes que detectam as características físicas (comprimento de onda e intensidade) do estímulo visual que ativou os três tipos de cone de acordo com suas curvas de absorção espectral, promovendo a desambiguação da resposta retiniana (CONWAY, 2009). O estudo das células cone-opponentes formou a base para o entendimento atual da visão de cores.

O LGN é constituído majoritariamente por células sensíveis ao vermelho-verde, com campos receptivos estruturalmente especializados, entretanto, estas células detectam principalmente o contraste de luminância e não o de cor (CONWAY, 2009). Quanto à oponência de cor, elas são capazes de contribuir desde que os estímulos sejam grandes o suficiente para englobar tanto o centro como a periferia dos campos receptivos (CONWAY, 2009). Assim, estes neurônios apresentam sintonia passa-baixa para estímulos cromáticos (oponência de cor para grandes pontos – baixa resolução espacial) e sintonia passa-alta para contraste de luminância (sensibilidade a pequenos pontos – alta resolução espacial, determinada por bordas). Possivelmente, é no córtex visual primário (V1) que diferentes populações

neurônais que recebem os sinais do LGN extraem as informações de cor e de forma com alta acuidade (CONWAY, 2009).

1.3 CÓRTEX VISUAL PRIMÁRIO

1.3.1 Anatomofisiologia e percepção visual

O córtex visual primário (V1) é o destino da informação visual bidimensional gerada na retina. Os *inputs* de cada nervo óptico são distribuídos no mapa retinotópico cortical, estruturado em camadas hierárquicas, onde as informações são processadas para gerar imagens corticais tridimensionais (BELLIVEAU et al., 1991). Assim é que, já nas primeiras sinapses corticais, informações mais complexas como orientação, direção e seletividade de cor são extraídas (SADUN & GLASER, 1994).

V1 ou córtex estriado (denominação devida à presença de uma camada branca de fibras mielinizadas que formam a estria de Gennari), é localizado no lobo occipital. É dividido pela fissura calcarina em uma porção superior, o giro cúneo, e uma porção inferior, o giro lingual.

A partir de estudos realizados em primatas, verificou-se que ele tem aproximadamente 2 mm de espessura e é organizado em camadas horizontais – 1, 2, 3, 4, 4A, 4B, 4C α , 4C β , 5 e 6 – e colunas, a partir do agrupamento espacial de neurônios com funções semelhantes (HUBEL & WIESEL, 1972; HORTON, et al., 1990).

A característica dominante da organização funcional do córtex primário é a organização visuotópica das células: todo o campo visual é sistematicamente representado ao longo da superfície cortical (Figura 3). Uma organização colunar confere eficiência para o processamento cortical dos sinais, como a redução da distância entre neurônios com propriedades funcionais semelhantes, facilitando com que se comuniquem entre si e possam

compartilhar uma via de informação que fornecerá sinais sobre atributos sensoriais particulares. Essa conectividade eficiente permite uma economia no uso de volume cerebral, minimizando o número de neurônios necessários para analisar diferentes atributos e maximiza a velocidade de processamento (HUDSPETH et al., 2013).

As colunas representam propriedades funcionais que são analisadas naquela região, refletindo o seu papel no processamento da informação e na percepção visual gerada. As propriedades que são desenvolvidas no córtex visual primário incluem a especificidade de orientação e a integração dos *inputs* dos dois olhos, que é medida a partir da dominância ocular, que é a força/quantidade relativa de *inputs* provenientes de cada olho (HUDSPETH et al., 2013). As colunas de dominância ocular refletem a segregação dos *inputs* talâmicos que chegam em V1, produzindo bandas alternadas ligadas aos olhos direito e esquerdo (Figura 3).

A primeira camada horizontal de V1, mais superficial, é formada por poucos neurônios, mas apresenta muitos axônios, dendritos e sinapses, que constituem o neurópilo. As camadas 2 e 3 são difíceis de serem separadas histologicamente, pois consistem em um denso arranjo de corpos neuronais e várias interconexões dendríticas, que recebem *inputs* intercalados a partir das camadas do LGN (FITZPATRICK, 1996; HENDRY & YOSHIOKA, 1994) e enviam *outputs* para outras áreas corticais. Nestas camadas se encontram ainda os *blobs*, regiões de coloração escura devido à expressão da enzima mitocondrial citocromo oxidase (CO), correlacionada com a alta atividade metabólica, e os *interblobs*, regiões de coloração clara, dispostas de modo alternado às primeiras (LIVINGSTONE & HUBEL, 1981, 1984, 1987, 1988; NASSY & CALLAWAY, 2009).

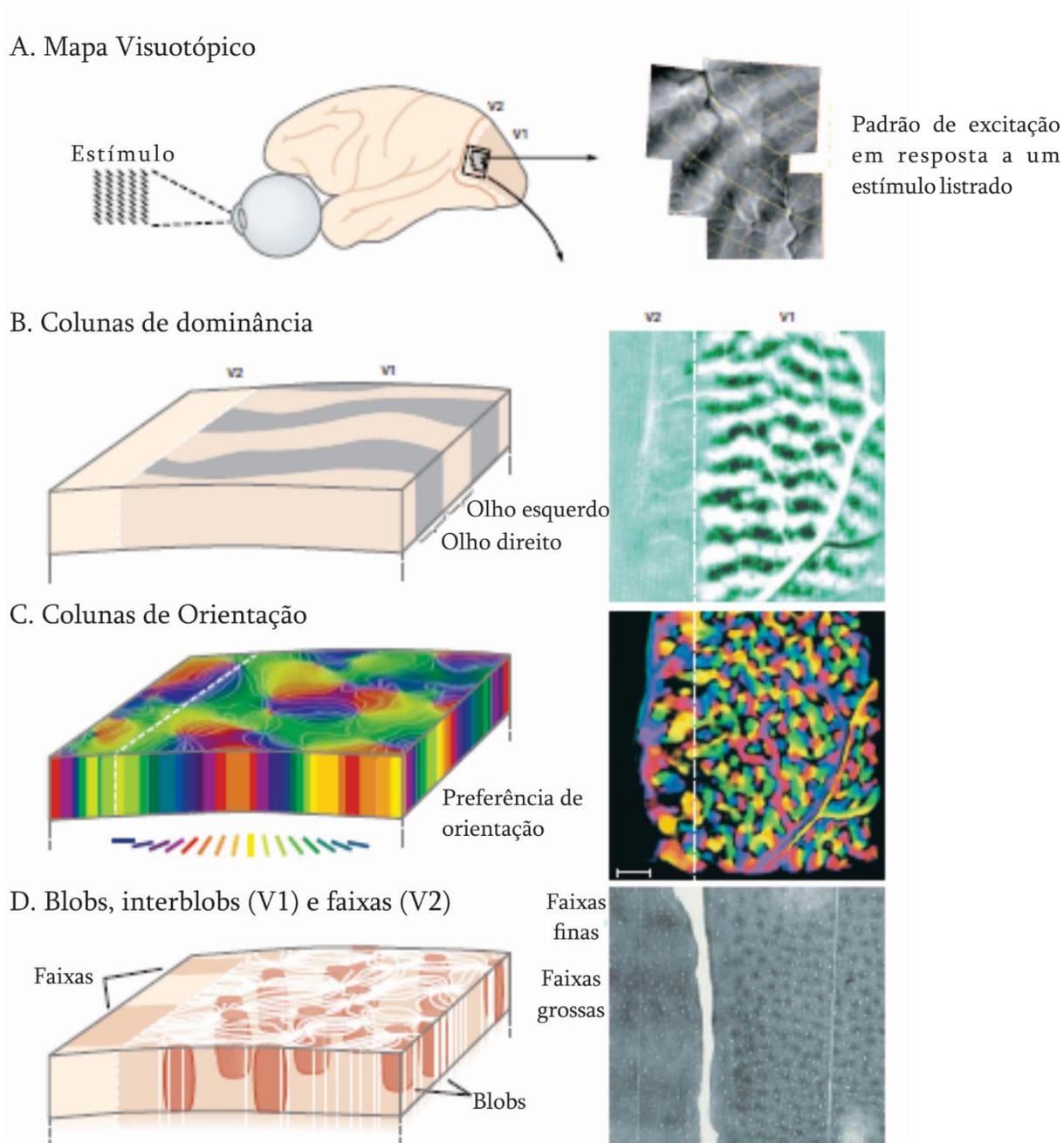


Figura 3. Representação esquemática da arquitetura funcional do córtex visual primário. **(A)** A superfície do córtex visual primário é funcionalmente organizada em um mapa de campo visual. As elevações e azimutes do espaço visual são organizados em uma grade regular que aparece distorcida devido à variação no fator de magnificação cortical. A grade está visível em faixas escuras, que refletem o padrão de neurônios que respondem a séries de faixas verticais. **(B)** As faixas claras e escuras representam a visão da superfície das colunas de dominância ocular esquerda e direita. Essas faixas interceptam a borda entre as áreas V1 e V2. **(C)** Algumas colunas contém células com seletividade similar para a orientação do estímulo. Diferentes cores indicam a preferência de orientação das colunas. As colunas de orientação na visão de superfície são melhor descritas como *pinwheels* (cataventos) em torno de singularidades de mudanças repentinas na orientação. A barra de escala representa 1 mm **(D)** Padrões de *blobs* e *interblobs* em V1 e de faixas em V2 representam outros módulos da organização funcional (Modificado de Hudspeth et al., 2013).

A compartimentalização espacial e laminar do córtex primário, aliada à conectividade especializada também definem os módulos funcionais corticais, como ocorre na camada 4, que é subdivida de acordo com suas interconexões com outras camadas e áreas corticais. A camada 4C recebe o *input* talâmico primário da via M em sua metade superior, denominada 4C α ; e da via P em sua metade inferior, denominada 4C β , formando sinapses principalmente com os neurônios estrelados espinhosos. A partir de 4C, há um denso *input* para as camadas 2/3 (SINCICH & HORTON, 2005). Assim, *blobs* e *interblobs* recebem os *inputs* convergentes das vias magno e parvocelular, sendo que os *blobs* recebem ainda um *input* direto adicional das camadas koniocelulares (CALLAWAY & WISER, 1996; LACHICA et al., 1992; NASSI & CALLAWAY, 2009; YABUTA & CALLAWAY, 1998; YOSHIOKA et al., 1994).

Por sua vez, a camada 4B recebe *input* da camada 4C e envia *outputs* para outras áreas corticais, como a projeção magnocelular para a área medial temporal (MT) (NASSI & CALLAWAY, 2009). É nesta camada que se encontra a estria de Gennari, constituída por muitas fibras axonais (WANDELL, 1995).

O objetivo de se manter uma segregação periférica entre os sinais das vias magno e parvo, seria comunicar rapidamente algumas informações da imagem, como ocorre com a informação de movimento que segue para a área MT (WANDELL, 1995). Assim, depois de a informação da via M ter sido comunicada eficientemente para uma área específica, a mesma informação pode continuar sendo utilizada em outras áreas corticais, em combinação com a da via P, por exemplo (WANDELL, 1995).

Na porção mais profunda de V1, a camada 5 envia axônios para o colículo superior, no mesencéfalo, e outras áreas do tronco cerebral, e a camada 6 envia projeções de volta ao LGN (TOYOMA, 1969; WANDELL, 1995).

A princípio, é possível que os neurônios corticais preservem a segregação rigorosa das vias magno, parvo e koniocelular a partir de conexões específicas célula-à-célula.

Entretanto, as interconexões entre as camadas laminares de V1, aliadas aos *loopings* intracorticais, desfiguram o *input* talâmico devido à convergência das vias paralelas (SINCICH & HORTON, 2005) (Figura 4).

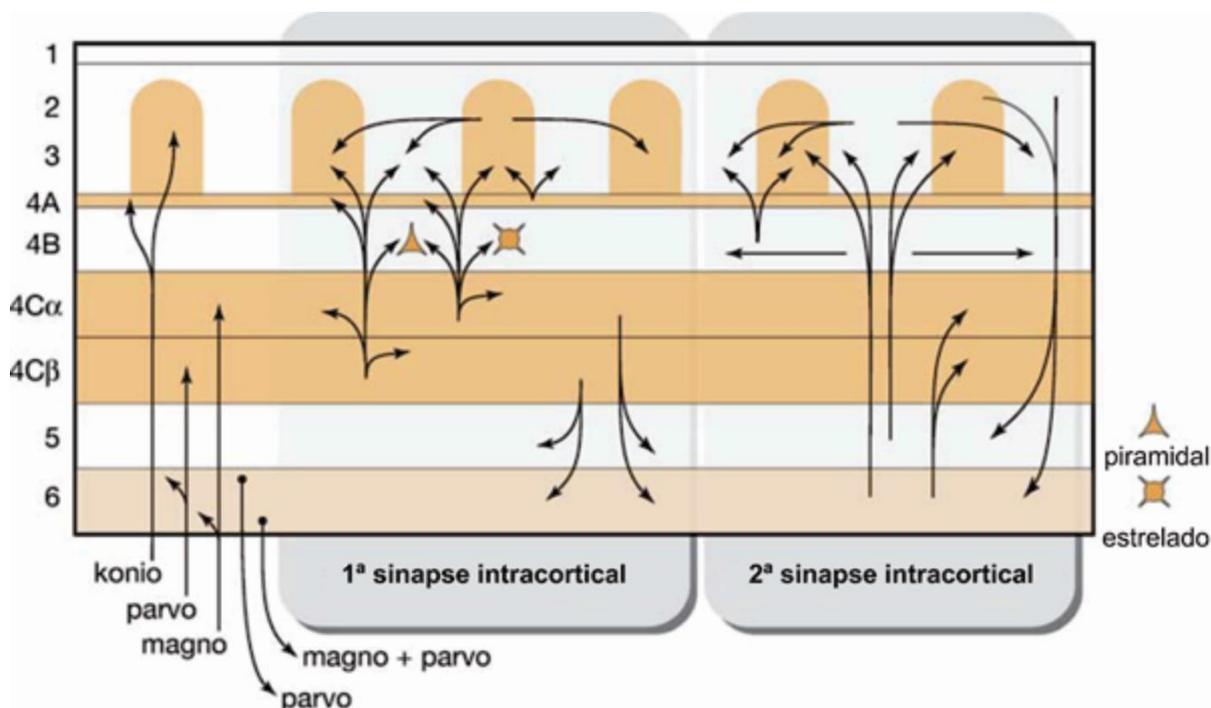


Figura 4. Representação esquemática da circuitaria intracortical em V1. **(Esquerda)** As três vias paralelas talâmicas chegam até as camadas de forte expressão de CO, inclusive os *blobs* das camadas 2/3. **(Centro)** Projeções formam a primeira sinapse intracortical, produzindo a mistura dos sinais das vias. Cada camada ou recipiente talâmico envia axônios para outras camadas e áreas claras (áreas de baixa expressão de CO). Na camada 4B, neurônios piramidais e estrelados recebem diferentes *inputs* laminares. **(Direita)** No segundo estágio de projeção intracortical, os axônios continuam a mesclar os sinais entre camadas infra e supragranular, com crescentes projeções horizontais. Neste diagrama não é mostrada a diversidade de tipos celulares que compõem a rede intracortical nem a proporção relativa de conexões horizontais. (Adaptado de SINCICH & HORTON, 2005).

V1 apresenta de 5 a 10% de sua constituição formada por neurônios duplo-ponentes, assim chamados por possuírem campos receptivos espacial e cromaticamente oponentes (CONWAY, 2009). Esses neurônios comparam os sinais de cor ao longo do campo visual (CHATTERJEE & CALLAWAY, 2003) e são tidos como a base neural para o contraste e a constância cromáticos (DANILOVA & MOLLON, 2006; KENTRIDGE et al., 2007), pois, ao contrário dos neurônios sensíveis ao contraste de cor que respondem a razões de contraste

sem um nulo, os neurônios duplo-opponentes respondem a estímulos cromáticos equiluminantes (CONWAY et al., 2002) e não apresentam um equiluminante nulo (JOHNSON et al., 2004). Os neurônios duplo-opponentes estão conectados de maneira a preservar a sintonia de cores dos *inputs* provenientes do LGN, produzindo campos receptivos grosseiros, sensíveis às cores que delimitam as bordas da imagem (CONWAY, 2009). Tal característica aliada à baixa quantidade desse tipo neuronal no córtex pode explicar a baixa resolução espacial da visão de cores.

Conway e Livingstone (2006a; 2006b), identificaram um mapa de resposta para estes neurônios duplo-opponentes a partir de correlação reversa entre estímulos localizados e os *spikes* gerados pelas células, descrevendo como se dá o processamento dos sinais dos cones em V1.

Mais da metade dos neurônios de V1 apresentam sintonia passa-banda para frequências espaciais em redes cromáticas equiluminantes (GOURAS & KRUGER, 1979; HUBEL & LIVINGSTONE, 1990; JOHNSON et al., 2001) e estudos de fMRI em humanos e macacos confirmaram a forte resposta destes neurônios à equiluminância (CONWAY & TSAO, 2006; ENGEL et al., 1997). Considerando que o quantitativo de neurônios duplo-opponentes não seja suficiente para gerar essa resposta, é possível que outros neurônios, mesmo sem apresentarem campos receptivos duplo-opponentes, possam responder a estímulos equiluminantes assim como células complexas demonstram sintonia para orientação/direção sem possuírem campos receptivos estruturalmente especializados (CONWAY, 2009).

Em sua revisão, Conway (2009) cita ainda uma outra categoria de neurônio responsivo à equiluminância em V1 que é a de células de equiluminância-complexa (*complex-equiluminance cells*) que favoreceria uma acuidade espacial elevada, seria sensível ao contraste de luminância e capaz de detectar bordas coloridas, independentemente de suas configurações de cores. Essas células seriam responsáveis por detectar a camuflagem no ambiente, pois não

seriam confundidas pela seletividade de cores e matizes que delineiam o sujeito/objeto e o fundo (Figura 5).

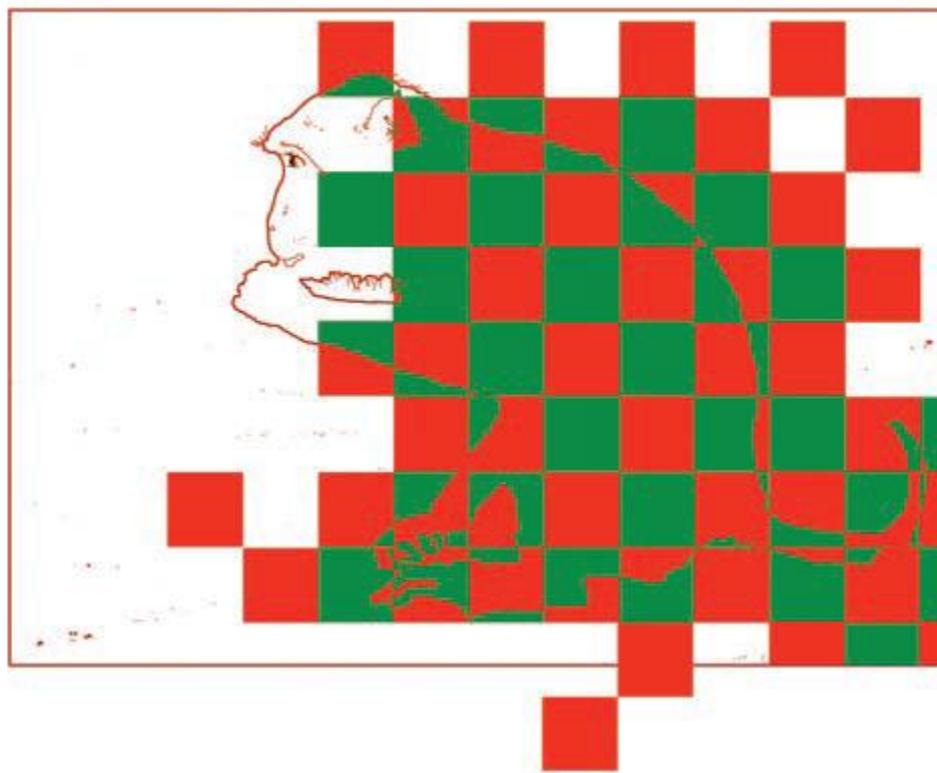


Figura 5. Visão de cores ajuda na anulação da camuflagem, a partir da detecção de bordas coloridas que demarcam objetos independentemente dos matizes que a formam (Fonte Conway, 2009).

As células duplo-oponentes e de equiluminância-complexa formam, então, dois canais de sensibilidade cromática em V1, com propriedades distintas, evidenciadas nos trabalhos com fMRI em humanos (ENGEL, 2005) e nos testes psicofísicos (STOCKMAN & PLUMMER, 2005). O balanço entre a atividade desses dois canais pode explicar também os efeitos de assimilação, como os que ocorrem na Figura 6: a alta acuidade das células de equiluminância-complexa distinguem as listras que formam a imagem e as células duplo-oponentes contribuem para o contraste cromático de baixa resolução, causando a percepção diferenciada entre os centros dos “O”s, em que o direito aparece mais amarelo que o da esquerda (CONWAY, 2009).



Figura 6. Demonstração da assimilação de cores (Fonte Conway, 2009).

Em relação ao processamento de informações no córtex primário, há ainda muito debate sobre a segregação dos sinais de cor, forma e movimento, o que demandaria populações neuronais diferentes para servir a funções especiais como profundidade estereoscópica, forma, movimento e cor (GEGENFURTNER & KIPER, 2003; LIVINGSTONE & HUBEL 1988). Por possuírem campos receptivos grandes, mas especialmente estruturados, os neurônios duplo-ponentes contribuem para a percepção de formas, embora com pouca precisão, e também apresentam sensibilidade para orientação, mas não para direção do movimento do estímulo, (CONWAY, 2009).

A luz espectral refletida por um objeto é o resultado do conteúdo espectral do iluminante (fonte de luz) e das propriedades de absorção do objeto. Essa característica permite que o cérebro determine a cor de um objeto, o que não ocorreria se ela fosse determinada exclusivamente pela luz refletida, que poderia variar drasticamente com a mudança das condições de iluminação (CONWAY, 2009).

Sabendo que a cor de determinado estímulo pode parecer alterada de acordo com o contexto espaçotemporal em que ele se encontra, ela só se mantém como uma característica confiável para identificação de objetos numa cena devido ao fenômeno da constância, que é alcançada porque o cérebro também determina a cor de um objeto a partir de uma comparação

local entre a luz refletida pelo próprio objeto e a luz refletida por regiões adjacentes a ele presentes na cena (HURLBERTAND WOLF, 2004; DANILOVA & MOLLON, 2006). As comparações locais também são importantíssimas para a geração de contraste cromático, o que leva a hipótese de que os mesmos circuitos neurais que geram a constância de cor participem na criação do contraste cromático (ABRAMS et al., 2007).

O fenômeno da assimilação também está envolvido na alteração da percepção da cor, que ocorre quando há o espalhamento da cor de um objeto sobre as áreas adjacentes na cena (Figura 6). O que determina se as cores numa borda serão contrastadas ou assimiladas é a escala: visualizações de longa distância aumentam a frequência espacial da cena, favorecendo o espalhamento da cor (CONWAY, 2009).

1.4 CÓRTEX EXTRAESTRIADO

O córtex visual primário, por sua vez, comunica-se com o córtex visual secundário (V2) (Figura 7). De acordo com o modelo bipartido (SINCICH & HORTON, 2005; SINCICH & HORTON, 2002), os *blobs* ou *patches* (manchas) e os *interblobs* ou *interpatches* (entremanchas) de V1 se conectam com as faixas finas e com as faixas grossas e faixas claras de V2, respectivamente. As faixas finas possuem neurônios especializados para cor, as faixas grossas apresentam células seletivas para direção do movimento e para disparidade binocular, e as faixas claras contém neurônios seletivos para orientação (HUDSPETH et al., 2013).

V2 também recebe uma grande projeção a partir do pulvinar, considerado um retransmissor talâmico de ordem superior, já que herda boa parte de suas propriedades responsivas a partir de *feedbacks* vindos principalmente de V1 (SINCICH & HORTON, 2005; SHIPP 2001; SHERMAN & GUILLERY 1996). Dessa forma, a principal via de aferência de V1 para V2 é o pulvinar. O córtex visual secundário também envia *feedbacks* para o córtex

primário, porém esta organização ainda não foi bem caracterizada (SINCICH & HORTON, 2005).

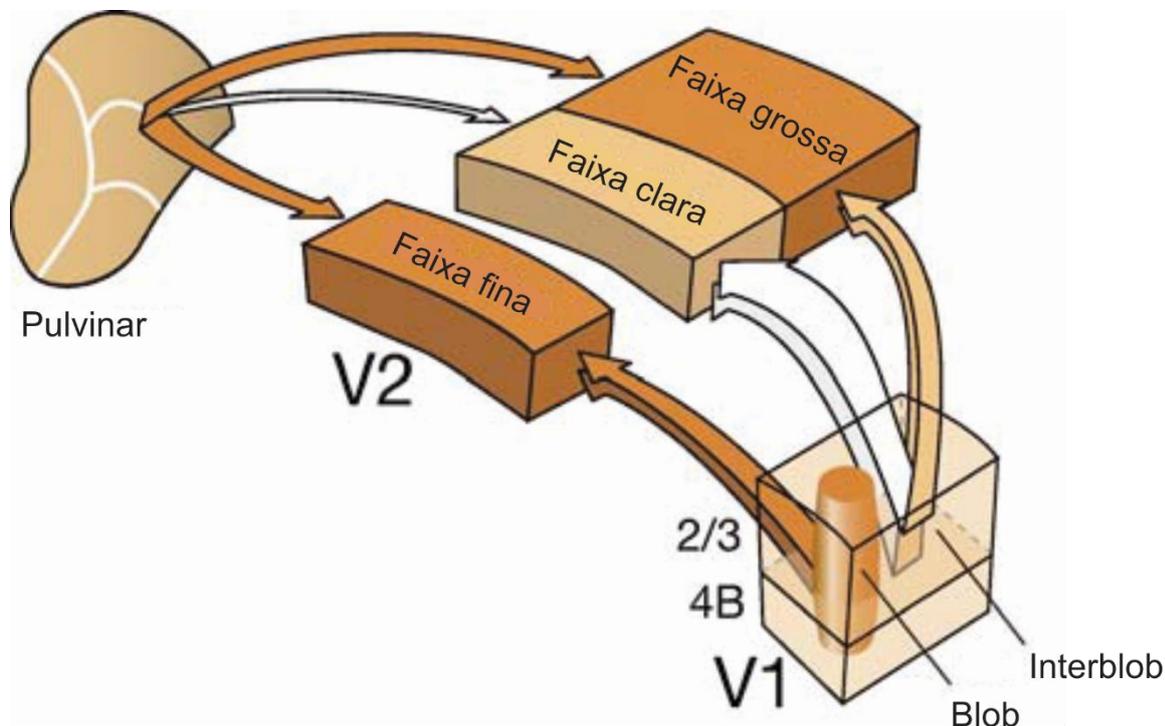


Figura 7. Projeções de V1 para V2. Duas vias principais se originam de compartimentos diferentes em V1. Neurônios dos *blobs* projetam para as faixas finas de V2 e neurônios dos *interblobs* projetam para as faixas claras, com mais densidade, e para as faixas grossas de V2. Outras projeções (não mostradas no diagrama) são enviadas a partir das camadas 4A, 5 e 6. O pulvinar provê o principal *input* talâmico para V2 e a densidade de suas projeções é complementar às de V1 (Modificado de SINCICH & HORTON, 2005).

O complexo V4/PIT (córtex temporal inferior posterior) é formado por várias áreas com neurônios sintonizados para cor. A partir de estudo utilizando a técnica de fMRI, Conway et al. (2007) identificou manchas, denominadas *globs* por analogia aos *blobs* de V1, formadas por células com forte preferência para cor, separadas por faixas (*interglobs*) menos responsivas à condição cromática. *Globs* e *interglobs*, principalmente, apresentaram sintonia para orientação, mas nenhuma das populações apresentou sensibilidade para a direção do movimento. De acordo com o estudo, esses resultados reforçam a noção de que diferentes áreas do córtex extraestriado são especializadas, pelo menos até certo ponto, em funções visuais distintas. Já estudos anatômicos identificaram projeções a partir das faixas finas de V2 para

manchas no PIT (DEYOE et al., 1994; FELLEMAN et al., 1997; XIAO et al., 1999; ZEKI & SHIPP, 1989), que para Conway (2009), seriam áreas coincidentes com os *blobs* e que representariam o estágio seguinte a V2 na hierarquia de processamento de cores.

A área médio-temporal (MT), também chamada V5, está diretamente ligada à via de processamento visual dorsal, envolvida na análise de dados de movimento visual e estrutura global da cena (KRAVITZ et al., 2011). Apesar de sensíveis às cores, os neurônios da área MT não apresentam seletividade a matizes, respondendo principalmente a estímulos em movimento que apresentem contraste de luminância (CONWAY, 2014). Esta sensibilidade leva a crer que os sinais retinianos cone-oponentes contribuem para múltiplas habilidades de percepção, sendo o NGL responsável em gerar duas populações aferentes para V1, ambas capazes de perceber bordas equiluminantes, mas apenas uma seletiva para bordas determinadas por matizes (CONWAY, 2014).

O estágio final do processamento de cores ocorre no córtex temporal inferior (IT) (CONWAY, 2009). Nesta área foram encontrados “bolsos” de neurônios sensíveis a cor (KOMATSU et al., 1992; CONWAY et al., 2007), que sofrem influência a partir de tarefas realizadas pelo animal durante a apresentação do estímulo (KOIDA & KOMATSU, 2007) que culminarão com a discriminação de cores a partir dos padrões de atividade dessas células (MATSUMORA et al., 2008). É possível que haja uma conexão entre os *blobs* de V4/PIT e os bolsos de IT (CONWAY, 2009). O córtex temporal inferior anterior apresenta ainda uma forte conexão com o córtex pré-frontal, responsável pela tomada de decisões (WEBSTER et al., 1994) do indivíduo. Aqui, os sinais cromáticos chegam às áreas de programação do comportamento (CONWAY, 2009).

As vias de informação cortical são também divididas em via ventral ou temporal e a via dorsal ou parietal (MISHKIN et al., 1983; TOOTELL et al., 1996; TOBIMATSU & CELESIA, 2006). A via ventral, ligada à área MT e áreas relacionadas, representa o “sistema o

quê”, por estar envolvida com a identificação de objetos e de suas qualidades, e a via dorsal representa o “sistema onde”, por estar envolvida no processamento de localização espacial, codificando as relações espaçotemporais dinâmicas entre os objetos (CONWAY, 2014; DICARLO et al., 2012; KRAVITZ et al., 2012). Segundo Livingstone e Hubel (1988), há uma correspondência entre esses sistemas e as vias M e P, já que a via M provê *input* para a via dorsal e a via P provê *input* para a via ventral. Sendo assim, a via/sistema M projeta axônios para a área V3, a partir de V1 e V2, que posteriormente projeta para a área médio-temporal V5, terminando na área posterior parietal (LIVINGSTONE & HUBEL, 1988). Esse sistema é capaz de processar onde o estímulo está localizado no campo visual e de determinar se ele está se movendo. A via/sistema P projeta para a área V4, por intermédio dos *blobs* e *interblobs* parvocelulares provenientes de V1, finalizando na área inferior temporal (LIVINGSTONE & HUBEL, 1988).

Apesar da diferenciação entre os sistemas, além das interações supracitadas que misturam a informação das vias, também há mistura (*cross-talk*) entre os sistemas. De acordo com Ferrera et al. (1992, 1994) a área V4 recebe fortes *inputs* tanto da via M quanto da via P, de forma que essas vias não tem relação proporcional de 1:1 com os sistemas ventral e dorsal de processamento. Essa contribuição assimétrica de M e P aos sistemas pode ser considerada como um método bastante eficiente de transmissão de informação, o que permite que os fluxos corticais elaborem a informação codificada pelas vias M e P de acordo com as necessidades específicas (FERRERA et al., 1994).

Em termos práticos, o paralelismo das vias visuais é capaz de levar ao cérebro as informações de múltiplas características físicas da imagem do mundo natural. Ao serem processadas pelos córtex visuais primário e superiores, as informações visuais serão finalmente moduladas a partir da interface dos córtex sensoriais com as áreas motoras e os centros emocionais, que transformarão a percepção humana sobre os fenômenos físicos observados.

1.5 INVESTIGAÇÃO DAS VIAS PARALELAS VISUAIS ATRAVÉS DO VECP

Os potenciais corticais visuais provocados (VECPs) obtidos pelos métodos de eletrofisiologia representam a atividade dos potenciais pós-sinápticos neuronais de V1, induzidos por um estímulo visual programado (WHITTAKER & SIEGFRIED, 1983; ZHANG & HOOD, 2004). Durante o processo de aquisição, entretanto, há perda de energia dos potenciais em virtude da resistência dos meios (meninge, osso, músculo, pele) que são atravessados até que a tensão elétrica seja captada e registrada. Além disso, os registros ainda são contaminados pelo ruído elétrico produzido pela rede de energia AC do ambiente (60 Hz), utilizada para o funcionamento dos equipamentos eletrônicos, pela alta amplitude dos ruídos musculares (coração, músculos extraoculares) e pela atividade basal do cérebro, não decorrente da estimulação visual (atividades eletroencefalográficas como o ritmo alfa – 8-14 Hz, e beta – 15-30 Hz) (BRIGELL et al., 2003). Dessa forma, as amplitudes registradas dos potenciais provocados estão em torno de 10 μ V, enquanto a atividade cortical realmente em curso acontece numa escala de milivolts (FAHLE & BACH, 2006).

Mesmo com o aprimoramento das técnicas ao longo dos anos, as metodologias de obtenção de VECPs obedecem alguns passos. O processo se inicia a partir de um software que gera a estimulação visual (parâmetros cromáticos, acromáticos ou de *flashes*) apresentada em um monitor por um período de tempo determinado. Essa estimulação é captada pelos fotorreceptores da retina e encaminhada ao córtex visual, que processará as informações luminosas gerando alterações de potenciais elétricos, simultaneamente captados pelos eletródios de superfície posicionados na região occipital da cabeça. Os potenciais passam por amplificadores diferenciais de sinal, que comparam os *inputs* captados pelos eletródios ativo e de referência, rejeitando os sinais que são comuns a ambos (BRIGELL et al., 2003; FAHLE & BACH, 2006).

Para a redução da interferência dos ruídos, os registros são enviados para condicionadores de sinais e filtros *online* (HOGG & NUSINOWITZ, 2006). Já com a relação sinal-ruído incrementada (passos 3 e 4), o sinal é enviado para o sistema de aquisição, onde será convertido de analógico para digital, o que permitirá o armazenamento dos dados num computador. O sinal digital passa pelo processo de *averaging* das varreduras/repetições do VECP, o que gera um registro médio/sujeito, com tempo implícito e amplitude médios característicos; esse processamento faz com que o ruído aleatório seja diminuído, o que possibilita a melhor caracterização dos registros do VECP (BRIGELL et al., 2003; FAHLE & BACH, 2006, ODOM, 2006).

De acordo com a ISCEV (*International Society for Clinical Electrophysiology*) (ODOM et al., 2010) os potenciais corticais provocados visuais são sinais eletrofisiológicos provocados por estímulos visuais e extraídos da atividade eletroencefalográfica do córtex visual registrada a partir do couro cabeludo subjacente”. O VEP ou VECP tem sido largamente utilizado para investigar a fisiologia e a patofisiologia do sistema visual de humanos. Um padrão de estimulação bastante utilizado para gerar VECP é o padrão reverso transiente, que consiste na apresentação repetitiva de um padrão de linhas, *checks*, ou redes, com inversão de fase de 180° abrupta, numa frequência temporal lenta (1 Hz, por exemplo) (MADRID & CROGNALE, 2000), e caracteristicamente tem formas de onda e latência (tempo decorrido desde a estimulação até a resposta cortical) menos variáveis que outros padrões (ODOM et al., 2010). Diversos autores sugerem que os potenciais corticais provocados visuais (VECP) resultam da ativação de diferentes vias visuais paralelas, tais como as vias M (magnocelular) e P (parvocelular) (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).

O uso da estimulação *steady-state*, que combina padrões e apresentações em alta frequência temporal, também contribuiu para a distinção fisiológica das diferentes vias visuais. Zemon et al. (2006) encontraram funções de resposta à luminância que saturavam em baixo contraste, igual a neurônios da via M, mas que em condições cromáticas continuavam crescendo, mesmo em alto contraste, tal qual neurônios da via P. Outros grupos investigaram a fisiologia das vias a partir de variações da frequência espacial da estimulação, encontrando evidências da atividade de pelo menos dois mecanismos diferentes (NAKAYAMA & MACKEBEN, 1982; TYLER & APKARIAN, 1982; 1985; BOBAK et al., 1984).

Segundo Baseler e Sutter (1997), o isolamento dos componentes do VECP permite uma comparação direta entre suas propriedades com as propriedades das vias M e P já caracterizadas. Entretanto, o fator que mais dificulta a extração dos componentes é a variabilidade do VECP, devido não só às diferenças anatômicas entre os indivíduos, mas aos mecanismos fisiológicos que medeiam as respostas, que são variáveis de acordo com a excentricidade. Logo, a polaridade e a amplitude do VECP podem ser bastante diferentes entre os sujeitos de um estudo e estímulos grandes podem gerar variações na latência das fontes de contribuição da resposta ao longo do campo visual, modificando a característica temporal do VECP.

1.6 POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL MULTIFOCAL

No início da década de 1990, o físico Erich Sutter trouxe uma novidade ao campo da eletrofisiologia visual humana, a eletrofisiologia multifocal. A novidade da eletrofisiologia multifocal foi o fato de que com um único conjunto de eletrodos (1 ativo e 1 referência) e estímulos visuais setorizados (Figura 8) se podia obter o registro eletrofisiológico de diferentes áreas da retina ou do córtex visual simultaneamente e em um tempo relativamente curto (SUTTER & TRAN, 1992; BASELER et al., 1994).

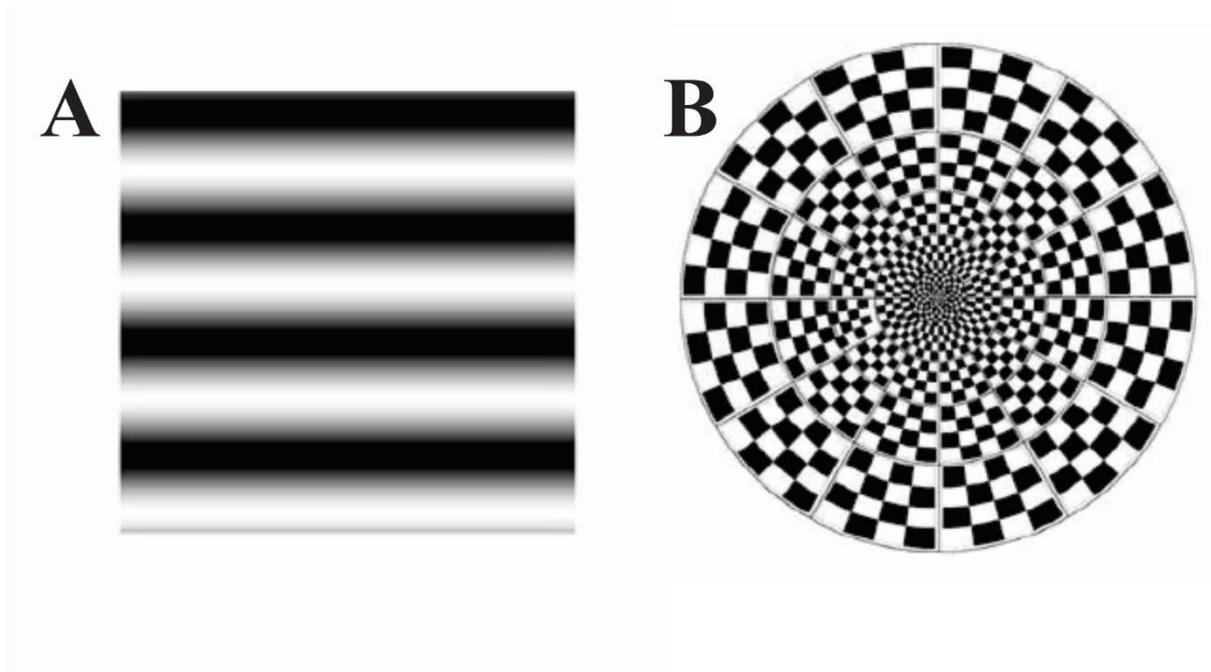


Figura 8. Exemplos de estimulação utilizados na obtenção de VECPS convencionais, como o transiente e o *steady state*, e gerados a partir de sequências pseudoaleatórias, e mfVEPS.

Para alcançar tal fim, a utilização da eletrofisiologia multifocal trouxe às pesquisas uma série de inovações tecnológicas para obtenção das respostas eletrofisiológicas. O estímulo foi dividido em diferentes setores que estimulam diferentes partes do campo visual. A estimulação de cada setor é controlada por uma sequência numérica chamada de sequência-*m*, a qual é uma sequência binária (1s e 0s) pseudoaleatória.

Quando o computador lê a sequência-*m*, ele relaciona cada elemento da sequência (valores 1 ou 0) a uma forma de apresentação do estímulo. Então, como a sequência-*m* é binária, a estimulação também é composta por dois diferentes padrões de estimulação ou dois diferentes estados de estimulação. Por exemplo, em um tabuleiro de xadrez o número 1 da sequência-*m* representa um quadro de apresentação do estímulo com um quadrado preto e um quadrado branco, enquanto o número 0 da sequência-*m* representa o mesmo tabuleiro com a inversão das posições entre os quadrados pretos e brancos da condição do elemento 1 da sequência-*m* (Figura 9). Este exemplo representa o padrão correlacionado ao modo de

apresentação reversa da eletrofisiologia visual convencional. A leitura de cada elemento da sequência- m ocorre em um tempo pré-determinado, denominado de período base (SUTTER, 2001).

Paralelamente à estimulação, eletrodos ativo e referência levam sinais eletroencefalográficos ao sistema de amplificação diferencial e de digitalização dos dados. Concluído o registro, é feita a correlação cruzada dos valores de voltagem ao longo do tempo obtidos do registro contínuo com uma sequência numérica derivada da sequência- m que controlou a estimulação. O nível de detalhamento alcançado pela correlação cruzada e em diferentes posicionamentos do campo visual é uma das forças da utilização da sequência- m (REID et al. 1997). As respostas resultantes da correlação cruzada são denominadas de *kernels* (SUTTER, 2000; 2001) e, a depender da lógica desejada para gerar a sequência numérica derivada da sequência- m , pode-se obter *kernels* de primeira ordem, primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem, segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem e outros *kernels* de ordens superiores.

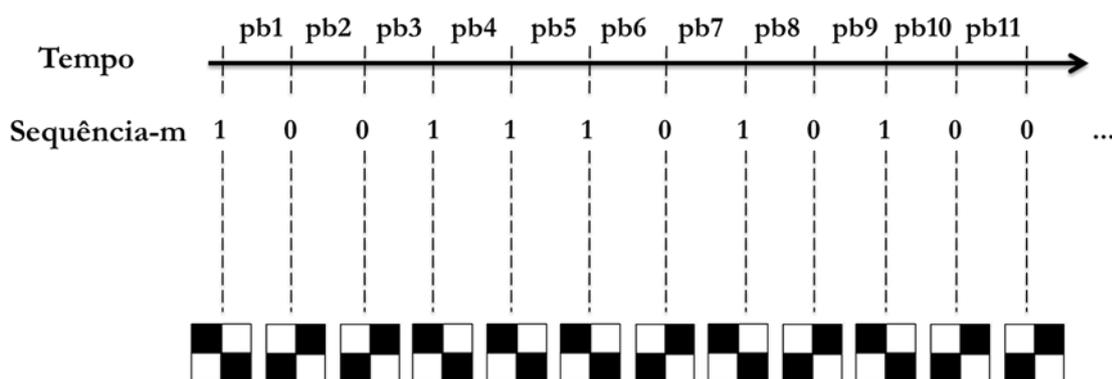


Figura 9. Estimulação de eletrofisiologia multifocal. Cada parte do estímulo terá sua estimulação independente das demais partes através da leitura de uma sequência binária pseudoaleatória (sequência- m). A leitura de cada um dos elementos (1 ou 0) representa o aparecimento de uma configuração do estímulo. O intervalo entre a leitura de um elemento e outro da sequência- m é denominado de período base (pb).

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 de processamento, provendo informações sobre as propriedades não-lineares de todas as fontes de contribuição da resposta, caracterizando esses mecanismos (SUTTER, 2000). As não-linearidades são responsáveis pela desproporcionalidade entre *inputs* e *outputs* de um estímulo visual, provocando até a saturação da resposta (VAN DER TWEEL & ESTÉVEZ, 2006) mesmo que o estímulo não tenha cessado ou continue aumentando de frequência, por exemplo.

Durante a apresentação de um estímulo luminoso, ocorrerá a ativação de diferentes áreas retinianas que gerarão respostas distintas ao longo do processamento cortical. As respostas aos estímulos consecutivos podem se sobrepor, criando não linearidades-independentes, passíveis de descrição apenas indiretamente, a partir do método de análise de *kernels* (ODOM, 2006). Assim, os estímulos utilizados recebem modulação por um ruído branco e/ou por sequências pseudoaleatórias, como a sequência-*m*, posteriormente sendo calculadas as integrais que caracterizem completamente o sistema. As ordens dos *kernels* representam os pesos das integrais: o de ordem zero representa a média da resposta do sistema; o de primeira ordem representa a melhor aproximação linear da resposta provocada; o de segunda ordem representa a interação entre dois pulsos (*frames*) ou a variação entre eles; e assim sucessivamente (ODOM, 2006).

A Figura 10 mostra a lógica para a geração da sequência numérica que fará correlação cruzada com o registro bioelétrico. A sequência numérica gerada a partir da sequência-*m* será usada para fazer a correlação cruzada com os dados de voltagem do registro eletrofisiológico realizado durante à sessão de estimulação seguindo a Equação 1.

Equação 1.

$$(R.S)(i) = \sum R(t).S(t + i)$$

onde \mathbf{R} é o conjunto de dados do registro contínuo, \mathbf{S} é a sequência numérica derivada da sequência- m , \mathbf{i} é um fator de translação temporal para cada ciclo de correlação cruzada e \mathbf{t} é o tempo.

Os primeiros trabalhos com eletrofisiologia visual multifocal buscaram explorar a fisiologia básica da nova modalidade eletrofisiológica (Sutter & Tran, 1992; Baseler et al., 1994; Wu & Sutter, 1995; Klistorner et al., 1997), mas rapidamente a eletrofisiologia multifocal (Figura 11) passou a ser utilizada na clínica neurooftalmológica buscando o diagnóstico de alterações visuais devido a variadas etiologias. Segue uma lista de trabalhos que utilizaram eletrofisiologia cortical multifocal em aplicações clínicas, principalmente as neurooftalmológicas: Huang et al. (1996), Kretschmann et al. (1997), Hood et al. (1998), Seeliger et al. (1998), Klistorner et al. (1998), Yu et al. (1998), Graham et al. (1999), Graham & Klistorner (1999), Kurtenbach et al. (2000), Hood & Zhang (2000), Klistorner et al. (2000), Chen et al. (2002), Hood et al. (2003), Hood & Greenstein (2003), Thienprasiddhi et al. (2003), Hood et al. (2004), Seiple et al. (2005), Hood et al. (2006), Holopigian et al. (2005), Fortune et al. (2006), Rodarte et al. (2006), Thienprasiddhi et al. (2006), Semela et al. (2007), Greenstein et al. (2008), Wangsupadilok et al. (2009), Grippo et al. (2009).

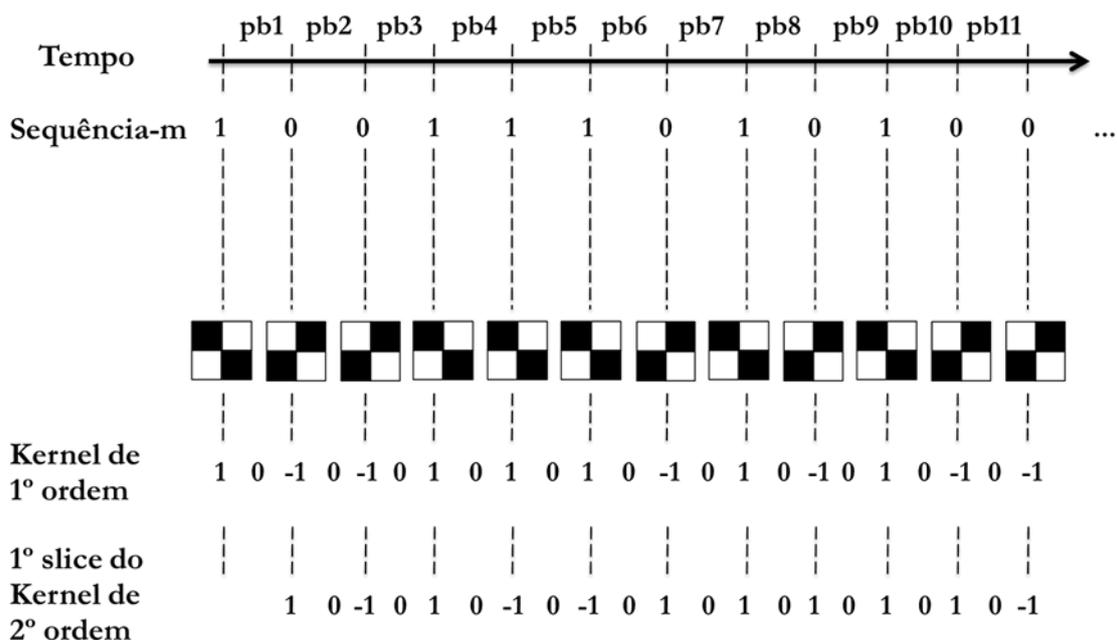


Figura 10. Lógica para a geração da sequência numérica derivada da sequência-m para a geração dos kernel de primeira ordem e o primeiro slice do kernel de segunda ordem. A sequência numérica gerada a partir da sequência-m será usada para fazer a correlação cruzada com os dados de voltagem do registro eletrofisiológico realizado durante a sessão de estimulação.

Ao contrário da eletrofisiologia multifocal retiniana (HOOD et al. 2008), a eletrofisiologia multifocal cortical não apresenta um documento de recomendações da ISCEV. Um dos problemas para a padronização do potencial cortical provocado visual multifocal é que devido as características de sulcos e giros do córtex cerebral a resultante vetorial de algumas áreas do córtex visual pode não apresentar respostas mensuráveis (HOOD et al., 2002). A maioria dos trabalhos que utilizam o mfVEP tem usado a configuração de padrão reverso para comandar a apresentação de padrões de quadrados no interior de um tabuleiro de dardos. Outras configurações têm sido experimentadas como alternativa ao padrão reverso, como o padrão de pulso ou padrão *onset-offset* e sequências com três ou quatro tipos de elementos (ao invés de dois como nas sequências binárias) para comandar mais de dois estados de apresentação de estímulos (JAMES, 2003; HOFFMANN et al., 2003; JAMES et al., 2005).

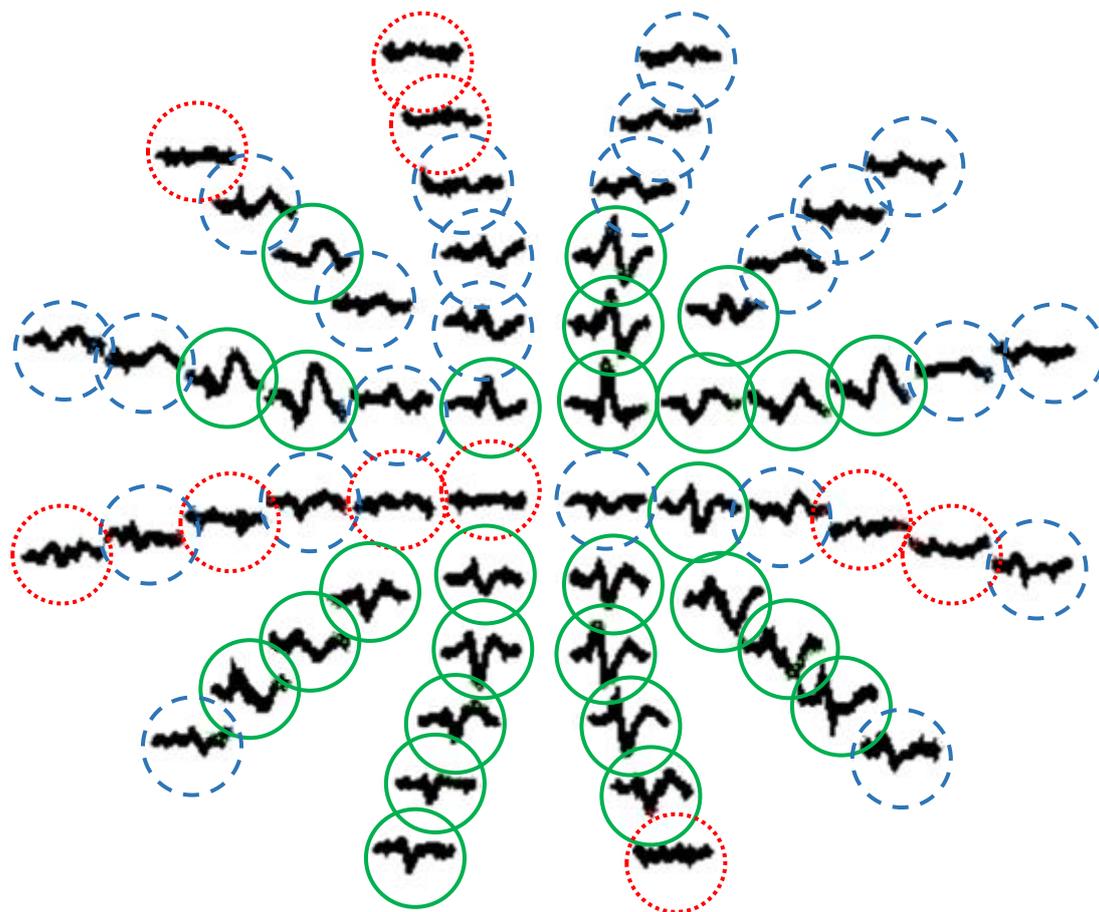


Figura 11. Arranjo de 60 registros de potenciais corticais provocados visuais multifocais gerados por padrão reverso em um sujeito controle. Visualmente alguns registros apresentam sinal facilmente distinguível do ruído (círculo de linha sólida verde), alguns registros com presença de sinal com muita intrusão de ruído levando a dúvida em sua qualificação como sinal (círculo de linha serrilhada azul) e alguns registros com praticamente nenhum sinal (círculo de linha pontilhada vermelha). A avaliação objetiva do exame necessita de uma avaliação de razão sinal-ruído para a classificação adequada dos registros multifocais (Modificado de HOOD et al. 2002).

1.7 CONTRIBUIÇÃO DAS VIAS M E P PARA O VECP e MFVEP

Diversos autores tem concluído que a geração de potenciais corticais provocados visuais (VECP) e de potenciais corticais provocados visuais multifocais (mfVEP) é proveniente da ativação diferenciada das vias visuais paralelas magno (M) e parvocelular (P) que se originam na retina, são projetadas para as camadas do LGN e depois para diferentes camadas do córtex visual primário (BASELER & SUTTER, 1997; GOMES et al., 2006; GOMES et al., 2008; GOMES et al., 2010; KLISTORNER et al., 1997; SOUZA et al., 2008; SOUZA et al., 2009; RUDVIN et al., 2000; VALBERG & RUDVIN, 1997; ZEMON & GORDON, 2006; SOUZA et al., 2007).

Sabendo que essas vias tem propriedades distintas e respondem de maneira característica a diversos parâmetros do estímulo visual, como contraste espacial e temporal e conteúdo cromático e acromático, devido serem compostas por células diferenciadas morfofuncionalmente (SILVEIRA et al., 2004), então a manipulação do estímulo e a quantidade e as características das respostas geradas em função de parâmetros determinados pode selecionar a atividade preferencial de apenas uma ou de ambas as vias.

As funções das respostas encontradas para VECP vem sendo comparadas às funções obtidas a partir de registros isolados de células da retina e do núcleo geniculado lateral de primatas não-humanos, tal como foi feito por Klistorner et al, 1997; Souza et al, 2007; Zemon & Gordon, 2006; que identificaram que aquelas funções que saturavam em alto contraste tinham padrão de atividade similar aos das células da via M testadas por Kaplan & Shapley, 1982; Kaplan & Shapley, 1986). Outros autores encontraram funções de dupla-tendência, descrevendo-as como representativas da ativação de dois mecanismos distintos de resposta ao contraste (BOBAK et al., 1984; CAMPBELL & MAFFEI, 1970; NAKAYAMA & MACKEBEN, 1982; RUDVIN et al. 2000; SOUZA et al., 2007; 2009; VALBERG & RUDVIN, 1997).

Com o desenvolvimento da eletrofisiologia multifocal, passou-se a utilizar sequências binárias pseudoaleatórias para investigar as fontes de resposta no VECP e para tornar independentes vários pontos da estimulação, bem como suas respostas correlacionadas. A obtenção de respostas multifocais se tornou um método bastante aplicado tanto na Ciência Básica quanto na Clínica por não ser invasivo e devido à rapidez da execução dos protocolos. Devido às possíveis diferenças nas fontes corticais, o VECP gerado por estimulação pseudoaleatória é melhor relacionado ao mfVEP do que ao VEP convencional (FORTUNE & HOOD, 2003; ZHANG et al., 2004).

2. JUSTIFICATIVA

Os achados de Baseler e Sutter (1997) e de Klistorner et al. (1997) foram fundamentais para a geração da hipótese atual de contribuição das vias M e P para os potenciais corticais visuais pseudoaleatórios. No entanto, tal hipótese só foi testada ao longo do campo visual usando estímulos com contrastes espaciais de luminância (BASELER & SUTTER, 1997) ou no campo visual macular usando estímulos espacialmente homogêneos com contrastes temporais de luminância (KLISTORNER et al., 1997). Sendo assim, nesta tese a investigação do papel das vias M e P foi realizada em dois estudos separados. No experimento #1 foi usado um estímulo único com contraste espacial de luminância que variou a frequência espacial. Aqui foi investigado se a amplitude do VECF em função do contraste tenderia a ter a forma das funções geradas pela ativação preferencial das células M ou P como observado em estudos anteriores (BASELER & SUTTER, 1997; KLISTORNER et al., 1997). No experimento #2 foi usado um estímulo multifocal, cujo contraste espacial foi composto por áreas verdes e vermelhas, em diferentes condições de luminância, que variavam desde condições com alto contraste de luminância até uma condição de equiluminância, com o intuito de identificar a contribuição das vias de otonância cromática (dominada pela via P) e de otonância de luminância (dominada pela via M) para as diferentes regiões do campo visual.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a contribuição de mecanismos eletrofisiológicos inferidos às vias visuais M e P na geração do potencial cortical provocado visual pseudoaleatório.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Experimento #1

Aplicar uma análise de componentes principais sobre o potencial cortical provocado visual pseudoaleatório obtido por estímulo único com diferentes combinações de contraste espacial de luminância e frequência espacial.

Aplicar modelos hiperbólicos sobre os dados eletrofisiológicos dos dois primeiros componentes principais obtidos no objetivo anterior.

Experimento #2

Avaliar a influência da variação do contraste de luminância entre as cores vermelho-verde e de uma condição acromática sobre o mfVEP em função das excentricidades do campo visual em humanos tricromatas e discromatópicos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SUJEITOS

Todos os sujeitos participantes desta pesquisa experimental apresentaram exame oftalmológico normal, com acuidade visual 20/20 normal ou corrigida, sem histórico de doenças visuais, cardiovasculares, neurodegenerativas ou de cirurgia refrativa. Eles 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 projeto foi 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).

No **experimento #1**, nove sujeitos tricromatas (5 homens, 4 mulheres, $23,36 \pm 2,5$ anos) foram testados binocularmente. Já no **experimento #2**, foram testados monocularmente quatorze sujeitos, doze tricromatas (5 homens, 7 mulheres, $24,42 \pm 3,6$ anos), um protan (homem, 21 anos) e um deutan (homem, 18 anos). Todos foram previamente avaliados quanto à visão de cores através dos testes de anomaloscopia de Nagel, placas pseudoisocromáticas de Ishihara e teste de avaliação de cores CAD.

Antes do início dos registros eletrofisiológicos, todos os sujeitos foram orientados a permanecer imóveis e atentos à estimulação apresentada no monitor.

4.2 ESTIMULAÇÃO, REGISTRO E ANÁLISE DE DADOS

O sistema Veris Science (v.6.10, ElectroDiagnostic Imaging - EDI, CA, USA) foi utilizado para gerar os estímulos, controlados por sequência- m binária ($2^{14}-1$ elementos) com configuração de padrão reverso e apresentados em um monitor CRT (75 Hz, 1280 x 1204 pixels, Eizo, Japan). As apresentações duravam 4 minutos, divididos em 8 segmentos de 30

segundos, permitindo o descanso visual dos sujeitos após a execução de cada segmento. Os testes foram divididos em até 3 sessões de estimulação, de acordo com a disponibilidade e disposição dos sujeitos.

Para mensurar a cromaticidade e a luminância dos estímulos, foi utilizado o colorímetro CS-100A colorimeter (Minolta, Osaka, Japan). Para a captação e registro dos potenciais, foram utilizados eletródios de superfície de ouro. Os locais de posicionamento destes eletródios no couro cabeludo foram limpos com pasta abrasiva (NUPREP, D.O. WEAVER) e uma pasta eletrolítica (Ten20, D.O. WEAVER) foi usada para manter o contato entre os eletródios e a pele e a impedância foi mantida abaixo de 5 KOhms.

4.2.1 Experimento #1:

4.2.1.1 Estímulo com contraste espacial de luminância

Foram utilizadas redes senoidais acromáticas de 8° de ângulo visual, em formato quadrado, em sete frequências espaciais diferentes, de 0,4, 0,8, 2, 4, 6, 8 a 10 ciclos por grau (cpg) e em seis níveis de contraste de Michelson, de 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 a 99%. A cromaticidade e a luminância médias dos estímulos foram iguais às do fundo (CIE1931 cromaticidade: $x = 0,31$, $y = 0,31$; luminância média: 40 cd/m²). Os estados 1 e 0 da sequência-*m* mostravam a rede senoidal com 180° de inversão de fase (Figura 12).

Passos da sequência- m



Figura 12. Esquema demonstrativo da estimulação por redes senoidais acromáticas, com reversão de fase de 180° controlada temporalmente por sequência- m . A sequência é criada pelo sistema *Veris Science 6.10*, com valores binários como 0 e 1, por exemplo, e é lida em intervalos de tempo constantes: quando o valor do passo lido é igual a 0, a rede senoidal acromática é apresentada em seu estado padrão, e quando é lido o valor 1, apresenta-se a rede senoidal em seu estado reverso. Durante a observação do estímulo pelo sujeito, o VECP é registrado e, a partir de correlação cruzada entre o estímulo apresentado a resposta provocada, é possível a extração de *kernels*.

4.2.1.2 Registro

O registro foi realizado a partir de um canal de eletródios, com o eletródio ativo disposto 4 cm acima do inion (Oz), o referência colocado no inion (Fz), e o terra colocado na testa (Fpz) (ODOM et al., 2010) (Figura 13). Os sinais foram amplificados 50.000 vezes, e filtrados entre 0,1-100 Hz (Amplificador Model P511J, Grass Instrument Co, Quincy, Mass). O sistema *Veris Science 6.10* também foi utilizado para a gravação e a extração dos dados, realizadas a partir de correlação cruzada entre o registro eletroencefalográfico e a sequência derivada da sequência- m para obter as respostas em *kernels* (SUTTER, 2001). Os *kernels* de primeira ordem mostram as respostas a impulsos lineares enquanto os de segunda ordem representam a interação entre intervalos de pares específicos de estimulação (Sutter, 2001). Para este trabalho foram extraídas duas séries de *kernel*: primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem (K2.1) e segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem (K2.2). Depois da extração, os registros passaram por filtro passa-baixa de 50 Hz.

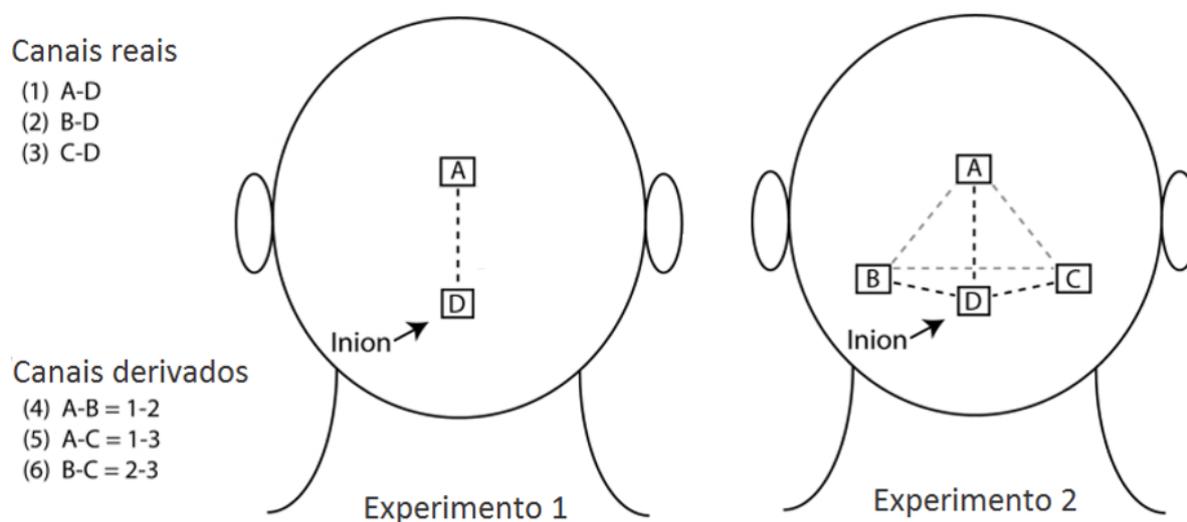


Figura 13. Representação esquemática dos posicionamentos de eletrodos para obtenção de VECP e mfVEP. (Modificado de Wolff et al., 2010.)

4.2.1.3 Análise de dados

Foi aplicada uma análise de componentes principais sobre as formas de onda dos K2.1 e K2.2. Para isso foi usado o ambiente de programação MATLAB (Mathworks, Natick, MA). A função *single value decomposition - svd* () computou a matriz de decomposição de valores singulares que nos permitiu extrair os componentes principais da amostra. A partir da forma de onda original, foram extraídos os dois primeiros componentes principais que contribuam para a energia total do VECP nas diferentes combinações de contraste e frequência espacial.

Para diminuir a variação intersujeitos dos dados, todos os valores de amplitude dos registros de um sujeito foram divididos pelo valor máximo encontrado no conjunto de registros deste sujeito. A fim de investigar a influência da frequência espacial e do contraste, foi avaliada a amplitude RMS dos *kernels* no período de tempo de 70 a 170 ms (a maior parte do sinal de VECP é encontrada neste período), como na Equação 2.

Equação 2.

$$AmplitudeRMS = \sqrt{\sum_{i=70}^{170} \frac{(Amp_i - \mu_{70-170})^2}{n}}$$

Onde **Amp** é cada valor de amplitude no intervalo de tempo entre 70 e 170 ms, μ é a média de amplitude no intervalo entre 70 e 170 ms e **n** é o número de pontos do intervalo analisado.

4.2.1.3.1. Análise da resposta ao contraste

Inicialmente, as funções de resposta ao contraste de K2.1 e K2.2 foram ajustadas para funções do primeiro e do segundo componentes principais a partir de funções Michaelis - Menten como na Equação 3.

Equação 3.

$$R = \left(\frac{R_{min} + R_{max} \times C^n}{C_{50}^n + C^n} \right)$$

Onde **R** é a resposta, **R_{min}** e **R_{max}** são as respostas mínimas e máximas, **C** é o contraste, **C₅₀** é o contraste na metade da amplitude. Para estimar o ganho de contraste, foi usada a Equação 4:

Equação 4.

$$g = \left(\frac{R_{max}}{C_{50}} \right)$$

Onde **g** é o ganho de contraste, **R_{max}** e **C₅₀** como definição acima.

4.2.2 Experimento #2:

4.2.2.1 Estímulo com contraste espacial de cor e luminância

Os estímulos visuais foram apresentados no monitor CRT em forma de tabuleiro de dardos composto por 60 setores padronizados em tabuleiro de xadrez de 16 quadros em uma matriz 4x4, mensurados a 32 cm de distância, cobrindo um raio de 22° de ângulo visual (Figura 14A). Os 60 setores foram subdivididos em 6 anéis, sendo o R1 mais central e o R6 mais periférico, correspondentes a 6 excentricidades do campo visual (Figura 14B).

Foram testadas sete condições de contraste cromático com razões de luminância de cores vermelho-verde diferentes e uma condição acromática (Figura 14C). As razões de luminância vermelho-verde variaram de 0,2 a 0,8 em passos de 0,1 de acordo com a Equação 5:

Equação 5.

$$C = \left(\frac{R}{R + G} \right)$$

onde **R** é a luminância da cor vermelha e **G** é a luminância da cor verde. Uma condição acromática será apresentada em 99% de contraste de Michelson segundo a Equação 6:

Equação 6.

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

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.

Os valores de luminância utilizados em cada condição de estímulo estão apresentados na Tabela 1.

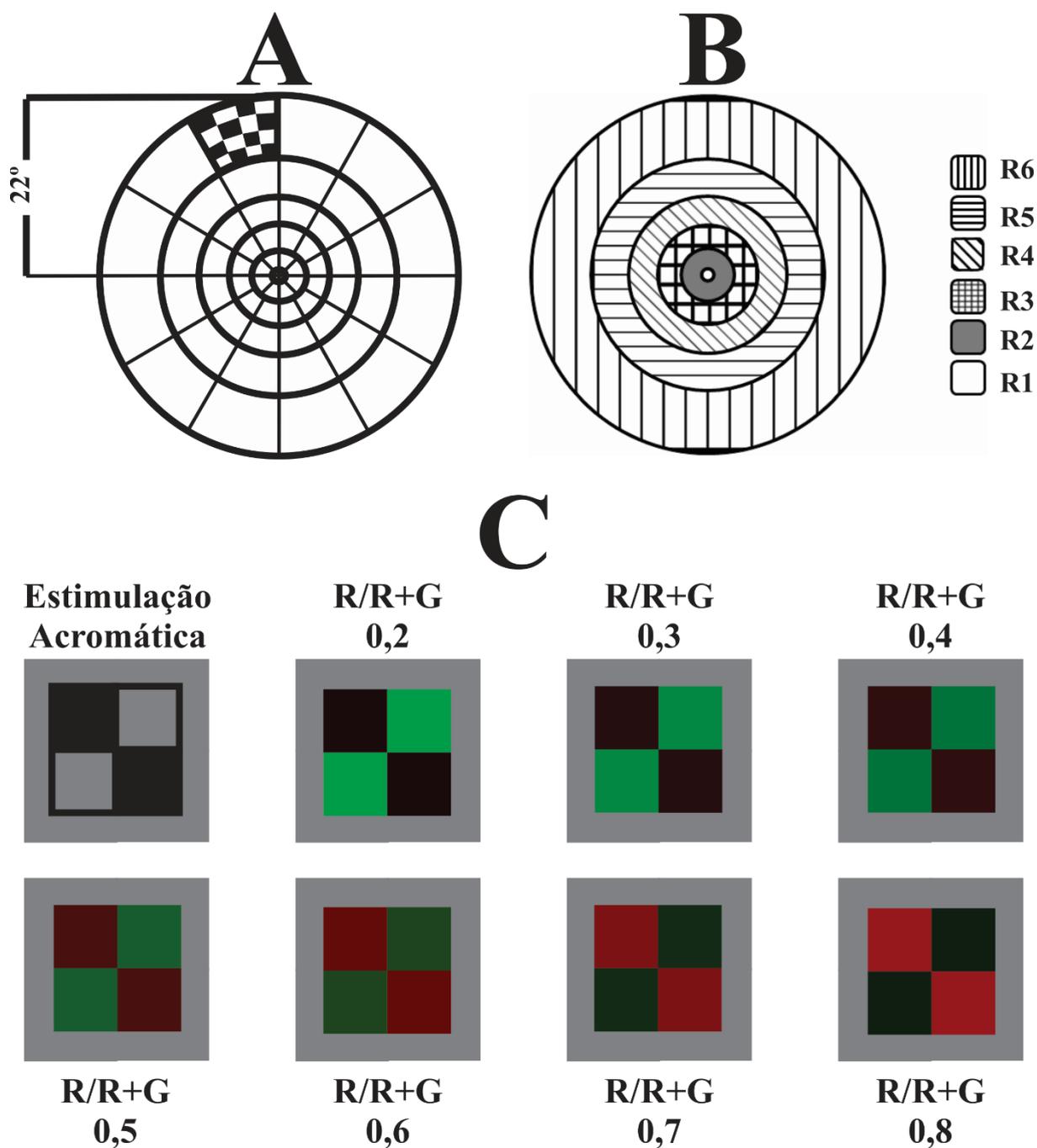


Figura 14. Configuração de estímulos usados no Experimento 2. O estímulo de tabuleiro de dardos (A) é composto por 60 setores e cada setor tem inserido um padrão em tabuleiro de xadrez (contraste espacial). Os 60 setores se distribuem em 6 anéis (excentricidades) concêntricos (B), sendo o R1 mais central e o R6 mais periférico. (C) Esquema de contraste de cores (razões de luminância cromática vermelho-verde) e condição acromática utilizados na estimulação.

Tabela 1. Luminância para cores vermelha e verde utilizadas para gerar as razões cromáticas.

Condição cromática (R/[R+G])	Vermelho (cd/m²)	Verde (cd/m²)
0,2	4	16
0,3	6	14
0,4	8	12
0,5	10	10
0,6	12	8
0,7	14	6
0,8	16	4
Condição Acromática	Preto (cd/m²)	Branco (cd/m²)
Preto-branco	0	80

4.2.2.2 Registro

O sistema Veris 6.10 foi usado para controlar o registro contínuo da atividade cortical provocada pela estimulação visual. Os potenciais corticais provocados visuais foram registrados por três canais de eletrodos de superfície, sendo os eletrodos para o canal da linha média (Ch1) do crânio colocados em Oz, Fz (referência) e em Fpz (terra) de acordo com o sistema internacional de posicionamento de eletrodos em eletroencefalografia 10/20 (Figura 13). Os mesmos eletrodos referência e terra foram usados para os outros dois canais (Ch2 e Ch3), sendo que os eletrodos ativos de cada um dos canais foram colocados 1 cm acima e 4 cm lateralmente para a esquerda e para a direita do inion. Além destes 3 canais de registros, foram criados artificialmente outros 3 canais pela subtração das diferentes combinações de pares de canais (Ch1-Ch2, Ch1-Ch3, Ch2-Ch3).

Os registros foram amplificados 100.000 vezes com frequências de corte de 3 a 100 Hz e digitalizados com taxa de amostragem de 1 MHz (Amplificador Model P511J, Grass Instrument Co, Quincy, Mass). As formas de ondas foram filtradas posteriormente em 35 Hz. Para cada condição de estímulo, foram feitos dois registros.

4.2.2.3 Análise de dados

4.2.2.3.1. Análise de componentes principais

Em uma rotina de processamento de dados elaborada no software MATLAB (Mathworks, Natick, MA), a partir da função *svd* () que calcula a matriz de decomposição de valores singulares, foi realizada a análise dos componentes principais nos registros dos sujeitos obtidos para cada condição de estímulo. Dessa forma foi possível identificar como o primeiro e o segundo componentes principais das respostas contribuíram ao VECP em diferentes combinações de contraste e frequência espacial.

4.2.2.3.2. Análise de respostas confiáveis

O sistema Veris Science 6.10 foi usado para extrair e exportar em arquivos de texto os dados referentes ao primeiro e segundo *slices* do *kernel* de segunda ordem de cada um dos 60 setores. Os dados foram transferidos para um ambiente de programação MATLAB R2010a (Mathworks Inc., Mass) e processados em rotinas escritas nesta linguagem. Foi calculada a amplitude RMS do registro referentes à janela temporal do sinal (45 a 150 ms) (Equação 7) e à janela temporal do ruído (325-430 ms) (Equação 8) de todas as 60 formas de onda. Em seguida, foi calculada a razão entre a amplitude RMS do sinal de cada um dos registros e a amplitude RMS média do ruído de todas as ondas (Razão de amplitude RMS do sinal, Equação 9), além da razão entre a amplitude RMS do ruído de cada um dos registros e a amplitude RMS média do ruído de todas as ondas (Razão de amplitude RMS do ruído, Equação 10) (ZHANG et al. 2002).

Equação 7.

$$AmplitudeRMSsinal(S_j) = \sqrt{\frac{\sum_{t=45}^{150} (R_t - u_{45 a 150})}{n}}$$

onde **Amplitude RMS sinal**(S_j) é a amplitude RMS do sinal para o setor j (S_j) do estímulo, R é o valor da voltagem do registro no tempo t e $u_{45 a 150}$ é a média dos valores de amplitude do registro no intervalo de 45 a 150 ms.

Equação 8.

$$\text{AmplitudeRMSruído}(S_j) = \sqrt{\frac{\sum_{t=325}^{430} (R_t - u_{325 a 430})}{n}}$$

onde **Amplitude RMS ruído**(S_j) é a amplitude RMS do ruído para o setor j (S_j) do estímulo, R é o valor da voltagem do registro no tempo t e $u_{325 a 430}$ é a média dos valores de amplitude do registro no intervalo de 325 a 430 ms.

Equação 9.

$$\text{RazãodeAmplitudeRMSsinal}(S_j) = \frac{\text{Amplitude RMS sinal}(S_j)}{\text{MédiadaAmplitude RMS ruído}(S_{1a60})}$$

onde **Razão de Amplitude RMS sinal**(S_j) é a razão de amplitude RMS do sinal para o setor j (S_j) do estímulo. A amplitude RMS do sinal do setor j foi dividida pela média das amplitudes RMS do ruído de todos os setores do estímulo (S_1 a S_{60}).

Equação 10.

$$\text{RazãodeAmplitudeRMSruído}(S_j) = \frac{\text{Amplitude RMS ruído}(S_j)}{\text{MédiadaAmplitude RMS ruído}(S_{1a60})}$$

onde **Razão de Amplitude RMS ruído (S_j)** é a razão de amplitude RMS do ruído para o setor **j (S_j)** do estímulo. A amplitude RMS do ruído do setor **j** foi dividida pela média das amplitudes RMS do ruído de todos os setores do estímulo (**S_1 a S_{60}**).

A partir dos dados de razão de amplitude RMS do sinal e do ruído, foi avaliada a distribuição de frequência destes valores e buscou-se modelar esta distribuição de frequências de acordo com uma função normal, para estimar as distribuições cumulativas dos dados referentes ao sinal e ao ruído. Essas distribuições foram usadas como indicadores de sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos ou acertos de um classificador) e especificidade (taxa de falsos positivos ou de erros de um classificador), respectivamente, para a realização da análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e de estimativa do valor ótimo para separar os dados do sinal e do ruído. O valor ótimo médio da amostra foi aquele que maximizou a razão entre a sensibilidade e a especificidade dos dados e foi, então, usado como parâmetro de normalidade para as análises de confiabilidade das respostas multifocais corticais. Em cada sujeito testado, cada um de seus registros foi qualificado como confiável caso apresentasse razão de amplitude RMS do sinal acima do valor ótimo de normalidade estimado pela análise ROC, ou caso contrário, foi qualificado como não confiável, ou seja, indistinguível do ruído. Foi medida também a quantidade média de respostas confiáveis geradas por cada protocolo de estimulação. A análise foi restrita aos seis conjuntos de setores de mesma excentricidade (Figura 14B).

5. RESULTADOS

5.1 EXPERIMENTO #1

Nos *kernels* de segunda ordem (K2.1 e K2.2.) foram encontrados dois componentes principais. A variância do primeiro e do segundo componente principal de K2.1 foi igual a $49\pm 5\%$ e $20\pm 3\%$, respectivamente, enquanto a variância dos componentes principais de K2.2 foi de $44\pm 3\%$ para o primeiro componente principal e de 22 ± 2 para o segundo. As formas de onda de K2.1 e do primeiro e do segundo componentes principais extraídos de K2.1 são mostrados na Figura 15 (linha superior). A primeira forma de onda do componente principal é muito semelhante a original de K2.1. Ambas têm os componentes N1, P1 e P2. A forma de onda do segundo componente principal ainda é semelhante, porém apresenta menor amplitude do que a forma de onda original de K2.1. Os primeiros e segundos componentes de K2.2 são dominados por uma forma de onda negativa (Figura 15 linha inferior).

A Figura 15 (coluna central e direita) mostra as amplitudes RMS média do primeiro e o segundo componentes principais extraídos de K2.1 e K2.2 em função do contraste de luminância. Os dados também foram ajustados para a função de Michaelis-Menten para estimar o ganho de contraste, que foi maior para o primeiro componente principal que para o segundo componente principal. A diferença no ganho de contraste entre os componentes é sugestiva: em K2.1, o primeiro componente principal, de alto ganho de contraste, é dominado pela via M, enquanto os outros componentes são dominados por vias menos sensíveis ao contraste como a via P.

A Figura 16 mostra a amplitude RMS para o primeiro e o segundo componentes principais extraídos de K2.1 e K2.2 em três diferentes frequências espaciais. O primeiro componente principal de K2.1 é mais sensível ao contraste do que o segundo componente principal de K2.1 e os dois componentes principais de K2.2. Os valores médios foram ajustados

para funções Michaelis-Menten e se observou que a maior diferença entre o primeiro e o segundo componentes principais de K2.1 foi encontrada em 0,4 cpg ($g=1,06$ e $0,31$, respectivamente). A diferença no ganho de contraste é sugestiva de que o primeiro componente principal de K2.1 é dominado pela atividade da via M enquanto os outros componentes são dominados pela atividade da via P.

A Figura 17 mostra a amplitude RMS para o primeiro e o segundo componentes principais extraídos de K2.1 e K2.2 em três níveis de contraste. Em K2.1 a amplitude do primeiro componente principal geralmente diminuiu com o aumento da frequência espacial, enquanto a amplitude do segundo componente principal, bem como dos dois componentes principais de K2.2 geralmente aumentou com o aumento da frequência espacial. Esses resultados sugerem que o primeiro componente principal de K2.1 é dominado pela atividade da via M enquanto os outros componentes são dominados pela atividade da via P.

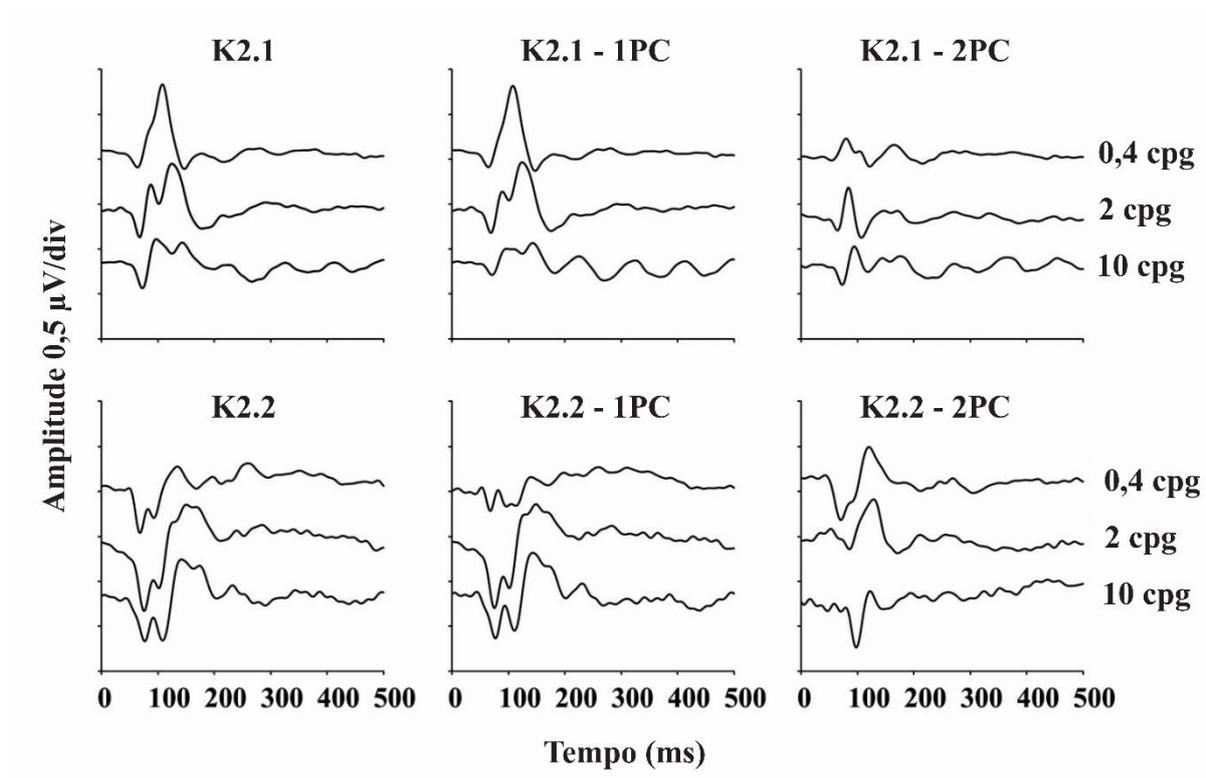


Figura 15. Formas de onda médias dos VECPs obtidas de 9 indivíduos em três frequências espaciais e 99% de contraste. Coluna esquerda: primeiro e segundo *slices* do *kernel* de segunda ordem (K2.1 e K2.2, respectivamente). Coluna central: primeiro componente principal das formas de onda extraídas de K2.1 e K2.2. Coluna direita: segundo componente principal das formas de onda extraídas de K2.1 e K2.2.

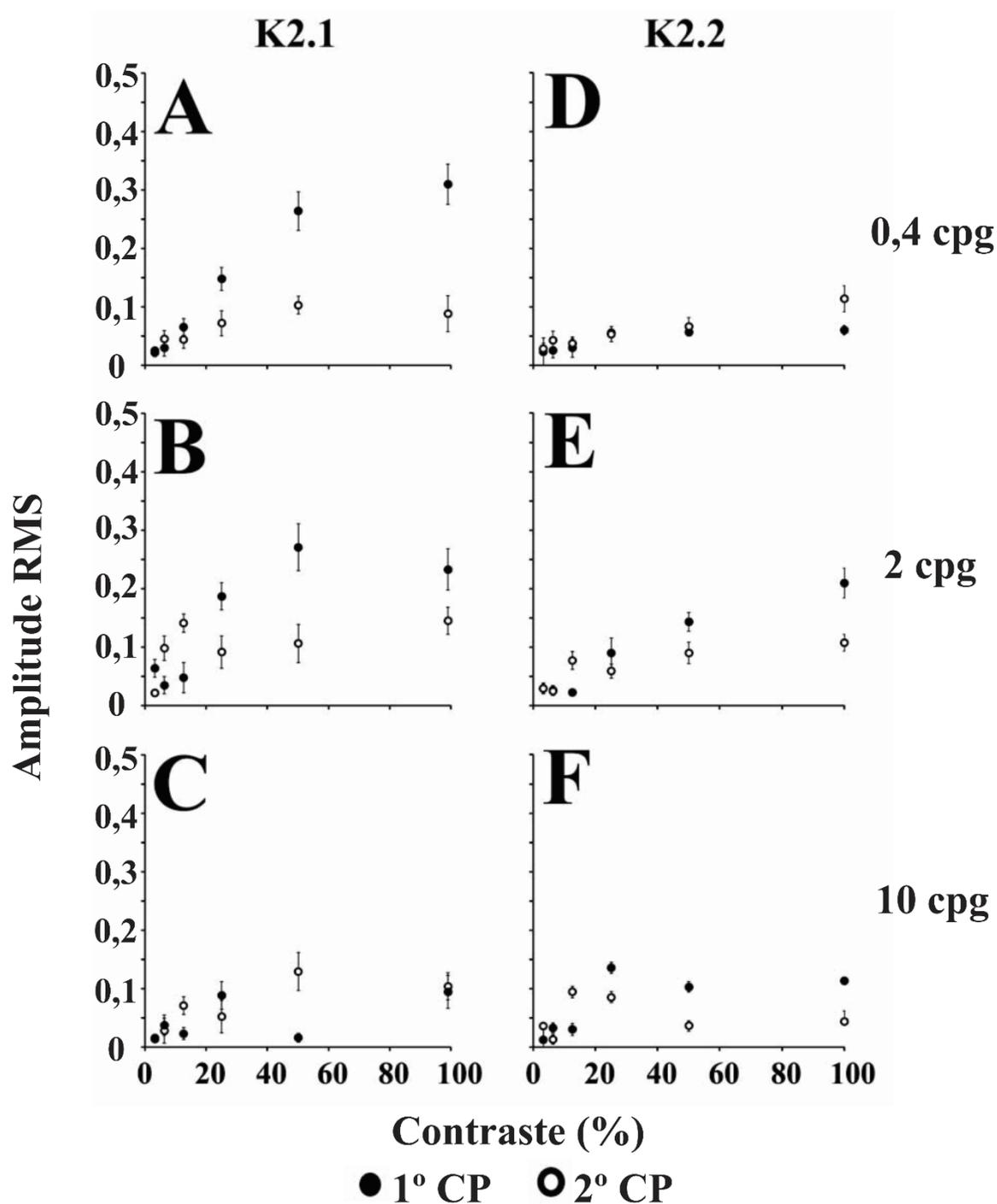


Figura 16. Funções de resposta ao contraste para o primeiro (círculos preenchidos) e o segundo (círculos vazios) componentes principais em três frequências espaciais (0,4 cpg, 2 cpg e 10 cpg) em K2.1 (A-C) e em K2.2 (D-F). Barras de erro representam o erro padrão.

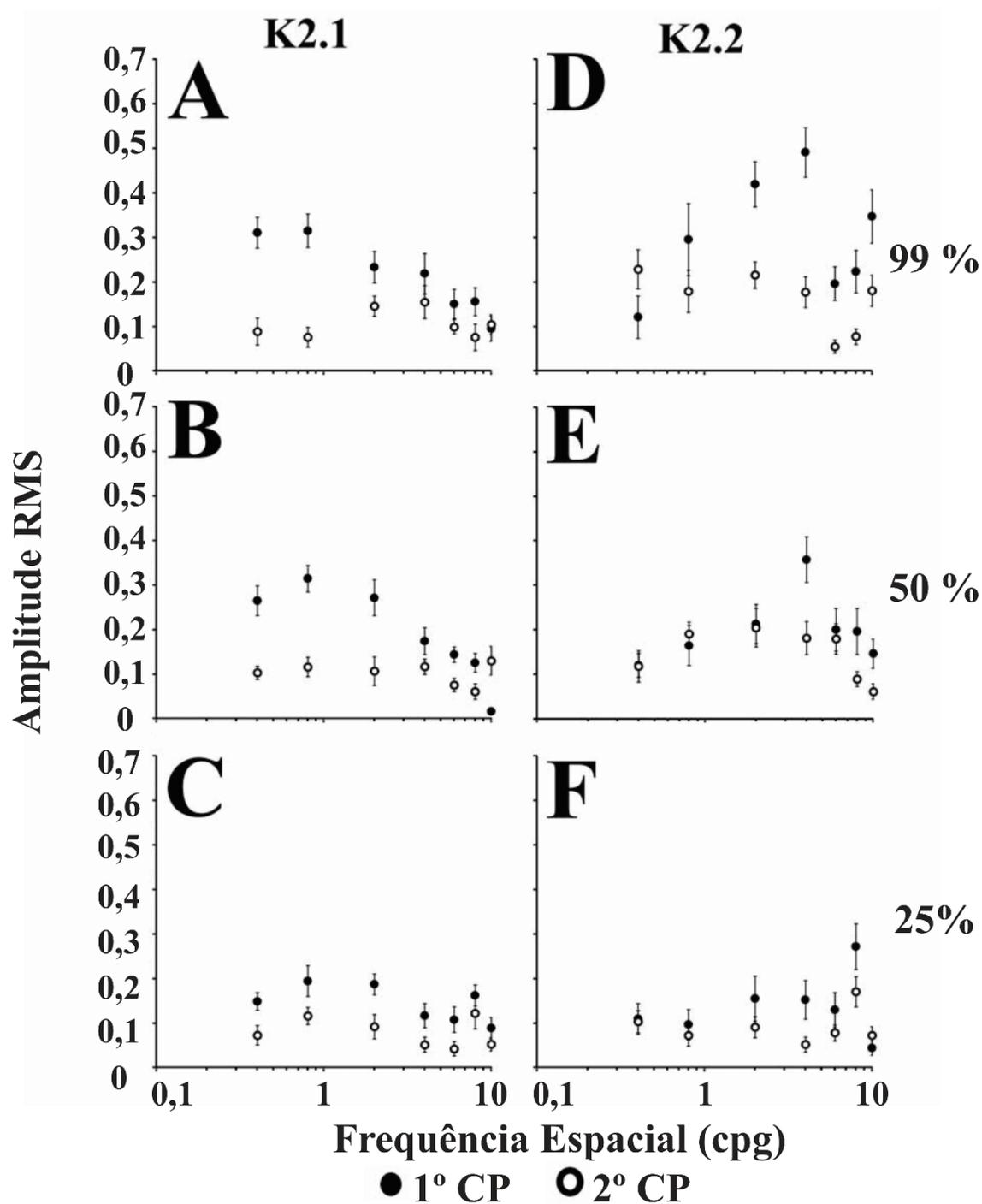


Figura 17. Funções de resposta à frequência espacial para o primeiro e o segundo componentes principais em três níveis de contraste (99%, 50% e 25%) em K2.1 (A-C), e em K2.2 (D-F). Barras de erro representam o erro padrão.

5.2 EXPERIMENTO #2

5.2.1 Resultados para sujeitos tricromatas normais

A Figura 18 traz a matriz de formas de onda de K2.1 e K2.2 em três combinações de razão de luminância cromática (0,2, 0,5 e 0,8) e na condição acromática para um sujeito representativo da amostra. Considerando as formas de onda em K2.1 geradas por todas as condições de estímulo, observamos que 50,3% das formas de onda se mostraram confiáveis, pois apresentaram SNR superior a 1,359 (formas de onda confiáveis em preto, não confiáveis em vermelho). A taxa de formas de onda confiáveis atingiu um pico na razão de luminância cromática de 0,2 (60,8% das formas de onda) e um mínimo na razão cromática de luminância de 0,5 (36,5% das formas de onda). Quanto às formas de onda em K2.2 registradas para todas as condições de estímulo, verificou-se que 30,4% das formas de onda apresentavam valor SNR acima de 1,359. A melhor taxa de confiabilidade em K2.2 foi encontrada na condição de razão de luminância cromática de 0,2 (41,4% das formas de onda) e a pior taxa de confiabilidade foi encontrada na condição de contraste de luminância (23,4% das formas de onda).

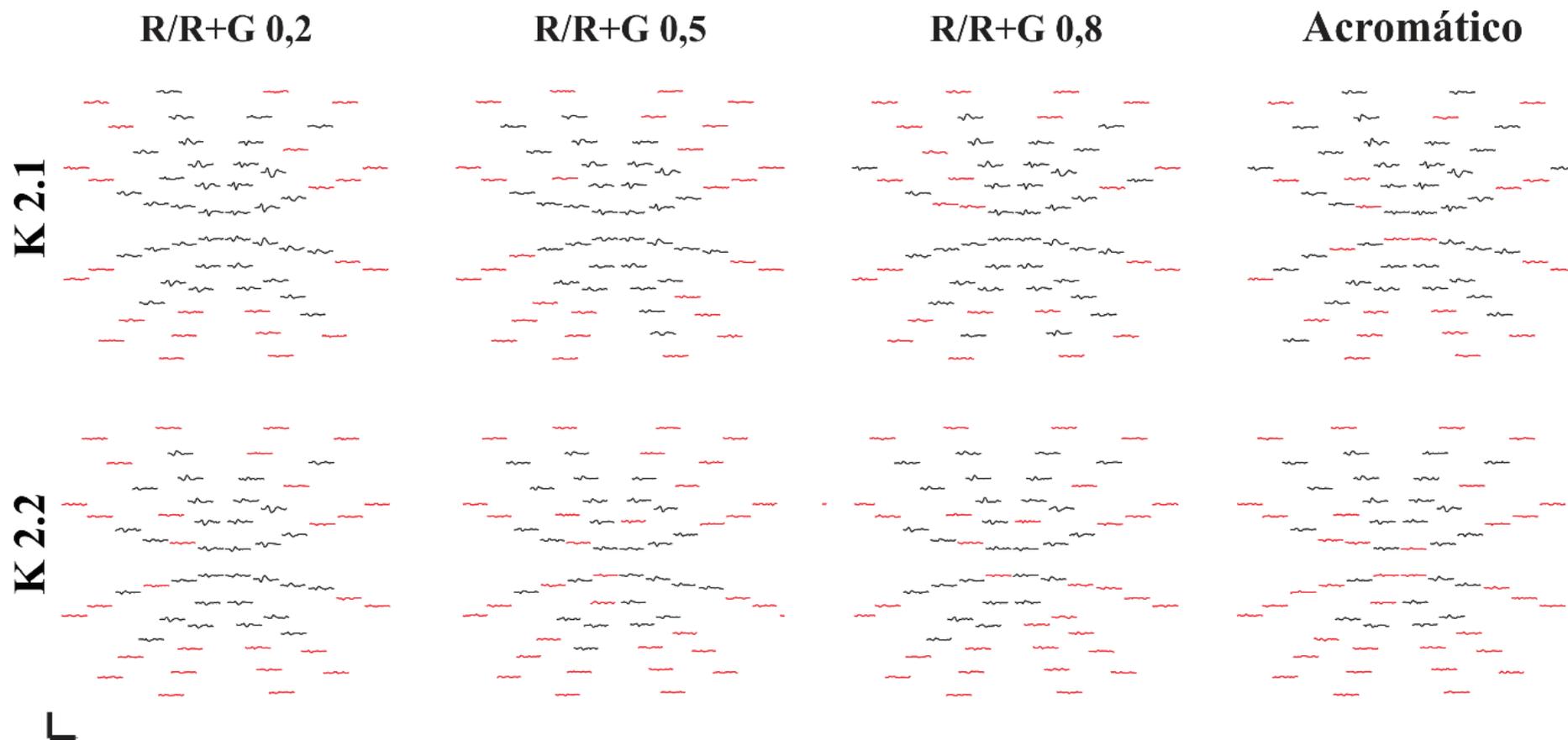


Figura 18. Matriz dos registros (formas de onda) obtidos para um sujeito em três razões de luminância vermelho-verde e na condição acromática, no primeiro e segundo *slices* do *kernel* de segunda ordem.

A Figura 19 mostra a taxa de confiabilidade média para os diferentes anéis concêntricos (de R1 a R6) em função da razão de luminância cromática e na condição de contraste de luminância para as formas de onda em K2.1. As funções apresentaram disposição em forma de V em todos os anéis, com a taxa de confiabilidade mínima ocorrendo sempre na condição equiluminante (0,5) e com o número de formas de onda confiáveis aumentando à medida em que as razões de luminância cromática tinham o contraste aumentado (0,2 ou 0,8). Foram ajustadas funções lineares para cada componente da função V e foi possível observar que a inclinação da função aumentou de R1 para R4 e diminuiu até R6. Este achado é um indicativo de que os mecanismos de luminância e os mecanismos cromáticos se somam para gerar respostas, porque nos anéis R1-R4 a condição equiluminante manteve altas taxas, enquanto a inclinação da razão de confiabilidade aumentou nas mesmas áreas. O número de mfVEPs confiáveis gerados pelo estímulo de contraste de luminância mostrou uma alta dependência da excentricidade do campo visual onde foram provocados. Em R1 e R2 (anéis mais internos), observa-se que a taxa de confiabilidade para o estímulo de contraste de luminância foi menor do que para a condição equiluminante (0,5). À medida em que a excentricidade do campo visual se tornou mais periférica, a partir de R3, a taxa de confiabilidade se tornou mais próxima e se sobrepôs à taxa de confiabilidade encontrada para a condição equiluminante. Em R4, R5 e R6, a taxa de formas de onda confiáveis provocadas pelo estímulo de contraste de luminância foi próxima da taxa de confiabilidade máxima das condições de contraste de luminância cromático.

A Figura 20 mostra a taxa de confiabilidade média para os diferentes anéis concêntricos (R1 a R6) em função da razão de luminância cromática e na condição de contraste de luminância para as formas de onda em K2.2. De R1 a R3, houve uma maior taxa de confiabilidade nas razões de luminância cromática em 0,2 e 0,3 do que nas outras, que apresentaram respostas semelhantes. Já em R4, R5 e R6, novamente as funções apresentaram

disposição em forma de V, com taxa de confiabilidade mínima na razão equiluminante (0,5) e máxima na razão de maior contraste cromático. Também foram medidas as inclinações da taxa de variabilidade em cada componente das funções V (Tabela 2). Observou-se que a inclinação aumentou de R1 para R3-R4 e diminuiu até R6. Havia uma assimetria nas inclinações medidas para o componente. As inclinações do componente com dados das razões de 0,2-0,5 apresentaram valores mais elevados do que as inclinações do componente com dados das razões de 0,5-0,8. A taxa de confiabilidade para os mfVEPs acromáticos foi menor do que para os mfVEPs de luminância cromática de R1 a R3, tornou-se mais próxima em R4, e se sobrepôs e se aproximou da taxa máxima observada para mfVEPs de luminância cromática em R5 e R6.

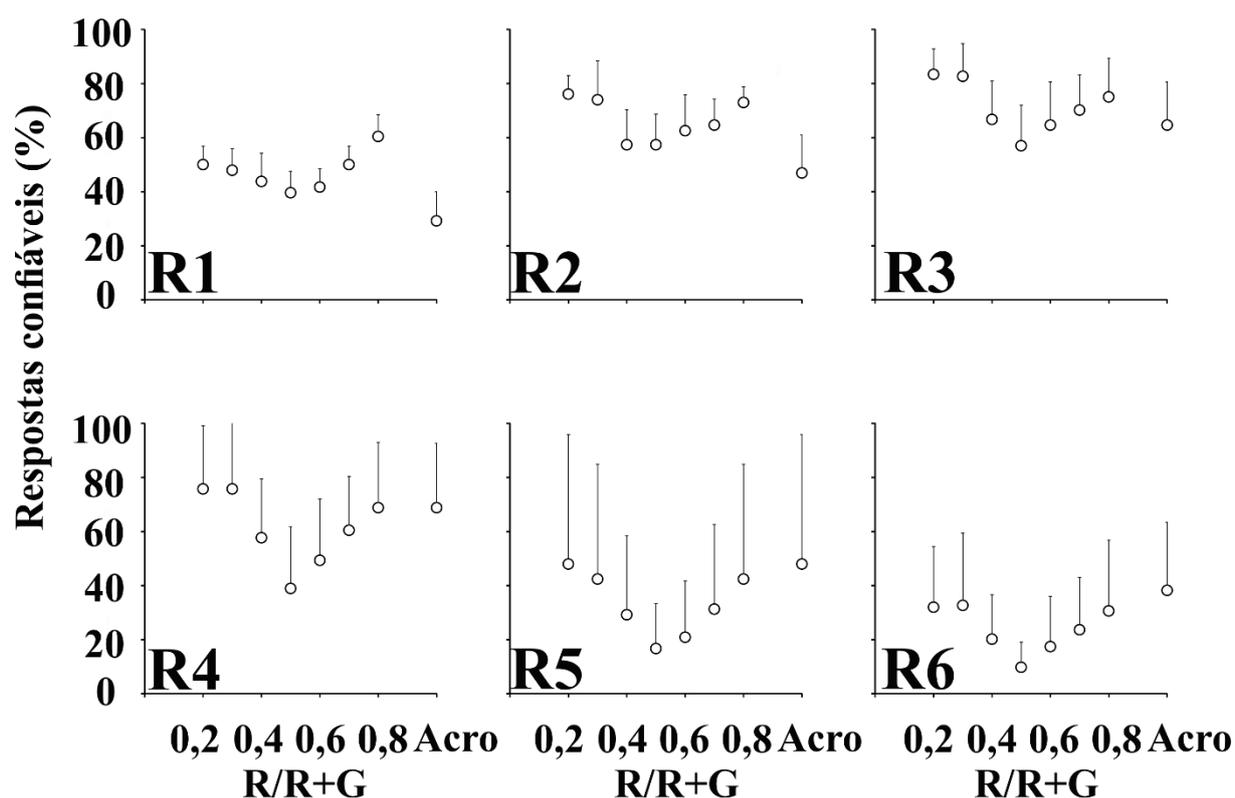


Figura 19. Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos tricromatas em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.1. As barras representam o desvio padrão.

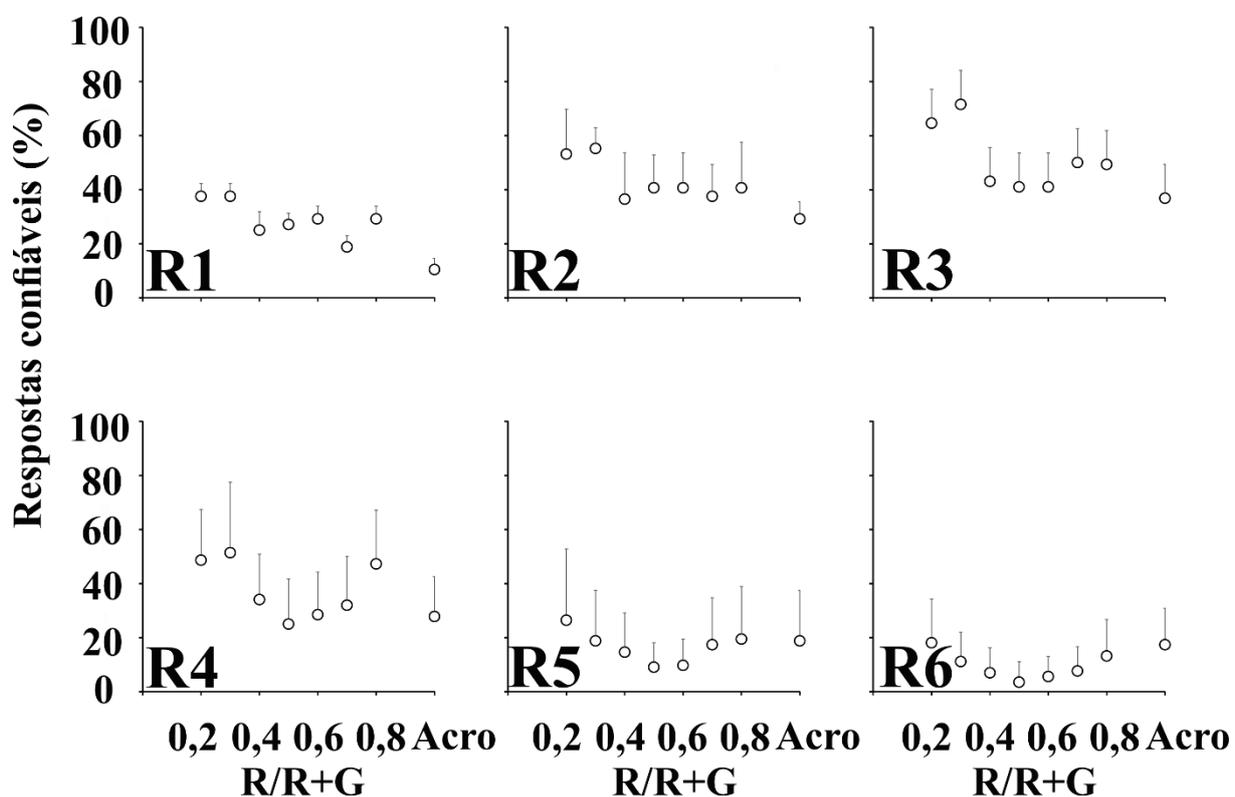


Figura 20. Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos tricromatas em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.2. As barras representam o desvio padrão.

Tabela 2. Inclinação das funções lineares que descrevem o ganho na taxa de confiabilidade para o estímulo de contraste de luminância cromática e para a taxa de confiabilidade encontrada para a condição equiluminante.

K2.1			
Inclinação			
Anéis do campo visual	0,2-0,5	0,5-0,8	Confiabilidade para razão equiluminante (%)
R1	35,4	70,8	39,6
R2	72,9	49	57,3
R3	95,1	59,7	56,9
R4	128,5	100,7	38,9
R5	106,9	87,5	16,7
R6	79,2	68,8	9,7
K2.2			
Inclinação			
Anéis do campo visual	0,2-0,5	0,5-0,8	Confiabilidade para razão equiluminante (%)
R1	43,8	4,2	27,1
R2	56,3	3,1	40,6
R3	99,3	34	41
R4	88,2	70,1	25
R5	56,3	38,9	9
R6	47,9	31,3	3,5

As taxas de confiabilidade da razão cromática equiluminante e da condição acromática em todos os anéis, nos dois *slices*, foram comparadas entre si e o resultado é mostrado na Figura 21. Para os resultados obtidos em ambos os *slices*, nos anéis R1 e R6 foram encontradas a maior e a menor razões, respectivamente, demonstrando que no anel central houve maior número de respostas confiáveis para cor do que para luminância.

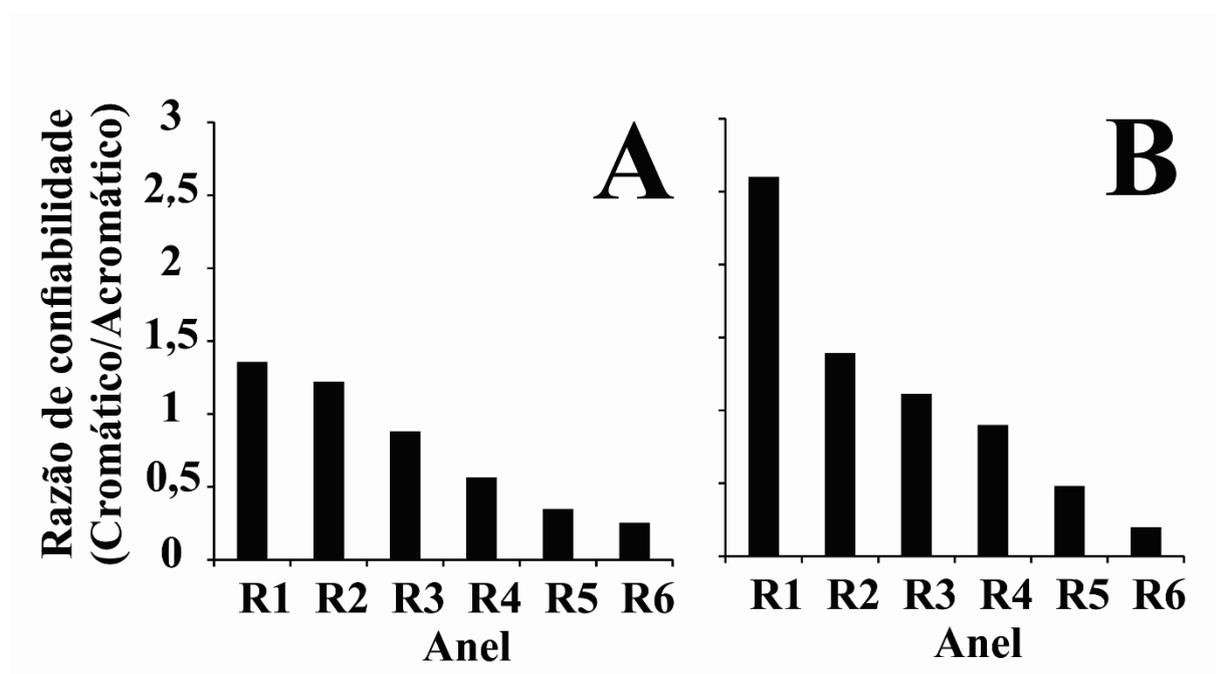


Figura 21. Razão entre as taxas de confiabilidade em (A) K2.1 e em (B) K2.2 das respostas corticais provocadas visuais geradas pela condição cromática equiluminante (razão 0,5) e a condição acromática. Nos anéis ou áreas centrais (R1 e R2) houve maior número de respostas para cor que para luminância. Esta razão tendeu a diminuir com o avanço das excentricidades.

5.2.2 Resultados para os sujeitos discromatópicos

A Figura 22 mostra a taxa de confiabilidade para as formas de onda em K2.1 de um deutan e um protan em comparação com as taxas médias de tricromatas normais (mesmos dados mostrados na Figura 19, sem barras de erro). Em todos os anéis, o sujeito protan mostrou uma maior taxa de confiabilidade nas razões onde a cor verde era mais brilhante, com o mínimo encontrado nas razões de luminância cromática 0,6 e 0,7. A função da taxa de confiabilidade do sujeito deutan mostrou comportamento contrário à função obtida para o sujeito protan em todos os anéis. As taxas mais altas de confiabilidade para o deutan ocorreram nas condições de estímulo com cor vermelha mais brilhante e a taxa mínima foi encontrada nas razões 0,3 e 0,4. A Figura 23 tem características semelhantes às da Figura 22, mas com dados das formas de onda registrados em K2.2.

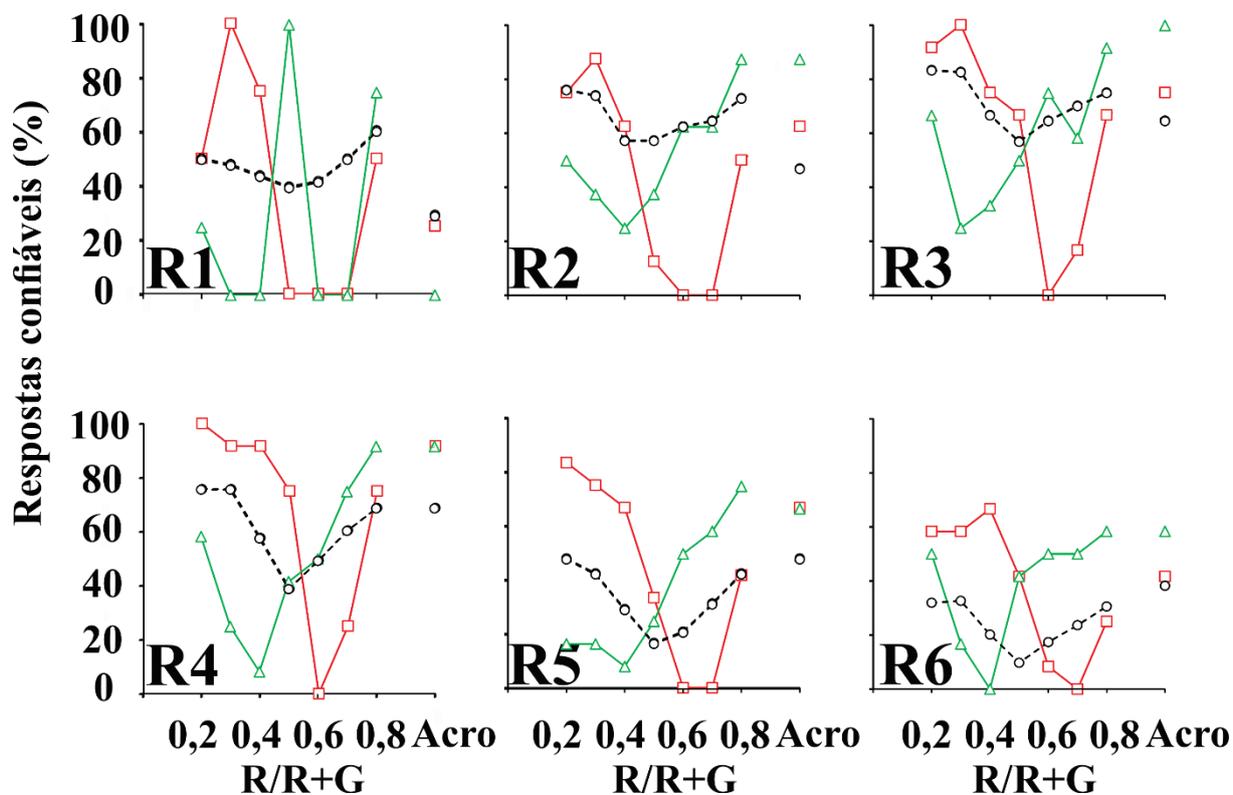


Figura 22. Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visualmente nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos discromatópicos em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.1. Os quadrados vermelhos representam as respostas do sujeito protan, os triângulos verdes representam as respostas do sujeito deutan e os círculos pretos representam as respostas médias dos sujeitos tricromatas.

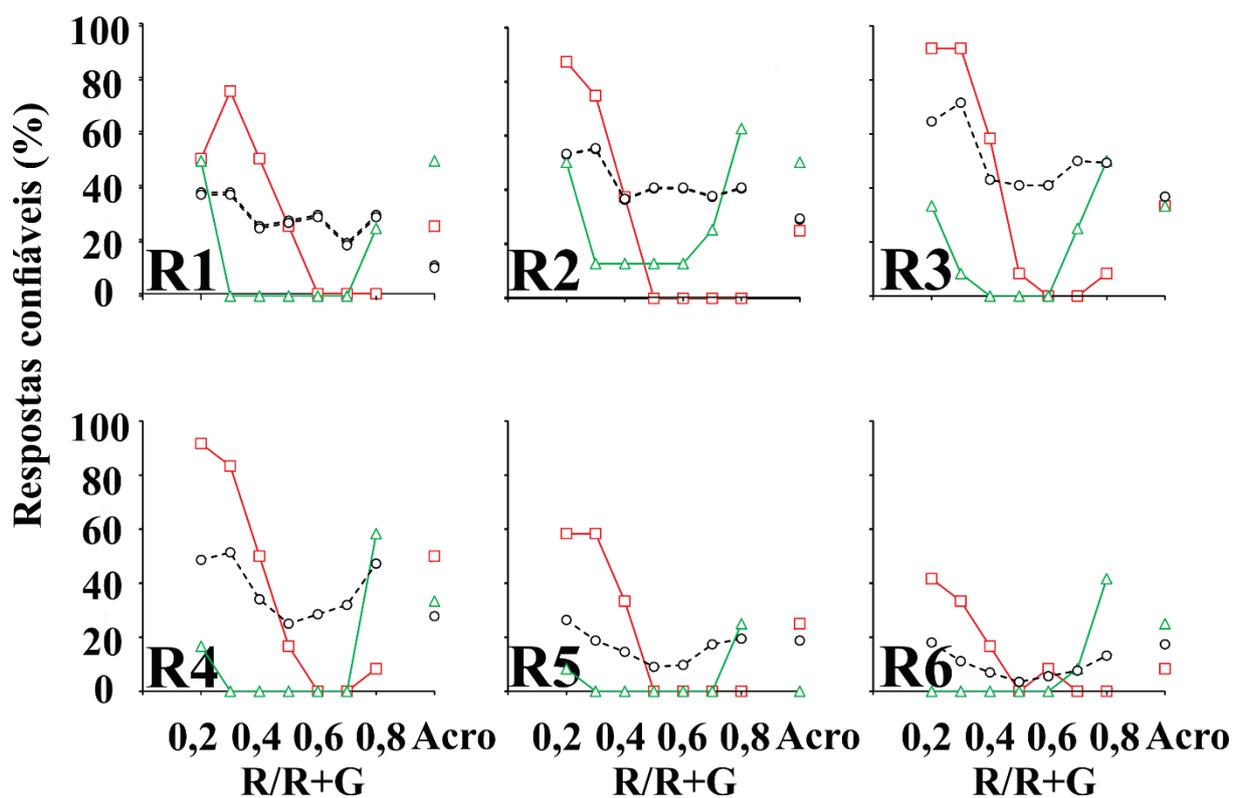


Figura 23. Taxa de confiabilidade das respostas corticais provocadas visuais nas diferentes áreas ou anéis de mesma excentricidade obtidas para os sujeitos discromatópicos em função da razão de luminância cromática vermelho-verde e da razão acromática para o K2.2. Os quadrados vermelhos representam as respostas do sujeito protan, os triângulos verdes representam as respostas do sujeito deutan e o círculos pretos representam as respostas médias dos sujeitos tricromatas.

6. DISCUSSÃO

Esta tese investigou como as vias paralelas contribuem para as respostas corticais visuais pseudoaleatórias através de duas metodologias. Na primeira se usou estímulos únicos para extrair respostas corticais do campo visual central e se aplicou a análise de componentes principais para segregar diferentes mecanismos envolvidos no processamento ao contraste espacial de luminância, enquanto na segunda foram usados estímulos multifocais para avaliar como os mecanismos de cor e de luminância contribuem para a resposta cortical em diferentes excentricidades do campo visual.

Considerando as variabilidades intra e intersujeitos na polaridade e nas formas de onda obtidas tanto para VECP quanto para mfVEP, as médias simples das respostas podem não representar de modo significativo a atividade cortical (ZHANG et al., 2010). Dessa forma, faz-se necessário usar outras medidas para a demonstração da atividade regular que se está estudando. Neste trabalho, então, foi utilizada a análise de componentes principais para caracterizar as respostas encontradas no experimento #1 e a taxa de respostas confiáveis para caracterizar os dados obtidos no experimento #2. Ambos os métodos aplicados mostraram resultados possíveis de serem inferidos à ativação das vias paralelas visuais P e M.

6.1 ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS E VECP PSEUDOALEATÓRIO

Esta tese usou dados oriundos de Araújo (2013) e aplicou a análise de componentes principais sobre as formas de onda do VECP pseudoaleatório como um filtro para separar diferentes padrões de variação de amplitude em função do tempo. Esta análise foi anteriormente aplicada em potenciais corticais provocados visuais para diferentes objetivos (STRASBURGER et al., 1993; STRASBURGER et al., 1996; ZHANG et al., 2004). Foi observado que as formas de onda de K2.1 foram geradas predominantemente por pelo menos dois

mecanismos de diferente seletividade para contraste e frequência espacial, enquanto as formas de onda de K2.2 foram resultantes da atividade relacionada de dois mecanismos de respostas com propriedades similares (Figura 15, Figura 16 e Figura 17). O primeiro componente principal extraído de K2.1 foi dominado por um componente positivo, com características da atividade da via M: alto ganho de contraste em baixa frequência espacial (Figura 15) e maior sensibilidade à baixa frequência espacial (Figura 16). O segundo componente principal de K2.1 e os dois componentes principais de K2.2 foram dominados por um componente negativo e a análise dos dados leva à associação destes mecanismos com a atividade da via P, já que eles apresentaram crescimento linear de amplitude em função do contraste e sintonia passa-banda no domínio das frequências espaciais. Outros estudos também mostraram a associação entre componentes negativos e a atividade da via P (GOMES et al., 2006; KLITORNER et al., 1997; ELLEMBERG et al., 2001; SUTTLE & HARDING, 1999).

Nackayama e Mackeben (1982) foram os primeiros a associar o formato da função de amplitude do VECP x contraste com a possível ativação preferencial das vias paralelas M e P de primatas. Posteriormente Valberg & Rudvin (1997), Rudvin et al. (2000), Zemon & Gordon (2006) e Souza et al. (2007) também encontraram que com a manipulação de diferentes características de estímulos periódicos levando-os a favorecer a ativação de uma via paralela ou outra, também se modificava a forma da função de resposta ao contraste que tomava características semelhantes às funções de respostas ao contraste obtidas a partir de células ganglionares M e P da retina de primatas (Kaplan & Shapley, 1986).

Com a introdução da eletrofisiologia pseudoaleatória os mesmos questionamentos foram investigados com a manipulação de características do estímulo, como o contraste e a frequência espacial, e adicionalmente com a extração de diferentes *kernels* (BASELER & SUTTER, 1997; KLITORNER et al., 1997). Baseler & Sutter (1997) mostraram a existência de componentes da resposta cortical do primeiro *slice* do *kernel* de

segunda ordem que tinham funções de resposta ao contraste que se assemelhavam às funções das células ganglionares M e P. Klistorner et al. (1997) mostraram que os primeiros dois *slices* do *kernel* de segunda ordem recebem contribuições de dois diferentes mecanismos sensíveis ao contraste. Eles mostraram que o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem aumentava de amplitude em função do contraste de forma linear nos baixos e médios contrastes, mas apresentava saturação da resposta em altos contrastes, de forma semelhante à atividade das células da via M, enquanto as respostas do segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem apresentavam aumento aproximadamente linear da resposta ao longo de todo o domínio dos contrastes.

No experimento 1 desta tese, os resultados foram coerentes com os achados de Baseler e Sutter (1997) de que o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem apresenta a contribuição de dois mecanismos com diferentes propriedades no processamento da informação de contraste e que poderiam ser inferidos à ativação das vias M (primeiro componente principal) e P (segundo componente principal) e de Klistorner et al. (1997) de que o segundo *slice* do *kernel* de segunda ordem é dominado por um único mecanismo de detecção do contraste, apresentando linearidade na resposta em função do contraste.

6.2 CONTRIBUIÇÃO DE MECANISMOS CROMÁTICOS E ACROMÁTICOS PARA O POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO MULTIFOCAL

Além de mostrar que o primeiro *slice* do *kernel* de segunda ordem recebia contribuição de dois diferentes mecanismos de detecção de contraste (vias M + P), o trabalho de Baseler e Sutter (1997) mostrou que esses mecanismos se mostravam dominantes em diferentes regiões do campo visual. Eles observaram que no centro havia maior participação do mecanismo inferido à ativação da via P e que com o aumento da excentricidade do estímulo

havia diminuição na contribuição do mecanismo da via P e aumento proporcional da contribuição da ativação do mecanismo inferido à via M.

Nesta tese se buscou encontrar a mesma participação das vias M e P na resposta cortical de diferentes regiões do campo visual, mas para isso foi utilizado um protocolo de estímulos vermelho-verde em várias razões de contraste de luminância cromático, gerando condições em que uma cor era apresentada com mais brilho do que a outra, em diferentes magnitudes, e uma condição em que as cores tinham brilho igual. Além disso, considerou-se aqui que os mecanismos de detecção de luminância são dominados pela ativação da via M e o mecanismo de detecção de cor é dominado pela via P. Assim, pelo menos dois resultados eram esperados: (a) que nas condições com contraste de luminância cromático (brilho diferente) fosse encontrado um maior número de respostas confiáveis como consequência da ativação de ambas as vias de cor (P) e luminância (M), e (b) que na condição equiluminante (mesmo brilho), as respostas confiáveis representassem a ativação da via P.

Na presente tese o número de respostas confiáveis em cada excentricidade foi dividido pelo número total de respostas da mesma área e o resultado foi utilizado como um indicador da magnitude da ativação da resposta cortical. Foi observado que, tanto para o primeiro quanto para o segundo *slices* do *kernel* de segunda ordem, nas regiões mais centrais do campo visual o número de respostas confiáveis para as condições acromáticas não excedia grandemente o número de respostas confiáveis para a condição de equiluminância, indicando que nestas regiões havia significativa contribuição das vias cromáticas (provavelmente via P) para as respostas corticais. Além disso, verificou-se que a taxa de respostas confiáveis para estímulos com contraste unicamente de luminância foram menores que a taxa de respostas confiáveis para estímulos que variavam exclusivamente em cor (razão 0,5), sugerindo que a magnitude da resposta para os estímulos com mistura de contraste de cor e luminância é uma somatória da ativação dos dois mecanismos. Com o aumento da excentricidade, foi possível

observar que houve maior diferença na taxa de respostas confiáveis para estímulos equiluminantes (menos respostas confiáveis) e estímulos com contraste conjunto de cor e luminância (mais respostas confiáveis), indicando aumento da contribuição dos mecanismos sensíveis ao contraste de luminância (via M) para a resposta cortical. A taxa de respostas para o estímulo puramente acromático também aumenta com o aumento da excentricidade e se iguala às taxas de respostas de estímulos com contraste conjunto de cor e luminância, reforçando a ideia de maior contribuição dos mecanismos de detecção de luminância em detrimento da ativação do mecanismo de detecção de cor.

Apesar de uma variedade de estudos apontarem que os humanos perdem a maior parte da eficiência da discriminação de cor ao longo do campo visual (MULLEN & KINGDOM, 1996; LENNIE et al., 1991; SHAPLEY & PERRY, 1986), os presentes resultados (Figura 19, Figura 20, Figura 22 e Figura 23) mostram que mesmo nos anéis mais periféricos há um bom número de respostas confiáveis para as razões testadas. Uma explicação para esse aparente paradoxo pode estar nas distintas atividades pós-neuronais. Martin et al. (2001) mediram a especificidade de cor de células da via P (células PC) entre 20 e 50 graus em retina de macaco e verificaram que a modulação da sensibilidade vermelho-verde das células PC mais periféricas apresentavam semelhança com a atividade das células PC da fóvea. Assim, a sugestão dos autores é que o declínio psicofísico reconhecido na discriminação de cores na retina periférica não é resultado da conexão aleatória (hipótese *random wiring*, amplamente defendida por Calkins & Sterling 1999; Dacey, 2000; Dacey et al., 2000; Lennie et al., 1991; Mullen & Kingdom, 1996; Rodieck, 1991; Shapley & Perry, 1986), mas das conexões seletivas de cone, mantidas pela anisotropia dendrítica, que pode variar amplamente a razão de *inputs* de cones M e L às células PC, e pela atividade de mecanismos pós-retinais. Então, as células PC seriam a origem subcortical do canal vermelho-verde para a visão de cores (MARTIN et al., 2001). Estes resultados evidenciam que as células da via parvocelular proveniente da retina

humana tem um comportamento similar, provavelmente restando às áreas visuais do córtex o processamento e a modulação das respostas elétricas adquiridas pelos protocolos padronizados de eletrofisiologia.

Os resultados obtidos para os sujeitos discromatópicos também demonstram a sensibilidade da retina periférica para a cromaticidade, visto que a variação nas razões de luminância vermelho-verde influenciou fortemente a taxa de respostas confiáveis de acordo com a capacidade de percepção de cada sujeito: o protan apresentou maior taxa de confiabilidade para as estimulações com verde mais brilhante e o deutan apresentou melhor taxa de confiabilidade para as estimulações onde o vermelho brilhava mais. Resultados semelhantes podem ser encontrados em registros eletrorretinográficos (Kremers et al., 2010).

7. CONCLUSÃO

A manipulação dos estímulos a partir da utilização de diferentes razões de contraste de luminância e de diferentes frequências espaciais no experimento #1 e de várias razões de contraste de luminância cromático, comparados a uma condição acromática, ao longo do campo visual no experimento #2, gerou respostas corticais distintas para as condições apresentadas. Os resultados encontrados reforçam as sugestões da literatura de que as vias magno e parvocelular mantêm uma atividade característica (determinada pela especificidade de suas células: as da via M tem alta sensibilidade ao contraste de luminância e às frequências espaciais baixas e intermediárias e as da via P são mais responsivas ao contraste de luminância cromático e às frequências espaciais intermediárias e altas) e segregada até o córtex visual primário. Além disso, a utilização da análise de componentes principais e da taxa de confiabilidade das respostas permitiu que os dados individuais fossem trabalhados de maneira conjunta para estabelecer dados médios e representativos das características das vias estudadas, com menor interferência de ruídos.

Tais achados demonstram que tanto o VECF quanto o mfVEP são métodos eletrofisiológicos de avaliação da função visual sensíveis à atividade diferenciada das vias paralelas de resposta magno e parvocelular.

8 REFERÊNCIAS

ABRAMS, A.B., HILLIS, J.M., BRAINARD, D.H. The relation between color discrimination and color constancy: when is optimal adaptation task dependent? **Neural Computation**. v. 19, n. 10. p. 2610–2637, 2007.

ARAÚJO, C.S., SOUZA, G.S., GOMES, B.D., SILVEIRA, L.C.L. Visual evoked cortical potential (VECP) elicited by sinusoidal gratings controlled by pseudo-random stimulation. **Plos One**. v. 8(8): e70207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070207>.

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

BASELER, H.A. et al. The topography of visual evoked response properties across the visual field. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 90, 65-81, 1994.

BELLIVEAU, J.W. et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science**. v. 254(5032), p. 716, 1991.

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

BRIGELL, M. et al. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. **Documenta Ophthalmologica**. v. 107, p.185-193, 2003.

BURKHALTER, A. 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.

CALKINS, D. J. & STERLING, P. Evidence that circuits for spatial and color vision segregate at the first retinal synapse. **Neuron**. v. 24, p. 313-321, 1999.

CALLAWAY, E.M. 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.

CELESIA, G.G. Anatomy and physiology of the visual pathways and cortex. In: CELESIA, G.G, ed. **Disorders of visual processing, handbook of clinical neurophysiology**. vol. 5. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 143–166.

CELESIA, G.G & BRIGELL, M.G. Cortical blindness and visual processing. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**. v.49, p. 133-141, 1999.

CELESIA, G.G. & DEMARCO JR, P.J. Anatomy and physiology of the visual system. **Journal of Clinical Neurophysiology**. v. 11, p. 482-492, 1994.

CHATTERJEE, S. & CALLAWAY, E.M. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. **Nature**. v. 426, p. 668-671, 2003.

CHEN, C.S., ODEL, J.G., MILLER, J.S. et al. Multifocal visual evoked potentials and multifocal electroretinograms in papillorenal syndrome. **Archives of Ophthalmology**. v. 120(6), p. 870-871, 2002.

CONWAY, B.R. Color signals through dorsal and ventral visual pathways. **Visual Neuroscience**. v. 31, p. 197-209, 2014.

CONWAY, B.R. Color vision, cones, and color-coding in the cortex. **The Neuroscientist**. v. 15, n. 3, p. 274-290, 2009.

CONWAY, B.R. Color vision: mice see hue too. **Current Biology**. v. 17, n. 12, p.457–460, 2007.

CONWAY, B.R., HUBEL, D.H., LIVINGSTONE, M.S. Color contrast in macaque V1. **Cerebral Cortex**. v. 12, n. 9, p. 915–925, 2002.

CONWAY, B.R., LIVINGSTONE, M. Reverse correlation methods. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. **Principles and practice of clinical electrophysiology**. 2nd ed. Boston: MIT Press: 2006a, p. 461-71.

_____ Spatial and temporal properties of cone signals in alert macaque primary visual cortex. **Journal of Neuroscience**. v. 26, n. 42, p. 10826–10846, 2006b.

CONWAY, B.R., TSAO, D.Y. Color architecture in alert macaque cortex revealed by FMRI. **Cerebral Cortex**. v. 16, n. 11, p. 1604–1613, 2006.

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

DACEY, D.M. Primate retina: cell types, circuits and color opponency. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 18, p. 737-763, 1999.

DACEY, D.M. & LEE, B.B. The ‘blue-on’ opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. **Nature**. v. 367, p. 731–735, 1994.

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

DANILOVA, M.V. & MOLLON, J.D. The comparison of spatially separated colours. *Vision Research*. v. 46, n. 6–7, p. 823–836, 2006.

DE VALOIS, R.L. et al. Response of single cells in monkey lateral geniculate nucleus to monochromatic light. **Science**. v. 127, p. 238–239, 1958.

DEYOE, E.A. et al. Multiple processing streams in occipitotemporal visual cortex. **Nature**. v. 371, n. 6493, p. 151–154. [erratum appears in *Nature* 1994 Oct 27;371(6500):812], 1994.

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

DICARLO, J.J., ZOCCOLAN, D., RUST, N.C. How does the brain solve visual object recognition? **Neuron**. v. 73, p. 415–434, 2012.

ELLEMBERG, D. et al. Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. **Spatial Vision**. v. 15, n. 1, p. 99-111, 2001.

ENGEL, S., ZHANG, X., WANDELL, B. Colour tuning in human visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging. **Nature**. v. 388, n. 6637, p. 68–71, 1997.

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. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 207-234.

FELLEMAN, D.J., XIAO, Y., MCCLENDON, E. Modular organization of occipito-temporal pathways: cortical connections between visual area 4 and visual area 2 and posterior inferotemporal ventral area in macaque monkeys. **The Journal of Neuroscience**. v. 17, n. 9, p. 3185–3200, 1997.

FERRERA, V.P., NEALEY, T.A., MAUNSELL, J.H.R. Mixed parvocellular and magnocellular geniculate signals in visual area V4. **Nature**. v. 358, p. 756–758, 1992.

FERRERA, V.P., NEALEY, T.A., MAUNSELL, J.H.R. Responses in macaque visual area V4 following inactivation of the parvocellular and magnocellular LGN pathways. **The Journal of Neuroscience**. v. 14, p. 2080–2088, 1994.

FIELD, G.D. et al. Spatial properties and functional organization of small bistratified ganglion cells in primate retina. **The Journal of Neuroscience**. v. 27, n. 48, p. 13261–13272, 2007.

FITZPATRICK, D. The functional organization of local circuits in visual cortex: insights from the study of tree shrew striate cortex. **Cerebral Cortex**. v. 6, 329-341, 1996.

FORTUNE, B. et al. Repeatability of normal multifocal VEP: implications for detecting progression. **Journal of Glaucoma**. v. 15(2), p. 131-141, 2006.

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

GEGENFURTNER, K.R., KIPER, D.C. Color vision. **Annual Review of Neuroscience**. v. 26, p. 181–206, 2003.

GOMES, B.D. 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, n. 4, p. 63-85, 2006.

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

GOURAS, P. & KRUGER, J. Responses of cells in foveal visual cortex of the monkey to pure color contrast. **Journal of Neurophysiology**. v. 42, n. 3, p. 850-860, 1979.

GRAHAM, S.L. & KLISTORNER, A. The diagnostic significance of the multifocal pattern visual evoked potential in glaucoma. **Current Opinion in Ophthalmology**. v. 10(2), p. 140-146, 1999.

GRAHAM, S.L. et al. Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli. **Survey of Ophthalmology**. v. 43 (Suppl 1) p. 199-209, 1999.

GREENSTEIN, V.C., EGGERS, H.M., HOOD, D.C. Multifocal visual evoked potential and automated perimetry abnormalities in strabismic amblyopes. **Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus**. v. 12(1), p. 11-17, 2008.

GRIPPO, T.M., EZON, I., KANADANI, FN. et al. The effects of optic disc drusen on the latency of the pattern-reversal checkerboard and multifocal visual evoked potentials. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 50(9), p. 4199-4204, 2009.

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

HOFFMANN, M.B., STRAUBE, S., BACH, M. Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. **Journal of Vision**. v. 3(6), p. 432-439, 2003.

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. 207-234.

HOLOPIGIAN, K. et al. Multifocal visual evoked potentials to cone specific stimuli in patients with retinitis pigmentosa. **Vision Research**. v. 45, n. 25-26, p. 3244-3252, 2005.

HOOD, D.C. et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). **Documenta Ophthalmologica**. v. 116(1), p. 1-11, 2008.

HOOD, D.C. et al. The role of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) latency in understanding optic nerve and retinal diseases. **Transactions of the American Ophthalmology Society**. v. 104, p. 71-77, 2006.

HOOD, D.C. et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 45(2), p. 492-498, 2004.

HOOD, D.C. et al. Assessment of local retinal function in patients with retinitis pigmentosa using the multi-focal ERG technique. **Vision Research**. v. 38(1), p. 163-179, 1998.

HOOD, D.C. & GREENSTEIN, V.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. **Progress in Retinal and Eye Research**. v. 22(2), p. 201-251, 2003.

HOOD, D.C., ZHANG, X., WINN, B.J. Detecting glaucomatous damage with multifocal visual evoked potentials: how can a monocular test work? **Journal of Glaucoma**. v. 12(1), p. 3-15, 2003.

HOOD, D.C. & ZHANG, X. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. **Documenta Ophthalmologica**. v. 100(2-3), p. 115-137, 2000.

HORTON, J.C., DAGI, L.R., MCCRANE, E.P. et al. Arrangement of ocular dominance columns in human visual cortex. **Archives of Ophthalmology**. v. 108(7), p. 1025, 1990.

HUANG, H.J., YAMAZAKI, H., KAWABATA, H. et al. Multifocal electroretinogram in multiple evanescent white dot syndrome. **Documenta Ophthalmologica**. v. 92(4), p. 301-309, 1996-1997.

HUBEL, D.H., LIVINGSTONE, M.S. Color and contrast sensitivity in the lateral geniculate body and primary visual cortex of the macaque monkey. **Journal of Neuroscience**. v. 10, n. 7, p. 2223-2237, 1990.

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

HUDSPETH, A.J. et al., eds. The constructive nature of visual processing. **Principles of neural science**. McGraw-Hill, Health Professions Division, 2013, p. 556-576.

HURLBERT, A. & WOLF, K. Color contrast: a contributory mechanism to color constancy. **Progress in Brain Research**. v. 144, p. 147–160, 2004.

JAMES, A.C. The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 44(2), p. 879-890, 2003.

JAMES, A.C., RUSECKAITE, R., MADDESS, T. Effect of temporal sparseness and dichoptic presentation on multifocal visual evoked potentials. **Visual Neuroscience**. v. 22(1), p. 45-54, 2005.

JOHNSON, E.N., HAWKEN, M.J., SHAPLEY, R. The spatial transformation of color in the primary visual cortex of the macaque monkey. **Nature Neuroscience**. v. 4, n. 4, p. 409–416, 2001.

KAPLAN, E., LEE, B.B., SHAPLEY, R.M. New views of primate retinal function. **Progress in Retinal Research**. v. 9, p. 273-336, 1990.

KAPLAN, E., & SHAPLEY, R.M. X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. **The Journal of Physiology**. v. 330(1), p. 125-143, 1982.

KAPLAN, E., & SHAPLEY, R.M. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 83(8), p. 2755-2757, 1986.

KLISTORNER, A., CREWETHER, D.P., CREWETHER, S.G. Separate magnocellular and parvocellular contributions from temporal analysis of the multifocal VEP. **Vision Research**. v. 37, p. 2161-2169, 1997.

KLISTORNER, A.I., GRAHAM, S.L., MARTINS, A. Multifocal pattern electroretinogram does not demonstrate localised field defects in glaucoma. **Documenta Ophthalmologica**. v. 100(2-3), p. 155-165, 2000.

KLISTORNER, A.I. et al. Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 39(6), p. 937-950, 1998.

KOIDA, K. & KOMATSU, H. Effects of task demands on the responses of color-selective neurons in the inferior temporal cortex. **Nature Neuroscience**. v. 10, n. 1, p. 108–116, 2007.

KOMATSU, H, et al. Color selectivity of neurons in the inferior temporal cortex of the awake macaque monkey. **Journal of Neuroscience**. v. 12, n. 2, p. 408–424, 1992.

KRAVITZ, D.J. et al. A new neural framework for visuospatial processing. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 12, p. 217–230, 2011.

KRAVITZ, D.J. et al. The ventral visual pathway: An expanded neural framework for the processing of object quality. **Trends in Cognitive Sciences**. v. 17, p. 26–49, 2012.

KREMERS, J., RODRIGUES, A.R., SILVEIRA, L.C.L., FILHO, M.S. Flicker ERGs representing chromaticity and luminance signals. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. v. 51, p. 577-587, 2010.

KRETSCHMANN, U., GENDO, K., SEELIGER, M. Multifocal ERG recording by the VERIS technique and its clinical applications. **Developments in Ophthalmology**. v. 29, p. 8-14, 1997.

KURTENBACH, A., LANGROVA, H., ZRENNER, E. Multifocal oscillatory potentials in type 1 diabetes without retinopathy. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 41(10), p. 3234-3241, 2000.

LACHICA, E.A., BECK, P.D., CASAGRANDE, V.A. 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.

LE BIHAN, D., TURNER, R., ZEFFIRO, T.A. 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.

LENNIE, P., HAAKE, P.W. & WILLIAMS, D.R. In: LANDY, M.S. & MOVSHON, J.A. **Computational Models of Visual Processing**. MIT Press, Cambridge, MA, 1991, 71-82.

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

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

LIVINGSTONE, M. & HUBEL, D.H. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. **Science**. v. 240, p. 740-749, 1988.

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

MALPELI, J.G., SCHILLER, P.H., COLBY, C.L. 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.

MARTIN, P.R. et al. Chromatic sensitivity of ganglion cells in the peripheral primate retina. **Nature**. v. 410, p. 933-936, 2001.

MATSUMORA, T., KOIDA, K., KOMATSU, H. Relationship between color discrimination and neural responses in the inferior temporal cortex of the monkey. **Journal of Neurophysiology**. v. 100, n. 6, p. 3361-3374, 2008.

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

MISHKIN, M., UNGERLEIDER, L.G., MACKO, K.A. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. **Trends in Neuroscience**. v. 6, p. 414-417, 1983.

MULLEN, K.T. & KINGDOM, F.A.A. Losses in peripheral colour sensitivity predicted from "hit and miss" post-receptor cone connections. **Vision Research**. v. 36, p. 1995-2000, 1996).

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

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

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

ODOM, J.V. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). **Documenta Ophthalmologica**. v. 120 (1), p. 111-119, 2010.

ODOM, J.V. 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.

PERRY, V.H., 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.

REID RC, SHAPLEY RM. Space and time maps of cone photoreceptor signals in macaque lateral geniculate nucleus. **Journal of Neuroscience**. v. 22, n. 14, p 6158–6175, 2002.

REID, R.C., VICTOR, J.D., SHAPLEY, R.M. The use of m-sequences in the analysis of visual neurons: Linear receptive field properties. **Visual Neuroscience**. v. 14, n. 6, p. 1015-1027, 1997.

RODARTE, C., HOOD, D.C., YANG, E.B. et al. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. **British Journal of Ophthalmology**. v. 90, n. 9, p. 1132-1136, 2006.

RODIECK, R.W. In: VALBERG, A. & LEE, B.B. **From Pigments to Perception: Advances in Understanding Visual Processes**. Plenum, London, 1991, 83-93.

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

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

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

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

SEELIGER, M., KRETSCHMANN, U., APFELSTEDT-SYLLA, E. et al. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. **American Journal of Ophthalmology**. v. 125(2), p. 214-226, 1998.

SEIPLE, W., HOLOPIGIAN, K., CLEMENS, C. et al. The multifocal visual evoked potential: an objective measure of visual fields? **Vision Research**. v. 45(9), p. 1155-1163, 2005.

SEMELA, L., YANG, E.B., HEDGES, T.R. et al. Multifocal visual-evoked potential in unilateral compressive optic neuropathy. **British Journal of Ophthalmology**. v. 91(4), p. 445-448, 2007.

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

SHERMAN, S.M., Guillery, R.W.. Functional organization of thalamocortical relays. **Journal of Neurophysiology**. v. 76, n. 3, p. 1367–1395, 1996.

SHIPP, S. Corticopulvinar connections of areas V5, V4, and V3 in the macaque monkey: a dual model of retinal and cortical topographies. **Journal of Comparative Neurology**. v. 439, n. 4, p. 469–490, 2001.

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, L.C.L. et al. Morphology and physiology of primate M-and P-cells. **Progress in Brain Research**. v. 144, p. 21-46, 2004.

SINCICH, L.C. & HORTON, J.C. The circuitry of V1 and V2: integration of color, form, and motion. **Annual Review of Neuroscience**. v. 28, p. 303-326, 2005.

SINCICH, L.C. & HORTON, J.C. 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.

SINCICH, L.C. & HORTON, J.C. Divided by cytochrome oxidase: a map of the projections from V1 to V2 in macaques. **Science**.v. 295, n. 5560, p. 1734–1737, 2002.

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.

STRASBURGER, H., MURRAY, I.J, REMKY, A. Sustained and transient mechanisms in the steady-state visual evoked potential: onset presentation compared to pattern reversal. **Clinical Vision Science**. v. 8, p. 211-234, 1993.

STRASBURGER, H. et al. Objective measurement of contrast sensitivity and visual acuity with the steady-state visual evoked potential. **German Journal of Ophthalmology**. v. 5, n. 1, p. 42-52, 1996.

SUTTER, E.E. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. **Vision Research**. v. 41(10-11), p. 1241-1255, 2001.

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

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

THIENPRASIDDHI, P., GREENSTEIN, V.C., CHEN, C.S. Multifocal visual evoked potential responses in glaucoma patients with unilateral hemifield defects. **American Journal of Ophthalmology**. v. 136(1), p. 34-40, 2003.

THIENPRASIDDHI, P., GREENSTEIN, V.C., CHU, D.H. Detecting early functional damage in glaucoma suspect and ocular hypertensive patients with the multifocal VEP technique. **Journal of Glaucoma**. v. 15(4), p. 321-327, 2006.

TOBIMATSU, S. & CELESIA, G.G. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. **Clinical Neurophysiology**. v. 117, p. 1414-1433, 2006.

TOOTELL, R.B.H. et al. New images from human visual cortex. **Trends in Neuroscience**. v. 19, p. 481-489, 1996.

TYLER, C.W. & APKARIAN, P.A. Properties of localized pattern evoked potentials. Annual Review of the New York Academy of Sciences. v. 388, p. 662-670, 1982.

TYLER, C.W. & APKARIAN, P.A. Effects of contrast, orientation and binocularity in the pattern evoked potential. **Vision Research**. v. 25, p. 755-766, 1985.

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, L.H., ESTÉVEZ, O. Analytical Techniques. In: HECKENLIVELY, JR. & ARDEN, G.B., editors. **Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision**. 2. ed. Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology, 2006. p. 439-459.

VAN ESSEN, D.C., ANDERSON, C.H., FELLEMAN, D.J. Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. **Science**. v. 255, p. 419-423, 1992.

WANDELL, B.A. Cortex. In: _____ **Foundations of vision**. Sinauer Associates Inc, 1995, p. 5-55.

WANGSUPADILOK, B., GREENSTEIN, V.C., KANADANI, F.N. A method to detect progression of glaucoma using the multifocal visual evoked potential technique. **Documenta Ophthalmologica**. v. 118(2), p. 139-150, 2009.

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

WEBSTER, M.J., BACHEVALIER, J., UNGERLEIDER, L.G. Connections of inferior temporal areas TEO and TE with parietal and frontal cortex in macaque monkeys. **Cerebral Cortex**. v. 4, n. 5, p. 470–483, 1994.

WIESEL, T.N. & HUBEL, D.H. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. **Journal of Neurophysiology**. v. 29, p. 1115–1156, 1966.

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

WOLFF, B.E., BEARSE, M.A., SCHNECK, M.E., et al. Multifocal VEP (mfVEP) reveals abnormal neuronal delays in diabetes. **Documenta Ophthalmologica**. v. 121, p. 189-196, 2010.

WU, S. & SUTTER, E.E.. A topographic study of oscillatory potentials in man. **Visual Neuroscience**. v. 12(6), p. 1013-1025, 1995.

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

XIAO, Y., ZYCH, A., FELLEMAN, D.J. Segregation and convergence of functionally defined V2 thin stripe and interstripe compartment projections to area V4 of macaques. **Cerebral Cortex**. v. 9, n. 8, p. 792–804, 1999.

YABUTA, N.H. & CALLAWAY, E.M. 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.

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

YU, M., BROWN, B., EDWARDS, M.H. Investigation of multifocal visual evoked potential in anisometric and esotropic amblyopes. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**. v. 39(11), p. 2033-2040, 1998.

ZEKI, S. **A vision of the brain**. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993.

ZEKI, S. & SHIPP, S. Modular connections between areas V2 and V4 of macaque monkey visual cortex. **European Journal of Neuroscience**. v. 1, n. 5, p. 494–506, 1989.

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

ZHANG, X., et al. A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. **Documenta Ophthalmologica**. v. 104, n. 3, p. 287-302, 2002.

ZHANG, X., & HOOD, D.C. Increasing the sensitivity of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) technique: incorporating information from higher order kernels using a principal component analysis method. **Documenta Ophthalmologica**. v. 108, p. 211-222, 2004.

ZHANG, X., WANG, M., HOOD, D.C. Simultaneous recording of multifocal VEP responses to short-wavelength and achromatic stimuli. **Documenta Ophthalmologica**. v. 121, n. 2, p. 93-102, 2010.

APÊNDICE

Apêndice I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: ESTUDO DE MECANISMOS CROMÁTICOS E ACROMÁTICOS PARA O POTENCIAL CORTICAL PROVOCADO VISUAL (VECP) E MULTIFOCAL (MFVEP)

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

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

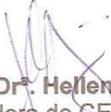
1. **Protocolo:** Nº 023/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA ESPACIAL NO KERNEL DE SEGUNDA ORDEM DE POTENCIAIS CORTICAIS VISUAIS PROVOCADOS GERADOS POR SEQUÊNCIAS BINÁRIAS M.
3. **Pesquisador Responsável:** Carolina dos Santos Araújo.
4. **Instituição / Unidade:** UFPA/NMT.
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. Dr. Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética