

Thiago Pereira da Silva

**Construção de um Modelo
de Rede de Neurônios
Excitatórios e Inibitórios das
Camadas Iniciais do Sistema
Visual de Mamíferos**

Florianópolis

Maio, 2017

Thiago Pereira da Silva

**Construção de um Modelo de
Rede de Neurônios Excitatórios e
Inibitórios das Camadas Iniciais do
Sistema Visual de Mamíferos**

Tese submetida como requisito final para a obtenção do grau de Doutor em Engenharia Química, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis

Maio, 2017

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

Silva, Thiago Pereira

Construção de um Modelo de Rede de Neurônios
Excitatórios e Inibitórios das Camadas Iniciais do
Sistema Visual de Mamíferos / Thiago Pereira Silva ;
orientador, Leonel Teixeira Pinto, 2017.
175 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós
Graduação em Engenharia Química, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Engenharia Química. 2. Modelo computacional de
rede neuronal. 3. Sistema visual. I. Teixeira
Pinto, Leonel . II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Química. III. Título.

**Construção de um Modelo de Rede de Neurônios Excitatórios
e Inibitórios das Camadas Iniciais do Sistema Visual de
Mamíferos**

por

Thiago Pereira da Silva

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

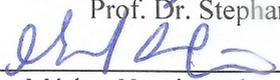
Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto
orientador

Prof.^a Dr.^a Cíntia Soares
coordenadora

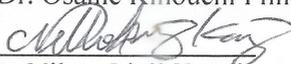
Banca Examinadora:


Prof. Dr. Marcelo Henrique Romano Tragtenberg


Prof. Dr. Stephan Paul


Dr. Márlon Henrique dos Santos Teixeira


Prof. Dr. Osame Kinouchi Filho


Dr. Nilton Liuji Kamiji

Florianópolis, 08 de junho de 2017.

Resumo

A visão é um dos sentidos mais importantes para os mamíferos, pois permite ao cérebro construir uma representação do ambiente externo ao organismo através da luz visível, fornecendo uma poderosa capacidade de interação com o mundo em que vivemos. O caminho da informação visual é iniciado na retina, passando pelo tálamo até chegar ao córtex visual primário e por sucessivas camadas corticais. Os mecanismos associados ao processamento da informação visual nessas camadas ainda não são totalmente entendidos. Visando compreender melhor os padrões emergentes do sistema nervoso, o objetivo desse trabalho é desenvolver um modelo computacional de rede de neurônios, capaz de simular o comportamento dos primeiros estágios do sistema visual de mamíferos: retina, núcleo geniculado lateral e córtex visual primário, utilizando populações de neurônios excitatórios e inibitórios. O modelo computacional foi capaz de transmitir sinais e informações através da estimulação na camada da retina até a camada de saída do córtex visual primário (2/3). Os resultados mostram também a importância das células inibitórias na contenção da excitação neuronal causada pelos circuitos recorrentes do córtex visual primário de mamíferos.

Palavras-chave: Rede neuronal, Sistema visual, Neurônios, Córtex visual primário.

Abstract

Vision is one of the most important senses for mammals; it enables the brain to construct a representation of the external environment and increases the capacity for interaction of the organism with their environment. The neuronal processing of visual information starts when visible light reaches the retina; the nerve impulse then travels from the retina, through the thalamus to the primary visual cortex and then to the higher cortical layers of the brain. The mechanisms associated with the processing of visual information in these areas are still not fully understood. The aim of this work was to develop a computational model of the neuronal network that was capable of simulating the behavior of the early stages of the mammalian visual system using excitatory and inhibitory neurons. The stages of the visual system included the retina, lateral geniculate nucleus and primary visual cortex. This computational model allowed for a better understanding of the emerging patterns of the central nervous system. After retinal stimulation, the computational model was able to transmit signals and information to the output layer of the primary visual cortex (layer 2/3). These results were able to show the importance of the inhibitory cells in controlling the recurrent excitation caused by the recurrent circuits of the mammalian primary visual cortex.

Keywords: Neuronal network, Visual system, Neurons, Primary Visual cortex.

Lista de ilustrações

Figura 1	– Componentes de uma célula neuronal.	32
Figura 2	– Densidade de cones e bastonetes na retina em função do afastamento da fóvea.	35
Figura 3	– Transmissão do sinal da retina até a saída do NGL.	40
Figura 4	– Convergência dos campos receptivos. .	42
Figura 5	– Conexão entre o NGL e V1.	44
Figura 6	– Sinapse química.	51
Figura 7	– Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) mensurado no soma para sinapses em diferentes posições do eixo dendrítico.	53
Figura 8	– Densidade sináptica nos dendritos de neurônios excitatórios do V1 de macacos em função da distância em relação ao soma.	62
Figura 9	– Circuito com as principais vias associadas ao reconhecimento da forma no V1.	65
Figura 10	– Modelo de fotorreceptor.	75
Figura 11	– Modelo do neurônio.	76
Figura 12	– Modelo do neurônio com velocidades no dendrito e axônio.	78
Figura 13	– Tipos de matrizes neuronais contemplados na rede.	79
Figura 14	– Regiões do Sistema Visual e camadas de neurônios que constituem a Rede Excitatória-Inibitória.	79

Figura 15 – Matrizes de neurônios inibitórios e excitatórios.	81
Figura 16 – Parâmetro fator de convergência.	82
Figura 17 – Modelo de minicolunas corticais.	90
Figura 18 – Densidade sináptica típica de célula excitatória piramidal.	92
Figura 19 – Rotina <i>Dendrites</i>	99
Figura 20 – Rotina <i>Axon</i>	100
Figura 21 – Transferência de PPS.	102
Figura 22 – Distribuição das sinapses ao longo do eixo axônico de um único neurônio excitatório ($\sigma = 20$ e $\mu = 90$).	104
Figura 23 – Distribuição de sinapses ao longo do eixo axônico para diferentes valores de desvio padrão σ (parâmetro <i>sd_axon_ee</i>) e média μ (parâmetro <i>mu_axon_ee</i>). O número de sinapses corresponde ao somatório de sinapses do eixo axônico de todos os neurônios de uma conexão de células excitatórias. A média foi fixada em 90 (esquerda) e 100 (direita).	105
Figura 24 – Distribuição das sinapses formadas por um neurônio pré-sináptico ao longo do eixo dendrítico de um neurônio pós-sináptico ($\sigma = 30$ e $\mu = 7,5$).	106
Figura 25 – Distribuição das sinapses formadas por um neurônio ao longo do eixo dendrítico de uma única célula pós-sináptica ($\sigma = 30$ e $\mu = 45$).	107

Figura 26 – Distribuição de sinapses ao longo do eixo dendrítico para diferentes valores de desvio padrão σ (parâmetro <i>sd_dendritic_ee</i>) e média μ (parâmetro <i>mu_dendritic_ee</i>). O número de sinapses corresponde ao somatório do eixo dendrítico de todos os neurônios de uma conexão de células excitatórias. A média foi fixada no compartimento 1 do eixo dendrítico e no compartimento 60 do eixo axônico.	108
Figura 27 – Número de sinapses por célula da matriz. Os neurônios marginais desprezam as sinapses criadas fora dos limites da rede diminuindo assim o número de sinapses por neurônio nessa região. . . .	110
Figura 28 – Sobreposição do campo excitatório de todos os neurônios de uma matriz excitatória (50 x 50) sobre outra matriz excitatória.	112
Figura 29 – Campo excitatório de um neurônio. . .	113
Figura 30 – Número total de alvos pós-sinápticos de 1 neurônio e de 2500 neurônios sobre uma matriz excitatória.	114
Figura 31 – Sobreposição do campo excitatório de todos os neurônios de uma matriz (50 x 50) sobre uma matriz inibitória.	116
Figura 32 – Campo excitatório de um neurônio ($x = 25, y = 25$) sobre uma matriz inibitória.	117
Figura 33 – Número total de alvos pós-sinápticos de 1 neurônio e de 2500 neurônios sobre uma matriz inibitória.	118

Figura 34 – Mapeamento das conexões da Rede Excitatória e Rede Excitatória-Inibitória.	122
Figura 35 – Efeito da variação do PEPS na ocorrência de PAs na matriz de Células Ganglionares da Retina (CGRs). Os pontos representam a ocorrência de um PA em determina posição e tempo.	124
Figura 36 – Efeito da variação do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células do NGL.	125
Figura 37 – Efeito espaçotemporal da variação do PEPS na geração de PAs nas células da camada 4C β do V1.	127
Figura 38 – Efeito espaçotemporal da variação do PEPS na geração de PAs nas células da camada 2/3 do V1.	128
Figura 39 – Efeito espaçotemporal da variação do PEPS na geração de PAs nas células da camada 6 do V1.	129
Figura 40 – Número de PAs nas matrizes em função da variação do PEPS em Rede Excitatória. 130	
Figura 41 – Número total de PAs ao longo do tempo na Rede Excitatória para PEPS de 0,11 mV. 132	
Figura 42 – Número total de PAs ao longo do tempo na Rede Excitatória para PEPS de 0,12 mV. 133	
Figura 43 – Número total de PAs ao longo do tempo na Rede Excitatória para PEPS de 0,13 mV. 134	
Figura 44 – Número de PAs nas matrizes em função da variação PEPS em Rede Excitatória-Inibitória.	136

Figura 45 – Efeito da variação do valor do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células da camada $4C\beta$ do V1 na rede com neurônios excitatórios e inibitórios.	138
Figura 46 – Efeito da variação do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células da camada 2/3 do V1 na rede com neurônios excitatórios e inibitórios. . .	139
Figura 47 – Efeito da variação do valor do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células da camada 6 na rede com neurônios excitatórios e inibitórios. . .	140
Figura 48 – Comparação entre o número de PAs iniciados nas matrizes excitatórias entre a Rede Excitatória e Excitatória-Inibitória.	141
Figura 49 – Número total de PAs nas matrizes da Rede Excitatória-Inibitória para PEPS de 0,11 mV.	142
Figura 50 – Número total de PAs nas matrizes da Rede Excitatória-Inibitória para PEPS de 0,12 mV.	143
Figura 51 – Número total de PAs nas matrizes da Rede Excitatória-Inibitória para PEPS de 0,13 mV.	144
Figura 52 – Efeito da variação do PEPS no número de células excitadas na Rede Excitatória e na Rede Excitatória-Inibitória.	147
Figura 53 – Efeito das células inibitórias em três diferentes PEPS da camada 2/3.	148

Figura 54 – Número de PAs nas matrizes em função da variação PIPS em Rede Excitatória-Inibitória com PEPS constante.	150
Figura 55 – Curvas de Sintonia de neurônios da camada $4C\beta$	152

Lista de tabelas

Tabela 1	– PEPSs para diferentes tipos de ligação.	54
Tabela 2	– Características eletrofisiológicas das conexões entre neurônios das camada 4 do V1 de gatos.	55
Tabela 3	– A densidade de neurônios e sinapses das camadas do córtex visual primário (V1) de <i>Macaca mulatta</i>	58
Tabela 4	– Espessuras das camadas do córtex visual primário (V1) de <i>Macaca mulatta</i> .	59
Tabela 5	– Rotinas desenvolvidas na rede neuronal	72
Tabela 6	– Grupos celulares utilizados na rede neuronal.	73
Tabela 7	– Valores de referência utilizados na extensão e na velocidade do sinal nos dendritos e axônios do modelo.	77
Tabela 8	– Parâmetros estruturais da rede neuronal.	84
Tabela 9	– Mapemanto das conexões.	85
Tabela 10	– Parâmetros relacionados à dinâmica da rede neuronal.	87
Tabela 11	– Etapas da rotina <i>Soma</i>	94
Tabela 12	– Estados da variável <i>soma_last_AP</i> . . .	95
Tabela 13	– Etapas da rotina <i>Soma</i>	98
Tabela 14	– Rotina <i>Synapse</i>	100
Tabela 15	– Valores padrões para os parâmetros utilizados nas simulações do programa. .	119
Tabela 16	– Mapemanto padrão das conexões entre as matrizes de neurônios.	120

Tabela 17 – Médias e desvios padrão das distribuições de sinapses nos dendritos, axônios e células alvos para cada tipo de conexão.121

Lista de abreviaturas e siglas

AMPA	Ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiónico
Cl^-	Íon de cloreto
CGR	Célula Ganglionar da Retina
FR	Fotorreceptores
GABA	Ácido gama-aminobutírico (neurotransmissor inibitório)
$GABA_A$	Receptor GABA tipo <i>a</i>
Glutamato	Ácido glutâmico (neurotransmissor excitatório)
Na^+	Íon de sódio
NEE	Neurônio Estrelado Espinhoso
NGL	Núcleo Geniculado Lateral
dNGL	Núcleo Geniculado Lateral dorsal
NPI	Neurônio Piramidal
PEPS	Potencial excitatório pós-sináptico
PIPS	Potencial inibitório pós-sináptico
PPS	Potencial pós-sináptico

PR	<i>Photoreceptor</i>
RGC	<i>Retinal ganglion cell</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
uPEPS	Potencial excitatório pós-sináptico unitário
uPIPS	Potencial inibitório pós-sináptico unitário
uPPS	Potencial pós-sináptico unitário
V1	Córtex Visual Primário (área 17 de <i>Brodmann</i>)
V2	Córtex Visual Secundário (área 18 de <i>Brodmann</i>)

Sumário

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	Justificativas e Objetivos	27
1.1.1	Objetivo Geral	29
1.1.2	Objetivos Específicos	29
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
2.1	Introdução ao cérebro e neurônios	31
2.2	Sistema Visual de Mamíferos	33
2.2.1	Retina	34
2.2.1.1	Fotorreceptores	34
2.2.1.2	Células Ganglionares da Retina	37
2.2.2	Núcleo Geniculado Lateral	38
2.2.3	Córtex Cerebral	39
2.2.3.1	Córtex Visual Primário	42
2.2.3.1.1	Classes celulares do Córtex Visual Primário	45
2.2.3.1.2	Colunas corticais	45
2.2.3.2	Campo Receptivo das células do Córtex Visual Primário	47
2.3	Caract. Anatômicas e Fisiológicas do Córtex Visual	49
2.3.1	Potencial pós-sináptico	49
2.3.2	Número de sinapses entre neurônios	55
2.3.3	Anatomia celular das camadas do V1	57
2.3.4	Número de sinapses formadas por neurônios do V1	57
2.3.5	Distribuição Sináptica nos Dendritos	61

2.3.6	Circuito neuronal no Córtex Visual Primário (V1)	61
2.3.7	Distribuição dos Neurônios GABAérgicos no V1	64
2.4	Modelagem Computacional do Sistema Visual	66
3	METODOLOGIA	71
3.1	Modelagem celular	72
3.1.1	Fotorreceptores	74
3.1.2	Neurônios inibitórios e excitatórios	75
3.2	Estrutura e Topologia da Rede	78
3.2.1	Tamanho das matrizes neuronais	80
3.2.2	Parâmetros anatômicos e funcionais	82
3.2.2.1	Parâmetros associados à estrutura da rede	83
3.2.2.2	Parâmetros associados à dinâmica da rede	85
3.3	Rotinas associadas à estrutura da rede	88
3.3.1	Rotinas <i>ExcitatoryConnections</i> e <i>InhibitoryConnections</i>	88
3.3.1.1	Seleção do neurônio alvo	88
3.3.1.2	Seleção do compartimento axônico e dendrítico da sinapse	91
3.3.1.3	Armazenamento das ligações sinápticas de todos os neurônios	91
3.4	Rotinas associadas à dinâmica da rede	93
3.4.1	Rotina <i>RetinalStimulation</i>	93
3.4.2	Rotina <i>Soma</i>	94
3.4.3	Rotina <i>Dendrites</i>	97
3.4.4	Rotina <i>Axon</i>	98
3.4.5	Rotina <i>Synapse</i>	100

3.5	Análise nos parâmetros da rede . .	103
3.5.1	Distribuição das sinapses ao longo das estruturas axônicas e dendríticas . . .	103
3.5.1.1	Distribuição das sinapses ao longo dos axônios	104
3.5.1.2	Distribuição das sinapses inibitórias nos dendritos de células excitatórias	105
3.5.1.3	Distribuição das sinapses excitatórias nos dendritos	106
3.5.2	Número total de sinapses dos neurônios pré-sinápticos de uma camada	108
3.5.3	Campo excitatório das células pré-sinápticas	111
3.5.3.1	Campo excitatório de neurônios de conexão excitatório-excitatório	111
3.5.3.2	Campo excitatório de neurônios de conexão excitatório-inibitório	114
3.5.4	Definição dos Parâmetros da Rede . .	117
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO . .	123
4.1	Efeito da variação do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) em Rede Excitatória	123
4.2	Efeito da variação do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) em Rede Excitatória-Inibitória	135
4.3	Comparação do efeito da variação do PEPS em redes com e sem matriz inibitória	145
4.4	Efeito da variação do potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)	149
4.5	Curvas de sintonia (<i>tuning curves</i>)	150

5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES . 153

REFERÊNCIAS 157

1 Introdução

O sistema nervoso dos mamíferos integra praticamente todo organismo, pois recebe, processa e influencia a atividade do corpo inteiro, através de unidades interconectadas que mantêm as funções vitais do organismo. Devido à alta complexidade de suas estruturas e funções, o conhecimento sobre o sistema nervoso ainda é limitado. No entanto, diversas frentes metodológicas têm concentrado esforços no estudo dos seus subsistemas, a fim de gerar novos conhecimentos que possam ajudar a compreender essa estrutura tão complexa.

A visão é um dos sentidos mais importantes para os mamíferos, pois permite ao cérebro construir uma representação do ambiente externo ao organismo através da luz visível, fornecendo uma poderosa capacidade de interação com o mundo em que vivemos. Isso é possível devido às características do sistema visual, que é capaz de processar estímulos provenientes da luz visível (comprimentos de ondas de 400 a 700 nm em humanos). Essa habilidade é resultado da união de diversos componentes que formam o sistema visual.

O campo visual é projetado na região da retina de cada olho, tornando essa região a primeira estrutura de processamento de dados visuais. Em seguida, ocorre a convergência dos dados até as células ganglionares da retina (CGRs), as quais transmitem os dados até o tálamo, antes de chegar no córtex visual primário (V1). No córtex

os dados são processados entre as camadas celulares em uma organização colunar, antes de avançar para as demais estruturas corticais. No córtex, aproximadamente 80% das células são excitatórias e 20% inibitórias; essa diferença fez com que a maior parte dos estudos se concentrassem em células excitatórias. Apesar da menor quantidade, as células inibitórias têm um importante papel no balanço entre excitação e inibição cortical e vem sendo estudadas com maior intensidade nos últimos anos. Sua importância tem sido associada com diversas patologias do sistema nervoso central (SNC) (YUSTE, 2005; LEWIS; HASHIMOTO; VOLK, 2005).

O estímulo visual é codificado em sinais químicos a partir da retina, os quais chegarão ao córtex visual para gerar a representação interna do estímulo visual. A literatura fornece uma grande quantidade de informações sobre a funcionalidade dos diferentes tipos de células neuronais. No entanto, ainda não se compreende totalmente como o processo de codificação é realizado no nível de populações de neurônios. Para tal compreensão é necessário entender os padrões emergentes do cérebro estudando o comportamento do maior número possível de áreas cerebrais, uma vez que estados cognitivos dificilmente podem ser reduzidos a componentes isolados (LEWIS; BOSMAN; FRIES, 2015). Nesse sentido, a compreensão de cada subsistema populacional é primordial para entender o comportamento global do sistema neural.

A percepção visual que o cérebro fornece é muito mais complexa do que a simples representação topográfica do mundo visual (SHIMOJO; PARADISO; FUJITA, 2001). Ao perceber um mundo tridimensional através da visão, o

cérebro está gerando essa percepção, uma vez que as imagens na retina são bidimensionais. Ainda não existe uma tecnologia capaz de analisar todo sistema visual de forma integrada *in vivo*, fornecendo dados eletrofisiológicos e estruturais de grandes populações de neurônios em tempo real. O conhecimento que se tem é uma grande quantidade de peças de um quebra-cabeça ainda desconhecido. Para que se possa explorar a organização e o comportamento emergente de populações neuronais pode-se utilizar ferramentas como os modelos de redes neuronais (MCLAUGHLIN *et al.*, 2000a; MARKRAM *et al.*, 2015) com base em dados obtidos em experimentos de menor escala.

O V1 é uma das principais regiões cerebrais utilizadas na pesquisa científica, existindo uma grande quantidade de informações sobre essa estrutura. Levando em consideração que os diferentes córtices possuem uma similaridade estrutural, o conhecimento produzido por um modelo neuronal dessa estrutura pode contribuir para o entendimento de outras estruturas corticais cerebrais semelhantes. Além disso, os modelos computacionais de redes de neurônios são construídos para simular diferentes níveis de comportamento do SNC, seja do nível molecular ao comportamental. Devido às limitações computacionais e experimentais a integração desses níveis se torna uma tarefa complicada. Além disso, ainda existem diversas lacunas a serem preenchidas no que concerne ao conhecimento sobre o processamento neuronal para que se possa traçar o comportamento completo dos sinais que chegam na retina até se transformar em uma sensação visual consciente nas camadas superiores do córtex. Com o objetivo de preencher uma dessas lacunas, o presente trabalho tem como prin-

principal foco a proposição de um modelo computacional de populações de neurônios das camadas iniciais do sistema visual.

Segundo Qi Zhao (2016) um dos desafios mais importantes da neurociência é relacionar a atividade neuronal com o comportamento apresentado pelo organismo. É muito difícil relacionar as informações fornecidas por experimentos no nível celular com o comportamento final de um sistema do organismo, como o Sistema Visual, por exemplo. Por outro lado, experimentos de eletroencefalografia (EEG) possibilitam observar o comportamento de uma estrutura cerebral de forma macroscópica, porém, carecem de especificidade quanto ao comportamento individual dos neurônios. Da mesma forma os modelos computacionais do Sistema Visual foram desenvolvidos em diferentes níveis de abstração em termos de propriedades dos SNC. Existindo uma grande quantidade de modelos baseados no modelo 'Integra e Dispara' (*Integrate-and-Fire*, em inglês) (ABBOTT, 1999; TAO et al., 2004), nessa abstração não é levado em consideração os mecanismos responsáveis pela geração do potencial de ação, dessa forma, utiliza um baixo número de características neuronais, porém, tem baixo custo de processamento e pode ser utilizado em redes com elevado número de neurônios. Por outro lado, existem os modelos baseado no modelo tradicional de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952; MOLDAKARIMOV; BAZHENOV; SEJNOWSKI, 2015), nessa abstração é utilizada uma grande quantidade de parâmetros que podem ser diferenciados nos mais diversos tipos celulares, possibilitando uma alta compartimentalização dos neurônios, no entanto, possuem um alto custo de processa-

mento computacional impossibilitando o desenvolvimento de grandes população de neurônios. O modelo desenvolvido por [Andreazza e Pinto \(2008a\)](#) ([ANDREAZZA et al., 2007](#); [PINTO; ANDREAZZA, 2008](#)) utiliza uma abstração intermediária, no qual é possível utilizar diversos parâmetros que representam características da célula neuronal além de características do comportamento populacional de neurônios. No entanto, o modelo de [Andreazza e Pinto \(2008a\)](#) comporta apenas células excitatórias e não leva em consideração a passagem dos sinais em tempos reais. Assim, o presente trabalho propõe-se a estender esse modelo acrescentando matrizes de células inibitórias, minicolunas corticais e o decaimento do sinal no soma dos neurônios relacionado às constantes de tempo de membrana.

1.1 Justificativas e Objetivos

Compreender toda conectividade e funcionamento do Sistema Visual é uma tarefa muito difícil e longe de ser concluída, pois envolve uma arquitetura complexa composta por uma gama de células diferenciadas tanto em aspectos morfológicos como fisiológicos, tornando o Sistema Visual um dos sistemas mais complexos presente em mamíferos.

Diversas áreas têm explorado suas técnicas a fim de extrair conhecimentos sobre os mecanismos e comportamentos do SNC. Essas informações podem ser úteis em uma infinidade de ambientes, seja análise de doenças neurológicas, novos tratamentos e prevenções, exploração das habilidades sensoriais, até a utilização controlada de neurônios *in vitro* para processamento de informações.

Uma vez que os fenômenos fisiológicos em um determinado córtex do cérebro são geralmente encontrados nos demais córtices de outras modalidades sensoriais, é conveniente escolher uma modalidade para desenvolver um estudo. Pensando nisso, o Sistema Visual foi escolhido devido à grande quantidade de informações disponíveis na literatura.

O caminho percorrido pelos sinais sensoriais apresenta respostas diferenciadas em seus sucessivos estágios de processamento. Para compreender o funcionamento do Sistema Visual por completo é necessário entender o papel de cada estágio desse sistema e a interação entre esses estágios. Dessa forma, a simulação de redes neuronais fundamentadas em aspectos anatômicos e fisiológicos serve como ferramenta na busca por informações neurocientíficas, uma vez que permite a exploração de um maior conjunto de dados simultaneamente, em comparação às técnicas experimentais, fornecendo assim uma visão mais global dos sistemas.

1.1.1 Objetivo Geral

Visando a compreender melhor os padrões emergentes do sistema nervoso, o objetivo desse trabalho é desenvolver um modelo computacional de rede de neurônios, capaz de simular o comportamento dos primeiros estágios do sistema visual de mamíferos: retina, NGL e V1.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Construir um modelo computacional genérico de fotorreceptor da retina;
- Construir um modelo computacional de célula neuronal excitatória/inibitória;
- Construir uma estrutura organizacional conectando sinapticamente os fotorreceptores e neurônios da retina, células ganglionares da retina, neurônios do NGL e V1;
- Simular e estudar a dinâmica eletrofisiológica nos neurônios da rede utilizando parâmetros de organismos vivos;

2 Revisão Bibliográfica

Nesse capítulo apresenta-se uma introdução ao sistema nervoso central (SNC) e seus componentes, além de uma revisão da literatura sobre as principais características do sistema visual de mamíferos, abordando os aspectos relevantes no desenvolvimento da rede neuronal.

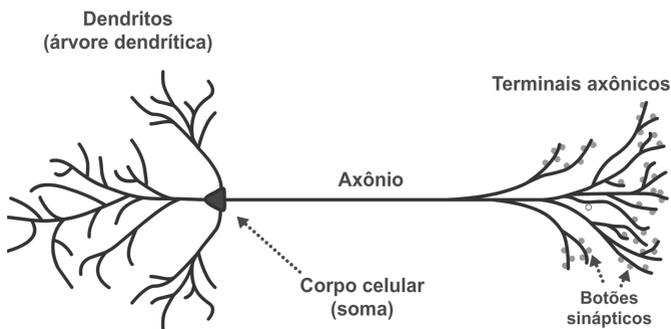
2.1 Introdução ao cérebro e neurônios

O cérebro de mamíferos é um órgão que faz parte do SNC, que por sua vez faz parte do Sistema Sensorial, que é responsável pela capacidade de perceber o ambiente. O Sistema Sensorial fornece uma representação do ambiente interno e externo do organismo, possuindo um órgão para cada sentido. Em mamíferos, os sentidos tradicionalmente encontrados são: visão, audição, olfato, paladar e tato.

O sistema nervoso é formado basicamente por uma rede de células excitáveis, denominadas neurônios, que processam e transmitem sinais na forma química. Os neurônios são constituídos tipicamente de um corpo celular (soma), uma árvore dendrítica e um axônio que possui terminações axonais (Figura 1). As terminações axonais formam estruturas especializadas denominadas sinapses que servem como meio de comunicação com outros neurônios. Os sinais são enviados através dos terminais axônicos para os dendritos de outras células. Dessa forma, a árvore dendrítica serve como uma região de recebimento de sinais. Esses sinais

são integrados no soma, caso atinjam um determinado valor (limiar de disparo), podem excitar a célula e transmitir sinais aos neurônios nos quais a célula está conectada sinápticamente.

Figura 1 – Componentes de uma célula neuronal.



A excitação celular ocorre devido a uma rápida despolarização da membrana, denominada de potencial de ação (PA). Essa despolarização acontece com a abertura de canais de sódio dependentes de voltagem, que permitem uma rápida entrada de íons sódio, causando uma alteração no potencial eletroquímico da célula. Esse potencial de ação se desloca pela membrana através da difusão iônica até atingir o botão sináptico, onde ocorre a liberação de neurotransmissores que se ligam aos receptores na membrana do dendrito da outra célula. Esse processo de transmissão é característico nas sinapses químicas, que representam a grande maioria das sinapses do cérebro. Estima-se que um ser humano adulto do sexo masculino possui aproximadamente $1,29 \times 10^9$ sinapses por milímetro cúbico de córtex (ALONSO-NANCLARES et al., 2008).

2.2 Sistema Visual de Mamíferos

O Sistema Visual de mamíferos é estimulado inicialmente por luz. A luz por sua vez tem uma natureza dualista, sendo que cada um dos seus comportamentos pode ser utilizado para explicar como o sistema visual responde à esse estímulo. Quando considerada uma onda eletromagnética, seu comprimento de onda pode ser utilizado para explicar a percepção de cores. Por outro lado, quando procura-se explicar o limiar de detecção desse estímulo, utiliza-se o comportamento em termos de pacotes de energia (fótons) (TOVÉE, 2008). Portanto, a resposta da retina em relação a uma determinada imagem dificilmente será idêntica em outra apresentação, mesmo tendo tamanho semelhante, pois a imagem poderá variar na sua coloração e intensidade luminosa, fazendo com que os números de receptores e a sua intensidade não sejam constantes.

A retina é a porta de entrada dos estímulos visuais. Nela, os sinais transmitidos pelos fotorreceptores são passados adiante por meio das células ganglionares da retina (CGRs) até o Núcleo Geniculado Lateral (NGL), no tálamo. O NGL, por sua vez, transmite os sinais recebidos até o Córtex Visual Primário (V1), localizado no lobo occipital. Após a chegada e processamento no V1, o sinal continua através das sucessivas camadas do sistema visual.

Nas seções seguintes serão discutidas as principais características dos estágios iniciais do sistema visual de mamíferos.

2.2.1 Retina

A luz atravessa a córnea e o cristalino, que são responsáveis pela sua focalização na área posterior do olho, região na qual existe uma camada de células denominada retina (BRODAL, 2004). A retina faz parte do SNC sendo constituída de cinco classes de neurônios¹, dentre eles pode-se destacar os Fotorreceptores (FRs) e as CGRs.

2.2.1.1 Fotorreceptores (FRs)

O conhecimento sobre os caminhos paralelos da visão datam do século 19. Em 1866, o anatomista alemão Max Johann Sigismund Schultze identificou a presença de dois tipos de fotorreceptores na retina, os cones e bastonetes. Além disso, observou que uma região da retina, a fóvea, apresentava apenas fotorreceptores do tipo cone (SCHULTZE, 1866).

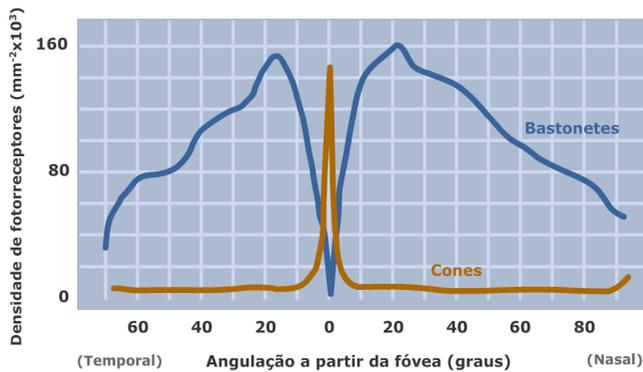
Cones e bastonetes são chamados assim devido às suas morfologias características, mas também apresentam diferentes funcionalidades e localizações. Os bastonetes são especializados na detecção dos níveis de luminosidade (visão monocromática), já o sistema de cones fornece uma maior acuidade visual e capacidade de diferenciação de cor (TOVÉE, 2008).

Os cones são localizados principalmente na fóvea, que é a região central da retina e sua densidade diminui drasticamente ao se afastar dela. Segundo AHMAD et al.

¹ A retina é constituída por cinco classes celulares: Fotorreceptores, células amácrinas, células horizontais, células bipolares e células ganglionares.

(2003), a densidade aproximada de cones na região foveal é de 26.512 células por mm^2 , ao contrário dos bastonetes, que apresentam uma baixa densidade ao se aproximar da fóvea (Figura 2).

Figura 2 – Densidade de cones e bastonetes na retina em função do afastamento da fóvea.



Fonte – Adaptado de Purves et al. (2001)

Segundo Curcio et al. (1990), a retina humana possui cerca de 4,6 milhões de cones e a região de maior densidade na fóvea apresenta cerca de 199.000 cones por mm^2 . Já a quantidade de bastonetes na retina é de aproximadamente 92 milhões, porém, com baixa até nenhuma concentração na região da fóvea.

Os fotorreceptores da retina convergem em um montante aproximado de 1 milhão de células ganglionares, interligadas através das células bipolares. Dessa forma, uma área da retina composta por um grupo de fotorreceptores é responsável pela estimulação de uma célula ganglionar, denominando-se de campo receptivo da célula ganglionar.

No entanto, esse modelo serve para as áreas distantes da fóvea e, principalmente, para os fotorreceptores do tipo bastonetes. Para os cones, a relação é de um fotorreceptor para uma célula ganglionar no centro da fóvea. Porém, essa relação vai aumentando ao se afastar da fóvea, e por consequência diminuimos a acuidade visual (PURVES et al., 2001; DRASDO et al., 2007). Além disso, um cone pode divergir em mais de uma célula ganglionar (LENNIE; HA-AKE; WILLIAMS, 1991; DRASDO et al., 2007; AHMAD et al., 2003).

A proporção aproximada de um ou poucos cones para cada célula ganglionar faz com que esse grupo de fotorreceptores apresente uma alta acuidade visual. Ao se afastar do centro da fóvea, diminui-se a densidade de cones e aumenta a convergência em células ganglionares, fazendo com que se tenha uma menor acuidade visual (PURVES et al., 2001).

Trinta e três por cento das células ganglionares (CGRs) recebem entradas dos fotorreceptores do tipo cone que são encontrados na fóvea, a qual corresponde a apenas 2% da área total da retina. A visão foveal corresponde a 1-2 graus do campo visual², que corresponde a aproximadamente à área preenchida pela área de seção do dedo polegar do braço estendido.

Além das divergências na morfologia e localização, em termos eletrofisiológicos, os FRs possuem um comportamento de certa forma oposto ao dos neurônios em geral.

² O Campo Visual pode ser definido como a área total em que um olho consegue enxergar, ou seja, a extensão angular capaz de ser vista.

Na década de 1950, [Kuffler \(1953\)](#) realizou diversos experimentos na retina de gatos. Ele observou que na adaptação ao escuro ocorria uma atividade espontânea generalizada, a qual era atenuada pela iluminação. Portanto, quando os FRs são estimulados, ao contrário da maioria dos neurônios, seu potencial de membrana é hiperpolarizado ([NELSON; KOLB, 1983](#)). No entanto, como os FRs liberam glutamato na ausência de luz, essa liberação do neurotransmissor atinge as células bipolares, as quais estimulam as CGRs. Uma vez que o glutamato tem efeito inibidor nas células bipolares do tipo *ON*, devido ao neuroreceptor envolvido, as CGRs serão estimuladas na presença de luz.

Os bastonetes apresentam uma maior sensibilidade à luz. Mais de 100 fótons são necessários para que um cone apresente a mesma resposta que um bastonete apresenta para um único fóton. Por outro lado, as propriedades dos cones lhes permitem a diferenciar cores. Portanto, existem dois papéis funcionais bem claros e distintos entre os tipos de fotorreceptores. Os bastonetes são responsáveis pela noção de luminosidade e visão periférica, já a função dos cones é fornecer acuidade visual e percepção de cor no foco da visão. Uma vez que o presente trabalho está relacionado com a imagem formada no centro da visão, os FRs envolvidos no modelo são unicamente os cones.

2.2.1.2 Células Ganglionares da Retina (CGRs)

Existem pelo menos 11 tipos de CGRs ([ROCKHILL et al., 2002](#)). No entanto, dois tipos celulares constituem 90% do total, as células-M (10 %) e as células-P (80 %) ([PERRY; OEHLER; COWEY, 1984](#)). As células-M gan-

glionares se ligam às células presentes na camada Magno-celular do NGL, já as células-P ganglionares projetam-se para as camadas Parvocelulares do NGL, formando as vias Magnoceular e Parvocelular, respectivamente (NEALEY; MAUNSELL, 1994). Na seção seguinte, as camadas do NGL são descritas com maiores detalhes.

2.2.2 Núcleo Geniculado Lateral (NGL)

Os axônios das CGRs se acumulam formando o nervo óptico que se estende até o NGL, o qual é composto por cerca de 1,5 milhão de células. Em mamíferos, cada CGR converge seu sinal para um pequeno grupo de células do NGL e, cada célula do NGL recebe sinais de um pequeno grupo de CGRs (NEALEY; MAUNSELL, 1994; YEH et al., 2009). O NGL encaminha o sinal até o córtex cerebral. Todos os neurônios do NGL, que projetam para uma mesma coluna no córtex visual primário (V1), originam-se na mesma organização cilíndrica do NGL com cerca de 200 μm de diâmetro (JIN et al., 2011).

O NGL pode ser dividido em dois hemisférios sendo que o lado esquerdo recebe as informações dos hemisférios direitos do campo visual de ambos os olhos enquanto que o hemisfério direito do NGL recebe informação dos hemisférios esquerdos do campo visual de ambos os olhos. Os dois hemisférios do NGL transmitem seus sinais para o V1 e em seguida para sucessivas camadas do sistema visual (Figura 3).

Cada hemisfério do NGL é dividido em seis camadas. As quatro camadas superiores são denominadas de camadas Parvocelulares e as duas camadas inferiores são

denominadas de Magnocelulares. Seus nomes estão relacionados com o tamanho das células, sendo as camadas inferiores (magnocelulares) compostas por células maiores, as quais enviam projeções para a camada $4C\alpha$ do V1, já as células menores nas camadas superiores, enviam projeções para a camada $4C\beta$ do V1 (NEALEY; MAUNSELL, 1994).

Além disso, cada camada recebe estímulos de apenas um olho: as camadas 2, 3 e 5 recebem estímulos do olho que está no mesmo lado do NGL (ipsilateral), já as camadas 1, 4 e 6 recebem do olho oposto (contralateral) (Figura 3).

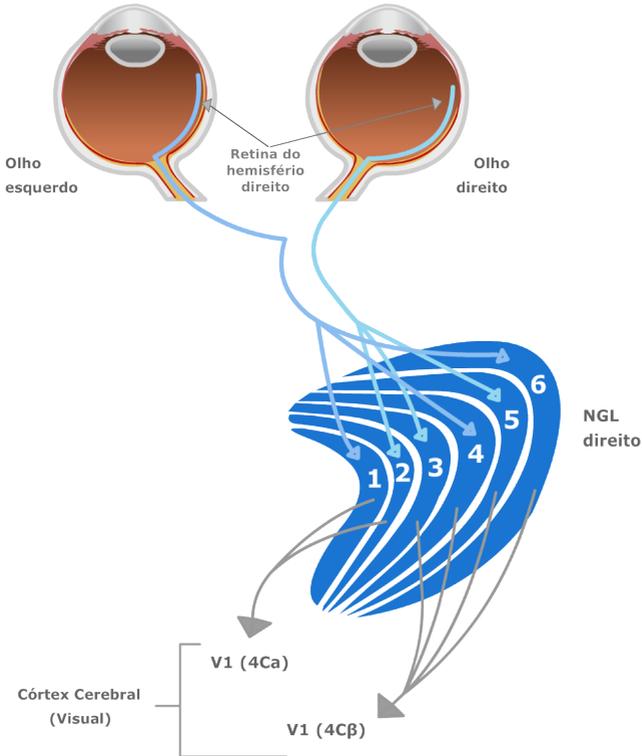
Em termos eletrofisiológicos, as células do NGL que fazem conexões monossinápticas com neurônios de uma coluna cortical são caracterizadas por três componentes temporais: resposta do terminal axônico (1,3 ms após o disparo ser gerado no NGL), atraso sináptico (0,5 ms de duração) e a resposta pós-sináptica (>1 ms de duração). (JIN et al., 2011)

O presente trabalho está concentrado no estudo da via Parvocelular, a qual é responsável pelo reconhecimento da forma (NEALEY; MAUNSELL, 1994). Portanto, a via de estudo passa pelas CGRs do tipo P, sendo transmitidas pelas camadas Parvocelulares do NGL e chegando até a camada $4C\beta$ do V1 (NEALEY; MAUNSELL, 1994).

2.2.3 Córtex Cerebral

O córtex cerebral é a camada mais externa do cérebro dos mamíferos, responsáveis por diversas funções no

Figura 3 – Transmissão do sinal da retina até a saída do NGL.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

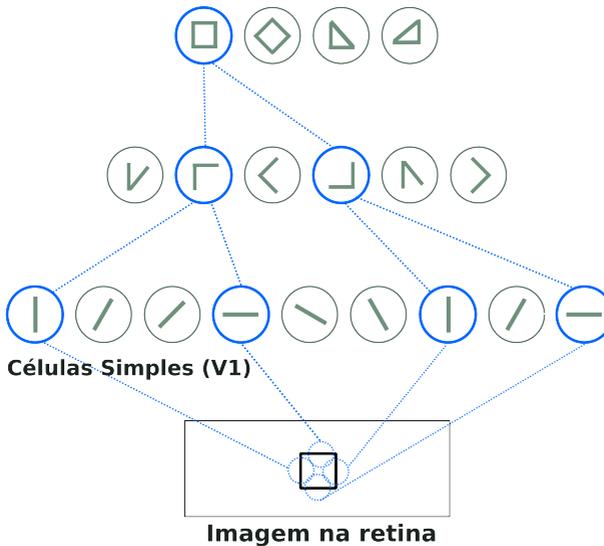
organismo. Geralmente, a função de cada região do córtex está relacionada com a modalidade das fibras de entrada nessa região. Por exemplo, a região que recebe as projeções de células envolvidas na visão é denominada de Córtex Visual, já para as entradas auditivas, tem-se o Córtex Auditivo. Ambos os córtices possuem dois hemisférios: direito e esquerdo. Ainda, cada modalidade de córtex possui di-

versas subáreas. As áreas que recebem a entrada inicial são denominadas de áreas sensoriais primárias, como o córtex visual primário (V1) e Córtex Auditivo Primário (A1) seguidos pelo Córtex Visual Secundário (V2) e Córtex Auditivo Secundário (A2), respectivamente. De forma geral, quanto mais regiões existem para processar os sinais, mais especializada ela se torna. Isso significa que neurônios de áreas superiores do córtex (ex.: V2, V3, V4) respondem a estímulos mais específicos do que os neurônios das áreas inferiores (ex.: V1 e A1).

Uma única área cortical tem uma espessura que pode variar de 1,5 a 4,5 mm em humanos e nela são encontradas diferentes camadas de neurônios. Essa organização laminar é encontrada na maioria dos mamíferos, apesar das diferentes espessuras corticais em cada espécie. Geralmente, o número total de neurônios cresce conforme o volume do cérebro. Porém, essa relação não é linear. Comparativamente, em animais com encéfalo menor, a compactação de células é maior. Em camundongos, por exemplo, existem aproximadamente 3 a 10 vezes mais neurônios por milímetro cúbico do que em humanos (TOVÉ, 2008). Além disso, o número de áreas especializadas aumenta com o volume do cérebro. Enquanto que camundongos possuem 15 áreas corticais, dentre elas 5 áreas são responsáveis pelo Sistema Visual, os gatos, que têm 65 áreas corticais sendo 22 responsáveis pelo Sistema Visual (TOVÉ, 2008; KAAS, 1989; SCANNELL; BLAKEMORE; YOUNG, 1995).

Os estímulos visuais em mamíferos chegam até a retina onde são traduzidos para sinais químicos que passam para o núcleo geniculado lateral (NGL) no tálamo e então para as sucessivas camadas do córtex cerebral, mais

Figura 4 – Convergência dos campos receptivos. A imagem é formada no córtex através da convergência de campos que detectam pequenas partes da imagem no campo visual. Células dos córtices mais iniciais são responsivas a imagens mais genéricas no campo visual.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

especificamente o córtex visual (áreas V1, V2, V3, etc).

2.2.3.1 Córtex Visual Primário (V1)

A primeira camada do córtex visual, conhecida como V1, é composta por neurônios responsivos a linhas simples com diferentes orientações. Já em áreas posteriores ao V1, os neurônios são responsivos a estímulos como geometrias mais elaboradas, chegando até em imagens al-

tamente complexas, como o reconhecimento de faces realizado pela região medial do lobo temporal (Figura 4) (KREIMAN; KOCH; FRIED, 2000; QUIROGA et al., 2005).

O circuito constituído pelo córtex visual de mamíferos é formado por conexões do tipo *feedforward* e *feedback*, ou seja, as conexões que em um único sentido e as conexões de retro-alimentação (ou de retorno), respectivamente. Dentro das conexões *feedforward*, três vias principais foram identificadas e denominadas de Magnocelular, Parvocelular e Koniocelular. Como já mencionado, esse trabalho está concentrado no estudo da via Parvocelular das conexões *feedforward*, uma vez que essa via está relacionada com o reconhecimento básico de linhas com determinadas orientações (HUBEL; WIESEL, 1959; LIVINGSTONE; HUBEL, 1984).

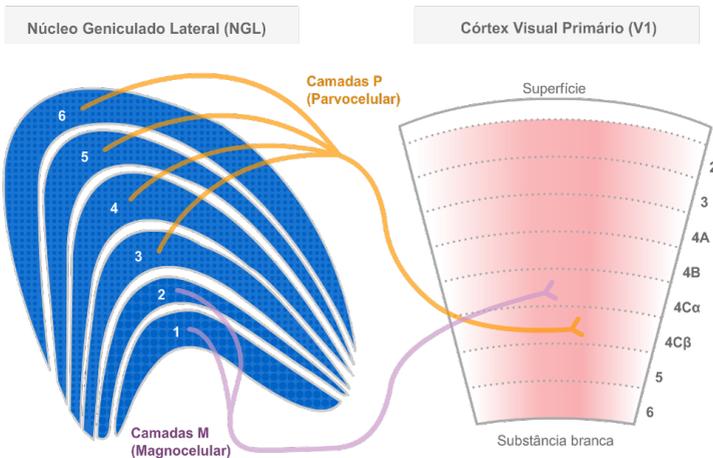
O córtex visual primário (V1) de macacos possui cerca de 2 mm de espessura, abrangendo um total de aproximadamente 200 milhões de células. Essa estrutura apresenta uma organização retinotópica, ou seja, o campo visual da retina é mapeado na superfície do V1. Isso significa que imagens próximas na retina são processadas em regiões próximas no córtex visual primário.

Em termos de células excitatórias, existem dois grandes grupos celulares no V1, as células simples e as células complexas (LI et al., 2015). Hubel e Wiesel (1962) denominaram de células simples os neurônios responsivos tanto ao aparecimento como desaparecimento de uma barra luminosa. Essas células são ligadas de forma monossináptica³ a partir do NGL, ou seja, formam a porta de entrada

³ Neurônios ligados de forma monossináptica são os neurônios

da via Parvocelular no V1 (Figura 5). Por outro lado, as células complexas, são estimuladas, normalmente, a partir da conexão de diversas células simples.

Figura 5 – Conexão entre o NGL e o V1, com destaque para as vias Magnocelular e Parvocelular. As células Magnocelulares do NGL ligam-se na região $4C\alpha$ do V1 e as células Parvocelulares do NGL ligam-se na região $4C\beta$ do V1.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

As células simples respondem a sinais específicos na retina. No entanto, pouco se sabe como esse sinal é tratado no córtex V1, antes de avançar para outras estruturas corticais. Qual é o comportamento do sinal em relação à excitação das células espacialmente? Como ele é passado para células vizinhas e para células da mesma coluna? Qual o papel dos neurônios inibitórios na propagação desse

que realizam sinapses diretamente no outro, sem a presença de um neurônio intermediário.

sinal? Todas essas perguntas ainda não possuem respostas concretas.

2.2.3.1.1 Classes celulares do Córtex Visual Primário

As células do V1 podem ser organizadas em duas classes: neurônios piramidais (NPI) e não-piramidais. Os NPI geralmente são maiores, têm espinhos dendríticos e suas projeções podem ser tanto para outras áreas cerebrais como sendo apenas ligações locais. Os neurônios não-piramidais são menores e têm uma forma estrelada. Existem duas subclasses de células não piramidais, as que têm o dendrito espinhoso, chamadas de neurônios estrelados espinhosos (NEE) (*spiny stellate*), e as células com dendritos lisos (*smooth stellates*) (SHEPHERD, 2003). As células com dendrito espinhoso são geralmente excitatórias, e assim como as piramidais, têm o glutamato como principal neurotransmissor. Já as células com dendritos lisos, que são normalmente inibitórias e chamadas de interneurônios, utilizam o GABA (ácido gama-aminobutírico) como principal neurotransmissor.

2.2.3.1.2 Colunas corticais

Em estudos no V1 de macacos, os pesquisadores Hubel e Wiesel (1968) encontraram dois sistemas colunares independentes e sobrepostos. Um sistema estava relacionado com a dominância ocular⁴ e o outro com a orientação

⁴ Colunas de dominância ocular são faixas colunares de neurônios no V1 que respondem preferencialmente a estímulos na retina de um olho, assim cada coluna responde preferencial-

dos estímulos, uma imagem retangular com determinada inclinação, por exemplo.

As colunas de dominância ocular estão dispostas de forma perpendicular à superfície cortical, formando um mosaico de faixas de dominância do olho esquerdo e direito, alternadamente. Cada faixa possui uma largura aproximada de 250 a 500 μm .

Já as colunas de orientação foram estudadas por meio do monitoramento de potenciais de ação no V1, após a estimulação visual com uma orientação específica. No experimento, o eletrodo de gravação era manipulado de forma a avançar sua posição em poucos micrômetros. Com isso, foi observado que as respostas a estímulos ótimos de orientação eram alteradas a cada profundidade de inserção do eletrodo, concluindo assim, que as colunas de orientação têm um diâmetro aproximado entre 25 e 50 μm (HUBEL; WIESEL, 1974).

Outra análise realizada pelos autores foi em relação ao campo receptivo das células do V1. Como os autores já possuíam o conhecimento de que os campos receptivos aumentam conforme o estímulo se distancia da fóvea, eles procuraram responder se essa excentricidade também poderia modificar o tamanho das colunas de orientação. No entanto, isso não foi observado. O valor médio do diâmetro das colunas de orientação não apresentou variação significativa em relação ao grau de afastamento da fóvea (HUBEL; WIESEL, 1974).

Segundo Hubel e Wiesel (1974), a vantagem biológica da organização colunar do V1 está relacionada com a

mente a um ou outro olho.

maior simplicidade estrutural e com a eficiência, uma vez que as células responsivas a estímulos semelhantes estão posicionadas próximas umas das outras.

2.2.3.2 Campo Receptivo das células do Córtex Visual Primário

O campo receptivo de um neurônio do Córtex Visual representa a região do campo visual capaz de produzir uma estimulação nesse neurônio (HARVEY; DUMOULIN, 2011).

O campo visual é representado topograficamente no córtex V1, porém, a escala dos mapas muda conforme a localização da imagem na retina. Se a imagem é formada no centro da retina (fóvea), ela possui uma representação do campo visual muito maior no V1 quando comparada a uma imagem formada nas partes periféricas da retina (ROVAMO; VIRSU, 1979).

Apesar de não serem responsáveis pela descoberta dos campos receptivos, Hubel e Wiesel (1962) foram responsáveis por grande parte do que se sabe sobre o sistema visual. Os pesquisadores classificaram os campos receptivos dos neurônios do V1 em duas categorias: simples e complexos. Esses campos são compostos por duas regiões, uma excitatória (*on*) e outra inibitória (*off*). Se a região inibitória é estimulada, não existe efeito na célula neuronal. Caso as regiões sejam estimuladas, também não há estimulação da célula, pois os sinais se cancelam. Por fim se apenas a região *on* esteja estimulada, ocorre uma excitação da célula neuronal, a qual é reduzida conforme a região *off* passe a ser estimulada.

Outra descoberta importante foi a responsividade das células do V1 a estímulos com determinada orientação. Por exemplo, uma célula do V1 que possui um campo receptivo responsivo a uma linha inclinada em 45 graus, não responde caso haja uma estimulação na mesma região do seu campo receptivo com uma linha vertical ou horizontal (HUBEL; WIESEL, 1962).

Os campos receptivos de diferentes células não possuem o mesmo tamanho no campo visual, podendo variar de 0,5-1,0° até cerca de 5-6° na área central do campo visual. Na periferia do campo visual, os campos receptivos apresentam valores bem maiores (HUBEL; WIESEL, 1962).

Nas divisões colunares, cada coluna apresenta uma responsividade a determinado grau de inclinação da imagem. Nessa coluna podem ser encontrados diversos tipos de campos receptivos simples e complexos com certo grau de sobreposição. As células de uma determinada coluna possuem campos receptivos de orientação comuns, onde as células com campos receptivos simples representam o primeiro estágio na organização, possivelmente recebendo terminações diretas do NGL, já as células com campos complexos têm uma ordem maior, recebendo terminações de células de campos simples na mesma coluna. (HUBEL; WIESEL, 1962)

2.3 Características Anatômicas e Fisiológicas do Córtex Visual

Existe uma enorme variedade de características neuronais que podem ser representadas na construção de um modelo que seja capaz de simular uma população de neurônios. No entanto, as limitações em termos de dados experimentais e tecnologia computacional, fazem com que seja necessário elencar as características que tem um maior efeito sobre o comportamento que se pretende estudar. Nas seções a seguir serão descritas as características mais importantes para o estudo do comportamento de populações de neurônios que pertencem ao sistema visual.

2.3.1 Potencial pós-sináptico (PPS)

A sinapse é um dos meios pelos quais as células se comunicam. No sistema nervoso, essa estrutura é a principal forma de comunicação entre neurônios, sendo representada em sua maioria por sinapses químicas (LÜSCHER; PETERSEN, 2013). Cada sinapse contribui com um PPS. Esse PPS nada mais é do que uma mudança temporária no potencial elétrico da membrana que irá percorrer a membrana do dendrito, podendo interagir com PPSs provenientes de outras sinapses.

A variação no potencial de membrana ocorre devido à liberação, na fenda sináptica, de neurotransmissores que irão se ligar aos neuroreceptores na membrana pós-sináptica, causando uma abertura de canais iônicos e o influxo de íons na membrana pós-sináptica (Figura 6) (LÜSCHER; PETERSEN, 2013). Dependendo da natureza

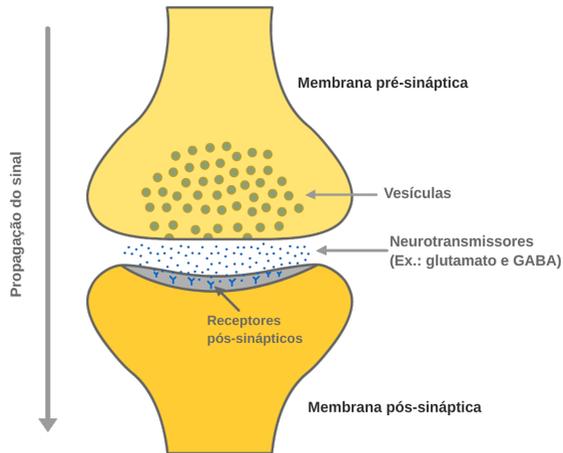
dos receptores pós-sinápticos, o tipo iônico que atravessará os canais da membrana pode variar. Isso faz com que os potenciais pós-sinápticos possam ser chamados de potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs), quando os íons causarem uma despolarização na membrana ou, potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs), quando o efeito gerado é uma hiperpolarização da membrana.

Os PIPSs que ocorrem no Córtex Visual estão associados principalmente aos receptores $GABA_A$ que formam canais de íon cloreto (Cl^-). Com uma alta concentração extracelular de Cl^- , a abertura desses canais favorece a entrada do íon e uma consequente hiperpolarização (FARRANT; KAILA, 2007). Já os PEPSs utilizam principalmente os receptores AMPA para favorecer a entrada de íons positivos, gerando uma despolarização da membrana, sendo o glutamato o principal neurotransmissor excitatório do Córtex Visual (JASPER; KHAN; ELLIOTT, 1965).

Um único neurônio, que possui um conjunto de sinapses, dificilmente é capaz de desencadear um potencial de ação (PA) na célula pós-sináptica, sendo portanto necessário a ativação de uma porção de sinapses de um conjunto de células em determinado período de tempo para que a soma dos sinais ultrapasse o limiar de disparo. Uma vez que esse limiar de disparo da célula pós-sináptica é atingido, um PA é gerado na célula pós-sináptica.

Quando o PPS é medido no soma do neurônio pós-sináptico, após a estimulação do neurônio pré-sináptico, o PPS obtido representa o somatório dos PPS das sinapses individuais do neurônio pré-sináptico. Portanto, o PPS que uma célula fornece para sua célula alvo, depende do número

Figura 6 – Sinapse química. Após a estimulação do neurônio pré-sináptico, ocorre uma liberação de neurotransmissores em consequência da fusão das vesículas na membrana. Os neurotransmissores se ligam aos receptores pós-sinápticos desencadeando a abertura de canais iônicos e formação de um potencial pós-sináptico.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

de sinapses formadas pelo neurônio pré-sináptico. Esse PPS mensurado no soma pós-sináptico, resultante do conjunto de sinapses de uma única célula pré-sináptica é chamado de potencial pós-sináptico unitário (uPPS) (BUZSÁKI et al., 2012).

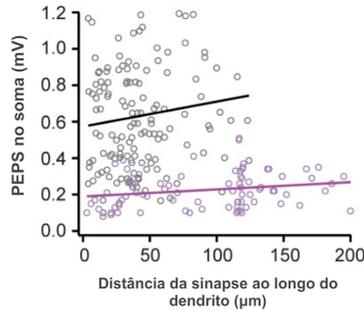
Mason, Nicoll e Stratford (1991) realizaram medições de PPS em pares de neurônios piramidais, provenientes de células em cultura da camada 2/3 do córtex visual de ratos. Nesse estudo, os pesquisadores observaram diferentes potenciais pós-sinápticos excitatórios unitários (uPEPS),

obtendo uma latência média entre o estímulo e a medição (soma pré e pós-sináptico) de aproximadamente $1,2 \pm 0,6$ ms. Já os uPEPSs variaram de 0,05 até 2,08 mV, com a média em torno de 0,55 mV. Levando em consideração que cada sinapse liberou 1 quanta (uma única vesícula), correspondente a uma tensão entre 0,1 e 0,4 mV, os pesquisadores concluíram que o número de sinapses entre os neurônios variou de 5 a 20 para que fossem compatíveis com os PEPSs mensurados no soma pós-sináptico.

Outra característica importante dos PEPSs é a variação na sua magnitude em função da localização. Estudos mostraram que os PEPS têm um valor local dependente da posição dendrítica em relação ao soma, com valores crescentes ao afastar-se do soma (WILLIAMS; STUART, 2002; MAGEE; COOK, 2000). No entanto, durante a difusão dos íons em direção ao soma, os PEPSs são atenuados. Assim, quanto mais distantes, maior a atenuação. Porém, esse efeito é contrabalançado pela maior magnitude, resultando em valores semelhantes no soma (Figura 7). Estudos nessa linha concluíram, portanto, que não existe correlação significativa entre a magnitude do PEPS final medido no soma e a distância da sinapse em relação ao soma (BRANCO; HÄUSSER, 2011; MAGEE; COOK, 2000).

Por outro lado, os PPSs médios parecem estar relacionados com a classe celular e o tipo de conexão. Experimentos realizados no córtex visual de gatos por Tarczy-Hornoch et al. (1999), identificaram diferentes PEPSs para diferentes ligações entre camadas. Observou-se pares de neurônios ligados da própria camada 4, da camada 4 com a 6 e, da camada 6 com a 6. Para as conexões entre neurônios excitatórios da camada 4 se observou um PEPS médio

Figura 7 – Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) medido no soma para sinapses em diferentes posições do eixo dendrítico, utilizando duas diferentes intensidades de estimulação glutamatérgica.



Fonte – Adaptado de Branco e Häusser (2011).

entre neurônios estrelados espinhosos (NEEs) de $1,74 (\pm 0,79)$ mV, com uma distância média de aproximadamente $60 \mu\text{m}$ entre os corpos celulares. Já os PEPSs medidos em neurônios piramidais (NPIs), que tiveram origem de NEEs, tiveram uma média de $0,95 (\pm 0,49)$ mV. Para ligações entre dois NPIs, a média foi de $1,18 (\pm 0,7)$ mV (Tabela 1).

Segundo Feldmeyer, Lübke e Sakmann (2006), a média dos PEPSs unitários entre diferentes tipos de córtex é de aproximadamente $0,8$ mV, com mínimo e máximo de $0,3$ a $1,7$ mV, respectivamente. Em seu estudo sobre o córtex somatossensorial de ratos, a média encontrada para as conexões na própria camada 2/3 foi de $1,0$ mV. Em outro estudo utilizando células do hipocampo de ratos, Yoneyama et al. (2011) observaram PEPSs de $1,0$ a $1,3$ mV como consequência da ativação de 5 a 7 sinapses, concluindo

Tabela 1 – PEPSs para diferentes tipos de ligação.

Neurônio pré-sináptico	Neurônio pós-sináptico	Distância média	Amplitude média do PEPS
NEEs - Camada 4	NEEs - Camada 4	60,0 μm	1,74 (\pm 0,79) mV
NEEs - Camada 4	NPIs - Camada 4	98,0 μm	0,95 (\pm 0,49) mV
NPIs - Camada 4	NPIs - Camada 4	55,0 μm	1,18 (\pm 0,70) mV

NEEs: Neurônios Espinhosos Estrelados; NPIs: Neurônios Piramidais. As médias são representadas com o desvio-padrão.

Fonte – [Tarczy-Hornoch et al. \(1999\)](#)

que uma única sinapse contribuía com aproximadamente 0,2 mV.

A influência das classes celulares envolvidas na neurotransmissão sobre o uPPS foi estudada por [Ohana et al. \(2012\)](#) no V1 de gatos. Seus resultados mostraram diferentes magnitudes e latências associadas com o tipo de conexão envolvida (Tabela 2).

Pode-se observar que existe uma série de fatores que influenciam o sinal transmitido entre neurônios. Além disso, os experimentos fornecem valores característicos de determinadas áreas, espécies e tipos de conexões, resultando em um grande variação de resultados. Apesar disso, é possível extrair informações de tendência central com possíveis limites de variação, fornecendo dados úteis para a construção de modelos plausíveis.

Tabela 2 – Características eletrofisiológicas das conexões entre neurônios das camada 4 do V1 de gatos.

Tipo de conexão	PPS (mV)	Distância média (μm)	Latência do PPS (ms)
Excitatório-Excitatório	0,38 \pm 0,35	47 \pm 44	1.4 \pm 0.34 ms
Excitatório-Inibitório	1,54 \pm 1,55	40 \pm 40	0.54 \pm 0.14 ms
Inibitório-Excitatório	0,598 \pm 0,4	27 \pm 15	0,98 \pm 0.25 ms
Inibitório-Inibitório	0,78 [n=1]	21 [n=1]	1.0 ms [n=1]

As médias são representadas com o desvio-padrão.

Fonte – [Ohana et al. \(2012\)](#)

2.3.2 Número de sinapses entre neurônios

Como foi abordado na seção anterior, é necessário um PPS mínimo para que o neurônio pós-sináptico dispare um PA. Essa contribuição ocorre através da soma das sinapses realizadas por um único neurônio, bem como a soma das contribuições de vários neurônios. Portanto, é necessário que um conjunto de neurônios seja estimulado em um determinado período de tempo para que o PA seja iniciado. Dessa forma, o número de sinapses que conectam um único neurônio em um dos seus neurônios alvo é de grande importância, pois determinará o grau de influência desse neurônio pré-sináptico no neurônio pós-sináptico.

Foram realizados diversos estudos com o objetivo de quantificar o número de sinapses formadas em pares de neurônios. [Feldmeyer et al. \(2002\)](#) determinou uma média e desvio padrão de $4,5 \pm 0,5$ ($n = 13$) contatos sinápticos entre neurônios Estrelados Espinhosos (NEEs) da camada 4 com neurônios Piramidais (NPIs) da camada 2/3 no córtex somatossensorial de ratos. Essa média foi obtida para pares de neurônios com a distância somática média de $190 \pm 80 \mu\text{m}$ e magnitude média do uPEPS de $0,7 \pm 0,6 \text{ mV}$ (64 amostras). Além disso, os pesquisadores testaram a possibilidade da ocorrência de sinapses recíprocas entre as camadas 6 e 2/3. No entanto esse cenário não foi encontrado, confirmando a teoria de unidirecionalidade dessas camadas.

[Markram et al. \(1997\)](#) analisaram pares de NPIs da camada 5 do neocórtex de ratos. Seus resultados mostraram um número médio de $5,5 \pm 1,1$ ($n = 19$) contatos sinápticos entre os neurônios. Já entre pares de NEEs da camada 4 do córtex somatossensorial de ratos a média foi de $3,4 \pm 1,0$ ($n = 11$) ([FELDMEYER et al., 1999](#)). Em outro estudo, no V1 de coelhos-da-índia, o número de contatos sinápticos de NPIs da camada 4 foi de aproximadamente 4 contatos ($4,11 \pm 4,56$) [Sáez e Friedlander \(2009\)](#). Para as ligações da camada 4 com a 6 do córtex de ratos, [Lübke et al. \(2003\)](#) determinaram uma média de $4,8 \pm 0,6$ ($n = 14$). Por fim, [Feldmeyer, Lübke e Sakmann \(2006\)](#) observaram uma média de $2,8 \pm 0,7$ (mínimo 2 e máximo 4) contatos para neurônios da camada 2/3 do V1 de córtex somatossensorial.

Apesar da dificuldade experimental de se analisar conexões sinápticas resultando em uma baixa exatidão, os dados citados acima mostram uma tendência muito clara

da baixa quantidade de sinapses realizadas entre pares de neurônios. No entanto, esses números estão de acordo com a baixa probabilidade de um único neurônio ser responsável pelo disparo do PA em um neurônio alvo.

2.3.3 Anatomia celular das camadas do V1

O'Kusky e Colonnier (1982) estudaram o córtex visual primário (V1) de primatas (*Macaca mulatta*) com o objetivo de estimar o número de células e sinapses presentes em cada uma das camadas corticais. Os resultados mostram uma estimativa de aproximadamente 120 mil neurônios por mm^3 para o V1 destes animais. No entanto, existe uma relativa variação de densidade entre as camadas, quando estudadas separadamente (Tabela 3). Ao avaliar uma única coluna cortical de $25 \times 25 \mu\text{m}$, foram encontradas aproximadamente 126 células neuronais e um total de 299 mil sinapses.

Segundo O'Kusky e Colonnier (1982), a espessura do V1 em *Macaca mulatta* é de aproximadamente 1,6 mm. No entanto, as camadas não são homogêneas, como se pode observar na Tabela 4, sendo a camada 1 e 2/3 de menor e maior espessura, respectivamente.

2.3.4 Número de sinapses formadas por neurônios do V1

O mapeamento preciso das ligações sinápticas de todos os neurônios do V1 é uma tarefa complexa e ainda não executada de forma precisa, uma vez que envolve uma grande quantidade de tipos celulares, variações entre espé-

Tabela 3 – A densidade de neurônios e sinapses das camadas do córtex visual primário (V1) de *Macaca mulatta*.

Camada do V1	Número de Neurônios (mm^{-3})(x 10^3)	Número de Sinapses (mm^{-3})(x 10^6)
1	4,7 \pm 1,2	274 \pm 36
2/3 1	143,4 \pm 2,8	335 \pm 55
2/3 2	120,9 \pm 19,8	340 \pm 69
2/3 3	129,7 \pm 20,8	344 \pm 71
4A	172,8 \pm 16,8	283 \pm 52
4B 1	112,6 \pm 10,8	256 \pm 53
4B 2	79,5 \pm 12,2	253 \pm 43
4C α	136,8 \pm 6,2	254 \pm 29
4C β	211,1 \pm 19,7	300 \pm 28
5 1	164,2 \pm 34,6	288 \pm 28
5 2	88,6 \pm 17,3	275 \pm 27
6A	140,5 \pm 22,5	220 \pm 17
6B	42,4 \pm 13,2	166 \pm 50

Média \pm desvio-padrão.

Fonte – O’Kusky e Colonnier (1982)

cies, bem como variações individuais. No entanto, alguns estudos utilizando uma pequena parcela de neurônios procuraram analisar as conexões entre camadas do V1 a fim de se conhecer as principais vias presentes nessa estrutura.

Em um estudo utilizando primatas (*Macaca mu-*

Tabela 4 – Espessuras das camadas do córtex visual primário (V1) de *Macaca mulatta*.

Camada do V1	Espessura (μm)
1	$122,9 \pm 5,6$
2/3	$396,9 \pm 34,4$
4A	$127,1 \pm 12,1$
4B	$211,4 \pm 2,5$
4C	$247,5 \pm 24,3$
5	$226,3 \pm 2,8$
6	$260,2 \pm 37,5$
Total	$1.592,3 \pm 80,6$

Média \pm desvio-padrão.

Fonte – O’Kusky e Colonnier (1982)

latta), Yabuta e Callaway (1998) estimaram que 100 neurônios estrelados espinhosos (NEEs) da camada 4C contribuem com 82.914 sinapses na camada 2/3. Dentre todas as sinapses formadas pela 4C na camada 2/3, 83,1% (68.883) são dos neurônios da subcamada 4C β e o restante (14.031) da 4C α .

Existem regiões em formato cilíndrico associadas ao reconhecimento de cores no córtex visual (WONG-RILEY, 1979). Essas regiões são chamadas de *blobs*. Segundo Horton e Hubel (1981), os *blobs* são encontrados principalmente na camada 2/3, apresentando uma disposição em forma de linhas espaçadas em aproximadamente

350 μm com dimensões de aproximadamente 150 x 200 μm .

Ao analisar as árvores dendríticas e axônicas de neurônios da camada 4C β (YABUTA; CALLAWAY, 1998), foram observados que todos os NEEs dessa camada não apresentam preferência para regiões de *blobs* ou *interblobs* (região entre *blobs*) em suas inervações, assim como na densidade de botões sinápticos. Portanto, neurônios da camada 4C β possuem uma densa terminação axonal na camada 2/3, tanto em *blobs* como em *interblobs* e, por outro lado, quase não apresentam projeções para a camada 4B.

Estudos observaram que no V1 os neurônios da camada 6 se ligam aos neurônios excitatórios e inibitórios da camada 4 com ligações recíprocas, formando um circuito de recorrência (TARCZY-HORNOCH et al., 1999; BEIERLEIN; GIBSON; CONNORS, 2003; THOMSON; LAMY, 2007).

Em um estudo realizado em gatos, Ahmed et al. (1994) observaram que 45% das sinapses na camada 4 são formadas por neurônios da camada 6, cerca de 28% são formadas por NEEs da própria camada e aproximadamente 6% pertencem às projeções de entrada via Núcleo Geniculado Lateral (NGL).

Binzegger, Douglas e Martin (2004) realizaram um estudo com o objetivo de estimar a quantidade das conexões entre as camadas do córtex visual primário. Os pesquisadores observaram a existência de ligações entre todas as camadas com todos os tipos de neurônios (excitatórios e inibitórios). No entanto, esse estudo generaliza as ligações do córtex, sem diferenciar os canais da visão, cor, movimento

e forma.

2.3.5 Distribuição Sináptica nos Dendritos

Além de quantificar o número de sinapses, é necessário identificar também suas posições ao longo do eixo dendrítico das células alvo, uma vez que sua distância em relação ao soma influenciará no tempo de chegada do sinal na célula pós-sináptica.

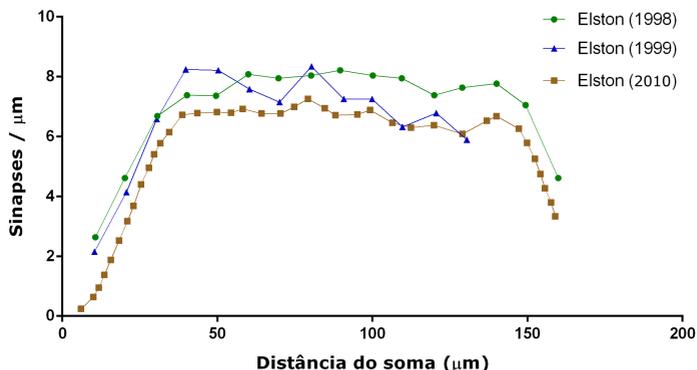
Elston e colaboradores realizaram uma série de pesquisas sobre a distribuição das sinapses ao longo dos dendritos do V1 de macacos (ELSTON; ROSA, 1998; ELSTON; TWEEDALE; ROSA, 1999; ELSTON et al., 2010). Nesses estudos pode-se observar que a extensão dos dendritos das células excitatórias do V1 é de aproximadamente 150 μm e que a densidade de sinapses é menor em suas extremidades (Figura 8).

Por outro lado, as células inibitórias do V1 apresentam uma maior concentração de sinapses diretamente no soma, nos dendritos próximos ao soma e no segmento inicial do axônio (SIA) (HUANG et al., 1999; ANDERSON et al., 1994; MUIR; KITTLER, 2014; SOLTESZ; SMETTERS; MODY, 1995).

2.3.6 Circuito neuronal no Córtex Visual Primário (V1)

Assim como a maioria das áreas corticais, o V1 é dividido em 6 camadas. Dependendo das características estudadas, as camadas podem ser divididas em sub-camadas. As projeções de entrada, provenientes do NGL, estão con-

Figura 8 – Densidade sináptica nos dendritos de neurônios excitatórios do V1 de macacos em função da distância em relação ao soma.



Fonte – Adaptado de (ELSTON; ROSA, 1998; ELSTON; TWE-EDALE; ROSA, 1999; ELSTON et al., 2010)

centradas principalmente na camada 4. Porém, a camada 6 também recebe uma pequena contribuição do tálamo. Por outro lado, a principal saída dessa estrutura está na camada 2/3, realizando projeções para o V2.

Um estudo utilizando técnicas de microscopia eletrônica buscou identificar a dimensão das contribuições sinápticas do NGL no V1. Os resultados mostraram que apenas 8,7% das sinapses na camada $4C\alpha$ e 6,9% na camada $4C\beta$ são provenientes do NGL. Do total de sinapses do NGLd⁵ na camada $4C\beta$, cerca de 82% são excitatórias e 18% inibitórias (LATAWIEC; MARTIN; MESKENAITE,

⁵ O Núcleo Genuculado Lateral dorsal (NGLd) é a área do NGL composta pelas 4 camadas superiores, as quais fazem parte da via Parvocelular.

2000). Esses dados mostram a importância dos circuitos excitatórios recorrentes no V1.

Segundo [Stratford et al. \(1996\)](#), os circuitos recorrentes no córtex servem para amplificar o sinal que chega do NGL. Os neurônios estrelados espinhosos (NEEs) da camada 4 do V1 recebem sinais excitatórios principalmente do NGL, da camada 6 e de outros NEEs da própria camada 4. A camada 4 recebe 8 e 5 vezes mais contatos sinápticos de neurônios piramidais (NPIs) da camada 6 e NEEs da 6, respectivamente, em comparação com as sinapses formadas por neurônios do NGL. Isso mostra que a excitação no V1, apesar de ser iniciado pelo NGL, é mantida principalmente através de conexões intracorticais.

[Callaway e Wiser \(1996\)](#) utilizaram uma técnica de marcação intracelular para identificar e analisar os circuitos formados pelas células das camadas 2 a 5 de macacos. Paralelamente, os mesmos pesquisadores realizaram outro estudo com os neurônios da camada 6 ([WISER; CALLAWAY, 1996](#)). Os resultados mostraram uma enorme complexidade de conexões e diferentes tipos celulares. Todos os NEEs estudados na camada $4C\beta$ apresentaram terminações axonais na própria camada $4C\beta$, nas camadas 4A e 3B. As células que projetaram axônios para a camada 3B alcançaram tanto os *blobs* como os *interblobs* ([CALLAWAY; WISER, 1996](#)). [Yabuta e Callaway \(1998\)](#) observaram projeções de NEEs para a camada 6. Na camada 2/3 foram encontradas apenas NPIs, sendo divididos em dois grupos: o primeiro na porção superior (2/3A) e o segundo na porção inferior (3B) da camada 2/3. Em relação as inervações na própria camada, os neurônios da porção inferior projetam terminações axônicas para a própria porção (3B) e para a superior (2/3A).

Por outro lado, os neurônios da porção superior possuem terminações apenas na própria porção. Nessa camada, os neurônios são específicos para *blobs* ou *interblobs*, onde os neurônios que estão na região de um *blob* se projetam principalmente para a região do *blob* na qual pertencem e *blobs* próximos, da mesma forma ocorre com os neurônios nas regiões de *interblobs* (CALLAWAY; WISER, 1996). Isso evidencia uma separação do canal de reconhecimento de forma e cor. Além disso, as projeções da camada 2/3, exceto as de saída, são projetadas principalmente na própria camada 2/3 (CALLAWAY; WISER, 1996).

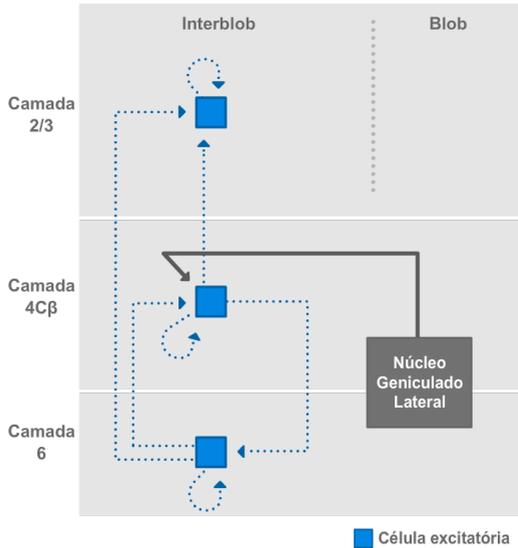
Na camada 6, Briggs e Callaway (2001) classificaram de $I\beta$ e $I\beta A$ os NPIs relacionados com a via Parvocelular de reconhecimento de cor e forma. Esses NPIs apresentam seus dendritos apicais na camada 4C, na mesma região em que ocorrem as terminações locais dos neurônios da 4C, sugerindo um circuito direto de feedback. Ainda, as células da camada 2/3 que recebem sinais das células da $4C\beta$, se projetam intensamente para as células da camada 6, as quais se ligam com a camada $4C\beta$.

A Figura 9 faz um resumo do principal circuito excitatório relacionado com o reconhecimento da forma encontrado no V1.

2.3.7 Distribuição dos Neurônios GABAérgicos no V1

Os neurônios GABAérgicos são a principal fonte de inibição no córtex de mamíferos. Com o objetivo de identificar a localização desses neurônios, Hendry et al. (1987) examinaram diversas áreas do córtex cerebral de

Figura 9 – Circuito com as principais vias associadas ao reconhecimento da forma no V1.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

Macaca fascicularis a fim de estimar o número e proporção de neurônios GABAérgicos. A metodologia utilizou um marcador imunorreativo para neurônios GABAérgicos abrangendo todas as camadas do córtex, incluindo a matéria branca subjacente a camada 6. Os resultados mostraram que neurônios GABAérgicos estão presentes em todas as camadas do córtex, inclusive na substância branca, no entanto, apresentam diferentes densidades nas diferentes camadas. A média de neurônios GABAérgicos no V1 foi de aproximadamente 19,2%. Esse resultado foi semelhante ao valor de 20% obtido por [Beaulieu et al. \(1992\)](#), que ainda observou que o total de sinapses GABAérgicas representa

uma porção de 17% no V1.

2.4 Modelagem Computacional do Sistema Visual

Os modelos computacionais de redes de neurônios apresentam-se em diferentes níveis, dos modelos de populações de neurônios aos modelos de neurônios individuais. Porém, ainda não há uma conectividade entre eles que possa gerar um modelo completo do sistema visual. Existem ainda muitas lacunas a serem preenchidas, principalmente no comportamento de populações de neurônios, uma vez que os núcleos de processamento podem ser constituídos de números distintos de neurônios. O número de células responsáveis pela percepção de um barra horizontal é diferente do número de células responsáveis pela percepção da mesma barra em movimento ou de uma geometria mais complexa. Isso torna o cérebro um sistema biológico de alta complexidade com diversos núcleos de processamento e uma quantidade enorme de células capazes de interagir, formando uma rede altamente complexa. Assim, a forma como essa informação proveniente do meio ambiente é processada pelo sistema nervoso ainda não é totalmente compreendida.

Atualmente, existem três frentes metodológicas que estão fornecendo dados experimentais valiosos para o avanço na compreensão funcional e organizacional do sistema nervoso de mamíferos: a análise do conectoma cortical, técnicas de registros eletrofisiológicos em diversos locais simultaneamente (*multisite record*) e técnicas

de imagem da atividade de toda a estrutura cerebral (SINGER, 2013). Cada metodologia extrai dados em diferentes níveis funcionais do cérebro. Assim, para compreender o funcionamento global é necessário integrar todos esses conhecimentos.

Os esforços para entender o funcionamento associado à estrutura do cortex são dependentes de estudos eletrofisiológicos e reconstruções estruturais dos neurônios. Os trabalhos realizam uma análise eletrofisiológica do neurônio e em seguida, é realizada a reconstrução completa da arborização dendrítica e axônica. No entanto, o tempo necessário para analisar toda estrutura de um único neurônio utilizando microscópios de luz é de aproximadamente 10 dias. Para reconstruir algumas centenas de micrômetros com micrografias originadas de microscopia eletrônica são necessário vários meses de trabalho. Os resultados obtidos com as técnicas de reconstrução estrutural com microscopia eletrônica fornecem dados importantes sobre as projeções e conexões sinápticas, no entanto, carecem de informações funcionais e não são viáveis para a análise de grandes populações de neurônios.

Uma das formas de estudar o sistema nervoso integrando diferentes níveis funcionais é através da modelagem e simulação, construindo modelos capazes de simular os comportamentos e possibilitando o avanço no conhecimento dessa área. Na literatura encontra-se uma grande quantidade de modelos associados ao córtex de mamíferos, contudo, devido à alta complexidade dos sistemas neurais, cada modelo acaba preenchendo um lacuna específica no conhecimento dos sistemas neurais.

Um modelo de rede neuronal foi desenvolvido por McLaughlin e colaboradores utilizando a região 4C α do V1 de macaco com o objetivo de estudar a seletividade de orientação das células do V1. Nesse trabalho foram utilizadas células excitatórias e inibitórias com ligações isotrópicas entre as camadas. No entanto, esse modelo está associado à via magnocelular, além de não considerar a primeira camada do sistema visual, a retina (MCLAUGHLIN et al., 2000a).

Lefort et al. (2009) desenvolveram um modelo de rede neuronal para o córtex somatossensorial primário. Nesse modelo foram estudadas as colunas e microcircuitos corticais excitatórios. Para a obtenção de dados, os pesquisadores realizaram medições do potencial intracelular entre pares de neurônios de todas as camadas do córtex. Com esse modelo foi possível produzir um diagrama de ligações nos microcircuitos do córtex somatossensorial. No entanto, foram utilizadas somente a região do córtex primário e apenas neurônios excitatórios (MCLAUGHLIN et al., 2000a).

Um trabalho recente produziu um modelo de rede neuronal para as camadas V1 e V2 do córtex visual de macacos com o objetivo de estudar a variação da seletividade de orientação nos neurônios do córtex. O tempo de simulação foi de 1 segundo, mas, foram utilizados apenas 45 neurônios na rede. Os pesquisadores observaram que a variabilidade em relação às respostas dos neurônios dessa região favorecem a discriminação de imagens naturais, de alta complexidade (GORIS; SIMONCELLI; MOVSHON, 2015).

Já, o modelo proposto no presente trabalho possui características anatomicamente probabilísticas e temporalmente determinísticas e diferencia-se dos demais modelos ao concentrar-se na dinâmica entre as três estruturas iniciais do sistema visual (retina, NGL e V1), com foco na análise nas atividades populacionais de células inibitórias e excitatórias. Já os modelos citados estão concentrados principalmente na dinâmica de pequenos circuitos, células individuais e dinâmica dos neuroreceptores.

3 Metodologia

O presente trabalho está fundamentado em uma concepção de rede neuronal fisiologicamente plausível desenvolvida para simular uma área cortical de macaco rhesus, proveniente de uma tese desenvolvida no Laboratório de Neuroengenharia Computacional (Neurolab, UFSC) ([ANDREAZZA et al., 2007](#)).

A rede neuronal foi constituída através da união de diferentes rotinas computacionais desenvolvidas para modelar as características estruturais e fisiológicas de populações de neurônios (Tabela 5). Essas características podem ser agrupadas em dois grandes grupos: estrutural e dinâmico. No grupo estrutural tem-se as rotinas reponsáveis por construir a topologia e determinar as dimensões da rede. Já no grupo dinâmico, tem-se as rotinas relacionadas com a evolução temporal da rede, ou seja, as propriedades responsáveis pela passagem do sinal nas populações de neurônios, entre neurônios e dentro do próprio neurônio.

Utilizou-se a linguagem de programação Fortran (*Intel® Fortran Compiler 16.0.3*) para a simulação da rede neuronal. A geração dos gráficos foi realizada com o programa gnuplot 4.6 (*GNU Project*) e as bibliotecas gráficas do Python 2.7.6 (*Python Software Foundation*).

Na próxima seção da metodologia descreve-se a modelagem das unidades fundamentais do programa, as células neuronais. Posteriormente, cada uma das rotinas é explicada detalhadamente.

Tabela 5 – Rotinas desenvolvidas na rede neuronal.

Nome da Rotina	Descrição
Rotinas relacionadas à estrutura da rede.	
<i>Topology</i>	Responsável pelo mapeamento das conexões entre matrizes.
<i>ExcitatoryConnections</i>	Cria as conexões sinápticas das células <i>excitatórias</i> entre matrizes.
<i>InhibitoryConnections</i>	Cria as conexões sinápticas das células <i>inibitórias</i> entre matrizes.
Rotinas relacionadas à dinâmica da rede.	
<i>RetinalStimulation</i>	Rotina responsável pela estimulação (tempo e figura) dos fotorreceptores da retina.
<i>Soma</i>	Responsável pelo decaimento do sinal no soma, período refratário e geração do PA.
<i>Dendritic</i>	Responsável pela passagem do sinal do dendrito até o soma.
<i>Axon</i>	Responsável pela passagem do sinal dentro do axônio.
<i>Synapse</i>	Realiza a passagem do potencial pós-sináptico (PPS) caso exista um PA.

3.1 Modelagem celular

O estudo dos neurônios do SNC de mamíferos resulta em uma grande quantidade de classes celulares. Essas classes são organizadas principalmente através da diver-

sidade morfológica ou eletrofisiológica presente nessas células. Os principais grupos neuronais relacionados ao Sistema Visual são: fotorreceptores (FR), neurônios piramidais (NPIs), neurônios estrelados espinhosos (NEEs) e os interneurônios inibitórios (INIs). No entanto, com o objetivo de simplificar a descrição da rede neuronal, o termo "fotorreceptores" será utilizado junto aos termos "neurônios excitatórios" e "neurônios inibitórios". O primeiro será utilizado para os fotorreceptores do tipo cone, já o segundo compreende as células excitatórias (NPIs e NEEs) e as células ganglionares da retina (CGRs) e o terceiro as células inibitórias (NINs), conforme Tabela 6.

Tabela 6 – Grupos celulares utilizados na rede neuronal.

Nome	Descrição
Fotorreceptores	Neurônio do tipo fotorreceptor.
Neurônios Excitatórios	Células excitatórias piramidais (NPIs) e estreladas espinhosas (NEEs) presentes no NGL e córtex visual primário, bem como as células ganglionares da retina (CGRs).
Neurônios Inibitórios	Células inibitórias presentes no córtex visual primário.

Com a utilização dessa classificação tem-se três diferentes tipos de matrizes celulares na rede: fotorreceptores, neurônios excitatórios e neurônios inibitórios. Cada matriz é composta por apenas um tipo celular. O número de matrizes e a forma como são conectadas estão descritas na Seção 3.2.

3.1.1 Fotorreceptores

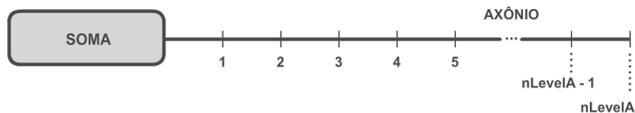
A retina é composta por fotorreceptores (FRs) ligados a células bipolares que são organizadas em camadas e interagem com células horizontais. As células bipolares fazem a conexão dos cones com os neurônios ganglionares da retina (CGRs). Atualmente são conhecidos diversos tipos de células bipolares, com diferentes padrões funcionais. No entanto, devido a alta complexidade da retina, optou-se por realizar uma abstração simplificada da retina. Com o objetivo de manter um bom desempenho computacional, optou-se por criar um modelo de baixa complexidade, onde os FRs são conectados diretamente às CGRs. Além de levar em consideração a convergência de FRs em CGRs, uma vez que um número variável de FRs pode convergir em uma única célula ganglionar.

Portanto, com essa simplificação, os FRs são conectados diretamente nas CGRs e pode-se controlar, através do número de compartimentos axonais (Figura 10), o tempo médio em que a CGR é estimulada após a excitação dos FRs. Assim, o modelo omite as células bipolares e horizontais e mantém uma convergência de um número ajustável de FRs em CGRs. Com isso, essa propriedade da rede pode ser utilizada para estudar a influência do número de FRs em campos receptivos sob uma perspectiva da resolução do estímulo de entrada.

O modelo desenvolvido para o fotorreceptor (Figura 10) é composto de um corpo celular (soma), que compreende um único compartimento, associado a um axônio com um número de compartimentos, que por sua vez pode ser definido como parâmetro de entrada do programa. Ao

contrário das demais células neuronais, os fotorreceptores não possuem dendritos, uma vez que a estimulação de entrada ocorre através da fototransdução em organelas do corpo celular.

Figura 10 – Modelo de fotorreceptor. O axônio é representado através de uma projeção linear, sendo que cada intervalo inteiro representa uma posição no axônio em relação a sua distância do soma. $nLevelA$ representa o número de níveis no segmento axonal.



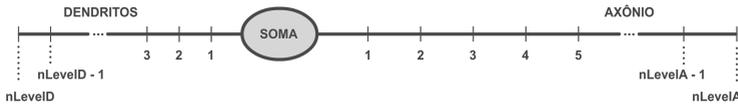
Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.1.2 Neurônios inibitórios e excitatórios

A rede neuronal será construída utilizando-se a classificação funcional dos neurônios e desprezando seus subtipos celulares. Essa classificação agrupa as células do sistema nervoso em dois grandes grupos, os neurônios excitatórios e os neurônios inibitórios. Apesar da grande diversidade celular em cada grupo, as limitações computacionais e experimentais impedem de criar grandes populações de neurônios utilizando um grande número de variáveis.

Portanto, apesar da variedade morfológica neuronal (PAREKH; ASCOLI, 2013), reduziu-se os componentes de um neurônio a uma forma genérica e simplificada de dendrito, soma e axônio (Figura 11) visando ter um bom desempenho computacional. Uma vez que o aspecto mais relevante para a rede neuronal é a chegada e integração

Figura 11 – Modelo do neurônio. O dendrito e o axônio são representados através de uma projeção linear, onde cada intervalo inteiro representa uma posição no dendrito ou axônio em relação a sua distância do soma. $nLevelD$ e $nLevelA$ representam o número total de compartimentos no segmento dendrítico e axônico, respectivamente.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

dos potenciais pós-sinápticos no soma, a árvore dendrítica foi transformada em um único eixo com intervalos discretos, denominados compartimentos. Cada compartimento agrupa as sinapses que se encontram dentro de uma determinada faixa de distância em relação ao soma. Dessa forma, a rede preserva o tempo necessário para os potenciais pós-sinápticos se deslocarem até o soma sem levar em consideração a interação sináptica nos ramos dendríticos.

A mesma abstração foi utilizada para o axônio, a fim de preservar a distância dos terminais sinápticos em relação ao soma e, conseqüentemente, o tempo que o sinal leva para atingir o terminal sináptico. No entanto, devido a diferença na extensão entre axônio e dendritos, os compartimentos axonais representam distâncias diferentes dos níveis dendríticos. O número total de compartimentos da árvore dendrítica e axônica foi definido através de variáveis $nLevelD$ e $nLevelA$, respectivamente. Dessa forma, cada compartimento representa uma determinada distância em relação ao soma, a qual é diferente para o dendrito e para

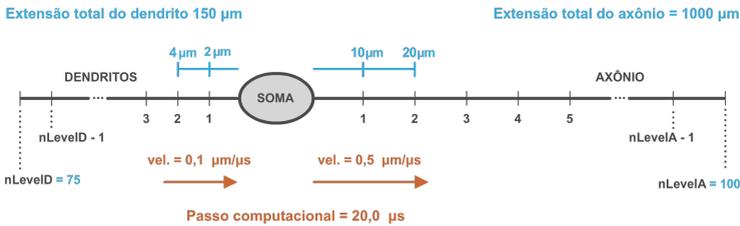
o axônio. Portanto, quando o passo computacional estiver representando um determinado intervalo de tempo (em μs), a velocidade do sinal nos dendritos e nos axônios será distinta.

Tabela 7 – Valores de referência utilizados na extensão e na velocidade do sinal nos dendritos e axônios do modelo.

Propriedade	Valor	Espécie	Referência
Extensão axonal	1.000 μm	<i>Saimiri sciureus</i> , <i>Aotus trivirgatus</i>	(SINCICH; BLASDEL, 2001)
Extensão dendrítica	150 μm	<i>Macaca fascicularis</i>	(ELSTON; ROSA, 1998)
Velocidade nos dendritos	0,5 $\mu\text{m}/\mu\text{s}$	<i>Macaca fascicularis</i>	(GIRARD; HUPÉ; BULLIER, 2001)
Velocidade nos axônios	0,1 $\mu\text{m}/\mu\text{s}$	Rato	(NÖRENBERG et al., 2010)

Para modelar tamanho e velocidade normalmente encontrados em dendritos e axônios reais (Tabela 7), escolheu-se o número de 100 compartimentos para o eixo axônico e 75 para o eixo dendrítico, bem como um intervalo de 20,0 μs para cada passo computacional (Figura 12). Dessa forma, utilizando-se a extensão de 1.000 μm para o axônio e 150 μm para o dendrito, tem-se as velocidades de 0,5 $\mu\text{m}/\mu\text{s}$ e 0,1 $\mu\text{m}/\mu\text{s}$, respectivamente.

Figura 12 – Modelo do neurônio utilizando 75 compartimentos no eixo dendrítico ($nLevelD$) e 100 no eixo axônico ($nLevelA$). Com a extensão de 150 μm para o dendrito e 1000 μm para o axônio, cada compartimento representa o acréscimo de 2 μm de distância em relação ao soma no eixo dendrítico e 10 μm no eixo axônico. Determinando-se o passo computacional em 20,0 μs tem-se uma velocidade de condução de 0,1 m/s no dendrito e 0,5 m/s no axônio.



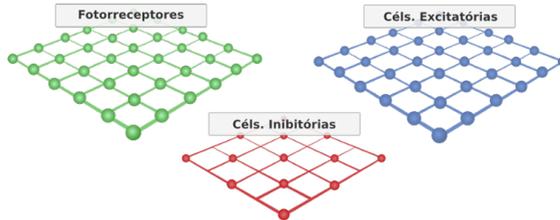
Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.2 Estrutura e Topologia da Rede

Cada tipo celular (fotorreceptores, neurônios excitatórios e inibitório) foi colocado em uma matriz separada, ou seja, cada matriz computacional possui apenas um único tipo celular (Figura 13). Dessa forma, a rede é composta pela associação de três diferentes tipos de matrizes.

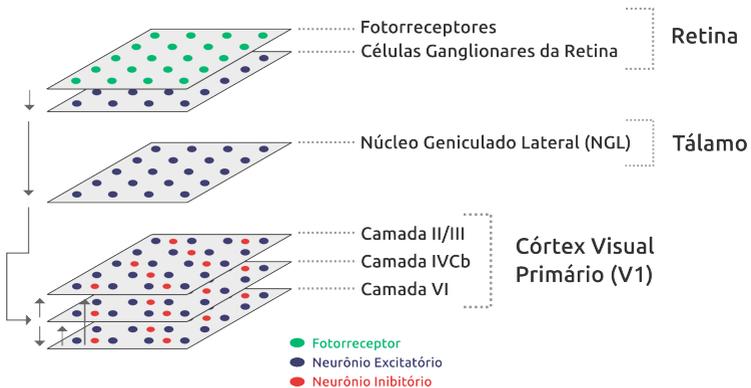
No presente trabalho modelou-se três regiões do Sistema Visual: a retina, o NGL e o V1. Nessas regiões, os dados são transmitidos dos FRs para as CGRs que, por sua vez, transmitem os dados para o NGL no tálamo; o NGL transmite diretamente para a camada $4C\beta$ do V1, essa camada transmite dados tanto para a camada 6 quando para a camada 2/3; as camadas $4C\beta$ e 6 transmitem para a camada 2/3 que é a camada de saída do V1 (Figura 14).

Figura 13 – Tipos de matrizes neuronais contemplados na rede.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

Figura 14 – Regiões do Sistema Visual e camadas de neurônios que constituem a Rede Excitatória-Inibitória.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

Para uma única camada anatômica do V1, temos uma matriz de neurônios excitatórios e outra matriz de neurônios inibitórios. Juntas, as duas matrizes formam uma camada anatômica específica de uma região do V1, por exemplo a camada 6. A união dessas duas matrizes é utilizada nas camadas do córtex, porém, não é utilizada para a

região do NGL e CGRs, as quais possuem apenas a camada excitatória.

3.2.1 Tamanho das matrizes neuronais

O tamanho das matrizes depende basicamente do tamanho das matrizes excitatórias. Inicialmente, o tamanho da matriz excitatória é definido através do número de neurônios no eixo x ($nNeuron_x$) e y ($nNeuron_y$). Em seguida, o tamanho da matriz inibitória é calculado com o objetivo de manter a proporção de 20% em relação ao número total de neurônios da camada (Figura 15), em referência aos estudos de [Beaulieu et al. \(1992\)](#) sobre o Córtex Visual de macacos. As Equações 1 e 2 são utilizadas para determinação do tamanho das matrizes inibitórias, caso as matrizes excitatórias sejam de tamanhos (x e y) pares, e as Equações 3 e 4, no caso de matrizes excitatórias de tamanhos (x e y) ímpares.

$$N_{\text{neurônios } xi} = \frac{N_{\text{neurônios } xe}}{2} \quad (1)$$

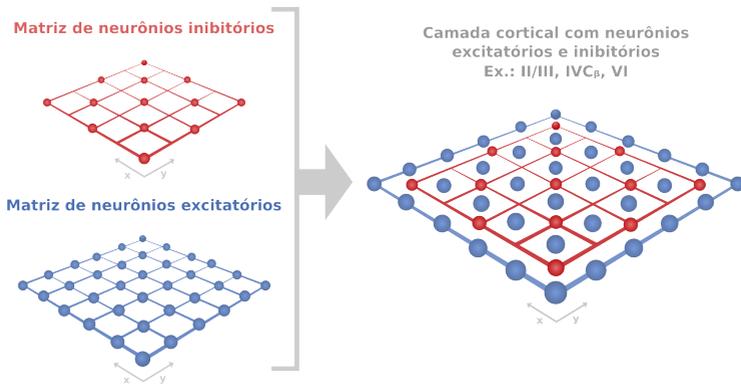
$$N_{\text{neurônios } yi} = \frac{N_{\text{neurônios } ye}}{2} \quad (2)$$

$$N_{\text{neurônios } xi} = \frac{N_{\text{neurônios } xe} - 1}{2} \quad (3)$$

$$N_{\text{neurônios } yi} = \frac{N_{\text{neurônios } ye} - 1}{2} \quad (4)$$

$N_{\text{neurônios } xi}$ e $N_{\text{neurônios } yi}$ representam o número de neurônios na matriz inibitória no eixo x e y , respectivamente. $N_{\text{neurônios } xe}$ e $N_{\text{neurônios } ye}$ representam o número de neurônios na matriz excitatória no eixo x e y , respectivamente.

Figura 15 – Matrizes de neurônios inibitórios e excitatórios. O número de células inibitórias é menor que o número de células excitatórias.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

O tamanho da matriz de fotorreceptores também é dependente do tamanho da matriz de neurônios excitatórios. No entanto, foi adicionado um fator de convergência que é determinado através do parâmetro $pr_convergence$, o qual representa o número multiplicativo do número total de neurônios no eixo x ($nNeuron_x$) e no eixo y ($nNeuron_y$) das matrizes excitatórias. Isso determinará o número total de células na matriz de FRs. Portanto, o tamanho da matriz de fotorreceptores (Equação 5) depende do tamanho das ma-

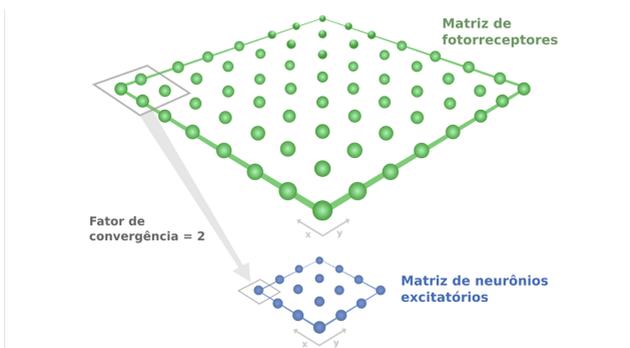
trizes de neurônios excitatórios e do fator de convergência (Figura 16).

$$N_{FRs} = [(N_{\text{neurônios } x} \cdot (pr_convergence))] \cdot [(N_{\text{neurônios } y} \cdot (pr_convergence))] \quad (5)$$

3.2.2 Parâmetros anatômicos e funcionais

Nas duas próximas seções é realizada uma breve introdução de cada parâmetro utilizado na rede neuronal, tanto da parte estrutural quanto da parte dinâmica. No entanto, esses parâmetros podem ser melhor compreendidos durante sua utilização nas rotinas do programa (Seção 3.4).

Figura 16 – O parâmetro fator de convergência determina o número de fotorreceptores que irão convergir em uma única célula ganglionar da retina. Nesse exemplo, o fator de convergência 2 determina que 4 fotorreceptores irão convergir em uma CGR.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.2.2.1 Parâmetros associados à estrutura da rede

Os parâmetros relacionados com a estrutura da rede são descritos nessa seção. Apesar de alguns parâmetros já terem sido mencionados anteriormente, todos estão apresentados na Tabela 8.

O número total de matrizes utilizados na rede é definido através da parâmetro $nLayer$. Já os parâmetros $nNeuron_x$ e $nNeuron_y$, determinam o número total de neurônios em cada eixo das matrizes excitatórias. Uma vez determinado esse valor, todas as matrizes de neurônios excitatórios serão construídas com essas dimensões. Automaticamente, as matrizes inibitórias são construídas com um número menor de neurônios para manter a proporção de aproximadamente 20%.

O parâmetro $pr_convergence$ (fator de convergência) determina o número de fotorreceptores no eixo x e y que irão convergir em uma única célula ganglionar da retina. Dessa forma, se o valor escolhido for 2, a matriz de fotorreceptores será 2 vezes maior no eixo y e 2 vezes no eixo x em relação às matrizes de neurônios excitatórios (Figura 16), totalizando 4 fotorreceptores para cada neurônio excitatório.

O arranjo *layers* serve para determinar a nomenclatura de cada matriz utilizada na rede e sua natureza (inibitória ou excitatória). Por outro lado, o número de compartimentos axonais é definido por $nLevel_a$ para as células excitatórias e inibitórias e, $nLevel_a_pr$ para as células fotorreceptoras. Já o total de compartimentos dendríticos é definido no parâmetro $nLevel_d$.

Tabela 8 – Parâmetros estruturais da rede neuronal

Constante	Descrição
nLayer	Número total de matrizes.
nNeuron_x	Número total de neurônios no eixo x das matrizes excitatórias.
nNeuron_y	Número total de neurônios no eixo y das matrizes excitatórias.
pr_convergence	Fator de convergência de fotorreceptores para células ganglionares.
layers[2,nLayer]	Nomenclatura e o tipo de célula para cada camada.
nLevel_a_pr	Número de compartimentos no eixo axônico dos fotorreceptores.
nLevel_a	Número de compartimentos no eixo axônico de neurônios excitatórios e inibitórios.
nLevel_d	Número de compartimentos no eixo dendrítico de neurônios excitatórios e inibitórios.
NTS	Número de passos de tempo do programa.
dt	Passo de tempo, em μs .
conn[n,3]	Mapeamento das conexões entre as n matrizes, o tipo e o número de sinapses.

O parâmetro *conn* consiste em um arranjo responsável pelo mapeamento da rede (Tabela 9). Ou seja, nesse arranjo são determinadas todas as conexões entre matrizes

da rede, juntamente com o número de sinapses formadas por cada neurônio dessa conexão.

Tabela 9 – Exemplo resumido do mapeamento das conexões (arranjo *conn*).

Índice	Matriz de origem	Matriz destino	Número de sinapses
1	NGL	4C excitatória β	100
2	4C excitatória	6 excitatória	200
3	4C β excitatória	2/3 inibitória	200
4	4C β excitatória	6 inibitória	200

3.2.2.2 Parâmetros associados à dinâmica da rede

Os parâmetros associados à parte dinâmica da rede neuronal estão listados na Tabela 10.

Os parâmetros $epsp_{ee}$ e $epsp_{ei}$ estão associados ao potencial excitatório pós-sináptico das conexões entre células excitatória-excitatória e excitatória-inibitória, respectivamente. Por se tratar de potenciais excitatórios, os valores desses parâmetros são positivos e sua unidade é mV. Da mesma forma o $epsp_{ie}$ tem valores negativos, utilizados nas conexões entre células inibitória-excitatória.

O limiar de disparo (*threshold*) é o valor, em mV, necessário para iniciar um PA no soma do neurônio. Já os parâmetros τ_{m_e} e τ_{m_i} são constantes de tempo de membrana para células excitatórias e inibitórias, respectivamente. Essas constantes são responsáveis por decair o

potencial de membrana no soma sempre que seu valor for diferente do potencial de repouso.

O período refratário (*refractory_period_e* e *refractory_period_i*) das células excitatórias e inibitórias corresponde ao tempo necessário para que um determinado neurônio esteja habilitado para disparar um novo potencial de ação, ou seja, é o tempo mínimo entre PAs de uma célula.

Os desvios padrões σ e média μ dos parâmetros supracitados utilizados para as distribuições de sinapses nos dendritos, axônios e camadas de destino são definidos individualmente para cada tipo de ligação (x). São elas: fotorreceptores com células ganglionares (*pr*), células ganglionares com NGL (*rgc*), NGL com com 6 (*ngl*), neurônios excitatórios com neurônios excitatórios (*ee*), neurônios excitatórios com neurônios inibitórios (*ei*) e, por fim, neurônios inibitórios com excitatórios (*ie*). Algumas conexões podem ser tanto intracamadas como intercamadas, como se verá mais adiante.

Tabela 10 – Parâmetros relacionados à dinâmica da rede neuronal.

Parâmetro	Descrição
<i>epsp_ee</i>	Valor do PEPS entre conexões de neurônios excitatório-excitatório (mV).
<i>epsp_ei</i>	Valor do PEPS entre conexões de neurônios excitatório-inibitório (mV).
<i>ipsp_ie</i>	Valor do PIPS entre conexões de neurônios inibitório-excitatório (mV).
<i>threshold</i>	Limiar de disparo do soma (mV).
τ_{m_e}	Constante de tempo da membrana de células excitatórias (ms).
τ_{m_i}	Constante de tempo da membrana de células inibitórias (ms).
<i>refractory_period_e</i>	Período refratário das células excitatórias.
<i>refractory_period_i</i>	Período refratário das células inibitórias.
<i>sd_target_layer_x</i>	Desvio padrão na camada de destino das conexões de x.
<i>sd_dendritic_x</i>	Desvio padrão da distribuição normal de sinapses nos dendritos das conexões de x.
<i>mu_dendritic_x</i>	Posição média da distribuição normal de sinapses nos dendritos das conexões de x.
<i>sd_axon_x</i>	Desvio padrão da distribuição normal de sinapses no axônio das conexões de x.
<i>mu_axon_x</i>	Posição da média da distribuição normal de sinapses no axônio das conexões de x.

$x = [\text{pr}, \text{rgc}, \text{ngl}, \text{ee}, \text{ei}, \text{ie}]$. Abreviaturas: fotorreceptores (pr), células ganglionares (rgc), conexões entre células excitatórias (ee), conexões de células excitatórias em células inibitórias (ei), conexões de células inibitórias em células excitatórias (ie).

3.3 Rotinas associadas à estrutura da rede

As rotinas associadas à construção da estrutura da rede servem basicamente para criar as ligações entre as matrizes de neurônios. Nessa etapa, é realizada a escolha da distância axônica e dendrítica em que a sinapse irá ser formada, bem como o neurônio alvo, tudo isso de acordo com distribuições estatísticas pré-determinadas.

3.3.1 Rotinas *ExcitatoryConnections* e *InhibitoryConnections*

O programa utiliza o mapeamento de conexões (arranjo *conn*, Tabela 9) para construir as ligações entre as matrizes. Através desse mapeamento, o programa cria as ligações de todas as sinapses para todos os neurônios das matrizes executando três processos em sequência: escolha da posição do neurônio alvo, escolha do compartimento do dendrito e do axônio para a criação da sinapse.

A única diferença entre as rotinas *ExcitatoryConnections* e *InhibitoryConnections* ocorre no momento da criação das conexões utilizando matrizes inibitórias. A rotina precisa considerar o fato da matriz inibitória ter um número menor de células, seja no papel de matriz de origem como de destino.

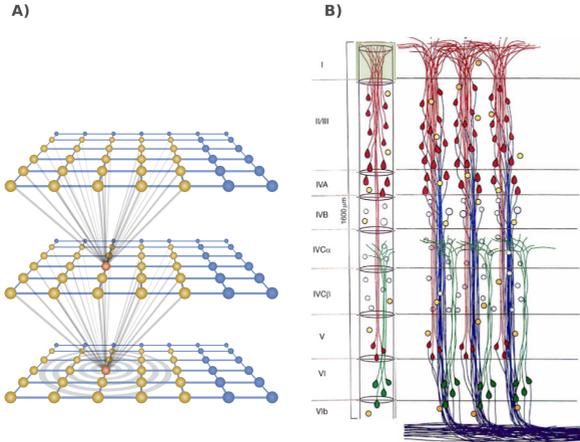
3.3.1.1 Seleção do neurônio alvo

A conectividade sináptica específica entre neurônios difere de indivíduo para indivíduo e está associada à influência de fatores durante o desenvolvimento do sistema nervoso (COHEN-CORY et al., 2010). Mesmo que

o córtex cerebral apresente indícios de circuitos genéricos (BROSCH; NEUMANN, 2014), ainda não tem-se informações necessárias para formular um modelo de conectividade genérico que represente as vias intracorticais de forma precisa. Para contornar essa dificuldade, utiliza-se o conceito de conectividade baseada na aleatoriedade de conexões, preservando a característica colunar do córtex. Dessa forma, a dimensão do campo excitatório dos neurônios foi estabelecido segundo uma distribuição normal bidimensional na direção vertical das camadas corticais.

A seleção do neurônio alvo na matriz de destino utiliza uma distribuição para escolher aleatoriamente a posição do neurônio de destino da sinapse em questão através da Equação 6. A seleção, segundo a distribuição, é executada para o eixo x e para o eixo y , formando assim uma distribuição bidimensional. Os parâmetros de entrada para a execução dessa seleção são: o desvio padrão e a média. O primeiro é específico para cada tipo de ligação ($sd_target_layer_ee$: excitatória com excitatória; $sd_target_layer_ei$: excitatória com inibitória; $sd_target_layer_ie$: inibitória com excitatória). Já para a média, as conexões provenientes de células inibitórias (ie), a média utilizada é a posição, escolhida de forma aleatória, de um dos quatro neurônios excitatórios próximos na matriz de destino. Para as conexões entre células excitatórias em inibitórias (ei), a posição de um dos dois neurônios inibitórios mais próximo é escolhido aleatoriamente como média. Diferentemente, para as conexões entre neurônios excitatórios, a média é o neurônio central de um grupo de neurônios do qual ele faz parte, pois, segundo Peters e Sethares (1996), o córtex visual apresenta um padrão de co-

Figura 17 – A) A seleção do neurônio alvo para as camadas excitatórias utiliza o neurônio central de um grupo (5 x 5) como ponto de referência, sendo utilizado como média na distribuição bidimensional. B) Modelo de minicolumnas estudado por Peters e Sethares (1996)



Fonte: A) Desenvolvido pelo autor. B) Adaptado de Peters e Sethares (1996)

nexão organizacional de minicolumnas verticais de neurônios. Portanto, para manter esse padrão de conexão vertical, todos os neurônios de cada grupo contendo de 25 unidades (5 x 5), têm como posição de referência (média na distribuição normal) o neurônio central do grupo (Figura 17).

O método utilizado para gerar números aleatórios independentes com uma distribuição normal padrão foi a transformação de Box-Muller:

$$x = \mu + \sigma \cdot \left[\sqrt{-2 \cdot \ln(r_1)} \cdot \sin(2\pi \cdot r_2) \right], \quad (6)$$

sendo μ a média e σ o desvio padrão da distribuição normal e r_1 e r_2 variáveis aleatórias independentes no intervalo de (0,1).

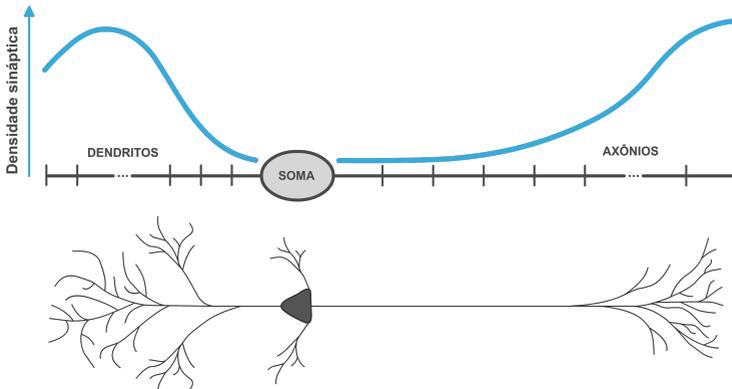
3.3.1.2 Seleção do compartimento axônico e dendrítico da sinapse

Nessa seção são determinados os compartimentos do axônio e do dendrito em que a sinapse em questão será criada. Essa etapa utiliza a Equação 6 para gerar o número aleatório segundo a distribuição com média e desvio padrão pré-determinados para cada tipo de ligação, uma vez que o tipo celular, tanto pré quanto pós-sináptico, determina diferentes padrões de distribuição. Variando a média e o desvio padrão da distribuição de sinapses é possível aproximar essa distribuição aos padrões das diferentes ligações abordadas pelo modelo, tanto no eixo dendrítico quanto axônico (Figura 18).

3.3.1.3 Armazenamento das ligações sinápticas de todos os neurônios

Para cada matriz de neurônios da rede temos uma variável computacional de quatro dimensões. Nessa variável são armazenadas todas as conexões sinápticas. As dimensões definem o índice da matriz de origem (*source_layer*), a posição x do neurônio (*neuronX*), a posição y do neurônio (*neuronY*) e o número da sinapse (*synapse*). O valor armazenado nessa posição contém os dados da conexão dessa sinapse concatenados em um número inteiro de 64 bits (matriz de destino (*target_layer*), compartimento do axônio pré-sináptico (*levelA*), compartimento do dendrito

Figura 18 – Densidade sináptica típica de célula excitatória piramidal. A imagem representa a densidade sináptica na árvore dendrítica. A densidade é mais baixa quanto mais próximo ao soma com um declínio na sua extensão máxima. A distribuição dos terminais sinápticos apresenta uma densidade maior na extremidade do axônio.



Fonte: Desenvolvido pelo autor.

pós-sináptico (*levelD*), posições x (*neuronX*) e y (*neuronY*) do neurônio alvo), conforme Equação 7.

$$\begin{aligned}
 & \textit{synapses}(\textit{source_layer}, \textit{neuronX}, \textit{neuronY}, \textit{synapse}) \\
 &= \textit{levelA} \cdot 10^{12} + \textit{target_layer} \cdot 10^9 + \textit{neuronX} \cdot 10^6 \\
 &+ \textit{neuronY} \cdot 10^3 + \textit{levelD}
 \end{aligned}
 \tag{7}$$

A seguir é mostrado um exemplo do armazenamento dos dados de uma sinapse específica:

$$\textit{synapses}(2, 15, 16, 90) = 050\ 003\ 080\ 090\ 035,$$

que representa a matriz de origem de índice 2, neurônio de posição $x = 15$ e $y = 16$, sinapse número 90. Do lado direito tem-se os dados da ligação sináptica concatenados em um único valor inteiro: compartimento do axônio pré-sináptico = 50, matriz de destino de índice 3, neurônio de destino na posição $x = 80$ e $y = 90$ e, por fim, compartimento 35 do dendrito do neurônio pós-sináptico.

3.4 Rotinas associadas à dinâmica da rede

Nas rotinas associadas à dinâmica da rede ocorre a execução do modelo, o qual é iniciado pelo estímulo inicial, em seguida é realizada a atualização de todos os nós dendríticos, soma e axônios de todos os neurônios da rede. Nesse momento também é testada a possibilidade do potencial de membrana no soma atingir o limiar e disparar um potencial de ação (PA), além de ocorrer a transmissão sináptica nos axônios excitados.

3.4.1 Rotina *RetinalStimulation*

Utilizou-se uma simplificação estrutural e eletrofisiológica da retina optando-se por um modelo probabilístico, uma vez que ela possui uma alta complexidade topológica. Nesse modelo os FRs são unidades binárias, sendo que 0 significa inativo e 1 significa ativo.

Nessa rotina é determinada quais células fotorreceptoras (FRs) serão ativadas, bem como o período de sua ativação. Como as células podem ser controladas individualmente, é possível formar qualquer figura na retina. O tempo, em milissegundos, que os fotorreceptores estarão ati-

vos é determinado pela variável *stim_period*. Além disso, os FRs possuem uma determinada probabilidade de serem estimulados (parâmetro *pr_prob*), ou seja, se a probabilidade for 60%, apenas essa parcela de FRs que compõe a imagem poderá ser estimulado.

3.4.2 Rotina *Soma*

A rotina *Soma* executa três etapas em todos os neurônios da rede, conforme mostrado na Tabela 11.

Tabela 11 – Etapas da rotina *Soma*.

Etapa	Descrição
1	Verificação do período refratário.
2	Verificação do potencial de membrana em relação ao limiar de disparo.
3	Decaimento do potencial de membrana do soma.

Inicialmente é realizado um teste para avaliar se a célula em questão se encontra no período refratário¹ (*soma_last_AP* > 0). O período (em ms) é determinado pelos parâmetros *refractory_period_e* e *refractory_period_i* para células excitatórias e inibitórias, respectivamente.

Na situação em que o neurônio se encontra no período refratário, o valor da variável *soma_last_AP* é incre-

¹ Período refratário é o tempo necessário, após o disparo do potencial de ação, que a célula necessita para poder gerar um novo potencial de ação, normalmente dura poucos milissegundos.

mentado por um dt . Se o valor de $soma_last_AP$ atingir o valor do período refratário para o seu tipo celular, a variável $soma_last_AP$ receberá o valor zero e a célula estará novamente habilitada para iniciar um PA quando atingir o limiar de disparo (Tabela 12).

Tabela 12 – Estados da variável $soma_last_AP$.

Condição	Descrição
$soma_last_AP = 0$	Neurônio habilitado para iniciar um PA.
$0 < soma_last_AP \leq refractory_period$	Neurônio inabilitado para iniciar um PA.

Quando a célula se encontra no período refratário, apenas a primeira etapa da rotina é executada. Caso contrário, a segunda etapa avalia se o valor do potencial de membrana do soma (V_soma) atingiu o limiar de disparo ($threshold$). O valor do limiar é uma constante e semelhante para todas as células. Caso tenha ultrapassado o limiar, um PA é iniciado através da atribuição do valor booleano 1 ao primeiro compartimento do axônio (Equação 8) e o valor de todos os compartimentos dendríticos retorna ao potencial de repouso (Equação 9).

$$V_{soma(l,x,y)} \geq threshold \rightarrow V_{axon(l,x,y,levelA=1)} = 1. \quad (8)$$

$$V_{soma(l,x,y)} \geq threshold \rightarrow V_{dendrito(l,x,y,i)} = 0, \quad (9)$$

para $i = 1, \dots, nLevelD$.

A terceira etapa consiste no decaimento do valor do potencial de membrana do soma a cada passo computacional. Esse decaimento depende do valor da constante de tempo de membrana para células excitatórias (Tm_e) e inibitórias (Tm_i). A constante representa o tempo necessário para que o potencial de membrana diminua 63% (Equação 10).

$$V_{soma} = V_{soma} \cdot \left\{ 1, 0 - \frac{dt \cdot 0,63}{Tm \cdot 1000} \right\} \quad (10)$$

sendo V_{soma} o potencial de membrana do soma, dt o valor do passo computacional em μs e Tm a constante de tempo de membrana excitatória ou inibitória (Tm_e ou Tm_i , respectivamente) em ms.

Quando um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) chega ao soma de uma célula, o potencial de membrana nessa região sofre uma perturbação, a qual é eliminada ao longo do tempo. Uma vez que, um PEPS é o resultado da difusão de uma quantidade de íons Na^+ que chegam ao soma, essa concentração de íons irá se difundir para a região extracelular através da membrana ou ao longo do axônio, mesmo que não atinja o limiar de disparo, fazendo com que o potencial de membrana volte ao potencial de repouso. Caso um PEPS chegue no soma quando outro PEPS

ainda não foi totalmente difundido, ocorrerá a somação dos potenciais. Portanto, o tempo de decaimento do potencial no soma tem grande importância para a rede neuronal.

Nos experimentos de Branco e Häusser (2011), realizados na camada 2/3 do córtex visual e somatossensorial de ratos, observou-se a somação de PEPS em intervalos menores que 10 ms. Já Feldmeyer et al. (2002) observaram uma clara somação em PEPS com intervalos de 10 ms, além de uma pequena influência entre os PEPS com 30 ms de intervalo, mas não mais que isso.

Utilizou-se na rede as médias de tempo encontradas no estudo de Ohana et al. (2012) no córtex visual de gatos, onde observou-se uma média da constante de tempo de membrana de 23,5 ms para células excitatórias e 21,5 ms para células inibitórias

A variação do potencial de membrana no soma está relacionada com o tipo de conexão envolvida. Dessa forma, é importante utilizar esse parâmetro na rede neuronal, uma vez que está envolvido na dinâmica dos circuitos recorrentes do V1 e tem influência direta sobre a probabilidade de geração de um potencial de ação.

3.4.3 Rotina *Dendrites*

A rotina *Dendrites* executa duas etapas em todos os neurônios da rede, conforme mostradas na Tabela 13. Nos compartimentos dendríticos, o valor do potencial de membrana pode variar em cada compartimento, uma vez que é o resultado das sinapses formadas em cada compartimento, como será descrito na rotina *Synapse*.

Tabela 13 – Etapas da rotina Dendrites.

Etapa	Descrição
1	Transfere o valor do potencial de membrana do primeiro compartimento do dendrito para o soma.
2	Transfere o valor do potencial de membrana entre compartimentos dendríticos em direção ao soma.

Na primeira etapa, o potencial de membrana ($V_{\text{dendrito}_{i=1}}$) do compartimento dendrítico mais próximo do soma é transferido e somado ao potencial de membrana do soma conforme:

$$V_{\text{soma}(l,x,y)} = V_{\text{soma}(l,x,y)} + V_{\text{dendrito}(l,x,y,levelD=1)}. \quad (11)$$

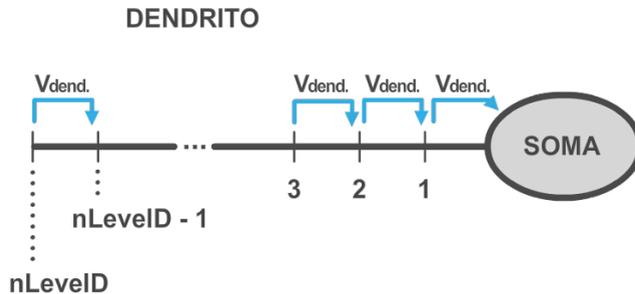
Na segunda etapa, o sinal avança em todos os compartimentos dendríticos (Figura 19), ou seja, ocorre a transferência do potencial de membrana V_{dendrito_i} de todos os compartimentos do dendrito em direção ao soma conforme: (Equação 12).

$$V_{\text{dendrites}_i} = V_{\text{dendrites}_{i+1}}, \quad \text{para } i = nLevelD - 1, \dots, 1. \quad (12)$$

3.4.4 Rotina Axon

O avanço do potencial de ação (PA) no axônio das células (Figura 20) que atingiram o limiar de disparo é

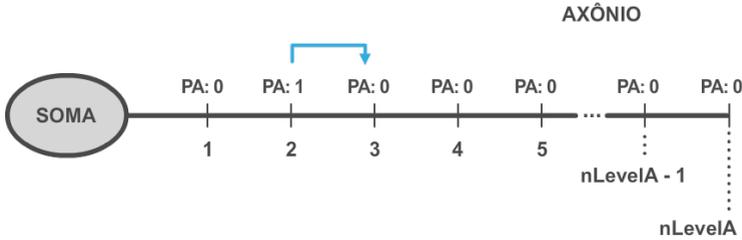
Figura 19 – Rotina *Dendrites*. A cada passo computacional ocorre a transferência do valor do potencial de membrana (V_{dend}) presente em cada compartimento do eixo dendrítico, para seu nível subsequente em direção ao soma.



Fonte: Desenvolvido pelo autor.

semelhante ao processo que ocorre no eixo dendrítico. A única diferença está relacionada ao tipo de valor atribuído a cada nível. No eixo dendrítico o potencial de membrana pós-sináptico (PPS) é transferido em cada compartimento. Já no axônio, transfere-se um valor booleano I , o qual identifica a passagem do PA no compartimento em que esse valor se encontra (Equação 13). Portanto, esse identificador booleano estará presente em apenas um compartimento do neurônio por passo computacional, caso esse neurônio possua um PA ativo.

Figura 20 – Rotina *Axon*. A cada passo computacional ocorre a transferência de valor booleano indicando a presença/ausência de um potencial de ação (PA) em cada nível do eixo axônico.



Fonte: Desenvolvido pelo autor.

$$PA_{\text{axonio}_i} = PA_{\text{axonio}_{i-1}}, \text{ para } i = 2, \dots, nLevelA. \quad (13)$$

3.4.5 Rotina *Synapse*

A rotina *Synapse* pode ser compreendida através de três etapas descritas na Tabela 14.

Tabela 14 – Etapas da rotina *Synapse*.

Etapa	Descrição
1	Verifica se o neurônio tem um potencial de ação.
1	Verifica se o neurônio alvo está no período refratário.
2	Transfere o potencial pós-sináptico para o compartimento do dendrito na célula alvo.

Essa etapa do programa é responsável por percorrer todas as sinapses de neurônios com potencial de ação (PA) ativo no momento. Se existir PA e ele estiver presente (valor booleano I) no compartimento do axônio em que a sinapse se encontra, ocorrerá a transferência de um potencial pós-sináptico (PPS) para o compartimento dendrítico do neurônio pós-sináptico (neurônio alvo). O compartimento do dendrito para que esse PPS será transferido foi determinado durante a etapa de construção da rede, no momento da criação das sinapses. Portanto, um compartimento i do dendrito da célula alvo (neurônio pós-sináptico) irá receber um potencial pós-sináptico (PPS) do tipo excitatório ($peps_{ee}$ ou $peps_{ei}$) ou inibitório ($pips_{ei}$), dependendo do tipo de conexão (Equações 14, 15 e 16).

$$V_{dendrito\ i} = V_{dendrito\ i} + epsp_{ee}, \quad (14)$$

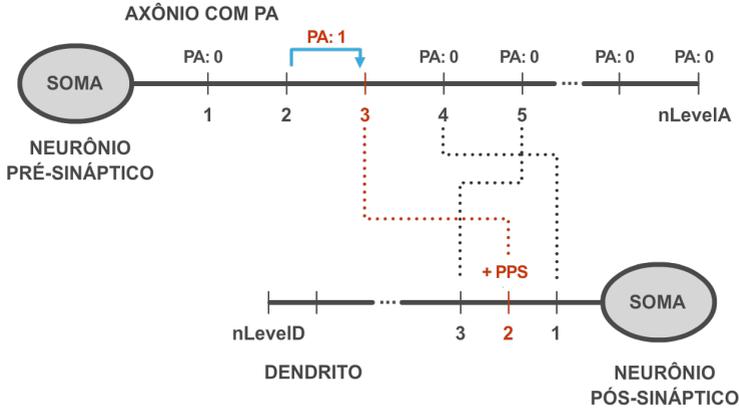
$$V_{dendrito\ i} = V_{dendrito\ i} + epsp_{ei}, \quad (15)$$

$$V_{dendrito\ i} = V_{dendrito\ i} + ipsp_{ie}, \quad (16)$$

sendo V o potencial de membrana do compartimento i do dendrito.

A Figura 21 ilustra um neurônio pré-sináptico com PA ativo em três sinapses (linhas tracejadas). No momento em que o PA (valor booleano I) atinge o compartimento em

Figura 21 – Ilustração de um exemplo de transferência de PPS para o dendrito quando o PA passa pelo compartimento em que a sinapse se encontra.



Fonte: Desenvolvido pelo autor.

que a primeira sinapse se encontra, ocorre a transferência de um PPS para o compartimento do dendrito em que a sinapse ocorre. O acréscimo é realizado através de uma simples soma do PPS com o potencial de membrana presente naquela posição do dendrito. O do PPS repassado é positivo para as células pré-sinápticas excitatórias e negativo para as inibitórias.

3.5 Análise nos parâmetros da rede

3.5.1 Distribuição das sinapses ao longo das estruturas axônicas e dendríticas

Como mencionado anteriormente, a distribuição das sinapses em relação à distância de afastamento do soma pode variar dependendo do tipo de ligação. Uma característica que se encontra em células inibitórias é a distribuição de suas sinapses próximas ao soma da célula pós-sináptica (ANDERSON et al., 1994; BERMAN et al., 1991). Essa distribuição favorece a inibição da célula alvo. Por outro lado, as células excitatórias não apresentam esse mesmo padrão, distribuindo suas sinapses mais afastadas do soma (ANDERSON et al., 1994).

Ropireddy e Ascoli (2011) estimaram a distribuição sináptica ao longo do axônio observando que maior densidade de sinapses ocorre nas extremidades do axônio. Levando em conta que os axônios fazem conexões com neurônios a uma relativa distância, como por exemplo, com diferentes camadas, é esperado um maior número de sinapses em suas extremidades e não próximo ao soma. Por outro lado, os axônios também se projetam para distâncias próximas, no caso dos interneurônios inibitórios.

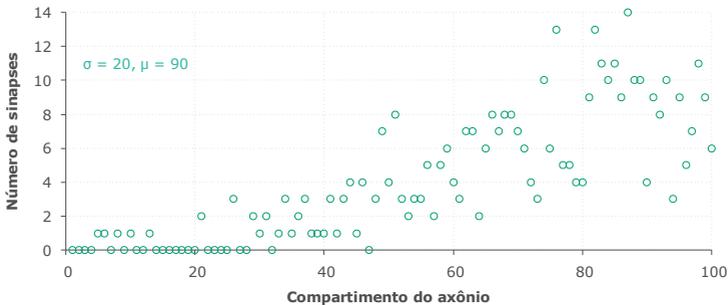
Com o objetivo de visualizar a distribuição sináptica nos eixos axônicos e dendríticos dos neurônios da rede, foram realizadas algumas simulações com diferentes parâmetros de média μ e desvio padrão σ na distribuição de sinapses nos dendritos e axônios. Dessa forma é possível verificar o comportamento das Rotinas *ExcitatoryConnections* e *InhibitoryConnections* na construção da rede. Os

dados são mostrados nas seções seguintes.

3.5.1.1 Distribuição das sinapses ao longo dos axônios

Na Figura 22 observa-se uma distribuição com $\mu = 90$ e $\sigma = 20$. Dessa forma as sinapses concentram-se próximas a extremidade do eixo. Essa figura representa a distribuição das sinapses de um único neurônio que forma um total de 200 sinapses.

Figura 22 – Distribuição das sinapses ao longo do eixo axônico de um único neurônio excitatório ($\sigma = 20$ e $\mu = 90$).

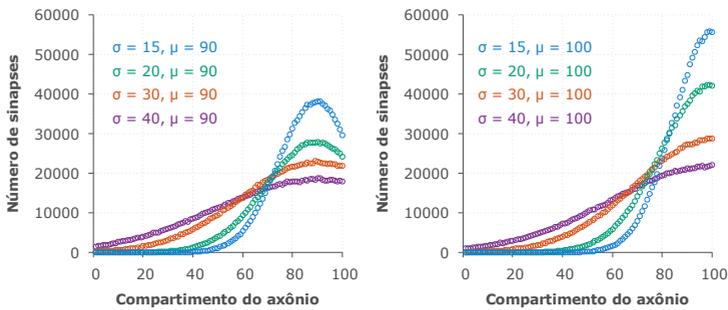


Fonte – Desenvolvido pelo autor.

Para uma melhor visualização do efeito do desvio padrão e média, realizou-se a soma das distribuições no eixo axônico de 2500 neurônios, de uma única camada, utilizando diferentes valores para desvio padrão e média (Figura 23). Dessa forma, pode-se manipular a distribuição das sinapses conforme o tipo de ligação. Uma vez que a conexão de neurônios intercamadas irá possuir suas sinapses mais distantes do soma, ao passo que ligações in-

tracamadas têm sinapses relativamente próximas do soma pré-sináptico.

Figura 23 – Distribuição de sinapses ao longo do eixo axônico para diferentes valores de desvio padrão σ (parâmetro *sd_axon_ee*) e média μ (parâmetro *mu_axon_ee*). O número de sinapses corresponde ao somatório de sinapses do eixo axônico de todos os neurônios de uma conexão de células excitatórias. A média foi fixada em 90 (esquerda) e 100 (direita).

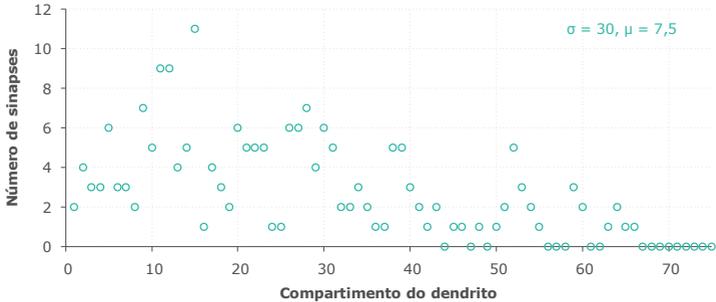


Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.5.1.2 Distribuição das sinapses inibitórias nos dendritos de células excitatórias

Os neurônios inibitórios têm uma tendência geral em formar sinapses no soma dos neurônios pós-sinápticos ou regiões muito próximas a ele (MUIR; KITTLER, 2014; SOLTESZ; SMETTERS; MODY, 1995). Dessa forma, pode-se direcionar a distribuição das sinapses para que apresente uma maior densidade na região próxima ao soma nos dendritos das células alvo (Figura 24).

Figura 24 – Distribuição das sinapses formadas por um neurônio pré-sináptico ao longo do eixo dendrítico de um neurônio pós-sináptico ($\sigma = 30$ e $\mu = 7,5$).

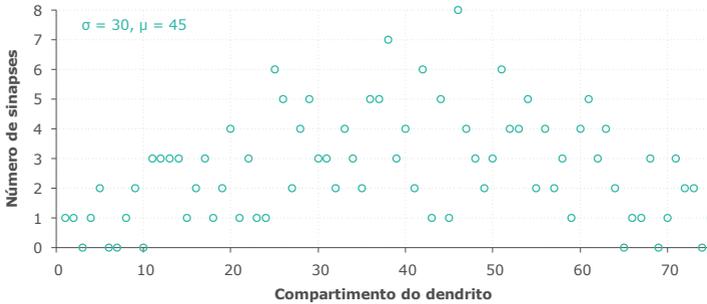


Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.5.1.3 Distribuição das sinapses excitatórias nos dendritos

Ao contrário dos neurônios inibitórios, os neurônios excitatórios apresentam uma distribuição mais homogênea de suas sinapses ao longo dos dendritos da célula pós-sináptica. A densidade de botões sinápticos em relação ao afastamento do soma é mais baixa próximo ao corpo celular, com um crescimento progressivo nos 50 μm iniciais e uma diminuição quando a distância se aproxima de 150 μm (ELSTON; ROSA, 1998; ELSTON et al., 2010). Na Figura 25 observa-se uma distribuição com maior densidade localizada próxima ao compartimento 60 do axônio e uma baixa densidade nos compartimentos iniciais. Essa figura representa a distribuição no dendrito de um único neurônio pós-sináptico realizadas por neurônios excitatórios pré-sinápticos.

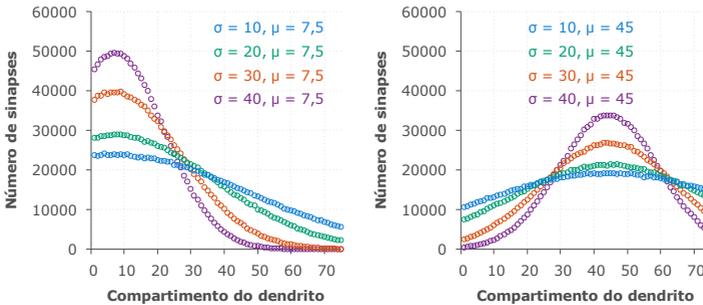
Figura 25 – Distribuição das sinapses formadas por um neurônio ao longo do eixo dendrítico de uma única célula pós-sináptica ($\sigma = 30$ e $\mu = 45$).



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

Com a soma das distribuições no eixo dendrítico, de uma única camada, utilizando diferentes valores para o σ e a μ (Figura 26), pode-se observar o efeito dos parâmetros da distribuição. Tal informação pode ser utilizado para definir diferentes distribuições de acordo com o tipo da célula pré-sináptica.

Figura 26 – Distribuição de sinapses ao longo do eixo dendrítico para diferentes valores de desvio padrão σ (parâmetro *sd_dendritic_ee*) e média μ (parâmetro *mu_dendritic_ee*). O número de sinapses corresponde ao somatório do eixo dendrítico de todos os neurônios de uma conexão de células excitatórias. A média foi fixada no compartimento 1 do eixo dendrítico e no compartimento 60 do eixo axônico.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.5.2 Número total de sinapses dos neurônios pré-sinápticos de uma camada

Em termos experimentais, analisar o número de sinapses de um neurônio é uma tarefa trabalhosa e complexa, uma vez que um único neurônio pode ter mais de mil contatos sinápticos. Porém, esse número varia de acordo com a classe neuronal, bem como o local de destino das sinapses, entre muitos outros fatores. Os dados experimentais reportados na literatura ainda não fornecem informações suficientes para idealizar um padrão no número de conexões associados a cada tipo de ligação neuronal. Dessa forma, utilizam-se valores médios experimentais, que apesar de serem provenientes de uma amostra pequena, fornecem

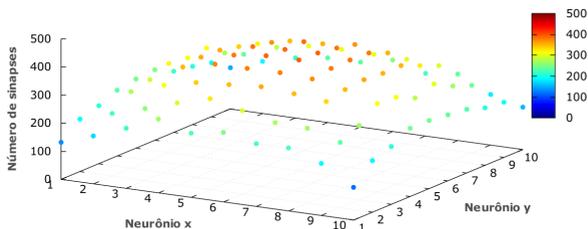
uma idéia do número de sinapses formadas.

Observa-se um decréscimo no número de ligações por neurônio nas regiões próximas aos limites da rede. Isso acontece pois as ligações sinápticas criadas fora dos limites da rede são desprezadas. Caso essas sinapses não fossem desprezadas, teria-se uma distribuição tendenciosa nessa região, pois haveria uma maior concentração sináptica em uma determinada direção.

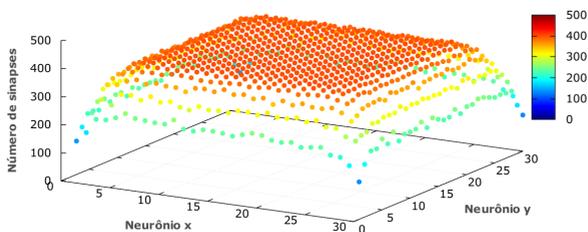
Uma forma de diminuir a influência desse efeito é aumentando o tamanho da rede, ou seja, aumentando o número de neurônios. Na Figura 27 observa-se que o aumento do tamanho da rede diminui esse decréscimo no número total de ligações de cada neurônio. Na matriz neuronal com 100 neurônios (10 x 10) o efeito pode ser observado até o centro da matriz, ao contrário da rede com 10.000 neurônios (100 x 100).

Figura 27 – Número de sinapses por célula da matriz. Os neurônios marginais desprezam as sinapses criadas fora dos limites da rede diminuindo assim o número de sinapses por neurônio nessa região.

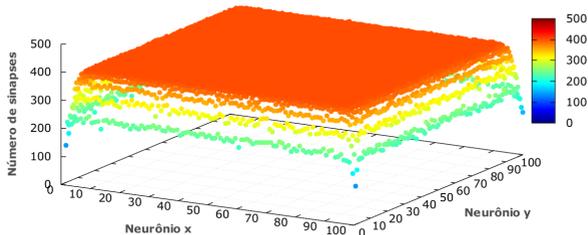
(a) Matriz com 10 x 10 neurônios.



(b) Matriz com 30 x 30 neurônios.



(c) Matriz com 100 x 100 neurônios



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.5.3 Campo excitatório das células pré-sinápticas

O campo excitatório de um neurônio compreende todos os neurônios que ele possui uma ou mais sinapses, ou seja, todos os seus neurônios pós-sinápticos. O parâmetro que determina a extensão da distribuição das sinapses na matriz de destino é denominado de *sd_target_layer*. Esse parâmetro representa o desvio padrão σ utilizado na Equação 6 para a escolha do neurônio alvo na matriz de destino da ligação. Essa equação possibilita gerar aleatoriamente um número dentro de uma distribuição normal, passando como parâmetros a média e o desvio padrão. O parâmetro *sd_target_layer* é determinado individualmente para cada conexão entre camadas e tipos celulares, conforme indicado na Tabela 10.

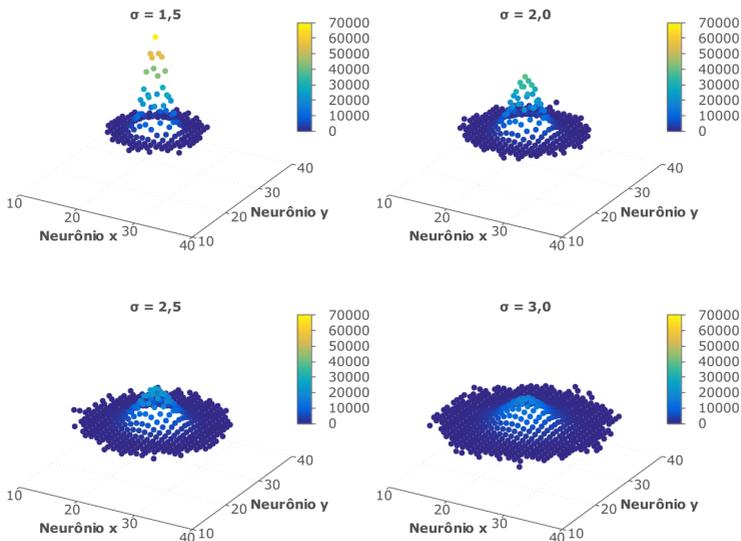
3.5.3.1 Campo excitatório de neurônios de conexão excitatório-excitatório

A Figura 28 mostra o somatório de todos os campos excitatórios sobrepostos de uma conexão com diferentes valores de desvio padrão. Nessa conexão, cada neurônio têm 400 sinapses. Já a Figura 29 refere-se a distribuição de sinapses na matriz alvo de apenas um neurônio ($x = 25$, $y = 25$). Observa-se que o desvio padrão influencia não somente a densidade de sinapses nos neurônios pós-sinápticos, como também o espalhamento das sinapses na matriz de destino.

Observa-se que o menor desvio padrão ($\sigma = 1,5$) faz com que o campo excitatório do neurônio atinja um menor número de células, como esperado, diminuindo a extensão do campo excitatório e concentrando um maior

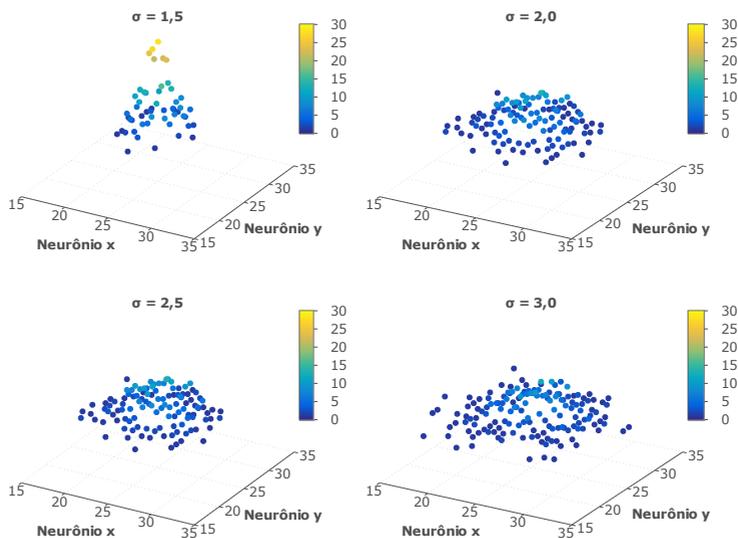
número de sinapses em poucos neurônios. Por outro lado, um maior desvio padrão ($\sigma = 3,0$) aumenta o tamanho do campo excitatório e não concentra um grande número de sinapses em poucos neurônios pós-sinápticos.

Figura 28 – Sobreposição do campo excitatório de todos os neurônios de uma matriz excitatória (50×50) sobre outra matriz excitatória. Cada gráfico mostra o somatório das distribuições de sinapses na matriz de destino segundo diferentes valores de desvio padrão σ . A barra de cor (eixo z) indica o número de sinapses.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

Figura 29 – Campo excitatório de um neurônio com posição $x = 25$, $y = 25$ e ligações em uma matriz excitatória. Cada gráfico mostra a distribuição das sinapses na matriz de destino segundo diferentes valores de desvio padrão σ . A barra de cores indica o número sinapses em cada neurônio da matriz alvo.

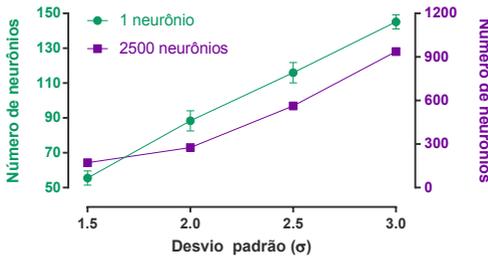


Fonte – Desenvolvido pelo autor.

A Figura 30 mostra o número de alvos pós-sinápticos de apenas 1 neurônio (eixo esquerdo). Para o $\sigma = 1,5$ observou-se uma média de 55 neurônios que receberam ligações sinápticas ($\pm 1,67$), com o σ de 2,0 obteve-se uma média de 88 ($\pm 2,35$), para σ de 2,5 a média foi de 116 ($\pm 2,38$) e, por fim, com o σ de 3,0 obteve-se uma média de 145 ($\pm 1,66$) alvos. O gráfico também mostra o número de neurônios alvos atingidos pela sobreposição do campo excitatório de todos os neurônios de uma matriz (eixo direito),

representando o número de alvos observados na Figura 28.

Figura 30 – Número total de alvos pós-sinápticos de 1 neurônio e de 2500 neurônios sobre uma matriz excitatória. Os valores estão expressos pela média \pm erro padrão médio no caso de 1 neurônio, pois foram utilizadas 6 simulações.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

3.5.3.2 Campo excitatório de neurônios de conexão excitatório-inibitório

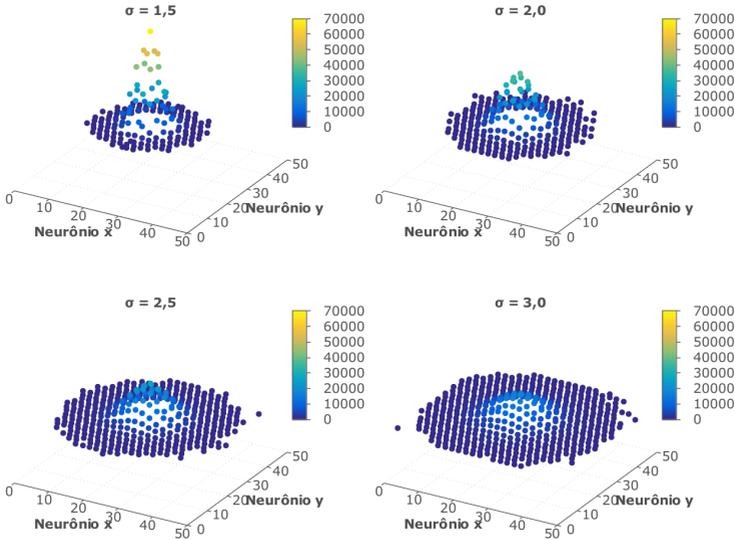
Acima foram mostradas as distribuições de neurônios que possuem sinapses em uma matriz com células excitatórias. Nessa seção serão apresentadas as mesmas observações, porém, com ligações sobre uma matriz de células inibitórias. Como se trata do campo excitatório, ou seja, as projeções de um neurônio, não há necessidade de diferenciar o neurônio pré-sináptico nessa seção ou na anterior.

A Figura 31 mostra o somatório de todos os campos excitatórios sobrepostos dos neurônios de uma matriz em diferentes valores de desvio padrão. Já a Figura 32 refere-se à distribuição de sinapses na matriz alvo de apenas um neurônio ($x = 25, y = 25$), ou seja, o campo excitatório de

um único neurônio. Nesses gráficos é possível identificar o perfil da densidade de sinapses na matriz de destino. O número de células atingidas é verificado na Figura 33, onde mostra-se o número de alvos pós-sinápticos de apenas 1 neurônio (eixo esquerdo), sendo que para o $\sigma = 1,5$ foi observada uma média de 20 neurônios com sinapses ($\pm 0,88$), com o $\sigma = 2,0$ obteve-se uma média de 29 ($\pm 0,92$), para $\sigma = 2,5$ a média foi de 43 ($\pm 0,67$) e, por fim, com o $\sigma = 3,0$ obteve-se uma média de 57 ($\pm 1,02$) alvos. O gráfico também mostra o número de neurônios alvos atingidos pela sobreposição do campo excitatório de 2500 neurônios (eixo direito), esse número representa o número de alvos observados na Figura 31.

Portanto, com esses dados pode-se fazer algumas observações sobre os parâmetros analisados acima. Como o número de sinapses por neurônio (400 sinapses) foi mantido semelhante nos testes acima, a diferente densidade neuronal entre as matrizes excitatórias e inibitórias faz com que o número de células alvo e a distribuição das sinapses sejam diferentes conforme for a matriz de destino. Para um neurônio, o maior número de sinapses para um único alvo foi de aproximadamente 30 ($\sigma = 1,5$) na matriz excitatória e 90 ($\sigma = 1,5$) na matriz inibitória. Isso acontece pois as sinapses se concentram em um menor número de células, já que para esse mesmo desvio padrão o número total de células atingidas na matriz excitatória foi de 55 contra 20 na matriz inibitória. Assim, considerando que se têm potenciais pós-sinápticos unitários (uPPS) experimentais para cada tipo de conexão, juntamente com um possível valor de PPS de uma sinapse individual, é necessário ajustar a rede, em termos do número de sinapses criadas, a fim de

Figura 31 – Sobreposição do campo excitatório de todos os neurônios de uma matriz (50 x 50) sobre uma matriz inibitória. Cada gráfico mostra o somatório das distribuições de sinapses na matriz de destino para diferentes valores de desvio padrão σ . A barra de cor (eixo z) indica o número de sinapses.

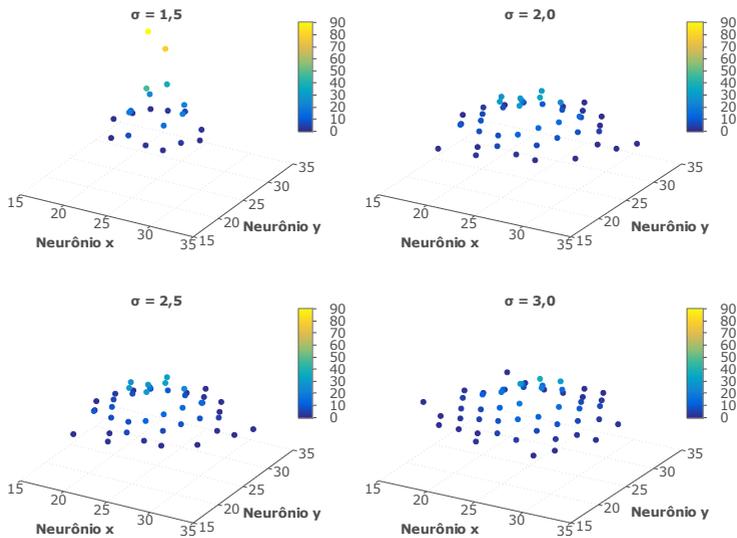


Fonte – Desenvolvido pelo autor.

manter a corência com a fisiologia *in vivo*.

Conclui-se que deve haver um equilíbrio entre os parâmetros que determinam o número de sinapses por neurônios, o valor de PEPS e o tamanho do campo excitatório (número de células alvo), pois, ao analisar um par de neurônios conectados, a célula pós-sináptica não deve receber uma quantidade de PEPSs suficientes para ultrapassar o limiar de disparo, uma vez que, na maioria das vezes, uma única célula não é suficiente para iniciar um PA na

Figura 32 – Campo excitatório de um neurônio ($x = 25, y = 25$) sobre uma matriz inibitória. Cada gráfico mostra a distribuição das sinapses na matriz de destino segundo diferentes valores de desvio padrão (σ). A barra de cor (eixo z) indica o número de sinapses em cada neurônio da matriz alvo.



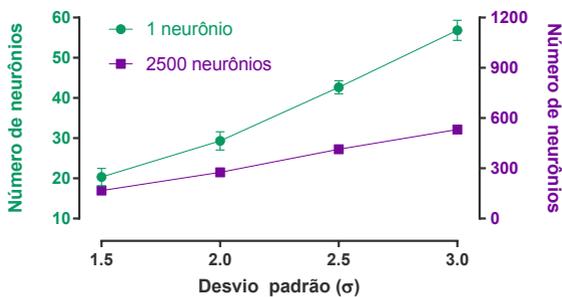
Fonte – Desenvolvido pelo autor.

célula alvo. Portanto, esses parâmetros foram escolhidos com base nesse contexto, já que não são encontrados dados exatos na literatura.

3.5.4 Definição dos Parâmetros da Rede

Todos os resultados mostrados nas próximas seções da tese foram obtidos através de simulações utilizando-se os valores de parâmetros definidos nas Tabelas 15, 16

Figura 33 – Número total de alvos pós-sinápticos de 1 neurônio e de 2500 neurônios sobre uma matriz inibitória. Os valores estão expressos pela média \pm erro padrão médio no caso de 1 neurônio, pois foram utilizadas 6 simulações.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

e 17. Qualquer alteração de parâmetro específico para a simulação será especificado na própria seção.

Tabela 15 – Valores padrões para os parâmetros utilizados nas simulações do programa.

Parâmetro	Valor	Descrição
NTS	4000	Número passos computacionais.
dt	20 μ s	Tempo de cada passo computacional.
pr_convergenge	2	Fator de convergência.
nNeuron_x	80	Número total de neurônios no eixo x de cada matriz de neurônios.
nNeuron_y	80	Número total de neurônios no eixo y de cada matriz de neurônios.
nLevel_a_exc	100	Número de compartimentos no axônio de células excitatórias.
nLevel_a_inh	25	Número de compartimentos no axônio de células inibitórias.
nLevel_a_exc_pho	100	Número de compartimentos no axônio de fotorreceptores.
nLevel_d	75	Número de compartimentos no dendrito de todas as células.
epsp_ee	0,11 mV	Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) de ligações excitatória-excitatória.
epsp_ei	0,11 mV	Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) de ligações excitatória-inibitória.
epsp_ie	- 0,11 mV	Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) de ligações inibitória-excitatória.
Tm_e	23,5 ms	Constante de tempo da membrana de células excitatórias.
Tm_i	21,5 ms	Constante de tempo da membrana de células inibitórias.

Tabela 16 – Mapeamento padrão das conexões entre as matrizes de neurônios.

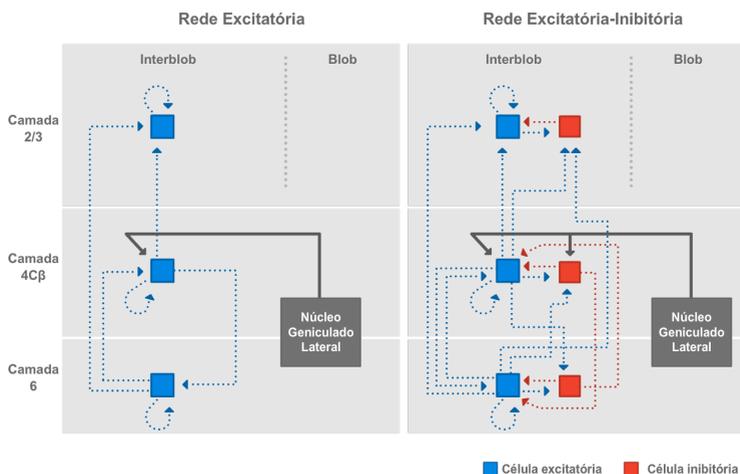
Índice	Matriz de origem	Matriz destino	Número de sinapses
<i>Conexões entre matrizes excitatória-excitatória (E-E)</i>			
1	PR	RGCs	10
2	RGCs	NGL	200
3	NGL	4C β exc.	200
4	4C β exc.	6 exc.	200
5	4C β exc.	2/3 exc.	200
6	6 exc.	4C β exc.	200
7	6 exc.	2/3 exc.	200
8	2/3 exc.	2/3 exc.	100
9	4C β exc.	4C β exc.	100
10	6 exc.	6 exc.	100
<i>Conexões entre matrizes excitatória-inibitória (E-I)</i>			
11	NGL	4C β inib.	100
12	4C β exc.	2/3 inib.	100
13	4C β exc.	4C β inib.	100
14	4C β exc.	6 inib.	100
15	6 exc.	4C β inib.	100
16	6 exc.	6 inib.	100
17	2/3 exc.	2/3 inib.	100
<i>Conexões entre matrizes inibitória-excitatória (I-E)</i>			
18	2/3 inib.	2/3 exc.	200
19	4C β inib.	4C β exc.	200
20	6 inib.	6 exc.	200
21	4C β inib.	6 exc.	200
22	6 inib.	4C β exc.	200
23	4C β inib.	2/3 exc.	200
24	6 inib.	2/3 exc.	200

Tabela 17 – Médias e desvio padrões das distribuições de sinapses nos dendritos, axônios e células alvos para cada tipo de conexão.

Parâmetro	Valor	Descrição
<i>Parâmetros de conexões entre matrizes fotorreceptores, células ganglionares e NGL</i>		
sd_target_layer_pr	1,0	Desvio padrão para a distribuição normal da conexão entre fotorreceptores e RGCs.
sd_dendritic_rgc	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos dendritos das RGCs.
mu_dendritic_rgc	70,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos dendritos das RGCs.
sd_axon_ptr	20,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos axônios dos fotorreceptores.
mu_axon_ptr	100,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos axônios dos fotorreceptores.
sd_target_layer_rgc	1,0	Desvio padrão para a distribuição normal da conexão entre RGCs e NGL.
sd_dendritic_ngl	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos dendritos do NGL.
mu_dendritic_ngl	70,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos dendritos do NGL.
sd_axon_rgc	20,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos axônios das RGCs.
mu_axon_rgc	100,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos dendritos das RGCs.
<i>Parâmetros de conexões entre matrizes excitatória-excitatória (E-E)</i>		
sd_target_layer_ee	2,0	Desvio padrão para a distribuição normal de conexões E-E.
sd_dendritic_ee	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos dendritos de conexões E-E.
mu_dendritic_ee	60,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos dendritos de conexões E-E.
sd_axon_ee	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos axônios de conexões E-E.
mu_axon_ee	90,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos axônios de conexões E-E.
<i>Parâmetros de conexões entre matrizes excitatória-inibitória (E-I)</i>		
sd_target_layer_ei	2,0	Desvio padrão para a distribuição normal de conexões E-I.
sd_dendritic_ei	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos dendritos de conexões E-I.
mu_dendritic_ei	60,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos dendritos de conexões E-I.
sd_axon_ei	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos axônios de conexões E-I.
mu_axon_ei	90,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos axônios de conexões E-I.
<i>Parâmetros de conexões entre matrizes inibitória-excitatória (I-E)</i>		
sd_target_layer_ie	2,0	Desvio padrão para a distribuição normal de conexões I-E.
sd_dendritic_ie	30,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos dendritos de conexões I-E.
mu_dendritic_ie	10,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos dendritos de conexões I-E.
sd_axon_ie	15,0	Desvio padrão para a distribuição normal das sinapses nos axônios de conexões I-E.
mu_axon_ie	10,0	Média para a distribuição normal das sinapses nos axônios de conexões I-E.

Construiu-se a rede neuronal com a possibilidade de executar simulações utilizando ou não as matrizes de células inibitórias. A Figura 34 mostra as conexões utilizadas na Rede Excitatória e na Rede Excitatória-Inibitória.

Figura 34 – Mapeamento das conexões da Rede Excitatória e Rede Excitatória-Inibitória.



Fonte – Desenvolvido pelo autor.

4 Resultados e Discussão

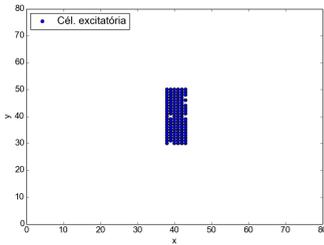
4.1 Efeito da variação do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) em Rede Excitatória

Com o objetivo de estudar o comportamento da rede neuronal em função da variação no valor do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), realizou-se uma série de seis simulações, sendo que em cada uma delas, o PEPS foi alterado mantendo-se constante todos os outros parâmetros. Essa variação foi realizada nos PEPS das matrizes: CGRs, NGL e as matrizes excitatórias do córtex. Dessa forma, é possível verificar o efeito da variação do PEPS no comportamento na rede. Nessa simulação, utilizou-se apenas a Rede Excitatória, na qual somente matrizes de neurônios excitatórios estão ativados (Fotorreceptores (FRs), células ganglionares da retina (CGRs), Núcleo Geniculado Lateral (NGL), Camada 2/3, Camada 4C β e Camada 6). A figura formada na retina foi uma barra perpendicular ao eixo x (Figura 35).

A consequência de utilizar um parâmetro de probabilidade de estimulação para os fotorreceptores ($pr_prob = 0,60$) é que uma mesma imagem apresentada para a retina estimula FRs diferentes, dentro da sua geometria, em cada apresentação, resultando em uma semelhança maior com o que ocorre na retina de mamíferos, uma vez que uma

Figura 35 – Efeito da variação do PEPS na ocorrência de PAs na matriz de Células Ganglionares da Retina (CGRs). Os pontos representam a ocorrência de um PA em determinada posição e tempo.

(a) Visão espacial de CGRs estimuladas.



(b) Visão espaçotemporal de CGRs estimuladas.

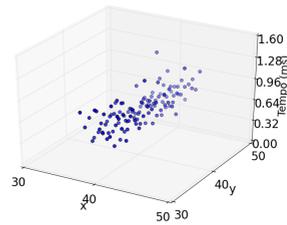


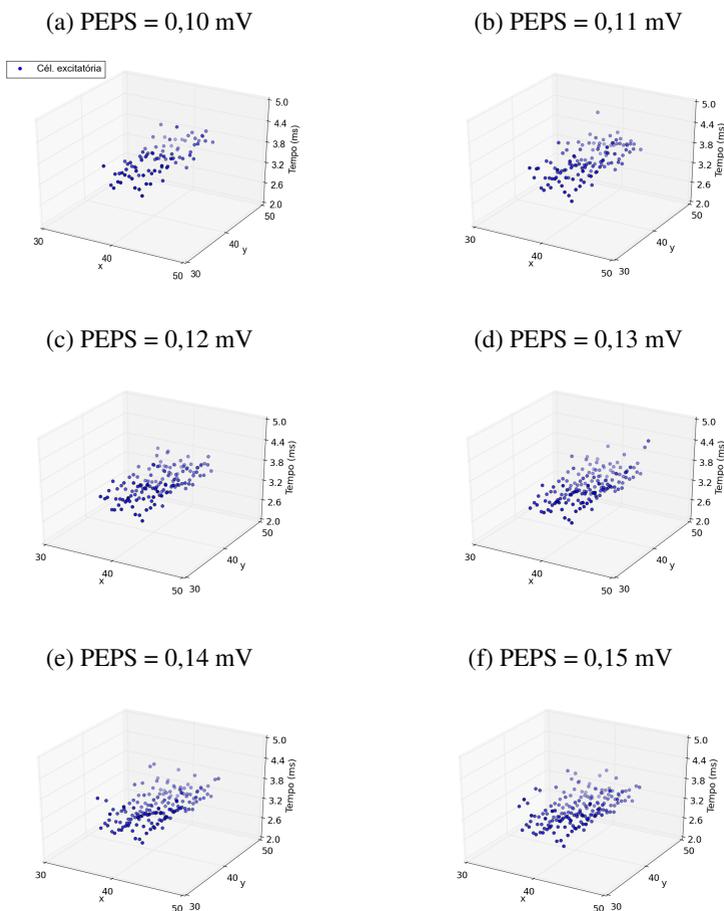
imagem na retina possui diversos aspectos que variam a estimulação de FRs, por exemplo a intensidade luminosa e a coloração da imagem. No entanto, para os testes de variação de parâmetros, o mesmo conjunto de FRs foi mantido.

Devido à utilização de semente fixa para o componente aleatório, como mencionado no parágrafo acima, e da permanência constante do PEPS dos FRs, os neurônios estimulados na CGRs são semelhantes para todas as simulações (Figura 35). Dessa forma, pode-se analisar o efeito da variação de PEPS a partir da matriz de CGRs. Na Figura 35 é possível observar que nem todas as células foram estimuladas, devido à probabilidade de estimulação ($pr_prob = 0,60$) à qual os FRs são sujeitos.

A Figura 36 mostra a distribuição de células que iniciaram um PA na matriz do NGL. O PEPS influenciou no tempo em que as células da matriz do NGL dispararam os primeiros PAs, além de ter influenciado o número de células excitadas, como será discutido mais adiante. Para

o PEPS de 0,10 mV as primeiras células excitadas foram no intervalo de tempo de 2,8 ms, ao passo que para o PEPS de 0,15 mV o tempo necessário para a geração de inicial de PAs foi de 3,2 ms.

Figura 36 – Efeito da variação do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células do NGL.



Da mesma maneira que o NGL, as camadas do córtex (Figuras 37, 38 e 39) mostraram um aumento no número de células excitadas. No entanto, esse aumento foi mais pronunciado, uma vez que as camadas do córtex possuem circuitos recorrentes. Nessas camadas é possível observar que valores de PEPS a partir de 0,12 mV desencadeiam uma estimulação progressiva dos neurônios do córtex terminando apenas ao encontrar as bordas da rede ou ao finalizar o tempo de execução. Esse fenômeno não é desejável em um circuito neuronal, uma vez que não haveria especificidade do sinal, ou seja, um grupo de FRs não deveria estimular toda extensão do córtex e sim apenas as células responsivas a esse determinado estímulo, como observado nos experimentos com sistema visual de macacos realizados por [Hubel e Wiesel \(1974\)](#).

Figura 37 – Efeito espaçotemporal da variação do PEPS na geração de PAs nas células da camada 4C β do V1.

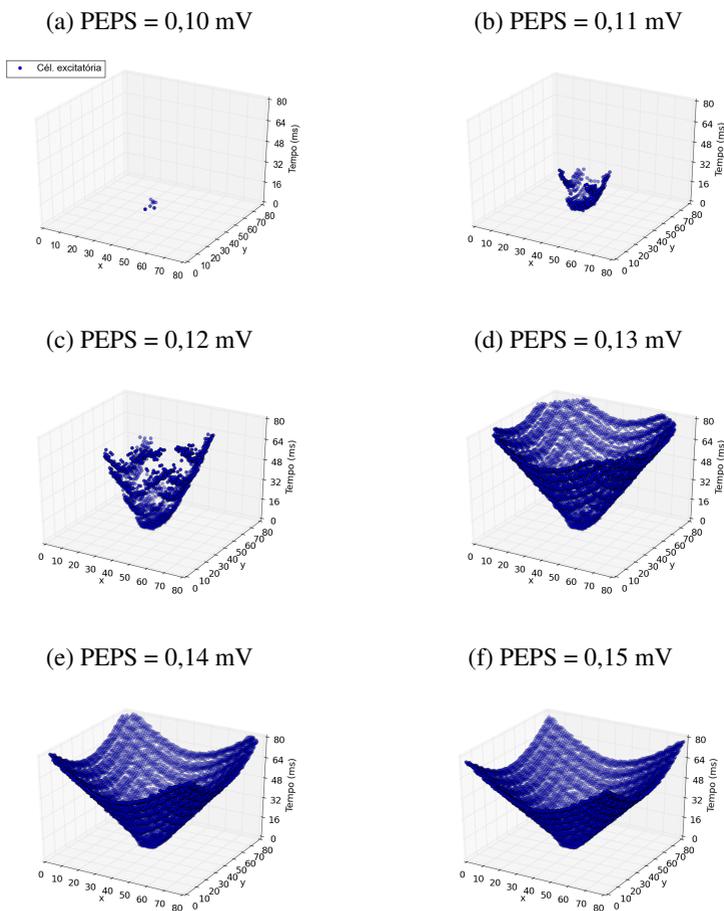
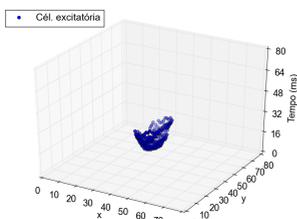
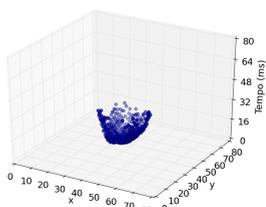


Figura 38 – Efeito espaçotemporal da variação do PEPS na geração de PAs nas células da camada 2/3 do V1.

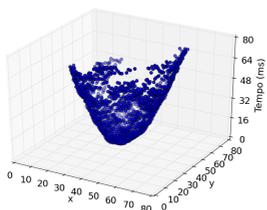
(a) PEPS = 0,10 mV



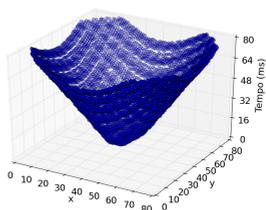
(b) PEPS = 0,11 mV



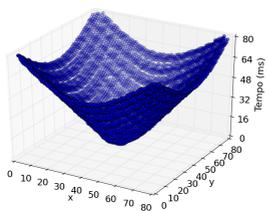
(c) PEPS = 0,12 mV



(d) PEPS = 0,13 mV



(e) PEPS = 0,14 mV



(f) PEPS = 0,15 mV

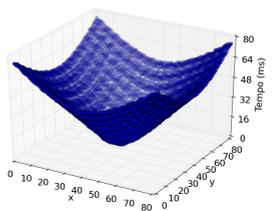
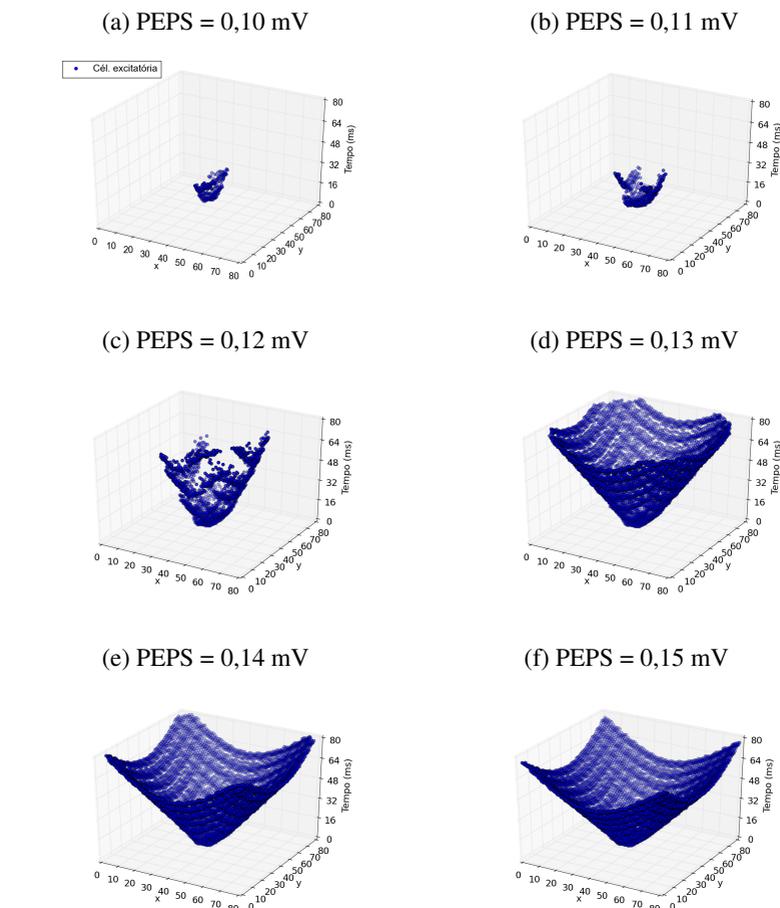


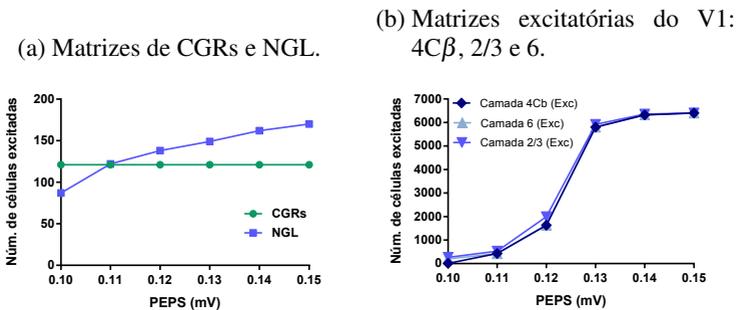
Figura 39 – Efeito espaçotemporal da variação do PEPS na geração de PAs nas células da camada 6 do V1.



A Figura 40 mostra o número total de neurônios que iniciaram um PA. Como mencionado anteriormente, o PEPS dos FRs não foi alterado e dessa forma, a matriz subsequente (CGRs) não apresentou uma variação no número

células excitadas, como esperado. Por outro lado, a matriz de células do NGL, que inicialmente apresentou 87 células estimuladas (PEPS = 0,10 mV), apresentou um aumento atingindo cerca de 170 células para o PEPS = 0,15 mV. Já as células do córtex V1 apresentaram um comportamento diferenciado. Uma vez que possuem circuitos recorrentes, o número de células estimuladas apresentou um forte aumento a partir do PEPS de 0,12 mV, desencadeando uma estimulação generalizada das células de todas as camadas. Além disso, todas as camadas do córtex estimularam um número semelhante de células (Figura 40b). PEPS menores que 0,10 mV não apresentaram potencial suficiente para elevar o potencial de membrana das células do córtex até o limiar de disparo.

Figura 40 – Número de PAs nas matrizes em função da variação do PEPS em Rede Excitatória.



As Figuras 41, 42 e 43 mostram o número total de PAs iniciados em cada intervalo de tempo na execução da rede para cada matriz. Como não foi utilizado um tempo refratário, cada célula pode iniciar apenas um PA durante toda simulação. Assim, podemos observar o efeito da esti-

mulação de um pequeno grupo de células fotorreceptoras, sem que haja uma estimulação recorrente. Essas figuras mostram uma visão temporal da estimulação em cada matriz da rede, sendo possível observar sequência de excitação após a estimulação de FRs, iniciando pela matriz de CGRs, em seguida, as células do NGL e, finalmente, chegando ao córtex V1 através da camada 4C β a qual distribui o sinal entre a camada 6 e 2/3. Além disso, através da variação do PEPS, observa-se que os valores de PEPSs a partir de 0,12 mV desencadeiam uma excitação generalizada até o final da execução da rede.

O aumento no número de células estimuladas se deve ao fato de que a contribuição de cada sinapse da rede será maior, facilitando o aumento do potencial de membrana no soma e sua consequente chegada ao limiar de disparo, desencadeando um PA. Esse comportamento da rede pode ser útil no estudo sobre transmissão sináptica no sistema nervoso central sob um ponto de vista de populações de neurônios, uma vez que grande parte dos estudos experimentais avaliam o PEPS sob um ponto de vista local (COSSELL et al., 2015; SEDIGH-SARVESTANI et al., 2017; YONEYAMA et al., 2011).

Portanto, os valores de PEPSs apresentam-se em uma faixa crítica para determinar a passagem da informação no V1. Esses resultados foram observados em um modelo de rede neuronal excitatória de macaco *reshus* desenvolvido por Andrezza e Pinto (2008b) e também analisado por Girardi-Schappo et al. (2016).

Figura 41 – Número total de PAs ao longo do tempo na Rede Excitatória para PEPS de 0,11 mV.

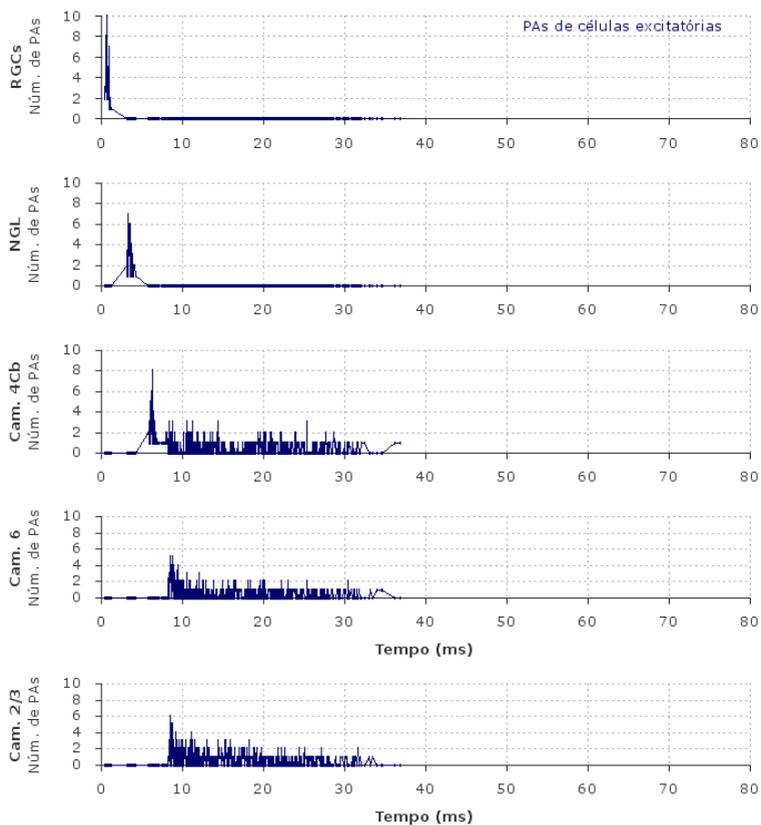


Figura 42 – Número total de PAs ao longo do tempo na Rede Excitatória para PEPS de 0,12 mV.

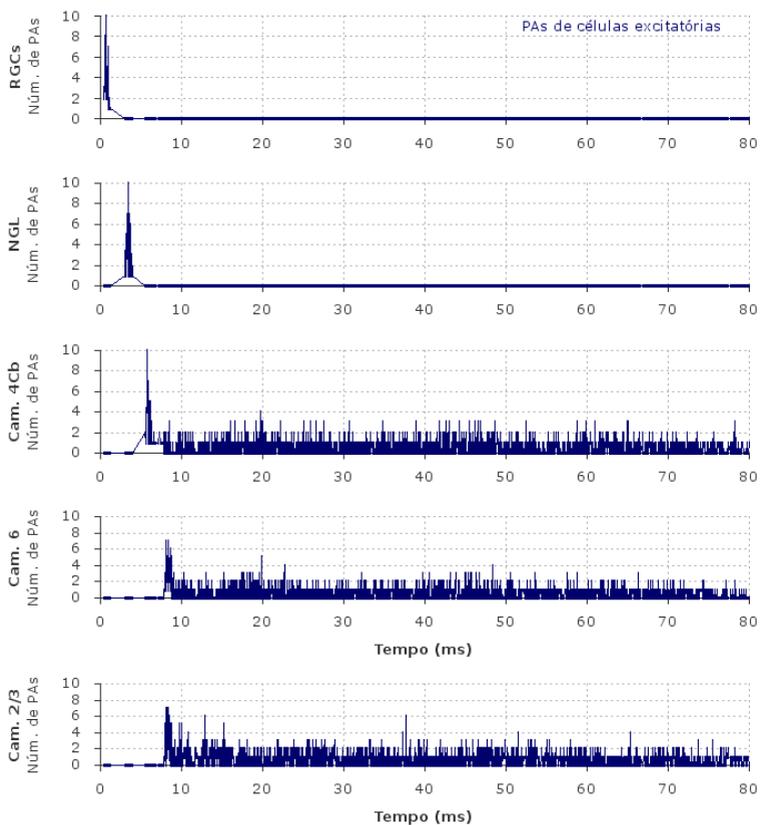
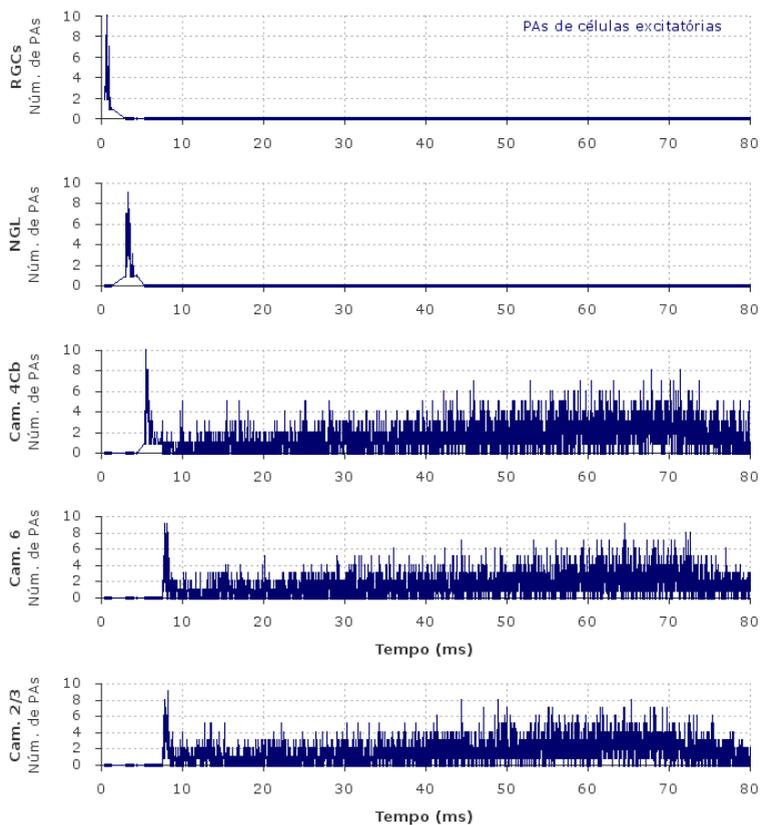


Figura 43 – Número total de PAs ao longo do tempo na Rede Excitatória para PEPS de 0,13 mV.



4.2 Efeito da variação do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) em Rede Excitatória-Inibitória

O experimento descrito nessa seção é semelhante ao anterior, porém, é utilizada a rede completa (Rede Excitatória-Inibitória), ou seja, com a presença das matrizes inibitórias para as camadas $4C\beta$, 2/3 e 6.

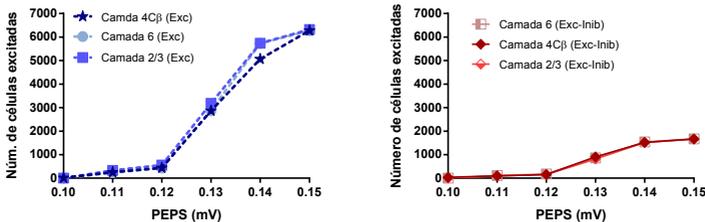
Uma vez que as matrizes inibitórias estão presentes apenas no córtex, os dados de estimulação, CGRs e NGL não são mostrados, pois são idênticos aos da seção anterior. Optou-se por realizar as conexões do NGL em direção ao córtex em ambas as matrizes da camada 4, pois, segundo [Kloc e Maffei \(2014\)](#), as células excitatórias do NGL enviam projeções para a camada $4C\beta$ do córtex, atingindo tanto células excitatórias quanto células inibitórias. Já a conectividade entre as camadas do córtex foi estudada por [Binzegger, Douglas e Martin \(2004\)](#) que observaram uma interação entre células excitatórias e inibitórias entre todas as camadas do córtex visual de gatos, além de estimar um peso para cada tipo de conexão. No entanto, o estudo não faz discriminação sobre o canal visual do qual as projeções fazem parte. Dessa forma, optou-se por manter o número de conexões semelhantes entre conexões do tipo excitatória e entre conexões do tipo inibitória, apesar do programa permitir o ajuste desses parâmetros.

Nas Figuras 45, 46 e 47 são mostrados os efeitos dos neurônios inibitórios no comportamento espaço-temporal da rede. Observa-se uma diminuição no número de células que disparam um PA. O PEPS de 0,10 mV não foi

suficiente para estimular as camadas 2/3 e 6 na presença das matrizes inibitórias, ao contrário da Rede Excitatória (seção anterior). Nos demais PEPS não existe uma nítida diferença entre o padrão de células excitadas (excitatórias e inibitórias) entre as camadas do córtex. Isso provavelmente se deve ao fato do número do número de ligações ser semelhante entre as camadas, uma vez que não existem dados exatos sobre a conectividade, em termos de número de sinapses, separando os difentes canais da visão: cor, forma e movimento.

Figura 44 – Número de PAs nas matrizes em função da variação PEPS em Rede Excitatória-Inibitória.

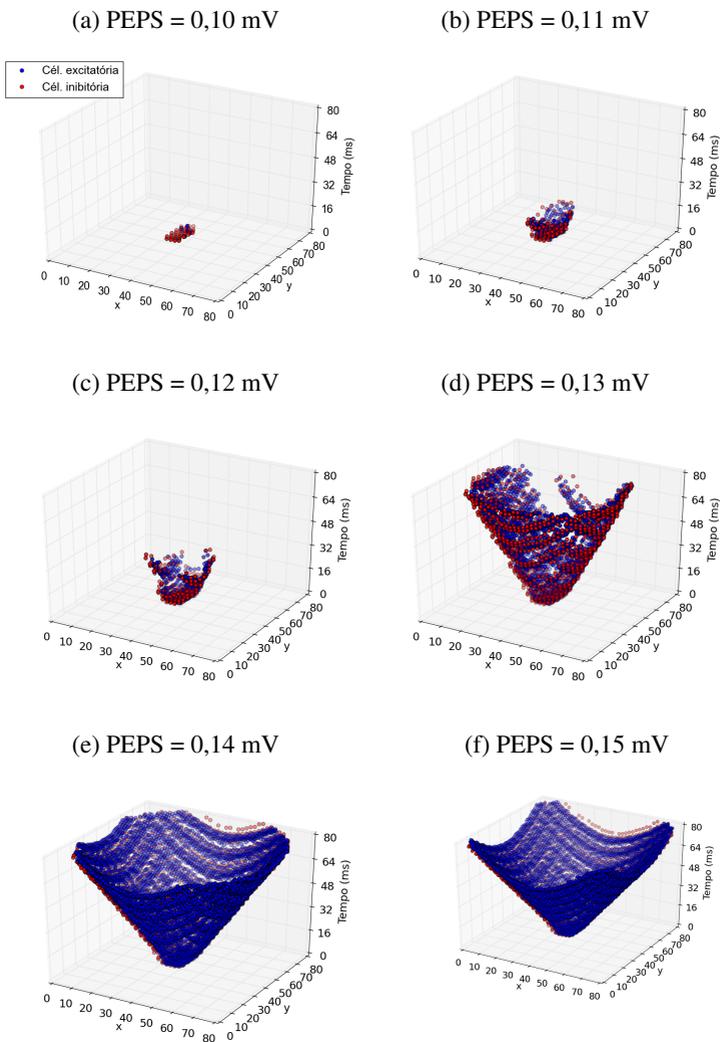
(a) Matrizes excitatórias do córtex: 4C β , 2/3 e 6. (b) Matrizes inibitórias do córtex: 4, 2/3 e 6.



A Figura 44a mostra o número de células excitatórias que iniciaram um PA na Rede Excitatória-Inibitória. É possível observar que o número de PAs para o PEPS igual a 0,13 mV diminuiu consideravelmente em relação à Rede Excitatória. Em seguida é mostrada uma melhor comparação entre as duas redes. Além disso, a Figura 44b mostra que o aumento do PEPS também influencia o número de PAs gerados nas matrizes de células inibitórias. Essa relação já era esperada, uma vez que as células excita-

tórias estão conectadas e, são responsáveis pela excitação das células inibitórias. Também, o número de PAs iniciados nas matrizes inibitórias é inferior ao número de PAs nas matrizes excitatórias, isso se deve ao fato da menor quantidade de células inibitórias em comparação com a matriz excitatória.

Figura 45 – Efeito da variação do valor do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células da camada $4C\beta$ do V1 na rede com neurônios excitatórios e inibitórios.



4.2. Efeito da variação do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) em Rede Excitatória-Inibitória 139

Figura 46 – Efeito da variação do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células da camada 2/3 do V1 na rede com neurônios excitatórios e inibitórios.

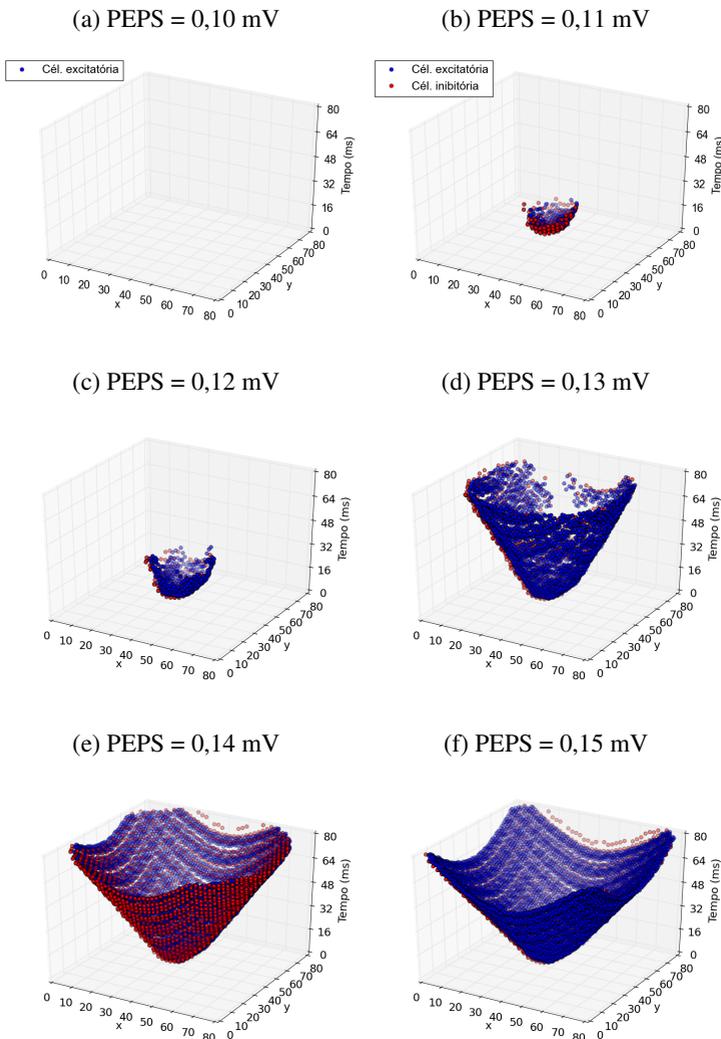
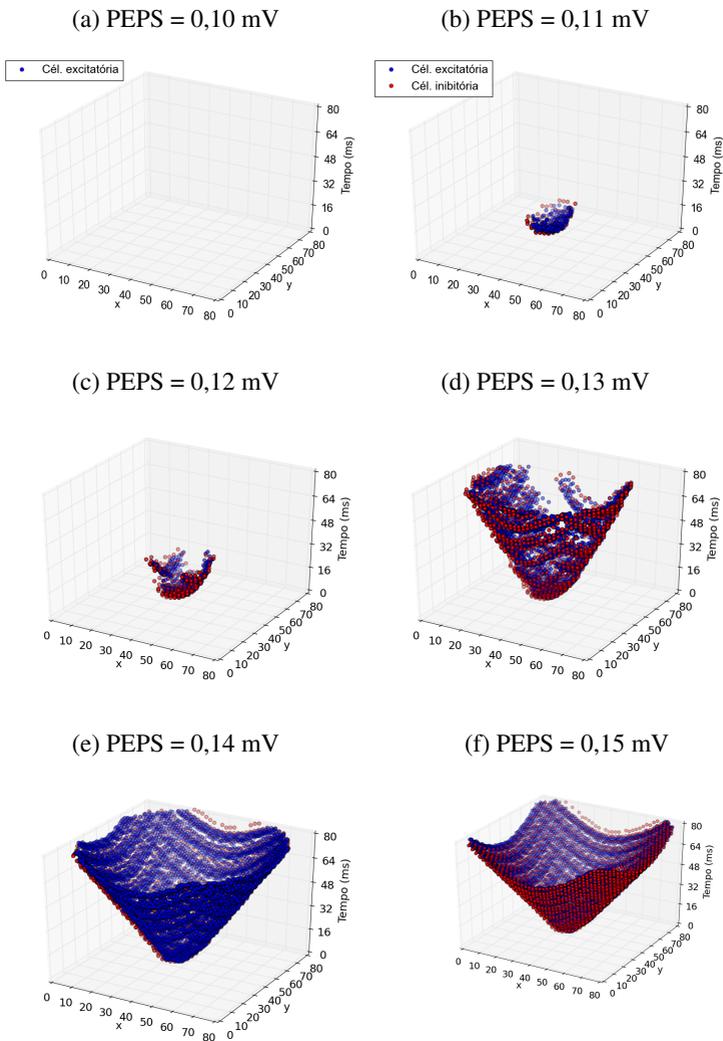
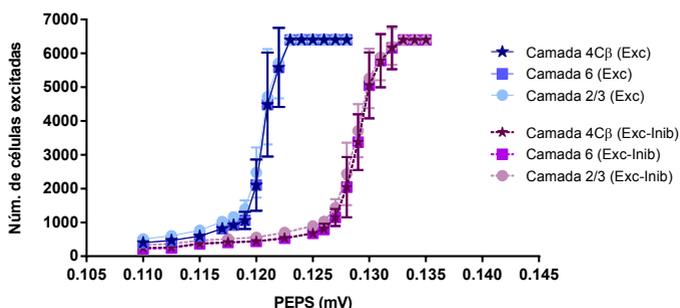


Figura 47 – Efeito da variação do valor do PEPS no tempo e posição da ocorrência de PAs nas células da camada 6 na rede com neurônios excitatórios e inibitórios.



Para uma melhor comparação entre a variação do PEPS entre as Redes Excitatórias e Excitatória-Inibitória, o número de células excitadas de ambas as redes foi comparado na Figura 48. Nesse gráfico é possível observar que na rede com a presença de matrizes inibitórias diminuiu o número de PAs de células excitatórias em todas as matrizes do córtex, mostrando um efeito de contenção ou controle da excitação celular.

Figura 48 – Comparação entre o número de PAs iniciados nas matrizes excitatórias entre a Rede Excitatória e Excitatória-Inibitória.



Nas Figuras 49, 50 e 51 é possível observar temporalmente a excitação das células excitatórias e células inibitórias, em todas as camadas, através do total de PAs em cada intervalo de execução. Novamente, é visível que os neurônios inibitórios diminuíram o tempo de excitação neuronal nos PEPS de 0,11 mV e 0,12 mV, mas não para o potencial de 0,13 mV que se estendeu até o final da simulação.

Figura 49 – Número total de PAs nas matrizes da Rede Excitatória-Inibitória para PEPS de 0,11 mV.

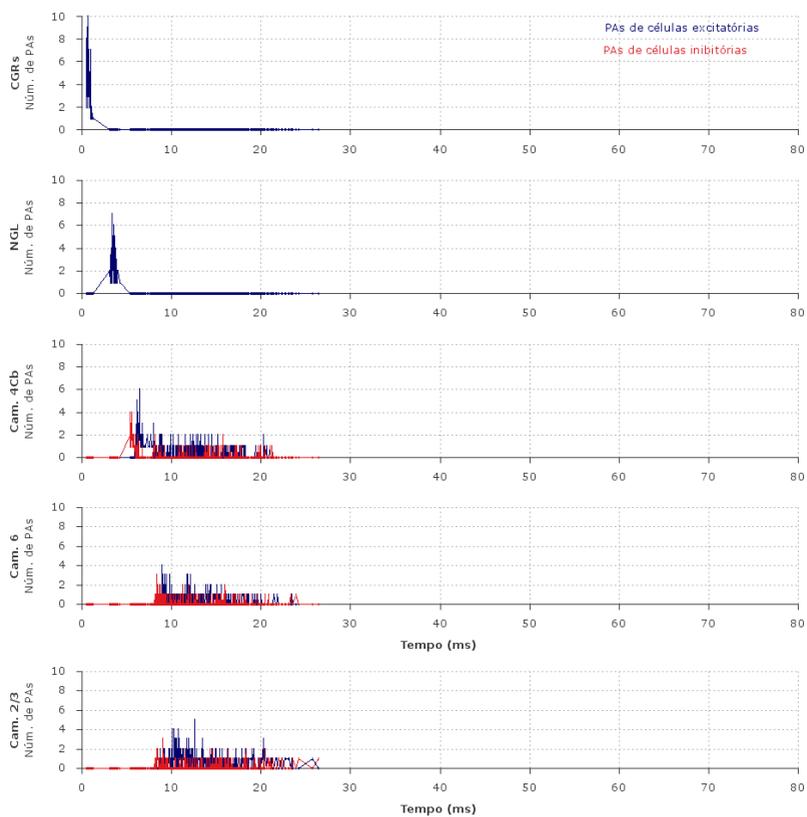


Figura 50 – Número total de PAs nas matrizes da Rede Excitatória-Inibitória para PEPS de 0,12 mV.

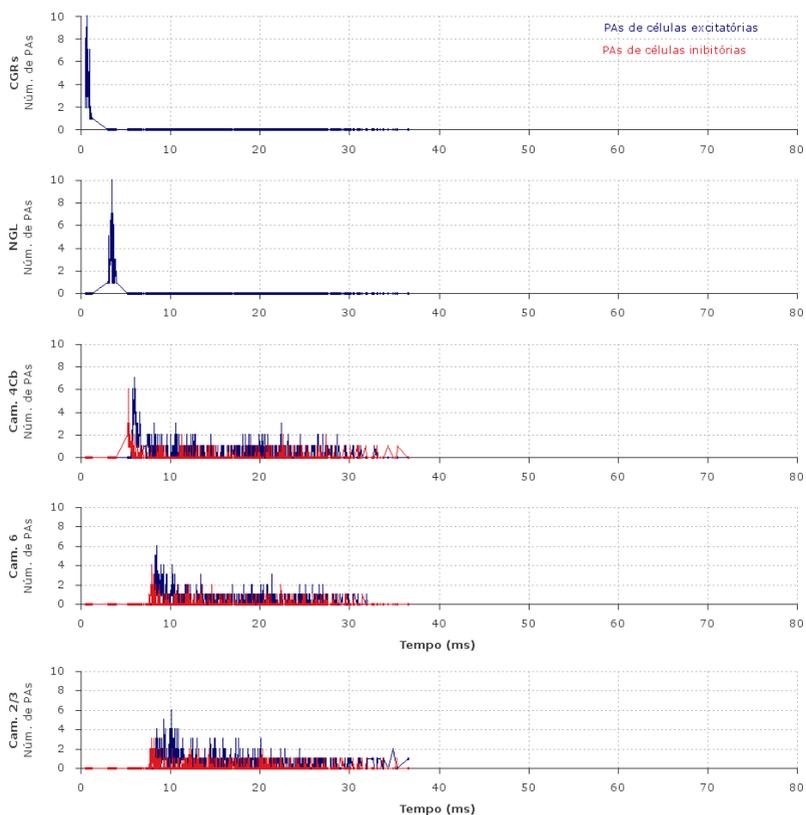
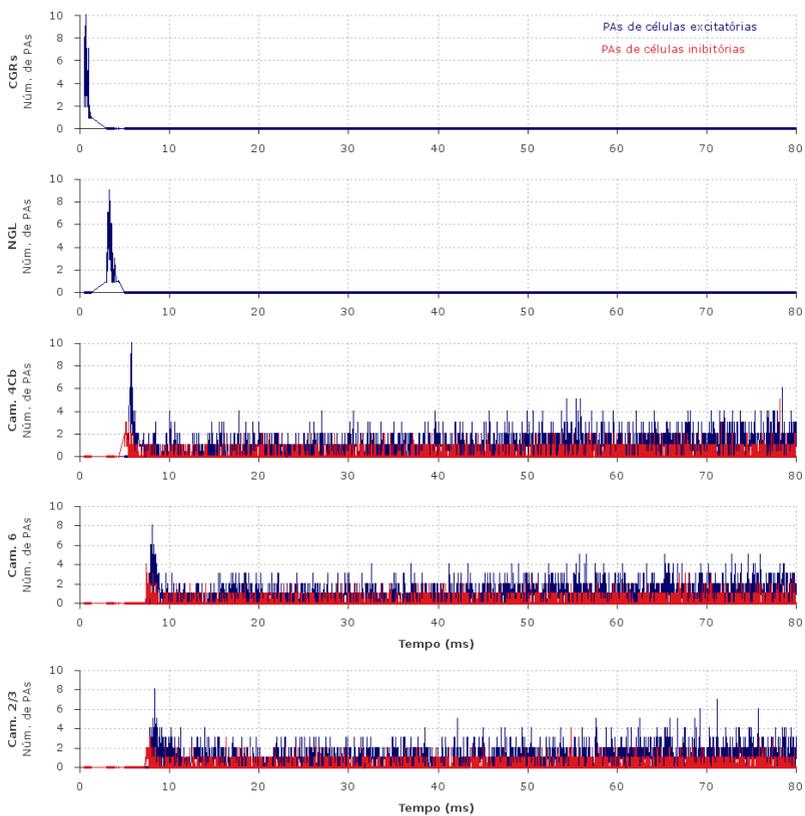


Figura 51 – Número total de PAs nas matrizes da Rede Excitatória-Inibitória para PEPS de 0,13 mV.



4.3 Comparação do efeito da variação do PEPS em redes com e sem matriz inibitória

Com o objetivo de analisar a região de valores críticos de PEPSs para a rede, realizou-se 10 simulações para cada valor de PEPS (0,105 mV; 0,110 mV; 0,115 mV; 0,120 mV; 0,125 mV), utilizando-se a mesma figura para estimulação na retina, utilizando desta vez semente randômica, ou seja, variando os FRs que formam a imagem.

A Figura 52a mostra os resultados da simulação. É possível observar que o PEPS de 0,125 mV excita as 6,4 mil células de cada matriz de neurônios excitatórios do córtex (camadas $4C\beta$, 2/3 e 6), ocorrendo para todas as simulações. Já o PEPS de 0,120 mV estimulou um número bastante variável de células nas camadas do córtex, numa faixa aproximada de 1.800 a 3.800. Dessa forma, o PEPS de 0,120 mV, ou superior, não resulta em comportamento desejável para a passagem e reconhecimento de uma estimulação realizada na retina. A Figura 53 mostra o comportamento espaçotemporal de uma única simulação.

No entanto, ao adicionar as matrizes de células inibitórias (Rede Excitatória-Inibitória) é possível observar que o número de células excitadas diminui (Figura 52c), sendo o sistema, de certa forma, controlado pelas células inibitórias, tornando o PEPS de 0,120 mV aceitável, sem que ele inicie uma excitação generalizada. Já o PEPS 0,125 mV, que anteriormente desencadeava um PA em todas as células da rede, também foi contido pelas células inibitórias. No entanto, ainda apresentou uma grande varia-

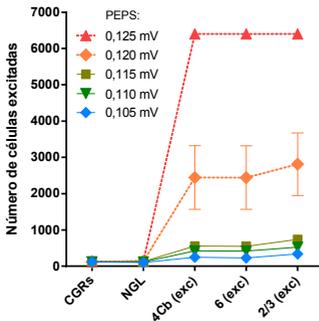
bilidade.

Reinhold, Lien e Scanziani (2015) estudaram os circuitos do córtex visual de ratos. Em um dos seus experimentos os neurônios inibitórios no córtex foram suprimidos para avaliar a sua participação na passagem do estímulo. Os resultados mostraram que houve um ganho de aproximadamente 47% de excitação em resposta à um estímulo. Da mesma maneira, também observamos que a ausência de neurônios inibitórios no córtex aumenta a excitação total das células.

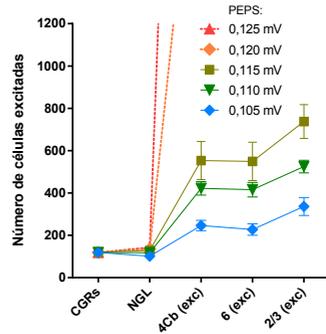
Yuste (2005) descreve as células piramidais (células excitatórias) como o esqueleto do córtex e os interneurônios (neurônios inibitórios) como células auxiliares que impedem os *runaway excitations* em epilepsia, que são padrões onde a atividade excitatória predomina sobre a atividade inibitória tomando conta da rede de neurônios, esse tipo de comportamento está associado com crises epiléticas. Além disso, estudos também associaram a deficiência na liberação de GABA (principal neurotransmissor de células inibitórias) com quadros de esquizofrenia (LEWIS; HASHIMOTO; VOLK, 2005) e, o aumento no balanço excitatório/inibitório, com autismo (YUSTE, 2005). Portanto, o papel de controle das populações de neurônios mostra que a importância das células inibitórias vai muito além de simples neurônios auxiliares e sim unidades fundamentais para o balanço excitação-inibição presente no cérebro.

Figura 52 – Efeito da variação do valor do PEPS no número total de células excitadas na Rede Excitatória e na Rede Excitatória-Inibitória. A) Matrizes excitatórias da Rede Excitatória. B) Mesmo resultado do gráfico A, porém com alteração na escala para uma melhor visualização dos PEPS inferiores. C) Matrizes excitatórias da Rede Excitatória-Inibitória. D) Matrizes inibitórias da Rede Excitatória-Inibitória (*CGRs* e *NGL* são matrizes excitatórias que foram incluídas nesse gráfico).

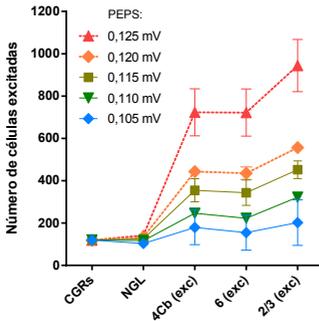
(a) Rede Exc - matrizes excitatórias



(b) Rede Exc - matrizes excitatórias (zoom)



(c) Rede Exc-Inib - matrizes excitatórias



(d) Rede Exc-Inib matrizes inibitórias

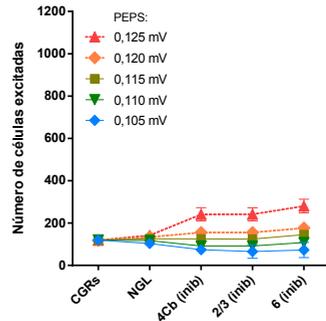
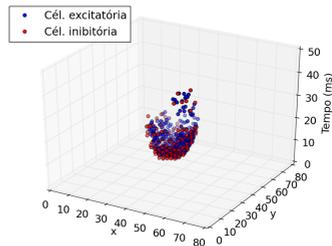
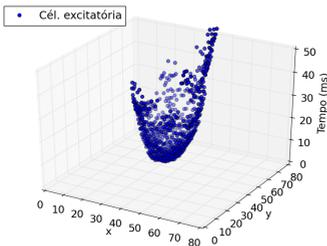
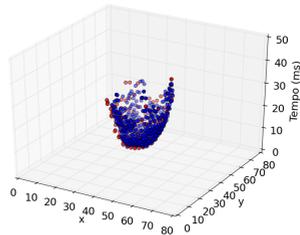
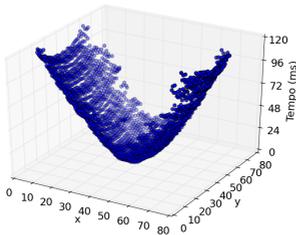


Figura 53 – Efeito das células inibitórias em três diferentes PEPS para a camada de saída 2/3 do V1. As redes com células inibitórias apresentam menor número e o tempo da excitação celular. As escalas dos gráfico *a*, *b*, *d* e *f* foram reduzidas no eixo do tempo para uma melhor visualização.

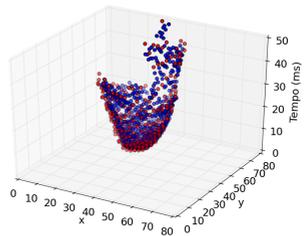
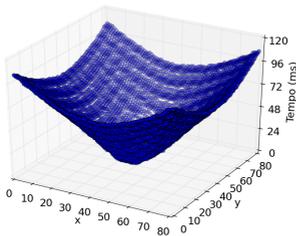
(a) Rede Excitatória (PEPS = 0,115 mV) (b) Rede Excitatória-Inibitória (PEPS = -0,115 mV)



(c) Rede Excitatória (PEPS = 0,120 mV) (d) Rede Excitatória-Inibitória (PEPS = -0,120 mV)



(e) Rede Excitatória (PEPS = 0,125 mV) (f) Rede Excitatória-Inibitória (PEPS = -0,125 mV)



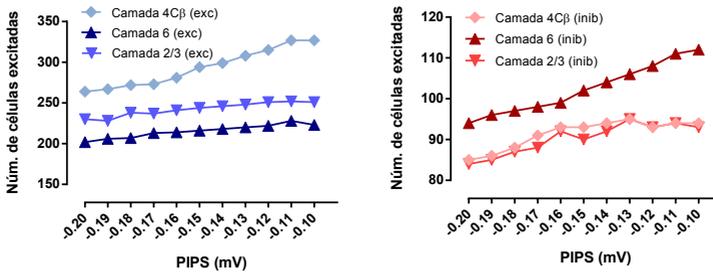
4.4 Efeito da variação do potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)

Nessa seção é mostrado o efeito da variação do potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) mantendo-se o PEPS constante (0,11 mV). Observa-se que o número de células estimuladas diminui conforme o PIPS se torna mais negativo (Figura 54). Esse efeito ocorre tanto para as células excitatórias (Figura 54a), quanto para as células inibitórias (Figura 54b).

A diminuição na excitação celular em função da diminuição do valor do PIPS ocorre devido ao decréscimo fornecido pelas sinapses inibitórias. Essa observação está de acordo com os resultados experimentais obtidos no córtex visual de ratos, para o qual foi observada uma dominância das células excitatórias no caso da presença de PIPSS fracos para produzir a hiperpolarização da membrana (SHAO; BURKHALTER, 1996).

Figura 54 – Número de PAs nas matrizes em função da variação PIPS em Rede Excitatória-Inibitória com PEPS constante.

(a) Matrizes excitatórias do córtex: 4C β , 2/3 e 6. (b) Matrizes inibitórias do córtex: 4, 2/3 e 6.



4.5 Curvas de sintonia (*tuning curves*)

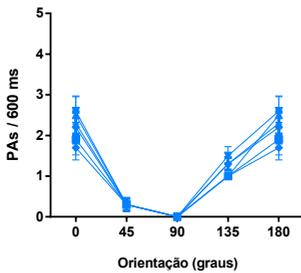
Hubel e Wiesel (1962) mostraram que os neurônios do V1 apresentam uma certa seletividade para orientações de linhas, onde, para cada orientação os neurônios respondem de forma diferente. Normalmente, um neurônio pode ser estimulado através de diferentes estímulos, porém, existem estímulos onde a resposta, mensurada através da taxa de disparo, é maior. A partir desse comportamento pode-se gerar curvas de sintonia onde é possível observar quais estímulos externos possuem uma maior probabilidade de estimular os neurônios. Portanto, as curvas de sintonia são utilizadas para caracterizar as respostas de um neurônio sensorial a um estímulo externo. Com isso, pode-se classificar grupos de neurônios responsivos a estímulos semelhantes.

A seletividade de orientação tem sido observada no V1 de diversas espécies, como macacos (MCLAUGH-

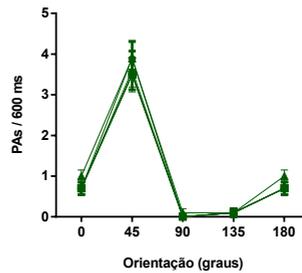
LIN et al., 2000b; GUR; KAGAN; SNODDERLY, 2004), gatos (CARDIN; PALMER; CONTRERAS, 2007; DRAGOI; SHARMA; SUR, 2000; ANDERSON; CARANDINI; FERSTER, 2000) e camundongos (SCHOLL et al., 2013), mostrando-se um padrão comum entre mamíferos. Portanto, com o objetivo de verificar se esse comportamento acontece com os neurônios do V1 da Rede Excitatória, gerou-se curvas de sintonia para os neurônios da camada $4C\beta$ (Figura 55). Nesse experimento, a retina foi estimulada durante 600 ms, já o período refratário utilizado foi de 10 ms. Na Figura 55 é possível observar que existem grupos de neurônios da rede que respondem com maior preferência para determinadas orientações. Além disso, a rede também é composta por neurônios não seletivos, que respondem de forma semelhante para diversas orientações, de acordo com o trabalho de Scholl et al. (2013).

Figura 55 – Curvas de Sintonia de neurônios da camada $4C\beta$. Cada gráfico representa um conjunto de neurônios com preferência para orientações semelhantes.

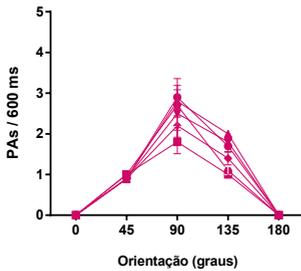
(a) Neurônios com preferência para estímulos com orientação em 0 graus.



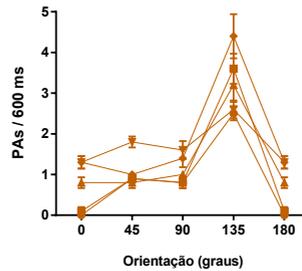
(b) Neurônios com preferência para estímulos com orientação em 45 graus.



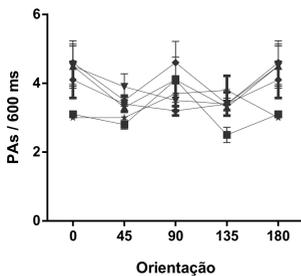
(c) Neurônios com preferência para estímulos com orientação em 90 graus.



(d) Neurônios com preferência para estímulos com orientação em 135 graus.



(e) Neurônios sem preferência de orientação.



5 Conclusões e Sugestões

O estudo sobre o Sistema Visual de mamíferos tem ocorrido desde o século XVIII e até hoje é intensamente realizado. Apesar de todo esse esforço, ainda existem muitas lacunas no conhecimento dessa estrutura e de outras áreas cerebrais. O conhecimento detalhado sobre a função e comportamento das células inibitórias em circuitos neurais ainda é pequeno. Segundo [Reinhold, Lien e Scanziani \(2015\)](#), é muito difícil prever o impacto dos circuitos recorrentes do córtex, pois se uma população de neurônios estimula uma segunda população que, por sua vez, estimula a primeira, pode ocorrer uma estimulação sustentada que prolongará o efeito do estímulo inicial. Além disso, essa estimulação dependerá do estado local de cada célula que pertence ao circuito. Uma vez que as células podem participar de mais de um circuito, nem sempre esses neurônios estarão disponíveis para iniciar um PA, pois a iniciação do PA dependerá do contexto momentâneo. Isso mostra que a compreensão do cérebro dos mamíferos ainda está longe de ser concluída. No entanto, com a crescente integração de diversas áreas de conhecimento em estudos multidisciplinares, a quantidade de informações extraídas do funcionamento do sistema nervoso têm crescido nos últimos anos.

O presente trabalho contribui com uma rede neuronal útil na exploração das características de populações de neurônios, principalmente associadas ao balanço excitatório/inibitório, que rege o comportamento do Sistema

Nervoso Central. Disfunções nesse comportamento estão associadas com algumas patologias que também podem ter seus padrões investigados na Rede Excitatória-Inibitória. Além disso, a rede neuronal pode ser atualizada com parâmetros mais exatos, um vez que descobertos ou aprimorados pela literatura neurocientífica.

A rede neuronal apresentada foi capaz de reproduzir comportamentos de excitação neuronal observados nos primeiros estágios do Sistema Visual de mamíferos, que ocorrem com a passagem do sinal da retina até a saída no V1, através da camada 2/3. Além disso, a rede também foi capaz de reproduzir os comportamentos de seletividade neuronal, onde grupos de neurônios apresentam uma resposta preferencial a determinadas orientações de estímulos, uma característica comum no V1 de mamíferos.

Através das simulações fornecidas pela rede neuronal, observou-se que o papel das células inibitórias é de crucial importância, uma vez que irá limitar espacialmente e temporalmente essa estimulação sustentada. Porém, ainda pouco se sabe sobre os mecanismos e a forma como esse circuito recorrente funciona e, principalmente, qual seu papel no processamento do estímulo visual. Contudo, a Rede Inibitória-Excitatória mostrou-se uma ferramenta útil para o estudo dos parâmetros neuronais e populacionais relacionados à passagem de sinal nas camadas iniciais do Sistema Visual.

Devido à grande velocidade de informações geradas sobre o cérebro dos mamíferos, pode-se sugerir algumas futuras implementações na rede:

- Aprimorar o componente sináptico, no qual possa ser submetida uma variação dinâmica dos potenciais pós-sinápticos;
- A diferenciação entre as células inibitórias, uma vez que existem diversos grupos de interneurônios com funções variadas devido às suas diferenças estruturais e eletrofisiológicas;
- Implementação da dinâmica de células *on* e *off* da retina, as quais apresentam um importante papel na tradução de estímulos luminosos em sinais químicos;
- Implementação de um componente de aprendizado na rede, para que seja possível o incremento de matrizes com células especializadas no reconhecimento de padrões.

Referências

ABBOTT, L. F. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain research bulletin*, Elsevier, v. 50, n. 5, p. 303–304, 1999. Citado na página [26](#).

AHMAD, K. M. et al. Cell density ratios in a foveal patch in macaque retina. *Visual neuroscience*, Cambridge Univ Press, v. 20, n. 02, p. 189–209, 2003. Citado 2 vezes nas páginas [35](#) e [36](#).

AHMED, B. et al. Polyneuronal innervation of spiny stellate neurons in cat visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 341, n. 1, p. 39–49, 1994. Citado na página [60](#).

ALONSO-NANCLARES, L. et al. Gender differences in human cortical synaptic density. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 105, n. 38, p. 14615–14619, 2008. Citado na página [32](#).

ANDERSON, J. C. et al. Map of the synapses formed with the dendrites of spiny stellate neurons of cat visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 341, n. 1, p. 25–38, 1994. Citado 2 vezes nas páginas [61](#) e [103](#).

ANDERSON, J. S.; CARANDINI, M.; FERSTER, D. Orientation tuning of input conductance, excitation, and inhibition in cat primary visual cortex. *Journal of*

neurophysiology, Am Physiological Soc, v. 84, n. 2, p. 909–926, 2000. Citado na página 151.

ANDREAZZA, J. K. et al. Proposição de rede neuronal fisiologicamente plausível para o estudo da dinâmica dos sistemas cerebrais: aplicada ao sistema visual primário de mamíferos. Florianópolis, SC, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 71.

ANDREAZZA, J. K.; PINTO, L. T. Proposition of physiologically plausible neuronal network for the simulation of the primary visual cortex of the macaque monkey. *BICS (Brain Inspired Cognitive Systems)*, Sao Luís, Brasil, 2008. Citado na página 27.

ANDREAZZA, J. K.; PINTO, L. T. Proposition of physiologically plausible neuronal network for the simulation of the primary visual cortex of the macaque monkey. *BICS (Brain Inspired Cognitive Systems)*, Sao Luís, Brasil, 2008. Citado na página 131.

BEAULIEU, C. et al. Quantitative distribution of gaba-immunopositive and-immunonegative neurons and synapses in the monkey striate cortex (area 17). *Cerebral Cortex*, Oxford Univ Press, v. 2, n. 4, p. 295–309, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 65 e 80.

BEIERLEIN, M.; GIBSON, J. R.; CONNORS, B. W. Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 90, n. 5, p. 2987–3000, 2003. Citado na página 60.

BERMAN, N. J. et al. Mechanisms of inhibition in cat visual cortex. *The Journal of physiology*, Wiley-Blackwell, v. 440, p. 697, 1991. Citado na página 103.

BINZEGGER, T.; DOUGLAS, R. J.; MARTIN, K. A. A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 24, n. 39, p. 8441–8453, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 60 e 135.

BRANCO, T.; HÄUSSER, M. Synaptic integration gradients in single cortical pyramidal cell dendrites. *Neuron*, Elsevier, v. 69, n. 5, p. 885–892, 2011. Citado 3 vezes nas páginas 52, 53 e 97.

BRIGGS, F.; CALLAWAY, E. M. Layer-specific input to distinct cell types in layer 6 of monkey primary visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 21, n. 10, p. 3600–3608, 2001. Citado na página 64.

BRODAL, P. *The central nervous system: structure and function*. [S.l.]: Oxford University Press, 2004. Citado na página 34.

BROSCH, T.; NEUMANN, H. Interaction of feedforward and feedback streams in visual cortex in a firing-rate model of columnar computations. *Neural Networks*, Elsevier, v. 54, p. 11–16, 2014. Citado na página 89.

BUZSÁKI, G. et al. *Temporal coding in the brain*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. Citado na página 51.

CALLAWAY, E. M.; WISER, A. K. Contributions of individual layer 2–5 spiny neurons to local circuits in

macaque primary visual cortex. *Visual neuroscience*, Cambridge Univ Press, v. 13, n. 05, p. 907–922, 1996. Citado 2 vezes nas páginas 63 e 64.

CARDIN, J. A.; PALMER, L. A.; CONTRERAS, D. Stimulus feature selectivity in excitatory and inhibitory neurons in primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 27, n. 39, p. 10333–10344, 2007. Citado na página 151.

COHEN-CORY, S. et al. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Developmental neurobiology*, Wiley Online Library, v. 70, n. 5, p. 271–288, 2010. Citado na página 88.

COSSELL, L. et al. Functional organization of excitatory synaptic strength in primary visual cortex. *Nature*, Nature Research, v. 518, n. 7539, p. 399–403, 2015. Citado na página 131.

CURCIO, C. A. et al. Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 292, n. 4, p. 497–523, 1990. Citado na página 35.

DRAGOI, V.; SHARMA, J.; SUR, M. Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex. *Neuron*, Elsevier, v. 28, n. 1, p. 287–298, 2000. Citado na página 151.

DRASDO, N. et al. The length of henle fibers in the human retina and a model of ganglion receptive field density in the visual field. *Vision research*, Elsevier, v. 47, n. 22, p. 2901–2911, 2007. Citado na página 36.

ELSTON, G.; ROSA, M. Morphological variation of layer iii pyramidal neurones in the occipitotemporal pathway of the macaque monkey visual cortex. *Cerebral Cortex*, Oxford Univ Press, v. 8, n. 3, p. 278–294, 1998. Citado 4 vezes nas páginas 61, 62, 77 e 106.

ELSTON, G. N. et al. Spinogenesis and pruning from early visual onset to adulthood: an intracellular injection study of layer iii pyramidal cells in the ventral visual cortical pathway of the macaque monkey. *Cerebral Cortex*, Oxford Univ Press, v. 20, n. 6, p. 1398–1408, 2010. Citado 3 vezes nas páginas 61, 62 e 106.

ELSTON, G. N.; TWEEDALE, R.; ROSA, M. G. Cortical integration in the visual system of the macaque monkey: large-scale morphological differences in the pyramidal neurons in the occipital, parietal and temporal lobes. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 266, n. 1426, p. 1367–1374, 1999. Citado 2 vezes nas páginas 61 e 62.

FARRANT, M.; KAILA, K. The cellular, molecular and ionic basis of gaba a receptor signalling. *Progress in brain research*, Elsevier, v. 160, p. 59–87, 2007. Citado na página 50.

FELDMEYER, D. et al. Reliable synaptic connections between pairs of excitatory layer 4 neurones within a single 'barrel' of developing rat somatosensory cortex. *The Journal of Physiology*, Wiley Online Library, v. 521, n. 1, p. 169–190, 1999. Citado na página 56.

FELDMEYER, D.; LÜBKE, J.; SAKMANN, B. Efficacy and connectivity of intracolumnar pairs of layer 2/3

pyramidal cells in the barrel cortex of juvenile rats. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 575, n. 2, p. 583–602, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 53 e 56.

FELDMEYER, D. et al. Synaptic connections between layer 4 spiny neurone-layer 2/3 pyramidal cell pairs in juvenile rat barrel cortex: physiology and anatomy of interlaminar signalling within a cortical column. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 538, n. 3, p. 803–822, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 56 e 97.

GIRARD, P.; HUPÉ, J.; BULLIER, J. Feedforward and feedback connections between areas v1 and v2 of the monkey have similar rapid conduction velocities. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 85, n. 3, p. 1328–1331, 2001. Citado na página 77.

GIRARDI-SCHAPPO, M. et al. Griffiths phase and long-range correlations in a biologically motivated visual cortex model. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, v. 6, 2016. Citado na página 131.

GORIS, R. L.; SIMONCELLI, E. P.; MOVSHON, J. A. Origin and function of tuning diversity in macaque visual cortex. *Neuron*, Elsevier, v. 88, n. 4, p. 819–831, 2015. Citado na página 68.

GUR, M.; KAGAN, I.; SNODDERLY, D. M. Orientation and direction selectivity of neurons in v1 of alert monkeys: functional relationships and laminar distributions. *Cerebral Cortex*, Oxford University Press, v. 15, n. 8, p. 1207–1221, 2004. Citado na página 151.

HARVEY, B. M.; DUMOULIN, S. O. The relationship between cortical magnification factor and population receptive field size in human visual cortex: constancies in cortical architecture. *The Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 38, p. 13604–12, 2011. ISSN 0270-6474. Citado na página 47.

HENDRY, S. et al. Numbers and proportions of gaba-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 7, n. 5, p. 1503–1519, 1987. Citado na página 64.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952. Citado na página 26.

HORTON, J. C.; HUBEL, D. H. Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey. *Nature*, v. 292, n. 5825, p. 762–764, 1981. Citado na página 59.

HUANG, Z. J. et al. Bdnf regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, Elsevier, v. 98, n. 6, p. 739–755, 1999. Citado na página 61.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 148, n. 3, p. 574–591, 1959. Citado na página 43.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of physiology*, Blackwell Publishing, v. 160, n. 1, p. 106, 1962. Citado 4 vezes nas páginas 43, 47, 48 e 150.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 195, n. 1, p. 215–243, 1968. Citado na página 45.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, The Wistar Institute of Anatomy and Biology, v. 158, n. 3, p. 267–93, 1974. Citado 2 vezes nas páginas 46 e 126.

JASPER, H.; KHAN, R.; ELLIOTT, K. Amino acids released from the cerebral cortex in relation to its state of activation. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 147, n. 3664, p. 1448–1449, 1965. Citado na página 50.

JIN, J. et al. Population receptive fields of on and off thalamic inputs to an orientation column in visual cortex. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 14, n. 2, p. 232–238, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.

KAAS, J. H. Why does the brain have so many visual areas? *Journal of Cognitive Neuroscience*, MIT Press, v. 1, n. 2, p. 121–135, 1989. Citado na página 41.

KLOC, M.; MAFFEI, A. Target-specific properties of thalamocortical synapses onto layer 4 of mouse primary

visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 34, n. 46, p. 15455–15465, 2014. Citado na página [135](#).

KREIMAN, G.; KOCH, C.; FRIED, I. Category-specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 9, p. 946–953, 2000. Citado na página [43](#).

KUFFLER, S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of neurophysiology*, v. 16, n. 1, p. 37–68, 1953. Citado na página [37](#).

LATAWIEC, D.; MARTIN, K. A.; MESKENAITE, V. Termination of the geniculocortical projection in the striate cortex of macaque monkey: a quantitative immunoelectron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 419, n. 3, p. 306–319, 2000. Citado na página [63](#).

LEFORT, S. et al. The excitatory neuronal network of the c2 barrel column in mouse primary somatosensory cortex. *Neuron*, Elsevier, v. 61, n. 2, p. 301–316, 2009. Citado na página [68](#).

LENNIE, P.; HAAKE, P. W.; WILLIAMS, D. R. The design of chromatically opponent receptive fields. *Computational models of visual processing*, MIT Press, Cambridge, Mass, v. 71, p. 82, 1991. Citado na página [36](#).

LEWIS, C.; BOSMAN, C.; FRIES, P. Recording of brain activity across spatial scales. *Current opinion in neurobiology*, Elsevier, v. 32, p. 68–77, 2015. Citado na página [24](#).

- LEWIS, D. A.; HASHIMOTO, T.; VOLK, D. W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 4, p. 312–324, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 146.
- LI, Y.-t. et al. Synaptic basis for differential orientation selectivity between complex and simple cells in mouse visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 35, n. 31, p. 11081–11093, 2015. Citado na página 43.
- LIVINGSTONE, M. S.; HUBEL, D. H. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 4, n. 1, p. 309–356, 1984. Citado na página 43.
- LÜBKE, J. et al. Morphometric analysis of the columnar innervation domain of neurons connecting layer 4 and layer 2/3 of juvenile rat barrel cortex. *Cerebral Cortex*, Oxford Univ Press, v. 13, n. 10, p. 1051–1063, 2003. Citado na página 56.
- LÜSCHER, C.; PETERSEN, C. The synapse. In: *Neurosciences-From Molecule to Behavior: a university textbook*. [S.l.]: Springer, 2013. p. 145–162. Citado na página 49.
- MAGEE, J. C.; COOK, E. P. Somatic epsp amplitude is independent of synapse location in hippocampal pyramidal neurons. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 9, p. 895–903, 2000. Citado na página 52.
- MARKRAM, H. et al. Physiology and anatomy of synaptic connections between thick tufted pyramidal neurones in the developing rat neocortex. *The Journal of physiology*,

Wiley Online Library, v. 500, n. 2, p. 409–440, 1997. Citado na página [56](#).

MARKRAM, H. et al. Reconstruction and simulation of neocortical microcircuitry. *Cell*, Elsevier, v. 163, n. 2, p. 456–492, 2015. Citado na página [25](#).

MASON, A.; NICOLL, A.; STRATFORD, K. Synaptic transmission between individual pyramidal neurons of the rat visual cortex in vitro. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 11, n. 1, p. 72–84, 1991. Citado na página [51](#).

MCLAUGHLIN, D. et al. A neuronal network model of macaque primary visual cortex (v1): Orientation selectivity and dynamics in the input layer 4c α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 97, n. 14, p. 8087–8092, 2000. Citado 2 vezes nas páginas [25](#) e [68](#).

MCLAUGHLIN, D. et al. A neuronal network model of macaque primary visual cortex (v1): Orientation selectivity and dynamics in the input layer 4c α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 97, n. 14, p. 8087–8092, 2000. Citado na página [151](#).

MOLDAKARIMOV, S.; BAZHENOV, M.; SEJNOWSKI, T. J. Feedback stabilizes propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 112, n. 8, p. 2545–2550, 2015. Citado na página [26](#).

MUIR, J.; KITTLER, J. T. Plasticity of gabaa receptor diffusion dynamics at the axon initial segment. *Frontiers in*

cellular neuroscience, *Frontiers*, v. 8, p. 151, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 61 e 105.

NEALEY, T.; MAUNSELL, J. Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 14, n. 4, p. 2069–2079, 1994. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.

NELSON, R.; KOLB, H. Synaptic patterns and response properties of bipolar and ganglion cells in the cat retina. *Vision research*, Elsevier, v. 23, n. 10, p. 1183–1195, 1983. Citado na página 37.

NÖRENBERG, A. et al. Distinct nonuniform cable properties optimize rapid and efficient activation of fast-spiking gabaergic interneurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 107, n. 2, p. 894–899, 2010. Citado na página 77.

OHANA, O. et al. Fast recruitment of recurrent inhibition in the cat visual cortex. *PloS one*, Public Library of Science, v. 7, n. 7, p. e40601, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 54, 55 e 97.

O’KUSKY, J.; COLONNIER, M. A laminar analysis of the number of neurons, glia, and synapses in the visual cortex (area 17) of adult macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 210, n. 3, p. 278–290, 1982. Citado 3 vezes nas páginas 57, 58 e 59.

PAREKH, R.; ASCOLI, G. A. Neuronal morphology goes digital: a research hub for cellular and system neuroscience.

Neuron, Elsevier, v. 77, n. 6, p. 1017–1038, 2013. Citado na página 75.

PERRY, V.; OEHLER, R.; COWEY, A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*, Elsevier, v. 12, n. 4, p. 1101–1123, 1984. Citado na página 37.

PETERS, A.; SETHARES, C. Myelinated axons and the pyramidal cell modules in monkey primary visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 365, n. 2, p. 232–255, 1996. Citado 2 vezes nas páginas 89 e 90.

PINTO, L. T.; ANDREAZZA, J. K. The excitatory post synaptic potential and the dendrite space constant influences in the behavior of system of neurons. *Proc. BICS 2008–Brain Inspired Cognitive Systems*, 2008. Citado na página 27.

PURVES, D. et al. Anatomical distribution of rods and cones. Sinauer Associates, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 36.

QUIROGA, R. Q. et al. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 435, n. 7045, p. 1102–1107, 2005. Citado na página 43.

REINHOLD, K.; LIEN, A. D.; SCANZIANI, M. Distinct recurrent versus afferent dynamics in cortical visual processing. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 146 e 153.

ROCKHILL, R. L. et al. The diversity of ganglion cells in a mammalian retina. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 22, n. 9, p. 3831–3843, 2002. Citado na página 37.

ROIPIREDDY, D.; ASCOLI, G. Potential synaptic connectivity of different neurons onto pyramidal cells in a 3d reconstruction of the rat hippocampus. *Frontiers in neuroinformatics*, Frontiers, v. 5, p. 5, 2011. Citado na página 103.

ROVAMO, J.; VIRSU, V. An estimation and application of the human cortical magnification factor. *Experimental Brain Research*, Springer, v. 37, n. 3, p. 495–510, 1979. Citado na página 47.

SÁEZ, I.; FRIEDLANDER, M. J. Synaptic output of individual layer 4 neurons in guinea pig visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 29, n. 15, p. 4930–4944, 2009. Citado na página 56.

SCANNELL, J. W.; BLAKEMORE, C.; YOUNG, M. P. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 15, n. 2, p. 1463–1483, 1995. Citado na página 41.

SCHOLL, B. et al. Emergence of orientation selectivity in the mammalian visual pathway. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 33, n. 26, p. 10616–10624, 2013. Citado na página 151.

SCHULTZE, M. Zur anatomie und physiologie der retina. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, Springer, v. 2, n. 1, p. 175–286, 1866. Citado na página 34.

SEDIGH-SARVESTANI, M. et al. Intracellular, in vivo, dynamics of thalamocortical synapses in visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, p. 3370–16, 2017. Citado na página 131.

SHAO, Z.; BURKHALTER, A. Different balance of excitation and inhibition in forward and feedback circuits of rat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 16, n. 22, p. 7353–7365, 1996. Citado na página 149.

SHEPHERD, G. M. *The synaptic organization of the brain*. [S.l.]: Oxford University Press, 2003. Citado na página 45.

SHIMOJO, S.; PARADISO, M.; FUJITA, I. What visual perception tells us about mind and brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 98, n. 22, p. 12340–12341, 2001. Citado na página 24.

SINCICH, L. C.; BLASDEL, G. G. Oriented axon projections in primary visual cortex of the monkey. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 21, n. 12, p. 4416–4426, 2001. Citado na página 77.

SINGER, W. Cortical dynamics revisited. *Trends in cognitive sciences*, Elsevier, v. 17, n. 12, p. 616–626, 2013. Citado na página 67.

SOLTESZ, I.; SMETTERS, D.; MODY, I. Tonic inhibition originates from synapses close to the soma. *Neuron*, Elsevier, v. 14, n. 6, p. 1273–1283, 1995. Citado 2 vezes nas páginas 61 e 105.

STRATFORD, K. et al. Excitatory synaptic inputs to spiny stellate cells in cat visual cortex. *Nature*, v. 382, n. 6588, p. 258–261, 1996. Citado na página 63.

TAO, L. et al. An egalitarian network model for the emergence of simple and complex cells in visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 101, n. 1, p. 366–371, 2004. Citado na página 26.

TARCZY-HORNOCH, K. et al. Intracortical excitation of spiny neurons in layer 4 of cat striate cortex in vitro. *Cerebral Cortex*, Oxford Univ Press, v. 9, n. 8, p. 833–843, 1999. Citado 3 vezes nas páginas 52, 54 e 60.

THOMSON, A. M.; LAMY, C. Functional maps of neocortical local circuitry. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers, v. 1, p. 2, 2007. Citado na página 60.

TOVÉE, M. J. M. J. *An Introduction to the Visual System*. Cambridge, New York, NY, USA: Cambridge University Press, 2008. ISBN 978-0-511-41393-3. Citado 3 vezes nas páginas 33, 34 e 41.

WILLIAMS, S. R.; STUART, G. J. Dependence of epsp efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 295, n. 5561, p. 1907–1910, 2002. Citado na página 52.

WISER, A. K.; CALLAWAY, E. M. Contributions of individual layer 6 pyramidal neurons to local circuitry in macaque primary visual cortex. *The Journal of*

neuroscience, Soc Neuroscience, v. 16, n. 8, p. 2724–2739, 1996. Citado na página 63.

WONG-RILEY, M. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. *Brain research*, Elsevier, v. 171, n. 1, p. 11–28, 1979. Citado na página 59.

YABUTA, N. H.; CALLAWAY, E. M. Functional streams and local connections of layer 4c neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 18, n. 22, p. 9489–9499, 1998. Citado 3 vezes nas páginas 59, 60 e 63.

YEH, C.-I. et al. Functional consequences of neuronal divergence within the retinogeniculate pathway. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 101, n. 4, p. 2166–2185, 2009. Citado na página 38.

YONEYAMA, M. et al. Spatiotemporal characteristics of synaptic epsp summation on the dendritic trees of hippocampal ca1 pyramidal neurons as revealed by laser uncaging stimulation. *Cognitive neurodynamics*, Springer, v. 5, n. 4, p. 333–342, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 53 e 131.

YUSTE, R. Origin and classification of neocortical interneurons. *Neuron*, Elsevier, v. 48, n. 4, p. 524–527, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 146.

ZHAO, Q. *Computational and Cognitive Neuroscience of Vision*. [S.l.]: Springer, 2016. Citado na página 26.