

Lucelia Serafim Inácio

**PROPOSIÇÃO DE MODELO NEURONAL PARA A
DESCRIÇÃO DA TOPOLOGIA DE REDE DA CENA VISUAL,
DA RÉTINA AO NÚCLEO GENICULADO LATERAL:
APLICADO À VIA PARVOCELULAR DE MACACOS DA
FAMÍLIA *CERCOPITHECOIDAE***

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Janaína Karine Andreazza

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Inácio, Lucelia Serafim

Proposição de modelo neuronal para a descrição da topologia de rede da cena visual, da retina ao núcleo

geniculado lateral : aplicado à via parvocelular de macacos da família *Cercopithecoidea* / Lucelia Serafim Inácio ; orientador, Leonel Teixeira Pinto ; coorientadora, Janaina Karine Andreatza. - Florianópolis, SC, 2014.

140 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

Inclui referências

1. Engenharia Química. 2. Modelo computacional. 3. Rede Neuronal. 4. Via Parvocelular. 5. Neurociência. I. Pinto, Leonel Teixeira. II. Andreatza, Janaina Karine. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. IV. Título.

**Proposição de Modelo Neuronal para a Descrição da Topologia
de Rede da Cena Visual, da Retina ao Núcleo Geniculado
Lateral: Aplicado à Via Parvocelular dos Macacos da Família
*Cercopithecoidea***

por

Lucelia Serafim Inácio

Dissertação julgada para obtenção do título de **Mestre em Engenharia Química**, área de concentração de **Desenvolvimento de Processos Químicos e Biotecnológicos** e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto
orientador

Prof. Dr.^a Janaína Karine Andreazza
coorientadora

Prof. Dr. Ricardo Antônio Francisco Machado
coordenador

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Bruno Augusto Mattar Carciofi

Prof. Dr. Marcelo Henrique Romano Tragtenberg

Prof. Dr. Ariovaldo Bolzan

Florianópolis, 12 de junho de 2015

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação representa um grande sonho para mim, e certamente eu não teria chegado aqui sem o apoio de pessoas especiais, algumas que já faziam parte da minha vida, e outras que tive a felicidade de conhecer ao longo desta jornada.

Ao professor Dr. Leonel Teixeira Pinto, pessoa pela qual tenho muita admiração, não somente por seu conhecimento, mas pelo belíssimo ser humano que é. Obrigada por sua amizade, seu incentivo e principalmente pela sua paciência comigo.

A Doutora Janaina Karine Andrezza, pelo seu apoio, por suas ideias e pela sua amizade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, aos seus professores e ao secretário Edevilson.

Aos amigos do Laboratório Neurolab, todos aqueles que fizeram ou fazem parte dele. Um agradecimento especial para os colegas do Neurolab que leram e fizeram contribuições para o texto final: Adriana Teixeira, Afrânio Carneiro Nunes Filho, Jorge Eduar Cardona Florez, Juliana Teixeira Quinaud, Marco Antonio Silveira de Souza, Thais Appelt Peres Bartiê e Thiago Pereira da Silva.

Ao meu esposo, Adan, por todo o seu amor, carinho e compreensão, que foram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À minha família, em especial a minha mãe, por ter me dado muito amor e me incentivado sempre e, principalmente, pelos exemplos de superação. Aos meus amados irmãos, cunhados e sobrinhos.

Aos professores Dr. Bruno Augusto Mattar Carciofi, Dr. Marcelo Henrique Tragtenberg e Dr. Ariovaldo Bolzan pelas contribuições para o enriquecimento do trabalho durante a participação na banca examinadora.

A todos os meus amigos, em especial ao Eduardo, Ana, Marcos e Vanessa, pelo carinho e apoio com que sempre me receberam.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o êxito deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Minha eterna gratidão a Deus.

RESUMO

Simulações computacionais podem ser utilizadas para estudar fenômenos que ocorrem em subsistemas cerebrais tais como o Sistema Visual. Neste trabalho, tratamos da simulação computacional para descrever a conexão entre os neurônios localizados na fóvea da retina, voltados ao reconhecimento de objetos. Para simular o comportamento fisiológico dos neurônios, foi desenvolvido um modelo de rede considerando a transmissão do sinal de uma cena visual recebida na retina até o NGL. Foram realizados diversos experimentos computacionais com diferentes parâmetros estruturais e dinâmicos de conexão entre os neurônios da via parvocelular, produzindo assim, diversos padrões de resposta celular.

Palavras-chave: Modelo computacional, Retina, Rede Neuronal, Primatas, Via Parvocelular, Neurociência.

ABSTRACT

Computer simulations can be used to study phenomena occurring in brain subsystems such as the Visual System. In this work, we used a computer simulation to describe the connection between neurons in the fovea, a region of retina, aimed at recognizing objects. To simulate the physiological behavior of neurons, a network model was developed considering the signal transmission of an incoming visual scene in the retina to the NGL. Several computational simulations were performed with different structural and dynamic parameters of connection between the neurons of the parvocellular pathway, producing so many cell response patterns.

Keywords: Computational model; Retina, Neuronal Network, Primates, Parvocellular Pathway, Neuroscience.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas envolvidas no fluxo da informação visual.....	31
Figura 2 - Camadas estruturais com que a retina está organizada.	32
Figura 3 - Regiões central e periférica da retina.	34
Figura 4 - O estímulo luminoso atravessa todas as camadas da retina e ao ser absorvido pelo epitélio pigmentar, é convertido pelos cones em estímulo elétrico.	35
Figura 5 – Fotorreceptores: (A) Bastonete (B) Cone.	37
Figura 6 - Conexões sinápticas realizadas no cone, denominadas <i>triad</i> . Há conexões laterais através de horizontais (azul) e conexões com células bipolares (em vermelho e verde).	38
Figura 7 - Os três tipos de células horizontais: HI, HII e HIII.	40
Figura 8 - Tipos de células bipolares presentes na retina dos macacos. Difusas (DB), para bastonetes (RB), pequenas (FMB e IMB) e para cone azul (BB).	41
Figura 9: Células amácrinas com campo receptivo pequeno e médio.	44
Figura 10 - Principais tipos de ganglionares: grande (<i>parasol</i>), pequena (<i>midget</i>) e biestratificada.	46
Figura 11 - Via retinofugal: inicia na retina e vai até o córtex visual.	49
Figura 12 - Camadas do NGL: Parvocelular (P); Magnocelular (M) e Koniocelular (K).	51
Figura 13 - Via geniculoesstriada, que tem início nas células nervosas da retina, o quiasma óptico, o NGL e o córtex visual primário (V1).	54
Figura 14 - Figura ilustrativa do campo receptivo visual.	55
Figura 15 - A. Campo receptivo de uma única célula onde o centro é excitatório (On) e a periferia inibitória (Off). B. Várias células lado a lado, onde ocorre sobreposição de campos receptivos.	57
Figura 16 - A. Campo receptivo de uma célula bipolar Centro-On. B. Conexões realizadas por um cone (1) com duas células bipolares (2 e 3), que se conectam com duas células ganglionares (4 e 5) do mesmo tipo.	58
Figura 17 - Comparativo de respostas ao estímulo entre uma célula ganglionar tipo On e uma célula tipo Off.	59
Figura 18 - A. Resposta celular quando o cone não é estimulado. B. Resposta celular quando o cone é estimulado. As células 4 e 5, referem-se as células bipolares, On e Off, respectivamente. As células 6 e 7 referem-se a células ganglionares, On e Off, respectivamente.	61
Figura 19 - Esquema que demonstra a conectividade das principais vias envolvendo o processamento visual. Os sinais visuais são enviados da retina para o NGL, através de células específicas, e após, os sinais são projetados para o córtex visual primário (V1).	64
Figura 20 - Principais vias de fluxo da informação da retina.	65
Figura 21 - Representação do campo receptivo sob diferentes intensidades de cor.	69
Figura 22: Ilustração de como a borda dos objetos é reconhecida pelo sistema visual. A. Campos receptivos dos cones, dispostos lado a lado. B. O estímulo	

decai sobre um cone, que conectado a duas bipolares, despolariza e hiperpolariza as células conectadas a ele.	70
Figura 23 - Ilustração da representação de uma borda.....	72
Figura 24 - a. Reconstrução da conexão de um cone na fóvea, ligado a duas células bipolares (IMB e FMB), as quais se conectam suas respectivas ganglionares. b. Conexões entre bipolares e ganglionares, destacando os locais onde ocorre contato sináptico (pontos brancos).....	74
Figura 25 - Na esquerda, imagem capturada da retina através de microscopia eletrônica. Na direita, estrutura hipotética da retina, apenas da via parvocelular, em comparação com o modelo biológico.	75
Figura 26 - Diagramas esquemáticos do modelo de circuito neural usado para simular as respostas da rede formada por cones e H1.....	79
Figura 27 - Padrões de saída extraídos do modelo RNFP desenvolvido pela Dra. Janaína Karine Andreazza.	82
Figura 28 - Modelo geométrico do olho, juntamente com o posicionamento do gel-implante.	83
Figura 29 - Representação esquemática dos processos de transporte e entrega da droga a partir do gel-implante episcleral NIPAM.....	84
Figura 30 - Fluxo da informação no neurônio	89
Figura 31 - A. Representação da sinapse entre dois neurônios. B. Representação simplificada da sinapse.....	90
Figura 32 - A árvore dendrítica de um neurônio biológico, e sua representação em um neurônio da rede.....	93
Figura 33 -Na árvore axônica, a qual não possui decaimento do sinal, o sinal se propaga através de pulsos que passam nível a nível até que ele chegue à sua extremidade. Cada posição indica a localização ou nível em que se encontra cada sinal	94
Figura 34 - Campo receptivo das células, no modelo biológico (1) e no modelo proposto (2).....	96
Figura 35 - Principais camadas da retina na via parvocelular.....	101
Figura 36 - Disposição das placas neuronais, e exemplo do modo como ocorre a seleção de níveis, tanto dendríticos quanto axônicos, ao longo de todo o modelo. São detalhadas as seleções entre placa aferente e cones, entre cones e bipolares, e entre parvocélulas e placa eferente. A seleção das camadas intermediárias não é detalhada, pois é análoga a dos cones e bipolares. A seleção dos níveis nos dendritos segue uma distribuição normal bidimensional, enquanto os níveis do axônio seguem uma distribuição exponencial.....	104
Figura 37 - Disposição das placas neuronais, e exemplo do modo como ocorre a seleção de níveis, tanto dendríticos quanto axônicos, ao longo de todo o modelo. São detalhadas as seleções entre placa aferente e cones, entre cones e bipolares, e entre parvocélulas e placa eferente. A seleção das camadas intermediárias não é detalhada, pois é análoga a dos cones e bipolares. A seleção dos níveis nos dendritos segue uma distribuição normal bidimensional, enquanto os níveis do axônio seguem uma distribuição exponencial.....	106

Figura 38 - Estrutura e dinâmica computacional do aplicativo. Após a leitura dos parâmetros e variáveis, é construída a estrutura da rede. Após, inicia-se a rotina de passagem do sinal pela rede. A placa eferente se refere à parvocélulas do NGL.....	111
Figura 39 - Ilustração de uma imagem estimulada sobre os cones.....	112
Figura 40 - Sequência de eventos realizados no aplicativo para permitir a passagem de sinal através das camadas da rede. Os primeiros a serem verificados são os dendritos, seguidos pela sinapse e pelos axônios. A geração de PA é verificada ao final, pois vai depender da soma de todos os neurônios atualizados anteriormente.....	113
Figura 41 - Plausibilidade biológica x custo computacional.....	117
Figura 42 - Modelo da retina que generaliza a integração espaço temporal e o disparo de neurônios.....	118
Figura 43 - Distribuição das sinapses nos dendritos dos neurônios em 09 e 40 níveis dendríticos. Cada cor do gráfico representa um nível dendríticos dos neurônios.....	120
Figura 44 – (A) Curva teórica. (B) Distribuição das sinapses nos axônios dos neurônios em 09 níveis dendríticos. Cada nível é identificado na ordenada do gráfico.....	121
Figura 45 - Dependência do valor do PSP em relação à amplitude do sinal....	123
Figura 46 - Somatório dos PAs gerados nos cones com diferentes valores de PSP.....	124
Figura 47 - Influência do parâmetro <i>Refratário</i> no número de PAs gerados nos cones. Período refratário de 5 ms, 10 ms, 50 ms e 80 ms. PSP = 2,00 mV, Atenuação = 1.00.....	126
Figura 48- Padrão de resposta (em disparos) dos cones.....	133
Figura 49 - Padrão de resposta de três células ganglionares do tipo pequena (midget) durante 500 ms. A despolarização gerou uma média de 20 PAs.....	134
Figura 50 – Padrão de resposta (em disparos) das ganglionares.....	134
Figura 51 - Padrão de disparos das células ganglionares com estímulo em diferentes momentos.....	135
Figura 52 - Padrão de resposta das parvocélulas do NGL em 2000 tempos computacionais.....	136

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Neurônios da via parvocelular, com quantidade estimada de células/mm ² e número de contatos com outros neurônios	76
Tabela 2 - Notação computacional para construção da estrutura e dinâmica da rede.	102
Tabela 3 - Parâmetros estruturais de simulação da rede com 30 x30 neurônios.	128
Tabela 4 – Parâmetros dinâmicos de simulação de uma rede com 30 x30 cones.	128
Tabela 5 - comparação da quantidade de PAs gerados.	129
Tabela 6 - Parâmetros estruturais de simulação da rede com 30 x30 neurônios.	129
Tabela 7 - Parâmetros dinâmicos de simulação de uma rede com 30 x30 cones.	130
Tabela 8 - comparação da quantidade de PAs gerados.	130
Tabela 9 – Parâmetros estruturais de simulação da rede com 30 x30 neurônios.	131
Tabela 10 – Parâmetros dinâmicos de simulação de uma rede com 30 x30 cones.	131
Tabela 11 - comparação da quantidade de PAs gerados.	131
Tabela 12 - Parâmetros estruturais e dinâmicos para uma rede de 30 x 30 neurônios.	136

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV	Acuidade visual
DB	Célula bipolar difusa, de DB1 a DB6
EPSP	Potencial pós-sináptico excitatório
FMB	Bipolar tipo midget por contato basal
GCL	Camada de células ganglionares
IDE	Ambiente de Desenvolvimento Integrado
INL	Camada nuclear interna
IPL	Camada plexiforme interna
IPSP	Potencial pós-sináptico inibitório
IMB	Bipolar tipo midget por invaginação
NFL	Camada de fibras nervosas
NGL	Núcleo geniculado lateral
ONL	Camada nuclear externa
OPL	Camada plexiforme externa
PA	Potencial de ação
PR	Período refratário
PSP	Potencial pós-sináptico
SNC	Sistema nervoso central
SV	Sistema Visual
V1	Córtex visual primário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	27
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
2.1 SISTEMA VISUAL - DA RETINA AO NÚCLEO GENICULADO LATERAL (NGL).....	31
2.2 O ESTÍMULO VISUAL.....	34
2.3 TIPOS CELULARES DA RETINA.....	36
2.3.1 Fotorreceptores	36
2.3.2 Células horizontais	39
2.3.3 Células Bipolares	41
2.3.4 Células Amácrinas	43
2.3.5 Células Ganglionares	45
2.4 OUTRAS ESTRUTURAS DO SISTEMA VISUAL.....	47
2.4.1 Nervos Ópticos	47
2.4.2 Quiasma e Trato Óptico	48
2.4.3 Núcleo Geniculado Lateral	50
2.5 CAMPO RECEPTIVO.....	54
2.6 VIAS DE INFORMAÇÃO.....	62
2.7 RECONHECIMENTO DE COR E DE FORMA NA VIA PARVOCELULAR.....	66
2.7.1 Conexões Específicas para a Via Parvocelular	73
2.8 ESTUDOS E MODELOS COMPUTACIONAIS SOBRE O SISTEMA VISUAL.....	76
2.9 CONCLUSÃO.....	84
3 MODELO NEURONAL	86
3.1 ESTRUTURA BÁSICA DO MODELO.....	88
3.2 SIMPLIFICAÇÕES.....	92
3.3 MÉTODOS E FERRAMENTAS.....	97
3.4 ESTRUTURA DA REDE NEURONAL.....	99
3.5 CONSTRUÇÃO DA ESTRUTURA.....	102
3.6 PARÂMETROS ESTRUTURAIS E DINÂMICOS.....	107
3.6.1 Parâmetros estruturais	108
3.6.2 Parâmetros dinâmicos	109
3.7 DINÂMICA DO PROGRAMA COMPUTACIONAL.....	110
3.8 CONCLUSÃO.....	114
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	116

4.1 MODELO PROPOSTO VERSUS PLAUSIVIDADE BIOLÓGICA	116
4.2 VALIDAÇÃO DA ESTRUTURA	118
4.2.1 Topologia de Rede	118
4.2.2 Seleção dos Níveis Dendríticos e Axônicos.....	119
4.3 A INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS NO COMPORTAMENTO DA REDE	122
4.3.1 Potencial pós-sináptico (PSP) e Limiar de Disparo.....	123
4.3.2 Atenuação dendrítica	125
4.3.3 Período Refratário (PR)	125
4.4 SIMULAÇÃO DA REDE	127
4.4.1 Simulações realizadas	128
4.4.2 Padrão de resposta da rede	132
4.5 CONCLUSÃO	137
5 CONCLUSÃO	138
5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	140
REFERÊNCIAS.....	142

1 INTRODUÇÃO

O ser humano recebe todas as informações por meio dos sentidos presentes no ambiente ao seu redor. Os sentidos são considerados sistemas compostos por células especializadas que respondem a um tipo específico de estímulo e enviam estes sinais recebidos a partes distintas do cérebro. As informações recebidas são conhecidas como percepção onde o cérebro agrega valor aos dados brutos recebidos, e em conjunto com processos como memória e outros mais sofisticados como cognitivos faz com que refinadas informações sobre o ambiente sejam reproduzidas. O cérebro é responsável pelo processamento de informações e de resposta dentro do sistema nervoso central. O entendimento sobre essa estrutura, ainda apresenta muitas questões não esclarecidas, principalmente devido à complexidade de sua composição e de multidisciplinaridade de áreas envolvidas em sua compreensão. A existência de um volume considerável de dados fisiológicos a seu respeito motiva inúmeros estudos que visam entender e tentar reproduzir os fenômenos e as funções que o mesmo desempenha (TZANAKOU, 2000).

Um dos mais importantes desafios da atualidade é justamente entender como os circuitos neurais processam e representam a informação nos sistemas de neurônios. O conhecimento destas complexas redes possibilita grande avanço na compreensão dos fenômenos biológicos contribuindo com o tratamento de diversas doenças como degeneração macular dentre outras. Segundo a literatura, diversos enfoques são desenvolvidos com o objetivo de entender a evolução de doenças, formulação de próteses e simulação de circuitos neurais. As recentes inovações tecnológicas, aliadas à junção de profissionais com diferentes conhecimentos, proporcionaram amplos avanços permitindo que ciências como a psicologia, a engenharia, a biologia e a computação criassem uma nova área de conhecimento chamada de neurociência. A neurociência tem como objetivo reunir profissionais que pesquisem sob diferentes enfoques o funcionamento do cérebro buscando descrever, explicar e modelar os mecanismos neuronais (OEHLER, 2001).

O cérebro é uma estrutura composta por aproximadamente 80 bilhões de neurônios sendo capaz de executar quase 100 trilhões de conexões entre si, desempenhando todas as suas funções através de diferentes subsistemas, os quais processam pensamentos, cores, emoções, aprendizado, imagens, sons, sabores, movimentos, consciência, entre inúmeras outras. Logo, compreender seu

funcionamento requer delimitar o processo desses subsistemas, por se tratar de uma estrutura extremamente complexa repleta de processos dinâmicos. Cada um dos subsistemas é responsável por uma determinada função, onde as informações recebidas são processadas por meio de um conjunto de células especializadas chamada de neurônios, os quais atuam na detecção de estímulos específicos com um padrão de conectividade entre si bastante intrincado. Dada a complexidade da estrutura, qualquer que seja o avanço realizado sobre o conhecimento de uma determinada função, certamente contribui com o entendimento do cérebro como um todo (KOCH *et al.*, 1999; ROSE, 2006). A partir do pressuposto, que para entender o funcionamento de qualquer um dos subsistemas do cérebro é necessário primeiramente que sua estrutura seja profundamente conhecida para depois saber como se formam os circuitos entre esses neurônios e como influenciam na atividade uns dos outros.

O sistema visual é um notável subsistema desempenhado pelo cérebro, representando um circuito neural intensivamente estudado. Trata-se de um subsistema que capacita os humanos a detectar movimentos e cores, reconhecer objetos e faces, identificar diferenças de luminosidade e obter informações espaciais do ambiente em que está inserido. Esse subsistema é uma das funções mais desenvolvidas pelo cérebro, por esta razão exerce um papel fundamental na vida do ser humano, envolvendo aproximadamente metade do córtex cerebral para o processamento das informações visuais (CHKLOVSKII, 2000; LENT, 2008). Existe um grande volume de informações a respeito do funcionamento do sistema visual e muitas são as pesquisas experimentais envolvendo o sistema visual de mamíferos, devido as similaridades estruturais entre os humanos e os macacos da Família *Cercopithecoidea*, dentre eles o macaco *Rhesus* (*Macaca Mulatta*). Esse primata se torna um modelo ideal para compreender os mecanismos neurais dos primeiros estágios da visão humana, sendo por esta razão amplamente estudado no meio científico (DACEY, 2000a).

Por sua vez, a área computacional também produz inúmeras ferramentas, as quais fornecem grande agilidade e robustez para o desenvolvimento de aplicações para esse estudo. Além de, uma ampla variedade de elementos gráficos para a construção de interfaces amigáveis aos usuários. Neste contexto, este trabalho tem por motivação propor um estudo sobre o sistema visual dos macacos por meio da integração de informações e técnicas de duas diferentes áreas de conhecimento: a fisiologia e a computação. Embora distintas, a reunião destas duas áreas permite que seja criado um aplicativo computacional

que reproduza o processamento da informação visual com base nas informações fisiológicas do sistema visual dos macacos. Para finalizar o trabalho, ainda propõe-se o desenvolvimento de um aplicativo computacional que represente um modelo plausível de topologia de rede. Este modelo deve conter o fenômeno de recebimento, processamento e transmissão da cena visual, que ocorre desde a retina até núcleo geniculado lateral (NGL), considerando as vias segregadas de informação que existem no cérebro para o fluxo de informações como parvo celular (exclusivamente relacionada ao reconhecimento da forma dos objetos durante a cena visual).

A ferramenta proposta tem o objetivo contribuir com novos conhecimentos e complementar outros estudos nesta mesma linha de pesquisa desenvolvida no Laboratório de Neuroengenharia Computacional da UFSC - Neurolab. Dentre os trabalhos existentes, destaca-se o trabalho desenvolvido pela doutora Janaina Karine Andrezza (ANDREAZZA, 2007), que propôs um aplicativo fisiologicamente plausível, o qual foi representado por uma rede neuronal com foco na dinâmica dos sistemas cerebrais ligados ao sistema visual primário (V1) do primata *Rhesus*. Logo, esse trabalho está diretamente ligado ao da doutora Janaina, pois o complementa com informações da mesma via do sistema visual dos mamíferos.

Entre os capítulos deste trabalho, o capítulo 2 inicia com a revisão bibliográfica do sistema visual, e fornece uma noção geral sobre seu funcionamento, citando estudos deste tema. O capítulo 3 traz informações de como o modelo de topologia de rede foi idealizado, quais parâmetros estruturais e dinâmicos foram utilizados e qual a importância deles para a representação do processamento visual através do programa computacional. O capítulo 4 apresenta os resultados e simulações realizadas e faz um comparativo dos resultados obtidos com outros trabalhos científicos na mesma área de pesquisa. O capítulo 5 traz as conclusões obtidas ao final do trabalho proposto, bem como sugestões para futuros trabalhos nesta área de pesquisa. Por derradeiro, o capítulo 6 detalha as referências bibliográficas e eletrônicas consultadas.

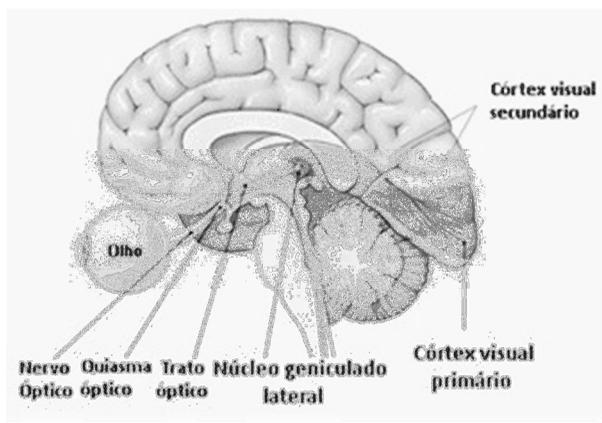
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SISTEMA VISUAL - DA RETINA AO NÚCLEO GENICULADO LATERAL (NGL)

O sistema visual compreende uma parte do sistema sensorial aferente, sendo composto por um especializado conjunto de neurônios conectados a estruturas específicas que atuam na percepção, conversão e transmissão de informações sensoriais a níveis superiores de processamento da informação visual, dentro do sistema nervoso central (SNC). O sistema visual é um sistema extremamente sofisticado, eficiente, flexível e econômico. Além de, representar um importante órgão sensorial que proporciona também um instrumento essencial para a comunicação humana (BEAR *et al.*, 2002; OEHLER, 2001; LAUGHLIN e SEJNOWSKI, 2003).

A visão do mundo externo forma-se a partir de inúmeras características e alterações extraídas da cena visual por células especializadas do cérebro. O processamento visual é desempenhado pelo cérebro por diversas estruturas que incluem desde o olho, a retina, o nervo óptico, o quiasma e trato óptico, o núcleo geniculado lateral (NGL), vias estriadas e extra-estriadas, conforme ilustrado na Figura 1.

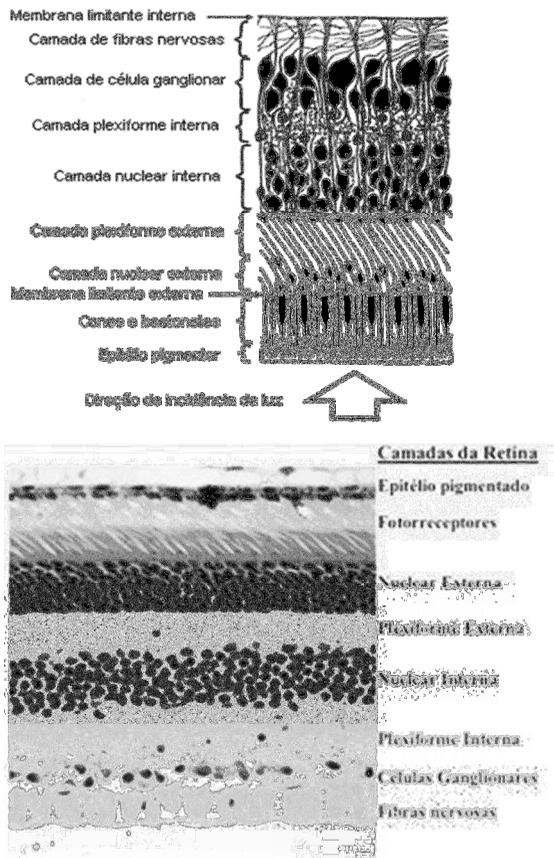
Figura 1 - Estruturas envolvidas no fluxo da informação visual.



Fonte: Lent (2008).

A retina possui aproximadamente 100 milhões de células e é um tecido nervoso com densidade entre 200 a 250 μm , sendo extremamente sensível a luminosidade. Ela faz parte do SNC e possui a organização sináptica similar à de outras estruturas neurais centrais, também sendo considerada o primeiro estágio de processamento neuronal da visão, conforme representado na Figura 2. Os tipos celulares presentes na retina são: fotorreceptores, células horizontais, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares (OEHLER, 2001).

Figura 2 - Camadas estruturais com que a retina está organizada.



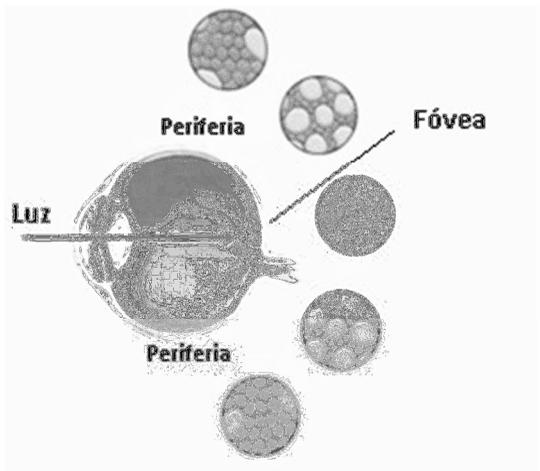
Fonte: Dowling (1972).

A camada denominada epitélio pigmentar possui o pigmento melanina e constitui a camada que delinea a parte posterior do olho, a qual retém a luz não absorvida pelos fotorreceptores. A camada de fotorreceptores (cones e bastonetes) são responsáveis por capturar e converter o sinal luminoso em um sinal neural para as camadas seguintes. A camada nuclear externa (ONL) contém os corpos celulares dos fotorreceptores. Na camada plexiforme externa (OPL) ocorrem as conexões sinápticas entre os fotorreceptores, células bipolares e células horizontais. A camada nuclear interna (INL) contém as células bipolares, células horizontais e células amácrinas. A camada plexiforme interna (IPL) contém conexões sinápticas entre células amácrinas, células bipolares e células ganglionares (BEAR *et al.*, 2002; GURNEY, 2012; KANDEL *et al.*, 2003; KOLB, 2003; MASLAND, 2001; MILLS e MASSEY, 1999; NORTHROP, 2000). A camada de células ganglionares (GCL) contém as próprias células ganglionares que enviam terminações que irão formar a próxima camada denominada camada de fibras do nervo óptico, além da membrana limitante interna e externa. Entre as camadas da retina, encontram-se diversas subcamadas ou substratos que servem como níveis para a arborização das células e se tornam expressões visíveis dos padrões de conexões sinápticas (BEAR *et al.*, 2002; GURNEY, 2012; KANDEL *et al.*, 2003; KOLB, 2003; MASLAND, 2001; NORTHROP, 2001).

A retina é dividida em duas principais porções: a parte central conhecida como fóvea e a periferia, conforme apresentado na Figura 3. A fóvea é uma área de apenas 1,5 mm de diâmetro caracterizada pela depressão na parede da retina sendo considerada a parte mais sensível de toda, embora represente uma pequena fração. Na fóvea há uma distribuição mais densa de fotorreceptores do tipo cone, os quais proporcionam uma visão bastante distinta, principalmente para a detecção de cores e formas, sob altas condições de luminosidade que ocorre somente nesta região. Além de fotorreceptores, os outros tipos celulares da retina também aparecem de forma bastante densa e pouco convergente (STETTEN, 2000). Esta organização faz com que a fóvea possua uma via preferencial de células conectadas, voltadas especificamente para cor e forma.

A região periférica tem grande importância na detecção do movimento e na visão noturna, diferente da fóvea onde a periferia se caracteriza pela alta convergência de células, ou seja, um grande número de células converge entre si em suas sinapses formando um grande número de vias ao longo da retina (AHMAD *et al.*, 2003; FIELD *et al.*, 2010; KANDEL *et al.*, 2003).

Figura 3 - Regiões central e periférica da retina.



Fonte: Lent (2008).

2.2 O ESTÍMULO VISUAL

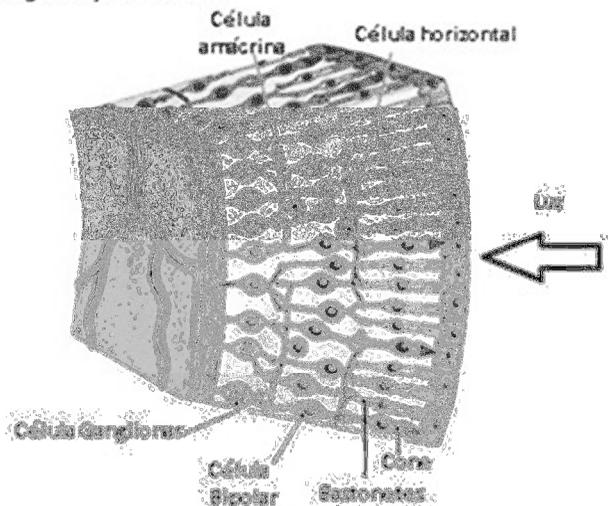
A sensibilidade a luz é uma das características que capacita os seres vivos a detectar as informações ao seu redor. A luz é uma onda eletromagnética que é emitida sob a forma de ondas com tamanhos variados, as quais podem ser absorvidas, refletidas, espalhadas ou desviadas quando entram em contato com os objetos (LENT, 2008).

A experiência visual é frequentemente comparada a uma câmera fotográfica para auxiliar no entendimento funcional do olho, de características como o ajuste de diferenças de iluminação e na detecção de objetos a longas distâncias. Porém, as diferenças começam a aparecer quando se trata da retina. Pois, a retina é uma porção do encéfalo que realiza um pré-processamento das informações captadas antes mesmo de enviá-las, proporcionando uma imagem relativamente luminosa, contrastada, focada e livre de aberrações, enquanto que a máquina fotográfica basicamente duplica a imagem visualizada. Habilidades como o acompanhamento de objetos em movimento, bem como a limpeza das lentes através de lágrimas e do ato de piscar, também são alternativas disponíveis exclusivamente no olho. A característica mais relevante é que a retina capta a informação que incide sobre aproximadamente cem milhões de fotorreceptores e a partir daí as

informações mais relevantes são selecionadas, fazendo a conversão em um padrão que é capaz de mudar o potencial de membrana das células que a compõem. O sinal de saída da retina não é fiel à intensidade da luz recebida, já que ela detecta diferenças na intensidade da luz sobre diferentes porções de sua superfície. Para que o processo visual tenha sucesso é necessário que a luz refletida sobre os objetos esteja acessível ao indivíduo que a visualiza e ao ambiente que o cerca. Além de ser necessário que nosso cérebro identifique o objeto visualizado e classifique-o de acordo com características como cor, forma e tamanho, considerando as condições de iluminação do ambiente e o movimento do próprio objeto (BEAR et al., 2002; KOLB e WHISHAW, 2002).

Figura 4 - O estímulo luminoso atravessa todas as camadas da retina e ao ser absorvido pelo epitélio pigmentar, é convertido pelos cones em estímulo elétrico.

Organização da retina



Fonte: Adaptado de Kandel *et al.* (2008).

O estímulo visual é assim iniciado pela entrada de energia luminosa no olho, a qual ultrapassa a córnea e o cristalino e em seguida, projeta-se sobre a retina que fica na parte posterior do olho, conforme a Figura 4. O fotorreceptor ao ser atingido pela luz executa uma série de reações químicas denominadas transdução sensorial ou fototransdução, onde o estímulo luminoso é então convertido em estímulo elétrico. Essa

conversão causa uma alteração gradativa no potencial de membrana que é transmitido a outras camadas de neurônios, onde são pré-processados e em seguida, são enviados através do nervo óptico até o NGL para o córtex visual primário (V1). Assim, tem-se uma estrutura especializada na extração de informação a partir da luz incidente, a qual capta alterações de intensidade luminosa no tempo e no espaço (LENT, 2008). Outra característica essencial da visão é a detecção de cores, que é uma radiação visível representada por uma parte do espectro eletromagnético, a qual pode ser detectada pelo sistema visual sem o auxílio de instrumentos. A luz visível compreende a ondas de comprimento entre 380 e 780nm ou das cores violeta ao vermelho, sendo que esta faixa se refere ao limite dos próprios receptores visuais (KOLB e WHISHAW, 2002; LENT, 2008).

2.3 TIPOS CELULARES DA RETINA

Os tipos celulares presentes na retina são: fotorreceptores, células horizontais, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares.

2.3.1 Fotorreceptores

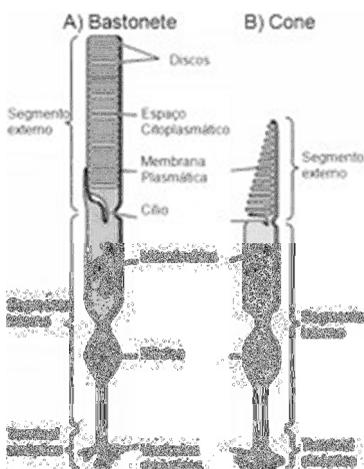
Há na retina aproximadamente 125 milhões de fotorreceptores, divididos em cones e bastonetes. Embora, diferentes em muitos aspectos, ambos os fotorreceptores convertem a luz em atividade elétrica para as camadas subsequentes. Os fotorreceptores não se encontram distribuídos de maneira uniforme na superfície da retina. Na região da fóvea, a quantidade de cones é mais densa, enquanto os bastonetes estão em maior número apenas na parte periférica. Em geral, existem cerca de 5 milhões de cones para 120 milhões de bastonetes. Mesmo assim, o desempenho de ambos não depende exclusivamente de sua localização na retina ou de suas propriedades, mas também das conexões que fazem com outros neurônios da retina (BEAR *et al.*, 2002; KANDEL *et al.*, 2003; KOLB e WHISHAW, 2002; STETTEN, 2000).

Os cones são responsáveis pela visão diurna e apresentam maior acuidade na detecção dos detalhes e das mudanças na imagem visual, melhor desempenho na captação das informações visuais, além da possível visão das cores que ocorre pelas diferentes quantidades de pigmentos fotossensíveis em seu segmento externo, conforme mostrado na Figura 5. Devido a esta característica, os cones são popularmente

chamados de cones azuis, vermelhos e verdes¹, os quais possuem distribuição randômica e contribuem para a formação de um mosaico. Ambos, respondem melhor em altas condições de luminosidade, onde há presença de muitos fótons de luz e principalmente, se os sinais forem diretos de formato axial, o que caracteriza a rapidez na resposta ao estímulo e curto espaço de tempo na integração do sinal.

Os bastonetes são responsáveis pela visão noturna (crepuscular) ou com baixa luminosidade, pois captam mais luz do que os cones devido a uma maior quantidade de pigmento fotossensível permitindo a amplificação do sinal luminoso difuso e a captação de até um único fóton de luz. Os bastonetes não levam em conta diferentes comprimentos de onda, ou seja, não diferenciam cores (BEAR *et al.*, 2002; CALKINS *et al.*, 1994; KANDEL *et al.*, 2003; STETTEN, 2000).

Figura 5 – Fotorreceptores: (A) Bastonete (B) Cone.



Fonte: Calkins (1994)

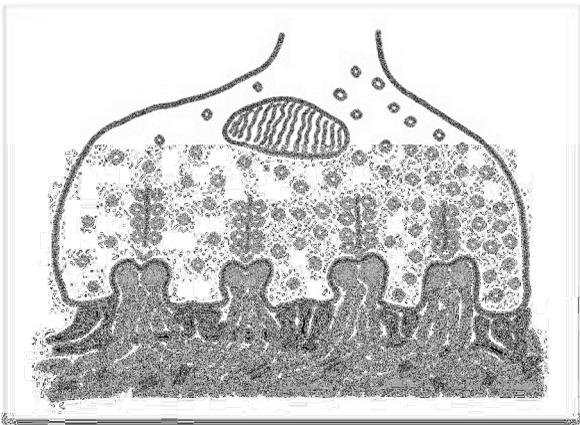
Na região da fóvea, as terminações sinápticas dos cones possuem diâmetro maior que o segmento interno e por esta razão possuem menor densidade. Os cones presentes na fóvea dos macacos

¹ Os cones azuis captam pequenas ondas de energia luminosa (420 nm); os verdes captam médias ondas (530 nm); enquanto os vermelhos captam altas ondas (558 nm) (BEAR *et al.*, 2002; LENT, 2008).

são menores que os da periferia, embora possuam uma densidade maior. A retina dos macacos possui uma média de 3.100.000 cones, enquanto os bastonetes encontram-se em torno de 61.000.000. O pico de densidade dos cones é de 141.000 cones por mm^2 . Na excentricidade de 0.75 mm da fóvea, há uma densidade de 34.240 células por mm^2 (CHUN *et al.*, 1996; SCHEIN, 1987; TSUKAMOTO *et al.*, 1992; WIKLER *et al.*, 1990).

Os fotorreceptores providenciam múltiplas sinapses para a transferência do sinal neural para as células bipolares e horizontais. As terminações sinápticas dos cones são largas de formato plano e chato, em torno de 5 a 10 μm e mantêm-se mais ou menos lado a lado situado na borda da OPL. Na fóvea, o número de contatos é limitado variando de 12 a 25 μm devido a sua estrutura mais densa, enquanto, na periferia o número de contatos sinápticos pode chegar a 90 μm . As sinapses realizadas com cones são conhecidas como *triads*, as quais reúnem duas células horizontais e uma célula bipolar, conforme representado na Figura 6. Os contatos feitos entre cones e as células pós-sinápticas (16 a 20 μm) são exclusivamente com bipolares IMB do tipo pequenas ou anãs (*midget*). As células bipolares FMB do tipo pequenas ou anãs (*midget*) se conectarem na parte basal do terminal do cone (AHMAD *et al.*, 2003; CHUN *et al.*, 1996; HAVERKAMP *et al.*, 2006; HOPKINS e BOYCOTT, 1997; WÄSSLE *et al.*, 1989).

Figura 6 - Conexões sinápticas realizadas no cone, denominadas *triad*. Há conexões laterais através de horizontais (pretas) e conexões com células bipolares (em cinza escuro e cinza claro).



Fonte: Kaverkamp *et al.* (2006).

Dependendo do estímulo recebido, o cone envia tanto potencial pré-sináptico excitatório (EPSP) quanto potencial pós-sináptico inibitório (IPSP) para células bipolares e horizontais. Ele recebe IPSP de células horizontais e não dispara potenciais de ação (PA) (HAVERKAMP *et al.*, 2006). A velocidade de propagação do sinal feita pelo cone ocorre em 150 μm por ms. O fotosinal do cone chega ao terminal em aproximadamente 2,5 ms. A atenuação apresentada nos fotorreceptores depende tanto das propriedades do segmento externo, quanto do axônio. Um longo axônio do cone na fóvea atenua frequências temporais em torno de 20 Hz, o que equivale a 20 oscilações por segundo (HSU *et al.*, 1998).

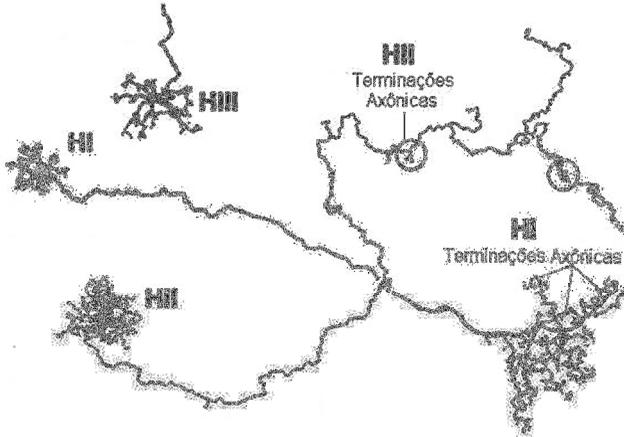
2.3.2 Células horizontais

Na fóvea dos macacos, as células horizontais representam aproximadamente 13% de todos os neurônios da camada INL. Em geral, são conhecidos dois tipos diferentes de horizontais, HI, HII e HIII, conforme ilustra a Figura 7. Consideradas como células inibitórias, elas se conectam com fotorreceptores e representam os elementos laterais nas sinapses realizadas nos cones (conhecidas como *triads*), tendo a função de inibir a atividade das células vizinhas por meio de mecanismos conhecidos como retroalimentação (*feedback*) e ânteroalimentação (*feedforwad*). Ambos os mecanismos tem a função de omitir certos sinais nervosos e aumentar o contraste, refinando assim o estímulo visual recebido e contribuindo para a manutenção da organização concêntrica das células bipolares (AHMAD *et al.*, 2003; HUSBAND e SHIMIZU, 2001; KANDEL *et al.*, 2003; KOLB *et al.*, 1994; GRUMET, 1994; MASLAND, 1996).

As células horizontais são classificadas conforme suas árvores dendríticas e axonais. Na retina dos macacos, a HI é a horizontal mais comum e seu campo receptivo é relativamente pequeno, porém, sua anatomia e fisiologia tornam-se mais complexas devido a existência da fóvea. A alta acuidade visual existente nesta região é mediada por alta densidade de cones, bipolares e ganglionares. Nesta região, embora sua arborização dendrítica seja pequena (16 μm), as HI são densamente acomodadas na região, tendo cerca de 23.000 a 25.000 células/ mm^2 , enquanto que na periferia a densidade fica em torno de 800 a 1000 células/ mm^2 . Todas as células horizontais produzem a maioria de seus contatos com os cones mais próximos de seu corpo celular, no centro de

seu campo dendrítico numa proporção média de 9 a 15 contatos (AHNELT e KOB, 1993; BOYCOTT *et al.*, 1987; BOYCOTT e KOLB, 2004; KOLB *et al.*, 1994; GRUMET, 1994; KOLB *et al.*, 1994; KOLB, 2003; PACKER e DACEY, 2002; WASSLE *et al.*, 1989; WÄSSLE, 1989; WERNER, 2007).

Figura 7 - Os três tipos de células horizontais: HI, HII e HIII.



Fonte: Kolb (1994).

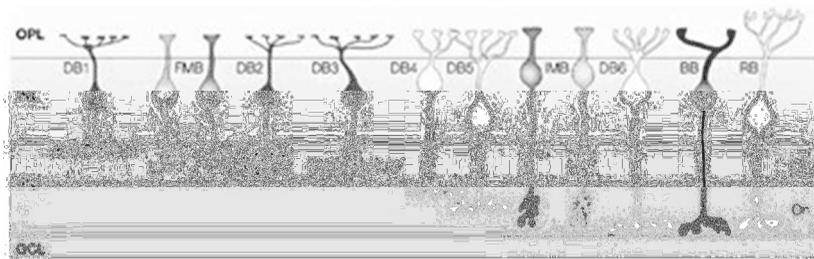
Nos fotorreceptores, a luz pode estimular mais uns do que outros e é justamente nos fotorreceptores não iluminados que as células horizontais atuam, permitindo que somente os sinais dos fotorreceptores que tenham sido iluminados sejam enviados às células bipolares e conseqüentemente, às células ganglionares. Assim, realizam uma espécie de filtro do estímulo recebido pelos cones para as bipolares. No escuro, os cones conectados diretamente a bipolares estão despolarizados e liberam neurotransmissores que ativam as células horizontais. Quando ativadas, as células horizontais liberam um neurotransmissor inibitório que mantém os cones do centro do campo receptivo em estado hiperpolarizado. Em condições opostas, os cones mantêm-se inibidos e conseqüentemente, também inibem as horizontais, as quais não liberam os neurotransmissores inibitórios, fazendo com que os cones conectados diretamente as bipolares mantenham-se ativados. Desta forma, as células horizontais fazem parte da via indireta de

transmissão do estímulo e com isso, realizam uma espécie de ajuste nas respostas aos diferentes níveis de luminosidade, pois medem a iluminação recebida pelos fotorreceptores a fim de diminuir os sinais redundantes transmitidos à INL. Esta medida da luminosidade é desempenhada através dos mecanismos de retroalimentação e de ânteroalimentação, citados anteriormente (GRUMET, 1994; HUSBAND e SHIMIZU, 2001; KANDEL *et al.*, 2003; MASLAND, 2001; NORTHROP, 2000; STETTEN, 2000). Cada célula horizontal recebe dos cones tanto sinapses excitatórias (através de EPSP) quanto sinapses inibitórias (através de IPSP). As células horizontais, por sua vez, se conectam umas as outras através de junções elétricas (*gap junctions*) permitindo transmitir a informação entre fotorreceptores em distâncias muito maiores do que sua própria extensão e como fotorreceptores e bipolares respondem ao estímulo através de mudanças no potencial de membrana não geram o potencial de ação (HAVERKAMP *et al.*, 2006; HUSBAND e SHIMIZU, 2001; MASLAND, 1996).

2.3.3 Células Bipolares

As células bipolares ramificam-se em diferentes camadas da retina (OPL, INL e IPL) e conectam-se com fotorreceptores, horizontais, amácrinas e ganglionares. Essas células apresentam-se sob dez diferentes subtipos, dos quais nove conectam-se somente a cones, enquanto apenas um tipo conecta-se somente com bastonetes². A Figura 8 detalha a classificação de bipolares.

Figura 8 - Tipos de células bipolares presentes na retina dos macacos. Difusas (DB), bastonetes (RB), pequenas (FMB e IMB) e cone (BB).



² Esta classificação por tipo de receptor baseia-se nas principais entradas sinápticas que cada bipolar recebe (TREXLER *et al.*, 2005).

Fonte: WÄSSLE (2004).

Nas bipolares, a sinapse ocorre através de *diads* que são processos de invaginação sináptica, semelhantes aos que ocorrem com fotorreceptores e horizontais, onde os elementos envolvidos são ganglionares como elementos centrais e as amácrinas atuam como elementos laterais. Na maioria das *diads* cada bipolar conecta-se com apenas uma ganglionar e uma amácrina (CALKINS *et al.*, 1994).

As células bipolares se conectam exclusivamente aos cones e se diferem quanto ao número de cones conectados, a localização de soma e a estratificação dos axônios. Entre os nove tipos, sete são células difusas (DB1 a DB6) e estão envolvidas na convergência de muitos cones, enquanto as outras, células pequenas (*midget*) conectam-se com apenas um cone (localizadas principalmente na região da fóvea). Existe também, uma célula bipolar que detecta curtas ondas de energia luminosa, os cones azuis, além de uma célula bipolar gigante (CHUN *et al.*, 1996; DACEY *et al.*, 2000b; HOPKINS e BOYCOTT, 1997; KAPLAN *et al.*, 1990; KOLB, 2001; LUO *et al.*, 1999; OEHLER, 2001). As bipolares pequenas (*midget*), existem dois tipos: IMB³ e FMB⁴. A existência destas duas são caracterizadas pela posição de seus corpos celulares na INL e pela posição da estratificação de seus axônios na IPL. Os axônios da FMB estão localizados na parte externa da IPL, enquanto os da IMB estão na parte interna. A árvore dendrítica de uma IMB tem 61 µm, enquanto a FMB tem 42 µm. As bipolares deste tipo enviam 50% de suas sinapses para as ganglionares, e 50% para as amácrinas (CHUN *et al.*, 1996; KOLB, 2001; HOPKINS e BOYCOTT, 1997; JUSUF *et al.*, 2004; JUSUF *et al.*, 2006; KLUG *et al.*, 2003).

A densidade espacial de bipolares é equivalente a densidade de cones em diferentes excentricidades da retina. Na região central, o número de bipolares cones são de 1.4 para cada 1 célula ganglionar, permitindo as bipolares uma densidade alta o suficiente para permitir a conexão com diferentes ganglionares, grande (*parasol*) e pequena (*midget*). Na periferia, no entanto, a densidade de bipolares cai consideravelmente. A densidade de bipolares cones são de 2.5 a 4 vezes mais que cones em todas as excentricidades, o que significa que a conectividade entre ambos os tipos celulares é constante em toda a retina. Devido aos diferentes níveis da IPL ocupados pelos axônios das

³ A sigla IMB significa *invaginating midget bipolar*.

⁴ A sigla FMB significa *flat midget bipolar*.

bipolares, as mesmas se conectam com específicas arborizações dendríticas das ganglionares. Na fóvea dos macacos, a conectividade entre bipolares pequenas e ganglionares do mesmo tipo não converge nem diverge, se mantém, pois existe a correspondência de 1 para 1 (CALKINS *et al.*, 1994; MARTIN e GRÜNERT, 1992). Independente da diversidade de células, cada cone conecta-se com duas bipolares pequenas (*midget*), além de bipolares difusas. Um maior número de sinapses em bipolares difusas se deve ao fato de possuírem maior área em sua superfície dendrítica. As bipolares podem receber IPSPs e EPSPs tanto de cones quanto de horizontais, enviando os mesmos potenciais a ganglionares e amácrinas. Assim, como fotorreceptores e horizontais, as bipolares não disparam potenciais de ação e respondem apenas com alteração no potencial da membrana (HAVERKAMP *et al.*, 2006).

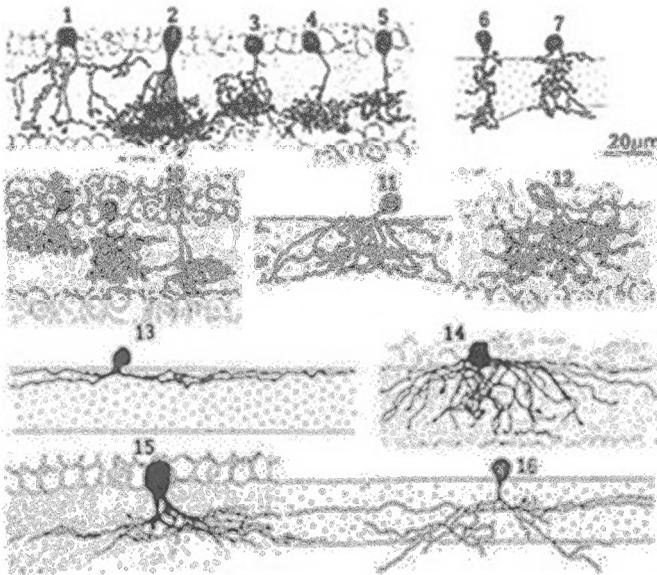
2.3.4 Células Amácrinas

As células amácrinas são células inibitórias localizadas lateralmente entre a INL e a IPL e conectam-se com bipolares, ganglionares e outras amácrinas. Assim como as horizontais, as amácrinas também realizam processos de retroalimentação (*feedback*) e ânteroalimentação (*feedforward*) com estas células. Tem como função principal modular, integrar e filtrar o estímulo recebido pelas ganglionares e em sua maioria disparam potenciais de ação, o que permite que seus sinais sejam transmitidos mais rapidamente na extensão de seus dendritos (GRUMET, 1994; KOLB, 2001; MASLAND, 2001). Este tipo celular é o mais diversificado da retina e representa cerca de 20 a 30% das células da INL. Em macacos, são conhecidos mais de 20 tipos diferentes, embora sua maioria seja conhecida somente por breves descrições. As amácrinas são classificadas de acordo com o diâmetro e o formato de sua árvore dendrítica variando consideravelmente quanto a sua convergência para células ganglionares, tendo somas de 15 a 20 μm localizados próximo ao limite da IPL. A característica deste tipo celular é a presença de múltiplos axônios, os quais partem da árvore dendrítica e projetam-se para formar uma segunda arborização dentro da própria IPL. A árvore dendrítica deste tipo tem de 40 a 50 dendritos terminais que se espalham por cerca de 50% da IPL. O tamanho do campo dendrítico aumenta de 200 μm na fóvea para 500 μm na periferia. Os axônios têm de 1 a 2 μm de diâmetro, e têm diversas bifurcações (DACEY, 1989; KOLB, 2001;

KOLB, 2003; LEBEDEV *et al.*, 2007; MASLAND, 1996; MASLAND, 2001; NORTHROP, 2000).

A Figura 9 mostra alguns tipos de células amácrinas. As do tipo A8, AII, A13 e A17 são mais conhecidas e estão possivelmente envolvidas com a detecção de movimento. Já as do tipo AII e a A17 são consideradas mais numerosas (KOLB, 2003; MASLAND, 1996). As células amácrinas servem como uma “ponte” entre a via dos bastonetes e as células ganglionares tendo importante função na transmissão da informação dos bastonetes, elas também realizam o papel intermediário de transferência de sinais dos bastonetes para bipolares, as quais não se conectam diretamente com células ganglionares. A amácrina A17 também realiza sinapse recíproca em bipolares que se conectam a bastonetes (GRUMET, 1994; KOLB, 2003; MASLAND, 2001; STETTEN, 2000; TAYLOR e SMITH, 2004). Vale a pena mencionar que a densidade de células horizontais é claramente menor (83%) que a densidade de cones (AHMAD *et al.*, 2003).

Figura 9: Células amácrinas com campo receptivo pequeno e médio.



As células amácrinas respondem de forma transitória ou, menos frequentemente, de forma contínua ao estímulo. As respostas das amácrinas transitórias são realizadas através de despolarização e, usualmente, o estímulo é obtido no início e no final da iluminação, onde a intensidade da resposta é proporcional ao estímulo. Este tipo celular é geralmente estimulado pelo movimento e não possui campo receptivo organizado sob centro e periferia. Já as amácrinas com respostas contínuas possuem campo receptivo organizado em centro e periferia, e suas respostas podem ser tanto hiperpolarização quanto despolarização (GRUMET, 1994). De forma geral, as amácrinas têm como funções: gerar rápidos estímulos em células ganglionares e também em outras células amácrinas; proporcionar a seletividade direcional das células ganglionares e a inibição lateral da INL; permitir a adaptação das sinapses entre bipolares, amácrinas e ganglionares; e auxiliar na sinalização entre as vias On e Off (MASLAND, 2001; STETTEN, 2000).

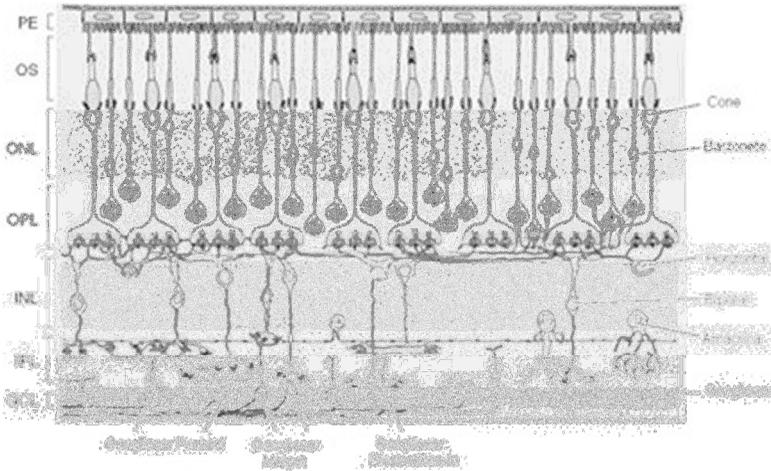
2.3.5 Células Ganglionares

As células ganglionares estão posicionadas entre as camadas IPL e a GCL, seus axônios formam o próprio nervo óptico, o qual envia a informação para sete principais áreas do cérebro: o NGL, o colículo superior, a área pré-tectal, o núcleo pulvinar, o sistema óptico acessório, o núcleo pré-geniculado e o núcleo supra-quiasmático. Estas células possuem mielina em torno de seus axônios e por isso disparam espontaneamente sequências de potenciais de ação, com aumento e diminuição da taxa de disparos proporcional ao estímulo (NORTHROP, 2000; MASLAND, 2001; FIELD, 2007; KANDEL *et al.*, 2003).

Estima-se que haja entre 1,5 e 1,8 milhão de células ganglionares na retina, sendo essas divididas em 12 grupos que transportam diferentes tipos de informação, com destaque para os tipos pequena (*midget*), grande (*parasol*), conforme ilustra a Figura 10. As ganglionares pequenas (*midget*) têm pequena árvore dendrítica, e representam aproximadamente 1,050 milhão, cerca de 70% das ganglionares, estando localizadas na fóvea. De forma geral, estima-se que a densidade de células ganglionares seja de aproximadamente 64.907 células por mm² (AHMAD *et al.*, 2003; BROOKS *et al.*, 1999; CALKINS *et al.*, 1994; DACEY, 1993; KOLB, 2003; LEBEDEV *et al.*, 2007; MASLAND, 2001).

Com dendritos em diferentes regiões da IPL, as ganglionares pequenas conectam-se apenas com bipolares do mesmo tipo. Na fóvea, as ganglionares pequenas (*midget*) não se conectam com nenhum outro tipo celular além das bipolares também do tipo pequena (*midget*). Na periferia, porém, há conexões com células amácrinas (DACEY, 1993; KOLB e MARSHAK, 2003; JUSUF *et al.*, 2005; MARSHAK *et al.*, 2002).

Figura 10 - Principais tipos de ganglionares: grande (*parasol*), pequena (*midget*) e biestratificada.



Fonte: Field (2007).

Assim como as ganglionares pequenas as grandes também têm campo receptivo organizado em centro e periferia, respondendo de forma transitória ao estímulo. Este tipo é extremamente sensível ao contraste da luminosidade, pois recebem estímulos principalmente dos bastonetes, através de células amácrinas; além de serem estimuladas pelas bipolares difusas. São células com grandes campos receptivos, axônios de largo diâmetro, somas de 10 a 30 μm de diâmetro e alta velocidade de condução, de aproximadamente 21 m/s (BROOKS *et al.*, 1999; GOODCHILD *et al.*, 1995; MASHAK *et al.*, 2002; ROCKHILL *et al.*, 2002; ROSKA *et al.*, 2006).

Uma importante característica da célula ganglionar refere-se aos diferentes padrões de resposta, que variam entre disparos transitórios ou disparos contínuos, de acordo com a organização concêntrica de cada um dos tipos. As ganglionares On, inibidas com a luz no centro de seu campo receptivo, produzem disparos transitórios no início do estímulo e, posteriormente, possuem contínuos disparos. Já as ganglionares Off, são ativadas quando não há presença de luz no centro do campo receptivo e, embora sejam bastante silenciosas quando estimuladas, quando o estímulo cessa, produzem disparos continuamente. Acredita-se que haja um número equivalente de ganglionares On e Off (LEBEDEV *et al.*, 2007; MARSHAK, 2002; MASLAND, 2001; ROSKA *et al.*, 2006).

As ganglionares recebem a maioria de suas sinapses de células bipolares do mesmo tipo. Já o número de amácrinas conectadas na árvore dendrítica de ganglionares anãs (*midget*) é aproximadamente igual ao número de conexões sinápticas de células bipolares, cerca de 44 a 57% e 43 a 56%, respectivamente (KOLB e DEKORVER, 1990). Segundo DACEY (2000a) e SCHEIN (1987), existe uma média de aproximadamente duas células ganglionares para cada cone, além disso, cada célula ganglionar projeta-se para o NGL. As células ganglionares pequenas derivam sua entrada via bipolar pequena de um único cone, onde cada uma recebe entre 28 e 47 sinapses de cada bipolar do mesmo tipo. Cada ganglionar pequena recebe também sinapses de amácrinas por número semelhante às sinapses originadas de bipolares, de 30 a 45 (CALKINS *et al.*, 1994; GOODCHILD *et al.*, 1995; KLUG *et al.*, 2003).

A taxa de disparos depende da intensidade do estímulo. Mesmo quando não há estímulo presente, as ganglionares apresentam uma atividade espontânea e quando há, essa atividade é aumentada, quando a célula sofre uma hiperpolarização há supressão da intensidade do estímulo (GRUMET, 1994).

2.4 OUTRAS ESTRUTURAS DO SISTEMA VISUAL

2.4.1 Nervos Ópticos

Localizada entre a camada de células ganglionares e a membrana limitante interna, encontra-se a camada conhecida como camada de fibras nervosas, NFL, a qual é composta pelos próprios

axônios das ganglionares, células macroglíias⁵, além da circulação sanguínea da retina. Essa camada tem uma espessura de aproximadamente 12 μm , sendo formada por cerca de 1.200.000 fibras nervosas. Esta camada é a única ligação entre os fotorreceptores da retina e os componentes centrais do sistema visual, como o córtex visual e outros alvos. Assim, os axônios das células ganglionares projetam-se posteriormente da camada de fibras nervosas, NFL, para o quiasma e o trato óptico e, a partir de então, para o NGL, colículo superior e o hipotálamo, ou para a área pré-tectal, além de outros centros do cérebro. Embora localizado no crânio, o nervo óptico não é um nervo cranial, e sim, a matéria branca do diencefalo (BROOKS *et al.*, 1999; DREXLER *et al.*, 2001; JOHAN, 2007; LENT, 2008).

Cada uma das fibras que compõem os nervos ópticos transporta informações acerca de uma determinada área da retina. Estas fibras estão dispostas seguindo um padrão retinotópico, também conhecido como visuotopia, onde as células da retina enviam informação e se projetam para específicas localizações nos núcleos e nas áreas visuais (BEAR *et al.*, 2002; LENT, 2008).

Assim como as ganglionares, os axônios do nervo óptico são 100% mielinizados, possuindo diâmetro de aproximadamente 1 μm , densidade de 150.000 axônios por mm^2 , e sua taxa de transmissão de informação é de 60 m/s. Os axônios das células ganglionares mais próximos da fóvea projetam-se para a região central do nervo óptico, enquanto os axônios da região periférica projetam-se para a parte periférica do nervo óptico. A partir deste nível, inicia-se uma via neural conhecida como *retinofugal*, pois parte da retina em direção a outros centros especializados de processamento da cena visual, incluindo o próprio nervo óptico, o quiasma e o trato óptico (BEAR *et al.*, 2002; BROOKS *et al.*, 1999).

2.4.2 Quiasma e Trato Óptico

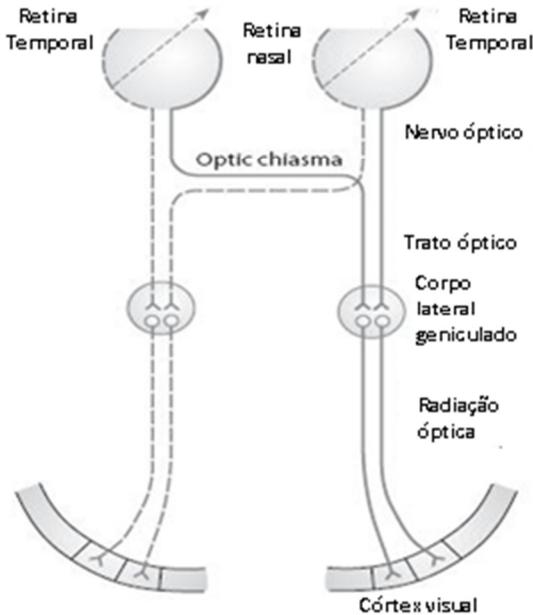
Após a formação do nervo óptico no final da retina, ocorre um cruzamento dos nervos conhecido como quiasma óptico. Nesse cruzamento, também caracterizado por organização retinotópica, os

⁵ Há dois tipos de macróglíias: as células Müller, as quais atravessam toda a extensão da retina; e os astrócitos, os quais se encontram especificamente nas camadas de células ganglionares e nervos ópticos. Os astrócitos são escassos na parte central, a partir de 4 mm, pois é uma região com pico de células Müller, com aproximadamente 30.000 células/ mm^2 (DISTLER *et al.*, 1996).

axônios que se originam nas porções nasais, ou internas, de cada retina cruzam-se de um lado para outro, conforme Figura 11. Este cruzamento de 50% das fibras nervosas de um dos lados do cérebro é conhecido como decussação, e faz com que as informações de cada retina sejam representadas em lados diferentes do cérebro. A metade esquerda de cada retina vai para o lado esquerdo do cérebro, enquanto a metade direita vai para o lado direito; com a retina direita, o processo é inverso. Essa segregação da informação sensorial em hemisférios contralaterais corresponde à organização geral dos centros motores e sensoriais presentes no cérebro (STETTEN, 2000; BROOKS *et al.*, 1999).

A metade superior da retina recebe estímulos do campo visual inferior, a metade inferior da retina recebe estímulos do campo superior. Já a metade nasal recebe estímulos do campo visual temporal e a metade temporal recebe estímulos do campo nasal. Essa “ilha de visão” tem ainda o formato de uma montanha com um pico central bastante agudo, devido à fóvea e à organização das camadas retínicas de tal modo a conferir alta resolução espacial. À medida que aumenta a excentricidade, ocorrem mudanças anatômicas e fisiológicas que resultam em declínio da acuidade visual. Esse mapa retínico é mantido nas vias ópticas, estabelecendo assim uma correspondência espacial desde a retina até o córtex visual. Esta correspondência é denominada retinotopia e é evidente até nas áreas corticais visuais V1, V2 e V3. Outras áreas visuais perdem progressivamente a retinotopia (COUTO, 2006; KANSKI, 1989).

Figura 11 - Via retinofugal: inicia na retina e vai até o córtex visual.



Fonte: Field *et al.* (2007).

Na sequência do quiasma óptico encontra-se o trato óptico, o qual é composto pelos nervos ópticos originados a partir das metades de cada uma das retinas. Esta estrutura faz a ligação entre os nervos ópticos e os dois principais alvos: o NGL e o colículo superior (KANSKI, 1989; STETTEN, 2000).

2.4.3 Núcleo Geniculado Lateral

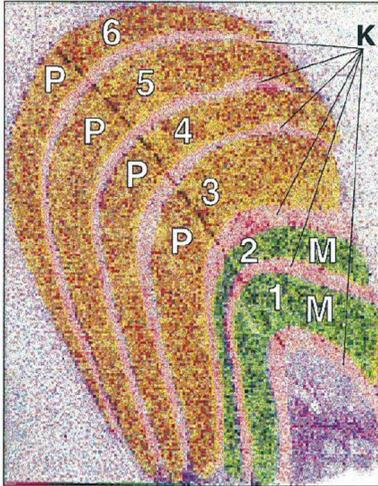
Localizado após o trato óptico, o núcleo geniculado lateral (NGL) é o principal estágio do tálamo, sendo frequentemente considerado como fonte legítima de informação das células ganglionares, pois não há diferenças significativas entre as propriedades aferentes das ganglionares em relação às células do NGL, embora haja diferenças quanto às características de resposta. Logo, tais diferenças não caracterizam o NGL como um simples retransmissor, mas sim, como um filtro de toda a informação recebida da retina. Também chamado de corpo geniculado lateral, tem cerca de 1 mm³ e está presente em ambos os lados do cérebro, recebendo aferências dos dois hemisférios visuais. Juntos, ambos os núcleos têm entre 1,3 e 1,5

milhões de neurônios, e organizados sob forma retinotópica estão dispostos em 6 camadas (BEAR *et al.*, 2002; KAPLAN *et al.*, 1990; KOLB e WHISHAW, 2002; STETTEN, 2000).

As camadas características do NGL são formadas a partir das fibras nervosas originadas nas células ganglionares, numa relação de uma célula ganglionar para cada célula do NGL, principalmente se as ganglionares forem pequenas (*midget*) ou grandes (*parasol*). A ganglionar pequena projeta-se para a camada parvocelular, a grande para a camada magnocelular e os demais tipos projetam-se para a camada koniocelular. Essas células também são chamadas de células P, células M e células K, respectivamente, conforme a Figura 12 (DACEY, 2000a; KAPLAN *et al.*, 1990; SCHEIN, 1987).

As camadas do NGL são identificadas por números crescentes, das regiões mais internas para as mais externas. Na parte ventral estão as duas camadas magnocelulares, 1 e 2, enquanto na parte dorsal, encontram-se as camadas parvocelulares, 3, 4, 5 e 6. Em cada um dos núcleos, as camadas recebem os axônios de cada uma das retinas após o cruzamento no quiasma óptico. Dessa forma, as camadas 2, 3 e 5 recebem fibras ipsilaterais, ou seja, originadas no mesmo lado da retina; enquanto as camadas 1, 4 e 6 recebem fibras contralaterais, ou seja, do lado oposto. Tal organização significa que embora cada um dos núcleos receba projeções de ambas as retinas, as fibras oriundas de um olho permanecem segregadas das que se originam do outro olho. E para manter a retinotopia, as células vizinhas presentes nas camadas do NGL recebem projeções de ganglionares também vizinhas da retina (LENT, 2008).

Figura 12 - Camadas do NGL: Parvocelular (P); Magnocelular (M) e Koniocelular (K).



Fonte: Hendry e Calkins (1998)

As células P, parvocélulas, têm menor arborização dendrítica, finos axônios e baixa velocidade de condução do estímulo, estando ligada a detecção de cor, visão dos detalhes e da forma dos objetos. As células M, magnocélulas, têm somas e árvores dendríticas de grandes dimensões, axônios de grande calibre, grandes campos receptivos, rápidas respostas e altas velocidades de condução do estímulo. Elas possuem resposta transitória à iluminação e, em geral, analisam aspectos mais gerais do estímulo, tais como detectar rápidas mudanças, bem como seu movimento. As células K, koniocélulas, são células envolvidas na detecção do nível de luz ambiente. No entanto, há autores como FIELD (2007) que incluem entre as células K os demais tipos celulares de ganglionares diferentes de pequenas e grandes, formando assim, uma classe heterogênea de células (BROOKS *et al.*, 1999; COWEY *et al.*, 2001; HENDRY e CALKINS, 1998; KANDEL *et al.*, 2003).

Quanto à densidade celular, estima-se que a camada magnocelular contenha aproximadamente 14.000 células/mm³, enquanto na camada parvocelular 23.000 células/mm³. Quanto ao número total de neurônios, são distribuídos de forma assimétrica entre os dois núcleos, a camada parvocelular contém cerca de 1.267.000 neurônios, enquanto a camada magnocelular contém cerca de apenas 148.000 (AHMAD e SPEAR, 1993; WILLIAMS *et al.*, 1998).

Os campos receptivos do NGL são similares aos das ganglionares quanto à organização centro e periferia, diferenciando-se apenas na classificação celular, pois ou as células do NGL são do tipo On, ou são do tipo Off. Fisiologistas tem encontrado número igual de respostas On e Off tanto em ganglionares e quanto no LGN (KLUG *et al.*, 2003).

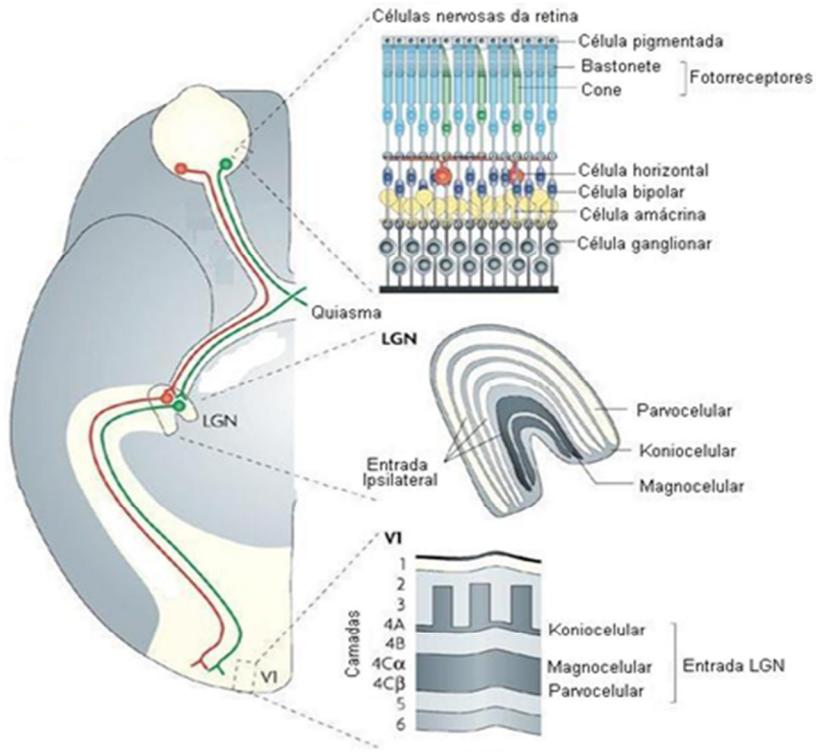
Embora as principais ganglionares, pequenas e grandes, enviem suas projeções para o NGL, cerca de 10% de outros tipos de ganglionares, aproximadamente 150.000 células, não se encaixam nesta projeção, sendo geralmente conhecidas como uniestratificadas. Estas células projetam-se para outras regiões, como o colículo superior e a área pré-tectal. Os axônios das camadas parvocelulares e das camadas magnocelulares do NGL, por sua vez, projetam-se para a região occipital, onde se localiza o córtex visual primário, o V1, também conhecido como córtex estriado, córtex calcarino ou área 17 de Brodmann. Juntos, estes neurônios formam a via conhecida como geniculoestriado, que tem como característica a parte estriada do V1, no qual há uma espécie de faixa que divide a camada IV. Essa via inicia-se na retina, passa pelo NGL, localizado no tálamo, e vai até a camada IV do V1, localizado no lobo occipital, conforme a Figura 13 (BEAR *et al.*, 2002; KAPLAN *et al.*, 1990; KOLB e WHISHAW, 2002; SOLOMON e LENNIE, 2007).

Na camada IV do V1, os neurônios da camada parvocelular inervam inicialmente a camada 4CB e a seguir, a camada II-III. Os neurônios da camada magnocelular inervam apenas a camada 4Ca. E os neurônios da camada koniocelular também inervam além da camada 4A do V1, a camada II-III do V1, para onde enviam inervações geniculocorticais com aspecto semelhante a manchas. Considerando que a via geniculoestriada é também a via que proporciona a percepção visual consciente do mundo, é através dela que se torna possível o reconhecimento das principais características do sistema visual. Assim, a partir dos neurônios das camadas parvocelulares, seguidos pelas inervações que realiza nas camadas 4CB e II-III do V1, tem-se a via de reconhecimento da forma (ANDREAZZA, 2007; BEAR *et al.*, 2002; HENDRY e CALKINS, 1998; SOLOMON e LENNIE, 2007; WIESE e WENDEROTH, 2007).

A partir do V1, os axônios dividem-se em diferentes regiões relacionadas com a visão, tanto no lobo parietal quanto no lobo temporal. Tais regiões incluem o V2, V3, V4 (KOLB e WHISHAW, 2002). Embora haja grande inervação da retina para o NGL, cerca de 80% de sua entrada excitatória provem do V1, o qual desempenha um

efeito de *feedback* para o NGL. Assim, esta é mais uma razão pela qual se acha que o NGL não é simplesmente um retransmissor passivo de sinal, mas uma estrutura da área subcortical que está envolvida na visão. O NGL estaria envolvido com a ativação de neurônios pré-talâmicos, os quais estão envolvidos em características como vigilância e o mecanismo de atenção. Tais neurônios vêm as respostas dos neurônios do NGL, os quais tendem a confirmar sua importância, já que este é o primeiro local do ciclo visual onde os estágios mentais auxiliam a percepção visual.

Figura 13 - Via geniculoestriada, que tem início nas células nervosas da retina, o quiasma óptico, o NGL e o córtex visual primário (V1).

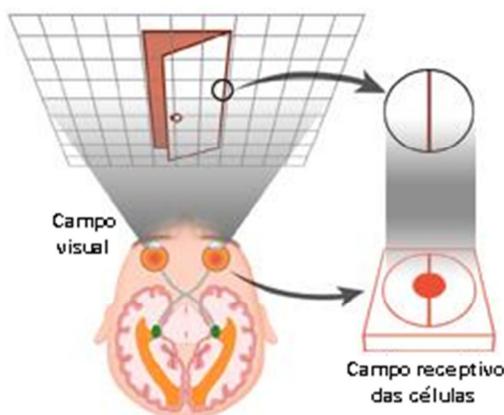


Fonte: Solomon e Lennie (2007)

2.5 CAMPO RECEPTIVO

Aproximadamente em 1906, o termo campo receptivo foi adotado por Sherrington para a descrição da região da pele onde o contato poderia ocasionar um determinado reflexo. Posteriormente, Hartline também registrou descargas de impulsos em uma única fibra do nervo óptico de um artrópode, e assim, descreveu o campo receptivo como sendo uma região da retina que quando estimulada (ou iluminada), poderia causar uma resposta. Desde então, o conceito de campo receptivo passou a ser utilizado em outros neurônios do sistema sensorial (ALONSO e CHEN, 2009). O campo receptivo se refere a uma área do espaço no mundo físico que pode influenciar a atividade de um neurônio. Experimentos relacionados aos campos receptivos visuais geralmente são realizados com registros de uma única célula, nos quais a atividade de neurônios individuais, ou unidades, é registrada com o auxílio de eletrodos, enquanto o animal é apresentado a determinados estímulos visuais em diferentes posições do espaço visual. A Figura 14 ilustra o campo receptivo de uma célula.

Figura 14 - Figura ilustrativa do campo receptivo visual.



Fonte: Field (2007)

O tamanho do campo receptivo é bastante variável ao longo da retina, devido principalmente a sua excentricidade, ou seja, a distância do ponto de fixação. Há dois fatores principais que explicam esse efeito: a densidade de fotorreceptores, que varia bastante entre a fóvea e a

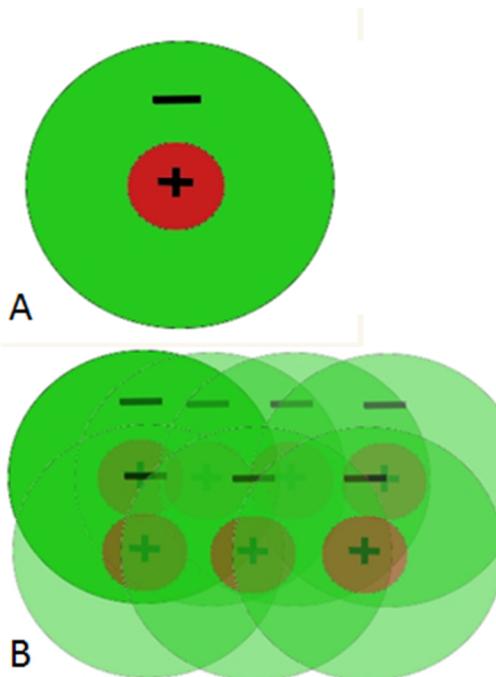
periferia e a somação espacial característica de algumas células, que é quando diferentes terminais pré-sinápticos conectam-se ao mesmo neurônio pós-sináptico no mesmo espaço de tempo.

Na região periférica, por exemplo, os campos receptivos são largos e apresentam grande convergência de células. Na fóvea, no entanto, o campo receptivo de células ganglionares ou bipolares, por exemplo, é bastante pequeno, sendo do mesmo tamanho de um único cone, e por esta razão apresenta pouca ou nenhuma convergência. Esta é considerada uma situação análoga a existente no sistema somatossensitivo, onde a ponta dos dedos é repleta de muito mais receptores, mantendo uma representação bastante desproporcional se comparado ao córtex somatossensitivo (LENT, 2008; PALMER, 1999). Assim, da mesma forma que os receptores táteis individuais são sensíveis à estimulação em locais específicos da pele, as células individuais da retina e as vias a elas relacionadas são sensíveis aos estímulos luminosos em localizações específicas.

Os campos receptivos da retina possuem formato arredondado, e por esta razão apresentam uma organização circular, conforme ilustra a Figura 15. Circular devido ao formato fisiológico de sua árvore dendrítica, que é sua região de alcance; e concêntrica por possuir uma organização centro e periférica, as quais apresentam antagonismo entre si. A estimulação no centro ou no contorno pode causar respostas antagônicas, o que torna a classificar as células sob duas variedades: a Centro-On, quando a estimulação luminosa ocorre no centro, e não no contorno, e faz a célula disparar; e a Centro-Off, quando a estimulação luminosa ocorre no contorno, e não no centro, e faz a célula disparar (KUFLER, 1953). Esta classificação se refere a diferentes respostas da célula quando estimulada, tendo início nos fotorreceptores que transmitem a informação para a segunda ordem de neurônios, as bipolares.

Na falta de iluminação, correntes iônicas chamadas “correntes de escuro” são geradas por íons Na^+ , os quais atravessam os canais na membrana externa dos cones, e os mantém abertos nessa condição, despolarizando a membrana do segmento externo dos cones e, conseqüentemente, as células ligadas a eles. Na presença de estímulo, as moléculas de rodopsina são transformadas em sua forma ativa, levando ao fechamento dos canais iônicos que acabam por interromper o fluxo da corrente de escuro, causando uma hiperpolarização dos cones e, conseqüentemente, seus neurônios pós-sinápticos também são hiperpolarizados (STRYER, 1991).

Figura 15 - A. Campo receptivo de uma única célula onde o centro é excitatório (On) e a periferia inibitória (Off). B. Várias células lado a lado, onde ocorre sobreposição de campos receptivos.



Fonte: Kolb (2003)

As células bipolares, por sua vez, respondem de acordo com suas características fisiológicas, tendo diferentes respostas:

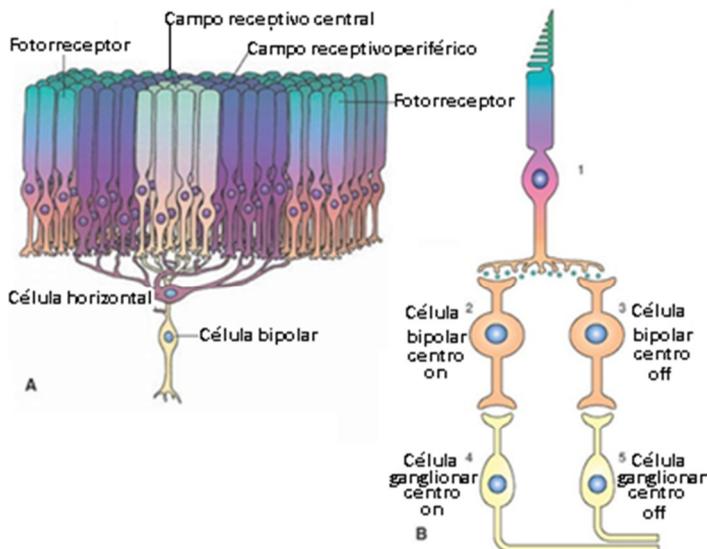
- Resposta excitatória: quando os receptores pós-sinápticos são canais de cátions (presentes em células bipolares dos tipos FMB e DB1 a DB3) e eles próprios abrem o canal iônico (receptores ionotrópicos), conservando o mesmo estímulo recebido dos cones – são as células conhecidas como Centro-Off;
- Resposta inibitória: quando os receptores pós-sinápticos são proteínas com acoplamento G que atuam de forma metabotrópica fechando os canais de cátions (presentes em

células bipolares IMB, DB4 a DB6, BB e RB), pois dependem de reações intercelulares para abertura dos canais iônicos (receptores metabotrópicos), e acabam invertendo o estímulo recebido dos cones – são as células conhecidas como Centro-On.

Resumidamente, a resposta das bipolares vai depender ou não da liberação do neurotransmissor glutamato por parte dos fotorreceptores, se o cone libera glutamato ocorre a inibição da célula Centro-On e ativação da célula Centro-Off, se o cone não libera glutamato o efeito é contrário, ou seja, a célula Centro-On é ativada, enquanto a Centro-Off é inibida. A mesma resposta das bipolares é repassada as células ganglionares do mesmo tipo (BEAR *et al.*, 2002; KANDEL *et al.*, 2003).

Logo, o campo receptivo é determinado por fotorreceptores, além de bipolares e horizontais, que juntos influenciam a atividade de células ganglionares. Tanto as células bipolares quanto as ganglionares apresentam campos receptivos que podem ser representados como dois círculos concêntricos com efeitos opostos, conforme ilustra a Figura 16.

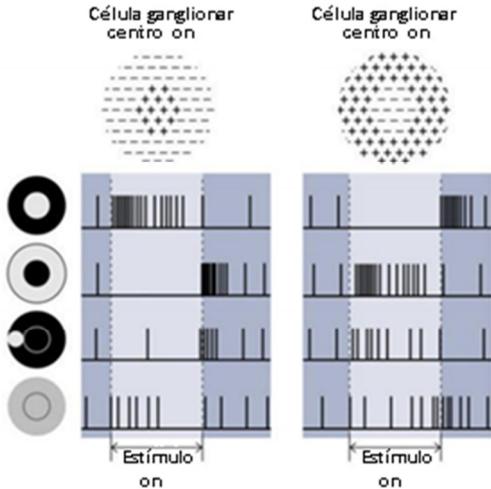
Figura 16 - A. Campo receptivo de uma célula bipolar Centro-On. B. Conexões realizadas por um cone (1) com duas células bipolares (2 e 3), que se conectam com duas células ganglionares (4 e 5) do mesmo tipo.



Fonte: What-When-How - In Depth Tutorials and Information (2012).

Uma luz difusa que estimula tanto o centro quanto a área vizinha tem pouco efeito sobre a atividade da célula ganglionar. A Figura 17 mostra que a resposta máxima ocorre quando um foco de luz correspondente ilumina exatamente a região excitatória: um pequeno foco que preenche de maneira precisa toda a área central das células do Centro-on e uma em forma de “uma rosca” que preenche precisamente a área periférica das células da periferia “on”. Os neurônios do NGL são semelhantes às ganglionares da retina, mas são mais específicos, respondendo às alterações da iluminação da retina e não apenas à presença ou ausência de iluminação.

Figura 17 - Comparativo de respostas ao estímulo entre uma célula ganglionar tipo On e uma célula tipo Off.



Fonte: Lent (2008).

Caso haja iluminação do centro e da periferia simultaneamente, ambos os tipos respondem fracamente, já que as duas partes do campo acabam por anularem-se quando a iluminação é difusa. Assim, pode-se resumir que a mensagem captada pela retina e enviada através do nervo óptico está ligada diretamente com o contraste existente entre as diferentes porções do campo visual. No caso dos fotorreceptores, seu campo receptivo é tido como direto, ou seja, é como um ponto que decai sobre o receptor, fazendo com que um estímulo maior não cause efeito adicional. Já as células bipolares e as células ganglionares respondem de acordo com a diferença de luminosidade existente entre o centro e a periferia de seu campo receptivo (BEAR *et al.*, 2002; NOLTE, 2008).

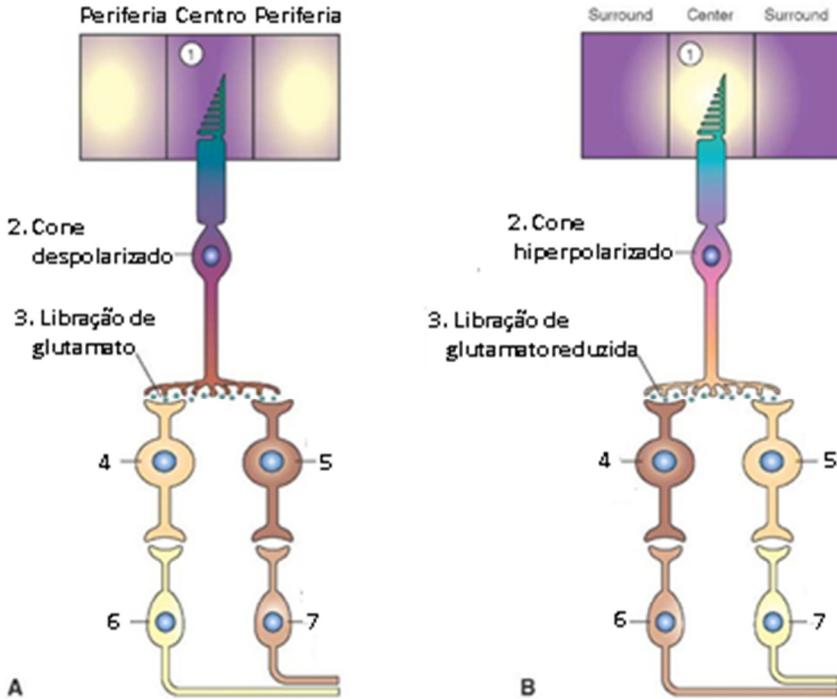
Nos fotorreceptores, a luz pode estimular mais alguns fotorreceptores do que outros. A Figura 18 demonstra o circuito responsável por gerar o campo receptivo das células ganglionares. A luz que incide sobre o receptor leva à redução da liberação de neurotransmissores e tem efeito oposto nas duas bipolares ligadas a ele, uma é despolarizada (Centro-on) e a outra é hiperpolarizada (Centro-off). Isso leva ao aumento da taxa de disparo das células ganglionares tipo On e a diminuição das que são tipo Off (PURVES *et al.*, 2001).

Sob o efeito da luz, os cones mantêm-se inibidos e, conseqüentemente, também inibem as horizontais, as quais não liberam os neurotransmissores inibitórios, fazendo com que os cones conectados

diretamente as bipolares mantenham-se ativados. Já no escuro, os cones localizados na periferia do campo receptivo das bipolares se mantêm despolarizados e ativam as horizontais. As horizontais, por sua vez, têm sua liberação de neurotransmissor inibitório reduzida e não influenciam assim, no potencial de membrana dos outros cones que estão no centro do campo receptivo (HUSBAND e SHIMIZU, 2001; MASLAND, 2001; NORTHROP, 2001; STETTEN, 2000).

Acredita-se que as células horizontais tenham papel fundamental na interação entre bipolares e fotorreceptores, fazendo a transmissão e o tratamento da informação circundante do seu campo receptivo. Desta forma, as horizontais fazem parte da via indireta de transmissão do estímulo e, assim, realizam uma espécie de ajuste nas respostas aos diferentes níveis de luminosidade, pois medem a iluminação recebida pelos fotorreceptores a fim de diminuir os sinais redundantes transmitidos à INL. Esta medida da luminosidade é desempenhada através dos mecanismos de retroalimentação e de ânteroalimentação. Logo, a organização em centro e periferia de bipolares e ganglionares existe devido a ação inibitória lateral das células horizontais. Esta inibição fornece ao sistema visual um meio de realçar as diferenças de contraste entre áreas, ou seja, auxilia na formação da borda entre objetos em diferentes condições de luminosidade (GRUMET, 1994; HUSBAND e SHIMIZU, 2001; KANDEL *et al.*, 2003; MASLAND, 2001; NORTHROP, 2001; STETTEN, 2000).

Figura 18 - A. Resposta celular quando o cone não é estimulado. B. Resposta celular quando o cone é estimulado. As células 4 e 5, referem-se as células bipolares, On e Off, respectivamente. As células 6 e 7 referem-se a células ganglionares, On e Off, respectivamente.



Fonte: What-When-How - In Depth Tutorials And Information (2012).

2.6 VIAS DE INFORMAÇÃO

Assim como as demais vias sensoriais, as vias visuais também possuem como característica principal uma organização paralela, hierárquica e distribuída. Cada uma das vias paralelas é orientada por uma sequência de operações neuronais, que envolvem específicos tipos celulares, e fluxos de informações distintos desde a entrada sensorial na retina até regiões superiores de processamento do córtex cerebral. Embora os neurônios presentes ao longo da retina tenham uma distribuição bastante heterogênea, devido à excentricidade, na fóvea ocorre uma maior densidade neuronal de cerca de 162.000/mm², caindo acentuadamente em outras regiões. Por esta razão, a fóvea é uma região com maior capacidade de captação dos detalhes da cena visual, e esta característica se mantém nas camadas seguintes da retina, no NGL e também no córtex (FIELD *et al.*, 2007; LENT, 2008).

Organizados segundo um formato laminar, os neurônios da retina encontram-se dispostos em camadas paralelas à superfície, e em sua maioria, também se encontram sob a forma de extensos mosaicos, que mesclam os muitos tipos celulares ligados entre si. Existem aproximadamente 55 diferentes tipos, dos quais cerca de 22 tipos tem sua fisiologia e funções bastante conhecidas (MASLAND, 2001). A informação visual começa pelo sinal gerado por cones e bastonetes, denominado potencial receptor, e após, ele é transformado em moléculas de glutamato na fenda sináptica em sinapse com as células presentes nas camadas intermediárias ou plexiformes interna e externa.

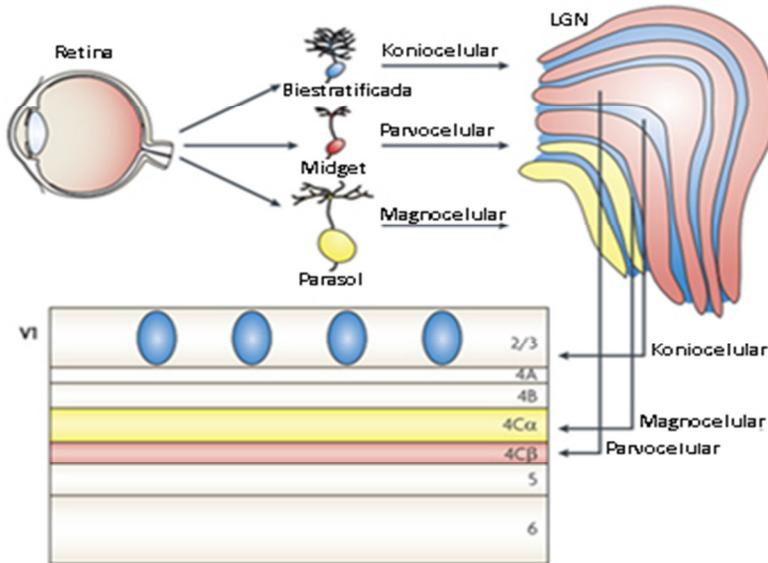
A transmissão do sinal pela via visual se dá em curtas distâncias por potenciais receptores e potenciais pós-sinápticos realizados por cones, bipolares, horizontais e algumas células amácrinas. Este é um fenômeno que permite a condução gradual (condução eletrônica) da força do sinal recebida pelos bastonetes e cones. Assim, a magnitude da despolarização ou da hiperpolarização está diretamente relacionada à intensidade da iluminação, ao invés do sinal ser do tipo tudo ou nada, como seria o caso para cada potencial de ação. As ganglionares e algumas células amácrinas transmitem a informação através de potenciais de ação através de longos axônios (LENT, 2008).

A existência de vias segregadas de informação beneficia o processamento específico de características em uma mesma cena, onde cor, movimento e forma, podem ser reconhecidos por diferentes neurônios, que formam, simultaneamente, uma única representação da imagem visualizada. E embora as vias visuais transmitam informação por meio de diferentes camadas neuronais, a separação em vias tem início nos fotorreceptores, e ao longo da retina, esta diferenciação é mantida e caracteriza as principais vias, denominadas parvocelular, magnocelular e koniocelular, conforme ilustra a Figura 19.

A via parvocelular, ou via P, está relacionada com o reconhecimento de cor e forma, e tem origem nas células bipolares pequenas ou anãs (*midget*). Suas células estão localizadas principalmente na fóvea, região com campos receptivos menores e por esta razão suas fibras nervosas são bastante finas e a informação é transmitida de forma relativamente devagar, através de alterações gradativas do potencial de membrana (feitas por condução). No nervo óptico, cerca de 80% das fibras nervosas são deste tipo, e estas se projetam para as camadas 3 a 6 do NGL. As camadas 4 e 6 recebem entrada do olho contralateral, enquanto as camadas 3 e 5 recebem entrada do olho ipsilateral (CLARK *et al.*, 2013). Investigações no sistema visual dos macacos tem revelado que as células da via

parvocelular se projetam inicialmente para as camadas mais superficiais do V1, 4A e 4CB, e também há projeções para a camada 6 (FIELD *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2010).

Figura 19 - Esquema que demonstra a conectividade das principais vias envolvendo o processamento visual. Os sinais visuais são enviados da retina para o NGL, através de células específicas, e após, os sinais são projetados para o córtex visual primário (V1).

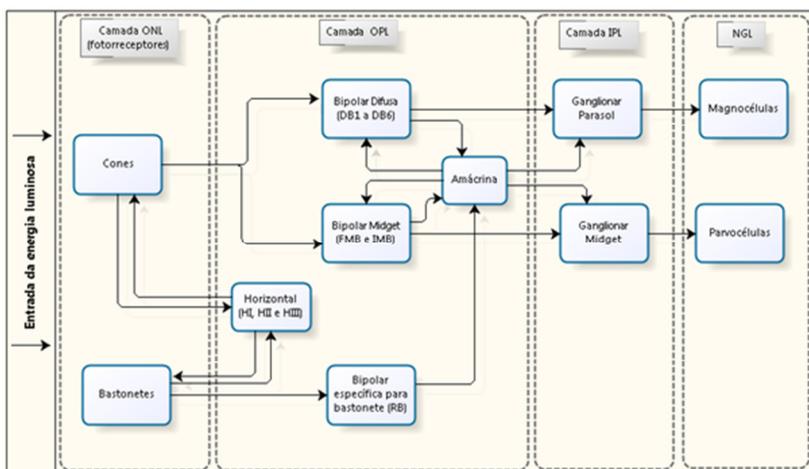


Fonte: Nassi *et al.* (2009).

A via magnocelular, ou via M, está voltada para a detecção de movimento, possuem baixa acuidade, e tem origem nas células bipolares grandes (*parasol*), possui fibras grossas e sua velocidade de transmissão de informação é elevada. A via koniocelular, ou via K, formada por um grupo heterogêneo de células, como as ganglionares biestratificadas. A distinção entre magno, parvo ou koniocelular geralmente é feita baseando-se na organização anatômica do NGL, dependendo da camada que é conectada pelos axônios originários na retina (FIELD *et al.*, 2010; KAPLAN, 2004; LEE *et al.*, 2010).

Entre os fotorreceptores, os cones merecem destaque, visto que são poucos divergentes, contribuem na formação da principal via de fluxo da informação sobre o reconhecimento de cor e forma, ilustrada conjuntamente com os demais tipos celulares na Figura 20. Como a via parvocelular também é responsável pela detecção de cores, as vias poderiam ainda, ser subdivididas entre os tipos celulares que se conectam com cones que detectam específicas ondas de luz, o que permitiria a identificação de cores e ampliaria o número de vias (DACEY, 2000a; FIELD *et al.*, 2007; KOLB e MARSHAK, 2003).

Figura 20 - Principais vias de fluxo da informação da retina.



Fonte: desenvolvida pelo autor

Originadas nos fotorreceptores (cones e bastonetes), a retina contém circuitos neuronais compostos por horizontais, bipolares, amácrinas e ganglionares, que se projetam para camadas específicas do NGL, formando a via magnocelular e a via parvocelular. Na Figura 20, as camadas INL e GCL estão ocultas, pois nelas não ocorrem sinapses e apenas os corpos celulares estão dispostos. As setas indicam o fluxo do estímulo entre os diferentes tipos celulares.

Em cada nervo óptico há cerca de 1.200.000 axônios, originários de diversas classes de ganglionares, as quais transmitem diferentes informações para os centros especializados. Essa divisão em

vários canais de informação tem início nos cones, envolve outras células da retina e se mantém nos axônios do nervo óptico, o que acaba por refletir na multiplicidade de centros visuais corticais e subcorticais (LENT, 2008).

Nas muitas vias ligadas ao processamento visual, desde a retina até o córtex visual, existem vários mapas. Estes mapas atendem necessidades específicas ao processamento paralelo da informação em cada nível do sistema visual, e assim, cada região é representada por um mapa do campo visual, especializado em um tipo de processamento específico. Os mapas são conectados uns aos outros através de vias ascendentes ou descendentes, que juntas executam tarefas específicas dentro do sistema sensorial, de forma similar ao processamento distribuído conhecido na área da engenharia a computação (LENT, 2008). A via retino-genículo-estriada é a principal via de saída da retina, sendo a ela atribuída o carregamento das informações necessárias para as funções visuais conscientes como forma, cor e movimento. A partir da área estriada, o V1, os sinais transmitidos pela retina são redirecionados para aproximadamente 30 diferentes áreas corticais.

Existem outras vias visuais menos estudadas que fazem uso da informação excedente às vias parvocelular e magnocelular no nervo óptico, e estas se dirigem a outros núcleos talâmicos que não o NGCL, além de núcleos do sistema óptico acessório. Estas vias estão relacionadas com os reflexos e movimentos oculares, além da acomodação visual, os quais não estão relacionados diretamente com a visão consciente (KANDEL *et al.*, 2003).

2.7 RECONHECIMENTO DE COR E DE FORMA NA VIA PARVOCELULAR

Muitas são as situações no dia-a-dia em que as cores e as formas são usadas, seja de forma intencional ou não, para chamar a atenção do usuário ou parceiro, desencadear reações emocionais ou enfatizar a organização lógica de uma informação. Através de diferentes mecanismos, o sistema visual faz uso de diversas estratégias para permitir o reconhecimento de cores e formas. Entre elas, inclui uma sensível detecção e a utilização de um conjunto de diferentes áreas funcionais e neurônios, que paralelamente, são responsáveis por um determinado aspecto dentro da função visual, pois extraem diferentes características de um mesmo estímulo recebido (SANTOS, 2001; STETTEN, 2000).

O reconhecimento da forma dos objetos e das cores, assim como em outros sistemas sensoriais, é obtido através do realce de determinadas informações sensoriais, visto que os neurônios respondem melhor as alterações de contraste do estímulo recebido, sejam no espaço, no tempo ou na composição espectral. Os principais mecanismos desta percepção visual são representados pela sensibilidade ao contraste e pela acuidade visual. Eles formam os principais indicadores necessários ao reconhecimento da forma e da resolução espacial (OEHLER, 2001; SANTOS, 2001; STETTEN, 2000).

A acuidade visual (AV) é fator essencial para a observação de qualquer que seja a cena ou objeto, pois é tida como a capacidade de discriminar pequenos detalhes, e depende ainda de diversos fatores, principalmente da iluminação e o tempo de exposição em relação a uma cena ou a um objeto. Logo, a percepção de um objeto depende basicamente da fonte de luz projetada sobre ele, da absorção ou reflexão da luz pelo objeto; e do próprio observador, e seu conhecimento visual do objeto (NADEAU, 2000). A acuidade visual é uma característica dos cones e, portanto, ela depende da excentricidade e da distribuição dos cones na superfície da retina. Além da acuidade, outra característica importante dos cones é o reconhecimento de cores através ondas do espectro eletromagnético visível. Outros fatores que podem contribuir com a acuidade visual são: densidade de fotorreceptores, tempo de exposição, tamanho da pupila, iluminação, contraste, difrações, entre outras características (COSTA *et al.*, 2006).

A sensibilidade ao contraste, por sua vez, significa o valor de contraste requerido pelo sistema visual para distinguir um estímulo de frequência espacial daquele com um campo uniforme, representando ainda, a diferença entre picos e depressões das ondas. Assim, o sistema visual apresenta alta sensibilidade quando um padrão necessita de pouco contraste para ser detectado, ou na situação inversa, onde há baixa sensibilidade, quando precisa de alto contraste para detectar um estímulo (SANTOS, 2001). Assim, o contraste mede a separação entre valores de um determinado matiz - que é a combinação de cores na imagem como um todo.

Conforme COSTA *et al.* (2006), a visão de contraste é uma medida da função visual espacial que se refere à capacidade de perceber das características de estímulos visuais próximos. A sensibilidade ao contraste difere com o tamanho do estímulo e seus detalhes, e estas diferenças são avaliadas pela visão do brilho e das cores. Assim, se o estímulo for relativamente pequeno ou tiver detalhes, há necessidade de alto contraste, ou seja, a sensibilidade é considerada baixa. O realce de

contraste enfatiza as mudanças do sinal visual no tempo e espaço, tendo a tendência de realçar as bordas, beneficiando a compressão de informações da cena visual.

Para visualização de objetos de diferentes tamanhos geralmente são usados padrões listrados com barras pretas e brancas de diferentes larguras. A função relacionada com o tamanho das barras à quantidade mínima de contraste necessário para que as barras sejam visíveis recebe o nome de função de sensibilidade ao contraste. Estas diferenças refletem em diferenças fisiológicas no processamento da informação, onde baixas frequências espaciais são processadas pela via magnocelular, enquanto altas frequências são processadas pela via parvocelular (COSTA *et al.*, 2006; KAPLAN e BENARDETE, 2001).

Desta forma, toda percepção visual tem início através do estímulo luminoso, e é ele que desencadeia uma série de mecanismos envolvidos na visão, pois todas as informações presentes em um estímulo precisam ser percebidas em uma distância e luminosidades razoáveis para que se possa extrair um maior número de características. A forma dos objetos é obtida justamente através da diferença entre o brilho de um objeto – que é a quantidade de cor branca adicionada a cor; e a luminosidade do entorno imediato deste objeto. Para que se possa ver com maior nitidez a imagem ou formato de um objeto, deve-se olhá-lo de maneira que os raios luminosos procedentes dele projetem-se sobre a retina, a qual se adapta para a percepção de pequenos detalhes e cores de uma pequena parte do campo visual (NADEAU, 2000; SANTOS, 2001).

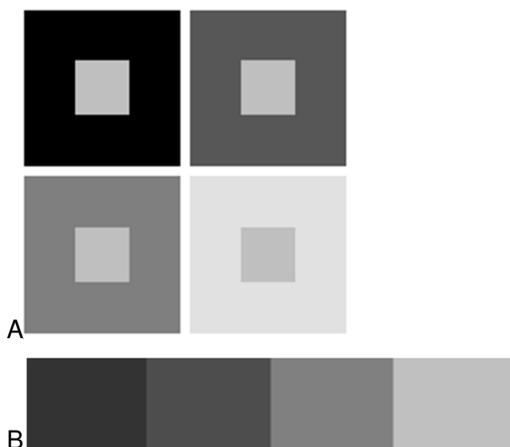
Para o reconhecimento das formas, tanto o estímulo luminoso, quanto a falta dele, são consideradas informações para a identificação de contrastes, que produzem diferentes respostas nos fotorreceptores. No entanto, a iluminação absoluta não provê nenhuma informação para detecção da forma e apenas contribui para a saturação dos fotorreceptores. Assim, condições de claridade e escuridão são essenciais para a sensação visual, pois o contraste simultâneo das duas condições melhora ainda mais a resolução da imagem. O contraste simultâneo é obtido pela inibição lateral, onde uma borda escura inibe uma área de luz, e vice versa (KOLB, 1994). A mais importante informação é a relativa diferença nos níveis de luz do ambiente - o contraste, e é justamente ele, e não os níveis de luz, que são informados ao sistema visual superior através dos olhos (BOYNTON, 2005).

A representação da forma e cor de um objeto é obtida através da fóvea, e depende de um fino conjunto neural, que se inicia nos fotorreceptores, os quais preservam os detalhes espaciais da cena, e os

transmitem através de vias nem divergentes, nem convergentes, formada por cones, bipolares pequenas ou anãs (*midget*), ganglionares pequenas (*midget*) e células parvocelulares do NGL (CALKINS *et al.*, 1994; KANDEL *et al.*, 2003; OEHLER, 2001; STETTEN, 2000). Esta representação é gerada também com o auxílio principalmente de neurônios laterais inibitórios, como células horizontais e amácrinas, os quais realçam o estímulo recebido, contrastando com o objeto visualizado e o seu entorno. Assim, o cérebro reconhece a forma de um objeto através do contorno posicionado sobre o campo receptivo da célula, e realiza uma espécie de compensação de dados, onde apenas a borda do objeto é considerada, ao invés de seu interior.

Nesse processo de reconhecimento, há ainda, a acomodação visual, que se refere a capacidade inerente ao olho de ajustar-se a diferentes distâncias dos objetos e obter desta forma uma imagem nítida sobre a retina, permitindo focalizar objetos localizados a diferentes distâncias. Já a adaptação, se refere a capacidade que o olho possui de ajustar-se a diferentes condições de luminosidade, estando mais ligada a identificação de cores, e obviamente, de formas (KEMPS e ANDRADE, 2012). Considerando que o reconhecimento da forma de um objeto depende do contraste entre o objeto e o fundo, observe a Figura 21 a seguir:

Figura 21 - Representação do campo receptivo sob diferentes intensidades de cor.



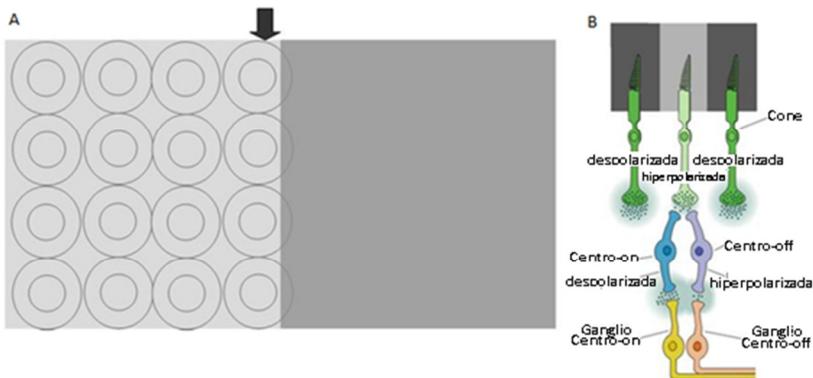
Fonte: desenvolvida pelo autor

A Figura 21 A apresenta quatro quadrados, e dentro de cada um deles, há um quadrado de menor tamanho. A impressão que se tem é de que a imagem central é de tonalidade diferente em cada quadrado, mas, elas são idênticas, e o que ocorre é que a cor diferente no fundo produz diferente contraste em relação a imagem central. A Figura 21 B mostra as diferentes tonalidades de fundo a que a imagem central é exposta.

Esta diferenciação entre a imagem e o fundo – para composição da forma - é possível graças a organização centro e periferia das células, onde as células sinalizam de maneira diferente dependendo do estímulo que recebem – centro-on ou centro-off. Conforme explicado no Capítulo 2.5, referente ao campo receptivo dos neurônios, dependendo da forma com que os cones respondem ao estímulo, irão despolarizar ou hiperpolarizar as bipolares, e estas, por vez, responderão de acordo com suas características fisiológicas, conservando ou invertendo o sinal recebido.

Para melhor entender este processo, observe a Figura 22, que expõe as células da retina a dois quadrados localizados lado a lado, onde existe uma borda, e ilustra o circuito da retina mostrando que os fotorreceptores agem de maneira dual sobre as células bipolares quando existe uma diferença de contraste.

Figura 22: Ilustração de como a borda dos objetos é reconhecida pelo sistema visual. A. Campos receptivos dos cones, dispostos lado a lado. B. O estímulo decai sobre um cone, que conectado a duas bipolares, despolariza e hiperpolariza as células conectadas a ele.



Para efeito didático, considere na Figura 22 apenas com o efeito ON, ou seja, disparando mais quando o centro é ativado e quando a periferia está no escuro:

- Observe na Figura A o local da transição entre um quadrado e outro. Lembre-se de que as células ON respondem com mais atividade quando apenas o centro está iluminado, por isso, os campos receptivos localizados mais a esquerda estão sendo atingidos pelo estímulo luminoso;
- Considere agora os campos receptores situados entre os dois quadrados (indicados pela seta): para esse conjunto de campos receptores, as células ganglionares ON vão disparar mais atividade do que aquelas cujos campos receptores estão totalmente iluminados. Por isso o lado direito do quadrado, a borda, nos parece mais visível.

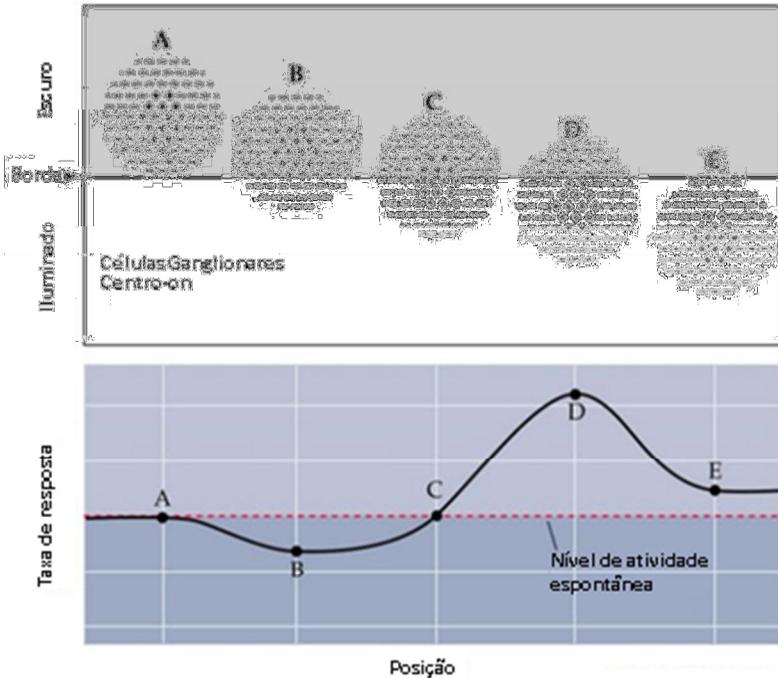
Quando ocorre uma borda de contraste na cena visual o fotorreceptor central é estimulado por uma mancha de luz intensa, enquanto seus receptores laterais ficam no escuro. A mancha brilhante de luz excita a via direta através da célula bipolar. O fato de que um dos fotorreceptores laterais esteja no escuro faz com que uma das células horizontais permaneça sem estímulo. Portanto, esta célula não inibe a célula bipolar, e isto permite excitação extra da célula bipolar. Deste modo, onde ocorrem contrastes visuais, os sinais, através das vias direita e lateral, são acentuados um ao outro (KOLB, 1994; NEVES e LAGNADO, 1999).

Assim, o sistema de oponência (on e off) atua entre o cone que recebe o estímulo e os cones que o circundam, comparando a captação de estímulo. As bordas, que são blocos fundamentais da janela visual, são obtidas combinando as propriedades das células centro-On e centro-Off. Pode-se dizer que uma borda é uma grosseira separação entre uma região de relativa luz e uma região de escuridão. A Figura 23 ilustra este exemplo com a atividade de uma célula ganglionar On, indicando que o estímulo no centro da célula estimula sua atividade.

A resposta resultante nas células ganglionares On e Off depende dos efeitos que as células horizontais e amácrinas exercem sobre os neurônios bipolares e ganglionares. O arranjo citoarquitetônico das células retiniais formam circuitos de inibição lateral garantindo este aspecto funcional, e as células ganglionares enviam para o cérebro informações pré-processadas. O que é importante ressaltar é que a retina

separa partes das cenas visuais em fragmentos antes de enviarem para os centros superiores. Somente nos centros mais avançados a cena é reconstituída como sensação visual.

Figura 23 - Ilustração da representação de uma borda



Fonte: Palomo (2004).

A habilidade de distinguir formas se dá principalmente pela capacidade de detectar diferenças de brilhos de áreas que estão dispostas conjuntamente. Além da configuração do estímulo e tamanho da imagem, diversos outros fatores encontram-se envolvidos no processo de reconhecimento da forma, tais como fatores ópticos (diâmetro da pupila, erro refrativo), fisiológicos (distribuição de fotorreceptores na retina) e psicológicos (estado de atenção) (KEMPS e ANDRADE, 2012; SANTOS, 2001). Assim, o sistema visual responde de forma bastante seletiva, processando de forma simultânea, diferentes faixas de frequências espaciais, e para que haja a percepção de uma cena, o

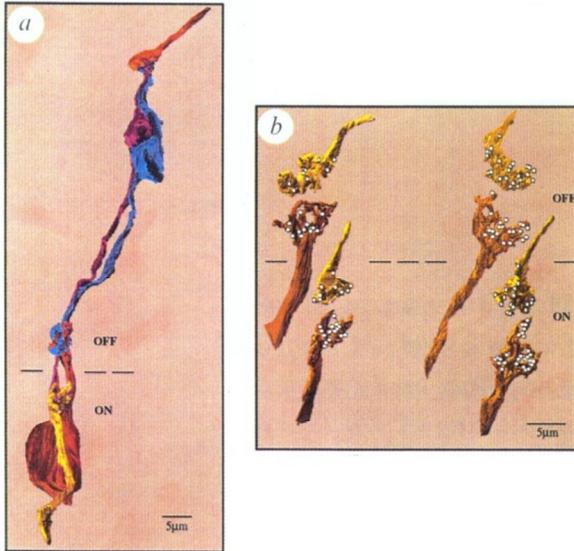
sistema visual executa uma decomposição de um complexo padrão de luminosidade fazendo uso de diversos mecanismos para identificação dos detalhes da cena ou do objeto observado. Vale ainda, lembrar que o sistema visual não codifica apenas a borda, pois existem outros neurônios que tratam a luz, textura, iluminação, entre outras características (PALOMO, 2004).

2.7.1 Conexões Específicas para a Via Parvocelular

Das vias presentes no sistema visual, a via parvocelular é a que melhor representa a acuidade visual necessária para o reconhecimento das cores e, principalmente da forma, pois transporta informações específicas para esta característica. A baixa convergência de fotorreceptores para células ganglionares representa um importante mecanismo que preserva a alta resolução da cena visual, essencial para os estágios superiores de processamento neural (KANDEL *et al.*, 2003). Na literatura, a via parvocelular também é amplamente conhecida como *via midget*, sendo comum a animais com alta acuidade visual, como os macacos (KOLB e MARSHAK, 2003; JUSUF *et al.*, 2005).

Assim, a via parvocelular forma uma espécie de via particular, pois a quantidade de células conectadas entre si é bastante conservada, desde a retina até o NGL (KOLB e DEKORVER, 1990; KOLB e MARSHAK, 2003; JUSUF *et al.*, 2006). Suas conexões baseiam-se principalmente na conexão entre as seguintes células: cones, bipolares e ganglionares pequenas (tipo *midget*). A Figura 24 exhibe uma reconstrução das conexões presentes na fóvea dos macacos (FIELD *et al.*, 2010; CALKINS *et al.*, 1994):

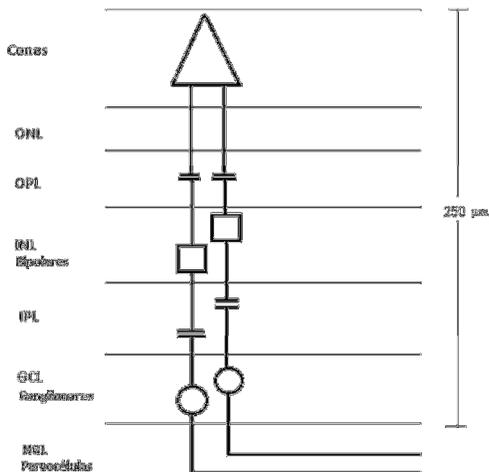
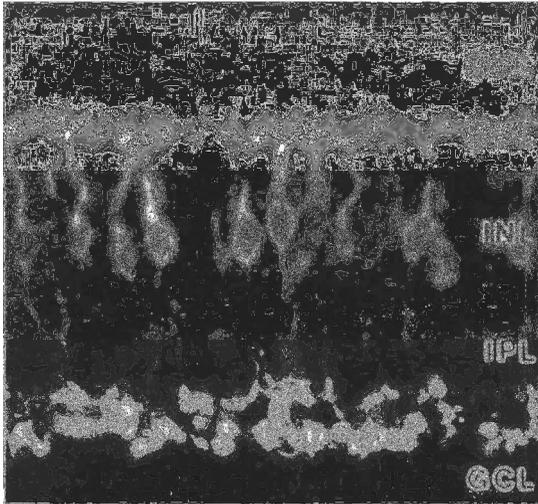
Figura 24 - a. Reconstrução da conexão de um cone na fóvea, ligado a duas células bipolares (IMB e FMB), as quais se conectam suas respectivas ganglionares. b. Conexões entre bipolares e ganglionares, destacando os locais onde ocorre contato sináptico (pontos brancos).



Fonte: Calkins *et al.* (1994).

Com base nos dados fisiológicos presentes na literatura, pode-se observar que as células da retina têm seus corpos celulares presentes em específicos estratos, e as interações sinápticas se concentram nas camadas OPL e INL. A Figura 25 faz uma simplificação das camadas fisiológicas.

Figura 25 - Na esquerda, imagem capturada da retina através de microscopia eletrônica. Na direita, estrutura hipotética da retina, apenas da via parvocelular, em comparação com o modelo biológico.



Fonte: Ko *et al.* (2008) e Boycott e Wassle (1999)

A Tabela 1 a seguir apresenta detalhes sobre os neurônios envolvidos nesta via, a fim de comparar os tipos celulares, suas respectivas densidades e números de sinapses realizados. Esta tabela reúne informações suficientes para uma representação completa da via e baseia-se em dados presentes na literatura.

Tabela 1: Neurônios da via parvocelular, com quantidade estimada de células/mm² e número de contatos com outros neurônios

Tipo celular	Células /mm ²	Número de sinapses entre neurônios							
		Bipolar				Ganglionar			
		C	H	FMB	IMB	A	OFF	ON	P
Cone	169.000	-	50	38	28	-	-	-	-
Horizontal	22.750	30	-	-	-	-	-	-	-
Bipolar	FMB	26.117	-	-	-	-	35	-	-
	IMB	25.181	-	-	-	50	-	55	-
Amácrinas	5.000	-	-	73	73	-	50	50	-
Ganglionar	OFF	53.798	-	-	-	-	-	-	500
	ON	50.000	-	-	-	-	-	-	500
Parvo-células	35.000	-	-	-	-	-	-	-	-

Desta forma, têm-se as informações necessárias ao circuito da via parvocelular, via voltada para o reconhecimento dos objetos.

2.8 ESTUDOS E MODELOS COMPUTACIONAIS SOBRE O SISTEMA VISUAL

A retina, inicialmente descrita pelo anatomista espanhol Santiago Ramón y Cajal, por volta de 1910, recebeu posteriormente, a contribuição de muitos anatomistas com informações fisiológicas detalhadas, possíveis somente o aperfeiçoamento de técnicas que permitem a visualização de minúsculas estruturas. Avanços sobre o entendimento do sistema visual também têm sido obtidos graças às observações clínicas a respeito de defeitos visuais conhecidas através de lesões neuroanômicas. Atualmente, o reconhecimento de tipos celulares se dá através de inúmeras técnicas como na microscopia

eletrônica onde, por exemplo, a retina é cortada em consecutivas sessões, sendo que cada mínimo espaço cortado é fotografado sob alta resolução para identificação dos tipos celulares e de suas conexões. Entre outros métodos, pode-se citar a injeção de *Lucifer* amarelo para o tingimento de um determinado grupo de células com o uso de marcadores imunocitoquímicos, os quais definem as formas e as arborizações das células. Há também a inserção de eletrodos, utilizadas para entender os mecanismos da visão e o funcionamento da atividade elétrica de neurônios individuais. Outras técnicas como o uso de imagem de ressonância magnética funcional e até tomografia de emissão de pósitrons, também têm sido utilizadas para estudo de características fisiológicas das células do sistema visual (CALKINS *et al.*, 1994; MASLAND, 2001; STETTEN, 2000).

Por volta do início da década de 90, pesquisadores como Frank Werblin e Boton Roska, descobriram juntos muitos dos detalhes atualmente conhecidos sobre o funcionamento complexo da retina. Mais recentemente, através de experimentos realizados com retinas de coelhos, salamandras e sapos, ambas bastante semelhantes as dos humanos e dos macacos, eles constataram que a retina não é simplesmente um conversor do sinal luminoso em sinal elétrico, nem tão pouco um mero retransmissor deste sinal para vias superiores. A retina realiza um significativo pré-processamento no interior do olho e somente depois, envia um conjunto de representações ao cérebro para que ele faça a respectiva interpretação. Logo, a capacidade de interpretação das cenas visuais desempenhada pelo cérebro tem origem justamente na retina, através da integração de diferentes células (WERBLIN, 2011; RÓKA *et al.*, 2007).

Há muitos modelos do cérebro e de suas funções, e novos têm sido desenvolvidos, porém, devido a sua complexidade, ainda há muito a se compreender sobre o processamento realizado por esta estrutura. Motivados pelo desafio de desvendar sua complexidade, muitos são os grupos, em todo o mundo, que se empenham no estudo de funções cerebrais, como o sistema visual, seja através de experimentos ou através da elaboração de modelos computacionais (LAUGHLIN e SEJNOWSKI, 2003).

De maneira geral, a retina tornou-se um atrativo modelo tecidual para experimentações. Os principais motivos para esta escolha são devido a sua localização extra-cranial, onde o procedimento de dissecação é simples, causando pouco trauma ao tecido, em comparação com a preparação de outras fatias cerebrais; é bastante resistente ao processo de isolamento; a retina de alguns vertebrados como anfíbios,

aves, répteis e mamíferos não possui vasos penetrantes, o que significa que o órgão não é tão prejudicado ao ser removido do olho e transferido para meio com fluido similar ao natural; dados morfológicos, metabólicos e eletrofisiológicos indicam que a retina, mesmo isolada, mantém quase todas as suas atividades fisiológicas, incluindo a capacidade de resposta a luz, durante várias horas. O desenvolvimento *in vitro* da retina dos macacos tem auxiliado no entendimento sobre as propriedades de resposta e a identidade morfológica das células (CENTURIAO, 2004).

Entre os modelos computacionais, pode-se citar PACKER e DACEY (2005), que desenvolveram um modelo computacional sinérgico das células horizontais dos macacos, com o objetivo de testar a hipótese de que há a ação de dois componentes na interação sináptica entre cones e horizontais HI, conforme ilustra Figura 26. Este modelo concentrou-se principalmente no mecanismo centro-periferia formado no campo receptivo das horizontais, o qual se forma a partir de dois componentes espaciais principais: os cones e as horizontais vizinhas. Os cones providenciam a entrada sináptica direta para o centro do campo receptivo, através de um forte, mas pequeno diâmetro excitatório central. As horizontais vizinhas, realizam contatos entre si através de *gap junctions*, fornecendo a entrada excitatória para a periferia do campo receptivo, através de uma fraca, mas larga periferia excitatória.

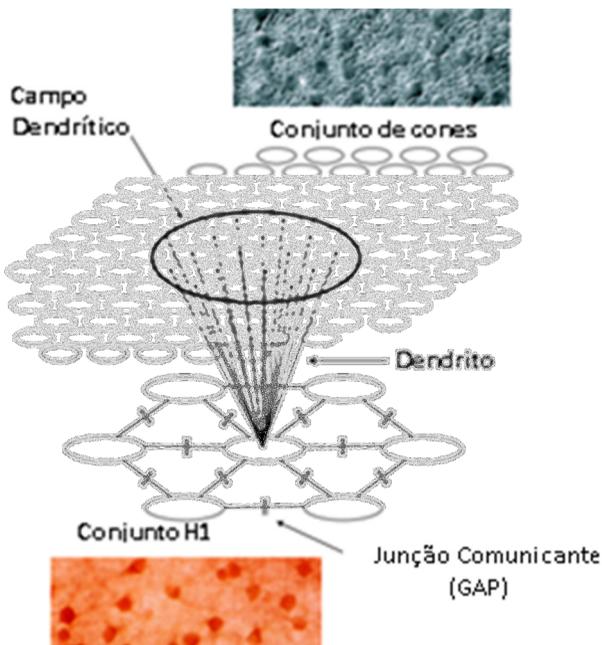
As simulações deste modelo foram feitas no software *Neuron C*, onde por sua vez, os elementos do modelo são tidos como compartimentos, cada um com específicos parâmetros. No total, a rede simulou 2040 cones e 65 horizontais HI, e o número de sinapses, tanto entre cones e horizontais HI, quanto entre horizontais HI, variou de acordo com a excentricidade da retina.

Entre as constatações, observou-se que as sinapses entre cones e horizontais HI formam a base anatômica para a entrada sináptica direta, pois os dendritos das HI conectam-se diversas vezes com cones na região central de seu campo receptivo. Além disso, as horizontais HI realmente formam uma rede entre si e recebem substancial entrada sináptica para a periferia de seu campo receptivo através de sinapses elétricas. Estima-se que a função deste acoplamento seja contribuir para a criação de uma periferia inibitória para os campos receptivos dos neurônios das outras camadas da retina (PACKER e DACEY, 2005).

O Professor Heinz Wässle, do Instituto Max Planck de Pesquisa Cerebral, na Universidade de Frankfurt, na Alemanha, trabalha estudando os circuitos sinápticos da retina de mamíferos. Seu objetivo principal é o de entender o papel da transferência e processamento dos

sinais nervosos que ocorrem nesta região do sistema visual. Entre as principais técnicas utilizadas, além da luz, está o uso de microscopia eletrônica.

Figura 26 - Diagramas esquemáticos do modelo de circuito neural usado para simular as respostas da rede formada por cones e H1.



Fonte: Packer e Dacey (2005).

Kareem Amir Zaghoul e Kwabea Boahen, pesquisadores na Universidade da Pensilvânia e a Universidade de Stanford propuseram o desenvolvimento de uma retina feita de silicone, a qual busca reproduzir os sinais da retina no nervo óptico (ZAGHLOUL, 2011). Uma prótese como esta, possibilitaria que pessoas que tivessem perdido a visão devido a doenças, pudessem voltar a enxergar. O desenvolvimento desta prótese, que tem dimensões de apenas 3.5 x 3.3 milímetros, tem como base a retina dos mamíferos, onde 13 tipos neuronais foram implantados em um transistor, os quais imitam o funcionamento de seu equivalente sistema visual biológico. A construção de mecanismos inteligentes como este proporcionaria uma melhoria na qualidade de vida de pessoas com deficiência visual localizada na retina, além de um avanço

tecnológico extremamente importante para a compreensão dos detalhes do processamento visual, o esclarecimento de como o olho e o cérebro atuam conjuntamente.

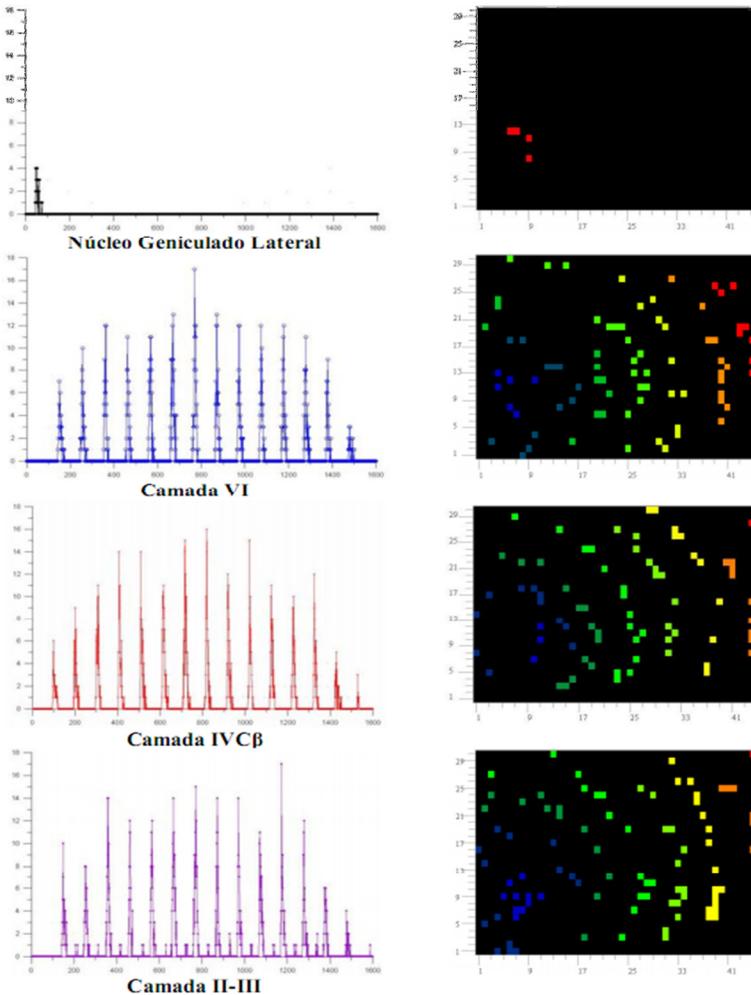
O Professor Richard H. Masland, de Harvard, estuda o sistema visual dos coelhos. O Professor Berson, estuda gatos, e o Professor Dacey, da Universidade de Washington, estuda macacos. Há muitos estudos direcionados ao funcionamento do sistema visual, sendo estes, realizados muitas vezes com ratos, coelhos, salamandras, entre outros mamíferos. Por este fato, existe um volume considerável de informações e, em geral, a maioria das informações sobre tipos específicos de células são conservadas entre as espécies (DACEY, 2000B; MASLAND, 2001; BERSON *et al.*, 1994).

Em 2007, deve-se destacar o modelo computacional denominado RNFP, ou Rede Neuronal Fisiologicamente Plausível, desenvolvido pela doutora Janaina Karine Andreazza junto ao Neurolab, o Laboratório de Neuroengenharia Computacional da UFSC. Neste modelo, uma área entre $1 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ até $3 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ do córtex visual primário do macaco Rhesus foi modelada de forma a reproduzir seu comportamento e dinâmica. A partir deste trabalho, pode-se confirmar, de fato, que o padrão de resposta dos neurônios formava “avalanches neuronais”, que representavam justamente a formação espaço-temporal produzida pela região de neurônios estimulada. A Figura 27 demonstra a atividade neuronal da via parvocelular simulada, do NGL e camadas VI, IV β e II-III, respectivamente.

A Figura 27 mostra os padrões de saída espaço-temporais da RNFP nas camadas internas do modelo de rede. Na esquerda, é demonstrada a evolução temporal dos PAs, enquanto na direita, é apresentado o padrão de ondas que cada camada interna representa quando estimulada. Por se tratar de uma rede, os parâmetros definidos para sua dinâmica também foram bastante importantes, visto que demonstraram os limites da rede, as alterações na amplitude e velocidade de transmissão do sinal, entre outras informações. Desta forma, a criticalidade da rede também foi avaliada, onde que a alteração de qualquer um dos parâmetros (PSP, por exemplo) influenciaria diretamente em seu funcionamento como um todo (ANDREAZZA, 2007).

A Figura 27 demonstra a evolução temporal do sinal ao longo das camadas neuronais. A coluna da esquerda representa o padrão de disparos de cada camada, enquanto a da direita, demonstra visualmente como o sinal era mais forte na região central, e evoluía em ondas, sob a forma de avalanches, na medida em que o sinal ia sendo transmitido.

Figura 27 - Padrões de saída extraídos do modelo RNFP desenvolvido pela Dra. Janaína Karine Andreazza.



Fonte: Andreazza (2007).

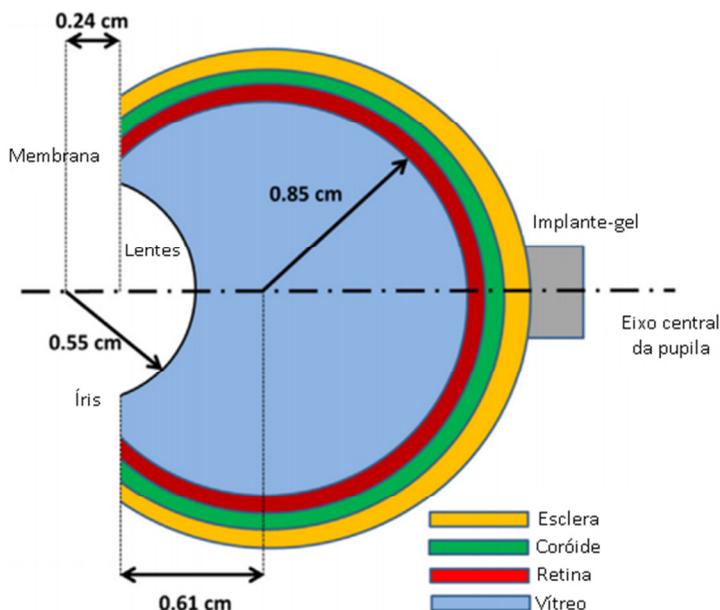
Em 2008, o pesquisador Rodrigo Publio, em sua tese de doutorado da Universidade de São Paulo, apresentou um estudo denominado “Estudo computacional sobre a influência de sinapses elétricas entre bastonetes na faixa dinâmica escotópica da retina de

vertebrados”. O principal foco deste estudo é a compreensão dos circuitos que envolvem o processamento de sinais escotópicos presentes na retina sob um fundo escuro, em uma ampla faixa de valores de luminosidade. E ainda, estudar os mecanismos responsáveis pelo aumento da faixa dinâmica de resposta aos estímulos luminosos (PUBLIO, 2008).

Mais recentemente, KAVOUSANAKIS *et al.* (2014), publicou um artigo denominado “*Computational modeling of drug delivery to the posterior eye*”. Este trabalho procurou explicar a possibilidade de se utilizar o próprio olho para aplicação de medicamentos, principalmente para o tratamento de degeneração macular. Esta doença causa cegueira gradativa, já que a região da mácula – onde está localizada a fóvea – é totalmente coberta e tem sua função interrompida. Esta degeneração é causada pelo crescimento excessivo de vasos sanguíneos sobre a região.

A modelagem computacional foi utilizada, primeiramente, para projetar um modelo geométrico tridimensional do olho, conforme ilustra a Figura 28, que representou todas as características físicas do mesmo.

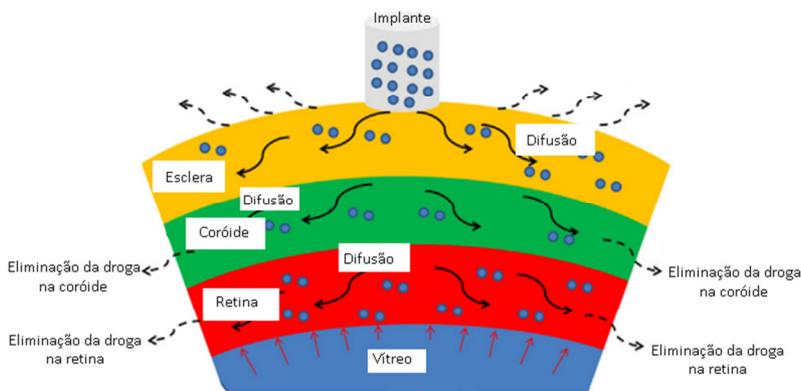
Figura 28 - Modelo geométrico do olho, juntamente com o posicionamento do gel-implante.



Fonte: Kavousanakis *et al.* (2014).

Inúmeros parâmetros foram considerados a partir do modelo do olho, como espessura de cada uma das camadas (humor vítreo, esclera, coróide e retina), condutibilidade, difusão e taxa de eliminação da droga. A Figura 29 demonstra a organização das camadas e algumas destas características observadas.

Figura 29 - Representação esquemática dos processos de transporte e entrega da droga a partir do gel-implante episcleral NIPAM



Fonte: Adaptada de Kavousanakis *et al.* (2014).

Como resultados, observou-se que o efeito da droga expande-se por até oito semanas, o que aperfeiçoaria o processo de tratamento da doença. Este trabalho demonstra a importância de se estudar os circuitos neuronais da retina, pois muitas são as linhas de pesquisa que a usam como base e certamente há muitas outras possibilidades que podem ser aperfeiçoadas.

2.9 CONCLUSÃO

O cérebro por si só é considerado uma grande rede neuronal. Sua principal função é processar dados e informações necessárias para a tomada de decisão, orientados por experiências e práticas. Um trabalho envolvendo redes neurais artificiais baseia-se em princípios básicos, similares aos que ocorrem no cérebro, com recursos que restringem ou

transmitem informação de acordo com um padrão de regras entre neurônios. Em geral, as redes neuronais são treinadas por numerosos exemplos de dados relevantes para a tomada de decisões ou previsão do que é necessário reproduzir. Quando treinada e testada, uma rede neural é habilitada para a tomada de decisões, julgamentos e previsões sobre algum dado relevante que é apresentado (LAUGHLIN e SEJNOWSKI, 2003). O problema central em determinar como a informação, seja ela visual ou não, é processada é justamente entender como cada célula se conecta com as demais (CALLAWAY, 2005).

O que se observa ao longo de toda a retina é uma grande especialização, não apenas na fóvea – principal região analisada, mas em toda a sua extensão. Células de um determinado tipo conectam-se apenas com células do mesmo tipo, variando sua quantidade de contatos de acordo com a respectiva excentricidade (GOLLISCH e MEISTER, 2010).

Embora as informações cheguem à retina de forma relativamente paralela, suas células têm a função de reduzir ainda mais o volume de dados que entra na rede e fazem uma espécie de “refinamento” da informação, o que certamente contribui para a eficiência do Sistema Visual.

Diferentemente de outros sistemas orgânicos, o sistema nervoso atua como um dispositivo que integra e coordena a comunicação entre seus componentes através da codificação, processamento e controle de sinais nervosos. Uma das questões principais é justamente saber como o sistema nervoso trabalha e quais são os princípios de sua operação (TZANAKOU, 2000).

3 MODELO NEURONAL

Há tempos, modelos computacionais e diversas representações do cérebro têm sido desenvolvidas, porém, devido à sua complexidade, ainda há muito a se aprender sobre o processamento que esta incrível estrutura realiza. As redes neuronais celulares têm sido estudadas como sistemas computacionais em redes neurais artificiais, servindo como redes de comunicação que manipulam uma grande quantidade de informação entre as diversas áreas do cérebro. Recentes estudos sugerem que estas redes neuronais, no entanto, têm funcionamento baseado em princípios básicos, com recursos que restringem ou transmitem informação de acordo com um padrão de regras entre seus neurônios. Assim caracteriza-se também o sistema nervoso, pois possui propriedades únicas (LAUGHLIN e SEJNOWSKI, 2003).

O processamento da cena visual, da mesma forma que em outros sistemas sensoriais, é possível somente com a ação conjunta de diferentes tipos celulares, conectados em diferentes vias de informação que vão desde a retina até o NGL, vias estas que transmitem a informação visual para outros níveis superiores de processamento. As conexões mantidas entre estes neurônios ocupam considerável volume, principalmente devido ao espaço físico necessário para distribuição de dendritos e axônios, os quais são responsáveis por dissipar a informação durante a sinalização celular (FENG, 2003; LAUGHLIN e SEJNOWSKI, 2003).

Entre os desafios de se representar e modelar processos neuronais, pode-se citar o fato de ser necessário estabelecer um número específico de conexões entre as células, baseado apenas nos dados experimentais, os quais podem não ter todas as informações sobre o número correto de sinapses. Outra questão importante é quanto à capacidade computacional para reprodução do sistema biológico, pois geralmente redes neurais artificiais simulam um número reduzido de células (FENG, 2003; HAYKIN, 2001). A elaboração de uma completa rede neuronal, seja ela sobre qualquer sistema de neurônios, como o Sistema Visual, exige, além de um número razoável de dados, uma grande capacidade de processamento e armazenamento de informações. E, mesmo assim, ainda pode representar apenas uma pequena aproximação de toda a complexidade existente no cérebro dos macacos, já que muitos são os processos desempenhados por estes conjuntos de neurônios, e alguns deles podem ser ainda desconhecidos.

O nível apropriado de detalhamento de um modelo computacional neurocientífico é determinado pela natureza do sistema

ou pela natureza do fenômeno a ser investigado, pela quantidade de dados experimentais disponíveis e pelos objetivos do investigador. Por limitações computacionais, há modelos que visam representar circuitos e que não requerem um aprofundamento em nível morfológico, e nem de correntes iônicas, pois informações sobre os mecanismos de integração e disparo de neurônios já são suficientes. Modelos representativos de rede requerem informações sobre neurônios com baixo nível de complexidade, necessitando apenas que seu comportamento seja representado o mais biologicamente possível (FENG, 2003).

Dentro do Sistema Visual e, mais especificamente dentro da retina, muitos são os circuitos neuronais, onde determinadas células são organizadas geralmente pelas características, ou pelas funções que desempenham dentro do Sistema. O circuito neuronal considerado se refere à via parvocelular, citada anteriormente no capítulo 2.7, a qual é responsável pelo reconhecimento das formas, e inclui células e conexões específicas dentro da retina. O modelo é proposto a partir da representação da retina dos macacos da família Cercopithecoidea, a qual se inclui primatas do gênero *Macaca*, como *Macaca Mulatta (Rhesus)* e *Macaca fascicularis*; e os motivos para seleção deste tema incluem o fato do Sistema Visual deste primata ser amplamente estudado no meio científico, o que proporciona um volume considerável de dados para o modelo; além de que este trabalho também complementa outros estudos envolvendo modelagem neuronal realizados no Laboratório de Neuroengenharia Computacional, o Neurolab, da UFSC.

Este capítulo, baseado em informações fisiológicas da literatura, tem como objetivo esclarecer como a estrutura da rede pode ser representada computacionalmente em sua via parvocelular, e como este representa as características envolvidas no processamento e reconhecimento da forma. O modelo inclui as características individuais de cada neurônio e seu respectivo comportamento em relação à rede. Assim, os itens a seguir detalham a estrutura computacional idealizada, os neurônios que compõem a rede, quais parâmetros estruturais e dinâmicos foram considerados, além das ferramentas e métodos utilizados. As características fisiológicas fornecem as informações necessárias para a construção da rede, enquanto que as de natureza funcional auxiliam na compreensão de sua dinâmica.

É proposto um modelo de topologia da rede que representa o processamento e a dinâmica da aquisição de informação visual, que ocorre desde a retina até o NGL. A descrição deste modelo baseia-se nas informações fisiológicas e experimentos realizados nos macacos, e representa principalmente a via voltada para o reconhecimento de

formas da cena observada. A região da retina especializada para esta via é a fóvea, e representa o mínimo de afastamento do centro, ou a menor excentricidade possível. Esta região apresenta características distintas em relação às demais no que envolve o reconhecimento das formas, pois possibilita alta resolução e o mínimo de divergência do sinal, apresentando a via parvocelular (*midget*), via especial para o processamento das formas, a qual não existe em outras excentricidades da retina (GRUMET, 1994; HAYKIN, 2001). A escolha da fóvea como modelo se deve ao fato desta região ser uma região mais bem conhecida da retina, em termos de tipos celulares presentes, bem como conexões entre neurônios ligados a via selecionada.

Este capítulo detalha a estrutura básica da rede, a estrutura da rede, os parâmetros estruturais e dinâmicos, além da dinâmica do sinal na rede.

3.1 ESTRUTURA BÁSICA DO MODELO

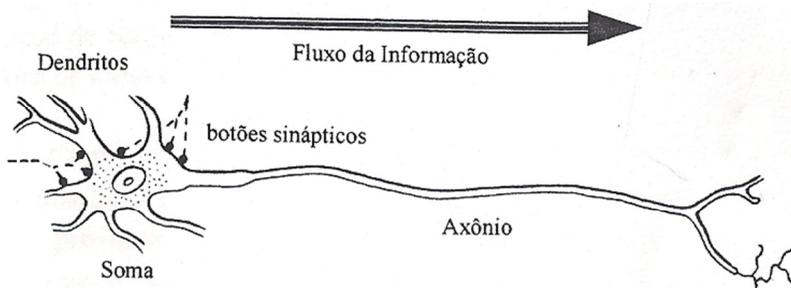
O neurônio é a unidade fundamental do Sistema Nervoso Central, responsável por processar e transmitir informações. Para a representação do modelo, ele é utilizado como estrutura funcional básica, que representa a fisiologia e o comportamento de uma única célula nervosa, presente no sistema biológico pesquisado. O neurônio é uma célula que tem como principal habilidade a rápida propagação de sinal em longas distâncias, através de pulsos elétricos característicos chamados de potenciais de ação, ou PA; ou ainda, a propagação de seu sinal se dá através da alteração de seu potencial de membrana a partir de fenômenos elétricos não propagados, como os potenciais receptores (KOVACS, 1997).

Os neurônios transmitem a informação por meio de sequências de disparos em vários padrões temporais, que por sua vez podem variar em duração, amplitude e forma (DAYAN e ABBOTT, 2001). Eles possuem a capacidade básica de propagar ao longo de toda a sua extensão um sinal elétrico em resposta a estímulos provocados por ações do ambiente ou por outras células. Os neurônios possuem configurações variadas de acordo com sua função e a região a que pertencem, porém, obedecem a uma estrutura genérica, conforme Figura 30, que consiste de três componentes básicos: dendrito, soma e axônio.

Os dendritos formam um grande número de prolongamentos do corpo celular, através dos quais o neurônio recebe informações (estímulos) de outros neurônios a ele associados. A principal diferença entre dendritos e axônios é relacionada a atenuação do sinal. Ela

depende de inúmeros fatores, entre eles, pode-se citar a densidade de canais de potássio e sódio na membrana externa e o diâmetro de suas árvores dendríticas e da célula. Em qualquer distância o sinal atenua-se rapidamente e consegue chegar ao soma através da contribuição de inúmeras sinapses que ocorrem ao longo dos dendritos.

Figura 30 - Fluxo da informação no neurônio



Fonte: Kovacs (1997).

O soma, ou corpo celular, representa o centro nervoso do neurônio e é responsável pela integração da informação, onde condições específicas são consideradas para que o sinal recebido seja efetivamente repassado ao axônio. Os axônios, por sua vez, são representados geralmente por apenas um prolongamento, e por algumas terminações, chamadas terminações axônicas. Os axônios podem apresentar tamanho variável, ocupar grande volume na região alvo. Assim, os corpos celulares diferem-se por suas dimensões, tanto dendríticas quanto axônicas, e a forma de seus prolongamentos podem ser um fator determinante na sinapse, definindo assim, o campo excitatório e receptivo de cada neurônio (DAYAN e ABBOTT, 2001; KANDEL *et al.* 2003; LENT, 2008).

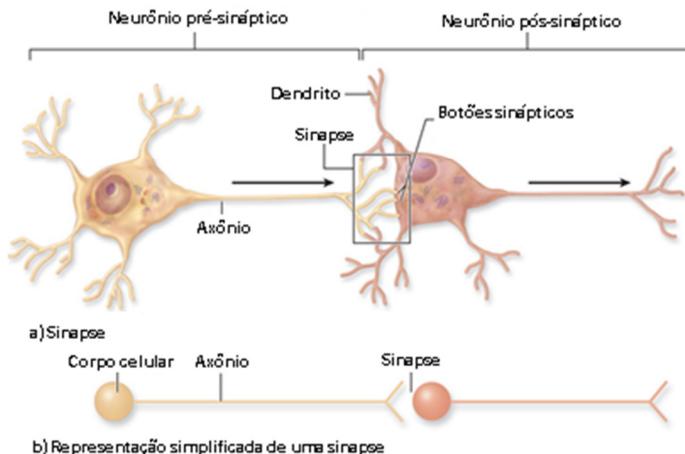
O axônio geralmente é um prolongamento longo e fino que se ramifica em sua parte terminal, através da qual o neurônio estabelece conexões com os demais neurônios. O axônio geralmente se origina do corpo celular, que é onde se encontra a saída de informação da célula (HAYKIN, 2001; KOVACS, 1997). Quando revestido de mielina, o axônio permite que o sinal seja transmitido a longas distâncias sem que o sinal seja enfraquecido. Pela propriedade de manutenção de PAs ao longo de sua extensão, os axônios tendem a possuir mais botões

sinápticos na região próxima a sua extremidade, a qual frequentemente é chamada de terminação axônica.

É chamada de sinapse a conexão entre dois neurônios, ou seja, o contato entre o axônio de um neurônio e o dendrito de outro. A capacidade de estabelecer tais contatos é a propriedade principal dos neurônios, pois é através da sinapse que eles trocam informações, formando a base para a realização das funções de todo o Sistema Nervoso (PALOMO, 2004). Logo, a sinapse é formada por um neurônio pré-sináptico e por um neurônio pós-sináptico, e o ponto de encontro de ambos concentra-se geralmente no ramo axônico do pré-sináptico e em um dendrito, ou corpo celular, do pós-sináptico. Esta estrutura sináptica caracteriza as sinapses do tipo axodendrítica, mais comuns na retina, conforme Figura 31 (DAYAN e ABBOTT, 2001; KANDEL *et al.* 2003; LENT, 2008).

Na sinapse, tanto os dendritos, quanto o soma e os axônios, atuam através de diferentes estruturas e mecanismos de condução. Os dendritos, por exemplo, que são prolongamentos que atuam como antenas de recepção dos neurônios, não são muito longos, e estão presentes em maior quantidade e volume, que fornecem grande superfície de membrana para recepção de informação dos neurônios, chamados neurônios pré-sinápticos, e condução da informação para o soma. Nos dendritos, o volume e a espessura de suas arborizações proporcionam uma maior ou menor capacidade de recepção de informação de outras células (DAYAN e ABBOTT, 2001; LENT, 2008).

Figura 31 - A. Representação da sinapse entre dois neurônios. B. Representação simplificada da sinapse.



Fonte: McGraw-Hill Companies (2013).

As sinapses representam sinais bioelétricos transportados entre neurônios, por meio de potenciais pós-sinápticos e potenciais de ação. Os primeiros estão presentes nos dendritos dos neurônios e além de mais lentos, devido à falta de mielina em seus prolongamentos, apresentam considerável atenuação ou decaimento, do sinal neural; e os segundos, são gerados somente em estruturas mielinizadas, como os axônios, os quais permitem maior capacidade de transmissão do sinal a distâncias consideráveis do soma, sem perda ou decaimento do sinal. A mielina representa um papel fundamental na manutenção do sinal ao longo do axônio (NORTHROP, 2000).

Sendo assim, o neurônio recebe o sinal neural em seus dendritos através de potenciais pós-sinápticos, os quais o transportam até o soma. No soma, o neurônio pode, ou não, gerar alterações em seu potencial de membrana, através de potencial de ação (PA), dependendo da intensidade do estímulo recebido e do período em que o soma se encontra. Após a sinapse, o soma passa por um período de inatividade, que pode ser relativo ou absoluto, conhecido como período refratário, ou latência. Se não estiver neste período, basta que o estímulo seja forte o suficiente para atingir seu limiar de disparo, para que o PA seja gerado e se expanda ao longo do axônio. Assim, a geração ou não de PA, pelo soma, depende exclusivamente da frequência, ou seja, do intervalo de tempo entre uma sinapse e outra.

3.2 SIMPLIFICAÇÕES

No cérebro, o processamento ocorre de forma simultânea entre bilhões de neurônios que são distribuídos ao longo dele. Cada neurônio está conectado de maneira a receber e processar diferentes informações de entrada. O neurônio age, portanto, como um detector, que analisa as informações recebidas e transmite seu resultado a outros neurônios a eles conectados. De acordo com a forma com que cada neurônio está conectado com outros neurônios da rede, ele se dedica a detectar certo tipo de informações, dependendo das propriedades físicas que possui (HAYKIN, 2001).

Toda esta complexidade dificulta uma representação integral do processo, tanto por questões tecnológicas, quanto por algumas informações que não estejam tão claramente entendidas. Por isso, torna-se necessário realizar algumas simplificações, que podem auxiliar no entendimento de quais aspectos da complexa biologia do neurônio são realmente importantes para o funcionamento do sistema a que se destina. Ao mesmo tempo em que se deseja estabelecer um modelo de topologia plausível para um sistema de neurônios, algumas simplificações são necessárias, tendo em vista a complexidade do problema e as limitações para sua representação, seja sob o aspecto computacional, seja sobre a compreensão da estrutura como um todo.

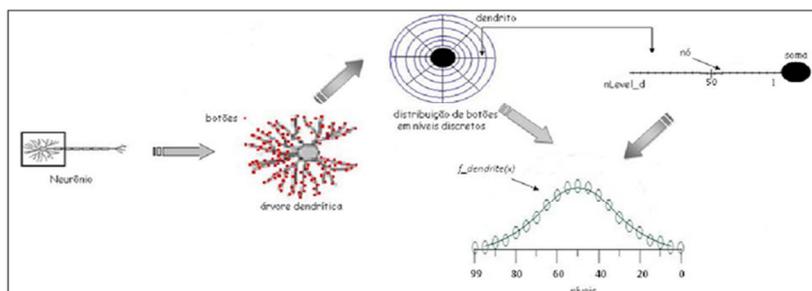
O primeiro ponto é com relação aos diferentes tipos de células presentes na retina. Conforme a literatura, fotorreceptores, bipolares, horizontais e algumas amácrinas, não são consideradas neurônios, pois sua transmissão de estímulos se dá através de sinapses glutamatérgicas, as quais não caracterizam geração de PAs. Nelas ocorrem apenas alterações gradativas e contínuas do potencial de suas membranas na medida em que são estimulados, não caracterizando por completo a geração de um PA. As sinapses glutamatérgicas são utilizadas em conexões com curtas distâncias, enquanto o PA é usado para transmissões mais longas. No entanto, para este modelo, independente de seus mecanismos de transmissão, todas as células serão chamadas de neurônios, e quando necessário, a característica individual de cada célula será respeitada, tendo em vista reproduzir o processo da forma mais plausível possível. Caso contrário, terão valores medianos, também extraídos na literatura (LENT, 2008).

Dependendo do tipo, um neurônio biológico pode apresentar muitos locais favoráveis ao contato em sua extensão para a realização de sinapses. As formas das árvores dendríticas e axônica não são

consideradas importantes, e para a rede neuronal proposta, estes locais simplificados e representados por uma única linha, a qual é dotada de níveis, que representam discretos subintervalos. Estes níveis se referem aos diferentes pontos de contato durante a sinapse, tanto no axônio quanto no dendrito. Estes níveis têm a função de somar todos os contatos realizados em cada posição, através da somação temporal. A distância entre cada nível representa a distância percorrida pelo sinal até o soma, em cada intervalo de tempo, que é o período necessário para transmissão da informação entre cada neurônio. Assim, os valores de cada nível ficam concentrados no seu respectivo nível ou nó.

A árvore dendrítica tem formato levemente arredondado, e se torna mais esparsa na medida em que se aproxima das suas extremidades, conforme ilustra Figura 32. Assim, os níveis permitem identificar como as sinapses são distribuídas em cada neurônio envolvido e torna-se possível saber qual região da terminação axônica do neurônio pré-sináptico se conectou com que níveis dos dendritos do neurônio pós-sináptico. A distribuição das sinapses, no entanto, não depende apenas do tamanho da arborização, pois outros fatores como densidade celular, velocidade de condução do sinal e atenuação completam as características básicas para a sinapse (BEAR *et al.*, 2002; KOLB *et al.*, 2003). A densidade de botões pode ser descrita como igualmente distribuída (ANDREAZZA, 2007). O diâmetro dos dendritos não é fator importante.

Figura 32 - A árvore dendrítica de um neurônio biológico, e sua representação em um neurônio da rede



Fonte: Adaptada de Andrezza (2007).

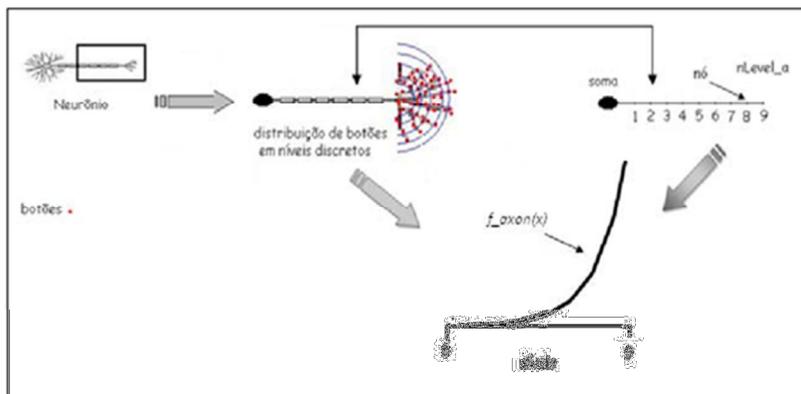
De forma semelhante à árvore dendrítica, o terminal axônico também possui níveis que representam a distância entre o soma e a

terminação axônica, conforme Figura 33. O PA passa cada um destes níveis de forma saltatória e, como não há decaimento do sinal, é gerado novamente a cada nível. De forma geral, a propagação do sinal através dos neurônios da rede depende de importantes fatores, como a distância entre dendrito, soma e axônio, a fisiologia e o padrão de conectividade de cada neurônio, o estado em que o soma se encontra, além da intensidade do sinal (ANDREAZZA, 2007; DAYAN e ABBOTT, 2001; KANDEL *et al.* 2003; LENT, 2008; NORTHROP, 2000).

Desta forma, a função que representa a soma dos botões a cada distância do soma é chamada de função densidade de botões. Os níveis dos dendritos e dos axônios são denominados N_{level_d} e N_{level_a} , e suas funções são $f_{dendrito}=f_{dendrito}(x)$ e $f_{axonio}=f_{axonio}(x)$, respectivamente. Cada nível representa assim, o conjunto de sinais que passam por ele num determinado tempo. O número de sinapses vai depender da área disponível para contato na região e da distância entre cada botão sináptico, que representa o tempo que o sinal leva para atingir cada sinapse. A distribuição de botões ou a sinapse num nível vizinho não interfere no processo.

Outra importante simplificação se refere ao soma ou corpo celular dos neurônios, pois suas características morfológicas, como tamanho, forma e tempo consumido para a geração do PA não são considerados para o processamento do sinal. Dependendo do momento de chegada e da amplitude do sinal, ou seja, se ele for igual ou ultrapassar o limiar de disparo da célula, haverá a geração de PA. A passagem do sinal na sinapse é considerada constante e seu potencial pós-sináptico possui sempre o mesmo valor, o qual será repassado aos axônios.

Figura 33 -Na árvore axônica, a qual não possui decaimento do sinal, o sinal se propaga através de pulsos que passam nível a nível até que ele chegue à sua extremidade. Cada posição indica a localização ou nível em que se encontra cada sinal

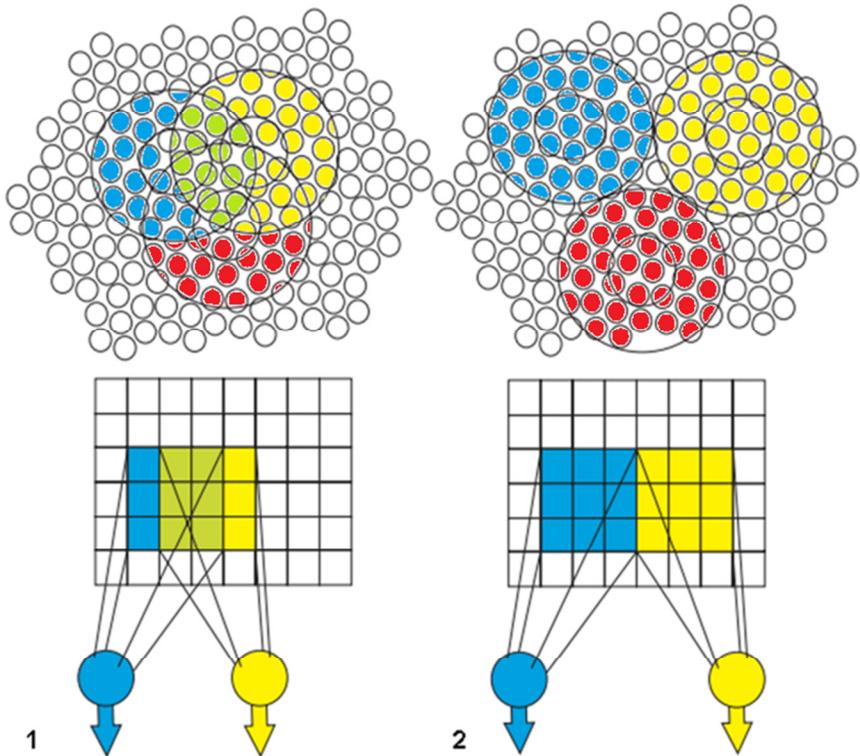


Fonte: Figura modificada de Andrezza, (2007).

O modelo concentra-se nas relações e transações entre neurônios e, portanto, não reproduz nem considera as características químicas e moleculares individuais entre eles. O modelo não leva em conta, por exemplo, o fenômeno de transdução que ocorre nos fotorreceptores. Outra questão importante, é que o modelo trata mais especificamente da forma com que o sinal passa pelos neurônios da rede, desde o estímulo recebido, o sinal de entrada, até o modo como os PAs são formulados, gerando os sinais de saída da rede. As características que nos interessam de fato são os números de PAs gerados na rede, quais neurônios foram estimulados e, conseqüentemente, estimularam outros dentro de seu campo receptivo.

Outra característica, que embora presente na estrutura fisiológica, necessita de simplificação, é quanto ao campo receptivo dos neurônios. Aqui ele pode ser resumido como a região de alcance do neurônio e possui uma distribuição unidimensional, pequena e uniforme. No modelo não são consideradas as sobreposições de campo receptivo, pois conforme PACKER e DACEY (2002), esta característica não ocorre nos cones localizados na região da fóvea. Esta questão foi confirmada através de métodos experimentais, os quais buscavam saber o modo como a retina fazia uma compressão de informação, já que 130 milhões de fotorreceptores estavam concentrados em cerca de 1.2 milhões de nervos ópticos (RÓKA *et al.*, 2007). Assim, no modelo proposto, as células estão dispostas lado a lado, sem que o campo receptivo de uma célula interfira na outra, conforme Figura 34.

Figura 34 - Campo receptivo das células, no modelo biológico (1) e no modelo proposto (2)



Fonte: Figura modificada de Róka *et. al* (2007).

Outra simplificação do campo receptivo é o fato de que o modelo representa apenas as conexões excitatórias da via escolhida, não sendo abordadas vias On e vias Off, também descritas na literatura em razão da estrutura centro e periferia do campo receptivo de alguns neurônios presentes na retina. Esta simplificação se deve ao fato, segundo KAPLAN e BENARDETE (2001) e GAUTHIER *et al.* (2009), e a resposta de células On e Off são muito similares, e a diferença entre elas é na maioria dos experimentos, de poucos milissegundos. Para o modelo, cada neurônio possui um campo receptivo relativamente pequeno e uniforme, com uma região circular central exclusivamente excitatória, que pode ou não ser estimulada.

Fisiologicamente, a retina possui diversas camadas: ONL, OPL, INL, IPL. No entanto, as camadas citadas neste capítulo se referirão aos tipos celulares principais, já citados anteriormente, e que concentram suas sinapses principalmente nas camadas OPL e IPL.

Quanto ao estímulo bidimensional utilizado para a simulação do modelo, este inclui uma figura que representa um quadrado bidimensional, de tamanhos a serem definidos durante a representação da estrutura, e que se encontra em posição fixa em frente a retina. Assim, este modelo não se propõe a utilização de imagens tridimensionais para simulação, nem para estudo da visão tridimensional.

A existência de diferentes hemisférios visuais, bem como posicionamento do nervo, quiasma ou trato óptico, não implica na projeção dos neurônios da rede, tendo em vista que para o Sistema Visual a visualização tem uma única representação como resultado final. Os campos visuais do NGL também são simplificados, desconsiderando posicionamento nasal, temporal, superior ou inferior, obtendo-se uma condição de visão monocular.

3.3 MÉTODOS E FERRAMENTAS

Além da inicial revisão bibliográfica, alguns métodos e ferramentas foram essenciais para realização do trabalho. Entre os itens utilizados pode-se citar a simulação computacional, a pesquisa de linguagens de programação. O termo simulação tem um amplo significado dentro da comunidade científica e, dependendo da área na qual está sendo utilizada, as metodologias, os conceitos e as ferramentas computacionais podem ser bastante diferentes, ou até incompatíveis. Este trabalho trata da simulação como ferramenta de pesquisa operacional, ou simplesmente simulação discreta (CONSTANTINO e FRANCHINI JÚNIOR, 1999).

A simulação computacional baseada em modelos matemáticos está hoje presente em todas as ciências e a sua importância tende a aumentar cada vez mais. É um importante meio de confrontar teorias com experimentação, de antecipar resultados experimentais, ou até, de realizar experiências de outro modo inacessíveis. Trata-se de uma ferramenta que possibilita estimar o comportamento de um modelo de sistema discreto, com operação contínua ou mista, por meio de modelagem lógico-matemática. Sua principal vantagem é poder manipular condições de operações das entidades modeladas quando, na

prática, seriam muito difíceis de serem realizadas, devido às limitações de diversas naturezas.

Existem diferentes linguagens de programação que são específicas para o uso em simulações, as quais podem ser utilizadas para modelos de simulação. As dificuldades no uso de algumas linguagens residem no fato do usuário ter que aprender uma determinada linguagem apenas para uso dentro simulação, além de terem alto custo.

Outra alternativa é o uso de uma linguagem com propósito geral, tais como Pascal, C++ ou Fortran, por exemplo. Entre suas vantagens estão o baixo custo, quando comparadas as linguagens específicas; e o fato de serem bastante conhecidas e flexíveis em todo o meio acadêmico. Por outro lado, estas linguagens não oferecem nenhum tipo de suporte que facilite a implementação de modelos de simulação, tornando a programação um tanto quanto complexa.

Como o modelo proposto inclui o desenvolvimento de um aplicativo, houve necessidade de pesquisa com linguagens e técnicas de programação disponíveis. Entre as principais características necessárias a linguagem de programação estão: a facilidade na implantação das rotinas, rapidez de execução e possibilidade de desenvolvimento de interface gráfica, a fim de facilitar a visualização das informações. Tais características contribuem para o desenvolvimento de um aplicativo interativo e que ao mesmo tempo, é capaz de reproduzir com eficiência o processamento realizado pela rede simulada.

Atualmente, os aplicativos desenvolvidos pelos alunos do Neurolab são em sua maioria desenvolvidos na linguagem Fortran, a qual é amplamente utilizada no meio científico, principalmente para área da engenharia. Assim, a base de conhecimento sobre esta linguagem de programação certamente contribui para um desenvolvimento com maior suporte a questões que poderiam surgir durante sua aplicação. Esta linguagem, no entanto, apresenta grande complexidade quando se faz necessário o desenvolvimento de sua parte gráfica. A linguagem Delphi, por sua vez, tem o desenvolvimento de interfaces como seu principal atrativo, trazendo maior facilidade na elaboração de interfaces gráficas amigáveis, além de conhecimentos em uma nova linguagem. Considerando esta razão, além da possibilidade de uso de uma nova linguagem, o Delphi é o ambiente de desenvolvimento utilizado. Ele é baseado na linguagem de programação *Object Pascal*, sendo caracterizado principalmente pela orientação a objetos. A versão adotada é a de número 7.0, de 2002. É importante lembrar que outros ambientes de desenvolvimento, ou IDE (*Integrated Development*

Environment), também podem comportar a linguagem Pascal, como o Free Pascal, Lázarus, entre outros (CORTÊS, 2002; LEO, 2003).

Em suma, a ferramenta proposta apresenta características inovadoras, como orientação a objetos e uma interface gráfica que facilita a experimentação do modelo. Os aspectos importantes do simulador são: eficiência, robustez e simplicidade na implementação do modelo.

O conceito de redes neurais, ou neuronais, também está fortemente presente no trabalho, já que foi necessário o entendimento da estrutura da rede, para que se pudessem estabelecer quais parâmetros e rotinas poderiam ser utilizadas na representação do problema. Além da topologia multicamada que o modelo proposto aborda.

3.4 ESTRUTURA DA REDE NEURONAL

Os trabalhos envolvendo redes neuronais levam ao desenvolvimento dos mais diversos modelos, cada qual com suas particularidades adequadas a um tipo de situação ou sistema que se deseja representar. A estruturação de uma rede neural em camadas é uma importante característica topológica desses modelos. Quanto ao número de camadas estabelecido, as redes neurais podem ser dispostas em uma única camada, configuração mais simples de uma rede neural, ou em múltiplas camadas, como é o caso do Sistema Visual, e mais precisamente da retina. Em uma rede neural estruturada em camadas, o conjunto de vértices V pode ser subdividido em vários subconjuntos, como $V = V^{(0)} V^{(1)} \dots V^{(L)}$ de modo que as unidades de processamento da camada L somente apresentem conexões com as unidades das camadas $L+1$ ou $L-1$. Neste caso, L corresponde ao número de camadas da rede neuronal (HAYKIN, 2001; MEDEIROS, 2006).

Assim como o levantamento de informações fisiológicas, a definição da estrutura para uma rede neuronal é considerada a etapa mais crítica do trabalho. Esta etapa implica na seleção de um conjunto limitado de características, em meio a muitos processos envolvidos, onde cada um exerce sua importância dentro do Sistema Visual. O padrão de conexões em um circuito neuronal influencia fortemente a função que o mesmo desempenha, e este é o principal desafio da modelagem, pois muitos parâmetros podem ainda não ser conhecidos e podem mudar dependendo do tamanho da rede a ser modelado.

Importantes fatores incluem o número de células, a forma da rede, o número e a frequência de sinapses por célula, a função de distância e direção da sinapse a partir do soma. Isto determina o grau de

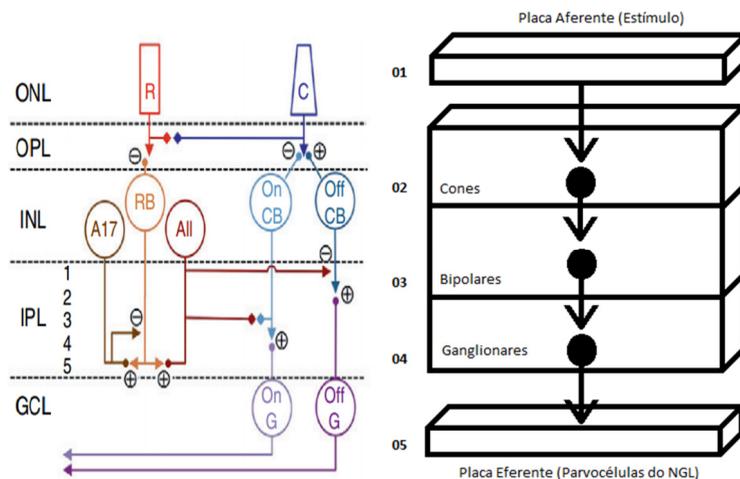
interação entre cada célula e o número de sinapses que ocorre entre cada neurônio, obtendo-se sua distribuição (FENG, 2003). Porém, como já definido, este modelo refere-se apenas a via de reconhecimento das formas do Sistema Visual dos macacos, o que delimita o modelo proposto, e permite assim, que as demais características visuais sejam desconsideradas.

Desta forma, o modelo proposto é um modelo representado em camadas onde, hipoteticamente, as camadas celulares da retina estão dispostas de forma adjacente, como se fossem placas ligadas ao tipo celular que mantém contato. Inicialmente têm-se a placa de entrada, chamada de “placa aferente”, que é onde ocorre o estímulo; e de saída, chamada de “placa eferente”, que é onde a rede mostra o resultado do sinal recebido, além das camadas intermediárias, conforme Figura 35. O termo “placa” é apenas uma forma de referenciar as diversas camadas fisiológicas. As principais camadas intermediárias da via são cones, bipolares e ganglionares. O estímulo é recebido pelos cones e após é transmitido para as demais, até chegar ao NGL, através das parvocélulas, as quais representam a saída da rede (BEAR *et al.*, 2002; CALKINS *et al.*, 1994; KANDEL *et al.*, 2003; MILLS e MASSEY, 1999; STETTEN, 2000).

Todas as camadas tem tamanho proporcional ao tamanho da placa aferente. Cada cone captura o estímulo que estiver em frente a seu campo receptivo e preferencialmente se ele estiver em formato axial. As camadas internas tem razão de uma célula para uma célula, levando em conta, que a região da fóvea é uma região cujas células possuem pequeno campo receptivo (BEAR *et al.*, 2002; STETTEN, 2000). A placa eferente, da mesma forma que as demais, possui o mesmo tamanho de sua placa anterior, de ganglionares.

Na Figura 35, o lado esquerdo mostra o esquema detalhado das ligações de cones (C) e bastonetes (R) com bipolares (CB, RB) e ganglionares (G). Amácrinas (A17 e AII) fazem a ligação entre a via dos bastonetes e a via dos cones. Na direita, desenho esquemático do modelo proposto. A placa aferente envia o estímulo para os cones, que transmitem a informação para as bipolares. As bipolares transmitem para as ganglionares, e estas, para as parvocélulas, no NGL (OESCH *et al.*, 2011).

Figura 35 - Principais camadas da retina na via parvocelular



Fonte: Oesch *et al.* (2011).

Ao todo, têm-se 05 (cinco) camadas com tamanho proporcional, sendo cada camada formada pelo mesmo número de células, dispostas frente a frente. Nesta rede, não há convergência ou divergência, ou seja, a transferência de informação se mantém ao longo da via, permitindo assim a visualização de detalhes, com maior acuidade visual do que nas demais regiões ou outros tipos celulares da retina (KOLB e MARSHAK, 2003).

A região simulada, a fóvea, equivale a uma área de 0,13 mm² do olho e possui cerca de 160 mil fotorreceptores por mm². Neste modelo são consideradas placas neuronais de 30 x 30 neurônios, o que equivale a uma área de 0,06 mm² da fóvea. O campo receptivo utilizado para a formação da rede, conforme citado no item 3.2, possui distribuição unidimensional, e cada neurônio recebe as informações do neurônio com o qual se conectou de forma aleatória, no seu campo receptivo.

Algumas notações computacionais são essenciais ao entendimento de sua aplicação, e estão dispostas na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 - Notação computacional para construção da estrutura e dinâmica da rede.

Notação	Significado
Nlayer, layer	Total de camadas da estrutura e uma camada específica
nx, ny	Coordenadas para localização do neurônio de controle do aplicativo (determinado ponto), na direção x e y
Aferente (x, y)	Tamanho da camada aferente na direção x e y
Ncone_x, Ncone_y	Número de neurônios na direção x e y da camada de cones
Nbipolar_x, Nbipolar_y	Número de neurônios na direção x e y da camada de bipolares
Nganglio_x, Nganglio_y	Número de neurônios na direção x e y da camada de ganglionares
Nparvo_x, Nparvo_y	Número de neurônios na direção x e y da camada de parvocélulas
Cone_Bipo_Button	Número máximo de projeções sinápticas entre cones e bipolares
Bipo_Ganglio_button	Número máximo de projeções sinápticas entre bipolares e ganglionares
Ganglio_Parvo_Button	Número máximo de projeções sinápticas entre ganglionares e parvocélulas
Nlevel_d, level_d	Total de níveis dendríticos (máximo 99) e um nível específico
Nlevel_a, level_a	Total de níveis axônicos (máximo 09) e um nível específico
Eferente (x, y)	Tamanho da camada eferente na direção x e y
Refratário	Período refratário, em número de intervalos de tempo computacional
Atenuação	Período em que há redução da intensidade do sinal no dendrito, de um nível para o outro.
Limiar	Limiar de disparo do sinal
PSP	Potencial pós-sináptico

3.5 CONSTRUÇÃO DA ESTRUTURA

Todas as camadas realizam algum tipo de processamento. A informação visual tem início na placa aferente, que representa o estímulo a que a retina é exposta, seguida pelos cones, por onde as informações são recebidas, processadas e transmitidas para as placas intermediárias – células bipolares e células ganglionares – até a placa

eferente, que representa o sinal recebido pelo VI, o qual representa o final do circuito de dados da rede.

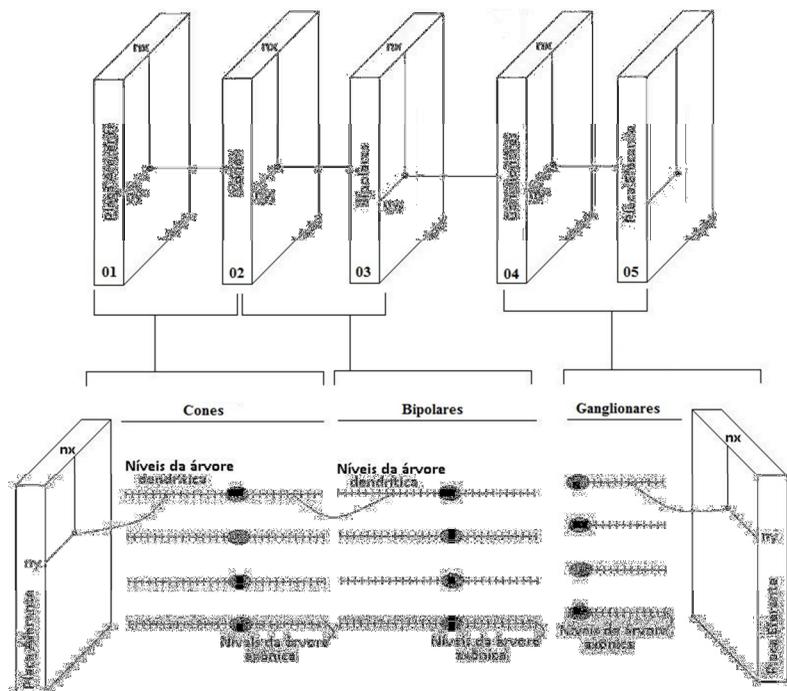
Para montar a estrutura, são elaboradas diversas rotinas e definidos parâmetros que têm a função de especificar as dimensões e, possibilitar assim, a construção das placas neuronais e a conexão entre cada neurônio da rede. Esta etapa é fundamental para que, posteriormente, sua dinâmica seja incorporada de forma adequada ao modelo.

A estrutura é construída basicamente em 03 (três) partes, as quais realizam as conexões entre a placa aferente (entrada da imagem), as placas intermediárias e a placa de saída (parvocélulas, NGL), mostradas na Figura 36.

A placa aferente encontra-se posicionada em frente à camada de cones, numa proporção de 1 para 1, ou seja, os cones estão prontos para serem estimulados, assim que alguma imagem for exposta. A construção destas ligações pode ser descrita pela seguinte sequência:

1. O aplicativo executa uma rotina que percorre todas as posições da placa aferente;
2. Em cada posição (nx, ny) , ocorre a seleção de um neurônio da placa de cones posicionado diante da placa aferente;
3. Como as placas têm mesmo tamanho, a ligação ocorre de uma única posição da placa aferente para um único cone da primeira camada. Esta rotina assegura que todos os cones estão disponíveis para o recebimento do estímulo, ou seja, da imagem;
4. Depois de realizada a conexão do neurônio (nx, ny) da placa aferente com a camada de cones, é feita uma ligação a um determinado nível dos dendritos ($Nlevel_d$) dos cones – considerando que a placa aferente não possui estrutura de um neurônio comum;
5. Através de uma distribuição bidimensional, ocorre a seleção do nível dos dendritos do cone que recebeu a ligação; e
6. As informações desta conexão são armazenadas na matriz $Aferente(nx, ny)$.

Figura 36 - Disposição das placas neuronais, e exemplo do modo como ocorre a seleção de níveis, tanto dendríticos quanto axônicos, ao longo de todo o modelo. São detalhadas as seleções entre placa aferente e cones, entre cones e bipolares, e entre parvocélulas e placa eferente. A seleção das camadas intermediárias não é detalhada, pois é análoga a dos cones e bipolares. A seleção dos níveis nos dendritos segue uma distribuição normal bidimensional, enquanto os níveis do axônio seguem uma distribuição exponencial.



Fonte: Adaptada de Andreatza (2007)

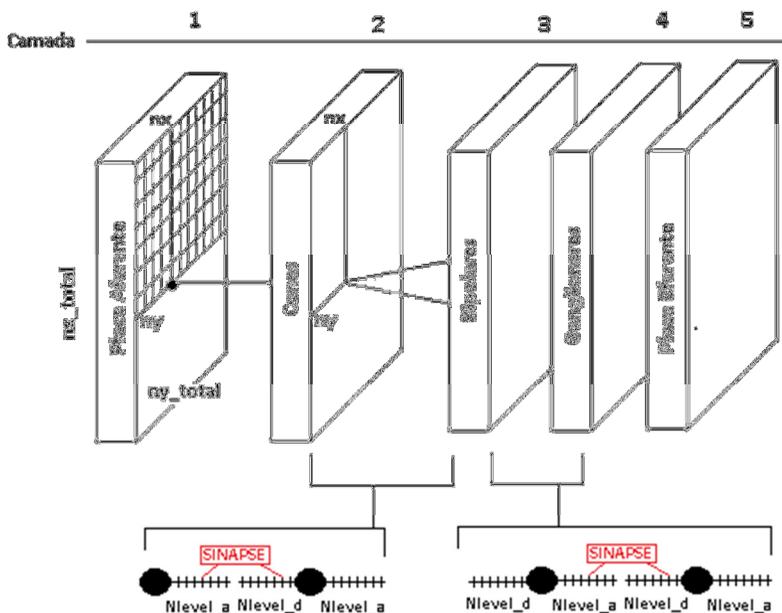
Na segunda etapa ocorre a construção das ligações nas placas internas, entre cones, bipolares e ganglionares, o aplicativo realiza seleção semelhante, incluindo, porém, níveis axônicos e dendríticos de todos os contatos realizados. A construção destas ligações pode ser descrita pela seguinte sequência:

1. O aplicativo executa um laço que percorre todas as posições da placa e conecta-se com o neurônio da camada seguinte levando em consideração as conexões possíveis em seu campo

receptivo. Nesta seleção é verificado se o neurônio está localizado em uma região viável de contato. Caso não esteja, o aplicativo procura outro neurônio, até que seja localizado um que se enquadre na condição;

2. Na sequência, ocorre a seleção do nível do axônio ($Nlevel_a$) do neurônio pré-sináptico com o nível do dendrito ($Nlevel_d$) do neurônio pós-sináptico. Estes níveis são medidas que caracterizam o tempo computacional de $1\ \mu\text{m}$, que representa a distância percorrida pelo sinal entre um nível e outro, tanto na árvore dendrítica quanto na axônica.
 - a. Através de uma distribuição exponencial, ocorre a seleção do nível do axônio do neurônio que realizará o contato;
 - b. Em cada posição (nx, ny) , ocorre a seleção de um neurônio da placa seguinte, seguindo uma distribuição normal unidimensional;
 - c. Através de uma distribuição bidimensional, ocorre a seleção do nível dos dendritos do neurônio que receberá a ligação;
3. A matriz *Sinapse* (nx, ny) armazena as informações de cada contato realizado, entre o neurônio (nx, ny) com o $Nlevel_d$ do neurônio da camada seguinte. O número máximo de sinapses é limitado pelo número total de botões por dendrito e é informado como parâmetro para o aplicativo com base nas informações fisiológicas de CALKINS et. al. (1994). A Figura 37 detalha esta etapa.

Figura 37 - Disposição das placas neuronais, e exemplo do modo como ocorre a seleção de níveis, tanto dendríticos quanto axônicos, ao longo de todo o modelo. São detalhadas as seleções entre placa aferente e cones, entre cones e bipolares, e entre parvocélulas e placa eferente. A seleção das camadas intermediárias não é detalhada, pois é análoga a dos cones e bipolares. A seleção dos níveis nos dendritos segue uma distribuição normal bidimensional, enquanto os níveis do axônio seguem uma distribuição exponencial.



Na terceira etapa ocorre rotina semelhante, diferenciando-se apenas na seleção de níveis, que neste caso incluem nível do axônio. Esta rotina conecta as células ganglionares com as parvocélulas, do NGL. A construção destas ligações pode ser descrita pela seguinte seqüência:

1. O aplicativo executa uma rotina que percorre todas as posições da placa ganglionar em relação as da placa eferente (parvocélulas do NGL);
2. Em cada posição (nx, ny) , ocorre a seleção de um neurônio da placa de ganglionares posicionado diante da placa eferente;

3. Como ambas as placas têm o mesmo tamanho, a ligação ocorre de uma única posição da placa de ganglionares para um único neurônio da placa eferente;
4. Através de uma distribuição exponencial, ocorre a seleção do neurônio da placa eferente;
5. A matriz *Eferente* (n_x, n_y) armazena a camada, a posição do neurônio parvocelular (n_x, n_y). A Figura 35 detalha esta etapa.

Sob o ponto de vista do dendrito e do axônio, o aplicativo passa por todos os botões sinápticos possíveis dos dendritos e do axônio de cada neurônio, e segue a função densidade de botões $f_dendrito=f_dendrito(x)$ e $f_axonio=f_axonio(x)$.

3.6 PARÂMETROS ESTRUTURAIS E DINÂMICOS

Os parâmetros são tidos como informações essenciais ao modelo, pois representam, juntamente com a estrutura, como a informação é processada e representada dentro da rede. Diferentemente das variáveis, as quais podem assumir diferentes valores, dependendo das circunstâncias ao longo da execução do programa; os parâmetros, também conhecidos como constantes, compreendem a todo elemento que tem valores ou expressões particulares em determinada situação, podendo alterar a solução, não afetando a natureza da operação.

No modelo proposto há parâmetros estruturais e parâmetros dinâmicos. Os parâmetros estruturais se referem às estruturas utilizadas para representar o funcionamento dos neurônios e principalmente, o comportamento de cada um deles, contribuindo assim para a construção da estrutura. Enquanto os parâmetros dinâmicos referem-se à maneira com que a rede funciona e processa as informações de neurônio a neurônio. Ambos os parâmetros são representados a partir da estrutura básica do modelo computacional, o neurônio.

Para a definição destes dois parâmetros, é necessário que se possua, além das propriedades fisiológicas, outras informações ligadas à dinâmica de transmissão do sinal, como a posição espacial de cada botão sináptico. Estas informações são essenciais para que se conheça como o sinal é transmitido de neurônio a neurônio ao longo da rede, e para que seja feita uma representação plausível de todo o processamento realizado na rede. Algumas definições apresentadas no tópico a seguir foram extraídas de ANDREAZZA (2007).

3.6.1 Parâmetros estruturais

Após a construção da estrutura, onde o programa construiu todas as ligações entre os neurônios, ele armazena as informações de cada contato em matrizes específicas, as quais têm diferentes funções dentro do programa. Os parâmetros estruturais são executados logo após a construção da estrutura. As principais matrizes utilizadas são as seguintes: *AferenteImagem*, *Aferente*, *Sinapse* e *Eferente*.

A matriz *AferenteImagem* representa o primeiro parâmetro estrutural construído no aplicativo, ela armazena informação sobre a existência, ou não, de estímulo visual suficiente para os cones. A matriz assume o valor inteiro 1 se houver imagem, e caso não haja, assume valor zero:

$$AferenteImagem(nx, ny) = 1 \text{ ou zero}$$

A matriz *Aferente* representa o parâmetro estrutural que guarda a ligação entre as posições nx e ny da placa aferente com a primeira camada, os cones. O valor numérico é tido como inteiro, e quando este é diferente de zero, significa uma ligação entre a placa aferente, nas posições nx e ny , com os cones, num nível dendrítico específico:

$$Aferente(nx, ny) = \text{neuronio}_x \cdot 10^5 + \text{neuronio}_y \cdot 10^3 + \text{nivel}_d$$

A matriz *Sinapse* armazena a posição de todas as sinapses realizadas na rede. Seu argumento indica a camada onde a sinapse ocorreu, *camada*, os neurônios pré-sinápticos nas posições *neuronio_x* e *neuronio_y*, além do número do botão dendrítico específico, *botao*. Seu valor numérico é inteiro, e é composto pelo nível do axônio, *nivel_a*, onde se localiza o botão pré-sináptico; os neurônios pós-sinápticos (nx e ny) e a localização do botão pós-sináptico no nível do dendrito, *nivel_d*:

$$Sinapse(\text{camada}, \text{neuronio}_x, \text{neuronio}_y, \text{botao}) = \text{nivel}_a \cdot 10^6 + \text{neuronio}_x \cdot 10^4 + \text{neuronio}_y \cdot 10^2 + \text{nivel}_d$$

A matriz *Eferente* representa o parâmetro estrutural que guarda o conjunto de ligações da placa eferente, nas posições nx e ny . Os valores numéricos são inteiros, e armazenam o nível do axônio, *nivel_a*, e os neurônios que realizaram a sinapse na última camada da rede (parvocélulas), ou seja, o sinal de saída:

$$Eferente (nx, ny) = \text{neuronio}_x \cdot 10^4 + \text{neuronio}_y \cdot 10^2 + \text{nivel}_a$$

3.6.2 Parâmetros dinâmicos

Os parâmetros dinâmicos estão relacionados com a dinâmica da rede, ou seja, como o sinal é transmitido através das camadas. Para isso, é necessário ter o conhecimento, para todos os neurônios, da amplitude do sinal nos níveis dos dendritos, o tempo de chegada do sinal na sinapse, além das posições de todos os PA que passam pelos axônios. O conhecimento da posição espacial de cada sinapse, e a forma como o sinal avança na rede, só são possíveis através das definições de níveis dos dendritos e do axônio, já citados no item 3.2, em Simplificações.

Em suma, os parâmetros dinâmicos referem-se principalmente aos eventos que ocorrem antes, durante e depois da sinapse, e são executados após os parâmetros estruturais. As principais matrizes utilizadas são: *SinalDendrito*, *SinalAxonio*, *Soma*, *Neuronio*, *SomaTempoPA*, *EferenteDinamica*, *PA01* e *PA02*.

A matriz *SinalDendrito*, representa um parâmetro dinâmico que armazena informações sobre a situação temporal de níveis dendríticos dos neurônios da rede. Seu valor corresponde ao somatório de todos os potenciais de ação pós-sinápticos, PSP, que atingiram um nível específico da árvore, depois de aplicada a atenuação existente entre dois níveis, e adicionado ao somatório de todos os potenciais pós-sinápticos excitatórios, EPSP, que chegaram a realizar sinapse no mesmo nível:

$$SinalDendrito(\text{camada}, \text{neuronio}_x, \text{neuronio}_y, \text{nivel}_d) = \sum PSP$$

A matriz *SinalAxonio* representa um parâmetro dinâmico que armazena a situação temporal dos níveis axônicos da estrutura, onde cada posição indica apenas a localização do sinal na rede. Como não há decaimento do sinal ao longo do axônio, o valor permanece constante e no valor de um PA. Se houver potencial de ação, PA, naquele nível axônico específico, a matriz guarda o valor numérico 1, e se não houver, assume o valor zero. A distância temporal entre dois potenciais de ação consecutivos no mesmo axônio está associada ao período refratário existente.

$$SinalAxonio(\text{camada}, \text{neuronio}_x, \text{neuronio}_y, \text{nivel}_a) = N$$

A matriz *Soma* é um parâmetro que armazena a situação de cada neurônio presente na rede. Além da posição dos neurônios, a matriz ainda guarda a camada, e o último argumento pode assumir os valores 1 ou 2. Quando for 1, a matriz representa a soma de todos os potenciais no corpo celular. Quando for 2, para fins gráficos, informa os neurônios que geraram potencial de ação em cada intervalo de tempo computacional:

$$Soma (camada, neuronio_x, neuronio_y, (1 \text{ ou } 2)) = S$$

A matriz *Neuronio* é um parâmetro que armazena o número total de PAs gerados em cada neurônio da rede em todo o tempo computacional:

$$Neuronio (camada, neuronio_x, neuronio_y) = N$$

A matriz *SomaTempoPA* é um parâmetro que armazena o intervalo de tempo ocorrido após o potencial de ação, informando assim, o período refratário do neurônio:

$$SomaTempoPA (camada, neuronio_x, neuronio_y, nivel_a) = T$$

A matriz *EferenteDinamica* mostra o padrão extraído da placa de saída, contendo informação a respeito da existência de sinal, ou não. Se tiver sinal, assume valor inteiro 1, se não tiver, assume valor zero:

$$EferenteDinamica (nx, ny) = 1 \text{ ou } zero$$

Para posterior visualização, a matriz *PA01* armazena informações sobre o primeiro PA do neurônio (*nx, ny*), e a matriz *PA02* armazena os PAs gerados por todos os neurônios, em todos os tempos computacionais.

$$PA01 (camada, neuronio_x, neuronio_y) = 1 \text{ ou } zero$$

$$PA02 (camada, neuronio_x, neuronio_y, n) = 1 \text{ ou } zero$$

3.7 DINÂMICA DO PROGRAMA COMPUTACIONAL

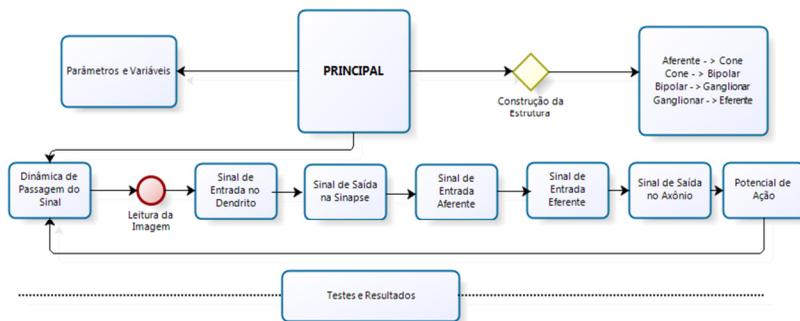
Muito do que é interessante sobre as funções de vários sistemas, como o sistema nervoso, é tido como dinâmico e em movimento. E este termo, “dinâmica” é usado para descrever o processo que evolui no tempo (KAPLAN e BENARDETE, 2001).

O conhecimento da dinâmica dos neurônios é essencial para o entendimento de suas funções, principalmente quando se deseja representar seu comportamento através de um modelo computacional. A dinâmica envolve principalmente processos com características temporais, como latência, limiar de disparo, entre outras informações relativas ao estímulo e resposta; permitindo assim, o conhecimento sobre a real função de um neurônio e seus mecanismos usados para formar as propriedades dinâmicas (KAPLAN e BENARDETE, 2001).

A Figura 38 demonstra a dinâmica computacional do modelo proposto. A execução do aplicativo tem início em um arquivo “Principal”, o qual possui todas as informações necessárias para a simulação dos neurônios na rede e faz a chamada de todas as demais rotinas do programa. Este arquivo tem por principal funcionalidade organizar a execução das rotinas.

A seguir, o sistema verifica os “Parâmetros e Variáveis”, os quais incluem tanto informações relacionadas a estrutura quanto a passagem do sinal. Entre as informações estruturais estão: número de camadas, densidade de neurônios por camada, tamanho do campo receptivo, distribuição dendrítica e axônica (número de níveis), número máximo de botões sinápticos por tipo celular. E entre as principais informações ligadas a passagem de sinal, estão: tamanho da imagem simulada, tempo computacional, atenuação do sinal, período refratário, limiar de disparo.

Figura 38 - Estrutura e dinâmica computacional do aplicativo. Após a leitura dos parâmetros e variáveis, é construída a estrutura da rede. Após, inicia-se a rotina de passagem do sinal pela rede. A placa eferente se refere à parvocélulas do NGL.



Após a leitura dos “Parâmetros”, o aplicativo constrói de todas as camadas da estrutura, através do procedimento “Construção da Estrutura”, que faz a ligação da placa aferente aos cones, dos cones as bipolares, das bipolares às ganglionares e das ganglionares à placa eferente (parvocélulas do NGL).

Na rotina subsequente, denominada “Transmissão do Sinal”, inicia-se a passagem do sinal através das sinapses entre cada neurônio da camada. No primeiro momento a imagem exposta na placa aferente é lida. Se houver estímulo na posição nx e ny , o sinal é transmitido para os cones, ou seja, eles são estimulados. A presença ou não de imagem é representada por 1 (quando há imagem) ou zero (quando não há imagem), o que seria equivalente a Figura 39, onde numa matriz 10×10 cones, há uma imagem de tamanho 06×06 sendo visualizada.

Figura 39 - Ilustração de uma imagem estimulada sobre os cones.

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Após a rotina “Transmissão do Sinal”, o aplicativo inicia um laço que simula a rede durante um determinado tempo computacional, tempo este informado nos “Parâmetros”. Em cada tempo computacional, o aplicativo executa uma sequência de eventos, que pode ser visualizada através da Figura 40, que permite a passagem do sinal em todas as camadas.

Os principais pontos da dinâmica do sinal são: dendrito (1), axônio (2), sinapse (3) e geração do potencial de ação (4). A cada laço, o aplicativo realiza a seguinte sequência de eventos (ANDREAZZA, 2007):

1. O sinal atravessa toda a árvore dendrítica do neurônio, e transfere o sinal que estiver no $Nivel_d$ para $Nivel_{d+1}$, aplicando a atenuação;
2. Todos os PAs da sinapse transferem o PSP para o dendrito com o qual se conectou. O $Nivel_d$ do dendrito recebe também o sinal atenuado que existe no $Nivel_d - 1$:

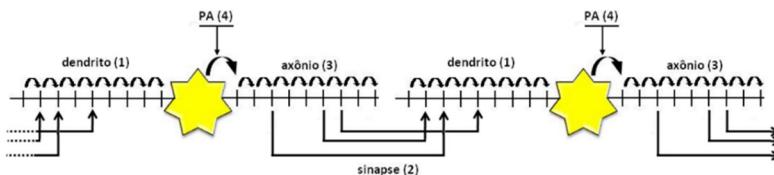
$$\begin{aligned} SinalDendrito(camada, neuronio_x, neuronio_y, nivel_d) \\ = SinalDendrito(camada, neuronio_x, neuronio_y, nivel_d) + PSP \end{aligned}$$

3. Os PAs de toda a árvore axônica avançam para o próximo nível, $Nivel_a+1$. O valor do PA permanece constante.

$$\begin{aligned} SinalAxonio (camada, neuronio_x, neuronio_y, nivel_a) \\ = SinalAxonio (camada, neuronio_x, neuronio_y, nivel_a + 1) \end{aligned}$$

4. Se o sinal que foi transferido do soma tiver valor igual ou superior ao limiar de disparo do neurônio, e a células não se encontra em período refratário, um PA é gerado.

Figura 40 - Sequência de eventos realizados no aplicativo para permitir a passagem de sinal através das camadas da rede. Os primeiros a serem verificados são os dendritos, seguidos pela sinapse e pelos axônios. A geração de PA é verificada ao final, pois vai depender da soma de todos os neurônios atualizados anteriormente.



Fonte: Andrezza (2007).

Assim, esta sequência de eventos é realizada a cada tempo computacional, o que permite que o sinal seja transmitido através de todas as camadas na medida em que o tempo vai evoluindo. Os resultados destas interações são armazenados em matrizes para posterior visualização. Os sinais de saída da placa eferente são gravados na matriz *Eferente(nx, ny)* e representa o sinal de saída da rede em cada intervalo de tempo.

3.8 CONCLUSÃO

Muitos são os desafios para o desenvolvimento de modelos de topologias de redes neuronais plausíveis quando comparadas às redes biológicas. As redes neuronais, como afirma KOVACS (1997), são redes compostas basicamente de neurônios biológicos, porém, seu comportamento real é extremamente complexo, o que dificulta a reprodução dos fenômenos em sua totalidade.

A organização em camadas é uma topologia que facilita o entendimento de como a estrutura está organizada, bem como permite analisar com maior clareza as informações geradas de camada a camada. Dado o grande volume de neurônios presentes na fóvea, a topologia proposta reproduz uma pequena região da mesma, o que equivale a 90 x 90 neurônios conectados, dispostos através de um total de cinco (05) camadas, ou placas. Os principais tipos celulares considerados foram cones, bipolares, ganglionares e parvocélulas. A placa aferente representa o estímulo de entrada na rede, enquanto a placa eferente é representada pela parvocélulas, localizadas no NGL, as quais são os sinais de saída da rede.

Pode-se dizer que para a elaboração de um aplicativo computacional, é necessário compreender a interação entre as diferentes estruturas, para assim, poder propor sua representação. As estruturas de dados (matrizes e vetores) garantem um armazenamento adequado de acordo com sua informação guardada, e ao mesmo tempo, facilita sua execução durante as rotinas de processamento dos dados, muitas vezes não visíveis ao usuário.

Os dados experimentais presentes na literatura foram essenciais para a construção da estrutura, sendo incorporados ao programa de maneira gradativa, de forma a considerar as implicações estruturais e dinâmicas que cada elemento traria ao modelo. Desta forma, o modelo engloba tanto características estruturais quanto dinâmicas do sistema visual dos macacos, da retina até o NGL. E, mesmo com algumas simplificações, como a distribuição de dendritos e axônios, suas funções não foram comprometidas.

As redes neuronais, por sua vez, possuem a capacidade de generalização e conseguem resolver problemas complexos (de grande escala) que são muitas vezes intratáveis se analisados sob um enfoque geral (HAYKIN, 2001).

O próximo capítulo detalha os testes e comparativos realizados para validação do modelo, bem como permite a análise do padrão de respostas e a influência dos parâmetros na funcionalidade da rede.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As simulações computacionais têm proporcionado a investigação de fenômenos cerebrais que antes não eram interpretadas com precisão devido as limitações nos procedimentos experimentais. Através destas é possível trazer previsões e estudos relacionados às mais diversas funções cerebrais, tais como a modelagem de regiões específicas do cérebro. Além da descrição teórica, as simulações computacionais têm como objetivo ilustrar as propriedades do modelo.

O primeiro resultado deste trabalho é a própria revisão bibliográfica, tendo em vista que mesmo sendo um tema com um significativo volume na literatura, ao mesmo tempo, ainda é um tema extremamente complexo e desafiador, levando-se em conta a grande quantidade de tipos celulares e de circuitos existentes na retina. Logo, a proposição de um modelo de topologia é algo relevante e contribui com o conhecimento científico nas áreas envolvidas.

Este trabalho foi idealizado a partir de outros trabalhos, também realizados no Laboratório de Neuroengenharia Computacional da UFSC, o Neurolab. A exemplo disso, ANDREAZZA (2007) desenvolveu um aplicativo que simulou a via parvocelular, do NGL ao V1, com enfoque nos aspectos da criticalidade existentes na rede.

Este capítulo tem como objetivo inicial apresentar uma discussão sobre a plausibilidade biológica do modelo em comparação com outros existentes na literatura. Posteriormente, são apresentados alguns testes de validação e os resultados obtidos com a dinâmica da rede, em comparação a dados experimentais ou estudos existentes no meio científico.

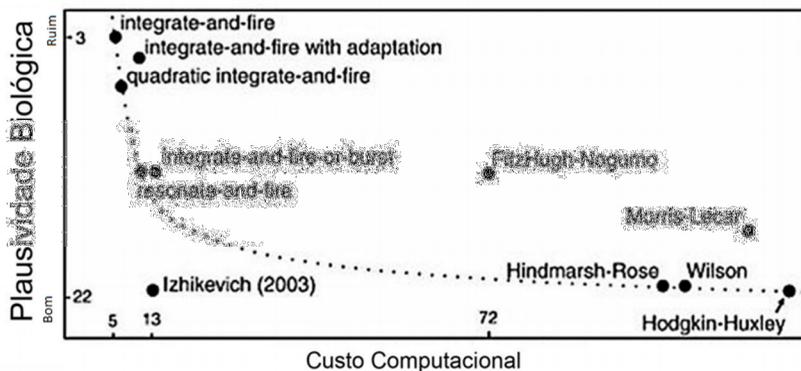
As informações fisiológicas da retina dos macacos foram essenciais para a reprodução do modelo e as informações funcionais auxiliaram na construção das rotinas que proporcionam a passagem do sinal através das placas neuronais. São discutidos alguns dos parâmetros mais relevantes para o funcionamento do modelo no aplicativo.

4.1 MODELO PROPOSTO VERSUS PLAUSIVIDADE BIOLÓGICA

Definir o qual plausível é um modelo de rede é uma tarefa bastante complicada. A principal razão é o fato de existir muitos fenômenos na estrutura biológica que podem ainda nem serem conhecidos pela literatura. Outra razão é o custo computacional do modelo, tendo em vista a proporção e a complexidade do sistema de neurônio.

Entre os modelos existentes para representação de neurônios, o que melhor cumpre este papel é o de Hodgkin e Huxley (1952), conforme Figura 41. Este modelo, no entanto, apresenta alto custo computacional, devido ao fato de utilizar complexas equações diferenciais (OLIVEIRA, 2007).

Figura 41 - Plausividade biológica x custo computacional.



Fonte: Izhikevich (2004).

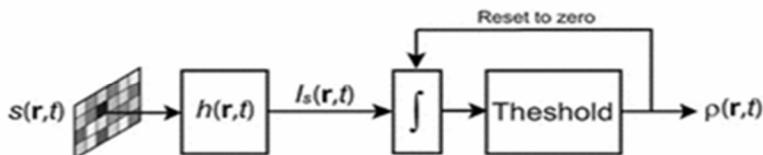
O modelo proposto por Izhikevich (2004) apresenta diversas características de um neurônio biológico e, ao mesmo tempo, possui baixo custo computacional. Devido a estas características, este modelo representa uma opção coerente para uso em simulações em que haja grande quantidade de neurônios conectados.

O modelo de Izhikevich e o modelo proposto neste trabalho têm várias características e definição de parâmetros em comum. Entre eles, pode-se citar a definição de uma escala de tempo, a descrição de sensibilidade da variável para o disparo do PA (limiar de disparo) e a restauração da membrana após o pico de resposta (período refratário).

O modelo neural da retina considerado como mais simples é aquele que trata de integração e disparo dos neurônios, segundo informações espaço-temporais recebidas. A Figura 42 demonstra este modelo.

Na Figura 42 observa-se que S é o estímulo, r denota a posição espacial, t o tempo em que o evento ocorre, p o padrão de disparo da célula. O modelo ainda possui o período refratário, que é reiniciado ao zero após o disparo.

Figura 42 - Modelo da retina que generaliza a integração espaço temporal e o disparo de neurônios.



Fonte: Dokos (2014).

Assim, pode-se concluir que mesmo uma simples rede bidimensional com topologia quadrada, desde que incorpore os requisitos estruturais e dinâmicos, pode ser considerada como um primeiro passo na direção de um modelo fisiologicamente plausível mais amplo. Essa conclusão tem como justificativa ainda, o fato de que toda a estrutura fisiológica da retina foi analisada e diversos parâmetros inerentes a transmissão e a transformação do sinal neuronal foram incorporadas ao modelo. Partindo deste pressuposto, uma rede quadrada de dimensão 10×10 foi construída para representar o modelo.

4.2 VALIDAÇÃO DA ESTRUTURA

A validação das rotinas é uma etapa importante, já que garante que os procedimentos e os parâmetros adotados produzam o resultado esperado, e estejam em concordância com os parâmetros fisiológicos e dados experimentais com que se basearam. Esse processo compõe etapa realizada de forma repetitiva, onde os resultados foram simulados por diversas vezes, e algumas variáveis foram sendo ajustadas para que se pudesse entender e configurar adequadamente o comportamento da rede. Alguns testes e considerações importantes são descritos a seguir.

4.2.1 Topologia de Rede

A topologia de rede proposta baseou-se na forma que a retina está fisiologicamente disposta, ou seja, em camadas. Cada camada foi representada por uma placa neuronal seguindo a proporção e densidade de neurônios encontrados na literatura, descritas no Capítulo 2. Considerando que o modelo teve por objetivo reproduzir o circuito neuronal, o número de camadas adotado levou em conta os diferentes

tipos celulares, e desconsiderou as camadas em que não ocorria nenhum tipo de processamento.

Tanto o número de camadas quanto o número de neurônios são informações que não necessitam de validação. Quanto a densidade de botões foi definida de modo que se pode alterar apenas o tamanho das placas neuronais dos cones, e as demais se basearão neste número inicial informado, respeitando sua proporção na via parvocelular.

O campo receptivo dos neurônios da via analisada é bastante restrito, e por esta razão não necessita de validação. Cada neurônio está diretamente conectado ao neurônio posicionado na placa à sua frente. Os cones são as únicas células que se conectam com duas células da camada seguinte. As demais, bipolares, ganglionares e parvocélulas, conectam-se na proporção de 1 para 1 neurônio.

Para representar a estrutura, diversas informações são necessárias: o número de camadas, densidade de neurônios, número de botões sinápticos, níveis dendríticos e axônicos, limiar de disparo, atenuação dendrítica, período refratário.

4.2.2 Seleção dos Níveis Dendríticos e Axônicos

A distribuição das sinapses é feita na rede através de distribuições de probabilidade gaussiana, unidimensional e exponencial. Estas distribuições são válidas para todos os dendritos e axônios. Sua representação é simplificada através de níveis, conforme descrito no Item 3.3, em Simplificações. Cada nível representa a distância que existe do ponto de contato, pré-sináptico (no caso dos dendritos) e pós-sináptico (no caso dos axônios), em relação ao soma do neurônio. Nos dendritos, a distribuição das sinapses se dá de forma igualmente distribuída, seguindo uma gaussiana unidimensional. Nos axônios, a distribuição possui distribuição exponencial, já que a maioria das sinapses ocorre nas extremidades do terminal axônico.

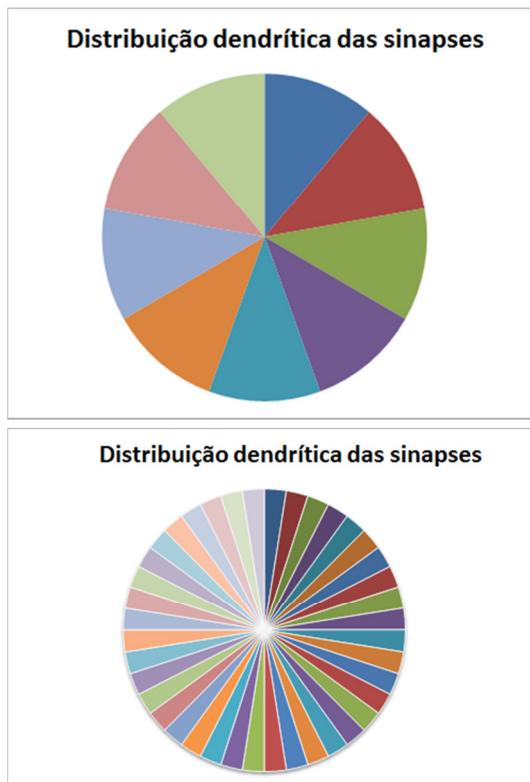
A seleção de níveis deve atender as distribuições e seu processo de escolha deve ser feito de forma aleatória. Para geração dessas probabilidades, durante o desenvolvimento do aplicativo, foi necessária a geração de números randômicos. Essa geração foi feita através da função *Random* do Delphi, a qual usa uma sequência de 2^{32} números pseudo-randômicos. Dentro desta função, foi utilizado o método *Randomize*, o qual usa o horário do dia como semente para reposicionamento dos números, evitando que a sequência gerada seja previsível. Vários testes foram realizados para assegurar esta aleatoriedade, e, além disso, o método está disponível na opção “Testes

e Validações” do menu principal do aplicativo (CORTÊS, 2002; LEAO, 2003).

Como forma de testar esta distribuição, o aplicativo conta com uma opção voltada aos testes e validações realizados. Nessa opção, é possível observar as distribuições utilizadas.

A fim de assegurar que a distribuição de níveis dendríticos é de fato uniforme, foi realizado teste (Figuras 43) onde o número de níveis foi testado em 09 e em 40 níveis. Cada cor do gráfico representa um único nível dendrítico. Observa-se que mesmo em diferentes números, a distribuição é constante, independente do número de níveis utilizado.

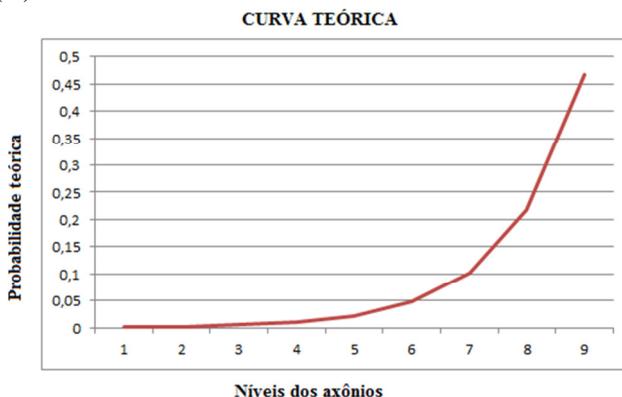
Figura 43 - Distribuição das sinapses nos dendritos dos neurônios em 09 e 40 níveis dendríticos. Cada cor do gráfico representa um nível dendríticos dos neurônios.



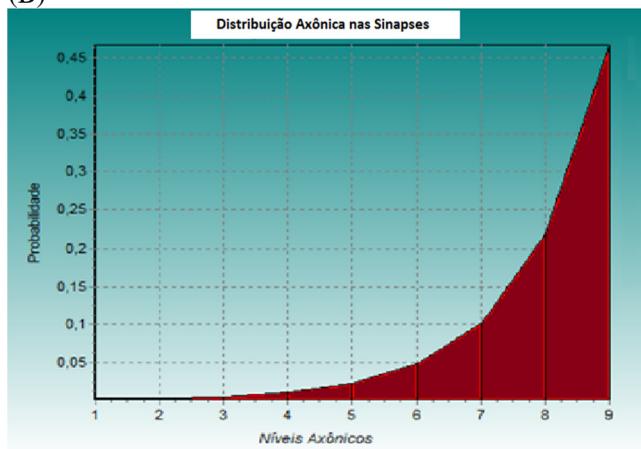
Já a seleção dos níveis axônicos baseou-se na característica inerente aos neurônios onde a maioria das conexões entre axônio e dendritos ocorre nas extremidades do axônio. Por esta razão, ocorre uma distribuição exponencial, já detalhada no Item 3.2. A Figura 44 demonstra esta distribuição exponencial, onde os contatos nos axônios têm maior probabilidade de ocorrer mais próximas ao nível final, o número 9.

Figura 44 – (A) Curva teórica. (B) Distribuição das sinapses nos axônios dos neurônios em 09 níveis dendríticos. Cada nível é identificado na ordenada do gráfico.

(A)



(B)



A função exponencial utilizada para a seleção de níveis axônicos demonstra que a probabilidade de ocorrerem ligações na região próxima ao soma, nos níveis iniciais, é bastante reduzida. As distribuições demonstradas são válidas para todos os neurônios utilizados na estrutura computacional da rede.

4.3 A INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS NO COMPORTAMENTO DA REDE

De acordo com ROJAS (1996), sistemas que utilizam redes neuronais possuem sua estrutura parcialmente predeterminada. Alguns parâmetros modificam as capacidades da rede, sendo assim, torna-se necessário conhecer a influência de cada um deles para o funcionamento da rede, a fim de encontrar uma combinação que satisfaça sua proposição.

A fim de facilitar o processamento computacional, a divisão das árvores dendríticas e axônicas em níveis permitiu a criação de subintervalos que são percorridos num determinado tempo. O período que o sinal leva para percorrer cada um dos subintervalos é definido como o tempo de cada iteração durante a execução do aplicativo, e é denominado tempo computacional. As velocidades de transmissão do sinal representam importantes elementos no processo de concepção da rede e não são parâmetros que podem ser modificados. O motivo é que a razão entre as velocidades, no dendrito e no axônio, aliadas às dimensões de suas árvores, leva ao cálculo das dimensões dos níveis e do tempo de iterações necessário.

A velocidade de transmissão do sinal nos dendritos e nos axônios é representada por uma discretização espaço-temporal da rede – os chamados níveis, os quais representam a velocidade e a unidade de tempo em que o sinal passa pela rede. O sinal visual recebido pelos cones chega até as ganglionares em aproximadamente 100 ms. Os cones transmitem o sinal a uma velocidade de 150 $\mu\text{m}/\text{ms}$, e as ganglionares possuem velocidade de condução de 60 m/s – devido à mielina (STERLING, 2004).

Há assim, um conjunto de parâmetros que são responsáveis pela dinâmica dos neurônios, e influenciam diretamente no comportamento da rede. Alguns parâmetros podem ser alterados, permitindo assim, que sua influência seja verificada no padrão de resposta gerado pela rede. Os principais parâmetros funcionais que controlam a dinâmica da rede são: o potencial pós-sináptico (PSP), a atenuação dendrítica, o limiar de disparo e o período refratário, PR. Estes parâmetros refletem a

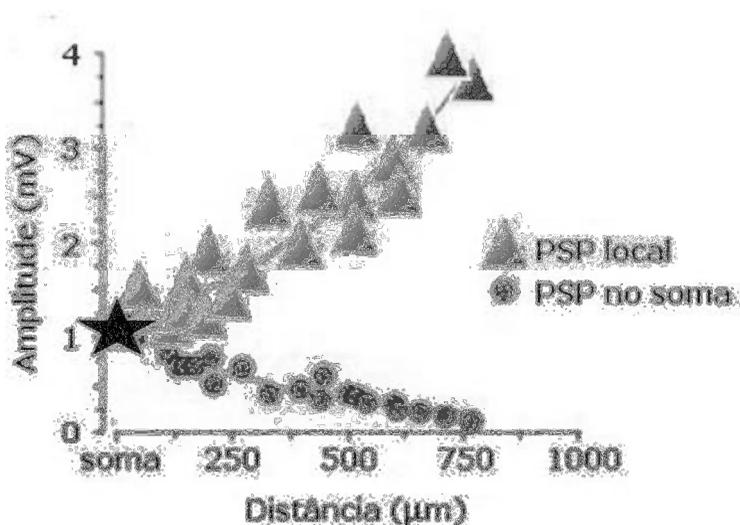
intensidade, as distâncias e o respectivo tempo de processamento do sinal ao longo do neurônio.

4.3.1 Potencial pós-sináptico (PSP) e Limiar de Disparo

O potencial pós-sináptico é um potencial eletrotônico, e por esta razão apresenta amplitude, na forma de ondas variáveis. Tais ondas são proporcionais à quantidade do neuromediador que o provocou, e também, à frequência de potenciais de ação que tenham chegado ao terminal pré-sináptico do neurônio (GIULIODORI e DICARLO, 2003; LENT, 2008; PINTO e ANDREAZZA, 2008).

Os neurônios disparam quando acumulam PSP suficiente em seu soma e atingem o limiar de disparo, que equivale à voltagem necessária para que o neurônio dispare. De acordo com PINTO e ANDREAZZA (2008), o valor do PSP varia diretamente em função da distância entre a sinapse e o soma, conforme ilustra Figura 45. O valor do PSP, potencial pós-sináptico, depende das características individuais de cada tipo de neurônio, e varia da mesma forma em relação a velocidade de propagação do sinal nas árvores dendríticas.

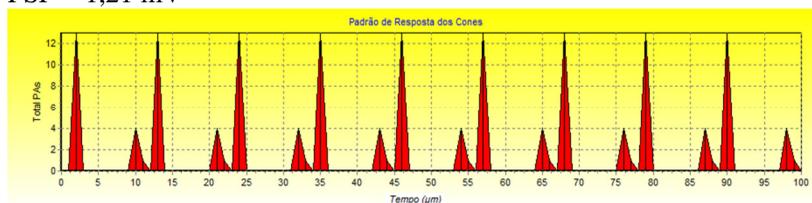
Figura 45 - Dependência do valor do PSP em relação à amplitude do sinal.



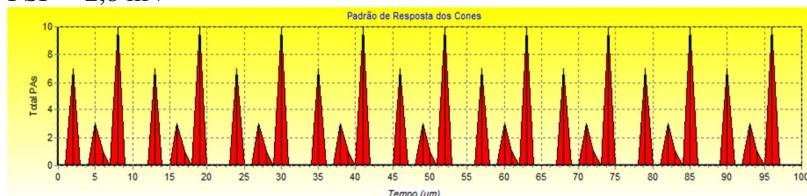
Por se tratar de neurônios com diferentes características, as células da retina apresentam diferentes condições de amplitude. Os cones, por exemplo, requerem uma amplitude entre 0,2 e 1 mV; bipolares e ganglionares geralmente requerem entre zero e 10 mV (GOLLISH e MEISTER, 2010; SCHNEEWEIS e SCHNAPF, 1999). De forma geral, para o limiar de disparo, é adotado o valor de 10 mV, que é um valor médio encontrado na maioria dos artigos. Diferentes valores de PSP são testados nos cones, 1,21 mV, 2,8 mV e 6,00 mV, conforme Figura 46.

Figura 46 - Somatório dos PAs gerados nos cones com diferentes valores de PSP.

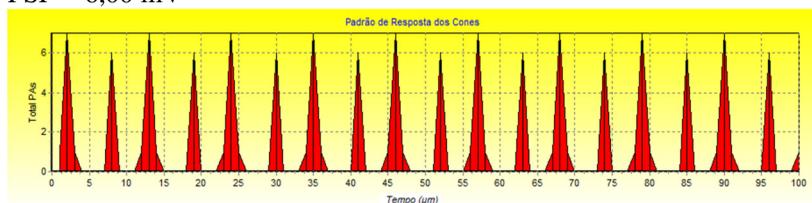
PSP = 1,21 mV



PSP = 2,8 mV



PSP = 6,00 mV



Os diferentes valores de PSP demonstram que quanto maior o seu valor, mais forte o sinal chega ao soma, de modo a gerar mais potenciais de ação. Da mesma forma ocorre para o limiar de disparo,

diferentes valores fazem com que o neurônio seja mais ou menos sensível ao estímulo.

Como no caso dos cones e bipolares, onde não existem canais iônicos sensíveis à tensão, também não existe um potencial limiar (*threshold*). A magnitude da mudança no potencial é proporcional à magnitude do evento disparado. Fisiologicamente, a manutenção do estímulo aumenta o tempo de resposta da célula, mas não aumenta sua amplitude. A atividade neuronal reproduz o comportamento celular (KASS, 2007). Para estes casos, o valor de limiar será relativamente pequeno em relação as ganglionares.

4.3.2 Atenuação dendrítica

A atenuação dendrítica se refere ao decaimento do PSP entre cada nível, ou nó, da árvore dendrítica e está contida no parâmetro “Atenuação”. Como cada neurônio possui características próprias, há um parâmetro de atenuação para cada diferente tipo. O valor pode ser definido pela Equação abaixo, adaptada a distância entre os nós.

$$\text{Atenuação} = e^{-\Delta x / CE}$$

Onde:

$x = 1 \mu\text{m}$, é a distância entre os níveis da árvore dendrítica e CE é a constante de espaço.

Os valores de atenuação testados demonstraram que a escolha da constante de espaço da membrana influencia diretamente no decaimento do sinal dos dendritos.

A amplitude do sinal depende dos valores de PSP e da somatória de todas as entradas sinápticas que ocorrem em diferentes regiões da árvore. Esta é a principal razão para escolha da constante de espaço, uma vez que o valor da amplitude do sinal no soma está diretamente ligado a esta propriedade.

4.3.3 Período Refratário (PR)

O período refratário se refere a um período de inatividade do neurônio após a geração de um potencial de ação e antes da geração do próximo. A frequência de disparos dos neurônios é controlada pelo PR. Cada período representa um novo ciclo de processamento. A Figura 47 demonstra a variação da frequência dos potenciais de ação para dois

neurônios selecionados da camada de cones, com diferentes valores de período refratário.

Figura 47 - Influência do parâmetro *Refratário* no número de PAs gerados nos cones. Período refratário de 5 ms, 10 ms, 50 ms e 80 ms. PSP = 2,00 mV, Atenuação = 1.00.

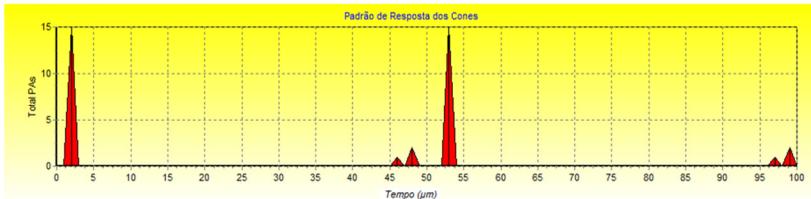
Refratário = 5 ms



Refratário = 10 ms



Refratário = 50 ms



Refratário = 80 ms



Visualmente, a Figura 47 já demonstra os diferentes padrões de resposta para cada diferente valor de período refratário. Observa-se que

quanto menor este parâmetro, maior é a frequência e a quantidade de PAs registrada na rede. Como os cones são os primeiros neurônios a serem estimulados, este comportamento se reflete em todos os demais neurônios, pois se estes não estiverem ativos, ou seja, estiverem em período refratário, não haverá atividade que possa estimular os neurônios da camada seguinte da rede.

4.4 SIMULAÇÃO DA REDE

O principal desafio de qualquer que seja o trabalho é explicar a representação e transformação da informação feita pelo sistema nervoso. O tempo é fator crítico no processo de reprodução dos fenômenos, já que a quantidade de PAs, por exemplo, depende diretamente da escala do tempo a que a rede foi exposta (KASS, 2007). Outro ponto relevante é o entendimento de quais estímulos em especial são percebidos pelos neurônios, o que contribui para que o mesmo dispare, ou aumente sua taxa de disparo. A placa aferente, por sua vez, a qual representa o estímulo aplicado à retina, armazena um conjunto de informações que são apresentados à rede de forma repetida, através de vetores e matrizes, citados no Item 3.5 do Capítulo “O Modelo Neuronal”.

Este estímulo é processado ao longo de todas as camadas da rede, fazendo com que o sinal avance entre as camadas, renovando o estímulo a cada tempo computacional em que a rede neuronal é exposta. O tempo computacional pode ser descrito como o tempo de simulação, ou de atualização, a que o sinal é exposto, fazendo com que aos poucos, o sinal chegue até a placa aferente. Cada tempo computacional equivale a 1 μ m.

Com relação ao período de simulação, um tempo muito curto poderia não mostrar os resultados significativos, enquanto que um tempo extremamente longo, poderia ocultar erros e dificultar a análise de seu comportamento, pois geraria um volume muito grande de dados para análise.

Para iniciar a simulação, deve-se informar os parâmetros necessários. Um dos critérios mais importantes é o número de iterações. O tempo de simulação, ou de iterações da rede, é fundamental para que o sinal passe por todas as camadas da rede e atinja a placa eferente.

Enquanto as informações fisiológicas fornecem as informações estruturais da rede, as informações funcionais permitem compreender a transmissão do sinal ao longo dela, incluindo-se período refratário, PSP, limiar de disparo, atenuação do sinal, geração de PA (ou não). O item 4.4.1 a seguir detalha as simulações realizadas.

4.4.1 Simulações realizadas

Na região da fóvea, que possui aproximadamente $810 \mu\text{m}^2$, a retina pode conter aproximadamente 5.062.500 sinapses entre os neurônios (CALKINS *et al.*, 1994). Por questões computacionais já descritas no Item 3.2, a região simulada é relativamente reduzida e o modelo visa reproduzir redes neuronais de no máximo 99×99 neurônios, o que equivale a uma região de aproximadamente $0,06 \mu\text{m}^2$ da retina.

A fim de representar a estrutura e a passagem do sinal pela rede, foram utilizadas placas neuronais, conforme descrição do Capítulo 3, de dimensões específicas, conforme a distribuição de cada tipo celular. O número de botões sinápticos da fóvea é bastante baixo se comparado a outras regiões da retina, como a periferia e outras regiões visuais superiores, como o V1 (ANDREAZZA, 2006). Esta característica é justamente um dos principais motivos de sua alta resolução espacial.

Para a “**Simulação 01**”, foram adotados os parâmetros estruturais descritos na Tabela 3 e parâmetros dinâmicos descritos na Tabela 4.

Tabela 3 - Parâmetros estruturais de simulação da rede com 30×30 neurônios.

Nº da camada	Nome da camada/Neurônio	Dimensões
01	Placa Aferente	30 x 30
02	Cones	30 x 30
03	Bipolares	60 x 60
04	Ganglionares	60 x 60
05	Placa Eferente	60 x 60

Tabela 4 – Parâmetros dinâmicos de simulação de uma rede com 30×30 cones.

Parâmetro Dinâmico	Cones	Bipolares	Ganglionares	Eferente
Número de níveis dos dendritos	30	30	30	30
Número de níveis do axônio	09	09	09	-
PSP	2.00	2.00	1.21	1.21
Limiar de Disparo (mV)	01	05	10	10
Atenuação	0.98	0.98	0.98	0.98
Período refratário	10	10	10	-
Tamanhos da imagem	10 x 10			

**Tempos
computacionais
(iterações)**

500

É importante salientar que a proporção é a seguinte: um cone se conecta com dois bipolares; cada bipolar se conecta com um ganglionar. A placa aferente tem a mesma dimensão dos cones, e a placa eferente, a mesma dimensão das ganglionares.

A comparação entre a quantidade de sinapses estimadas e geradas para cada tipo celular pode ser observada na Tabela 5:

Tabela 5 - comparação da quantidade de PAs gerados.

Tipo celular	Quantidade de neurônios na rede	Nº de botões sinápticos (individual) / (todos os neurônios do mesmo tipo)	Nº médio de PAs (estimado)	Nº médio de PAs (gerado)
Cones	900	35 / 31.500	30	25
Bipolares	1.800	55 / 99.000	45	40
Ganglionares	1.800	500 / 900.000	20	20
Parvocélulas	1.800	500 / 900.000	-	-
Total	6.300	1.930.500	-	-

O padrão de resposta descrito na Tabela 5 assemelha-se ao padrão de resposta encontrado no artigo de Wang *et al.* (2014) no que diz respeito à quantidade de PAs e frequência dos disparos.

Para a “**Simulação 02**”, foram adotados os parâmetros estruturais descritos na Tabela 6 e parâmetros dinâmicos descritos na Tabela 7.

Tabela 6 - Parâmetros estruturais de simulação da rede com 30 x30 neurônios.

Nº da camada	Nome da camada/Neurônio	Dimensões
01	Placa Aferente	10 x 10
02	Cones	10 x 10
03	Bipolares	20 x 20
04	Ganglionares	20 x 20
05	Placa Eferente	20 x 20

Tabela 7 - Parâmetros dinâmicos de simulação de uma rede com 30 x30 cones.

Parâmetro Dinâmico	Cones	Bipolares	Ganglionares	Eferente
Número de níveis dos dendritos	30	30	30	30
Número de níveis do axônio	09	09	09	-
PSP	2.00	2.00	1.21	1.21
Limiar de Disparo	01 mV	05 mV	10 mV	10 mV
Atenuação	0.98	0.98	0.98	0.98
Período refratário	10	10	10	-
Tamanhos da imagem	10 x 10			
Tempos computacionais (iterações)	500			

A comparação entre a quantidade de sinapses estimadas e geradas para cada tipo celular na “**Simulação 02**” pode ser observada na Tabela 8:

Tabela 8 - comparação da quantidade de PAs gerados.

Tipo celular	Quantidade de neurônios na rede	Nº de botões sinápticos (individual) / (todos os neurônios do mesmo tipo)	Nº médio de PAs (estimado)	Nº médio de PAs (gerado)
Cones	900	35 / 31.500	30	25
Bipolares	1.800	55 / 99.000	45	40
Ganglionares	1.800	500 / 900.000	20	20
Parvocélulas	1.800	500 / 900.000	-	-
Total	6.300	1.930.500	-	-

As células ganglionares apresentam padrão de resposta semelhante ao de Jepson *et al.* (2013) com relação à quantidade de PAs e frequência de disparos.

Para a “**Simulação 03**”, foram adotados os parâmetros estruturais descritos na Tabela 9 e parâmetros dinâmicos descritos na Tabela 10.

Tabela 9 – Parâmetros estruturais de simulação da rede com 30 x30 neurônios.

Nº da camada	Nome da camada/Neurônio	Dimensões
01	Placa Aferente	10 x 10
02	Cones	10 x 10
03	Bipolares	20 x 20
04	Ganglionares	20 x 20
05	Placa Eferente	20 x 20

Tabela 10 – Parâmetros dinâmicos de simulação de uma rede com 30 x30 cones.

Parâmetro Dinâmico	Cones	Bipolares	Ganglionares	Eferente
Número de níveis dos dendritos	30	30	30	30
Número de níveis do axônio	09	09	09	-
PSP	2.00	2.00	1.21	1.21
Limiar de Disparo	01 mV	05 mV	10 mV	10 mV
Atenuação	0.98	0.98	0.98	0.98
Período refratário	10	10	10	-
Tamanhos da imagem	10 x 10			
Tempos computacionais (iterações)	500			

A comparação entre a quantidade de sinapses estimadas e geradas para cada tipo celular na “**Simulação 03**” pode ser observada na Tabela 11:

Tabela 11 - comparação da quantidade de PAs gerados.

Tipo celular	Quantidade de neurônios na rede	Nº de botões sinápticos (individual) / (todos os neurônios do mesmo tipo)	Nº médio de PAs (estimado)	Nº médio de PAs (gerado)
Cones	900	35 / 31.500	30	25
Bipolares	1.800	55 / 99.000	45	40
Ganglionares	1.800	500 / 900.000	20	20
Parvocélulas	1.800	500 / 900.000	-	-
Total	6.300	1.930.500	-	-

As células bipolares e ganglionares apresentam padrão de resposta semelhante ao de Calkins *et al.* (1994) com relação à quantidade de PAs e frequência de disparos.

4.4.2 Padrão de resposta da rede

Em todo o cérebro, a informação é codificada através de um padrão de disparos de populações neuronais. Experimentalmente, esse padrão pode ser conhecido através da gravação da atividade de neurônios individuais. A frequência de disparos dos pulsos nervosos em um neurônio é considerada uma medida de intensidade do estímulo, que corresponde ao princípio geral da codificação neural na neurociência moderna (KOVACS, 1997). A quantidade de PAs depende diretamente do intervalo de tempo do estímulo ao qual a rede é exposta (KASS, 2007). Uma das principais características para a descrição da dinâmica da rede é a frequência de disparo de cada neurônio, o que se pode descrever com o conhecimento da posição de cada sinapse e do momento em que cada uma delas é estimulada.

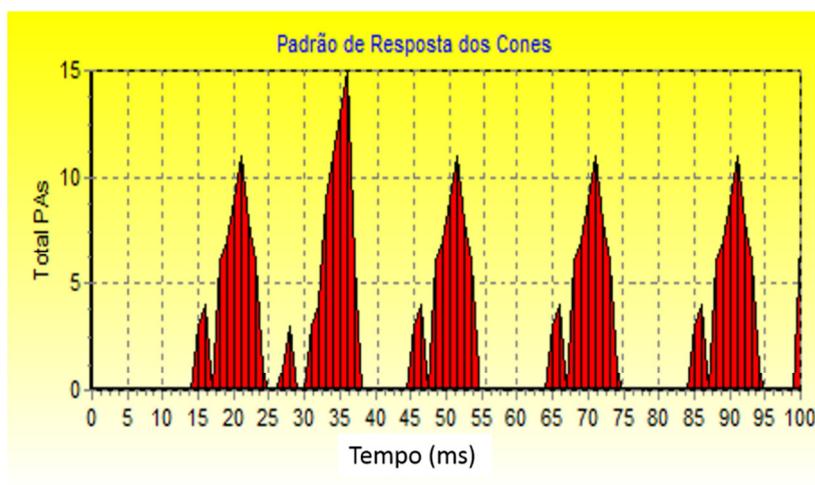
A localização de cada sinapse também é uma característica essencial para a descrição da dinâmica da rede, pois, a partir dela, é possível descrever a frequência de disparos de cada neurônio. A única forma de descrever esta frequência é considerar a posição de cada sinapse e o momento em que o neurônio foi estimulado. Cada sinapse, no entanto, possui características próprias, que controlam a passagem do sinal e podem influenciar os demais neurônios com quem se conectam. Algumas simplificações, cuja descrição pode ser analisada no item 3.2 do presente trabalho, foram necessárias para a reprodução desta topologia. Como resultado, é possível observar a frequência de disparos individuais de cada neurônio e a soma temporal de disparos de cada camada da retina. Além disso, é possível calcular a soma dos potenciais de ação (PAs) que chegam à placa eferente, o NGL, que é considerada a resposta final da rede.

A fim de se analisar o quão plausível é a topologia da rede proposta, deve-se fazer uma comparação das simulações realizadas com resultados presentes na literatura. Os experimentos, em geral, são feitos através de eletroretinograma (ERG), com aplicação de flashes de luz sobre determinadas região da retina. Há outros que utilizam eletroencefalograma (EEG) ou métodos de imagem, como fMRI ou MEG (KAPLAN e BENARDETE, 2001). Muitos destes experimentos da via parvocelular estão ligados ao reconhecimento de cores, portanto, é comum haver exemplo de diferentes cores de estímulos. Para o

presente, no entanto, considera-se o estímulo de um flash de luz sem uma frequência específica.

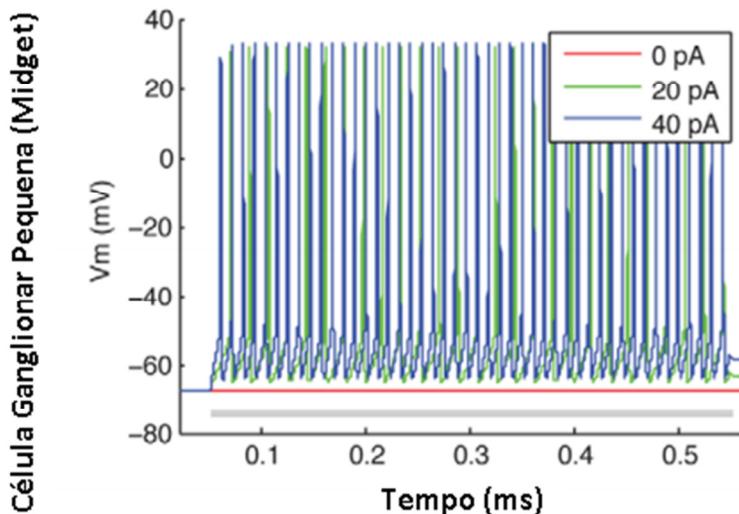
A retina transforma os sinais visuais recebidos em informação neural entre 15 e 35 milissegundos e o sinal vai dos cones até as ganglionares em cerca de 100 ms (KAPLAN e BENARDETE, 2001; STERLING, 2004). O pico de resposta dos cones fica em torno de 32 ms (SCHNEEWEIS E SCHNAPF, 1999). É possível observar na Figura 48 que o padrão de resposta dos cones obtido utilizando o aplicativo Retina está em concordância com resultados experimentais.

Figura 48- Padrão de resposta (em disparos) dos cones.



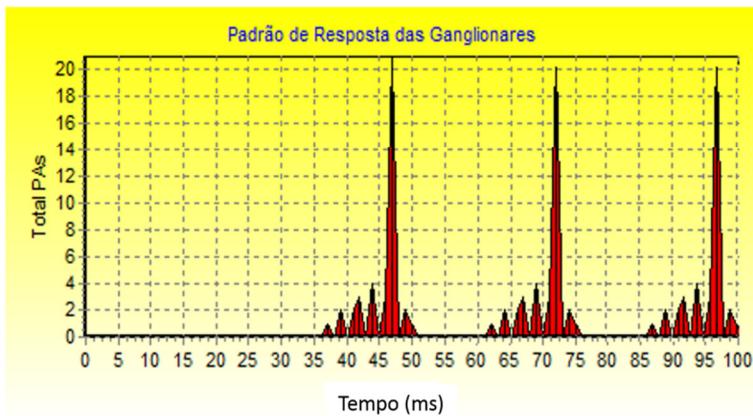
Em Jepson *et al.* (2013), como ilustra a Figura 49, três células ganglionares pequenas (*midget*) foram estimuladas eletricamente durante 500 ms e responderam de forma a gerar entre zero, 20 e 40 PAs. As células ganglionares apresentaram uma média de 20 PAs. O pico de resposta das células ganglionares ficou em torno de 40 a 50 milissegundos (KAPLAN e BENARDETE, 2001). É possível observar na Figura 50 que o padrão de resposta dos ganglionares obtido utilizando o aplicativo Retina está em concordância com resultados experimentais.

Figura 49 - Padrão de resposta de três células ganglionares do tipo pequena (midjet) durante 500 ms. A despolarização gerou uma média de 20 PAs.



Fonte: Jepson *et al.* (2013).

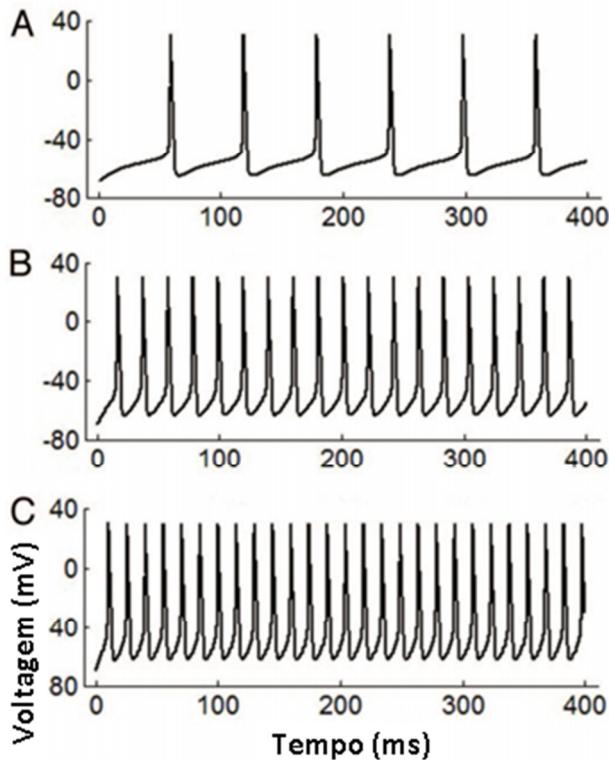
Figura 50 – Padrão de resposta (em disparos) das ganglionares.



Assim como no modelo proposto por Wang *et al.* (2014), as células ganglionares pequenas ou anãs representam células tônicas, ou

seja, são células que reagem com inúmeros disparos durante o estímulo. Esta característica está ligada diretamente aos mecanismos iônicos das células, mais especificamente com as concentrações de magnésio. Diferentemente das tônicas, há células conhecidas como fásicas, que são ligadas ao movimento e que possuem um padrão de disparos diferente, geralmente disparando no início e no final do movimento. A Figura 51 mostra três exemplos de células ganglionares cujo estímulo foi exposto em diferentes tempos e não foi incluída a acomodação celular.

Figura 51 - Padrão de disparos das células ganglionares com estímulo em diferentes momentos.



Fonte: Wang *et al.* (2014)

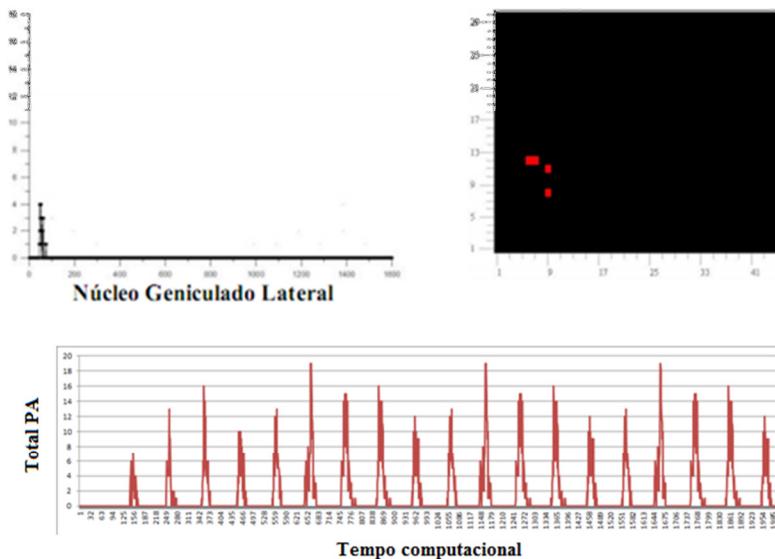
Utilizando os parâmetros descritos na Tabela 12, obtém-se um resultado com padrão de saída espaço-temporal comparável ao do

trabalho de Andreazza (2007), numa rede de mesmo tamanho, 30 x 30, e estímulo 10 x 10, conforme ilustra a Figura 52.

Tabela 12 - Parâmetros estruturais e dinâmicos para uma rede de 30 x 30 neurônios.

Parâmetro	Valor
Número de níveis da árvore dendrítica	99
Número de níveis da árvore axônica	10
Tempos computacionais	100
Tamanho da imagem (estímulo)	10 x 10
PSP	1.21
Limiar de Disparo (mV)	10.00
Atenuação (<i>Delay</i>)	1.00
Período refratário	500
Tempo computacional (iterações)	1000

Figura 52 - Padrão de resposta das parvocélulas do NGL em 2000 tempos computacionais.



Fonte: Andreazza (2007).

4.5 CONCLUSÃO

Acredita-se que os potenciais de ação produzidos por membranas excitáveis são o principal mecanismo de transmissão de informação no Sistema Nervoso, já que o mesmo apresenta todas as características necessárias a um sistema de processamento de informação do ponto de vista biológico: operação a altas velocidades, possibilidade de interface com o mundo real (através de interação sensorial ou motora, por exemplo), além de amplo repertório de elementos computacionais.

O mais importante nível quando os sistemas neuronais são simulados é o nível sistêmico. Em cada nível o pesquisador se interessa pelos neurônios que são conectados em uma rede e como eles trabalham em grupo. Algumas das propriedades mais importantes nessas situações são o posicionamento das sinapses, o campo receptivo, os níveis dos dendritos e axônios, dentre outras. A proposição de uma rede neuronal demanda a escolha dos parâmetros mais importantes para os objetivos propostos.

Este capítulo demonstrou a importância de uma ferramenta analítica para compreender e melhor visualizar a dinâmica dos neurônios da via parvocelular. Os resultados gerados estão em concordância com alguns experimentos realizados na mesma via, e isso confirma o quão plausível é o modelo de topologia de rede. Analisando a rede neuronal em comparação com os artigos relacionados ao tema, pode-se constatar que a entrada sensorial é apenas um dos muitos fatores que influenciam na atividade dos neurônios do NGL. Definir o limite sistêmico do modelo e do aplicativo mostrou-se um grande desafio.

5 CONCLUSÃO

A retina é um incrível circuito neuronal, dotado de grande complexidade anatômica. Muitos dos avanços técnicos em microscopia, captura de imagens e tingimento celular tem contribuído para que outros pesquisadores também se envolvam com o tema e reforcem ainda mais as características de precisão e de um intrincado padrão de conectividade celular existente na retina. Ao todo, a rede é composta por cerca de 50 diferentes tipos celulares. Tem-se observado ainda, que muito deste complexo padrão e organização estrutural específica é conservado desde ratos até humanos, indicando que seu estudo serve como uma proposta computacional contínua para muitos animais (GOLLISCH e MEISTER, 2010).

Muitos são os modelos neuronais que têm sido criados para melhor esclarecer o funcionamento da retina. A busca por este nível de entendimento é fundamental, já que permitirão uma descrição computacional completa das funções retiniais e o conhecimento da função de algumas células ainda não esclarecidas totalmente, como as amácrinas. Em geral, ainda há muito a ser descoberto a respeito das células da retina, pois certamente há muito fenômenos que atuam na transformação do sinal (EULER *et al.* 2014).

Assim como afirmam Li *et. al* (2014), o interesse pelo estudo do processamento e da representação de circuitos neuronais não se restringe apenas ao Sistema Visual ou demais sistemas sensoriais, mas a diversos outros sistemas de neurônios, com características muito semelhantes. Trata-se de um tema bastante atual e o exemplo disso é a área médica, que hoje trabalha com duas linhas principais: a biológica, com pesquisas envolvendo o uso de células-tronco; e a de circuitos neuronais, que visa explorar os circuitos neuronais ligados a lesões motoras.

Este trabalho, dentro de seus objetivos, buscou explorar o sistema neuronal existente na retina dos macacos, propondo uma topologia de rede voltada para ao recebimento e processamento de sinais relacionados a visão das formas, através da via parvocelular, que se inicia na retina e expande-se até o NGL, córtex visual primário (V1). O modelo e o aplicativo foram desenvolvidos com base em outros trabalhos realizados no Neurolab, e buscam explorar o funcionamento deste circuito tão relevante para o Sistema Visual.

A proposição de redes neuronais, sejam elas de qualquer subsistema, envolve conhecimento em múltiplas áreas, o que por sua vez, exige um esforço adicional e uma maior interação entre

profissionais com diferentes *backgrounds*. Esta característica reflete-se principalmente nos livros e artigos utilizados como referência.

A própria revisão bibliográfica por si já se torna um resultado significativo para este trabalho. O Sistema Visual é um sistema amplamente estudado e possui grande volume de informações disponível na literatura. Ao mesmo tempo, ainda existem vias conhecidas de maneira incompleta, o que representa um grande desafio para o estudo da visão e das disfunções visuais. Cada novo *insight* é útil no sentido de explorar ainda mais os circuitos anatômicos e as propriedades fisiológicas dos neurônios.

Diferentemente de outras regiões do Sistema Visual, a estrutura da rede da via parvocelular na retina representa um modelo de conexão bastante linear. O número de *inputs* é tão restrito quanto o número de *outputs* de cada neurônio, os quais se conectam, em sua maioria, na proporção de um para um neurônio. Esta característica é mantida nesta via desde os cones até o NGL. A partir do NGL, no entanto, ocorrem grande convergência e divergência, podendo *inputs* de vários neurônios convergirem para um único neurônio, assim como *outputs* de um neurônio atingir centenas de outros neurônios.

A forma com que a rede foi idealizada está no Capítulo 3. Nele há o detalhamento do elemento básico da rede: o neurônio; os parâmetros estruturais e dinâmicos da rede, que descrevem as estruturas e as verificações que foram construídas para representar a rede e a forma como o sinal é passado de camada a camada, de neurônio a neurônio. São definidos ainda o número de camadas: ao todo cinco - placa aferente, cones, bipolares, ganglionares e placa eferente (parvocélulas do NGL). Também são abordadas as simplificações, pois especificam as informações que são efetivamente consideradas para a proposição da topologia de rede. Uma importante característica deste modelo é o fato de que ele leva em conta todas as conexões sinápticas existentes, com informações dendríticas e axonais de cada sinapse realizada. Ao final, o capítulo apresenta a dinâmica computacional utilizada para execução do modelo.

Um dos resultados do trabalho é o aplicativo Retina, desenvolvido a partir da topologia de rede proposta. Este capítulo trata da validação da estrutura neuronal e da comparação com os resultados obtidos experimentalmente. Por ser uma região muito específica, as informações experimentais utilizadas tiveram diversas fontes.

Em comparação com artigos presentes na literatura, pode-se constatar que, mesmo na via parvocelular, o estímulo que chega às ganglionares é resultado de outras influências que não somente a entrada

de cones e bipolares. Esta característica pode estar relacionada a outras atividades envolvidas no processamento de sinal das ganglionares, como ligações laterais (*gap junctions*) e ligações com células inibitórias (amácricas).

O aplicativo desenvolvido, Retina, representa uma relevante contribuição para análise do funcionamento da rede da via selecionada. Ele foi desenvolvido exclusivamente para este trabalho, na linguagem *Object Pascal*, com a utilização da IDE Delphi. O aplicativo possui interface gráfica agradável e simples de usar, e permite que alguns parâmetros sejam alterados, influenciando diretamente no funcionamento da rede, ou seja, no padrão de resposta das células.

De forma geral, pode-se concluir que o modelo de topologia proposto pode ser aplicado em outras regiões existentes na retina e, inclusive em outros sistemas de neurônios.

Com este trabalho, espera-se contribuir com o conhecimento dos sistemas neuronais, especificamente o Sistema Visual, podendo auxiliar outros pesquisadores também interessados na simulação de processos cerebrais com aplicação de redes neuronais.

Apesar de o modelo proposto no presente trabalho ser relativamente simples, devido a algumas simplificações, pode-se observar que o mesmo foi capaz de reproduzir com plausibilidade biológica os fenômenos de conexão, sinapse e potencial de ação de uma região de neurônios. Os resultados gráficos gerados das simulações computacionais comprovaram as características fisiológicas esperadas para os tipos de neurônios utilizados na simulação, bem como reforçaram a importância na definição dos parâmetros adotados.

5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

1. - Ampliar o número de neurônios simulados, podendo-se simular a rede em computadores com processamento paralelo e distribuído;
2. - Inclusão do fator acomodação visual ao processo de leitura da imagem feito pelos cones;
3. - Modelar e programar sinapses elétricas (*gap junctions*) entre cones e entre ganglionares;
4. - Adicionar neurônios e sinapses inibitórias à rede, através das células horizontais e das células amácricas, as quais se

conectam com cones, bipolares e amácrinas. A influência destas células pode ser um fator determinante para as características dos padrões de resposta das células;

5. - Melhorar as funcionalidades relativas aos objetos visuais expostos, permitindo uma maior customização;
6. - Agregar módulos que possibilitem a visualização do potencial de membrana e a geração do potencial de ação de cada neurônio, através de gráficos ou outras formas de visualização.

REFERÊNCIAS

AHMAD, A.; SPEAR, P. D. Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons, 1993.

AHMAD, K. M. et al. Cell density ratios in a foveal patch in macaque retina. *Visual Neuroscience*, 2003.

AHNELT, P.; KOLB, H. Horizontal cells and cone photoreceptors in primate retina: a golgi-light microscopic study of spectral connectivity. *The journal of comparative neurocytology*, 1993.

ALONSO, J. M.; CHEN, Yao. Receptive field. *Scholarpedia*. 2009.

ANDREAZZA, J. K.; PINTO, L.T. Simulation of the Primate Visual Cortex of the Macaque Monkey by Natural Neural Networks. 2nd LNCC Meeting on Computational Modelling, August (2006), Petrópolis (RJ), Brasil.

ANDREAZZA, J. K. Proposição de rede neuronal fisiologicamente plausível para o estudo da dinâmica dos sistemas cerebrais: aplicada ao sistema visual primário de mamíferos. 125 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis (SC), 2007.

ANDREAZZA, J. K.; PINTO, L.T., Proposition of a physiologically plausible neuronal network for the simulation of the primary visual cortex of the macaque monkey. BICS 2008 – Brain Inspired Cognitive Systems.

BEAR, M. F. et al. *Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso*. 2ª Edição. Coord. tradução Jorge Alberto Quillfeldt. ArtMed Editora: Porto Alegre, 2002.

BERSON, M. et al. Structure and function of retinal ganglion cells innervating the cat's geniculate wing: an in vitro study. Department of Neuroscience, Brown University, Providencem Rhode Island. *The Journal of Neuroscience*. Julho de 1994.

BOYCOTT, B. B. et al. Cone connections of the horizontal cells of the rhesus monkey's retina. Proceedings of the Royal Society of London. Biological Sciences, Volume 229, 1987.

BOYCOTT, B.B; WÄSSLE, H. Parallel processing in the mammalian retina. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1999.

BOYCOTT, B.B.; KOLB, J. The horizontal cells of the rhesus monkey retina. The Journal of Comparative Neuroscience, 2004.

BOYNTON, G. M. Attention and visual perception. The Salk Institute, Systems Neurobiology Laboratories, La Jolla CA, 2005.

BROOKS, et al. Comparative retinal ganglion cell and optic nerve morphology. American College of Veterinary Ophthalmologists. University of Florida, USA, 1999.

CALLAWAY, E. M. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. Symposium Report. Journal of Physiology, 2005.

CALKINS, D. et al. M and L cones in macaque fovea connect to midget ganglion cells by different numbers of excitatory synapses. Nature, 1994.

CHKLOVSKII, D. Optimal sizes of dendritic and axonal arbors in a topographic projection. Journal of Neurophysiology. La Jolla, California. 2000.

CHUN, M. et al. The synaptic complex of cones in the fovea and in the periphery of the macaque monkey retina. Vision Research, 1996.

CLARK, M. et al. Parvocellular. Neuropsychology, The CORO Center, 3rd Floor. The Warren Alpert Medical School of Brown University The Miriam Hospital. USA, 2013.

CONSTANTINO, A. A.; FRANCHINI JUNIOR, A. SDD: simulação discreta em Delphi. Dep. Informática, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. Acta Scientiarum, 1999.

CORTÊS, M. Borland Delphi 6 – DbExpress e multicamadas. Cuiabá: KCM, 2002.

COSTA, M. F. et al. Medidas psicofísicas e eletrofisiológicas da função visual do recém nascido: uma revisão. *Psicol. USP* volume 17, número 4. São Paulo, 2006.

COUTO, M. F. Preenchimento perceptual em tricromatas e dicromatas. Universidade de Brasília Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, 2006.

COWEY, A.; JOHNSON, H.; STOERIG, P. The retinal projection to the pregeniculate nucleus in normal and destriate monkeys. *European Journal of Neuroscience*, Vol 13. 2001.

DACEY, D. M. Axon-bearing amacrine cells of the macaque monkey retina. 1989.

DACEY, D. M. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *the journal of neuroscience*. Seattle, Washington, 1993.

DACEY, D. M. Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annual Review Neuroscience*, 2000a.

DACEY, D. M. et al. Center surround receptive field structure of cone bipolar cells in primate retina. *Vision Research*, 2000b.

DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. Theoretical neuroscience: putational and mathematical modeling of neural systems. 1ª Edição. MIT Press, 2001.

DISTLER, C. et al. Glia cells of the monkey retina - ii. Muller cells – i. Astrocytes. *Vision Research*, 1996.

DOI, A. et al., Efficient coding of spatial information in the primate retina. *The Journal of Neuroscience*, N° 32. Novembro de 2012.

DOKOS, S. Computational models of neural retina. *Encyclopedia of Computational neuroscience*, 2014.

DREXLER, W. et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nature*, Vol. 7, Número 4, 2001.

EULER, T. et al. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Reviews Nature*. Volume 15, August 2014.

FENG, J. *Computational neuroscience: a comprehensive approach*. 1ª Edição. Chapman & Hall/CRC, 2003.

FIELD, G. D. et al. Information processing in the primate retina: circuitry and coding. *Annual Review of Neuroscience*, 2007.

FIELD, G. D. et al. Functional connectivity in the retina at the resolution of photoreceptors. *Systems Neurobiology Laboratories, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California, USA. Nature*, 2010.

GAUTHIER, J. L. et al. Uniform signal redundancy of parasol and midget ganglion cells in primate retina. *The Journal of Neuroscience*. Abril de 2009.

GIULIODORI M. J.; DICARLO, S. E. Myelinated vs unmyelinated nerve conduction: a novel way of understanding the mechanisms. *Advances in Physiology Education*, 2003.

GOLLISH, T.; MEISTER, M. Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Mas Planck Institute of Neurobiology, Visual Coding Group, Germany*. 2010.

GOODCHILD, A. K. et al. Comparison of photoreceptor spatial density and ganglion cell morphology in the retina of human, macaque monkey, cat, and the marmoset *Callithrix jacchus*. *Department of Physiology, University of Sydney, Austrália*, 1995.

GRUMET, A. E. *Extracellular electrical stimulation of retinal ganglion cells*. *Massachusetts Institute of Technology*, 1994.

HAVERKAMP, S. et al. The cone pedicle, a complex synapse in the retina. *Neuron*, 2006.

HAYKIN, S. *Redes neurais: princípios e prática*. Tradução: Paulo Martins Engel, 2ª Edição. Porto Alegre: Bookman, 2001.

HENDRY, S. H. C.; CALKINS, D. J. Neuronal chemistry and functional organization in the primate retina. Trends Neuroscience. Baltimore, USA, 1998.

HOCH, M. et al. Efficiency of information transmission by retinal ganglion cells. Elsevier, 2004.

HOPKINS, J. M.; BOYCOTT, B.B. The cone synapses of cone bipolar cells of primate retina. Journal of Neurocytology, 1997.

HSU, A. et al. Functional architecture of primate cone and rod axons. Vision Research, 1998.

IZHIKEVICH, E. Which model to use for cortical spiking neurons? IEEE Transactions on Neural Networks, 2004.

ITTI, L. et al. Computational modelling of visual attention. Nature reviews - Neuroscience. Vol. 2. 2001.

JEPSON, L. et al. Focal electrical stimulation of major ganglion cell types in the primate retina for the design of visual prostheses. Journal of Neuroscience, 2013.

JUSUF, P. R. et al. Synaptic connectivity of the diffuse bipolar cell type db6 in the inner plexiform layer of primate retina. The Journal of Comparative Neurobiology. Austrália, 2004.

JUSUF, P. R. et al. Synaptic connectivity in the midget-parvocellular pathway of primate central retina. The National Vision Research Institute of Australia, 2005.

JUSUF, P. R. et al. Random wiring in the midget pathway of primate retina. The Journal of Neuroscience, 2006.

KANDEL, E. R. et al. Princípios da neurociência. 4ª Edição. Editora Manole: São Paulo, 2003.

KANSKI, J. J. Glaucoma. Clinical ophthalmology, a systematic approach. 2nd ed. Butterworth Heinemann, 1989.

KAPLAN, E. et al. New views of primate retinal function. In: Progress in Retinal Research, Vol. 9. Pergamon Press: New York, 1990.

KAPLAN, E.; BENARDETE, E. The dynamics of primate retinal ganglion cells. Progress in Brain Research. New York, 2001.

KAPLAN, E. The M, P, and K pathways of the primate visual system. The Visual Neurosciences . Cambridge (MA): MIT Press, 2004.

KASS, Rob. A brief overview of neural coding. Department of Statistics and Center for the Neural Basis of Cognition, Carnegie Mellon University. 2007.

KAVOUSANAKIS, M. E. et al. Computational modeling of drug delivery to the posterior eye. National Technical University of Athens, School of Chemical Engineering, 9 Heroon Polytechniou, Zografou, Athens, Greece. 2014.

KEMPS, E.; ANDRADE, J. Dynamic visual noise reduces confidence in short-term memory for visual information. Cognitive Processing. 2012.

KLUG, K. et al. Macaque retina contains an S-cone OFF midget pathway. The Journal of Neuroscience, 2003.

KO, Tony H. et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography of surgically closed macular holes. American Medical Association. Arch Ophthalmol, Volume 124, 2008.

KOCH, C. et al. Complexity and the nervous system. Science, 1999.

KOLB, H.; DEKORVER, L. Midget ganglion cells of the parafovea of the human retina: a study by electron microscopy and serial section reconstructions. The journal of comparative neurology, 1990.

KOLB, H. et al.; Are there three types of horizontal cell in the human Retina? The Journal Comparative Neurobiology, 1994.

KOLB, B.; WHISHAW, I.Q. Neurociência do comportamento. 1ª Ed. Brasileira. Traduzido por All Tasks Traduções Técnicas. Editora Manole: São Paulo, 2002.

KOLB, H. How the retina works. American Scientist, Volume 91. 2003.

KOLB, H.; MARSHAK, D. The midget pathways of the primate retina. Department of Neurobiology and Anatomy, The University of Texas, Houston, TX, USA, 2003.

KOVACS, Z. L. O cérebro e a sua mente. São Paulo: Ed. Acadêmica, 1997.

KREBS, W.; KREBS, I. P. Quantitative morphology of the central fovea in the primate retina. American Journal of Anatomy, 2005.

KUFFLER, S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J. Neurophysiol. 1953.

LAUGHLIN, S. B.; SEJNOWSKI, T. J. Communication in neuronal networks. Science, Volume 301, 2003.

LEAO, M. Delphi 7: Curso Completo. Rio de Janeiro: Axcel Books, 2003.

LEBEDEV, D. S.; MARSHAK, D. W. Amacrine cell contributions to red-green color opponency in central primate retina: a model study. Visual Neuroscience, 2007.

LEE, D. et al. Retinal connectivity and primate vision. Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier, 2010.

LENT, R. Neurociência da mente e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LI, P. et al. Retinal representation of the elementary visual signal. Neuron. 2014.

LUO, X. et al. Analysis of two types of cone bipolar cells in the retina of a New World monkey, the marmoset, callithrix jacchus. Visual Neuroscience, 1999.

MARSHAK, D. W. et al. Synaptic input to an ON parasol ganglion cell in the macaque retina: a serial section analysis. Vis. Neuroscience. Perryman WC. 2002.

MARTIN, P. R.; GRÜNERT, U. Spatial density and immunoreactivity of bipolar cells in the macaque monkey retina. *The journal of comparative neurocytology*, 1992.

MASLAND, R. H. Processing and encoding of visual information in the retina. *Current Opinion in Neurobiology*, 1996.

MASLAND, R. H. The fundamental plan of the retina. *Nature Reviews Neuroscience*. Volume 4 no 9. Massachusetts, USA. 2001.

MEDEIROS, L. F. *Redes neurais em Delphi*. 2ª Edição. CIDADE: Visual Books.2006.

MILLS, S. L.; MASSEY, S. C. AII amacrine cells limit scotopic acuity in central macaque retina: A confocal analysis of calretinin labeling. *J. Comp. Neurol.* 1999.

NADEAU, M. Integration of human color vision models into high quality image compression. Tese de Doutorado. Escola Politécnica Federal de Lausanne. Suíça. 2000.

NASSI, J. et al. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience*, Volume 10, Maio 2009.

NEVES, G.; LAGNADO, L. The retina. *Current Biology*, Volume 9, Nº 18, 1999.

NOLTE, J. *Neurociência*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. Capítulo 12 (Sistema Visual).

NORTHROP, R. B. Introduction to dynamics modeling of neurosensory systems. 1ª Edição. CRC Press, 2000.

OESCH N. W. et al. Illuminating synapses and circuitry in the retina. *Science Direct*. *Current Opinion in neurobiology*. Elsevier, 2011.

OLIVEIRA, G. M. C. et al. Emergência de sincronismo em um sistema de neurônios pulsantes acoplados. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Modelagem Matemática e Computacional) - Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte (2007).

PACKER, O. S.; DACEY, D. M. Receptive field structure of H1 horizontal cells in macaque monkey retina. *Journal of Vision*, 2002.

PACKER, O.; DACEY D. Synergistic center-surround receptive field model of monkey H1 horizontal cells. *Journal of Vision*, 2005.

PALMER, S. E. *Vision science: photons to phenomenology*. Cambridge: MIT, 1999.

PALOMO, D. M. - Percepção visual: um estudo através da modelagem PDP. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Estadual de Londrina, 2004.

PINTO, L.T.; ANDREAZZA, J. K. The excitatory post synaptic potential and the dendrite space constant influences in the behavior of system of neurons. BICS 2008 – Brain Inspired Cognitive Systems. 2008.

PUBLIO, R. Estudo computacional sobre a influência de sinapses elétricas entre bastonetes na faixa dinâmica escotópica da retina de vertebrados. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), 2008.

PURVES, D. et al. *Contribution of retinal circuits to light adaptation*. Neuroscience. 2ª edição. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001.

ROCKHILL, R. L. et al. The diversity of ganglion cells in a mammalian retina. *The Journal of Neuroscience*, 2002.

ROJAS, R. *Neural networks: a systematic introduction*. Springer Science & Business Media, 1996.

RÓKA, et. al. Edge detection model based on involuntary eye movements of the-retina system. *Computer and Automation Research Institute, Hungarian Academy of Sciences*. Vol. 4, nº 1, 2007.

ROSE, S. *O cérebro do século XXI*. Globo: São Paulo, 2006.

ROSKA, B. et al. Parallel processing in retinal ganglion cells: how integration of space-time patterns of excitation and inhibition. Form the Spiking Output. *Journal of Neurophysiology*. 2006.

SANTOS, N. A. et al. Função de sensibilidade ao contraste: indicador da percepção visual da forma e da resolução espacial. Universidade de Pernambuco. Psicologia: reflexão e Prática. Recife (PE), 2001.

SCHEIN, S. J. Anatomy of macaque fovea and spatial densities of neurons in foveal representation. The Journal of comparative Neuroscience, 1987.

SCHNEEWEIS, D. M; SCHNAPF, J. L. The Photovoltage of Macaque Cone Photoreceptors: Adaptation, Noise and Kinetics. The Journal of Neuroscience, 1999.

SMITH, V. C. et al. Responses of macaque ganglion cells to the relative phase of heterochromatically modulated lights. J Physiol. 1992.

SOLOMON, S. G.; LENNIE, P. The machinery of colour vision. Nature Reviews Neuroscience, 2007.

STERLING, P. How retinal circuits optimize the transfer to visual information. The Visual Neurosciences. Cambridge, MA, Mit Press, 2004.

STETTEN, G. Vision system. Duke University. CRC Press LLC, 2000.

STRYER, L. Visual excitation and recovery. J. Biol. Chem., 1991.

TAYLOR, W. R.; SMITH, R. G. Transmission of scotopic signals from the rod to rod-bipolar cell in the mammalian retina. Vision Research, 2004.

TREXLER, E. B. et al. Simultaneous contribution of two rod pathways to all amacrine and cone bipolar cell light responses. Journal Neurophysiology, 2005.

TSUKAMOTO, Y. et al. Gap junctions between the pedicles of macaque foveal cones. Vision Research, 1992.

TZANAKOU, E. M. Nervous system. Rutgers University, Press LLC, 2000.

WANG, L. et al. Ionic mechanisms underlying tonic and phasic firing behaviors in retinal ganglion cells: a model study. School of Biomedical Engineering; Shanghai Jiao Tong University; Shanghai, China, 2014.

WÄSSLE, H. et al. Horizontal cells in the monkey retina: cone connections and dendritic network. *European Journal of Neuroscience*, 1989.

WÄSSLE, H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004.

WERBLIN, F. S. The retinal hypercircuit: a repeating synaptic interactive motif underlying visual function. Division of Neurobiology, Department of Molecular and Cell Biology, UC Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA, 2011.

WERNER, J. Human colour vision: 1. Colour mixture and retinogeniculate processing. Department of psychology, USA, 2007.

WIESE, M; WENDEROTH, P. The different mechanisms of the motion direction illusion and aftereffect. *Vision Research*, 47, 2007.

WIKLER, K. C. et al. Photoreceptor mosaic: number and distribution of rods and cones in the rhesus monkey retina. *The Journal of Comparative Neurobiology*, 1990.

WILLIAMS, S. M. et al. Widespread origin of the primate meso-frontal dopamine system. *Cerebral Cortex*. 1998.

ZAGHLOUL, K. A. A silicon implementation of a novel model for retinal processing. University of Pennsylvania. Tese em Neurociência. 2001.

ZENISEK, D. et al. Visualizing synaptic ribbons in the living cell. *The Journal of Neuroscience*, November 2004.

REFERÊNCIAS ELETRÔNICAS

GURNEY, P. W. V. Is Our 'Inverted' Retina Really 'Bad Design'? Disponível em:

<http://www.neuroanatomy.wisc.edu/selflearn/invertedretina.htm>. Acesso em: março/2012.

HUSBAND, S.; SHIMIZU, T. Evolution of the Avian Visual System. Set. 2001. Disponível em: <http://www.pigeon.psy.tufts.edu/avc/husband/avc4eye.htm>. Acesso em: julho/2012.

JOHAN, C. Visual Cortex: A Schematic Map. 2007. Disponível em: <http://phineasgagge.wordpress.com/tag/sensation-and-perception>. Acesso em: julho/2012.

KOLB, H. et al. Outer plexiform layer – The Organization of the Retina and Visual System. 2001. Disponível em: <http://webvision.med.utah.edu/OPL1.html>. Acesso em: Jun/2010.

MCGRAW-HILL COMPANIES. Introdução ao sistema nervoso. Disponível em: <http://lamoreabio2.blogspot.com.br/2013/03/introducao-ao-sistema-nervosoos.html>. Acesso em: agosto/2013.

OEHLER, R. The Photographic Lab in the Retina. Max Planck research. 2001. Disponível em: <http://www.mpih-frankfurt.mpg.de/global/Bilder/NAe.pdf>. Acesso em: Junho/2010.

WHAT-WHEN-HOW - IN DEPTH TUTORIALS AND INFORMATION. Visual System (sensory System) Part 2. Disponível em: <http://what-when-how.com/neuroscience/visual-system-sensory-system-part-2/>. Acesso em: 01 maio 2012.