UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA E INFORMÁTICA

“Síntese, Modelagem e Simulação de Estruturas Neurais Morfologicamente Realísticas”

Regina Célia Coelho

Tese apresentada ao Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências “Física Aplicada- opção Física Computacional”.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa

04

São Carlos – São Paulo
1998

USP/IFSC/SBI

8-2-001243

Meus documentos/declar-defesa

IFSC-USP SERVIÇO DE BIBLIOTECA E
INFORMÁTICA

Coelho, Regina Célia

Síntese, Modelagem e Simulação de Estruturas Neurais
Morfologicamente Realísticas / Regina Célia Coelho— São Carlos, 1998.
264 p.

Tese (Doutorado) - Instituto de Física de São Carlos. 1998.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa.

1. Neuromorfometria. 2. Modelagem Neural. 3. Síntese Neural.

I Título

IFSC**UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO****Instituto de Física de São Carlos**
E-mail: wladerez@if.sc.usp.brAv. Dr. Carlos Botelho, 1465
CEP 13560-250 - São Carlos - SP
BrasilFone (016) 273-9333
Fax (016) 272-2218

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE DOUTORADO DE REGINA CÉLIA
COELHO APRESENTADA AO INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS, DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, EM 25 DE SETEMBRO DE 1998.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa/IFSC-USP

Prof. Dr. José Fernando Fontanari/IFSC-USP

Prof. Dr. Zsolt László Kovács/EP-USP

Profa. Dra. Maria Cristina Ferreira de Oliveira/ICMC-USP

Profa. Dra. Vera Maura Fernandes Lima/FUNREI

*Dedico este trabalho como um presente ao
meu querido marido Mané e aos meus pais
Anibal e Mafalda, como agradecimento ao
infinito amor, compreensão e apoio
recebidos.*

A G R A D E C I M E N T O S

Em poucas palavras, gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a todos que de alguma forma colaboraram, tanto dentro como fora do ambiente de trabalho, para a conclusão deste trabalho.

... a Deus que me deu força e persistência para concluir este trabalho ...

... ao meu querido Mané por todo o incentivo, ajuda e carinho ...

... aos meus queridos pais e irmãos que sempre me apoiaram e incentivaram ...

... ao Prof. Luciano pela valiosa orientação e pelas oportunidades de aprendizado oferecidas ...

... ao “anjo da guarda” do grupo e amigo Consul (Luís Augusto Consularo) pelas medidas das células naturais fornecidas e outras colaborações na tese, pelas revisões de partes da tese, por inúmeros auxílios e valiosíssimas discussões durante o desenvolvimento do projeto, e acima de tudo, por ter sido tão grande amigo (amigo raro!!) ...

... ao Alan que também proporcionou discussões valiosas, auxiliou-me no aprendizado do Delphi e foi um amigo como poucos têm o prazer de possuir ...

... à Júlia pelo agradável trabalho em conjunto, auxílio em várias discussões, pelo programa fornecido para que eu pudesse obter as áreas e diâmetros das células e, acima de tudo, pela amizade ...

... à Fatima pela revisão da tese e por ser uma tão pessoa formidável ...

... ao Jander por vários auxílios computacionais ...

... ao Renato que também auxiliou em correções da tese ...

... ao Roberto pelo trabalho em conjunto ...

... a todos os componentes do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética pela amizade, apoio, cooperação e por proporcionar um agradabilíssimo ambiente de trabalho ...

... à Claudia (secretária) e ao Marquinho pelos numerosos auxílios ...

... à Mara e todas as pessoas da biblioteca do IFSC ...

... ao Bruno (analista de sistemas do IFSC) pelo auxílio na utilização das estações de trabalho ...

... a todos os amigos que cruzaram meu caminho nestes anos (Iracema, Alexandre, César, Suzana, Claudete, etc.) ...

... aos funcionários do IFSC ainda não citados que direta ou indiretamente ajudaram-me nestes anos ...

... ao pesquisador e colaborador do grupo Toby Velte, da Universidade de Minnesota, pelo fornecimento dos traçados das células da salamandra ...

... ao Prof. Lidério C. Ioriatti (IFSC-USP) pela colaboração na parte analítica das simulações ...

... ao IFSC pela infra-estrutura e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	VI
------------------------------	-----------

LISTA DE TABELAS.....	XII
------------------------------	------------

RESUMO	XIII
---------------------	-------------

ABSTRACT.....	XIV
----------------------	------------

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO.....	1
-------------------------------------	----------

I.1 – RELAÇÃO ENTRE FORMA E FUNÇÃO NEURAL	1
---	---

I.2 – ABORDAGENS EM NEUROMORFOMETRIA	2
--	---

I.3 – ABORDAGENS SOBRE MODELAGEM NEURAL.....	3
--	---

I.4 - OBJETIVOS E APRESENTAÇÃO DO TRABALHO	6
--	---

CAPÍTULO II - VISÃO NATURAL.....	9
---	----------

II.1 - PRINCÍPIOS DA NEUROCIÊNCIA	9
---	---

II.1.1 - HISTOLOGIA DOS TECIDOS NEURAIS.....	9
--	---

II.1.2 - NEURÔNIO	11
-------------------------	----

II.1.2.1 - Corpo Celular.....	12
-------------------------------	----

II.1.2.2 - Axônio.....	12
------------------------	----

II.1.2.3 - Terminais Pré-sinápticos.....	12
--	----

II.1.2.4 - Cones de Crescimento.....	13
--------------------------------------	----

II.1.2.5 - Bainha de Mielina	14
------------------------------------	----

II.1.3 - TIPOS DE NEURÔNIOS.....	15
----------------------------------	----

II.1.3.1 - Quanto ao número de processos.....	15
---	----

II.1.3.2 - Quanto à forma e tamanho do soma.....	16
--	----

II.1.3.3 - Quanto às espículas	17
--------------------------------------	----

II.1.3.4 – Quanto à sua função	17
--------------------------------------	----

II.1.3.5 - Golgi I e II.....	17
------------------------------	----

II.1.4 - RELAÇÃO ENTRE A FORMA E A FUNÇÃO DOS NEURÔNIOS	18
II.1.5 - ELETROQUÍMICA.....	19
II.1.5.1 - O mecanismo iônico do impulso nervoso	21
II.1.5.2 - Velocidade de condução	24
II.1.6 – SINAPSES.....	25
II.1.7 - APOPTOSE, NEUROGÊNESE E REORGANIZAÇÃO DOS NEURÔNIOS.....	28
II.2 – O SISTEMA NERVOSO DOS INVERTEBRADOS	30
II.3 – ORGANIZAÇÃO GERAL DO CÉREBRO DOS VERTEBRADOS	31
II.3.1 - SISTEMA NERVOSO DOS VERTEBRADOS	31
II.3.2 - O SISTEMA VISUAL DOS VERTEBRADOS.....	32
II.3.2.1 - O olho humano.....	33
II.3.2.2 - A via visual nos mamíferos.....	34
II.4 - RETINA	35
II.4.1 - CAMPO RECEPTIVO	38
II.4.2 - CÉLULAS RETINAIS	40
II.5 - O CÓRTEX VISUAL	47
II.5.2 – ORGANIZAÇÃO DO CÓRTEX EM RELAÇÃO À FUNÇÃO.....	50
II.5.3 – ORGANIZAÇÃO DO CÓRTEX EM RELAÇÃO À CITOARQUITETURA	51
II.5.4 – ORGANIZAÇÃO DO CÓRTEX EM RELAÇÃO ÀS COLUNAS DE DOMINÂNCIA OCULAR	53
 CAPÍTULO III - ASPECTOS COMPUTACIONAIS	
EM NEUROCIÊNCIA VISUAL.....	56
III.1 - NEUROMORFOMETRIA	58
III.1.1 - MEDIDAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE NEURÔNIOS	59
III.1.2 - FRACTAIS	62
III.1.2.1 - Conceitos básicos sobre dimensão fractal.....	66
III.1.2.2 - Método da contagem de caixas	68
III.1.2.3 - Método da salsicha de Minkowski.....	68
III.2 - SÍNTESE DE ESTRUTURAS NEURAIS	70
III.2.1 - GRAMÁTICAS GRÁFICAS.....	70
III.2.1.1 - Teoria Geral Sobre Gramáticas.....	71
III.2.1.2 - Aplicações de gramáticas gráficas	73
III.2.1.3 - Gramáticas gráficas estocásticas.....	77
III.3 - MODELOS MATEMÁTICOS	78
III.3.1 – MODELO DO CABO	79
III.3.2 – MODELO COMPARTIMENTAL	80

III.3.3 - MODELO MATEMÁTICO DE PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO	83
III.3.4- MODELO MATEMÁTICO DE NEURÔNIO	85
III.3.5 - MODELO DE CODIFICAÇÃO/REPRESENTAÇÃO DE ORIENTAÇÕES NO CÓRTEX	87
III.3.6- MODELO CONSIDERADO NAS SIMULAÇÕES	89

CAPÍTULO IV - NEUROMORFOMETRIA.....94

IV.1 – DIMENSÃO FRACTAL	95
IV.1.1 – CONTAGEM DE CAIXAS	95
IV.1.2 – SALSICHA DE MINKOWSKI	102
IV.2 – ÁREA DE INFLUÊNCIA	104
IV.3 – HISTOGRAMAS DE INFLUÊNCIA	105
IV.4 – HISTOGRAMAS DE COMPRIMENTO DE ARCO.....	107
IV.5 – CARACTERIZAÇÕES ESTATÍSTICAS DAS CÉLULAS NEURAIS.....	108
IV.6 – CLASSIFICAÇÃO	117

CAPÍTULO V-SÍNTESE DE ESTRUTURAS

NEURAIS.....120

V.1 – SÍNTESE DE ESTRUTURAS NEURAIS UTILIZANDO GRAMÁTICAS ESTOCÁSTICAS VETORIAIS.....	120
V.2 – SÍNTESE DE ESTRUTURAS NEURAIS UTILIZANDO FUNÇÕES DENSIDADE DE PROBABILIDADE.....	126
V.3 – VALIDAÇÃO	130
V.4 – HIERARQUIA NA MODELAGEM DE ESTRUTURAS NEURAIS.....	136

CAPÍTULO VI-MODELAGEM E SIMULAÇÃO.....140

VI.1 – CONSIDERAÇÕES SOBRE AS SIMULAÇÕES	140
VI.2 – SIMULAÇÕES ANALÍTICAS	143
VI.2.1- SIMULAÇÕES COM NEURÔNIOS DISTRIBUÍDOS REGULARMENTE	144
VI.2.2 – SIMULAÇÕES COM NEURÔNIOS DISTRIBUÍDOS ALEATORIAMENTE.....	156
VI.2.3 – CONCLUSÕES DAS SIMULAÇÕES ANALÍTICAS	166
VI.3 – SIMULAÇÕES EXPERIMENTAIS	167
VI.3.1- CASOS CONSIDERADOS	169
VI.3.2- ANÁLISE DAS RESPOSTAS PARA OS CASOS EXPERIMENTAIS	175
VI.3.3- CONCLUSÕES DAS SIMULAÇÕES EXPERIMENTAIS	178

CAPÍTULO VII - CONCLUSÕES E	
DESENVOLVIMENTOS FUTUROS.....	183
VII.1 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	183
VII.2 - CONTRIBUIÇÕES.....	186
VII.3 – DESENVOLVIMENTOS FUTUROS.....	188
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	192
APÊNDICE A.....	207
TÉCNICAS PARA VISUALIZAÇÃO DE CÉLULAS NERVOSAS.....	207
APÊNDICE B.....	210
REGISTRO DAS ATIVIDADES ELÉTRICAS DOS NEURÔNIOS	210
APÊNDICE C.....	213
BASE DE NEURÔNIOS NATURAIS.....	213
APÊNDICE D.....	216
D.1 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS (FDPS) DE	
MEDIDAS DE NEURÔNIOS ALFAS NATURAIS	216
D.2 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS CONDICIONAIS	
DE MEDIDAS DE NEURÔNIOS ALFAS NATURAIS	220
D.3 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS DE MEDIDAS DE	
NEURÔNIOS BETAS NATURAIS	222
D.4 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS CONDICIONAIS	
DE MEDIDAS DE NEURÔNIOS BETAS NATURAIS	226
D.5 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS DAS MEDIDAS DE	
CÉLULAS GANGLIONARES TRIDIMENSIONAIS NATURAIS DO TIPO 1 DA	
SALAMANDRA	228
D.6 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS DAS MEDIDAS DE	
CÉLULAS GANGLIONARES TRIDIMENSIONAIS NATURAIS DO TIPO 2 DA	
SALAMANDRA	232

APÊNDICE E.....236

E.1 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS DE MEDIDAS DE NEURÔNIOS ALFAS ARTIFICIAIS	236
E.2 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS CONDICIONAIS DE MEDIDAS DE NEURÔNIOS ALFAS ARTIFICIAIS	240
E.3 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS DE MEDIDAS DE NEURÔNIOS BETAS ARTIFICIAIS	242
E.4 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS CONDICIONAIS DE MEDIDAS DE NEURÔNIOS BETAS ARTIFICIAIS	246
E.5 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS DAS MEDIDAS DE CÉLULAS GANGLIONARES TRIDIMENSIONAIS ARTIFICIAIS DO TIPO 1	248
E.6 - FUNÇÕES DENSIDADES DE PROBABILIDADE ACUMULADAS (FDPS) DAS MEDIDAS DE CÉLULAS GANGLIONARES TRIDIMENSIONAIS ARTIFICIAIS DO TIPO 2.....	252

APÊNDICE F.....256

F. 1 - BASE COM 50 CÉLULAS ARTIFICIAIS DO TIPO ALFA UTILIZADAS NAS VALIDAÇÕES	256
F. 2 - BASE COM 50 CÉLULAS ARTIFICIAIS DO TIPO BETA UTILIZADAS NAS VALIDAÇÕES	261

LISTA DE FIGURAS

Figura II.1 – Estrutura de um neurônio.	11
Figura II.2 – Cone de implantação de um axônio.	13
Figura II.3 – Desenho esquemático das protrusões encontradas nos cones de crescimento.	14
Figura II.4 – Tipos de neurônios em relação ao número de processos	16
Figura II.5 – Condições diversas através da membrana superficial dos neurônios	20
Figura II.6 – Impulso no axônio	23
Figura II.7 – Neurônio com partes excitáveis eletricamente na árvore dendrítica.	24
Figura II.8 – Propagação do impulso ao longo do axônio.	25
Figura II.9 – Seqüências de fenômenos desencadeados pelo potencial de ação.	28
Figura II.10 – Estrutura do cérebro humano.	31
Figura II.11 – Esquema geral do olho e dos músculos que controlam sua posição.	33
Figura II.12 – Esquema interno do olho em cortes diferentes	34
Figura II.13 – Esquema simplificado da via visual dos mamíferos.	35
Figura II.14 – Esquema do olho com destaque para as camadas da retina.	37
Figura II.15 – Principais tipos de campos receptivos de células ganglionares retinais.	39
Figura II.16 – Alguns exemplos das classes básicas de neurônios na retina	43
Figura II.17 – As seis camadas do núcleo geniculado lateral esquerdo de primatas.	49
Figura II.18 – Divisões do córtex visual para três primatas diferentes.	50
Figura II.19 – Representação diagramática das regiões do córtex em relação à função.	51
Figura II.20 – Camadas do córtex visual estriado dos primatas	52
Figura II.21 – Seções paralelas das regiões V1 e V2 do macaco esquilo tingidas por citocromo oxidase.	54
Figura II.22 – Colunas de dominância ocular da camada V1.	54
Figura II.23 – Campos receptivos típicos das células da região V1.	55
Figura II.24 – Colunas de orientação no macaco.	55
Figura II.25 – Mapa esquemático 3D do córtex visual esquematizando as colunas de dominância ocular, de iso-orientação, os <i>blobs</i> e os cataventos.	57
Figura II.26 – Organização da especificidade de orientação ao longo dos cataventos.	57
Figura III.1 – Exemplo da análise de Sholl.	60
Figura III.2 – Exemplos do cálculo da área do campo dendrítico	60
Figura III.3 – Neurônios apresentando diferentes complexidades	61
Figura III.4 – Exemplo de um dendrograma	62
Figura III.5 – Cálculo da densidade da arborização dendrítica	63
Figura III.6 – Células ganglionares betas da retina do gato e seus respectivos diagramas de orientação.	64

Figura III.7 – Três exemplos de curvas de Koch.....	65
Figura III.8 – Exemplo de um triângulo de Sierpinski	67
Figura III.9 – Ilustração do método da contagem de caixas	69
Figura III.10 – Exemplos do método da salsicha de Minkowski para o cálculo da dimensão fractal	69
Figura III.11 – Exemplos de neurônios artificiais do córtex visual primário	70
Figura III.12 – Galho resultante depois de várias iterações da Gramática 1	75
Figura III.13 – Um ramalhe criado pela Gramática 2.....	77
Figura III.14 – Representação dos eixos de coordenadas.....	77
Figura III.15 – Alguns galhos gerados pela Gramática 3	78
Figura III.16 – Solução da equação do cabo para o estado estacionário em que o potencial cai exponencialmente com o aumento da distância.....	80
Figura III.17 – Exemplo de modelagem de uma parte de célula neural através do modelo compartimental	81
Figura III.18 – Exemplo do circuito utilizado no modelo compartimental de uma cadeia de três pequenos segmentos cilíndricos da membrana passiva.....	82
Figura III.19 – Modelo de McCulloch-Pitts de um neurônio	85
Figura III.20 – Funções de ativação típicas.....	86
Figura III.21 – Representação pé-da-normal para segmento de linha	88
Figura III.22 – Estrutura neural bidimensional simplificada com um estímulo visual.....	89
Figura III.23 – Estrutura neural unidimensional simplificada.....	90
Figura III.24 – Representação do “pé-da-normal” da codificação da orientação do estímulo	90
Figura III.25 – Representação do modelo matemático de respostas dos neurônios a um estímulo de linha reta apresentado.....	94
Figura IV.1 – Forma geral da curva $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ em relação à uma curva com fractalidade parcial.....	96
Figura IV.2 – Variação do número de caixas em relação a vários ângulos de orientação da grade para a curva de Koch <i>monkey tree</i>	97
Figura IV.3 – Diferenças de pontos entre cada estágio n de geração da curva floco de neve	98
Figura IV.4 – Diferenças de pontos entre cada estágio n de geração da curva de oito segmentos quadráticos	98
Figura IV.5 – Curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ para a curva floco de neve.....	99
Figura IV.6 – Curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ para a curva de oito segmentos quadráticos	99
Figura IV.7 – Curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ para a curva <i>monkey tree</i>	99
Figura IV.8 – Percentuais de erros relativos para a curva floco de neve	100
Figura IV.9 – Percentuais de erros relativos para a curva de oito segmentos quadráticos	101
Figura IV.10 – Percentuais de erros relativos para a curva <i>monkey tree</i>	101

Figura IV.11 – Gráficos comparativos de erros relativos entre o método da salsicha de Minkowski e o da contagem de caixas, para a curva floco de neve	102
Figura IV.12 – Gráficos comparativos de erros relativos entre o método da salsicha de Minkowski e o da contagem de caixas, para a curva de oito segmentos quadráticos	103
Figura IV.13 – Gráficos comparativos de erros relativos entre o método da salsicha de Minkowski e o da contagem de caixas, para a curva <i>monkey tree</i> quadráticos	103
Figura IV.14 – Salsichas de Minkowski para rede neural	104
Figura IV.15 – Representação da Gaussiana bidimensional.....	106
Figura IV.16 – Duas células com complexidades distintas e as respectivas distribuições dos campos tróficos ao redor destas células	107
Figura IV.17 – Histogramas de influência relativos à Figura IV.16	107
Figura IV.18 – Exemplo de comprimento de arco e comprimento do galho do neurônio	108
Figura IV.19 – Histogramas de comprimento de arco para as células ganglionares naturais alfa e beta	109
Figura IV.20 – Representação de um neurônio em forma de grafo, incluindo as terminologias do padrão Eutectic.....	110
Figura IV.21 – Exemplos de neurônios artificiais do tipo alfa e beta considerando fdps condicionais.	113
Figura IV.22 – Exemplos de neurônios naturais tridimensionais do tipo 1 e tipo 2	114
Figura IV.23 – Exemplos de neurônios artificiais tridimensionais do tipo 1 e tipo 2.....	115
Figura IV.24 – Indicação dos ângulos α e β utilizados no cálculo das fdps para neurônios tridimensionais.	116
Figura IV.25 – Resultado da classificação das células ganglionares retinais usando o método das K-Médias e Ward's.....	118
Figura IV.26 – Cálculo do diâmetro das células pelo <i>convex hull</i>	119
Figura IV.27 – Resultado da classificação das células ganglionares retinais com tamanho normalizado usando o método das K-Médias e Ward's.....	119
Figura V.1 – Forma gerada pela Gramática 1.....	122
Figura V.2 – Exemplos de galhos gerados pela Gramática 2.....	123
Figura V.3 – Exemplos de galhos crescendo sob efeito de campo trófico.....	123
Figura V.4 – Exemplos de neurônios gerados utilizando a Gramática 2	124
Figura V.5 – Estrutura neural contendo 270 neurônios artificiais e seu respectivo grafo de conexões	125
Figura V.6 – Exemplo de uma célula piramidal, destacando os dois tipos de galhos que ela apresenta.....	125
Figura V.7 – Cálculo para o direcionamento de um axônio.....	128
Figura V.8 – Estruturas neurais contendo 70 neurônios artificiais cada uma	130
Figura V.9 – Resultado da classificação das células artificiais usando o método das K-Médias Ward's.....	133

Figura V.10 – Histogramas dos diâmetros das células naturais alfa e beta, e artificiais alfa e beta.....	133
Figura V.11 – Histogramas de comprimento de arco para as células artificiais do tipo alfa e beta.....	135
Figura V.12 – Estrutura neural hierárquica com várias camadas.....	138
Figura V.13 – Níveis para a definição de uma estrutura hierárquica.....	139
Figura VI.1 – Representação de uma estrutura unidimensional em que todos os neurônios apresentam pesos iguais a 1	145
Figura VI.2 – Gráficos dos pesos sinápticos para $rc = 1$ e $rc = 3$	146
Figura VI.3 – Resposta apresentada com estrutura contendo neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos iguais para todos ($rc = 1$ e 3)	146
Figura VI.4 – Gráfico da meia da largura ($rc = 1$ e 3).....	146
Figura VI.5 – Estrutura neural unidimensional com neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos obedecendo uma função Gaussiana centrada em cada neurônio	148
Figura VI.6 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana de $\sigma=1$ centrada em cada neurônio e $rc=1$	148
Figura VI.7 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada em cada neurônio	149
Figura VI.8 – Estrutura neural unidimensional com neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos obedecendo uma função Gaussiana centrada em cada neurônio e σ diminuindo com a distância do centro da estrutura.	150
Figura VI.9 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$ e $\sigma = 1/d$).....	151
Figura VI.10 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$ e $\sigma = e^{\frac{1}{d}} - 1$).....	152
Figura VI.11 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$ e $\sigma = 1/d^2$).....	152
Figura VI.12 – Estrutura neural unidimensional com neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos obedecendo uma função Gaussiana centrada no domínio.	153
Figura VI.13 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($rc = 30$ e $\sigma = 7$).....	154
Figura VI.14 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($rc = 3$ e $\sigma = 7$)	155

Figura VI.15 – Perfil das respostas para simulação com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($\sigma = 7$) em que não há conexão entre os neurônios, ou seja, $rc = 0$.	155
Figura VI.16 – Estrutura neural unidimensional com distribuição dos neurônios obedecendo uma função de probabilidade uniforme e pesos sinápticos distribuídos de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio.	157
Figura VI.17 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio e de mesmo σ ($\sigma=1$ e $rc = 10$).	159
Figura VI.18 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio e de mesmo σ ($\sigma=7$ e $rc = n$).	160
Figura VI.19 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$), porém com σ variando de acordo com a distância do neurônio ao centro do domínio (função usada para σ : $1/d$).	161
Figura VI.20 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$), porém com σ variando de acordo com a distância do neurônio ao centro do domínio (função usada para σ : $e^{\frac{1}{d}} - 1$).	162
Figura VI.21 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$), porém com σ variando de acordo com a distância do neurônio ao centro do domínio (função usada para σ : $1/d^2$).	163
Figura VI.22 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($\sigma = 7$ e $rc = 30$).	165
Figura VI.23 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($\sigma = 1$ e $rc = 30$).	165
Figura VI.24 – Ilustração do ângulo de erro.	169
Figura VI.25 – Simulações considerando a forma neural com pesos sinápticos iguais para todas as conexões.	170
Figura VI.26 – Simulações considerando a forma neural com pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas nos neurônios e σ constante.	171
Figura VI.27 – Simulações considerando a forma neural com pesos sinápticos obedecendo Gaussiana centrada nos neurônios e σ variável.	171
Figura VI.28 – Simulações considerando a forma neural com pesos sinápticos obedecendo Gaussiana centrada na reta de estímulo.	172

Figura VI.29 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância do centro do domínio e pesos sinápticos iguais para todas as conexões.....	173
Figura VI.30 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância do centro do domínio e pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas nos neurônios	174
Figura VI.31 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância do centro do domínio e pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centrada no neurônio e σ variando com distância do centro da reta de estímulo	174
Figura VI.32 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância do centro do domínio e pesos sinápticos obedecendo Gaussianas com média no centro da reta de estímulo	175
Figura C.1 – Células ganglionares do tipo alfa.....	215
Figura C.2 – Células ganglionares do tipo beta	215

LISTA DE TABELAS

Tabela II.1 – Principais diferenças entre as vias magno e parvocelulares. 49

Tabela II.2 – Composição citoarquitetural de cada camada do córtex visual
primário53

Tabela III.1 – Valores das constantes da equação de Hodgkin e Huxley 84

Tabela V.1 – Número de ocorrências de cada raio relativos a células
artificiais alfas e betas, respectivamente136

R E S U M O

Os aspectos morfológicos dos neurônios e estruturas neurais, embora potencialmente importantes, têm recebido relativamente pouca atenção na literatura em neurociência. Este trabalho consiste numa substancial parte de um projeto em desenvolvimento no Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética voltado para o estudo da relação forma/função neural. Mais especificamente, o presente trabalho dedica particular atenção para a síntese, modelagem e simulação de estruturas neurais morfolologicamente realísticas. A tese se inicia com revisões bibliográficas sobre visão biológica e neurociência, direcionadas aos assuntos a serem aqui abordados. Começamos a descrição dos desenvolvimentos com um levantamento, avaliação e proposta de medidas neuromorfométricas adequadas para exprimir as propriedades mais representativas para nosso trabalho, tais como cobertura espacial, complexidade e decaimento eletrotônico. Incluímos nessa parte a metodologia utilizada para a geração de neurônios artificiais bidimensionais estatisticamente semelhantes aos naturais. Apresenta-se também a extensão desta metodologia para o caso tridimensional, validada pela análise neuromorfométrica dos neurônios gerados. Na sequência, descrevemos o processo de geração de estruturas neurais compostas de neurônios. Considerando modelos com uma camada neural para a codificação de especificidade de orientação, mas sem levar em conta a forma neural, vários casos são simulados, utilizando gradientes na distribuição dos pesos sinápticos e distribuições regulares ou aleatórias (uniformes) dos neurônios na estrutura. A extensão dessas simulações utilizando estruturas que consideram mais detalhadamente a forma neural, usando agora neurônios artificiais gerados pelo método descrito nesta monografia, é apresentada na sequência. Entre outros efeitos, mostramos que a extensão da arborização dendrítica é um fator determinante da taxa de convergência e seletividade nos modelos, e que gradientes na extensão das arborizações sinápticas são essenciais para a adequada codificação de orientações em módulos cêntricos contendo somatas aleatoriamente distribuídos.

A B S T R A C T

The morphological aspects of neurons and neural structures, although potentially important, have received relatively little attention in the literature in neuroscience. This work consists in a substantial part of a project in development at the Cybernetic Vision Research Group, directed to the study of the form/function relationship. More specifically, the present work dedicates particular attention to the synthesis, modeling, and simulation of morphologically realistic neural structures. The thesis begins with a bibliographic review about biological vision and neuroscience, focusing on the subjects to be here considered. We start the description of the developments with the revision, evaluation and proposal of neuromorphometric measures adequate express the properties more representative to the work, such as spatial cover, complexity and electrotonic decay. We include in this part the methodology used for the generation of bidimensional artificial neurons statistically similar to natural ones. The extension of these developments to the tridimensional case, including their respective validation (performed in terms of neuromorphometric analysis of the generated neurons) is also presented. Next, we describe the generation process of neural structures composed of neurons. Using one-layer neural models for orientation specificity encoding, but without considering the neural shape, several cases are simulated, using gradients in the distribution of the synaptic weights and regular or random (uniform) distributions of the neurons in the structures. The extension of these simulations using structures that consider the neural form in more detail, composed of artificial neurons generated by the described method in this monograph is presented in the sequence. We show that the extension of the dendritic arborization is a determinant factor on the convergence rate and selectivity in the models, and that gradients in the extension of the synaptic arborizations are essentials for the adequate codification of orientations in centric models containing distributed random somata.

Capítulo I

INTRODUÇÃO

I.1 – Relação Entre Forma e Função Neural

Apesar do grande interesse de vários pesquisadores no estudo de sistemas neurais, poucos são os que têm considerado os aspectos morfológicos relacionados aos neurônios. Um dos problemas principais ligados a esse fato é a dificuldade em correlacionar a forma e a função neural, dificuldade esta que tem sido diminuída com os atuais avanços tecnológicos, como a combinação de técnicas eletrofisiológicas e anatômicas [BLASDEL (1992)b] e acesso a sistemas de computação mais poderosos e econômicos.

Existem, entretanto, várias evidências da importância da morfologia no comportamento das estruturas neurais, como será visto ao longo desta monografia. Muitos trabalhos modelam neurônios utilizando formas simples e consideram, quando muito, apenas os comprimentos e diâmetros dos segmentos dendríticos e axonais, sem levar em conta suas orientações ou posições relativas. Outro fator importante nas simulações neurais é a consideração das interações eletroquímicas. Existem simuladores do comportamento neural que o incluem (tal como o NEURON [HINES (1997)] e GENESIS [BOWER (1995)]), mas não consideram completamente a forma do neurônio (só levam em conta os comprimento e diâmetro dos processo neurais).

Talvez uma das maneiras mais adequadas de se abordar a interação entre a forma e a função neural seja aquela usando o paradigma multiescala: em pequenas escalas espaciais nos ocupamos com as propriedades eletrotônicas considerando diâmetro e tamanho do segmento dendrítico e as propriedades elétricas da membrana; em escalas intermediárias, as conexões entre as células neurais são definidas pelo

padrão de ramificação da arborização dendrítica e pelos axônios; em escalas maiores, podemos incluir as características dos campos receptivos das células, como seu tamanho e forma, e a cobertura espacial [COSTA (1998)b].

Considerando esses fatores, podemos modelar neurônios artificiais que apresentam progressivos graus de semelhança estatística aos naturais, em relação à sua morfologia. No presente trabalho, extraímos de uma base de células naturais várias medidas relacionadas à sua forma e geramos funções estatísticas que são utilizadas na geração de neurônios artificiais. Este procedimento nos permite gerar estruturas neurais artificiais baseadas na forma de células naturais, incluindo orientações e comprimentos dos segmentos dendríticos.

Há evidências de que, além da morfologia, o arranjo espacial dos neurônios e seus padrões de interconexões sejam muito importantes nas propriedades funcionais gerais do subsistema neural ao qual eles pertencem [STONE (1978); WÄSSLE (1983)a; WÄSSLE (1983)b; WATANABE (1993)]. Estes fatores são especialmente considerados nas várias simulações apresentadas nesta tese em relação à especificidade de orientação de estímulos visuais considerando estruturas com uma camada neural. Assim, nos preocuparemos em analisar a relação dos fatores como morfologia, interconexões e arranjo espacial dos neurônios, na função das estruturas neurais.

I.2 – Abordagens em Neuromorfometria

Um grande problema ao tentarmos investigar a morfologia é que atualmente não existe um conjunto ótimo de medidas para a caracterização de formas neurais. Há várias medidas que abordam algumas características importantes, como densidade de ramos, complexidade e cobertura espacial, porém existem poucos trabalhos sobre a sua validação e caracterização. Além disso, estas medidas falham em um ponto importante: são restritas aos processos das células¹ apenas, ou seja, não consideram os campos de influências existentes em torno destes processos, tais como a distribuição dos atratores químicos e do campo elétrico. Estes campos de influência são interessantes para entendermos melhor a importância da cobertura espacial exibida pelas células, ou seja, como a distribuição dos campos de influência das células

¹ Processos das células são todos os galhos que saem do corpo celular, ou seja, os dendritos e axônios.

influenciam os cones de crescimento e a densidade e posição das conexões sinápticas [BEDLACK (1992); BOWER (1995); GOODMAN (1996); LAVIGNE (1996)]. Uma quantificação adequada de cobertura espacial deve expressar tal campo de influência de maneira graduada.

Um outro problema está relacionado com a validação e precisão de algumas medidas existentes, como é o caso da dimensão fractal. Alguns métodos amplamente utilizados para seu cálculo, como por exemplo o da Contagem de Caixas, não são precisos e apresentam problemas, tais como: não consideram os efeitos de quantização (os resultados variam com a orientação e posição da grade superposta) e não levam em conta a limitação da fractalidade existente em objetos naturais.

Incluimos neste trabalho o levantamento e a avaliação de algumas medidas neuromorfológicas mais usuais, além de propostas de novas medidas relacionadas aos nossos interesses específicos. Para a avaliação, no caso da dimensão fractal, utilizamos curvas fractais de dimensão conhecida. Vários fatores foram analisados como: fractalidade limitada, efeitos de quantização, precisão, etc. Outra avaliação das medidas foi considerá-las na classificação de dois grupos de células ganglionares naturais usando dois métodos diferentes de agrupamento. Desta forma podemos analisar a eficiência de cada uma.

As medidas propostas neste trabalho exprimem características dos neurônios bastante relevantes, como complexidade, decaimento eletrotônico, cobertura espacial, área de influência, etc. Além disso, tomamos medidas que pudessem ser imediatamente incluídas na geração das estruturas neurais para embutir características dos neurônios naturais, como comprimento e ângulo de inclinação do segmento dendrítico, número de galhos que saem do soma, etc. Estas são descrições estatísticas que exprimem a forma dos neurônios naturais e nos permitem a geração de células artificiais morfologicamente realísticas.

I.3 – Abordagens Sobre Modelagem Neural

Como bem colocado por [LEVITAN (1991)], podemos dividir o sistema nervoso nos seguintes níveis de organização (do microscópico ao macroscópico):

- níveis moleculares, em que os bioquímicos e biólogos moleculares estudam as propriedades das moléculas no funcionamento do cérebro;

- níveis celulares, em que os fisiologistas estudam células individuais ou conjunto de células com funções relacionadas;
- níveis de redes neurais, em que podemos incluir os psicólogos que realizam estudos experimentais em animais, analisando seu comportamento e a aprendizagem;
- por último, encontramos os neurocientistas computacionais com a função de juntar todos os níveis anteriores para modelar algumas funções do cérebro levando em conta propriedades conhecidas das moléculas, células ou coleções de células.

Neste trabalho, concentramo-nos no segundo e terceiro nível (sem os estudos experimentais em animais propriamente dito), com o objetivo de sintetizar/modelar estruturas neurais morfologicamente mais realísticas. A motivação para tal é que a modelagem de neurônios e redes neurais é uma ferramenta poderosa para examinar as funções do sistema nervoso, tendo se tornado tão importante quanto a teoria e os experimentos. Desenvolvimentos nos outros níveis estão sendo realizados por outros membros do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética do IFSC-USP.

Há várias abordagens para modelagem neural [HAMILTON (1993); MCCORMICK (1994); THOMAS (1991)], mas todas apresentando relativamente pouco realismo em relação à morfologia e padrão de crescimento (com exceção do trabalho de McCormick, que apresenta uma morfologia mais realística). Se integrarmos algumas abordagens, como as de [HAMILTON (1993)] e [MCCORMICK (1994)], que usam respectivamente gramáticas gráficas e crescimento com comportamento estocástico, teremos uma abordagem com um grau de realismo muito maior. Indo além, se incorporarmos nessa nova abordagem o uso de álgebra vetorial para controlar parâmetros dos segmentos de reta, ela se tornará muito mais versátil e poderosa, além de permitir a incorporação de efeitos relacionados a influências externas ao neurônio, como campos elétricos e campos tróficos. Assim, como será apresentado nesta tese, podemos criar gramáticas de acordo com o tipo do neurônio que se deseja gerar, em que cada regra, em conjunto com suas operações vetoriais, controla os galhos com características diferentes entre si (células estelares, por exemplo, não apresentam distinção entre seus galhos, o que não acontece com as bipolares) e as funções estatísticas incorporam medidas extraídas de neurônios naturais.

Nas modelagens de redes neurais artificiais (RNAs) há uma tendência de não introduzir muitas características realísticas, considerando, quando muito, apenas as relações espaciais entre as células [COSTA (1998)b]. Nestes modelos, as interconexões não são determinadas pelo padrão de ramificação das arborizações dendríticas, mas são pré-estabelecidas e de forma regular. Além das interconexões, devemos também considerar a distribuição dos neurônios na estrutura, as funções de distribuição dos pesos sinápticos, etc. Estes fatores devem ser embutidos levando-se em conta o comportamento natural de uma rede biológica, ou seja, utilizando funções de distribuição dos neurônios e pesos sinápticos que expressem algum grau de realismo, assim como considerando um padrão de conexão bem menos regular que aqueles existentes nas RNAs mais conhecidas. Neste trabalho, nas simulações que levam em conta a forma neural, são consideradas distribuições aleatórias (estatísticas uniformes) dos neurônios na estrutura e análise de um conjunto de funções de distribuição de pesos sinápticos, entre outros fatores. As conexões, em alguns exemplos, ocorrem de acordo com o padrão de crescimento das árvores dendríticas e axonais. Além disso, axônios apresentam direcionamentos controlados por campos de forças expressos pelas árvores dendríticas dos neurônios vizinhos, simulando, desta forma, o papel dos cones de crescimento existentes nas extremidades dos axônios.

Redes neurais mais complexas podem ser geradas se incorporarmos parâmetros como densidade neural dependente da posição, mais de um tipo de neurônio, influência de campos externos, incorporação de processos de neurogênese e apoptose, etc.

Um outro aspecto importante sobre RNAs é a análise do seu comportamento. Para isso, incluímos várias simulações analítico-experimentais com o intuito de verificarmos o comportamento das estruturas com a presença de um estímulo. Como nossa intenção, neste caso, é analisar a especificidade de orientação existentes nos modelos cêntricos do córtex visual, os estímulos apresentados são retas em diversas orientações. Uma grande variedade de configurações diferentes para uma rede neural pode ser investigada, uma vez que possuímos vários parâmetros que podem ser alterados isoladamente ou em combinação com outros. Por este motivo, nos concentramos em estudar apenas alguns casos específicos de nosso interesse, incluindo um modelo de codificação de orientações [COSTA (1994)a] que representa

uma situação relativamente simples e interessante para o estudo do efeito de formas e relações espaciais sobre o comportamento da estrutura neural.

ou seja, aqueles que tenham uma relação direta entre a forma e a função neural, uma vez que tal relação é de grande interesse para o Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética. Portanto, as análises da evolução dinâmica das estruturas foram feitas através da alteração de parâmetros como: extensão da arborização dendrítica, função de distribuição dos pesos sinápticos e distribuições dos neurônios na estrutura. Estas simulações, que são inovadoras, servem para nos indicar alguns fatores que influenciam na resposta à orientação. Devemos observar que tais simulações apresentam um realismo significativo no que se refere à forma das estruturas, uma vez que, em especial para as simulações experimentais, consideramos, entre outros fatores realísticos, distribuições aleatórias dos somas e neurônios morfologicamente (estatisticamente) realísticos.

Um dos nossos objetivos com essas simulações é tentar entender quais os possíveis mecanismos utilizados na natureza para a implementação de uma especificidade à orientação de estímulos retos tão bem definida.

I.4 - Objetivos e Apresentação do Trabalho

Com o objetivo de familiarizar os leitores que não possuam formação específica nos assuntos envolvidos neste trabalho, incluímos uma revisão bibliográfica dirigida de forma a permitir o leitor a compreender termos técnicos e métodos utilizados no decorrer desta tese. Esta revisão inclui tanto aspectos relacionados a visão natural (Capítulo II), incluindo neurociência, quanto aqueles relacionados a visão artificial (Capítulo III), como neuromorfometria, caracterização de células neurais e modelagens neurais. A importância desta revisão está no fato deste trabalho possuir caráter multidisciplinar, desobrigando, desta forma, que o leitor tenha conhecimento prévio em todas as áreas relacionadas aqui.

Em relação aos desenvolvimentos deste trabalho, um dos objetivos é a geração de neurônios artificiais que apresentem, de forma estatística, semelhanças morfológicas aos neurônios naturais. Com este intuito, apresentamos no Capítulo IV, métodos e medidas que nos permitem embutir algum realismo na geração dos neurônios. Para garantirmos a existência de realismo das células artificiais, incluímos

um estudo de medidas neuromorfométricas utilizadas para a validação destas células. Além disso, tais medidas poderão contribuir para a caracterização de vários tipos de células naturais que, por ventura, desejamos incluir futuramente. Tomamos o cuidado de validarmos todas as medidas antes de utilizarmos, uma vez que se tal teste não fosse incluído não poderíamos saber a eficiência destas medidas. Uma das formas de validação é através da classificação automática de células naturais utilizando as medidas propostas. Esta classificação é interessante também por poder ser utilizada posteriormente para a classificação de outros grupos de células.

Utilizando os neurônios artificiais, incluímos no Capítulo V, a geração de estruturas neurais artificiais levando em conta vários fatores que colaboram para aumentar o grau de realismo destas estruturas, como por exemplo, padrões de interconexões, distribuições aleatórias dos neurônios na estrutura e pesos sinápticos obedecendo funções que tornam o comportamento da estrutura mais realístico. Uma forma de controlarmos o crescimento dos neurônios e, conseqüentemente das estruturas neurais, é através do uso de gramáticas estocásticas vetoriais apresentadas neste Capítulo. Estas gramáticas são muito interessantes quando estamos utilizando neurônios que apresentam distinções em seus ramos principais e nos permite embutir medidas realísticas no crescimento dos neurônios artificiais. Desta forma, uma das contribuições deste trabalho é a modelagem de estruturas neurais apresentando um bom grau de realismo biológico. Assim, podemos pesquisar comportamentos existentes na natureza utilizando apenas tais estruturas artificiais, sem a necessidade de possuímos o tecido biológico, permitindo repetibilidade e total controle na simulação.

Por último, outro objetivo da tese é o estudo do comportamento das estruturas geradas através de diversas simulações apresentadas no Capítulo VI. Começamos discutindo o comportamento de estruturas com uma camada neural (sem considerar a forma dos neurônios) e depois estendemos as simulações para o caso bidimensional, considerando a forma neural. Incluímos a análise de alguns fatores que influenciam na evolução dinâmica das estruturas e na taxa e velocidade de convergência das respostas. Tais estudos nos permite examinar, entre outros fatores, a influência da forma neural no comportamento da estrutura, uma vez que analisamos especialmente fatores que estejam relacionados com a forma neural e esta tese inclui o estudo da relação forma e função neural. Estas simulações são de grande relevância porque,

entre outros fatores, nos permite analisar quais os tipos de funções de distribuição dos pesos sinápticos que podem ser utilizados para que os neurônios desempenhem o papel a eles destinado. Neste trabalho nos restringimos a analisar a especificidade de orientação a estímulos de segmentos de linha apresentados no córtex visual dos primatas.

No capítulo de conclusões, além das conclusões do trabalho, descrevemos mais detalhadamente as principais contribuições deste trabalho e algumas sugestões para desenvolvimentos futuros.

Capítulo II

VISÃO NATURAL

Visão, segundo David Marr [MARR (1982)], é o processo de descobrirmos os objetos que estão presentes no mundo e onde eles estão. Quando olhamos para alguma coisa, nossos olhos transmitem para o cérebro um conjunto de informações, e o cérebro, por sua vez, executa a árdua tarefa de processar todos os dados recebidos e desencadear uma ação. A ação resultante normalmente corresponde ao reconhecimento de formas ou objetos, sendo que esta última não é tarefa tão simples quanto parece. Vários níveis e módulos de processamento podem estar relacionados ao reconhecimento de uma cena visual. Por exemplo, para percebermos uma bolinha vermelha pulando, atributos como forma, cor e movimento são codificados por estruturas separadas no cérebro [ZEKI (1988)].

Neste capítulo faremos uma revisão sobre os principais tópicos relacionados à visão natural. Começaremos com alguns conceitos em neurociência, incluindo aspectos básicos de caracterização de células neurais, e continuaremos discutindo a organização geral do sistema visual de vertebrados e invertebrados, sendo que maior ênfase será dada ao primeiro destes sistemas. A seguir, faremos uma revisão sobre a retina, com destaque para a dos primatas. Por último, falaremos um pouco sobre o córtex visual, incluindo sua organização em regiões e módulos funcionais.

II.1 - Princípios da Neurociência

II.1.1 - Histologia dos Tecidos Neurais

A histologia estuda as células e a matéria extracelular que constituem o tecido do corpo. Inicialmente, a histologia era restrita pela limitada capacidade do

microscópio ótico em revelar minúcias dos tecidos. O microscópio eletrônico ampliou consideravelmente o campo de estudo da histologia, pois é aproximadamente 1000 vezes mais poderoso que o microscópio ótico, no entanto não pode ser utilizado para estudo de “matéria viva”.

Células nervosas simples foram visualizadas pela primeira vez no século XIX, quando os tecidos neurais eram endurecidos com fixativo para que células individuais pudessem ser dissecadas. Apesar das dificuldades do método e de nem sempre se obter sucesso na tentativa de isolar um neurônio, os experimentos mostraram a existência de extensos e abundantes processos nos neurônios. Hoje as técnicas histológicas raramente incluem dissecações em células simples [DOWLING (1992)].

De um modo geral, as técnicas fisiológicas são divididas em anatômicas (empregam corantes, dissecações e são feitas *in vitro*) e fisiológicas (envolvem aspectos funcionais da parte estudada e são executadas *in vivo*).

As técnicas anatômicas envolvem três procedimentos distintos: fixação, corte e coloração e montagem sobre lâminas de vidro. A seqüência de execução destes procedimentos pode mudar dependendo do método utilizado. A fixação é realizada, em geral, com a utilização de líquidos e muitas vezes as amostras são endurecidas para que fiquem com a consistência ideal para a obtenção de seções finas. Como seu objetivo é imobilizar o material, preservando sua morfologia e composição, ela deve ser feita logo que o material tenha sido exposto ao ar. A fixação evita a autólise² e impede a atividade e proliferação de bactérias [JUNQUEIRA (1991)].

O corte, por ser bastante fino (de 10 a 225 microns de espessura), é realizado com o micrótomo. O motivo dos cortes serem tão finos é permitir o estudo de detalhes estruturais.

A coloração e montagem sobre lâminas de vidro também ajudam na preservação dos tecidos. Elas são feitas com o intuito de marcar detalhes estruturais e facilitar a visualização [POLYAK (1941); MELLO (1980); JUNQUEIRA (1991); JUNQUEIRA (1995)].

Alguns exemplos em que a seqüência dos procedimentos muda são:

² Autólise é a destruição da célula por suas próprias enzimas [JUNQUEIRA (1991)].

- azul de metileno, sendo que primeiro o tecido é corado o tecido ainda vivo e depois fixado e cortado;
- de Golgi e de Cajal, sendo que a coloração é o primeiro passo, seguida de fixação e corte;
- de peroxidases, sendo primeiro cortada as amostras e depois fixadas e coradas [POLYAK (1941); MELLO (1980); JUNQUEIRA (1995)].

O Apêndice A descreve alguns dos métodos histológicos mais utilizados para análise do tecido neural.

II.1.2 - Neurônio

O sistema nervoso é composto basicamente de dois tipos de células: os neurônios e as células gliais ou neuróglias. Os neurônios possuem a função de receber, processar e enviar informação, enquanto que as células gliais ocupam os espaços entre os neurônios e possuem funções de revestimento ou isolamento, modulação da atividade neural e defesa, entre outras [MACHADO (1993)].

Como mostrado na **Figura II.1**, o neurônio é composto de um corpo (corpo celular, também conhecido como soma, somata ou pericário), um filamento alongado conhecido como axônio, várias arborizações conhecidas como dendritos e os terminais pré-sinápticos dos axônios.

Figura II.1 – Estrutura de um neurônio [KANDEL (1991)].

II.1.2.1 - Corpo Celular

O corpo celular é composto de uma massa de citoplasma envolvendo um núcleo, em geral, esférico e com tamanho proporcional ao tamanho do neurônio. O tamanho do corpo celular geralmente reflete a quantidade de citoplasma que é sustentada pelos processos celulares. Assim, alguns dos maiores corpos celulares neuronais são os que possuem axônios mais longos e mais espessos. O núcleo, em geral, situa-se próximo ao centro do corpo celular de neurônios grandes [BAILEY (1971); JUNQUEIRA (1995)]. O corpo celular é, como os dendritos, local de recepção de estímulos, através de contatos sinépticos.

II.1.2.2 - Axônio

Em geral, cada neurônio possui um único axônio que é mais fino que os dendritos primários, porém podemos encontrar neurônios com mais de um axônio, como é o caso daqueles encontrados em invertebrados. O axônio pode ter ramificações laterais ou colaterais (mais freqüentes no sistema nervoso central) em todo o seu comprimento, mas em geral sua ramificação ocorre pouco antes de sua terminação e em pouca quantidade (ao contrário dos dendritos). Normalmente os axônios são mais longos que os dendritos, mas em alguns casos podem ser curtos. Muitas vezes o segmento inicial de um axônio nasce de uma estrutura piramidal do corpo celular denominada cone de implantação (**Figura II.2**), porém há casos em que ele se origina de um dendrito, como nos neurônios de invertebrados [BAILEY (1971); JUNQUEIRA (1995); MACHADO (1993)]. Ao longo do axônio é transmitido o sinal resultante do processamento de informação recebida pelos dendritos [[LEVINE (1991)].

II.1.2.3 - Terminais Pré-sinápticos

Os terminais pré-sinápticos são feixes divergentes de filamentos situados na extremidade do axônio. Eles são elementos especializados na transmissão de informações de um neurônio para outro. Estas ligações que ocorrem entre um neurônio e outro são conhecidas como sinapses [BAILEY (1971); JUNQUEIRA (1995); KANDEL (1991)].

Figura II.2 – Cone de implantação de um axônio [JUNQUEIRA (1995)].

II.1.2.4 - Cones de Crescimento

Estruturas altamente móveis, denominadas cones de crescimento, têm a função de orientar os axônios em seu crescimento. Esta estrutura navega geralmente por longas distâncias para encontrar e fazer sinapse com as células alvo [STIRLING (1995); CHALLACOMBE (1996); KOLODKIN (1996); LAVIGNE (1996); SHEPHERD (1994)]. Estudos confirmam que os cones de crescimento respondem a uma grande variedade de influências externas durante sua jornada. Os invertebrados e vertebrados parecem usar muitos mecanismos e moléculas comuns para orientação dos cones de crescimento. Uma das influências externas que produz mudanças no comportamento dos cones de crescimento e pode influenciar na sobrevivência dos neurônios é a alteração dos níveis intracelulares de cálcio. Kater e Mills [KATER (1991)] concluíram em suas pesquisas que existe um intervalo de concentração de cálcio que ativa o crescimento dos cones. Fora deste intervalo o crescimento é inibido e concentrações muito altas ou muito baixas podem causar a morte dos neurônios. Dentro deste intervalo existe um subintervalo ótimo em que ocorre o crescimento máximo, e fora dele o crescimento é moderado. Um aspecto importante dos cones de crescimento é a sua extraordinária variabilidade de comportamento. As mudanças de comportamento são muitas vezes acompanhadas por profundas alterações na morfologia [STIRLING (1995); REHDER (1992)]. Nas regiões

periféricas dos cones de crescimento podem ser observados dois tipos de protrusões diferentes: filopódios e lamellipodia. *Lamellipodia* são protrusões em formas largas e achatadas e os filopódios apresentam-se em forma de “dedos” (**Figura II.3**). Enquanto os filopódios possuem filamentos organizados em feixes, os *lamellipodia* são orientados randomicamente [OKABE (1991)]. A posição do filopódio permite que ele aja como uma antena fornecendo informações sobre o ambiente, permitindo que o cone de crescimento altere seu curso com base em campos de influências.

Figura II.3 – Desenho esquemático das protrusões encontradas nos cones de crescimento. (a) filopódios (os filamentos) e *lamellipodia* (mostrado com a seta) [EDDS (1997)]; (b) cone de crescimento possuindo predominantemente *lamellipodia* [BRAY (1987)]; (c) diagrama esquemático de filopódios [WEEKS (1991)].

II.1.2.5 - Bainha de Mielina

Alguns axônios possuem um revestimento gorduroso, que funciona como isolante, conhecido como bainha de mielina. Ela começa a ser formada por uma célula (conhecida como célula de Schwann, no sistema nervoso periférico, ou

oligodendróцитos, no sistema nervoso central [JUNQUEIRA (1995)]) que envolve, mas não embainha completamente o axônio. Com o tempo, as células gliais envolvem suas membranas ao redor do axônio formando finalmente a bainha de mielina. A quantidade de células gliais envolvidas no embainhamento depende do diâmetro e do comprimento do axônio.

II.1.3 - Tipos de Neurônios

Os neurônios podem ser classificados considerando-se vários fatores, incluindo: número de processos que saem do corpo celular, forma do corpo celular, número de espículas, quanto à sua função. A seguir veremos algumas destas classificações.

II.1.3.1 - Quanto ao número de processos

Em relação ao número de processos que se originam do corpo celular, os neurônios são classificados como monopolares (ou unipolares), bipolares e multipolares. Os monopolares possuem um único processo que pode dar origem a muitas ramificações, sendo predominantes no sistema nervoso de invertebrados, (**Figura II.4 (a)**). Neles, o processo que sai do corpo celular é um axônio e os dendritos se formam através de ramificações deste axônio. Uma variante de célula monopolar pode ocorrer em vertebrados em conjuntos de células localizadas próxima à medula espinhal no gânglio sensorial da raiz dorsal (**Figura II.4 (b)**). O prolongamento que sai do soma é relativamente curto e logo se bifurca em dois ramos, formando uma espécie de T: um que prossegue até alguma estrutura periférica e outro que penetra no sistema nervoso central, onde estabelece contatos com neurônios. Ambos os ramos possuem características estruturais e funcionais de um axônio, contudo o ramo periférico conduz o impulso nervoso em direção ao pericário, como um dendrito. Como um axônio, esse ramo é capaz de gerar potencial de ação [BAILEY (1971); JUNQUEIRA (1995); ALBERTS (1989); MACHADO (1993)].

As células bipolares possuem um dendrito, que carrega informação para a célula, e um axônio, que transmite informação da célula, saindo do corpo celular (**Figura II.4 (c)**). São exemplos os neurônios bipolares da retina e do gânglio espiral do ouvido interno [MACHADO (1993)].

Figura II.4 – Tipos de neurônios em relação ao número de processos [ALBERTS (1989)].

Finalmente, neurônios multipolares (**Figura II.4 (d), (e) e (f)**) possuem uma série de dendritos que se originam geralmente de toda parte do corpo celular (com exceção das células piramidais e de Purkinje) e um axônio que pode surgir também a partir do corpo celular ou de um dos dendritos. Os dendritos às vezes se ramificam logo após sua formação para fornecer ramos recorrentes colaterais que retornam à região do corpo celular [BAILEY (1971); JUNQUEIRA (1995); ALBERTS (1989)].

II.1.3.2 - Quanto à forma e tamanho do soma

As formas do corpo celular são extremamente variáveis. As células de Purkinje do córtex cerebelar (**Figura II.4 (f)**) possuem soma piriformes³ e grandes, com diâmetro médio de 50-80µm. Neste mesmo córtex, as células granulares do cerebelo são esferoidais, com diâmetro de 4-5µm. Também nos neurônios sensitivos dos gânglios espinhais, os somas são esferoidais, porém com diâmetros bem maiores: 60-120µm. Há também neurônios estelares, com corpos celulares estrelados (**Figura II.1**), e piramidais (**Figura II.4 (e)**), com corpos celulares na forma de pirâmide [GILBERT (1993); MACHADO (1993)].

II.1.3.3 - Quanto à espículas

Podemos classificar os neurônios em duas classes diferentes em relação as suas espículas: estelares espiculadas e lisas. O primeiro tipo são células cujo corpo apresenta forma de estrela, com dendritos radiais ramificados e cobertos de

³ Piriforme: em forma de pêra

espículas. Estes tipos de células são excitatórias. Já as estelares lisas não possuem espículas dendríticas. Elas compreendem cerca de 20% dos neurônios corticais, sendo responsáveis pelas funções de inibição no córtex [GILBERT (1993)].

II.1.3.4 – Quanto à sua função

Os neurônios podem ainda ser classificados segundo sua função: motores, sensitivos e interneurônios [JUNQUEIRA (1995)]. Os neurônios motores (ou eferentes⁴) são responsáveis pela transmissão de sinais sinápticos, enquanto que os sensitivos (ou aferentes⁵) são especializados em receber impulsos e transmiti-lo do axônio às ramificações. Os interneurônios estabelecem conexões entre outros neurônios, formando circuitos complexos. Os neurônios motores são o caminho final comum para as ações motoras, porém muitas destas ações são controladas por interneurônios [KANDEL (1991)].

II.1.3.5 - Golgi I e II

Os neurônios podem também ser classificados como sendo do tipo Golgi I (células com axônios longos) ou Golgi II (células com axônio curto ou sem axônio). Neurônios do tipo Golgi I são responsáveis por carregar informações de uma região a outra do cérebro ou do cérebro ou medula espinhal para órgãos efetores tais como os músculos. Eles são maiores e mais conhecidos que as células de Golgi tipo II. Seus dendritos são pré-sinápticos (sempre recebem entradas), enquanto que os axônios são pós-sinápticos (são exclusivamente saída) [DOWLING (1992)]. Como exemplos de neurônios do tipo Golgi I temos as células piramidais.

Contrário aos de Golgi I, os neurônios de Golgi II não se conectam de uma parte do sistema nervoso a outra. Eles processam informações dentro de uma região pequena, limitada do cérebro e possuem corpos celulares menores que os de Golgi I. Estes neurônios estão envolvidos em interações locais entre células nervosas e são muitas vezes chamados de neurônios de associação [DOWLING (1992); KANDEL (1991)]. Diferente dos neurônios Golgi I, tanto os dendritos quanto os axônios

⁴ Neurônios eferentes são aqueles que levam impulsos a uma determinada área do sistema nervoso. Eferente refere-se ao que sai de uma determinada área do sistema nervoso.

⁵ Neurônios aferentes são aqueles que trazem impulsos a uma determinada área do sistema nervoso. Aferente refere-se ao que entra em uma área do sistema nervoso.

podem receber e transmitir informações. O cérebro de animais altamente desenvolvidos contém mais células Golgi II que Golgi I [DOWLING (1992)].

II.1.4 - Relação Entre a Forma e a Função dos Neurônios

Alguns neurônios possuem processos extensos e complexos, enquanto outros são relativamente simples, mesmo quando comparados na mesma região do sistema nervoso. Há mais de um século, neurocientistas têm utilizado a diversidade morfológica para a caracterização de neurônios. Sendo que medidas eletrofisiológicas permitirem o uso do mesmo eletrodo utilizado para injeção de marcador em um neurônio, esta metodologia permite que os neurobiologistas correlacionem a forma do neurônio com sua função [PURVES (1988)].

Segundo [PURVES (1988)], há uma relação entre a forma das estruturas neurais e o tamanho do animal tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, ou seja, anatomias do sistema nervoso dos invertebrados sugerem que as arborizações dendríticas e axonais variem sistematicamente entre espécies de tamanhos diferentes. Este fenômeno é interessante por ser muito semelhante às mudanças na forma neural evidente durante a maturação. Estas diferenças morfológicas apresentam várias implicações funcionais. Um exemplo deste fato é a alteração da geometria axonal, que afeta o número de células alvos conectadas por cada neurônio. A geometria da forma dendrítica também pode causar alguns efeitos. Enquanto a atividade de uma célula alvo com uma única conexão pode refletir somente a atividade elétrica de um axônio pré-sináptico, a atividade de uma célula conectada por vários axônios será determinada pela população de entrada de neurônios que a afetam. A localização das entradas em árvores dendríticas influencia as propriedades de integração da célula pós-sináptica, uma vez que, devido às propriedades de células excitáveis, entradas localizadas longe da zona onde um potencial de ação pós-sináptico é iniciado, em geral, são menos efetivas que entradas localizadas mais próximas desta zona [PURVES (1988)].

Uma outra relação existente entre a forma e a função dos neurônios foi descrita no trabalho de [WÄSSLE (1986)] com células ganglionares da retina, em que se verificou experimentalmente que o campo receptivo destas células pode ser previsto

com precisão razoável como sendo aproximadamente 25% maior em área que o *convex hull* (casco convexo)⁶ da arborização dendrítica.

Em resumo, a modulação da forma dendrítica pode mudar o número de entradas que o neurônio recebe, a característica de suas atividades, a maneira na qual eles integram a informação sináptica que os afetam, e o tamanho das unidades neurais na qual eles participam.

II.1.5 - Eletroquímica

Os neurônios são responsáveis pela condução e processamento de sinais eletroquímicos. Acredita-se que grande parte dos sinais são transportados de uma célula nervosa para outra através de impulsos. Se uma célula não emite impulsos ela está inativa, ou seja, não está se comunicando. Por todo o sistema nervoso central a sinalização se dá por informação codificada de impulsos de amplitude uniforme, independente da frequência média de emissão destes impulsos. De acordo com a teoria da codificação por frequência, a frequência da sequência de impulsos de amplitude semelhante sinaliza a intensidade de excitação. Os impulsos nervosos são a principal linguagem usada no cérebro para comunicação à distância [ECCLES (1979)].

Cada neurônio é delimitado por uma membrana que o separa de seu ambiente extracelular. Tal membrana é composta por uma camada dupla de lipídio na qual flutuam moléculas de proteínas. Pelo fato desta membrana ser altamente impermeável a íons e outras substâncias solúveis em água, o movimento de íons e pequenas moléculas polares através da membrana deve necessariamente ocorrer através das proteínas que fluem livremente pela membrana, formando poros aquosos ou canais através dos quais certos íons cruzam a membrana (por exemplo, canais sensíveis à voltagem⁷) [COSTA (1996); DOWLING (1992); ECCLES (1979)]. Os neurônios carregam e codificam informações por meio de sinais elétricos gerados através desta membrana. Mudanças de potencial ocorrem através da membrana da célula (dendritos) quando um neurônio está excitado ou inibido (quando ele recebe

⁶ *Convex hull* refere-se ao menor polígono convexo que contém totalmente um objeto específico.

⁷ Os canais sensíveis à voltagem comportam-se como se eles possuíssem um filtro permitindo que somente algumas espécies de íons, usualmente Na^+ , K^+ , Cl^- ou Ca^{++} , passem através deles. Um canal pode permitir que uma certa combinação de íons atravesse-o, assim como pode haver mais de um canal sensível a um mesmo tipo de íon [KANDEL (1991)].

um sinal de outro neurônio) e quando a informação é transmitida ao longo do axônio da célula (quando ele envia uma mensagem para seus terminais). Basicamente estes sinais elétricos são uma variação do potencial de repouso (equilíbrio) que existe através do exterior da membrana de todas as células. Este potencial de equilíbrio (normalmente cerca de -70mv) é causado pela diferente concentração de íons dentro e fora da célula [DOWLING (1992)]. A diferença de potencial entre o interior e o exterior da membrana é gerada pelos canais abertos de íons da membrana e é conhecida como potencial da membrana.

As alterações do potencial de repouso se iniciam nos dendritos. Tais alterações envolvem entrada ou saída de determinados íons e podem expressar-se por despolarização ou hiperpolarização. A despolarização é geralmente excitatória e significa redução da carga negativa do lado citoplasmático (interno) da membrana. A hiperpolarização é inibitória e significa aumento da carga negativa do lado de dentro da célula ou, então, aumento da carga positiva do lado de fora. Os desníveis elétricos que ocorrem nos dendritos e corpo celular constituem potenciais graduados, também conhecidos como potenciais eletrotônicos, de pequena amplitude (100µV-10µV), e que percorrem, por difusão, pequenas distâncias até extinguirem-se. Esses potenciais propagam-se em direção ao corpo e, nele, em direção ao cone de implantação do axônio [MACHADO (1993)].

Membranas biológicas comportam-se eletricamente como circuitos consistindo de resistores e capacitores em paralelo. A camada dupla de fosfolipídio é responsável principalmente pelas capacitâncias da membrana, ao passo que as proteínas das membranas regulam a sua resistência (relativamente ao interior e exterior da célula).

Como mostrado na **Figura II.5**, a membrana da superfície da célula nervosa separa duas soluções aquosas que possuem composições iônicas muito diferentes. No caso de neurônios de gatos, dentro da célula, íons de sódio e cloro estão em concentração mais baixa que fora, na proporção de 10:1 e 12.5:1 respectivamente. Com o potássio há uma desigualdade ainda maior - quase 30 vezes mais - porém na direção oposta. Sob condições de repouso, os íons de potássio e cloro se movem através da membrana muito mais rapidamente que o sódio. O potencial elétrico influi necessariamente nas taxas de difusão das partículas carregadas, entre o interior e exterior da célula.

Motoneurônio de gato		
Exterior Aquoso	Membrana de Superfície Lipíde-proteína	Interior Aquoso
Composição iônica mM	Potenciais de equilíbrio mV	Composição iônica mM
K ⁺ 5	90	150
Na ⁺ 150	~ 60	~ 15
Cl ⁻ 125	70	10

Figura II.5 - Condições diversas através da membrana superficial dos neurônios [ECCLES (1979)].

No **Apêndice B** são apresentadas algumas técnicas tradicionais para o registro das atividades elétricas dos neurônios.

II.1.5.1 - O mecanismo iônico do impulso nervoso

Quando o neurônio está em repouso, muitos canais de potássio estão abertos e muitos de sódio estão fechados; a carga é consequentemente positiva fora e negativa dentro da membrana. O desequilíbrio causado pelo excesso de carga positiva fora e negativa dentro da membrana resulta no potencial de repouso da membrana [CHURCHLAND (1992)]; DOWLING (1992)], que deve ser mantido pelas bombas de Na⁺ e K⁺. Quando ocorre uma despolarização maior que 15mV no cone de implantação, ou seja, quando o potencial de repouso da membrana é alterado de -70mV para acima de -55mV, o potencial da membrana sofre uma mudança explosiva, provocando o início de um impulso. Durante este disparo, um grande número de pequenos poros de sódio de repente se abrem, tal que em pouco tempo os íons de sódio predominem e aquela parte do neurônio instantaneamente torna-se negativa do lado de fora em relação ao lado de dentro. Neste momento, o potencial dentro da membrana sobe para cerca de +50mV e então rapidamente desce. Os poros de sódio então se fecham novamente e, neste momento, mais poros de potássio são abertos. Aqui, o potencial dentro da membrana chega ao nível de -90 mV. Ambos os eventos - o novo fechamento dos poros de sódio e a abertura adicional dos poros de potássio - levam a uma rápida restauração da taxa de repouso, fazendo com que o potencial alcance o nível de -70mv internamente à membrana. Toda esta seqüência

dura cerca de um milionésimo de segundo. A esta mudança rápida e explosiva do potencial dá-se o nome de potencial de ação [DOWLING (1992); HUBEL (1995)]. Todo este procedimento pode ser observado na **Figura II.6**. Na **Figura II.6 (a)** temos um segmento de um axônio em repouso. Na **Figura II.6 (b)** é aplicado um impulso da direita para a esquerda no segmento do axônio. Uma parte à direita do axônio ainda está em repouso. No meio, o impulso dá início ao potencial de ação, fazendo com que a membrana esteja menos positiva do lado de fora (despolarizando-a de seu estado de repouso). Isto resulta na abertura dos canais de sódio, permitindo a entrada dos íons de sódio. No extremo esquerdo a membrana está recuperada. O potencial de repouso é restaurado (processo conhecido como repolarização). Como os canais de sódio não podem imediatamente ser reabertos, não pode ocorrer um segundo impulso por cerca de um milissegundo depois [HUBEL (1995)], dando origem ao período refratário. Na **Figura II.6 (c)** podemos verificar a mudança do potencial total interna à membrana e das condutividades do sódio e potássio do axônio gigante de lula.

Como visto anteriormente, no início da despolarização a entrada de íons de sódio é maior que a quantidade de saída de íons de potássio. Depois, o potássio domina, restaurando, assim, o potencial de repouso. Além disso, as entradas de sódio e potássio não são sincronizadas, ou seja, o sódio penetra rapidamente na membrana enquanto que a entrada do potássio é lenta. Depois, o sódio volta para os níveis de repouso rapidamente, enquanto que o potássio só decresce quando a voltagem da membrana decresce.

Somente quando a despolarização chega no cone de implantação atingindo uma voltagem no limiar de excitabilidade do neurônio (por exemplo, despolarização de 15 mV), o potencial de ação é disparado. Podemos verificar o impulso inserindo quantidade suficiente de íons de sódio na membrana para causar uma grande despolarização no neurônio. Uma despolarização inicial produz um aumento da condutividade do sódio que permite a entrada de sódio, que por sua vez gera uma despolarização ainda maior, e assim por diante, até ao máximo de impulso. Portanto, o impulso é um produto de uma reação auto-regenerativa explosiva. Uma vez iniciado, ele cresce até seu efeito completo, sendo que a energia é fornecida pelos íons que fluem no mesmo sentido de seus gradientes eletroquímicos.

Figura 11.6 - Impulso no axônio. (a) axônio em repouso; (b) axônio recebendo um impulso [HUBEL (1995)]; (c) potencial de ação (V) e mudanças da condutividade da membrana (G_{Na} e G_K) obtidos para o axônio gigante de lula. V_{Na} e V_K são os potenciais de equilíbrio do sódio e potássio na membrana [ECCLES (1979)].

Algumas membranas dendríticas (dendritos ativos) também podem gerar potenciais de ação. Esses dendritos possuem partes da membrana contendo canais sensíveis ao potencial (**Figura 11.7**). Quando estas partes são suficientemente despolarizadas, a membrana gera um pico que aumenta a despolarização total do dendrito. Estas respostas ativas podem ser potenciais de ação de sódio ou potássio e provavelmente não se propagam, apenas reforçando a distribuição eletrotônica. Eles são gerados em posições estratégicas em grandes árvores dendríticas para garantir que uma entrada sináptica tenha um efeito significativo na saída da célula [DOWLING (1992)].

No **Capítulo III** será apresentado o modelo de cabo de transmissão tipicamente utilizado para estudar o mecanismo de ativação dos canais que produzem o disparo de um neurônio.

Figura II.7 – Neurônio com partes excitáveis eletricamente (partes sombreadas) na árvore dendrítica, ou seja, partes que geram potencial de ação quando suficientemente despolarizadas [DOWLING (1992)].

II.1.5.2 - Velocidade de condução

Para muitas funções do cérebro a velocidade do impulso parece ser muito importante, sendo que o sistema nervoso possui um mecanismo especial para aumentá-la: um revestimento dos axônios por uma capa espessa isolante, dividida em intervalos (nódulos de Ranvier). Esta capa (bainha) equivale funcionalmente a aumentar a espessura do axônio cerca de 100 vezes. Como a capacitância de um capacitor de placas paralelas (no caso, a membrana axonal) é inversamente proporcional à espessura do material isolante, a mielinização irá diminuir a capacitância, aumentando a velocidade de condução [KANDEL (1991)]. Esta espessura adicional reduz a capacitância da membrana e, deste modo, a quantidade de desnível necessária para despolarizar o nervo. Esta substância, conhecida como mielina, embainha o axônio (vide **Figura II.1**) e é rica em material gorduroso (que é bom isolante elétrico). Os nódulos de Ranvier da bainha permitem que as correntes associadas com o impulso entrem ou saiam do axônio. O resultado é que o impulso de fato pula de um nó para o próximo ao invés de viajar continuamente ao longo da membrana, que produz um grande aumento na velocidade de condução e diminuição do metabolismo [ECCLES (1979); HUBEL (1995)]. Essa transmissão do impulso em forma de salto de nó para nó é conhecida como transmissão (ou condução) saltatória [ECCLES (1979)]. Na **Figura II.8** podemos observar este fenômeno. A **Figura II.8 (a)** apresenta um axônio amielínico. Aqui, o impulso corre ao longo do segmento por condução - por difusão progressiva e suave. Na **Figura II.8 (b)**,

apenas as interrupções nodais espaçadas da bainha são ativadas na propagação e a difusão condutora é efetuada por correntes fluindo do nó inativo, à esquerda, para o nó ativo com seu potencial de membrana invertido. Há, deste modo, ativação na sucessão de nó para nó sem nenhuma contribuição ativa das grandes zonas internodais. O axônio da **Figura II.8 (b)** está deformado pela ampliação, porém a **Figura II.8 (c)** apresenta um grande axônio mielinizado de vertebrado sem deformação. A matéria branca do cérebro e medula espinhal consistem de axônios mielinizados apenas, ou seja, não contém corpos celulares, dendritos ou sinapses. Já na matéria cinza, há principalmente corpos celulares, dendritos, terminais axonais e sinapses, mas muitas contêm axônios mielinizados também [HUBEL (1995); JUNQUEIRA (1995)].

Figura II.8 - Propagação do impulso ao longo do axônio. (a) axônio amielinizado; (b) axônio mielinizado em escala ampliada; (c) neurônio mielinizado em escala normalizada [ECCLES (1979)].

II.1.6 – Sinapses

A transmissão do impulso nervoso de um neurônio para outro depende de estruturas altamente especializadas: as sinapses, que são o principal fator responsável pelo início do potencial de ação. Existem diversas variedades morfológicas de sinapses. Na realidade, elas são porções especializadas de contato entre duas células. Nas sinapses, as membranas das duas células nervosas ficam separadas por um espaço de 20nm denominado de fenda sináptica e algumas vezes existem filamento densos que formam uma ponte entre elas (sinapses elétricas).

As sinapses mais comuns são aquelas em que um axônio entra em contato com um dendrito ou corpo neural, formando sinapses entre axônio-dendrito

(axodendrítica) ou axônio-soma (axossomática), porém podemos encontrar também sinapses do tipo axônio-axônio (axoaxônicas) ou dendrito-dendrito (dendrodendrítica). Algumas sinapses mais raras são aquelas entre dendrito-soma (dendrossomática), soma-soma (somatossomáticas), soma-dendrito (somatodendríticas) e soma-axônio (somatoaxônica) [MACHADO (1993)].

As sinapses apresentam processos de convergência (em que as células recebem entradas sinápticas de mais de uma célula) e divergência (em que uma única célula se conecta com várias outras através de divisões do axônio) [HUBEL (1995)].

Tudo o que se passa no cérebro tem base em acontecimentos neurais e pode ser medido por sinais que, por operação sináptica, estimulam neurônios e assim sucessivamente nos mais complexos tipos de organização imagináveis. Em cada transferência sináptica há a transmutação sucessiva de fenômeno elétrico para químico e outra vez para elétrico. A partir desse processo surgem as propriedades de integração do sistema nervoso [ECCLES (1979)].

Há mecanismos que controlam a força das conexões sinápticas e eles provavelmente estão relacionados com a atividade conjunta dos elementos pré- e pós-sinápticos. As conexões fortalecidas por tal atividade são conhecidas como sinapses Hebbianas⁸ [HUBEL (1995); PURVES (1988)]. Em linhas gerais, se temos dois neurônios conectados, A e C, e A dispara um impulso e logo em seguida C também dispara, ocorre um fortalecimento da força sináptica, independentemente do motivo que causou o disparo em C, ou seja, mesmo que o disparo em C não seja causado pelo disparo em A. Para entendermos melhor o modelo Hebbiano, consideremos ainda que temos um neurônio B conectado a C, sendo que a força sináptica entre B e C é muito maior que aquela existente entre A e C. Se A e B dispararem um impulso ao mesmo tempo e C também disparar logo em seguida devido aos efeitos da força de B, a sinapse entre A e C será fortalecida pelo simples fato de C ter disparado logo depois de A [HUBEL (1995)].

Um aumento no número de sinapses pode ocorrer devido à potenciação de mecanismos pré e pós-sinápticos. Por exemplo, uma longa potenciação dos potenciais excitatórios pós-sinápticos de neurônios motores da medula pode provocar um aumento em até seis vezes o número de sinapses [KOVÁCS (1997)].

⁸ O modelo de sinapses Hebbianas foi sugerido em 1949 pelo psicólogo Donald O. Hebb da Universidade de McGill.

Alguns trabalhos citados em [KOVÁCS (1997)] demonstram experimentalmente que a potenciação da conexão sináptica excitatória na célula granular do hipocampo sofre um aumento acentuado após estimulação da sinapse com frequência alta o suficiente para saturá-la. Neste trabalhos, houve indícios que mostraram existir uma relação da potenciação temporária com a memória temporária⁹.

II.1.6.1 - Sinapses Excitatórias e Inibitórias

As sinapses excitatórias acontecem em geral com os dendritos enquanto as sinapses inibitórias são encontradas no corpo celular. Devido à natureza eletroquímica das trocas sinápticas, os potenciais de ação que chegam a uma determinada sinapse excitatória implicarão na liberação de neurotransmissores que serão absorvidos pela membrana pós-sináptica, onde causarão uma pequena despolarização, denominado potencial pós-sináptico excitatório (PPSE). Para as sinapses inibitórias da membrana pós-sináptica ocorre uma pequena hiperpolarização, denominada potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). Tal hiperpolarização é uma diminuição do potencial elétrico no interior da célula que ocorre quando as sinapses inibitórias são ativadas, reduzindo, desta forma, as possibilidade de ocorrer um potencial de ação na célula pós-sináptica [COSTA (1996); DOWLING (1992)]. A **Figura II.9** ilustra as sinapses excitatórias e inibitórias e os PPSE e PPSI.

PPSEs e PPSIs individuais são muito pequenos para terem grande efeito no neurônio. Mas quando muitos eventos sinápticos são somados, eles mudam o potencial da membrana pós-sináptica substancialmente; a saída da célula reflete o balanço de entrada excitatória e inibitória dentro no neurônio. Entradas excitatórias elevam o potencial de repouso para cima dos níveis limiares do potencial de ação, enquanto que entradas inibitórias abaixam o potencial da membrana, muitas vezes abaixo dos níveis limiares [DOWLING (1992)].

⁹ Memória temporária é memória com duração de até algumas horas.

Figura II.9 - Seqüências de fenômenos desencadeados pelo potencial de ação, ilustrando as sinapses excitatória e inibitória, incluindo respectivos os potenciais pós-sinápticos [MACHADO (1993)].

II.1.7 - Apoptose, Neurogênese e Reorganização dos Neurônios

Após o nascimento dos vertebrados, geralmente não são produzidos novos neurônios. Desta forma, aqueles que morrem como resultado de programação natural ou por efeito de toxinas, doenças ou traumatismo, jamais serão substituídos, com exceção dos neurônios chamados granulares localizados no cerebelo e no bulbo olfatório, que podem aumentar durante a infância como parte do crescimento normal. Também são exceção a esta regra os neurônios sensoriais primários no epitélio olfatório, que são gerados durante toda a vida. Observa-se também que as células gliais conservam a capacidade de mitose após o nascimento [MACHADO (1993)].

Durante a maturação do sistema nervoso é produzido um excesso de células nervosas (cerca de 2 a 3 vezes além do necessário). Consequentemente, a população final é estabelecida por degeneração (morte, também conhecida como apoptose) dos que falham na tentativa de interagir com sucesso com possíveis alvos intencionados [MARLANGUE (1996); PURVES (1988)]. Tal degeneração é essencial para a maturação funcional e estrutural correta do sistema nervoso, pois além de regular o número final de neurônios, estabelece o padrão definitivo de conexões que determinam suas funções. Em invertebrados, a apoptose parece envolver

competição por lugares sinápticos; os vencedores formam sinapses e os perdedores não formam e morrem. A quantidade de células mortas atinge uma proporção elevada (20 a 80%), embora variável de acordo com as diferentes estruturas do cérebro. Algumas regiões, incluindo o córtex cerebral, parecem suportar apenas uma pequena quantidade de degeneração neural durante o desenvolvimento [DOWLING (1992); LINDEN (1993)].

Segundo Linden [LINDEN (1993)], estudos experimentais demonstram que a formação de conexões controla a degeneração celular natural. Neurônios imaturos competem pela oportunidade de formar conexões de entrada e saída, tanto através de seu axônio quanto de seus dendritos. Através dessas conexões eles têm acesso a moléculas essenciais para sua sobrevivência. Assim, a sobrevivência de cada célula nervosa depende de um balanço harmonioso das influências das várias células com as quais ela se relaciona durante o desenvolvimento. Essas influências são mediadas principalmente pela troca de moléculas específicas, entre as quais predominam os fatores neurotróficos (NGF - *nerve growth factor*) [BLACK (1994); SHEPHERD (1994)].

A morte das células não é confinada ao sistema nervoso. Ela provavelmente ocorre em todos os nossos tecidos, no mínimo em algum dos estágios de desenvolvimento e, em muitos tecidos, ela continua por toda a vida [RAFF (1993)].

No desenvolvimento, os axônios apresentam terminais tipicamente maiores que quando o sistema nervoso está maduro. Durante a maturação do sistema nervoso, estes terminais são rearranjados e restritos. No entanto, este fato, assim como a apoptose, não são as características mais importantes do desenvolvimento e maturação do sistema nervoso; a reorganização das conexões sinápticas apresentam importância maior [DOWLING (1992)].

Acredita-se que substâncias tróficas sejam liberadas por neurônios pré e pós-sinápticos que regulam muitos aspectos e funções da estrutura neural e até a sobrevivência de células. O agente mais conhecido desta classe, o fator de crescimento (NGF), estimula a sobrevivência de certos neurônios durante o desenvolvimento, promove o crescimento de processos de neurônios específicos, e conduz o crescimento axonal de alguns neurônios em desenvolvimento [BLACK (1994); DOWLING (1992); SHEPHERD (1994)].

II.2 – O Sistema Nervoso dos Invertebrados

O sistema nervoso dos invertebrados possui menos células nervosas que o cérebro dos vertebrados. Além disso, seus neurônios são geralmente maiores e mais complexos (um neurônio pode ter vários axônios, por exemplo). Em muitos invertebrados, o sistema nervoso é distribuído ao longo do animal em gânglios separados, sendo que cada um pode conter somente de 1.000 a 2.000 neurônios. Estes gânglios controlam os comportamentos específicos exibidos pelos animais [DOWLING (1987); DOWLING (1992)]. O número de neurônios em invertebrados, em geral, é limitado e algumas vezes parece ser constante entre animais da mesma espécie.

Muitos neurônios do cérebro de invertebrados são monopolares, isto é, um simples processo estende do corpo celular e dendritos e axônio derivam de um simples processo. Os axônios brotam da árvore dendrítica e um neurônio pode ter vários axônios. Cada axônio tem sua própria zona de inicialização de pequenas ramificações e acredita-se que partes da árvore dendrítica, com o axônio associado, atuam independentemente de outras partes da célula [KANDEL (1991); DOWLING (1992)].

Acredita-se que os invertebrados muitas vezes desenvolvem circuitos neurais mais sofisticados utilizando neurônios individuais mais complexos, enquanto que os vertebrados fazem circuitos mais complexos adicionando mais neurônios ao circuito.

Um motivo que justifica o fato dos neurônios individuais de invertebrados serem maiores e seu sistema nervoso não ter desenvolvido tanto quanto o cérebro dos vertebrados, é que os axônios dos invertebrados, em geral, não são mielinados. Para maximizar a velocidade de condução, os neurônios dos invertebrados produzem axônios mais largos, como o caso extremo do axônio gigante da lula. Ainda assim, um axônio gigante de lula não conduz potenciais de ação tão rapidamente como os axônios mielinados de 20 μ m de diâmetro de vertebrados e 2.000 destes axônios ocuparão o mesmo espaço de um simples axônio gigante de lula de 1mm de diâmetro [DOWLING (1992)].

II.3 – Organização Geral do Cérebro dos Vertebrados

O cérebro, a parte mais complexa do sistema nervoso, é o centro de controle do corpo. Ele é um órgão que nos permite realizar uma imensa variedade de coisas, como pensar, falar, ouvir, ler, escrever, correr, andar, sentir dor, rir, etc. Um órgão com tais habilidades é de se esperar que tenha uma estrutura complexa, ou no mínimo que seja composto de um grande número de elementos. Na verdade, o cérebro humano possui cerca de 10^{12} células, sendo que cada uma recebe informação de centenas ou milhares de outras células e transmite informação para centenas ou milhares de outras células. Isto resulta em cerca de 10^{14} a 10^{15} interconexões no cérebro. Além destes números, o principal fator que torna o cérebro um sistema realmente complexo é sua caprichosa organização anatômica.

O cérebro dos vertebrados é protegido pelos ossos do crânio e o dos humanos é dividido em três regiões: o encéfalo (*cerebrum*), que controla os pensamentos; o cerebelo, que coordena os movimentos; e o tronco central (*brain stem*), que controla funções vitais como respiração e taxa cardíaca. Na **Figura II.10** podemos observar cada uma destas partes.

Figura II.10 – Estrutura do cérebro humano. (a) vista externa do cérebro humano; (b) vista interna (copiado de [KINDERSLEY (1996)] e traduzido).

II.3.1 - Sistema nervoso dos vertebrados

A divisão do sistema nervoso dos vertebrados, em geral, possui um significado predominantemente didático, pois as várias partes estão intimamente relacionadas do ponto de vista morfológico e funcional. Do ponto de vista anatômico, o sistema nervoso é dividido em duas partes maiores: (i) o central (SNC), que inclui o encéfalo

e medula espinhal, e (ii) o periférico (SNP), formado pelos nervos, terminações nervosas e por pequenos agregados de células nervosas denominados gânglios nervosos [DOWLING (1992); MACHADO (1993); JUNQUEIRA (1995)]. Os nervos são constituídos principalmente por prolongamentos dos neurônios situadas no SNC [DOWLING (1992); MACHADO (1993)]. O sistema nervoso é altamente centralizado, ou seja, todas as funções neurais maiores (percepção, inicialização de movimento, memória, aprendizagem e consciência) são realizadas dentro do próprio cérebro. O encéfalo é a parte do sistema nervoso central situada dentro do crânio neural [MACHADO (1993)]. A medula espinhal se localiza dentro do canal vertebral e contém o circuito para atividade motora rítmica, serve de intermediária para muitos reflexos e serve como um condutor para fluxo de informações do cérebro para a periferia do corpo (vias aferentes) e vice-versa (vias eferentes) [DOWLING (1992)]. Os nervos são cordões esbranquiçados que unem o sistema nervoso central aos órgãos periféricos e são constituídos principalmente por prolongamentos dos neurônios situados no SNC ou nos gânglios [MACHADO (1993); JUNQUEIRA (1995)]. Relacionados a alguns nervos e raízes nervosas, existem dilatações constituídas principalmente de corpos de neurônios, que são os gânglios. Na extremidade das fibras que constituem os nervos situam-se as terminações nervosas, que do ponto de vista funcional, podem ser sensitivas (aferentes) ou motoras (eferentes) [MACHADO (1993)].

As informações sensoriais que entram na medula são geralmente somatosensorial (tato, temperatura, pressão e dor). Outras informações sensoriais, tais como visual, audição e olfato, entram no cérebro diretamente via nervos craniais. Além de informações sensoriais, os nervos craniais também carregam informações motoras que controlam olho, face, movimentos da língua e funções viscerais [DOWLING (1992)]. As informações neurais do lado esquerdo do corpo são processadas pelo lado direito do cérebro e vice-versa (com exceção do olfato).

II.3.2 - O Sistema Visual dos Vertebrados

Um sistema visual possui duas características importantes de processamento neural: convergência e divergência. Como existem cerca de 100 milhões de fotoreceptores no olho humano para cerca de 1 milhão de axônios no nervo ótico, há

convergência de aproximadamente 100 para 1 entre fotoreceptores e axônios no nervo ótico. Esta convergência não é constante através da retina; há menos convergência na retina central (região de maior precisão visual) que na periferia. Na área central dos primatas há alguma divergência de receptores para células ganglionares [DOWLING (1992)].

Um exemplo mais dramático de divergência é encontrado entre o nervo ótico e o córtex. Para todo axônio do nervo ótico, há de 100 a 1000 células visuais no córtex. Isto habilita o córtex a executar uma enorme quantidade de processamento de informação visual. A seguir veremos um pouco sobre a estrutura do olho humano e a via visual nos mamíferos.

II.3.2.1 - O olho humano

Cada olho possui seis pequenos músculos extraoculares que têm a função de posicioná-lo em sua órbita (a **Figura II.11** ilustra um esquema do olho com estes músculos). Eles consistem de três pares, sendo que em cada par, os músculos trabalham em oposição fazendo movimentos em um dos três planos perpendiculares entre si. Estes movimentos são bastante precisos (da ordem de um minuto de arco) e podem fornecer um ângulo de visão de no mínimo 140 graus [BRAHAM (1996)], além de necessitarem de uma coleção de reflexos precisamente sintonizados, incluindo os que controlam a posição da cabeça [HUBEL (1995)].

Figura II.11 - Esquema geral do olho e dos músculos que controlam sua posição. (a) vista lateral [KINDERSLEY (1996)]; (b) vista posterior [WERNECK (1995)].

A função das partes não retinais do olho é manter a imagem focalizada e clara do mundo nas duas retinas.

Comparando o olho a uma máquina fotográfica, a córnea (a parte transparente da frente do olho) e a lente juntas formam o que corresponde às lentes da máquina fotográfica. A função principal da lente do olho é fazer os ajustes necessários para focalizar um objeto em várias distâncias. Enquanto que em uma máquina fotográfica esta focalização é feita mudando-se a distância entre as lentes e o filme, no olho isto é feito mudando a forma da lente, contraindo ou relaxando os tendões que as sustentam em sua margem, de tal forma que elas variem de mais esféricas (para objetos próximos) a mais achatadas (para objetos longe). Os responsáveis por estas mudanças são os músculos ciliares. Na **Figura II.12** podemos observar cada parte interna do olho humano.

Figura II.12 – Esquema interno do olho em cortes diferentes. (a) olho humano [KINDERSLEY (1996)]; (b) olho de primata [BRAHAM (1996)].

O ajuste da quantidade de luz que entra no olho é feito por dois outros conjuntos de músculos que mudam o diâmetro da pupila. A limpeza da frente da córnea é feita pestanejando as pálpebras e lubrificando através das glândulas lacrimais.

II.3.2.2 - A via visual nos mamíferos

A via visual nos mamíferos pode ser dividido em 7 ou 8 estágios. Como ilustrado na **Figura II.13**, os três primeiros estágios estão concentrados na retina, sendo que no primeiro estágio temos as células nervosas especiais chamadas receptores, que são formados pelos cones e bastonetes. O nervo ótico, que carrega toda a saída da retina, é um feixe de axônios de células ganglionares. Entre os

receptores e as células ganglionares estão as células intermediárias (células bipolares). O nervo ótico prossegue até o corpo geniculado lateral, que por sua vez, envia sua saída ao córtex estriado, contendo três ou quatro estágios.

Figura II.13 - Esquema simplificado da via visual dos mamíferos em (a) (adaptado de [DOWLING (1992)]) e via visual do córtex visual primário de um cérebro humano em (b) (copiado de [HUBEL (1995)] e traduzido).

Esta divisão de estágios não é única. Na retina, por exemplo, o número de estágios entre os receptores e a saída certamente é no mínimo três, mas por causa dos outros dois tipos de células, algumas informações tomam um curso diferente, com quatro ou cinco estágios da entrada para a saída.

O método mais eficiente para obtermos informações sobre a natureza das operações dos neurônios consiste em registrarmos a atividade das células com microeletrodos e compararmos suas entradas e saídas. No sistema visual, isto equivale a perguntar o que acontece em uma célula tal como uma célula ganglionar retinal ou célula cortical, quando o olho é exposto a uma imagem visual.

II.4 - Retina

Nesta seção será abordada a parte neural do olho - a retina. Ela está situada na parte posterior do olho (vide **Figura II.12**) e é nela que ocorrem os primeiros processamentos da imagem.

A retina fornece uma excelente fonte de material para análise detalhada anatômica, fisiológica e farmacológica do processamento de informação elementar básica dos mecanismos neurais pelo cérebro dos vertebrados. Alguns motivos que contribuem para que a retina seja a parte ideal do cérebro a ser estudada são: i) facilidade de remoção, por estar na parte posterior do olho; ii) possui uma organização anatômica bem definida e altamente ordenada; iii) contém relativamente poucas classes básicas de células; iv) muitos vertebrados apresentam células relativamente grandes, permitindo, assim, que os registros extracelulares sejam feitos rotineiramente; v) em todas as espécies de vertebrados é encontrada uma organização anatômica semelhante e relativamente simples. Uma ampla variedade de respostas de células têm sido registradas em muitas espécies e algumas destas respostas indicam uma surpreendente complexidade de processamento de informação na retina [DOWLING (1987); DOWLING (1992)].

Sendo uma parte do sistema nervoso central, a retina pode servir como modelo para os mecanismos e interações em todo o cérebro de vertebrados. Ela realiza suas conexões com o cérebro através do nervo ótico, via núcleo geniculado lateral. A retina possui a forma de uma placa de cerca de um quarto de milímetro de espessura [HUBEL (1995)] e é dividida em cinco camadas três contendo corpos celulares separadas por duas contendo sinapses feitas pelos axônios e dendritos destas camadas, como ilustrado na **Figura II.14**. O corpo celular dos neurônios é separado do processo neural, formando camadas discretas. As sinapses são feitas quase exclusivamente em duas camadas plexiforme (também conhecidas como camadas sinápticas ou de processos), ao passo que os corpos celulares são distribuídos em três camadas nucleares (celulares). Em cada camada plexiforme o processo de poucas classes de neurônios interage e, assim, é possível identificar por microscópio eletrônico, contatos sinápticos feitos pelas diferentes classes de células. É fácil estimular a retina naturalmente focalizando padrões de luz nos receptores [DOWLING (1987); DOWLING (1992)].

As células fotossensíveis estabelecem sinapses com as células bipolares que, por sua vez, conectam-se com as células ganglionares. Os prolongamentos periféricos das células fotossensíveis são os receptores da visão, cones ou bastonetes, de acordo com sua forma. A luz incidente sobre a retina deve atravessar todas as camadas internas para atingir os fotoreceptores, cones ou bastonetes. A

excitação desses pela luz dá origem a impulsos nervosos que caminham em direção oposta à seguida pelo raio luminoso, ou seja, das células fotossensíveis para as células bipolares e destas para as células ganglionares [MACHADO (1993)].

Figura II.14 - Esquema do olho com destaque para as camadas da retina (a) [HUBEL (1995)] e camadas da retina com ampliação (b)¹⁰.

Na parte posterior da retina, alinhado com o centro da pupila, ou seja, com o eixo visual de cada olho, existe uma área ligeiramente amarelada, a mácula lútea, no centro da qual nota-se uma depressão, a fóvea (vide **Figura II.12**). A imagem dos objetos que nos interessa é fixada sobre as máculas, sendo que nas regiões não maculares (partes periféricas da retina) há pouca nitidez e a percepção de cores é muito ruim [MACHADO (1993)].

A camada do meio da retina (entre os cones e bastonetes e as células ganglionares) contém três tipos de células: bipolares, horizontais e amácrinas. As células bipolares recebem entradas dos receptores, como mostrado na **Figura II.14**, e muitas delas estão conectados diretamente nas ganglionares. As células horizontais ligam os receptores e as bipolares por conexões relativamente longas que passam paralelas às camadas retiniais. As amácrinas, por sua vez, ligam as bipolares às ganglionares [DOWLING (1992)].

Na camada de células na frente da retina estão as células ganglionares que são os neurônios de saída para a entrada da retina. Estes axônios são inicialmente

¹⁰ Kolb, H.; Fernandez, E.; Nelson, R. *Webvision – The Neural Organization of the Vertebrate Retina*, Página de hipertexto: <http://insight.med.utah.edu/Webvision/sretina.html>.

amielínicos e percorrem a superfície interna da retina, convergindo para a chamada papila ótica (também conhecida como ponto cego por não possuir fotoreceptores), situada na parte posterior da retina, no meio da mácula. Sua importância clínica é muito grande, pois aí penetram os vasos que nutrem a retina [MACHADO (1993)].

As retinas de várias espécies têm sido estudadas e algumas parecem ser mais simples que as outras. As regiões de algumas retinas têm vantagens únicas. Por exemplo, na região central da retina dos primatas, as células bipolares pequenas (anãs) e as ganglionares apresentam terminais de axônios e campos dendríticos limitados, um arranjo que torna possível traçar no microscópio eletrônico o processo pré e pós-sináptico de volta às suas células de origem [DOWLING (1987)].

II.4.1 - Campo Receptivo

Campo receptivo de um neurônio refere-se à região de um domínio sensorial que, quando estimulada, influencia a taxa de disparo do neurônio.

Os mapas dos campos receptivos são muito úteis por nos permitir prever o comportamento de uma célula [HUBEL (1995)]. No caso de células ganglionares retinais, por exemplo, sua atividade muda quando estímulos (pontos de luz) são apresentados no centro ou fora do centro do campo receptivo destas células, ou mesmo nos dois lugares ao mesmo tempo. Os principais campos receptivos das células ganglionares da retina dos primatas possuem esta forma concêntrica. Na **Figura II.15 (a)** temos um exemplo do campo receptivo das células do tipo *on-center*, ou seja, células que possuem descargas de pulsos quando a região central é estimulada, seguido por uma hiperpolarização. A **Figura II.15 (b)** apresenta um exemplo do campo receptivo do tipo *off-center*. As células que possuem este tipo de campo receptivo apresentam hiperpolarização estável durante a apresentação do estímulo no centro e pulsos transiente após o término do estímulo. Além disso, podemos encontrar também células do tipo *on-off center* que apresentam despolarização e hiperpolarização transientes do início ao fim do estímulo, sendo que a despolarização ocorre quando o estímulo acontece na região central e a hiperpolarização, quando o estímulo ocorre na periferia [DOWLING (1992); COSTA (1996)]. Células que apresentam este tipo de campo receptivo (*on-off*) são sensitivas à direção do movimento do ponto de luz, ou seja, elas podem responder

ativamente a um ponto de luz se ele estiver movendo-se através do seu campo receptivo em um certa direção, mas podem responder pouco ou até serem inibidas pelo mesmo ponto de luz se ele for movido na direção oposta. Por esta razão, elas são também referenciadas como células ganglionares sensitivas ao movimento ou direção, pois sua resposta não depende da localização do estímulo dentro do campo receptivo [DOWLING (1992)].

Figura II.15 - Principais tipos de campos receptivos de células ganglionares retinais [DOWLING (1992)]: (a) centro *on* com inibição ao redor; (b) centro *off* com excitação ao redor; (c) campo receptivo do tipo *on-off*.

Na verdade somente os fotoreceptores respondem diretamente ao estímulo de luz. Portanto todas as respostas visuais na retina (e em todo lugar do cérebro) são iniciadas por fotoreceptores, ou seja, todas as outras células, da retina até o cérebro, são ativadas pelos sinais que começam com os cones e bastonetes.

Em células ganglionares retinais vizinhas, seus campos receptivos podem sobrepor-se consideravelmente, porém nunca completamente [DOWLING (1992)]. Isto quer dizer que um pequeno estímulo feito na retina (como um pequeno ponto de luz) irá influenciar muitas células ao mesmo tempo, algumas com centro *on*, outras

com centro *off*. O tamanho dos campos receptivos, particularmente no centro do campo receptivo, difere de uma célula ganglionar para outra. Os centros destes campos receptivos são menores na fóvea, onde temos a maior capacidade de precisão visual ou capacidade de distinguir pequenos objetos. Quanto mais longe as células estiverem da fóvea maior o seu tamanho e nossa precisão visual diminui [HUBEL (1995)].

Segundo Dowling [DOWLING (1992)], o propósito da resposta antagonística *center-surround* de algumas células na retina é que estas células analisam a imagem visual espacialmente. Elas respondem ativamente à iluminação central ou à iluminação na circunvizinhança, mas muito pouco para iluminação difusa. Portanto, elas são particularmente importantes na detecção de bordas (contrastes).

II.4.2 - Células Retinais

Todas as retinas de vertebrados são organizadas de acordo com a mesma configuração básica: duas camadas sinápticas (camadas plexiforme interna e externa) são intercaladas entre três camadas celulares (camadas nucleares interna e externa e camada das células ganglionares). A luz que entra nos olhos passa através da retina transparente e é capturada pelos fotoreceptores (veja **Figura II.14**). Em adição aos fotoreceptores, a retina possui cinco outras classes básicas de neurônios retinais que serão descritos na **Seção II.4.2.1**: as células horizontais, bipolares, amácrinas, interplexiforme e ganglionares [DOWLING (1987); BUSER (1992)]. Houve registros ocasionais de outras classes de neurônios na retina, mas ou elas foram observadas somente em um único tipo de retina ou foram vistas com tão pouca frequência que há dúvidas quanto à sua generalidade.

Os somas dos fotoreceptores estão localizados na camada nuclear externa, enquanto que os das outras classes básicas dos neurônios retinais estão na camada nuclear interna (exceção das células ganglionares). As células horizontais situam-se ao longo da margem externa da camada nuclear interna; os somas das células bipolares estão predominantemente localizados no meio da camada; e os somas das amácrinas e interplexiforme estão arranjados ao longo da borda próxima da camada nuclear interna. Os somas das células ganglionares estão na camada das células ganglionares.

Podem ser encontradas algumas exceções a este arranjo quando células horizontais e bipolares estão na camada nuclear externa, células ganglionares na camada nuclear interna e as amácrinas (células interconectadas horizontalmente) na camada das células ganglionares, que apesar do nome, não possui exclusivamente células ganglionares

O tipo predominante de células gliais na retina dos vertebrados é chamado de célula de Müller. Estas se estendem verticalmente através da retina, da margem distal da camada nuclear externa para a margem interna da retina. Os núcleos das células de Müller estão geralmente no meio da camada nuclear interna.

Na camada plexiforme interna os processos de quatro classes neurais se interagem. Os terminais bipolares fornecem a entrada para a camada e as células ganglionares são os neurônios de saída. Na verdade, as células ganglionares são os neurônios de saída para toda a retina; seus axônios circulam ao longo da margem da retina e reúnem-se no disco ótico para formar o nervo ótico, que carrega toda a informação visual do olho para os centros visuais mais altos. As células amácrinas, como as horizontais na camada plexiforme externa, estendem processos na camada plexiforme interna; seus processos são confinados a esta camada e eles mediam interações dentro dela. As células interplexiformes recebem todas as suas entradas na camada plexiforme interna e embora elas façam algumas sinapses aqui, a maioria de suas saídas está na plexiforme externa.

Todas as informações visuais passam através de no mínimo duas sinapses, uma na camada plexiforme externa e outra na camada plexiforme interna, antes de deixar o olho [DOWLING (1987)].

II.4.2.1 - Classificação dos neurônios retinais

Como citado anteriormente, a retina possui cinco classes básicas de neurônios. Pode haver subdivisões de tipos de células em cada classe, como é o caso das células amácrinas e das ganglionares. Muitas células possuem tamanhos variados dependendo da região em que elas são encontradas. Células na região central da retina (fóvea) são consideravelmente menores que as da periferia. Consequentemente, se somente as células da região central e da periferia são analisadas, elas podem parecer muito diferentes e serem classificadas como tipos separados [BOYCOTT (1974)]. Em adição, artefatos de coloração podem causar

classificação misturada. Ocasionalmente, células impregnadas pelo método de Golgi parecem muito diferentes no microscópio de luz em relação à aparência de seus ramos finos como resultado de depósito inconsistente do complexo de prata nos processos. A **Figura II.16** mostra alguns exemplos destas classes.

II.4.2.1.1 - Os fotoreceptores

Os fotoreceptores diferem de vários modos. A diferença mais importante é em relação à sensibilidade. Os bastonetes são responsáveis por nossa visão com pouca luz (sensitivos à pouca luz, ou seja, são escotópicos) e os cones, por nossa visão no claro (necessitam de muita luz, ou seja, são fotópicos). Com os bastonetes enxergamos tudo em preto e branco (ou níveis de cinza) e os cones permitem-nos ver detalhes e ter a visão colorida. Portanto, bem no centro da retina (na fóvea), onde possuímos a melhor visão de detalhes, há somente cones, ou seja, não há bastonetes. Nos animais de hábitos noturnos, a retina é constituída predominantemente ou exclusivamente de bastonetes, enquanto nos animais de hábitos diurnos o predomínio é quase total de cones. No homem o número de bastonetes é cerca de 20 vezes maior que o de cones [DOWLING (1992); MACHADO (1993)].

Outra diferença entre os fotoreceptores é na forma: os bastonetes são longos e delgados (pouco espessos), ao passo que os cones são curtos e pontudos. Tal diferença pode ser observada na **Figura II.16 (a)**. Ambos contêm pigmentos sensíveis à luz. Todos os bastonetes possuem o mesmo pigmento; os cones são de três tipos, cada tipo contendo um pigmento visual diferente. Os quatro pigmentos são sensíveis a diferentes comprimentos de ondas de luz e, no caso dos cones, estas diferenças formam a base da nossa visão colorida.

Os bastonetes são incapazes de responder a mudanças na iluminação se a luz já é brilhante. Segundo Hubel, acredita-se que os bastonetes são tão sensíveis àqueles níveis de iluminação (por exemplo, a luz do sol) que todos os poros de sódio se fecham e que qualquer novo aumento de luz não pode ter efeito. Neste caso, os bastonetes estão saturados.

Figura II.16 - Alguns exemplos das classes básicas de neurônios na retina: (a) cone e bastonete [DOWLING (1987)]; (b) e (c) células horizontais encontradas em gatos, sendo que (b) apresenta uma célula com axônio e (c) uma célula sem axônio [DOWLING (1987)]; (d) célula bipolar da retina de gato [KOLB (1981)]; (e)-(h) células amácrinas de gato, sendo (e) com campo dendrítico restrito, (f) pequeno, (g) moderado e (h) grande [KOLB (1981)]; (i) célula interplexiforme da retina humana¹¹; (j)-(l) células ganglionares alfa, beta e gama respectivamente, encontradas na retina do gato [BOYCOTT (1974)].

¹¹ Kolb, H; Fernandez, E; Nelson, R. Webvision-The Neural Organization of the Vertebrate Retina, *Página de Hipertexto*, <http://insight.med.utah.edu/Webvision/fbloops.html#ipc>

II.4.2.1.2 - As células horizontais

Estas células não são tão numerosas quanto as bipolares e estão na camada do meio da retina [HUBEL (1995)]. Em geral, as células horizontais são grandes e seus processos fazem contatos próximos com os terminais de muitos receptores distribuídos sobre uma área ampla, comparada com a área ocupada por uma única célula bipolar. Todo fotoreceptor contata tanto células bipolares quanto horizontais. As células horizontais podem diferir muito de espécies para espécies.

Muitos vertebrados possuem dois tipos básicos destas células: uma com axônio curto (cerca de 400 μ) e uma sem axônio. A célula sem axônio não foi encontrada em retinas de primatas e pode ser que em outras retinas falte um destes tipos de células [DOWLING (1987)].

As células horizontais em gatos têm sido bastante estudadas. As **Figura II.16 (b) e (c)** ilustram os dois tipos destas células encontradas em gatos coradas pelo método de Golgi. O microscópio de eletrônico mostrou que os processos dendríticos das células com e sem axônio conectam-se exclusivamente com terminais de cone, enquanto que os processos terminais dos axônio de células que apresentam axônio curto terminam exclusivamente em terminais de bastonetes [DOWLING (1987)].

II.4.2.1.3 - As células bipolares

As células bipolares (**Figura II.16 (d)**), que são muito mais numerosas que as horizontais, também aparecem na camada do meio da retina e tendem a dominar sua camada. Elas ocupam uma posição estratégica na retina, uma vez que todos os sinais que originam nos fotoreceptores e terminam nas células ganglionares devem passar através delas. Isto significa que elas fazem parte tanto dos caminhos diretos quanto indiretos.

As células bipolares são separadas basicamente em três categorias de acordo com os receptores que elas servem [BUSER (1992); DOWLING (1987)]: um tipo quase exclusivamente conectado em bastonetes (BiB-Bipolares para Bastonetes) e dois tipos conectados exclusivamente para cones que são as bipolares anãs (BiA) e bipolares *flat-topped* (BiF). Os dois tipos de células bipolares relacionadas aos cones fazem diferentes tipos de conexões sinápticas, seus terminais axonais

terminam em diferentes partes da camada plexiforme interna e elas parecem estar relacionadas à geração de respostas *on* ou *off* à luz na retina.

As células BiB possuem campos dendríticos grandes conectando com um grande número de bastonetes (e alguns cones). As BiA e BiF se conectam com um ou mais cones, porém as BiAs possuem um campo receptivo muito limitado e as BiF apresentam um grande campo receptivo [BUSER (1992); DOWLING (1987)].

Os axônios das células bipolares terminam na camada plexiforme interna [BUSER (1992)].

II.4.2.1.4 - As células amácrinas

As células amácrinas aparentemente não possuem axônio e seus processos parecem fazer conexões sinápticas entre células bipolares e ganglionares. Em geral são separadas em dois grupos: as estratificadas e as difusas. A diferença entre elas é que as estratificadas espalham-se tangencialmente em um ou dois planos horizontais, enquanto que as difusas não apresentam estratificação horizontal.

Pode haver mais de vinte tipos diferentes de células amácrinas [HUBEL (1995)]. Todas elas têm em comum: i) suas localizações, com seus corpos celulares na camada do meio da retina e seus processos na zona sináptica entre aquela camada e a das células ganglionares; ii) suas conexões ligando células bipolares e células ganglionares e formando assim um caminho alternativo, indireto entre elas; iii) suas perdas de axônios compensadas pela capacidade de seus dendritos para terminar pré-sinápticamente em outras células.

Kolb [KOLB (1981)], através de estudos utilizando marcação de Golgi, divide as células amácrinas no gato em quatro grupos de acordo com os campos dendríticos: amácrinas com campos dendríticos restritos (**Figura II.16 (e)**), pequenos (**Figura II.16 (f)**), moderados (**Figura II.16 (g)**) e grandes ($>500\ \mu\text{m}$) (**Figura II.16 (h)**).

II.4.2.1.5 - As células interplexiformes

As células interplexiforme (**Figura II.16 (i)**) possuem seu soma situado na camada nuclear interna e seus processos se estendem em ambas as camadas plexiforme (daí o nome interplexiforme) [BUSER (1992)]. Elas são pouco

numerosas e às vezes podem não ser percebidas quando é usado o método de Golgi no material a ser analisado, pois a impregnação destas células através deste método não é satisfatória [DOWLING (1987)].

Estas células recebem influências sinápticas somente na camada plexiforme interna onde elas são pós-sinápticas para células amácrinas e fazem contatos sinápticos com bipolares e amácrinas. Na camada plexiforme externa, elas fazem conexões (são pré-sinápticas) com os cones e bastonetes e, em algumas espécies, com células horizontais; em contraste elas parecem não receber contatos de receptores [BUSER (1992)].

Muitas vezes estas células não são classificadas separadamente, mas como um tipo de células amácrinas.

Em algumas espécies, a densidade de processos das células interplexiforme é maior na camada plexiforme externa que na interna. Além disso, elas parecem ser um tipo eferente de neurônio que carregam informações da camada plexiforme interior para a exterior [DOWLING (1987)].

II.4.2.1.6 - As células ganglionares

As células ganglionares estão localizadas no lado mais interno da retina e são acessíveis para registros com microeletrodos extracelulares. Elas são bastante estudadas pelo fato de serem planares. A maioria destes estudos são realizados em gato porque a área central da retina destes animais é análoga à fóvea humana [LEVICK (1975)].

Em retinas de espécies noturnas (particularmente em roedores) há uma baixa densidade de células ganglionares e pouca mudança entre as células que estão no centro e as que estão na periferia [BUSER (1992)].

Baseado em diferenças morfológicas, Boycott [BOYCOTT (1974)] reconheceu três tipos de células ganglionares em gatos (vide **Figura II.16 (j), (k) e (l)**) respectivamente:

- ♦ alta: com diâmetro do soma grande (média de 33 μm), um axônio amplo e árvore dendrítica ampla e em forma de tufos (180 a 1000 μm);
- ♦ beta: com corpo celular menor (20 μm), um axônio mais fino, e uma árvore dendrítica muito mais restrita (25 a 300 μm);

♦ gama: possui o menor corpo celular (13 μm), o axônio mais fino e um campo dendrítico que é finamente espalhado, mas com uma extensão muito variável.

Boycott considerou várias medidas para esta classificação, tais como: padrões de ramificação, diâmetro da arborização dendrítica, diâmetro do soma, diâmetro do axônio, espessura dos galhos. Para cada neurônio, todas as medidas foram feitas levando-se em conta a excentricidade¹², uma vez que células de um mesmo grupo possuem algumas diferenças marcantes quando analisadas na fóvea e na periferia. Ele verificou que as dimensões dos campos dendríticos das células alfas e betas aumentam da área central para a periferia da retina, o que não acontece com as células gamas. Em seus experimentos, ele também concluiu que os dendritos das células alfa e beta são densamente ramificados, sendo que as betas apresentam mais ramificações por unidade de área que as alfas, e que na maior parte da retina não há variação significativa do diâmetro do soma com a distância da área central para qualquer um dos três grupos de células. Outra conclusão interessante de Boycott é que em geral as células alfas e betas apresentam um axônio, enquanto que são poucas as células gamas que possuem axônio.

Posteriormente aos estudos de Boycott, muitos de seus resultados foram comprovados por outros pesquisadores como [BUSER (1992); DANN (1988); MASLIM (1986); STEIN (1996)], que também estudaram a retina do gato.

Em relação ao comportamento funcional das células ganglionares da retina, Boycott, utilizando-se de registros eletrofisiológicos, caracterizou três tipos de células: X, Y e W, sendo que ele e muitos outros pesquisadores encontraram muitas evidências de que tal classificação corresponda ao tipos morfológicos beta, alfa e gama, respectivamente.

II.5 - O Córtex Visual

O córtex cerebral é uma fina camada de substância cinzenta de cerca de 2 mm que reveste o centro branco medular do cérebro. Trata-se de uma das partes mais importantes do sistema nervoso por ser o local da sensação, consciência, memória e

¹² Excentricidade: distância em que a célula está da área central da retina (fóvea), podendo ser medida em graus ou milímetro (mm).

inteligência humana. Movimentos especializados também originam no córtex [DOWLING (1992); MACHADO (1993)]. Ele é dividido em quatro lóbulos, cada um responsável por funções específicas. A grosso modo, nos humanos o lóbulo frontal é responsável por movimentos e olfato, o parietal por sensações somáticas, o occipital pela visão, e o temporal pela audição e memória [DOWLING (1992)].

Como visto na **Seção II.3.2.2**, as fibras do nervo ótico fazem sinapses com as células no núcleo geniculado lateral e os axônios das células no geniculado lateral terminam no córtex visual primário. As conexões dos olhos para o núcleo geniculado lateral e deste para o córtex são topograficamente organizadas, ou seja, o mapeamento de cada estrutura para a próxima é sistemático e mantém as vizinhanças, traçando uma via contínua [HUBEL (1995)].

Em uma visão macroscópica, o córtex visual dos primatas é dividido em duas regiões maiores: córtex visual primário (também conhecido como córtex estriado ou área 17 de Broadmann) e córtex visual secundário (também conhecido como córtex pré-estriado ou área 18 de Broadmann). Olhando menos macroscopicamente, o córtex pode ser subdividido de três formas diferentes: i) quanto à função de cada região do córtex, ii) quanto à sua citoarquitetura, e iii) em relação às colunas verticais [COSTA (1996)]. Antes de continuarmos falando sobre estas subdivisões, discutiremos um pouco o núcleo geniculado lateral, uma vez que é dele que o córtex recebe as informações visuais através de radiação ótica (vide **Figura II.13**). A seguir, falaremos um pouco de cada uma das subdivisões do córtex. Devido ao nosso interesse especificamente no córtex estriado, as **Seções II.5.3 e II.5.4** tratarão esta região em maior detalhe.

II.5.1 – Núcleo Geniculado Lateral

O núcleo geniculado lateral em primatas apresenta seis camadas bem definidas (como mostrado na **Figura II.17**), com duas subdivisões bem diferentes: as quatro dorsais, camadas das células pequenas, conhecidas como parvocelulares e as duas ventrais, camadas das células grandes, conhecidas como magnocelulares. As quatro camadas parvocelulares parecem ser idênticas (se não semelhantes) anatomicamente e fisiologicamente, porém as divisões magno-parvocelulares são bastante diferentes. Cada olho projeta para três das seis camadas de maneira alternada: cada metade da

retina é mapeada três vezes no geniculado, sendo duas para as camadas parvocelulares e um vez para magnocelulares [LIVINGSTONE (1988)].

Figura II.17 – As seis camadas do núcleo geniculado lateral esquerdo de primatas [HUBEL (1995)].

Apesar desta divisão de magno-parvocelular ser mais óbvia no geniculado, ela não se origina aí. As duas subdivisões recebem entradas de dois tipos de células ganglionares retinais anatomicamente distintos: um tipo de células maiores que projeta para a divisão magnocelular e um tipo de células menores que projeta para a divisão parvocelular. Estas duas subdivisões da via visual são usualmente referenciadas como via magnocelular e via parvocelular [LIVINGSTONE (1988)]. As principais diferenças entre estas vias são mostradas na **Tabela II.1**.

Tabela II.1 – Principais diferenças entre as vias magno e parvocelulares.

Sensibilidade	Magno	Parvo
Cor	Não	Sim
Resolução	Baixa	Alta
Velocidades	Rápidas e Transientes	Lentas e Contínuas
Contraste	Mais sensitivas	Menos sensitivas

Um aspecto importante é que num primeiro estágio, muitas células do córtex visual respondem como as do geniculado [HUBEL (1995)]. Seus campos receptivos apresentam simetria circular.

II.5.2 – Organização do Córtex em Relação à Função

Numa divisão mais microscópica, o córtex visual é subdividido em cinco regiões com características funcionais bem definidas: V1, V2, V3, V4 e V5 (ou MT (*midle temporal*)), sendo que a área V1 pertence ao córtex estriado e as outras, ao pré-estriado. Na **Figura II.18** podemos observar a divisão destas áreas em três primatas diferentes.

Figura II.18 – Divisões do córtex visual para três primatas diferentes [COSTA (1996)].

Da retina, a informação visual é transportada via tálamo para o córtex visual primário (V1) e V1 envia muitas de suas saídas para a próxima região cortical, a área visual V2, pois ela está adjacente à área V1. Como pode ser observado na **Figura II.18**, a área V2 está em quase toda a volta da área V1. Esta área, por sua vez, é projetada para as outras três regiões: V3, V4 e V5. E assim acontece com cada área projetando em direção a várias outras áreas. Em adição, cada uma destas áreas projeta de volta para a área ou áreas das quais elas receberam entradas.

Os neurônios no estágio primário da via respondem a características simples tais como pontos de luz, mas em cada nível subsequente a informação é reavaliada, tal que células em níveis superiores possam detectar características de nível superior, como orientação de linha, movimento, cor e até objetos específicos. Duas populações de neurônios têm sido identificadas no tálamo: os neurônios magnocelulares, que respondem seletivamente a movimentos e contrastes, e os pequenos neurônios parvoculares que respondem a cor e padrões espaciais finos [JENNINGS (1995)].

Em relação à função mais específica de cada área, V1 é responsável pelo processamento da região central do campo visual e contém representações de todas as modalidades visuais, ou seja, orientações, direção, cor e movimento. A área V2,

além de incorporar representações de todas as modalidades visuais, ela é o centro da distribuição de informação visual às outras regiões. Pesquisas eletrofisiológicas indicam que esta área incorpora populações de células com especificidades heterogêneas, incluindo orientação, direção e cor. Na área V3 os neurônios não apresentam seletividade a cor dos estímulos, ou seja, são indiferentes a elas, porém apresentam especificidade à orientação destes estímulos. Quase ao contrário da região V3, a área V4 apresenta seletividade a cor, mas também possui células sensíveis à orientação dos estímulos, além de neurônios seletivos ao comprimento de onda. A característica principal da área V5 é que quase todas as células existentes nesta região apresentam seletividade a movimento e à direção, e são indiferentes às cores dos estímulos [ZEKI (1988); COSTA (1996)]. A **Figura II.19** apresenta um esquema muito simplificado das conexões entre estas regiões e a seletividade de cada região.

Figura II.19 – Representação diagramática das regiões do córtex em relação à função (os ícones do diagrama apresentam os seguintes significados: óculos→ seletividade a disparidade binocular ou movimento; ângulo→ seletividade a orientação; prisma→ seletividade a cor; dedo→ seletividade de direção de movimento) [CHURCHLAND (1988)].

II.5.3 – Organização do Córtex em Relação à Citoarquitetura

Numa subdivisão mais microscópica que a anterior, temos a citoarquitetura cortical que é determinada pela distribuição das diversas células neurais ao longo do

córtex visual. Na **Figura II.20** podemos observar a subdivisão do córtex estriado de primatas mais freqüentemente encontrada na literatura. Aqui podemos observar seis camadas, sendo que a camada IV se subdivide em IVa, IVb e IVc. Estas seis camadas apresentam tanto conexões entre neurônios da mesma área (intracorticais), como conexões com neurônios de outras áreas corticais (corticocorticais).

Figura II.20 – Camadas do córtex visual estriado dos primatas [HUBEL (1995)]

Há dois tipos predominantes de células nestas camadas: células do tipo Golgi I e células do tipo Golgi II (vide **Seção II.1.3** para maiores informações sobre estas células). As células do tipo Golgi I são predominantes nas camadas II, III e IV, mas podem ser encontradas nas outras camadas também. Um exemplo destes tipos de células são as piramidais. As células do tipo Golgi II são predominantes na camada IV, também podendo ser encontradas nas outras camadas. Um exemplo destas células são as estreladas. A **Tabela II.2** mostra mais especificamente os tipos de células encontradas em cada camada.

Os processos que vão para o córtex a partir do núcleo geniculado lateral entram da matéria branca. Muitos vão para a camada IVc e depois de ramificarem várias vezes, terminam fazendo sinapses com células estreladas que estão naquela camada. Os axônios vindo das duas camadas ventrais do geniculado (camadas magnocelulares) terminam na metade superior da IVc, chamada IVc α , que projetam de volta para a camada IVb e que por sua vez projetam para a área visual 2 e o MT; os que vêm das camadas dorsais do geniculado (camadas parvocelulares) terminam na metade superior da IVc, chamada IVc β . Muitas células piramidais nas camadas II, III, IVa, V e VI enviam axônios para fora do córtex. As camadas II, III e IVb

projetam principalmente para outras regiões corticais. A camada V projeta para colículo superior no tronco cerebral e a camada VI projeta principalmente para a parte dorsal do núcleo geniculado lateral [HUBEL (1995); LIVINGSTONE (1988)].

Tabela II.2 – Composição citoarquitetural de cada camada do córtex visual primário [COSTA (1996)].

Camada	Tipos de células predominantes
I	astrócitos, oligodendrócitos, microgliais e neurônios com corpos celulares ovais
II	células piramidais de dendritos curtos
III	células piramidais de tamanho médio e pequeno
IV (A, B e C)	neurônios estrelados espiculados e neurônios poligonais (provavelmente neurônios piramidais modificados)
V	neurônios poligonais pequenos e médios e células piramidais
VI	várias células, entre elas, neurônios piramidais pequenos e médios e células triangulares

II.5.4 – Organização do Córtex em Relação às Colunas de Dominância Ocular

A informação visual proveniente dos dois olhos é mantida segregada até o córtex, mas no córtex muitas células simples e complexas recebem entradas de ambos. Muitas das células corticais apresentam preferência para um ou outro olho: elas possuem a característica de dominância ocular. Estas células não são distribuídas randomicamente; ao invés disso, experimentos fisiológicos mostraram claramente que células com uma preferência ocular são agrupadas em colunas. Através de penetrações oblíquas com eletrodo, pode-se verificar que a preferência ocular geralmente é alternada de um olho para outro de modo consistente e regular [DOWLING (1992)].

Além desta dominância ocular, as regiões V1 e V2 apresentam uma estrutura modular bem definida que são visíveis quando tingidas por citocromo oxidase. Na **Figura II.21** podemos observar que a região V1 (parte mais interna) apresenta padrões *blobs* (“bolinhas”) e a região V2 (parte mais externa) apresenta padrões de barras ou faixas, que formam ângulos quase perpendiculares com a divisa entre V1 e V2.

Figura II.21 – Seções paralelas das regiões V1 e V2 do macaco esquilo tingidas por citocromo oxidase [LIVINGSTONE (1988)].

A dominância ocular é relativamente constante ao longo da espessura do córtex e há evidências de que os *blobs* estejam distribuídos de forma aproximadamente uniforme ao longo das colunas [BLASDEL (1992)a]. Na **Figura II.22** podemos observar uma organização complexa dos padrões de dominância ocular da camada IVc na região V1. Porém, esta mesma organização não foi observada em outras camadas.

Figura II.22 – Colunas de dominância ocular da camada V1 [HUBEL (1995)].

Desde as primeiras pesquisas eletrofisiológicas da região V1 sobre orientação das colunas de dominância ocular, é conhecido que as células desta região respondem a estímulos retilíneos, uma vez que seus campos receptivos são semelhante aos campos *center-surround* das células retiniais, porém mais alongados, como pode ser observado na **Figura II.23**.

Figura II.23 – Campos receptivos típicos das células da região V1 [COSTA (1996)].

Tanto células corticais simples, quanto complexas respondem melhor a uma orientação particular no campo visual, conhecida como preferência de orientação. Se passarmos um eletrodo verticalmente através do córtex, todas as células encontradas apresentam a mesma preferência de orientação, como ilustrado na **Figura II.24**. Nesta figura podemos observar também que as células da camada IVc não apresentam preferência de orientação, mas tanto na camada V quanto na camada imediatamente acima da IVc, todas as células apresentaram a mesma preferência de orientação. Se outras penetrações verticais forem feitas, o mesmo resultado será obtido. Isto indica que as células com preferência de orientação comum também são organizadas de maneira colunar [DOWLING (1992); HUBEL (1979); HUBEL (1995)].

Figura II.24 – Colunas de orientação no macaco. Penetrações verticais (1 e 2) e oblíquas (3) do eletrodo [DOWLING (1992)].

Algumas propriedades das respostas, tais como preferência de orientação no córtex visual, mudam gradualmente através da superfície cortical formando mapas de orientação. Tal mapa é definido como uma superfície bidimensional em que há uma relação de cada ponto com uma orientação preferida no intervalo de 0° a 180° [BAXTER (1989)].

Fazendo penetrações oblíquas do córtex, Dowling [[DOWLING (1992)] observou que a seletividade de orientação dos neurônios na região V1 altera de maneira regular (linear), ou seja, de uma coluna para outra, a preferência de orientação varia cerca de 10° no sentido horário ou anti-horário (vide **Figura II.24**, penetração 3), embora Hubel e Wisel [HUBEL (1977b)] tenham verificado a existência de algumas variações abruptas, o que os levou a propor o famoso modelo das hipercolunas. Através de aplicações de técnicas de imagens óticas, Bonhoeffer e Grinvald [BONHOEFFER (1991)] descobriram que as colunas de iso-orientação estão organizadas em forma de domínios neurais cêntricos que estão associados aos *blobs* revelados por experimentos histológicos. Tais estruturas radiais, conhecidas como cataventos, juntamente com as colunas de iso-orientação, os *blobs* e as colunas de dominância ocular são mostradas na **Figura II.25**. As colunas de dominância ocular estão representadas em cinza, sendo que com cinza mais escuro estão as colunas referentes ao olho direito (R) e cinza mais claro, as referente ao olho esquerdo (L). As colunas de iso-orientação, representadas no lado direito da figura, estão coloridas de forma que cada cor representa uma especificidade de orientação, conforme indicado na figura. As bolas ovais brancas no lado de cima da figura, representam os *blobs*, responsáveis pela percepção de cor. Os cataventos, formados por neurônios responsáveis pela percepção de forma, estão representados também do lado de cima da figura, sendo que cada cor representa a orientação particular que cada neurônio responde¹³.

Os neurônios nos cataventos apresentam uma resposta bem definida em relação à orientação do estímulo visual, que é caracterizado por um índice topológico¹⁴ $+0.5$, como ilustrado na **Figura II.26 (a)**. O valor do índice indica a quantidade da rotação, ou seja, um índice igual a 1 indica uma rotação de 2π . Embora o córtex seja caracterizado pela uniformidade da resposta neural ao longo das penetrações tangenciais ao longo de sua superfície, alguns trabalhos experimentais indicam a possibilidade da existência de organizações de orientações

¹³ WIJNBERGEN, C., *Brain Research*, Weizmann Institute of Science, Página Hipertexto: <http://www.weizmann.ac.il/brain/images/ImageGallery.html>.

¹⁴ Índice topológico é obtido dividindo-se o limite de rotação observado ao longo de todo o caminho das orientações que caracterizam a especificidade do domínio por 2π . O sinal + indica que a especificidade de orientação varia na mesma direção quando se move ao redor do centro do catavento.

diferentes ao longo das camadas, especialmente na camada IV, que recebe aferentes diretamente do LGN e que são caracterizadas pela predominância de células simples, ou seja, células específicas para orientações em posições específicas [GOLDSTEIN (1989)]. A organização da especificidade de orientação nesta camada pode ser caracterizada por um índice topológico de +1 (**Figura II.26 (b)**).

Em geral, as colunas de orientação são determinadas através de marcações com 2DG e estimulando a retina com movimento suaves de barras de orientação fixa.

Figura II.25 – Mapa esquemático 3D do córtex visual esquematizando as colunas de dominância ocular (colunas em cinza), de iso-orientação (colunas coloridas representadas ao lado, sendo que cada coluna possui neurônios que respondem a uma determinada inclinação de reta), os centros dos cataventos (bolas brancas ovais) e os cataventos¹⁵.

Figura II.26 – Organização da especificidade de orientação ao longo dos cataventos: (a) com índice topológico +0.5 e (b) índice topológico +1 [COELHO (1997)].

¹⁵ WIJNBERGEN, C., *Brain Research*, Weizmann Institute of Science, Página Hipertexto: <http://www.weizmann.ac.il/brain/images/ImageGallery.html>

Capítulo III

ASPECTOS COMPUTACIONAIS EM NEUROCIÊNCIA VISUAL

Há pouco tempo atrás, a caracterização neuromorfológica exigia altíssimos recursos computacionais, o que limitava muito a definição de um conjunto de medidas que fosse adequado para a caracterização de neurônios. Muitos têm sido os avanços em neurociência visual em relação à modelagem matemática dos processos neurais relacionados à visão e às simulações computacionais.

Neste capítulo, começaremos revisando algumas das medidas mais comuns em neuromorfometria. Como poderemos observar, quase todas estas medidas estão relacionadas com a cobertura ou complexidade do neurônio, talvez por estas abrangerem melhor a forma do neurônio. A seguir, veremos alguns métodos existentes para a sintetização de estruturas neurais. Terminaremos este capítulo fazendo uma revisão de modelagens matemáticas, começando com aquelas microscópicas, como as equações de Hodgkin e Huley para a propagação do potencial de ação, e terminando com as macroscópicas, como modelos de codificação de orientação do córtex visual e modelos para síntese de estruturas neurais.

III.1 - Neuromorfometria

Como já visto no capítulo anterior, existem diversas evidências que comprovam a forte relação existente entre forma e função dos neurônios. Este provavelmente é um dos principais motivos da existência de diversas medidas

relacionadas à forma dos neurônios. A neuromorfometria estuda a análise de forma dos neurônios através de várias medidas como: área, posição tamanho, orientação, dendrograma e dimensão fractal. Nesta seção faremos uma breve revisão sobre as principais medidas utilizadas em neuromorfometria encontradas na literatura, sendo que uma maior ênfase será para a dimensão fractal por ser um dos métodos mais utilizados atualmente.

III.1.1 - Medidas para Caracterização de Neurônios

A classificação de formas em geral exige a caracterização de aspectos morfológicos relevantes das formas. Para que a classificação realmente tenha sentido, ela deve produzir classes de tal modo que em cada uma, as formas apresentem semelhanças em algum nível.

A classificação de células neurais é relativamente difícil, pois não é simples determinar um conjunto de medidas adequado a ser considerado, além de muitas vezes as definições não serem claras ou serem ambíguas. Em geral, espera-se que a classificação produza classes de tal modo que seus elementos apresentem funções semelhantes.

Muitos estudos têm sido desenvolvidos com a finalidade de classificar neurônios utilizando apenas características morfológicas (como por exemplo, forma do soma, estrutura de ramificação, densidade de espículas, tamanho do axônio, etc.). Várias são as medidas que podem ser utilizadas para este fim. A seguir discutiremos algumas delas.

Análise de Sholl - Esta análise mede mais especificamente a densidade da arborização dendrítica, podendo ser considerado também a densidade de espinhos [COSTA (1996)]. O método consiste em contar o número de processos que cruzam círculos com raios de tamanhos diferentes todos centrados no soma, como mostra a **Figura III.1**.

Área do campo dendrítico - Pode ser calculada por linhas que unem os terminais dendríticos adjacentes formando um polígono complexo, sendo que a área resultante é cerca de 20% menor que a de um polígono convexo [VANEY (1994)]. Por este método ser extremamente sensível a pequenas mudanças na forma de célula, uma

abordagem mais aceitável proposta por [COSTA (1995)b] consiste em definir a área em termos do *convex hull* da célula. A **Figura III.2 (a)** mostra um exemplo do método utilizado por Vaney e a **Figura III.2 (b)** um exemplo da abordagem proposta por Costa.

Figura III.1 – Exemplo da análise de Sholl.

Figura III.2 – Exemplos do cálculo da área do campo dendrítico. (a) cálculo utilizando polígono complexo; (b) área calculada pelo *convex hull*.

Cobertura Espacial - A cobertura espacial das células pode ser estimada através do fator de cobertura, calculado como o produto da densidade local das células pela área média do campo dendrítico [WÄSSLE (1983)a; WÄSSLE (1983)b; DACEY (1993); VANEY (1994); STEIN (1996); YAMADA (1996)]. Algumas pesquisas mostraram que o fator de cobertura de células ganglionares de um mesmo tipo permanece constante independente da excentricidade [VANEY (1994); STEIN (1996)].

Complexidade - Troilo [TROILO (1996)] sugere em seu trabalho, uma forma bastante simples para o cálculo da complexidade da arborização dendrítica que é dividir o número de ramos pela área da arborização dendrítica. Também podemos estimar a complexidade através do cálculo da dimensão fractal dos neurônios. Uma vantagem desta medida é sua suposta independência a escala, o que permite comparar a complexidade de células com tamanho diferente, como mostra a **Figura III.3**, em que são apresentadas três células com complexidades diferentes calculadas da forma proposta.

Figura III.3 – Neurônios apresentando diferentes complexidades: (a) neurônio extraído do trabalho de [FUKUDA (1984)] e complexidade igual a 0.00062; (b) neurônio também extraído de [FUKUDA (1984)] e complexidade igual a 0.00092; e (c) neurônio extraído do trabalho de [KOLB (1981)] e complexidade igual a 0.00263.

Dendrogramas - Dendrogramas representam hierarquicamente as arborizações dendríticas e axonais dos neurônios [VELTE (1995)]. Estas representações, em geral, são feitas em forma de árvore (**Figura III.4**) e incluem comprimento e, eventualmente, espessura de cada galho representados por cada segmento do dendrograma.

Densidade da arborização dendrítica - Dacey [DACEY (1993)] sugere que a densidade da arborização dendrítica pode ser calculada borrando-se a imagem através do filtro das médias dos oito vizinhos. Para o cálculo da densidade das células ganglionares anãs da retina humana, Dacey aplicou 15 vezes este filtro para cada árvore dendrítica e em seguida traçou o contorno das regiões em que a imagem apresenta 30% e 70% da densidade máxima da imagem. As áreas limitadas pela

linha de contorno de 70% foram definidas como agrupamentos de alta densidade dendrítica e as de 30% como buracos. Na **Figura III.5** podemos observar um exemplo deste método. O tamanho dos agrupamentos são adequados para realizar contatos seletivos com terminais de axônios bipolares. Nas regiões de buracos não há contato direto entre as células ganglionares e bipolares anãs. Um outro método para o cálculo da densidade dendrítica estabelecido por [DANN (1988)] foi contar o número de nós e extremidades, em que nós são pontos de bifurcação e extremidades são terminações dos dendritos.

Figura III.4 – Exemplo de um dendrograma feito em relação ao neurônio à esquerda¹⁶.

Diagramas de orientação - São diagramas que visam verificar a distribuição das orientações dos processos que saem do soma. Leventhal [LEVENTHAL (1983)] utilizou diagramas circulares com seus centros coincidindo com o centro de massa do campo dendrítico, como ilustrado na **Figura III.6**. O tamanho de cada reta no diagrama representa a quantidade da cobertura dendrítica a cada 10° e o asterisco o valor médio (preferencial) das orientações.

III.1.2 - Fractais

Muitos objetos naturais são tão complexos e irregulares que tornam-se difíceis ou mesmo impossíveis de serem representados em termos de primitivas geométricas, tais como cubos, cones ou cilindros. A geometria fractal desenvolvida inicialmente

¹⁶ O neurônio é uma célula ganglionar da retina do gato [FUKUDA (1984)] e o dendrograma foi construído por Luís Augusto Consularo, do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética da Universidade de São Paulo – São Carlos.

por [MANDELBROT (1977)], apresenta possibilidades interessantes para se tratar tal problema.

Figura III.5 - Cálculo da densidade da arborização dendrítica proposto por [DACEY (1993)]. (a) e (d) células ganglionares da retina dos primatas; (b) e (e) traçado simplificado das células (a) e (d) sem considerar soma, axônio e espessura dos galhos; (c) e (f) imagens borradas com o filtro das médias dos oito vizinhos e com seus respectivos contornos traçados para determinar agrupamentos e buracos.

Figura III.6 - Células ganglionares betas da retina do gato e seus respectivos diagramas de orientação [LEVENTHAL (1983)].

Imaginemos um triângulo em que os três lados possuem o mesmo tamanho (30 centímetros (cm) cada lado, por exemplo). Apliquemos agora uma certa transformação, como uma série de regras específicas, bem definidas e facilmente repetidas. Coloquemos um triângulo de forma idêntica, mas com um terço do tamanho do primeiro, com sua base centralizada exatamente no meio de cada lado do triângulo original, formando uma estrela de Davi. Agora ao invés de três segmentos 30cm cada, temos doze de 10cm, e seis pontas ao invés das três do triângulo inicial. Tomemos agora cada um dos doze lados, repetindo a transformação com um triângulo de um terço de tamanho de cada um da estrela de Davi. Se repetirmos a operação até o infinito, o contorno torna-se cada vez mais esparso. Esta curva resultante é conhecida como curva de Koch. Ela e mais dois outros exemplos de curvas de Koch são mostrados na **Figura III.7**. Examinando-as podemos verificar que elas apresentam aspectos semelhante, como por exemplo, um *loop* contínuo que não se cruza nunca. Cada transformação acrescenta uma pequena área à parte interna da curva, mas a área total permanece finita. Além disso, as curvas em si são infinitamente longas, uma vez que cada transformação aumenta bastante a extensão total da curva.

Assumindo que no estágio de geração $n=0$, os polígonos apresentam L lados de tamanho $\delta(0)$, o perímetro total deste polígono será $P(0) = L \cdot \delta(0)$. Vamos assumir também que o padrão de geração seja composto por N segmentos de tamanhos

relativos constantes $r = \delta(n)/T(n)$, sendo $T(n)$ a distância entre o ponto inicial e final do padrão de geração. No n -ésimo estágio de geração podemos facilmente deduzir que o tamanho de cada lado do polígono será $\delta(n) = r \cdot \delta(n-1) = r^n \cdot \delta(0)$, a quantidade total de retas será $A(n) = N^n L$ e o perímetro total será $P(n) = A(n) \cdot \delta(n) = N^n \cdot L \cdot r^n$. $\delta(0) = (N \cdot r)^n \cdot P(0)$. Desta forma, quando $n \rightarrow \infty$, o perímetro também será infinito.

Figura III.7 – Três exemplos de curvas de Koch: (a) floco de neve; (b) oito segmentos quadráticos; (c) árvore de macacos.

Além da repetição *ad infinitum*, outra característica de fractal é sua auto-similaridade, ou seja, sua simetria em diferentes escalas espaciais. Isto significa a recorrência de um padrão dentro do outro [MANDELBROT (1977); PEITGEN (1988); EDGAR (1990); FALCONER (1990); GLEICK (1990)]. Estes tipos de

curvas são também bons exemplos de contornos que são contínuos, mas não diferenciáveis em um único ponto sequer.

A dimensão fractal surgiu como uma possível medida da complexidade de formas como estas. De certo modo, o grau de irregularidade corresponde ao espaço ocupado pelo objeto. Um fractal, tal como uma curva de Koch com sua extensão infinita apertando-se numa área finita, ocupa um espaço que é maior que uma dimensão, porém menor que um plano bidimensional.

O conceito de dimensão fractal pode ser usado na medida, análise e classificação de formas e texturas. Pentland [PENTLAND (1984); PENTLAND (1986)] verificou que o modelo fractal de superfícies tridimensionais pode ser usado para obter informação de formas e distinguir entre regiões de textura suave e rugosa. Algumas outras aplicações envolvem segmentação de imagem [RIGAUT (1988)] e compressão de dados da imagem [BARNESLEY (1988)].

Há várias abordagens para estimar a dimensão fractal (DF) em uma imagem. No trabalho de [COELHO (1996)] foi feito o levantamento de alguns métodos para o cálculo da DF e a comparação entre eles levando-se em conta a eficiência, velocidade e precisão do cálculo.

A seguir veremos alguns conceitos básicos sobre dimensão fractal e dois métodos para calculá-la: o da contagem de caixas e DF pela salsicha de Minkowski.

III.1.2.1 - Conceitos básicos sobre dimensão fractal

Um conjunto é chamado fractal se sua dimensão fractal é estritamente maior que sua dimensão topológica. Há várias abordagens matemáticas para o cálculo da dimensão fractal, mas uma das mais simples é a proposta por [STANLEY (1986)], em que ele leva em conta a massa do objeto. Seja M a massa, L um lado do objeto e λ um número positivo qualquer, podemos escrever:

$$M(\lambda L) = \lambda^d M(L). \quad (\text{III.1})$$

Em outras palavras, à medida em que aumentamos o tamanho do objeto, sua massa total pode ser calculada em função do número de vezes em que um lado foi aumentado elevado a um número d .

Considerando, por exemplo, o triângulo de Sierpinski ilustrado na **Figura III.8** como sendo um fractal, e chamando d_f de dimensão fractal, a massa deste objeto obedece a seguinte equação:

$$M(2L) = 3M(L) = 2^{d_f} M(L)$$

$$d_f = \ln 3 / \ln 2. \quad (\text{III.2})$$

Isto quer dizer que, para um corte no objeto (como o corte mostrado na **Figura III.8**) e considerando 2 lados do objeto ($2L$), a massa total do corte ($M(2L)$) será três vezes a massa de cada triângulo pequeno ($3M(L)$). Pela **Equação III.1** temos a terceira parte da **Equação III.2** o que nos dá a dimensão fractal resultante. Para qualquer corte da curva teremos o mesmo resultado para d_f .

Figura III.8 – Exemplo de um triângulo de Sierpinski [STANLEY (1986)].

Um outro critério proposto por Mandelbrot para uma superfície ser fractal é sua auto-semelhança. Utilizando o conceito de auto-semelhança, podemos calcular a dimensão fractal como segue. Considere A um conjunto limitado no n -espaço Euclidiano. O conjunto é dito ser auto-semelhante quando A é a união de N_r cópias distintas (não sobrepostas) de si mesmo cada uma das quais é semelhante a A reduzido de um raio r . A dimensão fractal D de A é dada pela seguinte relação [MANDELBROT (1977); MANDELBROT (1983)]:

$$l = N_r r^D \quad (\text{III.3})$$

ou

$$D = \frac{\log(N_r)}{\log(1/r)}. \quad (\text{III.4})$$

No espaço bidimensional, D pode possuir qualquer valor entre 1 e 2. Quanto mais próximos de 1, mais a curva fractal tende a uma curva tradicional com dimensão topológica igual a 1. Em contrapartida, quanto maior for o valor de D , mais a curva fractal tendem a uma superfície bidimensional. A dimensão fractal é muito utilizada na geometria fractal e em muitas aplicações práticas, principalmente como medida de complexidade ou cobertura [COELHO (1995); COELHO (1997); MORIGIWA (1989); MONTAGUE (1991); SARKAR (1992); SMITH (1989)].

III.1.2.2 - Método da contagem de caixas

É difícil calcular D usando III.4 diretamente. Um método aproximado e um dos mais utilizados nas últimas décadas é chamado método da contagem de caixas (também conhecido como método da auto-similaridade, Bouligand-Minkowski ou simplesmente Minkowski [PEITGEN (1988); FALCONER (1990)]). Ele é bastante simples e fornece resultados razoáveis. Devido ao seu grande uso, surgiram algumas variações de sua abordagem inicial [COELHO (1995); COELHO (1996)b; JIN (1995); SARKAR (1992); SARKAR (1994); SARKAR (1995)].

O procedimento deste método consiste em projetar a forma a ser analisada em uma grade da forma mostrada na **Figura III.9 (a)**, em que cada célula da grade possui tamanho $dx \times dy$, e contar o número de células $N(d)$ que contém pelo menos um ponto da curva. Repetindo o procedimento para vários d s diferentes, consequentemente teremos também vários $N(d)$ e a dimensão fractal D será o valor absoluto da inclinação da reta que melhor se ajusta aos pontos $\log(d)$ x $\log(N(d))$ (**Figura III.9 (b)**).

III.1.2.3 - Método da salsicha de Minkowski

Um outro método também bastante simples, porém não tão utilizado como o primeiro, para o cálculo da dimensão fractal (DF) é conhecido como salsicha de Minkowski [TRICOT (1995)]. Este método, também conhecido como Método da Dilatação [STOYAN (1995)], produz uma estimativa da dimensão de Bouligand-Minkowski¹⁷. A salsicha é obtida passando-se um círculo (ou esfera, no caso tridimensional) de raio r em cada ponto da imagem, ou seja, convoluindo a imagem

¹⁷ Warfel, M. Página de hipertexto: <http://www.cee.cornell.edu/~mdw/fractal.html>

com uma máscara contendo um círculo de raio r . Calcula-se a área A ocupada pela imagem resultante (considere apenas as partes não nulas). Variando-se r , teremos várias áreas diferentes. A DF pode ser obtida da inclinação da reta aproximada dos pontos obtidos de $\log(r) \times \log(A)$. A vantagem deste método em relação ao anterior é que ele não depende tanto da orientação e sobreposição da grade como no método de contagem de caixas. Além disso, a salsicha de Minkowski parece fornecer uma compreensão conceitual melhor da DF em termos biológicos ao considerarmos que a salsicha para um determinado raio corresponde à área de influência da figura em questão. Analisando por este lado, a DF por este método refletirá a evolução espacial do espaço ocupado pela figura em uma determinada região. A **Figura III.10** ilustra um exemplo deste método para $r = 3, 6$ e 9 . No próximo capítulo veremos um pouco mais sobre este método.

Figura III.9 – Ilustração do método da contagem de caixas: (a) curva com uma grade sobreposta [BARNSELY (1988)]; (b) dimensão fractal pelo método da contagem de caixas.

Figura III.10 – Exemplos do método da salsicha de Minkowski para o cálculo da dimensão fractal ($r = 3, 6$ e 9).

III.2 - Síntese de Estruturas Neurais

O estudo de estruturas neurais artificiais têm crescido nos últimos anos. Alguns modelos existentes de células neurais levam em conta a forma dos neurônios, porém outros, nem consideram este fator. Em geral, muitos neurônios são gerados utilizando-se retas e formas geométricas muito bem definidas para representar galhos e soma, fazendo com que eles apresentem formas bastante simples. Como exemplo, consideremos o trabalho de [THOMAS (1991)]. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de estruturas neurais que permitam uma simulação mais realística do córtex visual. No entanto, apenas células apresentando formas muito simples foram apresentadas, como pode ser verificado na **Figura III.11**.

Figura III.11 – Exemplos de neurônios do córtex visual primário desenvolvidos no trabalho de [THOMAS (1991)]. (a) célula *basket* da camada 6; (b) multipolar esférica; (c) *basket* das camadas 2-5; (d) *chadenlier* das camadas 2-4; (e) *spinous bitufted* esparsamente das camadas 2-3; (f) estreladas espinhosas das camadas 4-5; (g) bipolares das camadas 4-5.

Por haver alguns trabalhos utilizando gramáticas gráficas na modelagem de neurônios, tais como [HAMILTON (1993); KALAY (1995); MCCORMICK (1994)], e porque nós também utilizamos estas gramáticas na tentativa de obtermos neurônios mais realísticos, veremos, a seguir, um pouco sobre elas e alguns trabalhos desenvolvidos para modelagem mais natural de objetos (neurônios, plantas, etc.).

III.2.1 - Gramáticas Gráficas

Aristid Lindenmayer desenvolveu em 1968 os sistemas L para descrever o crescimento de organismos vivos [LINDENMAYER (1968)]. Eles foram muito bem aceitos para apresentar estruturas de plantas. Desenhos feitos à mão ilustravam as

estruturas geradas pelos sistemas L no início. Entretanto, somente a topologia de plantas foi formalmente definida na época [PRUSINKIEWICZ (1986)].

A possibilidade de automaticamente gerar figuras de plantas usando sistemas L com uma interpretação gráfica especificada formalmente foi investigada primeiramente por Frijters e Lindenmayer [FIJTERS (1974)] e Hogeweg e Hesper [HOGEWEG (1974)]. Este último interpretou as cadeias de caracteres formadas como padrões de ramificação tridimensionais usando um conjunto de regras que definem funções para a interpretação da cadeia. A partir daí, as gramáticas gráficas tornaram-se ferramentas poderosas para a geração de uma ampla variedade de objetos.

Antes de continuarmos falando sobre gramáticas gráficas, vamos fazer uma breve revisão sobre o que realmente vem a ser gramáticas (ou sistemas L). A seguir, será abordado um pouco mais sobre as gramáticas gráficas, terminando a seção com um pouco sobre gramáticas gráficas estocásticas.

III.2.1.1 - Teoria Geral Sobre Gramáticas

Uma gramática formal G é a quádrupla:

$$G = \{V_N, V_T, P, S\}$$

sendo que V_N é o conjunto dos símbolos ou palavras não terminais (são usados como nomes para categorias sintáticas), V_T é o conjunto dos símbolos terminais (que terminam a produção de uma regra de produção), P é o conjunto das regras de produção da forma $X \rightarrow X'$ (X pode ser substituído por X' sempre que X aparecer), e S é chamado axioma ou símbolo (regra ou palavra) inicial de G ($S \in V_N$) [RODRIGUES (1993)].

Em geral, $V_N \cap V_T = \emptyset$ e muitas vezes os elementos de V_N são representados por letras maiúsculas e os de V_T (terminais) por letras minúsculas. Uma forma geral de representação das regras de produções é mostrada no exemplo abaixo.

$$G = (\{S, A, B\}, \{a, b\}, P, S)$$

sendo: $V_N = \{S, A, B\}$

$$V_T = \{a, b\}$$

$$P \{ S \rightarrow AB$$

$$A \rightarrow a$$

$$B \rightarrow b \}$$

Produção: $S \rightarrow AB \rightarrow aB \rightarrow ab$, ou representando em forma de árvore sintática teremos:

Muitas vezes estas gramáticas possuem uma ou mais sentenças ambíguas, possibilitando a existência de mais de uma árvore sintática diferente gerando o mesmo resultado.

Podemos ter gramáticas sensíveis ao contexto ou livres de contexto. As sensíveis ao contexto são aquelas em que as regras de produção são do tipo:

$$\alpha \rightarrow \beta$$

para $\alpha \in (V_N \cup V_T)^+$ (o sinal '+' significa que o elemento λ (vazio) não pertence ao conjunto) e $\beta \in (V_N \cup V_T)^*$ (o sinal '*' significa que o elemento λ pertence ao conjunto), tal que $|\beta| \geq |\alpha|$ (exceto quando $\beta = \lambda$), ou seja, tal que o tamanho (ou número de símbolos) em β seja sempre maior ou igual ao tamanho (número de símbolos) em α . Um exemplo deste tipo de gramática é mostrado a seguir.

$$G = (V_N, V_T, P, S)$$

$$V_N = \{S, B, C\}$$

$$V_T = \{a, b, c\}$$

$$P = \{S \rightarrow aABCB$$

$$AB \rightarrow aB$$

$$aB \rightarrow ab$$

$$CB \rightarrow caAB\}$$

Uma gramática é dita ser livre de contexto quando o lado direito das suas regras de produção $\in V_N$ e o lado esquerdo $\in (V_N \cup V_T)^*$. As gramáticas livres de contextos são as mais comumente utilizadas e um exemplo é mostrado a seguir.

$$G = (V_N, V_T, P, S)$$

$$V_N = \{S, B, C\}$$

$$V_T = \{a, b\}$$

$$P = \{S \rightarrow A$$

$$A \rightarrow aB$$

$$B \rightarrow abC$$

$$C \rightarrow AB\}$$

As gramáticas livres de contextos podem ser regulares ou não. São consideradas regulares aquelas gramáticas em que todas as suas regras de produções levam a pelo menos um terminal, como por exemplo, $A \rightarrow aB$ ou $A \rightarrow b$, sendo que a e b são terminais e A e B são não terminais. Se houver alguma regra dentro das regras de produção em que um terminal não leva a pelo menos um não terminal ela será irregular.

III.2.1.2 - Aplicações de gramáticas gráficas

As gramáticas gráficas, como visto anteriormente, foram derivadas dos sistemas L proposto por Aristid Lindenmayer [LINDENMAYER (1968)] e por isso são também conhecidas como sistemas L ou sistemas de Lindenmayer. Estas gramáticas são baseadas na teoria de gramáticas vista na seção anterior e na utilização da computação gráfica para a interpretação dos símbolos terminais, permitindo a visualização realística de plantas e processos em desenvolvimentos (tais como fractais).

A idéia básica das gramáticas gráficas consiste em definir um axioma, formado geralmente por letras, e regras de produção formadas por letras e, se necessário, símbolos (como +, -, [, \$, etc.), em que cada regra é substituída da forma já descrita na seção anterior um número de vezes de tal forma a obter o melhor resultado esperado. Na cadeia resultante, os símbolos não terminais são retirados e aos terminais são associados movimentos da tartaruga¹⁸.

Entre outras aplicações, os sistemas L ou gramáticas gráficas são utilizadas para a geração de retas digitais [BRONS (1985)], reconhecimento de padrões [COWELL (1995); SWAIN (1972)] e desenvolvimento de células [BOER (1991);

¹⁸ Tartaruga aqui é o mesmo que tartaruga da linguagem LOGO, ou seja, um objeto que imita a movimentação.

LINDENMAYER (1975); BOER (1991); LINDENMAYER (1968); AGARWAL (1995)], além de um amplo uso para a representação/desenvolvimento de plantas [AONO (1984); HOLLIDAY (1995); OLIVEIRA (1994); PRUSINKIEWICZ (1986); LINDENMAYER (1968); STREIT (1994)], e há pouco também começaram a ser utilizadas para a geração de neurônios [HAMILTON (1993); MCCORMICK (1994); KALAY (1995)].

Para ilustrar o funcionamento destas gramáticas, começaremos citando um exemplo bem simples do trabalho de [HAMILTON (1993)], provavelmente um dos primeiros a utilizar estas gramáticas para a geração de neurônios. Neste trabalho, ele gera apenas neurônios bidimensionais, sem controle de espessura dos galhos. Vejamos um exemplo da criação de um simples galho.

Gramática 1:

$$V_N = \{X, Y\}$$

$$V_T = \{F, [,], -, +\}$$

Axioma: X

$$P = \{ X \rightarrow XFY$$

$$Y \rightarrow [-F][+F] \}$$

Produções em 4 iterações:

1^a iteração: XFY

2^a iteração: $XFYF[-F][+F]$

3^a iteração: $XFYF[-F][+F]F[-F][+F]$

4^a iteração: $XFYF[-F][+F]F[-F][+F]F[-F][+F]$

Da cadeia resultante, despreza-se, ou retira-se os caracteres não terminais e todos os terminais são interpretados de acordo com as seguintes funções relacionadas a cada caracter:

F : desenha uma linha de largura fixa;

$+$: incrementa o ângulo corrente de um valor constante θ ;

$-$: decrementa o ângulo corrente de um valor constante θ ;

$[$: armazena as coordenadas do ponto atual na pilha;

$]$: restaura a coordenadas da pilha e as tornam coordenadas do ponto atual.

Assim, interpretando a cadeia resultante depois de várias iterações teremos como resultado o galho da **Figura III.12**, sendo que neste exemplo, $\theta = 45^\circ$ e o comprimento de cada reta é de 40 *pixels* (a figura não está em seu tamanho original, ou seja, está reduzida). A produção definida para *Y* executa ramificações simétricas do tronco, enquanto a produção *X* inclui mais iterações, aumenta o tronco e coloca mais pontos de ramificações.

Figura III.12 – Galho resultante depois de várias iterações da Gramática 1

Um exemplo do uso mais abrangente destas gramáticas é mostrado no artigo de [PRUSINKIEWICZ (1986)] na geração de plantas tridimensionais. Aqui mostraremos a gramática definida por ele para desenhar o ramalhete da **Figura III.13**. Neste exemplo, ele utilizou uma gramática com muito mais nós terminais que executam tarefas como controle de cores e largura da reta, além de rotações tridimensionais e traçar limites de polígonos preenchidos. Vejamos a seguir a gramática definida por Prusinkiewicz para a criação do ramalhete.

Gramática 2:

$$\begin{aligned}
 V_N &= \{S, apex, branch, stem, leaf\} \\
 V_T &= \{/, |, +, -, ', ^, \&, !, [,], \{, \}, F, f\} \\
 P &= \{ \\
 &\quad S \rightarrow apex \\
 &\quad apex \rightarrow [branch \text{/////}' branch \text{/////}' branch] \\
 &\quad branch \rightarrow [\& stem leaf ! apex] \\
 &\quad stem \rightarrow F leaf \\
 &\quad F \rightarrow F \text{/////} stem \\
 &\quad leaf \rightarrow [''''^{\wedge}\{-f+f+f-|-f+f+f\}] \\
 &\quad \}
 \end{aligned}$$

Sendo *apex* a regra inicial (axioma), as produções em 3 iterações serão:

1^a iteração: *[branch //////////' branch //////////' branch]*

2^a iteração: *[[& stem leaf ! apex] //////////' [& stem leaf ! apex] //////////' //////////' [& stem leaf ! apex]]*

3^a iteração: *[[& F leaf ['''^[-f +f +f -| -f +f +f]] ! [branch //////////' branch //////////' branch]] //////////' [& F leaf ['''^[-f +f +f -| -f +f +f]] ! [branch //////////' branch //////////' branch]] //////////' //////////' [& F leaf ['''^[-f +f +f -| -f +f +f]] ! [branch //////////' branch //////////' branch]]]*

Desconsiderando os caracteres não terminais, foram definidas as seguintes funções para os terminais:

F: desenha uma linha de largura *w*, cor *c* e tamanho *d*

f: anda com a tartaruga um passo de tamanho *d* sem desenhar linha

+: gira a tartaruga em torno do eixo *z* de um ângulo δ

-: gira a tartaruga em torno do eixo *z* de um ângulo $-\delta$

&: gira a tartaruga em torno do eixo *y* de um ângulo δ

^: gira a tartaruga em torno do eixo *y* de um ângulo $-\delta$

/: gira a tartaruga em torno do eixo *x* de um ângulo δ

|: gira a tartaruga de 180° em torno do eixo *z*

!: decrementa a largura atual da linha de acordo com a fórmula $w' = w + w_inc$

': incrementa a cor atual de acordo com a fórmula $c' = c + c_inc$

{: armazena as posições subseqüentes da tartaruga como vértices de um polígono a ser preenchido

}: preenche o polígono usando a cor atual *c*

[: armazena estado atual da tartaruga em um pilha

]: recupera o último estado colocado na pilha e o faz como estado atual da tartaruga, porém sem desenhar nenhuma linha.

Desta forma, depois de várias iterações (não apenas as três mostradas no exemplo) e executando as funções relacionadas ao terminais na cadeia resultante, pode-se obter o ramalhete da **Figura III.13**, sendo que o eixo de coordenadas é representado na **Figura III.14**.

Figura III.13 – Um ramalhete criado pela Gramática 2 [PRUSINKIEWICZ (1986)].

Figura III.14 – Representação dos eixos de coordenadas utilizados por [PRUSINKIEWICZ (1986)] na definição das funções dos caracteres terminais.

III.2.1.3 - Gramáticas gráficas estocásticas

Para a geração, por exemplo, de um campo coberto com flores poderíamos utilizar as gramáticas gráficas repetidamente. Porém, por causa da natureza determinística das gramáticas consideradas, todas as plantas geradas seriam idênticas. Para melhorar este efeito introduzimos variações de espécies para espécies que podem ser alcançadas tornando estatísticas as gramáticas definidas. Tal aplicação estocástica das regras de produções podem afetar tanto os padrões de ramificação quanto a taxa de crescimento de partes da planta. Provavelmente o primeiro trabalho utilizando gramáticas estocásticas foi o de [SWAIN (1972)] para o reconhecimento de padrões sintáticos. Alguns exemplos interessantes deste tipo de gramática são apresentados no trabalho de [PRUSINKIEWICZ (1986)]. Um exemplo bem simples deste trabalho é mostrado na **Gramática 3** e alguns dos resultados obtidos com a aplicação desta gramática são apresentados na **Figura III.15**. Os percentuais na última coluna indicam a probabilidade de ocorrência de cada regra de produção. Desta forma, com a mesma gramática podemos obter variações de uma mesma espécie como pode ser observado na **Figura III.15**.

Gramática 3

$$S \rightarrow F$$

$$P1: F \rightarrow F['+F] F['-] F \quad (0.33)$$

$$P2: F \rightarrow F['+ F] F \quad (0.33)$$

$$P3: F \rightarrow F['-F] F \quad (0.34)$$

Outro trabalho também bastante interessante utilizando gramáticas gráficas estocásticas e não estocásticas para modelagem de plantas tridimensionais é o de [AONO (1984)] que define gramáticas levando-se em conta efeitos como vento, luz do sol e gravidade, além de cores e espessura dos galhos.

O **Capítulo V** apresenta desenvolvimentos utilizando estas gramáticas para a geração de neurônios e estruturas neurais.

Figura III.15 – Alguns galhos gerados pela Gramática 3 [PRUSINKIEWICZ (1986)].

III.3 - Modelos Matemáticos

Existem vários modelos matemáticos criados com a intenção de descrever matematicamente o funcionamento/comportamento de estruturas naturais. Nesta seção veremos alguns destes modelos, especialmente aqueles mais estreitamente relacionados aos desenvolvimentos desta tese, começando com os mais microscópicos, como o de cabo, o compartimental e as equações de Hodgkin e Huxley, usadas para descrever a geração e propagação do potencial de ação, e seguiremos descrevendo modelos mais macroscópicos, como de codificação de orientação do córtex visual, matemático de um neurônio e aquele utilizado em nossas simulações (**Capítulo VI**).

III.3.1 – Modelo do Cabo

A aplicação do modelo do cabo surgiu com a necessidade de interpretar e modelar os dados obtidos de neurônios individuais por meio de microeletrodos introduzidos no neurônio. Este modelo, em geral utilizado para dendritos, fornece uma matemática que nos permite conectar a estrutura morfológica e elétrica do neurônio à sua função. Neste modelo, as árvores dendríticas são aproximadas por um cilindro e a análise da equação diferencial parcial é expressa como [ANDERSON (1995); BOWER (1995); KOCH (1995)]:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - V = 0 \quad (\text{III.5})$$

ou em termos de variáveis adimensionais, $X = x/\lambda$ e $T = t/\tau$, como

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - \frac{\partial V}{\partial T} - V = 0, \quad (\text{III.6})$$

sendo:

- V é a diferença de potencial dentro e fora da membrana com um desvio do potencial de equilíbrio, ou seja, $V_i - V_e - E$;
- x representa a distância ao longo do eixo x (a corrente flui ao longo deste eixo) do cilindro da membrana;
- λ^2 é uma constante de comprimento expressa como

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_o + r_i} \quad (\text{III.7})$$

sendo r_m a resistência da membrana e $(r_o + r_i)$ a resistência por unidade de tamanho, ou seja, representa a distância sobre o qual a voltagem da membrana diminui para $1/e$;

- t representa o tempo;
- τ é a tempo constante de tempo da membrana expresso como:

$$\tau = r_m c_m \quad (\text{III.8})$$

sendo que c_m representa a capacitância da membrana.

Considerando o caso simples de um estado estacionário em que a corrente de entrada não muda com o tempo, teremos $\frac{\partial V}{\partial t} = 0$ e a **Equação III.6** se reduz à equação diferencial do tipo:

$$V = \frac{d^2V}{dX^2}, \quad (\text{III.9})$$

cujas solução geral pode ser expressa como:

$$V(X) = V_0 e^{-X} = V_0 e^{-x/\lambda}, \quad (\text{III.10})$$

Este resultado indica que, devido a um estímulo aplicado em um ponto, o potencial da membrana cai exponencialmente com a distância, como ilustrado no exemplo da **Figura III.16**.

Figura III.16 – Solução da equação do cabo para o estado estacionário em que o potencial cai exponencialmente com o aumento da distância [ANDERSON (1995)].

Este modelo do cabo unidimensional usando as equações diferenciais parciais apresentadas descreve o fluxo de corrente em uma árvore dendrítica passiva contínua, ou seja, em que a corrente de entrada não muda com o tempo. Porém, para correntes transientes, estas equações apresentam soluções analíticas complicadas. Neste caso, em geral, é usado o modelo compartimental, descrito a seguir.

III.3.2 – Modelo Compartimental

No modelo compartimental, as equações diferenciais contínuas do modelo do cabo são substituídas por um conjunto (ou matriz) de equações diferenciais ordinárias, em que o sistema final pode ser resolvido por métodos numéricos. Para isso, o neurônio é dividido em vários compartimentos pequenos, sendo que cada compartimento é isopotencial, uniforme espacialmente em suas propriedades (por

exemplo, diâmetro, propriedades elétricas específicas, etc.) e são modelados em forma de simples circuitos R-C (vide **Figura III.17**), que são conectados entre si através de uma resistividade de acordo com a topologia da árvore. Portanto, a diferença de potencial ocorre entre os compartimentos, diferentemente do modelo anterior em que esta diferença ocorria dentro deles. Pode ser verificado que quando a árvore dendrítica é dividida em compartimentos muito pequenos a solução deste modelo converge para o modelo do cabo contínuo [BOWER (1995); KOCH (1995)].

Figura III.17 – Exemplo de modelagem de uma parte de célula neural em (a) através do modelo compartimental (b) [BOWER (1995)].

Pela lei da corrente de Kirchhoff, em cada compartimento j , a corrente que passa através da membrana (i_{mj}) é igual à corrente que entra no compartimento (corrente $i_{j-1,j}$ que flui do compartimento $j-1$ ao compartimento j) menos a corrente que sai (corrente $i_{j,j+1}$ que flui do compartimento j ao compartimento $j+1$) (vide **Figura III.18**), ou seja,

$$i_{mj} = i_{j-1,j} - i_{j,j+1}. \quad (\text{III.11})$$

Pelo circuito equivalente, temos que a corrente da membrana é a soma da corrente capacitiva com a corrente iônica da rede (I_{ion}) que flui através do caminho resistivo transmembrana (r_m). Portanto,

$$i_{mj} = c_{mj} \frac{dV_j}{dt} + I_{ion_j}, \quad (\text{III.12})$$

sendo que V_j é o potencial da membrana medido em relação ao potencial de repouso. Para o caso de ser inserido uma corrente por uma fonte externa (como por exemplo, por eletrodo) temos que adicionar a corrente da membrana (I_{stim}). Tomando as correntes i_{j-1} e em termos do gradiente da voltagem entre os compartimentos conectados diretamente dividido pela resistência axial entre estes compartimentos, podemos rescrever a **Equação III.11** como:

$$c_{mj} \frac{dV_j}{dt} + I_{ion_j} + I_{stim_j} = \frac{V_{j-1} - V_j}{r_{j-1,j}} - \frac{V_j - V_{j+1}}{r_{j,j+1}}, \quad (\text{III.13})$$

sendo que $r_{j-1,j}$ é a resistência axial entre os compartimentos $j-1$ e j . Para o primeiro e último compartimento da cadeia, apenas o primeiro termo da corrente longitudinal aparece no lado direito das equações [KOCH (1995)].

Figura III.18 – Exemplo do circuito utilizado no modelo compartimental de uma cadeia de três pequenos segmentos cilíndricos da membrana passiva [KOCH (1995)] (vide texto para o significado de cada termo que aparece no desenho).

A solução da **Equação III.13** para os valores de $V_j(t)$, sendo que $j=1,\dots,N$, sendo N o número de compartimentos, depende de I_{ion} .

Uma outra vantagem deste modelo é que ele não coloca restrições nas propriedades da membrana de cada compartimento, permitindo, assim, que os compartimentos possam representar membrana somática, dendrítica ou axonal, além de poderem ser passivos ou excitáveis e poderem conter várias entradas sinápticas e permitirem prontamente a representação de árvores dendríticas complexas, estruturas de ramificação axonal e outras irregularidades morfológicas, tais como espículas [KOCH (1995)].

III.3.3 - Modelo Matemático de Propagação do Potencial de Ação

Muitos dos trabalhos que esclarecem as propriedades do potencial de ação e condutividades fundamentais foram realizadas por Alan Hodgkin e Andrew Huxley [BOWER (1995); CHURCHLAND (1992)]; DOWLING (1992); ECCLES (1979); SHEPHERD (1994)]. Em 1952, eles publicaram um conjunto de equações que descreviam matematicamente o comportamento do potencial de ação [BOWER (1995)]. Estas equações, amplamente utilizadas atualmente para modelagem de neurônios, reconstroem o curso completo do potencial de ação quase perfeitamente e são um bom exemplo do sucesso da construção de modelos matemáticos na neurociência. Hodgkin e Huxley, utilizando o axônio gigante de lula, determinaram experimentalmente como as funções de condutância g_{Na^+} e g_{K^+} dos íons de sódio e potássio dependem do potencial V da membrana celular. Eles consideraram o axônio como um cabo elétrico, sendo que a força resultante é obtida pela distribuição desigual dos íons através da membrana. Baseado em observações empíricas das interações de condutâncias iônicas no potencial da membrana e nos cursos do tempo de vários eventos, Hodgkin e Huxley descreveram uma equação diferencial que prevê o comportamento de um axônio quando estimulado. A equação é a seguinte [CHURCHLAND (1992)]; KOVÁCS (1997)]:

$$I = C\left(\frac{dV_m}{dt}\right) + (V_m - E_{K^+})n^4 g_{K^+} + (V_m - E_{Na^+})m^3 h g_{Na^+} + (V_m - E_L)g_L. \quad (\text{III.14})$$

Esta equação descreve a corrente I (corrente iônica) que passa através da membrana com o potencial da membrana sendo V_m . O primeiro termo à direita é a corrente através da capacitância da membrana, expressa em termos da capacitância C da membrana vezes a taxa de variação do potencial da membrana com o tempo. O segundo termo é a corrente do potássio, expressa como a diferença entre o potencial da membrana e o potencial de equilíbrio do íon ($V_m - E_{K^+}$), que é a ação da força elétrica efetiva nestes íons, multiplicado pela condutância máxima g_{K^+} e uma variável n que é uma função de ativação do potássio. O terceiro termo à direita é a corrente do sódio, no qual a força de direção é ($V_m - E_{Na^+}$), a condutância máxima de sódio é g_{Na^+} , m é um fator de ativação do sódio e h é um fator de inativação. O termo final leva em conta a corrente levada por outros íons, através dos canais de

condutância ainda não considerados, ou seja, representa uma corrente de fuga devido a outros íons secundários.

Para o axônio gigante da lula, em particular, as funções de ativação e inativação são dadas em [KOVÁCS (1997)]:

$$\frac{dn}{dt} = \lambda(1 - n) - \kappa n;$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(1 - m) - \beta m;$$

$$\frac{dh}{dt} = \gamma(1 - h) - \rho h$$

sendo que:

$$\alpha = \frac{0.1(V + 25)}{\exp\left(\frac{V + 25}{10}\right) - 1};$$

$$\beta = 4 \exp\left(\frac{V}{18}\right);$$

$$\gamma = 0.07 \exp\left(\frac{V}{20}\right);$$

$$\rho = \left(1 + \exp\left(\frac{V + 30}{10}\right)\right);$$

$$\lambda = \frac{0.01(V + 10)}{\exp\left(\frac{V + 10}{10}\right) - 1};$$

$$\kappa = 0.125 \exp\left(\frac{V}{80}\right).$$

Apesar destas equações de propagação do potencial de ação terem sido inicialmente utilizadas para explicar o potencial de ação em um axônio gigante de lula, elas têm sido generalizadas desde a sua criação para outros neurônios. Correntes da membrana para outros canais iônicos podem ser facilmente adicionados (incluindo correntes ativadas por neurotransmissores) [CHURCHLAND (1992); KOVÁCS (1997)]. A **Tabela III.1** a seguir fornece os valores típicos para as constantes da equação de Hodgkin e Huxley.

Tabela III.1 – Valores das constantes da equação de Hodgkin e Huxley

Parâmetros	Valores
g_{Na^+}	120 mOhms ⁻¹ /cm ²
g_{K^+}	36 mOhms ⁻¹ /cm ²
g_{Cl^-}	0.3 mOhms ⁻¹ /cm ²
V_m	-60 mV
E_{Na^+}	55 mV
E_{K^+}	-72 mV
E_{Cl^-}	-50 mV

Como pode ser observado na **Equação III.14** acima, somente dois tipos de canais (sem contar o último termo que inclui todos os outros canais como um só) foram incluídos no modelo de Hodgkin e Huxley: o canal rápido de sódio e o canal de correção de atraso do potássio. Embora, em geral, as membranas dos axônios contenham somente dois tipos de canais, em dendritos e somas, em contrapartida, muitos mais tipos de canais foram descobertos, com uma grande variedade de dependências de voltagens e especificidades iônicas. Combinados em configurações associadas em neurônios com morfologias dendríticas distintas, estes canais permitem exatamente o mesmo estímulo em diferentes neurônios para produzir um enorme limite de resposta inteiramente distintas no soma.

III.3.4- Modelo Matemático de Neurônio

Em 1943 McCulloch e Pitts, talvez inspirados pelos avanços na determinação experimental das propriedades eletrofisiológicas dos neurônios, introduziram um modelo matemático de um neurônio que possui a forma apresentada na **Figura III.19**. Neste neurônio, suas entradas podem ser excitatórias ou inibitórias e sua saída um pulso ou não. Na verdade, a saída do neurônio é uma soma ponderado das entradas com os respectivos fatores de ponderação, em que o resultado é positivo nos casos excitatórios e negativos nos casos inibitórios. O impulso ocorre quando a saída resultante é maior que um certo limiar [KOVÁCS (1997)].

Figura III.19 – Modelo de McCulloch-Pitts de um neurônio

Um neurônio pode ser considerado como um sistema não linear que transforma um conjunto de variáveis de entrada x_i , ($i=1, \dots, n$) em uma variável de

saída z . O sinal x_i na entrada i é primeiro multiplicado por um parâmetro w_i conhecido como peso (que é análogo à força sináptica em uma rede biológica) e é então adicionado a todos os outros sinais de entrada ponderados para dar a intensidade de entrada total para a unidade da forma:

$$a = \sum_{i=1}^n w_i x_i + w_0, \quad (\text{III.15})$$

em que o parâmetro de compensação w_0 corresponde ao limiar de disparo em um neurônio biológico. Formalmente, o w_0 pode ser considerado como um caso especial de um peso de uma entrada extra cujo valor x_0 seja permanentemente igual a 1. Assim a **Equação III.15** pode ser reescrita como:

$$a = \sum_{i=0}^n w_i x_i, \quad (\text{III.16})$$

sendo $x_0=1$. Note que os pesos (e w_0) podem possuir sinal indicando sinapses excitatória ou inibitória. A saída z da unidade (que em geral é considerada análoga à taxa média de frequência de disparo de um neurônio) é então obtida operando em a com uma função de ativação não linear $f()$ tal que [BISHOP (1994)]:

$$z = f(a). \quad (\text{III.17})$$

Algumas formas possíveis para a função $f(a)$ são mostradas na **Figura III.20**. O modelo original de McCulloch-Pitts usou a função mostrada na **Figura III.20 (b)**, porém muitas redes neurais artificiais usam funções de ativação sigmoidais do tipo mostrado na **Figura III.20 (d)**.

Figura III.20 – Funções de ativação típicas: (a) linear, (b) limiar (*threshold*), (c) limiar linear, (d) sigmoidal [BISHOP (1994)].

Em geral, a função não linear f implementa um processo de limiarização semelhante àquele desempenhado pelo segmento inicial, enquanto que w_i influencia a velocidade de despolarização do interior da célula [COSTA (1996)].

Um efeito interessante que pode ser incorporado ao modelo matemático proposto por McCulloch-Pitts é o de propagação elétrica dos dendritos. Tal propagação em geral ocorre de maneira passiva e há uma queda de potencial ao longo da membrana dendrítica, fazendo com que as sinapses mais distantes do soma tenham uma influência menor na despolarização do segmento inicial que aquelas mais próximas. No modelo matemático tal efeito é incorporado atribuindo-se pesos menores às sinapses mais distantes e pesos maiores para as que estão mais próximas do soma (por exemplo, pesos inversamente proporcionais às distâncias das sinapses) [COSTA (1996)].

Este simples modelo matemático do neurônio forma o elemento matemático básico em muitos modelos de redes neurais artificiais.

A extensão deste modelo matemático para representar uma estrutura neural unidimensional tem sido usada para investigar mapas bidimensionais de especificidade de orientação.

III.3.5 - Modelo de codificação/representação de orientações no córtex

Vários modelos têm sido propostos para a modelagem da organização de codificação de orientações no córtex visual primário do primatas, incluindo o modelo concêntrico. Baxter e Dow [BAXTER (1989)] apresentaram em seu trabalho, uma discussão de quatro modelos cêntricos em que os centros estão relacionados com os *blobs* de citocromo oxidase¹⁹ incluindo avaliações com microeletrodos e dados de imagem ótica. Eles verificaram que seu modelo E1 apresenta índice topológico +1 nos centros com *blobs* e -1 nas regiões *interblobs*. Este modelo foi posteriormente estendido por Bauer e Dow [BAUER (1991)] para levar em conta uma possível existência de uma preferência distinta de orientação entre camadas superiores e inferiores do córtex.

Como foi visto no capítulo anterior, a informação do sistema visual dos primatas começa na retina, que é responsável pela detecção de bordas da entrada visual, passa pelo LGN e vai até o córtex visual primário para processamento futuro.

¹⁹ *Blobs* de citocromo oxidase são regiões com pouca ou nenhuma seletividade de orientação. Estas regiões apresentam alta reação ao citocromo oxidase [BAXTER (1989)].

Uma vez que o LGN apresenta campos receptivos semelhantes àqueles encontrados na retina, o córtex visual recebe uma versão das bordas detectadas e, entre outras funções do córtex, as processará resultando em uma representação intermediária das bordas recebidas em termos de segmentos de retas [COSTA (1994)a].

Um modelo proposto por Costa [COSTA (1994)a] para codificação de orientação no córtex visual primário dos primatas, chamado de estrutura espacialmente congruente, é baseado na representação pé-da-normal de segmentos de retas. Esta representação descreve cada linha reta por seu ponto P situado o mais próximo possível da origem do sistema de coordenadas, como mostrado na **Figura III.21 (a)**, sendo que P corresponde à reta pé-da-normal escrita em termos de suas coordenadas polares ρ e θ . Quando P está próximo da origem, as linhas não serão bem representadas. Este fenômeno é conhecido como cegueira central e ocorre por haver poucos pontos no anel de largura constante e raio pequeno que representa a região para retas com $0 \leq \theta \leq 360^\circ$, como mostrado na **Figura III.21 (b)**, o que não ocorre quando este raio é grande. Deste modo, as barras que passarem no centro dos cataventos não serão bem detectadas e os neurônios que estiverem nos cataventos exibirão aumento na atividade neural média.

Esta codificação do pé-da-normal pode ser utilizada para modelarmos matematicamente respostas de estruturas neurais a um determinado estímulo de barra, como será mostrado na seção a seguir.

Figura III.21 – Representação pé-da-normal para segmento de linha. (a) representação do segmento de reta; (b) anel com melhor (anel maior) e pior (anel menor) resolução para representação de orientações [COSTA (1994)a].

III.3.6- Modelo Considerado nas Simulações

Para a modelagem das estruturas neurais que serão descritas no **Capítulo VI** utilizamos o modelo de especificidade de orientação desenvolvido por [COSTA (1994)a]. Para entendermos tal modelo, consideremos uma simples estrutura regular bidimensional como a mostrada na **Figura III.22** em que cada neurônio (representado por um círculo) se conecta com seus oito vizinhos mais próximos. Se assumirmos que o estímulo visual pode ser restrito a uma reta de espessura razoável como ilustrado na **Figura III.22** e que somente as células cruzadas pelo estímulo é que evoluem sua atividade neural, podemos analisar a evolução temporal da atividade neural na estrutura apresentada de uma forma simplificada, ou seja, em relação a estrutura unidimensional apresentada na **Figura III.23** para um desenvolvimento matemático mais simplificado. Tal estrutura é composta por N células neurais interconectadas de tal modo que cada célula receba conexões sinápticas de peso $w_{i,j}$ de seus vizinhos imediatos. Cada célula neural (c_i) recebe um sinal x_i , que estabelece a condição inicial do sistema, e produz um sinal de saída y_i que reflete sua atividade neural [COSTA (1995)].

Figura III.22 – Estrutura neural bidimensional simplificada com cada neurônio se conectando com seus oito vizinhos mais próximos. A reta que cruza a estrutura representa um estímulo visual [COELHO (1997)].

A evolução da atividade neural ($dy(t)/dt$) de um neurônio específico pode ser determinada somando-se todas as atividades de seus vizinhos imediatos adjacentes, resultando na **Equação III.18**, sendo $y_1=y_n=0$. Assim podemos escrever a taxa de aumento da atividade de um neurônio como mostrado na **Equação III.19**

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = w_{i-1,i}y_{i-1}(t) + w_{i+1,i}y_{i+1}(t) \quad (\text{III.18})$$

$$y_i(t+1) = y_i(t) + w_{i-1,i}y_{i-1}(t) + w_{i+1,i}y_{i+1}(t) \quad (\text{III.19})$$

Figura III.23 – Estrutura neural unidimensional simplificada [COSTA (1995)].

Se assumirmos que o estímulo reto se estende de uma borda até a outra da estrutura apresentada, o esquema de interconexão adotado permite-nos obter um pico da atividade neural no meio da estrutura neural unidimensional, implementando assim a codificação do “pé-da-normal” da codificação da orientação do estímulo, como ilustrado na **Figura III.24**. Este pico no meio da estrutura é obtido pelo fato da taxa de aumento da atividade das células da borda (c_l e c_n) ser mais baixa que a das outras células devido a não atividade na borda. Com a variação do tempo (t) este efeito é propagado para as outras células em direção ao centro dos cataventos, fazendo com que o pico esteja no centro da estrutura [COELHO (1997); COSTA (1995)].

Figura III.24 – Representação do “pé-da-normal” da codificação da orientação do estímulo [COELHO (1997)].

Se resolvermos a **Equação III.19** em termos de equação diferencial na forma matricial e sendo M uma matriz de pesos $N \times N$ real e simétrica independente do tempo, podemos reescrever a **Equação III.19** como:

$$M\vec{y} = \frac{d\vec{y}}{dt}. \quad (\text{III.20})$$

Escrevendo M em termos de seus autovalores e autovetores temos:

$$M\vec{u}_k = \lambda_k \vec{u}_k, \quad (\text{III.21})$$

sendo que $\vec{u}_k$ representa os autovalores (ortogonais entre si) e λ são os autovalores de M .

O sinal de saída $\vec{y}(t)$ pode ser expandido usando uma combinação de autovetores tal que:

$$\vec{y}(t) = \sum_k a_k(t) \vec{u}_k. \quad (\text{III.22})$$

Se considerarmos a **Equação III.20** a evolução no tempo dos coeficientes $a_k(t)$ temos:

$$\begin{aligned} \frac{da_k(t)}{dt} &= \lambda_k a_k(t) \\ a_k(t) &= e^{\lambda_k t}. \end{aligned} \quad (\text{III.23})$$

Assumindo $k=3$, podemos rescrever a **Equação III.22** como:

$$\vec{y}(t) = a_1(t) \vec{u}_1 + a_2(t) \vec{u}_2 + a_3(t) \vec{u}_3. \quad (\text{III.24})$$

Multiplicando os dois lados por qualquer u_k , por exemplo, u_2 , teremos:

$$\vec{u}_2 \vec{y}(t) = a_1(t) \vec{u}_1 \vec{u}_2 + a_2(t) \vec{u}_2 \vec{u}_2 + a_3(t) \vec{u}_3 \vec{u}_2 \Rightarrow a_2(t) = \vec{u}_2 \vec{y}(t). \quad (\text{III.25})$$

Assim, para qualquer k teremos a seguinte igualdade:

$$a_k(t) = \vec{u}_k \vec{y}(t). \quad (\text{III.26})$$

Voltando na **Equação III.23**, sabemos que $a_k(0) = 1$. Portanto, multiplicando esta equação por $a_k(0)$ teremos:

$$a_k(t) = e^{\lambda_k t} a_k(0) = e^{\lambda_k t} \vec{u}_k \vec{y}(0). \quad (\text{III.27})$$

Desta forma, substituindo $a_k(t)$ na **Equação III.22**, obteremos a solução mais geral na forma:

$$y(t) = \sum_k (\vec{u}_k \cdot \vec{y}(0)) e^{\lambda_k t} \vec{u}_k. \quad (\text{III.28})$$

Esta equação geral nos fornece a resposta da estrutura neural para um determinado tempo t . Para valores grandes de t , o resultado será um pico de atividade no centro da estrutura neural. A vantagem do uso da **Equação III.28** ao invés da **Equação III.19** é que na primeira teremos a resposta da atividade em qualquer que seja t sem ter que calcular a atividade para valores anteriores de t .

Na **Figura III.25** podemos verificar o comportamento de uma estrutura com 30 neurônios (k), em que os pesos sinápticos obedecem uma Gaussiana centrada em cada neurônio e as conexões são estabelecidas com seus quatro vizinhos mais próximos. O gráfico mais central apresenta valores de $\log(a_k(t))$ para $k=1, 2, 3, 4$ e 5 , sendo $a_k(0)=1$, e $t=1, \dots, 15$. Aqui utilizamos o $\log(a_k(t))$ e não $a_k(t)$ apenas para conseguirmos visualizar todas as curvas $a(t)$ pelo fato dos valores de algumas curvas serem muito grandes em relação às outras. Para cada curva $\log(a(t))$, foram apresentados os respectivos autovetores (gráficos à direita) para $k=1, 2, 3, 4$ e 5 . Para $t=2, 4, 6$ e 8 , são apresentados os gráficos de resposta dos 30 neurônios (gráficos na base). Como no exemplo apresentado temos $\bar{u}_k \cdot \bar{y}(0) \neq 0$ em $t=0$, para valores grandes de t , teremos $\bar{y}(t)$ apresentando uma resposta em que a solução está associada ao maior autovalor λ_k . Se em $t=0$ tivéssemos uma situação contrária, a solução estaria associada ao maior autovalor não ortogonal a $\bar{u}_k \cdot \bar{y}(0)$. Os valores $a_k(t)$ (curvas centrais) são ponderados pelos autovetores (curvas à direita) resultando as curvas de respostas (curvas na base). Como os autovetores decrescem exponencialmente, com o passar do tempo a contribuição dos autovetores associados aos menores autovalores no cálculo das respostas se tornará muito pequena. Com isso, valores grandes de t fará com que o neurônio que contiver o maior autovalor apresente uma resposta predominante em relação aos outros. Quanto maior for t , mais predominante será a resposta deste neurônio. Por isso é que ocorre a formação de picos cada vez mais acentuados nas curvas de respostas dos neurônios quando aumentamos o valor de t . Portanto, temos que os valores relativos de λ fortemente influencia na taxa de convergência das curvas de respostas.

Figura III.25 – Representação do modelo matemático de respostas dos neurônios a um estímulo de linha reta apresentado. Gráfico no centro: $\log(a_k(t))$, para $k=1, \dots, 5$; gráficos à direita: autovetores para $k=1, \dots, 5$; gráficos na base: respostas dos neurônios para $t=2, 4, 6$ e 8 .

Capítulo IV

NEUROMORFOMETRIA

Neste capítulo discutiremos as medidas utilizadas por nós para análise morfométrica de neurônios e mostraremos como, a partir de várias medidas obtidas de células naturais, podemos sintetizar neurônios estatisticamente equivalentes aos naturais relativamente àquelas medidas. Todas as medidas propostas foram utilizadas em dois grupos de neurônios naturais a fim de analisarmos a eficiência de cada medida na caracterização das classes dos neurônios.

Vários critérios foram utilizados para a escolha destas medidas. Depois de uma análise das existentes, inicialmente escolhemos as que estavam mais relacionadas aos critérios normalmente utilizados para classificar (ou diferenciar) biologicamente os dois grupos de células utilizados por nós. Verificamos que medidas relacionadas a cobertura espacial e complexidade são amplamente utilizadas. Para medir a cobertura espacial utilizamos áreas e histograma de influência e para a complexidade, dimensão fractal.

Analisamos também quais as medidas mais adequadas para a síntese de estruturas neurais. Para isso, utilizamos as funções densidade de probabilidade, que exprimem, estatisticamente, as próprias medidas dos neurônios naturais.

Um outro fator importante para a escolha da medida é o decaimento eletrotônico existente ao longo da arborização dendrítica, uma vez que esta característica é especialmente importante para a função neural. Para medir este fator, utilizamos os histogramas de comprimento de arco.

A validação das medidas utilizadas por nós foi feita de duas maneiras:

- comparando com medidas conhecidas, como no caso da dimensão fractal em que utilizamos curvas fractais com dimensão conhecida para validar a dimensão fractal calculada por nós;
- através de classificação das células naturais pertencendo a classes diferentes, para avaliar a eficiência de cada medida.

Nas seções a seguir descreveremos cada uma destas medidas.

IV.1 – Dimensão Fractal

A dimensão fractal é uma das medidas mais utilizadas na caracterização de células neurais. Calculamos a dimensão fractal das imagens utilizando os métodos da Contagem de Caixas e da Salsicha de Minkowski, porém com algumas modificações. A análise da precisão de ambos os métodos será discutida a seguir comparando as dimensões calculadas pelos dois métodos melhorados com as dimensões conhecidas de algumas curvas fractais, além da comparação dos resultados obtidos pelos dois métodos.

IV.1.1 – Contagem de Caixas

Este método para o cálculo da DF é um dos mais frequentemente utilizados para a caracterização da forma de vários objetos, incluindo arborizações dendríticas, no sentido da estimação da cobertura espacial ou complexidade [MONTAGUE (1989); MONTAGUE (1991)]. No entanto, apesar de seu amplo uso, o processo de estimação da dimensão da contagem de caixas é comprometido por dois efeitos importantes: i) objetos naturais apresentam fractalidade limitada; e ii) as imagens utilizadas são de natureza discreta, apresentando, desta forma, efeitos de quantização espacial que limitam a representação de fractais [COELHO (1995); COELHO (1996)b; COELHO (1996)d]. Nesta seção estimaremos a ordem de grandeza das distorções causadas por estes efeitos.

Consideremos que d é o tamanho de cada lado das caixas da grade, $N(d)$ o número total de caixas que contém parte do fractal, e a dimensão fractal DF_{bc} calculada utilizando o método da contagem de caixas, descrito anteriormente no Capítulo III. Tomemos agora as curvas de Kock apresentadas na Figura III.7,

sendo que $\delta(n)$ representa o tamanho de cada reta da curva no estágio de geração n . Quando d diminui muito de tamanho, chegará um ponto em que ele se tornará menor que $\delta(n)$ e, a partir daí, a curva não poderá mais ser medida como um fractal e, sim como uma curva convencional com $DF_{bc} = 1$. Portanto, a curva $Log(N(d)) \times Log(d)$ apresentará duas regiões bem distintas: uma em que é $DF_{bc} > 1$, ou seja, a natureza fractal é dominante, e outra em que $DF_{bc} = 1$. Deste modo, a forma geral desta curva será como a apresentada na **Figura IV.1**, porém sem uma divisão de regiões tão nítida como representada pelo ponto P na figura. Os parâmetros W e S serão considerados mais adiante no texto [COELHO (1995); COELHO (1996)b; COELHO (1996)d].

Figura IV.1 – Forma geral da curva $Log(N(d)) \times Log(d)$ em relação à uma curva com fractalidade parcial [COELHO (1996)b].

O fato das curvas apresentarem fractalidade parcial, em geral, não tem sido levado em conta na literatura, em que se calcula DF_{bc} processando a regressão linear de toda a curva $Log(N(d)) \times Log(d)$.

Alguns autores calculam DF_{bc} considerando valores médios de $N(d)$ para várias inclinações da grade (ângulos de inclinações variando de 0° a 180°). A **Figura IV.2** mostra a variação de $N(d)$ considerando variações de 0° a 90° do ângulo de inclinação da grade, para a curva fractal “*monkey tree*” apresentada na **Figura III.7 (c)**, $n = 3$ e $d = 10, 20, 30$ e 40 .

Figura IV.2 – Variação do número de caixas em relação a vários ângulos de orientação da grade para a curva de Koch *monkey tree* da **Figura III.7 (c)**, estágio de geração 3 e $d = 10, 20, 30$ e 40 respectivamente.

Quanto maior o estágio de geração da curva fractal, mais detalhes ela apresentará, além destes detalhes diminuírem com o aumento do estágio de geração. Quando alcançamos o limite da resolução espacial usada na representação da imagem, mesmo que continuemos aumentando n , novos detalhes não mais serão acrescentados e a curva cessará seu crescimento. Um teste que expressa a degradação, descrito em [COELHO (1996)b], causada pela resolução espacial finita de amostragem consiste em calcular a diferença D_n entre o número total de pontos que representa a curva para diferentes estágios de geração da curva ($n = 1, 2, 3, \dots$). Tal diferença expressa o número de pontos que aparecem em um estágio e não aparecem no subsequente. Para curva floco de neve (**Figura III.7 (a)**) esta diferença segue uma relação recursiva da forma $D_n = (4/3)^{n-1} D_{n-1}$. Os resultados teóricos (curva A) e experimentais (curva B) são apresentados na **Figura IV.3** em relação à curva floco de neve, considerando uma reta como polígono inicial e, para os exemplos apresentados, as retas possuem tamanho ($\delta(0)$) 50, 100 e 200 pontos. A **Figura IV.4** apresenta resultados semelhantes considerando a curva oito segmentos quadráticos

(Figura III.7 (b)) e sendo o polígono inicial apenas uma reta também. No entanto, a relação recursiva agora é $D_n=2.D_{n-1}$. Comparando estes resultados experimentais podemos verificar que depois de um certo estágio n , novos detalhes são cada vez menos adicionados por mais que continuemos aumentando n , chegando ao ponto de não conseguirmos mais adicionar detalhes.

Figura IV.3 – Diferenças de pontos entre cada estágio n de geração da curva floco de neve para $\delta(0)= 50, 100$ e 200 respectivamente a (a), (b) e (c) [COELHO (1996)b].

Figura IV.4 – Diferenças de pontos entre cada estágio n de geração da curva de oito segmentos quadráticos para $\delta(0)= 50, 100$ e 200 respectivamente [COELHO (1996)b].

Além do limite imposto pela natureza discreta do espaço da imagem, objetos naturais muitas vezes apresentam uma fractalidade limitada, como é o caso das arborizações dendríticas de células neurais que têm suas características fractais restritas pelas suas ordens finitas dos ramos dendríticos. Para investigarmos o quanto este efeito influencia no cálculo de DF_{bc} , geramos as curvas $Log(N(d)) \times Log(d)$ para as curvas floco de neve, oito segmentos quadráticos e *monkey tree* (Figura III.7) para estágios de geração $n=1, 2, 3$ e 4 . Tais curvas são apresentadas nas Figura IV.5, 6 e 7.

Uma reta de inclinação -1 (linha pontilhada) foi acrescentada em cada figura como referência para podermos verificar o aumento da inclinação das curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ quando aumentamos a ordem de geração. Em todos estes experimentos consideramos uma reta como condição inicial.

Figura IV.5 – Curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ para a curva floco de neve com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente [COELHO (1996)b].

Figura IV.6 – Curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ para a curva de oito segmentos quadráticos com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente [COELHO (1996)b].

Figura IV.7 – Curvas $\text{Log}(N(d)) \times \text{Log}(d)$ para a curva *monkey tree* com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente [COELHO (1996)b].

Como podemos verificar nestes exemplos, a inclinação da curva tende a -1 para valores pequenos de d . Quando d aumenta, as características fractais começam a aparecer, fazendo com que a reta apresente inclinação menor que -1 . Em muitos destes gráficos podemos verificar nitidamente a existência destas duas regiões.

Os erros percentuais relativos à estimação de DF_{bc} para as curvas de Koch da **Figura III.7** (aqui novamente consideramos retas como polígonos iniciais), são apresentados nas **Figuras IV.8-10** respectivamente, para $n=1, 2, 3$ e 4 . Na estimação destes erros consideramos os parâmetros W e S ilustrados na **Figura IV.1**, sendo que W indica a extensão da região considerada no processo de ajuste numérico e S , é o início desta extensão. Verificamos que considerando estes parâmetros obtemos uma diminuição do erro relativo por considerarmos apenas a região de maior fractalidade. Em todas as figuras consideramos $W=20$. Os gráficos comparam os erros obtidos usando o método sem girar a grade (linha contínua) e utilizando a média (*average*) dos ângulos descrita anteriormente (linha tracejada). Podemos observar que na maioria das vezes o resultado melhora se considerarmos o método da média dos ângulos [COELHO (1995); COELHO (1996)b].

Figura IV.8 – Percentuais de erros relativos para a curva floco de neve com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente e $W=20$, sendo que linha contínua representa a curva obtida para uma grade fixa e a linha tracejada representa a curva média (*averaging*) obtida girando a grade para vários ângulos diferentes [COELHO (1996)b].

Figura IV.9 – Percentuais de erros relativos para a curva de oito segmentos quadráticos com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente e $W=20$, sendo que linha contínua representa a curva obtida para uma grade fixa e a linha tracejada representa a curva média obtida girando a grade para vários ângulos diferentes [COELHO (1996)b].

Figura IV.10 – Percentuais de erros relativos para a curva *monkey tree* com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente e $W=20$, sendo que linha contínua representa a curva obtida para uma grade fixa e a linha tracejada representa a curva média obtida girando a grade para vários ângulos diferentes [COELHO (1995); COELHO (1996)b].

IV.1.2 – Salsicha de Minkowski

O cálculo da dimensão fractal pelo método da salsicha de Minkowski foi utilizado como descrito no capítulo anterior, porém considerando apenas a região em que a curva apresenta aumento da fractalidade (parâmetros W e S citados acima). Como o erro tende a aumentar com o aumento do S , o ideal é tomarmos apenas S pequeno. Este método apresenta duas vantagens em relação ao da contagem de caixas: i) é muito mais rápido e ii) tende a ser mais preciso para S pequeno.

Outra vantagem do cálculo da dimensão fractal pelo método da salsicha de Minkowski em relação ao cálculo pelo método da contagem de caixas é que o primeiro evita a influência da posição e orientação da grade como acontece no segundo método.

Os gráficos comparativos de erros para as curvas de Koch da **Figura III.7**, considerando como polígono inicial apenas uma reta, utilizando o método da contagem de caixas e da salsicha de Minkowski são mostrados nas **Figura IV.11-13**.

Figura IV.11 – Gráficos comparativos de erros relativos entre o método da salsicha de Minkowski e o da contagem de caixas, para a curva floco de neve com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente e $W=20$.

Figura IV.12 – Gráficos comparativos de erros relativos entre o método da salsicha de Minkowski e o da contagem de caixas, para a curva de oito segmentos quadráticos com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente e $W=20$.

Figura IV.13 – Gráficos comparativos de erros relativos entre o método da salsicha de Minkowski e o da contagem de caixas, para a curva *monkey tree* quadráticos com $n= 1, 2, 3$ e 4 , respectivamente e $W=20$.

IV.2 – Área de Influência

A área de influência de uma célula neural é definida como um conjunto de pontos situados sobre uma distância máxima $Dist$ da célula (no sentido da menor distância a qualquer de seus pontos) [COSTA (1998)b]. Esta área pode ser representada pela salsicha de Minkowski, calculada da forma já descrita no capítulo anterior e exemplificada pela **Figura III.10**. O conceito de área de influência também pode ser estendido para redes neurais, como as apresentadas na **Figura IV.14**, considerando $Dist = 3, 6$ e 9 .

Figura IV.14 – Salsichas de Minkowski para rede neural apresentada em (a), para $Dist = 3, 6$ e 9 , respectivamente [COSTA (1998)b].

Esta definição de área de influência fornece uma interessante motivação para o conceito de cobertura espacial, uma vez que estas salsichas de Minkowski nos dão uma indicação da área de influência das células neurais em relação a uma distância específica *Dist* [COSTA (1998)b]. Se verificarmos o crescimento da área com o aumento de *Dist*, veremos que quanto mais densas forem as formas a serem medidas, mais saturado será o preenchimento das áreas, podendo chegar a um preenchimento completo da região.

IV.3 – Histogramas de Influência

O espaço ocupado pelos processos dos neurônios, usados para expressar sua cobertura espacial, são fatores importantes na caracterização de neurônios e são levados em conta em muitas das medidas utilizadas para este fim. Porém, um fator importantíssimo para uma caracterização mais precisa que, em geral, não é considerado é o campo de influência (como por exemplo, a distribuição dos quimioatratores²⁰ e campo elétrico) destes processos. A distribuição do campo de influência ao redor dos neurônios é um ponto chave para a compreensão adequada da cobertura espacial das células neurais, uma vez que estas distribuições podem influenciar os cones de crescimento e a densidade e posição das conexões sinápticas [BEDLACK (1992); BROWN (1994); LAVIGNE (1996); GOODMAN (1996)]. Portanto, uma boa quantificação da cobertura espacial deve expressar de algum modo os fenômenos de interesse.

O histograma de influência é uma nova medida para cobertura que é capaz de expressar a área relativa das regiões sobre influência dos campos tróficos em relação à área total afetada por uma influência trófica específica vinda do neurônio. Estes histogramas apresentam duas importantes características: (i) caracterizam adequadamente o grau de cobertura espacial ocupado pelas células e, (ii) é uma medida interessante para a classificação de células neurais [COSTA (1998)a].

Podemos definir histogramas de influência da forma como segue. Consideremos $f(x,y)$ uma função que define a distribuição de um fator de

²⁰ Quimioatratores são substâncias químicas difusíveis secretadas pelas células para atrair axônios a distância.

influência²¹ induzido por alguma fonte de interesse. Consideremos esta função como sendo uma distribuição Gaussiana simétrica e multivariada, como mostrada na **Figura IV.15**. Utilizamos Gaussianas por elas serem particularmente relevantes na análise dos efeitos tróficos, uma vez que expressam o decaimento da força ao redor da célula com o aumento da distância a ela. A influência total do campo ao redor da célula pode ser calculada através da convolução de $f(x,y)$ com uma representação binária do neurônio ($I(x,y)$), obtendo, assim, a imagem resultante representada por $R(x,y) = f(x,y) * I(x,y)$. O resultado é uma boa estimativa da cobertura espacial do campo trófico ao redor da célula neural, que pode ser observado na **Figura IV.16**. Os valores das intensidades das influências obtidas em $R(x,y)$ são organizadas em uma representação na forma de histograma, obtendo, desta forma, os histogramas de influência. Tais histogramas são apresentados na **Figura IV.17**, em relação às células da **Figura IV.16**. Como pode ser observado, os histogramas fornecem uma abrangente informação sobre o grau de cobertura espacial exibido pelas células, de tal modo que, células mais complexas e densas apresentam uma distribuição mais extensa do histograma, enquanto que as mais esparsas tendem a produzir uma concentração de população na porção mais à esquerda do histograma. Esta nova medida, como será verificado mais adiante neste capítulo, melhora de forma bastante significativa a classificação de células neurais, em relação a outras medidas mais convencionais.

Figura IV.15 – Representação da Gaussiana bidimensional ($f(x,y)$) utilizada no cálculo dos histogramas de influência [COSTA (1998)a].

²¹ Fator de influência pode ser considerado como as densidades iônicas ou bioquímicas fora da célula, ou os campos elétricos.

Figura IV.16 – Duas células com complexidades distintas ((a) e (c)), e as respectivas distribuições dos campos tróficos ao redor destas células ((b) e (d)), obtidas pela convolução de $f(x,y)$ com a representação binária das células [COSTA (1998)a].

Figura IV.17 – Histogramas de influência relativos à **Figura IV.16** [COSTA (1998)a].

IV.4 – Histogramas de Comprimento de Arco

Os histogramas de comprimento de arco são medidas utilizadas para verificar a distribuição de comprimentos dos segmentos dendríticos em relação a cada raio, sendo considerado o centro do soma como a origem. O comprimento é o tamanho relativo de um ponto de ramificação ou ponto final de um galho até o centro do soma. Tal medida está diretamente relacionada com a distribuição dos pesos sinápticos dos neurônios (queda eletrotônica). A **Figura IV.18** ilustra o cálculo do comprimento de arco (ou raio (r)) e do comprimento do galho (L). Os histogramas foram construídos utilizando o comprimento médio referente a cada raio. Como podemos verificar na **Figura IV.19**, o padrão de crescimento tanto para as células alfa quanto para as beta são relativamente regulares, com exceção dos comprimentos relativos a raios menores que 3 para as células beta que apresentou comprimento muito maior que o raio. Estes histogramas vêm nos mostrar que, para ambos os tipos de células, o padrão dos galhos não se alteram muito com o desenvolvimento do neurônio e que eles não são muito “tortuosos”, pois os comprimentos não são muito

maiores que os raios. Como existe uma semelhança relativamente grande entre os histogramas dos dois tipos de células, isto nos mostra que se as células fossem normalizadas todas num mesmo tamanho, as alfas e betas seriam relativamente semelhantes, o que comprova a teoria de [BOYCOTT (1974)] que diz: se não considerarmos a excentricidade na caracterização das células ganglionares, poderemos ter neurônios alfas e betas muito semelhantes.

Figura IV.18 – Exemplo de comprimento de arco (r) e comprimento do galho do neurônio (linha pontilhada (L)).

IV.5 – Caracterizações Estatísticas das Células Neurais

Como foi visto no capítulo anterior, muitos neurônios artificiais gerados atualmente não levam em conta o padrão de crescimento dos seus processos (dendritos e axônios) e a forma dos neurônios. Por isso, a primeira etapa na geração de células neurais consiste em selecionar um bom conjunto de medidas de forma, que em geral é feito de acordo com o grau de precisão esperado em relação ao modelo biológico. Para a extração destas medidas, utilizamos traçados²² de neurônios digitalizados por *scanner* de vários artigos (vide neurônios no **Apêndice C**) e gravados no padrão Eutectic²³ [CAPOWSKI (1981); WANN (1973)]. A partir destas medidas, estimamos descrições estatísticas e construímos várias funções densidade de probabilidade (fdps) para serem usadas na sintetização de células artificiais. Uma das representações mais adequadas para a geração de células neurais é aquela que nos permite a descrição estatística das medidas em relação à forma neural condicionadas ao nível (ou ordem) de ramificação. Portanto, cada medida terá um conjunto de fdps condicionadas ao nível de ramificação relacionadas a elas.

²² Os traçados de todos os neurônios foram feitos pelo aluno de doutorado do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética (USP-São Carlos), Luís Augusto Consularo, através de um programa traçador de neurônios desenvolvido por ele.

²³ Padrão Eutectic é um formato comercial bastante utilizado para o armazenamento de dados neuromorfométricos. O próprio programa de traçado já retorna os dados neste formato.

Figura IV.19 – Histogramas de comprimento de arco para as células ganglionares naturais alfa ((a) e (b)) e beta ((c) e (d)), sendo que os histogramas (b) e (d) apresentam o comprimento normalizado pelo raio.

O próximo passo foi construir um programa que leia estas fdps e reconstrua neurônios utilizando estas medidas. Os valores dos ângulos (em radiano) foram sempre medidos em relação ao segmento que acabou de ser percorrido e o próximo (ou entre o segmento atual e o anterior). Isto é válido tanto para ângulo de inclinação de cada galho (menos quando ele é primário) quanto para ang_{cp} . No caso de galhos primários, o ângulo considerado foi aquele formado entre o eixo x e o galho. Como todas as fdps são acumuladas (seus valores no eixo y variam entre 0 e 1), para determinarmos o valor da medida (tamanho, ângulo de inclinação, etc.), sorteamos um valor entre 0 e 1 e verificamos qual a medida equivalente ao valor sorteado. Notemos aqui que se as fdps não fossem acumuladas, quando sorteássemos um valor entre 0 e 1, se o gráfico apresentasse várias montanhas (como pode acontecer com fdps simples) não teríamos como saber qual o valor no eixo x correspondente, pois teríamos vários valores de x para um único valor de y (número sorteado). Pelo fato das fdps serem histogramas divididos em um certo número de caixas, o valor sorteado (número entre 0 e 1) pode não ter um valor correspondente no eixo x . Para estes casos tomamos a reta que une o ponto anterior e o posterior e calculamos o valor correspondente x , para o y sorteado. Todos estes sorteios obedecem uma distribuição randômica uniforme. Um algoritmo bem simples para geração dos neurônios utilizando apenas fdps é apresentado a seguir.

Algoritmo

- 1) Sorteia num_{MTO} ;
- 2) Para cada galho:
 - sorteia seu respectivo tamanho tam_{sd} e ângulo de inclinação ang_{sd} ;
 - enquanto não atingir o tamanho sorteado, sorteia ang_{cp} e tam_{cp} e traça uma reta com inclinação ang_{cp} e tamanho tam_{cp} ;
 - sorteia a probabilidade de ramificação e verifica se o número sorteado é menor que a probabilidade atribuída àquele nível do galho (quando esta probabilidade sorteada é maior, entendemos que foi encontrado um NE);

O soma (corpo celular) para todo neurônio é considerado como um simples círculo sempre com o mesmo raio. No **Apêndice F** temos uma base de 100 células artificiais, sendo que em 50 delas considera-se medidas de células ganglionares do tipo alfa e 50 com medidas de células do tipo beta (ambos células de gato). Como as

gerações são estatísticas, podemos executar infinitas vezes estas simulações que dificilmente obteremos dois neurônios idênticos, a menos que guardemos a “semente” (o inicializador) do gerador randômico.

Outras simulações foram feitas considerando agora, fdps condicionais, como por exemplo, dado que o tamanho do segmento dendrítico no nível 1 foi t , deseja-se determinar o tamanho deste segmento no nível 2. Neste caso, teremos uma fdp para cada tamanho t que indicará quais poderão ser os próximos tamanhos no nível seguinte. Consideramos este tipo de fdp apenas para tamanho e ângulo de inclinação dos segmentos dendríticos que estiverem no nível 2 ou acima. Alguns exemplos de neurônios gerados considerando estas simulações são mostrados na **Figura IV.21** e as fdps utilizadas nesta geração estão apresentadas no **Apêndice D**. Estes gráficos, em forma de superfície, dão uma idéia do formato geral das curvas sem considerar as escalas das curvas individualmente, para facilitar a visualização. Os números nos eixos x e y ilustram apenas o número das caixas.

A diferença das simulações utilizando fdps condicionais em relação às outras é que nestas fdps consideramos o estado anterior do galho, ou seja, o estado atual depende do estado anterior. Teoricamente, estes resultados são mais realísticos que os anteriores, no entanto não houve muita diferença (em relação à tamanho, complexidade, forma geral) entre as células geradas pelos dois tipos de fdps, como pode ser observado nos exemplos apresentados.

Por último, geramos simulações tridimensionais. Uma base de células ganglionares da salamandra, já no formato Eutectic, foi fornecida pelo pesquisador e colaborador do grupo Toby Velte, da Universidade de Minnesota. No entanto, nestas medidas fornecidas não tínhamos os ângulos e tamanhos necessários para nossos cálculos. Tais medidas foram obtidas reconstruindo os neurônios fornecidos e calculando-as nesta reconstrução²⁴. Alguns exemplos destas células divididas em dois grupos (tipo 1 e tipo 2) são apresentados na **Figura IV.22**. Não reconstruímos o soma para as células naturais; portanto ele foi desenhado apenas com uma esfera preenchida. Seguindo o mesmo caminho da geração das células bidimensionais, geramos as tridimensionais, como as ilustradas na **Figura IV.23**. Para a visualização destas células tridimensionais foi utilizado o componente Rot3D (Software

²⁴ Estes cálculos e reconstrução foram realizados pela aluna de doutorado do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética –USP – São Carlos, Júlia Sawaki Tanaka.

Development Lohninger-SDL) para plataforma Delphi, gentilmente cedido por Luís Augusto Consularo.

Figura IV.21 – Exemplos de neurônios artificiais do tipo alfa (a) e beta (b) considerando fdps condicionais.

Figura IV.22 – Exemplos de neurônios naturais tridimensionais do tipo 1 (a) e tipo 2 (b).

(a)

(b)

Figura IV.23 – Exemplos de neurônios artificiais tridimensionais do tipo 1 (a) e tipo 2 (b).

Algumas destas fdps utilizadas na geração dos neurônios artificiais são apresentadas no **Apêndice D**. Como o raciocínio usado aqui foi exatamente o mesmo

daquele usado na geração das células bidimensionais e, pelo fato de já termos apresentado todos os gráficos das fdps para o caso bidimensional e ilustrado que as fdps das simulações são muito semelhantes às geradas pelas medidas das células naturais, mostramos no apêndice apenas alguns gráficos. A geração das fdps para o caso tridimensional apresenta algumas diferenças em relação ao caso bidimensional, como por exemplo, os ângulos de inclinação de cada segmento. Aqui temos que considerar dois ângulos e não apenas um, pois temos um que nos dará a inclinação em relação ao segmento anterior (α) e outro a rotação em torno do galho anterior (β), como ilustrado na **Figura IV.24** (g_{i-1} e g_i são os segmentos anterior e atual, respectivamente). Na verdade, como fica difícil assumirmos onde será o ângulo 0 para β , então consideramos este como sendo o ângulo formado entre g_i e o plano xy , para o caso de estarmos em um galho primário, ou aquele entre g_i e o plano formado por g_{i-2} e g_{i-1} . No caso de um segmento saindo do corpo celular, consideramos o vetor formado entre o centro de massa do soma e o MTO como sendo o g_{i-1} para o primeiro cálculo. Além disso, mesmo tendo estes ângulos e o tamanho desejado, podemos ter dois segmentos como resultado: um do lado positivo e outro do lado negativo em relação ao anterior, ou seja, o galho pode estar do lado de cima ou do lado de baixo do plano. Portanto, dividimos em dois grupos as fdps relacionadas com os ângulos: um grupo com fdps referentes ao lado positivo (acima do plano) e outro no lado negativo (abaixo do plano). Calculamos também as probabilidades de ocorrência de um ou outro grupo para escolhermos qual grupo devemos considerar a cada passo do programa. Por isso, no **Apêndice D** são apresentados dois grupos das fdps relacionadas aos ângulos, além das tabelas das probabilidades de ocorrência dos lados positivos e negativos para cada nível de segmento dendrítico. Aqui também os gráficos foram aproximados por uma superfície e não apresentam a escala correspondente a cada curva para facilitar a visualização (como no caso das fdps condicionais).

Figura IV.24 – Indicação dos ângulos α e β utilizados no cálculo das fdps para neurônios tridimensionais.

IV.6 – Classificação

Utilizando a base de neurônios naturais apresentada no **Apêndice C**, já classificadas previamente pelos autores dos artigos de onde foram retiradas, utilizamos quase todas as medidas citadas nas seções anteriores para tentarmos reclassificá-las e analisar quais as medidas que apresentam melhores resultados. Na verdade, são três os tipos de células ganglionares existentes: alfa, beta e gama. Estas últimas não foram consideradas aqui pelo fato de não conseguirmos um número suficiente deste tipo de célula para que pudéssemos incluí-las na classificação. Três tipos de células ganglionares retiniais foram identificadas por vários pesquisadores [BOYCOTT (1974); FUKUDA (1984); SAITO (1983); STONE (1974); STONE (1980)] quanto à sua função, como sendo células do tipo Y, X e W, e foi verificado que, morfologicamente, elas correspondem às células alfa, beta e gama, respectivamente. Esta é uma indicação direta do relacionamento forma/função neural. Foi verificado também que as células do tipo Y estão relacionados com a detecção de movimentos rápidos de grandes objetos e as X com a detecção de pequenos objetos com baixo contraste de iluminação [SAITO (1983)].

Todas as células foram digitalizadas considerando a escala em que foram reproduzidas nos artigos, uma vez que o tamanho destas células é um fator importante para algumas das medidas utilizadas em nosso trabalho. Todas as células utilizadas apresentam excentricidade menor ou igual a 3 mm, de forma a padronizar este parâmetro.

Para a classificação, além das medidas já descritas nas seções anterior, como histogramas de influência, dimensão fractal pelos métodos da salsicha de Minkowski e contagem de caixas (considerando apenas a porção de maior fractalidade das curvas), e áreas de influência, incluímos também a área do *convex hull* (casco convexo) e o diâmetro das células, sendo que estas duas últimas foram obtidas por um programa desenvolvido pela aluna de doutorado do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética – USP, Júlia Sawaki Tanaka. Os resultados obtidos desta classificação são apresentados na **Figura IV.25**. Nos histogramas de influência utilizamos uma Gaussiana com desvio padrão 5 (verificamos que este desvio padrão representava um bom borramento) e contendo 11 caixas uniformemente distribuídas. Nas áreas de influência, consideramos a variação do raio de 1 até 20, ou seja, para cada neurônio

temos 20 valores relacionados às áreas de influência. O diâmetro foi calculado pelo *convex hull* da forma apresentada na **Figura IV.26**. Para a classificação utilizamos os algoritmos de agrupamento K-Médias e Agrupamento Hierárquico de Ward's [ANDERBERG (1973); ROMESBURG (1990)]. No resultado apresentado da classificação, observamos uma taxa de acerto maior para as betas que para as alfas. Isto pode ser explicado pelo fato de algumas células alfa assemelharem-se muito às betas, como por exemplo as apresentadas nas **Figura C.1 (b), (c) e (k)** do **Apêndice C**. Podemos verificar que os piores resultados foram obtidos com as dimensões fractais em ambas as classificações. Estas foram as únicas medidas em que não obtivemos 100% de acerto na classificação das células beta. Isto é facilmente compreensível sabendo-se que a dimensão fractal é invariante a escala e que, se as células forem normalizadas, como já observado anteriormente, elas podem ser muito semelhantes. A melhor classificação foi alcançada utilizando os histogramas de influência aqui propostos classificados pelo Ward's (100% de acerto para betas e 87,5% para alfas). É importante verificar que o diâmetro, apesar de ser uma simples medida global, também apresentou um ótimo resultado quando processados pelo K-Médias (100% de acerto para betas e 83,3% para alfas).

Devemos observar que as células naturais utilizadas nestas classificações foram originalmente classificadas por diversos autores utilizando diferentes critérios e classificadas subjetivamente. Isto talvez possa explicar a semelhança de algumas células classificadas em grupos diferentes.

Figura IV.25 – Resultado da classificação das células ganglionares retinais usando o método das K-Médias (a) e método de Ward's (b). As medidas utilizadas em ambos os casos são respectivamente: 1) histograma de influência, 2) diâmetro das células, 3) 20 áreas da salsicha de Minkowski, 4) área do *convex-hull*, 5) dimensão fractal pela contagem de caixas e, 6) dimensão fractal pelas salsicha de Minkowski.

Figura IV.26 – Cálculo do diâmetro das células pelo *convex hull* [COSTA (1998)a].

Para verificarmos se estas células realmente apresentam grandes semelhanças quando comparadas em uma mesma escala, fizemos a classificação normalizando todas as células para um mesmo tamanho (diâmetro). Como todas as células agora possuem o mesmo diâmetro e a dimensão fractal é invariante à escala, utilizamos apenas os histogramas de influência, áreas de influência e área do *convex hull* para estas classificações. O resultado é ilustrados na **Figura IV.27**. De modo geral, a classificação piorou para ambos os métodos de classificação, apesar da taxa de acerto das alfas usando histogramas de influência terem aumentado. Isto comprova que, embora existam diferenças razoavelmente significativas quanto a outros aspectos da forma dos neurônios, o tamanho influencia bastante na classificação.

Figura IV.27 – Resultado da classificação das células ganglionares retinais com tamanho normalizado usando o método das K-Médias (a) e método de Ward's (b). As medidas utilizadas em ambos os casos foram respectivamente: 1) histograma de influência, 2) 20 áreas da salsicha de Minkowski e 3) área do *convex-hull*.

Capítulo V

SÍNTESE DE ESTRUTURAS NEURAIIS

Neste capítulo descreveremos os métodos utilizados para a síntese das estruturas neurais e como foram feitas as validações dos neurônios artificiais. Começaremos descrevendo como as gramáticas gráficas estocásticas descritas no **Capítulo III** foram melhoradas para conseguirmos incorporar fatores externos (como campos tróficos) e estruturas com formas mais realísticas. A seguir, descreveremos a geração de estruturas neurais incluindo funções densidade de probabilidade descritas no **Capítulo IV** e a inclusão de alguns fatores que coordenam o crescimento dos neurônios e formação da estrutura como um todo. Nessa segunda parte do capítulo, a geração dos neurônios é baseada em medidas que não apresentam distinção entre os galhos primários dos neurônios, uma vez que as células naturais utilizadas por nós como base para a sintetização das artificiais, não apresentam esta distinção. Terminamos o capítulo apresentando alguns procedimentos de validação dos neurônios gerados

V.1 – Síntese de Estruturas Neurais Utilizando Gramáticas Estocásticas Vetoriais

Aproveitando a idéia de [HAMILTON (1993)] que descreveu gramáticas para geração de células artificiais, como já descrito no **Capítulo III**, desenvolvemos uma extensão desta gramática para torná-la mais versátil. As características que distingue nossa gramática daquela usada por Hamilton incluem: i) a incorporação do comportamento estocástico atribuindo probabilidades de execução específicas para

cada regra de produção; e ii) a incorporação de um conjunto de operações vetoriais algébricas associadas a cada regra de produção com a função de controlar a evolução do galho. Um exemplo bastante simplificado de tal gramática é apresentado a seguir, (Gramática 1) sendo que a probabilidade antes de cada regra de produção (neste exemplo, 100%) indica a chance de ocorrência de cada regra [COELHO (1994); COELHO (1996)c; COSTA (1996)].

Gramática 1:

Regra inicial: X

Regras de produção:

100%: $X \rightarrow XF_0Y$
 $C_0 := C_0 * K_{C0};$
 $\alpha_0 := \alpha_0 * K_{\alpha_0};$

100%: $Y \rightarrow [F_1][F_2]$
 $C_1 := C_1 * K_{C1};$
 $\alpha_1 := \alpha_1 * K_{\alpha_1};$
 $C_2 := C_2 * K_{C2};$
 $\alpha_2 := \alpha_2 * K_{\alpha_2};$

Primeiras etapas de execução :

Passo 1: XF_0Y
Passo 2: $XF_0YF_0[F_1][F_2]$
Passo 3: $XF_0YF_0[F_1][F_2] F_0[F_1][F_2]$
Passo 4: $XF_0YF_0[F_1][F_2] F_0[F_1][F_2]F_0[F_1][F_2]$
Resultado Final: $F_0F_0[F_1][F_2] F_0[F_1][F_2]F_0[F_1][F_2]$

sendo:

- $F \equiv$ função que desenha um segmento de reta de comprimento C e inclinação α ;
- $F_0 \equiv$ desenha o segmento referência;
- F_1 and $F_2 \equiv$ desenha os ramos esquerdo e direito;
- $[e] \equiv$ mesmo significado da gramática de Hamilton (armazena e restaura as coordenadas do ponto atual na pilha);
- $C_i \equiv$ comprimento corrente do segmento de reta i ;
- $\alpha_i \equiv$ ângulo entre a reta atual e a anterior;
- $K_{\alpha_i} \equiv$ fator que coordena a evolução do parâmetro α_i ;
- $K_{C_i} \equiv$ fator que coordena a evolução do parâmetro C_i .

A forma do galho gerada pela Gramática 1 é apresentada na **Figura V.1**.

Figura V.1- Forma gerada pela Gramática 1.

Uma versatilidade maior é obtida nesta gramática com a inserção dos novos parâmetros. Se colocarmos probabilidades diferentes para as regras de produção, obteremos resultados ainda mais interessantes como pode ser verificado na **Figura V.2** que apresenta exemplos de galhos gerados pela Gramática 2. Nesta gramática, ao invés de uma única regra de produção para *Y*, temos 3, sendo que cada uma apresenta uma probabilidade de ocorrência. Portanto, podemos obter vários galhos diferentes utilizando uma mesma gramática. Um grande benefício permitido pela inclusão das operações vetoriais a cada regra de produção é a incorporação de efeitos relacionados a influências externas ao neurônio, como por exemplo, marcadores neurotróficos, concentração de neurotransmissores, campos elétricos, ou até mesmo a posição relativa ao soma. Um exemplo, é apresentado na **Figura V.3**, em que as ramificações foram produzidas sob efeito de um campo trófico externo centrado no ponto P.

Gramática 2:

Regra inicial: *X*

Regras de produção:

- 100%:

$X \rightarrow YF_0X$
- 80%:

$Y \rightarrow F_0$
- 10%:

$Y \rightarrow [F_1F_0X]$

$a_1 = a_1 + Ka_1 * a_1;$

$Ka_1 = Ka_1 - 1/6 * Ka_1;$
- 10%:

$Y \rightarrow [F_2F_0X]$

$a_2 = a_2 + Ka_2 * a_2;$

$Ka_2 = Ka_2 - 1/6 * Ka_2;$

Figura V.2- Exemplos de galhos gerados pela Gramática 2 (a orientação, que varia de forma para forma neste exemplo, foi especificada fora da gramática) [COSTA (1996)].

Figura V.3- Exemplos de galhos crescendo sob efeito de campo trófico [COSTA (1996)].

Com as gramáticas propostas podemos gerar formas relativamente complexas. Se observarmos atentamente as forma apresentadas na **Figura V.2**, veremos que elas já apresentam alguma semelhança com os padrões de arborizações que normalmente encontramos em neurônios naturais. A **Figura V.4** ilustra alguns neurônios gerados utilizando a Gramática 2. Para gerá-los, aplicamos a gramática para a geração de cada galho do neurônio. Diferentes números de galhos e posições aleatórias de saída destes galhos do soma são atribuídos na geração de neurônios.

Figura V.4- Exemplos de neurônios gerados utilizando a Gramática 2 [COSTA (1996)].

Como podemos produzir várias unidades básicas de neurônios, diversas combinações podem ser introduzidas para gerarmos estruturas neurais mais complexas, como por exemplo, considerar a densidade neural dependente da posição do neurônio na estrutura, incluir mais de um tipo de neurônio em um mesmo tecido, considerar a influência de campos tróficos, incorporar processos de neurogênese e apoptose, etc. A **Figura V.5 (a)** ilustra um exemplo de uma estrutura neural com 270 neurônios gerados em uma janela de 650x650 pixel. Todos os neurônios foram distribuídos uniformemente na janela, sendo que cada um possui distribuição uniforme da orientação de seus galhos, números de galhos randômicos e extensões das arborizações dendríticas variando inversamente com a distância do neurônio em relação ao centro da estrutura neural. Sempre que um axônio encontrou um dendrito, ou um dendrito encontrou um axônio, uma conexão foi estabelecida. Para que possamos ter um acesso melhor às principais informações sobre a estrutura, um grafo de conexões foi produzido (**Figura V.5 (b)**). Representamos cada neurônio apenas por um círculo preenchido (chamaremos de nó) para que pudéssemos ter uma visão melhor das conexões. As ligações representam as conexões que de cada neurônio. Cada nó pode armazenar várias informações sobre seu neurônio correspondente, como sua posição na estrutura, neurônios dos quais recebeu ou fez conexão, pesos sinápticos, posição relativa de cada sinapse, etc. Estas informações dependem do grau de realismo desejado. Com isso, podemos armazenar apenas este grafo com as informações necessárias para certas simulações (especialmente aquelas em escala espacial intermediária, ao invés de armazenarmos o *bitmap* da estrutura.

Estas gramáticas são muito interessantes quando queremos reconstruir neurônios em que os galhos crescem de maneira diferenciada, como por exemplo, os piramidais que apresentam galhos apicais e basais (**Figura V.6**). Neste caso, definiríamos uma regra de produção para o controle de cada tipo de galho.

Figura V.5- Estrutura neural contendo 270 neurônios artificiais (a) com seu respectivo grafo de conexões (b) [COSTA (1996)].

Figura V.6 - Exemplo de uma célula piramidal, destacando os dois tipos de galhos que ela apresenta [KANDEL (1995)].

V.2 – Síntese de Estruturas Neurais Utilizando Funções Densidade de Probabilidade

Para produzirmos neurônios que apresentem semelhanças morfológicas estatísticas com os naturais, inserimos descrições estatísticas baseadas em várias medidas retiradas de neurônios naturais. Estas são as funções densidade de probabilidade (fdps) descritas no **Capítulo IV**. Com isso, nossa gramática pode ser descrita da seguinte forma:

Gramática 3:

Regra inicial: X

$nível = 1;$
 $tamanho = 0;$
 $tam_{BP} = fdp_tam_{BP}(nível);$
 $ang_{BP} = fdp_ang_{BP}(nível);$

Regras de produção:

para ($tamanho < tam_{BP}$): $X \rightarrow FX$

$tam_{cp} = fdp_tam_{cp}(nível);$
 $ang_{cp} = fdp_ang_{cp}(nível);$
 $tamanho = tamanho + tam_{cp};$

para ($tamanho \geq tam_{BP}$): $X \rightarrow FY$

$prob = fdp_prob_ramificar(nível);$

prob: $Y \rightarrow ZW$

100% - prob: $Y \rightarrow NULL$

$nível = nível - 1;$
 $tamanho = 0;$

100%: $Z \rightarrow [F_1X]$

$tam_{BP} = fdp_tam_{BP}(nível);$
 $ang_{BP} = fdp_ang_{BP}(nível);$
 $tamanho = 0;$
 $nível = nível + 1;$

100%: $W \rightarrow [F_2X]$

$tam_{BP} = fdp_tam_{BP}(nível);$
 $ang_{BP} = fdp_ang_{BP}(nível);$
 $tamanho = 0;$

sendo: nível $\equiv$ nível do galho atual (temos um conjunto de fdp para cada nível (vide **Capítulo IV** para maiores esclarecimentos));

tamanho $\equiv$ tamanho já traçado do galho;

fdp_tam_{BP} $\equiv$ fdp relativa a tam_{BP} (vide **Capítulo IV** para definição de tam_{BP});

fdp_ang_{BP} $\equiv$ fdp relativa a ang_{BP} (vide **Capítulo IV** para definição de ang_{BP});

prob $\equiv$ probabilidade de ocorrer ramificação

fdp_prob_ramificar $\equiv$ fdp que controla a probabilidade de ramificação em cada nível de galho.

Observamos que o para as regras X não temos probabilidades atribuídas a elas e sim uma condição. Cada regra X ocorre conforme a condição é obedecida.

Em consequência da semelhança do padrão de ramificação dos galhos, a mesma regra é utilizada para todos os galhos. Como a maior vantagem destas gramáticas é quando trabalhos com neurônios apresentando galhos que necessitam de regras diferentes, para efeito de simplificação de implementação, não estamos utilizamos as gramáticas para a geração das células artificiais, ou seja, geramos os neurônios considerando apenas as fdps, uma vez que teríamos as mesmas regras de produção para todos os galhos. Para a sintetização das estruturas neurais, geramos vários neurônios, sendo que cada um possui, além dos dendritos que crescem segundo várias fdps, um soma que é representado por um simples círculo preenchido e não obedece nenhuma fdp e um axônio que não se ramificam, obedece as fdps relacionadas aos dendritos e seu tamanho (o tamanho sorteado da fdp_tam_{BP}(1)) é multiplicado por três e somado 100, já que os axônios em geral, crescem bem mais que os dendritos e não construímos fdps específicas para os axônios. Em nossos exemplos, as conexões sempre ocorrem no crescimento do axônio quando este encontra um dendrito ou corpo celular de outro neurônio. No crescimento dos axônios consideramos que todo galho de outro neurônio que estiver a uma distância de no máximo r da ponta do axônio, influenciará no seu direcionamento, simulando, desta forma, o cone de crescimento existente nas pontas dos axônios. Assim, teremos um vetor formado entre cada ponto relacionado a dendrito que estiver dentro de um círculo de raio r e a ponta do axônio. Consideramos que a influência ocorre de acordo com a distância do galho encontrado à ponta do axônio: quanto mais longe estiver o galho, menor será sua influência (menor o peso). A direção final

$(\overrightarrow{vet_result})$ é calculada pela soma de todos os vetores encontrados $(\overrightarrow{vet_i})$ multiplicados pelos respectivos pesos (w_i) , sendo que cada vetor é formado pela ponta do axônio e ponto referente ao galho encontrado, ou seja,

$$\overrightarrow{vet_result} = \sum_i^n w_i * \overrightarrow{vet_i} ,$$

sendo n o número de pontos de influência encontrado. A **Figura V.7** ilustra este cálculo. No exemplo apresentado na **Figura V.8**, consideramos uma função linear $1/d$ como peso. A **Figura V.8 (a)** apresenta a simulação para neurônios artificiais do tipo alfa, **(b)** para neurônios artificiais do tipo beta e **(c)** considerando neurônios alfas e betas. O soma de cada neurônio foi distribuído randomicamente obedecendo uma distância mínima de 70 *pixels* para células alfas, 30 (aproximadamente) para as betas e 56 quando temos uma estrutura contendo alfas e betas. A **Figura V.8 (a)** e **(b)** apresenta neurônios coloridos apenas para facilitar a visualização de cada neurônio. No entanto, na **Figura V.8 (c)**, colorimos diferentemente os neurônios do tipo alfa e beta para separarmos melhor quem pertence a que classe, sendo os neurônios com cores variando de verde a azul, alfas, e aqueles com cores variando de amarelo a vermelho, betas. Nesta estrutura, apenas 30% dos neurônios são alfas pelo fato destes serem muito maiores que aqueles do tipo beta.

Figura V.7- Cálculo para o direcionamento de um axônio, sendo que os vetores $\overrightarrow{vet_i}$ apresentados (todos os pontos referentes a dendritos que estiverem dentro do campo de influência (representado pelo círculo) formam vetores com a ponta do axônio) são multiplicados por pesos (w_i) e somados, resultando em um vetor que dará a direção em que o axônio deverá crescer $(\overrightarrow{vet_result})$. Os pesos diminuem com o aumento do tamanho do vetor.

(a)

(b)

(c)

Figura V.8- Estruturas neurais contendo 70 neurônios artificiais cada uma, sendo (a) apenas com neurônios alfa, (b) apenas neurônios do tipo beta e (c) considerando os dois tipos de neurônios, sendo 30% alfas e 70% betas (as células com cores variando de verde a azul são alfas e as outras (menores) são betas). Os axônios estão representados em preto em todos os casos.

Várias leis para governar o direcionamento dos axônios podem ser utilizadas para simular diferentes campos de atração e a inclusão de mais de um axônio por neurônio também pode ser interessante. Tais estruturas podem ser utilizadas em várias simulações para variados estudos, como por exemplo, comportamento do campo elétrico em uma estrutura contendo os dois tipos diferentes de neurônios (alfa e beta). Poderíamos verificar a influência de cada tipo de neurônio no campo elétrico em tal estrutura.

V.3 – Validação

Para a validação das células geradas consideramos vários neurônios artificiais alfa e beta e estimamos os mesmos tipos de fdps feitas com os neurônios naturais

para compararmos as fdps dos artificiais com aquelas relativas aos naturais. Este é um teste para verificarmos se nossas estatísticas foram utilizadas de forma correta. Os valores das medidas para a construção das fdps dos neurônios artificiais foram calculados pelo próprio programa de sintetização de neurônios em tempo de execução. Em cada segmento a ser traçado, foi calculado seu tamanho e o ângulo que o segmento forma em relação ao anterior. Estes valores foram gravados para uso posterior na construção de seus respectivos histogramas. Com isso pudemos verificar se tomamos os valores de forma correta e se os cálculos para achar os pontos para o traçado de cada reta foram executados corretamente. O resultado destas fdps são apresentadas no **Apêndice E**. As fdps que controlam o tamanho do segmento dendrítico apresentaram um intervalo de variação do tamanho um pouco maior quando comparadas àquelas relativas às células naturais. Isto porque este tamanho (tam_{sd} do capítulo anterior), no programa, foi calculado somando-se todos os tamanhos de cada retinha a ser traçada (tam_{cp} do capítulo anterior) até alcançar o tamanho desejado. No entanto, quando somamos o último tam_{cp} , ultrapassávamos o valor de tam_{sd} desejado, pois dificilmente coincidia desta soma resultar no valor exato de tam_{sd} . Mesmo com essa diferença, que não é muito significativa, o formato geral da curva não mudou. As outras fdps não apresentaram esta diferença e em todos os níveis as curvas foram muito parecidas com as originais. Uma observação interessante é que todas as curvas referentes aos ângulos de cada reta (ang_{cp} do capítulo anterior), tanto para as células artificiais alfas quanto para as betas, são muito parecidas. Isto quer dizer que o padrão de sinuosidade de cada galho em todos os níveis é, estatisticamente, bastante parecido para ambos os tipos de células.

As curvas referentes às fdps condicionais²⁵ também ficaram relativamente bem próximas (vide **Apêndice E**), porém a semelhança não foi maior pelo fato de possuímos poucos neurônios naturais para este teste. A apresentação destes últimos histogramas em forma de superfície contínua foi feita apenas para facilitar a visualização, uma vez que tais histogramas são tridimensionais, assim como no caso das fdps construídas para as células naturais, e os eixos x e y não representam a escala e sim o número de cada caixa do histograma. Também fizemos este teste utilizando as células tridimensionais, cujos resultados também estão apresentados no **Apêndice E**. Como o processo utilizado aqui é o mesmo daquele utilizado para a

²⁵ Vide Capítulo IV para definição de fdp condicional.

geração das células bidimensionais, não apresentamos todas as fdps utilizadas, apenas algumas para efeito de verificação, uma vez que o resultado foi o mesmo, ou seja, as fdps das células artificiais e naturais são muito parecidas

Outros testes para validação foram classificação das células artificiais utilizando as mesmas medidas da classificação das naturais e a construção de histogramas de diâmetro tanto para a células naturais quanto para as artificiais.

Para a classificação, utilizando o método descrito na **Seção IV.5**, geramos uma base de 100 neurônios artificiais, sendo 50 correspondendo às células alfa e 50 às células beta (**Apêndice F**). Com as mesmas medidas e métodos de classificação usados anteriormente para as células naturais, classificamos esta base de neurônios e os resultados são apresentados na **Figura V.9**. Como podemos verificar, ambos os métodos para o cálculo das dimensões fractais continuaram apresentando os piores resultados. No entanto, de modo geral, temos uma melhora relativamente grande em relação às classificações anteriores que utilizavam neurônios naturais, principalmente quando processamos a base utilizando o método de Ward's, em que conseguimos uma taxa de acerto de 100% com quase todas as medidas (a menos das dimensões fractais) tanto para a classe alfa, quanto para as betas. Esta melhora na taxa de acerto pode ser explicada pelo fato dos neurônios gerados estatisticamente não terem sido muito influenciados pelas medidas das poucas células naturais de grupos diferentes que se assemelhavam entre si. Não houve nenhuma seleção prévia de quais neurônios deveríamos considerar nesta classificação. Apenas escolhemos os 50 primeiros neurônios de cada classe gerados pelo programa.

Para o cálculo dos histogramas relativos ao diâmetro das células, utilizamos as bases de células dos **Apêndices C**, para os histogramas referentes às células naturais, e **F**, para aqueles referentes às células artificiais. Podemos verificar na **Figura V.10 ((a) e (c))** que a maioria das células alfa apresentam diâmetro aproximadamente nos intervalos 222-511 (naturais) e 322-519 (artificiais). Pelo fato do comprimento de cada segmento dendrítico ser determinado por funções estatísticas para os neurônios artificiais, o diâmetro total dificilmente será igual ao das células naturais. No entanto, vemos que o seu intervalo de variação na maior parte ficou dentro daquele apresentado para as células naturais, mesmo os histogramas não sendo iguais. O mesmo aconteceu para as células betas, ou seja, o intervalo de variação dos diâmetros das células artificiais foi relativamente próximo daquela apresentada pelas

naturais, sendo que a maior ocorrência apareceu no mesmo lugar tanto para as naturais quanto para as artificiais. Portanto, podemos dizer que os diâmetros das células artificiais coincide, no geral, com aqueles apresentados pelas naturais.

Figura V.9 – Resultado da classificação das células artificiais usando o método das K-Médias (a) e método de Ward's (b). As medidas utilizadas em ambos os casos são respectivamente: 1) histograma de influência, 2) diâmetro das células, 3) 20 áreas da salsicha de Minkowski, 4) área do *convex-hull*, 5) dimensão fractal pela contagem de caixas e, 6) dimensão fractal pelas salsicha de Minkowski.

Figura V.10 - Histogramas dos diâmetros das células naturais (a) alfa e (b) beta e artificiais (c) alfa e (d) beta.

Por último, incluímos os histogramas de comprimento de arco, apresentados na **Figura V.11**. Verificamos que para ambos os tipos de células, a distribuição dos comprimentos foi relativamente regular, como aconteceu com as naturais. No entanto, algumas células artificiais, cresceram mais que as naturais. Isto pode ser explicado pelo fato das células artificiais obedecerem funções estatísticas relacionadas a cada segmento dendrítico, o que pode fazer com que o tamanho total seja maior quando coincidir de ser sorteado valores grandes para o tamanho de cada segmento. Estatisticamente, isto é raro acontecer, como realmente foi nas simulações. Para 1000 neurônios gerados, contando que para cada neurônio podemos ter vários arcos com seus respectivos comprimentos, houve pouquíssima ocorrência deste arcos com valores grandes apresentados nos histogramas, como pode ser verificado na **Tabela V.1**. Outro problema verificado é que para cada arco, os comprimentos relativos são maiores para as células artificiais que para as naturais. Se verificarmos as células geradas pelas estatísticas (**Apêndice F**) veremos que seus galhos encurvam-se muito mais que as naturais, além de se cruzarem muito mais (principalmente as do tipo alfa). Isso não ocorre com as naturais porque os galhos sempre procuram espaços vazios para crescerem, desviando-se sempre de outro galho ou, quando não acham este espaço, param de crescer. Este controle não é feito para as artificiais, o que permite que um galho continue crescendo mesmo que haja outro no caminho ou que não haja espaço para ele. Este fato permite que tenhamos arcos muito menores para um determinado comprimento que no caso das células naturais. Nossas células foram validadas apenas para comprimento e ângulo dos segmentos dendríticos e segmentos de retas, além do número de galhos que saem do soma e probabilidade de ramificação. Novas validações serão consideradas futuramente.

Devemos notar que, apesar deste maior crescimento apresentado pelas células artificiais, seu diâmetro foi validado. Isto ocorre justamente devido ao fato do maior encurvamento existir nas células artificiais, o que faz com que seu diâmetro final torne-se menor.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura V.11 - Histogramas de comprimento de arco para as células artificiais do tipo alfa ((a) e (b)) e beta ((c) e (d)), sendo que os histogramas (b) e (d) apresentam o comprimento normalizado pelo raio.

Tabela V.1 – Número de ocorrências de cada raio relativos a células artificiais alfas e betas, respectivamente

Raio	Nº de ocorrências	Raio	Nº de ocorrências
24.7	17473	6.7	10523
49.4	21860	13.4	12070
74.1	24155	20.1	10411
98.9	23622	26.8	9036
123.6	20621	33.5	7843
148.3	16647	40.2	6272
173	12773	46.9	5003
197.7	9109	53.6	3758
222.4	5781	60.3	2649
247.1	3484	67	1790
271.8	1951	73.8	1111
296.5	1041	80.5	665
321.3	559	87.2	428
346	278	93.9	266
370.7	132	100.6	110
395.4	70	107.3	63
420.1	22	114	45
444.8	9	120.7	14
469.5	4	127.4	4
494.2	3	134.1	5

V.4 – Hierarquia na Modelagem de Estruturas Neurais

As estruturas apresentadas são bastante microscópicas. Nelas podemos definir pesos sinápticos considerando ou não a atividade neural (modelo de Hebb), decaimento eletrotônico ou definir pesos obedecendo uma Gaussiana, em que os pesos caem com a distância. No Capítulo VI apresentaremos alguns modelos com diferentes distribuições destes pesos.

Para a geração de estruturas mais completas, o crescimento dos axônios e dendritos, assim como a definição das conexões entre os neurônios e dos seus respectivos pesos, são os últimos passos. Em primeiro lugar devemos definir o domínio desejado (bi ou tridimensional). A seguir, definimos os parâmetros iniciais para a construção de uma estrutura hierárquica modular mais geral. Neste tipo de estrutura modular, temos várias camadas hierárquicas sendo que em cada uma há um conjunto de módulos apresentando vários neurônios distribuídos. Os módulos podem obedecer a diferentes distribuições dos neurônios, uma vez que podemos considerar

cada um como um domínio neural diferente. A **Figura V.12** ilustra uma estrutura neural hierárquica modular com várias camadas. Cada camada pode apresentar organização totalmente diferente em relação às outras e cada uma está interligada à outra camada através dos neurônios existentes nos seus vários módulos. Portanto, os primeiros parâmetros necessários nestas estruturas mais macroscópicas são: definição da geometria e seus limites, número de camadas desejado, conexões entre os domínios, as entradas e saídas e as hierarquias. A seguir, vamos a um nível um pouco mais microscópico e definimos as distribuições dos neurônios em cada módulo. Para isso, primeiro verificamos se levaremos em conta a geometria das entradas e/ou saída ou não. O segundo passo é definir se as distribuições serão regulares ou estatísticas. Se for regular, ela pode ainda ser com ou sem ruído em relação à sua posição espacial. Esta distribuição regular com ruído nada mais é que somarmos um ruído, como por exemplo, Gaussiano, a cada posição da grade. Ele pode ser considerado como estatístico, porém para enfatizar sua natureza especial, o colocamos separado. Para distribuições estatísticas, podemos ter diversos tipos, como uniforme e Gaussiano. Na **Figura V.13** ilustramos em forma de árvore esta hierarquia discutida para a definição da distribuição dos neurônios. Podemos ter outros tipos de hierarquia ou outros tipos de distribuições que não foram incluídas aqui.

Em um nível um pouco mais microscópico ainda, incluímos o crescimento dos neurônios e formação de cada módulo. Aqui é que entra o crescimento dos dendritos e axônios, assim como a conexão entre os neurônios. Neste crescimento podemos considerar alguns campos de repulsão ou atração (campos tróficos, por exemplo) e a simulação dos cones de crescimento dos axônios. Podemos também incluir mudanças no padrão de crescimento na ocorrência de uma conexão, como por exemplo, fazer com que um dendrito tenha seu crescimento cessado ao encontrar um axônio.

Finalmente, temos a definição dos pesos sinápticos. Aqui, como já citado no começo desta seção, podemos considerar diversos modelos para a definição destes pesos dependendo do resultado e grau de realismo desejado.

Com esta definição mais macroscópicas, podemos começar a simular estruturas mais complexas e até alguns “tecidos” biológicos mais realísticos e completos.

Muitas possibilidades de variações podem ser investigadas para este modelo: número de neurônios em cada módulo, tamanho dos neurônios, pesos sinápticos, número de camadas, etc. Há vários graus de liberdade que podem ser variados. Uma vez crescidas, podemos fazer diferentes tipos de análises das estruturas, como por exemplo:

- análise das características geométricas conseqüentes do processo de crescimento, como número médio de sinapses por neurônio e distribuição espacial das sinapses;
- análise da atividade neural, que depende do módulo escolhido para definir a evolução dinâmica. Isto pode ser feito considerando família de estímulos, ou seja, qual o tipo de estímulo a ser aplicado (reta, círculos, etc.), e a interação entre as células (por exemplo, por campos).

Figura V.12 – Estrutura neural hierárquica com várias camadas sendo que cada camada apresenta diversos módulos podendo conter diferentes distribuições dos neurônios.

Figura V.13 – Níveis para a definição de uma estrutura hierárquica.

Capítulo VI

MODELAGEM E SIMULAÇÃO

A análise da correlação entre o comportamento e a morfologia neural é muito importante quando tentamos evidenciar o relacionamento existente entre a forma e a função neural. Estruturas neurais artificiais apresentando morfologias muito semelhantes às naturais nos permitirão realizar simulações relativamente precisas, além de contribuir para uma melhor compreensão do relacionamento forma/função neural. Neste sentido, incluímos aqui várias modelagens e simulações de estruturas neurais levando em conta vários parâmetros que influenciam no comportamento e resposta dos neurônios quando estimulados com segmentos de reta (veja **Capítulo III**). Na primeira parte nos ocuparemos das simulações feitas sem considerar a forma dos neurônios, ou seja, levamos em conta apenas suas distribuições dentro da estrutura e suas conexões com os vizinhos, porém sem incluir a forma de cada neurônio. Estas simulações consideram apenas redes neurais de uma única camada. Na segunda parte deste capítulo incluímos a forma dos neurônios, de modo que as conexões agora são influenciadas pela forma das células. Cada neurônio destas estruturas bidimensionais cresce segundo várias fdps extraídas a partir de neurônios naturais (da forma já descrita anteriormente).

VI.1 – Considerações sobre as simulações

O capítulo anterior descreve apenas como gerar a forma de uma estrutura neural, levando-se em conta apenas o aspecto geométrico da rede. Precisamos agora definir os processos estabelecendo a evolução dinâmica das estruturas. Algumas das possibilidades principais incluem:

- Modelo intermediário (em relação à escala espacial), como o de McCulloch e

Pitts. Neste modelo a estrutura neural fica perfeitamente representada por uma matriz de conexões.

- Modelos mais microscópicos, como a equação do cabo e modelo de Hodgkin e Huxley.
- Estudar interações entre células devidas a campos, tais como aqueles definidos pela concentração molar e/ou campo elétrico.
- Possibilidade de mudança dos pesos em função da atividade, como por exemplo a regra de Hebb [HUBEL (1995); PURVES (1988)].

Tais investigações podem ser feitas de forma analítica ou experimental. Na forma analítica, por exemplo usando equações diferenciais, podemos saber o comportamento a qualquer tempo sem a necessidade de conhecer toda a história da evolução do sistema. No entanto, ele é mais específico e nem sempre é possível o seu uso pelo fato de algumas vezes envolver equações não solúveis. A forma experimental implica diversas interações e depende dos estados anteriores, além de apresentar erros de cálculos. Porém, ela é bem mais geral e muitas vezes, é a única forma de fazermos as simulações, pois trabalha sempre com equações bastante simples e podemos incluir a forma dos neurônios sem complicações.

Como possuímos vários parâmetros que podem ser alterados (tipo do estímulo, distribuição dos pesos sinápticos, número de entradas, número de saídas, etc.), cada um que for alterado, gerará uma nova configuração a ser investigada. Na verdade, tais processos possuem complexidade exponencial. Por exemplo, se quisermos testar o comportamento da estrutura diante da alteração dos pesos sinápticos e da distribuição dos neurônios, em primeiro lugar devemos selecionar um conjunto de funções a ser utilizado para distribuição dos pesos e um para a distribuição dos neurônios. Considerando apenas a alteração dos pesos, testamos cada função separadamente. A seguir, testamos apenas a alteração das distribuições dos neurônios na estrutura. Por último, incluímos alterações conjuntas dos pesos e das distribuições dos neurônios. Devemos observar que para cada alteração dos pesos, temos um conjunto de simulações relacionadas às alterações da distribuição dos neurônios, o que resulta em várias simulações necessárias. O problema é agravado ainda mais pela necessidade de um grande número de simulações para cada configuração de forma a chegarmos a um resultado estatisticamente representativo. A única maneira de tratarmos este problema é nos restringirmos a algumas situações mais relevantes para

a simulação, o que, em geral, é feito baseado na experiência do pesquisador e na natureza do próprio problema.

Em vista dessas restrições, procuramos identificar alguns problemas especialmente relevantes dentro das linhas de pesquisa do grupo de Pesquisa em Visão Cibernética – IFSC - USP. Restringimo-nos, basicamente, a algumas investigações do modelo cêntrico de codificação de orientações descrito no **Capítulo III**. Concentramo-nos na análise de casos específicos à relação forma/função neural, cada caso apresentando diferenças na distribuição dos neurônios e/ou distribuição dos pesos sinápticos, como será discutido nas próximas seções.

Foram utilizadas duas abordagens: analítica e experimental. A parte analítica, que teve a colaboração do Prof. Lidério C. Ioriatti (IFSC-USP), foi desenvolvida utilizando sistemas de equações diferenciais lineares, autovalores e autovetores. Esta parte foi restrita à análise de estruturas estritamente artificiais, não incluindo a forma dos neurônios propriamente dita. A parte experimental foi empregada quando incluímos a forma dos neurônios, pois a estrutura começa a ficar bastante irregular e de difícil solução analítica.

Para analisar o quanto a alteração de parâmetros, como pesos sinápticos e distribuição dos neurônios, influencia no comportamento das estruturas, utilizamos simulações analíticas, uma vez que os resultados são obtidos mais rapidamente por este meio que nas simulações experimentais, já que podemos saber o comportamento a qualquer tempo. Mesmo não considerando a forma de cada célula, estas simulações são importantes na investigação de outros parâmetros.

VI.2 – Simulações Analíticas

Considerando os modelos matemáticos para síntese de estruturas neurais em relação à codificação de especificidade de orientação já descritos no **Capítulo III**, obtivemos vários resultados com estruturas que foram geradas levando-se em conta dois fatores: i) distribuição dos neurônios (aleatórias ou regulares) e ii) distribuição dos pesos sinápticos (pesos iguais ou diferentes para todos os neurônios, obedecendo algumas funções de distribuição). A intenção é analisar o comportamento das estruturas e respostas dos neurônios diante de diferentes situações, quando um estímulo é apresentado. Analisaremos cada caso separadamente. Como em todos os casos assumimos que apenas os neurônios cortados pelo (isto é, sobre o) estímulo

evoluem sua atividade neural, a dinâmica da evolução desta atividades pode ser descrita de forma bastante adequada em termos de estruturas unidimensionais [COSTA (1995)], representando assim uma redução da dimensionalidade do problema. O número de interações considerado foi o mesmo para todos, ou seja, 50 interações em todos os casos de forma a facilitar comparações dos resultados. Estas interações definem o tempo decorrido segundo o qual as respostas foram analisadas. Todas as simulações desta seção foram feitas utilizando abordagens matemáticas (ou seja, usando o método de convergência por autovetores e autovalores, como descrito na Seção III.3.6), e usando interações como aquelas da Equação III.19. Tendo em vista que abordagem por autovetores e autovalores foram derivadas daquelas usando interações (Equação III.19), ambas apresentam exatamente a mesma resposta em qualquer caso. Portanto somente figuras relacionadas à modelagem matemática serão apresentadas. Para efeito de ilustração, em todas as simulações apresentadas nesta seção incluímos as curvas de respostas (perfil da atividade neural) em toda a variação de t , não somente a resposta final. Estas respostas também serviram para o cálculo dos gráficos da meia largura, que são igualmente úteis na análise da evolução das respostas.

VI.2.1– Simulações com Neurônios Distribuídos Regularmente

Nestas simulações todos os neurônios são igualmente espaçados e as conexões são estabelecidas sempre com seus vizinhos mais próximos. Quando um neurônio é conectado apenas com o seu vizinho à direita e à esquerda, diremos que o raio de conexão é 1 (em unidades da imagem, isto é *pixels*). Quando se conecta com os dois mais à direita e os dois mais à esquerda, o raio de conexão será igual a 2. Assim, a partir de agora, usaremos o termo raio de conexão (rc) para indicar com quantos vizinhos cada neurônio se conecta. A variação do raio de conexão pode ser vista como uma variação da extensão dos campos dendríticos, uma vez que campos dendríticos maiores, em geral, implicam em um maior número de conexões.

Dividiremos essas simulações em casos separados, para facilitar a compreensão.

Caso 1: Primeiro consideremos uma estrutura em que os pesos sinápticos são iguais para todos os neurônios (vide exemplo na Figura VI.1). A Figura VI.2 mostra as

matrizes de conexão para neurônios apresentando raios (rc) iguais a 1 e 3, respectivamente (n representa o número dos neurônios, numerados conforme ilustra a **Figura VI.1**). Na **Figura VI.3** é apresentada a evolução temporal da atividade ($f(n,t)$) neural, normalizada entre 0 e 1, considerando os mesmos dois raios de conexão da figura anterior (t representa o tempo). Como podemos observar, a tendência é que a evolução apresente um perfil estável com os neurônios mais centrais (em relação ao domínio) apresentando as maiores respostas, devido ao fato de que aqueles situados nos extremos apresentam menos conexões e, com o tempo, passam este efeito para seus vizinhos, que por sua vez, também transmitem este efeito aos outros, e assim por diante, como já discutido anteriormente. Quanto maior o raio de conexão, maior será a velocidade de propagação deste efeito, fazendo com que a resposta se concentre nos neurônios próximos do centro do domínio mais rapidamente, como pode ser observado pelas curvas mais fechadas da **Figura VI.3 (b)** em relação à **Figura VI.3 (a)** (observe que a resposta máxima é sempre normalizada em valor unitário). Este efeito fica ainda mais claro ao observarmos os gráficos na **Figura VI.4**, que mostram a variação da largura das curvas de resposta dos neurônios para cada interação (variação do tempo). Esta largura é sempre medida na metade da altura da curva e, por isso, a partir de agora chamaremos estes gráficos de gráficos da meia largura. Como podemos observar, no primeiro caso ($rc = 1$) houve uma variação maior nesta largura em relação ao segundo exemplo ($rc=3$), em que as curvas de respostas fecham-se muito rapidamente. Devemos observar que para $t = 1$ (início das interações), a largura sempre será igual a 30, uma vez que a condição inicial é todo mundo apresentando a mesma resposta (resposta igual a 1).

Figura VI.1 – Representação de uma estrutura unidimensional em que todos os neurônios apresentam pesos iguais a 1. Apesar da função do peso estar ilustrada apenas no meio, ela é aplicada em toda a estrutura. Aqui ilustramos um neurônio que apresenta raio de conexão igual a 1.

Figura VI.2 – Gráficos dos pesos sinápticos. (a) $rc = 1$; (b) $rc = 3$.

Figura VI.3 – Resposta apresentada com estrutura contendo neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos iguais para todos. (a) $rc = 1$; (b) $rc = 3$.

Figura VI.4 – Gráfico da meia da largura. (a) $rc = 1$; (b) $rc = 3$.

Observamos que quando aumentamos muito rc , as meias larguras também aumentam, apesar do sistema continuar se estabilizando rápido. Isto é compreensível porque quando aumentamos a quantidade de conexões, cada neurônio receberá influência maior dos seus vizinhos fazendo com que sua resposta final seja bem maior que quando ele recebe menor número de conexões. Isto faz com que as curvas de respostas sejam abertas, apresentando maior valor para as meias larguras.

Conclusões do Caso 1: Para estruturas apresentando pesos sinápticos iguais em todas as conexões, verificamos que temos uma evolução mais rápida das respostas quando aumentamos o raio de conexões, ou seja, quando cada neurônio apresenta um maior número de conexões. Pelos gráficos da meia largura, notamos que com o tempo, as resposta se estabilizam apresentando um mesmo perfil para diferentes raios de conexões, ou seja, mesmo considerando valores muito grandes para rc . Valores grandes de rc , fazem com que todos os neurônios recebam maior influência de seus vizinhos, resultando em valores maiores das meias larguras.

Caso 2: Alteremos agora a distribuição dos pesos sinápticos para uma Gaussiana. Todos os neurônios obedecem à mesma distribuição de pesos e as Gaussianas estão centradas no neurônio, como ilustra a **Figura VI.5**. Isso significa que, quanto mais longe do neurônio estiver a conexão, menor será sua contribuição no comportamento daquele neurônio, uma vez que seu peso será muito pequeno (este tipo de conexão está associado ao decaimento eletrotônico ao longo dos processos dendríticos). Verificamos que se considerarmos um desvio padrão (σ) pequeno (por exemplo, $\sigma = 1 \text{ pixel}$) e, para comparar com o caso anterior, fizermos $rc = 1$, a evolução das respostas será muito mais lenta que no caso anterior, como pode ser verificado nos gráficos apresentados na **Figura VI.6**. Isto acontece porque a contribuição dos vizinhos, neste caso, é muito menor que no caso anterior, em que os pesos sinápticos eram muito maiores. Portanto, mesmo que aumentemos bastante rc e não alteremos o valor de σ , apesar de obtermos um pico um pouco mais acentuado, sua convergência não será tão rápida quanto aquela apresentada na **Figura VI.3 (b)**. Quando aumentamos o valor de σ , as meias larguras também aumentam, o que é compreensível se pensarmos que, como os pesos sinápticos de todos os neurônios com uma Gaussiana maior, todos apresentarão respostas maiores ao estímulo, já que recebem bastante influência de seus vizinhos. Isto torna os resultados parecidos com

aqueles do Caso 1 quando aumentamos bastante rc . Se aumentar σ e rc juntos, este efeito é ligeiramente mais acentuado. A **Figura VI.7** apresenta dois exemplos para diferentes valores de σ e rc . Aqui notamos também que o sistema se estabiliza bem mais rápido que no **Caso 1**.

Figura VI.5 – Estrutura neural unidimensional com neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos obedecendo uma função Gaussiana centrada em cada neurônio.

Figura VI.6 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana de $\sigma=1$ centrada em cada neurônio e $rc=1$. (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) resposta dos neurônios para cada tempo t ; (c) gráfico da meia largura.

Conclusões do Caso 2: Para estruturas regulares com pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada em cada neurônio, o fator que mais influencia nas resposta é a magnitude do desvio padrão (σ). Quanto maior for este valor, mais rápido o sistema se estabiliza, mas os valores das meias larguras também aumentam, uma vez que todos os neurônios apresentarão respostas maiores por receberem mais influência de seus vizinhos.

Figura VI.7 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada em cada neurônio. (a), (c) e (e) são simulações com $rc = 10$ e $\sigma=2$, sendo que (a) apresenta o gráfico das distribuições dos pesos, (c) o perfil das respostas e (e) o gráfico das meias larguras; (b), (d) e (f) simulações com $rc = 30$ e $\sigma=7$, sendo (b) o gráfico das distribuições dos pesos, (d) o perfil das respostas e (f) o gráfico das meias larguras.

Caso 3: Como uma terceira simulação, tomaremos pesos também obedecendo Gaussianas centradas em cada neurônio, porém desta vez, o σ destas Gaussianas varia de acordo com sua distância do centro da estrutura, como ilustrado na **Figura VI.8**. Quanto mais próximo o neurônio estiver do centro, maior será o σ . O resultado desta variação, para σ obedecendo uma função $1/d$, sendo que d representa a distância do neurônio ao centro do domínio, é apresentado na **Figura VI.9**. Podemos observar que temos um pico bem mais acentuado que nos casos anteriores, além de conseguirmos também uma rápida estabilização do sistema. Isto pode ser verificado pelo gráfico da meia largura que apresenta valores muito menores que nos casos anteriores. O valor de rc , como no caso anterior, praticamente não altera os resultados. O resultado considerando uma função $(e^{\frac{1}{d}} - 1)$ para σ é apresentado na **Figura VI.10**. Como podemos observar, aqui também temos um pico bastante acentuado, mas as meias larguras apresentaram valores maiores que no caso em que $\sigma = 1/d$. Como um terceiro exemplo, tomemos a função $1/d^2$ para σ . Para esta função, claramente podemos observar um estreitamento geral maior nas curvas de resposta, ou seja, o espalhamento das resposta foi muito menor que nos outros dois exemplos, mesmo com a semelhança nos gráficos da meia largura. Devemos lembrar que para $t = 1$, a largura será sempre igual a 1, porque no início as respostas de todos os neurônios são inicializadas com 1. Na verdade, as funções usadas para o cálculo do σ sempre foram multiplicadas por uma constante C para não obtermos σ muito pequenos. Em todos os exemplos, $C=7$.

Figura VI.8 – Estrutura neural unidimensional com neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos obedecendo uma função Gaussiana centrada em cada neurônio e σ diminuindo com a distância do centro da estrutura.

Figura VI.9 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$) e $\sigma = 1/d$. (a) gráfico da matriz dos pesos sinápticos; (b) perfil das respostas; (c) gráfico das meias larguras.

A razão conceitual de obtermos um pico tão acentuado no centro do domínio em todos os exemplos apresentados neste caso é que quanto mais próximo deste centro estiver o neurônio, maior será a contribuição recebida por ele de seus vizinhos devido ao aumento da Gaussiana que controla os pesos sinápticos. Quanto maior for a diferença de tamanho da Gaussiana referente aos neurônios centralizados em relação àquelas dos neurônios na extremidade, mais acentuado será este pico das curvas de respostas.

Conclusão do Caso 3: Para estruturas regulares com pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no neurônio, porém com σ diminuindo com o aumento da distância do neurônio ao centro do domínio (**Figura VI.8**), observamos que o pico das respostas torna-se o mais acentuado (apresenta os menores valores das meias larguras) de todos os casos aqui considerados, além da rápida estabilização do sistema. Isto acontece pelo fato dos neurônios mais centrais à reta de estímulo possuírem Gaussianas bem maiores (em relação ao seu desvio padrão) que os mais distantes do centro. Quanto maior for a variação do tamanho destas Gaussianas, mais rapidamente convergirão as respostas.

Figura VI.10 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$) e $\sigma = e^{\frac{1}{d}} - 1$. (a) gráfico da matriz de pesos; (b) perfil das respostas; (c) gráfico das meias larguras.

Figura VI.11 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$) e $\sigma = 1/d^2$. (a) gráfico dos pesos sinápticos; (b) perfil das respostas; (c) gráfico das meias larguras.

Caso 4: Como uma última simulação com neurônios distribuídos regularmente, consideremos agora pesos variando de acordo com uma Gaussiana com média no centro do domínio, como ilustrado na **Figura VI.12**. Neste caso, o peso não depende da distância entre a conexão e o neurônio e, sim, da distância em que a conexão está do centro do domínio. Portanto, um neurônio que estiver na periferia, mas receber conexão próxima do centro do domínio, a influência desta conexão na sua resposta será bastante grande, já que o peso também será alto. No entanto, notemos que os neurônios mais centralizados no domínio receberão mais influências dos seus vizinhos que aqueles na periferia pelo fato de suas conexões sempre estarem mais próximas do centro do domínio neste tipo de distribuição. Considerando $\sigma=7$ e $rc>10$ (não temos mudança na resposta para $rc>10$), o resultado é uma convergência menor que no Caso 3, porém bem maior que nos casos anteriores, como pode ser verificado na **Figura VI.13**. Isto é esperado, já que para este Caso a diferença dos pesos sinápticos entre os neurônios no centro da estrutura e aqueles mais na periferia é muito maior que para os Casos 1 e 2, no entanto menor que no Caso 3. Contudo, para valores pequenos de rc , temos uma grande diferença: a resposta apresenta um pico bem mais acentuado (**Figura VI.14**). As melhores convergências são obtidas quando diminuimos o valor de σ . Para $\sigma<3$, os resultados ficam exatamente igual ao **Caso 3** (**Figura VI.9**), para qualquer valor de rc , como é compreensível, uma vez que a distribuição dos pesos sinápticos em ambos os casos tornam-se muito parecidas.

Figura VI.12 – Estrutura neural unidimensional com neurônios distribuídos regularmente e pesos sinápticos obedecendo uma função Gaussiana centrada no domínio. As setas, representadas com espessuras diferentes, expressam as conexões e sua respectiva força sináptica (consideramos $rc=1$ neste exemplo): quando mais espessa maior o peso da conexão.

Figura VI.13 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($rc = 30$ e $\sigma = 7$). (a) gráfico da distribuição dos pesos sinápticos; (b) gráfico representando as curvas de respostas do neurônio a cada tempo t ; (c) gráfico da meia largura.

Para ilustrar melhor este caso, tomemos agora uma estrutura em que não há conexão entre os neurônios, ou seja, $rc = 0$. Assim, teremos os pesos somente nas células e o desenvolvimento das respostas não depende de nenhum vizinho. Tal exemplo é apresentado na **Figura VI.15**. Podemos notar que mesmo sem conexões as respostas evoluem apresentando um pico bem acentuado no centro do domínio. Portanto, mesmo que a estrutura não apresente conexões, para o caso em que os pesos obedecem uma Gaussiana (ou função semelhante) centrada no domínio, sua resposta sempre irá evoluir para o centro e destacará o neurônio de maior resposta ao estímulo devido ao pico bastante acentuado apresentado na resposta final.

Figura VI.14 – Simulações com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($rc = 3$ e $\sigma = 7$). (a) gráfico representando as curvas de respostas dos neurônios a cada tempo t ; (b) gráfico da meia largura.

Figura VI.15 – Perfil das respostas para simulação com distribuições regulares dos neurônios na estrutura e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada ($\sigma = 7$) no domínio em que não há conexão entre os neurônios, ou seja, $rc = 0$. (a) matriz de distribuição dos pesos, sendo que os pesos existem somente em cada célula, uma vez que não há conexões; (b) perfil das curvas respostas; (c) gráfico das meias larguras.

Conclusão do Caso 4: Para estruturas regulares com pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no domínio, verificamos um pico bastante acentuado nas curvas de respostas, porém menos que no caso anterior. Foi notado que este pico aumenta muito com a diminuição do raio de conexão e que os picos mais acentuados são alcançados para valores bem pequenos de σ ($\sigma < 3$), chegando e alcançar respostas próximas àquelas apresentadas no Caso 3. Verificamos que mesmo não havendo conexões entre os neurônios, a resposta sempre evoluirá para o centro do domínio e, neste caso, destacará bastante o neurônio que melhor responde ao estímulo, apresentando um pico bastante acentuado nas curvas de respostas.

VI.2.2 – Simulações com Neurônios Distribuídos Aleatoriamente

Nestas simulações, ao invés dos neurônios estarem sempre igualmente espaçados segundo uma grade uniforme, eles apresentam distâncias diferentes entre si, pois são aleatoriamente distribuídos no domínio da estrutura, como mostra a **Figura VI.16**. Por isso, para uma mesma função de distribuição de pesos e sem alterar o rc , a cada realização do modelo poderemos obter respostas diferentes pelo fato das distribuições dos neurônios serem diferentes em cada uma, já que são aleatórias. Nestas simulações consideramos apenas os casos em que os pesos variam com a distância entre eles, como nos Casos 2, 3 e 4 da seção anterior, pois no primeiro Caso teremos exatamente a mesma resposta, já que a diferença agora é justamente a presença de distâncias distintas entre os neurônios.

Neste modelo de estrutura, analisamos também a variação da localização do neurônio com a melhor resposta para várias distribuições aleatórias uniformes diferentes e construímos um histograma para verificarmos em cada caso qual a tendência da melhor resposta aparecer em um ou outro lugar na estrutura. Em todos os casos utilizamos 1000 distribuições para a construção deste histograma. Este mesmo número de distribuições foi usado também para a construção de um histograma das meias larguras. Para cada simulação (distribuição), tomamos a meia largura apenas para $t = 50$. Como podemos ver, as respostas apresentadas nesta seção são estatísticas, pois não podemos tomar uma única distribuição aleatória e assumir que seus resultados são válidos para qualquer outra distribuição, mesmo que não

alteremos nenhum outro parâmetro. Os resultados variam com distribuições diferentes. Portanto, iremos analisar aqui qual a tendência dos resultados para uma determinada configuração da rede.

Figura VI.16 – Estrutura neural unidimensional com distribuição dos neurônios obedecendo uma função de probabilidade uniforme e pesos sinápticos distribuídos de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio .

Caso 1: Primeiramente, consideremos o caso em que os pesos obedecem uma Gaussiana centrada no neurônio e todas as Gaussianas apresentam o mesmo σ (**Figura VI.16**). Como a distância entre os neurônios não é mais regular, o gráfico dos pesos é um pouco diferente para cada neurônio, mesmo com todos obedecendo uma mesma Gaussiana (vide exemplos de todas as figuras apresentadas neste caso), diferentemente de quando consideramos distribuição regular. Para compararmos com as respostas apresentadas na seção anterior, tomamos $\sigma = 1$ e $rc = 1$. A **Figura VI.17 (a)** apresenta a distribuição dos pesos sinápticos para este exemplo e como podemos notar, a curva é toda irregular, ao contrário de quando consideramos distribuição regular dos neurônios. A curva de resposta começou oscilando (**Figura VI.17 (b)**) e terminou de maneira regular, ou seja, praticamente sem oscilação (**Figura VI.17 (c)**, que é o mesmo gráfico da **Figura VI.17 (b)**, porém rotacionado de 180° para visualizarmos melhor como é a curva final de resposta). Este efeito foi observado para várias distribuições diferentes. Podemos verificar que um pico bem acentuado não centrado no domínio foi apresentado e a localização deste pico varia de distribuição para distribuição, como pode ser observado no histograma da **Figura**

VI.17 (d), que apresenta uma distribuição quase regular da posição do neurônio de melhor resposta para cada distribuição. Isto quer dizer que a melhor resposta pode aparecer praticamente em qualquer lugar, quase com uma mesma probabilidade, para qualquer distribuição. No entanto, as meias larguras não variam muito, como pode ser observado no histograma da **Figura VI.17 (e)**, ou seja, a maior parte apresentou largura entre 4 e 9. Estas meias larguras foram calculadas apenas para $t = 50$ para todas as 1000 distribuições. Isto quer dizer que para distribuições aleatórias, as curvas de respostas apresentam um pico muito mais acentuado que para o caso das distribuições regulares, para $\sigma = 1$ e $rc = 1$, já que os valores da meia largura aqui foram, de forma geral, bem menores. Variando apenas rc , praticamente não há variação dos resultados, como acontece com distribuições regulares. No entanto, quando tomamos $\sigma = 7$ e $rc = 30$, o neurônio de melhor resposta fica concentrado entre as posições 10 e 24. Este intervalo aumenta um pouco a medida que diminuimos o rc . As curvas de resposta são muito mais abertas (as meias larguras são maiores), como pode ser verificado no exemplo da **Figura VI.18**.

Esta diferença de resposta para quando consideramos distribuições aleatórias em relação às regulares é explicada pelo fato de não podermos mais prever qual será a posição do neurônio de melhor resposta porque pode acontecer de uma distribuição possuir mais neurônios concentrados em uma determinada região da borda que no centro da estrutura, fazendo com que a melhor resposta possa aparecer mais próxima de alguma extremidade que do centro. Como aconteceu nas distribuições regulares considerando pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio (todas as Gaussianas iguais), o pico das respostas diminui com o aumento dos valores de σ .

Conclusão do Caso 1: Para estruturas com distribuições aleatórias e pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no neurônio (todas as Gaussianas apresentam o mesmo σ), verificamos que, apesar dos picos serem bastante acentuados na maioria das vezes, o neurônio de melhor resposta pode estar em qualquer lugar da estrutura praticamente com a mesma probabilidade para valores pequenos de σ . O pico diminui e as respostas ficam um pouco mais concentradas no meio (mas não muito) do domínio quando aumentamos o valor de σ .

Figura VI.17 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio e de mesmo σ ($\sigma=1$ e $rc = 10$). (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) e (c) respostas dos neurônios, sendo que (c) o mesmo gráfico de (b), porém rotacionado de 180° ; (d) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (e) histograma das meias larguras.

Figura VI.18 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio e de mesmo σ ($\sigma=7$ e $rc = 30$). (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) respostas dos neurônios; (c) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (d) histograma das meias larguras.

Caso 2: Consideremos agora o caso em que os pesos sinápticos obedecem uma Gaussiana centrada em cada neurônio, com σ variando com a distância do neurônio ao centro da estrutura, fazendo com o maior valor de σ seja alcançado por neurônios no centro. Primeiro, tomemos σ obedecendo a função $1/d$, sendo d a distância do neurônio ao centro do domínio. Este exemplo considerando $rc = 30$ é apresentado na **Figura VI.19**. Como podemos ver pelo gráfico da meia largura (**Figura VI.19 (d)**), os picos foram bastante acentuados, tendo em vista que as meias larguras variaram basicamente entre 4 e 10. Este intervalo diminui ligeiramente quando diminuimos rc (para $rc=1$ este intervalo é de 4 a 8), o que quer dizer que as curvas de respostas também vão acentuando um pouco o pico quando tomamos valores menores de rc . As respostas dos neurônios, de forma geral, foram centralizadas, como podemos ver

no gráfico da **Figura VI.19 (c)**, que apresenta a maioria dos neurônios de melhor resposta entre as posições 13 e 20 (as posições de todos os neurônios variam entre 1 e 30, mas diferentemente das distribuições regulares, aqui podemos ter posições com valores não inteiros). Este intervalo também diminui ligeiramente com o rc (para $rc = 1$, este intervalo é de 14 a 19).

Figura VI.19 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$), porém com σ variando de acordo com a distância do neurônio ao centro do domínio (função usada para σ : $1/d$). (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) respostas dos neurônios; (c) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (d) histograma das meias larguras.

Agora consideremos $\sigma = e^{\frac{1}{d}} - 1$. Estes resultados, para $rc = 30$, são apresentados na **Figura VI.20**. Como podemos ver, praticamente não houve alteração. A posição do neurônio de melhor resposta ficou, na maioria das vezes, no intervalo de 14 a 19; um pouco menor que no exemplo anterior. O intervalo de variação das meias

larguras foi, na maior parte, entre 4 e 10, como no exemplo anterior. Diminuindo rc estes intervalos foram praticamente os mesmos. Isto quer dizer que as curvas de resposta nos dois casos serão muito parecidas.

Figura VI.20 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$), porém com σ variando de acordo com a distância do neurônio ao centro do domínio (função usada para σ : $e^{\frac{1}{d}} - 1$). (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) respostas dos neurônios; (c) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (d) histograma das meias larguras medidas para todas as distribuições sempre quando $t=50$.

Como um último exemplo, tomemos $\sigma = 1/d^2$. Neste exemplo (**Figura VI.21**) vemos que, novamente, temos muito pouca variação nas respostas dos neurônios, tanto em relação à posição do neurônio de melhor resposta, quanto às meias larguras. As posição dos neurônios de melhor resposta que mais apareceram estão no intervalo de 13 a 20, quase o mesmo dos exemplos anteriores e as meias larguras, na grande maioria das vezes, varia entre 2-8. Na verdade, neste exemplo as respostas apresentaram um pico um pouco mais acentuado que nos anteriores, uma vez que o intervalo de variação das meias larguras foi menor, mas de forma geral, as

respostas sempre apresentaram um pico bem acentuado em todos os exemplos. Assim como nos exemplos anteriores deste caso, aqui também temos muito pouca diferença nas respostas com a diminuição de rc . A diferença é que as meias larguras vão ficando mais concentradas dentro do mesmo intervalo (cada vez menos espalhada), ou diminuindo um pouco este intervalo. Para $rc = 1$, 840 das 1000 simulações feitas apresentaram larguras entre 3 e 6.

Figura VI.21 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no neurônio ($rc = 30$), porém com σ variando de acordo com a distância do neurônio ao centro do domínio (função usada para σ : $1/d^2$). (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) respostas dos neurônios; (c) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (d) histograma das meias larguras.

Assim como aconteceu com as distribuições regulares para este caso, aqui também as respostas apresentaram um pico bastante acentuado e, pelo fato dos neurônios mais na extremidade apresentarem pesos sinápticos muito menores que

aqueles centralizados, mesmo que tenhamos mais neurônios na extremidade do domínio, a tendência é que a melhor resposta seja de neurônios mais próximos do centro do domínio devido ao alto valor de seus pesos sinápticos, principalmente com vizinhos mais centralizados influenciando ainda mais nestas respostas. Aqui também as funções de σ foram multiplicados por uma constante C , com $C=7$, para evitar valores muito pequenos de σ .

Conclusão do Caso 2: Para estruturas com distribuições aleatórias e pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no neurônio, porém com σ diminuindo com o aumento da distância do neurônio ao centro do domínio, os picos são bastante acentuados e as respostas relativamente bem concentradas no centro do domínio, como aconteceu com as simulações considerando distribuições regulares e Gaussianas também centradas em cada neurônio.

Caso 3: Por último, consideremos o caso em que os pesos obedecem uma Gaussiana centrada no domínio (análogo ao caso tratado na **Seção VI.2.1**, mas agora com posições irregulares dos neurônios). A **Figura VI.22** apresenta um exemplo deste caso para $rc = 30$ e $\sigma = 7$. Para este caso, as respostas foram relativamente concentradas no centro do domínio (na maioria das interações a posição do neurônio de melhor resposta ficou entre 13 e 20) e com pico bem acentuado, como pode ser visto no gráfico das meias larguras (as larguras ficaram quase todas entre 11 e 18), porém nem tão acentuado quanto no caso anterior. Isto era esperado, já que os pesos sinápticos para este caso são maiores na região central que na periferia. Quanto mais diminuirmos rc , mais acentuado este pico se tornará, porém as posições dos neurônios de melhor resposta não se alteram. Como aconteceu nas distribuições regulares, é quando diminuimos o valor de σ que obtemos os picos mais acentuados, como pode ser verificado na **Figura VI.23**, em que pelo histograma vemos que os valores das larguras foram bem pequenos para $\sigma = 1$ e $rc = 30$. Porém, o intervalo de variação da posição do neurônio de melhor resposta é sempre o mesmo. Quanto menores forem os valores de σ e rc , mais acentuados serão os picos. Este pico tão acentuado é consequência dos pesos muito mais altos atribuídos aos neurônios mais centrais.

Figura VI.22 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($\sigma = 7$ e $rc = 30$). (a) distribuição dos pesos sinápticos; (b) respostas dos neurônios; (c) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (d) histograma das meias larguras medidas para todas as distribuições sempre quando $t=50$.

Figura VI.23 – Simulações com distribuições aleatórias uniformes dos neurônios e pesos variando de acordo com uma Gaussiana centrada no domínio ($\sigma = 1$ e $rc = 30$). (a) histograma da posição do neurônio de melhor resposta; (b) histograma das meias larguras.

Conclusão do Caso 3: Para estruturas com distribuição aleatória dos neurônios e pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no domínio, verificamos que as respostas foram bastante concentradas no centro do domínio, e o aparecimento de um pico bastante acentuado nas curvas de respostas, porém menos que no Caso 2, como aconteceu com estruturas com distribuições regulares. Foi notado que este pico aumenta muito com a diminuição do raio de conexão e do desvio padrão da Gaussiana. Sendo assim, o pico mais acentuado foi alcançado para $\sigma=1$ e $rc=1$, sendo que este chega a apresentar os picos mais acentuados entre todos os casos testados.

VI.2.3 – Conclusões das Simulações Analíticas

Nessas simulações não consideramos a forma dos neurônios propriamente dita, embora o aumento dos raios de conexões expressem um aumento da arborização dendrítica. No entanto, em todos os casos, sempre tínhamos um mesmo rc para todos os neurônios em um domínio, justamente pelo fato da forma não estar influenciando nas respostas. Podemos observar que quando utilizamos simulações com neurônios distribuídos regularmente nas estruturas, as respostas foram mais bem comportadas e previsíveis que no caso das distribuições uniformes. Todavia, em ambos tipos de simulações, quando tomamos pesos variando bastante com a distância do centro do domínio, os picos foram bastante acentuados e os neurônios de melhor resposta estavam mais centralizados no domínio. Quando estes pesos não apresentam valores maiores no centro do domínio, os picos são bem pouco acentuados e os neurônios de maior resposta podiam estar em qualquer lugar, no caso de distribuições aleatórias. Este último, para o caso de distribuições de pesos obedecendo Gaussianas de tamanho fixo centradas no neurônio, acontece porque todos os neurônios apresentam a mesma distribuição de pesos e o mesmo número de conexões. Como pode acontecer dos neurônios nas extremidades possuírem vizinhos muito mais próximos que os centralizados e pelo fato dos pesos serem Gaussianos, aqueles das extremidades receberão muito mais influência de seus vizinhos que os centralizados, cujos vizinhos apresentarão influência muito pequena. Isto torna possível que qualquer neurônio responda melhor ao estímulo.

Estas simulações, apesar não levarem em conta a forma neural, apresentam uma grande relevância, pois nos permitem analisar quais as possíveis estratégias para garantir boa codificação da orientação de linhas retas. A primeira parte desta seção, em que as simulação foram feitas para neurônios distribuídos regularmente sobre uma grade, podemos analisar quais as funções de distribuição de pesos sinápticos que permitem a codificação desejada. Na segunda parte, já com um pouco mais de realismo por apresentar distribuições aleatórias, verificamos que os mesmos gradientes que mais influenciaram para melhorar a resposta (no sentido de apresentar picos mais acentuados) para as distribuições regulares, também as melhoram aqui, tornando os perfis das curvas de respostas com picos bastante acentuados. Quanto mais acentuado for este pico, melhor a resposta, pois mais bem definido está o neurônio que responde àquela orientação do estímulo aplicado. É interessante notar que, não apenas o gradiente na distribuição dos pesos, mas principalmente o gradiente dos σ nos permite uma ótima codificação no caso dos neurônios distribuídos aleatoriamente, o que não seria possível caso contrário, como verificamos nos exemplos apresentados.

VI.3 – Simulações Experimentais

Nestas simulações incluímos a forma dos neurônios, que foram gerados pelo método anteriormente descrito e as estruturas utilizadas aqui são bidimensionais. Os axônios são assumidos como sendo uma região em torno da arborização dendrítica centrada no soma, sendo que qualquer dendrito (não pertencente ao neurônio do axônio em questão) que entrar nesta região irá fazer uma conexão. Esta região é estimada como sendo $\frac{1}{4}$ do diâmetro da célula. Cada segmento dendrítico conecta-se uma única vez, sendo que seu crescimento continua sem chance de se conectar novamente. Isto quer dizer que cada galho do neurônio pode ter várias conexões, podendo possuir uma em cada segmento dendrítico dele. Este controle é feito apenas para não permitir que um segmento dendrítico se conecte várias vezes com um mesmo axônio.

Todas as estruturas utilizadas nestas simulações apresentam distribuição estatística uniforme dos somas. Não incluímos aqui as distribuições regulares, já que o que importa aqui são justamente essas distribuições irregulares.

Uma vez gerada a estrutura, uma família de estímulos de segmentos de reta (uma por vez) é apresentada em diversas orientações. Como as conexões agora são controladas pela forma, cada neurônio apresentará um número de conexões determinado pela sua respectiva forma. Para cada estrutura gerada, incluímos estímulos com ângulos de inclinação (em relação ao eixo x) variando de 0° a 360° , de 10 em 10 graus. Por isso, todos os resultados apresentados nesta seção são estatísticos. Em todos os casos, consideramos sempre 200 neurônios nas estruturas.

Consideramos 30 distribuições estatísticas diferentes em relação à posição dos somas para cada teste. Fizemos todas as simulações para as células alfa e beta artificiais, sendo que ambas obedeceram as mesmas 30 distribuições do soma. Para evitar que um neurônio fique quase “grudado” em outro por estarem muito próximos, uma distância mínima é estabelecida entre cada soma. Pelo fato das células beta serem bem menores que as alfas, esta distância mínima foi proporcional ao tamanho de cada tipo considerado, ou seja, os neurônios nas estruturas com células alfa apresentam distância mínima muito maior que aqueles nas estruturas com células beta. O tamanho das betas, em relação às alfas é 0.41333 . Para conseguirmos comparar os resultados obtidos pelas células alfa e beta, utilizamos sempre um multiplicador constante que para as alfas é $cte = 1$ e betas $cte = 0.41333$. Portanto, em todo lugar utilizaremos sempre este multiplicador para não termos que colocar sempre o valor proporcional a alfa e beta. A distância mínima para as células foi de $40 * cte \text{ pixels}$ e o tamanho total da janela em que os somas são distribuídos é de $(880 \times 880) * cte \text{ pixels}$.

Em todos os exemplos, construímos dois tipos de histogramas para cada tipo de célula (no total 4 histogramas para cada exemplo):

1) considerando a reta pé-da-normal descrita no **Capítulo III** e a reta formada entre o ponto central do soma do neurônio que apresentou a melhor resposta aos estímulos apresentados e o centro do domínio, calculamos o ângulo formado entre elas e construímos o histograma relativo aos vários estímulos apresentados e todas as 30 estruturas diferentes (vide **Figura VI.24**);

2) histogramas da meia largura, que é medida apenas da última iteração.

Para facilitar a referência ao primeiro histograma, o chamaremos de histogramas de ângulos de erros, uma vez que estes ângulos representam a distância que o neurônio de maior resposta está do centro da reta de estímulo.

Figura VI.24 – Ilustração do ângulo de erro.

Nos histogramas da meia largura, os valores apresentados no eixo x estão normalizados entre 0 e 1 para que possamos comparar os resultados obtidos considerando células alfa com aqueles utilizando beta artificiais.

Como são vários os casos aqui considerados, começaremos apresentando todos eles com os respectivos gráficos. Depois comentaremos cada caso em duas partes separadas, relativa aos histogramas dos ângulos de erro e aos histogramas de meia largura.

VI.3.1- Casos considerados

Nessas simulações consideramos duas condições: uma em que os neurônios crescem normalmente e outra em que seu tamanho é variado, sendo maior no centro do domínio e menor na periferia. Apresentaremos primeiro os exemplos sem alterar o tamanho e, depois, alterando-o.

Como feito anteriormente, dividiremos os exemplos em casos separados, enumerando-os.

Caso 1: Como primeiro caso, consideremos estruturas em que os neurônios crescem normalmente (sem alterarmos seu tamanho) e os pesos sinápticos são todos iguais a 1. Considerando as 30 distribuições, sendo que em cada uma apresentamos 36 estímulos de linhas retas em orientações diferentes (variando de 0° a 360°), apresentamos na **Figura VI.25** os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros referentes à células alfa e beta.

Figura VI.25 – Simulações considerando pesos sinápticos iguais para todas as conexões, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Caso 2: Num segundo exemplo, com estruturas também contendo neurônios crescendo normalmente (sem alterarmos seu tamanho), tomemos pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas no neurônio, sendo que todas as Gaussianas apresentam um mesmo desvio padrão (σ). Para os exemplos apresentados aqui utilizamos $\sigma = 60*cte$. Os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros para este exemplo são apresentados na **Figura VI.26**.

Caso 3: Agora, ainda sem alterarmos o tamanho dos neurônios, consideremos pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no neurônio novamente, porém com σ aumentando com a distância do centro da reta de estímulo. Na verdade, tanto faz a variação do σ ser em relação ao centro do domínio ou da reta de estímulo, uma vez que de qualquer maneira no centro da reta teremos Gaussianas maiores que as que estiverem na periferia. A variação de σ utilizada aqui é de $largura_da_janela/(2d)$, sendo que d é a distância do neurônio ao centro da reta de estímulo. Os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros para este exemplo são apresentados na **Figura VI.27**.

Figura VI.26 – Simulações considerando pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas nos neurônios σ constante, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Figura VI.27 – Simulações considerando pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas nos neurônios e σ variável, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Caso 4: Como última simulação sem alterar o tamanho dos neurônios, tomemos pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada na reta de estímulo. Como a Gaussiana utilizada por nós é circular, observemos que mesmo ela estando centrada no domínio, qualquer reta que cruzá-la de uma extremidade a outra também terá uma Gaussiana (em escala menor) contida nela cuja média coincidirá com o centro da reta. Portanto, colocando uma Gaussiana centrada em cada reta de estímulo ou uma única centrada no domínio, o perfil final das curvas de respostas será o mesmo. Optamos utilizar Gaussianas centradas nas retas apenas por facilitar nossos cálculos. O σ utilizado nos exemplos apresentados é $\sigma = 60*cte$. Os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros para este exemplo são apresentados na **Figura VI.28**.

Figura VI.28 – Simulações considerando pesos sinápticos obedecendo Gaussiana centrada na reta de estímulo, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Caso 5: Agora consideremos exemplos diminuindo o tamanho dos neurônios com o aumento da sua distância ao centro do domínio. Desta forma, repetimos os experimentos anteriores para estas novas estruturas. Portanto, como primeiro caso

aqui, consideremos estruturas em que os neurônios possuem tamanho diminuindo com o aumento da distância ao centro do domínio e os pesos sinápticos são todos iguais a 1. Os histogramas deste caso relativos aos ângulos de erro e meias larguras são apresentados na **Figura VI.29**.

Figura VI.29 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância ao centro do domínio e pesos sinápticos iguais para todas as conexões, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Caso 6: Num segundo exemplo alterando o tamanho dos neurônios, tomemos pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas no neurônio, sendo que todas as Gaussianas apresentam um mesmo σ (aqui $\sigma = 60*cte$). Os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros para este exemplo são apresentados na **Figura VI.30**.

Caso 7: No terceiro exemplo alterando o tamanho dos neurônios tomamos pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana centrada no neurônio novamente, porém com σ aumentando com a distância do centro da reta de estímulo ($\sigma = largura_da_janela/(2d)$, sendo que d é a distância do neurônio ao centro da reta de estímulo). Os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros para este exemplo são apresentados na **Figura VI.31**.

Figura VI.30 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância do centro do domínio e pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centradas nos neurônios, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Figura VI.31 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância do centro do domínio e pesos sinápticos obedecendo Gaussianas centrada no neurônio e σ variando com distância do centro da reta de estímulo, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

Caso 8: Como última simulação, ainda alterando o tamanho dos neurônios, tomemos pesos sinápticos obedecendo uma Gaussiana com média no centro da reta de estímulo ($\sigma = 60*cte$). Os histogramas referentes às meias larguras e aos ângulos de erros para este exemplo são apresentados na **Figura VI.32**.

Figura VI.32 – Simulações considerando o tamanho dos neurônios diminuindo com o aumento da distância ao centro do domínio e pesos sinápticos obedecendo Gaussiana com média no centro da reta de estímulo, sendo (a) e (b) os histogramas das meias larguras para as células alfa e beta respectivamente, e (c) e (d) histogramas dos ângulos de erros.

VI.3.2- Análise das respostas para os casos experimentais

Verificamos que em todos os casos apresentados na seção anterior, os histogramas da meia largura tanto para as células artificiais alfa quanto para beta foram muito parecidos. Um ligeira diferença pode ser notada em todos os casos se aproximarmos todos os histogramas referentes à meia largura por uma curva. Verificaremos que sempre teremos uma curva um pouco mais aberta para as alfas que para as betas, o que indica que as betas apresentaram curvas de respostas com picos ligeiramente mais acentuados em todos os casos.

Esta semelhança não aconteceu para os histogramas referente aos ângulos de erro. Com exceção de quando utilizamos distribuição dos pesos sinápticos obedecendo Gaussiana centrada na reta de estímulo, em todos os outros casos, os ângulos de erro para alfas e betas foram bem diferentes.

Para facilitar, dividiremos as análises das respostas em quatro partes, sendo uma para cada tipo de distribuição do peso sináptico.

Análise 1 – Pesos iguais: Nos casos em que os pesos sinápticos foram todos iguais (Casos 1 e 5 da seção anterior), verificamos que as meias larguras foram todas muito semelhantes, ou seja, nas simulações usando tanto células alfa quanto beta, mesmo variando o tamanho dos neurônios com a distância do centro do domínio, quase não apresentaram diferenças quanto à especificidade. No entanto, quanto à posição do neurônio de maior resposta, elas variaram mais para as alfas quando alteramos o tamanho que para as betas. Embora, nos 4 histogramas relativos ao ângulo de erro as posições tenham sido bastante espalhadas, houve uma centralização um pouco maior (ângulos menores) para as alfas quando o tamanho do neurônio cresce com a proximidade do centro do domínio. No caso das betas, as posições foram ainda mais espalhadas com a alteração do tamanho das células. Apesar deste espalhamento, notamos que uma maior ocorrência de posições dos neurônios com maior resposta aconteceu mais longe do centro da reta, como pode ser verificado nos histogramas de ângulos de erros (**Figura VI.25** (c) e (d) e **Figura VI.29** (c) (d)). De qualquer forma, como já era esperado devido aos resultados apresentados nas simulações analíticas, quando os pesos sinápticos são todos iguais, as posições do neurônio de maior resposta não são bem definidas e muito menos centralizadas na reta, ou seja, pode aparecer em qualquer lugar.

Análise 2 – Gaussianas centradas no neurônio: Para os casos considerando pesos obedecendo Gaussianas centradas em cada neurônios (sem variar o σ , como nos Casos 2 e 6 da seção anterior), verificamos picos mais acentuados que aqueles em que os pesos são iguais, como pode ser verificado nos histogramas da meia largura (**Figura VI.26** (a)-(b) e **Figura VI.30** (a)-(b)). Apesar de não apresentado nenhum exemplo nesta tese variando o valor do σ , constatamos que os picos aumentam (diminui o valor das meias larguras) com a diminuição do σ para ambos

os tipos de células considerados alterando ou não o tamanho das mesmas. Como aconteceu na Análise 1, aqui também as posições dos neurônios de melhor resposta para as células alfa tornam-se um pouco mais centralizadas quando utilizamos estruturas com tamanhos variando com a distância ao centro do domínio, enquanto que estas posições para as células betas espalham-se mais com a variação do tamanho. Aqui também as posições do neurônio de melhor resposta, de modo geral, não são muito bem definidas, ou no máximo, tem mais chance de aparecer longe do centro da reta de estímulo, o que não é um bom resultado. Nestes casos, mesmo utilizando um gradiente na distribuição dos pesos sinápticos, não obtivemos um bom resultado, pois a função utilizada nesta distribuição, como verificado nas simulações analíticas, não é boa para a codificação desejada.

Análise 3 – Gaussianas centradas no neurônio com σ variável: Agora analisemos os casos em que a distribuição dos pesos sinápticos obedece Gaussianas centralizadas no neurônio e σ variando com a distância do neurônio ao centro da reta de estímulo (Casos 3 e 7 da seção anterior). Aqui os picos foram muito parecidos com aqueles apresentados para pesos obedecendo Gaussianas sem variação de σ , ou seja, os histogramas da meia largura foram relativamente próximos (**Figura VI.27 (a)-(b)** e **Figura VI.31 (a)-(b)**). Na verdade, os exemplos apresentados na seção anterior usando Gaussiana sem variação de tamanho, consideraram um valor pequeno para σ , o que tornou os histogramas da meia largura parecidos. No entanto, quando tomamos valores maiores de σ há uma diferença maior, pois os histogramas da meia largura referentes às simulações sem variação do tamanho da Gaussiana apresentaram mais ocorrências para valores maiores que aqueles mostrados aqui, como aconteceu nas simulações analíticas. Já as posições dos neurônios de maior resposta foram bem mais centralizadas aqui que nas análises anteriores, principalmente as células alfa (**Figura VI.27 (c)-(d)** e **Figura VI.31 (c)-(d)**). As posições dos neurônios de melhor resposta sem alterar e alterando o tamanho das células foram parecidas, mas no segundo caso estas posições foram um pouco mais centralizados (houve menos ocorrência de ângulos de erro maiores). Estes posições mais centralizadas aqui indicam que este é um gradiente adequado para a distribuição dos pesos sinápticos quando desejamos simular a codificação de especificidade de orientação.

Análise 4 – Gaussiana centrada na reta de estímulo: Nesta última análise, consideraremos os casos em que os pesos sinápticos obedecem uma Gaussiana com média no centro da reta de estímulo (Casos 4 e 8 da seção anterior). Nesses casos notamos que a curva das meias larguras (se aproximarmos os histogramas por uma curva) são um pouco mais abertas que na Análise 3, ou seja, os histogramas da meia largura para estes casos são ligeiramente mais espalhados para as células alfa e beta tanto alterando como sem mexer no tamanho das células. Porém, no geral, são muito parecidos. No entanto, os histogramas de ângulo de erro apresentam uma grande melhora em relação à centralização das respostas, quando comparados com os casos analisados anteriormente. Houve uma ocorrência muito maior para valores pequenos dos ângulos de erro aqui, alterando ou não o tamanho das células, embora para as simulações com as alfas em que o tamanho varia com a distância ao centro do domínio as posições foram um pouco mais centralizadas. Portanto, este foi o gradiente que melhor codificou a especificidade de orientação considerando distribuições aleatórias do soma e a forma neural. Testes com diferentes valores de σ nos mostraram que para σ pequeno, as posições dos neurônios de maior respostas são mais centralizadas que para valores maiores, como aconteceu nas simulações analíticas. No entanto, diferentemente das simulações analíticas, as meias larguras aumentam com a diminuição do valor de σ . Isto significa que a forma dos neurônios, neste caso, influenciou para uma resposta menos acentuada. De modo geral, podemos concluir que este gradiente para a distribuição dos pesos sinápticos também é bastante adequado para a codificação de especificidade de orientação.

VI.3.3- Conclusões das Simulações Experimentais

Nestas simulações incluímos a forma neural e consideramos quatro situações diferentes para cada função de distribuição dos pesos sinápticos: uma considerando células alfa e uma com células beta e para cada tipo de estrutura incluímos simulações em que os neurônios apresentavam o tamanho normal e outra em que este tamanho diminuía com o aumento da distância ao centro do domínio neural. Estas quatro situações diferentes nos auxiliaram para uma melhor análise quanto aos

fatores que mais influenciam nas respostas dos neurônios quando apresentamos um estímulo de linha reta à estrutura. Podemos concluir que o gradiente utilizado na distribuição dos pesos sinápticos é o fator que mais influencia nesta resposta. Devemos lembrar que mesmo nas simulações em que não alteramos o tamanho das células, por estas células obedecerem funções estatísticas, seus tamanhos eram diferenciados entre si. O fator decisivo nas respostas dos neurônios sempre foi a função utilizada na distribuição dos pesos, ou seja, mesmo considerando neurônios grandes no centro e menores na periferia do domínio, as posições dos neurônios de maior resposta e as meias larguras alteraram-se muito pouco.

É interessante ressaltar que os resultados apresentados nas simulações analíticas e experimentais, de forma geral, apresentaram boa concordância. Em resumo, os fenômenos mais interessantes observados dentre todas as análises realizadas aqui são como segue:

- Diferenças entre simulações utilizando células alfa e beta quanto às meias larguras: em todas as simulações apresentadas aqui, as meias larguras utilizando ambos os tipos de células foram muito parecidas. Uma ligeira diferença que notamos em todas as simulações é que quando utilizamos células alfa, seus histogramas da meia largura, quando aproximados por uma curva, são mais abertos, o que indica maior ocorrência de meias larguras com valores mais altos em relação às simulações com células betas. Esta semelhança das meias largura entre as células ocorreu porque, como verificado no **Capítulo IV**, há muitas semelhança morfológica entre alfas e betas. Muito provavelmente, as células alfas conectaram-se mais que as betas, o que indica uma evolução mais lenta para alfas, resultando em meias larguras maiores.

- Diferenças entre simulações utilizando células alfa e beta quanto aos ângulos de erro: de modo geral, as posições das células beta apresentando máxima resposta foram mais espalhadas que as das alfas. Um exceção é notada quando utilizamos distribuição dos pesos sinápticos obedecendo Gaussiana centrada da reta de estímulo em que os histogramas de erros para as simulações utilizando ambos os tipos de células foram mais parecidos mesmo quando alteramos o tamanho das células com a sua distância do centro do domínio. Novamente, pelo fato das betas provavelmente terem feito menos conexões que as alfas nas simulações apresentadas, as posições do neurônio de maior resposta tornam-se mais espalhadas, já que os neurônios não

recebem muita influência de conexões para poderem evoluir. Neste caso, aquele que receber um pouco mais de conexão, ou uma conexão mais forte (apresentando peso elevado), irá responder melhor.

- Resultados dependendo da largura da Gaussiana: Nas simulações utilizando distribuições Gaussianas centradas na reta, observamos que com a diminuição do desvio padrão as meias larguras apresentam valores menores e que as posições dos neurônios de maior resposta tornam-se mais centralizadas na reta de estímulo, tanto para as simulações utilizando células alfa quanto aquelas utilizando beta. O mesmo foi observado quando alteramos o tamanho das células. Isso ocorre porque conexões próximas ao centro do domínio possuem pesos muito alto em relação àquelas da periferia, fazendo com que o neurônio que receber mais conexão próxima do centro tenha uma resposta muito maior e mais rápido que os outros, fazendo com que o sistema se estabilize muito rapidamente, apresentando meias larguras menores quanto maior for a diferença dos pesos próximo ao centro e na periferia. Utilizando Gaussianas centradas nos neurônios em que o desvio padrão é fixo para todos os neurônios também observamos uma diminuição das meias larguras com o σ . No entanto, as posições dos neurônios de melhor respostas espalham-se mais, embora elas sejam bastante indefinidas para qualquer valor de σ . Essa diminuição das meias larguras ocorre porque as conexões próximas aos neurônios possuem peso com valor alto, fazendo com que o neurônio que tiver mais conexão próxima a ele tenha uma resposta muito alta e se estabilize muito mais rápido que os outros. Consequentemente, como este neurônio pode estar em qualquer lugar no domínio, o gráfico de ângulos de erro é bastante disperso.

- Diferenças nos resultados com a alteração do tamanho dos neurônios: Houve pouca diferença entre as simulações utilizando células com tamanho normal e aquelas aumentando o tamanho com a proximidade do centro do domínio. Em relação às meias larguras, praticamente não houve diferença nos resultados em ambos os casos. Em relação aos ângulos de erro, na maioria dos resultados houve mais ocorrência de ângulos menores quando alteramos o tamanho dos neurônios. Isto porque os neurônios mais centralizados crescem mais e, consequentemente, recebem mais conexões que os outros, resultando em uma resposta maior para os que estiverem mais próximo do domínio. No entanto, devemos observar que o fator

tamanho não é suficiente para obtermos uma boa codificação. O que mais influencia nas resposta é a função utilizada na distribuição dos pesos.

- Melhores resultados: os melhores resultados em relação à codificação de orientação e posições mais centralizadas foram alcançados para simulações utilizando Gaussianas centradas na reta de estímulo tanto para as estruturas com células alfa quanto com beta. Isso também ocorreu quando alteramos o tamanho das células com a distância ao centro do domínio. Este resultado indica que esta função para a distribuição dos pesos sinápticos codifica muito bem a especificidade de orientação mesmo quando os somas estão distribuídos aleatoriamente no domínio e considerando a forma neural.

- Piores resultados: os piores resultados em relação à codificação de orientação e posições centralizadas aconteceram quando utilizamos pesos sinápticos todos iguais ou obedecendo Gaussianas centradas nos neurônios sem variação do σ . Observamos que os neurônios de melhor resposta, nestes casos, poderiam aparecer em qualquer lugar do domínio e as meias larguras apresentaram valores maiores em relação às outras simulações. Isso foi observado tanto para as simulações com células alfa quanto com células beta, alterando ou não os seus tamanhos. Tal resultado era esperado, pois o mesmo aconteceu nas simulações analíticas, em que os corpos celulares são distribuídos aleatoriamente.

- Semelhanças entre as simulações analíticas e experimentais: os resultados das simulações experimentais, de modo geral, coincidiram com os analíticos.

VI.4 – Considerações Gerais Sobre as Simulações

Analisando todos os resultados verificamos que a distribuição dos pesos sinápticos é de fato um fator importantíssimo para os modelos considerados, por ser responsável tanto pela agudeza das curvas de respostas quanto pela taxa de convergência destas respostas. Notamos que este comportamento varia quando consideramos distribuições aleatórias uniformes dos neurônios na estrutura e que as respostas, apesar de poderem ser variadas, obedecem, em geral, a um tendência que depende da distribuição dos pesos sinápticos. Enquanto trabalhamos com estruturas sem considerar a forma dos neurônios, o número de conexões era controlado, mas

quando incluímos a forma, estas conexões tornam-se menos regulares e controláveis. Esta abordagem com forma é bem mais realística e apresentou resultados congruentes aos analíticos.

Esses resultados mostram que mesmo incluindo a forma neural e distribuições aleatórias do soma, utilizando gradientes que variam com a distância ao centro da reta de estímulo (ou do domínio) na distribuição dos pesos sinápticos, podemos obter uma boa codificação da especificidade de orientação, o que indica que tais gradientes são mesmo essenciais para uma codificação adequada. Portanto, podemos concluir dessas simulações que estruturas biológicas podem incorporar gradientes parecidos com aqueles apresentados nas Análises 3 e 4 da **Seção IV.3.2**, em que os pesos sinápticos aumentam com a proximidade do centro do domínio, para na codificação de especificidade a estímulos de linhas retas. Lembremos novamente que apesar dos pesos sinápticos nas simulações que incluem a forma neural terem variado de acordo com a distância do centro da reta de estímulo, o mesmo resultado seria obtido se considerássemos a variação com o centro do domínio, pois para estruturas com pesos variando com uma Gaussiana centrada no domínio, pelo fato dela ser circular, também teremos uma Gaussiana em qualquer corte que fizermos nela, sendo que seu pico coincidirá com o da reta. Para Gaussianas com σ variando com a distância ao centro do domínio, teríamos o mesmo efeito se variássemos com a distância ao centro da reta, uma vez que o que interessa para nós é que tenhamos Gaussianas maiores para neurônios mais próximos do centro do domínio. Como analisamos apenas as respostas daqueles cortados pelo estímulo, o neurônio que deve possuir a Gaussiana com o maior σ , para nossa análise deverá ser aquele que estiver mais centralizado na reta, pois qualquer outro que estiver mais próximo do centro do domínio, mas não for cortado pela reta, não será considerada sua resposta. Portanto, este neurônio, dentre todos que respondem ao estímulo, será o mais próximo do centro do domínio.

Capítulo VII

CONCLUSÕES E DESENVOLVIMENTOS FUTUROS

VII.1 – Considerações finais

Neste trabalho foi apresentada uma abordagem para a síntese e modelagem de células e estruturas neurais biologicamente mais realísticas com respeito à morfologia neural. Iniciamos com uma revisão bibliográfica de vários tópicos relacionados ao tema e observamos, na literatura, que pouca ênfase tem sido dada para incluir características morfológicas nos modelos existentes.

Realizamos vários estudos para relacionar as características morfológicas mais relevantes a serem consideradas e como poderíamos embutir tais características nas células artificialmente geradas [COSTA (1994)b]. A caracterização de alguns atributos importantes relacionados à forma das células neurais foi discutida, incluindo complexidade, área de influência e cobertura espacial. Para tais caracterizações utilizamos medidas como dimensão fractal, histograma de influência e de comprimento de arco, área de influência e funções estatísticas.

O problema da classificação automática de células foi também abordado. Essa classificação é importante em neurociência, pois permite análises mais abrangentes e efetivas dos neurônios [CESAR (1996)]. Nós as utilizamos como validação das medidas e, posteriormente, como validação das células sintetizadas.

Devemos observar que a relação entre a forma e a função neural pode ser utilizada para analisarmos como a forma dos segmentos dendríticos pode influenciar a densidade das sinapses. Outros fatores importantes dessa interação (que foram

considerados neste trabalho) são cobertura espacial e área de influência das células, que estão diretamente relacionadas com o seu campo receptivo. Por último, essa interação pode ser utilizada para avaliarmos a evolução da atividade neural que está relacionada, entre outros fatores, com a posição de cada neurônio na estrutura e, novamente, com o tamanho e forma da arborização dendrítica.

Apresentamos modelos matemáticos que ajudaram na geração de resultados práticos em relação aos modelos biológicos para que pudessem ser utilizados em simulações para análise neuromorfológica. Modelos neurais de uma camada para a codificação da orientação a estímulos retilíneos foram apresentados, além de verificações da importância da posição dos neurônios e da extensão da arborização dendrítica na evolução da atividade neural. Para considerar a forma neural, incluímos neurônios gerados artificialmente pelo método proposto. Nessas estruturas, uma grande família de estímulos foi apresentada com o intuito de analisar o quanto a forma, além dos outros fatores mostrados nos testes com modelos de uma camada neural, influencia na evolução das atividades neurais.

Para a síntese de células estelares utilizamos apenas as fdps (não usamos as gramáticas), uma vez que tais tipos de células não apresentam distinção entre seus galhos primários. Incluímos também a síntese de células considerando fdps condicionais, ou seja, o estado atual de crescimento da célula (em relação às medidas como tamanho e ângulo de inclinação do segmento dendrítico) depende do estado de crescimento anterior. Além disso, incluímos a geração de células artificiais tridimensionais que poderão ser utilizadas em futuras simulações. Todas as células geradas foram validadas, sendo que uma atenção maior foi dispensada para a validação das células bidimensionais que utilizaram fdps não condicionais, pois utilizamos apenas este tipo de células nas simulações. Além de reconstruirmos as fdps para todas as células artificiais e as compararmos com as originais (aquelas geradas pelas células naturais), outras validações (essas somente para as células bidimensionais que utilizaram fdps não condicionais) feitas foram:

- classificação utilizando medidas propostas, como histograma e área de influência e histograma de comprimento de arco, e algumas já existentes, porém melhoradas, como a dimensão fractal calculada pelos métodos da Contagem de Caixas e Salsicha de Minkowski;
- histograma do diâmetro das células.

- histograma de comprimento de arco;

Várias simulações analítico-experimentais foram incluídas neste trabalho em relação à codificação de especificidade de orientação. Inserindo estímulos de linha reta nas estruturas neurais, analisamos a resposta dos neurônios para diferentes situações. Primeiramente apresentamos simulações com neurônios distribuídos regularmente (obedecendo uma grade) e não incluindo a forma neural. Aqui, verificamos que os neurônios com maior resposta tendem a ficar próximas do centro do domínio e as curvas de resposta apresentam picos levemente acentuados. Quando incluímos um gradiente na distribuição dos pesos sinápticos, as respostas tenderam a ficar ainda mais concentradas no meio do domínio. Para esses gradientes utilizamos funções Gaussianas centradas no neurônio ou no domínio. Verificamos que picos mais acentuados nas curvas de respostas aparecem quando tais gradientes aumentam o valor do peso sináptico com a proximidade da conexão ao centro do domínio.

Um segundo conjunto de simulações foi acrescentado com neurônios distribuídos aleatoriamente (ainda sem considerar a forma). Verificamos que o neurônio apresentando resposta máxima pode aparecer em qualquer lugar do domínio. Quando combinamos a distribuição dos pesos sinápticos com um gradiente que faz com que os valores dos pesos aumentem com a proximidade do centro do domínio (os mesmos utilizados nas simulações anteriores, ou seja funções Gaussianas centradas no domínio ou no neurônio), elas tornaram-se mais concentradas no meio do domínio, ficando semelhante ao primeiro caso. No entanto, este fato só acontece com gradientes onde o peso varia de acordo com a distância da conexão ao centro do domínio. Quando utilizamos Gaussianas centradas no neurônio, mas sem variar o tamanho do desvio padrão, não houve melhora nas respostas, ou seja, os picos foram pouco acentuados e o neurônio de melhor resposta poderia estar em qualquer lugar na estrutura. Portanto, o gradiente variando com a distância ao centro do domínio é que nos permitiu codificar tais estruturas quanto à resposta a estímulos retos, pois sem ele, verificamos que não seria possível tal codificação.

Um terceiro conjunto de simulações foi incluído, sendo que este considera a forma neural. Este terceiro conjunto é bastante realístico pelos seguintes fatores:

- inclui neurônios artificiais realísticos morfologicamente;

- todas as células são distribuídas de forma aleatória, como realmente acontece biologicamente (não há um padrão regular biológico para tais distribuições);
- as conexões são controladas pela forma neural.

Aqui notamos que, considerando um gradiente que varia com a distância da conexão ao centro do domínio na distribuição dos pesos sinápticos, as respostas também são mais próximas ao centro do domínio, como aconteceu com as simulações analíticas.

Todas estas simulações são muito importantes para tentarmos compreender quais os mecanismos neurais que permitem tão bem definida especificidade à orientação a estímulos de linhas retas. Podemos concluir, a partir destas simulações, que muito provavelmente a natureza biológica deve utilizar gradientes na distribuição dos pesos sinápticos semelhantes àqueles apresentados nas simulações em que os neurônios de melhor resposta estavam mais próximo do centro e as meias larguras apresentaram picos bastante acentuados, fazendo com que as respostas sejam bem definidas.

VII.2 - Contribuições

Este trabalho introduz várias abordagens direcionadas à relação forma/função neural, bem como apresenta também modelos para síntese, modelagem e simulação de estruturas neurais. Ele inclui também avaliações e melhorias de algumas medidas neuromorfométricas existentes e propõe outras novas. Podemos dividir as principais contribuições deste trabalho em três partes gerais:

a) Medidas neuromorfométricas: As novas medidas neuromorfométricas propostas, como o histograma de comprimento de arco e o histograma de influência, representam importantes fatores até então desconsiderados, como decaimento eletrotônico existente nas árvores dendríticas e área de influência exibida pelas células. Estes fatores são relevantes na caracterização das células, como indicado nas classificações (tanto das células naturais, quanto artificiais), nas quais estas medidas apresentaram um bom resultado. Devemos lembrar que todas as medidas apresentadas foram devidamente validadas e analisadas. No caso específico da dimensão fractal (DF) apresentamos uma análise mais detalhada por ser uma das mais utilizadas. Analisando problemas como quantização, precisão e fractalidade

limitada, apresentamos melhorias em relação ao cálculo da DF, tornando-o mais eficiente. As análises e melhorias apresentadas são de grande importância, uma vez que a DF é amplamente utilizada, mas geralmente sem a devida análise ou validação necessária. Outra forma de validação das medidas propostas foi incluí-las na classificação automática de células neurais. Além disto, essa classificação utilizando duas técnicas de agrupamento auxiliou na validação das células artificiais geradas e, posteriormente, podemos utilizá-la para classificar outros tipos de células artificiais.

b) Síntese de estruturas neurais: Para a síntese de estruturas neurais apresentamos duas abordagens que, juntas, tornam-se poderosas e versáteis: as gramáticas estocásticas vetoriais e as funções densidade de probabilidade. As gramáticas propostas neste trabalho, apresentam alterações como a inserção de operações vetoriais e as próprias funções estatísticas (funções densidade de probabilidade). Elas são especialmente interessantes para a geração de neurônios que apresentem diferenças nos padrões de crescimento dos galhos (como em geral acontece com neurônios não estelares) por permitir definir um conjunto de regras de produção para cada grupo distinto de galhos. Além disso, as funções estatísticas relacionadas às regras de produção permitem embutir características morfolologicamente realísticas às células geradas, uma vez que tais funções são formadas por medidas extraídas de células naturais. Outra contribuição destas gramáticas é que elas nos permite que coloquemos vários tipos de células em uma mesma estrutura neural, sendo que a cada célula um grupo de regras seria associado. Por outro lado, as fdps podem também ser utilizadas sozinhas (sem serem incorporadas às gramáticas) quando estamos trabalhando com células que não apresentam diferenças nos padrões de crescimento dos galhos. Estas células, assim como aquelas geradas utilizando as gramáticas são estatisticamente muito próximas às naturais, o que é um fator importantíssimo e que quase nunca é levado em conta nestes tipos de simulações/modelagem. Utilizando estas fdps, geramos redes neurais mais realísticas morfolologicamente e que apresentam dois aspectos de grande importância: i) modelam estruturas neurais biológicas e ii) desenvolvem novos paradigmas de redes neurais artificiais em que a morfologia desempenha um importante papel. Um exemplo de aplicação deste segundo aspecto é que podemos utilizar a codificação de orientação em domínios cêntricos para construir redes neurais artificiais capazes de detectar, praticamente em tempo real, segmentos de

linhas em qualquer inclinação, o que é de grande importância em análise e processamento de imagens

c) Modelagens e Simulações analíticas e experimentais da codificação de especificidade de orientação: Praticamente todas as simulações analíticas experimentais realizadas em relação à codificação de especificidade de orientação existente em algumas regiões do córtex visual, no nosso melhor conhecimento, são inéditas (excetuando-se as simulações que não consideram a forma neural e gradientes na distribuição dos pesos sinápticos). Observamos que a seletividade de orientação e a convergência nos domínios centrais é mais realçada com a utilização de pesos sinápticos obedecendo gradientes como uma distribuição Gaussiana (em especial aquelas centradas no domínio ou no neurônio com tamanhos variando com a distância do neurônio ao centro do domínio). Isto nos fornece um bom exemplo de como a característica morfológica pode afetar decisivamente as propriedades do comportamento das estruturas neurais. Através dessas simulações, concluímos que gradientes na distribuição dos pesos e extensões sinápticas podem permitir que uma determinada estrutura apresente uma resposta precisa mesmo quando os corpos neurais estão distribuídos aleatoriamente.

Além das contribuições citadas acima, pelo fato desta tese ser o primeiro trabalho do Grupo de Pesquisa em Visão Cibernética (GPVC) envolvendo visão natural e artificial e neurociência, uma extensa pesquisa bibliográfica foi feita e resumida neste trabalho, destacando os pontos de maior interesse nosso. Além disso, este trabalho representa uma substancial parte de um projeto maior que está sendo desenvolvido no GPVC desde 1993, sobre a relação forma/função neural, envolvendo a sintetização, modelagem e simulação de estruturas artificiais considerando a forma de neurônios biológicos.

VII.3 – Desenvolvidos Futuros

As contribuições desta tese abrem vários caminhos para estudos mais abrangentes e completos. Em alguns pontos, podemos melhorar os resultados obtidos, analisando formas de tornar as células apresentadas mais realísticas e melhor validadas. Neste aspecto, temos quatro sugestões particulares:

1) As células geradas pelo método proposto apresentam galhos que se cruzam entre si muito mais que as naturais (no caso de células alfas). Uma sugestão para melhorar este problema seria controlar os ângulos de tal forma que quando o ângulo atual fizesse um galho cruzar com outro, sortearíamos outros até que o cruzamento pudesse ser impedido. Porém surgiria um outro problema: isso comprometeria as estatísticas, uma vez que não mais as obedeceríamos rigorosamente. Em outras palavras, modelos estatísticos mais sofisticados são aqui necessários.

2) Outras medidas de células naturais não consideradas aqui poderiam ser incluídas, como raio do soma e diâmetro do segmento dendrítico, sendo que este último seria condicionado a cada nível de ramificação, como as outras medidas utilizadas.

3) Todas as células geradas nas simulações passaram por um processo de validação. Além das medidas utilizadas e da classificação, uma validação interessante para as células seria aquela feita através de modelos eletrofisiológicos tipo cabo. Esta poderia ser feita com o auxílio de simuladores como o ambiente NEURON de simulação para modelos de neurônios e rede neurais realísticas biologicamente. Tal validação atualmente faz parte do projeto de mestrado do aluno do GPVC, Edson Koiti Nakamura.

4) A classificação automática aqui desenvolvida inclui várias medidas para a caracterização de neurônios. Porém, nenhuma destas medidas é completa, ou seja, não conseguimos reconstruir os neurônios com as mesmas. De todas as medidas utilizadas, as funções densidade de probabilidade são as mais completas e não foram usadas na classificação. Uma sugestão para um trabalho futuro seria o estudo de medidas completas²⁶ existentes que fossem interessantes serem incluídas na classificação, pois isso poderia auxiliar na validação.

O trabalho pode ser expandido de forma a gerarmos formas e estruturas bem mais complexas e realísticas que as atuais, podendo até vir a modelar um “tecido” biológico. Há muitas outras possibilidades que podem ser estudadas e incorporadas, como o processo neurogênese, apresentação de diferentes famílias de estímulo para o estudo de diferentes especificidades, outras formas de distribuição de pesos sinápticos, a alteração de pesos sinápticos com o tempo em função do

²⁶ Medidas completas aqui significam as medidas que nos fornecem informações suficientes para conseguirmos reconstruir totalmente a forma apenas a partir delas.

desenvolvimento da atividade neural (simulação das sinapses Hebbianas), inclusão de várias camadas neurais, etc. Para estas duas últimas possibilidades podemos tomar como referência os trabalhos de Linsker [LINSKER (1986)a; LINSKER (1986)b; LINSKER (1986)c; LINSKER (1990)] em que ele analisa a estrutura que emerge de uma rede consistindo de várias camadas de células com conexões de força inicial aleatória e que se desenvolvem de acordo com uma regra tipo Hebb. Ele mostra também que, na presença de conexões laterais entre células seletivas a orientação, estas células se auto-organizam em padrões semelhantes às colunas de iso-orientação encontradas no córtex visual dos mamíferos.

Outras investigações que podem ser incluídas em relação à síntese, modelagem e simulação da estruturas neurais são:

a) Campos de atração das células, como o campo elétrico e outros campos vetoriais, que são fatores importantes durante a neurogênese. Para tais investigações é interessante incluir diferentes tipos de células na estrutura (como por exemplo, as alfas e betas aqui geradas) e verificar as influências de cada tipo na formação da estrutura como um todo.

b) Escolha de outras medidas para classificação e busca de leis gerais das estruturas neurais (como por exemplo, quais os ângulos que nunca aparecem e, biologicamente, porque isso acontece).

c) Expandir as simulações apresentadas aqui utilizando as células tridimensionais propostas neste trabalho. No entanto, constatamos, através de leituras em diversos artigos (como por exemplo, BOYCOTT (1974), DANN (1988), FUKUDA (1984) e SAITO (1983)), que no caso das células bidimensionais utilizadas nesta tese, a excentricidade é um parâmetro muito importante e que deve ser levado em conta. No caso da salamandra (animal utilizado na extração das células tridimensionais utilizadas), ela não possui fóvea bem definida, porém possui uma área que é considerada a região central da retina. Para a geração deste tipo de célula é interessante verificar se a excentricidade também influencia na morfologia destes neurônios.

d) Consideração de dinâmica não linear para a atividade dos neurônios nas modelagens e simulações apresentadas.

Por último, podemos desenvolver extensões da síntese, simulação e modelagem de estruturas neurais utilizando outras células, como por exemplo, as

piramidais. Este é um trabalho que atualmente está em desenvolvimento pela aluna de doutorado do GPVC Júlia Sawaki Tanaka.

Referências Bibliográficas

- [AGARWAL (1995)] AGARWAL, P. The cell programming language, *Artificial Life*, v. 2, p. 37-77, 1995.
- [ALBERTS (1989)] ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing, Inc., 2^a edition, 1989.
- [ANDERBERG (1973)] ANDERBERG, M.R. *Cluster Analysis for Applications*. Academic Press, 1973.
- [ANDERSON (1995)] ANDERSON, J. A. *An Introduction to Neural Networks*, MIT Press, 1995
- [AONO (1984)] AONO, M.; KUNII, T. Botanical tree image generation, *IEEE Computer Graphics and Applications*, v. 4, n. 5, p. 10-33, May 1984.
- [BAILEY (1971)] BAILEY, F. R.; COPENHAVER, W. M.; BUNGE, R. P.; BUNGE, M. B. *Histologia*, Trad. por Elfried E. Kirchner, Editora Edgard Blücher Ltda, FunCamp, 1971.
- [BARNESLEY (1988)] BARNESLEY, M. *Fractal Everywhere*, C. A. Academic, 1988.
- [BAUER (1991)] BAUER, R.; DOW, B. M. Local and global principles of striate cortical organization: an advanced model, *Biological Cybernetic*, v. 64, p. 477-483, 1991.
- [BAXTER (1989)] BAXTER, W. T.; DOW, B. M. Horizontal organization of orientation-sensitive cells in primate visual cortex, *Biological Cybernetic*, v. 61, p. 171-182, 1989.

- [BEDLACK (1992)] BEDLACK Jr., R. S.; WEI, W.-D.; LOEW, L. M. Localized Membrane Depolarizations and Localized Calcium Influx During Electric Field-Guided Neurite Growth, *Neuron*, v. 9, pp. 393-403, 1992.
- [BISHOP (1994)] BISHOP, C. M. Neural networks and their applications, *Rev. Sci. Instrum.*, v. 65 n. 6, p. 1803-1832, June 1994.
- [BLACK (1994)] BLACK, I. B. *Information in the Brain: a Molecular Perspective*, MIT Press, 1994.
- [BLASDEL (1992)b] BLASDEL, G. G. Orientation selectivity preference, and continuity in monkey striate cortex, *The Journal of Neuroscience*, v. 12, n. 8, p. 3139-3161, August 1992.
- [BLASDEL (1986)] BLASDEL, G. G.; SALAMAG. Voltage-sensitive Dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex, *Nature*, v. 321, p. 579-585, June 1986.
- [BLASDEL (1992)a] BLASDEL, G. G. Differential imaging of ocular dominance and orientation selectivity in monkey striate cortex, *The Journal of Neuroscience*, v. 12, n. 8, p. 3115-3138, August 1992.
- [BOER (1991)] BOER, M. J. M. de, FRACCHIA, F. D. PRUSINKIEWICS, P. Analysis and simulation of the development of cellular layers, in: Langton, C. G.; Taylor, C.; Farmer, J. D.; Rasmussen, S., *Artificial Life II, SDI Studies in the Sciences of Complexity*, v. X, edited by, Addison-Wesley, p. 465-483, 1991.
- [BONHOEFFER (1991)] BONHOEFFER, T.; GRINVALD, A. Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns, *Nature*, v. 353, p. 429-431, 3 October 1991.
- [BOWER (1995)] BOWER, J. M.; BEEMAN, D. *The Book of GENESIS*, Springer-Verlag New York, Inc. Published by TELOS, 1995.
- [BOYCOTT (1974)] BOYCOTT, B. B.; WÄSSLE, H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina, *Journal Physiology*, v. 240, p. 397-419, 1974.

- [BRAHAM (1996)] BRAHAM, R. Toward an artificial eye, *IEEE Spectrum*, p.20-29, May 1996.
- [BRAY (1987)] BRAY, D. Growth cones: do they pull or are they pushed?, *TINS*, v. 10, n. 10, p. 431-434, 1987.
- [BRONS (1985)] BRONS, R. Theoretical and linguistic method for describing straight lines, in: Earnshaw, R. A., *Algorithms for Computer Graphics*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 19-57, 1985.
- [BROWN (1994)] BROWN, M. J.; LOEW, L. M. Electric Field—Directed Fibroblast Locomotion Involves Cell Surface Molecular Reorganization and Is Calcium Independent, *J. Cell Biol.*, v. 127, pp. 117-128, 1994.
- [BUSER (1992)] BUSER, P.; IMBERT, M. *Vision*, Transl. by R. H. Kay, The MIT Press, 1992.
- [CAPOWSKI (1981)] CAPOWSKI, J. J.; SEDIVEC, M. J. Accurate computer reconstruction and graphics display of complex utilizing state-of-art interactive, *Computer and Biomedical Research*, v. 14, pp. 518-532, 1981.
- [CESAR (1996)] CESAR Jr., R. M.; COELHO, R. C., COSTA, L. da F. Automatic Classification of Retinal Ganglion Cells. *II Workshop on Cibernetic Vision*, São Carlos, SP, Published by the IEEE Computer Society, p. 51-56 Dezembro de 1996.
- [CHALLACOMBE (1996)] CHALLACOMBE, J. F.; SNOW, D. M.; LETOURNEAU, P. C. Role of the cytoskeleton in growth cone motility and axonal elongation, *Seminars in The Neurosciences*, v. 8, p. 67-80, 1996.
- [CHURCHLAND (1988)] CHURCHLAND, P. S.; SEJNOWSKI, T. J. Perspectives on cognitive neuroscience, *Science*, v. 242, p. 741-745, 1988.
- [CHURCHLAND (1992)] CHURCHLAND, P. S.; SEJNOWSKI, T. J. *The Computational Brain*, Massachusetts Institute of Technology, 1992.

- [COELHO (1994)] COELHO, R. C.; COSTA, L. da F. Gramáticas para Síntese de Estruturas Neurais. *Workshop Sobre Visão Cibernética*. São Carlos, SP, 74-79 p., Agosto, 1994.
- [COELHO (1995)] COELHO, R. C.; COSTA, L da F. The Box_Counting Fractal Dimension: Does It Provide an Accurate Subsidy for Experimental Shape Characterization? If So, How to Use It ?, *Anais do VIII SIBGRAPI'95*, p. 183-190, 1995.
- [COELHO (1996)a] COELHO, R. C. *Exame de Qualificação*, Universidade de São Paulo - Instituto de Física de São Carlos (USP_IFSC), 1996.
- [COELHO (1996)b] COELHO, R. C. On the application of the Bouligand-Minkowski fractal dimension for shape characterization, *Applied Signal Process*, v. 3, p. 163-176, 1996.
- [COELHO (1996)c] COELHO, R. C.; COSTA, L. da F. Gramáticas Vetoriais Estocásticas Para Sínteses de Estruturas Neurais. *III Forum Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde*, Campus do Jordão, SP, Outubro, 1996.
- [COELHO (1996)d] COELHO, R. C.; CESAR Jr., R. M.; COSTA, L. da F. Formal Assessment of Shape Measures for Neuromorphometry: The Fractal Dimension and the Normalized Multiscale Bending Energy. *IX Simpósio Brasileiro de Computação Gráfica e Processamento de Imagens (SIBGRAPI)*, Caxambu, MG, 353-354, Outubro de 1996.
- [COELHO (1997)] COELHO, R. C.; COSTA, L. da F. Morphologically Realistic Neural networks, *Proceedings Third IEEE International Conference on Engineering of Complex Computer Systems*, Como, Italy, p.223-228, September 1997.
- [COSTA (1994)a] COSTA, L. da F. Topographical maps of orientation specificity, *Biological Cybernetics*, v. 71, p. 537-546, 1994.
- [COSTA (1994)b] COSTA, L. da F.; JOO, J. M.; COELHO, R. C.; KÖBERLE, R. Towards More Powerful Artificial Neural Network. *World Congress on*

Medical Physics and Biomedical Engineering. Rio de Janeiro, RJ, 447 p., August, 1994.

- [COSTA (1995)a] COSTA, L. da F. Profiles of neural activity in topographical maps of orientation specificity, *II Simpósio Brasileiro de Redes Neurais*, São Carlos, p. 224-229, outubro de 1995.
- [COSTA (1995)b] COSTA, L. da F. Computer Vision based Morphometric characterization of Neural Cells, *Review of Scientific Instruments*, v. 66, p. 3770-3773, 1995.
- [COSTA (1996)] COSTA, L. da F. *Novas Perspectivas em Neuromorfologia e Neuromodelagem*, Tese de livre docência, Agosto de 1996.
- [COSTA (1998)a] COSTA, L. da F.; COELHO, R. C.; TANAKA, J. S. Influence Histograms: A New Measure for Quantifying Spatial Coverage by Neural Cells, *Journal of Neuroscience Methods*, 1998 (submetido).
- [COSTA (1998)b] COSTA, L. da F.; CESAR Jr.; COELHO, R. C.; TANAKA, J. S. Perspective on the Analysis and Synthesis of Morphologically Realistic Neural Networks, In R. Poznanski (Editor) *Modeling in the Neurosciences: From Ionic Channels to Neural Networks*, Gordon and Breach Science Publishers, 1998 (in press).
- [COWELL (1995)] COWELL, J. R. Syntactic pattern recognizer for vehicle identification numbers, *Image and Vision Computing*, v. 13, n. 1, p. 13-19, 1995.
- [DACEY (1993)] DACEY, D. M. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina, *The Journal of Neuroscience*, v. 13, n. 12, p. 5334-5355, December 1993.
- [DANN (1988)] DANN, J. F.; BUHL, E. H.; PEICHL, L. Postnatal dendritic maturation of alpha and beta ganglion cells in cat retina, *The Journal of Neuroscience*, v. 8, n. 5, p. 1485-1499, May 1988.
- [DOWLING (1987)] DOWLING, J. E. *The Retina: An Approachable Part of the Brain*, The Belknap Press of Harvard University Press, 1987.

- [DOWLING (1992)] DOWLING, J. E. *Neurons and Networks: An Introduction to Neuroscience*, The Belknap Press of Harvard University Press, 1992.
- [ECCLES (1979)] ECCLES, J. C. *Cérebro*, Atheneu Editora São Paulo, Editora da Universidade de São Paulo, 1979.
- [EDDS (1997)] EDDS, L. L.- Laminin and the mechanism of neuronal outgrowth, *Brain Research Reviews*, v. 23, p. 1-27, 1997.
- [EDGAR (1990)] EDGAR, G. A. *Measure, Topology, and Fractal Geometry*, Springer-Verlag New York Inc., 1990.
- [FALCONER (1990)] FALCONER, K. *Fractal Geometry-Mathematical Foundations and Application*, John Wiley & Sons Ltda., 1990.
- [FIJTERS (1974)] FIGTERS, D.; LINDENMAYER, A. A model for the growth and flowering of *Aster novae-angiae* on the basis of table (1,0) L-systems. In: Rozenberg, G.; Salomaa, A. *L Systems*, Lecture Notes in Computer Science, v. 15, Springer-Verlag, p. 24-52, 1976.
- [FUKUDA (1984)] FUKUDA, Y. HSIAO, C.-F.; WATANABE, M.; ITO, H. Morphological correlates of physiologically identified Y-, X- and W-cells in cat retina, *Journal of Neurophysiology*, v. 52, n. 6, p. 999-1013, 6 December 1984.
- [GILBERT (1993)] GILBERT, C.; WISEL, T. Neurônios que vêem: propriedades dinâmicas do córtex visual, *Ciência Hoje*, v. 16, n. 94, 1993.
- [GLEICK (1990)] GLEICK, J. *CAOS - A Criação de uma Nova Ciência*. Editora Campus, 1990.
- [GOLDSTEIN (1989)] GOLDSTEIN, E. B. *Sensation and Perception*, Wadsworth Publishing Company, 1989.
- [GOODMAN (1996)] GOODMAN, C. S. Mechanisms and Molecules that Control Growth Cone Guidance, *Annu. Rev. Neurosci.*, v. 19, pp. 341-377, 1996.
- [HAMILTON (1993)] HAMILTON, P. A language to describe the growth of neurites, *Biological Cybernetic*, v. 68, p. 559-565, 1993.

- [HINES (1997)] HINES, M. L.; CARNEVALE, N. T. The NEURON Simulation Environment, *Neural Computation*, v. 9, pp. 1179-1209, 1997.
- [HOGEWEG (1974)] HOGEWEG, P.; HESPER, B. A model study on biomorphological description, *Pattern Recognition*, v. 6, p. 165-179, 1974.
- [HOLLIDAY (1995)] HOLLIDAY, D. J.; SAMAL, A. Object recognition using L-system fractals, *Pattern Recognition Letters*, v. 16, p. 33-42, January 1995.
- [HUBEL (1977a)] HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex, *Proc. R. Soc. Lond. B*, v. 198, p. 1-59, July 1977.
- [HUBEL (1977b)] HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiograph technique, *Science*, v. 269, p. 328-330, 1977.
- [HUBEL (1979)] HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Brain mechanisms of vision, *Scientific American*, v. 241, n. 3, p. 130-144, September 1979.
- [HUBEL (1995)] HUBEL, D. H. *Eye, Brain, and Vision*, Scientific American Library, 1995.
- [JENNINGS (1995)] JENNINGS, C. New visions of the cortex, *Nature*, v. 375, p. 635-636, 22 June 1995.
- [JIN (1995)] JIN, X. C; ONG, S. H.; JAYASOORIAH. A Practical Method for Estimating Fractal Dimension, *Pattern Recognition Letters*, v. 16, No. 5, pp. 457-464, May 1995.
- [JUNQUEIRA (1991)] JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Biologia Celular e Molecular*, Editora Guanabara Koogan, 1991.
- [JUNQUEIRA (1995)] JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*, Editora Guanabara Koogan, 3ª edição, 1995.

- [KALAY (1995)] KALAY, A.; PARNAS, H.; SHAMIR E. Neuronal growth via hybrid system of self-growing and diffusion based grammar rules: I, *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 57, n. 2, p. 205-227, 1995.
- [KANDEL (1991)] KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H. *Principles of Neural Science*, Prentice-Hall, 1991.
- [KANDEL (1995)] KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. *Essentials of Neural Science and Behavior*, Appleton and Lange, 1995.
- [KATER (1991)] KATER, S. B.; MILLS, L. R. Regulation of growth cone behavior by calcium, *The Journal of Neuroscience*, v. 11, n. 4, p. 891-899, April 1991.
- [KINDERSLEY (1996)] KINDERSLEY, D. *The Ultimate Human Body*, version 2.0, CD-Rom for Windows, DK Multimedia, 1996.
- [KOCH (1995)] KOCH, C.; SEGEV, I. *Methods in Neuronal Modeling*, The MIT Press, 1995.
- [KOLB (1981)] KOLB, H.; NELSON, R.; MARIANI, A. *Vision Research*, v. 21, p. 1081- 1114, 1981.
- [KOLODKIN (1996)] KOLODKIN, A. L. Growth cones and the cues that repel them, *TINS*, v. 19, n. 11, pp. 507-513, 1996.
- [KOVÁCS (1997)] KOVÁCS, Z. L. *O Cérebro e a Sua Mente: Uma Introdução à Neurociência Computacional*, Edição Acadêmica, São Paulo, 1997.
- [LAVIGNE (1996)] LAVIGNE, M. T.; GOODMAN, C. S. The molecular biology of axon guidance, *Science*, v. 274, p. 1123-1133, 15 November 1996.
- [LEVENTHAL (1983)] LEVENTHAL, A. G.; SCHALL, J. D. Structural basis of Orientation sensitivity of cat retinal ganglion cells, *The Journal of Comparative Neurology*, v. 220, p. 465-475, 1983.
- [LEVICK (1975)] LEVICK, W. R. Form and function of cat retinal ganglion cells, *Nature*, v. 254, p. 659-662, April 24 1975.

- [LEVINE (1991)] LEVINE, M. W.; SEFNE, J. M. *Fundamentals of Sensation and Reception*, 2nd Edition, Brooks/Cole Publishing Company, 1991.
- [LEVITAN (1991)] LEVITAN, I. B.; KACZMAREK L. K. *The Neuron Cell and Molecular Biology*, Oxford University Press, 1991.
- [LINDEN (1993)] LINDEN, R. Fatores neurotróficos: moléculas de vida para células nervosas. *Ciência Hoje*, v. 16, n. 94, p. 12-18, 1993.
- [LINDENMAYER (1968)] LINDENMAYER, A., Mathematical models for cellular interaction in development, *Journal of Theoretical Biology*, v. 18, p. 300-315, 1968.
- [LINDENMAYER (1975)] LINDENMAYER, A. Developmental algorithms for multicellular organisms: a survey of L-systems, *Journal of Theoretical Biology*, v. 54, p. 3-22, 1975.
- [LINDENMAYER (1988)] LINDENMAYER, A., PRUSINKIEWICZ, P. Developmental models of multicellular organisms: a computer graphics perspective, *Artificial Life*, Addison-Weslwy Publishing Company, 1988.
- [LINSKER (1986)a] LINSKER, R. From basic network principles to neural architecture: emergence of spatial-opponent cells, *Proc. Natl. Sci., Neurobiology*, USA, vol. 83, pp. 7508-7512, October 1986.
- [LINSKER (1986)b] LINSKER, R. From basic network principles to neural architecture: emergence of orientation-selective cells, *Proc. Natl. Sci., Neurobiology*, USA, vol. 83, pp. 8390-8394, November 1986.
- [LINSKER (1986)c] LINSKER, R. From basic network principles to neural architecture: emergence of orientation columns, *Proc. Natl. Sci., Neurobiology*, USA, vol. 83, pp. 8779-8783, November 1986.
- [LINSKER (1990)] LINSKER, R. Perceptual neural organization: some approaches based on network models and information theory, *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 13, pp. 257-281, november 1990.

- [LIVINGSTONE (1988)] LIVINGSTONE, M; HUBEL, D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception, *Science*, v. 240, p. 740-749, 6 May 1988.
- [MACHADO (1993)] MACHADO, A. B. M. *Neuroanatomia Funcional*, 2^a Edição, Livraria Atheneu, 1993.
- [MANDELBROT (1983)] MANDELBROT, B.B. *The Fractal Geometry of Nature*, W. H. Freeman and company, New York, 1983.
- [MANDELBROT (1977)] MANDELBROT, B. B. *Fractals: Form, Chance and Dimension*, W. H. Freeman and Company, 1977.
- [MARLANGUE (1996)] MARLANGUE, C. C.; ZOUAOUI, D. A.-; REPRESA, A.; ARI, Y. B. Apoptotic features of selective neuronal death in ischemia, epilepsy and gp 120 toxicity, *TINS*, v. 19, n. 3, p. 109-114, 1996.
- [MARR (1982)] MARR, D. *Vision*, W. H. Freeman and Company, 1982.
- [MASLIM (1986)] MASLIM, J.; WEBSTER, M.; STONE, J. Stages in the structural differentiation of retinal ganglion cells, *The Journal of Comparative Neurology*, v. 254, p. 382-402, 1986.
- [MCCORMICK (1994)] MCCORMICK, B. H.; MULCHANDANI, K. L-system modeling of neurons, *Visualization in Biomedical Computing Conference Proceedings*, 1994.
- [MELLO (1980)] MELLO, M. L. S.; VIDAL, B. de C. *Práticas de Biologia Celular*, Editora Edgard Blücher Ltda, FunCamp, 1980.
- [MONTAGUE (1989)] Montague, P. R.; Friedlander, M. J. Expression of an Intrinsic Growth Strategy by Mammalian Retinal Neurons. *Neurobiology*, v. 86, pp. 7223-7227, 1989.
- [MONTAGUE (1991)] Montague, P. R.; Friedlander, M. J., Morphogenesis and Territorial Coverage by Isolated Mammalian Retinal Ganglion Cells. *The Journal of Neuroscience*, v. 11, n. 5, pp. 1440-1457, 1991.

- [MORIGIWA (1989)] MORIGIWA, K. ; TAUCHI, M.; FUKUDA, Y. Fractal analysis of ganglion cell dendritic branching patterns of the rat and cat retinae, *Neuroscience Research, Suppl.*, v. 10, pp. S131-S140, 1989.
- [OKABE (1991)] OKABE, S.; HIROKAWA, N. Actin dynamics in growth cones, *The Journal of Neuroscience*, vol. 11, n. 7, p. 1918-1929, July 1991.
- [OLIVEIRA (1994)] OLIVEIRA NETO, M. M.; BENVENUTI, V. C. A depth first search strategy for L-systems' turtle interpretation, *Anais do VII SIBGRAPI (Simpósio Brasileiro de Computação Gráfica e Processamento de Imagens)*, p. 101-108, 1994.
- [PEITGEN (1988)] PEITGEN, H. -O., SAUPE, D. *The Science of Fractal Images*. Springer-Verlag New York Inc., 1988.
- [PENTLAND (1984)] PENTLAND, A. P. Fractal Based Description of Natural Scenes, *IEEE Transaction Systems, Man, and Cybernetics*, v. 24, p. 661-674, 1984.
- [PENTLAND (1986)] PENTLAND, A. P. Shading into Texture, *Artificial Intelligence*, v. 29, p. 147-170, 1986.
- [POLYAK (1941)] POLYAK, S. L. *The Retina*, The University of Chicago Press, 1941.
- [PRUSINKIEWICZ (1986)] PRUSINKIEWICZ, P. Applications of L-systems to computer imagery, *Lecture Notes in Computer Science – 3rd International Workshop on Graph-Grammars and Their Application to Computer Science*, v. 291, p. 534-348, December 1986.
- [PURVES (1988)] PURVES, D. *Body and Brain- A Trophic Theory of Neural Connections*, Harvard University Press, 1988.
- [RAFF (1993)] RAFF, M. C.; BARRES, B. A.; BURNE, J. F.; COLES, H. S.; ISHIZAKI, Y.; JACOBSON, M. D. Programed cell death and the control of cell survival lessons from the nervous system, *Science*, v. 262, p. 695-700, 29 October 1993.

- [REHDER (1992)] REHDER, V.; KATER, S. B. Regulation of neuronal growth cone filopodia by intracellular calcium, *The Journal of Neuroscience*, v. 12, n. 8, p. 3175-3186, August, 1992.
- [REHDER (1996)] REHDER, V.; KATER, S. B. Filopodia on neuronal growth cones: multi-functional structures with sensory and motor capabilities, *Seminars in The Neurosciences*, v. 8, p. 81-88, 1996.
- [RIGAUT (1988)] RIGAUT, J. P. Automated Image Segmentation by Mathematical Morphology and Fractal Geometry, *Journal Microscopy*, v. 150, n. 1, p. 21-30, 1988.
- [RODRIGUES (1993)] RODRIGUES, S. R. Introdução a Gramáticas e Linguagens, versão 1.0, n. 10. *Notas Didáticas do ICMSC*, São Carlos, Junho de 1993.
- [ROMESBURG (1990)] ROMESBURG, H.C. *Cluster Analysis for Researchers*. Robert E. Krieger Publishing Company, 1990.
- [SAITO (1983)] SAITO, H.-A. Morphology of physiologically identified X-, Y-, and W-type retinal ganglion cells of the cat, *The Journal of Comparative Neurology*, v. 221, pp. 279-288, 1983.
- [SARKAR (1992)] SARKAR, N.; CHAUDHURI, B. B. An Efficient Approach to Estimate Fractal Dimension of Textural Images, *Pattern Recognition*, v. 25, n. 9, p. 1035-1041, 1992.
- [SARKAR (1994)] SARKAR, N.; CHAUDHURI, B. B. An Efficient Differential Box-Counting Approach to Compute Fractal Dimension of Image, *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, v. 24, n. 1, January 1994.
- [SARKAR (1995)] SARKAR, N.; CHAUDHURI, B. B. Multifractal and Generalized Dimensions of Gray-Tone Digital Images, *Signal Processing*, v. 42, p. 181-190, 1995.
- [SHEPHERD (1994)] SHEPHERD, G. M. *Neurobiology*, Oxford University Press, 3rd Edition, 1994.

- [SMITH (1989)] SMITH, T. G.; MARKS, W. B.; LANGE, G. D.; SHERIFF Jr., W. H.; NEALE, E. A. A fractal analysis of cell images, *Journal of Neuroscience Methods*, v. 27, pp. 173-180, 1989.
- [STANLEY (1986)] STANLEY, H. E. Form: An Introduction to Self-Similarity and Fractal Behavior, in: STANLEY, H. E.; OSTROWSKY, N. *On Growth and Form - Fractal and Non-Fractal Patterns in Physics*, Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, The Netherlands, p. 21-53, 1986.
- [STEIN (1996)] STEIN, J. J.; JOHNSON, S. A.; BERSON, D. M. Distribution and coverage of beta cells in the cat retina, *The Journal of Comparative Neurology*, v. 8, n. 5, p. 1485-1499, May 1988.
- [STIRLING (1995)] STIRLING, R. V; DUNLOP, A. S. The dance of the growth cones – where to next?, *TINS*, v. 18, n. 2, p. 11-115, 1995.
- [STONE (1974)] STONE, J.; FUKUDA, Y. Properties of cat retinal ganglion cells: a comparison of W-cells with X- and Y-cells, *Journal of Neurophysiology*, v. 37, pp. 722-748, 1974.
- [STONE (1978)] STONE, J. The number and distribution of ganglion cells in the cat's retina, *The Journal of Comparative Neurology*, v. 180, pp. 753-772, 1978.
- [STONE (1980)] STONE, J.; CLARKE, R. Correlation between soma size and dendritic morphology in cat retinal ganglion cells: evidence of further variation in the γ -cell class, *The Journal of Comparative Neurology*, v. 192, pp. 211-217, 1980.
- [STOYAN (1995)] STOYAN, D.; STOUYAN, H. *Fractals, Random Shapes and Point Fields*, John Wiley and Sons, 1995.
- [STREIT (1994)] STREIT, C. BIERI, H. Interactive construction of L-systems in 2- and 3-space, *Anais do VII SIBGRAPI (Simpósio Brasileiro de Computação Gráfica e Processamento de Imagens)*, p. 109-115, 1994.
- [SWAIN (1972)] SWAIN, P. H.; FU, K. S. Stochastic programmed grammars for syntactic pattern recognition, *Pattern Recognition*, v. 4, p. 83-100, 1972.

- [THOMAS (1991)] THOMAS, E.; PATTON, P.; WYATT, R. E. A computational model of the vertical anatomical organization of primary visual cortex, *Biological Cybernetics*, v. 65, pp. 229-235, 1991.
- [TRICOT (1995)] TRICOT, C. *Curves and Fractal Dimension*, Springer-Verlag, Paris, 1995.
- [TROILO (1996)] TROILO, D.; XIONG, M.; CROWLEY, J. C.; FINLAY, B. L. Factors controlling the dendritic arborization of retinal ganglion cells, *Visual Neuroscience*, v. 13, p.721-733, 1996.
- [VANEY (1994)] VANEY, D. I. Territorial Organization of direction-selective ganglion cells in rabbit retina, *The Journal of Neuroscience*, v. 14, n. 11, p. 6301-6316, November 1994.
- [VELTE (1995)] VELTE, T.; MILLER, R. F. Dendritic integration in ganglion cells of the mudpuppy retina, *Visual Neuroscience*, v. 12, p. 165-175, 1995.
- [WANN (1973)] WANN, D. F.; WOOLSEY, T. A.; DIERKER, M. L.; COWAN, W. M. An on-line digital-computer system for the semiautomatic analysis of Golgi-impregnated neurons, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. BME-20, n. 4, pp. 233-247, July 1973.
- [WÄSSLE (1981)a] WÄSSLE, H., PEICHL, L. BOYCOTT, B. B. Morphology and topography of on- and off-alpha cells in the cat retina, *Proceeding Royal Society, London*, v. 212, pp. 157-175, 1981.
- [WÄSSLE (1981)b] WÄSSLE, L. BOYCOTT, B. B.; ILLING, R.-B. Morphology and mosaic of on- and off-beta cells in the cat retina and some functional considerations, *Proceeding Royal Society, London*, v. 212, pp. 177-195, 1981.
- [WÄSSLE (1983)a] WÄSSLE, H., PEICHL, L. BOYCOTT, B. B. A spatial analysis of on- and off-ganglion cells in the cat retina, *Vision Research*, v. 23, n. 10, p. 1151-1160, 1983.

- [WÄSSLE (1983)b] WÄSSLE, H., PEICHL, L. BOYCOTT, B. B. Mosaics and territories of cat retinal ganglion cells, *Progress in Brain Research*, v. 58, p. 183-190, 1983.
- [WÄSSLE (1986)] WÄSSLE, H. Sampling of visual space by retinal ganglion cells, In: PETTIGREW, J. D., SANDERSON, K. J., LEVICK, W. R., *In Visual Neuroscience*, Cambridge University Press, 1986.
- [WATANABE (1993)] WATANABE, M.; SAWAI, H.; FUKUDA, Y. Number, distribution, and morphology of retinal ganglion cells with axons regenerated into peripheral nerve graft in adult cats, *The Journal of Neuroscience*, v. 13, n. 5, pp. 2105-2117, May 1993.
- [WEEKS (1991)] WEEKS, P. R. G.- Growth cones: the mechanism of neurite advance, *BioEssays*, v. 13, n. 5, p. 235-239, May 1991.
- [WERNECK (1995)] WERNECK, A. L.; BRAGA, C. de P. F.; WERNECK, W. L. *Sobotta- Atlas de Anatomia Humana*, Eds.: PUTZ, R.; PABST, R., v.1, 20^a edição, Editora Guanabara Koogan S. A., 1995.
- [YAMADA (1996)] YAMADA, E.; SILVEIRA L. C. L.; PERRY H. Morphology, dendritic field size, somal size, density, and coverage of M and P retinal ganglion cells of dichromatic Cebus monkeys, *Visual Neuroscience*, v. 13, pp. 1011-1029, 1996.
- [ZEKI (1988)] ZEKI, S.; SHIPP, S. The functional logic of cortical connections, *Nature*, v. 335, p. 311-317, 22 September 1988.

A p ê n d i c e A

Técnicas para Visualização de Células Nervosas

Há mais de cem anos atrás, uma nova técnica anatômica revolucionou o estudo de células nervosas e o sistema de neurônios: a técnica de Golgi. Ela é umas das mais comumente utilizadas até hoje. Nela o tecido é fixado e endurecido em uma solução contendo algum metal pesado, tal como o dicromato de potássio, e então umedecido em uma solução de prata por dias ou até meses. A prata impregna (precipita) em alguns dos neurônios, e naquelas células a coloração é usualmente completa - todos os processos da célula são revelados [DOWLING (1992); POLYAK (1941)].

Em material de Golgi bem impregnado, somente 2% das células são coradas. A baixa porcentagem não é uma falha do método mas a chave do seu sucesso. Pelo fato de poucas células absorverem a prata, células individuais podem ser visualizadas em seções finas (100 μm), não encobertas por outras células coradas. Fotomicrografias de células de Golgi impregnadas raras vezes fazem justiça à riqueza de detalhes revelados por este método porque a luz microscópica oferece somente uma profundidade limitada de foco.

Uma opinião de aceitação geral é que os melhores resultados com o procedimento de Golgi podem ser obtidos se os órgãos de embriões e de animais jovens forem utilizados. O tecido de animais adultos, em geral, parece fornecer resultados menos satisfatórios. As exceções são aquelas partes do sistema nervoso, particularmente do cérebro, que são compostas principalmente da substância cinza e contém poucas fibras nervosas de mielina (por exemplo, o cerebelo).

Ramón y Cajal dedicou virtualmente toda a sua carreira estudando células coradas com a técnica de Golgi. Ele criou um método de coloração que é um aperfeiçoamento do método de Golgi. Ele consiste em fixar o material a ser examinado em uma solução de nitrato de urânio, formol e água destilada; impregnar

por alguns dias em nitrato de prata; desidratar, diafanizar²⁷ e incluir em parafina; desparafinar os cortes e montar em bálsamo [MELLO (1980)].

Um método de coloração bastante diferente da técnica de Golgi, empregando azul de metileno, foi introduzido por Paul Ehrlich em 1980. Quando o azul de metileno foi aplicado para pedaços de tecidos neurais vivos, células nervosas individuais revelaram que pareciam virtualmente idênticas às células tingidas pelo método de Golgi. Seu princípio técnico consiste em introduzir tintura de azul de metileno, em uma solução aquosa, no tecido nervoso vivo, que armazena e transforma a tintura em uma forma de coloração. Depois do animal ser sacrificado, quando o tecido é exposto ao ar, a cor azul original aparece [POLYAK (1941); DOWLING (1992)].

O método de Ehrlich não mostra detalhes finos da estrutura da célula neural tão bem como o método de Golgi, porém apresenta algumas vantagens que o torna aceitável para investigações de muitos problemas em neurofisiologia. A primeira é a circunstância que, com alguma experiência, este procedimento fornece resultados mais precisos que os de Golgi. Outra vantagem importante é a afinidade quase exclusiva da tinta azul de metileno para a estrutura neural. Este método demonstra, mais facilmente que o método de Golgi, de uma maneira clara a estrutura da matéria. Por último, o tempo necessário por este método, do início até o final da manipulação, é usualmente um pouco menor que o tempo necessário para a técnica de Golgi [POLYAK (1941)].

Uma outra técnica para a identificação de células é o 2-desoxyglucose (2DG). Neste método, o 2DG faz com que a célula o metabolize como se célula estivesse consumindo a glicose necessária para a obtenção de energia, já que o 2DG faz o papel de impostora da glicose. As regiões fisiologicamente ativas do cérebro podem então serem identificadas pelo uso de autoradiografia [HUBEL (1977b); HUBEL (1979)]

Já a técnica de citocromo oxidase é usada como marcador de algumas áreas visuais. O citocromo oxidase é uma enzima mitocondrial particularmente ativa nas regiões em que há alta atividade metabólica [RIBAUPIERRE²⁸; BLASDEL

²⁷ Diafanizar: deixar bem fino, transparente, usando um micrótomo.

²⁸ RIBAUPIERRE, F.; CLARKE, S.; VILLA, E. P. *Sensory Physiology and Neural Processing*, Institute of Physiology, Página hipertexto: http://www-lnh.unil.ch/_FR9495.html.

(1992)b]. O tingimento por citocromo oxidase tingem de forma diferenciada, diferentes áreas visuais. Tal enzima tem sido revelada em neurônios individuais. A força do tingimento varia radialmente e tangencialmente dentro do córtex [RIBAUPIERRE¹⁷].

O tingimento de Nissl é utilizado para demonstrar as substâncias de Nissl existentes nas seções dos tecidos, resultando em um tingimento mais escuro em algumas áreas do cérebro que outras. Às vezes ele é utilizado como marcador anatômico²⁹.

Outros métodos histológicos são: o de Weigert, que tingem especificamente a bainha de mielina, e os métodos de tingimento de Marchi e Nauta, usados para determinar axônios e terminais sinápticos de neurônios corados, que tendem a manchar ou absorver prata diferentemente do modo que os axônios normais fazem. Estes últimos métodos também são usados para explorar caminhos axonais: os neurônios são destruídos em uma região do cérebro e a mancha revela a extensão da degeneração das células no cérebro [DOWLING (1992)].

Praticamente todas as técnicas de tingimento desenvolvidas inicialmente para microscópio ótico podem ser modificadas para microscópio eletrônico, às vezes com resultados até melhores por causa do poder superior de resolução deste segundo tipo de microscópio.

²⁹ STROUT, J. *Nissl Stain*, Página hipertexto: <http://www-ncmir.ucsd.edu/doc/labmanual/nissl.html>.

A p ê n d i c e B

Registro das Atividades Elétricas dos Neurônios

Como os neurônios transmitem informações através de sinais eletroquímicos, a primeira tática para decodificar esta informação é registrar precisamente as pequenas variações de potenciais elétricos nos neurônios. Algumas técnicas usadas para o registro de atividades elétricas dos neurônios são: óticas, combinadas e eletrofisiológicas.

Nas técnicas óticas podemos visualizar a região de análise através da abertura do crânio, expondo-o, e possibilitando estudos de fenômenos bidimensionais de superfícies adequadas. Em tal técnica pode ainda ser utilizados sinais intrínsecos, com a vantagem de não prejudicar o indivíduo em estudo fornecendo, entretanto, pouca resolução temporal (na ordem de segundos). Outro tipo de técnica ótica utiliza corantes sensíveis a voltagem, expondo o córtex à luz, possibilitando a aquisição e processamento de sua imagem. A grande vantagem desta técnica deve-se à sua alta resolução temporal, praticamente em tempo real (menor que 1ms) [BLASDEL (1986)].

A técnica combinada nada mais é que a combinação de técnicas fisiológicas com as anatômicas. Um exemplo é a identificação com corantes das regiões que estão sendo testadas eletrofisiologicamente [BLASDEL (1992)b].

Técnicas eletrofisiológicas consistem no uso de microeletrodos para a monitoração da atividade elétrica da célula. Elas são usadas na determinação de campos receptivos, especificidade à orientação e interconexões corticais. Também é incluído nesta técnica o uso de penetrações multieletrodo [HUBEL (1977)].

Quando um eletrodo de baixa resistência é colocado na superfície do crânio, com a ajuda de amplificação, podemos detectar muito pouco potencial elétrico que reflete a atividade total das células. Os sinais são pequenos, de certo modo, porque são registrados há uma certa distância de onde foram gerados. Também, pelo fato dos sinais elétricos produzidos pelas células individuais não serem síncronos e nem negativos nem positivos, os potenciais tendem a se cancelarem uns com os outros [DOWLING (1992)].

As duas principais técnicas para registrar atividades de células neurais simples são: registro extracelular e registro intracelular. Os extracelulares forneceram pela primeira vez informação à respeito das respostas elétricas de uma ampla variedade de tipos de células neurais. Usualmente, pontas de metais eletroliticamente afiados com uma ponta de espessura de 1-5µm são usados como eletrodos. A ponta é isolada, exceto na sua extremidade, e conectada a um amplificador e um dispositivo de registro, tal como um osciloscópio. O eletrodo é posicionado próximo a uma célula ou axônio no cérebro com a ajuda de um micromanipulador³⁰ e os potenciais gerados pela célula ou axônio são registrados.

Eletrodos de metal captam sinais elétricos transientes (os potenciais de ação) que as células nervosas usam para transmitir informação ao longo dos axônios. Eles não são bons para registrar potenciais pequenos gerados pelos neurônios porque a ponta acumula carga elétrica (isto é, polariza). Outra desvantagem deste tipo de registro é que, pelo fato de ser extracelular, distante do lugar de geração do potencial, o tamanho do potencial registrado é somente uma fração da sua amplitude verdadeira.

O registro intracelular é possível devido a uma excepcional propriedade de tubulamento de vidro. Sob aquecimento, o tubo de vidro amolece e quando puxado ele torna-se fino. Dependendo da temperatura do vidro e o quão forte ele é puxado, assim como outros fatores, pipetas afiadas com abertura da extremidade de 0.5µm ou menos podem ser obtidas. Elas são preenchidas com uma solução condutora (um sal), com composição semelhante à solução encontrada nas células, e inseridas dentro de uma célula por micromanipulação.

Em essência, a pipeta abre um caminho que é eletricamente contínuo com o interior da célula. Um eletrodo, externamente conectado a um amplificador e dispositivo de registro, é inserido dentro da pipeta, registrando mudanças de potenciais dentro da célula em relação ao lado de fora. Para verificar quando uma célula foi atingida basta verificar o potencial medido. Se este for cerca de -70mV é porque a célula foi atingida.

As vantagens de registros intracelulares são: i) potenciais de ação amplos, transientes e potenciais pequenos, lentos, podem ser registrados, bem como os potenciais de repouso estáveis; ii) as voltagens registradas são uma reflexão precisa

³⁰ Micromanipulador: um dispositivo que permita pequenos e precisos movimentos do eletrodo

dos potenciais gerados através da membrana da célula; iii) é possível incluir um corante na pipeta que pode ser injetado dentro da célula durante ou depois de um registro, permitindo que a célula registrada possa então ser identificada por microscópio de luz ou eletrônico; iv) finalmente, íons podem ser injetados dentro das células nervosas com pipetas intracelulares mudando, deste modo, o potencial da membrana. Tais pulsos de corrente são úteis na determinação das propriedades das membranas das células nervosas e os mecanismos subjacentes de geração dos potenciais pelos neurônios.

As desvantagens dos registros intracelulares são que as pipetas algumas vezes danificam as células, a duração do registro é usualmente limitada, e neurônios pequenos às vezes não podem ser penetrados.

Em humanos, o registro da atividade do crânio pode ser feita com o sujeito esteja relaxado e com os olhos fechados. Os sinais registrados tornam-se maiores e várias ondas podem ser distinguidas de acordo com suas frequências. A composição da frequência e tamanho dos sinais difere dependendo de onde os eletrodos de registro tocam o crânio; eles muitas vezes mudam significativamente quando estímulos sensoriais são apresentados para o sujeito [DOWLING (1992)]. O eletroencefalograma (EEG) é utilizado para determinar regiões gerais do cérebro especializadas em certas modalidades, como por exemplo o córtex auditivo, córtex somato-sensorial, e assim por diante, além de ser útil na determinação de anomalias cerebrais [DOWLING (1992); CHURCHLAND (1992)]]]. Ele também pode ser usado para identificar que parte do cérebro de humanos e animais estão ativas sob várias condições. Potenciais distintos e reproduzíveis são registrados de diferentes partes do crânio quando diferentes estímulos são apresentados. Tais potenciais refletem a ativação de um sistema sensorial específico no cérebro [DOWLING (1992)].

Apêndice C

Base de Neurônios Naturais

Neste apêndice apresentaremos as células naturais utilizadas em nossas simulações. Estas são todas células ganglionares da retina de gato com excentricidade igual ou inferior a 3. Consideramos apenas esta excentricidade pelo fato das características mudarem muito quando células com excentricidade maior são levadas em conta. Todas foram digitalizadas através de *scanner* de vários artigos, cujas referências estão citadas.

Figura C.1 – Células ganglionares do tipo alfa. (a) [BOYCOTT (1974)]; (b)-(e) [DANN (1988)]; (f)-(j) [FUKUDA (1984)]; (k)-(m) [KOLB (1981)]; (n) [LEVENTHAL (1983)]; (o)-(r) [SAITO (1983)]; (s)-(v) [WÄSSLE (1981)a]; (x)-(w) [WATANABE (1993)].

Figura C.2 – Células ganglionares do tipo beta. (a)-(b) [BOYCOTT (1974)]; (c)-(f) [DANN (1988)]; (g)-(n) [FUKUDA (1984)]; (o)-(r) [KOLB (1981)]; (s) [LEVENTHAL (1983)]; (t)-(u) [WÄSSLE (1981)b]; (v) [WATANABE (1993)]; (x)-(z) [SAITO (1983)].

Apêndice D

D.1 - Funções densidades de probabilidade acumuladas (fdps) de medidas de neurônios alfas naturais

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

D.2 - Funções densidades de probabilidade acumuladas condicionais de medidas de neurônios alfas naturais

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico

D.3 - Funções densidades de probabilidade acumuladas de medidas de neurônios betas naturais

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

D.4 - Funções densidades de probabilidade acumuladas condicionais de medidas de neurônios betas naturais

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de inclinação do segmento dendrítico

D.5 - Funções densidades de probabilidade acumuladas das medidas de células ganglionares tridimensionais naturais do tipo 1 da salamandra

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Tabela D.1 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4737	0.4660	0.4773	0.5000	0.4535
+	0.5263	0.5340	0.5227	0.5000	0.5465

FDPs para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Tabela D.2 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4764	0.4708	0.4938	0.4910	0.4957
+	0.5236	0.5340	0.5062	0.5090	0.5043

FDPs para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

D.6 - Funções densidades de probabilidade acumuladas das medidas de células ganglionares tridimensionais naturais do tipo 2 da salamandra

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Tabela D.3 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4591	0.4344	0.4797	0.4447	0.4246
+	0.5409	0.5656	0.5203	0.5553	0.5754

FDPs para galhos do lado negativo

Fdp acumulada para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 1) e sinal -

Fdp acumulada para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 2) e sinal -

Fdp acumulada para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 3) e sinal -

Fdp acumulada para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 4) e sinal -

Fdp acumulada para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 5) e sinal -

FDPs para galhos do lado positivo

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Tabela D.4 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4973	0.5038	0.4934	0.4716	0.4822
+	0.5027	0.4962	0.5066	0.5284	0.5178

FDPs que para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

Apêndice E

E.1 - Funções densidades de probabilidade acumuladas de medidas de neurônios alfas artificiais

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

E.2 - Funções densidades de probabilidade acumuladas condicionais de medidas de neurônios alfas artificiais

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico

E.3 - Funções densidades de probabilidade acumuladas de medidas de neurônios betas artificiais

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE.

E.4 - Funções densidades de probabilidade acumuladas condicionais de medidas de neurônios betas artificiais

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico

Fdps que controlam o ângulo de inclinação do segmento dendrítico

E.5 - Funções densidades de probabilidade acumuladas das medidas de células ganglionares tridimensionais artificiais do tipo 1

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Tabela E.1 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4759	0.4639	0.4757	0.5046	0.4541
+	0.5241	0.5361	0.5243	0.4954	0.5459

FDPs para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Tabela E.2 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4828	0.4693	0.4909	0.4960	0.4940
+	0.5172	0.5307	0.5091	0.5040	0.5060

FDPs para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

E.6 - Funções densidades de probabilidade acumuladas (fdps) das medidas de células ganglionares tridimensionais artificiais do tipo 2

Probabilidade de ramificação em cada nível

Fdp que controla o número de galhos primários (quantidade de galhos que saem do soma)

Fdps que controlam o comprimento do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Fdps que controlam o ângulo de ramificação do segmento dendrítico (5 primeiros níveis)

Tabela E.3 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4552	0.4402	0.4812	0.4564	0.4242
+	0.5448	0.5598	0.5188	0.5436	0.5758

FDPs para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

Fdp acumulada para para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 1) e sinal +

Fdp acumulada para para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 2) e sinal +

Fdp acumulada para para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 3) e sinal +

Fdp acumulada para para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 4) e sinal +

Fdp acumulada para para controle do ângulo do segmento dendrítico (nível 5) e sinal +

Fdps que controlam o tamanho de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Fdps que controlam o ângulo de inclinação de cada segmento entre CPs, entre CP e BP, entre CP e MTO, ou entre CP e NE (5 primeiros níveis).

Tabela E.4 - Probabilidade do segmento estar do lado positivo ou negativo do plano

	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
-	0.4904	0.5079	0.4926	0.4705	0.4899
+	0.5096	0.4921	0.5074	0.5295	0.5101

FDPs para galhos do lado negativo

FDPs para galhos do lado positivo

Apêndice F

F. 1 - Base com 50 Células Artificiais do Tipo Alfa Utilizadas nas Validações

(31)

(32)

(33)

(34)

(35)

(36)

(37)

(38)

(39)

(40)

(41)

(42)

F. 2 - Base com 50 Células Artificiais do Tipo Beta Utilizadas nas Validações