

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP -Departamento de Psicologia e Educação
Programa de Pós-Graduação em PSICOBIOLOGIA

**Modelação de fenômenos de plasticidade rápida no
sistema visual de mamíferos.**

Rodrigo Freire Oliveira

**Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, como
parte das exigências para a obtenção do título de
DOUTOR EM CIÊNCIAS.
Área: PSICOBIOLOGIA.**

Ribeirão Preto – SP
2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP -Departamento de Psicologia e Educação
Programa de Pós-Graduação em PSICOBIOLOGIA

Modelação de fenômenos de plasticidade rápida no sistema visual de mamíferos.

**Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, como parte das exigências para a obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS.
Área: PSICOBIOLOGIA.**

**Aluno: Rodrigo Freire Oliveira
Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho**

Ribeirão Preto – SP
2006

Índice

Agradecimentos	4
Lista de Figuras	5
Lista de Tabelas	8
Abstract	10
Sumário	11
Capítulo I	1
Introdução	1
Neurociência Computacional.....	3
Capítulo II	7
Revisão	7
Sistema Visual.....	7
Retina.....	8
Núcleo Geniculado Lateral (NGL).....	9
Classificação Celular.....	10
Densidade Celular.....	12
Circuitaria.....	13
Córtex Visual Primário (V1).....	13
Classificação Celular.....	15
Densidade Celular.....	16
Circuitaria.....	17
Seletividade a Orientação (SO).....	20
Plasticidade em SO.....	24
Capítulo III	28
Modelo	28
Neurônios.....	28
Neurônios de Disparo com Atraso (NDA).....	31
Neurônios de Disparo sem Atraso (NDSA).....	34
Neurônios de Disparo Regular (NDRe).....	36
Neurônios de Disparo Rápido (NDRa).....	38
Neurônios de Disparo em Rajada I (NDRaj I).....	40
Neurônios de Disparo em Rajada II (NDRaj II).....	42
Receptores Sinápticos.....	44
Plasticidade sináptica de curto prazo.....	46
Córtex Visual Primário (V1).....	47
V1: Entrada do NGL e Estimulação.....	50
V1: Padrões de conexão.....	53

V1: Conexões intra-laminares de curto alcance.....	55
V1: Conexões intra-laminares de longo alcance.....	57
V1: Conexões inter-laminares.....	59
Métodos de análise: ISO, VC, MBA e Aproximação Gaussiana.....	60
ISO - Índice de Seletividade à Orientação.....	61
VC - Variância Circular.....	61
MBA - Banda em Meia Altura.....	61
Aproximação Gaussiana.....	62
Capítulo IV.....	63
Experimentos.....	63
Experimento I: Orientação.....	63
Métodos.....	65
Resultados.....	65
Experimento II: Adaptação.....	69
Métodos.....	70
Resultados.....	71
Capítulo V.....	75
Discussão e Conclusão.....	75
Aproximações e Limitações do modelo.....	75
Comentários finais e possíveis experimentos futuros.....	80
Efeitos de Contexto.....	80
Sistemas Colunares.....	82
Comentários Finais.....	83
Referências Bibliográficas.....	86

Oliveira, Rodrigo Freire
Modelação de fenômenos de plasticidade rápida no sistema visual de mamíferos.
Ribeirão Preto, 2006.
115 p. :23 il. ; 31 cm.

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Deptº de Psicologia e Educação.

Orientador: Antonio Carlos Roque da Silva Filho.

1. Redes Neurais. 2. Plasticidade 3. Simulação computacional. 4. Modelação compartimental. 5. Sistema visual

Agradecimentos

Agradeço a meus pais, Abelardo e Lucy, pela paciência que tiveram comigo nos momentos em que eu, preocupado com o trabalho, quase já não tinha paciência com mais nada. Sem o amor e a compreensão de vocês eu não teria feito metade do que fiz.

Aos meus irmãos, tios, tias, sobrinhos e sobrinhas, primos e primas de todos os graus (e aos de consideração também). Família grande não cabe em uma página só de agradecimentos. Tia Laurinha merece destaque por quê conversa com minha mãe todos os dias (alguém dê uma medalha a esta mulher!) e por quê me manda doce de goiaba pelo correio. Isto ajuda muito.

À minha namorada, Imaculada Conceição Aparecida Parreira, que extinguiu sistematicamente os restos de paciência que meus pais tentaram, a tanto custo, preservar. Você me faz rir quando ri e quando chora. Isto é um milagre. Só faltam mais dois para a canonização oficial. Se não me matar depois de ler isto fica faltando só mais um. Viva a Santa!

Aos meus amigos em Ribeirão Preto que sempre tentaram me animar. As partidas de *stripoker* na casa de Mônica Guimarães Campitelli foram instrutivas. Gorda, quando quiser as roupas de volta, avise. As sessões de meditação com Andréia “marela” Galina elevaram minha consciência e me transformaram em uma pessoa mais espiritualizada (mas você ainda me deve cenzinho daquele negócio naquele dia com aquela pessoa, sabe?). Luís Augusto Perles foi um exemplo de firmeza e rigor em seus princípios. Apesar de todos os problemas que surgiram devido a seu romance com Fido, o cachorro do vizinho, ele nunca esmoreceu. Luís ajudou a configurar o *cluster* em que foram feitas as simulações descritas nesta tese. Ao Regis por ser um grande amigo e, provavelmente, a única pessoa num raio de 15.000 km que tem toda a obra clássica do John Byrne no Quarteto Fantástico memorizada e à Fabiana “Dr. Gori” por fazer tradução simultânea de tudo para linguagem de surdo-mudo. Valeu!

Aos meus amigos na Bahia que, mesmo de longe, torceram por mim. Edwaldo “Waldo” Bispo Gomes Filho sempre teve muito mais fê em mim do que eu mesmo. Ana Paula “Ninha” Lima merece meus agradecimentos por ser uma amiga excepcional mas se não o fosse ainda estaria aqui só por quê tem um sorriso do tamanho do mundo. Camila “Cami-Ho!” Valverde Santana é um exemplo de lealdade e esperança. Marcelo Fagundes “Ô Cebolão” Sangiovanni e toda a sua família sempre me trataram como se eu fosse mais um membro. A Gustavo “Pitú” Aguiar Monteiro por partilhar comigo sua maneira única de enxergar a vida. A meu afilhado Pedro Sampaio Arnold por ter tanta paciência com um *dindo* ausente como eu e a seus pais, Janaína e Victor, incidentalmente, por terem colaborado na em sua geração. Pelo apoio à distância e pela doçura, agradeço a Tissi “Saco-de-osso” e Ceixa “Batatinhas”. Basta um telefonema de vocês para que meu dia seja melhor.

Aos amigos do laboratório, Rodrigo Publio, Lucas Baggio “Ferrari” Ferreira, Diogo Porfirio, Julian Tejada e Carlos Estombelo por ajudarem a fazer do ambiente de trabalho um lugar agradável e estimulante.

Às secretárias dos programas de pós-graduação em Psicobiologia, Renata Vicentini, e em Física Médica, Sônia, Gi, Rita e Daniela. Renata, além de ser um exemplo de competência como secretária, é um exemplo de amiga por qualquer critério.

Ao meu orientador pelo entusiasmo com o trabalho, pelo suporte constante e pela amizade.

À Fundação de Amparo à pesquisa do estado de São Paulo – FAPESP pelo suporte financeiro que permitiu a realização deste trabalho.

Lista de Figuras

Figura 1. Os dois primeiros gráficos apresentam as melhores aproximações para as funções de magnificação (células/mm²) para os canais M (A) e P (B) do NGL de primatas, respectivamente, em escala logarítmica. (C) corresponde à soma das funções dos dois primeiros gráficos (A+B) acrescidos de 10%, em escala semi-logarítmica. (D) descreve a relação entre a densidade de células no canal M e no canal P no NGL em função da excentricidade. Os dados obtidos em traço espesso foram obtidos utilizando as equações apresentadas em MALPELI et al., 1996 e as curvas em traço vermelho foram retiradas de SCHEIN & MONASTERIO, 1987. _____ 11

Figura 2. Representação esquemática da morfologia dos modelos compartimentais reduzidos das células utilizadas na construção da simulação, juntamente com exemplos de seus potenciais de membrana que demonstram seus perfis eletrofisiológicos. Os compartimentos esféricos correspondem ao soma enquanto os cilindros acoplados representam as árvores dendríticas. A estimulação empregada para gerar estas respostas foram pulsos de corrente com duração de 0,5 seg. e amplitudes entre 0,1 e 0,4 nA em intervalos de 0,1 nA aplicados aos compartimentos correspondentes aos somas. _____ 29

Figura 3. Resposta dos neurônios de disparo com atraso (NDA) da camada 1 de V1 a dois diferentes valores de corrente (0,3 e 0,4 nA.). (A1 e A2): Respostas de um neurônio real submetido a pulsos de corrente com 0,6 seg. de duração precedidos por e seguidos de períodos de 0,1 seg. sem injeção de corrente. (B1 e B2): Respostas dos neurônios modelados quando submetidos à mesma estimulação. Pode-se perceber que o neurônio possui um potencial de repouso estável e que mediante valores de injeção de corrente sucessivamente aumentados, sua frequência de disparo é também aumentada. Além disso, é possível notar que o atraso para a ocorrência do primeiro potencial de ação diminui com o aumento da corrente injetada. _____ 32

Figura 4. Padrões de disparo de neurônios de disparo com atraso (NDA) da Camada 1 (late spiking neuron). Há duas curvas f-i.: a primeira é calculada utilizando-se apenas o primeiro intervalo entre disparos A) f-i 1º intervalo, a segunda, utiliza uma média dos disparos durante a estimulação B) f-i média. Nos dois casos são apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. C) Histograma-ISI apresenta distribuição suave com intervalos concentrados entre 0,02 e 0,05 seg. D) Em detalhe, acima do Histograma-ISI está apresentado o histograma do log dos intervalos. E) Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico). _____ 33

Figura 5. Resposta dos NDSA da camada 1 de V1 a dois diferentes valores de corrente (0,30 e 0,40 nA.). (A1 e A2) Respostas de um neurônio real submetido a pulsos de corrente com 0,6 seg. de duração precedido por e seguido de períodos de 0,1 seg. sem injeção de corrente. (B1 e B2) Respostas do neurônio modelado quando submetido à mesma estimulação. Pode-se perceber que o neurônio modelo, mediante a injeção de valores de corrente sucessivamente aumentados, aumenta sua frequência de disparo. Além disso, é possível notar uma pequena desaceleração em seu padrão de resposta (menor do que aquela apresentada pelo neurônio real). _____ 35

Figura 6. Padrões de atividade de neurônios de disparo com atraso (NDSA) da camada 1 (non-late spiking neuron). Há duas curvas f-i.: A primeira calcula a frequência com base no primeiro intervalo entre os p.a.: A) f-i 1º intervalo; a segunda, utiliza uma média dos disparos durante o período de estimulação: B) f-i média. A curva em vermelho foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (CHU et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. C) Histograma-ISI: apresenta distribuição com intervalos concentrados em 0,01 seg. D) Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a. E) Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (assinalados no gráfico). _____ 35

Figura 7. Padrão de atividade de neurônios de disparo regular (NDRe) (regular spiking neuron). Há duas curvas f-i.: A) f-i 1º intervalo, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a.. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (McCORMICK et al., 1985) B) f-i média. utiliza uma média dos disparos durante 0,6 seg. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. C) Histograma-ISI apresenta distribuição com intervalos concentrados em 0,02 seg. D) Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a. E) Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico). _____ 37

Figura 8. Padrão de atividade de neurônios de disparo rápido (NDRa) (fast spiking neuron). Há duas curvas f-i.: A) f-i 1º intervalo, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a.. As curvas em azul e vermelho foram retiradas da literatura e apresentadas para efeito de comparação (AZOUZ, et al., 1997) B) f-i média. utiliza a média dos disparos durante 0,6 seg. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. C) Histograma-ISI apresenta distribuição com intervalos concentrados em 0,02 seg. D) Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a. E) Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico). _____ 39

Figura 9. Padrões de disparo do neurônio de disparo em rajada I (intrinsically bursting neuron). Há duas curvas f-i.: A) f-i 1º intervalo, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a. B) f-i média. utiliza uma média dos disparos em 0,6 seg e em decorrência disso inclui os intervalos entre os potenciais de ação individuais gerados após a rajada inicial. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. C) Histograma-ISI apresenta uma distribuição bimodal também em decorrência disso. Os intervalos estão concentrados em torno de dois valores: 0,005 seg. (disparos localizados nas rajadas) e 0,050 seg. (disparos isolados). D) Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a que permite visualizar esta distribuição de maneira mais clara. E) Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico). _____ 42

Figura 10. A) f-i 1º intervalo, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a. B) f-i média. utiliza uma média dos disparos em 0,6 seg e em decorrência disso inclui os intervalos entre os potenciais de ação individuais gerados após a rajada inicial. As curvas em azul e vermelho foram retiradas da literatura e apresentadas para efeito de comparação (respectivamente de, BRUMBERG et al., 2000 e NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. C) Histograma-ISI apresenta também uma distribuição bimodal. Os intervalos estão concentrados em torno de dois valores 0,005 seg. (disparos localizados nas rajadas) e 0,050 seg. (intervalos entre rajadas). D) Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a que permite visualizar esta distribuição de maneira mais clara. E) Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico). _____ 43

Figura 11. Variação temporal da condutância sináptica para os canais sinápticos incluídos no modelo. Duas destas condutâncias são modeladas por funções alfa (AMPA e GABA). A outra (NMDA) é dependente de voltagem e está ilustrada na figura com um valor alto de voltagem. _____ 45

Figura 12. A) Melhores aproximações para as funções de magnificação cortical areal apresentadas na literatura em escala logarítmica. Em vermelho TOOTELL et al., 1988, em azul VAN ESSEN et al., 1984, e em laranja, HUBEL & FREEMAN, 1977. Em preto, o traço mais espesso corresponde à média dos demais estudos calculada por MALPELI et al. (1996). B) Curvas que descrevem a densidade aferente para o canal M. Em vermelho SCHEIN & MONASTERIO, 1987, em preto, o traço mais espesso, MALPELI et al., 1996. _____ 48

Figura 13. Conexões inter-laminares, entradas talâmicas e distribuição de células no modelo simulado em função da localização em lâminas corticais, perfis eletrofisiológicos, neurotransmissores liberados, e canais sinápticos. Os círculos cheios representam células inibitórias (!; GABA) enquanto os círculos vazados representam células excitatórias ("; glutamato). As densidades de células foram ajustadas em função de resultados experimentais (FITZPATRICK et al., 1987; O'KUSKY & COLONIER, 1982; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004) veja Tabelas 1 e 2. As setas do lado direito representam as entradas talâmicas nas camadas 4C α e 6. A seta cheia representa a única conexão inibitória inter-laminar incluída no modelo. Todas as demais conexões inter-laminares são excitatórias (LUND & BOOTHE, 1975; LUND et al., 1997; YABUTA & CALLAWAY, 1998; CALLAWAY, 1998). As conexões intra-laminares serão discutidas em outra seção. _____ 49

Figura 14. Exemplo de uma padrão de estimulação visual empregado na simulação.(A) A grade sinusoidal tem propriedades (Tabela 10) determinadas de modo a promover a maior ativação da função que descreve o campo receptivo cortical (B) (Tabela 11). (C) Distribuição sintética dos domínios de orientação nas camadas do córtex (ROJER & SCHWARTZ, 1990). Este mapa é empregado para ajustar as conexões eferentes (NGLd \rightarrow V1) e as conexões corticais intra-laminares de curto e de longo alcance. _____ 53

Figura 15. Representação esquemática da função com decaimento gaussiano que descreve os padrões de conexão do modelo. Os parâmetros estão descritos no texto. A) Região anular; B) Região circular. _____ 55

Figura 16. Curvas de sintonia de neurônios seletivos à orientação na camada 2/3 do modelo de córtex construído localizados nos 3 mm² centrais. (A B C D) Alguns exemplos de curvas de sintonia de células individuais para contraste de 70%. (E F G H I) Curvas médias para o mesmo contraste (As barras de erro correspondem aos desvios padrão). Ao lado de cada gráfico estão os valores de ISO, VC, MBA. (J K L M N) Aproximações gaussianas (ao lado de cada gráfico, MBA calculadas sobre a aproximação). (I N) Dados compostos de todas as populações da camada. _____ 66

Figura 17. Curvas de sintonia de neurônios seletivos à orientação na camada 4C α do modelo de córtex construído localizados nos 3 mm² centrais. As mesmas convenções do gráfico anterior se aplicam. _____ 67

Figura 18. Variância Circular (VC) x Meia Banda em Meia Altura (MBA). No primeiro gráfico quatro das seis populações de células que compõem o modelo são apresentadas em função de VC e MBA. As populações estão claramente agrupadas em regiões específicas do gráfico. As células de disparo em rajada (tipo I em azul e tipo II em lilás) estão agrupadas à esquerda e no meio do gráfico. No segundo gráfico, as células estão designadas de acordo com as lâminas no modelo. Há dois grupos segregados da mesma cor que correspondem às células excitatórias e inibitórias. _____ 68

Figura 19. Variância Circular (A) e Meia Banda à Meia Altura (B) em função das lâminas para o modelo. Para efeito de comparação, resultados experimentais são também apresentados (GUR et al., 2005; RINGACH, 2002; SATO et al., 1996). As lâminas que recebem entradas talâmicas diretas apresentam padrões fracos de seletividade quando medidas com VC e com MBA. As demais camadas apresentam padrões de seletividade mais finos supostamente devidos à amplificação do sinal que se mostra mais marcada nas camadas com maior densidades de células e, em especial, nas camadas com proporção maior de células com disparos em rajada. _____ 69

Figura 20. Alterações dinâmicas na seletividade devidas ao protocolo de adaptação induzida na camada 2/3. Na primeira coluna encontram-se as curvas médias de sintonia após os diferentes períodos de tempo de adaptação (0- controle, 200, 400 e 600 msec) para células originalmente seletivas a estímulos com orientações iguais a 100° (A), 80° (D) e 60° (G). É possível observar um aumento progressivo na VC e na MBA em função da extensão do período de adaptação. A segunda coluna apresenta a magnitude do desvio de orientação (°) (B, E e H). A terceira coluna apresenta a depressão (C, F, e I em p.a.). Tanto o desvio quanto a depressão também mostraram-se dependentes da duração do período de adaptação e da diferença entre a orientação de adaptação e a orientação original. _____ 72

Figura 21. Alterações dinâmicas na seletividade devidas ao protocolo de adaptação induzida na camada 4C α . Na primeira coluna encontram-se as curvas médias de sintonia após os diferentes períodos de tempo de adaptação (0- controle, 200, 400 e 600 msec) para células originalmente seletivas a estímulos com orientações iguais a 100° (A), 80° (D) e 60° (G). É possível observar um aumento progressivo na VC e na MBA em função da extensão do período de adaptação. A segunda coluna apresenta a magnitude do desvio de orientação (°) (B, E e H). A terceira coluna apresenta a depressão (C, F, e I em p.a.). Tanto o desvio quanto a depressão também mostraram-se dependentes da duração do período de adaptação e da diferença entre a orientação de adaptação e a orientação original. _____ 73

Figura 22. Exemplos de curvas de sintonia de várias células localizadas em diferentes camadas e com diferentes perfis eletrofisiológicos. (A) NDRaj II da camada 2/3 seletivo à 120°. (B) NDRe da camada 2/3 seletivo à 100°. (C) NDRA da camada 2/3 seletivo à 90°. (D) NDRe da camada 4B seletivo à 140°. (E) NDRe da camada 4B seletivo à 10°. (F) NDRe da camada 5 seletivo à 20°. Todos os neurônios apresentam seletividade variante em função do contraste. _____ 78

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados básicos referentes à densidade de células em V1 por camada cortical em primatas; percentagens médias de neurônios GABAérgicos em V1 por camada cortical em primatas. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram coletados os valores. _____ 16

Tabela 2. Relação do conjunto mínimo de classes de neurônios necessários para construir o modelo de córtex visual primário (V1) em função da distribuição nas diferentes lâminas do córtex. Os dados apresentados abaixo foram colhidos em CHU et al., 2003 ♣; CONTRERAS, 2004 ♦; FITZPATRICK et al., 1987 ♠ e NOWAK, et al., 2003 ◆. _____ 31

Tabela 3. Parâmetros passivos utilizados na construção dos neurônios de disparo com atraso (NDA) da Camada 1 do córtex. Em diâmetro e comprimento dos dendritos, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores. _____ 32

Tabela 4. Parâmetros passivos utilizados na construção dos neurônios de disparo sem atraso (NDSA) na Camada 1 do córtex. Em diâmetro e comprimentos dendritos, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores. _____ 34

Tabela 5. Parâmetros utilizados na construção das células estreladas/piramidais (neurônios de disparo regular; NDRe) (regular spiking neuron). Em diâmetro e comprimento dos dendritos, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores. _____ 37

Tabela 6. Parâmetros utilizados na construção dos interneurônios GABAérgicos do córtex visual (neurônios de disparo rápido). Em diâmetro e comprimentos dos dendritos, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores. _____ 39

Tabela 7. Parâmetros utilizados na construção dos neurônios de disparo em rajada I (intrinsically bursting neurons). Em diâmetro e comprimento dos dendritos, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores. _____ 40

Tabela 8. Parâmetros utilizados na construção dos neurônios de disparo em rajada II (chattering spiking neurons). Em diâmetro e comprimento do dendritos, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores. _____ 42

Tabela 9. Parâmetros utilizados na modelação dos canais sinápticos. _____ 45

Tabela 10. Parâmetros utilizados na construção das grades de estimulação visual. Considerando que x e y são medidos em graus; K, a frequência espacial é medida em radianos por grau; $K/2\pi$ é medida em ciclos por grau (cpg); Φ , a fase é medida em radianos; ω , a frequência temporal é medida em radianos por segundo, e $\omega/2\pi$ é dado em Hz., veja Figura 14A. _____ 50

Tabela 11. Parâmetros utilizados na construção do filtro que aproxima o campo receptivo das células simples do córtex visual primário (equação 8). Investigações neurofisiológicas calculam o tamanho do campo receptivo como (comprimento * largura)^{0.5} para primatas (HUBEL & WIESEL, 1974; DOW et al., 1981) e abordam esta medida como um bom descritor de sua principal região excitatória (SHAPLEY et al., 2001). A relação σ_x / σ_y para primatas corresponde a estimativas de gráficos de dispersão (scatter plot) e aproximação dos dados em RINGACH, 2002. Os dados referentes à fase foram coletados em primatas e têm distribuição bimodal com picos em 0 e $\pi/2$ (RINGACH, 2002). As larguras de banda em metade da amplitude da resposta permanecem na faixa entre 0.5 e 2.5 octaves em gatos (média ponderada retirada 1.32; em JONES & PALMER, 1987) e 0.4 a 2.6 octaves em primatas (mediana 1.4; DE

VALOIS et al., 1982). A frequência espacial k é calculada usando a relação entre largura de banda b e $k\sigma_x$ descrita em DAYAN & ABBOTT, 2001. Para um exemplo do filtro gerado veja figura 14B. _____ 51

Tabela 12. Parâmetros utilizados na construção das conexões intra-laminares de curto alcance. As regiões de conexão (r_i e r_e) estão discriminadas em milímetros. Quando apenas o valor de r_i é fornecido a área de conexão foi modelada como uma região circular e não anular. Para o significado dos demais parâmetros veja as Figuras 15 e 14C e o texto. _____ 56

Tabela 13. Parâmetros utilizados na construção das conexões intra-laminares de longo alcance. As regiões de conexão (r_i e r_e) estão discriminadas em milímetros. Quando apenas o valor de r_i é fornecido a área de conexão foi modelada como uma região circular e não anular. Para o significado dos demais parâmetros veja as Figuras 15 e 14C e o texto. _____ 58

Tabela 14. Parâmetros utilizados na modelação das conexões inter-laminares. Os parâmetros apresentados nas últimas colunas descrevem uma região circular na lâmina de destino cujo centro corresponde à localização relativa da célula pré-sináptica na lâmina de origem. _____ 60

Abstract

Title: Modeling Fast Plasticity Phenomena in the Mammalian Primary Visual Cortex

V1 neurons are selective to the orientation, direction and spatial frequency of the stimuli presented at their receptive fields. The last 40 years have witnessed the accumulation of a considerable amount of theory and data about the cortical processing of feature selectivity. Yet the mechanisms that underly orientation preference, one of the most conspicuous features of early visual cortical processing, remain far from reaching a consensus. This landscape gets even richer with the recent recognition of different time scales of plasticity operating as early as V1 resulting in a dynamic organization of orientation selectivity previously thought to be rigid and unmodifiable in the adult cortex. In this work we present a spiking neuron model of the primate primary visual cortex composed of 6 cortical layers, representing the M channel of visual processing. The physiological and architectural properties of the model were derived from experimental data for the primate visual pathway. In the first part we present the orientation selectivity profile of the model and discuss its relationship to experimental reports. Neurons have shown a diversity of orientation selectivity dependent responses consistent with data (measured with OSI, CV, HWB). This diversity is thought to reflect the electrophysiological heterogeneity of model cortical cells and the different patterns of laminar circuitry. In the second part of this study we examine the role of short-term plasticity of the intracortical circuitry in the dynamic modification of orientation selectivity profiles. Depression and shift around preferred orientation but not enhancement at the far flank of the tuning curves are observed. Simulated neurons have also shown some diversity in short-term plasticity restricted to layers with high density of bursting cells.

Keywords: Orientation selectivity; Computational model; Primate visual system; Short-term plasticity; Visual pattern adaptation.

Sumário

Neurônios do córtex visual primário (V1) são seletivos à orientação, direção e frequência espacial de estímulos apresentados em seus campos receptivos. Os últimos 40 anos acumularam uma quantidade considerável de teorias e dados sobre o processamento cortical de seletividade. Apesar disso, um consenso sobre os mecanismos que geram preferência a orientação, uma das características mais marcantes do processamento visual inicial, ainda está longe de ser atingido. Este cenário torna-se ainda mais interessante quando se considera evidências recentes de plasticidade operando em diferentes escalas temporais em estágios iniciais como V1, que resultam em uma organização dinâmica da seletividade à orientação que se pensava rígida e inflexível no córtex adulto até então. Neste trabalho, descreve-se a construção de um modelo neuronal do córtex visual de primatas composto de 6 camadas corticais representando o canal M de processamento visual. As características fisiológicas e neuroanatômicas do modelo foram derivadas a partir de dados experimentais do sistema visual de primatas. Na primeira parte deste trabalho, o perfil de seletividade à orientação do modelo é apresentado e comparado com resultados experimentais. Os neurônios modelados apresentaram diversidade em seus padrões de seletividade a orientação consistente com dados experimentais (medidos com ISO, VC, MBA). Esta diversidade reflete a heterogeneidade de classes eletrofisiológicas presente no modelo e os diferentes padrões de circuitaria laminar. Na segunda parte examina-se o papel de plasticidade de curto termo na circuitaria intracortical na alteração dinâmica dos perfis de seletividade orientação. Depressão e deslocamento da resposta na vizinhança da orientação preferida foram observados mas não aumento em pontos distantes. Os neurônios simulados apresentaram alguma diversidade nos perfis de plasticidade de curto prazo restrita a camadas com alta densidade de células com disparo em rajada.

“O olho a si mesmo não enxerga, senão pelo reflexo em outra coisa”
William Shakspeare, Júlio César (Ato I - Cena II: Bruto)

Capítulo I

Introdução

O estudo dos sistemas sensoriais desempenhou um papel de importância incontestável durante o desenvolvimento das neurociências. A princípio, a idéia de que a organização de uma dada área do cérebro, de alguma forma, guardaria relação com o tipo de comportamento em que estaria implicada parecia óbvia devido a um dos princípios de operação dos sistemas sensoriais: a seletividade. Além de cada sistema ser sensível a apenas uma modalidade sensorial, percebeu-se que alguns deles são sensíveis a localização espacial e diferenças de contraste presentes no estímulo (BARLOW, 1989).

Além disso, alguns neurônios menos periféricos que os receptores apresentam propriedades complexas que resultam de uma organização peculiar de suas conexões. Em 1938, Hartline descobriu uma certa área do campo visual que, quando submetida a apresentação de pontos luminosos, promove uma alteração na taxa de disparos das células ganglionares. A esta região foi dado o nome de campo receptivo (CR) (HARTLINE, 1938). Em 1953, Kuffler revelou a forma do campo receptivo das células ganglionares da retina, cujos axônios formam o nervo óptico. A topografia destes campos receptivos é composta de um disco central e de uma região anular à sua margem (KUFFLER, 1953). Observou-se que estas regiões, em algumas classes de células, apresentam propriedades antagônicas. Desde então, o estudo do processamento visual evoluiu através do mapeamento das propriedades dos campos receptivos de neurônios por toda a extensão do sistema visual.

Este princípio geral que relaciona o aumento da complexidade das propriedades dos campos receptivos às características da circuitaria mantém-se em outras estruturas do sistema visual. À medida que se avança ao longo deste, as propriedades dos campos receptivos mostram-se cada vez mais complexas. As células do córtex visual primário de mamíferos (V1) são seletivas a várias características do estímulo, incluindo localização na retina, ocularidade (dominância exercida por um olho sobre células corticais em detrimento do outro olho), orientação dos estímulos (preferência pela orientação de bordas) (HUBEL & WIESEL, 1962; HUBEL & WIESEL, 1968; DAS,

Introdução

1996), direção de movimento (seletividade a movimento em uma direção em contraposição à direção oposta) (HUBEL & WIESEL, 1977; DE VALOIS et al., 1998; ANDERSON et al., 1999), frequência espacial (DE VALOIS et al., 1982; STORK et al., 1982; ELLEMBERG et al. 2006), entre outros.

Estas propriedades estão organizadas no córtex de uma maneira peculiar a cada sistema de seletividade específica. São frequentemente descritas em função de sua variação ao longo do deslocamento bidimensional paralelo à superfície cortical. A estes padrões regulares de variação dá-se o nome de mapas corticais (SWINDALE, 1998). Os mapas corticais são estudados através do registro das propriedades eletrofisiológicas de neurônios ao longo da superfície cortical, ou através do uso de técnicas de imageamento cortical capazes de apresentar os níveis de atividade do córtex durante o período de estimulação (FITZPATRICK, 2000). Estes estudos mostram que células vizinhas têm propriedades semelhantes. Assim, células que recebem sinais de neurônios localizados em regiões próximas na retina estão próximas no córtex o que constitui um mapa retinotópico (MR). Superposto a este há o mapa de dominância ocular (MDO) organizado em função da dominância ocular, composto de regiões segregadas em que neurônios respondem preferencialmente a estímulos de um ou outro olho. Há ainda regiões em que neurônios vizinhos respondem a estímulos em orientações específicas. Alterações de alguns graus na orientação do estímulo podem fazer com que a resposta destes neurônios seja diminuída pela metade ou menos. A organização destas regiões recebe o nome de mapa de seletividade à orientação (MSO). Mapas de frequência espacial, por outro lado, ainda não foram plenamente caracterizados (SIROVICH & UGLESICH, 2004).

Além desta organização topográfica bidimensional, o córtex também obedece a um padrão de organização que se estabelece ao longo de suas camadas, de forma vertical. Este tipo de organização é comumente referido como sistema colunar ou modular. As propriedades que determinam a aglutinação dos neurônios em regiões corticais permanecem razoavelmente constantes por sua extensão vertical. Os sistemas colunares existentes no córtex visual primário (V1) são, naturalmente, análogos àqueles descritos utilizando-se mapas corticais. A ocularidade e a seletividade à orientação, por exemplo, costumam ser referidas como colunas de dominância ocular (CDO) e colunas de seletividade à orientação (CSO), respectivamente (HUBEL & WIESEL, 1963; MOUNTCASTLE, 1997; HORTON & ADAMS, 2005).

Apesar de uma grande quantidade de dados que permite descrever a distribuição dos neurônios do córtex visual em função das propriedades de seus campos receptivos na forma de mapas e colunas (HUBEL & WIESEL, 1963; LUND et al., 2003), ou ainda, explorar as relações entre estes mapas superpostos (BARTFELD & GRINVALD, 1992; GRINVALD & BONHOEFFER, 1997), a maneira como estas propriedades são estabelecidas ainda permanece como um tópico aberto a discussão. Diversas propostas têm sido apresentadas para abordar a geração de seletividade a padrões e o sistema de seletividade à orientação é um bom exemplo (DAS, 1996; FERSTER & MILER, 2000; TEICH & QIAN, 2006).

Propostas que visam integrar dados experimentais e teorias tornam-se ainda mais úteis na investigação de um fenômeno complexo como a seletividade a padrões no sistema visual quando se considera que a seletividade a orientação se apresenta de maneira diferenciada em diferentes pontos da circuitaria cortical (SATO et al., 1996; RINGACH, 2002; MARTINEZ et al., 2002; MOOSER et al., 2004; MARTINEZ et al., 2005; GUR et al., 2005; HIRSCH & MARTINEZ, 2006). Além disso, o processamento da seletividade à orientação não se dá de maneira estática, mas sim de maneira dinâmica. Em escalas de tempo curtas, o perfil de seletividade ajusta-se em função da experiência e do contexto (MULLER et al., 1999; DRAGOI, et al., 2000; DRAGOI et al., 2002; FELSEN et al., 2002; GODDE et al., 2002). Neste panorama, fenômenos plásticos deixam de atuar de maneira extraordinária e passam a compor o processamento regular do sistema visual.

A lacuna existente entre dados e teorias no estudo das relações entre cérebro e comportamento pode ser preenchida com o uso de modelos. A construção destes modelos em computadores estabelece bases sólidas para o diálogo entre teorias e experimentos em neurociência.

Neurociência Computacional

Um modelo descritivo em neurociência é uma hipótese formulada com base em aspectos experimentais em diversos níveis (biofísicos, morfológicos, neuroanatômicos etc.) para explicar as respostas de estruturas e neurônios individuais e relacioná-las ao comportamento de organismos. Modelos descritivos, entretanto, nem sempre podem ser facilmente testados, ou seja, muitas hipóteses não podem ser submetidas a uma avaliação experimental devido às dificuldades práticas envolvidas; presença de variáveis

Introdução

intervenientes cuja ação sobre os fenômenos estudados não pode ser eliminada de maneira confiável, por exemplo. Há, ainda, ocasiões em que variáveis de difícil acesso como a condutância associada a um tipo de canal sináptico em uma classe de neurônios corticais deve ser registrada com o intuito de avaliar a contribuição de um conjunto de entradas específicas sobre as propriedades integrativas de uma população de neurônios. Situações como esta podem ser abordadas através de modelos computacionais.

O exemplo clássico de modelo computacional de propriedades neurofisiológicas de células é a geração de potencial de ação no axônio gigante da lula desenvolvido na década de 50 por A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. A geração do potencial de ação é o resultado da interação de canais iônicos dependentes da voltagem e do tempo presentes na membrana. Os aspectos dinâmicos destes canais foram modelados por um conjunto de equações diferenciais resolvidas numericamente. Os parâmetros que permitiram a geração de dados semelhantes àqueles observados em experimentos foram encontrados através de um processo longo de tentativas para aproximar o comportamento das correntes presentes na membrana (HODGKIN & HUXLEY, 1952). Estas correntes, à época em que o modelo foi desenvolvido, eram conhecidas mas os canais foram um postulado teórico cuja existência só foi confirmada muitos anos depois graças ao desenvolvimento de técnicas de registro de canais individuais (NEHER & SACKMANN, 1976).

Este exemplo ilustra o papel e a importância de modelos computacionais em neurociência. A investigação por meio de modelo computacional permitiu que a existência e funcionamento de canais iônicos fossem previstos muito tempo antes de sua comprovação tornar-se possível. Mais do que isto, permitiu formular hipóteses que não se restringiram às evidências experimentais disponíveis naquele momento e direcionaram experimentos que se seguiram. Esta é, sem dúvida, uma das grandes vantagens do uso de modelos computacionais: a troca de informações que se estabelece entre os ramos teórico e experimental em neurociência (BOWER & BEEMAN, 1997).

À área que engloba a construção de modelos computacionais biologicamente plausíveis de neurônios ou estruturas do sistema nervoso dá-se o nome de neurociência computacional¹ (KOCH & SEGEV, 1989). Utilizando esta abordagem é possível modelar matematicamente o comportamento de um neurônio ou de uma rede de

¹ Há ainda uma segunda razão para o nome neurociência computacional. O termo computacional implica a relação entre o cérebro e o computador como duas estruturas devotadas ao processamento de informação. Deste ponto de vista, se fosse implementado um modelo de estrutura cerebral com papel e lápis, ainda assim, seria parte da neurociência computacional.

neurônios utilizando como parâmetros dados neurofisiológicos experimentalmente obtidos, investigar o comportamento destas estruturas ou neurônios, gerar dados que têm correspondência direta com aqueles gerados pelo sistema biológico real e, por fim, fazer previsões sobre o seu funcionamento e organização.

Modelos computacionais biologicamente plausíveis têm se mostrado ferramentas úteis na investigação do funcionamento do sistema nervoso. Este trabalho tomou como ponto de partida uma simulação computacional do processamento visual de mamíferos desenvolvida em uma etapa anterior (OLIVEIRA, 2001; OLIVEIRA & ROQUE, 2002). Esta simulação foi estendida e adaptada para investigar seletividade em diferentes camadas corticais compostas por células com propriedades eletrofisiológicas heterogêneas. O modelo, composto por aproximadamente 60.000 neurônios, mostrou-se capaz de apresentar padrões de seletividade semelhantes àqueles descritos em experimentos. Além disso, com o intuito de investigar suas capacidades de processamento o modelo foi submetido a um protocolo de plasticidade induzida por adaptação apresentando resultados em bom acordo com dados experimentais.

Nos próximos capítulos, apresenta-se uma revisão dos principais trabalhos experimentais e teóricos que serviram como base para o desenvolvimento deste estudo, as estratégias empregadas na construção do modelo computacional, os resultados obtidos bem como uma comparação destes com os dados experimentais apresentados na literatura.

No capítulo II são discutidos os principais aspectos celulares, citoarquitetônicos e neuroanatômicos envolvidos na organização do sistema visual de mamíferos. Além disso, são discutidos as principais teorias e resultados experimentais relacionados à seletividade à orientação e à plasticidade cortical de curto prazo.

O capítulo III contempla a implementação dos modelos de células individuais, receptores sinápticos e a construção da simulação do modelo em larga escala através da integração destes elementos no modelo completo. A escolha dos parâmetros é discutida e justificada. Além disso, neste capítulo o sistema de estimulação e os métodos de análise de seletividade à orientação aplicados aos resultados das simulações são descritos.

No capítulo IV os principais resultados gerados pelo modelo serão apresentados e discutidos. O modelo foi submetido a dois experimentos. O primeiro foi realizado para verificar o padrão de seletividade a orientação apresentado em cada uma das camadas e

Introdução

por cada população que o compõe. O segundo experimento foi desenhado para investigar o comportamento deste modelo quando submetido a um protocolo de plasticidade induzida por adaptação e avaliar se a complexidade do modelo (composto por diferentes tipos de células, padrões de conexão etc.) resulta em variabilidade em diferentes perfis de plasticidade das curvas de seletividade à orientação.

No capítulo V, por fim, são discutidas as principais aproximações adotadas na implementação do modelo e suas possíveis relações com os resultados obtidos. O modelo mostrou-se capaz de replicar o padrão de seletividade a orientação de maneira invariante a contraste em uma faixa ampla. A diversidade dos perfis de seletividade a orientação depende, aparentemente da densidade e dos diversos perfis eletrofisiológicos incluídos na construção do modelo. Estas características juntamente com a heterogeneidade de entradas sinápticas (p. ex. entradas subcorticais dominantes restritas apenas às lâminas 4C α e 6) determinam o padrão de plasticidade apresentado pelo modelo. Apesar destes resultados animadores o modelo mostrou-se incapaz de apresentar invariância a contraste para valores de contraste baixos e facilitação nas margens das curvas de sintonia, ambas características documentadas em estudos experimentais.

Capítulo II

Revisão

“... uma vontade de enrolar-se sobre si mesma, os olhos, ah, sobretudo os olhos, virados para dentro, mais, mais, mais, até poder alcançar e observar o interior do próprio cérebro ali onde a diferença entre o ver e o não ver é invisível a simples vista.”

José Saramago, Ensaio sobre a Cegueira, 3º Ed., Companhia das Letras, p. 157.

A neurociência computacional é uma abordagem complementar a outras abordagens clássicas nas neurociências. A possibilidade de testar hipóteses por meio de modelos computacionais apresenta-se como um recurso de grande valia. Entretanto, a construção de modelos computacionais não é uma atividade abstrata. Os primeiros passos na construção de um modelo envolvem uma compilação de dados acerca dos fenómenos que se pretende investigar e das estruturas implicadas em sua organização. A não observância desta etapa, além de não garantir a identificação do modelo com as estruturas biológicas que o inspiraram, tornaria suspeita a avaliação das hipóteses geradas pelo modelo. Esta compilação de dados deve abarcar todos os aspectos relevantes ao nível de modelação que se pretende implementar.

Neste capítulo é apresentada uma revisão sobre os dados relativos aos neurónios, os elementos essenciais na construção deste modelo, às estruturas que compõem o sistema visual e aos fenómenos de seletividade a padrões encontrados no córtex visual. Todos os dados listados aqui foram obtidos por meio de levantamento bibliográfico.

A maior parte dos dados sobre neurónios contidos nesta revisão foi colhida em gatos ou ratos. Entretanto, os padrões de conexão, citoarquitetura, densidade celular etc. relativos às estruturas que compõem o modelo foram, em sua maioria, colhidos em primatas. Ao longo do texto, as semelhanças e dessemelhanças serão comentadas quando necessário.

Sistema Visual

O sistema visual está organizado em séries de estações interconectadas. Em mamíferos, a retina é formada por diversos tipos de neurónios cuja densidade e os padrões de conexão dependem da excentricidade. Cabe às células ganglionares o papel de enviar informações às demais estações do sistema visual. Dentre estas, 90% inervam

Revisão

células de relê do tálamo. Em primatas, o NGL recebe as entradas dos axônios das células ganglionares da retina em lâminas separadas (1-6) em um padrão aproximadamente monossináptico. O tálamo é a principal fonte de entradas para o córtex.

Os axônios dos neurônios talâmicos penetram nas camadas corticais através da substância branca gerando alguns ramos colaterais na camada 6 e seguindo para a camada 4 onde geram seus terminais axonais finais. A camada 4B não recebe qualquer entrada do NGL enquanto o canal P, composto pelas lâminas parvocelulares talâmicas, inerva as camadas 4A, 4C β e 6 e o canal M, composto pelas lâminas magnocelulares talâmicas, inerva as camadas 4C α e 6 (CALLAWAY, 1998; DOUGLAS & MARTIN, 1998; PETERS et al., 1994).

A revisão que se segue é demasiado superficial em alguns pontos e específica e detalhista em outros. O grau de profundidade desta seção do texto foi estabelecido em função das características essenciais do sistema visual mais relevantes para a construção do modelo descrito no capítulo seguinte. O modelo não contém uma retina e seu padrão de estimulação apenas aproxima a atividade do NGL. Estas duas estruturas não são, portanto, explicitamente modeladas. Além disso, neste modelo as lâminas corticais que recebem entradas talâmicas diretas exclusivas do canal P não foram simuladas (4A e 4C β).

Retina

A retina é a estrutura mais acessível do sistema nervoso e uma das mais complexas. Os corpos das células ganglionares compõem a camada mais externa da retina. Seus dendritos penetram nas camadas mais internas e recebem contatos sinápticos excitatórios das células bipolares e contatos sinápticos excitatórios e inibitórios das células amácrinas. Estas duas classes de células se conectam umas às outras por meio de células horizontais e recebem os sinais dos cones e bastonetes, os dois tipos de fotorreceptores da retina de mamíferos. Os campos receptivos de células ganglionares são determinados por seu padrão de conexão e apresentam duas sub-regiões circulares e concêntricas com propriedades antagônicas. Há, por exemplo, neurônios que, quando submetidos a iluminação na região central do campo receptivo apresentam aumento de sua atividade e quando submetidos a iluminação na periferia, apresentam diminuição ou

supressão da atividade. Estas sub-regiões são comumente referidas como ON e OFF, respectivamente (STERLING, 1998).

Na retina de gatos há células extremamente sensíveis a diferenças de contraste, que apresentam um padrão de resposta que se mantém pela duração do estímulo ainda que ocorra flagrante diminuição da frequência de disparos ao longo do período. Estas células recebem o nome de células X. Uma outra classe apresenta um padrão de resposta transiente e sensível a alterações bruscas de iluminação, cujas células recebem o nome de células Y. Uma terceira classe ainda apresenta seletividade à direção e é conhecida como classe W. As células X têm campos receptivos menores e velocidade média de condução axônica que é aproximadamente metade daquela apresentada pelas células Y. Ambas projetam-se para o Núcleo Geniculado Lateral do tálamo (NGL). Em primatas, por outro lado, foi estabelecida uma classificação anatômica de acordo com as zonas de projeção. As células que se projetam para as camadas parvocelulares recebem o nome de células P e aquelas que se projetam para as camadas magnocelulares são definidas como M (STERLING, 1998). Observou-se, entretanto, que esta distinção anatômica pode indicar uma distinção funcional similar àquela presente em gatos. As propriedades funcionais das células do canal M são essencialmente semelhantes às do canal X no que diz respeito à sensibilidade a diferenças de contraste (SHAPLEY & PERRY, 1986). As propriedades do canal P seriam uma adaptação característica de primatas para garantir sensibilidade às cores.

Núcleo Geniculado Lateral (NGL)

O tálamo é a principal fonte de entradas para o córtex (SHERMAN & GUILLERY, 1996). Diversos estudos o caracterizam apenas como uma estação intermediária no envio de sinais nervosos. Boa parte das evidências em favor desta avaliação do tálamo são oriundas de estudos do sistema visual. Observou-se que as propriedades dos campos receptivos das células talâmicas mostram-se essencialmente inalteradas em relação àquelas células da retina que as inervam² (SCHILLER & MALPELI, 1978). Em primatas, o NGL recebe as entradas dos axônios das células ganglionares da retina em lâminas separadas (1-6) em um padrão monosináptico. Estas lâminas são agrupadas em três conjuntos principais: magnocelular, parvocelular e koniocelular (HENDRY &

² Há evidências mais recentes (SHERMAN & GUILLERY, 1996) sobre propriedades importantes das células talâmicas (HUGENARD & McCORMICK, 1992) que, aliadas ao fato de que o tálamo, além de receber entradas dos sistemas sensoriais, é modulado pelas mesmas áreas corticais que inerva (SHERMAN & KOCH, 1998), depõem em favor de um papel mais ativo desta estrutura na transmissão dos sinais nervosos para o córtex (JONES, 1998). Entretanto que papel seria este é uma questão que permanece obscura.

REID, 2000). As lâminas pertencentes ao conjunto magnocelular são as mais ventrais (1-2) e as lâminas pertencentes ao parvocelular, as mais dorsais (3-6) enquanto o canal koniocelular ocupa os espaços entre as lâminas dos demais canais. Os neurônios do canal magnocelular têm respostas transientes e fazem parte de um sistema de transmissão rápida. Os neurônios do canal parvocelular, por sua vez, respondem a estímulos estacionários e formam uma entrada de baixa velocidade para o córtex (PETERS et al., 1994). Os axônios da maioria dos neurônios do núcleo geniculado lateral seguem pela radiação óptica até o córtex visual primário que se localiza no lobo occipital do cérebro. No NGL de gatos a separação física entre os canais X e Y não é tão marcante quanto a separação entre os canais M e P em primatas. Neurônios do canal X e do canal Y inervam de maneira indiscriminada as lâminas A e A1 do NGL de gatos. Entretanto, os neurônios talâmicos recebem entradas quase exclusivamente de células ganglionares funcionalmente semelhantes a eles em qualquer lâmina (SHERMAN & KOCH, 1986). Apesar da diferença entre a segregação no NGL dos canais X e Y, em gatos, e M e P, em primatas, no córtex a segregação está preservada (SHERMAN & KOCH, 1986). A inervação dos canais X e Y se faz em porções separadas da camada 4 de gatos de maneira análoga à inervação dos canais M e P em primatas na camada 4C e em menor proporção na camada 6. Os terminais axonais dos neurônios que compõem o canal K encontram-se nas camadas 2/3 e em menor proporção na camada 1 (HENDRY & REID, 2000).

Classificação Celular

Os *neurônios de relê talâmicos* representam a grande maioria das células em qualquer núcleo talâmico. Os neurônios do NGL recebem sinapses excitatórias das células ganglionares da retina, de outras aferências subcorticais, de aferências corticais oriundas da camada 6 dos córtices visuais primário e secundário e sinapses inibitórias de neurônios GABAérgicos do próprio NGL. Estes neurônios recebem entradas glutamatérgicas da retina em seus dendritos proximais (entre 10% e 20% do total de seus contatos sinápticos). Supostamente, as demais entradas se localizam nos dendritos distais e são de origem cortical (30-40%; também glutamatérgicas), de origem subcortical (30-40%; colinérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas) ou de origem local (5%; GABAérgicas). Podem ser divididos em diversas classes de acordo com a sua localização, morfologia e com as classes de neurônios que os inervam. Comumente

apresentam uma árvore dendrítica pouco extensa e projetam-se para o córtex com uma inervação colateral para o núcleo reticular talâmico (SHERMAN & KOCH, 1998). Em vista da coleção de canais iônicos que possuem e da miríade de contatos sinápticos que recebem, apresentam comportamentos bastante dinâmicos. As células de relê talâmicas correspondem a aproximadamente 75% do total de células em qualquer uma das camadas do NGL.

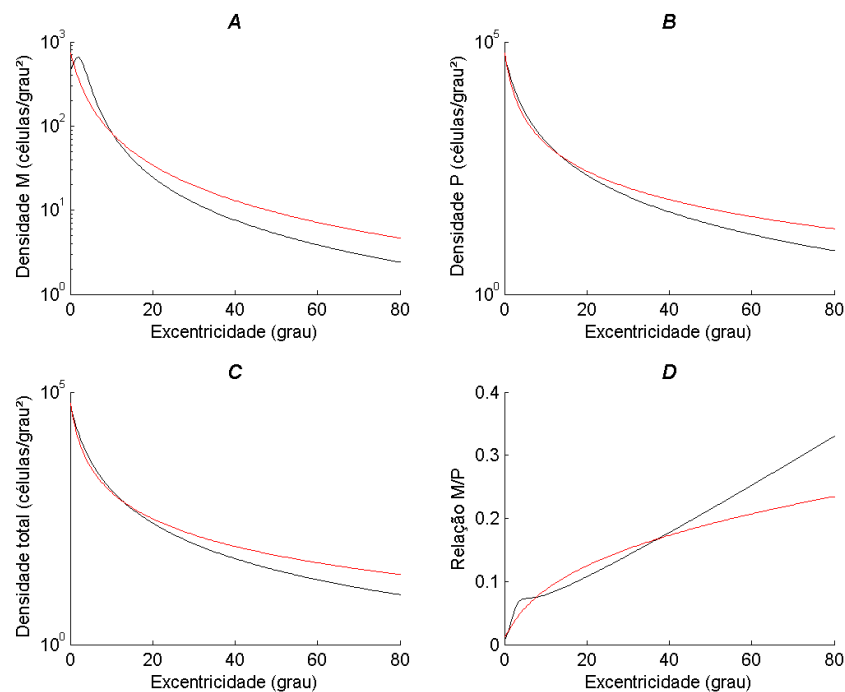


Figura 1. Os dois primeiros gráficos apresentam as melhores aproximações para as funções de magnificação (células/mm²) para os canais M (A) e P (B) do NGL de primatas, respectivamente, em escala logarítmica. (C) corresponde à soma das funções dos dois primeiros gráficos (A+B) acrescidos de 10%, em escala semi-logarítmica. (D) descreve a relação entre a densidade de células no canal M e no canal P no NGL em função da excentricidade. Os dados obtidos em traço espesso foram obtidos utilizando as equações apresentadas em MALPELI et al., 1996 e as curvas em traço vermelho foram retiradas de SCHEIN & MONASTERIO, 1987.

Os interneurônios talâmicos, por sua vez, correspondem a aproximadamente 25% dos neurônios em qualquer núcleo talâmico (incluindo o NGL) (PAPE & McCORMICK, 1995). Outros estudos afirmam que este valor sobe para 35% no caso das lâminas do canal M (WILSON, et al, 1996). Os interneurônios talâmicos possuem corpos celulares pequenos (comparados às células de relê talâmicas) com dendritos longos e sinuosos. Alguns interneurônios não apresentam árvore axonal e, em vista disso supõe-se que estas células façam sinapses dendro-dendríticas (WILSON, et al, 1996). A árvore axonal destas células, quando presente, é pouco espalhada e raramente

se estende além da área coberta por seus dendritos. Sua árvore dendrítica cobre, entretanto, uma área maior do que aquela coberta por neurônios de relê talâmicos. Todos os interneurônios utilizam GABA como neurotransmissor principal (SHERMAN & KOCH, 1998; PAPE & McCORMICK, 1995). Entre os contatos sinápticos realizados nos interneurônios, 25% são glutamatérgicas de células ganglionares da retina, 26% são GABAérgicas (possivelmente de outros interneurônios talâmicos) e 37% são corticais oriundos da camada 6 do córtex visual em gatos (PAPE & McCORMICK, 1995). Em primatas, aparentemente, o córtex exerce uma influência ainda menor sobre os interneurônios do tálamo. De acordo com outra investigação, apenas 28% das sinapses encontradas neste neurônios são corticais (WILSON, et al, 1996).

Densidade Celular

No NGL, a densidade de células varia de acordo com a excentricidade, ou seja, a densidade diminui com a distância da região talâmica que representa a fóvea na retina. Schein e Monasterio revisaram os dados da literatura sobre o padrão de projeção da retina para o NGL e deste núcleo talâmico para o córtex em primatas. Segundo estes autores 90% das células ganglionares na camada mais externa da retina projetam-se para NGL do tálamo. Reavaliando os estudos mais expressivos, esta investigação estabelece uma taxa unitária de conexão entre a retina e o NGL para valores de excentricidade inferiores a 40°. Estes autores propõem que, no sistema visual de primatas, cada célula ganglionar inerva um neurônio de relê talâmico, aproximadamente. Este dado permite estabelecer a densidade de neurônios das camadas do NGL por extensão do padrão de inervação das células ganglionares da retina (SCHEIN & MONASTERIO, 1987). Entretanto, esta avaliação foi feita tomando por base a quantidade de fibras do nervo óptico e a quantidade de neurônios do NGL. Não há estimativas sobre o número de células ganglionares das classes M e P na retina de primatas.

Entretanto, existem estimativas da variação do número total de neurônios na retina em função da excentricidade (WÄSSLE et al., 1990). As densidades das classes de células M e P somadas respondem pela grande maioria das células do NGL (MALPELI et al., 1996). Acrescentando às densidades de células M e P calculadas no NGL, o valor de 10%, correspondente à porcentagem de células que não se projetam da retina para o NGL (RODIECK, 1988), e superpondo a esta curva as densidades da população total de células ganglionares da retina (WÄSSLE et al., 1990), obteve-se uma ótima

aproximação (MALPELI et al., 1996). Isto permite supor que desprezar, numa primeira etapa, a densidade de células que compõem o canal K não deve resultar em um problema sério para a determinação da densidade de células no NGL que se projetam para o córtex (HENDRY & REID, 2000). As propriedades dos campos receptivos das células na retina e no NGL são semelhantes. As células do tálamo apresentam campos receptivos concêntricos com propriedades antagônicas virtualmente iguais e localizações superpostas àquelas das células da retina da quais recebem suas entradas sinápticas. Isto confere credibilidade à idéia de que o padrão de conexão entre estas estruturas não envolve altos índices de convergência ou divergência. A figura 1 apresenta estas aproximações e superpõe os traços gerados pelos dados apresentados por SCHEIN & MONASTERIO (1987) e por MALPELI et al. (1996). Estas curvas foram traçadas utilizando as equações fornecidas pelos autores nos artigos citados acima.

Circuitaria

A circuitaria presente no NGL é simples e pode ser resumida da seguinte maneira: células de relê recebem entradas glutamatérgicas oriundas da retina em seus dendritos proximais. Além disso, recebem também entradas do córtex, de estruturas sub-corticais e de interneurônios GABAérgicos do próprio NGL. À exceção das entradas GABAérgicas locais, todas as demais encontram-se localizadas exclusivamente nos dendritos distais. Os axônios destas células seguem pela radiação óptica para o córtex. Os interneurônios, por sua vez, parecem ser responsáveis por um sistema de inibição local. Recebem sinapses excitatórias da retina, do córtex, e inibitórias de outros interneurônios. Fazem sinapses dendro-dendríticas nas regiões proximal (preferencialmente) e distal das células de relê (SHERMAN & KOCH, 1998).

Córtex Visual Primário (V1)

Em todos os mamíferos, o córtex consiste em uma série de camadas de células superpostas com uma espessura total de aproximadamente 2 mm. Estas camadas ou lâminas são em número de 6, ainda que em algumas áreas este número possa variar. O estudo deste padrão laminar teve início no século XIX e recebeu o nome de citoarquitetura. O estudo da citoarquitetura do córtex é a base para a sua divisão em áreas distintas. Comparações entre diversas áreas corticais (áreas motoras e sensoriais de diversas modalidades) em diversas espécies (ratos, gatos, primatas e humanos), demonstram que apesar de a área cortical total variar entre as espécies, o número

absoluto de neurônios em uma unidade de volume constante, uma coluna com 30×10^{-6} m² de área de base que se estende por toda a extensão vertical do córtex, não varia. O número de neurônios de diferentes áreas corticais também permanece constante se avaliado desta forma. A exceção é o córtex visual primário, que possui, 2,5 vezes mais neurônios do que as demais áreas (ROCKEL et al., 1980). O córtex visual primário recebe o nome de V1 mas é também conhecido como córtex estriado. No córtex visual, as terminações do NGL são encontradas especialmente na camada 4 e na camada 6, com maior concentração na camada 4 (PETERS et al., 1994). Em gatos as conexões seguem da camada 4 para as camadas 2 e 3 que, por sua vez, projetam-se para a camada 5 que envia projeções para a camada 6 que, por fim, envia conexões para a camada 4. Isto sem falar nas conexões que são enviadas para estruturas subcorticais e para outras áreas visuais (BOLZ et al., 1989). Em primatas, ao contrário de gatos, existem mais do que 6 camadas. As camadas 2/3 e 4 são subdivididas. A camada 4C no córtex visual de primatas corresponde à camada 4 em gatos e as camadas 2-4B correspondem às camadas 2 e 3 em outras áreas corticais. Nas camadas 2/3 pode-se encontrar regiões ricas em uma enzima chamada citocroma oxidase (CO) (HORTON & HUBEL, 1981; LIVINGSTONE & HUBEL, 1982; YABUTA & CALLAWAY, 1998). A circuitaria destas camadas (incluindo conexões interlaminares) está fortemente relacionada com a localização destas regiões. As camadas 2-4B subdividem-se em 2, 3A, 3B, 4A e 4B, enquanto a camada 4C é dividida em 4C α (parte superior da camada 4C) e 4C β (parte inferior da camada 4C) (LUND, 1988; CALLAWAY, 1998). Em primatas, a camada 4C é o principal alvo das projeções talâmicas. Os neurônios estrelados desta camada enviam projeções para a camada 2-4B. As camadas que compõem o conjunto 2-4B enviam projeções para a camada 5 e esta envia projeções (menos densas que em gatos) para a camada 6. As projeções mais densas da camada 5 seguem para a camada 2-4B formando o laço entre estas duas camadas (2-4B e 5). Os neurônios da camada 6 podem ser divididos em duas populações distintas de acordo com os alvos de suas projeções. A primeira população projeta-se densamente para as camadas 2-4B enquanto a segunda projeta-se, também densamente, para a camada 4C (LUND, 1988; CALLAWAY & WISER, 1996; CALLAWAY, 1998). Todos os padrões de conexão apresentados acima são de natureza excitatória tanto em gatos quanto em primatas. Os alvos dos neurônios inibitórios permanecem confinados às suas camadas de origem em sua grande maioria. Nesta seção o padrão de conexão local e o padrão de conexão entre as camadas corticais

será revisado.

Classificação Celular

As células piramidais são o tipo de célula mais frequente em todas as camadas corticais à exceção das camadas 4 (4C em primatas) e 1, onde estão ausentes. Em todas as demais camadas este tipo de célula compõem a principal classe de células excitatórias do córtex. As células piramidais são caracterizadas por um corpo celular com forma triangular e por um dendrito apical bastante extenso e orientado perpendicularmente à superfície cortical. Seus dendritos, tanto apicais quanto basais, são cobertos por *spines*, (pequenas protusões que recebem pelo menos um contato sináptico DOUGLAS & MARTIN, 1998). No caso de primatas, na camada 4C (em gatos a 4), as principais células excitatórias são as células estreladas. Estes neurônios relembram os neurônios corticais piramidais no que diz respeito a sua morfologia, fisiologia e densidade relativa. Nas camadas corticais em que estão presentes, normalmente são os neurônios mais numerosos. Além disso, as células estreladas assemelham-se aos neurônios piramidais quanto a sua sinaptologia. A quase totalidade dos contatos sinápticos recebidos por estes neurônios no soma e nos dendritos proximais é de natureza inibitória. Contatos sinápticos inibitórios são também encontrados em seus dendritos distais, entretanto em quantidade muito menor à medida que aumenta a distância do soma. O número absoluto de contatos sinápticos recebidos no soma é pequeno (DOUGLAS & MARTIN, 1998). Os axônios das células estreladas fazem contatos sinápticos excitatórios usando o AMPA como neurotransmissor. As principais distinções entre estes dois tipos de células são: ao contrário dos neurônios piramidais, as células estreladas não possuem dendrito apical; sua árvore dendrítica permanece na mesma camada em que está o seu soma na maior parte dos casos; muito raramente seus axônios projetam-se para os córtices secundário (V2), terciário (V3) ou para estruturas sub-corticais; na maior parte dos casos os alvos dos contatos sinápticos estão na mesma camada ou em camadas próximas (LUND, 1984). As células estreladas da camada 4 dos córtices sensoriais primários de diversas espécies têm sido consideradas como o principal alvo dos axônios talâmicos. A síntese da informação que é realizada por estes neurônios é uma etapa crucial no processamento cortical da atividade aferente (LUND, 1984).

Apesar de comporem a grande maioria das células em qualquer camada em que estejam presentes, as células estreladas e piramidais dividem espaço com outros

neurônios corticais. Os interneurônios correspondem a uma população morfológicamente heterogênea de células corticais que realizam conexões com os neurônios piramidais e células estreladas próximas. Apesar de comporem uma classe morfológicamente heterogênea, estes neurônios têm em comum o fato de utilizar o GABA como neurotransmissor. Sem dúvida, as mais comuns são as células em cesto. Estas células costumam apresentar frequências mínimas de geração de potenciais de ação próximas a 50 Hz, ou mais altas. É muito provável que estes interneurônios exerçam algum papel de natureza importante na modulação e desenvolvimento dos campos receptivos (DOUGLAS & MARTIN, 1998). Os neurônios GABAérgicos correspondem a um faixa entre 15 e 20 % das populações de todas camadas corticais. Na camada 4C, os neurônios GABAérgicos corresponde a 20% da população total de neurônios. O GABA é considerado o principal neurotransmissor inibitório do córtex cerebral (JONES & HENDRY, 1984). Assim, a rede de células inibitórias é, pelo menos, duas ou três vezes menor, em extensão, do que a rede de células excitatórias em todas as camadas corticais (KISVÁRDY et al., 1997; CROOK et al., 1998).

Densidade Celular

É comumente aceito que a densidade de neurônios corticais não varia de acordo com a excentricidade. Entretanto, devido a variação na densidade de neurônios do NGL, a quantidade de área cortical devotada ao processamento de uma área constante do campo visual varia de acordo com a excentricidade. A densidade de neurônios, sumariada em função da camada, está resumida na tabela 1.

Tabela 1. Dados básicos referentes à densidade de células em VI por camada cortical em primatas; percentagens médias de neurônios GABAérgicos em VI por camada cortical em primatas. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram coletados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Dens. de neurônios (1)	0,6 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (2/3)	56,1 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (4A).	21,8 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (4B).	21,2 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (4Cα).	17,3 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (4Cβ).	30,0 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (5)	24,8 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (6)	30,1 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)
Dens. de neurônios (Total)	202,0 x 10 ³ c. por mm ² .	(O'KUSKY & COLONIER, 1982)

Grandeza.	Valor.	Referência.
Dens. de neurônios GABA (1).	81,0%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (2/3).	16,11%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (4A).	18,8%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (4B).	14,3%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (4C α).	17,2%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (4C β).	15,0%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (5).	11,6%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (6).	12,1%	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA (Total)	15,7% em todas as camadas.	(FITZPATRICK et al., 1987)
Dens. de neurônios GABA.	25% em todas as camadas.	(PETERS et al., 1994)
Dens. de neurônios GABA.	15% em todas as camadas.	(ROSIER et al., 1993)

Existem aproximadamente 200.000 neurônios em um volume de córtex visual primário de primatas com área de base igual a 1 mm²: 28% estão nas camadas 2/3; 45% na camada 4 e 27% nas camadas 5 e 6 (O'KUSKY & COLONIER, 1982). A densidade de neurônios GABAérgicos é maior nas camadas 2/3, 4A e 4C β e 5. Entretanto, é errôneo supor que se trata de uma população homogênea. Os neurônios da camada 4C α e da camada 6 são bem maiores, possuem árvores dendríticas bem mais extensas e orientadas horizontalmente quando comparados com os corpos celulares e as árvores dendríticas (orientadas verticalmente) de neurônios GABAérgicos presentes nas camadas mais superficiais (FITZPATRICK et al., 1987).

Circuitaria

O córtex visual primário é uma estrutura bastante complexa, composta por um elenco de neurônios diferenciados no que diz respeito à sua morfologia e sinaptologia (tabela 1). Estas células estão conectadas em padrões intrincados que variam em função da camada cortical e das populações de células envolvidas. A maior parte dos dados sobre padrões de conexão cortical foi colhida utilizando três estratégias (às vezes simultaneamente): 1) análise de correlação cruzada de registros eletrofisiológicos; 2) marcadores (HRP, 2-DG); 3) imageamento cortical. Os dados resumidos a seguir foram retirados da literatura e buscam apresentar estes padrões de conexão de maneira coerente.

A visão clássica sobre padrões de conexão no córtex deriva de estudos de impregnação com sais de prata (técnica de Golgi empregada por Santiago Ramón y Cajal e por Camillo Golgi) e sustenta que axônios estão orientados de maneira

perpendicular à superfície estendendo-se pouco em paralelo com a superfície cortical (LUND, 1973). Evidências como esta suportaram a teoria dos sistemas colunares (MOUNTCASTLE, 1997), baseada em experimentos fisiológicos clássicos (HUBEL & WIESEL, 1962), que enfatiza uma organização cortical vertical (para uma revisão ver, por exemplo, GILBERT, 1983). Contudo, na mesma época em que ganhava força o modelo de organização vertical do córtex, evidências da existência de conexões horizontais acumulavam-se: após lesões controladas no córtex visual de macacos, terminais axonais afetados pela lesão podem ser encontrados a até 3,5 mm do sítio da lesão (FISKEN et al., 1975; SZENTÁGOTHAJ, 1973; CREUTZFELDT et al., 1977). Experimentos mais recentes utilizando traçadores mais modernos (por exemplo, injeções intra- e extracelulares de *horseradish peroxidase* - HRP) reuniram evidências bastante fortes em favor de um modelo de organização cortical horizontal que contempla conexões paralelas a superfície do córtex e se estendem por vários milímetros em uma mesma camada (GRINVALD et al., 1994).

Estas conexões têm sido referidas como “conexões horizontais de longo alcance”, “conexões tangenciais”, ou ainda, “conexões intralaminares”; (para uma revisão veja, por exemplo, GILBERT, 1992). Estas conexões são bastante proeminentes nas camadas 2/3, 4B e 5; suas sinapses exibem morfologia condizente com aquela observada em sinapses excitatórias e seus alvos são células com e sem *spines* na mesma proporção em que elas ocorrem 80% e 20 % respectivamente (KISVÁRDY et al., 1986).

Além de apresentar padrões de conexão organizados nos planos vertical (conexões inter-laminares) e horizontal (conexões intra-laminares de longo alcance), os neurônios vizinhos localizados em uma mesma camada conectam-se entre si (conexões intra-laminares de curto alcance). O sistema de conexão de curto alcance é altamente recorrente e envolve tanto células excitatórias quanto inibitórias no papel de neurônios pré- e pós-sinápticos (LUND et al., 2003; FRIES et al., 1977; MILLER, 1992; NELSON & FROST, 1981; DEANGELIS et al., 1999). A existência de algum grau de seletividade no estabelecimento deste sistema de conexões de curto alcance, entretanto, ainda permanece como um tópico em aberto.

Camada 1 – A camada 1 não possui neurônios piramidais. Com base em critérios eletrofisiológicos pode-se classificar os neurônios desta camada em neurônios de disparo com atraso (NDA) e neurônios de disparo sem atraso (NDSA) (para uma explicação dos nomes destas células veja o próximo capítulo). As duas classes de

neurônios utilizam o GABA como neurotransmissor. Os NDA possuem árvores dendríticas e terminais axonais amplos que se estendem horizontalmente e permanecem freqüentemente na camada 1. Os NDSA apresentam terminais axonais que se projetam não só para a camada 1 mas também para outras camadas (especialmente 2/3). A principal entrada excitatória da camada 1 são os terminais axonais de neurônios piramidais das camadas 2/3 (CHU et al., 2003).

Camada 2/3 – As regiões ricas em CO na camada 3B recebem entradas preferencialmente das camadas que processam informação do canal M. Ou seja, estas regiões recebem entradas das camadas 4C α e 4B. As demais regiões (com baixa marcação para CO) recebem entradas das camadas 4C β e 4A que processam as entradas do canal P. Os neurônios da camada 2/3 podem ser classificados como piramidais (neurônios de disparo regular (NDRes) e em rajadas (NDRajs)). As regiões ricas em CO também recebem entrada talâmicas diretas do canal K. Entretanto, estas entradas permanecem segregadas na parte mais superficial desta camada, a camada 3A (CALLAWAY, 1998).

Camada 4 – Os neurônios estrelados (NDRes) da parte superior da camada 4C β e da parte inferior da camada 4C α projetam-se para as camadas 3B e 4A, enquanto os neurônios da parte superior da camada 4C α projetam-se para a camada 4B. As camadas 4A e 4C (α e β) enviam projeções fracas para as camadas 5A, e possivelmente, 6. Já as camadas 3A e 2 recebem entradas da camada 4B (LUND, 1988; CALLAWAY & WISER, 1996). Assim, os neurônios nas camadas 2/3A recebem entradas dos canais M e P apenas através das camadas 4B (para o canal M) e 4A e 3B (para o canal P).

Camada 5 – Esta camada possui células piramidais com corpos grandes que disparam potenciais de ação em rajadas (NDRajs). Estas células possuem dendritos apicais longos que se projetam para as camadas superiores gerando ramos extensos nas camadas 2-4B e 1 (CALLAWAY, 1998). Estas células recebem outras entradas subcorticais (como o canal K do NGL, por exemplo).

Uma outra classe de células piramidais da camada 5 é formada por neurônios piramidais com corpos celulares menores do que aqueles citados acima. Podem ser classificados como NDRes e raramente seus dendritos colhem informação além da camada 3 (LUND, 1988; CALLAWAY & WISER, 1996; CALLAWAY, 1998).

Camada 6 – Os neurônios piramidais da camada 6 possuem parte de suas árvores dendríticas na camada 5, e em decorrência disso, recebem entradas oriundas das camadas 2-4B como os neurônios da própria camada 5. Um outro grupo de neurônios na camada 6 é composto de células que não possuem grande parte de sua árvore dendrítica na camada 5 mas enviam fortes projeções para a camada 4C (CALLAWAY & WISER, 1996). Além disso, como já foi dito acima, a camada 6 também recebe uma entrada possivelmente fraca da camada 4C. Isto caracteriza um circuito de retroalimentação entre as camadas 4C e 6.

Com base nesta revisão é possível organizar o padrão de conexões em V1 da seguinte forma: conexões que seguem uma *via direta* da camada 4C para as camadas 2-4B e de lá para as camadas 5A/6 e uma *via de retroalimentação* das camadas 5/6 de volta para as camadas 2-4B e 4C.

Seletividade a Orientação (SO)

Entre as propriedades mais estudadas em neurônios do córtex visual primário encontra-se o padrão de respostas dependente da orientação do estímulo observado em algumas células do córtex visual primário. Em paralelo com o acúmulo de dados sobre a emergência da seletividade à orientação estabeleceu-se um debate sobre os possíveis substratos neurais responsáveis pelo surgimento deste fenômeno. Por um lado, é simples supor que seletividade à orientação forma-se em uma única sinapse entre o NGL e V1 como resultado do alinhamento de campos receptivos não orientados de células talâmicas que convergem sobre células corticais simples. Por outro lado, estas células corticais recebem milhares de sinapses de diferentes neurônios, em sua maioria, corticais. Estas duas visões de difícil conciliação sobre o processamento do córtex visual levaram à formulação de duas principais alternativas teóricas: (i) o modelo de entrada talâmica (*feed-forward*); e (ii) o modelo recorrente (*feed-back*) (LAMME et al., 1998; LAMME & ROELFSEMA, 2000).

Estas duas interpretações do funcionamento cortical têm, cada uma, sua quota de dados experimentais e modelos computacionais arrolados como evidências favoráveis ou contrárias. Na verdade, o processamento visual é uma das áreas mais beneficiadas pelo uso de modelos computacionais em neurociência (veja, por exemplo, SOMERS et al. 1995; BEN-YISHAI et al. 1995; TROYER et al., 1998; MCLAUGHLIN et al., 2000;

LAURITZEN et al., 2001; KANG et al., 2003; TEICH & QIAN, 2006; TAO et al., 2006).

As evidências favoráveis aos modelos de seletividade à orientação determinados por entrada talâmica (*feed-forward*) podem ser agrupadas em três pontos. Primeiro, há uma correlação forte entre a banda de seletividade à orientação e a forma do campo receptivo: quanto maior a relação entre comprimento e largura (relação comprimento/largura) do campo receptivo maior a seletividade a orientação (JONES & PALMER, 1987; GARDNER et al., 1999). Segundo, a organização espacial das entradas talâmicas excitatórias tem sub-regiões ON e OFF cujas posições coincidem com as posições das regiões ON e OFF que compõem o campo receptivo das células corticais. Estudos de correlação das atividades eletrofisiológicas de células talâmicas e corticais sugerem que as sub-regiões das células corticais são geradas por entradas do NGL. Ou seja, as conexões tálamo-corticais estão organizadas de maneira precisa para promover seletividade à orientação (TANAKA, 1983; CHAPMAN et al., 1991; REID & ALONSO, 1995; ALONSO et al., 2000). Terceiro, de acordo com o modelo de entrada talâmica (*feed-forward*), as células simples do córtex visual devem receber entradas sinápticas excitatórias fortes das células talâmicas. O NGL é responsável por apenas 15% dos contatos sinápticos das células simples da camada 4. O restante das conexões são intracorticais excitatórias ou inibitórias (PETERS et al., 1994). Por outro lado, algumas sinapses podem gerar potenciais pós-sinápticos desproporcionais ao seu número considerando que: i) seus neurônios pré-sinápticos disparam em taxas mais altas do que os demais neurônios pré-sinápticos; ii) seus neurônios pré-sinápticos podem simplesmente liberar maiores quantidades de neurotransmissor; ou iii) seus botões podem apresentar-se em maior densidade ou em sítios mais próximos do soma (REID & ALONSO, 1995; STRATFORD et al., 1996; GIL et al., 1999). Reid e Alonso avaliaram a proporção de potenciais de ação em células corticais precedidos por disparos em células talâmicas e relatam que uma única entrada talâmica é responsável por 1% a 20% da atividade das células da camada 4 de V1 (REID & ALONSO, 1995). Considerando que cada célula cortical recebe contatos sinápticos de múltiplas células talâmicas, é provável que uma porcentagem ainda maior da atividade das células corticais seja determinada por entradas talâmicas, pelo menos nas camadas que recebem entradas diretas do tálamo.

Com o intuito de testar esta hipótese a circuitaria cortical foi inativada por congelamento (FERSTER et al., 1996) e por estimulação elétrica (CHUNG & FERSTER, 1998) e as flutuações dos potenciais de membrana foram medidas. Os potenciais sinápticos excitatórios registrados durante o período de supressão cortical mostram-se tão seletivos quanto a atividade medida em disparos durante condições normais. Nenhum destes dois métodos de inativação cortical alterou significativamente a largura da banda de seletividade à orientação. De acordo com estes resultados a entrada talâmica é suficiente para a geração de seletividade à orientação (DAS, 1996; FERSTER et al., 1996; CHUNG & FERSTER, 1998).

A breve revisão apresentada acima favorece a hipótese de que seletividade à orientação é gerada em uma única sinapse entre neurônios do NGL e células corticais simples em V1 nas camadas que recebem estas entradas. Contudo, um modelo puramente excitatório como o modelo de entradas talâmicas apresentaria alterações na largura das curvas de seletividade à orientação em função do contraste. Este não é o caso em células simples de V1. A largura da banda das curvas de seletividade à orientação varia pouco em função do contraste do estímulo (SKOTTUN et al., 1987; SCLAR & FREEEMAN, 1982; ANDERSON et al., 2000a; ALITTO & USREY, 2004). Visando contornar esta limitação alguns mecanismos tem sido propostos e adicionados ao esquema do modelo de entradas talâmicas: i) um filtro linear que impediria células corticais de disparar em orientação inadequadas implementado como um limiar de disparo variável em função do contraste (improvável já que o limiar de disparo mostra-se como uma propriedade bastante estável; ainda assim veja VOLGUSHEV et al., 2000; VOLGUSHEV et al., 2002); e ii) um esquema de conexões inibitórias precisamente estabelecido de forma que a sub-região ON do campo receptivo das células corticais gerada pela entrada talâmica seria contra-balançada por um sistema de conexões inibitórias intracorticais com sub-região de mesma orientação e fase contrária (TROYER et al., 1998; LAURITZEN et al., 2001). Este sistema de conexões exigiria células inibitórias com campos receptivos com orientação exatamente igual e fase diferente das células simples excitatórias e um sistema de conexões inibitórias intracorticais mais forte do que as entradas talâmicas.

Modelos alternativos, nos quais a circuitaria cortical desempenha um papel central na determinação da seletividade à orientação foram propostos. Estes modelos, reunidos sob a designação geral de modelos recorrentes (*feed-back*), foram desenvolvidos com o

intuito de dar conta, justamente, do conjunto de dados que demonstram as limitações dos modelos de entrada talâmica originais: seletividade à orientação invariante a contraste. De acordo com estes modelos, seletividade à orientação é uma propriedade emergente que resulta essencialmente de processamentos corticais locais (SOMERS et al. 1995; BEN-YISHAI et al. 1995; MCLAUGHLIN et al., 2000; KANG et al., 2003).

As principais características dos modelos recorrentes são: i) a entrada convergente do NGL sobre as células simples do cortex é relativamente fraca comparada com aquela proposta pelos modelos de entrada talâmica e com as demais sinapses corticais; a entrada do NGL é, ainda, pouco seletiva, ou seja, a relação entre o comprimento e a largura do campo receptivo é pequena de acordo com alguns estudos (PEI et al., 1994); e ii) conexões mútuas entre células cujos campos receptivos tem propriedades semelhantes amplificam dramaticamente a entrada pouco sintonizada do NGL. Assim, o aumento na seletividade à orientação é resultado de inter-conexões entre células corticais excitatórias seletivas a orientações semelhantes e conexões menos seletivas entre células inibitórias e células excitatórias. Este padrão de conexão frequentemente é aproximado em modelos através de funções gaussianas e resulta em uma rede com atratores que geram bolhas de atividade (SOMERS et al. 1995; HANSEL & SOMPOLINSKY, 1998). Ainda de acordo com esta classe de modelos, o sistema de conexão inibitório não precisa ser conectado com a precisão requerida pelos modelos de entrada talâmica para apresentar seletividade invariante a contraste. Segundo os proponentes deste tipo de modelo, a inibição a que está sujeita uma célula cortical é a soma de várias fontes e é improvável que cada uma destas seja uma célula inibitória com um campo receptivo cuja orientação seja igual e a fase contrária às da célula pós-sináptica (RINGACH et al., 1997; SOMPOLINSKY & SHAPLEY, 1997; MCLAUGHLIN et al., 2000; SHAPLEY et al., 2002).

Tomados em conjunto, experimentos sobre o papel das entradas talâmicas sobre a seletividade à orientação (DAS, 1996; FERSTER et al., 1996; CHUNG & FERSTER, 1998) e recentes investigações sobre o papel da circuitaria laminar do córtex na geração de heterogeneidade nos perfis de orientação (SATO et al., 1996; RINGACH, 2002; MARTINEZ et al., 2002; MOOSER et al., 2004; MARTINEZ et al., 2005; GUR et al., 2005; HIRSCH & MARTINEZ, 2006) são evidências de que seletividade à orientação é re-gerada em V1 muitas vezes e não depende de um único mecanismo (MOOSER et al., 2004; GUR et al., 2005) ou, alternativamente, de que a circuitaria cortical estratificada

em lâminas e composta de elementos diversificados promove a amplificação da atividade neural durante a propagação pela circuitaria cortical.

Em qualquer dos casos, modelos compostos por apenas uma camada com populações de neurônios abstratos (por exemplo, modelos de campo-médio como BEN-YISHAI et al. 1995; HANSEL & SOMPOLINSKY, 1998; KANG et al., 2003; ou modelos com neurônios integra-dispara como MCLAUGHLIN et al., 2000; TAO et al., 2006) podem não ser a melhor abordagem para simular seletividade a orientação ou qualquer outro fenômeno de processamento cortical. As simplificações assumidas na implementação destes modelos podem se constituir em um impedimento para a adequada formulação de teorias ou obrigar a exclusão de variáveis relevantes. Para averiguar questões como essas, um modelo não apenas inspirado, mas determinado e constringido pela anatomia e fisiologia pode se mostrar uma ferramenta útil.

Plasticidade em SO

Até 20 anos atrás se supunha que o córtex adulto seria uma estrutura rígida cuja maior parte do padrão de conectividade seria estabelecida durante os estágios iniciais do desenvolvimento e permaneceriam congeladas durante a vida adulta. A reorganização estrutural do córtex adulto foi, durante bastante tempo, ignorada se comparada com a atenção concedida a fenômenos como as reorganizações amplas observadas durante determinados períodos críticos rigidamente estabelecidos durante o início da vida de um organismo (GOODHILL, 1998). Isto mudou dramaticamente depois de experimentos que permitiram observar alterações amplas na representação cortical da mão de macacos quando submetidos à amputação de um dos dedos. Os neurônios que antes representavam o dedo amputado passaram a responder a estimulação dos dedos vizinhos (MERZENICH et al., 1984). Desta forma, a representação dos dedos intactos foi modificada e passou a ocupar a região outrora ocupada pelo dedo amputado. Apesar de significativa, estas mudanças permaneceram restritas às representações dos dedos imediatamente adjacentes (MERZENICH et al., 1984).

Os estudos clássicos sobre plasticidade em adultos demonstram que os córtices sensoriais primários são estruturas dinâmicas que se alteram em função de mudanças internas (lesão; MERZENICH et al., 1984; PONS et al., 1991) ou ambientais (supressão da estimulação; JENKINS et al., 1990). Quando submetidos a treinamentos para privilegiar o uso de um dedo em detrimento dos demais para uma tarefa comportamental

específica repetida, a representação do dedo utilizado expandiu-se às expensas da representação dos demais dedos desfavorecidos na tarefa comportamental (JENKINS et al., 1990). Para revisões veja, por exemplo, (KAAS, 1991; DAS, 1997; BUONOMANO & MERZENICH, 1998). Plasticidade induzida por lesão promove alterações extensas no tamanho ou na localização dos campos receptivos dos neurônios presentes na região afetada e na periferia. As escalas temporais para o estabelecimento completo destas alterações envolvem meses e supõe-se que a formação de novos terminais sinápticos em *clusters* de conexões de longo alcance previamente existentes esteja envolvida.

No sistema visual, a reorganização dos mapas foi demonstrada por meio de lesões na retina. Em vista do fato de a maior parte dos neurônios do córtex visual ter campos receptivos binoculares foi necessário fazer lesões nas duas retinas para efetivamente privar uma determinada região do córtex de sua estimulação. Imediatamente depois da lesão, a parte do córtex que originalmente recebia inervação das áreas das retinas lesadas foi silenciada. Dentro de alguns dias ou semanas, células presentes na região cortical silenciosa passaram a apresentar alguma atividade quando regiões diferentes daquela submetida à lesão foram estimuladas na retina. Ou seja, houve um deslocamento dos campos receptivos das células corticais, que passaram a responder à estimulação de zonas vizinhas à zonas lesionadas na retina. Como no córtex somatossensorial, a representação da área lesionada foi diminuída em paralelo ao aumento da representação das áreas vizinhas (KAAS et al., 1990; CHINO et al., 1992; GILBERT & WIESEL, 1992); para revisões veja, por exemplo, (CHINO, 1997; BUONOMANO & MERZENICH, 1998).

Mas qual o substrato biológico destas alterações nos mapas topográficos encontrados nos córtices sensoriais primários? Em princípio, tanto a retina quanto o NGL poderiam ser candidatos a áreas capazes de apresentar plasticidade. Se fosse este o caso, se esperaria observar uma diminuição das zonas silenciosas nestas estruturas. Entretanto, este não é o caso; áreas do NGL correspondentes às áreas lesionadas nas retinas permanecem silenciosas mesmo 2 meses após as lesões (GILBERT & WIESEL, 1992). Outras investigações demonstraram que os colaterais de neurônios nas vizinhanças da área que recebe entradas das regiões lesionadas da retina apresentam brotamentos mais frequentes nas áreas desprovidas de entrada talâmica por ocasião da lesão. Além disso, estes brotamentos consistem num enriquecimento de *clusters* pré-existentes e não na formação de novos terminais previamente inexistentes. Estes estudos

sugerem que os brotamentos observados correspondem a uma extensão das conexões de longo alcance ao invés do surgimento de novas conexões (DARIAN-SMITH & GILBERT, 1994; DARIAN-SMITH & GILBERT, 1995).

Além destes estudos, investigações mais recentes têm acumulado evidências em favor de uma forma diferente de plasticidade que ocorre em uma escala de tempo mais curta e que envolve alterações nas propriedades essenciais dos campos receptivos de neurônios individuais (FREGNAC et al., 1992; SHULZ & FREGNAC, 1992; GRUEL et al., 1998; DRAGOI, et al., 2000). O pareamento de atividade neural dirigida (por injeção de corrente) com a apresentação de estímulos visuais como, por exemplo, orientação é capaz de alterar a seletividade de neurônios corticais. Uma das orientações, geralmente aquela à qual o neurônio não se mostra seletivo, é pareada com injeção de corrente positiva através de um eletrodo (S^+). A orientação à qual o neurônio mostra-se seletivo é pareada com corrente negativa (S^-) promovendo a diminuição da taxa de disparos. Este experimento mostrou que uma parcela significativa da amostra apresentou deslocamento da seletividade à orientação (FREGNAC et al., 1992; SHULZ & FREGNAC, 1992). Há ainda outras evidências sobre alterações das propriedades de seletividade à orientação de neurônios do córtex visual resultantes de manipulação farmacológica (GRUEL et al., 1998). Os protocolos capazes de promover este tipo de plasticidade têm sido designados de maneira geral como *condicionamento celular*³. Estas alterações, além de poderem ser rapidamente estabelecidas, podem ser rapidamente revertidas e são locais, ou seja, afetam apenas os neurônios submetidos ao protocolo. Num outro experimento observou-se que neurônios submetidos a protocolos de adaptação são capazes de apresentar deslocamento dos picos de suas curvas de seletividade à orientação (DRAGOI, et al., 2000). Diferente dos protocolos de condicionamento celular, este experimento não empregou o pareamento de atividade neural dirigida por meios elétricos ou farmacológicos, mas apenas a apresentação de estímulos com alto contraste em uma dada orientação antes da condição teste na qual eram testadas todas as orientações. Estes protocolos de condicionamento celular envolvem diferentes substratos neurais diferentes de brotamentos ou extensão das conexões de longo alcance. É possível que os mecanismos que atuam em escalas de

3 Em vista do fato de guardar similaridade com os protocolos comportamentais para geração de condicionamento clássico.

tempo mais curtas estejam continuamente atuando durante o processamento cortical normal e desempenhem algum papel no processo de percepção (DAS, 1997).

Um exemplo do funcionamento deste mecanismo de plasticidade no processamento normal pode ser observado em protocolos de plasticidade induzida por adaptação (exposição a um estímulo potente por um período de tempo resulta em modificação transiente das respostas de seletividade). Devido à facilidade de implementação, este protocolo tem sido utilizado com frequência (MULLER et al., 1999; DRAGOI, et al., 2000; DRAGOI et al., 2002; FELSEN et al., 2002; GODDE et al., 2002). Este protocolo promove uma reorganização do perfil de seletividade: i) neurônios apresentam um deslocamento repulsivo na preferência à orientação contingente com o período de adaptação e à diferença entre a orientação de adaptação e sua orientação original; ii) as respostas no pico da curva e em suas vizinhanças mostram-se diminuídas de forma também contingente com o período de adaptação e à diferença entre as orientações de adaptação e controle (DRAGOI & SUR, 2003). Os mecanismos neurais responsáveis por estes fenômenos ainda precisam ser claramente determinados. Alguns dos candidatos possíveis são processos de plasticidade sináptica de curto prazo como facilitação e/ou depressão e desinibição (atuando separadamente ou em conjunto).

Uma análise do papel dos diversos padrões de circuitaria nos quais operam os neurônios corticais pode ser melhor abordada em partes, camada por camada em V1, já que diferentes camadas têm: i) diferentes padrões de conexão sináptica; ii) diferentes densidades celulares; iii) diferentes classes eletrofisiológicas de células. É possível que a diversidade em padrões de circuitaria e propriedades celulares desempenhe um papel importante na diversidade de perfis de seletividade à orientação encontrados no córtex (SATO et al., 1996; RINGACH, 2002; MARTINEZ et al., 2002; MARTINEZ et al., 2005; GUR et al., 2005). Além disso, é possível que esta heterogeneidade reflita-se também no processamento visual. Assim, diferentes elementos da circuitaria mostrariam diferentes níveis de flexibilidade. Protocolos de plasticidade induzida por adaptação podem ser bons recursos para avaliar as capacidades dinâmicas destes elementos separadamente (MULLER et al., 1999; DRAGOI, et al., 2000; DRAGOI et al., 2002; FELSEN et al., 2002).

Capítulo III

Modelo

O processo de construção de um modelo pode ser dividido, para efeito didático, em algumas etapas. A primeira delas corresponde ao levantamento de dados utilizados na construção do modelo. Incluídas aí, estão as propriedades passivas e ativas de membrana de cada neurônio bem como os dados relativos ao dimensionamento das estruturas modeladas e o padrão de conexão entre elas. As propriedades passivas correspondem a forma do neurônio (ex. a forma da árvore dendrítica, o diâmetro do soma etc.) e ao modo como a corrente flui na célula (ex. a resistência específica de membrana, a capacitância específica de membrana e a resistência axial.). As propriedades ativas, por sua vez, correspondem à ação efetivada pela interação de um conjunto variado de canais iônicos que determinam o perfil eletrofisiológico do neurônio. Depois de coletados estes dados, eles devem ser convertidos em elementos computacionais e, em seguida, submetidos a estimulação com o intuito de investigar se os modelos de células são válidos. Para construir estruturas de forma biologicamente plausível é necessário que se disponha de dados sobre a densidade de neurônios e de sinapses, descrições quantitativas, se possível, do padrão de conexão entre estas estruturas etc. Frequentemente, estes dados envolvem valores altos e, em decorrência disto, é preciso estabelecer fatores de escala. As estruturas são então modeladas como matrizes de células ou conjuntos de matrizes. Por fim, depois de construído, o modelo composto por diversas células deve ser submetido a estimulação e, mais uma vez, seus resultados comparados com aqueles obtidos em experimentos para validação.

Neste capítulo, as etapas descritas acima são aplicadas aos neurônios modelados e às lâminas corticais construídas.

Neurônios

No capítulo anterior foram revisados os principais dados sobre os neurônios e os padrões de conexão presentes no córtex visual. Discutiu-se sobre suas propriedades morfológicas e algumas características qualitativas. Neurônios do sistema nervoso de mamíferos têm sido tradicionalmente classificados de acordo com suas características morfológicas ou de acordo com sua localização. Contudo, o neurônio não opera em um

vácuo. Ele é, na verdade, um elemento de uma circuitaria complexa que tem papel importante na determinação de seu comportamento. Para entender o papel de um neurônio em uma circuitaria, são necessários, não só os dados de sua morfologia e sinaptologia, mas também dados que descrevam de que maneira ele integra as entradas que recebe. Diferenças na densidade de canais iônicos e sinápticos, nas propriedades passivas de membrana, fazem com que neurônios de uma mesma região, apresentem comportamentos bastante diferentes. Estes comportamentos diferentes podem se mostrar na forma dos potenciais de ação individuais, ou no padrão temporal dos potenciais de ação que pode ser examinado submetendo-se a célula a injeções contantes de corrente. Neste capítulo, a classificação das células de acordo com a morfologia e neurotransmissores liberados (Tabela 1) será re-considerada e integrada à classificação funcional (Tabela 2) para determinar os tipos e as densidades dos modelos de células incluídas no modelo (Figura 13).

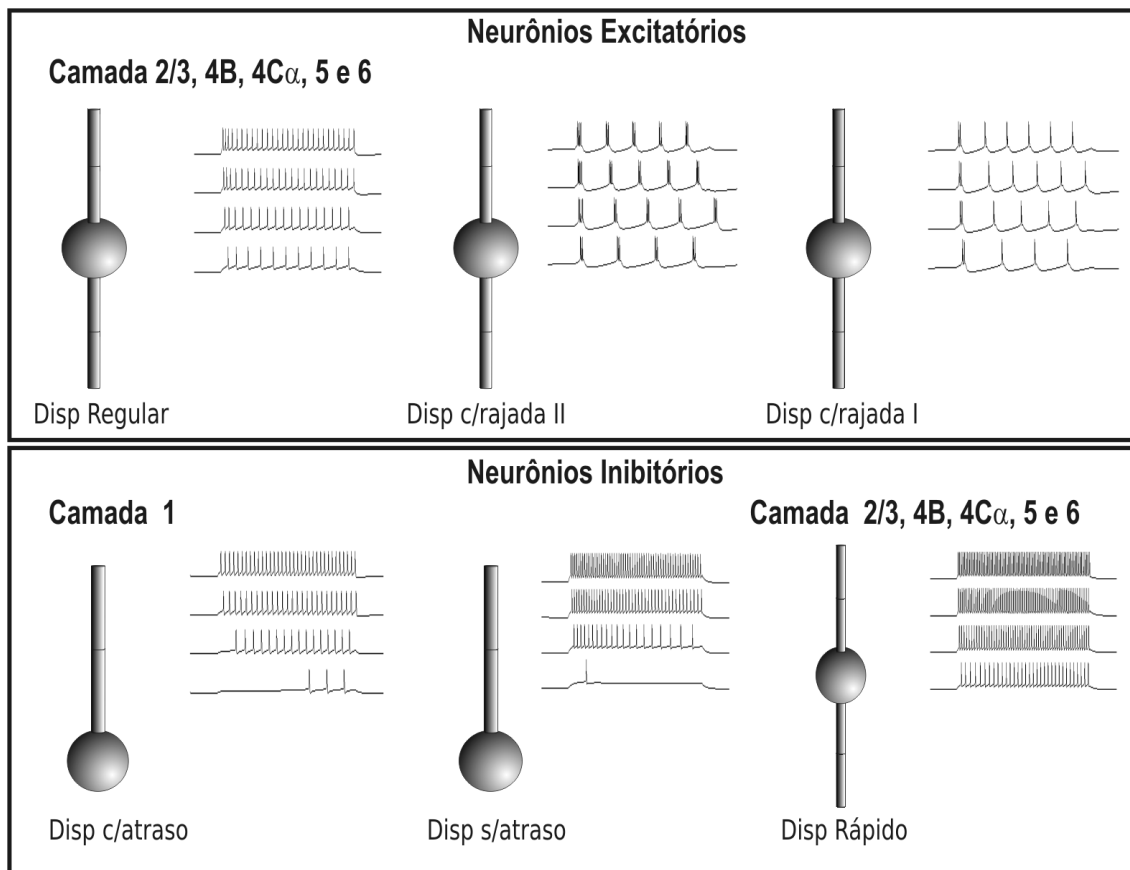


Figura 2. Representação esquemática da morfologia dos modelos compartimentais reduzidos das células utilizadas na construção da simulação, juntamente com exemplos de seus potenciais de membrana que demonstram seus perfis eletrofisiológicos. Os compartimentos esféricos correspondem ao soma enquanto os cilindros acoplados representam as árvores dendríticas. A estimulação empregada para gerar estas respostas foram pulsos de corrente com duração de 0,5 seg. e amplitudes entre 0,1 e 0,4 nA em intervalos de 0,1 nA aplicados aos compartimentos correspondentes aos somas.

Modelo

O entendimento das relações entre estrutura e função corticais não pode ignorar o fato de que os elementos que compõem o córtex são extremamente diversos. Neurônios variam em morfologia, localização laminar, propriedades dos campos receptivos, neurotransmissores liberados etc. As propriedades eletrofisiológicas permitem não apenas uma classificação inteligível mas influenciam a relação entrada-saída de neurônios e circuitarias corticais (CONNORS et al., 1982; McCORMICK et al., 1985).

Muitos modelos compartimentais de neurônios são desenvolvidos partindo-se de uma descrição geométrica acurada dos neurônios originais. Em seguida, mantendo-se as constantes temporal e espacial, a geometria destes neurônios é colapsada até que modelos compostos de apenas alguns compartimentos sejam estabilizados. Estes modelos devem apresentar comportamentos semelhantes aos dos neurônios originais. A avaliação do comportamento de modelos de neurônios tem-se baseado quase que exclusivamente no padrão temporal de seus potenciais de ação quando submetidos a injeção elétrica ou ativação sináptica. As atividades dos modelos de neurônios individuais quando submetidos a pulsos quadrados de corrente foram utilizadas na construção de curvas de disparo por injeção de corrente ($f-i$). Estas curvas (Figura 2) mostram os perfis de disparo dos neurônios prototípicos.

Foram construídos 6 diferentes tipos de células para compor o modelo de córtex. De acordo com estudos recentes, os neurônios corticais podem ser agrupados em 4 classes principais: 1) neurônios de disparo regular (*regular spiking neurons*) (NDR_e); 2) neurônios de disparo rápido (*fast spiking neurons*) (NDR_a); 3) neurônios de disparo em rajada I (*intrinsically bursting neurons*) (NDR_{aj} I); e 4) neurônios de disparo em rajada II (*chattering spiking neurons*) (NDR_{aj} II) (NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004). Entretanto, estes estudos não incluíram neurônios presentes na camada 1, em decorrência do tamanho reduzido de seus corpos celulares, o que dificulta o registro, e da baixa densidade celular nesta lâmina. Os neurônios da camada 1 dividem-se em dois grupos: 5) neurônios de disparo com atraso (*late spiking neurons*) (NDA) e 6) neurônios de disparo sem atraso (*non-late spiking neurons*) (NDSA) (CHU et al., 2003) (veja Tabela 2). Esta distribuição determinou as classes de células implementadas e incluídas no modelo, Figura 2. Os somas e os dendritos tiveram seus valores de diâmetro e comprimento aproximados para formas cilíndricas. Apenas os somas contém canais iônicos enquanto os dendritos contém canais sinápticos e propriedades passivas. Os axônios não foram explicitamente incluídos no modelo. O potencial de ação gerado no

soma é enviado ao neurônio pós-sináptico. Apenas um atraso, na maioria dos casos mantido dentro da faixa descrita na literatura e calculado em função da distância entre os neurônios pré- e pós-sinápticos, foi estabelecido. Os valores das constantes de espaço e de tempo, os comprimentos eletrotônicos e as resistências de entrada relativos às células foram calculados e estão dentro de uma faixa aceitável segundo a revisão bibliográfica resumida nas tabelas apresentadas ao longe deste capítulo.

Tabela 2. Relação do conjunto mínimo de classes de neurônios necessários para construir o modelo de córtex visual primário (V1) em função da distribuição nas diferentes lâminas do córtex. Os dados apresentados abaixo foram colhidos em CHU et al., 2003 ♣; CONTRERAS, 2004 ♦; FITZPATRICK et al., 1987 ♠ e NOWAK, et al., 2003 ◆.

Perfil Eletrof.	Lâmina 1	Lâmina 2/3	Lâmina 4C α	Lâmina 4B	Lâmina 5	Lâmina 6
(NDA)	39% ♣					
(NDSA)	61% ♣					
(NDR _e)		37% ◆	83% ◆	86% ◆	12.5% ◆	71% ◆
(NDR _a)		15% ♠	17% ♠	14% ♠	11% ♠	12.5% ♠
(NDR _{aj} I ibn)		16% ◆			87.5% ◆	29.5% ◆
(NDR _{aj} II csn)		42% ◆				

Os neurônios foram modelados empregando-se a estratégia conhecida como modelagem compartimental. Esta abordagem trata a estrutura tridimensional das células aproximando-as como uma série de cabos cilíndricos acoplados, o que permite considerar atenuação espacial e temporal decorrente da condução dos sinais através da membrana e ao longo de dendritos ou terminais axonais (RALL, 1967; RALL et al., 1992; SEGEV, 1995; BOWER & BEEMAN, 1997). Cada compartimento possui duas resistências (axial e de membrana) e uma capacitância. Estas propriedades passivas estão dentro dos limites descritos na literatura para células corticais (McCORMICK et al., 1985; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004). As propriedades ativas contidas nos soma (canais iônicos) são modeladas como condutâncias dependentes da voltagem em série com baterias que representam os potenciais reversos aos quais cada canal é seletivamente permeável.

Neurônios de Disparo com Atraso (NDA)

Ao contrário das demais camadas corticais, a Camada 1 não possui neurônios piramidais. Além disso, observou-se que uma grande parte dos neurônios encontrados nesta camada utiliza GABA como neurotransmissor principal. Embora formem um grupo heterogêneo, podem ser identificados com base em suas características

eletrofisiológicas em dois grupos: neurônios de disparo com atraso (NDA) e neurônios de disparo sem atraso (NDSA) (CHU et al., 2003).

Tabela 3. Parâmetros passivos utilizados na construção dos neurônios de disparo com atraso (NDA) da Camada 1 do córtex. Em **diâmetro e comprimento dos dendritos**, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Resistência específica da membrana (R_M).	0,7 Ωm^2 .	---
Capacitância específica de membrana (C_M).	0,03 F/m ² .	(CONNORS et al., 1982)
Resistência axial específica de membrana (R_A).	0,7 Ωm .	(SEGEV, 1995)
Potencial de repouso (mV).	-0,062:-0,069 V.	(CHU et al., 2003)
Constante de tempo (τ).	0,0199 \pm 0,001 seg.	(CHU et al., 2003)
Diâmetro e comprimento do soma.	10 x 10 ⁻³ m.	(CHU et al., 2003)
Diâmetro e comprimento do dendrito (p, d)	6 e 80 x 10 ⁻³ m.	---

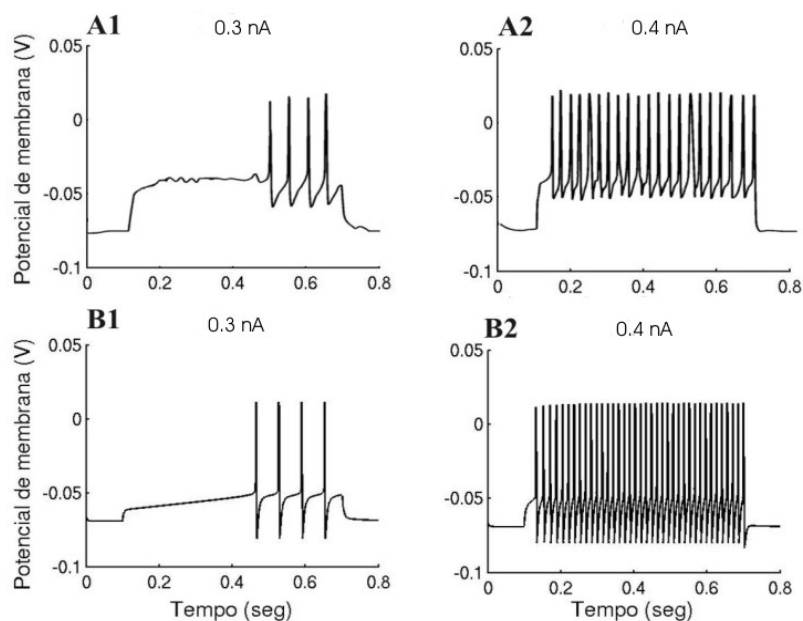


Figura 3. Resposta dos neurônios de disparo com atraso (NDA) da camada 1 de V1 a dois diferentes valores de corrente (0,3 e 0,4 nA.). (A1 e A2): Respostas de um neurônio real submetido a pulsos de corrente com 0,6 seg. de duração precedidos por e seguidos de períodos de 0,1 seg. sem injeção de corrente. (B1 e B2): Respostas dos neurônios modelados quando submetidos à mesma estimulação. Pode-se perceber que o neurônio possui um potencial de repouso estável e que mediante valores de injeção de corrente sucessivamente aumentados, sua frequência de disparo é também aumentada. Além disso, é possível notar que o atraso para a ocorrência do primeiro potencial de ação diminui com o aumento da corrente injetada.

Os NDA recebem este nome por que mediante injeção de correntes de baixa intensidade ocorre um atraso na geração do primeiro potencial de ação. Este atraso diminui à medida que se aumenta a amplitude da corrente despolarizadora. Ocorre

pouca adaptação em seu padrão de disparo quando submetidos a pulsos de corrente prolongados (CHU et al., 2003). O NDA simulado contém canais iônicos de *sódio transiente* (Na), *potássio retificador* (K), *cálcio* (Ca), *potássio transiente* (K_A), *potássio ativado por cálcio* (K_{AHP}), e uma *variação temporal na concentração de cálcio* ($[Ca^{++}]$). Os dados referentes aos parâmetros dos canais estão também descritos na literatura (BERNANDER, et al., 1991).

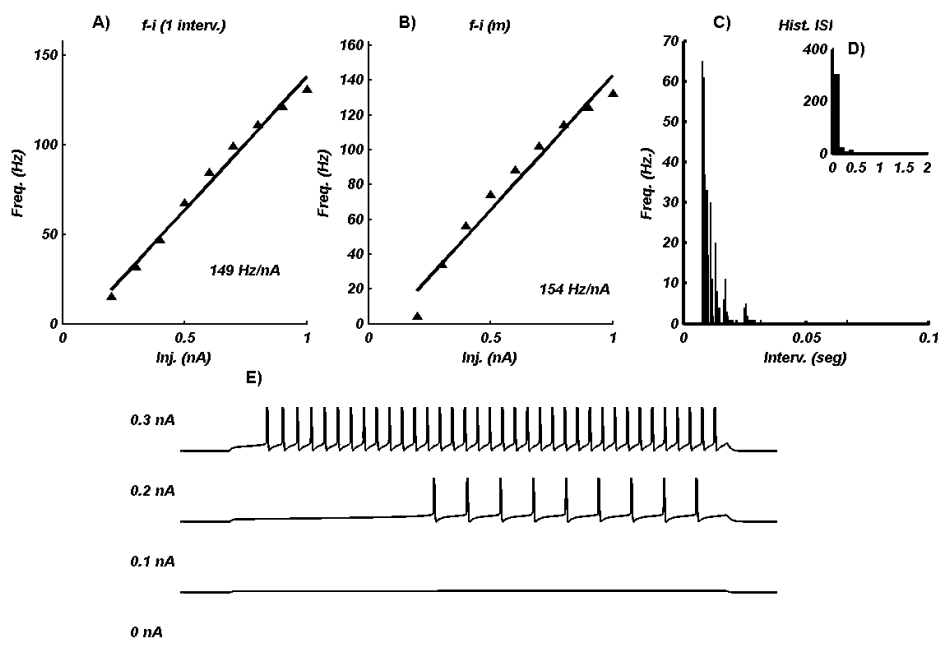


Figura 4. Padrões de disparo de neurônios de disparo com atraso (NDA) da Camada 1 (late spiking neuron). Há duas curvas $f-i$: a primeira é calculada utilizando-se apenas o primeiro intervalo entre disparos **A) $f-i$ 1º intervalo**, a segunda, utiliza uma média dos disparos durante a estimulação **B) $f-i$ média**. Nos dois casos são apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. **C) Histograma-ISI** apresenta distribuição suave com intervalos concentrados entre 0,02 e 0,05 seg. **D)** Em detalhe, acima do Histograma-ISI está apresentado o histograma do log dos intervalos. **E)** Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico).

Ao contrário do que ocorre no caso de algumas outras células corticais, não foi possível encontrar na literatura curvas $f-i$ para os neurônios da Camada 1. Entretanto, foi possível encontrar alguns traçados de potencial de membrana em função do tempo para os dois tipos de neurônios encontrados na Camada 1 (figura 3A1 e 3A2; CHU et al., 2003). Estes traços foram digitalizados e convertidos em valores numéricos, em seguida os tempos de seus potenciais de ação foram extraídos e utilizados como padrão para validação dos modelos. Independentemente disto, as curvas $f-i$ são apresentadas nas figuras 4.

Modelo

Em vista de não haver informações na literatura sobre boa parte das variáveis necessárias para montar simulações destas células (NDA e NDSA), os valores das propriedades passivas foram aproveitados de outros neurônios corticais. As densidades dos canais foram ajustadas a partir de valores iniciais razoáveis que geravam, ainda que apenas qualitativamente, padrões de comportamento semelhantes àqueles descritos experimentalmente (CHU et al., 2003). Através de ajuste nas densidades dos canais iônicos e propriedades passivas o modelo reduzido de neurônio foi construído de acordo com os dados na tabela 3.

Neurônios de Disparo sem Atraso (NDSA)

Os demais neurônios da camada 1 apresentam propriedades morfológicas diversas e, de acordo com suas propriedades eletrofisiológicas, foram reunidos no grupo NDSA. Além de não apresentarem o atraso típico para a geração do primeiro potencial de ação dos NDA, os NDSA apresentam adaptação quando submetidos à correntes prolongadas (CHU et al., 2003). O NDSA simulado contém canais iônicos de *sódio transiente* (Na), *potássio retificador* (K), *cálcio* (Ca), *potássio ativado por cálcio* (K_{AHP}), e uma *variação temporal na concentração de cálcio* ($[Ca^{++}]$).

Tabela 4. Parâmetros passivos utilizados na construção dos neurônios de disparo sem atraso (NDSA) na Camada 1 do córtex. Em **diâmetro e comprimentos dendritos**, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Resistência específica da membrana (R_M).	0,7 Ωm^2 .	---
Capacitância específica de membrana (C_M).	0,03 F/m ² .	(CONNORS et al., 1982)
Resistência axial específica de membrana (R_A).	0,7 Ωm .	(SEGEV, 1995)
Potencial de repouso (V_m).	-0,072:-0,081 V.	(CHU et al., 2003)
Constante de tempo (τ).	0,021 seg.	---
Diâmetro e comprimento do soma.	15x15 x 10 ⁻³ m.	(CHU et al., 2003)
Diâmetro e comprimento dos dendritos(p , d)	6 e 80 x 10 ⁻³ m.	---

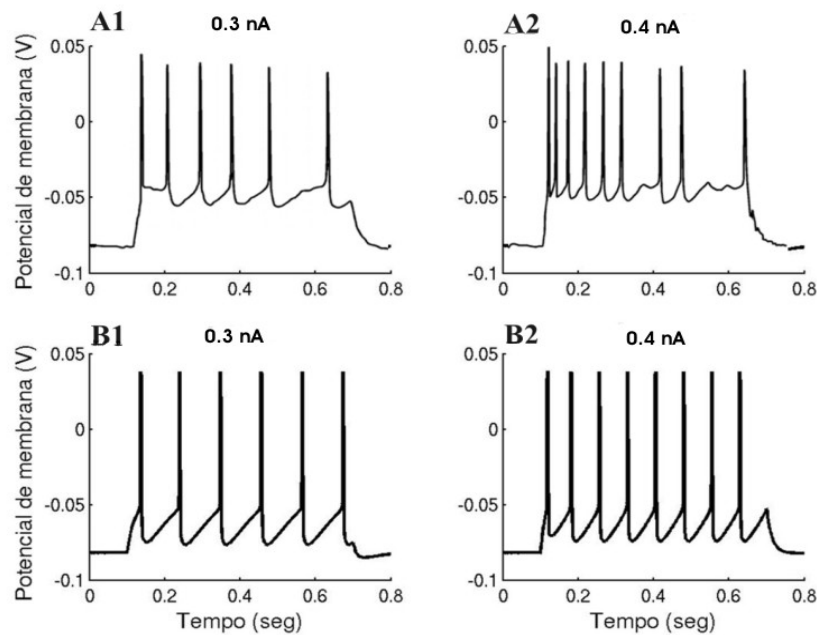


Figura 5. Resposta dos NDSA da camada 1 de V1 a dois diferentes valores de corrente (0,30 e 0,40 nA.). (A1 e A2) Respostas de um neurônio real submetido a pulsos de corrente com 0,6 seg. de duração precedido por e seguido de períodos de 0,1 seg. sem injeção de corrente. (B1 e B2) Respostas do neurônio modelado quando submetido à mesma estimulação. Pode-se perceber que o neurônio modelo, mediante a injeção de valores de corrente sucessivamente aumentados, aumenta sua frequência de disparo. Além disso, é possível notar uma pequena desaceleração em seu padrão de resposta (menor do que aquela apresentada pelo neurônio real).

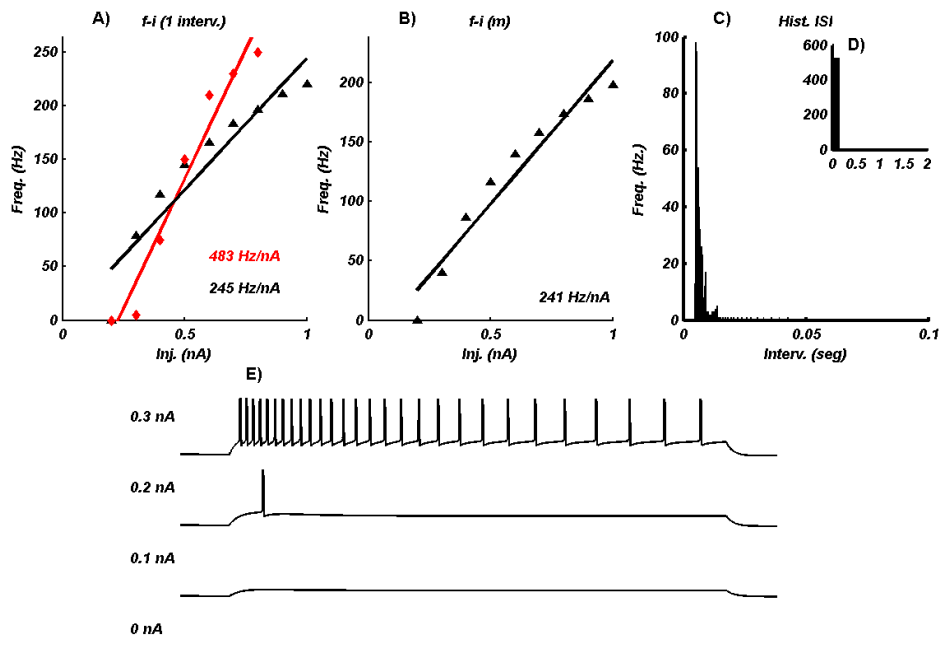


Figura 6. Padrões de atividade de neurônios de disparo com atraso (NDSA) da camada 1 (non-late spiking neuron). Há duas curvas $f-i$: A primeira calcula a frequência com base no primeiro intervalo entre os p.a.: **A) $f-i$ 1º intervalo**; a segunda, utiliza uma média dos disparos durante o período de estimulação: **B)**

f-i média. A curva em vermelho foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (CHU et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. **C) Histograma-ISI:** apresenta distribuição com intervalos concentrados em 0,01 seg. **D)** Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a. **E)** Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (assinalados no gráfico).

Embora o NDA modelado apresente um traçado muito parecido ao da célula real para a corrente mais baixa (0,3 nA), o número de potenciais de ação para 0,4 nA está bem mais alto do que aquele observado no neurônio real (Figura 3). É provável que a curva *f-i* de um neurônio real não alcance frequências tão altas quanto aquelas observadas na Figura 4. O NDSA, por outro lado, apresenta a mesma frequência para os dois valores de corrente testados, entretanto, mostra uma adaptação menos marcada do que a célula real (Figura 5).

Neurônios de Disparo Regular (NDR_e)

A maior parte das células corticais que liberam neurotransmissores excitatórios pode ser classificada de acordo com sua morfologia como células piramidais. A exceção encontra-se na camada 4C do córtex de primatas que é composta essencialmente por dois tipos de células: células estreladas e interneurônios GABAérgicos (LUND, 1984; DOUGLAS & MARTIN, 1998). Nesta camada não estão presentes neurônios piramidais. Superpondo a classificação funcional proposta por McCORMICK et al., (1985) à classificação morfológica, estas células podem ser classificadas como neurônios de disparo regular (NDR_e) e neurônios de disparo rápido (NDR_a), respectivamente. Os neurônios de disparo regular (NDR_e) são caracterizados por possuírem disparos longos devido a uma taxa lenta de repolarização (McCORMICK et al., 1985; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004). Optou-se por simular uma única população de células para descrever tanto as células estreladas quanto uma grande parte das células piramidais, visto que ambas apresentam disparo regular. As demais células piramidais foram simuladas como neurônios de disparo em rajada I (*intrinsically bursting neurons*) (NDRaj I) e neurônios de disparo em rajada II (*chattering spiking neurons*) (NDRaj II) e serão apresentadas a seguir.

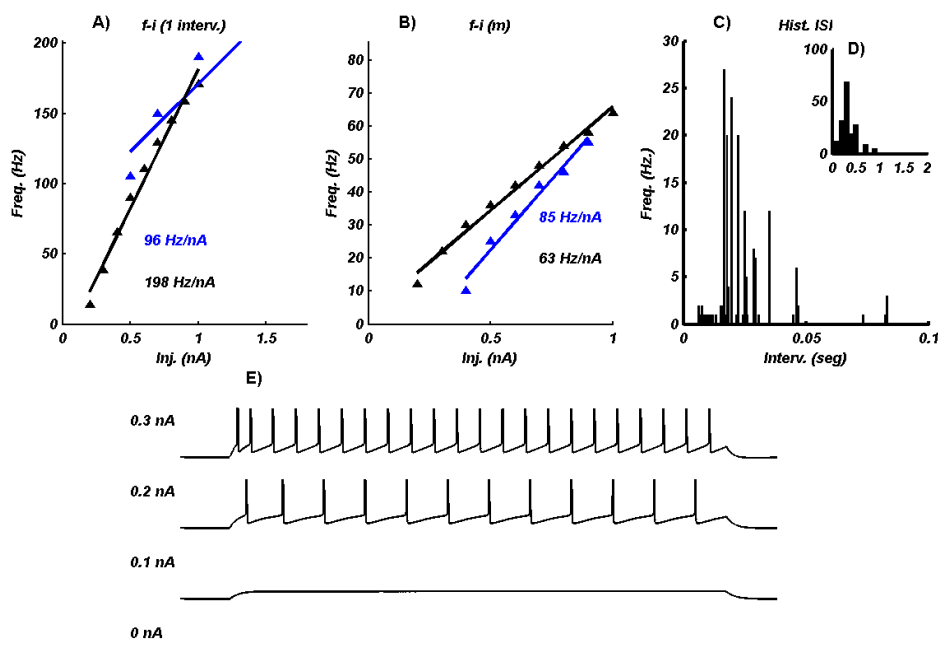


Figura 7. Padrão de atividade de neurônios de disparo regular (NDRé) (regular spiking neuron). Há duas curvas $f-i$: **A) $f-i$ 1º intervalo**, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a.. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (McCORMICK et al., 1985) **B) $f-i$ média**, utiliza uma média dos disparos durante 0,6 seg. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. **C) Histograma-ISI** apresenta distribuição com intervalos concentrados em 0,02 seg. **D)** Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a. **E)** Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico).

Para gerar o comportamento biologicamente plausível, foram inseridos na célula estrelada simulada canais iônicos de sódio transiente (Na), potássio retificador (K), cálcio de alto limiar (Ca), potássio ativado por cálcio (K_{AHP}) e uma variação temporal na concentração de cálcio ($[Ca^{++}]$). Os dados referentes aos parâmetros passivos estão sumariados na tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros utilizados na construção das células estreladas/piramidais (neurônios de disparo regular; NDRé) (regular spiking neuron). Em **diâmetro e comprimento dos dendritos**, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Resistência específica da membrana (R_M).	0,678 Ωm^2 .	(BUSH & SEJNOWSKI, 1993)
Capacitância específica de membrana (C_M).	0,0295 F/m ² .	(BUSH & SEJNOWSKI, 1993)
Resistência axial específica de membrana (R_A).	2,0 Ωm .	(BUSH & SEJNOWSKI, 1993)
Potencial de repouso (V_m).	-0,0736±0,0051 V.	(McCORMICK et al., 1985)

Modelo

Grandeza.	Valor.	Referência.
Constante de tempo (τ).	0,02 seg.	(BUSH & SEJNOWSKI, 1993)
Constante de tempo (τ).	$0,0202 \pm 0,0146$ seg.	(McCORMICK et al., 1985)
Diâmetro e comprimento do soma (hrz).	$24,6 \pm 7,3 \times 10^{-3}$ m.	(CONNORS et al., 1982)
Diâmetro e comprimento do soma (vrt).	$18,5 \pm 4,3 \times 10^{-3}$ m.	(CONNORS et al., 1982)
Diâmetro e comprimento dos dendritos (p).	4 e 80×10^{-3} m.	--
Diâmetro e comprimento dos dendritos (d).	3 e 40×10^{-3} m.	--

Os NDRes apresentam uma outra característica: adaptação na frequência de disparos. Na Figura 7, é possível perceber uma adaptação de frequência para todos os valores de corrente injetados na célula, especialmente para valores baixos. Este aspecto é característico de NDRes (McCORMICK et al., 1985).

Esta adaptação é provocada pela presença do canal iônico conhecido como *potássio ativado por cálcio* (K_{AHP}). A condutância deste canal é independente da voltagem. Seu comportamento está relacionado com a concentração intracelular de cálcio. Quando ocorrem potenciais de ação, o cálcio entra na célula e ativa esta corrente que diminui o efeito da corrente despolarizadora injetada por meio de eletrodo ou por ativação de canal sináptico. Além disso, este canal é responsável pela presença de complexos de hiperpolarização que se seguem ao período de repolarização do potencial de ação. Neste caso em que ocorre uma adaptação flagrante é possível notar também a diferença entre as curvas do primeiro gráfico e do segundo gráfico. Isto se deve ao fato de que a forma utilizada para calcular a curva $f-i$ no primeiro gráfico foi diferente da utilizada no segundo gráfico (Figura 7A e 7B). Este neurônio corresponde à classe de maior densidade no córtex visual modelado, Figura 13.

Neurônios de Disparo Rápido (NDRa)

Existem fortes evidências de que, independente da caracterização morfológica heterogênea, boa parte dos neurônios que utilizam GABA como principal neurotransmissor podem ser classificados como neurônios de disparo rápido (NDRa) (McCORMICK et al., 1985; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004). No interneurônio GABAérgico modelado foram inseridos canais iônicos de *sódio transiente* (Na), *potássio retificador* (K), *potássio transiente* (K_A). Os dados referentes aos parâmetros destes canais estão descritos em BERNANDER, et al., 1991. Os dados referentes aos parâmetros passivos estão sumariados na Tabela 6.

Tabela 6. Parâmetros utilizados na construção dos interneurônios GABAérgicos do córtex visual (neurônios de disparo rápido). Em **diâmetro e comprimentos dos dendritos**, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na Figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Resistência específica da membrana (R_M).	1,0 Ωm^2 .	(CONNORS et al., 1982)
Capacitância específica de membrana (C_M).	0,021 F/m ² .	(CONNORS et al., 1982)
Resistência axial específica de membrana (R_A).	2,0 Ωm .	(BUSH & SEJNOWSKI, 1993)
Potencial de repouso (V_m).	-0,0716±0,0078 V.	(McCORMICK et al., 1985)
Constante de tempo (τ).	0,0119±0,0065 seg.	(McCORMICK et al., 1985)
Diâmetro e comprimento do soma	14 x 19 x 10 ⁻³ m.	(AZOUZ, et al., 1997)
Diâmetro e comprimento dos dendritos (p,d)	1 e 270 x 10 ⁻³ m.	(AZOUZ, et al., 1997)

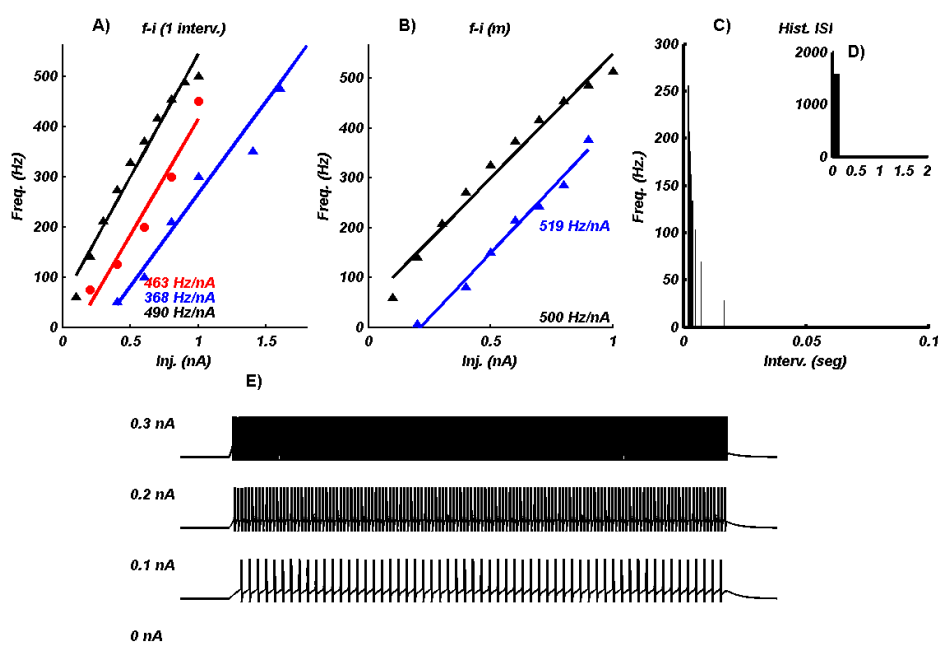


Figura 8. Padrão de atividade de neurônios de disparo rápido (NDRa) (fast spiking neuron). Há duas curvas f - i : **A) f - i 1º intervalo**, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a.. As curvas em azul e vermelho foram retiradas da literatura e apresentadas para efeito de comparação (AZOUZ, et al., 1997) **B) f - i média**, utiliza a média dos disparos durante 0,6 seg. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. **C) Histograma-ISI** apresenta distribuição com intervalos concentrados em 0,02 seg. **D)** Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a. **E)** Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico).

O modelo de neurônio construído foi submetido a injeções de corrente depolarizadora (0,0 nA até 1,0 nA, em passos de 0,1 nA.) com duração de 0,6 seg. (o tempo total da simulação foi 0,7 seg.). Pode-se perceber ausência de adaptação para esta

Modelo

classe de neurônios. Isto pode ser percebido através da comparação entre a curva apresentada na Figura 8 em A e B. Além disso, estas células apresentam potenciais de ação com duração bastante curta e alcançam taxas de disparo elevadas até 500 Hz. (AZOUZ, et al., 1997). A inclinação da curva $f-i$ apresentada em azul na Figura 8B retirada de NOWAK, et al., 2003 mostra-se muito semelhante à inclinação calculada para a curva modelada.

Neurônios de Disparo em Rajada I (NDRaj I)

Dois modelos de neurônios são apresentados referentes ao neurônios das camadas 2/3, 5 e 6 (neurônios de disparo em rajada I (*intrinsically bursting neurons*) (NDRaj I); e 4) neurônios de disparo em rajada II (*chattering spiking neurons*) (NDRaj II)), (Figura 2). Estes dois neurônios têm propriedades morfológicas e eletrofisiológicas semelhantes em alguns aspectos. De acordo com a classificação morfológica são células piramidais (McCORMICK et al., 1985; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004). As rajadas de disparos geradas pelos NDRaj I concentram-se no período referente ao início de sua resposta quando submetido a um pulso quadrado de corrente enquanto as rajadas apresentadas pelos NDRaj II são mais robustas, mantendo-se por todo período de estimulação e além disso, apresentam maior frequência intra-rajada.

Diversos estudos *in vivo* e *in vitro* têm investigado as propriedades morfológicas e eletrofisiológicas dos NDRaj I (*intrinsically bursting neurons*) (CONNORS et al., 1982; McCORMICK et al., 1985; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004). Morfológicamente, os NDRaj I são células piramidais bastante comuns na lâmina 5, mas também observadas nas lâminas 2/3 e 6 (veja Tabela 7). Eletrofisiologicamente, os NDRaj I geram rajadas de potenciais de ação através da ativação de uma corrente depolarizadora em seguida a cada potencial de ação. Esta corrente (supostamente de sódio), gera novos potenciais de ação sem que, no entanto, todos os canais de *Na* sejam inativados. Quando se esgotam os canais passíveis de serem ativados, a rajada é finalizada.

Tabela 7. Parâmetros utilizados na construção dos neurônios de disparo em rajada I (*intrinsically bursting neurons*). Em **diâmetro e comprimento dos dendritos**, p = proximal e d = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Resistência específica da membrana (R_M).	$0,392 \pm 0,1 \Omega m^2$.	(NOWAK, et al., 2003)

Grandeza.	Valor.	Referência.
Capacitância específica de membrana (C_M).	0,031 F/m ² .	(CONNORS et al., 1982)
Resistência axial específica de membrana (R_A).	0,7 Ω m.	(SEGEV, 1995)
Potencial de repouso (V_m).	-0,076 V.	(CONTRERAS, 2004)
Constante de tempo (τ).	0,012 \pm 0,002 seg.	(NOWAK, et al., 2003)
Diâmetro e comprimento do soma.	15x20 x 10 ⁻³ m.	(CONNORS et al., 1982)
Diâmetro e comprimento do dendrito (p)	5 e 65 x 10 ⁻³ m.	---
Diâmetro e comprimento do dendrito (d)	4 e 65 x 10 ⁻³ m.	---

O neurônio de disparo em rajada simulado (NDRaj I) contém canais iônicos de sódio transiente (Na), sódio persistente (Na_P), potássio retificador (K), cálcio de alto limiar (Ca), potássio ativado por cálcio (K_{AHP}), e uma variação temporal na concentração de cálcio ($[Ca^{++}]$). Os dados referentes aos parâmetros dos canais estão descritos na literatura (BERNANDER, et al., 1991).

Através do exame dos histograma do \log dos intervalos entre potenciais de ação (Histograma ISI, Figura 9D) é possível perceber uma distribuição bimodal característica de células com disparos em rajada (NOWAK, et al., 2003). Os intervalos mais curtos estão localizados em torno de 0,005 seg e correspondem aos potenciais de ação localizados nas rajadas iniciais em cada traçado. Os intervalos mais longos correspondem aos potenciais de ação individuais gerados após a rajada inicial localizados na faixa que vai de 0,05 a 0,1 seg. Acima pode-se observar a curva $f-i$ para o NDRaj I.

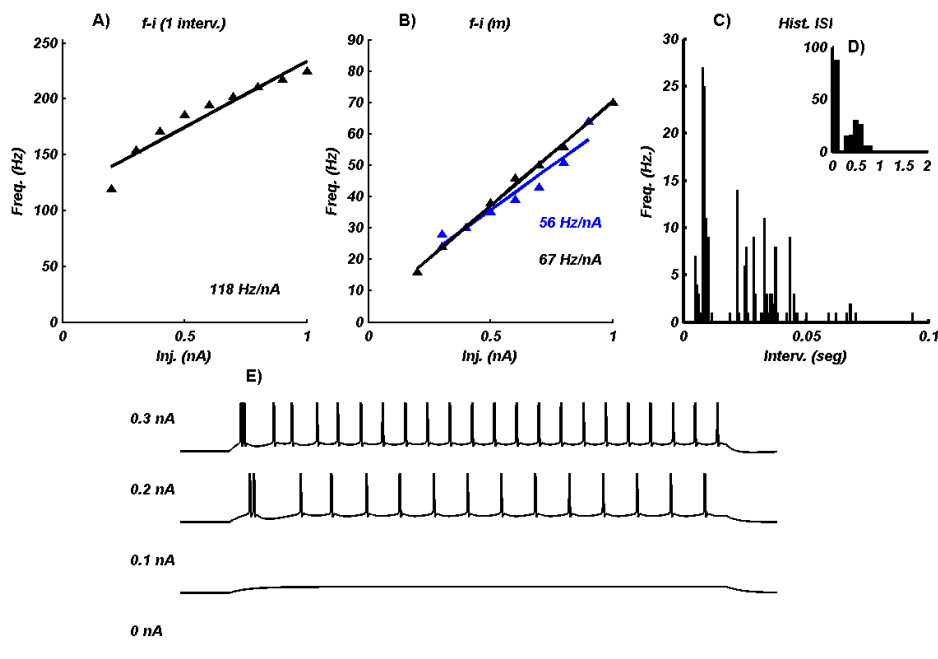


Figura 9. Padrões de disparo do neurônio de disparo em rajada I (*intrinsically bursting neuron*). Há duas curvas *f-i*: **A) *f-i* 1º intervalo**, calculada a partir do 1º intervalo entre *p.a*. **B) *f-i* média**, utiliza uma média dos disparos em 0,6 seg e em decorrência disso inclui os intervalos entre os potenciais de ação individuais gerados após a rajada inicial. A curva em azul foi retirada da literatura e apresentada para efeito de comparação (NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. **C) Histograma-ISI** apresenta uma distribuição bimodal também em decorrência disso. Os intervalos estão concentrados em torno de dois valores: 0,005 seg. (disparos localizados nas rajadas) e 0,050 seg. (disparos isolados). **D)** Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre *p.a* que permite visualizar esta distribuição de maneira mais clara. **E)** Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico).

Para efeito de comparação foi acrescentada à Figura 9 uma curva *f-i* experimental retirada de (NOWAK, et al., 2003). Embora a inclinação da aproximação linear para os pontos da curva *f-i* da célula simulada não seja exatamente igual a da aproximação linear para os resultados experimentais, as faixas de resposta das duas células são muito semelhantes.

Neurônios de Disparo em Rajada II (NDRaj II)

Neurônios de disparo em rajada do tipo II ou (*chattering spiking neurons*; NDRaj II) apresentam rajadas repetidas com frequências que podem chegar a 350 Hz. Como as células NDRaj I, estas células já foram identificadas e investigadas em várias áreas corticais e em diversas espécies. Morfologicamente, estas células podem ser classificadas como células piramidais e são quase que exclusivamente encontradas na lâmina 2/3 (veja tabela 2). Eletrofisiologicamente, diferenciam-se por apresentar rajadas repetidas com frequências bastante altas (BRUMBERG et al., 2000; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004).

Tabela 8. Parâmetros utilizados na construção dos neurônios de disparo em rajada II (*chattering spiking neurons*). Em **diâmetro e comprimento do dendritos**, *p* = proximal e *d* = distal. A representação esquemática do modelo compartimental desta célula encontra-se na figura 2. A última coluna da tabela contém as referências de onde foram retirados os valores.

Grandeza.	Valor.	Referência.
Resistência específica da membrana (R_M).	$0,422 \pm 0,2 \Omega m^2$.	(NOWAK, et al., 2003)
Capacitância específica de membrana (C_M).	$0,0736 F/m^2$.	(CONNORS et al., 1982)
Resistência axial específica de membrana (R_A).	$0,7 \Omega m$.	(SEGEV, 1995)
Potencial de repouso (V_m).	$-0,068 V$.	(BRUMBERG et al., 2000)
Potencial de repouso (V_m).	$-0,071 \pm 0,005 V$.	(CONTRERAS, 2004)
Constante de tempo (τ).	$0,031 \pm 0,002 \text{ seg.}$	(NOWAK, et al., 2003)
Diâmetro e comprimento do soma.	$15 \times 20 \times 10^{-3} m$.	---
Diâmetro e comprimento do dendrito (p)	$5 \text{ e } 65 \times 10^{-3} m$.	---

Grandeza.	Valor.	Referência.
Diâmetro e comprimento do dendrito (d)	4 e 65 x 10 ⁻³ m.	---

O neurônio de disparo em rajada simulado (NDRaj II) contém canais iônicos de sódio transiente (Na), sódio persistente (Na_p), potássio retificador (K), cálcio de alto limiar (Ca), potássio ativado por cálcio (K_{AHP}), e uma variação temporal na concentração de cálcio ($[Ca^{++}]$). Os dados referentes aos parâmetros dos canais estão descritos na literatura (BERNANDER, et al., 1991).

Em vista da semelhança nas propriedades dos dois neurônios, o modelo de NDRaj II mantém as mesmas propriedades morfológicas do NDRaj I (referentes às dimensões e número de compartimentos). As propriedades passivas foram retiradas da literatura (veja Tabela 8). Este modelo de célula foi submetido a um protocolo de estimulação idêntico àquele descrito para os demais neurônios com o intuito de construir curvas $f-i$ e avaliar de maneira quantitativa seus parâmetros.

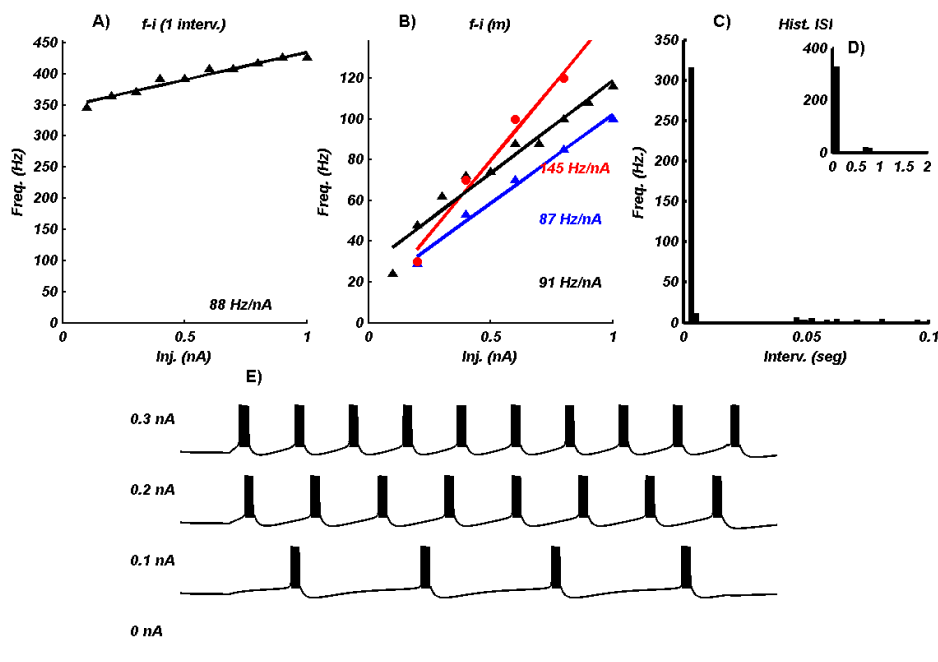


Figura 10. **A) $f-i$ 1º intervalo**, calculada a partir do 1º intervalo entre p.a. **B) $f-i$ média**, utiliza uma média dos disparos em 0,6 seg e em decorrência disso inclui os intervalos entre os potenciais de ação individuais gerados após a rajada inicial. As curvas em azul e vermelho foram retiradas da literatura e apresentadas para efeito de comparação (respectivamente de, BRUMBERG et al., 2000 e NOWAK, et al., 2003). São apresentadas aproximações lineares juntamente com a inclinação das retas. **C) Histograma-ISI** apresenta também uma distribuição bimodal. Os intervalos estão concentrados em torno de dois valores 0,005 seg. (disparos localizados nas rajadas) e 0,050 seg. (intervalos entre rajadas). **D)** Em detalhe, acima do histograma-ISI está o histograma do log dos intervalos entre p.a que permite visualizar esta distribuição de maneira mais clara. **E)** Traçados de membrana apresentam a resposta dos neurônios

Modelo

para os valores de injeção de corrente de menor magnitude (valores assinalados no gráfico).

Através do exame dos histogramas de intervalos entre potenciais de ação (Histograma ISI, Figura 10D) é possível perceber outra distribuição bimodal semelhante àquela apresentada para NDRaj I. Entretanto, os intervalos mais curtos estão localizados em torno de 0,005 seg. e correspondem aos potenciais de ação localizados nas rajadas enquanto os intervalos mais longos correspondem aos intervalos entre as rajadas de potenciais de ação e agrupam-se na faixa que vai de 0,05 a 0,1 seg. É possível perceber que quase todos os intervalos agrupam-se em torno dos menores valores, demonstrando que a maior parte dos disparos ocorre durante as rajadas. As Figuras 10A e 10B permitem observar as curvas $f-i$ para o NDRaj II.

Para efeito de comparação foram acrescentadas à Figura 10B duas curvas $f-i$ experimentais retiradas de BRUMBERG et al., 2000 (em azul) e NOWAK, et al., 2003 (em vermelho). Embora a inclinação da aproximação linear para os pontos da curva $f-i$ da célula simulada não seja exatamente igual à dos resultados experimentais, a faixa de resposta das duas células se aproxima muito.

Receptores Sinápticos

Foram utilizadas implementações de receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazole-propriônico) e GABA (Ácido gama-amino-butírico). A estratégia empregada e os parâmetros utilizados na simulação destes canais estão apresentados aqui.

A abertura de canais sinápticos é modelada por uma mudança na condutância sináptica dependente do tempo ($g_{sin}(t)$). Esta condutância está em série com uma bateria E_{sin} que gera o potencial e movimenta os íons envolvidos na ativação do canal.

$$I_{sin}(t) = g_{sin}(t)(V(t) - E_{sin}) \quad (1)$$

A variação da condutância é comumente aproximada por uma função suave conhecida como função alfa.

$$g_{sin}(t) = g_{max} \frac{t}{\tau_1} e^{-(1-\frac{t}{\tau_1})} \quad (2)$$

Esta função aumenta rapidamente para o seu valor máximo g_{max} . Em seguida decai mais vagarosamente para zero. No caso descrito acima, a condutância é determinada por dois parâmetros g_{max} e τ_1 . Sinapses lentas terão τ_1 maiores e sinapses mais fortes terão

g_{max} maiores. O GENESIS utiliza para a implementação de sinapses uma função mais geral,

$$g_{sin}(t) = \frac{A g_{max}}{(\tau_1 - \tau_2)} \left(e^{\frac{-t}{\tau_1}} - e^{\frac{-t}{\tau_2}} \right), \text{ para } \tau_1 > \tau_2, \quad (3)$$

onde A é uma constante de normalização que garante que g_{sin} alcance o valor máximo igual a g_{max} (BOWER & BEEMAN, 1997).

O receptor NMDA foi modelado utilizando uma estratégia diferente. Em vista do fato de que a variação na condutância do NMDA é dependente da voltagem, a expressão utilizada foi:

$$g_{sin}(t) = A \frac{g_{max} \left(e^{\frac{-t}{\tau_1}} - e^{\frac{-t}{\tau_2}} \right)}{1 + n [Mg^{+2}] e^{-\gamma V(t)}}, \quad (4)$$

onde n é $0,33 \text{ mM}^{-1}$, $[Mg^{+2}]$ é 1 e γ é $0,06 \times 10^{-3} \text{ V}^{-1}$. Todos os parâmetros foram retirados da literatura (ZADOR et al., 1990).

Tabela 9. Parâmetros utilizados na modelação dos canais sinápticos.

Sinapse	g_{max}	τ_1	τ_2	E_{sin}	Referência
AMPA	$50 \times 10^{-9} \text{ S}$.	$1,5 \times 10^{-3} \text{ seg}$.	$1,5 \times 10^{-3} \text{ seg}$.	0,0 V.	(BERNANDER, et al., 1991)
GABA	$12,5 \times 10^{-9} \text{ S}$.	$100 \times 10^{-3} \text{ seg}$.	$2 \times 10^{-3} \text{ seg}$.	-0,075 V.	(PONGRACZ et al., 1992)
NMDA	$2 \times 10^{-9} \text{ S}$.	$80 \times 10^{-3} \text{ seg}$.	$0,67 \times 10^{-3} \text{ seg}$.	0,0 V.	(ZADOR et al., 1990)

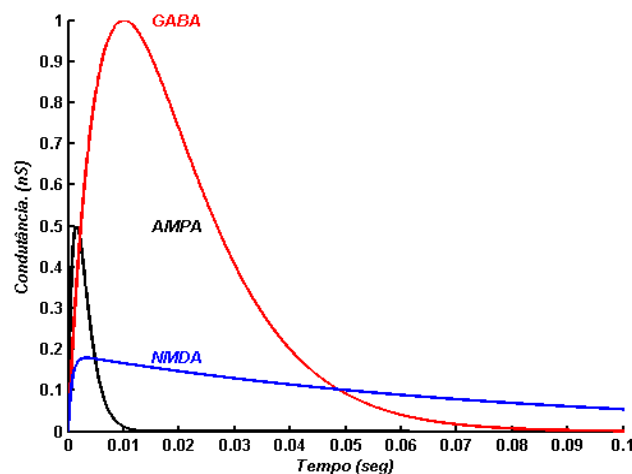


Figura 11. Variação temporal da condutância sináptica para os canais sinápticos incluídos no modelo. Duas destas condutâncias são modeladas por funções alfa (AMPA e GABA). A outra (NMDA) é dependente de voltagem e está ilustrada na figura com um valor alto de voltagem.

Os perfis temporais para os canais sinápticos construídos estão apresentados na Figura 11. Os parâmetros empregados na construção destes modelos de canais

sinápticos, bem como as referências de onde foram colhidos estão apresentados na Tabela 9.

Plasticidade sináptica de curto prazo

Diversos estudos têm identificado mudanças dinâmicas de curto prazo na resposta de células pós-sinápticas em função da atividade pré-sináptica. Aparentemente, diferentes mecanismos atuam em conjunto em diferentes sítios (pré- e pós-sinápticos). A facilitação, o processo através do qual mediante aumento da atividade pré-sináptica ocorre potenciação da atividade pós-sináptica é, pelo menos parcialmente, caracterizada por um aumento persistente da liberação de neurotransmissor relacionada à entrada de cálcio, enquanto a depressão, acredita-se, resulta do esgotamento do número de vesículas de neurotransmissor disponíveis para imediata fusão com a membrana pré-sináptica (VARELA et al., 1997; para revisões veja, por exemplo, FISHER et al., 1997; ZUCKER & REGHER, 2002). Nesta tese apenas a depressão sináptica foi incluída no modelo (e apenas para os receptores AMPA). A mudança dinâmica na eficácia sináptica que caracteriza a plasticidade em curto prazo foi implementada no modelo através de uma variação da amplitude da corrente pós-sináptica dependente da atividade pré-sináptica (A nas equações 3 e 4), como se segue:

$$A = A_0 D \quad , \quad (5)$$

onde A é o valor que representa a força sináptica (o fator multiplicador nas equações 3 e 4), D representa o fator de depressão dinâmico ($0 < D < 1$) e A_0 é o valor da força sináptica inicial (não-deprimido). D depende da história prévia de ativação sináptica de acordo com:

$$D \rightarrow D d \quad , \quad (6)$$

isto é, depois de cada potencial de ação em uma rajada, D é multiplicado por um fator de depressão d que representa a magnitude da depressão por potencial de ação pré-sináptico. Durante dois potenciais de ação, D recupera-se exponencialmente em direção ao seu valor original, que é $D = 1$, com constante de tempo τ_D de acordo com a equação:

$$\tau_D \frac{dD}{dt} = 1 - D \quad . \quad (7)$$

Acumulação de depressão ocorre em regimes de alta frequência quando o intervalo entre potenciais de ação pré-sinápticos é, em média, menor do que aquele necessário para a recuperação total (VARELA et al., 1997; VARELA et al., 1999). Os dois

parâmetros que descrevem a variação dinâmica da depressão são $d = 0.42$ e $\tau_D = 0.52$ seg. (VARELA et al., 1997).

Córtex Visual Primário (V1)

O processo de construção de um modelo de rede em larga escala envolve, antes de qualquer outra coisa, a determinação de suas dimensões. Em vista do fato de o interesse deste trabalho ser a investigação de fenômenos corticais (especificamente plasticidade rápida no córtex visual), o primeiro passo foi determinar qual a área de córtex mínima a ser modelada.

O sistema visual de mamíferos pode ser caracterizado como extremamente paralelo. Existem diversos canais de informação que se formam desde a retina e permanecem segregados até o córtex visual primário (BLASDEL & LUND, 1983; SHERMAN & GUILLERY, 1996; YABUTA & CALLAWAY, 1998). Alguns autores sugerem que as interações entre estes canais servem como base para o surgimento de processamentos de informação mais complexos em áreas extra-estriadas como V2, V3 e V4 (YABUTA & CALLAWAY, 1998). Esta característica do sistema visual o torna extremamente atrativo como alvo de estudos de modelação pois permite que determinados canais sejam modelados de forma independente de outros sem que haja prejuízo para implementação do modelo e posterior interpretação dos resultados. Esta abordagem foi adotada no desenvolvimento deste trabalho e, como já foi dito, apenas o canal M do sistema visual foi modelado. Considerando ainda que o padrão de seletividade à orientação varia em função da posição na circuitaria cortical e que as camadas corticais são heterogêneas, compostas por diferentes populações de células, foram determinados o número de camadas e a área cortical modelada.

Decidiu-se por construir um modelo para uma área cortical de 4 mm^2 composto pelas seguintes lâminas: 1, 2/3, 4C α , 4B, 5, 6. A área extensa permite incluir conexões de longo alcance e receptores NMDA nas camadas 2/3 e 4B, onde sabidamente a densidade destes receptores é mais alta. O passo seguinte envolve determinar um fator para escalonar o modelo. Existem aproximadamente 200.000 neurônios em 1 mm^2 de córtex visual primário de primatas: 28% estão nas camadas 2/3; 45% na camada 4 e 27% nas camadas 5 e 6 (O'KUSKY & COLONIER, 1982; veja Tabelas 1 e 2). Mesmo subtraindo as densidades de células das camadas 4A e 4C β ainda seria proibitivo construir um modelo com escala 1:1. Ou seja, é preciso determinar um fator de

Modelo

escalonamento e aplicá-lo à população de neurônios do córtex. O fator escolhido foi 10:1.

Um modelo com estas dimensões processa uma área do campo visual de aproximadamente 16 graus² se situado a uma excentricidade de 6°. Para se verificar isso, veja a figura 12A onde se mostra a função de magnificação cortical areal (FMCA) que corresponde à variação da quantidade de área cortical devotada ao processamento de uma área do campo visual (mm²/grau²) de acordo com a excentricidade (SCHEIN & MONASTERIO, 1987; TOOTELL et al., 1988).

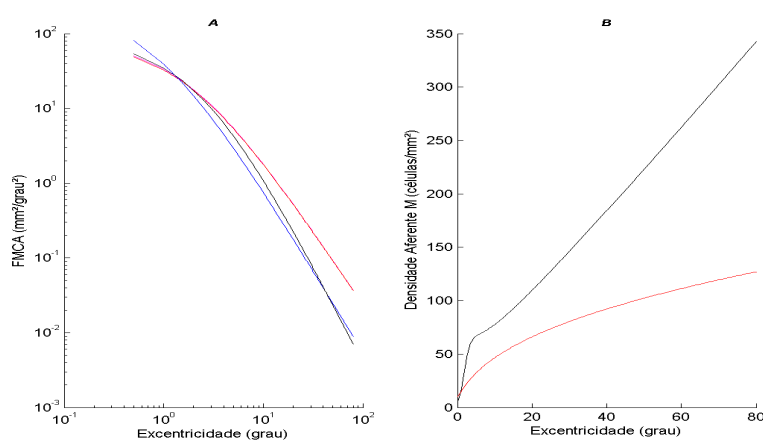


Figura 12. A) Melhores aproximações para as funções de magnificação cortical areal apresentadas na literatura em escala logarítmica. Em vermelho TOOTELL et al., 1988, em azul VAN ESSEN et al., 1984, e em laranja, HUBEL & FREEMAN, 1977. Em preto, o traço mais espesso corresponde à média dos demais estudos calculada por MALPELI et al. (1996). B) Curvas que descrevem a densidade aferente para o canal M. Em vermelho SCHEIN & MONASTERIO, 1987, em preto, o traço mais espesso, MALPELI et al., 1996.

Para construir o modelo da camada 2/3 com quatro populações de neurônios com perfis eletrofisiológicos diferentes, por exemplo, procedeu-se da seguinte maneira: 1) Foi calculada a densidade total de neurônios para a camada 2/3 em uma área de 4 mm² e este valor foi escalonado (10:1). Ou seja, $V1123_d = (4 \times 56.1 \times 10^3)/10$ (Obs: Os valores de densidade de neurônio por lâmina no córtex visual foram apresentados na Tabelas 1 e 2); 2) Em seguida, com base nos dados apresentados na Tabela 1, foram calculadas as proporções de cada população. Estas foram arredondadas para valores com raízes quadradas exatas e foram construídas como matrizes de células. O número total de neurônios e sua distribuição em função da localização no modelo estão descritos detalhadamente na Figura 13.

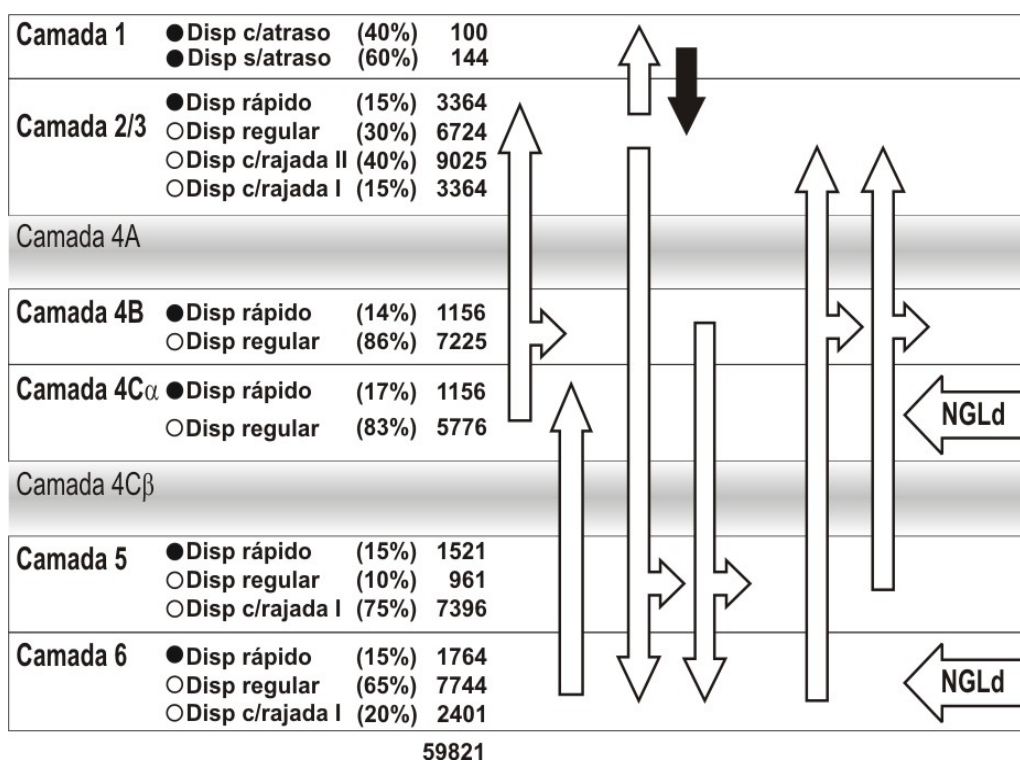


Figura 13. Conexões inter-laminares, entradas talâmicas e distribuição de células no modelo simulado em função da localização em lâminas corticais, perfis eletrofisiológicos, neurotransmissores liberados, e canais sinápticos. Os círculos cheios representam células inibitórias (●; GABA) enquanto os círculos vazados representam células excitatórias (○; glutamato). As densidades de células foram ajustadas em função de resultados experimentais (FITZPATRICK et al., 1987; O'KUSKY & COLONIER, 1982; NOWAK, et al., 2003; CONTRERAS, 2004) veja Tabelas 1 e 2. As setas do lado direito representam as entradas talâmicas nas camadas 4C α e 6. A seta cheia representa a única conexão inibitória inter-laminar incluída no modelo. Todas as demais conexões inter-laminares são excitatórias (LUND & BOOTHE, 1975; LUND et al., 1997; YABUTA & CALLAWAY, 1998). As conexões intra-laminares serão discutidas em outra seção.

Para o estabelecimento de conexões, os neurônios foram agrupados não em função de seu perfil eletrofisiológico mas em função do neurotransmissor liberado. Por exemplo, a lâmina 2/3 contém quatro populações de neurônios: NDR_e, NDR_{aj} I, NDR_{aj} II e NDR_a. Destes neurônios, apenas o neurônio de disparo rápido (NDR_a) utiliza GABA como neurotransmissor; os demais, empregam glutamato. Isto permitiu uma das principais simplificações do modelo: os padrões de conexão operam, em princípio sobre categorias amplas (neurônios **excitatórios** e **inibitórios**). A maior parte dos parâmetros para a montagem destas conexões foi apresentada na revisão discutida no capítulo anterior (para uma revisão mais detalhada veja, por exemplo, CALLAWAY, 1998). Os parâmetros e a estratégia empregada para o estabelecimento destas conexões está detalhada na seção “**V1: Padrões de Conexão**”, neste capítulo.

Entre as conexões mais importantes presentes no modelo estão as entradas talâmicas. Na ausência de um modelo explícito de tálamo, estas entradas foram modeladas seguindo uma abordagem diferente explicitada na seção seguinte.

V1: Entrada do NGL e Estimulação

Para investigar as respostas de seletividade à orientação do modelo foram empregadas grades sinusoidais deslizantes e grades sinusoidais estáticas com orientação e contraste variáveis ($I(x,y,t)$ e $I(x,y)$). Estas foram convoluídas com filtros *Gabor* e o resultado utilizado para construir padrões de atividade semelhantes aos da ativação sináptica gerada no NGL. Os filtros *Gabor* ($G(x,y)$) foram empregados buscando-se aproximar as características espaciais dos campos receptivos das células simples das camadas 4C α e 6.

Em primatas, o NGL recebe as entradas dos axônios das células ganglionares da retina em lâminas separadas (1-6) em um padrão monosináptico. Estas lâminas são agrupadas em dois conjuntos principais: magnocelular e parvocelular. As lâminas pertencentes ao conjunto magnocelular são as mais ventrais (1-2).

Tabela 10. Parâmetros utilizados na construção das grades de estimulação visual. Considerando que x e y são medidos em graus; K , a frequência espacial é medida em radianos por grau; $K/2\pi$ é medida em ciclos por grau (cpg); Φ , a fase é medida em radianos; ω , a frequência temporal é medida em radianos por segundo, e $\omega/2\pi$ é dado em Hz., veja Figura 14A.

Parâmetros	Modelo	Unidades
A (amplitude do contraste)	[40% : 30% : 100%]	unidades arbitrárias
Θ (orientação)	[0 : 10 : 180]	graus (°)
Φ (fase)	0	radianos
K (freq. espacial)	5,2 (0,8)	radianos/graus (* $K/2\pi$; em cpg)
ω (freq. temporal)	12,6 (2)	radianos/seg (* $\omega/2\pi$; em Hz)

O padrão de conexão sináptica da matriz de células talâmicas foi construído adotando-se um modelo que têm sido frequentemente usado para a modelação das propriedades espaciais dos campos receptivos de células simples do córtex visual primário para gatos (JONES & PALMER, 1987) e primatas (RINGACH, 2002). Os campos receptivos espaciais podem ser descritos através de um filtro que é o produto de um envelope gaussiano e uma função sinusoidal:

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_y} \exp\left(\frac{-x^2}{2\sigma_x^2} - \frac{y^2}{2\sigma_y^2}\right) \cos(Kx - \Phi) \quad , \quad (8)$$

Os parâmetros desta função determinam as propriedades do campo receptivo; σ_x e σ_y determinam a extensão nas direções x e y, respectivamente; K representa a frequência espacial e Φ determina sua fase espacial. A relação σ_x / σ_y costuma permanecer na faixa $0,23 < \sigma_x / \sigma_y < 0,92$ (JONES & PALMER, 1987). O número de sub-regiões é determinado por $K\sigma_x$ e normalmente encontra-se entre 1,7 e 6,9 (RINGACH, 2002). Este número é freqüentemente referido como a largura da banda b (DAYAN & ABBOTT, 2001). Os valores empregados para construir os filtros foram escolhidos para permitir respostas apropriadas dentro da faixa descrita acima. Os dados utilizados na simulação estão sintetizados na tabela 11 em conjunto com valores coletados em estudos experimentais e suas respectivas referências. Um exemplo de filtro *Gabor* é mostrado na Figura 14B.

*Tabela 11. Parâmetros utilizados na construção do filtro que aproxima o campo receptivo das células simples do córtex visual primário (equação 8). Investigações neurofisiológicas calculam o tamanho do campo receptivo como (comprimento * largura)^{0.5} para primatas (HUBEL & WIESEL, 1974; DOW et al., 1981) e abordam esta medida como um bom descritor de sua principal região excitatória (SHAPLEY et al., 2001). A relação σ_x / σ_y para primatas corresponde a estimativas de gráficos de dispersão (scatter plot) e aproximação dos dados em RINGACH, 2002. Os dados referentes à fase foram coletados em primatas e têm distribuição bimodal com picos em 0 e $\pi/2$ (RINGACH, 2002). As larguras de banda em metade da amplitude da resposta permanecem na faixa entre 0.5 e 2.5 octaves em gatos (média ponderada retirada 1.32; em JONES & PALMER, 1987) e 0.4 a 2.6 octaves em primatas (mediana 1.4; DE VALOIS et al., 1982). A frequência espacial k é calculada usando a relação entre largura de banda b e $k\sigma_x$ descrita em DAYAN & ABBOTT, 2001. Para um exemplo do filtro gerado veja figura 14B.*

Parâmetro	Modelo	Experimental	Referência	Unidade
σ_x, σ_y (tamanho)	0.5, 1.0	1.0	primatas, SHAPLEY et al., 2001	graus (°)
		0.54 : 10.02	gatos, GARDNER et al., 1999	
		0.1 : 0.4	primatas, DOW et al., 1981	
		0.3 : 1.4	primatas, HUBEL & WIESEL, 1974	
σ_x / σ_y (relação)	0.5	0.2 : 0.83	primatas, RINGACH, 2002	graus (°)
		0.23 : 0.92	gatos, JONES & PALMER, 1987	
ϕ (fase)	0	(0 ... $\pi/2$)	primatas, RINGACH, 2002	radianos
b (larg. de banda)	1.4	0.3 : 4.6	primatas, XING et al., 2004	octaves
		0.5 : 2.5	gatos, JONES & PALMER, 1987	
		0.4 : 2.6	primatas, DE VALOIS et al., 1982	
k (freq. espacial)	5.2 (0.8)	2.6 : 22.7 (0.4 : 3.6)	primatas, XING et al., 2004	radianos/graus (cpg)
		3.4 : 13.7 (0.54 : 2.2)	gatos, JONES & PALMER, 1987	
		3.3 : 17.1 (0.52 : 2.72)	primatas, DE VALOIS et al., 1982	

Modelo

Parâmetro	Modelo	Experimental	Referência	Unidade
ω (freq temporal.)	12.6 (2)			radianos/seg (Hz)

Este filtro pode ser centralizado em qualquer posição com orientação arbitrária entre 0° e 180° em intervalos de 10° através de translação e rotação simultâneas de acordo com a equação:

$$\begin{aligned} x &= (x - x_0) \cos \theta + (y - y_0) \operatorname{sen} \theta \\ y &= -(y - y_0) \operatorname{sen} \theta + (x - x_0) \cos \theta \end{aligned} \quad (9)$$

Os campos receptivos temporais, por sua vez, podem ser descritos por funções exponenciais. Entretanto, os valores apresentados na literatura promoviam decaimentos muito rápidos e com isto um aspecto mais transiente do que aquele registrado em trabalhos experimentais. Em vista disso, utilizou-se apenas os perfis espaciais na descrição deste modelo.

A ativação sináptica resultante das entradas talâmicas em células simples das camadas 4C α e 6, sintonizadas em diferentes orientações, provocada pela apresentação de um estímulo luminoso $I(x,y)$ pode ser computada pela convolução da imagem com o filtro dada pela equação:

$$R(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} G(x', y') I(x', y') dx' dy' \quad (10)$$

Por razões de economia computacional, o filtro *gabor* foi integrado apenas dentro dos limites de 2σ . O valor $R(x,y)$ para x e y constantes é também constante no tempo. Este valor contínuo precisa ser convertido em potenciais de ação. Assumindo que a ocorrência da abertura de um canal sináptico obedece a uma distribuição de Poisson, a probabilidade de que um canal sináptico do tipo AMPA esteja ativo no intervalo de tempo entre t e $t + \Delta t$ ($\Delta t = 5 \times 10^{-5}$) é dada por:

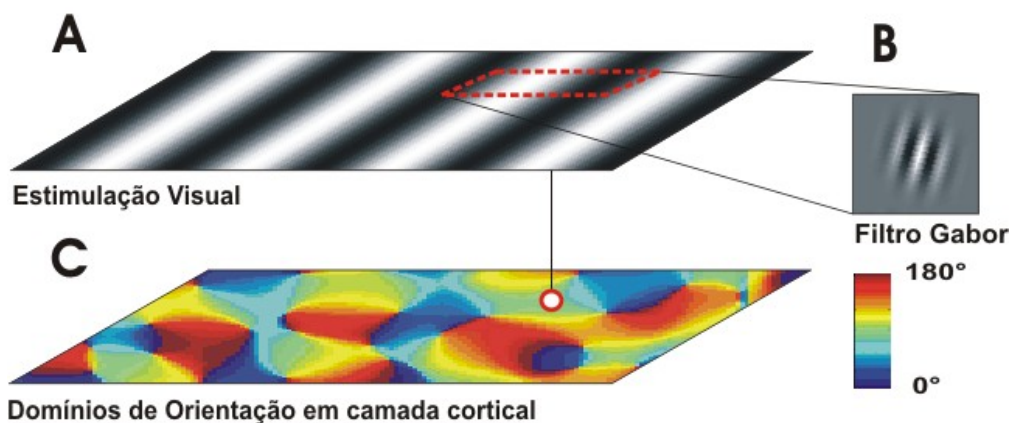
$$p_{x,y} = \Delta t R(x, y) \quad (11)$$

O sistema modelado foi submetido a um padrão de estimulação conhecido como grade sinusoidal deslizante que varia no espaço e no tempo e pode ser descrito de acordo com:

$$I(x, y, t) = A \cos(Kx \cos \Theta + Ky \sin \Theta - \Phi) \cos(\omega t) \quad (12)$$

onde K é a frequência espacial da grade em ciclos por grau, Θ é a sua orientação em radianos, Φ é a sua fase espacial, A é a amplitude do contraste (determinado como um valor adimensional que representa a diferença entre o ponto mais iluminado e o menos iluminado da grade) e ω corresponde a frequência temporal. Para todas as simulações

em que esta grade foi utilizada os valores de K , Φ , e ω foram mantidos iguais a 0,8, 0 e 2, respectivamente. A orientação (Θ) e a amplitude do contraste (A) foram variadas de acordo com a descrição no texto (veja tabela 10).



Domínios de Orientação em camada cortical

Figura 14. Exemplo de uma padrão de estimulação visual empregado na simulação. (A) A grade sinusoidal tem propriedades (Tabela 10) determinadas de modo a promover a maior ativação da função que descreve o campo receptivo cortical (B) (Tabela 11). (C) Distribuição sintética dos domínios de orientação nas camadas do córtex (ROJER & SCHWARTZ, 1990). Este mapa é empregado para ajustar as conexões eferentes (NGLd \rightarrow V1) e as conexões corticais intralaminares de curto e de longo alcance.

De acordo com resultados experimentais em gatos, aproximadamente, 20 células talâmicas (que compõem a principal sub-região do campo receptivo) convergem sobre uma célula simples do córtex (REID & ALONSO, 1995). De acordo com o cálculo da densidade aferente do canal M (Figuras 1 e 12), em 6° de excentricidade, cada 1 mm^2 cortical recebe entradas de aproximadamente 70 células talâmicas. Considerando que as entradas talâmicas são convergentes (várias células talâmicas convergem sobre cada célula cortical) em conjunto com o escalonamento do modelo (10:1), o número de células do NGL que se conectam a uma célula cortical seria 5. Entretanto, no modelo esta convergência é implicitamente modelada através do filtro *Gabor* e a faixa de atividade de cada uma destas “entradas talâmicas” foi ajustada para 5:500 hz. (TANAKA, 1983).

V1: Padrões de conexão

No córtex visual primário neurônios corticais excitatórios estão conectados entre si por sinapses excitatórias (CASAGRANDE & KAAS, 1997), e neurônios corticais inibitórios, por sua vez, estão recorrentemente conectados por sinapses inibitórias (BEAULIEU & SOMOGYI, 1990; KISVARDAY et al., 1993; SIK et al., 1995; CASAGRANDE & KAAS, 1997). Além disso, células excitatórias e inibitórias fazem

sinapses entre si localmente (AHMED et al., 1994; BEAULIEU & SOMOGYI, 1990; McGUIRE et al., 1991; CASAGRANDE & KAAS, 1997).

Receptores AMPA e GABA são, respectivamente, os dois tipos mais frequentes de receptores excitatórios e inibitórios encontrados no córtex visual em todas camadas (O'KUSKY & COLONIER, 1982; FITZPATRICK et al., 1987). Receptores NMDA concentram-se nas camadas 2-4B (2/3 e 4B) e 5, ainda que sejam também encontrados em menor quantidade nas demais camadas (ROSIER et al., 1993; WANG et al., 1998; ERISIR & HARRIS, 2003; MYME et al., 2003). Neste modelo, receptores NMDA foram incluídos apenas nas camadas 2/3 e 4B. Para facilitar e simplificar a implementação dos padrões de conexão, as células foram divididas em dois grandes grupos em função das sinapses: **excitatórias** (referem-se às células piramidais de diversas classes eletrofisiológicas (NDR_e, NDRaj I, NDRaj II), que liberam glutamato e ativam receptores AMPA e NMDA) e as **inibitórias** (correspondem às células dos tipos NDA, NDSA, NDra), que liberam GABA e ativam receptores GABA (GUPTA & MARKRAM, 2000). As conexões inibitórias permanecem concentradas nos dendritos proximais enquanto as excitatórias localizam-se nos dendritos distais (STRATFORD et al., 1996; TARCZY-HORNOCH et al., 1999; GUPTA & MARKRAM, 2000). Excepcionalmente, as entradas talâmicas estão localizadas nos dendritos proximais dos neurônios excitatórios das camadas 4C α e 6 (STRATFORD et al., 1996; GIL et al., 1999).

Todas as conexões são restringidas a uma região circular (com raio r_i) ou a uma região anular (com raios r_i e r_e) centralizadas em relação à posição do neurônio pré-sináptico. Neurônios nesta região podem receber uma conexão sináptica com probabilidade p e a força desta sinapse (A nas equações 3 e 4) decai com um perfil gaussiano em função da distância e da diferença absoluta entre as orientações preferidas pelas células pré- e pós-sinápticas estabelecidas pelo mapa sintético de orientações montado no início de cada simulação (Figura 14C). Considerando que células com orientações similares ocupam posições próximas, as duas variáveis incluem a diferença de orientação para o estabelecimento da força das conexões de acordo com:

$$A(c_i, c_j, \theta_i, \theta_j) = \left[A_{\theta_{max}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\theta_i - \theta_j}{\sigma_\theta}\right)^2\right) + A_{\theta_{min}} \right] , \quad (13)$$

$$+ \left[A_{c_{max}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{c_i - c_j}{\sigma_c}\right)^2\right) + A_{c_{min}} \right]$$

onde c_i e c_j correspondem às coordenadas das células pré- e pós-sinápticas em um plano bidimensional; θ_i e θ_j às suas orientações preferidas de acordo com o mapa sintético de domínios de orientação; σ_θ e σ_c determinam quão amplos são os perfis gaussianos que ajustam os pesos; $A_{\theta_{max}}$ ou $A_{c_{max}}$ e $A_{\theta_{min}}$ ou $A_{c_{min}}$ representam os valores máximos e mínimos de peso, respectivamente, para diferença de orientação (θ) e distância (c) na Equação 13. Por exemplo, uma célula pós-sináptica com posição e orientação semelhante à da célula pré-sináptica receberá uma sinapse muito forte com valor A próximo do mais alto para esta classe de conexões ($(A_{\theta_{max}} + A_{\theta_{min}}) + (A_{c_{max}} + A_{c_{min}})$); não exatamente este valor já que duas células não ocupam o mesmo lugar no espaço e não há autapses no modelo (veja Figura 15).

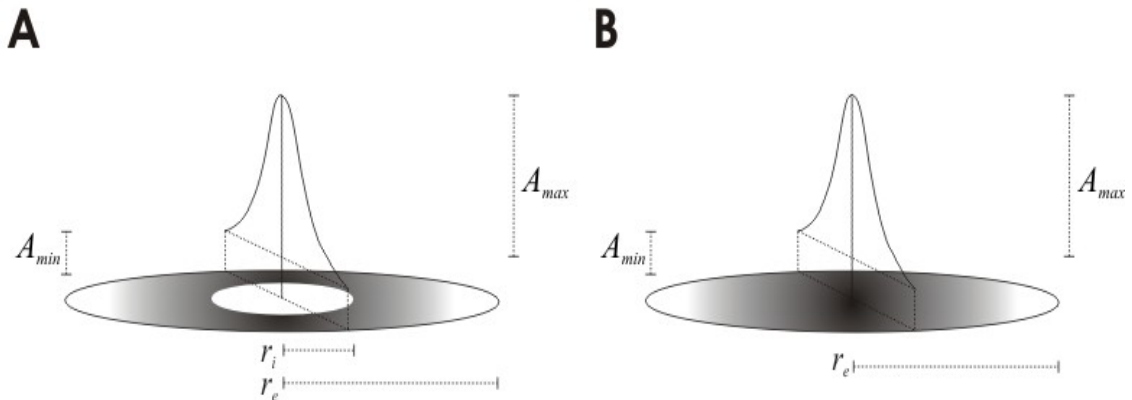


Figura 15. Representação esquemática da função com decaimento gaussiano que descreve os padrões de conexão do modelo. Os parâmetros estão descritos no texto. **A)** Região anular; **B)** Região circular.

Boa parte das conexões entre as populações de células foram determinadas utilizando a Equação 13.

V1: Conexões intra-laminares de curto alcance

Existem duas visões sobre a organização da circuitaria local cortical (conexões de curto alcance). Um dos pontos de vista sugere que o estabelecimento destas conexões é seletivo de tal forma que a força da conexão entre duas células é dependente da semelhança entre as propriedades dos campos receptivos das células pré- e pós-sináptica

Modelo

(em gatos FRIES et al., 1977; NELSON & FROST, 1981; MILLER, 1992; DEANGELIS et al., 1999; em primatas, LUND et al., 2003). Em contraste, outros propõem que as conexões de curto alcance cruzam os limites dos domínios dos mapas corticais conectando neurônios independentemente da semelhança entre as propriedades dos campos receptivos (BOSKING et al., 1997; KISVÁRDAY et al., 1997). Estudos recentes baseados em imageamento cortical e injeções de biocitina sugerem que dentro de um raio de 0,5 mm o padrão de conexão é não seletivo e os alvos de sinapses distribuem-se em uma larga faixa de orientações preferidas (no furão veja BOSKING et al., 1997; em gatos KISVÁRDAY et al., 1997; em primatas dentro de um raio de 0,4 mm, MALACH et al., 1992; MALACH et al., 1993). Em gatos, estudos de imageamento cortical em conjunto com eletrofisiologia mostram que células localizadas nos centros dos domínios de SO em regiões de bordas múltiplas apresentam níveis semelhantes de seletividade à orientação. Este dado pode ser interpretado em favor de um padrão de conexão extremamente preciso e seletivo de forma a contra-balançar a diversidade de seletividade encontrada em neurônios vizinhos em diversas localizações nos mapas (MALDONADO et al., 1997).

Segundo outras pesquisas o padrão de conexões entre as células inibitórias é ainda menos seletivo do que aquele que se estabelece entre células excitatórias (KISVÁRDAY et al., 1997).

As conexões de curto alcance estendem-se por uma região com forma circular (ou anular) com diâmetro de até 450×10^{-3} m e inervam células de todas orientações (inclusive orientações ortogonais às da célula pré-sináptica) com igual probabilidade. Entretanto, o peso das conexões é ajustado em função da separação física entre células e da diferença entre as propriedades de seus campos receptivos. Estas duas características foram combinadas na Equação 13 e os parâmetros utilizados estão sumariados na Tabela 12.

Tabela 12. Parâmetros utilizados na construção das conexões intra-laminares de curto alcance. As regiões de conexão (r_i e r_e) estão discriminadas em milímetros. Quando apenas o valor de r_i é fornecido a área de conexão foi modelada como uma região circular e não anular. Para o significado dos demais parâmetros veja as Figuras 15 e 14C e o texto.

Camada	Pré-sináptica	Pós-sináptica	r_e	r_i	p	$A_{\theta_{max}}$	$A_{\theta_{min}}$	σ_{θ}	A_{cmax}	A_{cmin}	σ_c
1	(<i>in</i>) →	(<i>in</i>)	0.45	0.15	0.7				0.15	0.01	0.25
2/3	(<i>ex</i>) →	(<i>ex</i>)		0.25	0.6	0.15	0.01	30°	0.2	0.01	0.05
	(<i>ex</i>) →	(<i>in</i>)		0.25	0.4	0.05	0.01	50°	0.1	0.01	0.05

Camada	Pré-sináptica	Pós-sináptica	r_e	r_i	p	$A_{\theta_{max}}$	$A_{\theta_{min}}$	σ_{θ}	A_{cmax}	A_{cmin}	σ_c	
	(in)	→	(ex)	0.45	0.15	0.2				0.05	0.01	0.25
	(in)	→	(in)	0.45	0.15	0.2				0.25	0.01	0.25
4B	(ex)	→	(ex)		0.25	0.6	0.15	0.01	30°	0.2	0.01	0.05
	(ex)	→	(in)		0.25	0.4	0.05	0.01	50°	0.1	0.01	0.05
	(in)	→	(ex)	0.45	0.15	0.2				0.05	0.01	0.25
	(in)	→	(in)	0.45	0.15	0.2				0.25	0.01	0.25
4C α	(ex)	→	(ex)		0.25	0.6	0.15	0.01	30°	0.2	0.01	0.05
	(ex)	→	(in)		0.25	0.4	0.05	0.01	50°	0.1	0.01	0.05
	(in)	→	(ex)	0.45	0.15	0.2				0.05	0.01	0.25
	(in)	→	(in)	0.45	0.15	0.2				0.45	0.01	0.25
5	(ex)	→	(ex)		0.25	0.6	0.15	0.01	30°	0.2	0.01	0.05
	(ex)	→	(in)		0.25	0.4	0.05	0.01	50°	0.1	0.01	0.05
	(in)	→	(ex)	0.45	0.15	0.2				0.05	0.01	0.25
	(in)	→	(in)	0.45	0.15	0.2				0.25	0.01	0.25
6	(ex)	→	(ex)		0.25	0.6	0.15	0.01	30°	0.2	0.01	0.05
	(ex)	→	(in)		0.25	0.4	0.05	0.01	50°	0.1	0.01	0.05
	(in)	→	(ex)	0.45	0.15	0.2				0.05	0.01	0.25
	(in)	→	(in)	0.45	0.15	0.2				0.25	0.01	0.25

V1: Conexões intra-laminares de longo alcance

Além das conexões de curto alcance, existe uma segunda classe de conexões conhecida como conexões de longo alcance. Este tipo de conexão é realizado entre grupos de células separadas por pelo menos 800×10^{-3} m no córtex. Por exemplo, neurônios seletivos a sinais oriundos do mesmo olho tendem a conectar-se entre si. Da mesma forma, com um grau relativo de precisão, neurônios seletivos a estímulos com orientações semelhantes, também conectam-se entre si (MALACH et al., 1993; WELIKY et al., 1995; GRINVALD et al., 1994; KISVÁRDAY et al., 1997; BOSKING et al., 1997).

Injeções intracelulares de HRP revelam que os colaterais dos axônios de neurônios envolvidos em conexões de longo alcance não estão distribuídos de maneira homogênea pelo córtex, mas, vistos da superfície cortical, formam pequenos ajuntamentos. Estas conexões são recíprocas de tal modo que as células que são alvo destas conexões, por sua vez, enviam terminais axonais para as células que as inervam (T'SO et al., 1986; BOSKING et al., 1997; GRINVALD et al., 1994). Em acordo com os dados colhidos

Modelo

utilizando marcadores, os registros eletrofisiológicos colhidos em neurônios presentes em colunas seletivas à mesma orientação e unidos por conexões de longo alcance, quando submetidos à correlação cruzada, revelam que os potenciais de ação destes neurônios estão altamente correlacionados (T'SO et al., 1986; T'SO & GILBERT, 1988; HATA et al., 1991; GRAY et al., 1989; BOSKING et al., 1997).

Estes resultados não significam que o padrão de conexão estabelecido por conexões de longo alcance unem neurônios exclusivamente seletivos aos mesmos estímulos. Neurônios seletivos a estímulos diferentes também estão conectados por conexões de longo alcance mas em escala muito menor (MALACH et al., 1993; MALACH et al., 1994).

No modelo, algumas simplificações foram assumidas: os dois tipos mais frequentes de **neurônios excitatórios** encontrados no córtex visual, células estreladas e piramidais (GILBERT, 1983), formam a base das conexões horizontais de longo alcance. Aparentemente estas conexões de longo alcance permanecem constrangidas em apenas algumas lâminas corticais. As duas lâminas que apresentam maior quantidade de conexões horizontais são as lâminas 2/3 e 4B (HIRSCH & GILBERT, 1991; WELIKY et al., 1995; BOSKING et al., 1997; CHISUM et al., 2003).

Desta forma, o padrão de conexão intralaminar de longo alcance inclui conexões entre células excitatórias que compartilham propriedades semelhantes. Neste caso, a determinação desta semelhança foi feita através da orientação do filtro *Gabor* que modela a ativação sináptica talâmica das células corticais de acordo com a localização no mapa sintético de domínios. Neste caso, entretanto, cada **célula excitatória** projeta-se para as demais **células excitatórias** da mesma camada localizadas em uma região anular com raios interno e externo, respectivamente iguais a 400×10^{-3} m e 800×10^{-3} m desde que a diferença na seletividade à orientação não seja superior a 40° com probabilidade constante igual a 0,5. Além disso, estas conexões não consideram a distância como um critério para ajuste de pesos, apenas a diferença entre as propriedades dos campos receptivos.

Tabela 13. Parâmetros utilizados na construção das conexões intra-laminares de longo alcance. As regiões de conexão (r_i e r_e) estão discriminadas em milímetros. Quando apenas o valor de r_i é fornecido a área de conexão foi modelada como uma região circular e não anular. Para o significado dos demais parâmetros veja as Figuras 15 e 14C e o texto.

Camada	Pré-sináptica	Pós-sináptica	r_e	r_i	p	$A_{\theta_{max}}$	$A_{\theta_{min}}$	σ_θ
4B	(ex) →	(ex)	0.8	0.4	0.5	0.3	0.01	20°

Camada	Pré-sináptica	Pós-sináptica	r_e	r_i	p	$A_{\theta_{max}}$	$A_{\theta_{min}}$	σ_{θ}
2/3	(ex)	→ (ex)	0.8	0.4	0.5	0.3	0.01	20°

V1: Conexões inter-laminares

Uma das características mais marcantes da circuitaria cortical é sua organização laminar. O padrão de conexão entre neurônios em diferentes camadas pode ser classificado de acordo com várias características. Visando manter o modelo tão tratável quanto possível sem, no entanto, sacrificar a plausibilidade biológica, algumas simplificações foram feitas no estabelecimento das conexões: i) apenas **células excitatórias** fazem conexões inter-laminares (à exceção da camada 1, que possui apenas células inibitórias e recebe / envia conexões para as células excitatórias da camada 2/3, todas as demais conexões são excitatórias e têm como alvo neurônios excitatórios); (ii) conexões inter-laminares são organizadas como projeções **precisas** ou **dispersas**; (iii) as conexões inter-laminares são classificadas como conexões de **entrada** (LGNd => 4C α e 6; 4C α => 2-4B) ou **recorrentes** (2-4B <=> 5, 6). Estas simplificações foram estabelecidas com base em trabalhos experimentais e teóricos que propõem abordagens funcionais da circuitaria cortical inter-laminar (BLASDEL et al., 1985; CALLAWAY & WISER, 1996; CALLAWAY, 1998; ALONSO, 2002; RAIZADA & GROSSBERG, 2003, THOMSON et al., 2005). De maneira geral, as entradas talâmicas concentram-se nas lâminas 4C α e 6. A lâmina 4C α projeta-se para as lâminas 2/3 e 4B. As células destas duas camadas projetam-se para as camadas 5 e 6 que, por sua vez, projetam-se novamente para as lâminas 2/3 e 4B. Além disso, foi modelada uma projeção da camada 6 para a camada 4C α . As projeções da camada 4C α sobre as camadas 2/3 e 4B são pouco dispersas. Cada **célula excitatória** da camada 4C α projeta-se para as **células excitatórias** das camadas 2/3 e 4B em uma vizinhança circular centrada na mesma posição vertical relativa à célula pré-sináptica com raio de 0,1 mm com uma probabilidade constante e igual a 0,7. As projeções das camadas 5 e 6 sobre as camadas 2/3 e 4B são um pouco mais divergentes. A região de vizinhança circular relativa tem raio de 0,5 mm com uma probabilidade constante e igual a 0,3. Para uma descrição dos parâmetros empregados na construção das conexões inter-laminares veja a Tabela 14 e a Figura 13.

Modelo

Tabela 14. Parâmetros utilizados na modelação das conexões inter-laminares. Os parâmetros apresentados nas últimas colunas descrevem uma região circular na lâmina de destino cujo centro corresponde à localização relativa da célula pré-sináptica na lâmina de origem.

Pré-sináptica	Pós-sináptica	r_e	r_i	p	$A_{\theta_{max}}$	$A_{\theta_{min}}$	σ_{θ}	A_{cmax}	A_{cmin}	σ_c
1	(<i>in</i>) → 2/3	(<i>ex</i>)	0.5	0.3				0.1	0.01	0.25
2/3	(<i>ex</i>) → 1	(<i>in</i>)	0.5	0.3				0.2	0.01	0.25
	→ 5	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05
	→ 6	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05
4B	(<i>ex</i>) → 5	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05
	→ 6	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05
4C α	(<i>ex</i>) → 2/3	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05
	→ 4B	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05
5	(<i>ex</i>) → 2/3	(<i>ex</i>)	0.5	0.3				0.1	0.01	0.25
	→ 4B	(<i>ex</i>)	0.5	0.3				0.1	0.01	0.25
6	(<i>ex</i>) → 2/3	(<i>ex</i>)	0.5	0.3				0.1	0.01	0.25
	→ 4B	(<i>ex</i>)	0.5	0.3				0.1	0.01	0.25
	→ 4C α	(<i>ex</i>)	0.1	0.7				0.2	0.01	0.05

Métodos de análise: ISO, VC, MBA e Aproximação Gaussiana

Os métodos de análise incluídos nesta etapa permitem uma comparação direta com os dados encontrados na literatura. Estes métodos foram utilizados em diversos estudos para medir não só a seletividade a orientação bem como alterações nesta seletividade. Estas medidas tomadas em conjunto permitem uma avaliação mais cuidadosa, já que permitem atribuir valores numéricos ao comportamento do modelo. O **Índice de Seletividade à Orientação (ISO)** e a **Variância Circular (VC)** estão relacionado de tal forma que $VC = OSI - 1$. A meia largura da **Meia Banda em Meia Altura (MBA)**, ao contrário do ISO e da VC que são medidas globais de seletividade a orientação, é uma medida local que avalia o comportamento do neurônio (ou populações de neurônios) apenas nas regiões vizinhas ao pico da resposta. Estas medidas são utilizadas com frequência para a investigação de seletividade à orientação em estudos experimentais, o que permite uma comparação mais acessível com os resultados gerados pelo modelo e, além disso, tomadas em conjunto compõem um quadro que permite um exame mais detalhado do fenómeno.

ISO - Índice de Seletividade à Orientação

Além das curvas de sintonia médias, foi também calculado o ISO (*Índice de Seletividade a Orientação*) médio em função das camadas modeladas (SATO et al., 1996; DRAGOI, et al., 2000).

$$ISO = \frac{\sqrt{[(\sum R_k \sin(\theta_k))^2 + (\sum R_k \cos(\theta_k))^2]}}{\sum R_k}, \quad (14)$$

onde R_k representa a magnitude da resposta de um neurônio (ou a média de uma população de neurônios) para cada estímulo com orientação θ_k . Este índice adota um valor entre 1 e 0, onde 1 representa seletividade total para apenas uma orientação e 0 representa resposta igual a todas as orientações (veja Equação 14).

VC - Variância Circular

A Variância Circular (VC) é calculada a partir das curvas de sintonia a orientação como se segue (e de acordo com RINGACH, 2002). As respostas dos neurônios (ou populações de neurônios) são medidas como frequências de disparo R_k , em resposta a apresentação de uma grade sinusoidal deslizante com ângulo θ_k . Os ângulos variam entre 0° e 180° em intervalos igualmente espaçados de 10° . A partir destes dados, a variância circular das respostas é definida como $VC = 1 - |R|$ onde R é calculada de acordo com expressão abaixo:

$$R = \frac{\sum_k R_k e^{i2\theta_k}}{\sum_k R_k}. \quad (15)$$

A variância circular permite pesar as respostas presentes em toda a curva de sintonia. Caso não haja nenhuma seletividade tal que o valor de $R_k = C$ (uma constante) para todos os k , então $VC = 1$. Caso um neurônio seja tão excepcionalmente seletivo tal que todas as suas respostas R_k sejam zero à exceção de uma em sua orientação preferida, então $VC = 0$. Assim células altamente seletivas apresentam valores de VC próximos de 0 ao passo que aquelas com seletividade à orientação fraca apresentam valores de seletividade próximos de 1.

MBA - Banda em Meia Altura

A metade largura da banda em meia altura é calculada como se segue. Em primeiro lugar é localizado o ângulo de estimulação ao qual a célula apresenta sua resposta de maior magnitude (A). Em seguida, são mapeados os ângulos vizinhos ao ângulo

Modelo

preferido que resultam em respostas iguais ou maiores do que $\frac{1}{\sqrt{2}} * A$ (70.7% da resposta máxima) em ambos os lados da curva de sintonia. A largura da banda é a metade da diferença entre estes dois ângulos.

Aproximação Gaussiana

Com o intuito de melhor caracterizar a resposta de neurônios e populações a estímulos com diferentes valores de contraste, as curvas de sintonia foram aproximadas utilizando a seguinte equação:

$$R(\theta) = R_{max} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\theta - \theta_{max}}{\sigma}\right)^2\right) + R_{min} \quad , \quad (16)$$

onde θ é o ângulo de orientação do padrão de estimulação (mantido entre 0° e 180°); θ_{max} corresponde ao ângulo que evoca a resposta máxima (R_{max}); e σ é o desvio padrão. Esta equação permite calcular de maneira alternativa o valor da largura de banda em meia altura como sendo $1.17 * \sigma$. R_{min} corresponde à resposta mínima de tal forma que a resposta mínima devida à atividade espontânea é incluída na aproximação. Estes parâmetros são empregados na construção de uma curva interpolada com intervalos de 1° . Além disso a largura da banda calculada desta forma é mais sensível a pequenas variações na seletividade devidas ao contraste (ALITTO & USREY, 2004).

Capítulo IV

Experimentos

O modelo de sistema visual primário descrito no capítulo anterior foi implementado utilizando o neurosimulador GENESIS 2.3. (BOWER & BEEMAN, 1997; BOWER et al., 2002) rodando em sistema LINUX (kernel 2.6.10). Os experimentos descritos neste capítulo foram rodados em um *cluster* de microcomputadores (PC) com 10 nós equipados com processador Pentium Intel 4™, 3 GHz, com 2 Gb de memória RAM. O passo de integração utilizado para a resolução das equações diferenciais foi 5×10^{-5} seg. Os tempos de ocorrência de disparos foram registrados continuamente e utilizados para analisar o perfil de seletividade à orientação. As medidas de seletividade empregadas neste estudo são as mesmas utilizadas em estudos experimentais e descritas no capítulo anterior.

Neste capítulo, os resultados gerados pelo modelo em dois experimentos são comparados a dados colhidos na literatura. O primeiro experimento investiga o perfil de seletividade à orientação em condições normais, enquanto o segundo, investiga o papel da plasticidade de curto prazo em um protocolo de plasticidade induzida por adaptação. Os dados apresentados aqui sugerem que a diversidade dos perfis de seletividade à orientação observadas em diferentes camadas corticais devem-se, pelo menos em parte, a heterogeneidade na composição da circuitaria. Além disso, os resultados do segundo experimento mostram que alterações dinâmicas no perfil de seletividade são provocadas pela depressão da circuitaria sináptica excitatória. Foram observadas depressão da resposta e deslocamento do pico de preferência nas curvas de seletividade mas não facilitação nas margens da curva. É possível que outros mecanismos não contemplados no modelo nesta etapa sejam responsáveis pela facilitação não observada.

Experimento I: Orientação

Respostas de seletividade à ocularidade, orientação e direção de movimento têm sido freqüentemente medidas desde os trabalhos pioneiros de Hubel e Wiesel (HUBEL & WIESEL, 1962; HUBEL & WIESEL, 1968). De acordo com a hipótese original destes autores a seletividade à orientação apresentada por células corticais é fruto do

alinhamento dos campos receptivos de aferentes oriundos do NGL do tálamo (HUBEL & WIESEL, 1977).

Desde então outras propostas têm sido consideradas para explicar o surgimento desta propriedade característica. A maior parte delas anatagoniza o modelo original e propõe mecanismos intracorticais para explicar este fenômeno (DAS, 1996; FERSTER & MILER, 2000). Alguns modelos apoiam-se sobre a circuitaria inibitória. Estabelecem uma fraca tendência de alinhamento das entradas do NGL que levaria a uma orientação inicial e utilizam um padrão de circuitaria intracortical inibitória comprometida com orientações diferentes. Este padrão de circuito suprimiria respostas de neurônios à orientações diferentes (inapropriadas). Modelos apoiados sobre a circuitaria intracortical excitatória propõem que a excitação cortical entre células preferindo orientações similares combinada com inibição fraca sintonizada de células de mesma orientação e de orientação diferente atua sobre uma fraca tendência de alinhamento das entradas do NGL gerando a seletividade à orientação (para exemplos veja SOMERS et al. 1995; TEICH & QIAN, 2006). Por cerca de trinta anos modelos voltados para o estabelecimento de circuitos responsáveis pela seletividade à orientação têm sido propostos. FERSTER et al., 1996 apresentaram uma importante evidência em favor do modelo original de Hubel e Wiesel (HUBEL & WIESEL, 1962; HUBEL & WIESEL, 1968). Foram registrados potenciais sinápticos evocados de células simples do córtex. As orientações destas células foram documentadas e em seguida o córtex foi silenciado por meio de congelamento. Através deste procedimento, as conexões intracorticais excitatórias e inibitórias de curto alcance foram silenciadas. O papel da entrada do NGL pôde ser estudado sem ser perturbado pela ação dos circuitos intracorticais. A amplitude dos potenciais evocados foi diminuída, porém a seletividade à orientação permaneceu idêntica. Este resultado privilegia o modelo original apresentado por Hubel e Wiesel (FERSTER et al., 1996).

Os resultados apresentados por FERSTER et al. (1996) não encerram o debate sobre a seletividade à orientação. Entretanto, estabelecem algumas bases importantes que devem direcionar a pesquisa nesta área. Sabe-se hoje que o padrão de entrada talâmico é suficiente para promover a seletividade à orientação; contudo, é preciso estabelecer até que ponto elementos dos demais modelos propostos estão atuando de forma a otimizar a entrada talâmica. Mais do que isso, é preciso averiguar como permanecem as

propriedades de seletividade a orientação dos neurônios nas demais camadas corticais que não recebem entradas talâmicas diretas.

Métodos

Para avaliar a seletividade à orientação, o modelo foi submetido ao seguinte protocolo de estimulação. Durante 0,1 seg, o modelo foi submetido a estimulação basal. A probabilidade adotada neste protocolo promove uma frequência de ativação sináptica talâmica próxima a 5 Hz. Em seguida, por um período de 0,5 seg o modelo foi submetido a estimulação com uma grade sinusoidal deslizante com orientação variável. Em todos os cenários a frequência espacial e a fase espacial foram mantidas constantes (veja Tabela 10). A atividade de um conjunto de neurônios foi registrada apenas durante o período em que ocorreu estimulação. Os neurônios selecionados para a análise satisfazem os seguintes critérios: i) localizam-se nos 3 mm² centrais da área cortical modelada; ii) localizam-se em regiões do mapa sintético de domínios que se diferenciam dos valores de orientação dos estímulos por não mais que 2°. Estes critérios foram adotados com o intuito de evitar deformações graves das curvas de sintonia observadas nos neurônios localizados próximos às bordas das camadas corticais modeladas ou estimulados com orientações não ótimas.

O modelo foi submetido a estimulação com diferentes valores de contraste (40% a 100% em intervalos de 30%) e orientação (0° a 180° em intervalos de 10°). Este protocolo foi repetido para diferentes valores de contraste com o intuito de observar a constância da seletividade frente a diferentes valores de contraste da estimulação. Para calcular as curvas médias, todas as curvas sofreram deslocamento para que a orientação preferida fosse, por convenção, situada em 90°. As curvas médias foram, por sua vez, empregadas para construir aproximações gaussianas. Estes resultados estão apresentadas na forma de curvas de sintonia e análises quantitativas na seção seguinte.

Resultados

Os resultados sugerem que diferentes tipos e densidades de neurônios em diferentes camadas promovem amplificação do sinal e variabilidade dos perfis de seletividade. Para efeito de ilustração são apresentados de maneira detalhada os resultados das camadas 2/3 e 4C α . Estas camadas são compostas de populações heterogêneas de células e ilustram as relações entre estas populações, os padrões de circuitaria e os perfis de seletividade à orientação encontrados no modelo.

As células da camada 2/3 apresentam valores médios elevados de seletividade à orientação medidos com VC, ISO e com a MBA para as regiões entre as colunas de CO (SATO et al., 1996; GUR et al., 2005). O modelo apresenta os mais altos valores de sintonia também nesta camada. Por outro lado, sabe-se que as células localizadas nas colunas CO fortemente marcadas na camada 2/3 não são seletivas à orientação. As colunas de CO não foram modeladas e seu papel ainda é alvo de discussão, entretanto supõe-se que estejam relacionadas ao processamento de cores (HORTON & HUBEL, 1981; LIVINGSTONE & HUBEL, 1982; YABUTA & CALLAWAY, 1998). Na Figura 16 é possível perceber que a MBA calculada a partir da aproximação gaussiana mostra-se invariante a contraste para todas as populações a exceção das células inibitórias. Esta tendência mantém-se em várias populações de células inibitórias de outras camadas.

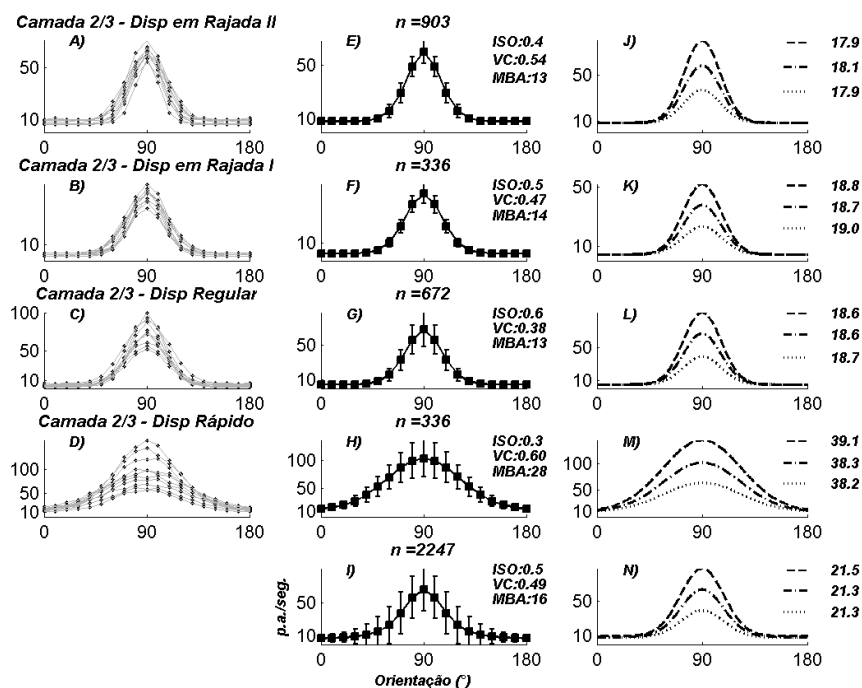


Figura 16. Curvas de sintonia de neurônios seletivos à orientação na camada 2/3 do modelo de córtex construído localizados nos 3 mm² centrais. (A B C D) Alguns exemplos de curvas de sintonia de células individuais para contraste de 70%. (E F G H I) Curvas médias para o mesmo contraste (As barras de erro correspondem aos desvios padrão). Ao lado de cada gráfico estão os valores de ISO, VC, MBA. (J K L M N) Aproximações gaussianas (ao lado de cada gráfico, MBA calculadas sobre a aproximação). (I N) Dados compostos de todas as populações da camada.

As células da camada 4C α apresentam, por outro lado, os menores valores de seletividade à orientação (Figura 17). As principais entradas desta camada são de origem talâmica. Estas sinapses são bastante fortes e determinam em grande parte o

comportamento das células. A maior parte das células desta camada é composta por células excitatórias de disparo regular e células inibitórias de disparo rápido.

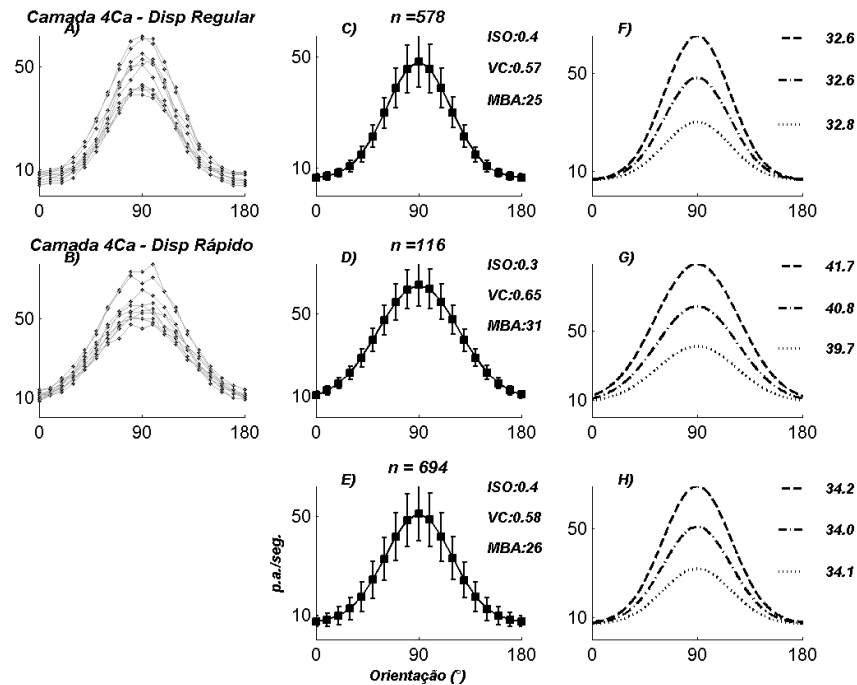


Figura 17. Curvas de sintonia de neurônios seletivos à orientação na camada 4Ca do modelo de córtex construído localizado nos 3 mm² centrais. As mesmas convenções do gráfico anterior se aplicam.

Os resultados destes estudos demonstram algumas características bastante marcantes que são replicadas pelo modelo: 1) a seletividade à orientação encontrada na camadas 4Ca e 6, as únicas que recebem entradas talâmicas são as mais baixas considerando ambas as medidas (VC e MBA); 2) As camadas com maior densidade de células e/ou maior proporção de células com disparo em rajada apresentam as curvas médias de melhor sintonia (veja Figuras 16 e 18). A densidade maior de células (e conseqüentemente de conexões, já que os parâmetros que descrevem as conexões intralaminares são mantidos em todas as camadas) tendem a aumentar a amostragem de células devotadas a codificar uma determinada característica da estimulação e a tornar o sinal mais forte e amplificado. As células com disparo em rajada respondem à ocorrência de entradas de maneira estereotipada, com uma rajada de potenciais de ação em alta frequência, o que resulta em um sistema de detecção mais eficiente que, atuando nas proximidades da orientação preferida, deve aumentar ainda mais a magnitude da resposta máxima (compare as Figuras 16 e 17).

Experimentos

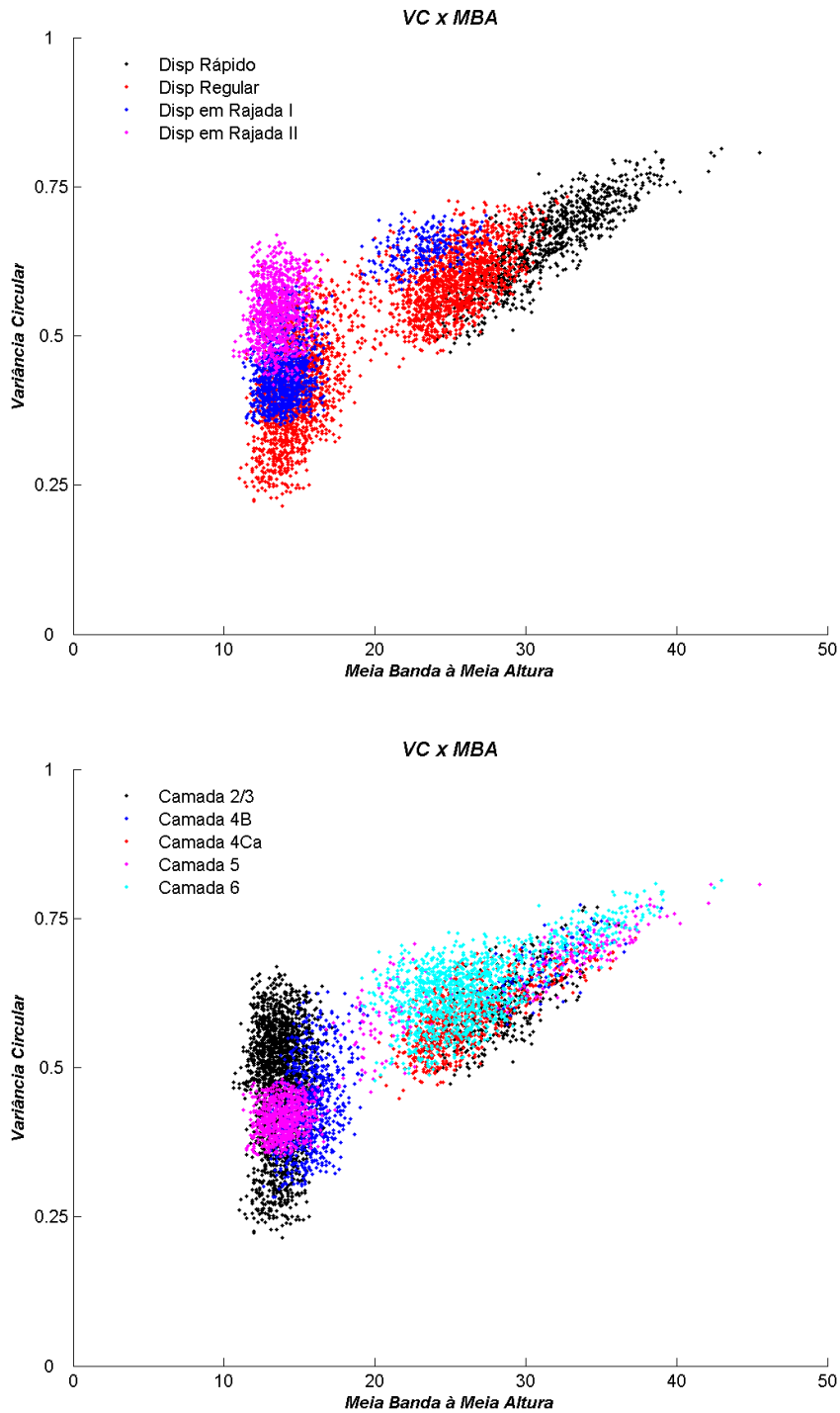


Figura 18. Variância Circular (VC) x Meia Banda em Meia Altura (MBA). No primeiro gráfico quatro das seis populações de células que compõem o modelo são apresentadas em função de VC e MBA. As populações estão claramente agrupadas em regiões específicas do gráfico. As células de disparo em rajada (tipo I em azul e tipo II em lilás) estão agrupadas à esquerda e no meio do gráfico. No segundo gráfico, as células estão designadas de acordo com as lâminas no modelo. Há dois grupos segregados da mesma cor que correspondem às células excitatórias e inibitórias.

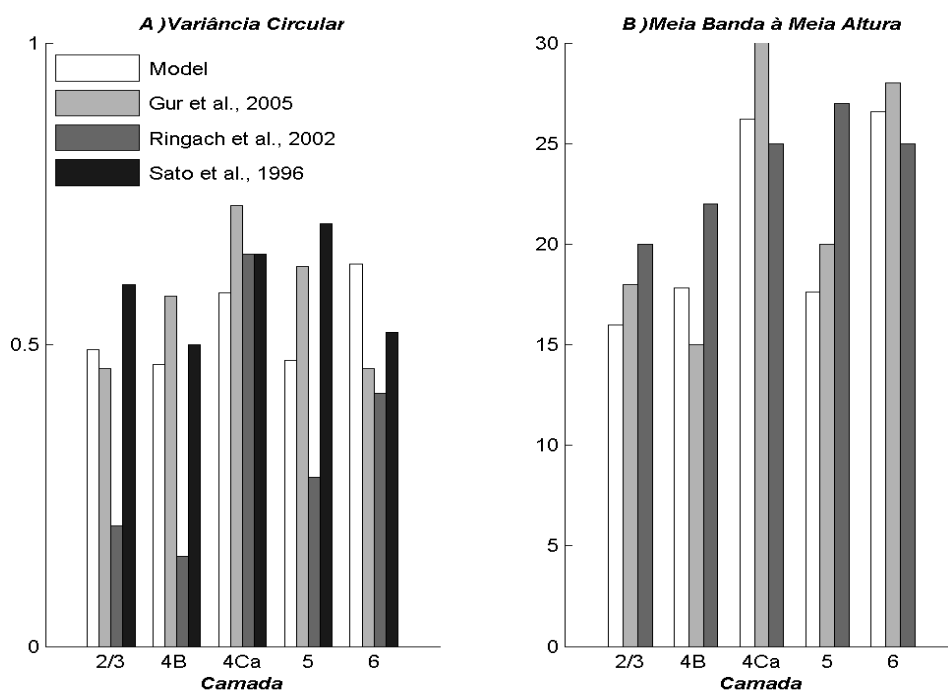


Figura 19. Variância Circular (A) e Meia Banda à Meia Altura (B) em função das lâminas para o modelo. Para efeito de comparação, resultados experimentais são também apresentados (GUR et al., 2005; RINGACH, 2002; SATO et al., 1996). As lâminas que recebem entradas talâmicas diretas apresentam padrões fracos de seletividade quando medidas com VC e com MBA. As demais camadas apresentam padrões de seletividade mais finos supostamente devidos à amplificação do sinal que se mostra mais marcada nas camadas com maior densidades de células e, em especial, nas camadas com proporção maior de células com disparos em rajada.

Por fim, os dados gerados pelo modelo foram comparados com resultados de investigações experimentais. Nenhuma delas incluiu a camada 1 em suas análises. Isto provavelmente se deve ao fato de a lâmina 1 ser composta de poucas células, quase todas inibitórias e com corpos celulares pequenos, o que dificulta o registro. A seletividade observada entre as células das demais camadas do modelo de córtex estão em bom acordo com os dados experimentais como se pode observar (veja Figura 19; SATO et al., 1996; RINGACH et al., 2002; MARTINEZ et al., 2002; MARTINEZ et al., 2005; GUR et al., 2005). Em todos os casos, os resultados experimentais da camada 2/3 referem-se à região inter-domínios de CO que contém células seletivas à orientação.

Experimento II: Adaptação.

Como discutido na seção anterior (Experimento I), o processo de seletividade à orientação se deve à convergência de células talâmicas alinhadas sobre células corticais (FERSTER et al., 1996). Entretanto, isto não explica qual o papel da circuitaria cortical no processamento visual. Consistente com o modelo de processamento de seletividade à

orientação com participação ativa da circuitaria cortical, a seletividade a orientação apresenta-se como um processo dinâmico com latência de aproximadamente 0,040 seg. (RINGACH et al, 1997). Contudo, o perfil de seletividade à orientação é identificado como uma propriedade estável e permanece supostamente inalterado durante a vida adulta.

O modelo estático de córtex visual adulto passou a ser diretamente desafiado por uma série de experimentos adotando um protocolo conhecido como 'condicionamento celular'. O pareamento de atividade neural dirigida (por injeção de corrente) com a apresentação de estímulos visuais é capaz de alterar a seletividade de neurônios (FREGNAC et al., 1992; SHULZ & FREGNAC, 1992; GRUEL et al., 1998). Investigações mais recentes têm acumulado evidências em favor de uma forma diferente de plasticidade que ocorre em uma escala de tempo mais curta e que envolve alterações nas propriedades essenciais dos campos receptivos de neurônios individuais (DRAGOI, et al., 2000). Estes experimentos têm buscado quantificar a maleabilidade destas propriedades em estudos que utilizam protocolos cuja estimulação não envolva injeção de corrente ou aplicação de agentes farmacológicos na célula, mas sim a estimulação visual através de apresentação de padrões à retina (DRAGOI, et al., 2000). Neste caso, as curvas de sintonia foram deslocadas de tal forma que diferenças grandes ($> 60^\circ$) entre a orientação do padrão de alto contraste utilizado para promover a adaptação e a orientação do padrão teste promoveram respostas mais fortes, enquanto diferenças menores (30° - 60°) promoveram respostas diminuídas.

Para investigar a plasticidade do processamento de seletividade à orientação, o modelo apresentado aqui foi submetido a um protocolo de plasticidade induzida por adaptação.

Métodos.

O modelo foi submetido a estimulação basal por 0,1 seg. da mesma forma como no experimento I. No segundo estágio, um estímulo de alto contraste (100%) e com orientação igual a 40° foi apresentado por 0,2, 0,4 ou 0,6 seg seguido por um período de 0,5 seg durante o qual foram apresentados estímulos com orientações variadas e contraste igual a 70% para evitar adaptação suplementar. Além disso, depois de cada apresentação, a simulação foi re-inicializada. Semelhante ao experimento I, as taxas de disparo médias registradas apenas durante o período final de 0,5 seg foram utilizadas

para a construção de curvas de sintonia e para calcular VC, ISO e a MBA. Como a simetria da curva de sintonia foi quebrada em diversos casos, não foi feita a aproximação gaussiana. Apesar disso, a resposta máxima (R_{max}) foi empregada para calcular a depressão na magnitude da resposta e o desvio da seletividade à orientação.

Da mesma forma que no experimento anterior, foram selecionadas apenas as células: i) localizadas nos 3 mm² centrais da área cortical modelada; ii) e em regiões do mapa sintético de domínios que se diferenciam dos valores de orientação dos estímulos por não mais que 2°. Além disso, apenas as células excitatórias que iii) apresentaram alta seletividade ($VC \leq 0.4$) e iv) sintonizadas em estímulos com 60°, 80° e 100° foram investigadas neste experimento. Ambos os critérios medidos na condição controle.

Resultados.

Os resultados deste experimento estão em conformidade com aqueles observados na literatura (DRAGOI, et al., 2000; MULLER et al., 1999; DRAGOI et al., 2002; FELSEN et al., 2002). As principais características observadas como resultado de protocolos experimentais de adaptação induzida (desvio de orientação, depressão da resposta máxima e diminuição da seletividade) foram consistentemente encontrados em todas camadas nas populações de células excitatórias e de maneira menos pronunciada em algumas populações de células inibitórias. Não foi, entretanto, observada facilitação nas margens das curvas de seletividade. Estas alterações são dependentes da posição na circuitaria e das densidades dos diferentes tipos de célula em cada camada.

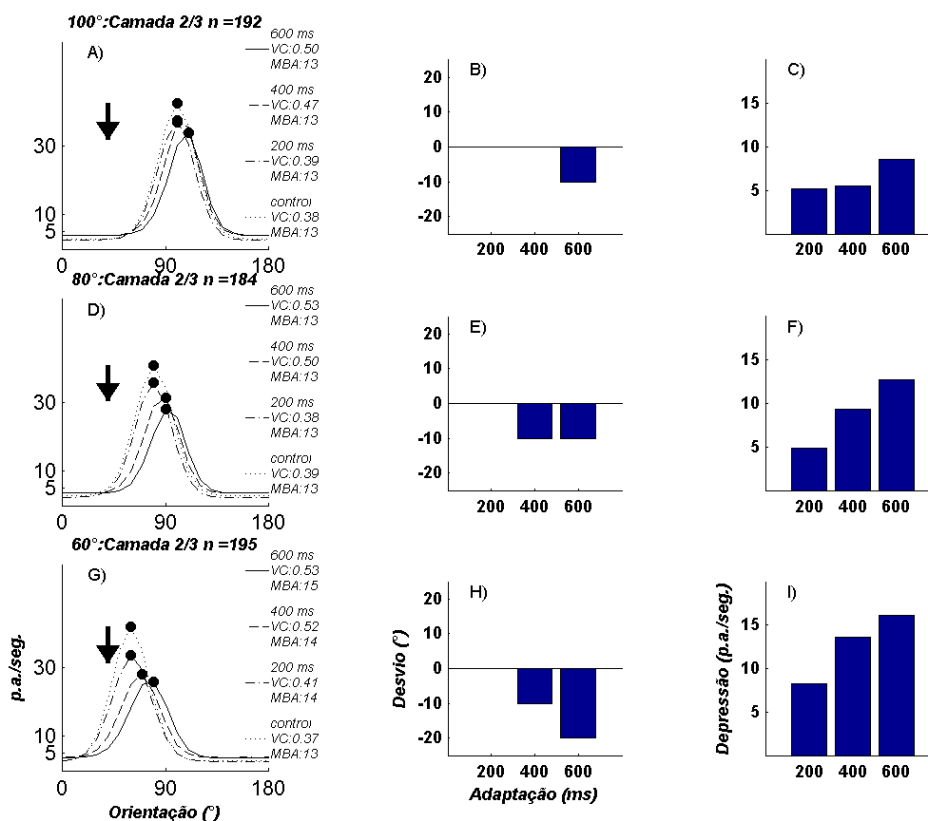


Figura 20. Alterações dinâmicas na seletividade devidas ao protocolo de adaptação induzida na camada 2/3. Na primeira coluna encontram-se as curvas médias de sintonia após os diferentes períodos de tempo de adaptação (0- controle, 200, 400 e 600 msec) para células originalmente seletivas a estímulos com orientações iguais a 100° (A), 80° (D) e 60° (G). É possível observar um aumento progressivo na VC e na MBA em função da extensão do período de adaptação. A segunda coluna apresenta a magnitude do desvio de orientação (°) (B, E e H). A terceira coluna apresenta a depressão (C, F, e I em p.a.). Tanto o desvio quanto a depressão também mostraram-se dependentes da duração do período de adaptação e da diferença entre a orientação de adaptação e a orientação original.

As curvas de seletividade a orientação das células apresentaram três alterações principais: (i) ocorre uma redução na magnitude da resposta máxima; (ii) tornaram-se mais amplas fazendo com que a célula apresente um perfil de seletividade menos sintonizado do que aquele apresentado durante a fase controle (o que significa um VC maior) e, além disso; (iii) o pico de seletividade foi deslocado na direção contrária à direção da orientação adaptada na curva de seletividade. O primeiro gráfico da Figura 20, por exemplo, apresenta curvas de seletividade média para neurônios originalmente seletivos às orientações de 60°, 80° e 100° da camada 2/3 após a aplicação do protocolo de adaptação com orientação 40° durante 0,2 , 0,4 e 0,6 seg. Observa-se que o pico de seletividade deslocou-se na direção oposta. Além disso, a VC e sua taxa máxima de disparos foram diminuídos.

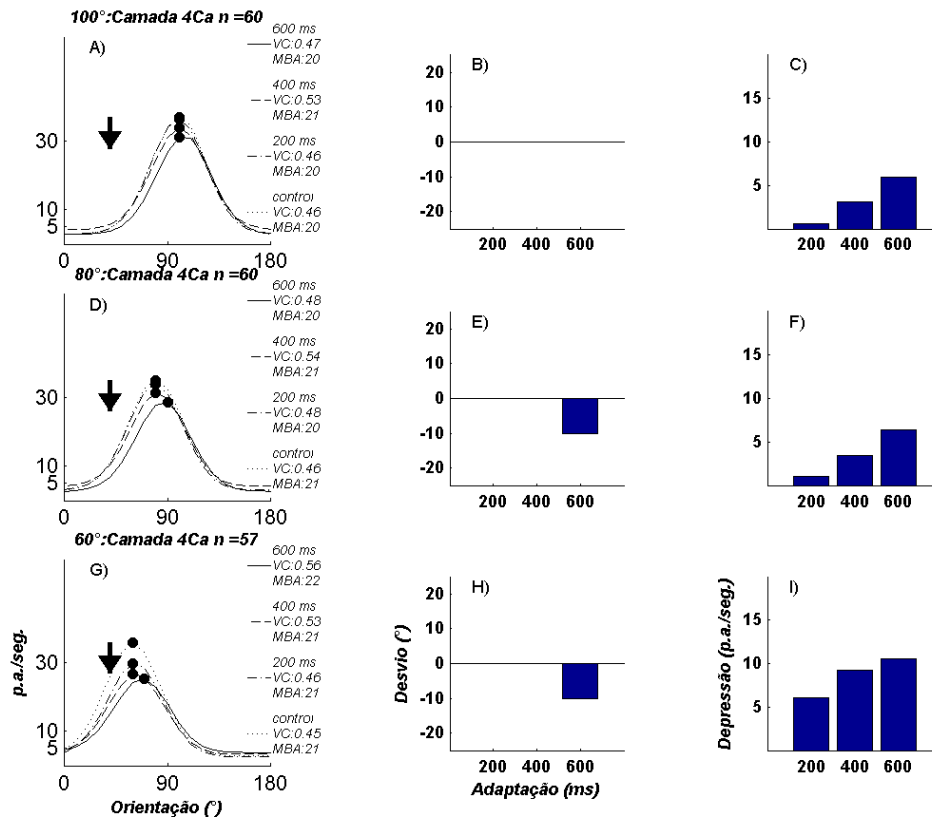


Figura 21. Alterações dinâmicas na seletividade devidas ao protocolo de adaptação induzida na camada 4C α . Na primeira coluna encontram-se as curvas médias de sintonia após os diferentes períodos de tempo de adaptação (0- controle, 200, 400 e 600 mseg) para células originalmente seletivas a estímulos com orientações iguais a 100° (A), 80° (D) e 60° (G). É possível observar um aumento progressivo na VC e na MBA em função da extensão do período de adaptação. A segunda coluna apresenta a magnitude do desvio de orientação (°) (B, E e H). A terceira coluna apresenta a depressão (C, F, e I em p.a.). Tanto o desvio quanto a depressão também mostraram-se dependentes da duração do período de adaptação e da diferença entre a orientação de adaptação e a orientação original.

Normalmente observa-se um desvio ou deslocamento da orientação preferida na direção oposta à orientação do estímulo empregado na adaptação (DRAGOI, et al., 2000). Neste caso o estímulo de adaptação com alto contraste teve orientação igual a 40° (observe as Figuras 20 e 21). As células seletivas a 60° apresentaram desvios maiores e depois de períodos menores de adaptação do que aquelas originalmente seletivas a 90°. Ou seja, a alteração na seletividade é contingente à diferença entre o padrão de seletividade original e a orientação do estímulo de adaptação. A depressão mostrou-se menos expressiva nas células das camadas 4C α e 6 cujas sinapses mais fortes têm origem talâmica (estas sinapses, em particular, não incluem o mecanismo de plasticidade pois não se conhecem os parâmetros que descrevem sua depressão). As alterações mais dramáticas estão concentradas entre as células que compõem camadas

com alta densidade de células e/ou alta densidade de células que disparam em rajada (quer sejam dos tipos I ou II). Estes resultados são consistentes com o modelo de plasticidade sináptica apresentado no capítulo Métodos. Supostamente as células que recebem conexões em sua maioria oriundas de células que disparam em rajada são muito mais suscetíveis aos efeitos de protocolos de plasticidade induzida por adaptação. Isto faz sentido quando se considera que estas células (de disparos em rajada dos tipos I e II) alcançam frequências bastante altas e possuem os menores valores de intervalo entre potenciais de ação e são portanto sensíveis a protocolos de plasticidade que atuam em escalas de tempo curtas (novamente, Figuras 20 e 21).

As células originalmente seletivas a estímulos com orientações iguais ou superiores a 100° (isto é, com diferença entre a orientação de adaptação e a orientação original maior que 60°) não apresentaram alterações significativas em seus padrões de seletividade a orientação.

Os resultados apresentados pelo modelo estão em acordo com aqueles colhidos na literatura. As três alterações características observadas nas curvas de sintonia foram também observadas em estudos experimentais. Entretanto, estes estudos sugerem que as alterações foram encontradas em várias camadas corticais de maneira indiscriminada. Tão pouco, foram investigadas as relações entre as classes eletrofisiológicas e o padrão destas alterações. O modelo sugere que não só as características de seletividade à orientação são heterogêneas como as alterações plásticas desta seletividade também o são.

A grande novidade e a força destes resultados concentra-se, portanto, no fato de que o modelo, além de ter sido capaz de replicar os estudos experimentais no que diz respeito à distribuição dos perfis de seletividade à orientação em camadas (SATO et al., 1996; RINGACH et al., 2002; MARTINEZ et al., 2002; MARTINEZ et al., 2005; GUR et al., 2005) também sugere que outros fatores como o perfil eletrofisiológico podem determinar o modo como opera o córtex visual primário no processamento de seletividade a orientação e em sua plasticidade (DRAGOI, et al., 2000; MULLER et al., 1999; DRAGOI et al., 2002; FELSEN et al., 2002).

Capítulo V

Discussão e Conclusão

“Tendo provado nossa força, vamos mostrar mais humildade após o feito do que durante a ação.”

William Shakspeare, Coriolano (Ato IV - Cena II: Bruto)

Neste capítulo são discutidas as principais aproximações do modelo e suas relações com os resultados. Além disso, são discutidas as predições que o modelo é capaz de sugerir nesta etapa.

Aproximações e Limitações do modelo

Este modelo buscou simular uma área de córtex visual primário do sistema visual de mamíferos. Foram incluídos no modelo diversas características neuroanatômicas e citoarquitetônicas das estruturas que compõem o sistema visual. Os neurônios constituintes foram modelados utilizando-se o instrumental fornecido pelo modelo de geração de potencial de ação de HODGKIN & HUXLEY (1952) e a equação de cabo (RALL, 1967; RALL et al., 1992). Entretanto, alguns aspectos não foram incluídos na simulação para torná-la computacionalmente barata, ou para não aumentar sua complexidade ao ponto de tonar a interpretação de seus resultados igualmente complicada, ou ainda devido a ausência de informações confiáveis. A seguir alguns destes aspectos são indicados e a não inclusão de cada um deles no modelo é brevemente discutida.

- Embora a simulação apresente campos receptivos com várias características semelhantes às aquelas apresentadas em trabalhos experimentais (por exemplo, orientação, plasticidade), o padrão de entrada talâmica para todos os neurônios das camadas 4C α e 6 tem uma única fase espacial (ϕ , veja Tabela 11). Campos receptivos de células reais cobrem uma faixa ampla de valores de fase. Esta crítica pode ser estendida à frequência espacial que também foi igual para todos os neurônios (k , veja, mais uma vez, Tabela 11). Existem evidências de que há uma relação entre a frequência espacial e orientação em função da excentricidade. Neste modelo, esta relação foi ignorada (DE VALOIS et al., 1982).

- Células corticais podem ser divididas, de acordo com as propriedades de seus campos receptivos, em dois grupos principais: células simples e complexas (HIRSCH et al., 2002; HIRSCH, 2003; outros propõem que estas não são classes discretas mas apenas extremos em contínuo, ABBOTT & CHANCE, 2002; MECHLER & RINGACH, 2002). As células simples tem comportamento essencialmente linear e suas respostas podem ser aproximadas com razoável confiança através da convolução de filtros (como o filtro *Gabor*) com padrões de estimulação. Em vista disso, neste trabalho, esta abordagem foi empregada para aproximar as entradas talâmicas para as células das camadas 4C α e 6 compostas em sua maioria por células simples (MARTINEZ et al., 2002). As células complexas, por outro lado, apresentam comportamento não linear que não pode ser aproximado por um filtro simples (DAYAN & ABBOTT, 2001). Considerando que foram estabelecidos padrões de conexão complexos entre células corticais (conexões intra-laminares de curto e de longo alcances, conexões inter-laminares) como saber se os neurônios das camadas 4C α e 6 permanecem como células simples? Ou ainda, como saber se as células das demais camadas são realmente complexas em sua maioria? Nenhuma dessas questões foi abordada nesta etapa do trabalho.
- O padrão de inervação talâmico no córtex foi montado de forma a aproximar-se daquele descrito na literatura. Entretanto, os terminais axonais que apresentam grupos de clusters não foram modelados. Além disso, sabe-se que há uma pequena população de interneurônios GABAérgicos do córtex que recebem conexões do tálamo (estima-se esta população em 5% de todos os neurônios que utilizam GABA como neurotransmissor; PETERS et al., 1994). Entretanto, neste modelo, apenas as células excitatórias das camadas 4C α e 6 recebem entradas talâmicas.
- Atualmente sabe-se muito sobre a circuitaria cortical mas este muito ainda não é insuficiente e limitado. Estamos longe de entender claramente as relações entre circuitaria cortical e processamento. Apesar de valores conservadores terem sido escolhidos nos casos em que não foram encontradas referências, é improvável que os padrões de conexão sejam semelhantes em todas as camadas como adotado aqui. Versões futuras deste modelo deverão considerar pesquisas recentes sobre diferenças nos padrões de conexão entre células corticais em

função da lâmina ou do tipo de célula (MARTINEZ et al., 2002; HIRSCH & MARTINEZ, 2006).

- O aumento característico que se observa nas margens das curvas de sintonia não foram observados nestas simulações. É possível que outros mecanismos não incluídos no modelo como, por exemplo, facilitação das sinapses excitatórias corticais ou depressão das sinapses tálamo-corticais ou ainda depressão das sinapses inibitórias atuem separadamente ou em conjunto para promover aumento da resposta na margem da curva. Estas hipóteses devem ser investigadas no futuro.
- Estudos experimentais demonstram que a largura da banda das curvas de seletividade à orientação varia pouco em função do contraste do estímulo (SKOTTUN et al., 1987; SCLAR & FREEEMAN, 1982; ANDERSON et al., 2000a; ALITTO & USREY, 2004). O modelo apresenta seletividade à orientação invariante a contraste para as células excitatórias em uma faixa bastante ampla de valores (0,4 , 0,7 e 1,0). Valores ainda mais baixos de contraste foram testados neste modelo (0,1). Entretanto, a atividade mostrou-se demasiado baixa ou deturpada (instável) para empregar os mecanismos análise descritos. Para ilustrar esta limitação são apresentados alguns exemplos de curvas de sintonia de células individuais para todos os valores de contraste. Estas simulações foram rodadas por 1,0 seg. e não por 0,5 seg, como os dados apresentados no capítulo anterior.

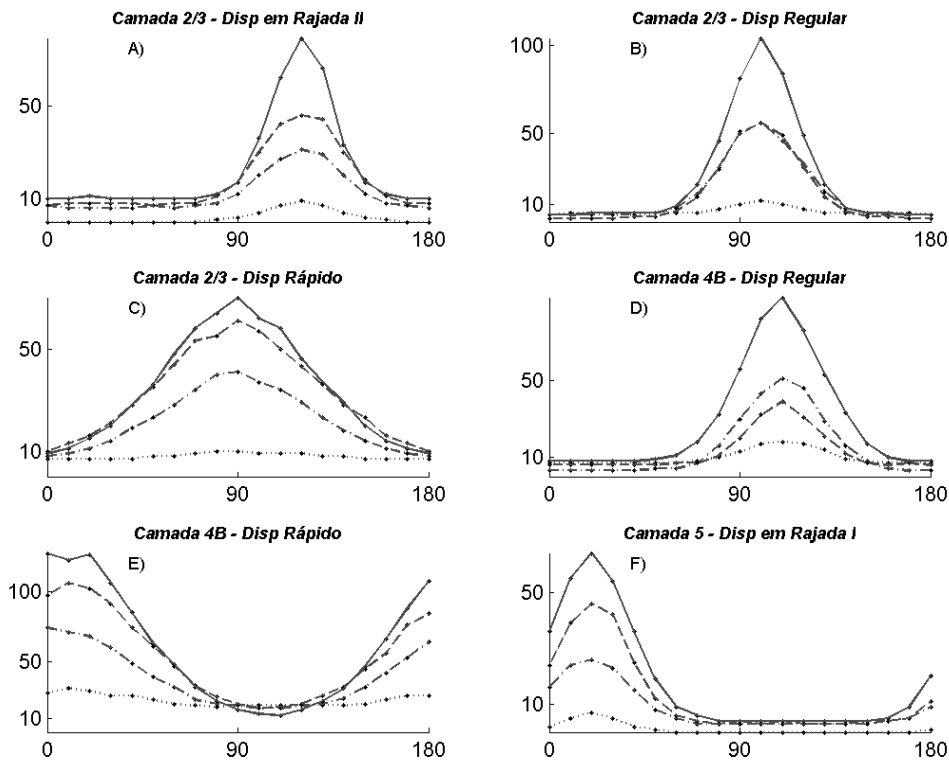


Figura 22. Exemplos de curvas de sintonia de várias células localizadas em diferentes camadas e com diferentes perfis eletrofisiológicos. **(A)** NDRaj II da camada 2/3 seletivo à 120°. **(B)** NDR_e da camada 2/3 seletivo à 100°. **(C)** NDR_a da camada 2/3 seletivo à 90°. **(D)** NDR_e da camada 4B seletivo à 140°. **(E)** NDR_e da camada 4B seletivo à 10°. **(F)** NDR_e da camada 5 seletivo à 20°. Todos os neurônios apresentam seletividade variante em função do contraste.

Esta limitação também foi observada nos modelos originais propostos por Hubel & Wiesel. Para contornar esta limitação em modelos de entrada talâmica foi proposto um esquema adicional de conexões inibitórias em fase contrária também conhecido como “empurra-puxa”. Trata-se de um esquema de conexões inibitórias precisamente estabelecido de forma que a sub-região ON do campo receptivo das células corticais gerada pela entrada talâmica seria contra-balançada por um sistema de conexões inibitórias intracorticais com sub-região de mesma orientação e fase contrária (TROYER et al., 1998; LAURITZEN et al., 2001; TEICH & QIAN, 2006). Este sistema de conexões exigiria células inibitórias com campos receptivos com orientação exatamente igual e fase diferente das células simples excitatórias e um sistema de conexões inibitórias intracorticais mais forte do que as entradas talâmicas. Existe suporte experimental limitado para este tipo de circuito (HIRSCH et al., 1998; ANDERSON et al., 2000b). Entretanto, as implementações computacionais em larga escala (TROYER et al., 1998; LAURITZEN et al., 2001; TEICH & QIAN, 2006)

exigem: i) números iguais de células excitatórias e inibitórias para que existam inibição com mesma orientação e fase diferente e; ii) a ativação das células inibitórias tem origem talâmica. Não há suporte experimental para nenhum destes dois importantes pontos. O número de células excitatórias é 3 vezes maior do que o número de célula inibitórias (veja Tabela 1) e, além disso, pelo menos em primatas, há um viés que privilegia as células excitatórias em contraposição às inibitórias como alvos de células talâmicas na camada 4C α (PETERS et al., 1994).

É possível que realmente haja um outro tipo de mecanismo operando para contrastes baixos. Um estudo em particular mostra que as respostas de células individuais apresentam, em média uma dispersão maior para valores baixos de contraste do que para valores altos. Esta variabilidade a que os autores chamam de ruído é segundo eles importante na geração de uma resposta invariante a contraste para valores baixos (ANDERSON et al., 2000a). Num estudo computacional recente observou-se ainda que um padrão de conexão esparsa é necessário para que uma rede de neurônios integra-dispara dominada por flutuações gere seletividade à orientação invariante a contraste. Desvios pequenos na probabilidade de conexão mostraram-se capazes de gerar respostas instáveis (TAO et al., 2006).

O processo de validação e os experimentos conduzidos foram rigorosos e cobriram faixas de estimulação amplas. Esta abordagem cuidadosa revelou padrões de respostas diferentes daqueles encontrados em experimentos com córtices reais (respostas instáveis de seletividade à orientação para contrastes baixos e ausência de facilitação nas margens das curvas de sintonia). As limitações apresentadas acima sugerem que as conexões não são adequadamente descritas por um decaimento gaussiano (utilizado neste trabalho), ou ainda, que os parâmetros escolhidos não são os mais adequados. Estes parâmetros foram explorados de maneira cuidadosa mas não extensa devido ao alto custo computacional das simulações.

A importância de um modelo computacional reside em sua capacidade de permitir experimentos e sugerir predições que, de outra forma, não seriam possíveis. Este modelo de V1, em particular, sugere dois pontos importantes: i) diversidade em densidade e classes de células é suficiente para gerar variação no perfil de seletividade à orientação semelhante àquela observada em estudos experimentais; ii) depressão das conexões excitatórias é capaz de dar conta de duas das três características mais marcantes observadas como resultado de protocolos de plasticidade induzida por

adaptação: depressão das respostas próximas aos picos originais das curvas de seletividade e deslocamento dos picos (ambas contingentes à: a) diferença entre as orientações preferidas originais e a orientação do estímulos de adaptação e; b) o período de adaptação).

Comentários finais e possíveis experimentos futuros

“Arte nunca é finalizada apenas abandonada”

[“Art is never finished only abandoned”]

Anônimo

Efeitos de Contexto

Para interpretar cenas visuais corretamente, o córtex precisa, por um lado, reunir os componentes de um objeto em um *percepto* coerente e, por outro, segregá-los em componentes do contexto em que estão inseridos. Neurônios no córtex visual disparam potenciais de ação não somente mediante a apresentação de um estímulo específico em seu campo receptivo mas também respondem às características mais globais de uma cena visual tais como contornos, textura etc. Ao contrário do que se costumava crer até recentemente, evidências fisiológicas e anatômicas suportam a idéia de que esta integração acontece no nível do córtex visual primário e é dependente de experiência, ou seja, plástica. Um dos substratos anatômicos para estas capacidades integrativas e para sua plasticidade são as conexões de longo alcance entre neurônios excitatórios localizados em regiões distantes do córtex. Devido ao fato destas conexões se estenderem por uma região muito maior do que aquela freqüentemente associada ao campo receptivo clássico de um neurônio individual, tem-se sugerido que estas conexões desempenham um papel nas respostas dos neurônios visuais integrando informações de áreas distantes no campo visual.

As conexões de longo alcance, tendem a unir colunas compostas por células que possuem propriedades fisiológicas semelhantes. Estas conexões estendem-se por alguns milímetros e conectam regiões de mesma dominância ocular e de seletividade à orientação relativamente semelhantes (McGUIRE et al., 1991; MALACH et al., 1993; MALACH et al., 1994) separadas por distâncias não menores do que 1.0 mm. As evidências encontradas em primatas foram também encontradas em *ferrets* (WELIKY et al., 1995), *tree shrew* (ROCKLAND & LUND, 1982) e em gatos (KISVÁRDAY et al., 1997). A arquitetura destas conexões de longo alcance mostra-se bastante maleável durante as primeiras fases do desenvolvimento. Além disso, no córtex adulto, a força

destas conexões continua a ser passível de modificação mediante a aplicação de estimulação controlada. Esta maleabilidade que se observa em curtos períodos de tempo pode ser a base para a aquisição de certas habilidades perceptivas que envolvem a integração de informações de áreas relativamente distantes no córtex.

As conexões de longo alcance têm sido sugeridas como importantes candidatas para a integração de informação de fora do campo receptivo. O padrão de seletividade modular característico destas conexões tem sido arrolado como um dos argumentos mais fortes em favor do papel destas conexões na integração da informação de áreas relativamente distantes do campo visual. Um exemplo de tarefa que exige integração é o agrupamento perceptual na qual sujeitos mostram-se capazes de segregar um conjunto de estímulos discretos co-lineares (como um contorno contínuo) de um outro conjunto de estímulos iguais e não co-lineares que representam um fundo com ruído (FIELD et al., 1993; SCHMIDT et al., 1997). Em um outro experimento foi demonstrado que uma linha de pequeno contraste é mais facilmente percebida quando apresentada com um estímulo co-linear. Esta facilitação varia progressivamente em função da contigüidade (distância entre os dois estímulos) e da co-linearidade dos dois estímulos (diferença na orientação dos dois estímulos) (KAPADIA et al., 1995). As únicas pistas para a discriminação em tarefas como estas são a localização e a orientação dos demais estímulos discretos presentes nas vizinhanças. A segregação deve, portanto, ser estabelecida em função das pistas presentes no contexto. Como a localização é importante para a performance em uma tarefa de agrupamento perceptual, a codificação deve acontecer em um estágio inicial do processamento no qual o mapa topográfico esteja preservado. Como a orientação é, também importante, esta codificação não deve alterar as propriedades dos campos receptivos dos neurônios seletivos aos elementos discretos que compõem o estímulo completo. Este tipo de plasticidade tem sido freqüentemente associado à aprendizagem de habilidades perceptivas que se estabelecem em períodos curtos, envolvem a integração de informações de fora do campo receptivo clássico (ou seja, são moduladas por pistas presentes no contexto) e permanecem restritas a regiões específicas do campo visual. Estas características apontam, novamente, para o envolvimento de conexões de longo alcance. (FAHLE & POGGIO, 2002).

Sistemas Colunares

Um outro experimento para explorar a estabilidade do modelo envolve mudar a disposição do mapa sintético de domínios (ROJER & SCHWARTZ, 1990; Figura 14). Este mapa é utilizado para distribuir as células nas camadas de acordo com a orientação e para ajustar as conexões. A circuitaria é determinada pela distância e pela diferença absoluta entre as orientações preferidas das células pré- e pós-sinápticas. Estudos de imageamento cortical revelaram um padrão de distribuição de células em função da orientação preferida composto por zonas lineares e *pinwheels* intercalados nas camadas superficiais 2/3 (BLASDEL & SALAMA, 1986; BLASDEL, 1992a; BLASDEL, 1992b; MALACH et al., 1993; BLASDEL et al., 1995). Supõe-se que este mapa encontrado nas camadas superficiais permanece inalterado nas demais camadas corticais e reflete o sistema perpendicular de organização em colunas (MOUNTCASTLE, 1997). De acordo com estudos recentes o tamanho das colunas de orientação é bem semelhante em diferentes espécies e mostra-se bem correlacionado com o perfil de seletividade à orientação. Em gatos o tamanho médio destes domínios é 0,54 mm enquanto em *ferrets* a média é 0,37 mm (RAO et al., 1997). Domínios menores foram observados em na área 17 de primatas (BLASDEL, 1992a; BLASDEL, 1992b; MALACH et al., 1993; diâmetro médio entre 0,25 e 0,3 mm para animais anestesiados; e (VNECK et al., 1999) relatam valores de diâmetro contidos na faixa entre 0,1 e 0,2 mm para animais não anestesiados). É possível que colunas com tamanhos diferentes também alterem o padrão de seletividade à orientação.

Utilizando diferenças entre a orientação do estímulo de adaptação e do estímulo de teste contidas na faixa entre 30° e 45°, Dragoi et al. afirmam que a distribuição de células de acordo com o mapa de seletividade à orientações no córtex visual desempenha papel importante na diversidade de plasticidade de curto prazo observado no córtex (DRAGOI et al., 2001). Considerando que plasticidade induzida por adaptação resulta em uma reorganização global da curva de sintonia, neurônios localizados próximos às bordas estariam sujeitos a entradas sinápticas mais heterogêneas do que aqueles localizados no centro dos domínios. Por outro lado, a evidências apontando para a direção oposta. Em uma investigação sobre adaptação em V1, empregando orientações ortogonais como estímulos de adaptação (0° e 90°) observou-se ausência de diferença entre os perfis de plasticidade apresentados por

células localizadas no centro ou nas bordas de domínios. (SENGPIEL & BONHOEFFER, 2002).

Comentários Finais

Uma grande quantidade de detalhamento biológico foi incluída na construção deste modelo ainda que os fenômenos investigados nesta tese supostamente não exigissem sua inclusão explícita. A circuitaria cortical presente em V1 é responsável por diversos tipos de processamento em paralelo, incluindo contraste, frequência espacial, direção e velocidade de movimento, além de orientação. Existem vários modelos e teorias (descritivos ou computacionais) que buscam explicar a maneira como estão organizados os mecanismos neurais responsáveis pelos diferentes processamentos de seletividade observados no córtex visual. Ao invés de construir um modelo conexionista abstrato dedicado a propor uma explicação para seletividade à orientação, por exemplo, neste trabalho adota-se uma abordagem diferente, a construção de um modelo fortemente determinado pela biologia do córtex visual sem um conjunto de teorias pré-estabelecidas para guiar sua implementação. Um modelo como este pode se configurar em uma ferramenta útil para investigar o córtex visual *per si* e não algum fenômeno em particular.

Como uma primeira abordagem às capacidades do modelo, este estudo computacional teve dois objetivos. Primeiro, explorar a maneira como varia a seletividade à orientação em diferentes pontos da circuitaria de V1. Em outras palavras, investigou-se a formação e posterior processamento de orientação em diferentes camadas do córtex visual primário. A sintonia observada em ambas as camadas que recebem entradas talâmicas (4C α e 6) é baixa e consistente com a hipótese de seletividade gerada por convergência talâmica defendida pelos proponentes do modelo de entradas talâmicas diretas. Apesar de padrões de circuitaria intra-laminar serem bastante semelhantes em todas as camadas modeladas, as células das camadas que recebem entradas talâmicas tem a maior parte de sua atividade determinada pelas entradas do NGLd, uma característica bem documentada e observada em diferentes estudos experimentais (REID & ALONSO, 1995; STRATFORD et al., 1996; GIL et al., 1999). As demais camadas corticais, por outro lado, apresentaram algum nível de melhora na sintonia de suas células. Estes resultados sugerem que seletividade à orientação, ao invés de re-gerada em estágios mais avançados da circuitaria de V1 como

sugerido por alguns estudos (MOOSER et al., 2004; GUR et al., 2005) é, na verdade, amplificada ao se propagar pela circuitaria de V1. Possivelmente, devido a uma re-amostragem do sinal em camadas com maior densidade neuronal, principalmente, neurônios com disparos em rajada.

Nenhuma relação foi encontrada entre perfil eletrofisiológico e propriedades dos campos receptivos de células no córtex visual primário de gatos (classificadas como simples ou complexas utilizando o índice de modulação relativa, NOWAK, et al., 2003). Por outro lado, diferentes tipos de célula respondem de maneira diferente (operam em diferentes faixas dinâmicas) a aumentos no contraste do estímulo. Células de disparo rápido apresentam os maiores níveis de resposta seguidas por de células de disparo em rajada II e células de disparo regular (CONTRERAS & PALMER, 2003). É possível portanto, que classes diferentes de células apresentem perfis diferentes de seletividade como sugere o modelo.

Pode-se, por outro lado, argumentar que a diversidade de seletividade à orientação observada em estudos experimentais deve-se a outros fatores que não às populações com diferentes perfis eletrofisiológicos presentes no córtex. Uma outra possível explicação seria o fato de que neurônios localizados no centro de um domínio receberiam entradas sinápticas de neurônios com propriedades semelhantes enquanto neurônios localizados em uma borda entre dois ou mais domínios (ou em um *pinwheel*) estariam submetidos a entradas sinápticas bem mais heterogêneas. Estudos computacionais sugerem que a localização em diferentes pontos do mapa de orientações pode gerar classes de células simples ou complexas (TAO et al., 2004). Por outro lado, investigações experimentais no córtex visual de gatos mostram que os perfis de seletividade à orientação variam pouco em função da localização no mapa de orientações ou, em outras palavras, células em bordas ou em centros de domínios apresentam perfis semelhantes de seletividade à orientação (MALDONADO et al., 1997). Se estas diferenças entre classes eletrofisiológicas de células não se confirmarem em investigações experimentais, significa que de alguma forma, a circuitaria contrabalança as diferenças eletrofisiológicas e a heterogeneidade é gerada através de outros mecanismos.

O segundo objetivo deste estudo foi investigar o papel da depressão sináptica excitatória em um protocolo de plasticidade induzida por adaptação (MULLER et al., 1999; DRAGOI, et al., 2000; DRAGOI et al., 2002; FELSEN et al., 2002; GODDE et

al., 2002; SENGPIEL & BONHOEFFER, 2002). Características comuns e bem documentadas de resultados de protocolos deste tipo como, por exemplo, desvios da orientação preferida na direção oposta a orientação de adaptação e redução da atividade foram observadas e estão em bom acordo com resultados experimentais. Camadas com alta densidade de neurônios (em especial, neurônios que apresentam disparos em rajada dos tipos I ou II nas camadas 2/3 e 5) apresentaram os maiores valores de desvio de orientação preferida e depressão da resposta. Os neurônios das camadas 4C α e 6 apresentaram as menores alterações devido à força das sinapses talâmicas (não ajustadas dinamicamente, ou seja, não deprimem) que controlam a maior parte da atividade cortical destas lâminas. Isto, entretanto, não está em acordo com os resultados experimentais. Em primeiro lugar não foi observada nenhuma distinção nas alterações dinâmicas em função de lâmina ou classe eletrofisiológica (DRAGOI, et al., 2000). Em segundo lugar, o aumento característico que se observa na margem das curvas de sintonia não foram observados nestas simulações. É possível que outros mecanismos não incluídos no modelo como, por exemplo, facilitação das sinapses excitatórias corticais ou depressão das sinapses tálamo-corticais ou ainda depressão das sinapses inibitórias atuem separadamente ou em conjunto para promover facilitação na margem da curva.

Apesar deste modelo ser capaz de mostrar comportamentos qualitativos e quantitativos similares àqueles descritos na literatura experimental não há razão para crer que ele o faz através dos mesmos mecanismos encontrados no córtex real. Este modelo tem uma quantidade enorme de parâmetros que, apesar de restringidos biologicamente tanto quanto possível, ainda precisam ser melhor explorados para investigar, entre outros pontos: (i) quantas possíveis configurações existem capazes de apresentar resultados semelhantes à estes e; (ii) qual a importância destes parâmetros arrolados ao longo de todo o trabalho.

Referências Bibliográficas

- ABBOTT, L.F.; CHANCE, F.S. Rethinking the taxonomy of visual neurons. **Nature Neuroscience**, v.5, n.2, p.391-392, 2002.
- AHMED, B.A.; ANDERSON, J.C.; DOUGLAS, R.J.; MARTIN, K.A.C.; NELSON, J.C. Polyneuronal innervation of spiny stellate neurons in cat visual cortex. **The Journal of Comparative Neurology**, v.341, n., p.39-49, 1994.
- ALITTO, H.J.; USREY, M. Influence of contrast on orientation and temporal frequency tuning in ferret primary visual cortex. **Journal of Neurophysiology**, v.91, n., p.2797-2808, 2004.
- ALONSO, J-M.; USREY, W.M.; REID, R.C. Rules of Connectivity between Geniculate Cells and Simple Cells in Cat Primary Visual Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.21, n.11, p.4002-4015, 2000.
- ALONSO, J.M. Neural connections and receptive field properties in the primary visual cortex. **The Neuroscientist**, v.8, n.5, p.443-456, 2002.
- ANDERSON, J.C.; BINZEGGER, T.; KAHANA, O.; MARTIN, K.A.C.; SEGEV, I. Dendritic asymmetry cannot account for directional responses of neurons in visual cortex. **Nature Neuroscience**, v.2, n.9, p.820-824, 1999.
- ANDERSON, J.S.; CARANDINI, M.; FERSTER, D. Orientation tuning of input conductance, excitation, and inhibition in cat primary visual cortex. **Journal of Neurophysiology**, v.84, n.2, p.909-926, 2000b.
- ANDERSON, J.S.; LAMPL, I.; GILLESPIE, D.C.; FERSTER, D. The Contribution of Noise to Contrast Invariance of Orientation Tuning in Cat Visual Cortex. **Science**, v.290, n.24, p.1968-1972, 2000a.
- AZOUZ, R.; GRAY, C. M.; NOWAK, L. G.; McCORMICK, D. A. Physiological properties of inhibitory interneurons in cat striate cortex. **Cerebral Cortex**, v.7, n.6, p.534-545, 1997.
- BARLOW, H. B.; MOLLON, J. D. **The senses**. 5.ed. New York, CAMBRIDGE, 1989.
- BARTFELD, E.; GRINVALD, A. Relationship between orientation preference, pinwheels, cytochrome oxidase blobs and ocular dominance columns in primate striate cortex. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.89, n.16, p.11905-11909, 1992.
- BEAULIEU, C.; SOMOGYI, P. Targets and quantitative distribution of GABAergic synapses in the visual cortex of the cat. **European Journal of Neuroscience**, v.2, n., p.296-303, 1990.
- BEN-YISHAI, R.; BAR-OR, R.L.; SOMPOLINSKY, H. Theory of orientation tuning in visual cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.92, n., p.3844-3848, 1995.

- BERNANDER, O.; DOUGLAS, R. J.; MARTIN K. A. C.; KOCH, C. Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.88, n.24, p.11569-11573, 1991.
- BLASDEL, G. G.; LUND, J.S. Termination of afferent axons in macaque striate cortex. **Journal of Neuroscience**, v.3, n.7, p.1389-1413, 1983.
- BLASDEL, G. G.; SALAMA, G. Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. **Nature**, v.321, n.6070, p.579-585, 1986.
- BLASDEL, G.G. Differential imaging of ocular dominance and orientationselectivity in monkey striate cortex. **Journal of Neuroscience**, v.12, n.8, p.3115-3138, 1992.
- BLASDEL, G.G. Orientation selectivity, preference, and continuity in monkey striate cortex. **Journal of Neuroscience**, v.12, n.8, p.3139-3161, 1992.
- BLASDEL, G.G.; LUND, J.; FITZPATRICK, D. Intrinsic connections of macaque striate cortex: Axonal projections of cells outside lamina 4C. **Journal of Neuroscience**, v.5, n.12, p.3350-3369, 1985.
- BLASDEL, G.G.; OBERMAYER, K.; KIORPES, L. Organization of ocular dominance and orientation columns in the striate cortex of neonatal macaque monkeys. **Visual Neuroscience**, v.12, n., p.589-603, 1995.
- BOLZ, J.; GILBERT, C.D.; WIESEL, T. N. Pharmacological analysis of cortical circuitry. **Trends in Neurosciences**, v.12, n.8, p.292-296, 1989.
- BOSKING, W. H.; ZHANG, Y.; SCHOFIELD, B.; FITZPATRICK, D. Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex. **Journal of Neuroscience**, v.17, n.6, p.2112-2127, 1997.
- BOWER, J.; BEEMAN, D. **The book of GENESIS: exploring realistic neural networks with the GEneral NEural Simulator System**. 2.ed. Santa Clara, TELOS, 1997.
- BOWER, J.M; BEEMAN, D.; HUCKA, M. GENESIS Simulation System. In: Arbib, M.A. (Ed.). **Handbook of brain theory and neural networks**. Cambridge, Massachusetts, MITPress, 2002. cap. Part III: Articles, GENESIS Simulation System, p.475-478.
- BRUMBERG, J.C.; NOWAK, L.G.; MCCORMICK, D.A. Ionic Mechanisms Underlying Repetitive High-Frequency Burst Firing in Supragranular Cortical Neurons. **The Journal of Neuroscience**, v.20, n.13, p.4829-4843, 2000.
- BUONOMANO, D. V. AND MERZENICH, M. M Cortical plasticity: from synapses to maps. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.21, n.1, p.149-186, 1998.
- BUSH, P; SEJNOWSKI, T. Reduced compartmental models of neocortical pyramidal cells. **Journal of Neuroscience Methods**, v.46, n.2, p.159-166, 1993.

- CALLAWAY, E. M. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.21, n.1, p.47-74, 1998.
- CALLAWAY, E. M.; WISER, A. K. Contributions of individual layer 2-5 spiny neurons to local circuits in macaque primary visual cortex. **Visual Neuroscience**, v.13, n.6, p.907-922, 1996.
- CASAGRANDE, V.A; KAAS, J.H. The afferent, intrinsic, and efferent connections of primary visual cortex in primates. In: Peters, A.; Rockland, S.K. (Eds.). **Cerebral Cortex Volume 10**. New York and London, Plenum Press, 1997. cap. 5, p.201-259.
- CHAPMAN, B.; ZAHS, K.R., STRYKER, M.P. Relation of cortical cell orientation selectivity to alignment of receptive fields of the geniculocortical afferents that arborize within a single orientation column in ferret visual cortex. **Journal of Neuroscience**, v.11, n., p.1347-1358, 1991.
- CHINO, Y. M. Receptive-field plasticity in the adult visual cortex: Dynamic signal rerouting or experience-dependent plasticity. **Seminars in Neuroscience**, v.9, n.1-2, p. 34-46, 1997.
- CHINO, Y. M.; KAAS, J. H.; SMITH, E. L.; LANGSTON, A. L.; CHENG, H. Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina.. **Vision Research**, v.32, n.5, p.789-796, 1992.
- CHISUM, H.J.; MOOSER, F.; FITZPATRICK, D. Emergent Properties of Layer 2/3 Neurons Reflect the Collinear Arrangement of Horizontal Connections in Tree Shrew Visual Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.23, n.7, p.2947-2960, 2003.
- CHU, Z.; GALARRETA, M.; HESTRIN, S. Synaptic Interactions of Late-Spiking Neocortical Neurons in Layer I. **The Journal of Neuroscience**, v.23, n.1, p.96-102, 2003.
- CHUNG, S.; FERSTER, D. Strength and orientation tuning of the thalamic input to simple cells revealed by electrically evoked cortical suppression. **Neuron**, v.20, n.6, p.1177-1189, 1998.
- CONNORS, B. W.; GUTNICK, M. J.; PRINCE, D. A. Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. **Journal of Neurophysiology**, v.48, n.6, p.1302-1320, 1982.
- CONTRERAS, D. Electrophysiological classes of neocortical neurons. **Neural Networks**, v.17, n.5, p.633-646, 2004.
- CONTRERAS, D.; PALMER, L. Response to contrast of electrophysiologically defined cell classes in primary visual. **The Journal of Neuroscience**, v.23, n.17, p.6936-6945, 2003.
- CREUTZFELDT O. D.; GAREY L. J.; KURODA R.; WOLFF J. R. Distribution of degenerating axons after small lesions in intact and isolated visual-cortex of cat. **Experimental Brain Research**, v.27, n.3-4, p.419-440, 1977.
- CROOK J. M.; KISVARDAY Z. F.; EYSEL U. T. Evidence for a contribution of lateral inhibition to orientation tuning and direction selectivity in cat visual cortex: reversible inactivation of

- functionally characterized sites combined with neuroa. **European journal of neuroscience**, v.10, n.6, p.2056-2075, 1998.
- DARIAN-SMITH, C.; GILBERT, C. D. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. **Nature**, v.368, n.6473, p.737-740, 1994.
- DARIAN-SMITH, C.; GILBERT, C. D. Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. **Journal of Neuroscience**, v.15, n.3, p.1631-1647, 1995.
- DAS, A. Orientation in visual cortex: a simple mechanism emerges. **Neuron**, v.16, n.3, p.477-480, 1996.
- DAS, A. Plasticity in adult sensory cortex: a review. **Network**, v.8, n.2, p.R33-R76, 1997.
- DAYAN, P.; ABBOTT, L.F. **Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems**. 1.ed. Cambridge, Massachusetts, MITPress, 2001.
- DE VALOIS, R.L.; ALBRECHT, D.G.; THORELL, L.G. Spatial frequency selectivity of cells in macaque visual cortex. **Vision Research**, v.22, n.5, p.545-559, 1982.
- DE VALOIS, R.L.; COTTARIS, N.P. Inputs to directionally selective simple cells in macaque striate cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.95, n.12, p.14488-14493, 1998.
- DEANGELIS, G.C.; GHOSE, G.M.; OHZAWA, I.; FREEMAN, R.D. Functional Micro-Organization of Primary Visual Cortex Receptive Field Analysis of Nearby Neurons. **The Journal of Neuroscience**, v.19, n.9, p.4046-4064, 1999.
- DOUGLAS, R.; MARTIN, K. Neocortex. In: SHEPHERD, G. M., (Ed.). **The synaptic organization of the brain**. New York, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1998. cap. 12, p.459-509.
- DOW, B.M.; SNYDER A.Z.; VAUTIN R.G.; BAUER R. Magnification factor and receptive field size in foveal striate cortex of the monkey. **Experimental Brain Research**, v.44, n., p.213-228, 1981.
- DRAGOI, V., RIVADULLA, C.; SUR, M. Foci of orientation plasticity in visual cortex. **Nature**, v.411, n.3, p.80-86, 2001.
- DRAGOI, V.; SHARMA, J.; MILLER, E.K.M.; SUR, M. Dynamics of neuronal sensitivity in visual cortex and local feature discrimination. **Nature Neuroscience**, v.5, n.9, p.883-891, 2002.
- DRAGOI, V.; SHARMA, J.; SUR, M. Adaptation -induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex.. **Neuron**, v.28, n., p.287-298, 2000.

- DRAGOI, V.; SUR, M. Plasticity of orientation processing in adult visual cortex. In: L.M. Chalupa and J.S. Werner. **Visual Neurosciences**. Massachusetts, MITPress, 2003. cap. 121, p.1654-1664.
- ELLEMBERG, D.; ALLEN, H.A.; HESS, R.F. Second order spatial frequency and orientation channels in human vision. **Vision Research**, v.46, n.35, p.2798-2803, 2006.
- ERISIR, A.; HARRIS, J.L. Decline of the Critical Period of Visual Plasticity Is Concurrent with the Reduction of NR2B Subunit of the Synaptic NMDA Receptor in Layer 4. **The Journal of Neuroscience**, v.23, n.12, P.5208 -5218, 2003.
- FAHLE, M.; POGGIO, T. **Perceptual Learning**. 1. ed.. Massachusetts, MIT Press, 2002.
- FELSEN, G.; SHEN, Y.S.; YAO, H.; SPOR, G; LI, C.; DAN, Y. Dynamic modification of cortical orientation tuning mediated by recurrent connections. **Neuron**, v.36, n., p.945-954, 2002.
- FERSTER D.; CHUNG, S.; WHEAT, H. Orientation selectivity of thalamic input to simple cells of cat visual cortex. **Nature**, v.380, n.6571, p.249-252, 1996.
- FERSTER, D.; MILER K. D. Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.23, n.1, p.441-471, 2000.
- FIELD, D. J.; HAYES, A.; HESS, R. F. Contour integration by the human visual-system - evidence for a local association field. **Vision Research**, v.33, n.2, p.173-193, 1993.
- FISHER, S.A.; FISCHER, T.M.; CAREW, T.J. Multiple overlapping processes underlying short-term synaptic enhancement. **Trends in Neurosciences**, v.20, n.4, p.170-177, 1997.
- FISKEN R.A.; GAREY L. J.; POWELL T. P. S. Intrinsic, association and commissural connections of area 17 of visual-cortex. **Philosophical transactions of the royal society of London**, v.272, n.919, p.487-536, 1975.
- FITZPATRICK, D. Cortical imaging: Capturing the moment. **Current Biology**, v.10, n.5, p.R187-R190, 2000.
- FITZPATRICK, D.; LUND, J. S.; SCHMECHEL, D. E.; TOWELS, A. C. Distribution of GABAergic neurons and axon terminals in the macaque striate cortex. **Journal of Comparative Neurology**, v.264, n.1, p.73-91, 1987.
- FREGNAC, Y.; SHULZ, D.; THORPE, S.; BIENENSTOCK, E. Cellular analogs of visual cortical epigenesis .1. Plasticity of orientation selectivity. **Journal of Neuroscience**, v.12, n.5, p.1280-1300, 1992.
- FRIES, W.; ALBUS, K; CREUTZFELDT, O.D. Effects of interacting visual patterns on single cell responses in cat's striate cortex. **Vision Research**, v.17, n., p.1001-1008, 1977.

- GARDNER, J.L.; ANZAI, A.; OHZAWA, I.; FREEMAN, R.D. Linear and nonlinear contributions to orientation tuning of simple cells in the cat's striate cortex. **Visual Neuroscience**, v.16, n.7, p.1115-1121, 1999.
- GIL, Z.; CONNORS, B.W.; AMITAI, Y. Efficacy of thalamocortical and intracortical synaptic connections: quanta, innervation, and reliability. **Neuron**, v.23, n., p.385-397, 1999.
- GILBERT, C. D. Microcircuitry in the visual cortex. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.6, n.1, p.217-247, 1983.
- GILBERT, C. D. Horizontal integration and cortical dynamics. **Neuron**, v.9, n.1, p.1-13, 1992.
- GILBERT, C. D.; WIESEL, T. N. Receptive-field dynamics in adult primary visual-cortex. **Nature**, v.356, n.6365, p.150-152, .
- GODDE, B.; LEONHARDT, R.; CORDS, S.M.; DINSE, H.R. Plasticity of orientation preference maps in the visual cortex of adult cats. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.99, n.9, p.6352-6357, 2002.
- GOODHILL, G. J. The influence of neural activity and intracortical connectivity on the periodicity of ocular dominance stripes. **Network: Computation in Neural Systems**, v.9, n.3, p.419-432, 1998.
- GRAY, C. M.; KÖNIG, P.; ENGEL, A. K.; SINGER W. Oscillatory responses in cat visual-cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. **Nature**, v.338, n.6213, p.334-337, 1989.
- GRINVALD, A.; BONHOEFFER, T. Spatial Relationships among Three Columnar Systems in Cat Visual Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.17, n.23, p.9270-9284, 1997.
- GRINVALD, A.; LIEKE, E.E.; FROSTIG, R.D.; HILDESHEIN, R. Cortical point-spread function and long-range lateral interactions revealed by optical imaging of macaque monkey primary visual cortex. **Journal of Neuroscience**, v.14, n.5, p.2545-2568, 1994.
- GRUEL J.M.; LUHMAN, H.J.; SINGER, W. Pharmacological induction of use-dependent receptive field modifications in the visual cortex. **Science**, v.242, n.1, p.74-77, 1998.
- GUPTA, A.; MARKRAM, H. Organizing Principles for a diversity of GABAergic Interneurons and Synapses in the Neocortex. , v., n., , 2000.
- GUR, M.; KAGAN, I.; SNODDERLY, D.M. Orientation and Direction Selectivity of Neurons in V1 of Alert Monkeys: Functional Relationships and Laminar Distributions. **Cerebral Cortex**, v.15, n.8, p.1207-1221, 2005.
- HANSEL, D.; SOMPOLINSKY, H. Modeling feature selectivity in local cortical networks. In: KOCH, C. & SEGEV, I. **Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Network** , MIT Press, 1998. cap. 13, p.499-567.

- HARTLINE, H. K. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. **American Journal of Physiology**, v.130, n.Feb., p.690-699, 1938.
- HATA Y.; TSUMOTO, T.; SATO, H.; TAMURA, H. Horizontal interactions between visual cortical-neurons studied by cross-correlation analysis in the cat. **Journal of Neurophysiology-London**, v.441, n.5, p.593-614, 1991.
- HENDRY, S. H. C.; REID, R. C. The koniocellular pathway in primate vision. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.23, n.3, p.127-153, 2000.
- HIRSCH, J.; GILBERT, C. Synaptic Physiology of Horizontal Connections in the Cat's Visual Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.11, n.6, p.1800-1 809, 1991.
- HIRSCH, J.A. Synaptic Physiology and Receptive Field Structure in the Early Visual Pathway of the Cat. **Cerebral Cortex**, v.13, n.1, p.63-69, 2003.
- HIRSCH, J.A.; ALONSO, J.M.; MARTINEZ, L.M. Synaptic Integration in Striate Cortical Simple Cells. **The Journal of Neuroscience**, v.18, n.22, p.9517-9528, 1998.
- HIRSCH, J.A.; MARTINEZ, L.M. Laminar processing in the visual cortical column. **Current Opinion in Neurobiology**, v.16, n.2, p. 377-384, 2006.
- HIRSCH, J.A.; MARTINEZ, L.M.; ALONSO, J.M.; DESAI, K.; PILLAI, C.; PIERREET Synaptic physiology of the flow of information in the cat's visual cortex in vivo. **Journal of Physiology**, v.540, n.1, p.335-350, 2002.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **Journal of Physiology**, v.117, n.4, p.500-544, 1952.
- HORTON J.C.; HUBEL, D.H. Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey. **Nature**, v.292, n.5703, p. 762–764, 1981.
- HORTON, J.C.; ADAMS, D.L. The cortical column: A structure without function. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v.160, n.7, p.837-862, 2005.
- HUBEL D. H.; FREEMAN, D. C. Projection into visual-field of ocular dominance columns in macaque monkey. **Brain Research**, v.122, n.2, p.336-343, 1977.
- HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. **Journal of Physiology London**, v.160, n.1, p.106-154, 1962.
- HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. **Journal of Physiology London**, v.195, n.1, p.215-243, 1968.
- HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. **Proc. R. Soc. Lond. B.**, v.198, n.1130 1-&, p.1-59, 1977.

- HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex. **Journal of Physiology**, v.165, n.4, p.559-568, 1963.
- HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. Uniformity of monkey striate cortex: a parallel relationship between field size, scatter and magnification factor. **The Journal of Comparative Neurology**, v.158, n., p.295-306, 1974.
- HUGENARD, J. R.; McCORMICK, D. A. Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons. **Journal of Neurophysiology**, v.68, n.4, p.1373-1383, 1992.
- JENKINS, W. M.; MERZENICH, M. M.; RECANZONE, G. Neocortical representational dynamics in adult primates - implications for neuropsychology. **Neuropsychologia**, v.28, n.6, p.573-584, 1990.
- JONES, E. Viewpoint: The core and matrix of thalamic organization. **Neuroscience**, v.85, n.2, p.331-345, 1998.
- JONES, E. G.; HENDRY, S. H. Basket cells. In: PETERS, A.; JONES, E. G., (Eds.). **Cerebral Cortex Volume 1**. New York and London, Plenum Press, 1984. cap. 8, P.309-336.
- JONES, J.P.; PALMER, L.A. An evaluation of the two-dimensional Gabor filtermodel of simple receptive fields in cat striate cortex. **Journal of Neurophysiology**, v.58, n.8, p.1233-1258, 1987.
- KAAS, J. H. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.14, n.3, p.137-167, 1991.
- KAAS, J. H.; KRUBITZER, L. A.; CHINO, Y. M.; LANGSTON, A. L.; POLLEY, E. H. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. **Science**, v.48, n.4952, p. 229-231, 1990.
- KANG, K; SHELLEY, M.; SOMPOLINSKY, H. Mexican hats and pinwheels in visual cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.100, n.5, p.2848-2853, 2003.
- KAPADIA, M. K.; ITO, M.; GILBERT, C. D.; WESTHEIMER, G. Improvement in visual sensitivity by changes in local context - parallel studies in human observers and in v1 of alert monkeys. **Neuron**, v.15, n.4, p.843-856, 1995.
- KISVÁRDAY Z. F.; COWEY A.; HODGSON A.J.; SOMOGYI P. The relationship between gaba immunoreactivity and labeling by local uptake of [h-3] gaba in the striate cortex of monkey. **Experimental brain research**, v.62, n.1, p.89-98, 1986.
- KISVÁRDAY Z. F.; TOTH E.; RAUSCH M.; EYSEL U. T. Orientation-specific relationship between populations of excitatory and inhibitory lateral connections in the visual cortex of the cat. **Cerebral cortex**, v.7, n.7, p.605-618, 1997.

- KISVÁRDAY, Z. F.; TÓTH, E.; RAUSCH, M.; EYSEL, U. T. Orientation-specific relationship between populations of excitatory and inhibitory lateral connections in the visual cortex of the cat. **Cerebral Cortex**, v.7, n.7, p.605-618, 1997.
- KISVARDAY, Z.F.; BEAULIEU, C.; EYSEL, U.T. Network of GABAergic large basket cells in cat visual cortex (area 18): implication for lateral disinhibition. **The Journal of Comparative Neurology**, v.327, n., p.398-415, 1993.
- KOCH, C.; SEGEV, I. **Methods in neural modeling**. 1.ed. Cambridge, MITPress, 1989.
- KUFFLER, S. W. Discharge patterns and functional organization of the mammalian retina. **Journal of Neurophysiology**, v.16, n.1, p.37-68, 1953.
- LAMME, V.A.F.; ROELFSEMA, F. The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. **Trends in Neurosciences**, v.23, n.11, p.571-579, 2000.
- LAMME, V.A.F.; SUPER, H.; SPEKREIJSE, H. Feedforward, horizontal, and feedback processing in the visual cortex. **Current Opinion in Neurobiology**, v.8, n.3, p.529–535, 1998.
- LAURITZEN, T.Z.; KRUKOWSKI, A.E.; MILLER, K.D. Local correlation-based circuitry can account for responses to multi-grating stimuli in a model of cat V1. **Journal of Neurophysiology**, v.86, n., p.1803-1815, 2001.
- LIVINGSTONE, M.S.; HUBEL, D.H. Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.79, n.23, p.6098-6101, .
- LUND, J. S.; BOOTHE, R. G. Interlaminar connections and pyramidal neuron organization in the visual cortex, area 17, of the macaque monkey. **Journal of Comparative Neurology**, v.159, n.3, p.305-334, 1975.
- LUND, J. S. Organization of neurons in visual-cortex, area 17, of monkey (macaca-mulatta). **Journal of Comparative Neurology**, v.147, n.4, p.455-496, 1973.
- LUND, J. S. Spiny stellate neurons. In: PETERS, A.; JONES, E. G., (Eds.). **Cerebral Cortex Volume 1**. New York and London, Plenum Press, 1984. cap. 7, p.255-308.
- LUND, J. S. Anatomical Organization of Macaque Striate Cortex. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.11, n.3, p.253-288, 1988.
- LUND, J.S.; ANGELUCCI, A.; BRESSLOFF, P.C. Anatomical Substrates for Functional Columns in Macaque Monkey Primary Visual Cortex. **Cerebral Cortex**, v.12, n.1, p.15-24, 2003.
- LUND, J.S.; YOSHIOKA, T.; LEVITT, J.B. Substrates for interlaminar connections in Area V1 of Macaque Monkey Cerebral Cortex. In: PETERS, A.; ROCKLAND, S. K. (Eds.). **Cerebral Cortex Volume 10**. New York and London, Plenum Press, 1997. cap. 2, p.37-60.

- MALACH R.; TOOTELL, R. B.H.; MALONEK, D. Relationship between orientation domains, cytochrome-oxidase stripes, and intrinsic horizontal connections in squirrel-monkey area V2. **Cerebral Cortex**, v.4, n.2, p.151-165, 1994.
- MALACH, R.; AMIR, Y.; HAREL, M.; GRINVALD, A. Dendritic sampling across processing streams in monkey striate cortex. **Journal of Comparative Neurobiology**, v.315, n., p.305-312, 1992.
- MALACH, R.; AMIR, Y.; HAREL, M.; GRINVALD, A. Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.90, n.22, p.10469-10473, 1993.
- MALDONADO, P.E.; GODECKE, I.; GRAY, C.M.; BONHoeffFER, T. Orientation selectivity in pinwheel centers in cat striate cortex. **Science**, v.276, n.12, p.1551-1555, 1997.
- MALPEL, J. G.; LEE, D.; BAKER, F.H. Laminar and retinotopic organization of the macaque lateral geniculate nucleus: magnocellular and parvocellular magnification functions. **Journal of Comparative Neurology**, v.357, n.3, p.363-377, 1996.
- MARTINEZ, L.M.; ALONSO, J-M.; REID, C.R.; HIRSCH, J.A. Laminar processing of stimulus orientation in cat visual cortex. **Journal of Physiology**, v.540, n.1, p.321-333, 2002.
- MARTINEZ, L.M.; WANG, Q.; REID, R.C.; PILLAI, C.; ALONSO, J-M.; SOMMER, F.T.; HIRSCH, J.A. Receptive field structure varies with layer in the primary visual cortex. **Nature Neuroscience**, v.8, n.3, p.372-379, 2005.
- McCORMICK, D. A.; CONNORS, B. W.; LIGHTHALL, J. W. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. **Journal of Neurophysiology**, v.54, n.4, p.782-806, 1985.
- McGUIRE, B.A., GILBERT, C.D., RIVLIN, P.K., WIESEL, T.N. Targets of horizontal connections in macaque primary visual cortex. **The Journal of Comparative Neurology**, v.305, n.3, p.370-392, 1991.
- MCLAUGHLIN, D.; R.M.; SHELLEY; M; WIELAARD, D.J. A neuronal network model of macaque primary visual cortex (V1) Orientation selectivity and dynamics. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.97, n.14, p.8087-8092, 2000.
- MECHLER, F.; RINGACH, D.L. On the classification of simple and complex cells. **Vision Research**, v.42, n.9, p.1017-1033, 2002.
- MERZENICH, M. M.; NELSON, R. J.; STRYKER, M. P.; CYNADER, M. S.; SCHOPPMANN Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. **Journal of Comparative Neurology**, v.224, n.4, p.591-605, 1984.

- MILLER, K.D. Development of orientation columns via competition between on- and off-center inputs. **Neuroreport**, v.3, n., p.73-76, 1992.
- MOOSER, F.; BOSKING, W.H.; FITZPATRICK, D. A morphological basis for orientation tuning in primary visual cortex. **Nature Neuroscience**, v.7, n.8, p.872-879, 2004.
- MOUNTCASTLE, V. B. The columnar organization of the neocortex. **Brain**, v.120, n.4, p.701-722, 1997.
- MULLER, J.R.; METHA, A.B.; KRAUSKOPF, J.; LENNIE P. Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images. **Science**, v.285, n., p.1405-1408, 1999.
- MYME, C.I.O.; SUGINO, K.; TURRIGIANO, G.G.; NELSON, S.B. The NMDA-to-AMPA Ratio at Synapses Onto Layer 2/3 Pyramidal Neurons Is Conserved Across Prefrontal and Visual Cortices. **Journal of Neurophysiology**, v.90, n.7, p.771-779, 2003.
- NEHER, E.; SACKMANN, B. Single-channel currents recorded from membrane frog muscle fibers. **Nature**, v.260, n.5554, p.799-802, 1976.
- NELSON J.I.; FROST, B.J. Orientation-selective inhibition from beyond the classic visual receptive field. **Brain Research**, v., n., p.359-365, 1981.
- NOWAK, L.G.; AZOUZ, R.; SANCHEZ-VIVES, M.V.; GRAY, C.M.; MCCORMICK, D.A. Electrophysiological Classes of Cat Primary Visual Cortical Neurons In Vivo as Revealed by Quantitative Analyses. **Journal of Neurophysiology**, v.89, n.6, p.1541-1566, 2003.
- O'KUSKY, J.; COLONIER, M. A laminar analysis of the number of neurons, glia and synapses in the visual cortex (area 17) of adult macaque monkeys. **Journal of Comparative Neurology**, v.210, n.3, p.278-290, 1982.
- OLIVEIRA, R. F., Modelação do processamento neuronal primário no sistema visual de mamíferos, Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação, Ribeirão Preto, 2001.
- OLIVEIRA, R. F.; ROQUE, A. C. A biologically plausible neural network model of the primate primary visual system. , v., n.44-46, p.957963, 2002.
- PAPE, H.-C. & MCCORMICK, D.A. Electrophysiological and pharmacological properties of interneurons in the cat dorsal lateral geniculate nucleus. **Neuroscience**, v.68, n.4, p.1105-1125, 1995.
- PEI, X.; VIDYASAGAR, T.R.; VOLGUSHEV, M.; CREUTZFELDT, O.D. Receptive field analysis and orientation selectivity of postsynaptic potentials of simple cells in cat visual cortex. **Journal of Neuroscience**, v.14, n., p.7130-7140, 1994.
- PETERS, A.; PAYNE, B. R.; BUDD, J. A Numerical analysis of the geniculocortical input to striate cortex in the monkey. **Cerebral Cortex**, v.4, n.3, p.215-219, 1994.

- PONGRACZ, F.; POOLOS, N. P.; KOCSIS, J.D.; SHEPHERD, G. M. A model of NMDA receptor-mediated activity in dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. **Journal of Neurophysiology**, v.68, n.6, p.2248-2259, 1992.
- PONS, T. P.; GARRAGHTY, P. E.; OMMAYA, A. K.; KAAS, J. H.; TAUB, E.; MISHKI Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. **Science**, v.252, n.5014, p.1857-1860, 1991.
- RAIZADA, R.D.S.; GROSSBERG, S. Towards a theory of the laminar architecture of cerebral cortex: Computational clues from the visual system. **Cerebral Cortex**, v.13, n., p.100-113, 2003.
- RALL, W. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distribution of synaptic inputs. **Journal of Neurophysiology**, v.30, n.5, p.1138-1168, 1967.
- RALL, W.; BURKE, R.E.; HOLMES, W.; JACK, J.B.; REDMAN, S.J.; SEGEV, I. Matching dendritic neuron models to experimental data. **Physiological Reviews**, v.72, n.4, p.159-189, 1992.
- RAO, S.C.; TOOTH, J.L.; SUR, M. Optically Imaged Maps of Orientation Preference in Primary Visual Cortex of Cats and Ferrets. **The Journal of Comparative Neurology**, v.387, n., p.358-370, 1997.
- REID, R.C.; ALONSO, J.M. Specificity of monosynaptic connections from thalamus to visual cortex. **Nature**, v.18, n., p.281-284, 1995.
- RINGACH, D. Spatial Structure and Symmetry of Simple-Cell Receptive Fields in Macaque Primary Visual Cortex. **Journal of Neurophysiology**, v.88, n.5, p.455-463, 2002.
- RINGACH, D.; HAWKEN, M. J.; SHAPLEY, R. Dynamics of orientation tuning in macaque primary visual cortex. **Nature**, v.387, n.6630, p.281-284, 1997.
- RINGACH, D.; SHAPLEY, R.; HAWKEN, M.J. Orientation Selectivity in Macaque V1: Diversity and Laminar Dependence. **Journal of Neuroscience**, v.22, n.13, p.5639-5651, 2002.
- ROCKEL, A. J.; HIORNS, R. W.; POWEL, T. P. S. The basic uniformity in structure of the neocortex. **Brain**, v.103, n. Jun, p.221-244, 1980.
- ROCKLAND K.S., LUND J.S. Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual-cortex. **Science**, v.215, n.4539, p.1532-1534, 1982.
- RODIECK, R. W. The primate retina. **Comparative Primate Biology**, v.4, n.1, p.203-278, 1988.
- ROJER, A.S.; SCHWARTZ, E.L. Cat and monkey cortical columnar patterns modeled by bandpass-filtered 2D white noise. **Biological Cybernetics**, v.62, n.5, p.381-391, 1990.

- ROSIER, A. M.; ARCKENS, L.; ORBAN, G. A.; VANDESANDE, F. Laminar distribution of NMDA receptors in cat and monkey visual cortex visualized by [3H]-MK-801 binding. **Journal of Comparative Neurology**, v.355, n.3, p.369-380, 1993.
- SATO, H.; KATSUYAMA, M.; TAMURA, H.; HATA, Y.; TSUMOTO, T. Mechanisms underlying orientation selectivity of neurons in the primary visual cortex of the macaque. **Journal of Physiology**, v.494, n.3, p. 757-771, 1996.
- SCHEIN, S.J.; MONASTERIO, F. M. Mapping of retinal and geniculate neurons onto striate cortex of macaque monkey. **Journal of Neuroscience**, v.7, n.4, p.996-1009, 1987.
- SCHILLER, P. H.; MALPELI, J. G. Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of rhesus monkey. **Journal of Neurophysiology**, v.41, n.3, p.788-797, 1978.
- SCHMIDT, K. E.; GOEBEL, R.; LOWEL, S.; SINGER, W. The perceptual grouping criterion of colinearity is reflected by anisotropies of connections in the primary visual cortex. **European Journal of Neuroscience**, v.9, n.5, p.1083-1089, 1997.
- SCLAR, G.; FREEEMAN, R.D. Orientation selectivity in the cat's striate cortex is invariant with stimulus contrast. **Experimental Brain Research**, v.46, n.3, p.457-461, 1982.
- SEGEV, I. Dendritic processing. In: ARBIB, M. A. (Ed.). **The handbook o brain theory and neural networks**. Cambridge, MITPress, 1995. cap. 25, p.282-289.
- SENGPIEL, F.; BONHOEFFER, T. Orientation specificity of contrast adaptation in visual cortical pinwheel centres and iso-orientation domains. **European Journal of Neuroscience**, v.15, n.7, p.876-886, 2002.
- SHAPLEY, R.; PERRY, H. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. **Trends in Neurosciences**, v.9, n.5, p.229-235, 1986.
- SHAPLEY, R.M.; MCLAUGHLIN, D.; SHELLEY, M. Orientation selectivity: models and neural mechanisms. In: Arbib, M.A. (Ed.). **Handbook of brain theory and neural networks**. Cambridge, Massachusetts, MITPress, 2002. cap. Part III: Articles, Orientation selectivity, p.831-835.
- SHAPLEY, R.M.; SCENIAK, M.P.; HAWKEN, M.J. Visual Spatial Characterization of Macaque V1 Neurons. **Journal of Neurophysiology**, v.85, n., p.1873-1887, 2001.
- SHERMAN, M. S.; KOCH, C. The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. **Experimental Brain Research**, v.63, n.1, p.1-20, 1986.
- SHERMAN, M. S.; KOCH, C. Thalamus. In: SHEPHERD, G. M., (Ed.). **The synaptic organization of the brain**. New York, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1998. cap. 8, p.289-328.

- SHERMAN, S. M.; GUILLERY, R. W. Functional organization of thalamocortical relays. **Journal of Neurophysiology**, v.76, n.3, p.1367-1395, 1996.
- SHULZ, D.; FREGNAC, Y. Cellular analogs of visual cortical epigenesis .1. Plasticity of binocular integration. **Journal of Neuroscience**, v.12, n.5, p.1301-1318, 1992.
- SIK, A.; PENTTONEN, M.; YLINEN, A.; BUZSAKI, G. Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study. **The Journal of Neuroscience**, v.15, n., p.6651-6665, 1995.
- SIROVICH, L.; UGLESICH, R. The organization of orientation and spatial frequency in primary visual cortex. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.101, n.48, p.16941-16946, 2004.
- SKOTTUN, B.C.; BRADLEY, A.; SCLAR, G.; OHZAWA, I.; FREEMAN, R.; The effects of contrast on visual orientation and spatial frequency discrimination: a comparison of single cells and behavior. **Journal of Neurophysiology**, v.57, n., p.773-786, 1987.
- SOMERS, D. C.; NELSON, S. B.; SUR, M. Emergent model of orientation selectivity in cat visual cortical simple cells. **Journal of Neuroscience**, v.15, n.8, p.5448-5465, 1995.
- SOMPOLINSKY, H.; SHAPLEY, R.M. New perspectives on the mechanisms for orientation selectivity. **Current Opinion in Neurobiology**, v.7, n., p.514-522, 1997.
- STERLING, P. Retina. In: SHEPHERD, G. M., (Ed.). **The synaptic organization of the brain**. New York, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1998. cap. 6, p.205-253.
- STORK, D.G.; LEVINSON, J.Z.; ALBRECHT, D.G.; DE VALOIS, R.L.; THORELL, L.G. Receptive Fields and the Optimal Stimulus. **Science**, v.216, n.4, p.204-205, 1982.
- STRATFORD, K.J.; TARCZY-HORNOCH, K.; MARTIN, K.A.C. BANINSTER, N.J.; JACK, J.J.B. Excitatory synaptic inputs to spiny stellate cells in cat visual cortex. **Nature**, v.382, n., p.258-261, 1996.
- SWINDALE, N. V. Cortical organization: modules, polymaps and mosaics. **Current Biology**, v.8, n.8, p.R270-R273, 1998.
- SZENTÁGOTHAJ, J. Synaptology of the visual cortex. In: JUNG, R. (Ed.). **Handbook of Sensory Physiology, Vol. 7, Central Vi**. Berlin, Springer, 1973. cap. , p.269-324.
- T'SO D. Y.; GILBERT C. D.; WIESEL T. N. Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. **Journal of Neuroscience**, v.6, n.4, p.1160-1170, 1986.
- T'SO D.Y.; GILBERT C. D. The organization of chromatic and spatial interactions in the primate striate cortex. **Journal of Neuroscience**, v.8, n.5, p.1712-1727, 1988.
- TANAKA, K. Cross-correlation analysis of geniculostriate neuronal relationships in cats. **Journal of Neurophysiology**, v.49, n.17, p.1303-1318, 1983.

- TAO, L.; CAI, D.; MCLAUGHLIN, D.W.; SHELLEY, M.J.; SHAPLEY, R. Orientation selectivity in visual cortex by fluctuation-controlled criticality. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.103, n.34, p.12911-12916, 2006.
- TAO, L.; SHELLEY, M.; MCLAUGHLIN, D.; SHAPLEY, R.M. An egalitarian network model for the emergence of simple and complex cells in visual cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.101, n.1, p.366-371, 2004.
- TARCZY-HORNOCH, K.; MARTIN, K.A.C.; STRATFORD, K.J.; JACK, J.J.B. Intracortical Excitation of Spiny Neurons in Layer 4 of Cat Striate Cortex In Vitro. **Cerebral Cortex**, v.9, n., p.833-843, 1999.
- TEICH, A.F.; QIAN, N. Comparison Among Some Models of Orientation Selectivity. **Journal of Neurophysiology**, v.96, n.5, p.404-419, 2006.
- THOMSON, A.M.; WATTS, J. Excitatory and Inhibitory Connections show Selectivity in the neocortex. **Journal of Physiology**, v.562, n.1, p.89-97, 2005.
- TOOTELL, R. B.; SWITKES, E.; SILVERMAN, M. S.; HAMILTON, S. L. Functional anatomy of macaque striate cortex. II. retinotopic organization. **Journal of Neuroscience**, v.8, n.5, p.1531-1568, 1988.
- TROYER, T.W.; KRUKOWSKI, A.; PRIEBE, N.J.; MILLER, K.D. Contrast-invariant orientation tuning in cat visual cortex: Feedforward tuning and correlation-based intracortical connectivity. **Journal of Neuroscience**, v.18, n.12, p.5908-5927, 1998.
- VAN ESSEN, D.C.; NEWSOME, W. T.; MAUNSELL, J. H. R. The visual-field representation in striate cortex of the macaque monkey - asymmetries, anisotropies, and individual variability. **Vision Research**, v.24, n.5, p.429-448, 1984.
- VARELA, J.A.; SEN, K.; GIBSON, J.; FOST, J.; ABBOTT, L.F.; NELSON, S.B. A quantitative description of short-term plasticity at excitatory synapses in layer 2-3 of rat primary visual cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.17, n.20, p.7926-7940, 1997.
- VARELA, J.A.; SONG, S.; TURRIGIANO, G.G.; NELSON, S.B. Differential depression at excitatory and inhibitory synapses in visual cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.19, n.11, p.4293-4304, 1999.
- VNECK, N.; RAMSDEN, B.M.; HUNG, C.P.; GOLDMAN-RAKIC, P.S.; ROE, A.W. Optical imaging of functional domains in the cortex of the awake and behaving monkey. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.96, n., p.4057-4060, 1999.
- VOLGUSHEV, M.; PERNBERG, M.; EYSEL, U.T. Comparison of the selectivity of postsynaptic potentials and spike responses in cat visual cortex. **European Journal of Neuroscience**, v.12, n.3, p.257-263, 2000.

- VOLGUSHEV, M.; PERNBERG, M.; EYSEL, U.T. A novel mechanism of response selectivity of cortical neurons. *Journal of Physiology*. **Journal of Physiology**, v.540, n.1, p.307–320, 2002.
- WANG, X-F; DAW, N.W.; JIN, X-T. The effect of ACPD on the responses to NMDA and AMPA varies with layer in slices of rat visual cortex. **Brain Research**, v.812, n.1, p.186-192, 1998.
- WÄSSLE, H.; GRÜNERT, U.; RÖHRENBECK, J.; BOYCOTT, B. B. Retinal ganglion cell density and cortical magnification factor in the primate. **Vision Research**, v.30, n.11, p.1897-1911, 1990.
- WELIKY, M.; KANDLER, K.; FITZPATRIK, D.; KATZ, L. C. Patterns of excitation and inhibition evoked by horizontal connections in visual cortex share a common relationship to orientation columns. **Neuron**, v.15, n.3, p.541-552, 1995.
- WILSON, J. R.; FORESTNER, D. M.; CRAMER, R. P. Quantitative analyses of synaptic contacts of interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey. **Visual Neuroscience**, v.13, n.7, p.1129-1142, 1996.
- XING, D.; RINGACH, D.L.; SHAPLEY, R.M.; HAWKEN, M.J. Correlation of local and global orientation and spatial frequency tuning in macaque V1. **Journal of Physiology**, v.557, n.3, p.923-933, 2004.
- YABUTA, N. H.; CALLAWAY, E. M. Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. **Journal of Neuroscience**, v.18, n.22, p.9489-9499, 1998.
- ZADOR, A.; KOCH, C.; BROWN, T. H. Biophysical model of hebbian synapse. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v.87, n.17, p.6718-6722, 1990.
- ZUCKER, R.S.; REGHER, W.G. Short-Term Synaptic Plasticity. **Annual Reviews of Physiology**, v.64, n., p.355-405, 2002.