UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

Fábio Alves Carvalho

A influência do contraste na
hiperacuidade Vernier medida em
humanos através do Potencial Visual
Provocado e as contribuições das vias
retino-geniculadas para o processamento
desta informação no córtex visual
primário

São Paulo
2011

Fábio Alves Carvalho

A influência do contraste na
hiperacuidade Vernier medida em
humanos através do Potencial Visual
Provocado e as contribuições das vias
retino-geniculadas para o processamento
desta informação no córtex visual
primário

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos
para obtenção de grau de Mestre em Psicologia

Área de concentração: Psicologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Russell David Hamer

São Paulo
2011

Carvalho, Fábio Alves.

A influência do contraste na hiperacuidade Vernier medida em humanos através do Potencial Visual Provocado e as contribuições das vias retino-geniculadas para o processamento desta informação no córtex visual primário

113 páginas

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Departamento de Psicologia Experimental.

1. Hiperacuidade, Acuidade Vernier.
2. Via Magnocelular, Via Parvocelular.
3. Potencial Visual Provocado, VEP, eletrofisiologia.
4. Córtex Visual Primário, V1.

I. Universidade de São Paulo. Instituto de Psicologia. Departamento de Psicologia Experimental.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Dora Fix Ventura

Prof. Dr. Givago da Silva Souza

Prof. Dr. Russell David Hamer

*Dedico este trabalho principalmente ao meu Pai, Otacílio Alves Carvalho, e minha Mãe, Maria Madalena Dutra Carvalho, que com muita transpiração e inspiração lutaram por uma melhor realidade social para seus filhos, mas principalmente pelo amor incondicional que nos deram. Amo vocês! Aos meus irmãos: Flávio Alves Carvalho (**In Memoriam**), Fernando Alves Carvalho (Nando) e Marcos Carvalho Neves (Marquinho).*

Ao amor: infindável e inesgotável em toda a existência! Motivo de minha paixão em viver! Vivenciado desde o útero materno, experienciado no conforto do lar sob a tutela de meus pais e elaborado no carinho de meus irmãos. Amadurecido nas minhas amizades, temperado sobre o solo cético do pensar científico, mas principalmente a verdade única em minhas paixões.

"Longo e doloroso é o caminho que nos leva do
inferno ao paraíso"

Dante Alighieri, "A Divina Comédia"

Agradecimentos

À minha família de Dutras e Carvalhos.

Marina Von Zuben por todo o conforto, carinho, companhia e principalmente por fazer sentir novamente em mim o impulso e o desejo em amar.

Ao Amauri Gouveia Júnior, que me fez dar os primeiros passos no pensar científico.

À Dora Selma Fix Ventura pela sua sapiência na ciência Brasileira, e por transformar um sonho em realidade. Parafraseado Milan Kundera, uma Grande Imortal!

Russell David Hamer, pela compreensão, paciência, pelos ensinamentos científicos, pelo carisma, pela malemolência e a sensibilidade de SER humano.

À todos da MBAEmpresarial pelo coaching, em especial a Sandra Betti, Satiko Monobe e Berenice de Sá!

Ao meu amigo Igor Léon pela amizade, pela ajuda nos primeiros anos de São Paulo e por ter comprado o ingresso para ver o tricolor ser campeão da América, valeu Ursão!

À todos do Labvis.

À Sônia do PSE e a todos os funcionários do IPUSP.

À todos amigos e aos professores da Unesp/Bauru.

Às minhas amigas Any, Nana, Ínive, Ana Sanzovo e Lelê

Aos meus amigos do Coral Veritas, em especial Fernando Paluan.

Aos meus amigos de Adamantina, em especial Jeferson Souza (Negão), Rodrigo (Jack), Carla Kido, Luiz Fernando Altrão (Trinho)

A toda galera do Tereré: aos meninos Alex Borro (Nerd Mecatron), Andre (Ciguinha) e Bruno (Cabecinha) Rombaldi, Leandro Todesqui Tavares (Kalango), João (Lambão) e Vagner (Guinho) BemVindo, Diogenes (Braguinha), Fortunatto, Daniel Genaro (Beavis) e as meninas Aline, Daiene, Ju, Daniela e Daun.

Ao meu amigo Bruno Melo e Família

Resumo

O estudo da acuidade Vernier (VRN) revela a capacidade do sistema visual humano em detectar deslocamentos espaciais de poucos arcos de segundos, menores que a distância entre dois cones foveais adjacentes. Tal fato desperta interesse teórico sobre o tema, além de futuras aplicações na área clínica. A acuidade VRN pode ser medida tanto psicofisicamente quanto eletrofisiologicamente. Para a detecção de quebras de colinearidade (acuidade VRN), alguns autores hipotetizam que as células ganglionares (CGs) M da retina provêem sinal adequado da retina ao córtex, e dão suporte ao desempenho psicofísico da tarefa VRN. Em condições de estímulos semelhantes, as células ganglionares magnocelulares (M) em primatas parecem ter precisão espacial com razão sinal-ruído mais alta do que as células parvocelulares (P). A dependência ao contraste (C) das células M na precisão espacial, frequência espacial, frequência temporal e velocidade do estímulo é mais similar ao desempenho psicofísico em humanos do que comparados aos dados das células P (Rüttiger et al., 2002; Sun et al., 2004). Nós utilizamos o Potencial Provocado Cortical Visual de Varredura (sVEP) para avaliar esta hipótese no nível de processamento intermediário entre as respostas de célula única na retina e a detecção psicofísica. Nós medimos os limiares corticais VRN em função do contraste (14 participantes, média de $28,21 \pm 2,8$) e lacunas (9 participantes, média de $29,7 \pm 5,9$). As quebras verticais VRN na colinearidade foram introduzidas em uma grade de onda quadrada horizontal. O estímulo VRN alternou entre um estado alinhado (grades sem quebras) e desalinhado (grades com quebras) a 6 Hz. Durante cada uma das 10 tentativas, o deslocamento aumentou em passos logarítmicos iguais de $\approx 0,5$ a $\approx 7,5$. O limiar VRN foi definido no momento do deslocamento em que a extrapolação linear da média vetorial das respostas em 1F atinge zero μV . Os contrastes testados foram: 4, 8, 16, 32, 64, 80%. Os resultados mostram que (1) aos limiares VRN em Log, medidos com sVEP, com o C em Log, diminuíram de forma linear (com uma inclinação de $\approx -0,5$), similares às células ganglionares M mas não P (Sun et al., 2004) e próximo às medidas psicofísicas (Sun et al., 2004; Wehrhahn e Westheimer, 1990); (2) Para $C \geq 16\%$ obtivemos limiares de hiperacuidade (menor que 1 arcmin). Em altos contrastes a média do limiar foi de $0,37'$ (erro padrão de 0,06 unidades logarítmicas); (3) Os limiares para o 2F tiveram uma dependência para o contraste diferente, com poucos efeitos para contraste abaixo de 16%. (4) As inclinações das linhas de extrapolação dos sVEP para o 1F1 foram 2 a 3 vezes maiores que as inclinações para 2F; (5) No protocolo controle, deslocamentos bidirecionais e simétricos geraram somente respostas no 2F. Os resultados 3 a 5 implicam que os componentes 1F e 2F derivam de neurônios distintos e fundamentam que respostas no 2F refletem respostas de movimento cortical simétrico. A dependência dos limiares de contraste do sVEP VRN (1F) é similar aos estudos prévios psicofísicos (Sun et al., 2004; Wehrhahn e Westheimer, 1990), e repete a dependência ao contraste das células M (Sun et al., 2004). Estes resultados fundamentam a hipótese que o córtex extrai informações da posição relativa com precisão de hiperacuidade dos sinais advindos das células M.

Abstract

The human visual system is able to detect spatial displacements of a few arcsec, much smaller than the distance between two adjacent foveal cones. Hyperacuity tasks such as Vernier (VRN) have both theoretical importance as well as clinical application. VRN can be measured psychophysically and with sVEP. Some authors hypothesize that M ganglion cells provide the retinal signal to cortex adequate to support Vernier performance. Under stimulus conditions analogous to detection of Vernier offsets, primate magnocellular (M) ganglion cells appear to have more precise spatial localization (with higher Signal to Noise Ratio) than parvocellular (P) cells, and the dependence of M cell spatial precision on contrast (C), spatial frequency, temporal frequency and stimulus velocity is more similar to human psychophysical performance than comparable data from P cells (Rüttiger et al, 2002; Sun et al., 2003, 2004) (Rüttiger et al., 2002; Sun et al., 2004). We measured the C-dependence of cortical VRN thresholds (thd) using the Sweep VEP (sVEP) to help evaluate this hypothesis at a processing level intermediate between single-cell retinal responses and psychophysical detection. We measured Vernier thds using sVEP as function of contrast (12 young adults, age means $28.21 \text{ yrs} \pm 2.8$) and Gaps (9 participants, 29.7 ± 5.9) with normal vision. Vertical VRN breaks in colinearity were introduced to a horizontal squarewave grating. The VRN stimulus alternated between aligned (grating w/o breaks) and misaligned (w/breaks) states at 6 (or 10) Hz. During each of ten, 10-s trials, displacement (D) was increased in equal logarithmic steps from $\leq 0.5'$ to $\leq 7.5'$. Vernier thd was defined as the D at which the rising slope of the vector averaged 1F response extrapolated to zero $\mu \text{ V}$. The Cs tested were: 4, 8, 16, 32, 64, 80%. We Found: (1) Log Vernier thd measured with sVEP decreased linearly with log C similar to M- (but not P-) ganglion cells (Sun et al., 2004) with a slope of ~ -0.5 , close to that measured psychophysically (Rüttiger et al., 2002; Sun et al., 2004); (2) For $C \geq 16\%$, thds were true hyperacuties (less than 1). At high C, mean thd was $0.37'$ (S.E = 0.06 log units); (3) Thds for 2F had a different C dependence, with little effect of C below 16 %. Thds for 2F were $< 1\text{F}$ thds below 16 % C, but were 1F thds beyond 16 %; (4) The slopes of the sVEP extrapolation lines for 1F were 2-3 times $> 2\text{F}$ slopes; (5) In a control protocol, symmetric, bidirectional displacements only generated 2F responses. Results 3-5 imply that the 1F and 2F components derive from distinct neurons, and support the notion that 2F responses reflect symmetric cortical motion responses. The C-dependence of sVEP Vernier (1F) thresholds is similar to prior psychophysics (Sun et al., 2004; Wehrhahn e Westheimer, 1990), and recapitulates Mcell C-dependence (Sun et al., 2004). This results support the hypothesis that cortex extracts relative position information with hyperacuity precision preferentially from M cell signals.

Sumário

Lista de Figuras	3
Lista de Tabelas	5
Nomenclatura	6
1 Introdução	7
1.1 sobre o sistema visual humano	7
1.2 sobre a retina	10
1.3 sobre o núcleo geniculado lateral	15
1.4 sobre o córtex estriado ou V1 ou córtex visual primário	19
1.5 sobre hiperacuidade e a Acuidade Vernier	21
1.6 sobre o potencial visual provocado de varredura ou VEP	23
1.6.1 Vantagens do método eletrofisiológico	27
1.6.2 sobre medidas eletrofisiológicas da Acuidade Vernier	29
2 Objetivos	34
2.1 Objetivo Geral	34
2.2 Objetivos Específicos	35
3 Material e Métodos	36
3.1 Participantes	36
3.2 Equipamento	37
3.2.1 Estímulo Vernier Onset-Offset	37
3.2.2 Estímulo Controle: movimento relativo	39
3.3 Experimento de Contraste	40
3.4 Experimento de Lacuna	40
3.5 Registro do Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura (sVEP) . .	41
3.5.1 Procedimento de estimativa do limiar	44
4 Resultados	45
4.1 sobre os resultados do experimento de contraste	45
4.1.1 o limiar sVEP Vernier (1F)	47
4.1.2 a amplitude do sVEP Vernier 1F	50

4.2	sobre os resultados do experimento de lacuna	52
4.2.1	o limiar sVEP Vernier (1F)	52
4.2.2	a amplitude sVEP Vernier (1F)	59
5	Discussão	66
5.1	Vernier Onset-Offset versus Estímulo Controle	74
5.2	sobre a via magno e a síndrome do X-frágil	85
6	Considerações Finais	88
	Referências Bibliográficas	90
A	Anexo 1	98
B	Anexo 2	100
C	Anexo 3	102
D	Anexo 4	109

Lista de Figuras

1.1	Figura 1. Um panorama geral do sistema visual de macacos com uma visão lateral e medial do hemisfério direito.	8
1.2	Figura 2. Desenho de uma secção através do olho humano com uma ampliação esquemática da retina.	11
1.3	Figura 3. Montagem esquemática para exemplificar o mosaico de fotorreceptores encontrado na retina	12
1.4	Figura 4. Desenho esquemático da atual visão da conectividade da retina do primata.	13
1.5	Figura 5. Figura exemplificativa do trato óptico até o córtex visual	17
1.6	Figura 6. Núcleo Geniculado do Tálamo	18
1.7	Figura 7. O córtex visual primário ou V1	20
1.8	Figura 8. Desenho apresentado por Pedro Nunes, em De Crespuculis, em 1542, com a descrição do nônio. Retirada da Biblioteca Nacional Digital de Liboa.	22
1.9	Figura 9. VEP Transiente	25
1.10	Figura 11. Respostas Vernier VEP Transiente	30
3.1	Figura 12. Estímulo Vernier Onset-Offset	38
3.2	Figura 13. O estímulo de controle de movimento relativo e o estímulo Vernier Onset-Offset.	39
3.3	Figura 14. Diferentes níveis de contraste do estímulo Vernier	40
3.4	Figura 15	41
3.5	Figura 16. Posicionamento dos eletrodos (ISCEV)	43
4.1	Figura 17. Informações gráficas geradas pelo Sistema PowerDiva®	46
4.2	Figura 18. Respostas do sVEP à diferentes níveis de contraste	48
4.3	Figura 19. Dependência ao contraste dos limiares sVEP Vernier e Controle	50
4.4	Figura 20. Dependência ao contraste do pico máximo da amplitude sVEP Vernier e Controle	51
4.5	Figura 21	54
4.6	Figura 22. Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas dos 9 sujeitos	55
4.7	Figura 23. Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas dos 9 sujeitos	56
4.8	Figura 24	57

4.9	Figura 25. Média e Desvio Padrão dos limiares das respostas dos 9 sujeitos	58
4.10	Figura 26	60
4.11	Figura 27. Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas dos 9 sujeitos	62
4.12	Figura 28	64
4.13	Figura 29. Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas dos 9 sujeitos	65
5.1	Figura 30. Limiares psicofísicos Vernier em função do contraste	67
5.2	Figura 31. Estudo das respostas de neurônio do NGL em função do contraste	69
5.3	Figura 32. Coordenadas usadas para o cálculo da inclinação da amplitude do sVEP no experimento de contraste	70
5.4	Figura 33. Estudo das respostas de neurônio do NGL em função do contraste	71
5.5	Figura 34. Limiares Vernier em função do contraste comparados com os resultados de (Sun et al., 2003)	73
5.6	Figura 35.	74
5.7	Figura 36 Tabela comparativa dos trabalhos de Hou et al. (2007); Norcia et al. (1999) com o presente estudo	76
5.8	Figura 37 Amplitude do VEP no 1F e 2F do estudo de Norcia et al. (1999)	77
5.9	Figura 38.	79
5.10	Figura 39.	80
5.11	Figura 40.	81
5.12	Figura 41. Comparativo da Amplitude de sVEP 1F e 2F nos Experimentos de Contraste e Lacuna	83
5.13	Figura 42. Comparativo dos limiares de sVEP 1F e 2F nos Experimentos de Contraste e Lacuna	84
5.14	Figura 43. Imuno-histoquímica e Histologia em Pacientes com FXS	86
D.1	Figura 44	110
D.2	Figura 45	111
D.3	Figura 46	112
D.4	Figura 47	113

Lista de Tabelas

1.1	Tabela 1. Tipos de VEP	28
-----	----------------------------------	----

Nomenclatura

μV	microvolt	FMPR	Fragile X Mental Retardation Proteína
1F1	primeiro harmônico	FXS	Fragile X Syndrome
2F1	segundo harmônico	NGL	Núcleo Geniculado do Tálamo
arcmin	minuto de arco	sVEP	Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura
arcsec	segundos de arco	VEP	Visual Evoked Potencial
CGM	Células Ganglionares Magnocelulares	VRN	Vernier
CGP	Células Ganglionares Parvocelulares		

Capítulo 1

Introdução

1.1 sobre o sistema visual humano

O cérebro é um dos fenômenos mais complexos conhecidos pelo homem. Com 2 milímetros de espessura, o córtex compreende aproximadamente 2000 cm^3 . Em cada milímetro quadrado do córtex cerca de 10^5 células nervosas existem, totalizando cerca de 100^9 de neurônios. Há células que fazem conexões sinápticas com apenas 1 célula; outras, como os neurônio motores na medula espinha, fazem contatos sinápticos com 5.000 células ou mais; as células piramidais no córtex com 30,000 outras células e no cerebelo, a célula de Purkinje com mais de 80,000 células. Investigar o cálculo computacional da mudança contínua destas 100^9 de células é um dos desafios da ciência no século XXI.

A visão é uma das funções mais importantes para a vida em nossa sociedade e para muitas outras espécies na natureza. Esta é a modalidade sensorial essencial em nós primatas e fonte fundamental de informação sobre o ambiente externo. Podemos ter noção da complexidade do sistema visual pela abrangência da área do córtex utilizada para a análise desta informação. Com base em estudos anatômicos, fisiológicos e comportamentais, acredita-se que pelo menos 32 áreas corticais separadas estão envolvidas no processamento da informação visual em macacos *macaca* ([Van Essen, 1985](#); [Felleman e Van Essen, 1991](#); [Van Essen et al., 1992](#)), como pode ser verificado na Figura 1.1. Destas áreas, 25 são dedicadas principalmente à função visual e as 7 restantes estão também

implicadas em outras funções tais como a integração polissensorial ou o controle motor guiado visualmente (Van Essen et al., 1992).

Figura 1.1: Na figura tem-se a visão lateral e medial do hemisfério direito, em que se pode observar as diversas estruturas subcorticais envolvidas no processamento visual. Nesta figura pode-se ter noção da abrangência da área do córtex utilizada para o processamento desta informação (Retirado de [Van Essen et al. \(1992\)](#)).

Por esta importância e complexidade, as perdas visuais afetam não somente a capacidade de interação com o ambiente e de executar comportamentos, mas também, podem ser reveladoras de perdas funcionais como memória, atenção e função motora. Com base nestes achados, novas medidas vêm sendo desenvolvidas, nas últimas décadas, para o estudo de funções visuais tais como: processamento de imagem global (Levi et al., 2007), integração de contorno (Kovács et al., 2000; Hess et al., 2003; Polat e Bonnef, 2000; Kozma e Kiorpes, 2003) e de colinearidade (Polat e Bonnef, 2000; Cass e Alais, 2006), movimento global (Chapman et al., 2004; Mckendrick et al., 2005), entre outras funções.

Há uma classe de funções visuais nomeadas de hiperacuidade que vem sendo objeto de vários estudos nas últimas décadas. Este termo visa descrever a variedade de tarefas tais como: movimento (McKee et al., 1990a), estereopsia (McKee et al., 1990a) e acuidade Vernier (Westheimer, 1975), que apresentam limiares impressionantes, se comparadas com as medidas de acuidade visual, que podem chegar de aproximadamente 1 (Klein e Levi, 1985), 2 (Westheimer e McKee, 1977) a 6 segundos de arco de ângulo visual (Wehrhahn e Westheimer, 1990). Estes limiares são de 5 a 60 vezes melhores que o corte da frequência espacial das medidas tradicionais de acuidade visual ou o espaço existente entre os cones na fóvea. A acuidade Vernier será o objeto central do presente estudo, e tal função foi escolhida por que vem sendo aplicada para o estudo de diversas patologias tais como: Glaucoma (Mckendrick et al., 2002), Esquizofrenia (Kéri et al., 2004), Síndrome de Down (Little et al., 2009), Prejuízo Visual Cortical (Watson et al., 2009), Ambliopia (Levi e Klein, 1982a; Bradley e Freeman, 1985; McKee et al., 2003; Birch e Swanson, 2000; Chen et al., 2005; Hou et al., 2007), DVM (Delayed Visual Maturation) (Good e Hou, 2004) e a Síndrome do X-frágil (Kogan et al., 2004).

Para tais estudos de avaliação visual existem técnicas psicofísicas e métodos eletrofisiológicos não invasivos possibilitados pelos avanços computacionais recentes. A acuidade Vernier pode ser medida psicofisicamente (Levi e Klein, 1982a, 1985; Wehrhahn e Westheimer, 1990; McKee et al., 2003; Hou et al., 2007) e com Potencial Visual Cortical Provocado ou VEP - *Visual Evoked Potential* - (Levi et al., 1983; Steinman et al., 1985; Zak e Berkley, 1986; Wesemann et al., 1996; Norcia et al., 1999; Skoczinski e Norcia, 1999; Victor e Conte, 2000; Mirabella et al., 2006; Good e Hou, 2004; Chen et al., 2005; Hou et al., 2007).

O registro não invasivo de potenciais provocados é um dos métodos mais apropriados para o estudo de correlatos neurais em humanos, e são complementados por experimentos psicofísicos (Skrandies et al., 2001). O presente trabalho se propõe a analisar a função visual de hiperacuidade, no caso acuidade Vernier, através da manipulação de alguns

parâmetros deste estímulo. Para isto utilizaremos o método do potencial cortical visual provocado de varredura de estado estacionário (sVEP de estado estacionário). Mas antes de discorrer sobre este assunto, faz-se necessária breve revisão dos conceitos que norteiam e dão base a este conhecimento.

1.2 sobre a retina

O sistema visual humano, constituído inicialmente por uma parte óptica, é sensível a uma faixa estreita de radiação eletromagnética, aproximadamente entre 435×10^{12} nm a 750×10^{12} nm (Rodieck, 1998). Todo o processo da percepção visual inicia-se quando a luz atravessa a córnea, o humor aquoso, o cristalino (lente) e o humor vítreo, que funcionam como meios que permitem a passagem da luz.

Posteriormente a isto, a luz atravessa uma complexa rede neural composta por diferentes morfologias celulares distribuídas ao longo de 10 camadas como mostrado na figura 1.2, para então alcançar os fotorreceptores na retina localizados na parte posterior do olho, imediatamente à frente do epitélio pigmentado (Tovée, 2008; Kandel et al., 2000). A trajetória da luz obedece a seguinte ordem da camada mais interna para a mais externa: fibras do nervo óptico, células ganglionares, camada plexiforme interna, camada nuclear interna, membrana limitante interna, camada plexiforme externa, camada nuclear externa, membrana limitante externa, camada de fotorreceptores e epitélio pigmentar.

A luz que atinge os fotorreceptores inicia uma cascata bioquímica mediada por moléculas de fotopigmento localizados no segmento externo dos bastonetes (responsáveis pela visão escotópica e que estão totalmente saturados durante o dia) e dos cones (responsáveis pela visão fotópica e que possuem 3 subtipos de função de absorção espectral que formam a base da visão cromática). Com a absorção da luz os fotorreceptores transduzem a energia eletromagnética em voltagens elétricas que são transformadas em potenciais de

Figura 1.2: O desenho mostra a secção do olho humano em que pode-se ver diversas estruturas existentes a qual a luz perspassa antes de atingir a retina no fundo do olho. A ampliação esquemática da retina revela a trajetória da luz da camada mais interna para a mais externa. Adaptado de Kolb (2003) e cedido gentilmente por Helga Kolb (Disponível no site webvision.med.utah.edu)

ação por esta complicada rede de células na retina (Gegenfurtner e Kiper, 2003).

Na retina os fotorreceptores apresentam diferentes distribuições ao longo da ecentricidade. Na região central da fóvea, os fotorreceptores (formados exclusivamente por cones) são menores e mais densamente agrupados, e o espaçamento angular dos fotorreceptores aumenta monotonicamente com a excentricidade da retina em primatas (DeMonasterio e Gouras, 1975; Oersterberg, 1935; Curcio et al., 1987; Williams, 1987; Marcos e Navarro, 1997). No esquema montado na figura 1.3 podemos perceber uma diferença no espaçamento dos cones no centro da fóvea e a 1° de excentricidade ou 60 minutos de arco (arcmin) (Hirsch e Miller, 1987; Groll e Hirsch, 1987). O espaçamento entre os cones na região central da fóvea em humanos é de aproximadamente 20-40 segundos de arco (arcsec). Este seria o limite do desempenho espacial esperado na visão humana. Entretanto, em algumas tarefas psicofísicas, o que inclui a acuidade Vernier, os limiares obtidos superam este limite de 20-40 arc sec por uma margem substancial como veremos na sequência. (Regan, 1989; Curcio et al., 1990; Curcio e Allen, 1990).

Figura 1.3: Montagem esquemática para exemplificar em um mosaico de fotorreceptores encontrados na retina o aumento do espaçamento entre os cones conforme a excentricidade. Os pontos nas matrizes indicam as posições dos cones centrais na retina de um primata (*Macaca fascicularis*) estendendo do centro da fóvea até cerca de 2 graus de excentricidade retinal. Cada janela de latice estende-se acerca de 0.23 grau^2 de área de retina. Parte da figura retirada de [Groll e Hirsch \(1987\)](#)

Já na retina fica evidente que o sistema visual pode ser dividido em duas ou mais vias separadas. Há no nível da retina distinções físicas entre uma via que sinaliza aumento de intensidade de luz e uma via que sinaliza diminuição da intensidade de luz, e esta distinção ainda é evidente no núcleo geniculado lateral, córtex estriado e possivelmente mais adiante. A possibilidade de que fisicamente e/ou quimicamente diferentes vias sinalizem aumento ou diminuição do contraste e aumento versus diminuição da velocidade vem sendo explorada no nível da unidade celular, mas é apoiada por evidência de potenciais provocados em humanos ([Gegenfurtner e Sharpe, 2001](#); [Dacey, 2000](#); [Field e Chichilnisky, 2007](#); [Joselevitch, 2008](#)).

Há diversos tipos de células ganglionares (CG) na retina de primatas. As principais classes de células ganglionares que se projetam para o Núcleo Geniculado do Lateral do Tálamo (NGL) estão esquematizadas na figura 1.4. As duas maiores vias de processamento originam-se dentro da retina. Cerca de 80% das células ganglionares na retina são células ganglionares parvocelulares (CGP) que projetam-se para a camada parvocelular (P) do NGL, entretanto, 10% são células ganglionares magnocelulares (CGM) que projetam-se para as camadas magnocelular (M) do NGL. Estes neurônios em cada estágio do processamento da informação visual podem ser melhores descritos como filtros que são seletivos ao longo das múltiplas dimensões do estímulo ([Van Essen et al., 1992](#)).

Estas células ganglionares recebem contato com duas classes maiores de células bipolares: aquelas que respondem à luz com hiperpolarização (bipolares OFF) e aquelas que respondem à luz com despolarização (bipolares ON). As conexões das células ON e OFF são anatomicamente segregadas. Os dendritos das células ganglionares de centro ON (que são excitados pela luz) sempre se ramificam nos dois terços inferiores da camada plexiforme interna. Já as células ganglionares de centro OFF (que são inibidas pelas luz) sempre se ramificam no terço mais externo da camada plexiforme interna. Esta distinção anatômica possibilita a formação de campos receptivos centro-periferia que se comportam de forma antagônica ([Wässle, 2004](#); [Joselevitch e Kamermans, 2007](#); [Joselevitch, 2008](#);

[Joselevitch e Kamermans, 2009](#)).

As CGM recebem a soma das entradas dos cones sensíveis ao comprimento de onda médio (MWS) e longo (LWS); há variedades de centro-ON e centro-OFF, cada uma recebendo entrada de células bipolares do tipo ON ou OFF-difusa. Elas projetam para a camada M do NGL e formam a base do canal psicofísico de luminância ([Lee, 2004](#)).

As CGP são células pequenas, sensíveis ao comprimento de onda (exibem oponência de cores) e têm respostas lentas e sustentadas (tônica). As CGM são células grandes que respondem de forma fásica na retina de macacos, não são sensíveis a comprimento de onda, mas são sensíveis a frequência espacial baixa, têm respostas transientes (fásica) e conduzem impulsos a velocidades rápidas. Em qualquer ecentricidade, o campo receptivo das células M é três vezes maior que o das células P, e estas diferenças nas propriedades das respostas dos neurônios modelam as funções das áreas visuais subsequentes ([De Monasteno, 1978](#); [DeValois e DeValois, 1993](#); [Reid e Shapley, 1992](#); [Tovée, 2008](#)).

1.3 sobre o núcleo geniculado lateral

O NGL é o principal núcleo talâmico de transmissão de sinais visuais aferentes em primatas ([Tailby et al., 2008](#)). Os axônios de todas as células ganglionares saem juntos para formar o nervo óptico e estes feixes axoniais projetam-se para o NGL do tálamo.

Porém, antes de atingir o NGL, os nervos ópticos de ambos olhos juntam-se para formar o quiasma óptico. Neste ponto, axônios das CG da parte interna da retina (o lado nasal) cruzam e continuam na direção contralateral do cérebro. Já as CG da parte externa (o lado temporal) passam pelo quiasma mas continuam na direção do cérebro, ipsilateral. Desta forma cada hemisfério cerebral recebe a informação do lado oposto do campo visual. Ao olhar para a frente o hemisfério direito recebe informação da metade esquerda do campo visual, e o hemisfério esquerdo recebe informação do lado direito do campo visual ([Fig.1.5](#)). Os feixes provenientes das áreas externas (temporais) de am-

Os olhos dirigem-se diretamente ao NGL, proporcionando a chegada aos hemisférios cerebrais de informações dos globos oculares ipsilaterais. Já os feixes internos (nasais) se cruzam (decussação) formando o quiasma óptico, para então se dirigirem ao NGL, o que permite a chegada de informações do globo ocular contralateral a cada um dos hemisférios cerebrais. Desta forma, o hemisfério cerebral direito recebe informações de ambos os olhos provenientes do campo visual contralateral (esquerdo). O mesmo ocorre com o hemisfério esquerdo que recebe informações de ambos os olhos provenientes do campo visual direito.

O NGL do tálamo é composto por projeções advindas das CG da retina. As CGM recebem a soma das entradas sensoriais dos cones MWS e LWS, e projetam seus axônios para a camada M do NGL formando a base do canal psicofísico de luminância. O sistema cromático é constituído por duas divisões. Há uma projeção advinda das CGP da retina que projetam seus axônios para a camada P do NGL e formam a base do canal psicofísico verde-vermelho. Há ainda um outro sistema, este formado pela diferenciação dos sinais dos cones sensíveis ao comprimento de onda curto (SWS) com a soma dos sinais dos cones MWS e LWS. Este sistema recebe entradas sensoriais das células ganglionares pequenas biestratificadas e formam a base do sistema azul-amarelo da visão em cor que pertencem à via koniocellular ([Lee, 2004](#)).

O NGL dos primatas contém 3 principais subdivisões anatômicas que têm distintos papéis funcionais. As projeções advindas da retina distribuem-se em seis camadas no NGL de modo a produzirem seis mapas topográficos do campo contralateral da visão. Há quatro camadas dorsais nomeadas de P - duas para a visão central e duas para visão periférica - que recebem projeções das CGP nas camadas 3 (ipso), 4(contra), 5(ipso) e 6 (contralaterais). Os corpos celulares nestas camadas são menores como podem ser observados na figura 1.6 e seus campos receptivos são pequenos. Em primatas tricromatas as CGP mostram campos receptivos com oponência de cores (especialmente verde-vermelho) e respondem de modo sustentado para tais estímulos visuais. Apresen-

Figura 1.5: A figura acima revela como as informações provenientes do campo visual esquerdo e direito passam pelo quiasma óptico e são então direcionadas para o córtex visual.

Fonte : <http://www.sistemanervoso.com>

tam também propriedades de somação espacial linear, recebem entradas de axônios com velocidades médias de condução e conduzem a velocidades médias para o córtex estriado. Os neurônios com otonências de cores são os mais comuns, cerca de 80% do total da camada P. Para uma pequena parte das células P, de 15 a 20%, falta uma sensibilidade bem definida para cores e apresentam uma sensibilidade de uma banda ampla de comprimento de onda (Shapley e Perry, 1986; Regan, 1989; Lee, 1993).

Há outras duas camadas mais ventrais nomeadas M que recebem projeções das CGM para as camadas 1 e 2 do NGL. Os corpos celulares nestas camadas são maiores dos que nas camadas P, seus campos receptivos são também maiores, apresentam alta sensibilidade ao contraste acromático e geralmente não apresentam otonência de cores (Tovée, 2008; Rodieck, 1998). Estas células respondem de um modo transiente para estímulos visuais sendo que maior parte das células apresenta propriedades de somação espacial linear. Elas recebem entradas de axônios que conduzem a velocidades altas e enviam também sinais a velocidades rápidas para o córtex estriado (Derrington et al., 1984; Kaplan e Shapley, 1986).

As camadas M representam somente de 8 a 10% do volume do NGL, sendo o restante

em quase toda a sua maioria representado pela via P. Portanto, estas 6 camadas recebem entradas advindas de ambos os olhos e o arranjo topográfico dos campos receptivos das células ganglionares é mantido no NGL, de forma que cada camada contém um mapa completo da retina (Tovée, 2008).

Entretanto, recentemente estudos apontam para uma terceira divisão nomeada de koniocelular que consiste de camadas difusas na maior parte de corpos celulares pequenos, na qual estão intercaladas entre as lâminas principais. Os padrões de imunoreatividade destas células são distintos das células parvocelulares e magnocelulares suportando que a via koniocelular como uma parte distinta da via visual aferente (Tailby et al., 2008).

Figura 1.6: Núcleo Geniculado Lateral do Tálamo, Macaca *Mulatta*, Coloração *Nissl*
Fonte: <http://brainmaps.org/index.php>

As vias ON e OFF permanecem distintas através do NGL onde há uma predominância de células de centro ON nas camadas 6 e 5 e uma predominância de células de centro OFF nas camadas 4 e 3. Esta distinção ON/OFF deve persistir no córtex estriado e possivelmente além. A partir destas informações uma importante questão emerge, pois este possível antagonismo entre canais ON e OFF, para alguns, seria o responsável pelo surgimento de células corticais seletivas a direção e orientação.

Segundo Schiller et al. (1986) haveria duas possíveis explicações para a organização

ON/OFF: (1)(1) fornecer uma transmissão da informação possivelmente mais eficiente para o aumento e diminuição da luz e portanto para sinalizar mudanças de contraste e (2) facilitar uma alta sensibilidade ao contraste provavelmente necessária para centros superiores de processamento da informação visual.

1.4 sobre o córtex estriado ou V1 ou córtex visual primário

O córtex visual primário (também conhecido como córtex estriado ou V1) tem cerca de 2 mm de espessura sendo constituído por seis camadas: 1, 2, 3, 4A, 4B, 4C α , 4C β , 5 e 6. A principal camada de projeções do NGL é a camada 4, que é subdivida em 4 sublâminas: 4A, 4B, 4C α , e 4C β . No cortex, as projeções da via M, P e konicelular terminam em diferentes camadas do córtex visual primário (Callaway, 1998; Kandel et al., 2000).

As fibras M inervam principalmente a camada 4C α e camada 6, depois esta informação é enviada para a camada 4B e então para V2 e V5. Estes neurônios corticais apresentam alto ganho de contraste como os neurônios das CGM da retina e da camada M do NGL (Tovée, 2008; Kandel et al., 2000; Souza, 2005; Gegenfurtner e Kiper, 2003).

Os neurônios das camadas P do NGL projetam-se principalmente para uma parte mais profunda da camada 4C β e camadas 4A e 6. Depois enviam seus axônios para as camadas 2 e 3 e de lá para V2, sendo que as propriedades funcionais destas células, tais como a oponência a cores, mantêm a relação com as propriedades das CGP da retina e da camada P do NGL (Tovée, 2008; Kandel et al., 2000; Souza, 2005; Gegenfurtner e Kiper, 2003).

Os neurônios koniocelulares projetam-se para a camada 1 e em ricos grumos (*blobs*) nas camadas 2 e 3 marcados pela enzima mitocondrial citocromo oxidase (CO-). (Tovée, 2008; Kandel et al., 2000; Souza, 2005; Gegenfurtner e Kiper, 2003). Muitos autores propuseram que estas vias permanecem segregadas em V1 e no cortex extraestriado. Em V2, a via M coincidiria com uma fina banda rica em CO- (Hubel & Livingstone 1987) e

a via koniocelular com a fina banda de -CO (Livingstone e Hubel, 1987b, 1988; DeYoe e Van Essen, 1985; Roe e Ts' O, 1999).

(a) Córtex Visual Primário

(b) Blobs e Interblobs

Figura 1.7: Figura exemplificativa do córtex visual primário. (a) A figura mostra em destaque o córtex occipital, região do córtex visual primário em que foram posicionados os eletrodos, no escalpo, para o registro das respostas. (b) Nesta figura pode-se ver em que região do córtex visual chegam as projeções dos neurônios das vias M e P, e formam as colunas seletivas à orientação conhecidas como *blobs* e *interblobs*.

No córtex visual, como em outras áreas sensoriais, alguns neurônios respondem fortemente para alguns estímulos, como se eles estivessem ajustados para algumas características do ambiente, ou para padrões de estimulação advindos das entradas sensoriais anteriores. No córtex visual primário por exemplo, encontram-se neurônios ajustados a funções gaussianas caracterizadas por múltiplas dimensões do estímulo, como por exemplo, orientação, frequência espacial, direção e velocidade. compreender complexo fenômeno computacional é um dos desafios atuais neurociência (Riesenhuber e Poggio, 2003).

1.5 sobre hiperacuidade e a Acuidade Vernier

[Westheimer \(1975\)](#) cunhou o termo hiperacuidade para designar uma ampla classe de discriminações que envolvem a habilidade de realizar localizações relativas em que a diferença na localização de dois objetivos pode ser discriminada com alta precisão. A acuidade Vernier faz parte de uma destas hiperacuidades, e recebeu este nome em referência ao matemático francês Pierre Vernier, que divulgou na França as escalas para projeções métricas que permitiram a medição com a precisão menor do que o micrômetro, dando origem aos instrumentos como o paquímetro.

Convém salientar que esse processo de medição foi inventado anteriormente sob o conceito de nônio, e aparece na obra do matemático português Pedro Nunes, intitulada *De Crepusculis*, em 1542 ([Nunes, 1573](#)), sendo utilizado para o uso de um cálculo preciso nas navegações, e utilizado e divulgado posteriormente pelo famoso astrônomo dinamarquês Tycho Brahe ([Brahe, 1602](#)) para observações astronômicas mais precisas.

O sistema visual humano é capaz de discriminar a posição espacial com uma acurácia impressionante se comparado com os limiares obtidos em outras tarefas psicofísicas, tais como a acuidade visual. [Wülfig \(1892\)](#) foi o primeiro a descrever a extraordinária acurácia com a qual o olho humano pode estimar posições relativas de linhas. Estudos mostram que, em algumas condições de estímulo e para um grupo de tarefas visuais, o sistema visual pode discriminar posições espaciais de poucos segundos de arco de ângulo visual. Por esta razão [Westheimer \(1975\)](#) cunhou o termo hiperacuidade para descrever tais variedades de tarefas que compartilham a propriedade de possuírem limiares que são menores que a escalas dos mosaico de cones, os quais seriam os fatores limitantes para resolução de grades ([Klein e Levi, 1985](#)). Os limiares para a tarefa psicofísica de Vernier são frequentemente da ordem de 3 a 5 arcsec. Estes limiares são 5 a 10 vezes melhores que a resolução máxima da frequência espacial de grades ou os espaçamentos entre os cones ([Klein e Levi, 1985](#); [McKee et al., 1990b](#); [Westheimer, 1975](#); [Westheimer e McKee,](#)

(a) O nônio

(b) Livro: De Crescupulis

Figura 1.8: (a) Desenho apresentado por Pedro Nunes, em *De Crescupulis*, com a descrição do nônio. Retirada da Biblioteca Nacional Digital de Lisboa. (a) O nônio são escalas graduadas, geralmente em milímetros ou grau, em que é possível ler a fração da medida de uma escala. Hoje é usada em paquímetros e micrômetros para medidas precisas

1977).

A sensibilidade para movimento relativo, estereopsia e sensibilidade para quebras dos estímulos Vernier são exemplos de hiperacuidade (Norcia et al., 1999). Acuidade Vernier foi definida como a medida da habilidade do olho para perceber que um desalinhamento existe entre os elementos de um estímulo, quando comparado com um estímulo sem tal desalinhamento (Almoqbel et al., 2008). Esta habilidade de discriminar a posição relativa das características é uma das hiperacuidades visuais que pode ser medida tanto por métodos psicofísicos quanto por métodos eletrofisiológicos como anteriormente foi mencionado no cap. 1.1 (Hou et al., 2007).

Postula-se que as funções de hiperacuidade, inclusive a acuidade Vernier, são processadas por mecanismos corticais. Encontra-se boa correlação entre as medidas Vernier e os déficits encontrados na acuidade visual utilizando optotipos (Levi e Klein, 1985; Mckee et al., 2003). Outros estudos usando métodos psicofísicos relatam que o acuidade Vernier é mais gravemente afetada na ambliopia do que nas medidas de acuidade de grades (?Bradley e Freeman, 1985; Birch e Swanson, 2000). Além disto, há evidências de que as respostas Vernier sejam seletivamente afetadas em bebês e crianças com prejuízos da função cortical visual (Skoczenski e Good, 2004). Estes achados como outros indicam a importância do estudo de medidas não-clássicas da função visual, como a resposta Vernier, em protocolos de avaliação de pacientes.

1.6 sobre o potencial visual provocado de varredura ou VEP

O potencial cortical visual provocado ou VEP (em inglês *Visual Evoked Potential*) reflete a atividade de superfície do giro cortical e consequentemente a atividade das áreas do campo visual nele representadas. O VEP são sinais eletrofisiológicos que consistem da combinação de potenciais pós-sinápticos de neurônios localizados em V1 (Cap. 1.4) que foram gerados durante a ocorrência de estímulos visuais. Estes sinais são extraí-

dos da atividade eletroencefalográfica gerada pelo córtex visual na superfície do escalpo (Whittaker, 1983). Estes sinais são da ordem de 5 microvolts (μV) envolto na flutuação randômica do eletroencefalograma (EEG) a qual tem a amplitude de cerca de $60 \mu\text{V}$. Porque estes VEP devem ser detectados contra o ruído de fundo do EEG, os sinais são gravados com uma média computacional que realiza tal cálculo (Kriss e Thompson, 2006).

O termo provocado tem o propósito de distinguir (A) um campo elétrico ou magnético que está associado a um estímulo sensorial, evento cognitivo ou ação motora de (B) um campo elétrico ou magnético espontâneo tal como o EEG ou MEG.

A forma da onda¹ do VEP depende da frequência temporal do estímulo. Eles podem ser gerados através de uma estimulação da área central do campo visual, que pode ser estímulos de movimento, coloridos, espacialmente localizados ou mudanças bruscas. À taxas de estimulações menores que 5Hz, com frequências muito baixas, a forma da onda consiste de um número discreto de deflecções sendo nomeado de VEP transiente. Estas respostas eliciadas por breves apresentações do estímulo (p.ex.: um flash) são armazenadas no computador e então as respostas para cada resposta individual são somadas, o que gera um complexo formato de onda composto de numerosos componentes (Regan, 1989). Sugere-se que estas ondas individuais (waveletes) representam a atividade de diferentes regiões do cérebro, principalmente áreas corticais.

Quando a frequência de estimulação é aumentada os VEP passam a apresentar a forma de uma onda senoidal (taxas de estimulação de 8-10Hz ou mais), então estas respostas são nomeadas de estado-estacionário. Regan cunhou o termo VEP estado estacionário para definir um potencial provocado cujos componentes de frequência discreta que o

¹Qualquer formato de onda que exista no mundo físico pode ser completamente descrito tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência, mas em algumas situações práticas uma descrição pode ser mais conveniente que outras. Embora cotidianamente estejamos condicionados a interpretar os acontecimentos de nossas vidas como uma sucessão de eventos físicos descritos do domínio do tempo (como algo natural e intuitivo), levando em consideração a transformada de Fourier discreta e inversa, podemos aferir que uma série no tempo pode ser completamente descrita em termos de sua frequência, ou vice-versa. (Regan, 1989)

Figura 1.9: Na figura acima, a resposta transiente foi registrada após uma breve apresentação de um flash de luz, no instante zero, gerando uma série de ondas com amplitudes positivas e negativas. A análise da amplitude e da latência nós fornecem informações importantes para correlacionar estas características em condições em que há alterações da resposta. (Odom et al., 2004)

constituem permanecem constante em amplitude e fase durante um período infinitamente longo no tempo. Embora esta definição não implique que o VEP de estado-estacionário seja uma trem infinitamente longo de formatos de ondas indênticas, a definição é útil para compreender o VEP estado-estacionário em termos de seus componentes de frequência constituintes ao invés de um formato de onda complexo como no VEP transiente (Regan, 1989).

Potenciais visuais provocados estado-estacionário (Steady-State VEP) são tipicamente gravados em situações que minimizam alguma possibilidade de efeitos de variáveis cognitivas, e por esta razão eles têm sido escolhidos pelos experimentadores que estão interessados em investigar respostas do cérebro para diferentes parâmetros do estímulo físico (Regan, 1989). Neste método é possível fazer uma varredura em um período determinado de tempo em uma dimensão específica do estímulo apresentado, com por exemplo frequência espacial, contraste, quebras de colinearidades, etc. Nesta varredura, há uma janela de tempo determinado pelo experimentador para a análise do sinal captado para cada magnitude da dimensão do estímulo que foi variado. Em uma varredura com 10 bins, teremos 10 magnitudes diferentes de frequência espacial apresentadas em uma janela de tempo para análise do sinal de cada bin de 1 segundo, totalizando 10 segundos da varredura. Estas variações podem ocorrer em escalar lineares, logarítmicas, etc.

As mudanças na amplitude e na fase da resposta são analisadas usando a Transformada de Fourier, e os resultados são apresentados graficamente (Kriss e Thompson, 2006; Regan, 1989). Calcula-se o ruído local de cada bin para diferenciar o sinal real (as respostas provocadas pelo estímulo apresentado no monitor) e o ruído (componentes do EEG ou artefatos). O ruído corresponde à atividade neuronal não relacionada ao estímulo visual, ou seja, componentes do EEG, artefatos. O ruído é considerado como qualquer sinal que não aquele relacionado com a frequência temporal analisada, ou seja, se o componente a ser analisado ocorrer em 6 Hz, qualquer sinal a 5 ou 7 Hz é considerado ruído.

A fase corresponde à medida da relação temporal entre a frequência temporal da análise do VEP e a frequência de estimulação. Quando a fase esta constante indica que o VEP está sincronizado com a frequência do teste. Através desta informação é possível indicar quantos milissegundos de latência há entre o estímulo apresentados o sinal captado pelo eletrodo, considerando os meios de transmissão como quase nulos.

O método do potencial visual provocado estado-estacionário de varredura (Stedy-State Sweep VEP), método utilizado na presente pesquisa, ocorrem mudanças sistemáticas (varreduras) para uma dimensão determinada do estímulo visual (p.ex.:) em tempos curtos (p.ex.: 1 segundo)

A maior parte do córtex visual primário é ativado pelo campo visual central (principalmente a fóvea); mais de 50 % das células em V1 têm campos receptivos localizados nos 10° centrais do campo visual. Devido à magnificação cortical da visão foveal, os potenciais transientes e estado-estacionário requerem a integridade funcional da visão central em qualquer nível da via visual incluindo o olho, retina, nervo óptico, radiação óptica até V1, sendo assim este método provê uma importante informação diagnóstica sobre a integridade funcional do sistema visual (Iscev, 1951; Odom et al., 2004).

O

1.6.1 Vantagens do método eletrofisiológico

O VEP tem a desejável propriedade de poder ser gravado em sujeitos pré, não-verbais e indivíduos com limitações que os impeçam de emitir respostas verbais ou motoras (Norcia et al., 1991, 1995). O VEP tem ainda a vantagem de ser um método não invasivo para o estudo das vias retino-tálamo-corticais (Regan e Spekreijse, 1986). Para sua aplicação nesta população um pré-requisito necessário é que os resultados dos testes tenham uma boa correlação com os resultados de sujeitos adultos que podem relatar sua experiência (Hou et al., 2007).

Do ponto de vista experimental os VEP podem ser usados para o estudo de subunida-

des funcionais (canais) - p.ex.,(Livingstone e Hubel, 1987a) - no sistema visual humano. Este conhecimento adquirido pode ser útil clinicamente, como por exemplo em guiar e desenvolver testes que sejam específicos para disfunções sensoriais ou doenças específicas.

Para tais objetivos as respostas provocadas podem ser mais reveladoras do funcionamento do cérebro se o estímulo estiver equiparado com a organização funcional da via sensorial. Em particular, estágios iniciais do processamento da informação sensorial podem ser vantajosamente estudados se o estímulo seletivamente provar ser específico para as vias conhecidas. Por exemplo, VEP para padrões espaciais, para movimento ou Vernier provavelmente forneçam informações mais relevantes sobre o cérebro do que VEP para flash brilhantes de luz difusa.

No contexto da pesquisa clínica, a estratégia pode ser compreendida como uma extensão e refinamento do procedimento de testes clínicos aceitos tendo como objetivo desenvolver testes que possam ser seletivos para as vias magno e parvo. Os avanços recentes propiciaram também o desenvolvimento de diversos tipos de VEP com pode ser visto na tabela 1.6.1

Os tipos de VEP

Tabela 1.1: Alguns tipos de VEP existentes.

VEP Estado Estável
VEP Transiente
VEP de Varredura
VEP de Movimento
VEP Cromático (Cor)
VEP Binocular (Dicotópico)
Stereo-elicited VEP
Multi-channel VEP
Hemi-field VEP
VEP Multifocal
Multi-frequency VEP
LED Google VEP

Retirado do artigo de ([Odom et al., 2004](#))

1.6.2 sobre medidas eletrofisiológicas da Acuidade Vernier

Um dos primeiros achados que demonstram que os potenciais provocados podem ser correlacionados com a acuidade Vernier foi o estudo de [Levi et al. \(1983\)](#). Neste estudo estimaram-se os limiares de acuidade Vernier em humanos através de VEP transientes. Estas respostas foram eliciadas por quebras verticais de diferentes magnitudes em um segmento de barras horizontais. Entretanto para demonstrar que os potenciais provocados estavam correlacionados com a acuidade Vernier utilizou-se um estímulo controle, o estímulo de movimento, que possui a mesma quantidade de movimento que o estímulo Vernier, mas com todas as linhas se deslocando. As respostas Vernier foram caracterizadas por uma onda na direção positiva com um Onset a 100 e 110 ms depois do aparecimento das quebras Vernier, e a amplitude da deflexão positiva variou sistematicamente com a magnitude das quebras como mostrado na figura 1.10 ([Levi et al., 1983](#)). Os resultados deste estudo mostram que os VEP transientes em resposta às quebras de colinearidade foram maiores que os VEP transientes em resposta ao retorno da colinearidade.

Estudos posteriores confirmaram, expandiram estes resultados e mostraram que a resposta à introdução de uma quebra de colinearidade Vernier ocorre em deslocamentos menores que aqueles requeridos para eliciar uma resposta ao movimento ([Steinman et al., 1985](#); [Zak e Berkley, 1986](#)). Quer dizer, o movimento relativo a uma referência (como o que ocorre quando o quebra Vernier é introduzida) elicia uma resposta abaixo dos limiares de movimento sem referência. [Steinman et al. \(1985\)](#) mostraram que a transição entre os estados alinhado e desalinhado foram necessários para provocar uma resposta em pequenos deslocamentos e que estas respostas foram geradas por mecanismos que codificam a posição relativa das características locais da imagem. Neste mesmo estudo a introdução de lacunas entre as quebras reduziram os limiares de modo similar aos

Figura 1.10: Na figura podemos visualizar na esquerda as respostas VEP transientes obtidas em função das quebras de colinearidade que iniciaram-se com 10 arcsec até 80 arcsec. As linhas verticais que cortam estas respostas mostram a deflexão positiva que segue-se 100 ms após a apresentação do estímulo. Na parte direita da figura pode-se observar o estímulo Vernier que era composto por linhas na qual quebras verticais eram apresentadas (Levi et al., 1983). Cortesia Russell Hamer.

efeitos que estas manipulações tiveram em estudos psicofísicos (Zak e Berkley, 1986). No presente trabalho experimentos com gaps (*a serem futuramente mostrados*) foram realizados e indicam resultados semelhantes.

Estes estudos propiciaram o desenvolvimento de novas técnicas de registro eletrofisiológico. Wesemann et al. (1996) apresentaram em um congresso na Alemanha, pela primeira vez, uma medida de sensibilidade para Vernier e movimento utilizando o VEP de Varredura, ou Sweep VEP em inglês (sVEP). Neste trabalho o estímulo Vernier eliciou respostas tanto no primeiro harmônico (1F) quanto no segundo harmônico (2F) da frequência do estímulo e o estímulo de movimento eliciou respostas somente no 2F. Pode-se evidenciar que os limiares VEP foveais foram similares aos limiares psicofísicos e ficaram na faixa de 11 à 25 arsecs. A dependência da ecentricidade dos registros dos limiares VEP neste experimento com o estímulo Vernier e movimento mostraram diferentes magnificações corticais e apoiam a ideia de que a resposta para F1 está relacionada à detecção da quebra de colinearidade no estímulo Vernier e as respostas do F2 são geradas pelos componentes de movimento do estímulo. O estudo concluiu que os limiares para Vernier e os limiares relacionados ao movimento relativo podem ser gravados usando o VEP de estado-estacionário o que provê testes mais sensíveis às perdas visuais na fóvea do que os testes de acuidade visual de grades (Wesemann et al., 1996).

Outros estudos usando o sVEP corroboram este achado. Skoczenski e Norcia (1999) em estudo prévio em adultos exploraram os componentes Fourier para diferenciar entre respostas de padrão específico e respostas ao movimento no sVEP estado-estacionário, e foi demonstrado que os componentes dos harmônicos pares e ímpares refletem aspectos espaciais simétricos e assimétricos da modulação do estímulo. O componente do harmônico ímpar das respostas do sVEP estado-estacionário para o estímulo Vernier é consistente com as respostas de transição alinhamento/desalinhamento sendo diferente em amplitude da transição desalinhamento/desalinhamento que foram relatadas por Levi et al. (1983).

Portanto, o componente da resposta do primeiro harmônico do estímulo Vernier é uma resposta específica para padrões de mudança causados pelo aparecimento e o desaparecimento das quebras de colinearidade (Skoczenski e Norcia, 1999).

No presente trabalho utilizaremos o Sweep VEP (sVEP) para registrar as respostas eletrofisiológicas. Este foi um método eficiente e preciso de registro de potenciais provocados do tipo estado-estacionário desenvolvido por Norcia e Tyler (1985). Ao invés de expor o sistema visual a uma única projeção de luz, o VEP de varredura oferece um padrão contínuo de estimulação visual. O estímulo então é varrido gradualmente do invisível ao visível para que uma medida quantitativa do limiar da acuidade seja determinada.

A análise de Fourier do VEP de estado-estacionário provê muitas vantagens sobre a análise no domínio do tempo empregada nos estudos anteriores. No domínio da frequência os dois componentes podem ser separados se os dois estados do estímulo Vernier espacialmente assimétricos (alinhamento e desalinhamento) produzirem diferentes amplitudes de respostas e se as respostas para o elemento de movimento equivalente do estímulo for translacionalmente simétrico. (Levi et al., 1983; Zemon e Ratliff, 1982; Norcia et al., 1999).

Outra vantagem é que método estado-estacionário também tem um potencial para sinal-ruído maior por que sua faixa de frequência de ruído é menor. Os sVEP diferem-se dos potenciais provocados transientes e oferece a vantagem de obter-se limiares de acuidade, entretanto os VEP flash propicia dados de latência e amplitude. O VEP transiente oferece a informação sobre a integridade do sistema visual mas não sua habilidade de resolver linhas com espaçamentos finos ou quebras de colinearidade. Dados de limiares podem nos oferecer informações mais precisas sobre a qualidade de visão na função do córtex visual comparados com os testes VEP flash. A habilidade de resolver quebras de colinearidade pode nos oferecer evidências sobre as vias visuais aferentes incluindo alguns aspectos do funcionamento cortical (Good e Hou, 2004). Há evidências em estudos psicofísicos e eletrofisiológicos de que a acuidade Vernier reflete um processamento corti-

cal, sendo um bom indicador da integridade cortical em qualquer idade ([Li et al., 2001](#); [Skoczinski e Norcia, 1999](#)).

Capítulo 2

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a hipótese parcial encontrada na literatura do substrato neurofisiológico que pode estar na base da tarefa perceptual da acuidade Vernier. Para isto, foi utilizado registros eletrofisiológicos através do Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura de Estado Estacionário em humanos e discutiu-se a possível via retino-geniculado-cortical envolvida neste nível cortical de processamento. Tem se provado que esta não é uma tarefa fácil como supunham os pioneiros da área, e daí a importância de serem desenvolvidas hipóteses conectivas, especialmente através da exploração em paralelo de múltiplas dimensões do estímulo, ambas na fisiologia e na psicofísica ([Lee, 2008](#)) para melhor compreensão do fenômeno, bem como na aplicação clínica em prejuízos visuais.

2.2 Objetivos Específicos

(1) Variar as propriedades físicas do estímulo no paradigma da Acuidade Vernier, o contraste e propriedades espaciais do estímulo (introdução de lacunas), e analisar em vários âmbitos os efeitos nas respostas eletrofisiológicas.

(2) Estabelecer medidas normativas para acuidade Vernier em sujeitos normais adultos através do método eletrofisiológico do sVEP estado estacionário para futuras pesquisas clínicas no laboratório.

(3) Discutir os resultados e correlacionar com os achados na literatura com o intuito de identificar as possíveis vias visuais, magnocelulares e/ou parvocelulares, responsáveis pelo processamento destas respostas.

Capítulo 3

Material e Métodos

3.1 Participantes

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPH) do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (Of.004-CEPH-IP 10/03/2009; Projeto 2008.63) em 10 de janeiro de 2009 (Anexo [A](#)). Antes do experimento todo o procedimento eletrofisiológico foi explicado ao voluntário e posteriormente pedido a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo [B](#)). Todos os voluntários tinham acuidade visual corrigida (ou não) melhor ou igual a 20/20 e não relataram histórico de doenças ou uso de medicamentos. No experimento de contraste houve 14 participantes com visão normal e com idade entre 20 e 33 anos ($28,21 \pm 2,8$). No experimento de lacuna houve 9 participantes com visão normal e idade entre 20 e 43 anos ($29,7 \pm 5,9$).

3.2 Equipamento

Os experimentos foram realizados no equipamento recém adquirido pelo Laboratório da Visão (FAPESP 2007/52321-4). A geração dos estímulos e a análise dos sinais foram realizadas pelo Sistema PowerDiva®(Chen et al., 2005), originalmente desenvolvido por Norcia et al. (1985) como DIVA®(Digital Infant Visual Assessment), em dois computadores separados (ambos Power Macintosh G4; Apple Computer, Cupertino, CA). As imagens foram geradas por um monitor de video monocromático de 21 polegadas (1600 x 1200 pixels; 60Hz vertical refresh; FIMI Model MD0709BRM - MGD 403) em um espaço de luminância de 161 cd/m².

3.2.1 Estímulo Vernier Onset-Offset

O estímulo Vernier consiste em grades horizontais de ondas quadradas (Chen et al., 2005) que se alternam em uma frequência temporal fixa de 6 Hz entre dois estados: uma grade de onda quadrada totalmente colinear a 2 cpg (primeiro estado) e a mesma grade com uma quantidade de deslocamentos Vernier (segundo estado), como ilustrado na figura 3.1.

Para todos os estímulos, a luminância média foi de 161 candelas por metro quadrado (cd/m²) o tamanho do campo do estímulo foi de 26,9 cm (extensão) por 28 cm (altura). Os observadores ficaram a uma distância de 175 cm, o que gerou um tamanho de tela de 8,79° x 9,15°, produzindo aproximadamente 400 offsets. Com o *aspect ratio*(razão da altura de uma coluna com a largura do período de grades com quebras) de 1.5 obtemos diferentes tamanhos das barras estáticas e em movimento. Um pequeno ponto de fixação no centro da tela foi posto durante os experimentos.

Para todos os observadores foram coletadas 10 tentativas (Hou et al., 2007). Em cada tentativa, o tamanho dos deslocamentos horizontais foi aumentado em 10 passos logarítmicos iguais, começando abaixo do limiar (6-10 arcmin) até bem acima durante

Figura 3.1: Estímulo Vernier Onset-Offset. Grade de onda quadrada contém deslocamentos Vernier que alternam entre dois estados: alinhado (com colinearidade) e desalinhado (quebra de colinearidade) a 6 Hz. Durante um período de 10 segundos o tamanho do deslocamento aumentou de $\sim 0,5$ arcmin até $\sim 7,5$ arcmin em 10 passos logarítmicos iguais. Percebe-se que há colunas que permanecem estática ao longo de toda a varredura, e outras colunas que modificam seu posicionamento gerando quebras de colinearidade.

um período de tempo de 10 segundos.

3.2.2 Estímulo Controle: movimento relativo

Foi utilizado como estímulo controle uma grade horizontal quadrada com o mesmo parâmetro espacial e temporal do estímulo Vernier onset-offset. Foi apresentada a mesma quantidade de movimento que na condição teste Vernier onset-offset, ou seja, durante 10 segundos o deslocamento aumentou de $\cong 0,5$ arcmin até $\cong 7,5$ arcmin em 10 passos logarítmicos. A única diferença entre os dois estímulos foi que o estímulo controle alternou entre dois estados de quebras simétricas tanto para cima quanto para baixo (desalinhamento/desalinhamento) enquanto o estímulo Vernier alternava entre um estado de colinearidade e um estado desalinhamento como mostrado na figura 3.2.

Figura 3.2: A amplitude do movimento foi idêntica em ambos estímulos apenas com a diferença na posição relativa da coluna estática para a coluna em movimento. No caso do estímulo Vernier, em um momento a coluna em movimento estava colinear com a coluna estática. No caso do estímulo controle a coluna estática nunca entrava em um estado de colinearidade.

3.3 Experimento de Contraste

Foram testados 6 níveis diferentes de contraste, sendo eles: 4%, 8%, 16%, 32%, 64% e 80% de contraste de Michelson calculados pela equação $(L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min}) \times 100\%$ onde L = Luminância, $\max$ = máximo da barra branca e $\min$ = mínimo da barra preta. Estes deslocamentos Vernier mudaram em passos logarítmicos de pequenos desalinhamentos para grandes deslocamentos por um período de 10 segundos. Para as condições de 4%, 8% e 16% de contraste os deslocamentos iniciaram a 0,5 minutos de arco e aumentaram sistematicamente até atingir 7,5 minutos de arco; já nos níveis de 32%, 64% e 80% de contraste os deslocamentos começaram em 0,15 minutos de arco até atingir 5 minutos de arco (Hou et al., 2007). Os observadores que apresentaram registros com alto sinal-ruído tiveram as faixas de deslocamentos reduzidas para a melhor estimação do limiar.

Figura 3.3: Exemplo dos estímulos a diferentes níveis de contraste do mails ato ao mais baixo

3.4 Experimento de Lacuna

No experimento de lacuna uma série de intervalos verticais de luminância média foram introduzidos na local onde ocorrem as quebras Vernier 3.4. O tamanho das lacunas

usadas foram de 0 (sem lacunas), 2 minutos de arco e 5 minutos de arco em 4 níveis de contrastes, 4%, 8%, 32% e 64%, para cada uma das lacunas testadas.

Figura 3.4: Intervalos de espaços com luminância média foram introduzidos na posição dos deslocamentos Vernier. Neste momento, a grade de onda quadrada manteve os deslocamentos Vernier que alteravam entre estados alinhados e desalinhados a 6 Hz

3.5 Registro do Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura (sVEP)

Um amplificador do modelo 12 C-4-23 (Neurodata Grass, West Warwick, RI) foi utilizado para a gravação do EEG com um ganho de 50,000 vezes. O EEG foi digitalizado com uma acurácia de 16 bits com um filtro passa banda nas frequências entre 0.3 e 100Hz (-6dB) a uma taxa de amostra de 667Hz.

Eletrodos de superfície com recobrimento de ouro (Grass Gold Disc Electrodes – E6GH) foram utilizados para coletar os dados do EEG. O local onde os eletrodos foram posicionados foi limpo com uma solução adstringente (Nuprep). Um creme eletrolítico foi utilizado (Biolink EEG), sendo os eletrodos cobertos por gazes e uma faixa elástica (3M Coban Self-Adherent Wrap 1581) para que os mantivessem posicionados no local

desejado. A impedância foi medida e mantida abaixo de 10 megaohm.

Para análise espectral foi utilizado o método dos filtros adaptativos do Mínimos Quadrados Recursivos (em inglês RLS *Recursive Least Square*) [Tang e Norcia \(1995\)](#) ao fim de cada varredura. Esta análise forneceu funções da amplitude da resposta nos componentes fundamental e do segundo harmônico da frequência temporal do estímulo (p.ex., um estímulo a 6 Hz resulta em respostas a 6 Hz no primeiro harmônico e respostas a 12 Hz no segundo harmônico). A função da amplitude foi atenuada pela análise do sinal em 10 bins separados, cada um com aproximadamente 1 segundo de duração de varredura ([Skoczinski e Norcia, 1999](#)).

Para estimar a linha de base da atividade do EEG (ou ruído), as amplitudes das respostas em duas frequências (1 Hz acima e 1 Hz abaixo da frequência de análise) foram medidas em cada bin e usadas como comparação para o sinal induzido visualmente. Isto permitiu que a razão sinal ruído (SNR) fosse computada para cada análise de bin. Norcia e colaboradores demonstraram que o SRN de 3:1 reduziu a taxa de falso alarme do bin para 0.003, e assim este foi o critério de amplitude usado para a estimativa do limiar ([Skoczinski e Norcia, 1999](#)).

Os eletrodos foram posicionados, em proporção ao tamanho da caixa craniana, sobre a área occipital em O1, Oz e O2, de acordo com o Sistema Internacional 10/20 de posicionamento de eletrodos (figura x). O eletrodo referência e terra foram posicionados em Cz e Fz, respectivamente. Diferencias de voltagens foram medidos entre o referência (Cz) e os eletrodos posicionados em O1, Oz e O2, constituindo as derivações O1-Cz, Oz-Cz, e O2-Cz.

(a) Subfigura1

(b) Subfigura2

Figura 3.5: Posição do eletrodo ativo e referência para as registro das respostas. O eletrodo referência foi posicionado em Cz. O eletrodo ativo foi posicionado no escalpo sobre o córtex visual em Oz. Os locais dos eletrodos ativos laterais O1 e O2 estão indicados ao longo da localização linha média do eletrodo ativo Oz. Um eletrodo separado foi anexado em um ponto indiferente (no caso a testa) e conectado ao terra

3.5.1 Procedimento de estimativa do limiar

Com base em experimentos anteriores (Norcia et al., 1999; Skoczenski e Norcia, 1999) a estimativa dos limiares para acuidade vernier foi realizada pela extrapolação da amplitude do primeiro harmônico *versus* em função do deslocamento, quando este atingiu zero microvolts (Norcia et al., 1999; Skoczenski e Norcia, 1999). Foram escolhidas no mínimo, para todos os sujeitos 3 janelas de análise de janelas para realizar regressão linear. Estas janelas de análise dependeram principalmente de dois critérios estabelecidos pelos experimentadores: (a) análise estatística, dentro de um intervalo de confiança entre 0.003 a 0.001, que revelou que o sinal analisado era distinto do ruído, (b) e a consistência da fase da resposta, que permaneceu estável ao longo do período onde a estimativa do limiar foi realizada. Em geral se optou por utilizar as estimativas dos limiares geradas pelo algoritmo desenvolvido pelos criadores do sistemas Norcia et al. (1989).

A faixa de regressão foi limitada para aqueles janelas de análises no quais os seguintes critérios foram encontrados: (1) a probabilidade de resposta em cada janela de análises que foi maior que 0,16; (2) a diferença na resposta da fase para cada par de janelas de análises consecutivas foi entre 80° e -100° , tendo a fase aumentado com a latência da resposta; (3) no mínimo um par de bins consecutivos tinham uma resposta $P \leq 0,077$. O recurso do filtro adaptativo recursivo dos mínimos quadrados foi usado para determinar a amplitude de VEP e a fase para os primeiros harmônicos da frequência do estímulo a 6 Hz. Tang e Norcia (1995)

Uma amostra de alguns exemplos utilizado pelos experimentadores pode ser vista no Anexo 3 (Anexo C). Antes convém ler a sessão 4.1 para compreensão do gráfico gerado.

Capítulo 4

Resultados

4.1 sobre os resultados do experimento de contraste

A fig 4.1 mostra as respostas referentes a estimulação através do paradigma Vernier Onset-Offset. A linha sólida em azul é a amplitude do sVEP (em μV), após a análise RLS, no primeiro harmônico (1F) - à esquerda - e o segundo harmônico - à direita - (2F), 6 Hz e 12 Hz respectivamente. Abaixo, cada ponto azul ao longo do eixo da abscissa significa 1 segundo de janela de análise RLS do EEG bruto, além de ser a estimativa do ruído local nesta janela de tempo analisado. Estes pontos revelam também a magnitude de deslocamento Vernier apresentada no monitor, que no caso foram varridos em 10 passos logarítmicos de 0,1 a 5 arcmin (número em vermelho no eixo das abscissas). A linha sólida em azul, abaixo dos pontos de ruído, indica a fase da resposta para cada análise da frequência durante o período de registro do sinal, variando na ordenada em uma escala de -180 à 180 graus.

Na mesma figura 4.1 há outras informações relevantes, como o valor da estimativa do limiar no 1F e no 2F (Thrsh) e que obedecem os critérios estabelecidos e descritos na sessão 3.5.1. Também há a média do ruído local (Noise), a máxima razão sinal ruído (Sc SNR) e o pico da razão sinal ruído (Pk SNR) durante a varredura. Nesta figura é

Figura 4.1: A amplitude e a fase das respostas foram extraídas do EEG bruto através do método RLS durante 10 segundos. O limiar do sVEP Vernier é a estimativa da amplitude quando a extrapolação matemática na regressão linear (linha vermelha) intercepta zero microvolts eixo das ordenadas. Aqui nesta figura são mostrados o valor do limiar (Thrsh), a relação sinal ruído (SNR) em seu valor máximo (PkSNR) e no instante em que o limiar foi estimado (Sc SRN). Na cabeçalho da figura consta a informação do canal utilizado para análise (neste caso Oz-Cz), a frequência de análise (neste caso 1F e 2F) e a amplitude do sinal gerada no eixo das ordenadas (20 μV no 1F e 5 μV no 2F). Os retângulos azuis abaixo do cabeçalho da figura é o cálculo estatístico que nos fornece a probabilidade, dentro do critério de significância estabelecido, de que o componente analisado não é ruído.

importante destacar a alta razão sinal-ruído (maior que 20) no 1F, uma das vantagens deste método, o sVEP de estado estacionário (ver sessão 1.6) .

4.1.1 o limiar sVEP Vernier (1F)

Na figura 4.2 pode-se observar as respostas de 1 sujeito para as condições de baixo contraste (8% de contraste), médio contraste (32% de contraste) e alto contraste (80 % de contraste). Na coluna à esquerda são mostradas as respostas obtidas através do estímulo controle de movimento (Sessão 3.2.2). Na coluna à direita temos as respostas obtidas pelo estímulo Vernier Onset-Offset (Sessão 3.2.1).

O estímulo controle de movimento não produziu respostas na frequência fundamental de estimulação (1F). Neste caso o estímulo alternava simetricamente entre estados de não colinearidade. As únicas respostas obtidas foram referentes aos componentes presentes no 2F da frequência fundamental de estimulação (12Hz), que no caso são componentes associados às respostas de movimento. O limiar em 80 % de contraste foi de 0,38 arcmin ou $\cong 22$ arcsec, limiar menor que 1 arcmin, e portanto, limiar de hiperacuidade.

Por outro lado o estímulo Vernier Onset-Offset, em que houve a quebra da colinearidade nas grades, produziu respostas em ambos os componentes, 1F e 2F. Fica evidente que o componente no 1F é sensível a posição relativa das colunas estáticas e em movimento, o que replica os achados em estudos anteriores (Zemon e Ratliff, 1982; Norcia et al., 1999; Chen et al., 2005; Hou et al., 2007), além de trazer uma nova contribuição à literatura revelando que este padrão ocorre em níveis mais baixos de contraste. Os limiares estipulados neste paradigma foram abaixo de 1 arcmin em todas as respostas no 1F, sendo que em 80% de contraste o limiar foi de 0,27 arcmin ($\cong 17$ arcsec). Os limiares para 2F também permaneceram em valores referentes a faixa de hiperacuidade, exceto a 8% em que o limiar para 2F ficou em 1.10 arcmin ($\cong 66$ arcsec).

Outro fato a mencionar é que houve aumento nos limiares à medida que o contraste diminuiu, tanto no 1F quanto no 2F. Nota-se que em ambos sujeitos os limiares para

Figura 4.2: Amplitude e Fase do sVEP em função dos deslocamentos no estímulo controle de movimento relativo (painel esquerdo) e no estímulo Vernier Onset-Offset (painel direito). Estas são as respostas para 1 observador em diferentes níveis de contraste, no caso 8%, 32% e 80%. Em cada nível de contraste é mostrada a amplitude no primeiro harmônico (1F) gravado em 6Hz e o no segundo harmônico (2F) gravado à 12Hz. Somente o estímulo Vernier onset-offset produziu resposta confiável no 1F, em todos os níveis de constrate testados

o 2F apresentaram valores um pouco mais elevados se comparados ao 1F, mas mesmo assim os valores dos limiares foram abaixo de 1 'arcmin.

A figura 4.3 mostra a média aritmética dos limiares eletrofisiológicos nos 14 observadores testados, em função da variação do contraste (4% a 80%). A linha azul corresponde ao 1F das respostas obtidas pelo estímulo Vernier Onset-Offset, ou seja, as respostas sVEP Vernier (1F). Estas são respostas assimétricas relacionadas ao estímulo. A linha verde corresponde ao 2F das respostas obtidas através do estímulo Vernier Onset-Offset, ou seja, as respostas sVEP Vernier (2F). O 2F são as respostas simétricas para o estímulo Vernier que estão associadas ao movimento. A linha magenta representa a média aritmética dos 14 sujeitos para as respostas ao estímulo controle de movimento, o sVEP Movimento (2F). Neste paradigma de controle de movimento há ausência de respostas no 1F, e portanto, só há respostas no 2F como foi evidenciado na figura 4.2.

Aqui nota-se a semelhança na dependência ao contraste nos limiares do sVEP Controle e no sVEP Vernier (2F), o que reforça os achados na literatura de que as respostas para o 1F do paradigma Vernier Onset-Offset são provenientes de mecanismos neurais diferentes (Skoczenski e Norcia, 1999).

Os resultados também mostram que o limiar sVEP Vernier (1F) decaiu linearmente na medida em que o contraste aumentou, com uma inclinação de $\cong - 0,5$. Na média os limiares sVEP Vernier (1F) a partir de 16% foram menores que 1 arcmin, o que os classificam como limiares de hiperacuidade. No maior contraste testado, a média dos limiares dos sujeitos foi de 0,37 arcmin ou 22 arcsec.

A média dos limiares sVEP Vernier (2F) teve uma dependência diferente ao contraste quando comparados com o sVEP Verier (1F). Os limiares sVEP Vernier (2F) foram menores que os limiares do sVEP Vernier (1F) para as condições de contrastes abaixo de 16%, e foram similares na dependência em contrastes maiores que 16%.

A média dos limiares e o desvio padrão no 2F para estímulo controle foram menores do que o 2F do paradigma Vernier em 80% de contraste. Isto ocorreu por que dos

14 observadores, apenas 6 deles foram testados nesta condição, o que acarretou maior variabilidade entre os sujeitos.

Figura 4.3: A figura mostra os limiares estipulados dos sVEP Vernier no 1F (linha azul) e no 2F (linha verde) em função do contraste em um eixo log-log. O limiar sVEP Vernier (1F) declina linearmente em função do contraste ($\cong -0,5$). Os limiares sVEP do estímulo controle em 2F, representados pela linha magenta, tem uma dependência ao contraste muito semelhante ao sVEP Vernier (2F)

4.1.2 a amplitude do sVEP Vernier 1F

A amplitude mostrada na figura 4.4 refere-se a amplitude máxima das respostas geradas e que coincidem com os instantes finais da varredura, momento em que a maior magnitude de deslocamentos nas grades de foram apresentadas (no paradigma Vernier Onset-Offset, as maiores quebras de colinearidade). Foi calculada a média das 3 janelas de análises durante a varredura que apresentaram a maior amplitude para obter-se o pico máximo da Amplitude (Pmax Amp) .

Nota-se que a Pmax Amp do sVEP Vernier (1F) (linha azul) foi $\cong 3$ vezes maior se comparada ao sVEP Vernier 2F e Controle (2F). O pico máximo da amplitude no sVEP Vernier (1F) mostrou um alto ganho de contraste no córtex visual primário, entre 4% a 16%, quando comparado ao discreto ganho apresentado na amplitude do sVEP Vernier (2F) e do sVEP Movimento (2F). Foi nesta mesma faixa de contraste que houve uma diferença significativa nos limiares sVEP Vernier 1F e 2F. (fig. 4.3).

Figura 4.4: A figura mostra o pico máximo da amplitude sVEP Vernier 1F (linha azul) e sVEP Vernier 2F (linha verde) em função do contraste. O sVEP Vernier 1F apresentou amplitude maior do que no 2F. O sVEP do estímulo controle 2F (linha magenta) e o sVEP Vernier (2F) mostram similar dependência ao contraste. Todos os sVEP apresentaram uma saturação da respostas próximo a 16% de contraste.

A partir de 16% de contraste a média do Pmax Amp do sVEP em todos os componentes saturaram e se mantiveram estáveis até 80%. Esta faixa em que houve a saturação

corresponde a mesma faixa em que os limiares apresentaram valores semelhantes como mostrado na fig. 4.3. No sVEP Vernier (1F) a saturação ocorreu em $\cong 4,5 \mu V$ e no sVEP Vernier (2F) e Controle (2F) $\cong 1.5 \mu$.

A maior Pmax Amp do sinal em 1F e a diferente dependência ao contraste reforça a hipótese de que esses componentes devem ser causados por mecanismos neurais diferentes.

4.2 sobre os resultados do experimento de lacuna

4.2.1 o limiar sVEP Vernier (1F)

A análise quantitativa dos 9 sujeitos testados neste experimento revelou que a introdução de lacunas ¹ no estímulo Vernier Onset-Offset resultou na elevação gradativa dos limiares sVEP Vernier (1F), o que corrobora os achados em estudos anteriores. Porém, o mesmo padrão ocorreu em níveis mais baixos de contrastes, o que não havia sido explorado até o presente momento. Não podemos descartar, entretanto, que elevação destes limiares tiveram a influência da variação dos níveis de contraste, como mostrado na sessão anterior, em todas as lacunas testadas.

A figura 4.5 mostra os limiares sVEP Vernier (1F) dos 9 sujeitos testados em função do contraste para 3 dimensões de lacunas. Na condição linha de base (sem nenhuma lacuna - linha vermelha nos gráficos) todos os 9 sujeitos testados tiveram seus limiares sVEP Vernier (1F) estimados em 64%, 32% e 16% de contraste. Em 4% de contraste, 8 dos 9 sujeitos testados tiveram seus limiares sVEP Vernier (1F) estimados na condição sem lacunas.

Na condição em que foi utilizado 2 arcmin de lacuna (linha verde) todos os 9 sujeitos tiveram seus limiares sVEP Vernier (1F) estimados, em todos os níveis de contraste. Na condição com 5 arcmin de lacuna (linha preta) dos 9 sujeitos testado 6 tiveram seus limiares estimados em 64%; dos 9 sujeitos testados 7 tiveram seus limiares estimados em

¹Em algumas figuras foi utilizada a palavra original em inglês *Gap* em vez de lacunas para melhor visualização das legendas.

32% e 16% de contraste, e finalizando, dos 9 sujeitos testados 5 tiveram seus limiares estimados em 4% de contraste.

A introdução da lacuna de 5 arcmin aboliu quase que totalmente as respostas do sVEP Vernier 1F em todos os níveis de contraste. Dos 9 sujeitos testados apenas 2 apresentaram limiares em todas as condições de contraste. O efeito das lacunas em abolir as respostas no 1F foi mais efetivo na maior lacuna apresentada (5 arcmin) e no menor contraste testado (4%).

Resultado dos limiares sVEP Vernier (1F) nos 9 sujeitos em função do contraste

Na figura 4.6 foi calculada a média dos limiares para o sVEP Vernier (1F) em diferentes contrastes em função das lacunas. A variação do contraste no experimento de lacunas trouxe um dado novo a literatura. Os limiares em 4% de contraste mostraram uma dependência às lacunas diferente dos outros níveis de contraste. Os limites máximo e mínimo dos limiares, bem como a média, mediana e desvio padrão se mostraram diferentes quando comparados com os outros níveis de contraste.

Figura 4.6: Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas (1F) dos 9 sujeitos .

O ajuste linear de todas as curvas dos limiares, na Figura 4.7, mostra claramente que a dependência às lacunas é diferente se comparado com os outros níveis de contraste. Note que entre 64% e 16% de contraste os limiares foram de hiperacuidade. Já em 4% de contraste os limiares foram maiores que 1 arcmin.

Porém o cenário é diferente quando analisamos os limiares destes mesmos sujeitos, mas

Figura 4.7: Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas (1F) dos 9 sujeitos .

agora no 2F, a 12 Hz. A análise quantitativa dos 9 sujeitos testados neste experimento revelou que a introdução gradual de lacunas no estímulo Vernier não influenciou de maneira significativa os limiares do sVEP Vernier (2F) entre 16% e 64% de contraste. Apenas em 4% de contraste houve uma considerável elevação dos limiares na maioria dos sujeitos para a lacuna de 5 arcmin.

A figura 4.8 mostra os limiares sVEP Vernier (2F) dos 9 sujeitos testados para 3 dimensões de lacunas em função do contraste.

Notem que, exceto o sujeito MB na condição 4% de contraste, todos os 9 sujeitos tiveram seus limiares sVEP Vernier (2F) estimados. Na maior parte dos sujeitos, não há um aumento dos valores dos limiares em função do aumento contraste, pelo menos até 4% quando há um aumento considerável dos limiares em todos os sujeitos. Esta dependências dos limiares em função do contraste foi bem diferente do encontrado nos limiares do sVEP Vernier (1F).

Resultado dos limiares sVEP Vernier (2F) nos 9 sujeitos em função do contraste

Importante mencionar que todos os sujeitos tiveram seus limiares sVEP Vernier (2F) estimados em todas as condições de lacunas. Portanto, é importante considerar que os limiares sVEP Vernier (1F) foi mais fortemente degradado pela introdução de lacunas quando comparado com os limiares sVEP Vernier (2F), exceto em 4% de contraste.

A Figura 4.9 mostra a média dos limiares sVEP Vernier (2F) para os 9 sujeitos testados. Os limiares permaneceram estáveis na faixa de contraste entre 16% e 64%. Dentro desta faixa de constraste pode se verificar que a inclinação dos limiares sVEP Vernier (2F) foi diferente da inclinação encontrada nos limiares sVEP Vernier (1F).

Somente em 4% de contraste é que houve aumento considerável dos limiares em função da introdução das lacunas. O limiar sVEP Vernier (2F) foi consideravelmente diferente (na média e no desvio padrão) das outras condições de contraste.

Figura 4.9: Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas (2F) dos 9 sujeitos .

4.2.2 a amplitude sVEP Vernier (1F)

Para comparação dos efeitos das lacunas na amplitude das respostas registradas em diferentes níveis de contrastes, foi também analisada a média do pico máximo da amplitude (Pmax Amp) gerada na varredura, sendo o tempo de cada janela de cálculo de 1 segundo.

A introdução das lacunas causou uma redução perceptível na amplitude do sVEP Vernier (1F), e assim a amplitude declinou substancialmente assim que as lacunas aumentaram de 0 a 5 arcmin. A supressão destas respostas gerou a impossibilidade de fazer a estimativa os limiares neste harmônico. Assim os mesmos sujeitos que tiveram abolidos seus limiares em 1F foram os mesmos que tiveram a amplitude de suas respostas suprimidas. Desta forma, enquanto os limiares foram sendo elevados e até mesmo extinguidos, a amplitude diminuiu até ser suprimida. A figura [4.10](#) mostra a amplitude das respostas no 1F para os 9 sujeitos testados.

Resultado da Amplitude sVEP Vernier (1F) nos 9 sujeitos em função do contraste

A figura 4.11 mostra claramente a diminuição da amplitude do sinal sVEP Vernier (1F) na medida que foram introduzidas pequenas lacunas no estímulo. Entre 16% de contraste e 64% de contraste a diminuição foi mais brusca. Em 4% de contraste na condição sem lacunas a amplitude do sinal foi bem menor se comparado aos níveis mais altos de contraste.

Na condição sem lacunas, assim que o contraste aumentou o desvio padrão na amplitude da respostas também foi maior. Essa maior variabilidade da amplitude entre os sujeitos esta correlacionado com limiares menores e menos variados.

Já em 4% o desvio padrão na amplitude do sVEP Vernier (1F) foi menor, mas a baixa amplitude e a grande variabilidade dos sinais entre os sujeitos em 4% esta correlacionado com limiares mais altos e mais variados na média. O que se pode perceber é que a variabilidade entre sujeitos dos sinais que chegam ao córtex em contrastes mais baixos é menor, o que estaria associado em parte aos limiares mais elevados.

Figura 4.11: Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas (1F) dos 9 sujeitos .

Na análise da amplitude do sVEP Vernier (2F) não houve diminuição significativa após a introdução das lacunas nos diferentes contrastes testados. O que se pode perceber na figura 4.12 em todos os sujeitos foi que o aumento do contraste gerou um sutil elevação dos valores da amplitude nas respostas do sVEP Vernier s2F. Vale ressaltar que no 2F, todos os sujeitos apresentaram uma amplitude significativa, o que não aconteceu nas respostas do 1F. Isto possibilitou que os limiares para este componente fossem estimados.

A figura 4.13 mostra a média dos 9 sujeitos para a amplitude do sVEP Vernier (2F). Percebe-se que a introdução das lacunas não gerou uma queda brusca da amplitude, como aconteceu no sVEP Vernier (1F). A amplitude do sVEP Vernier (2F) variou entre uma faixa de de 1 a 2,5 μV entre os contraste 16% a 64%. A amplitude do sinal na média ficou abaixo do sVEP Vernier (1F) que variou entre 2 a 5 μV . Avaliando o desvio padrão, a amplitude do sVEP Vernier (2F) nas condições de contraste entre 16% e 64% forma semelhantes. A amplitude do sVEP Vernier (2F) pra 4% de contraste, entretanto, foi significamente menor do que as outras condições de constraste testadas.

Resultado da Amplitude sVEP Vernier (2F) nos 9 sujeitos em função do contraste

Figura 4.13: Média e Desvio Padrão da amplitude das respostas (2F) dos 9 sujeitos .

Capítulo 5

Discussão

A principal influência do contraste nos limiares sVEP Vernier (1F) foi o aumento gradual que ocorreu em consequência da diminuição do contraste, o que já havia sido anteriormente relatado na literatura em diversos experimentos psicofísicos (Bradley e Freeman, 1985; Bradley e Skottun, 1987; Wilson, 1986). A figura 5.1 mostra a influência do contraste nos limiares psicofísicos Vernier em 4 sujeitos (parte de cima da figura) e na média (parte de baixo da figura). Neste trabalho Wehrhahn e Westheimer (1990) obtiveram limiares próximos a 4-5 arcsec para níveis de contrastes maiores que 22 %. A necessidade de contrastes altos para se gerar limiares na faixa de hiperacuidade também ocorreu nos limiares sVEP Vernier 1F no presente trabalho.

Limiares tão menores que o centro do diâmetro dos campos receptivos levaram alguns autores a considerar que estes valores devem ser determinados por alguma forma de agrupamento no processamento da informação, ou a interpolação entre elementos neurais vizinhos, uma hipótese que foi considerada em muitos estudos Bradley e Freeman (1985); Fahle e Poggio (1981); Wilson (1986) e envolveria mecanismos de ajuste de frequências espaciais ou alguma maquinaria neural especial para tarefas de hiperacuidade, possivelmente localizada no sistema visual primário.

O fato dos limiares de hiperacuidade Vernier melhorarem com o aumento do con-

Figura 5.1: A parter superior da imagem mostra a influência do contraste para 4 sujeitos e na parte de baixo a média dos quatros sujeitos (Wehrhahn e Westheimer, 1990). Assim que o contraste diminuiu houve um aumento gradual dos limiares.

traste do estímulo favorece a hipótese de que mecanismos de ajuste as frequências espaciais possam estar envolvidos. O modelo matemático desenvolvido por [Wilson \(1986\)](#) é importante dentro da literatura Vernier pois realizou uma série de predições para experimentos psicofísicos de hiperacuidade Vernier. Os dados mostraram que a dependência das respostas dos mecanismos visuais ajustados para tamanho e orientação explicaria a ampla faixa de hiperacuidade e outras tarefas de discriminação de padrões espaciais. Os insights provenientes deste modelo são importantes por que agrupam informações de unidades únicas com diferentes filtros de tamanho, orientação e posição de modo equivalente para representar as características do estímulo local por um ponto nos mecanismos multidimensionais para a resposta no espaço ([Wilson, 1986](#)).

[Levi et al. \(2000\)](#) realizou estudos de mascaramento em que mediram o influência da frequência espacial e orientação de grades na hiperacuidade Vernier com diferentes comprimentos de barras, o que sugeriu o envolvimento de filtros ajustados ao tamanho e a orientação para a acuidade Vernier.

Pois bem, o interesse em relacionar as propriedades psicofísicas de qualquer uma das funções visuais com os mecanismos neurais existentes na retina e no córtex tem sido uma busca constante, e foi iniciada no século passado pelos estudos de [Hubel e Wiesel \(1998\)](#) e [Kaplan e Shapley \(1986\)](#) entre outros pesquisadores. Neurocientistas visuais intensificaram seus interesses no estudo das 2 vias retinocorticais, M e P, que processariam separada e paralelamente diferentes tipos de sinais sobre características do ambiente externo ([Shapley, 1990](#)). Uma das propriedades que distinguem estes neurônios M e P é o ganho de contraste, que é definido como a mudança na resposta do neurônio por unidade de mudança de contraste.

[Kaplan e Shapley \(1986\)](#) neste estudo fizeram registros eletrofisiológicos na CG e no NGL de primatas. As respostas mostraram que as células da via M apresentavam um alto ganho de contraste (e portanto, uma alta sensibilidade ao contraste) se comparadas às células da via P, e constataram que estas diferenças se deviam as diferentes sensibilidades

das CG da retina. Um achado interessante neste estudo é que as CG que se projetam para a camada M do NGL apresentaram valores de meia-saturação das respostas a 13% de contraste, valor de contraste similar as amplitude das respostas para sVEP Vernier (1F) que se estabilizaram no presente estudo.

Figura 5.2: Respostas (impulsos/segundo) do NGL de macacos em função do contraste. As respostas foram obtidas através de grades varridas à 4 Hz no centro do campo receptivo de neurônios magnocelular e parvocelular. Percebe-se a diferença no ganho do contraste [Shapley \(1990\)](#).

Pautado nos resultados apresentados na figura 4.4 foi realizada a análise da inclinação da amplitude do SVEP. Como descrito anteriormente, a amplitude no gráfico corresponde ao pico máximo da amplitude gerada na varredura, no momento em que grandes deslocamentos ou quebras de colinearidade aconteciam no estímulo (no final da varredura). Nesta análise, foi calculada a inclinação na região próxima ao limiar estipulado, nos instantes iniciais da varredura. É durante este momento que o sinal analisado emerge do ruído, situando-se na região próxima à estimativa do limiar, onde a extrapolação linear

toca zero microvolts (linha vermelha na figura 5.3).

Figura 5.3: O gráfico acima mostra as 4 coordenadas utilizadas para o cálculo da inclinação da amplitude do sVEP no experimento do contraste. Na ordenadas temos a amplitude do sinal analisado em microvolts e na abscissa os deslocamentos gerados pelo estímulo Vernier em arcmin. O resultado do cálculo gerou a informação da inclinação da amplitude neste ponto inicial da varredura, exemplificada na figura na reta vermelha

Para calcularmos a inclinação da amplitude nesta região, usamos a equação para uma reta $y=mx+b$. As 4 coordenadas são mostradas na figura 5.3. Para o cálculo foram utilizados os seguintes pontos: o ponto x_0 = o limiar estipulado (em log); y_0 = a amplitude no local momento em que na extrapolação linear atinge 0 (uV) na amplitude; x_1 = uma janela de tempo de análise após a estimativa do limiar e y_1 = a amplitude nesta janela de tempo de análise.

Trata-se de uma análise simples na tentativa de aproximar o formato obtido na análise espectral das respostas para o sVEP Vernier com uma distinção existente em duas vias neurais que processam de forma separadas propriedades físicas do ambiente. Mais estudos são necessários para se fazer tal comparação, principalmente por que as unidades de medidas em ambas as pesquisas são diferentes. Mas tal os estudos de [Kaplan e Shapley](#)

(1986), a inclinação da amplitude em sVEP Vernier 1F difere no formato do sVEP Vernier 2F e Controle, o que gera mais um indício de avaliar estes componentes como provenientes de mecanismos neurais distintos.

Figura 5.4: Respostas (impulso/segundo) do neurônio magnocelular parvo celular são mostrados, em função do contraste. [Shapley \(1990\)](#).

[Lee et al. \(1993\)](#) sugeriram que as CGM enviariam um sinal da retina que participaria de uma forma específica de hiperacuidade, no caso, a detecção de mínimos deslocamentos de uma borda acromática. O interessante é que por haver um número maior de CGP na retina, parece inadequado que tal tarefa de hiperacuidade fosse desempenhada por estas células devido ao baixo sinal-ruído encontrado nos registros, principalmente em baixos contrastes. Pautados em uma série de estudos fisiológicos que corroboram os resultados que demonstram que uma única célula pode sinalizar a posição do estímulo dentro do seu

campo receptivo em uma fração do do diâmetro centro, Lee e colaboradores propuseram a partir de um estudo prévio ([Shapley e Victor, 1986](#)) uma estrutura teórica na qual o desempenho Vernier pudesse ser baseado.

A partir do trabalho de [Wehrhahn e Westheimer \(1990\)](#) em que os limiares psicofísicos medidos em função do contraste produziram uma relação que sugeriria que a via M em vez da via P seria responsável pela tarefa Vernier, Barry Lee procurou testar esta suposição em uma série de estudos e mediu as respostas das CGM e CGP em macacos (*Macaca fascicularis*) em função de diversas dimensões do estímulo tais como: o local, contraste, frequência temporal, frequência espacial de uma borda projetada em seus campos receptivos e uma análise neurométrica nos dados obtidos para determinar a habilidade de uma única célula em sinalizar as diferentes respostas. [Lee \(1995\)](#); [Rüttiger et al. \(2002\)](#); [Sun et al. \(2004\)](#).

Após análises dos resultados, comparando-os com os limiares psicofísicos em humanos e depois de simulações computacionais que consideraram a atividade de um mosaico de campos receptivos de células ganglionares, há fortes evidências que apoiam a ideia de que os padrões de descarga das células ganglionares na retina de primatas formam o substrato neurofisiológico no qual os mecanismos visuais corticais baseiam o processamento das informações da hiperacuidade ([Lee, 1995](#)) e que o desempenho Vernier em humanos deriva do processamento dos sinais advindos da via magnocelular ([Sun et al., 2004](#)).

Os limiares de hiperacuidade das células M diminuíram linearmente com o contraste (eixo log-log) com uma inclinação similar aos limiares psicofísicos em humanos. As células P por outro lado tiveram uma dependência ao contraste diferente e muito menos sensível em baixos contrastes. Os dados psicofísicos de [Sun et al. \(2003\)](#) que foram comparados com as células M e P, mostram uma inclinação similar à encontrada em nossas medidas eletrofisiológicas no córtex visual primário (-0,5).

[Rüttiger et al. \(2002\)](#) argumentam que a similaridade no formato das relações entre contraste do estímulo entre os limiares psicofísico Vernier e a curva de amplitude da

Figura 5.5: Limiares Vernier em função do contraste comparados com Sun et al. (2003). Pode-se perceber que a inclinação da amplitude média do 1F está paralela aos dados psicofísicos de Sun et al. (2003). A amplitude média do componente 2F mostra uma relação diferente o que possibilita a interpretação de que se trata de vias neurais distintas sendo analisadas no mesmo teste.

Figura 5.6: A figura 5.6 mostra o ajuste linear dos pontos mostrados na figura 5.5. Percebe-se a semelhança na inclinação dos dados psicofísicos com o sVEP Vernier 1F

resposta das CGM indica que esta classe de células forma o substrato fisiológico da tarefa. A similaridade dos limiares eletrofisiológicos em V1 com a tarefa psicofísica deste e de outros trabalhos levam a considerarmos a possibilidade de estarmos acessando as respostas dessa classe de células. Ambos os resultados apoiam a hipótese de que somente a via M pode ser responsável pela acuidade Vernier **em** e **abaixo** de 20 % de contraste; em contrastes maiores ambas as vias participariam com adequado sinal.

5.1 Vernier Onset-Offset versus Estímulo Controle

Os experimentos de lacunas surgiram na literatura para evidenciar uma dissociação existente entre o 1F e o 2F, e que sugerem que estes dois componentes são gerados por mecanismos diferentes, como o experimentos de excentricidade em que o estímulo foi apresentado em diferentes posições na retina. Devido ao estímulo Vernier conter dicas de movimento, contraste, luminância e também quebras de colinearidade, foi necessário

estabelecer quais componentes da resposta eram específicas para a posição relativa das características do estímulo (Hou et al., 2007; Norcia et al., 1999).

Para fazer isto, Hou et al. (2007) fizeram uma comparação das respostas do estímulo Vernier Onset-offset (3.2.1) com as respostas obtidas na condição controle (3.2.2), na qual havia a mesma faixa de deslocamentos do estímulo mas que nunca resultava em um estado de alinhamento. No estímulo controle, a apresentação era diferente da condição teste Vernier Onset-offset, pois a alternância ocorria entre quebras de grades simétricas para cima e para baixo ao invés de grades colineares e grades com quebras. Por que houve movimento e dicas de contraste em ambos estímulos, ambas respostas produziram 2F. Entretanto, somente na condição Vernier Onset-offset produziu-se uma resposta confiável no 1F, resultado que foi replicado no presente estudo. Estes resultados indicam então, que os componentes do 1F emergem de mecanismos que codificam aspectos espaciais do estímulo.

Estudos anteriores mostraram que o 1F harmônico das respostas do sVEP no paradigma Vernier estavam relacionadas com as características relativas ao posicionamento do estímulo, sendo que este componente é interpretado como um sinal de posição, por ele foi eliminado na condição controle. Já a resposta do segundo harmônico estão relacionados com mecanismos responsáveis pela detecção de movimento relativo.

Além do presente estudo replicar alguns dos prévios achados, há uma contribuição na literatura Vernier pois pela primeira vez utilizando este método foi avaliado a influência de outros níveis de contraste sobre as respostas de amplitude e os limiares nos 1F e no 2F, pois até então só se conhecia como se comportavam sobre em 80%. A tabela 5.7 mostra as especificações e parâmetros utilizados nos estudos anteriores que servirá como comparativo para o presente estudo. Notem que os parâmetros foram similares em ambos estudos.

A figura abaixo mostra a amplitude do VEP em função da separação dos elementos em movimento e estáticos no trabalho de Norcia et al. (1999), a qual iremos comparar

	Norcia et al., 1999	Hou et al., 2007	Dissertação
No. de sujeitos	7	8	9
Luminância (cd/m²)	80	110	161
Contraste (%)	80	80	4,16,32 e 64
Frequência Espacial (ciclos por grau)	2, 4 e 6	2	2
Frequência Temporal (Hertz)	3Hz	3,76Hz	6Hz
Distância (cm)	160	150	175
Formato do Estímulo	Onda Quadrada	Onda Quadrada	Onda Quadrada

Figura 5.7: A tabela compara com os dados [Hou et al. \(2007\)](#); [Norcia et al. \(1999\)](#) com o presente estudo. Estes trabalhos utilizado o mesmo sistema (PowerDiva), método Steady-State Sweep VEP e o estímulo Vernier

com nosso resultados. As linhas coloridas são os pontos referentes aos 3 sujeitos testados e a linha preta é a média dos 3 sujeitos deste estudo. As lacunas usadas foram 0, 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5 e 9 arcmin. Neste estudo, a amplitude do VEP no 1F e no 2F foram normalizadas para os valores obtidos na condição sem lacuna. Em cada observador, o 1F tem sua maior amplitude na condição sem a lacuna, e declina sistematicamente assim que as lacunas aumentam. O mesmo procedimento acima foi aplicado na análise da amplitude no 2F, como mostrado na Figura 5.8(b). No 2F a amplitude da resposta nos 3 observadores não declina sistematicamente.

É importante mencionar que no estudo de [Norcia et al. \(1999\)](#) a amplitude do sinal foi calculada através de um Transformada Discreta de Fourier em uma janela de análise de 10 segundos, diferente da janela de 1 segundo utilizada no presente estudo. A alternância entre a grade colinear e a grade deslocada no estudo de [Norcia et al. \(1999\)](#) ocorreu em valor próximo ao limiar do observador (40 arsec) durante 10 segundos. No presente estudo, entretanto, foi usada uma varredura em que o deslocamento iniciou abaixo do limiar do observador até valores em que grandes quebras aconteciam no estímulo. Para análise foi utilizado os valores máximos da amplitudes que foram geradas durante as janelas de tempo referente à grandes deslocamentos no estímulos Vernier (últimos segundos da varredura, com valores de deslocamentos entre 5 a 7.5 arcmin dependendo do nível de

Figura 5.8: A amplitude em 1F e 2F do VEP em função das lacunas que separam os elementos estáticos e em movimento do estímulo Vernier Onset-Offset. Os harmônicos 1F e 2F mostram comportamentos distintos em função das separações, o que serve com mais um indício de que são processados por mecanismos diferentes. Na 5.8(a) a amplitude decai sistematicamente em função das separações enquanto que na 5.8(b) não há essa dependência em função das separações não ocorrer.

contraste testado).

Como o tratamento dos dados da amplitude no estudo do Norcia et al. (1999) foram normalizados, os valores do presente estudo foram multiplicados pelo fator de 5 no 1F e fator de 2 no 2F. O propósito foi que as curvas ficassem próximas para facilitar a visualização e a comparação entre o formato de ambas as curvas. O mesmo procedimento de análise foi aplicado no estudo de Hou et al. (2007), no 1F e no 2F, mas neste caso os dados extraídos do gráfico eram a média (sem normalização) dos 8 sujeitos testados. Assim os pontos no gráfico referentes aos dados de Hou et al. (2007) são os dados brutos, sem nenhum fator multiplicador. As lacunas utilizadas no estudo Hou et al. (2007) foram 1, 2.5, 3.5, 5 10 e 20 arcmin, mas somente os lacunas de 1, 2.5 e 3.5 arcmin foram analisadas, pois foram as únicas que geraram amplitude significativa para que os limiares eletrofisiológicos fossem comparados com os limiares psicofísicos.

A figura 5.9 mostra a amplitude do 1F das pesquisas de Hou et al. (2007) e Norcia et al. (1999) juntamente com a média da amplitude no 1F dos 9 observadores do presente estudos em diferentes níveis de contraste. Quando se compara os resultados dos estudos

anteriores com as respostas do presente trabalho, percebe-se há semelhança no formato das curvas nas condições em que os contrastes mais altos foram testados, principalmente 64% e 32%. Percebe-se que a mínima introdução da lacuna gerou a diminuição considerável da amplitude da resposta. Apesar de terem sido realizadas metodologias diferentes, as amplitudes geradas em ambos trabalhos apresentaram uma dependência semelhante nestes contrastes testados.

Porém o cenário é diferente quando se observa a amplitude para condições de contraste menores, como 16%, mas principalmente 4% de contraste. A dependência da amplitude à lacuna apresenta um formato diferente, e a amplitude não decai tão drasticamente assim que os espaços são inseridos. O impacto da lacuna na amplitude gera um decaimento mais gradual na amplitude.

Os resultados de [Hou et al. \(2007\)](#) aparentemente não revelam esse decaimento na amplitude das respostas. O formato mais estável da curva é melhor explicado por que neste trabalho não foi apresentada a amplitude da resposta para a condição sem lacuna. É esperado que nesta condição a amplitude seja maior do que com a lacuna inserida, o que faria com que o formato ficasse semelhante aos formatos dos trabalhos de [Norcia et al. \(1999\)](#) e do presente estudo para as condições de alto contraste.

A mesma comparação foi realizada, mas agora analisando o 2F. Percebe-se que o formato das respostas no trabalho de [Norcia et al. \(1999\)](#) foram muito similares aos do presente trabalho principalmente nas condições com os contrastes mais altos. [Hou et al. \(2007\)](#) apresentou limiares bem reduzidos comparados com o do presente estudo, e a falta da amplitude na condição sem lacuna não nos possibilita avaliar a dependência do 2F para a introdução das lacunas, já que esta resposta foi muito similar ao do 1F (mas com uma amplitude menor). Supõe-se que a dependência seria similar, pautado nos estudos de [Norcia et al. \(1999\)](#) e do presente estudo. Novamente, a condição de contraste a 4% apresentou uma amplitude menor comparada com os outros níveis de contraste.

Abaixo os limiares psicofísicos de Hou e Norcia com os dados do presente estudo

Figura 5.9: Amplitude do 2F. Figura 5 de Norcia et al., 1999.

Figura 5.10: Amplitude do 2F. Figura 5 de Norcia et al., 1999.

Figura 5.11: Amplitude do 2F. Figura 5 de Norcia et al., 1999.

Comparamos também os dados

Os dados psicofísicos nos estudos de Norcia e Hou foram comparados com os dados eletrofisiológicos. Devido a similaridade de nossos dados com os dados eletrofisiológicos de ambos autores, presume-se que os limiares eletrofisiológicos do presente estudos sejam também validados em um futuro experimento psicofísico. Essa diferente forma de se comportar das respostas a 4% nos diz novo sobre a propriedade espaçotemporais no cortex.

Figura 5.12: Há uma boa relação entre a amplitude das respostas nos dois experimentos para a condição Sem Lacuna e o experimento de contraste. No 2F em ambos os experimentos a dependência ao contraste foi semelhante. (a) Figura mostra a amplitude do sVEP Vernier 1F para o experimento de contraste (linha azul) e para as 3 condições de lacunas testadas (sem lacuna, lacuna de 2 e 5 arcmin (b) A figura mostra a amplitude do sVEP (2F) para o Experimento de Contraste (linha azul traceja) e para as 3 condições de lacunas testadas.

Figura 5.13: Figura mostra o limiar do sVEP Vernier 1F para o experimento de contraste (linha azul) e para as 3 condições de lacunas testadas (sem lacuna, lacuna de 2 e 5 arcmin (a) A figura mostra a amplitude do sVEP (2F) para o Experimento de Contraste (linha azul traceja) e para as 3 condições de lacunas testadas. (b) Há uma boa relação entre a amplitude das respostas nos dois experimentos para a condição Sem Lacuna e o experimento de contraste. No 2F em ambos os experimentos a dependência ao contraste foi semelhante.

5.2 sobre a via magno e a síndrome do X-frágil

O aprofundamento na leitura dos artigos científicos com a temática do presente estudo levou a um achado interessante do ponto de vista científico. A síndrome do X-Frágil (FXS, Fragile X Syndrome) está diretamente ligada a um defeito no cromossomo X, e é a causa mais freqüente de comprometimento mental com caráter hereditário, afetando o desenvolvimento intelectual e o comportamento de 1 em cada 4,000 homens ([Turner et al., 1999](#)). Evidências neurobiológicas e comportamentais apoiam a hipótese de que os déficits visuomotores presentes nestes pacientes são atribuídos a prejuízos da via visual magnocelular ([Kogan et al., 2004](#)). Por uma série de fatores o gene (FMR1, presente na maioria dos mamíferos) é anulado resultando na falta da proteína FMRP (Fragile X Mental Retardation Proteína) .

Marcações imunohistoquímicas do NGL de homens adultos normais revelaram alta expressão basal da proteína FMRP seletivamente presente dentro do camada M (Figura 5.14C), sugerindo um aumento da suscetibilidade destes neurônios para a falta do FMRP como ocorre na FXS. A marcação Nissl no NGL dos pacientes com a FXS revelou uma estrutura atípica composta de uma população homogênea de neurônios de tamanho pequeno ao invés da esperada combinação de uma população com neurônios grandes (M) e pequenos (P) organizada em suas respectivas lâminas (Figura 5.14F-G). Estes achados fornecem o substrato anatômico e morfológico para a ideia de que a patologia da via M existe na FXS ([Kogan et al., 2004](#)).

Consistente com a literatura de que as vias M e P são sensíveis a diferentes tipos de estímulos, [Kogan et al. \(2004\)](#) submeteram os pacientes com FXS a experimentos psicofísicos usualmente reconhecidos para avaliar a via M e P. Foram usados teste de sensibilidade ao contraste espaço-temporal, sensibilidade ao contraste cromático, e teste para movimento e coerência de forma. Os pacientes com FXS se comparados com os controles apresentaram redução significativa na sensibilidade para estímulos que prefe-

Figura 5.14: Imunorreatividade a FRMP e marcação Nissl no NGL do controles normais e pacientes com FXS. (A) Imagem com sujeitos normais controle mostra a estrutura característica de 6 camadas. (B) Imagem com alta magnificação de marcação Nissl de neurônios P e M em sujeitos normais mostrando igual intensidade de marcação de ambas subtipo de células. (C) Imagem do NGL de controles normais mostrando a diferenciação no padrão FMRP através das camadas M e P (D) Marcação FMRP para neurônios M e P em controle normal do NGL mostrando maior imunorreatividade no neurônios M (E) Fotografia do hemisfério esquerdo de paciente com FXS mostrando o local do NGL usado para o processo de imuno-histoquímica e histologia (F) Imagem do NGL de paciente com FXS moldando a estrutura a laminar anormal (G) Alta magnificação da imagem de células do NGL marcados por Nissl de paciente com FXS (Kogan et al., 2004).

rencialmente envolve via M, sem qualquer efeito no funcionamento da via P.

[Kéri e Benedek \(2009\)](#) realizaram experimentos com portadores da pré-mutação do síndrome do X frágil (FXPCs fragile X premutation carriers). Dependendo do tamanho da expansão do trinucleotídeo CGG a mutação pode ser categorizada como completa (expansões com mais do que 200 repetições) à qual está associada com a FXS completa. Na pre-mutação a expansão é entre 55 e 200 repetições CGG que resulta em um subtipo de fenótipo cognitivo. A hipótese era que os FCPCs mostrassem déficits nos testes para via M, similares aos resultados previamente descritos com os pacientes com FXS. Para testar esta hipótese foram utilizados os mesmos testes do estudo de [Kogan et al. \(2004\)](#) em que foi medida entre outros testes a sensibilidade ao contraste de luminância em frequências espaciais altas. [Kéri e Benedek \(2009\)](#) adicionaram um novo teste, a Acuidade Vernier.

Os limiares Vernier diferiram significativamente entre os grupos de portadores e controles. Houve elevação nos limiares para o teste para via M em portadores comparados com os não-portadores e não houve diferença significativa na estatística entre grupos para o teste da via P.

Capítulo 6

Considerações Finais

A busca em desenvolver um teste visual seletivo a uma via visual e que seja específico a um grupo específico de patologias é um grande desafio atual entre os neurocientistas visuais. [Skottun e Skoyles \(2010\)](#) argumenta que fatores fora do sistema magnocelular podem causar déficits na acuidade VRN. Embora seja verdade que a distinção entre as propriedades de respostas destas vias visuais não é tão fácil de se compreender como inicialmente se pensava, há evidências morfológicas e funcionais (tais como as mostradas nesta dissertação) de que mecanismos de processamento em paralelo podem ser distinguidos no sistema visual ([Kéri e Benedek, 2010](#)). A utilização de novas tecnologias (e a combinação delas), a exploração em paralelo de múltiplas dimensões do estímulo (ambas na fisiologia e na psicofísica) podem abrir novas frentes de investigação neste área inerente de complexidade por que dificuldades filosóficas e lógicas envolvem esforços em reunir tantas disciplinas científicas diferentes em uma mesma explicação factível ([Teller, 1984](#)).

A conclusão a ser feita deve se pautar no fato de que o estímulo apresentado tem a contribuição muitas células distintas. Mesmo se sabendo da estrutura anatômica e das propriedades espaçotemporais das respostas das células na retina e no NGL, muito pouco se sabe o quanto estas respostas contribuem para o registro eletrofisiológico na

córtex visual primário. Pautado no mosaico, em teorias de filtros e disparos neurais o que podemos concluir, pautado em nossos dados é que a condição em 4% de contraste teria uma contribuição maior da via magnocelular, tanto pelo que se conhece dos dados encontrados em pesquisas com primatas não humanos, simulação por computador e a as respostas encontradas na presente pesquisa.

Um sumário das conclusões do estudo.

[1] Os limiares de acuidade vernier oferecem melhor aproximação com a acuidade de reconhecimento (Snellen) ([Levi e Klein, 1982b](#)).

[2] A dependência ao contraste dos limiares corticais Vernier usando o método sVEP apoiam a hipótese de que neste nível intermediário de processamento, entre as respostas de células únicas na retina e a detecção psicofísica, o processamento da informação seriam provenientes da extração de informações provenientes da via Magnocelular, por mecanismos de filtragem dos sinais locais.

Referências Bibliográficas

- Almoqbel, F., Leat, S. J., e Irving, E. (2008). The technique, validity and clinical use of the sweep VEP. *Ophthal. Physiol. Opt.*, 28:393–403.
- Birch, E. E. e Swanson, W. H. (2000). Hyperacuity deficits in anisometropic and strabismic amblyopes with known ages of onset. *Vision research*, 40(9):1035–40.
- Bradley, A. e Freeman, R. (1985). Is reduced vernier acuity in amblyopia due to position, contrast or fixation deficits? *Vision Research*, 25:55 – 66.
- Bradley, A. e Skottun, B. C. (1987). Effects of contrast and spatial on vernier acuity frequency. *Vision Res.*, 27(10):1817–1824.
- Brahe, T. (1602). *Tychonis Brahe Astronomiae instauratae mechanica*. Dibner Library of the History of Science and Technology, Noribergae, smithsonia edition.
- Callaway, E. M. (1998). Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annual review of neuroscience*, 21:47–74.
- Cass, J. e Alais, D. (2006). The mechanisms of collinear integration. *America*, pgs. 915–922.
- Chapman, C., Hoag, R., e Giaschi, D. (2004). The effect of disrupting the human magnocellular pathway on global motion perception. *Vision Research*, 44:2551–2557.
- Chen, S. I., Norcia, A. M., Pettet, M. W., e Chandna, A. (2005). Measurement of Position Acuity in Strabismus and Amblyopia: Specificity of the Vernier VEP Paradigm. *Investigative Ophthalmology*, 46(12).
- Curcio, C. A. e Allen, K. A. (1990). Topography of Ganglion Cell in Human Retina. *The Journal of Comparative Neurology*, 300:5–25.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E., e Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *The Journal of Comparative Neurology*, 292:497–523.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Packer, O., Hendrickson, A. E., e Kalina, R. E. (1987). Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. *Science (New York, N.Y.)*, 236(4801):579–82.

- Dacey, D. M. (2000). Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annual review of neuroscience*, 23:743–75.
- De Monasteno, F. M. (1978). Properties of concentrically organized X and Y ganglion cells of macaque retina. *Journal of Neurophysiology*, 41:1394–1417.
- DeMonasterio, F. e Gouras, P. (1975). Functional properties of gaglion cells of the rhesus monkey retina. *J. Physiol.*, 251:167–195.
- Derrington, a. M., Krauskopf, J., e Lennie, P. (1984). Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *The Journal of physiology*, 357:241–65.
- DeValois, R. e DeValois, K. (1993). A multi-stage color model. *Vision Res.*, 33:1053–1065.
- DeYoe, A. e Van Essen, D. C. (1985). Segregation of efferent connections and receptive field properties in visual area V2 of the macaque. *Nature*, 317:8–61.
- Fahle, M. . e Poggio, T. (1981). Visual Hyperacuity : Spatiotemporal Interpolation in Human Vision. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, B214:451–477.
- Felleman, D. J. e Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 1(1):1–47.
- Field, G. D. e Chichilnisky, E. J. (2007). Information processing in the primate retina: circuitry and coding. *Annual review of neuroscience*, 30:1–30.
- Gegenfurtner, K. R. e Kiper, D. C. (2003). Color Vision. *Annu. Rev. Neurosci*, 26:181–206.
- Gegenfurtner, K. R. e Sharpe, L. T. (2001). *Color vision: from genes to perception*. Cambridge University Press.
- Good, W. V. e Hou, C. (2004). Normal Vernier Acuity in Infants With Delayed Visual Maturation. *American Journal of Ophthalmology*, 138:140–142.
- Groll, S. L. e Hirsch, J. (1987). Two-dot vernier discrimination within 2.0 degrees of the foveal center. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science*, 4(8):1535–42.
- Hess, R. F., Hayes, A., e Field, D. J. (2003). Contour integration and cortical processing. *Journal of Physiology*, 97:105–119.
- Hirsch, J. e Miller, W. H. (1987). Does cone positional disorder limit resolution? *Journal of Optical Society of America*, 4(8):1481–1492.
- Hou, C., Good, W. V., e Norcia, A. M. (2007). Validation Study of VEP Vernier Acuity in Normal-Vision and Amblyopic Adults. *Investigative Ophthalmology*, 48(9):4070–4078.
- Hubel, D. H. e Wiesel, T. N. (1998). Early Exploration of the Visual Cortex Review. *Cell*, 20:401–412.

- Iscev (1951). Iscev VEP Standard.
- Joselevitch, C. (2008). Human retinal circuitry and physiology. *Psychology and Neuroscience*, 1(2):141–165.
- Joselevitch, C. e Kamermans, M. (2007). Interaction Between Rod and Cone Inputs in Mixed-Input Bipolar Cells in Goldfish Retina. *Journal of Neuroscience Research*, 1591:1579–1591.
- Joselevitch, C. e Kamermans, M. (2009). Retinal parallel pathways: seeing with our inner fish. *Vision research*, 49(9):943–59.
- Kandel, E. R., Schwartz, J., e Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill Medical.
- Kaplan, E. e Shapley, R. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:2755–57.
- Kéri, S. e Benedek, G. (2009). Visual pathway deficit in female fragile X premutation carriers: A potential endophenotype. *Brain Cognition*, 69:291–295.
- Kéri, S. e Benedek, G. (2010). Vernier acuity and the magnocellular system revisited: Response to Skottun and Skoyles. *Brain and Cognition*, 72(2):167–168.
- Kéri, S., Kelemen, O., Benedek, G., e Janka, Z. (2004). Vernier threshold in patients with schizophrenia and in their unaffected siblings. *Neuropsychology*, 18(3):537–42.
- Klein, S. A. e Levi, D. M. (1985). Hyperacuity thresholds of 1 sec : theoretical predictions and empirical validation. *J. Opt. Soc. Am. A*, 2(7):1170–1190.
- Kogan, C. S., Boutet, I., Cornish, K., Zangenehpour, S., Mullen, K. T., e Holden, J. J. (2004). Differential impact of the FMR1 gene on visual processing in fragile X syndrome. *Brain Cognition*, 127:591–601.
- Kolb, H. (2003). How the retina works. *American Scientist Classics*, 91(1):28.
- Kovács, I., Polat, U., Pennefather, P. M., Chandna, A., e Norcia, A. M. (2000). A new test of contour integration deficits in patients with a history of disrupted binocular experience during visual development. *Vision Research*, 40:1775 – 1783.
- Kozma, P. e Kiorpes, L. (2003). Contour integration in amblyopic monkeys. *Visual Neuroscience*, 20:577–588.
- Kriss, A. e Thompson, D. (2006). Pediatric Visual Electrophysiology. Em Wright, K. W., Spiegel, P. H., e Thompson, L. S., editores, *Handbook of Pediatric Retinal Disease*, capítulo Chapter 1, pgs. 1–74.
- Lee, B. B. (1993). Macaque ganglion cells and spatial vision. volume 95 de *Progress in Brain Research*, capítulo Chapter 4, pgs. 33–43. Elsevier.

- Lee, B. B. (1995). The Spatial Precision of Macaque Ganglion Cell Responses in Relation to Vernier Acuity of Human Observers. *Vision Res.*, 35(19):2743–2758.
- Lee, B. B. (2004). Paths to colour in the retina. *Clinical and Experimental Optometry*, pgs. 239–248.
- Lee, B. B. (2008). Neural models and physiological reality. *Visual Neuroscience*, 25:231–240.
- Lee, B. B., Wehrhahn, C., Westheimer, G., e Kremers, J. (1993). Macaque ganglion cell responses to stimuli that elicit hyperacuity in man: detection of small displacements. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(3):1001–9.
- Levi, D., Manny, R., Klein, S., e Steinman, S. (1983). Electrophysiological correlates of hyperacuity in the human visual cortex. *Nature*, 306:468–470.
- Levi, D. M. e Klein, S. (1982a). Differences in vernier discrimination for gratings between strabismic and anisometropic amblyopes. (2):398–407.
- Levi, D. M. e Klein, S. (1982b). Hyperacuity and amblyopia. *Nature*, 298(5871):268–270.
- Levi, D. M. e Klein, S. (1985). Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Research*, 25:979–991.
- Levi, D. M., Klein, S. A., e Carney, T. (2000). Unmasking the mechanisms for Vernier acuity: evidence for a template model for Vernier acuity. *Vision Research*, 40:951 – 972.
- Levi, D. M., Yu, C., Kuai, S.-g., e Rislove, E. (2007). Global contour processing in amblyopia. *Vision Research*, 47:512–524.
- Li, R. W.-h., Edwards, M. H., e Brown, B. (2001). Variation in Vernier Evoked Cortical Potential with Age. *Investigative Ophthalmology Vis Sci*, 42:1119–1124.
- Little, J.-a., Woodhouse, J. M., Lauritzen, J. S., e Saunders, K. J. (2009). Vernier Acuity in Down Syndrome. *Investigative Ophthalmology*, 50(2):1–6.
- Livingstone, M. e Hubel, D. (1988). Depth : Anatomy , Physiology , and Perception. *Science*, 240(4853):740–749.
- Livingstone, M. e Hubel, D. H. (1987a). Psychophysical Evidence for Separate Channels for the Perception of Form, Color, Movement , and Depth. *The Journal of Neuroscience*, 7(11):3416–3468.
- Livingstone, M. S. e Hubel, D. H. (1987b). Connections between layer 4B of area 17 and the thick cytochrome oxidase stripes of area 18 in the squirrel monkey. *J. Neurosci*, 7(November):3371– 77.

- Marcos, S. e Navarro, R. (1997). Determination of the foveal cone spacing by ocular speckle interferometry: limiting factors and acuity predictions. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*, 14(4):731–40.
- McKee, S., Welch, L., Taylor, D., e Bowne, S. (1990a). Finding the common bond: Stereoacuity and the other hyperacuities. *Vision Research*, (30):879–891.
- McKee, S. P., Levi, D. M., e Movshon, J. A. (2003). The pattern of visual deficits in amblyopia. *Methods*, pgs. 380–405.
- McKee, S. P., Welch, L., Taylor, D. G., e Bowne, S. F. (1990b). Finding the common bond: Stereoacuity and the other hyperacuities. *Vision Research*, 30:879–891.
- McKendrick, A. M., Badcock, D. R., e Morgan, W. H. (2005). The Detection of both Global Motion and Global Form Is Disrupted in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology*, 46(10).
- McKendrick, A. M., Johnson, C. A., Anderson, A. J., e Fortune, B. (2002). Elevated Vernier Acuity Thresholds in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 43(5):1393–1399.
- Mirabella, G., Kjaer, P. K., Norcia, A. M., Good, W. V., e Madan, A. (2006). Visual development in very low birth weight infants. *Pediatric research*, 60(4):435–9.
- Norcia, A., Hamer, R., Jampolsky, A., e Orel-Bixler, D. (1995). Plasticity of Human Motion Processing Mechanisms Following Surgery for Infantile Esotropia. *Vision Res.*, 35(23):3279–3296.
- Norcia, A. e Tyler, C. (1985). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res*, 25:1399–408.
- Norcia, A. M., Clarke, M., e Tyler, C. W. (1985). Digital filtering and robust regression techniques for estimating sensory thresholds from the evoked potential. *IEEE Eng Med Biol.*, (4):26–32.
- Norcia, A. M., Garcia, H., Humphry, R., Holmes, A., Hamer, R. D., e Orel-Dixler, D. (1991). Anomalous motion VEPs in infants and in infantile esotropia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 32:436–439.
- Norcia, A. M., Tyler, C. W., Hamer, R. D., e Wesemann, W. (1989). Measurement of spatial contrast sensitivity with the swept contrast VEP. *Vision Research*, 29(5):627–637.
- Norcia, A. M., Wesemann, W., e Manny, R. E. (1999). Electrophysiological correlates of vernier and relative motion mechanisms in human visual cortex. *Visual Neuroscience*, 16:1123–1131.

- Nunes, P. (1573). *De Crepusculis Liber Vnus. Item Allacen Arabis vetustissimi, de causis Crepusculorum Liber vnus, à Gerardo Cremonensi iam olim Latinitate donatus per eundem Petrum Nonium denuò recognitus*. Secunda ed edition.
- Odom, J. V., Bach, M., Barber, C., Brigell, M., Marmor, M. F., Tormene, A. P., e Holder, G. E. (2004). Visual evoked potentials standard (2004). *Documenta Ophthalmologica*, 108:115–123.
- Oersterberg, G. (1935). Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol. (Suppl.)*, 6:11–97.
- Polat, U. R. I. e Bonneh, Y. (2000). Collinear interactions and contour integration. *Spatial Vision*, 13(4):393–401.
- Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. Elsevier Science Ltd.
- Regan, D. e Spekreijse, H. (1986). Visual evoked potentials in vision research: 1961-1985. *Vision Research*, 26:1461–1480.
- Reid, R. e Shapley, R. (1992). Spatial structure of cone inputs to receptive fields in primate lateral geniculate nucleus. *Nature*, 356:716–718.
- Riesenhuber, M. e Poggio, T. (2003). How visual cortex recognizes objects: The tale of the standard model. Em Werner, J. e Chalupa, L., editores, *The Visual Neurosciences*, pgs. 1640–1653.
- Rodieck, R. W. (1998). *The First Steps in Seeing*. Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts.
- Roe, A. W. e Ts' O, D. Y. (1999). Specificity of Color Connectivity Between Primate V1 and V2. *Journal of Neurophysiology*, 82(82):2719–2730.
- Rüttiger, L., Lee, B. B., e Sun, H. s. (2002). Transient cells can be neurometrically sustained: The positional accuracy of retinal signals to moving targets. *Journal of Vision*, 2:232–242.
- Schiller, P. H., Sandell, J. H., e Maunsell, J. H. R. (1986). Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature*, 322:824 – 825.
- Shapley, R. (1990). Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Ann. Rev. Psychol.*, 41:635–58.
- Shapley, R. e Perry, V. H. (1986). Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *Trends in Neurosciences*, 9:229–235.
- Shapley, R. e Victor, J. (1986). Hyperacuity in Cat Retinal Ganglion Cells. *Science*, 231:999–1002.

- Skoczenski, A. M. e Good, W. V. (2004). Vernier acuity is selectively affected in infants and children with cortical visual impairment. *Developmental medicine and child neurology*, 46(8):526–32.
- Skoczenski, A. M. e Norcia, A. M. (1999). Development of VEP Vernier Acuity and Grating Acuity in Human Infants. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40:2411–2417.
- Skottun, B. C. e Skoyles, J. R. (2010). On using Vernier acuity to assess magnocellular sensitivity. *Brain and cognition*, 72(2):165–6; discussion 167–8.
- Skrandies, W., Jedynaka, A., Fahle, M., e Psychophysiology, I. J. O. (2001). Perceptual learning in man, complementing psychophysical experiments electrical brain topography. *International Journal of Psychophysiology*, 41:119–129.
- Souza, G. d. S. (2005). *Avaliação da sensibilidade ao contraste de luminância humana através do potencial cortical provocado visual transiente - comparação com resultados obtidos psicofisicamente*. Mestrado, UFFPA.
- Steinman, S., Levi, D., Klein, S., e Manny, R. (1985). Selectivity of the evoked potential for vernier offset. *Vision Research*, 25:951–961.
- Sun, H., Lee, B., e Rüttger, L. (2003). Normal and Defective Colour Vision. capítulo Coding of, pgs. 79–87. Oxford University Press, Oxford.
- Sun, H., Rüttger, L., e Lee, B. B. s. (2004). The spatiotemporal precision of ganglion cell signals: A comparison of physiological and psychophysical performance with moving gratings. *Vision Research*, 44:19–33.
- Tailby, C., Szmajda, B. A., Lee, B. B., e Martin, P. R. (2008). Transmission of blue (S) cone signals through the primate lateral geniculate nucleus. *The Journal of Physiology*, 24:5947–5967.
- Tang, Y. e Norcia, a. M. (1995). An adaptive filter for steady-state evoked responses. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 96(3):268–77.
- Teller, D. (1984). Linking propositions. *Vision Res*, 24:1233–1246.
- Tovée, M. J. (2008). *An Introduction to the Visual System*. Cambridge University Press, London.
- Turner, G., Webb, T., Wake, S., e Robinson, H. (1999). Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet*, 64:196–197.
- Van Essen, D. C. (1985). Function organization of primate visual cortex. Em Peters, A. e Jones, E., editores, *Cerebral Cortex: Visual Cortex*, capítulo 3, pgs. 259–329. New York, plenum pre edition.

- Van Essen, D. C., Anderson, C. H., e Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science*, 255(5043):419–23.
- Victor, J. D. e Conte, M. M. (2000). Two-frequency analysis of interactions elicited by Vernier stimuli. *New York*, pgs. 959–973.
- Wässle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(10):747–57.
- Watson, T., Orel-Bixler, D., e Haegerstrom-Portnoy, G. (2009). VEP vernier, VEP grating, and behavioral grating acuity in patients with cortical visual impairment. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 86(6):774–80.
- Wehrhahn, C. e Westheimer, G. (1990). How vernier acuity depends on contrast. *Experimental Brain Research*, 80:618–620.
- Wesemann, W., Norcia, A. M., e Manny, R. E. (1996). Measurement of vernier and motion sensitivity with the rapid-sweep-VEP. *KLINISCHE MONATSBLATTER FUR AUGENHEILKUNDE*, 208(1):11–17.
- Westheimer, G. (1975). Visual acuity and hyperacuity. *Investigative Ophthalmology*, 14:570–572.
- Westheimer, G. e McKee, S. P. (1977). Integration regions for visual hyperacuity. *Vision Research*, 17:89–93.
- Williams, D. (1987). Topography of the foveal cone mosaic. *Vision Research*, 28:433–454.
- Wilson, H. R. (1986). Responses of spatial mechanisms can explain hyperacuity. *Vision Research*, 26(3):453–469.
- Wülfig, E. (1892). Ueber den kleinsten Gesichtswinkel. *Z. Biol.*, 29:199–202.
- Zak, R. e Berkley, M. (1986). Evoked potentials elicited by brief vernier offsets: Estimating vernier thresholds and properties of the neural substrate. *Vision Research*, 26:439–451.
- Zemon, V. e Ratliff, F. (1982). Visual evoked potentials: Evidence for lateral interactions. *Proc. NatL Acad. Sci. USA*, 79(September):5723–5726.

Apêndice A

Anexo 1

Of.004-CEPH-IP - 10/03/2009

Senhora Professora,

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IPUSP (CEPH-IP) em reunião de 02.03.2009, aprovou após o atendimento das recomendações solicitadas, o Projeto de Pesquisa nº 2008.063, intitulado “Determinação psicofísica de normas de hiperacuidade visual em diferentes níveis de contraste e frequências temporais, com registro simultâneo de Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura (PCVPV)” a ser desenvolvido por seu orientando Fábio Alves Carvalho, nível Mestrado, junto ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia Experimental do Instituto de Psicologia da USP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Marcelo Afonso Ribeiro
Vice-Coordenador do CEPH-IP

Ilma. Sra.
Profa. Dora Selma Fix Ventura
Programa de Pós-Graduação em Psicologia Experimental
Instituto de Psicologia da USP

Apêndice B

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SETOR DE PSICOFÍSICA VISUAL CLÍNICA - LABORATÓRIO DA VISÃO.
FACULDADE DE PSICOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA EXPERIMENTAL.

Determinação psicofísica de normas de hiperacuidade visual em diferentes níveis de contraste e frequências temporais com registro simultâneo de Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura

Pesquisadores: Fábio Alves Carvalho; Prof. Dr. Russel David Hamer; Prof. Dr. Marcelo F. Costa;
Prof^a. Dr^a Dora F. Ventura.

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que está sendo desenvolvido no Laboratório de Psicofísica e Eletrofisiologia Visual Clínica – Laboratório da Visão. A proposta da pesquisa é determinar normas de hiperacuidade visual através de métodos psicofísicos e registros eletrofisiológicos utilizando o Potencial Cortical Visual Provocado de Varredura (PCVPv). O PCVPv consiste no registro de sinais elétricos gerados na região posterior da cabeça (região occipital) onde se localiza a parte do cérebro que processa as informações visuais. Para a execução deste teste, serão colocados pequenos elétrodos em seu couro cabeludo com um creme especial. Os dois olhos serão testados ao mesmo tempo com duração de 20 minutos. O benefício dado por este teste é a sua medida de sua acuidade e hiperacuidade visual. **Não há risco algum neste teste.** Os dados serão sigilosos e o nome dos participantes não serão divulgados.

Você pode esclarecer suas dúvidas sobre qualquer aspecto deste estudo bem como desistir a qualquer momento em que desejar. A participação no exame é totalmente voluntária. Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

Assinatura do Responsável

Data

Assinatura do pesquisador

Nome do Paciente _____

Nome do Responsável (grau) _____

Documento de identidade N° _____ Data de nascimento ____/____/____

Endereço _____ N° _____ Apto _____

Bairro _____ Cidade _____

CEP _____ Telefone _____

Apêndice C

Anexo 3

Manual to score data in PowerDiva System®

This is just a sketch. The purpose for while is just having a general idea. I have one suggestion: we could show examples of another experiments like as contrast, grating, etc...

1° Rule: *Score Liberal, but justifiable rescore!*

(Picture 11 – SWP VRN .1 → 5 @ 32% contrast without Gap)

2° Rule: Conservative Re-score!

(Picture 13 – Swp VRN .1 → 5 @ 64% contrast without Gap)

3^o Rule: If PowerDiva (PD) score data are very linear, use PD score (specially if any change makes little difference).

(Picture 4 - Swp VRN .5 → 7.5 @ 16% contrast without Gap)

This is another good example:

(Picture 17 - SWP VRN .1 → 5 @ 32 with 4 Gaps)

4° Rule: Rescore to 1 bin past good TCirc if datas gets weird beyond good Tcirc. In this case below the estimation of the Threshold is weird, the estimation is an overextrapolation.

(Picture 10 - Swp VRN 0.5→7.5 @ 16% contrast with 4 gap)

show an example of phase weird

5° Rule: Rescore if PD includes more than 1 bin of Saturation

(Figure 18 – Swp VRN .1→5 @ 64% contrast 10 gap)

Special Cases

Exists some situations where is possible we use more than one rule!

The picture above is a mixture of rule 2 plus rule 5.

(Picture 12 - Swp VRN .1 → 5 @ 32% contrast without Gap)

(Picture 19 – Swp VRN .1 → 5 @ 64% contrast with 4 gap)

(Picture 16 – Swp VRN .1 → 5 @ 32% contrast with 10 gap)

Apêndice D

Anexo 4

Limiares dos 14 observadores testados no experimento de contraste

Limiares dos 14 observadores testados no experimento de contraste

Amplitude dos 14 observadores testados no experimento de contraste

Amplitude dos 14 observadores testados no experimento de contraste