

Universidade de Brasília
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal

Preenchimento Perceptual em Portadores de Lesão Retínica

Denise Prado de Alvarenga

Brasília – 2008

DENISE PRADO DE ALVARENGA

Preenchimento Perceptual em Portadores de Lesão Retínica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, como requisito parcial, para obtenção de título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Valdir Filgueiras Pessoa

Brasília – DF
2008

Alvarenga, Denise Prado

**Preenchimento perceptual em portadores de lesão retínica /
Denise Prado de Alvarenga. Brasília: UnB/ Instituto de
Ciências Biológicas, 2008.**

xii, 134 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Valdir Filgueiras Pessoa

**Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Instituto de
Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Biologia
Animal, 2008.**

Referências Bibliográficas: f. 65.

**1. Preenchimento perceptual. 2. Visão. 3. Toxoplasmose. 4.
Neurofisiologia – Tese. I. Pessoa, Valdir Filgueiras. II.
Universidade de Brasília, Instituto de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal. III. Título.**

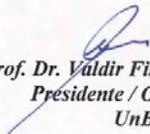
Tese de Doutorado

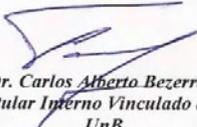
Denise Prado de Alvarenga

Título:

“Preenchimento perceptual em portadores de lesão retínica”

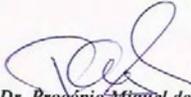
Comissão Examinadora:


Prof. Dr. Valdir Filgueiras Pessoa
Presidente / Orientador
UnB


Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz
Membro Titular Interno Vinculado ao Programa
UnB


Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil Neto
Membro Titular Interno não Vinculado ao Programa
UnB


Prof. Dr. Fernando Oréfice
Membro Titular Externo não Vinculado ao Programa
UFMG


Prof. Dr. Procópio Miguel dos Santos
Membro Titular Interno não Vinculado ao Programa
UnB

Profa. Dra. Maria Clotilde Henriques Tavares
Membro Suplente
Interno Vinculado ao Programa
UnB

Brasília, 31 de março de 2008.

*Homenagem póstuma a Daniel Alvarenga,
meu querido pai.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Valdir Filgueiras Pessoa pelo incentivo e ajuda na orientação deste trabalho.

À Dra. Márcia Furukawa Couto pela infinita dedicação e inúmeras idéias essenciais a este trabalho.

Ao Prof.Dr. Leopoldo Pacini Neto e sua Clínica pela contribuição com pacientes voluntários.

À Consultoria Júnior em estatística - ESTAT Consultoria, pela orientação na análise estatística dos dados.

À Prof. Valderes Gouveia pela amizade, atenção e dedicada revisão do texto.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

E, finalmente a Deus, causa primária de todas as coisas, pela saúde e proteção.

“Aprender é a única coisa da qual
a mente nunca se cansa, nunca tem medo e
nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci.

RESUMO

OBJETIVO: Estudar preenchimento perceptual de lesão retínica produzida por coriorretinite. Embora exista área de escotoma com déficit de impulsos visuais, pacientes com tais lesões percebem o campo visual de forma ininterrupta, sugerindo a existência de fenômeno de preenchimento perceptual nessas regiões danificadas pela coriorretinite. **MÉTODOS:** Foram selecionados 14 pacientes com lesão retínica monocular, extra-macular e cicatrizada, cuja exata localização foi determinada por campimetria computadorizada. Os experimentos utilizaram um programa de computador, que gerava um estímulo cinza ($1^\circ \times 1^\circ$ e 33cd/m^2 de luminância), numa área cinza homogênea ao redor, com luminância de 28cd/m^2 . Os testes foram realizados monocularmente. Experimento 1- escotoma artificial foi programado para ser projetado na borda da lesão e em dois outros pontos de mesma excentricidade e normais. Experimento 2- escotoma artificial foi programado para ser projetado na área correspondente à lesão no olho contralateral e em dois outros pontos controles. Nesse experimento todos os pacientes foram classificados em três subgrupos, de acordo com a posição do estímulo na retina em: central, nasal superior a 15° de excentricidade e temporal superior a 15° de excentricidade. Cada posição foi testada 36 vezes. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade de Brasília e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **RESULTADOS:** *Experimento 1* – Não houve diferenças significativas entre as médias de latências de preenchimento ($p>0,05$). *Experimento 2* – As latências de preenchimento das áreas correspondentes à lesão foram inferiores às das áreas controle ($p<0,05$). A diferença entre o estímulo central e temporal superior a 15° de excentricidade foi significativa ($p<0,05$), porém entre o estímulo central e nasal superior a 15° de excentricidade não foi significativa ($p>0,05$). Na comparação de ambos os experimentos, houve diferença significativa entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas áreas correspondente à lesão e nas bordas da lesão. **CONCLUSÕES:** (i) As alterações neuronais ocorridas nas bordas das lesões influenciaram o preenchimento perceptual dentro da área do escotoma; (ii) O preenchimento perceptual é facilitado na área correspondente à lesão retínica; (iii). Os mecanismos neuronais envolvidos na facilitação devem ser semelhantes aos descritos para a deaferenciação do córtex somatosensorial; (iv) A assimetria da representação das colunas de dominância ocular no córtex cerebral contribuiu para aumentar as latências de preenchimento perceptual de escotoma artificial projetado no córtex contralateral, em relação ao projetado no córtex ipsilateral; (v) Os resultados sugerem a existência de mecanismos de interpolação neuronal na reorganização do mapa retinotópico cortical e de fatores cognitivos, como a atenção, ambos envolvidos no processo de preenchimento perceptual de escotomas adquiridos.

Palavras chave - preenchimento perceptual, escotoma retínico, toxoplasmose, mecanismos corticais, reorganização cortical.

ABSTRACT

PURPOSE: To study the perceptual filling-in from retinochoroiditis scotoma in 14 patients. Although with visual inputs deficit, patients with such as chronic lesions perceive the visual field uninterrupted, suggesting completion of the damaged regions by perceptual filling-in process.

METHODS: The exact localization of the lesions was determined by standard automated perimetry. In the experiments, the target and surround stimulus were grey; the surround area with a luminance of 28 cd/m², target with 33 cd/m². The target was a 1° square patch. Experiment 1 - Artificial scotomas were programmed to be projected just outside the edge of retinal lesion and at two another equidistant points, in the visual field of the same eye. Experiment 2 - targets were projected inside the scotoma corresponding area in the fellow eye, and at two control points. In this experiment, patients were classified in three groups, according to the tested retina: central; nasal beyond 15 degrees; temporal beyond 15 degrees of excentricity. Each position was tested 36 times. All subjects gave their informed consent and the Brasília University's Human Research Ethics Committee has approved this protocol.

RESULTS: Experiment 1 - There was no significant difference in perceptual filling-in latencies ($p>0.05$). Experiment 2 – There was faster perceptual filling-in latencies ($p<0.05$) at the scotoma corresponding area than at the control points. Although the difference between central and temporal targets beyond 15 degrees was significant ($p<0.05$): the difference between central and nasal targets beyond 15 degrees was not significant ($p>0.05$). Comparing the experiments, there was significant difference in perceptual filling-in latencies at the scotoma corresponding area and at the edge of lesion ($p<0,05$).

CONCLUSIONS: Any neuronal changes occurring at the edge of the lesion only affected filling-in within the scotoma area; perceptual filling-in is facilitated at the corresponding area of retinal scotomas; the neural mechanisms of this visual facilitation might be similar to those found following somatosensory cortex partial deafferentation. The ocular dominance cortex column asymmetry of peripheral retina added with partial cortical deafferentation contributes to longer filling-in latency of targets projected into contralateral cortex when compared to ipsilateral cortex; the data combined show that there is strong evidence for interpolation in retinopically organized areas . It is likely that cognitive factors such as attention are involved in the perceptual filling-in of acquired scotomas.

Key words: filling-in, retinal scotomas, toxoplasmosis, cortical mechanism, adult plasticity, map reorganization

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1 -	Exemplo de imagem para demonstração do efeito Troxler.....	3
Figura 2 -	Representação gráfica dos limites campimétricos.....	9
Figura 3 -	Representação gráfica dos limites campimétricos em condição monocular e binocular	9
Figura 4 -	Representação retinotópica do córtex visual primário em humanos	10
Figura 5 -	Colunas de dominância ocular em macacos.....	11
Figura 6 -	A figura ilustra a representação das colunas de dominância ocular no córtex visual primário humano	13
Figura 7 -	Esquema da aferência do núcleo geniculado lateral nas colunas de dominância ocular cortical, camada 4C e as células binoculares em outras camadas	14
Figura 8 -	<i>Toxoplasma gondii</i> - formas evolutivas.....	15
Figura 9 -	Ciclo biológico do <i>Toxoplasma gondii</i>	17
Figura 10 -	Equipamento Humphrey Visual Field Analyser 630 i.....	24
Figura 11 -	Colocação e centralização do transferidor sobre o campo visual	27
Figura 12 -	Seta vermelha indica o ponto na borda da lesão, a 10° do eixo horizontal e a 340° no transferidor.....	27
Figura 13 -	Seta vermelha indica o ponto no campo visual superior, retina normal, a 10° do eixo horizontal e 160° no transferidor	28

Figura 14 -	Seta vermelha indica o ponto no campo visual inferior, retina normal, a 10° do eixo horizontal e 200° no transferidor	28
Figura 15 -	Seta vermelha indica o ponto correspondente à lesão- a 20° do eixo horizontal e 340° no transferidor.....	29
Figura 16 -	Seta vermelha indica o ponto no campo visual superior, retina normal- a 20° do eixo horizontal e 160° no transferidor	29
Figura 17 -	Seta vermelha indica o ponto no campo visual inferior, retina normal- a 20° do eixo horizontal e 200° no transferidor	30
Figura 18 -	Demonstra as posições escolhidas, (i), (ii) e (iii) para participante APSA, do Experimento 1, olho direito com lesão	31
Figura 19 -	Demonstra as posições escolhidas (i), (ii) e (iii) para participante APSA , do Experimento 2, olho esquerdo com lesão	31
Figura 20 -	Página interativa do programa de computador, que permitiu a definição dos parâmetros dos estímulos visuais para os Experimentos 1 e 2.....	35
Figura 21 -	Exemplo uma tela de teste apresentada no monitor de computador nos Experimentos 1 e 2, para olho direito	36
Figura 22 -	Exemplo uma tela de teste apresentada no monitor de computador nos Experimentos 1 e 2, para olho esquerdo.....	37
Figura 23 -	Imagem mostra a posição do participante, com o apoio de queixo, a 57 cm da tela do monitor.....	39
Figura 24 -	Ilustração esquemática do campo visual do olho direito e esquerdo, da localização da posição do estímulo na área correspondente e os subgrupos.....	54

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 - Descrição dos participantes.....	23
Quadro 2 - Parâmetros das posições estudadas no experimento 1.....	32
Quadro 3 - Parâmetros das posições estudadas no experimento 2.....	33

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Grupo I – Participantes com lesão corioretiniana superior	40
Tabela 2 - Grupo II – Participantes com lesão corioretiniana inferior.....	41
Tabela 3 - Latências (seg.) de preenchimento (médias \pm erro padrão) para borda e área controle nos Grupos I e II	41
Tabela 4 - Média das latências (seg.) de preenchimento na área correspondente à lesão e área controle	51
Tabela 5 - Latências (seg.) de preenchimento (média \pm erro padrão) para área correspondente à lesão e área controle	52
Tabela 6 - Participante X Posição do Estímulo na Área Correspondente X Tipo de fibra estimulada X Subgrupo.....	54
Tabela 7 - Latências (seg.) de preenchimento (média \pm erro padrão) na área correspondente à lesão nos Subgrupos 1 e 2, 3.....	55
Tabela 8 - Latências (seg.) de preenchimento (média \pm erro padrão) na área correspondente à lesão, borda da lesão e área controle.....	62

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1- Médias de latências de preenchimento dos participantes Grupos I e II para os estímulos posicionados na borda da lesão e na área controle.....	42
Gráfico 2- Médias de latências de preenchimento para os estímulos posicionados na área correspondente à lesão e na área controle.....	52
Gráfico 3- Médias de latências de preenchimento para os estímulos posicionados na área correspondente à lesão, dos participantes Subgrupos 1 , 2 e 3.....	56
Gráfico 4- Médias de latências de preenchimento para os estímulos posicionados na área correspondente à lesão, borda da lesão e na área controle.....	62

SUMÁRIO

	Página
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Lista de Figuras.....	vi
Listas de Quadros.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Gráficos.....	x
1. Introdução.....	1
- Preenchimento Perceptual Visual.....	1
- Campo Visual e Representação Cortical.....	8
- Campo Visual e Preenchimento Perceptual.....	14
- Toxoplasmose.....	15
2. Relevância do Trabalho.....	20
3. Objetivos do Trabalho.....	21
4. Metodologia.....	22
4.1. Voluntários.....	22
4.2. Exame dos Voluntários.....	23
4.3. Método de escolha das Posições estudadas.....	26
4.4. Aparato e Estímulo visual.....	33
4.5. Experimento 1.....	38
4.5.1. Procedimento.....	38
4.5.2. Análise Estatística.....	39
4.5.3. Resultados do Experimento 1.....	40

4.5.4. Discussão Parcial.....	42
4.6. Experimento 2.....	50
4.6.1. Procedimento.....	50
4.6.2. Análise Estatística.....	50
4.6.3. Resultados do Experimento 2.....	51
4.6.4. Discussão Parcial.....	56
5. Resultados Finais.....	61
6. Discussão Final.....	63
7. Conclusões	64
8. Referências Bibliográficas.....	65
9. Fontes Consultadas.....	70
10. Anexo 1 – Resultados dos exames dos participantes.....	71
11. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	100
12. Anexo 3 - Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FS/UnB.....	101
13. Anexo 4 – Artigo Publicado.....	102
14. Anexo 5 – Artigo enviado para publicação.....	105
15. Anexo 6 – “Abstract” do painel apresentado na ARVO - 2004.....	117

1 - INTRODUÇÃO e REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

- Preenchimento Perceptual Visual

Preenchimento perceptual visual é um fenômeno perceptual, no qual atributos visuais como cor, brilho, textura e movimento são percebidos em uma região do campo visual, mesmo que tal atributo exista apenas ao redor (KOMATSU, 2006).

Outros autores definem preenchimento perceptual como uma manifestação da função visual de superfície de interpolação, ou seja, da capacidade do sistema visual de reconstruir uma superfície contínua a partir de estímulo visual descontínuo, usando a informação subjacente (DE WEERD *et al.*, 1995).

O preenchimento perceptual é evidente em pelo menos três situações:

- Quando alguma região do campo visual não recebe estímulo visual, como por exemplo, ponto cego e escotoma. O ponto cego é a região do campo visual que corresponde ao disco óptico na retina. Apesar de não haver fotorreceptores nessa área, percebe-se o campo visual sem falhas. Da mesma forma, pacientes com lesão retínica não percebem interrupção do campo visual causada pelo escotoma.

- Quando o campo visual está normal e não há deficiência de estímulo visual, como por exemplo, um escotoma artificial. Nesta situação, a estabilização da imagem na superfície da retina é fator determinante do fenômeno. O preenchimento perceptual não ocorre instantaneamente, leva alguns segundos e, ao mover os olhos, a percepção visual anterior é restaurada (DE WEERD, DESIMONE e UNGERLEIDER, 1998).

- Quando na presença de contornos ilusórios, como por exemplo, o triângulo de Kanitza, o efeito néon e o efeito de Craik - O'Brien Cornsweet. Neste caso, o fenômeno perceptual ocorre sem a necessidade de fixação visual prolongada (DE WEERD, 2006).

Para alguns autores, há uma distinção entre preenchimento perceptual visual e complementação de contornos ilusórios. Existe, ainda na literatura, outra terminologia conhecida como complementação amodal e modal. A complementação amodal resulta da percepção da uniforme de uma superfície, na presença de um objeto posicionado na frente da textura. A complementação modal resulta da capacidade de percepção de contornos ilusórios, a exemplo do triângulo de Kanitza. Apesar das diferenças conceituais e didáticas, ambos os tipos de preenchimento apresentam mecanismos em comum (DE WEERD,2006).

O fenômeno preenchimento perceptual foi inicialmente noticiado por Sir. David Brewster, no século dezenove e foi considerado à época nada além de uma curiosidade. Durante os últimos dez anos, o tema tem sido revivido e tornou-se um tópico de interesse para muitos cientistas, que estudam psicofísica e neurofisiologia (PESSOA e DE WEERD, 2003).

Em 1804, Troxler descreveu um fenômeno no qual um objeto estacionário no campo visual periférico desaparecia após alguns segundos de fixação e reaparecia imediatamente caso houvesse movimento ocular (FIG.1). Tem sido postulado que o efeito de Troxler ocorre em duas etapas: (i) inicialmente com a quebra ou adaptação das bordas do objeto estacionário; (II) em seguida com o preenchimento perceptual, ou seja, a invasão do padrão visual circundante para dentro da área do objeto, por interpolação neural. Esse processo é atribuído ao córtex; não tendo relação direta com o processo de adaptação de fotorreceptores retínicos (RAMACHANDRAN, GREGORY e AIKEN,1993; SAFRAN e LANDIS, 1998).

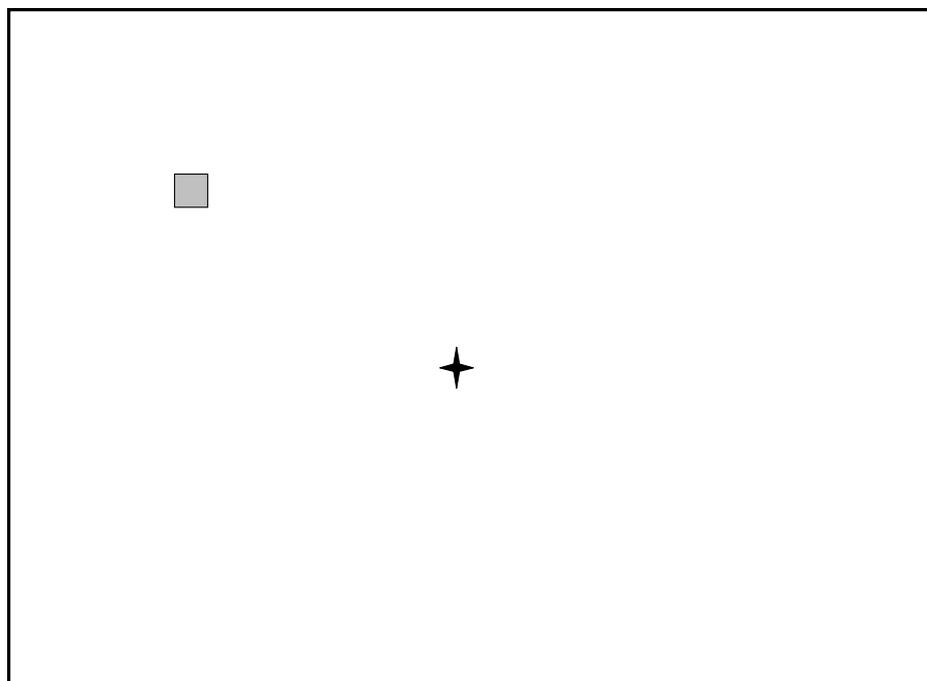


Figura 1: Exemplo de imagem para demonstração do efeito Troxler. Fixar a cruz e observar que após alguns segundos o quadrado cinza desaparece, mas ao movimentar os olhos, o quadrado reaparece imediatamente (Fonte:autor).

Um modelo experimental baseado no efeito Troxler foi aqui escolhido para estudar parâmetros de preenchimento perceptual. A escolha deve-se à: (i) suposição de que o desaparecimento do objeto estacionário periférico ocorra pelos mesmos processos neurais observados no preenchimento perceptual, apesar de não o ser de modo instantâneo, tal qual o preenchimento no ponto cego e dos contornos ilusórios; e (ii) simplicidade do modelo, um poderoso instrumento de investigação, permitindo infinita variação de parâmetros visuais.

O modelo experimental foi descrito e utilizado inicialmente por Ramachandran e Gregory (1991). Consiste na criação de imagem em tela de computador com um padrão predominante (de textura, cor e/ou brilho) e em algum ponto da mesma é inserida uma lacuna, ou seja, o padrão está ausente. Ramachandran e Gregory apelidaram a lacuna de escotoma artificial. Após alguns

segundos de fixação estabilizada voluntariamente, ocorre o preenchimento do escotoma artificial pelo padrão circundante. A latência desse fenômeno é influenciada por características da imagem como tamanho do escotoma, excentricidade em relação à fixação, bordas, cor, brilho (DE WEERD, DESIMONE e UNGERLEIDER, 1998) e contraste (SAKAGUCHI, 2001).

A estabilidade da imagem na retina é fundamental para que ocorra o preenchimento perceptual. Os escotomas gerados pelo disco óptico e pela trama vascular retínica não são percebidos porque são naturalmente estabilizados na retina. Nos experimentos com escotomas artificiais, qualquer movimentação ocular acarreta movimentação das bordas da imagem projetadas na retina, dificultando ou até impedindo o preenchimento. Aliás, os constantes movimentos oculares involuntários sacádicos e de refixação são necessários para manter a fixação (RIGGS *et al.*, 1953).

Os mecanismos neurofisiológicos responsáveis pelo preenchimento perceptual são ainda desconhecidos, mas já foram publicados vários trabalhos psicofísicos com resultados que permitem suposições a respeito. Em um experimento realizado por meio de registro eletrofisiológico direto em córtex visual extraestriado de macacos, foram obtidas fortes evidências de que o preenchimento perceptual é um fenômeno neural ativo. Os animais foram treinados e monitorados para manter a fixação estável, e durante o preenchimento registrou-se aumento de atividade de células de áreas visuais V2 e V3 situadas em áreas correspondentes ao escotoma artificial (DE WEERD *et al.*, 1995).

Outra evidência de que o preenchimento perceptual seja produto do processamento neural ativo ocorreu em experimento baseado no escotoma artificial, em que se utilizou tela de computador com ruído de fundo dinâmico, constituído de pontos em movimentação aleatória, e um quadrado cinza inserido na tela. Durante o experimento, os indivíduos fixaram o centro da tela, e o quadrado cinza foi colocado a uma distância do ponto de fixação que variou entre 12 e

23 graus. Ocorreu, então, o preenchimento da área do quadrado com os pontos em movimento. Em seguida, foram retirados os pontos, ficando a tela toda cinza, da cor do quadrado. Para os indivíduos testados, a sensação de pontos em movimento persistiu por alguns segundos na região onde se registrou o preenchimento, mesmo após terem sido desligados todos os pontos da tela. O resultado, representado por uma pós-imagem complexa, sugere atividade neural persistente (RAMACHANDRAN, 1992; RAMACHANDRAN, GREGORY e AIKEN, 1993).

Para estudar o preenchimento perceptual do ponto cego avaliou-se a atividade neuronal na região do córtex visual primário (área V1) correspondente ao ponto, em macacos anestesiados. Um estímulo em forma de barra, ao atravessar o ponto cego, ocasionava o aumento da atividade em alguns neurônios em V1. A resposta era menos intensa quando a barra estimulava um lado do ponto cego, em comparação com as respostas obtidas para a estimulação de ambos os lados do ponto cego. Os pesquisadores relataram que os campos receptores encontrados em V1 eram campos receptores binoculares grandes, que se estendiam para fora da área do ponto cego e induziam à interpolação e ao preenchimento perceptual (FIORANI *et al.*, 1992; KOMATSU, KINOSHITA e MURAKAMI, 2000).

É possível que conexões anatômicas laterais nas áreas retinotopicamente organizadas estejam envolvidas no processo de preenchimento, de forma que, a variação do tempo requerido para o preenchimento de uma região circundada por textura, se relaciona com as variações da magnificação cortical da região em estudo (DE WEERD, DESIMONE e UNGERLEIDER, 1998; TRIPATHY e LEVIS, 1999).

Em outra pesquisa (MATSUMOTO e KOMATSU, 2005), os autores estudaram a relação entre a atividade de neurônios, cujos campos receptores se estendem para fora do ponto cego, e a percepção de preenchimento perceptual. Foi utilizado um estímulo em forma de barra, de diferentes comprimentos, sobre a área do ponto cego, de forma que uma extremidade da barra era

fixa fora do ponto cego e a outra aumentava de comprimento. Enquanto o tamanho da barra aumentava dentro da área do ponto cego, a percepção do comprimento permanecia constante. Contudo, quando a barra excedia o ponto cego, o preenchimento perceptual ocorria e a percepção do comprimento da barra aumentava consideravelmente. Neurônios em V1 apresentaram grande aumento da atividade durante o preenchimento perceptual.

Estudos mais recentes, utilizando ressonância magnética funcional em humanos, demonstraram a atividade em V1, nos experimentos para preenchimento perceptual (SASAKI e WATANABE, 2004; KOMATSU, 2006).

Weil *et al.* (2007) estudaram por meio de magnetoencefalografia, as correlações neurais do preenchimento perceptual de escotoma artificial em humanos. Observaram que as respostas para o escotoma artificial apresentado foram diminuídas, mas não eliminadas, após a informação subjetiva de que o escotoma artificial havia desaparecido, ou seja, após ter ocorrido o preenchimento perceptual. Quando o escotoma artificial foi removido, os sinais da magnetoencefalografia se tornaram semelhantes em ambos os hemisférios cerebrais. Acredita-se que a presença da representação neural persistente, do escotoma artificial e da textura de fundo, seja essencial para a ocorrência do fenômeno perceptual.

Em pacientes humanos com degeneração macular foi observada reorganização do mapa cortical visual, utilizando ressonância magnética funcional (BAKER *et al.*, 2005; KOMATSU, 2006). Nesses trabalhos, as distorções visuais diminuíram com o aumento da reorganização cortical, mostrando nítida relação entre reorganização cortical e fenômeno de preenchimento perceptual de escotoma.

A reorganização cortical ou plasticidade cortical é uma característica bem documentada do desenvolvimento cerebral, possuindo natureza dinâmica. A privação de impulsos sensoriais permite mudanças rápidas nas propriedades dos campos receptores e na arquitetura funcional dos

córtices somatosensorial e visual (OBATA *et al.*, 1999; WERHAHN *et al.*, 2002). A deaferenciação do córtex motor também resulta no aumento da excitabilidade da área contralateral correspondente. A deaferenciação pode ser produzida por lesão de nervo periférico, amputação de membro ou por isquemia neural. As interações entre as áreas correspondentes de ambos os hemisférios podem ser o substrato neural para a ocorrência de tal efeito. Estudos têm demonstrado que as mudanças da excitabilidade na representação motora humana são também influenciadas pela função GABAérgica (WERHAHN *et al.*, 2002; BRASIL-NETO *et al.*, 1993).

O córtex visual adulto tem imenso potencial para a plasticidade. O local das lesões monoculares, causadas por laser em retina, produz uma zona de projeção, no córtex visual, conhecida como escotoma cortical. Estudos em gatos e em macacos relatam que esta área, inicialmente silenciosa, após período de meses, torna-se responsiva a estímulos visuais aplicados nas bordas das lesões (KAAS *et al.*, 1990; GILBERT e WIESEL, 1992; CHINO *et al.*, 1995; SCHMID *et al.*, 1996; OBATA *et al.*, 1999; KOMATSU, 2006). De forma semelhante, Eysel e Schweigard (1999) observaram que a área de escotoma cortical, pós-lesão retínica em macacos, adquiriu excitabilidade dentro de dois dias. Acredita-se que as células corticais dentro da área do escotoma começaram a ter respostas à estimulação visual originada nas bordas da lesão retínica. Nessas áreas, a exuberância da conectividade entre as células horizontais permitiu mudanças na representação cortical das células ganglionares retínicas.

A lesão retínica representa um modelo ideal de estudo para a caracterização dos componentes da cascata molecular, responsável pelas reconexões e preenchimento perceptual (GILBERT e WIESEL, 1991; OBATA *et al.*, 1999; GIANNIKOPOULOS e EYSEL, 2006). A reorganização funcional do córtex visual, após lesão retínica, envolve crescimento de axônios colaterais, aumento na expressão de neurotrofinas e seus receptores, e sinaptogênese (DARIN-SMITH e GILBERT, 1994; OBATA *et al.*, 1999). Além disso, fatores de crescimento podem ter

um papel importante para a ampliação das ramificações axônicas e para o aumento da mielinização (YE, CARSON e D'ERCOLE, 1995).

O preenchimento perceptual de escotoma retínico decorrente de retinocoroidite causada por toxoplasmose, em humanos, foi estudado. Para maior entendimento da metodologia e dos resultados, alguns pontos sobre representação cortical do campo visual e sobre toxoplasmose são apresentados.

- Campo Visual e Representação cortical

O campo visual humano consiste em uma área com formato ovalado, podendo ser definido como uma ilha de visão circundada por escuridão (KANSKI, 1989). A delimitação da ilha é de aproximadamente 60° nasais, 90° temporais, 50° superiores e 70° inferiores para cada olho. Em condições binoculares existe uma área central de sobreposição, com aproximadamente 120° de largura horizontal, a soma dos dois olhos totalizando 180° (FIG. 2 e 3). Enquanto a metade superior da retina recebe estímulos do campo visual inferior, a metade inferior recebe estímulos do campo visual superior. A metade nasal da retina recebe estímulos do campo visual temporal e a metade temporal recebe estímulos do campo nasal (KANDEL, SHWARTZ e JESSEL, 2003; COUTO, 2006).

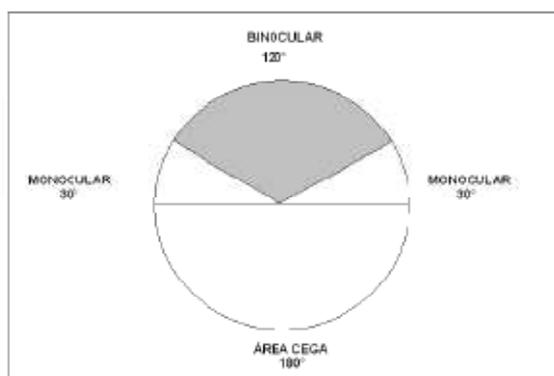


Figura 2 - Representação gráfica dos limites campimétricos (COUTO, 2006, autorizado).

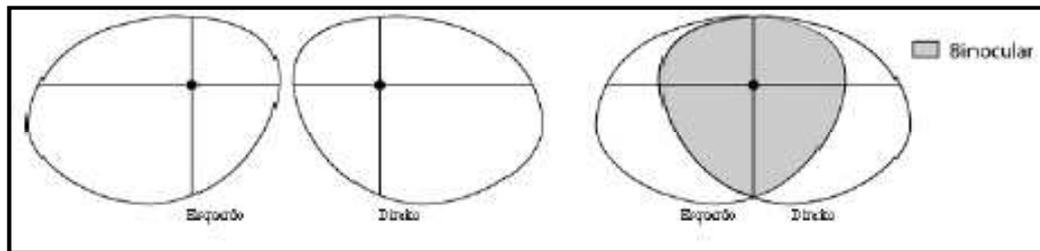


Figura 3- Representação gráfica dos limites campimétricos em condição monocular e binocular. Extraído de http://www.e-advisor.us/images/normal_field2.gif, acessado em 10/01/2008.

Os axônios das células ganglionares retínicas se dirigem ao disco óptico, tornam-se mielinizados, formam os nervos ópticos, que se projetam para o quiasma, onde as fibras são separadas e reagrupadas em tratos ópticos. Cada trato óptico é formado por fibras retínicas nasais do olho contralateral e pelas fibras temporais do olho ipsilateral. Dessa forma, o trato óptico direito recebe impulsos visuais do hemisfério visual esquerdo e o trato óptico esquerdo, impulsos do hemisfério visual direito (KANDEL, SHWARTZ e JESSEL, 2003).

As projeções da hemirretina direita de cada olho dirigem-se para diferentes camadas do núcleo geniculado lateral direito, criando uma representação ordenada em lâminas monocular retinotopicamente precisa do hemisfério visual esquerdo. Do mesmo modo, as fibras da hemirretina esquerda de cada olho projetam-se para o núcleo geniculado lateral esquerdo (KANDEL, SHWARTZ e JESSEL, 2003).

O córtex visual primário (V1) recebe as principais projeções do núcleo geniculado lateral e está localizado no sulco calcarino do lobo occipital. Os quadrantes visuais superiores e inferiores estão representados respectivamente nas regiões inferior e superior, separados por um meridiano, ao longo da base da fissura calcarina. As distâncias a partir da fóvea estão

representadas em graus correspondendo aos meridianos verticais da campimetria. Estudos histológicos e com ressonância magnética funcional feitos em macacos e em humanos, respectivamente, têm demonstrado que V1 contém representação retinotópica altamente distorcida do campo visual. Na magnificação da representação cortical visual (FIG. 4), os 10° centrais maculares ocupam cerca da metade da superfície cortical e resultam da maior densidade de células ganglionares e cones nesta região, em comparação com a retina periférica. Observa-se também o aumento da acuidade visual de 20/400 na região periférica, para 20/20 na região central (HORTON, 2006; ADAMS e HORTON, 2006; AWATER *et al.*, 2005).

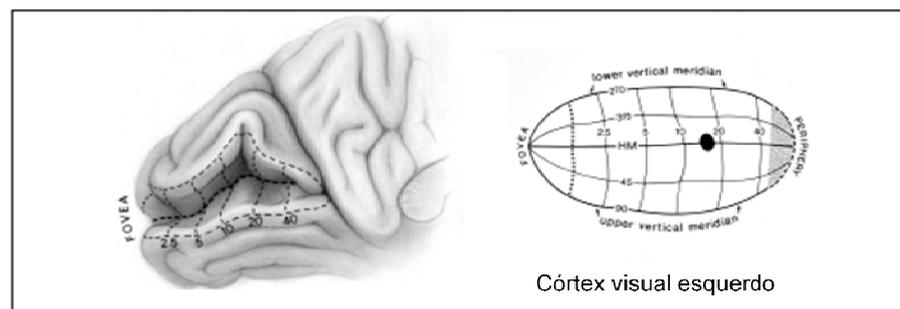


Figura 4- Representação retinotópica do córtex visual primário em humanos. À esquerda – lobo occipital esquerdo com sulco calcarino. À direita – córtex visual esquerdo (HORTON, 2006, modificado)

Na camada 4 do córtex visual primário, os axônios do trato geniculocortical se distribuem numa subcamada, 4C, formando as colunas de dominância ocular, que são alternadas, e orientadas perpendicularmente em relação ao meridiano vertical. Verificou-se a existência de duas regiões com ausência de colunas: a região correspondente ao ponto cego contralateral, preenchida pelos impulsos originários da retina temporal do olho ipsilateral e a região

correspondente à extremidade nasal da retina contralateral (HORTON e HOCKING, 1998; AWATER *et al.*, 2005; HORTON, 2006; ADAMS e HORTON, 2006) (FIG.5).

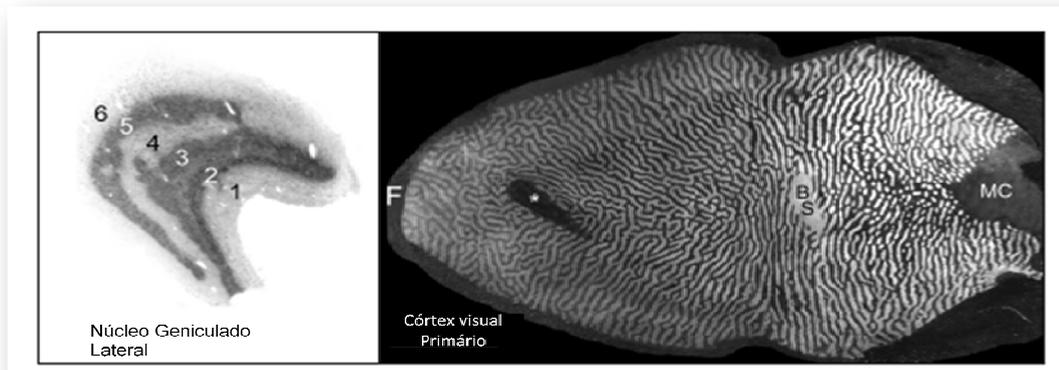


Figura 5 – Colunas de dominância ocular em macacos. À esquerda: núcleo geniculado lateral esquerdo com lâminas monoculares (2,3,5) escuras pós- injeção de marcador em olho esquerdo. À direita: córtex visual primário, camada 4. F = fóvea, BS= ponto cego, MC= extremidade nasal da retina contralateral, com ausência de colunas (HORTON, 2006, modificado).

Adams, Sincich e Horton (2007), analisando a atividade metabólica da citocromo oxidase em áreas corticais V1 e V2, do lobo occipital de seis humanos, descreveram o padrão das colunas de dominância ocular. Nessa descrição: (i) a região do ponto cego do olho contralateral apresenta ausência de colunas de dominância; (ii) os 15° centrais do campo visual são representados em 53,1% de todo córtex estriado, e cada olho ocupa espaço equivalente; (iii) além dessa excentricidade, o olho contralateral predomina, ocupando 63% da representação cortical (FIG.6). Estudos prévios do mesmo autor, em macacos, descrevem semelhantes frações de representação cortical visual para a excentricidade de 0° a 8°. As colunas de dominância ocular, na camada 4C, representam o último estágio das vias visuais onde os sinais originários de cada olho são espacialmente segregados. A presença de sinapses em outras camadas corticais (FIG.7) estaria

relacionada à integração binocular das informações e à visão estereoscópica (HORTON e HOCKING, 1996; 1998; AWATER *et al.*, 2005; HORTON, 2006; ADAMS e HORTON, 2006).

A representação retinotópica está presente em áreas visuais corticais como V2 e V3, porém menos evidente. As projeções locais e as conexões para áreas corticais temporais, parietais, e parieto-temporais contribuem na construção dos objetos, trajetória, movimentos e no preenchimento perceptual (GATTASS *et al.*, 1997; 2005; POPOVIC e SJOSTRAND, 2001).

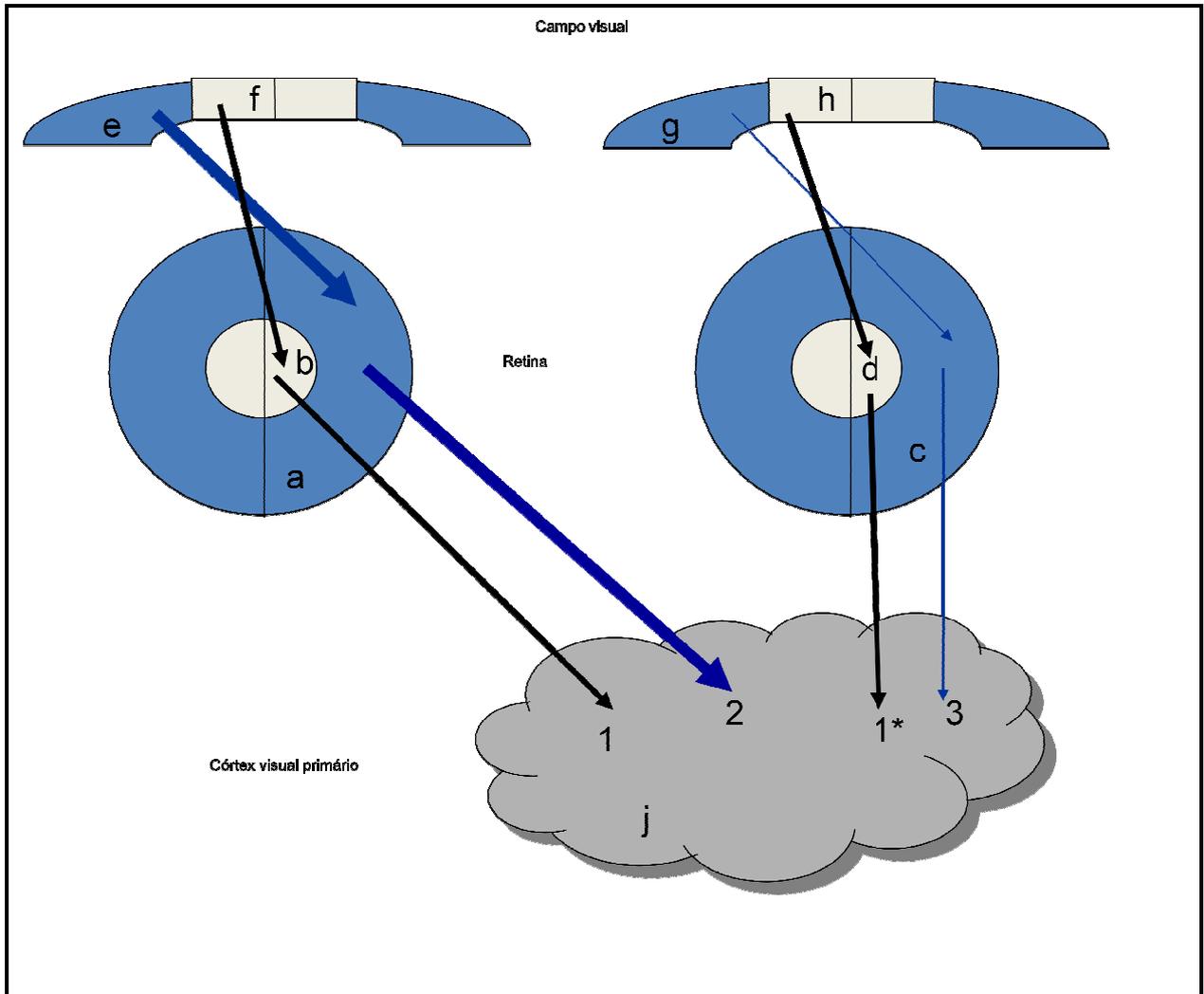


Figura 6 - A figura ilustra a representação das colunas de dominância ocular no córtex visual primário humano: (a) hemiretina nasal com excentricidade $>15^\circ$; (b) hemiretina nasal com excentricidade $<15^\circ$; (c) hemiretina temporal com excentricidade $>15^\circ$; (d) hemiretina temporal com excentricidade $<15^\circ$; (j) córtex visual primário direito recebendo impulsos visuais do hemicampo visual esquerdo. A retina nasal ('a' e 'b') recebe imagens do campo visual temporal ('e' e 'f') e se conecta com o córtex visual contralateral ('1' e '2'). A retina temporal ('c' e 'd') recebe imagens do campo visual nasal ('g' e 'h') e se conecta com o córtex visual ipsilateral ('1*' e '3'). A representação cortical das áreas campimétricas com menos de 15° de excentricidade ('b' e 'd') é de aproximadamente 50% para cada olho. A representação cortical das áreas situadas além dos 15° de excentricidade é de aproximadamente 63% para aquela que se conecta com o córtex contralateral ('a' com '2'), e 37% para a que se conecta com o córtex ipsilateral ('c' com '3'). (Fonte – autor).

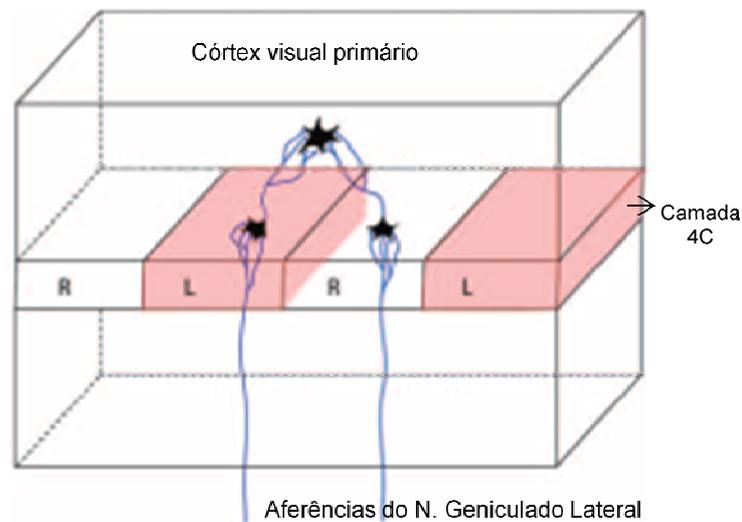


Figura 7- Esquema da aferência do núcleo geniculado lateral nas colunas de dominância ocular cortical, camada 4C e as células binoculares em outras camadas (HORTON, 2006, modificado).

-Campo Visual e Preenchimento Perceptual

O preenchimento perceptual não ocorre de forma homogênea ao longo do campo visual, sofrendo variações com a excentricidade e com o meridiano vertical e horizontal.

O efeito da excentricidade campimétrica no preenchimento perceptual foi previamente demonstrado em estudo paramétrico. Para excentricidade na faixa de 2° , foi observado preenchimento perceptual de pequenos quadrados de até $0,6^\circ$. Acima deste tamanho, aumenta drasticamente o tempo de preenchimento. Em contrapartida, acima de 20° de excentricidade, quadrados de até 7° são preenchidos em 100% das tentativas. Alguns outros fatores parecem estar relacionados com estes resultados, tais como a área de projeção cortical, extensão das bordas e a utilização de cores no escotoma (DE WEERD, DESIMORE e UNGERLEIDER, 1998).

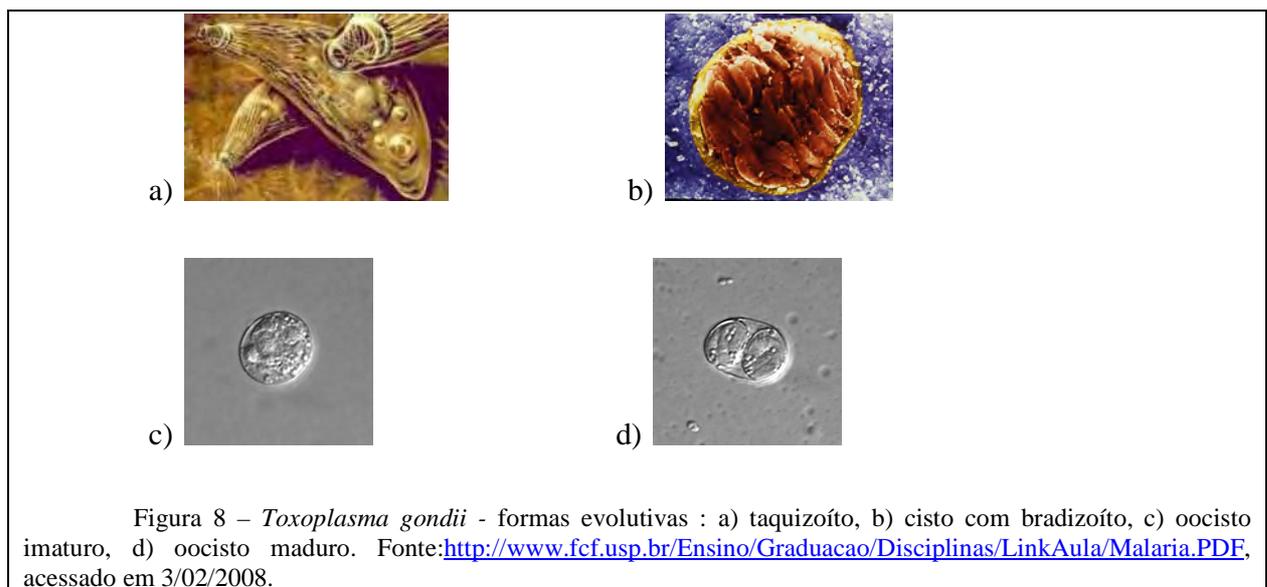
Outros estudos relatam que o tempo de preenchimento diminui com o aumento da excentricidade e para uma mesma excentricidade, o tempo de preenchimento no meridiano horizontal é maior que no meridiano vertical. A principal explicação estaria relacionada aos

fatores da magnificação cortical da superfície retínica, na qual a densidade de cones é maior na região central e ao longo do meridiano horizontal, influenciando o fenômeno do preenchimento perceptual (CURCIO *et al.*, 1990; SAKAGUCHI, 2003; PROUDLOCK, KHANNA e GOTTLOB, 2006).

-Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial. Trata-se de uma doença infecciosa, congênita ou adquirida, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e se manifesta em animais terrestres homeotérmicos como suínos, caprinos, aves, animais silvestres, cães e gatos.

O *Toxoplasma gondii* possui três formas infectantes em seu ciclo de vida: oocistos, bradizoítos contidos em cistos e taquizoítos (FIG.8).



O gato e outros felídeos estão relacionados com a produção, eliminação dos oocistos (ovos) e perpetuação da doença, uma vez que somente neles ocorre reprodução sexuada do parasita, sendo assim, os hospedeiros definitivos.

A transmissão da toxoplasmose ocorre por: a) ingestão de água e/ou alimentos contaminados com oocistos esporulados, presentes nas fezes de gatos e outros felídeos; b) por carnes cruas e/ou mal passadas, principalmente de porco e de carneiro, que abriguem os cistos do *Toxoplasma*; c) pela ingestão de leite cru, principalmente de cabra, contendo os taquizoítos do parasita; d) por infecção transplacentária, quando a mãe adquire a infecção durante a gestação e a transmite ao feto (DUTTON e HAY, 1983; DUTON, 1986) e e) transfusional (ORÉFICE e BELFORT, 1987).

O ciclo inicia-se pela ingestão de cistos presentes em carnes (por exemplo, de porco, rato ou coelho) pelos felídeos. A parede do cisto é dissolvida por enzimas proteolíticas do estômago e intestino delgado. O parasita liberado do cisto penetra nos enterócitos do animal e se replica assexuadamente dando origem aos merozoítos, os quais, por sua vez, dão origem aos gametas. Após cinco dias, se inicia o processo de reprodução sexuada, formando o zigoto, que com sua parede cística, dá origem aos oocistos, expulsos nas fezes dos animais após nove dias (cada gato expulsa mais de 500 milhões de oocistos em cada defecação). No meio externo, por esporulação, os oocistos são ativados em taquizoítos, forma ativa infectante (FIG. 9).

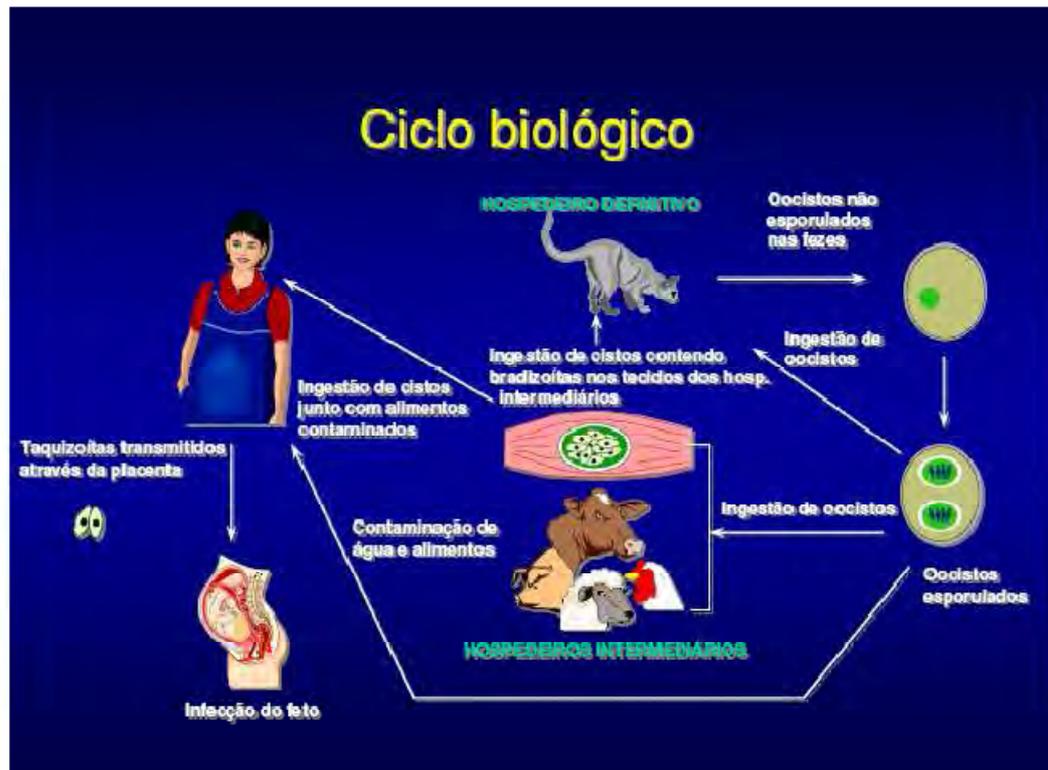


Figura 9 – Ciclo biológico do *Toxoplasma gondii*.

Fonte: <http://www.fcf.usp.br/Ensino/Graduacao/Disciplinas/LinkAula/Malaria.PDF> acessado 05/02/2008.

Hospedeiro intermediário, a exemplo do homem, os taquizoítos invadem as células, principalmente os macrófagos dos tecidos musculares e cerebrais, reproduzem-se por mitose e rompendo-as, invadem outras. O sistema imunológico destrói os parasitas livres, porém não detecta as formas císticas teciduais. Os cistos, formados por estruturas derivadas de células que se infectaram, contêm a forma bradizoítos, os quais são fortes, resistentes, de reprodução lenta e tendem a se localizar em músculos, cérebro, fígado, pulmão, coração e retina, causando alterações fisiopatológicas.

O diagnóstico é feito por meio da sorologia, com detecção dos anticorpos específicos contra o parasita, sendo detectada a imunoglobulina IgM na fase aguda e a IgG na fase crônica da doença (MONTROYA, 2002).

A toxoplasmose infecta milhares de pessoas no mundo inteiro e a prevalência da infecção humana, na maioria dos países, está entre 40% a 50%. No Brasil, essa taxa aumenta, chegando até a 80% da população, a depender da área estudada, como por exemplo, Recife, Manaus, Rio de Janeiro e São Paulo (KOMPALIC-CRISTO, BRITTO e FERNANDES, 2005). Dentro da população com sorologia positiva, foram encontradas até 10% dos indivíduos com lesão fundoscópica do tipo toxoplásmica (GARCIA, 1999).

A maior parte dos casos de toxoplasmose pós – natal ou adquirida, em indivíduos imunocompetentes, apresenta-se de forma assintomática, diferentemente do que ocorre com os imunocomprometidos . A forma mais grave é a neonatal, apresentando entre as manifestações clínicas, a retinocoroidite , em 90% dos pacientes. (KOMPLALIC-CRISTO, BRITTO e FERNANDES, 2005).

O trofismo do *Toxoplasma gondii* pelo pólo posterior da retina determina a toxoplasmose ocular, causando uveíte do tipo retinocoroidite granulomatosa, ou seja, uma inflamação granulomatosa do trato uveal (íris, corpo ciliar e coróide), envolvendo os tecidos retínicos (ORÉFICE, 1987; BONFIOLI e ORÉFICE, 2005).

O mecanismo do dano tissular é complexo e não totalmente conhecido, porém envolve mecanismos autoimunes que contribuem para o processo inflamatório e a ampla necrose celular (DUTTON e HAY, 1983; DUTON, 1986; FRIEDRICH *et al.*, 1992).

A toxoplasmose ocular pode ser congênita ou adquirida. Na forma congênita, as lesões retínicas estão quase sempre cicatrizadas. Na forma adquirida, pode se apresentar como retinocoroidite ativa e ou cicatrizada. Na retinocoroidite ativa a lesão ocular é granulomatosa, focal, necrosante, de aspecto elevada, de coloração branca amarelada e associada a uma reação vítrea. A lesão ativa exhibe margens mal delimitadas pelo edema retínico circunjacente. Evolui para a cicatrização, passando por um período de regressão das margens e melhor delimitação, causadas pela diminuição do edema retínico. Na lesão cicatrizada observa-se destruição de todas as camadas da retina e de quase ou quase toda a coróide. Pode haver lesões satélites menores e cicatrizadas (ROBERTS e McLEOD, 1999; BONFIOLI e OREFICE, 2005).

Estudos relativos à ultra-estrutura patológica das lesões cicatrizadas relatam grande infiltração de células mononucleares no espaço subretínico, complementando a destruição da retina, epitélio pigmentar e coróide, ocorrida pela reação inflamatória granulomatosa (McMENAMIN, DUTTON, CAMERON, 1986).

A lesão retínica causada pela toxoplasmose determina a formação de escotoma no campo visual. Esse escotoma pode se localizar na região foveal ou parafoveal, comprometendo ou não a acuidade visual do portador.

2- RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Este trabalho traz uma metodologia detalhada e reproduzível, que permitirá amplo leque de pesquisa em preenchimento perceptual, existente em lesões do sistema nervoso, como por exemplo, em outras lesões retínicas, em lesões do córtex visual associadas a tumores ou alterações vasculares e em patologias neurológicas diversas. Outros estudos ainda poderão ser feitos, com base nesta metodologia, utilizando diferentes canais cromáticos, diferentes formas e tamanhos na apresentação dos estímulos visuais.

Os estudos em preenchimento perceptual nas áreas somatosensorial e auditiva têm como objetivo a elucidação dos mecanismos neurais envolvidos, assim como a utilização de, por exemplo, estimulação magnética transcraniana para a recuperação de áreas corticais com déficits funcionais (WERHAHN *et al.*, 2002).

Da mesma forma, os estudos em preenchimento perceptual visual são a base para o desenvolvimento futuro de técnicas de recuperação ou minimização de perdas visuais centrais ou periféricas, adquiridas ou não.

3. OBJETIVOS:

GERAL:

Estudo do preenchimento perceptual visual em humanos.

ESPECÍFICOS:

1- Avaliar o preenchimento perceptual de escotoma artificial projetado na borda de lesão de corioretinite produzida por toxoplasmose e em área correspondente à lesão;

2 - Comparar os resultados de latência do preenchimento perceptual entre as seguintes localizações: borda da lesão retínica, áreas controle de retina sadia e área correspondente à lesão no olho contralateral;

3 - Avaliar o efeito da representação das colunas de dominância ocular, no córtex visual primário humano, no preenchimento perceptual à área correspondente a lesão retínica, provocada por toxoplasmose, no olho contralateral.

4. METODOLOGIA:

4.1. VOLUNTÁRIOS:

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (Anexo 3), foram selecionados 14 voluntários, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 66 anos.

Os critérios de inclusão foram:

-pacientes que tiveram lesão de corioretinite aguda e que receberam tratamento específico para toxoplasmose ocular, há mais de 6 meses.

- sorologia para toxoplasmose positiva;

- lesão corioretiniana monocular, com aspecto cicatricial crônico, bordas bem delimitadas, pigmentação escurecida, diferentes tamanhos e formatos;

- lesão localizada no pólo posterior ocular, dentro dos 30° centrais do campo visual.

- pacientes sem comprometimento da área central foveal, portanto com boa acuidade visual (20/20) e fixação central normal.

Os critérios de exclusão foram: sorologia negativa para Toxoplasmose, lesão retínica macular, lesão retínica bilateral, nistagmo ocular, colobomas retínicos ou outras patologias oculares como catarata, glaucoma, ambliopia, malformações congênitas.

Todos os voluntários foram submetidos ao exame oftalmológico completo, retinografia e campimetria computadorizada bilateral, para o mapeamento do ponto cego e da área com escotoma visual correspondente à lesão produzida por toxoplasmose (Anexo 1).

Sete voluntários apresentavam escotoma no campo visual superior e outros sete voluntários, no campo visual inferior (Quadro 1). Todos os 14 voluntários participaram dos Experimentos 1 e 2.

Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

QUADRO 1 – DESCRIÇÃO DOS PARTICIPANTES

PARTICIPANTES	SEXO	IDADE	OLHO C/ LESÃO	LOCALIZAÇÃO NA RETINA	LOCALIZAÇÃO CAMPO VISUAL
ACE	F	66	ESQUERDO	SUPERIOR	INFERIOR
APSA	F	25	DIREITO	SUPERIOR	INFERIOR
MNP	F	28	DIREITO	SUPERIOR	INFERIOR
RCV	F	28	DIREITO	SUPERIOR	INFERIOR
RS	F	29	DIREITO	SUPERIOR	INFERIOR
SMA	F	28	ESQUERDO	SUPERIOR	INFERIOR
VGA	F	48	ESQUERDO	SUPERIOR	INFERIOR
CIC	F	43	ESQUERDO	INFERIOR	SUPERIOR
FPN	F	30	DIREITO	INFERIOR	SUPERIOR
MSF	M	18	DIREITO	INFERIOR	SUPERIOR
RCO	F	52	DIREITO	INFERIOR	SUPERIOR
RNS	F	30	DIREITO	INFERIOR	SUPERIOR
TRC	M	33	ESQUERDO	INFERIOR	SUPERIOR
ZMA	F	42	DIREITO	INFERIOR	SUPERIOR

4.2. EXAMES DOS VOLUNTÁRIOS:

Conforme citado, todos os voluntários foram submetidos ao exame oftalmológico completo, retinografia e campimetria computadorizada bilateral.

No exame oftalmológico, para **a medida da acuidade visual**, utilizou-se a Tabela de Snellen. Esta tabela é composta de uma série progressiva de fileiras menores de letras aleatórias, colocada a uma distância de 6 metros ou 20 pés. Cada olho é testado separadamente e a medida é

registrada por dois números, por exemplo, 20/40. O primeiro número representa a distância do teste em pés e o segundo representa a menor fileira de letras que o olho é capaz de ver, com ou sem correção refracional. A medida 20/20 corresponde a uma visão normal.

A **retinografia** é um exame realizado por método de imagem que permite fotografar o fundo do olho e documentar as alterações nele existentes.

A **campimetria ou perimetria computadorizada**, realizada por meio do equipamento Humphrey Visual Field Analyser, 630i (Carls Zeiss Meditec Inc., Dublin, Califórnia, USA) (FIG.10), teve como objetivo avaliar a função visual retínica, por intermédio da detecção da sensibilidade às diferenças de intensidade de luz e desta forma, avaliar defeitos campimétricos ou áreas de escotomas.



Figura 10 - Equipamento Humphrey Visual Field Analyser 630 i (Carls Zeiss Meditec Inc., Dublin, Califórnia, USA). (fonte: autor).

Durante o exame, o estímulo luminoso pode ser projetado em qualquer lugar da cúpula hemisférica do campímetro, apresentando diâmetro e intensidade luminosa variáveis. O paciente se comunica com o equipamento utilizando um botão eletrônico, apertando-o caso tenha percebido o estímulo luminoso projetado. O computador armazena em sua memória todos os dados obtidos, para posterior análise dos resultados (SUSANNA e MEDEIROS, 2005) .

A campimetria determina o limiar de sensibilidade de cada ponto do campo visual, ou seja, o estímulo de intensidade mínima visto pelo paciente. A estimativa do limiar de sensibilidade é fornecida em unidades decibéis (dB), que corresponde a unidades de atenuação do estímulo luminoso. À medida que a atenuação da luz aumenta, a intensidade diminui. Portanto, quanto maior o número registrado em dB, mais fraco foi o estímulo visto e melhor foi a sensibilidade retínica nesta área. As informações numéricas apresentadas são resultados de análise estatística comparativa, com dados contidos no computador, de pacientes normais e com a mesma faixa etária (SUSANNA e MEDEIROS, 2005).

Para detectar o limiar de sensibilidade, o computador parte de um estímulo predeterminado (30 dB para a fóvea) e a partir daí, caso o paciente não responda, estímulos de 4 dB mais intensos são mostrados até que se obtenha uma resposta, ou até que o estímulo máximo seja apresentado. Após ter obtido resposta, estímulos menos intensos, em intervalos de 2dB são apresentados, até que o paciente não mais responda. O último estímulo visto é tido como sendo o limiar de sensibilidade. Na presença de um defeito campimétrico, quanto mais profundo for o escotoma, mais próximo de zero será o valor dessa área retínica.

O programa utilizado, *Central 24-2 Threshold*, avalia 56 pontos da área central de 30°, onde a maioria dos defeitos campimétricos ocorre. A representação do campo visual pode ser

feita com a escala cinza. As regiões mais escuras são as que revelam sensibilidade retínica mais diminuída, enquanto as regiões normais são representadas em tons claros. O ponto cego, ponto de emergência do nervo óptico, é delineado em tons escuros, pois se trata de uma região onde o estímulo luminoso não é percebido.

Durante o exame, o programa verifica a fixação do paciente e, ao final do teste, registra o número de perdas de fixação. Outros índices de confiabilidade são registrados, tais como, respostas falsas- negativas, falsas- positivas, e a variação média do estímulo utilizado.

4.3. MÉTODO DE ESCOLHA DAS POSIÇÕES A SEREM ESTUDADAS

Para escolha das posições a serem estudadas nos Experimentos 1 e 2, as seguintes etapas foram realizadas, utilizando um transferidor e uma régua sobre o exame de campo visual:

- colocação do transferidor no centro do exame de campo visual (FIG. 11);
- utilização do eixo horizontal como representante da excentricidade da posição em relação à fixação central da visão. Os graus do transferidor representam as diferentes localizações;
- determinação dos parâmetros das posições estudadas, ou seja , (i), (ii) e (iii), nos Experimentos 1 e 2 (FIG. 12 a 19), levando em consideração, o ponto de encontro entre a excentricidade e os graus do transferidor.

Exemplo: Participante II – APSA

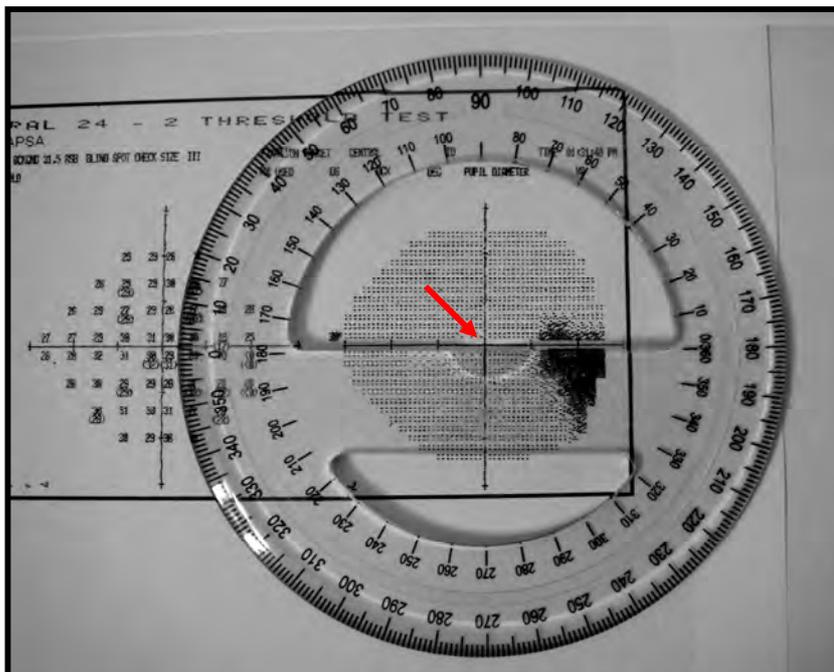


Figura 11 - Colocação e centralização do transferidor sobre o campo visual (fonte:autor).

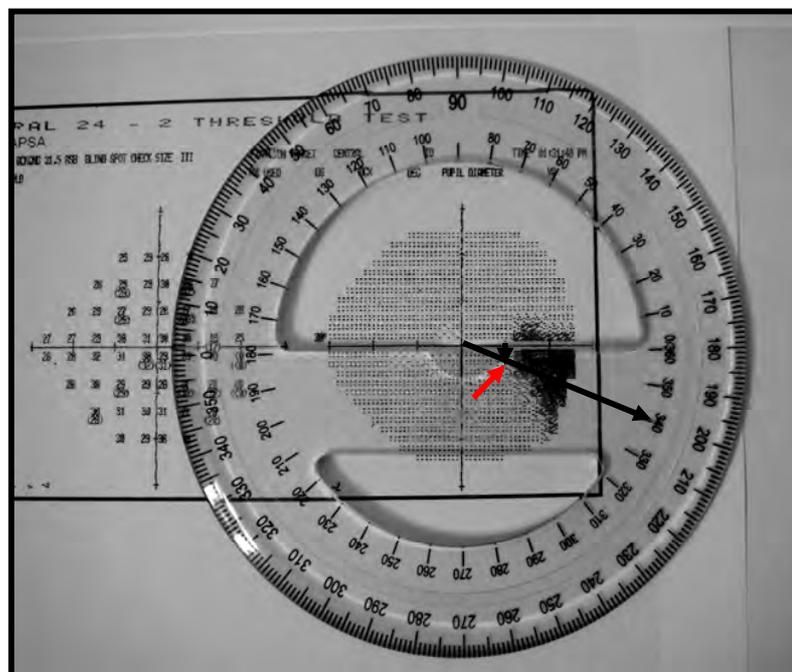


Figura 12 - Seta vermelha indica o ponto na **borda da lesão**, a 10° do eixo horizontal e a 340° no transferidor (fonte : autor).

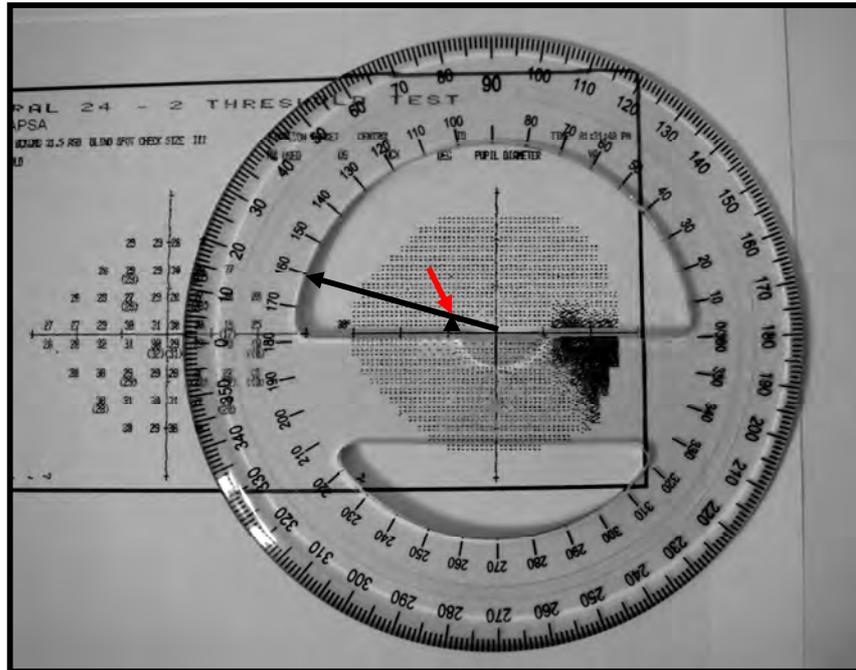


Figura 13 - Seta vermelha indica o ponto no campo visual superior; retina normal, a 10° do eixo horizontal e a 160° no transferidor (Fonte:autor).

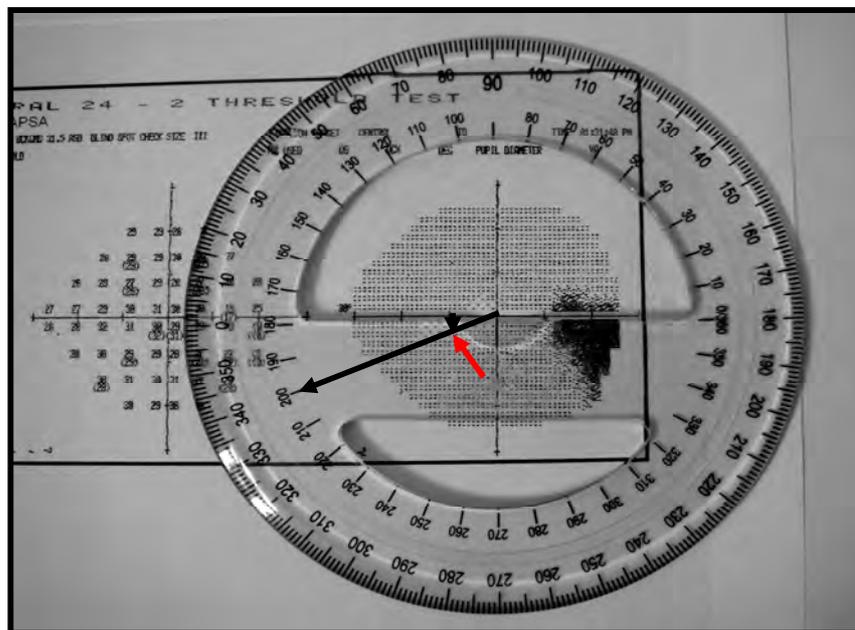


Figura 14 - Seta vermelha indica o ponto no campo visual inferior; retina normal, a 10° do eixo horizontal e a 200° no transferidor (Fonte: autor).

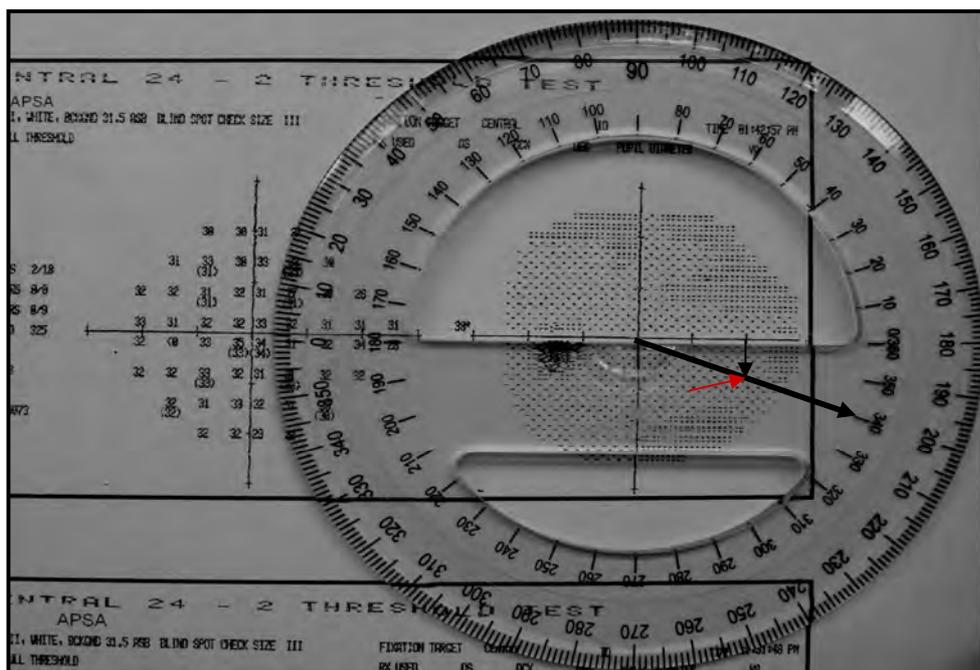


Figura 15 - Seta vermelha indica o ponto correspondente à lesão- a 20° do eixo horizontal e a 340° no transferidor (Fonte: autor).

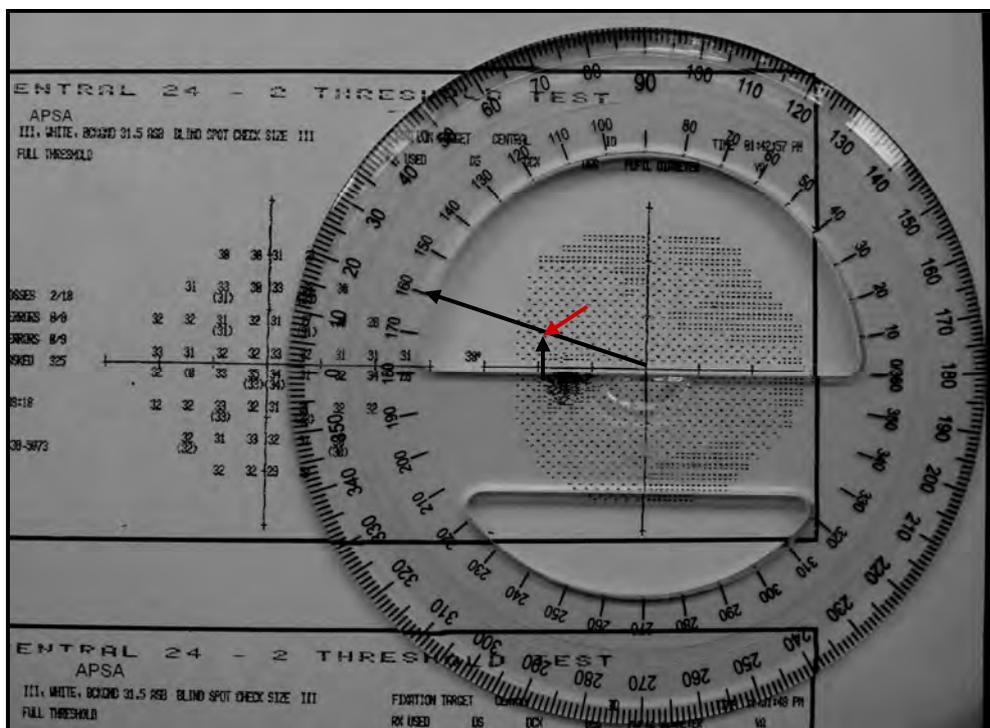


Figura 16 - Seta vermelha indica o ponto no campo visual superior, retina normal- a 20° do eixo horizontal e a 160° no transferidor (Fonte:autor).

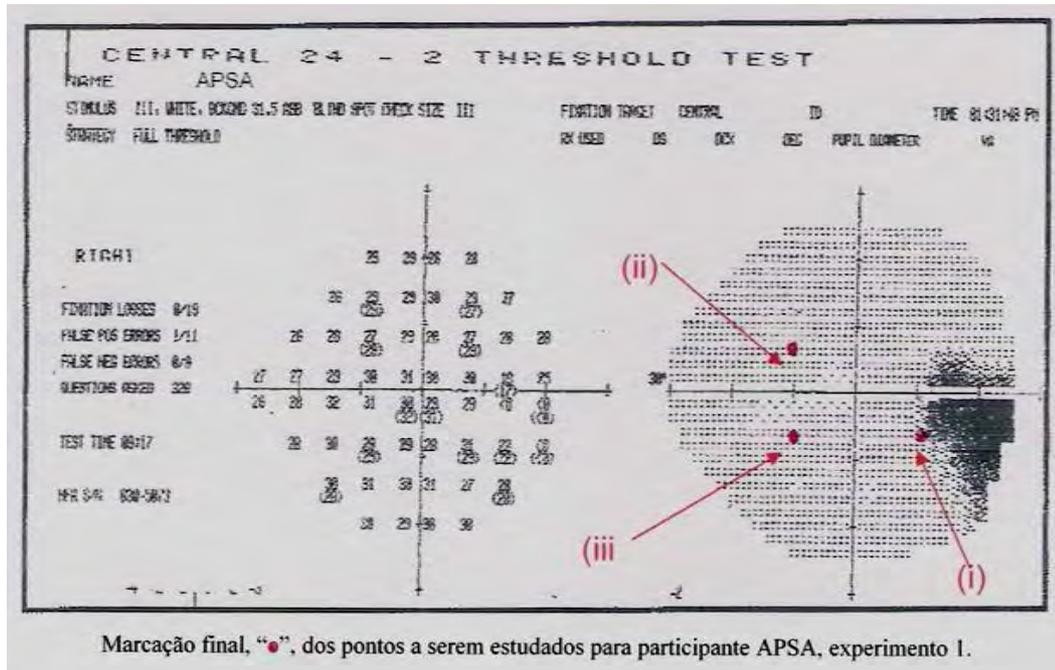


Figura 18 - Demonstra as posições escolhidas, (i), (ii) e (iii) para participante APSA, do Experimento 1; olho direito com lesão. Observe as posições com mesma excentricidade: (i) na borda da lesão retínica; (ii) numa área do campo visual superior normal; (iii) numa área do campo visual inferior.

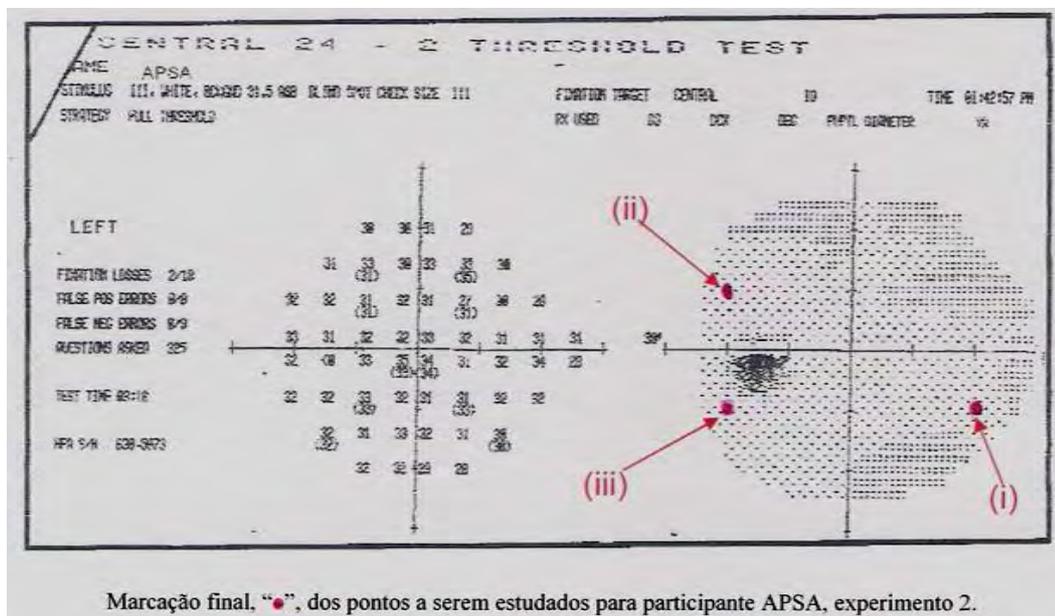


Figura 19 - Demonstra as posições escolhidas (i), (ii) e (iii) para participante APSA, do Experimento 2, olho esquerdo com lesão. Observe as posições com mesma excentricidade: (i) dentro da área correspondente ao escotoma retínico, no olho contralateral; (ii) numa área do campo visual superior normal; (iii) numa área do campo visual inferior.

Os Quadros 2 e 3 -Resumem os parâmetros das posições estudadas para cada participante, nos Experimentos 1 e 2, respectivamente.

QUADRO 2 – PARAMETROS DAS POSIÇÕES ESTUDADAS NO EXPERIMENTO 1, CONSIDERANDO TODOS OS PARTICIPANTES, A EXCENTRICIDADE E OS ÂNGULOS RELATIVOS À BORDA DA LESÃO, ÁREA EM RETINA SUPERIOR E INFERIOR.

PARTICIPANTES	OLHO C/ LESÃO	EXCENTRICIDADE ESTUDADA	BORDA DA LESÃO	RETINA SUPERIOR	RETINA INFERIOR
ACE	esquerdo	10°	230°	50°	310°
APSA	direito	10°	340°	160°	200°
MNP	direito	10°	230°	50°	310°
RCV	direito	10°	210°	30°	330°
RS	direito	10°	300°	120°	240°
SMA	esquerdo	5°	300°	120°	240°
VGA	esquerdo	5°	240°	60°	300°
CIC	esquerdo	8°	120°	50°	310°
FPN	direito	10°	140°	40°	320°
MSF	direito	10°	40°	150°	210°
RCO	direito	10°	40°	140°	220°
RNS	direito	8°	40°	140°	220°
TRC	esquerdo	20°	35°	155°	215°
ZMA	direito	10°	30°	150°	330°

QUADRO 3 – PARAMETROS DAS POSIÇÕES ESTUDADAS NO EXPERIMENTO 2, CONSIDERANDO TODOS OS PARTICIPANTES, A EXCENTRICIDADE E OS ÂNGULOS RELATIVOS À ÁREA CORRESPONDENTE À LESÃO, ÁREA EM RETINA SUPERIOR E INFERIOR.

PARTICIPANTES	OLHO	EXCENTRICIDADE ESTUDADA	ÁREA CORRESPOND.	RETINA SUPERIOR	RETINA INFERIOR
	CONTRALATERAL				
ACE	direito	5°	230°	80°	240°
APSA	esquerdo	20°	340°	160°	200°
MNP	esquerdo	5°	260°	80°	280°
RCV	esquerdo	14°	200°	30°	330°
RS	esquerdo	5°	280°	100°	250°
SMA	direito	15°	330°	150°	210°
VGA	direito	5°	240°	70°	300°
CIC	direito	5°	100°	70°	290°
FPN	esquerdo	15°	150°	30°	330°
MSF	esquerdo	20°	40°	140°	220°
RCO	esquerdo	10°	60°	120°	240°
RNS	esquerdo	5°	50°	130°	230°
TRC	direito	20°	20°	160°	200°
ZMA	esquerdo	15°	130°	50°	310°

4.4. APARATO E ESTÍMULO VISUAL:

Todos os experimentos foram realizados a partir de um programa de computador desenvolvido pelos estudantes do Departamento de Engenharia da UnB, Roberto Vieira de Paula e Saulo Salomoni, sendo que o segundo foi contemplado com uma bolsa de iniciação científica. Na elaboração desse programa utilizou-se o software MATLAB R12 (The MathWorks, Inc., Natick Massachusetts, USA), que possibilita ao experimentador: (i) a montagem de cada experimento, em página interativa, onde é possível escolher os parâmetros de cada tela a ser apresentada (FIG. 20) e

decidir o número de telas para cada teste; (ii) a realização do experimento com a apresentação de telas na seqüência escolhida; (iii) a computação automática da latência de preenchimento para cada tela; e (iv) a elaboração de planilhas Excel com todos os parâmetros visuais utilizados e os resultados (COUTO, 2006).

O software MATLAB adota o sistema HSB (“hue”, “saturation” e “brightness”) na definição de cores, ou seja, pode-se escolher o matiz, a saturação e o brilho para cada cor utilizada na tela. Embora o HSB seja um sistema de cores universalmente aceito, foi feito ainda um controle de cores por intermédio de medidas espectrais, utilizando espectrômetro da Ocean Optics, modelo USB2000 e software OOIRRAD-B. Com esse equipamento, foram obtidos valores CIE (Commission International de l’Éclairage) e curvas espectrais para cada cor.

Para todos os experimentos utilizou-se o mesmo monitor colorido de 17 polegadas (LCD plana, Samsung, 17” Sync máster 740N, resolução entre 1280 a 1024 pixels). Por meio do programa de computador, foram definidos alguns parâmetros para os estímulos visuais apresentados no monitor (FIG. 21):

- fundo da tela com cor cinza homogênea e 33 cd/m² de luminância;
- uma cruz de cor preta, na região central da tela, com o objetivo de estabilizar a fixação voluntária, em todas as telas, durante os experimentos;
- um objeto circular vermelho (1° de diâmetro, 20 cd/m² de luminância), apresentado na área do ponto cego, com o objetivo de controlar a fixação central, durante o experimento (MATSUMOTO e KOMATSU, 2005). Ao manter fixação central na cruz preta, o objeto circular vermelho, menor que o diâmetro do ponto cego, desaparecia. A fixação foi considerada satisfatória, quando esse objeto circular vermelho permanecia invisível durante os experimentos.

- um objeto quadrado cinza ($1^\circ \times 1^\circ$ e 40 cd/ m^2 de luminância) foi apresentado monocularmente, em três posições alternadas da tela do monitor, diferentemente para cada experimento (FIG. 22)

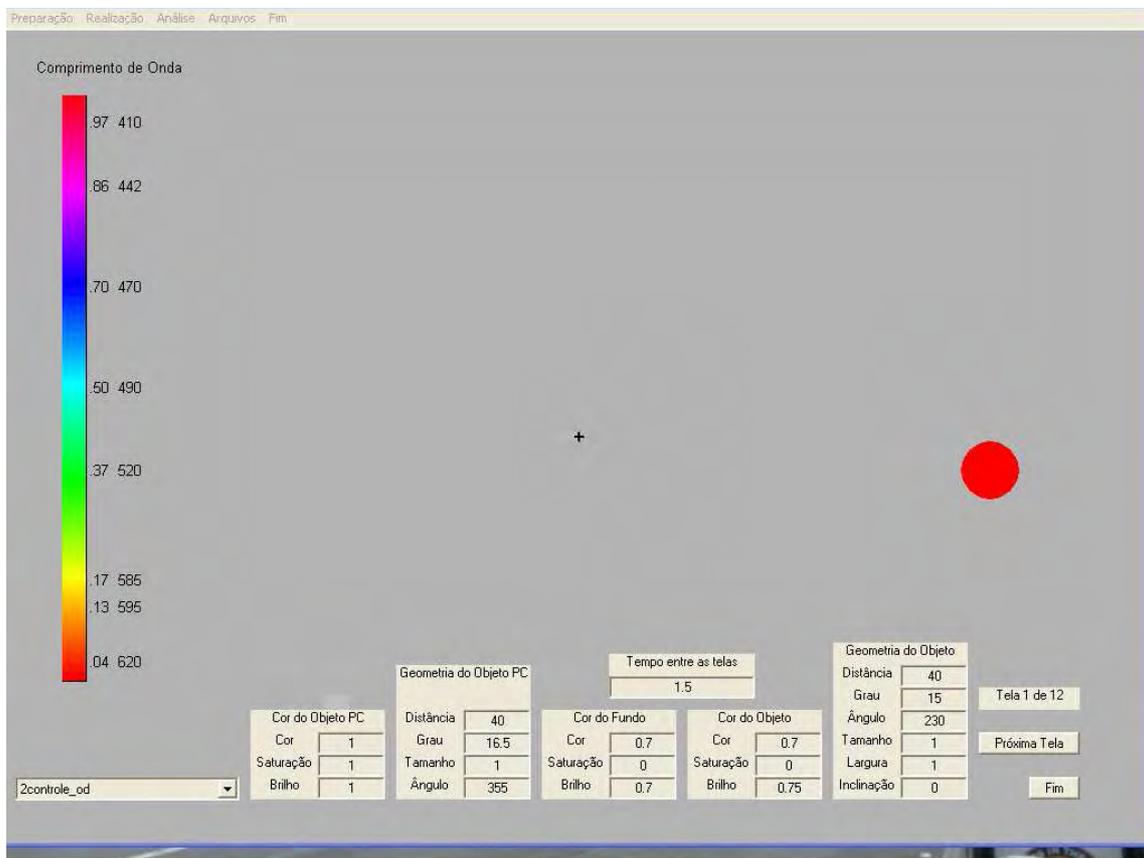


Figura 20- Página interativa do programa de computador, que permitiu a definição dos parâmetros dos estímulos visuais para os experimentos 1 e 2. (Fonte:autor)

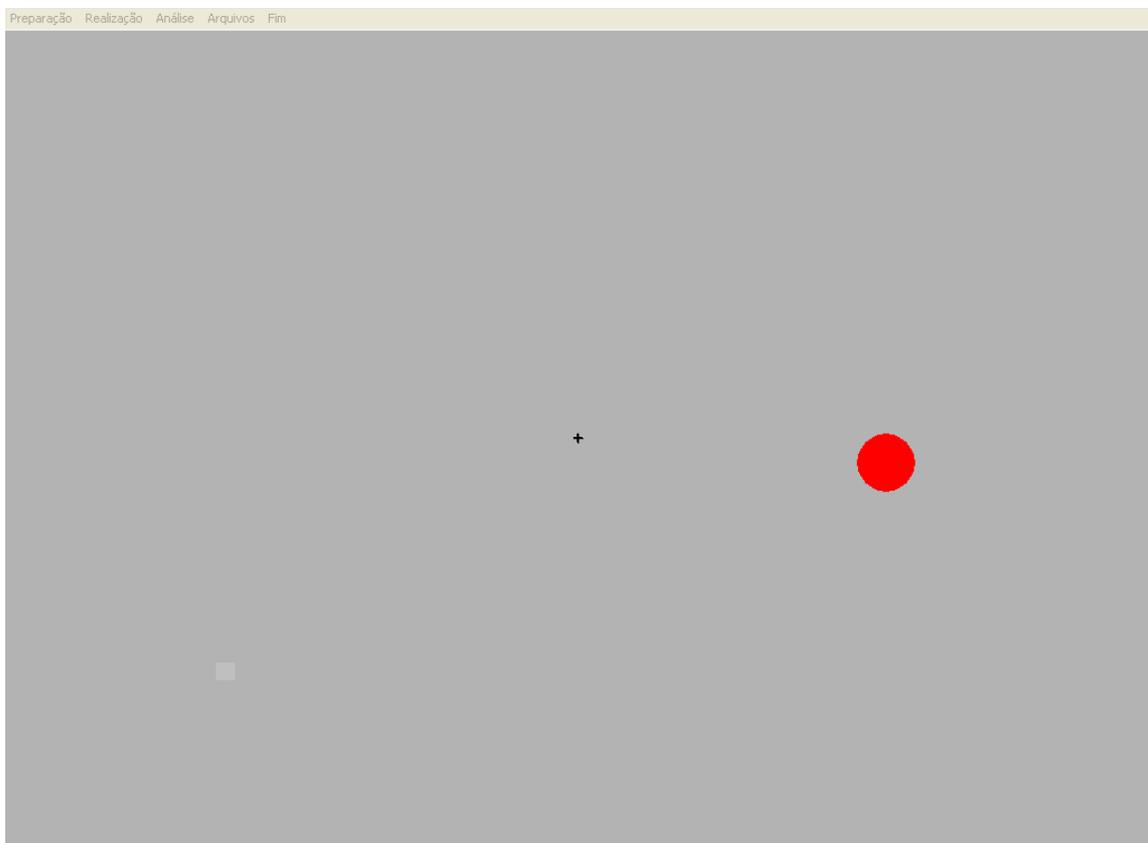


Figura 21-Exemplo uma tela de teste apresentada no monitor de computador nos Experimentos 1 e 2, para olho direito.
(Fonte:autor)

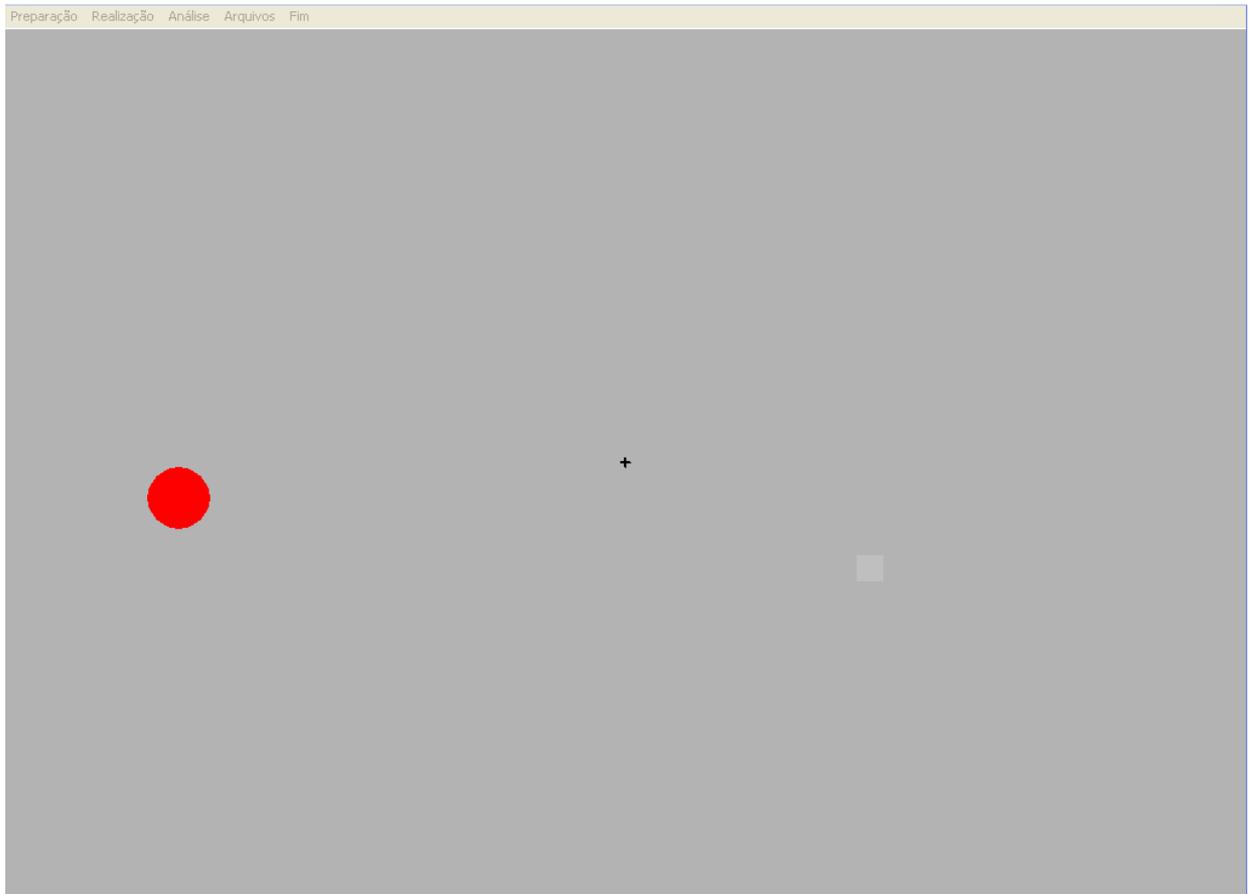


Figura 22 - Exemplo uma tela de teste apresentada no monitor de computador nos Experimentos 1 e 2, para olho esquerdo.(Fonte:autor)

Foram realizados 2 Experimentos:

Os dados do Experimento 1 foram apresentados como **Grupo 1**(participantes com lesão retínica de localização superior) e **Grupo 2** (participantes com lesão retínica de localização inferior).

Os dados do Experimento 2 foram apresentados em **Subgrupo 1** (estímulo retínico na área correspondente à lesão, ocupando 50% da representação cortical), **Subgrupo 2** (estímulo retínico na área correspondente à lesão, ocupa 63% da representação cortical) e **Subgrupo 3** (estímulo retínico, na área correspondente à lesão, capaz de ocupar 37% da representação cortical).

4.5. EXPERIMENTO 1:

Os participantes foram os 14 voluntários com lesão retínica causada por toxoplasmose.

Somente o olho com lesão foi testado.

O objeto quadrado de cor cinza foi apresentado monocularmente em três posições alternadas: (i) na borda do escotoma; (ii) numa área do campo visual superior normal; (iii) numa área do campo visual inferior. As posições “ii” e “iii” localizaram-se na mesma excentricidade adotada para “i” ambas foram assumidas como área controle. O método de escolha dessas posições e seus parâmetros foram descritos anteriormente. Esses parâmetros (Quadro 2) foram transferidos para a tela interativa do programa de computador, construindo a seqüência do Experimento 1.

4.5.1. Procedimento:

Os participantes foram mantidos sob condições escotópicas durante cinco minutos iniciais, com o objetivo de induzir adaptação uniforme. Foram posicionados a 57 cm da tela do monitor, com apoio de queixo (FIG. 23). Nesta distância, 1° corresponde aproximadamente a 1 cm no monitor.

Os participantes foram instruídos a manter fixação na cruz central e apertar a tecla “enter”, ao perceberem que o objeto cinza tinha desaparecido. Foram instruídos a piscarem normalmente. O tempo decorrido entre a apresentação do estímulo e a resposta do participante foi registrado como latência de preenchimento.

Entre cada tela de teste foi introduzida outra tela, sem objeto cinza, durante dois segundos, para eliminar o efeito pós-imagem do estímulo prévio (SAKAGUCHI, 2003; WEIL *et al.*, 2007; YOKOTA e YOKOTA, 2007). Cada posição foi testada 36 vezes, aleatoriamente. Cada sessão demorou aproximadamente 90 minutos, incluindo curtos períodos de descanso.

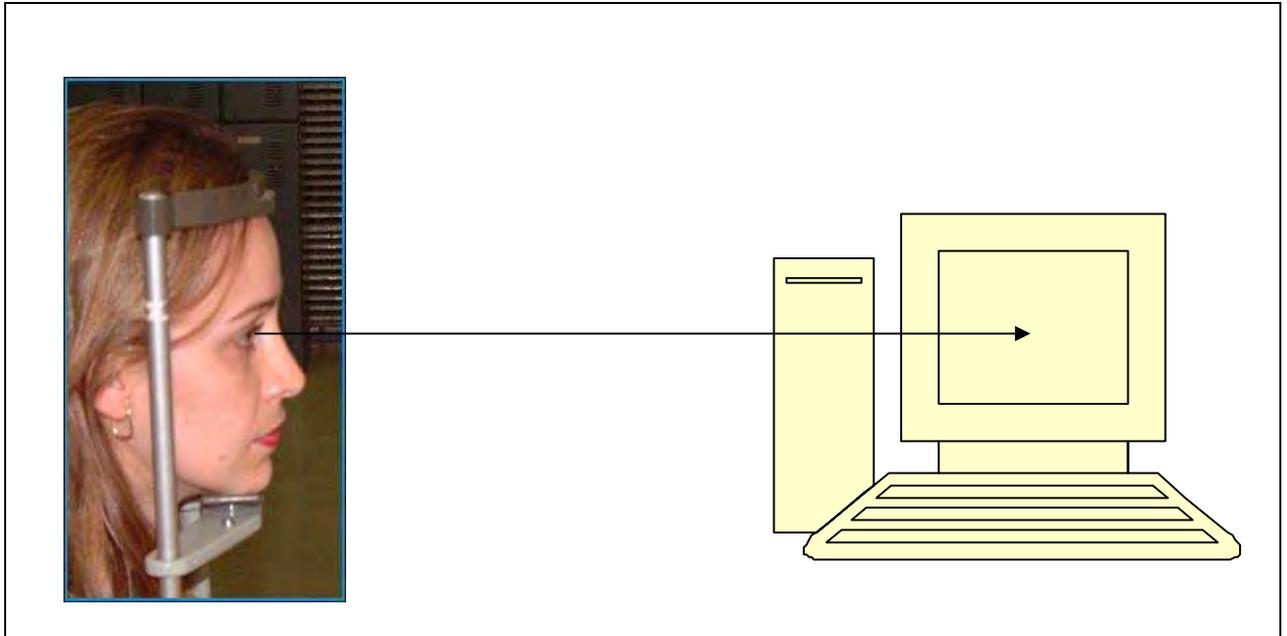


Figura 23– Imagem mostra a posição do participante, com o apoio de queixo, a 57 cm da tela do monitor. (Fonte: Couto, 2006, autorizado)

4.5.2. Análise Estatística:

Os dados são mostrados na forma de médias das latências de preenchimento \pm erro médio padrão (SEM). Os dados dos participantes com lesão retínica de localização superior foram agrupados no Grupo I e os dados dos participantes com lesão retínica inferior, no Grupo II. Foram considerados dados da área controle, a média dos dados obtidos nas regiões retínicas sadias superior e inferior.

Os valores de cada participante foram submetidos à análise estatística, pelo método ANOVA One Way. Com o objetivo de identificar as possíveis diferenças intra e intergrupos das médias das latências de preenchimento, foi realizado o método de análise estatística ANOVA Two Way (2 Grupos x 2 posições), com medidas de repetição para o segundo fator. O nível de

significância adotado foi o de 5%; a hipótese nula é de que não há efeito da posição do estímulo no tempo de preenchimento.

4.5.3. Resultados do Experimento 1:

Neste experimento, as médias de latências de preenchimento de cada participante do Grupo I, nas posições borda da lesão e área controle são apresentadas na Tabela 1 e as do Grupo II, na Tabela 2. Analisando os dados de cada participante, não houve diferença significativa ($p < 0,05$) nas médias de latências de preenchimento entre as posições do estímulo estudadas.

A média de latência de preenchimento do estímulo na borda da lesão foi de 10,62 seg. no Grupo I e de 11,82 seg. no Grupo II. Na área controle, a média de latência de preenchimento foi de 10,36 seg. no Grupo I e de 12,02 seg. no Grupo II. Considerando todos os participantes, a média de latência de preenchimento do estímulo obtida na borda foi de 11,32 seg. e para as áreas controle foi de 11,50 seg. (Tabela 3, Gráfico1).

TABELA 1 - GRUPO I – Participantes com lesão corioretiniana superior - Média das latências (seg.) de preenchimento para borda e área controle com p valor.

PARTICIPANTES	OLHO	BORDA (SEG.)	CONTROLE (SEG.)	p VALOR
ACE	ESQUERDO	9,78	10,91	0,65
APSA	DIREITO	9,91	10,68	0,43
MNP	DIREITO	10,92	11,43	0,088
RCV	DIREITO	11,79	12,01	0,07
RS	DIREITO	10,79	11,88	0,04
SMA	ESQUERDO	10,83	11,92	0,57
VGA	ESQUERDO	9,89	10,34	0,19

TABELA 2 - GRUPO II – Participantes com lesão corioretiniana inferior - Média das latências (seg.) de preenchimento para borda e área controle com p valor.

PARTICIPANTES	OLHO	BORDA (SEG.)	CONTROLE (SEG.)	p VALOR
CIC	ESQUERDO	12,72	12,96	0,023
FPN	DIREITO	10,78	11,32	0,065
MSF	DIREITO	10,65	10,98	0,074
RCO	DIREITO	10,04	10,89	0,42
RNS	DIREITO	11,83	12,01	0,64
TRC	ESQUERDO	12,32	11,67	0,094
ZMA	DIREITO	11,99	12,79	0,34

TABELA 3 –Latências (seg.) de preenchimento (médias \pm erro padrão) para borda e área controle nos Grupos I e II.

	BORDA DA LESÃO	ÁREA CONTROLE
GRUPO I	10,62 \pm 0,69	10,36 \pm 0,69
GRUPO II	11,82 \pm 0,78	12,02 \pm 0,78
GRUPO I e II	11,32 \pm 0,73	11,5 \pm 0,76

A análise estatística ANOVA “two way” indicou:

-(i) não houve diferença significativa entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas bordas das lesões e nas áreas controle do Grupo I [$F(3,86) = 1,54$, $p = 0,61$ ($p > 0,05$)];

-(ii) não houve diferenças significativas entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas bordas das lesões e nas áreas controle do Grupo II [$F(3,70)= 1,48$, $p=0,84$ ($p>0,05$)];

-(iii) não houve interação entre os Grupos [$F(4,36)= 2,61$, $p=0,78$ ($p>0,05$)].

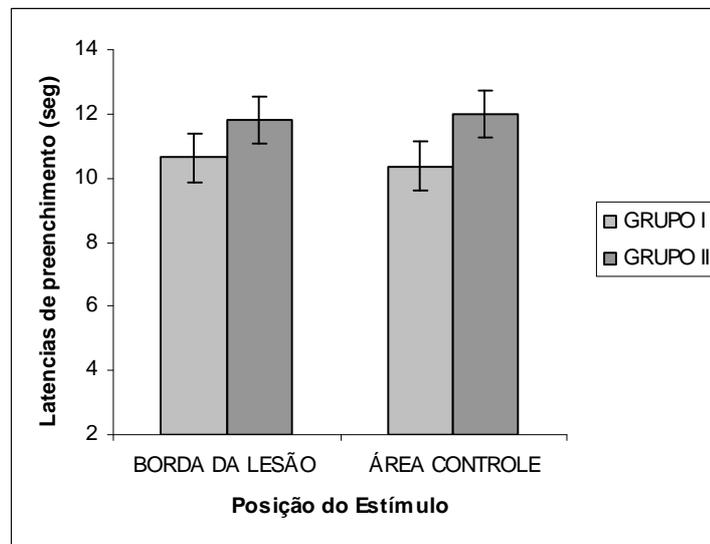


GRÁFICO 1 – Médias de latências de preenchimento dos participantes Grupos I e II para os estímulos posicionados na borda da lesão e na área controle. Não houve diferenças significativas intra - grupo e inter-grupos ($p>0,05$). As Barras de erro representam \pm erro médio padrão

4.5.4. Discussão Parcial:

Discussão da Metodologia:

Algumas considerações referentes à metodologia aplicada nos experimentos serão destacadas.

Inúmeros foram os candidatos portadores de lesão retínica causada por toxoplasmose. No entanto, para a realização dos testes, foram selecionados os portadores de lesão não-macular, adquirida e monocular. Os participantes apresentavam a região macular preservada,

boa acuidade visual bilateral e fixação central. Além disso, foram selecionados somente os portadores de lesão retínica, cujas bordas estavam localizadas dentro dos 30° centrais do campo visual, para melhor adaptação ao tamanho da tela do monitor do computador, no qual foram realizados os testes (FIG.22).

A inclusão de participantes com lesão monocular crônica e olho contralateral normal, portanto sem lesão, permitiu que os mesmos participantes realizassem o experimento 2. Os portadores de lesão toxoplásmica aguda tendem a evoluir rapidamente com quadro de uveíte (inflamação do vítreo), edema de retina, alteração da pressão intraocular e diminuição da acuidade visual. Tais fatores foram considerados limitantes ao desempenho dos experimentos, portanto, os portadores de lesão toxoplásmica aguda não participaram do estudo.

A decisão foi tomada após um estudo piloto, no qual foram selecionados dois participantes para a realização de testes em preenchimento perceptual. Um deles apresentava lesão retínica monocular inferior aguda e outro, uma lesão retínica crônica superior. Foi observado que o tempo de preenchimento perceptual do escotoma artificial projetado na borda da lesão aguda foi significativamente superior em relação às áreas retínicas controle no mesmo olho. Para o participante com lesão retínica crônica, o escotoma artificial projetado na borda da lesão apresentou comportamento semelhante às áreas controle. O trabalho foi apresentado como painel no Congresso da ARVO, em 2004 (Anexo 6).

Normalmente as lesões retínicas crônicas, não-maculares e não-extensas, não geram informação subjetiva por parte dos portadores, ou seja, eles informam campo visual contínuo, sem áreas de escotomas. No entanto, essas mesmas lesões são facilmente mapeadas por meio do exame de campo visual (Anexo 1).

Na escala de Snellen, utilizada para a medida da acuidade visual, a letra E corresponde a um ângulo de 5° no olho, a uma distância de 6 metros ou 20 pés. A metodologia aplicada para os experimentos descreve a distância de 57 centímetros entre o olho do participante e a tela do monitor do computador. Nesta distância, 1° corresponde a 1 centímetro e essa foi a convenção usada pelo programa, em todas as telas dos testes (SPALTON, HITCHINGS e HUNTER, 1989) (FIG. 22).

O programa de computador, previamente utilizado em estudo de preenchimento perceptual (COUTO, 2006), passou por adaptações para os atuais testes. Foi introduzido na tela de teste um objeto circular, com diâmetro de 1 centímetro, posicionado na área do ponto cego do olho a ser estudado, direito ou esquerdo (FIG. 21 e 22). Este objeto permitiu o controle da fixação central, pelo próprio participante, durante todo o exame. Matsumoto e Komatsu (2005) utilizaram semelhante metodologia em seus estudos, com a mesma finalidade. Ao manter a fixação central na cruz preta, o objeto circular vermelho, menor que o diâmetro do ponto cego, se apresenta ausente.

Os constantes movimentos oculares, involuntários, sacádicos e de refixação são característicos durante a fixação voluntária, além de serem importantes para a aquisição da informação visual. Acredita-se que a facilitação do preenchimento perceptual esteja relacionada aos movimentos dos olhos (RIGGS *et al.*, 1953; MARTINEZ-CONDE *et al.*, 2006). Yokota e Yokota (2007), utilizando eletrooculografia em quatro indivíduos normais, observaram que o tempo de preenchimento depende da magnitude dos movimentos dos olhos. Sob incompleta fixação o tempo de preenchimento é prolongado e ocorre aumento da magnitude dos movimentos oculares. A estabilização da imagem na retina durante a completa fixação é fundamental para que ocorra o preenchimento perceptual. Essa pesquisa considera que um dos mecanismos

facilitadores do preenchimento perceptual está relacionado aos movimentos dos olhos. Levando em consideração esses aspectos e diferentemente de outros trabalhos (DUTTON, 1986; TRIPATHY e LEVIS, 1999; ZUR e ULLMAN, 2003; BAKER, 2005 WITTICH *et al.*, 2006), a pesquisa analisou o tempo de preenchimento perceptual em participantes com lesão retínica não-macular e com fixação central de visão.

Trata-se de metodologia objetiva, precisa, eficaz, reprodutível, relativamente de fácil execução e adaptável às futuras pesquisas, uma vez que inúmeros outros parâmetros como cor, brilho e textura poderão ser acrescentados nas telas de testes.

Discussão do Experimento 1:

Os pacientes portadores de retinocoroidite causada por toxoplasmose aguda de localização extra-macular relatam a presença de escotoma visual durante as primeiras semanas do quadro. Após este período os pacientes não mais o percebem, por causa do preenchimento perceptual do escotoma. Acredita-se que essa evidência clínica deve estar relacionada à atividade cortical que foi capaz de eliminar o distúrbio visual causado pela lesão.

O Experimento 1 analisou o tempo de preenchimento perceptual de escotoma artificial projetado na borda de lesão retínica e em outras áreas normais do campo visual. Os resultados demonstraram que o preenchimento perceptual da borda da lesão apresentou comportamento semelhante às áreas normais, sem lesão.

O substrato neural e as regiões responsáveis pelo preenchimento perceptual são ainda motivo de debates e inúmeras teorias têm sido descritas com o objetivo de detalhar o fenômeno.

Evidências experimentais têm demonstrado a importância da interpolação para entendimento do preenchimento perceptual não apenas para o ponto cego como também para escotomas retínicos adquiridos e periféricos. A interpolação neural se refere ao espalhamento lateral da atividade excitatória do córtex, a partir de uma área deafferentada, porém limitada por competição inibitória. A extensão espacial e outras propriedades dos campos receptores são determinadas pelo equilíbrio entre a inibição e a excitação (KOMATSU, 2006; WEIL *et al.*, 2007, SPILMANN *et al.*, 2006).

Muitos neurônios corticais recebem uma variedade de impulsos excitatórios e inibitórios. Os efeitos inibitórios são geralmente mediados pelo neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico). O receptor mais prevalente é GABA subtipo A. A ação de GABA no receptor GABA_A gera inibição neuronal. A atividade de alguns neurônios é modulada por resposta inibitória, muitas vezes decorrente do efeito das projeções verticais e horizontais de neurônios piramidais corticais. A contribuição do sistema GABAérgico no processo de reorganização cortical foi também descrito no córtex motor pós-lesão de nervo periférico e amputação (BRASIL-NETO *et al.*, 1993; ROBERTSON e IRVINE, 1989).

A presença de área retínica deafferentada gera área correspondente de escotoma cortical com desinibição. Os campos receptores dos neurônios da região ao redor da borda da área deafferentada, sob desinibição, apresentam-se expandidos. A expansão dos campos receptores dos neurônios permite o espalhamento da atividade excitatória, prolongamentos de sinais excitatórios, interpolação neuronal e preenchimento perceptual (SCHMID *et al.*, 1996; BAKER *et al.*, 2005; AWATER *et al.*, 2005). Estudos com ressonância magnética funcional, em pacientes humanos com degeneração macular, destacaram a ampla reorganização cortical visual. Os neurônios

localizados na região cortical correspondente ao escotoma apresentaram campos receptores distorcidos e ampliados (MENDOLA *et al.*, 2006; WEIL *et al.*, 2007).

Na presença de lesão retínica permanente, as respostas neuronais para a percepção visual se tornam estáveis. Acredita-se que a permanência da deaferenciação, ou seja, a desinibição sustentada, permita o remapeamento cortical e estimule a plasticidade cortical. A reorganização cortical lenta resulta em recrutamento de novos circuitos, restabelece a atividade inibitória inicial e um novo estado de equilíbrio é alcançado (ROBERTSON e IRVINE, 1989; PESSOA e DE WEERD, 2003).

Sendo as lesões retínicas estudadas de natureza crônica, é provável que o estado de equilíbrio neural descrito já se encontre estabelecido. As longas latências esperadas nas bordas da lesão, decorrentes do processo de desinibição, em relação às áreas controle normais, não ocorreram. As mudanças neuronais propostas para explicar o preenchimento perceptual implicam em reorganização da representação cortical das bordas da lesão, resultando em latências semelhantes entre escotomas artificiais projetados na borda da lesão e longe dela.

O presente resultado demonstra que qualquer mudança neuronal ocorrida na borda da lesão afetou apenas o preenchimento perceptual dentro da área do escotoma. Essas mudanças permitiram modular a competição inibitória dentro da área cortical deaferentada, com desinibição sustentada.

Outro fator a ser considerado é que o preenchimento perceptual sofre influência de outras áreas corticais, por meio de conexões de células horizontais e de células piramidais (AWATER *et al.*, 2005). Mendola *et al.* (2006), estudando o córtex visual humano com ressonância magnética funcional, durante o preenchimento perceptual, observaram a ativação de outras áreas situadas no sulco intraparietal, sulco temporal superior, região têmporo-occipital e pulvinar. Essa influência,

provavelmente facilitatória, amplia a complexidade das vias envolvidas no preenchimento perceptual.

A relação entre atenção e preenchimento perceptual tem sido motivo de estudo de inúmeros pesquisadores. Utilizando a ressonância magnética funcional, Sasaki e Watanabe (2004) e Meng, Remus e Tong.(2005) observaram que a atenção e o preenchimento perceptual deveriam pertencer a mecanismos neuronais separados pois, não conseguiram estabelecer uma relação entre eles. No entanto, em outros experimentos (PESSOA e DE WEERD, 2003; DE WEERD, 2006) realizados em indivíduos normais, os pesquisadores relatam que, uma vez iniciado o processo de interpolação neural, a atenção teria a função de aumentar a magnitude das respostas neurais, relacionadas com a interpolação, aumentando a probabilidade de detectar o momento em que o preenchimento perceptual ocorreu. A atenção atuaria como fator facilitador. É provável que os mecanismos ligados à atenção desempenhem importante papel na fase inicial do processo inflamatório de coriorretinite, quando os portadores relatam a presença do escotoma em campo visual. A atenção teria um efeito modulador dos mecanismos de interpolação contribuindo para o preenchimento perceptual. Numa fase posterior, de lesão crônica cicatricial, com remapeamento cortical estabelecido, a atenção associada à exposição continuada do escotoma, por meio do aprendizado, resulta em redução do tempo requerido para o preenchimento perceptual. As alterações provocadas pela atenção, direta ou indiretamente, na área deaferentada, foram capazes de reduzir a latência de preenchimento perceptual, de forma a se assemelhar às latências obtidas em áreas retínicas normais.

Um estudo desenvolvido por Weil *et al.*(2007) conseguiu registrar a atividade cortical, por intermédio de magneto-encefalografia, mesmo após o indivíduo ter informado que o escotoma artificial havia desaparecido. A atividade cortical registrada após o preenchimento perceptual ter

ocorrido apresentava-se menos intensa e somente retornou a linha de base inicial, quando o escotoma artificial foi retirado da projeção da tela do computador. O experimento evidencia a importância da representação cortical persistente, porém inconsciente, no preenchimento cortical.

A modulação da representação da borda da lesão no córtex resultou em latências de preenchimento semelhantes às áreas controle, entre os Grupos 1 e 2, ou seja, para a localização em campo visual superior ou inferior.

Estudos em preenchimento perceptual ao longo de meridianos verticais e horizontais, em olhos normais, demonstram que as latências de preenchimento perceptual são menores para o campo visual superior (PROUDLOCK, KHANNA e GOTTLOB, 2006; MENDOLA *et al.*, 2006). No entanto, os resultados apresentados no Experimento 1 não mostraram diferença significativa entre os dados obtidos, localizados em campo visual superior e inferior. O resultado necessitará ser avaliado em pesquisas futuras, pois não se tem conhecimento até o momento sobre quais são as reais alterações da sensibilidade retínica, durante a evolução do quadro de coriorretinite. Também não se tem conhecimento detalhado do comportamento das áreas corticais e extracorticais, durante este período. As lesões estudadas são crônicas, porém houve um período durante a fase aguda em que o processo inflamatório se instalou de forma difusa e pode ter influenciado a sensibilidade retínica e as propriedades dos campos receptores corticais correspondentes. A utilização de ressonância magnética funcional ou magneto-encefalografia, durante as fases aguda e crônica de coriorretinites poderá trazer maiores esclarecimentos.

4.6. EXPERIMENTO 2:

Os participantes foram os mesmos 14 voluntários escolhidos, com lesão retínica causada por toxoplasmose.

Somente o olho contralateral ao da lesão foi testado.

O objeto quadrado de cor cinza foi apresentado monocularmente em três posições alternadas: (i) dentro da área correspondente ao escotoma retínico, no olho contralateral; (ii) numa área do campo visual superior normal; (iii) numa área do campo visual inferior. As posições “ii” e “iii” localizaram-se na mesma excentricidade adotada para “i” e ambas foram assumidas como área controle.

Utilizou-se a mesma metodologia descrita no Experimento 1, para a determinação dos parâmetros das posições a serem estudadas. Esses parâmetros (Quadro 3) foram transferidos para a tela interativa do programa de computador, construindo a seqüência do Experimento 2.

4.6.1. Procedimento:

O procedimento para a realização do Experimento 2 foi exatamente o mesmo descrito para o Experimento 1 (item 4.5.1).

4.6.2. Análise Estatística:

A análise estatística utilizada para o Experimento 2 se assemelha ao descrito para o Experimento 1 (item 4.5.2).

4.6.3. Resultados do Experimento 2:

Neste experimento, as médias de latências de preenchimento de cada participante são apresentadas na Tabela 4. Analisando os dados de cada participante, observa-se que houve diferença significativa ($p < 0,05$) nas médias de latências de preenchimento entre as posições do estímulo estudadas, de forma que, a área correspondente à lesão revelou-se estatisticamente mais rápida em relação à área controle (Tabelas 4).

A média de latência de preenchimento do estímulo projetado na área correspondente obtida foi de 9,14 seg. e para as áreas controle foi de 11,34 seg. (Tabela 5, Gráfico 2).

A análise estatística ANOVA ONE WAY indicou que houve diferença significativa entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas áreas correspondentes à lesão e nas áreas controle, $F(3,82)=19$, $p = 1,2737E-05$, confirmada pelo teste t de *Student* ($t=6,36$), com nível de significância de 5% (Gráfico 2).

TABELA 4 - Média das latências (seg.) de preenchimento na área correspondente à lesão e área controle com p valor dos 14 participantes.

Participantes	Olho	Área correspondente (seg.)	Área controle (seg.)	p Valor
ACE	Esquerdo	10,04	11,51	0,002
APSA	Direito	9,67	12,61	1,93E-04
MNP	Esquerdo	7,02	9,34	2,56E-07
RCV	Direito	8,51	9,84	0,0012
RS	Direito	6,89	9,81	1,67E-02
SMA	Esquerdo	7,21	8,71	0,0003
VGA	Esquerdo	9,23	11,34	1,21E-05
CIC	Esquerdo	9,35	12,76	3,41E-06
FPN	Direito	10,32	12,34	1,94E-03
MSF	Direito	8,28	10,99	4,21E-05
RCO	Direito	11,31	12,43	0,00021
RNS	Direito	10,22	12,58	2,23E-02
TRC	Esquerdo	11,33	13,01	2,79E-06
ZMA	Direito	8,76	11,51	0,000032

TABELA 5 – Latências (seg.) de preenchimento (média \pm erro padrão) para área correspondente à lesão e área controle

ÁREA CORRESPONDENTE	ÁREA CONTROLE
9,14 \pm 0,32	11,34 \pm 0,56

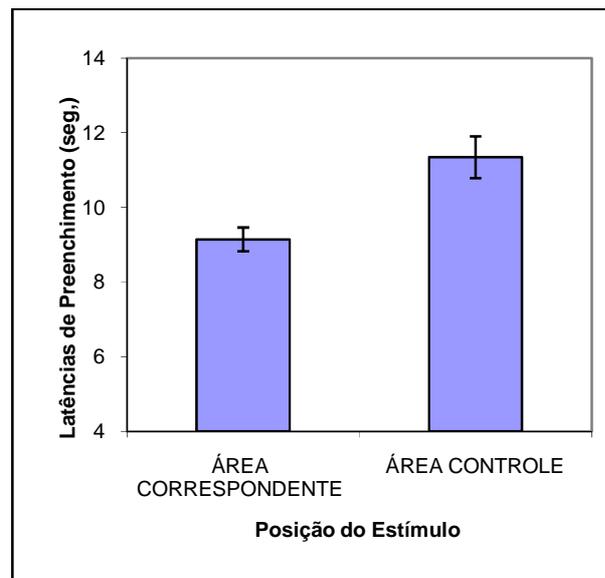


GRÁFICO 2 – Médias de latências de preenchimento para os estímulos posicionados na área correspondente à lesão e na área controle. Houve diferenças significativas ($p < 0,05$). As barras de erro representam \pm erro médio padrão.

Outra análise dos dados foi realizada, tomando como base a representação das colunas de dominância ocular, no córtex visual primário (FIG.6), descrita por Adams, Sincich e Horton (2007). Cada posição estudada (QUADRO 3), em área correspondente à lesão, gera um estímulo visual de localização retínica específica . O córtex visual recebe essa informação por vias específicas, que podem vir do olho ipsilateral ou do olho contralateral. As fibras retínico-corticais podem ser:

- Fibra central (excentricidade menor que 15°), nasal e contralateral. Ocupa 50% de representação cortical.
- Fibra central (excentricidade menor que 15°), temporal e ipsilateral. Ocupa 50% da representação cortical.
- Fibra periférica (excentricidade maior que 15°), nasal e contralateral. Ocupa 63% da representação cortical.
- Fibra periférica (excentricidade maior que 15°), temporal e ipsilateral. Ocupa 37% da representação cortical.

Para facilitar a análise dos dados, essas vias neurais retino-corticais foram agrupadas em Subgrupos (FIG 6 e FIG. 24):

O **Subgrupo 1** é composto pelos dados, cujo estímulo retínico na área correspondente à lesão, ocupa 50% da representação cortical.

O **Subgrupo 2** é composto pelos dados, cujo estímulo retínico na área correspondente à lesão, ocupa 63% da representação cortical.

O **Subgrupo 3** é composto pelos dados cujo estímulo retínico, na área correspondente à lesão, capaz de ocupar 37% da representação cortical.

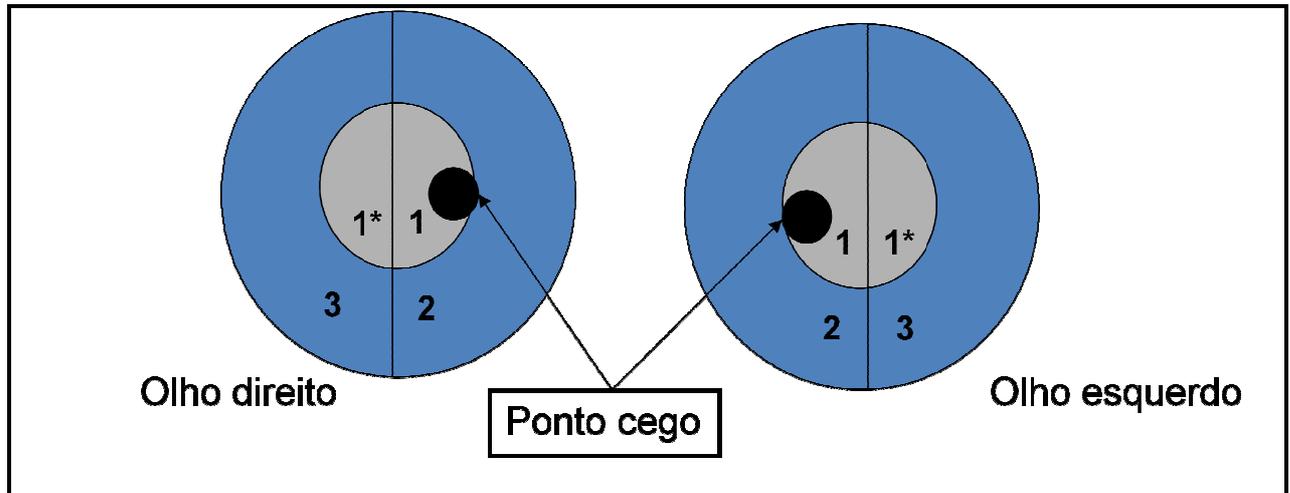


Figura – 24- Ilustração esquemática do campo visual do olho direito e esquerdo, da localização da posição do estímulo na área correspondente e os Subgrupos (Fonte: autor).

A Tabela 6 mostra cada participante e a posição estudada, na área correspondente à lesão, o tipo de fibra estimulada e o Subgrupo ao qual pertence.

TABELA 6- Participante X Posição do Estímulo na Área Correspondente X Tipo de Fibra estimulada X Subgrupo

PARTICIPANTES	OLHO CONTRALATERAL	EXCENTRICIDADE	LOCALIZAÇÃO ÁREA CORRESPONDENTE	FIBRAS	RETÍNICAS	SUBGRUPO
ACE	DIREITO	< 15°	230°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	1
APSA	ESQUERDO	> 15°	340°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	3
MNP	ESQUERDO	< 15°	260°	NASAIS	DECUSSAM	1
RCV	ESQUERDO	< 15°	200°	NASAIS	DECUSSAM	1
RS	ESQUERDO	< 15°	280°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	1
SMA	DIREITO	>15°	330°	NASAIS	DECUSSAM	2
VGA	DIREITO	< 15°	240°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	1
CIC	DIREITO	< 15°	100°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	1
FPN	ESQUERDO	>15°	150°	NASAIS	DECUSSAM	2
MSF	ESQUERDO	> 15°	40°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	3
RCO	ESQUERDO	< 15°	60°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	1
RNS	ESQUERDO	< 15°	50°	TEMPORAIS	NÃO DECUSSAM	1
TRC	DIREITO	>15°	20°	NASAIS	DECUSSAM	2
ZMA	ESQUERDO	>15°	130°	NASAIS	DECUSSAM	2

A média de latência de preenchimento do Subgrupo 1 foi de $9,05 \pm 0,35$ segundos; para o Subgrupo 2 foi de $9,55 \pm 0,42$ segundos e para o Subgrupo 3 foi de $8,7 \pm 0,34$ segundos. (TABELA 7, GRÁFICO 3).

A análise estatística ANOVA WAY one way indicou:

- houve diferença significativa entre os Subgrupos 1 e 3 [$F(3,85) = 8,14$, $p = 0,0023$ ($p < 0,05$)].
- houve diferença significativa entre os Subgrupos 2 e 3 [$F(2,77) = 9,34$, $p = 0,0038$ ($p < 0,05$)].
- não houve diferença significativa entre os Grupos 1 e 2 [$F(4,85) = 3,94$, $p = 0,076$ ($p > 0,05$)].

A análise comparativa das médias de latências de preenchimento descritas acima foi confirmada com a aplicação do Teste *t*, com nível de significância de 5%.

TABELA 7 – Latências (seg.) de preenchimento (média \pm erro padrão) na área correspondente à lesão nos Subgrupos 1 e 2, 3

	ÁREA CORRESPONDENTE
SUBGRUPO 1 (50%)	$9,05 \pm 0,35$
SUBGRUPO 2 (63%)	$9,55 \pm 0,42$
SUBGRUPO 3 (37%)	$8,70 \pm 0,34$

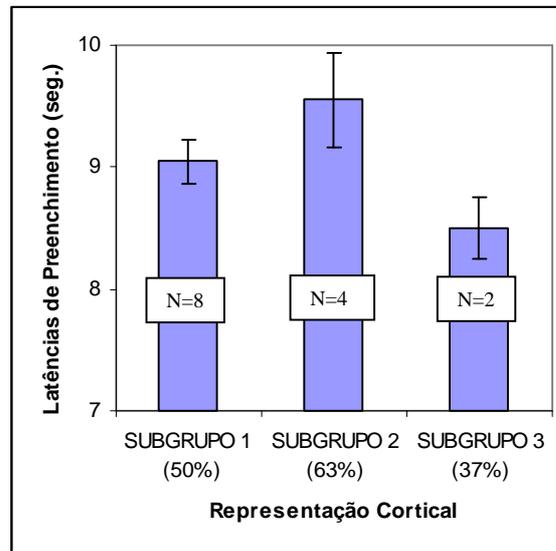


GRÁFICO 3 – Médias de latências de preenchimento para os estímulos posicionados na área correspondente à lesão, dos participantes Subgrupos 1 e 2, 3. Houve diferenças significativas entre os Subgrupos 1 e 3, e entre os Subgrupos 2 e 3 ($p < 0,05$). As barras de erro representam \pm erro médio padrão.

4.6.4. Discussão parcial:

Esse experimento analisou o comportamento perceptual da área correspondente à lesão, no olho contralateral, normal.

Os resultados demonstraram que as latências das áreas correspondentes à lesão foram menores em relação às áreas controle, para todos os participantes (TABELAS 4 e 5).

Adicionalmente, tal como no Experimento 1, as latências para as áreas correspondentes às lesões localizadas em campo visual inferior, foram significativamente menores em relação às de localização superior. Além disso, os dados obtidos nas áreas controle obtiveram comportamento semelhante. Esse resultado diverge dos relatos da literatura, que descreve o preenchimento perceptual mais rápido para campo visual superior, em olhos normais (PILLOW e RUBIN, 2002; SAKAGUCHI, 2003; MENDOLA *et al.*, 2006; PROUDLOCK, KHANNA e GOTTLÖB, 2006).

Os resultados podem ter sido influenciados, pelo fato de este trabalho ter focalizado pontos localizados em diversas excentricidades no campo visual, de forma que os dados coletados não apresentam boa uniformidade de análise. Além disso, pode-se observar que a maior parte dos dados coletados do Subgrupo 2 foram obtidos de participantes cuja lesão tem localização inferior, portanto em campo visual superior.

Conforme descrito na introdução, a lesão retínica monocular gera uma zona de projeção cortical, cuja arquitetura anatômica e funcional é composta por colunas de dominância ocular. Essas colunas encontram-se dispostas em faixas paralelas, sendo que a área de projeção da lesão é composta de faixas deafferentadas oriundas do olho com lesão e preservadas, vindas do olho intacto. Estudos realizados com lesões retínicas induzidas por fotocoagulação a laser, em animais, elucidaram alguns dos mecanismos da reorganização cortical que se segue após a deafferenciação. As alterações funcionais encontradas resultam da tentativa de reintegração das faixas deafferentadas. Entre as alterações descritas, destacam-se o estado de desinibição, o desmascaramento de conexões excitatórias, o aumento da conectividade entre as células horizontais, o crescimento de axônios colaterais, o aumento de expressão das neurotrofinas, estímulo à mielinização e a sinaptogênese (CHINO, 1992; YE, CARSON e D'ERCOLE, 1995; OBATA, 1999; CALFORD, SCHIMID e ROSA, 1999; CALFORD, 2003).

Outros pesquisadores, ao estudar as áreas de escotoma cortical decorrente de lesão retínica, descrevem um aumento da expressão das neurotrofinas em duas etapas. A primeira etapa ocorreria dentro dos primeiros dias com um pico em quatro semanas. Um segundo aumento da expressão das neurotrofinas ocorreria a partir dos três meses, estendendo-se por mais de um ano. É provável que a manutenção de níveis elevados de neurotrofinas observados mesmo após dois anos do início da lesão estaria relacionada à proliferação sináptica. Além disso, essas pesquisas

têm demonstrado que o nível da atividade neuronal da área do escotoma cortical, nunca retorna completamente ao padrão inicial, quando comparado com áreas adjacentes normais, ou seja, há um persistente desequilíbrio (DARIN-SMITH e GILBERT, 1994; DAS e GILBERT, 1995; OBATA, 1999).

O córtex somatosensorial também apresenta a capacidade de responder à deaferenciação, de forma semelhante ao córtex visual. Waberski *et al.* (2007) descrevem a presença de rápida interação entre áreas do córtex somatosensorial de ambos os hemisférios, após deaferenciação artificial. Os autores destacam que esse processo também seja mediado pelo desmascaramento de conexões que estavam inibidas, gerando estado de hiperexcitabilidade, na área cortical deaferentada e pela reorganização do mapa cortical.

Deve-se levar em consideração que algumas pesquisas em preenchimento perceptual de lesões retínicas extra-maculares utilizaram animais, e as lesões eram causadas por fotocoagulação a laser. Estudos histopatológicos demonstraram que algumas dessas lesões fotocoaguladas não apresentavam todas as camadas retínicas destruídas, ou seja, havia no fundo das lesões células horizontais funcionantes, resultando em deaferenciação cortical parcial. Mesmo essas pesquisas foram essenciais para o detalhamento dos processos envolvidos na reorganização cortical (MURAKAMI, KOMATSU e KINOSHITA, 1997).

Ademais, o processo inflamatório local causado pela fotocoagulação é de pouca intensidade, quando comparado com o quadro de lesão de corioretinite, causada por toxoplasmose. As repercussões anatômicas e funcionais na área do escotoma cortical devem refletir aspectos da deaferenciação periférica, como extensão, gravidade e localização das lesões. Estudos dessa natureza ainda não foram realizados.

É provável que as latências aumentadas, associadas ao estado de hiperexcitabilidade da área cortical deaferentada, possam estar presentes, na fase inicial de instalação do quadro de retinocoroidite. Na fase crônica, cicatricial, o estado de hiperexcitabilidade encontra-se menos intenso. As latências diminuídas, geradas por estímulo projetado na área correspondente à lesão, podem ser resultado do permanente estado dos campos receptores aumentados, do aumento da eficácia na transmissão dos estímulos neuronais e do aumento da velocidade de propagação, resultando em baixas latências de preenchimento.

O preenchimento perceptual facilitado na área correspondente à lesão no olho contralateral foi resultado das modificações estruturais e fisiológicas ocorridas em nível cortical e que se tornaram permanentes. As alterações perceptuais presentes nessa área devem representar uma importante contribuição na percepção de um campo visual ininterrupto binocular.

No Experimento 2, os dados referentes à área correspondente à lesão foram reavaliados, levando-se em consideração o tipo de fibra retínica estimulada e sua representação cortical. Pacientes foram separados em três subgrupos (TABELA 7). O Subgrupo 1 foi composto pelos dados obtidos pelo preenchimento perceptual do escotoma artificial projetado na retina central, com excentricidade menor que 15°. O Subgrupo 2 foi composto pelos dados obtidos pelo preenchimento perceptual do escotoma artificial projetado na retina nasal, com excentricidade maior que 15°. O Subgrupo 3 foi composto pelos dados obtidos pelo preenchimento perceptual do escotoma artificial projetado na retina temporal com excentricidade maior que 15° (FIG. 6).

Apesar da influência de fatores como a magnificação cortical e a densidade de fotoreceptores retínicos sobre o tempo de preenchimento perceptual, sabe-se que o preenchimento é mais rápido quanto maior for a excentricidade do escotoma, independentemente da localização do quadrante em questão (CURCIO, *et al.*, 1999; SAKAGUCHI, 2002;

PROUDLOCK, KHANNA e GOTTLÖB, 2006). Os resultados obtidos confirmaram esses dados por meio das diferenças significativas encontradas entre os dados do Subgrupo 1 e 3 (TABELA 7, GRÁFICO 3).

Contudo, não houve diferenças significativas entre os Subgrupos 2 e 1, sugerindo que a maior representação cortical de fibras oriundas da retina nasal levaria ao aumento de latência de preenchimento perceptual, impedindo a queda esperada entre o centro e periferia.

Não existem ainda estudos como este, com lesões retínicas extra-maculares causadas por toxoplasmose, onde o comportamento perceptual tenha sido analisado, considerando tantos parâmetros. Estudos futuros poderão ser desenvolvidos, com outros tipos de lesões, com a mesma metodologia, para a comparação e/ou confirmação dos resultados apresentados.

5. Resultado Final:

As médias de latências de preenchimento perceptual obtidas, avaliando os dados dos Experimentos 1 e 2, foram (TABELA 8, GRÁFICO 4):

- para o estímulo posicionado da borda da lesão, 11,32 segundos;
- para o estímulo localizado na área correspondente à lesão, 9,14 segundos;
- e para o estímulo localizado em área controle, 12,12 segundos.

A análise estatística ANOVA WAY one way indicou que:

- não houve diferença significativa entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas bordas da lesão e nas áreas controles [F(5,39)= 3,22 , $p=0,67$ ($p>0,05$)].

- houve diferença significativa entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas áreas correspondente à lesão e nas bordas da lesão [F(4,25)= 14,61 , $p=0,00031$ ($p<0,05$)].

- houve diferença significativa entre as médias de latências de preenchimento para o estímulo posicionado nas áreas correspondente à lesão e nas áreas controle [F(6,46)= 13,84 , $p=0,00043$ ($p<0,05$)].

A análise comparativa das médias de latências de preenchimento descritas acima foi confirmada com a aplicação do Teste t , com nível de significância de 5%.

TABELA 8 – Latências (seg.) de preenchimento (média \pm erro padrão) na área correspondente à lesão, borda da lesão e área controle.

	ÁREA CORRESPONDENTE	BORDA DA LESÃO	ÁREA CONTROLE
MÉDIAS DE LATÊNCIA	9,14 \pm 0,32	11,32 \pm 0,73	12,12 \pm 0,75

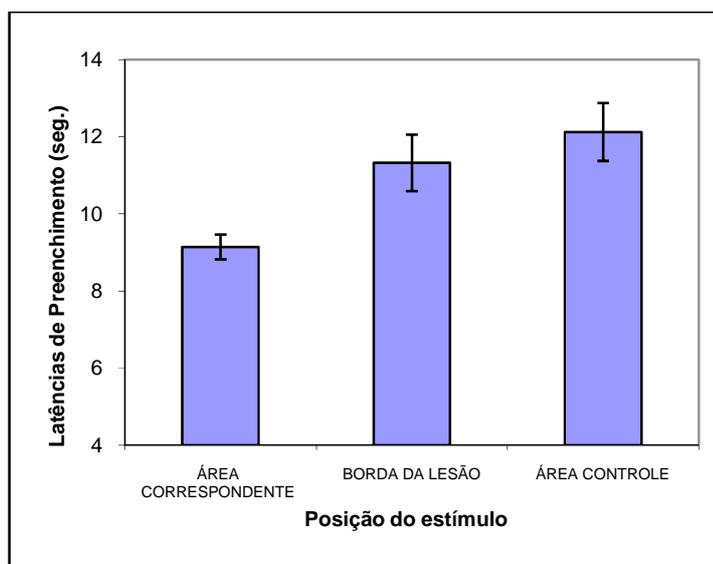


GRÁFICO 4 – Médias de latências de preenchimento (seg.) para os estímulos posicionados na área correspondente à lesão, borda da lesão e na área controle. Houve diferenças significativas entre área correspondente e demais posições. As barras de erro representam \pm erro médio padrão.

6. Discussão Final:

Os dados dos Experimentos 1 e 2 (Tabela 8 e Gráfico 4) demonstram que a média de latência de preenchimento perceptual na área correspondente é significativamente menor em relação à média de latência obtida para a borda da lesão e para áreas controle.

Após a instalação de desequilíbrio funcional num setor retínico, periférico, mecanismos de recuperação são desencadeados. Na retina observa-se a diminuição dos processos inflamatórios, cicatrização, delimitação das bordas da lesão e reorganização dos tecidos circunjacentes. Na área de projeção cortical, inúmeras vias são ativadas, mecanismos de interpolação são desencadeados e a reorganização do mapa cortical ocorre, contribuindo para o estabelecimento de um novo estado de equilíbrio. Neste novo estado de equilíbrio, a borda da lesão retínica crônica apresenta comportamento semelhante a áreas adjacentes normais, provavelmente, resultado do processo de interpolação neuronal e da ação de fatores cognitivos.

Na área correspondente à lesão, no olho contralateral, a reorganização do mapa cortical, associada a mecanismos facilitatórios, determina latências inferiores em relação às médias obtidas para a borda da lesão.

Ambos os experimentos traduzem a existência de mecanismos de auto-recuperação de déficit visuais, em escotomas adquiridos, semelhante ao que ocorre em córtex somatosensorial e auditivo após lesão periférica.

7. Conclusões:

As alterações neuronais ocorridas na borda das lesões influenciaram o preenchimento perceptual dentro da área do escotoma (1),

O preenchimento perceptual é facilitado na área correspondente à lesão retínica (2),

Os mecanismos neuronais envolvidos na facilitação devem ser semelhantes aos descritos para a deaferenciação do córtex somatosensorial (2).

A assimetria da representação das colunas de dominância ocular no córtex cerebral contribuiu para aumentar latências de preenchimento perceptual de escotoma artificial projetado no córtex contralateral, em relação ao projetado no córtex ipsilateral (3).

Os resultados sugerem a evidência: de mecanismos de interpolação neuronal na reorganização do mapa retinotópico cortical e de fatores cognitivos, como a atenção, ambos envolvidos no processo de preenchimento perceptual de escotomas adquiridos.

8. Referências Bibliográficas:

- ADAMS, D.L.; HORTON, J.C. Monocular cells without ocular dominance columns. *J Neurosci*, v.96, p. 2253-2264, 2006
- ADAMS, D.L.; SINCICH, L.C.; HORTON, J.C. Complete pattern of ocular dominance columns in human primary visual cortex. *J Neurosci*, v. 27, n. 39, p. 10391-10403, 2007.
- AWATER, H. *et al.* Cortical representation of space around the blind spot. *J Neurosci*, v. 94, p. 3314-3324, 2005.
- BAKER, C.I. *et al.* Reorganization of visual processing in macular degeneration. *J Neurosci*, v.25, p.614-618, 2005.
- BONFIOLI, A.A.; OREFICE F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol*, v.20, n.3, p.129-141, 2005.
- BRASIL-NETO, J.P. *et al.* Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischemic nerve block. *Brain*, v.116, p. 511-525, 1993.
- CALFORD, M.B.; SCHIMID, L.M.; ROSA, M.G.P. Monocular focal retina lesions induce short-term topographic plasticity in adult cat visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, v.266, p.499-507, 1999.
- CALFORD, M.B. *et al.* Topographic plasticity in primary visual cortex is mediated by local corticocortical connections. *J Neurosci*, v.23, n.16, p.6434-6442, 2003.
- CHINO Y.M. *et al.* Rapid reorganization of cortical maps in adults cats following restricted deafferentation in retina. *Vision Res*, v.32, p. 789-796, 1992.
- CHINO, Y.M. *et al.* Receptive-field properties of deafferentation visual cortical neurons after topographic map reorganization in adult cats. *J Neurosci*, v.15, p. 1631-1847, 1995.
- COUTO, M. F. *Preenchimento perceptual em tricomas e dicromatas*. 2006. 90 f. Tese (Doutorado em Biologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília.
- COUTO, M.F.; PESSOA, V.F. Perceptual filling-in of stereoscopically presented targets. *Arq Bras Oftalmol*, v.70, p.101-104, 2007.
- CURCIO, C.A. *et al.* Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*, v. 292, p. 497-523, 1990.
- DARIN-SMITH, C.; GILBERT, C.D. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature*, v.368, p.737-740, 1994.
- DAS, A.; GILBERT, C.D. Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex. *Nature*, v.375, p.780-784, 1995.

- DE WEERD, P. *et al.* Responses of cells in monkeys visual cortex during perceptual filling-in of an artificial scotoma. *Nature*, v.377, p.731-734, 1995.
- DE WEERD, P.; DESIMONE, R.; UNGERLEIDER, L.G. Perceptual filling-in: a parametric study. *Vision Res*, v. 38, p. 2721-2734, 1998.
- DE WEERD, P. Perceptual filling-in: More than the eye can see. *Prog Brain Res*, v.154, p.227-245, 2006.
- DUTTON, G.N. The causes of tissues damage in toxoplasmic retinochoroiditis. *Transec Ophthalmol Soc UK*, v.105, p. 404-412, 1986.
- DUTTON, G.N.; HAY J. Toxoplasmic retinochoroiditis- current concepts in pathogenesis. *Transec Ophthalmol Soc U K*, v.103, p. 503-507, 1983.
- EYSEL, U.T.; SCHWIEGART, G. Increase receptive field size in the surround of chronic lesions in the adult cat visual cortex. *Cereb Cortex*, v.9, p.101-109, 1999.
- FIORANI, M. *et al.* Dinamic surrounds of receptive Field in primate striate cortex: a physiological basis for perceptual completion? *Proc Natl Acad Sci USA*, v.89, p. 8547-8551,1992.
- FRIDRICH, R. *et al.* Ocular toxoplasmosis: the role of cellular immune defense in the development of recurrences. Results from animal experiments. *Ger J Ophthlamol*, v.1, n.1, p.54-57, 1992.
- GARCIA, J.L. *et al.* Soroprevalencia, epidemiologia e avaliação ocular da toxoplasmose humana na zona rural de Jaguapitã (Paraná), Brasil. *Rev Panam Salud Publica*, v.6, n.3, p.157-163, 1999.
- GATTASS, R. *et al.* Cortical projections of area V2 in the Macaque. *Cereb Cortex*, v. 7, p. 110-119, 1997.
- GATTASS, R. *et al.* Cortical visual areas in monkeys: location, topography, connections, columns, plasticity and cortical dynamics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, v. 360, n. 1456, p. 709-731, 2005.
- GIANNIKOPOULOS, D.V.; EYSEL, U.T. Dynamics and specificity of cortical map reorganization after retinal lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.103, n. 28, p.10805-10810, 2006.
- GILBERT, C.D.; WIESEL, T.N. Short and long term changes in receptive field size and position following focal retinal lesions. *Soc Neurosci [Abs]*, v.17, p.1090, 1991.
- GILBERT, C.D.; WIESEL, T.N. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*, v.356, p.150-152, 1992.

- HORTON, J.C.; HOCKING, D.R. Intrinsic variability of ocular dominance column periodicity in normal Macaque monkeys. *J Neurosci*, v. 16, n. 22, p. 7228-7339, 1996.
- HORTON, J.C.; HOCKING, D.R. Monocular core zones and binocular borders strips in primate striate cortex revealed by the contrasting effects of enucleation, eyelid suture, and retinal laser lesions on cytochrome oxidase activity. *Neurosci*, v. 18, n. 14, p. 5433-5455, 1998.
- HORTON, J.C. Ocular integration in the human visual cortex. *Can J Ophthalmol*, v. 41, p. 584-593, 2006.
- KANDEL, E.R., SHWARTZ, J.H, JESSEL, T.M. *Princípios da Neurociência*. 4^a ed. São Paulo: Manole, 2003. 1412 p.
- KANSKI, J.J. GLAUCOMA. IN: KANSKI, J.J. (Ed). *Clinical ophthalmology, a systematic approach*. 2nd ed. Butterworth Heinemann, 1989. p. 182-231.
- KAAS, J.H. *et al.* Reorganization of retinotopic cortical maps in adults mammals after lesions of the retina. *Science*, v.248, p.229-231, 1990.
- KOMATSU, H.; KINOSHITA, M.; MURAKAMI, I. Neural responses in the retinotopic representation of blind spot in the macaque VI to stimuli for perceptual filling-in. *J Neurosci*, v.20, p.9310-9319, 2000.
- KOMATSU H. The neural mechanism of perceptual filling-in. *Nature*, v.7, p. 220-231, 2006.
- KOMPALIC-CRISTO, A.; BRITTO, C.; FERNANDES, O. Molecular diagnosis of toxoplasmosis: Review. *Bras. Patol Med Lab*, v.41, p.229-235, 2005.
- MARTINEZ-CONDE, S. *et al.* Microsaccades counteract visual fading during fixation. *Neuron* , v.49, p.297-3-5, 2006.
- MATSUMOTO, M.; KOMATSU, H. Neural responses in the macaque VI to bar stimuli with various lengths presented on the blind spot. *J Neurophysiol*, v.93, p.2374-2387, 2005.
- MENDOLA, J.D. *et al.* fMRI measures filling-in in the human visual cortex. *J Cog Neurosci*, v.18, p. 363(13), 2006.
- MENG, M.; REMUS, D.A.; TONG, F. Filling-in of visual phantoms in the brain. *Nature Neurosci*, v.8, p.1248-1254, 2005.
- McMENAMIN, P.G.; DUTTON, G.N.; CAMERON, S. The ultrastructural pathology of congenital murine toxoplasmic retinochoroiditis. Part I: the localization and morphology of *Toxoplasma* cysts in the retina. *Exp Eye Res*, v.43, n.4, p.529-543, 1986.
- MONTOYA, J.C. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*, v.85, p.S73-S82, 2002.

- MURAKAMI, I.; KOMATSU, H.; KINOSHITA, M. Perceptual filling-in at the scotoma following a monocular retinal lesion in the monkey. *Visual Neuroscience*, v.14, p.89-101, 1997.
- OBATA, E. *et al.* Molecular correlates of topographic reorganization in primary visual cortex following retinal lesions. *Cereb Cortex*, v.9, p.238-248, 1999.
- OREFICE, F. BELFORT, Jr.R. *Uveítes*. 1ª ed. São Paulo: Roca, 1987, cap. 21.
- PESSOA, L.; DE WEERD, P. *Filling-in: from perceptual completion to cortical reorganization*. 1ª ed. New York: Oxford University Press, Inc, 2003. 340p.
- PILLOW, J.; RUBIN, N. Perceptual completion across the vertical meridian and the role of early visual cortex. *Neuron*, v.33, p. 805-813, 2002.
- POPOVIC, Z.; SJOSTRAND, J. Resolution, separation of retinal ganglion cells, and cortical magnification in humans. *Vision Res*, v. 41, p. 1313-1319, 2001.
- PROUDLOCK, F.A.; KHANNA, A.; GOTTLÖB, I. Filling-in along horizontal and vertical meridians. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 47, n. 1, p. 453-460, 2006
- RAMACHANDRAN, V.S.; GREGORY, R.L. Perceptual filling-in of artificially induced scotomas in human vision. *Nature*, v.350, p.699-722,1991.
- RAMACHANDRAN, V.S. The blind spot. *Scientific Am*, v.266, n.5, p.86-91,1992.
- RAMACHANDRAN, V.S.; GREGORY, R.L.; AIKEN,W. Perceptual fading of visual texture borders. *Vision Res.*, v.33, p.717-721,1993.
- RIGGS,L.A. *et al.* The disappearance of steadily fixated visual test objects. *J Op Soc Am*, v.43, p.495-501,1953.
- ROBERTS, F.; McLEOD, R. Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis. *Parasitol Todays*, v.15, n. 2, p.51-57, 1999.
- ROBERTSON, D.; IRVINE, D.R.F. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol*, v. 282, p.456-471, 1989.
- SAFRAN, A.B.; LANDIS, T. The vanishing of the sun: A manifestation of cortical plasticity. *Surv Ophthalmol*, v.42, p.449-451, 1998.
- SAKAGUCHI, Y. Target / surround asymmetry in perceptual filling-in. *Vision Res*, v.41, p.2065-2077, 2001.
- SAKAGUCHI, Y. Visual field anisotropy revealed by perceptual filling-in. *Vision Res*, v. 43, p. 2029-2038, 2003.

- SASAKI, Y.; WATANABE, T. The primary visual cortex fills in color. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.101, p.18251-18256, 2004.
- SCHMID, L.M. *et al.* Visuotopic reorganization in the primary cortex of adults cats following monocular and binocular retinal lesions. *Cereb Cortex*, v.6, p.388-405, 1996.
- SPALTON, D.J.; HITCHINGS, R.A.; HUNTER, P.A. *Atlas de clínica oftalmológica*. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1989, p.1.5.
- SPILLMANN L. *et al.* Perceptual filling-in from the edge of the blind spot. *Vision Res*, v.46, p. 4252-4257, 2006.
- SUSANNA, R.; MEDEIROS, F. A. *Perimetria Computadorizada- Interpretação e Discussão de Casos*. 2ª ed. Rio de Janeiro:Cultura Medica, Brasil, 2005. 402p.
- TRIPATHY, S.P.; LEVIS, D.M. Looking behind a pathological blind spot in human retina. *Vision Res*, v.39, p. 1917-1925, 1999.
- ZUR, D.; ULLMAN, S. Filling-in of retinal scotomas. *Vision Res*, v.43, p. 971-982, 2002.
- WABERSKI, T.D. *et al.* Short- term cortical reorganization by deafferentation of the contralateral sensory cortex. *NeuroReport*, v.18, n. 11, p. 1199-1203, 2007.
- WEIL R.S. *et al.* Neural correlates of perceptual filling-in of an artificial scotoma in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, v.104, n.12, p.5211-5216, 2007.
- WERHAHN, K. J. *et al.* Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain*, v.125, p. 1402-1413, 2002.
- WITTICH, W. *et al.* Macular hole: Perceptual filling-in across central scotomas. *Vision Res*, v.46, p. 4064-4070, 2006
- YOKOTA, M.; YOKOTA, Y. Influence of small eye movement on perceptual filling-in time. *Proc of the 27th Annual International Conference of IEEE EMBS*, p.1550-1553, Lyon, France, 2007.
- YE P.; CARSON J.; D'ERCOLE A.J. In vitro actions of insulin-like growth factor-I (IGF-1) on brain myelination: studies of IGF binding protein (IGFBP-1) transgenic mice. *J Neurosci*, v. 15, p. 7344-7356, 1995.

9. Fontes Consultadas:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520**: Apresentação de citações em documentos: procedimentos. Rio de Janeiro. AGO/2002.

_____. **NBR 6023**: Informação e documentação – Referências - Elaboração. Rio de Janeiro. AGO/2002.

_____. **NBR 14724**: Informação e documentação – Trabalhos Acadêmicos – Apresentação: Rio de Janeiro. AGO/2002.

_____. **NBR 6028**: Resumos. Rio de Janeiro. NOV/2003.

FIGUEIREDO, A.M.; SOUZA, S.R.G. **Como elaborar projetos, monografias, dissertações e teses: da redação científica á apresentação do texto final**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Lúmen Juris, 2005. 276 p.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA. Biblioteca central. **CAPES Periódicos**. Disponível em <http://www.periodicos.capes.gov.br/português/index.jsp>).

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE AND THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Pub Med**. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Acessado em 03/01/2008.

Site:<http://www.fcf.usp.br/Ensino/Graduacao/Disciplinas/LinkAula/Malaria.PDF>. Acessado em 03/12/2007.

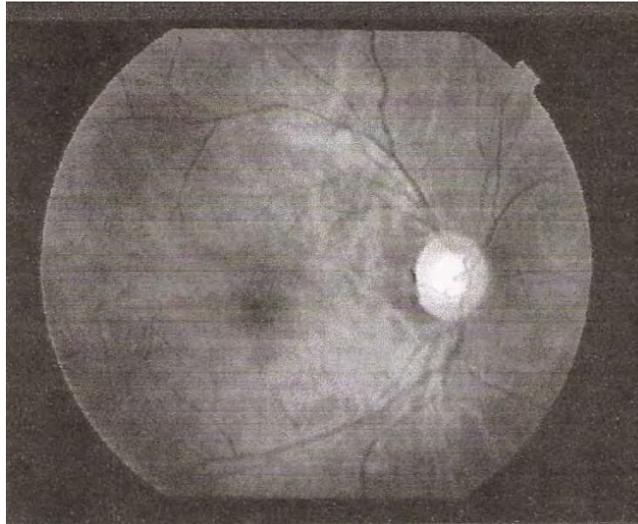
Site:<http://www.netmarkt.com.br/frases/aprendizado.html> . Acessado em 03/12/2007.

Site:http://www.e-advisor.us/images/normal_field2.gif., acessado em 10/01/2008

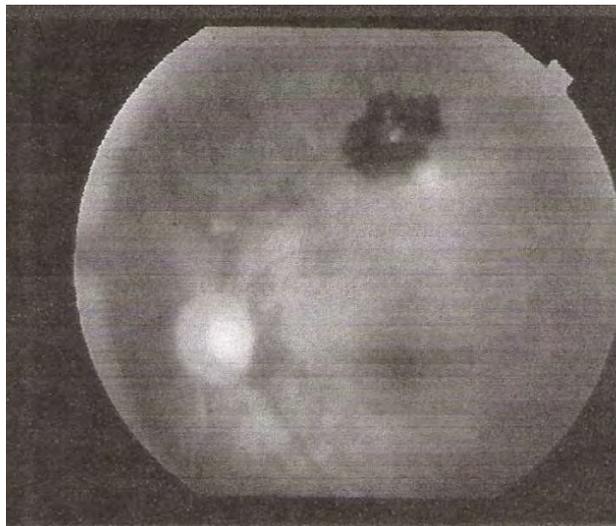
10. Anexo 1 :**Resultados dos Exames dos Participantes**

			Página
Participante	I - ACE	Retinografia.....	72
		Campimetria.....	73
Participante	II - APSA	Retinografia.....	74
		Campimetria.....	75
Participante	III - MNP	Retinografia.....	76
		Campimetria.....	77
Participante	IV - RVC	Retinografia.....	78
		Campimetria.....	79
Participante	V - RS	Retinografia.....	80
		Campimetria.....	81
Participante	VI - SMA	Retinografia.....	82
		Campimetria.....	83
Participante	VII - VGA	Retinografia.....	84
		Campimetria.....	85
Participante	VIII - CIC	Retinografia.....	86
		Campimetria.....	87
Participante	IX - FPN	Retinografia.....	88
		Campimetria.....	89
Participante	X - MSF	Retinografia.....	90
		Campimetria.....	91
Participante	XI - RCO	Retinografia.....	92
		Campimetria.....	93
Participante	XII - RNS	Retinografia.....	94
		Campimetria.....	95
Participante	XIII - NS	Retinografia.....	96
		Campimetria.....	97
Participante	XIV - RC	Retinografia.....	98
		Campimetria.....	99

PARTICIPANTE I – ACE - RETINOGRRAFIA

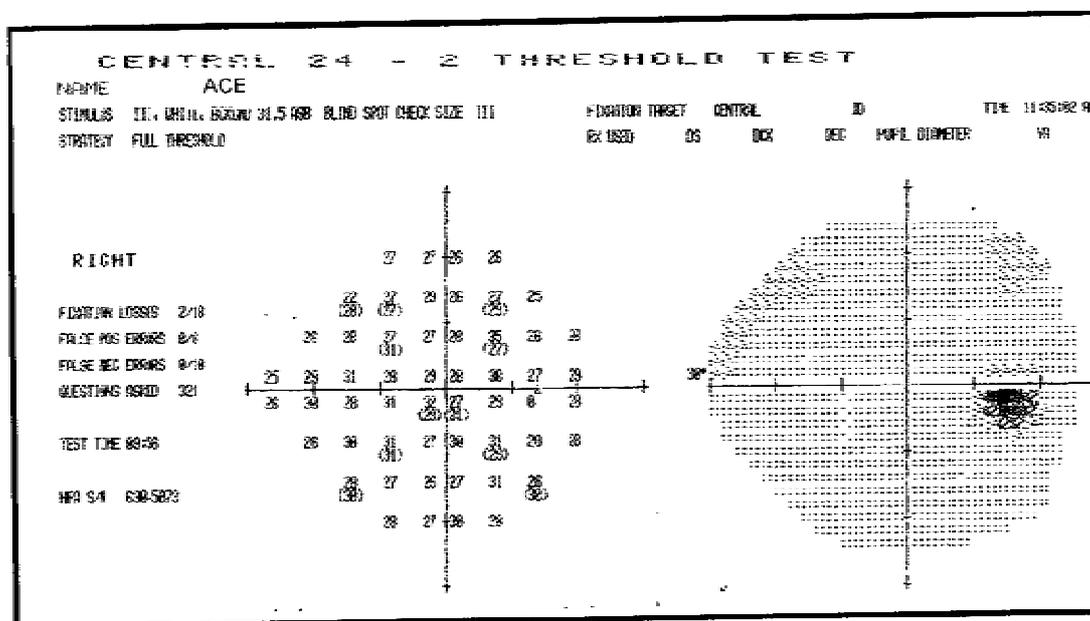


OLHO DIREITO – retinografia : aspecto normal

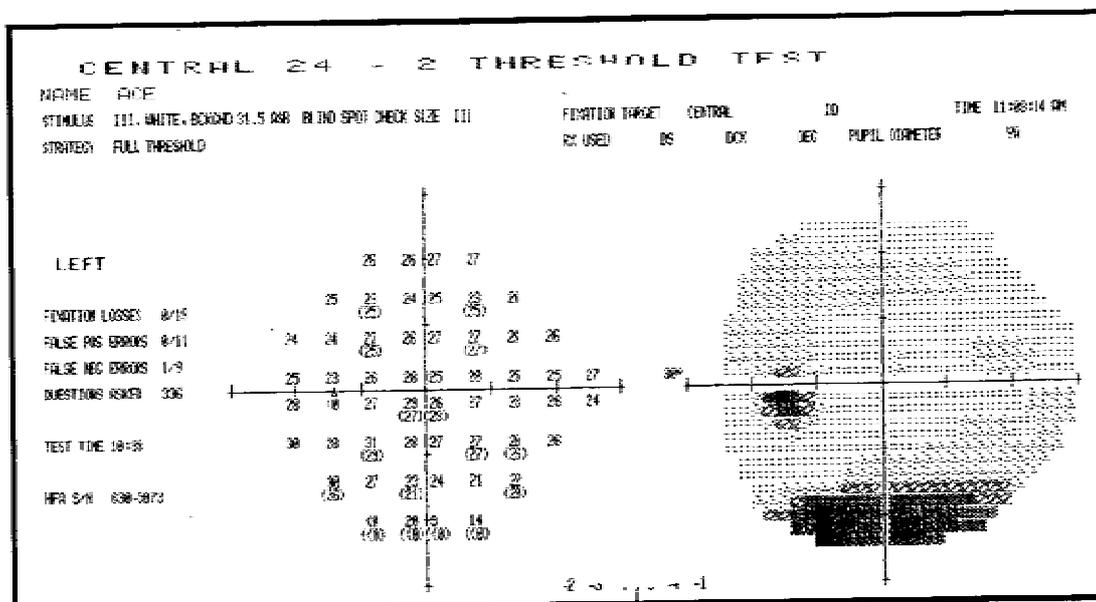


OLHO ESQUERDO – retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada, na região próxima da arcada temporal superior .

PARTICIPANTE I – ACE – CAMPIMETRIA COMPUTADORIZADA

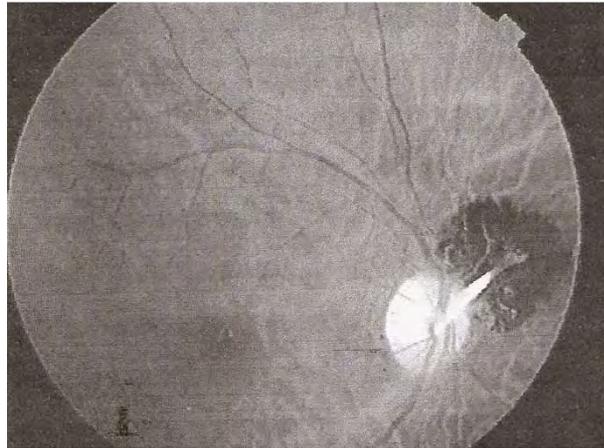


OLHO DIREITO – exame normal.

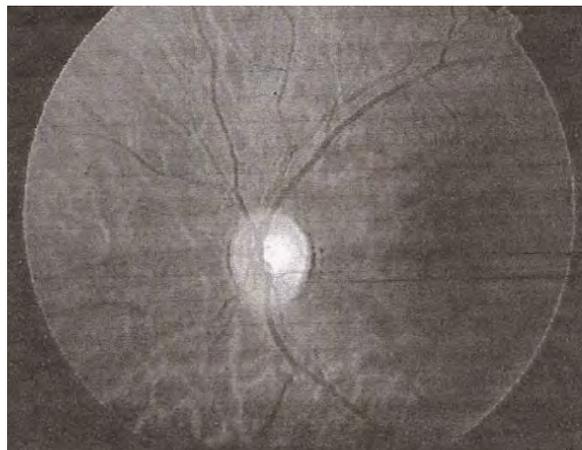


OLHO ESQUERDO – área de escotoma inferior, correspondente à lesão retínica.

PARTICIPANTE II – APSA - RETINOGRRAFIA

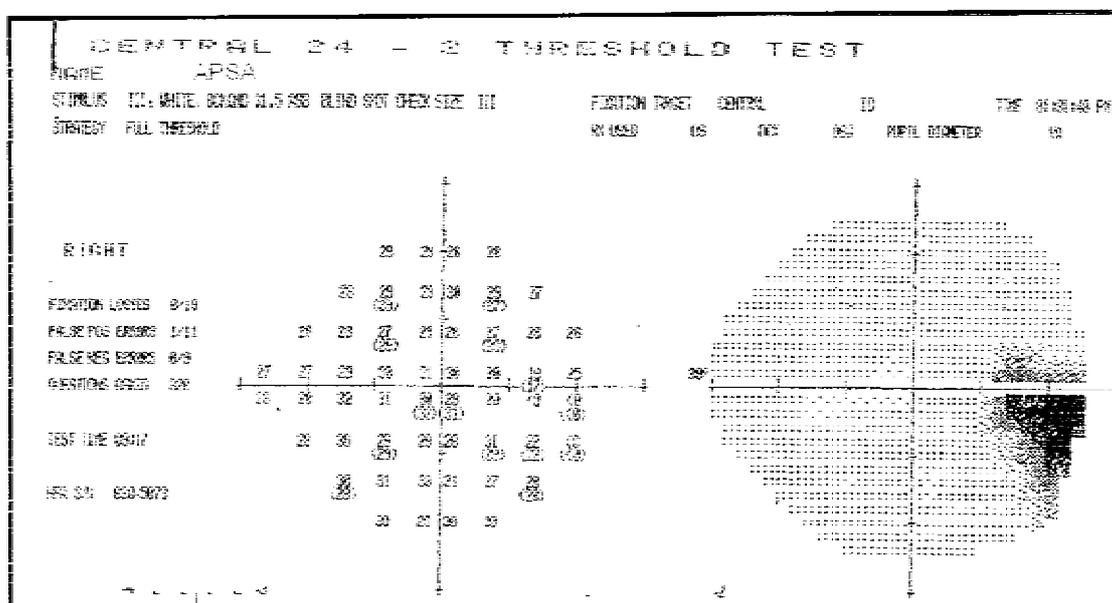


OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada superior, justa papilar.

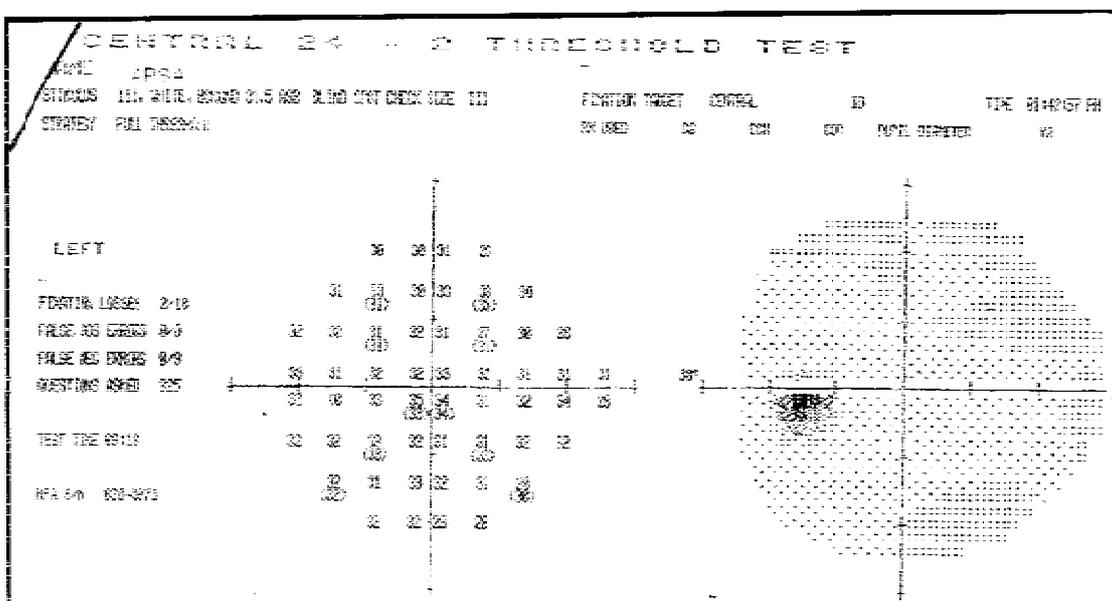


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE II – APSA – CAMPIMETRIA COMPUTADORIZADA

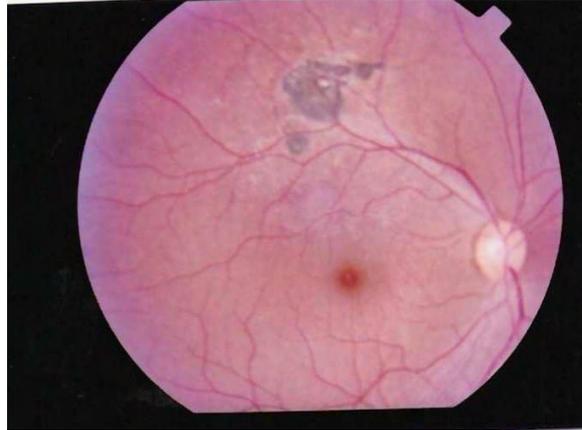


OLHO DIREITO – Área de escotoma absoluto inferior, próxima ao ponto cego.

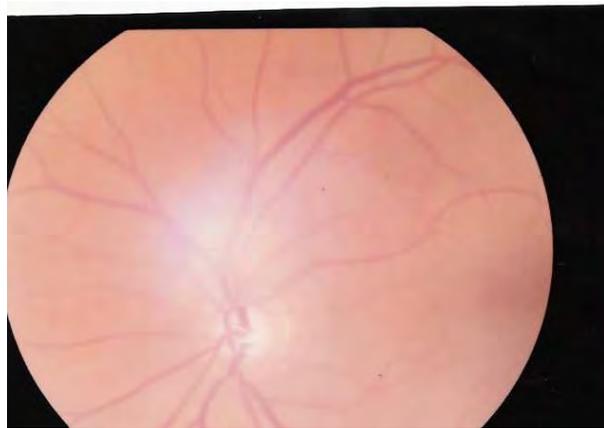


OLHO ESQUERDO – exame normal

PARTICIPANTE III – MNP - RETINOGRRAFIA

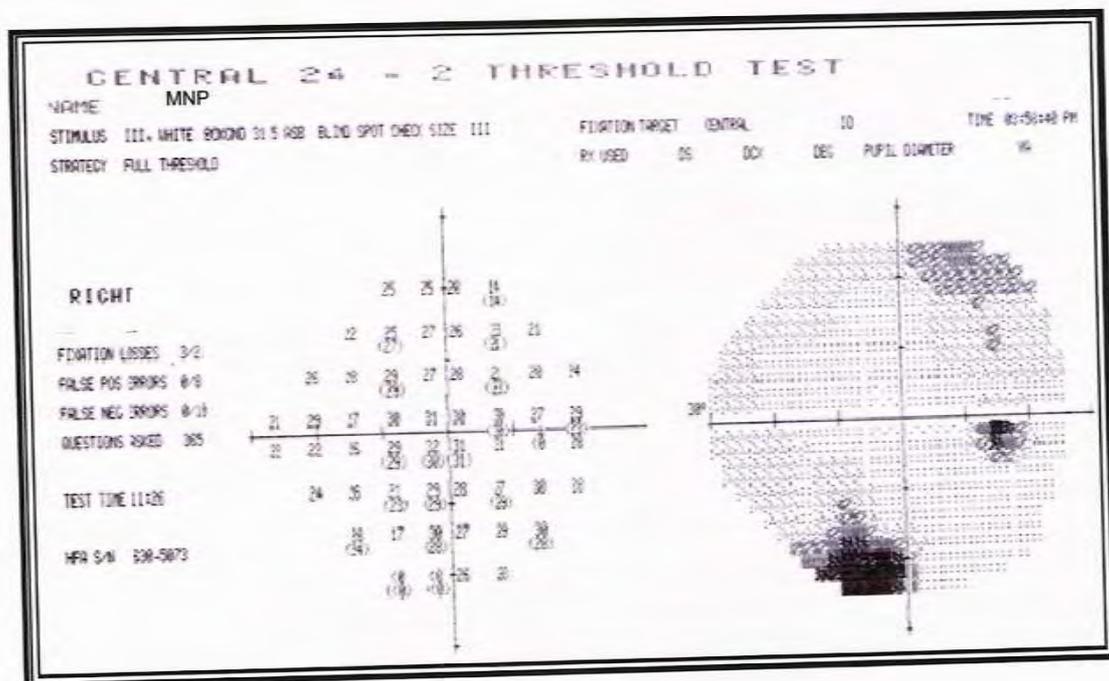


OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada, próximo a arcada vascular superior.

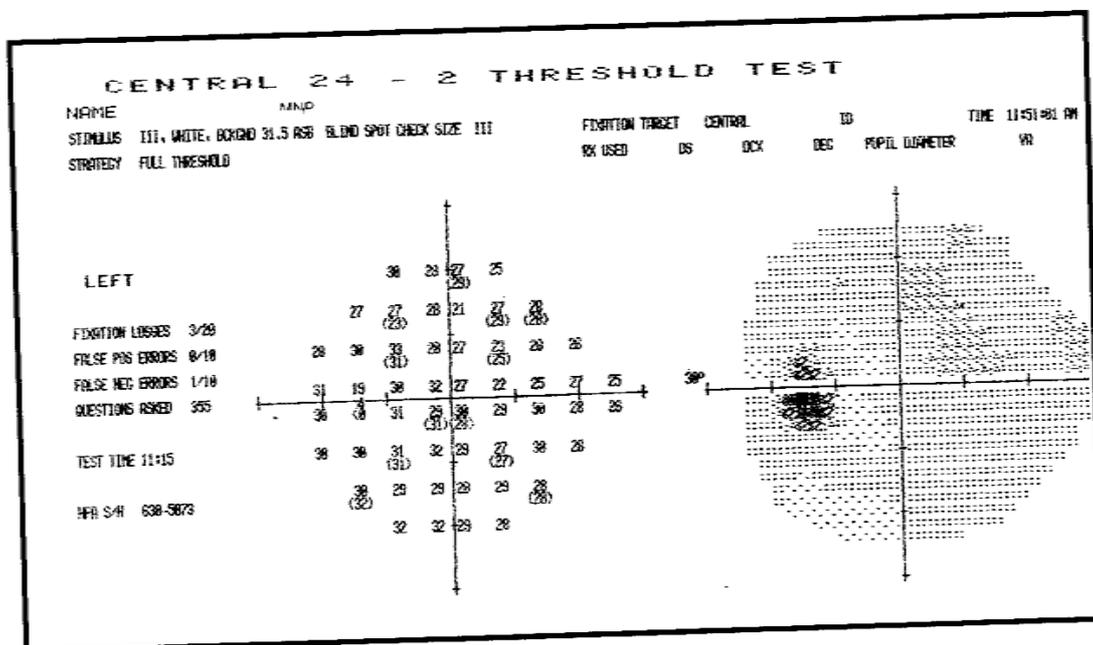


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE III – MNP – CAMPIMETRIA COMPUTADORIZADA

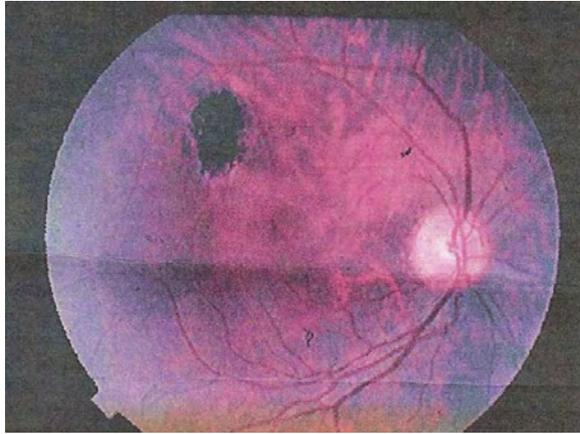


OLHO DIREITO – Área de escotoma inferior, correspondente à lesão retínica.



OLHO ESQUERDO – exame normal.

PARTICIPANTE IV – RCV - RETINOGRRAFIA

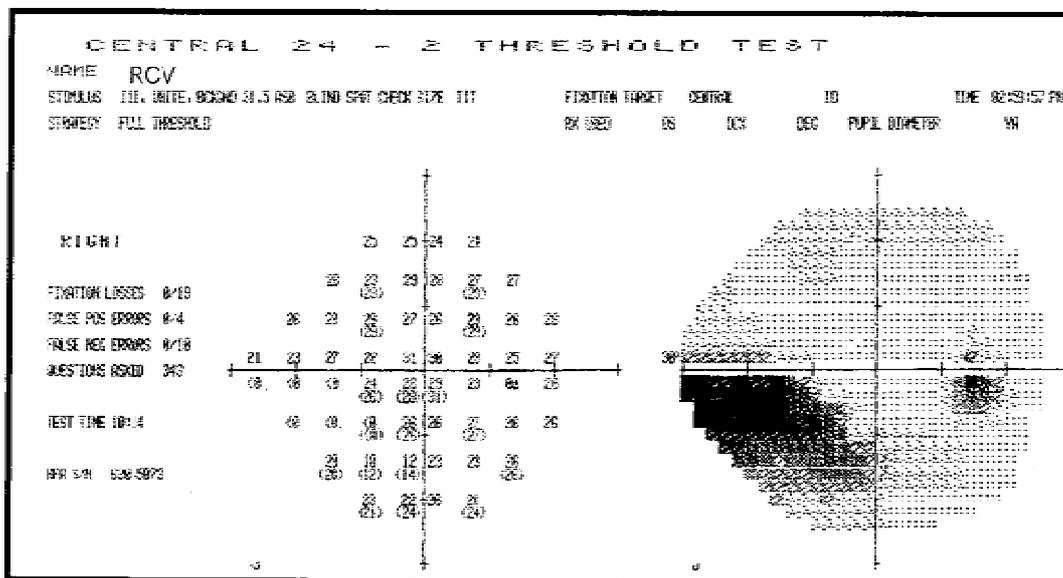


OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana, cicatrizada, próxima a arcada vascular superior.

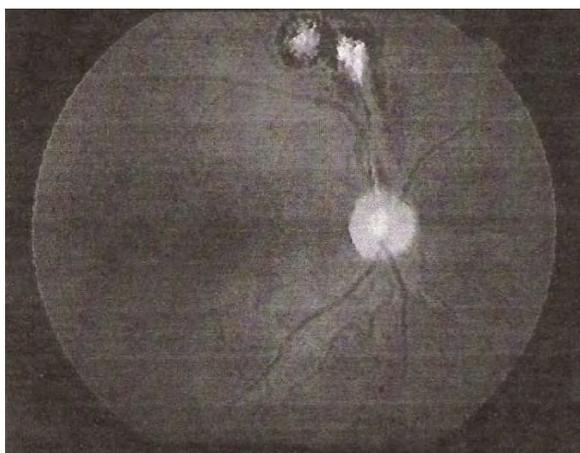


OLHO ESQUERDO – Retinografia : aspecto normal.

PARTICIPANTE IV – RCV - CAMPIMETRIA



PARTICIPANTE V – RS - RETINOGRRAFIA



OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada, superior.

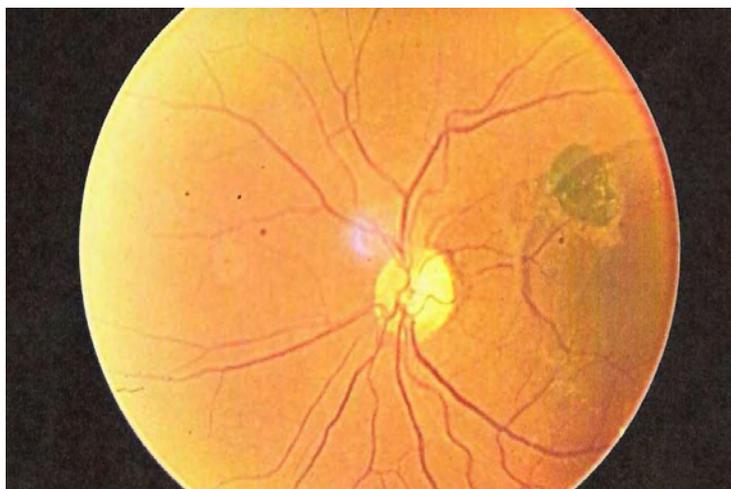


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE VI – SMA - RETINOGRRAFIA

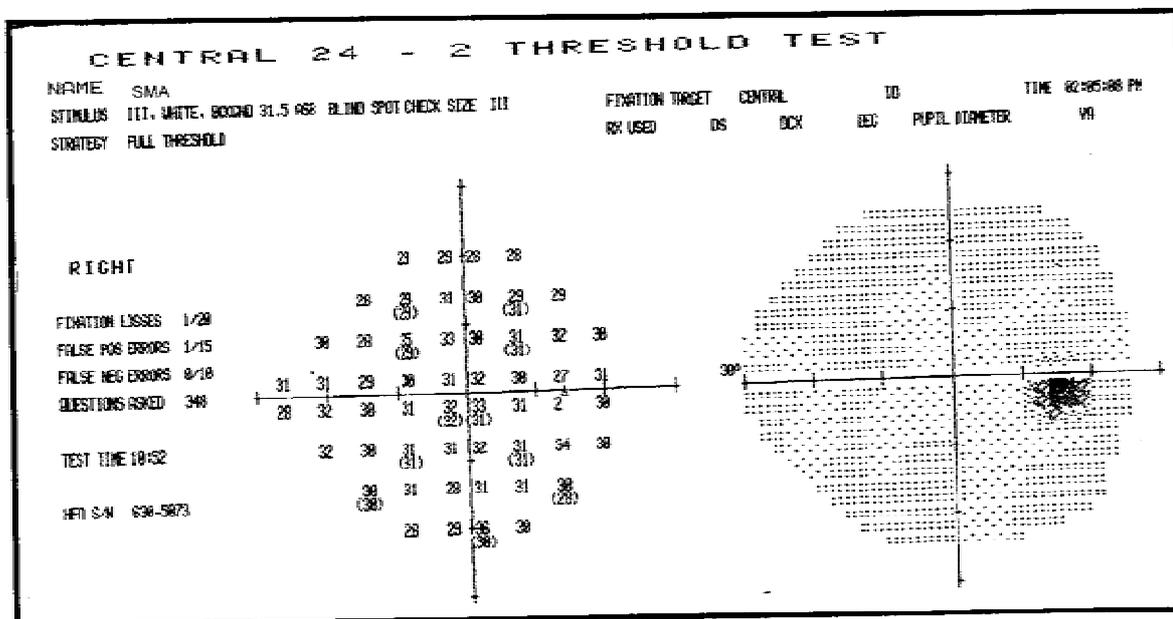


OLHO DIREITO – Retinografia: aspecto normal.

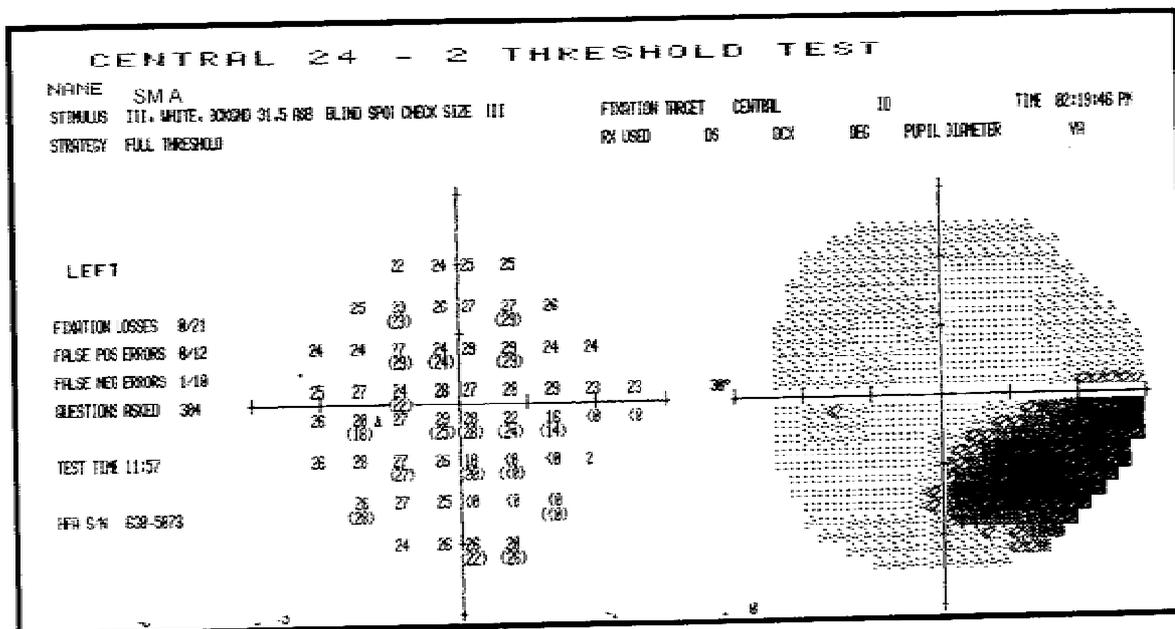


OLHO ESQUERDO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada superior.

PARTICIPANTE VI – SMA – CAMPIMETRIA



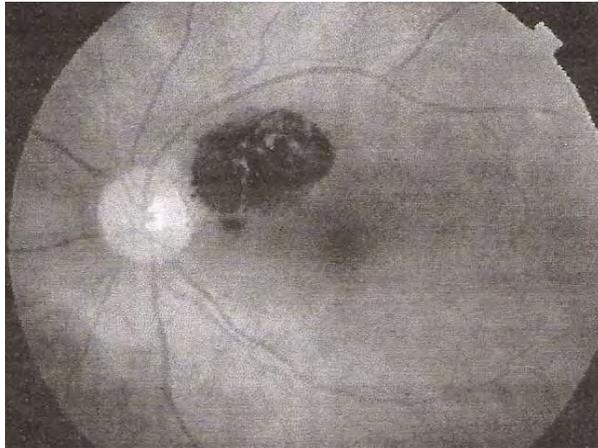
OLHO DIREITO – exame normal.



PARTICIPANTE VII – VGA - RETINOGRAFIA



OLHO DIREITO – Retinografia: aspecto normal.



OLHO ESQUERDO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada, superior, justapapilar.

PARTICIPANTE VIII - CIC - RETINOGRRAFIA

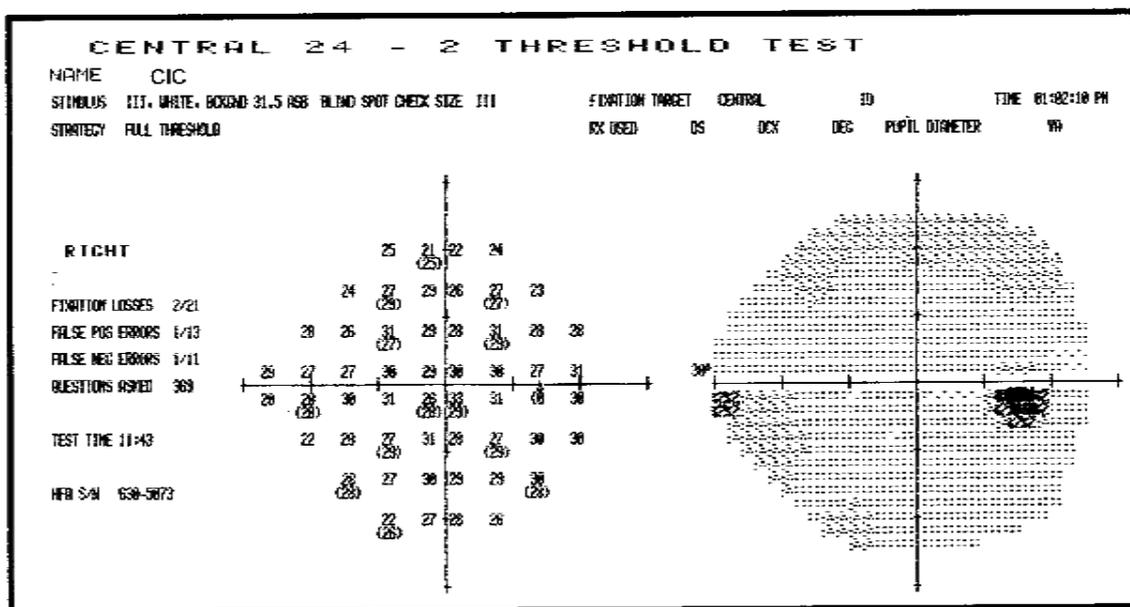


OLHO DIREITO – Retinografia: aspecto normal.

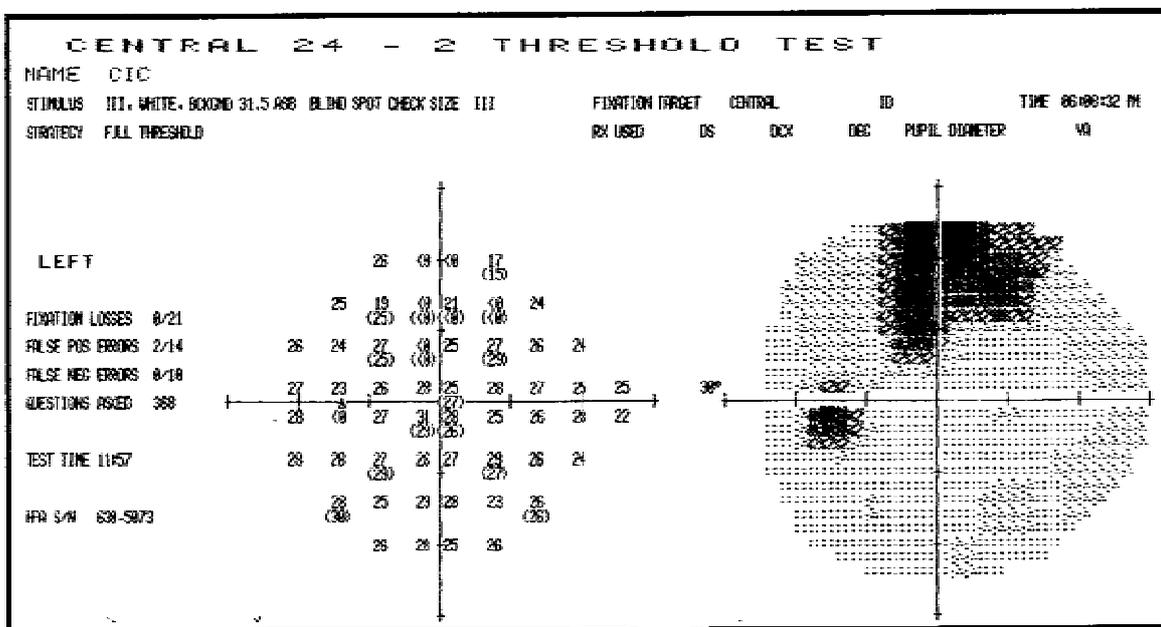


OLHO ESQUERDO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada inferior.

PARTICIPANTE VIII - CIC - CAMPIMETRIA



OLHO DIREITO - exame normal.

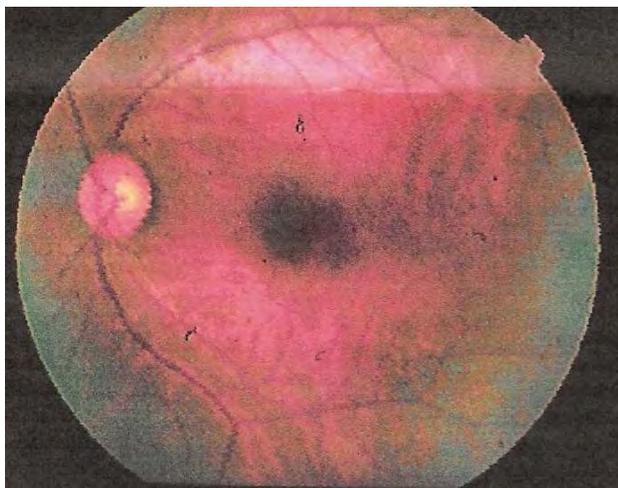


OLHO ESQUERDO - Área de escotoma superior, correspondente à lesão retínica.

PARTICIPANTE IX – FPN – RETINOGRRAFIA

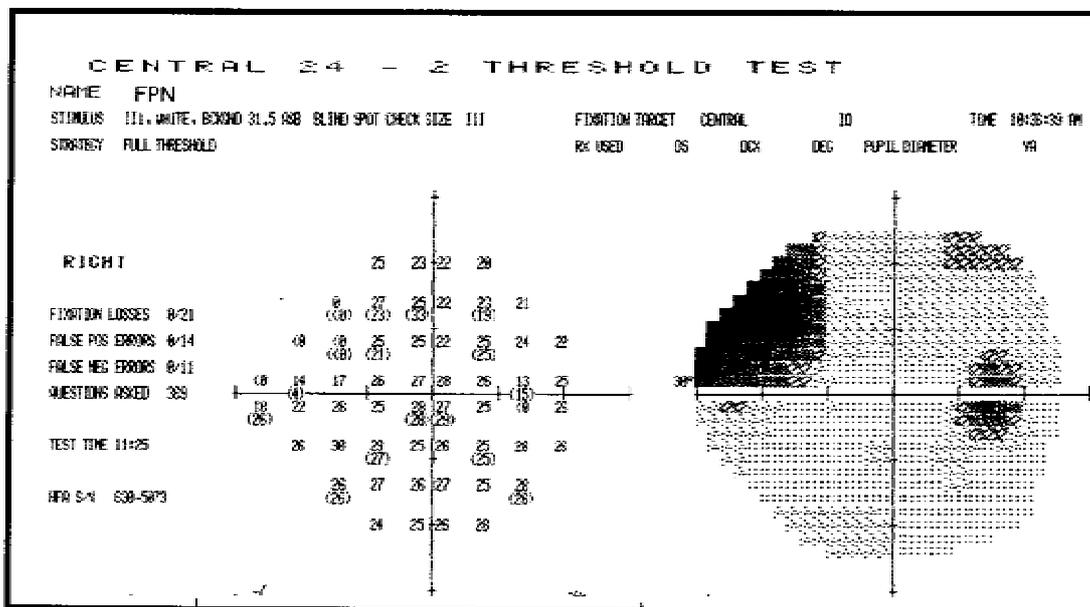


OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada, inferior.

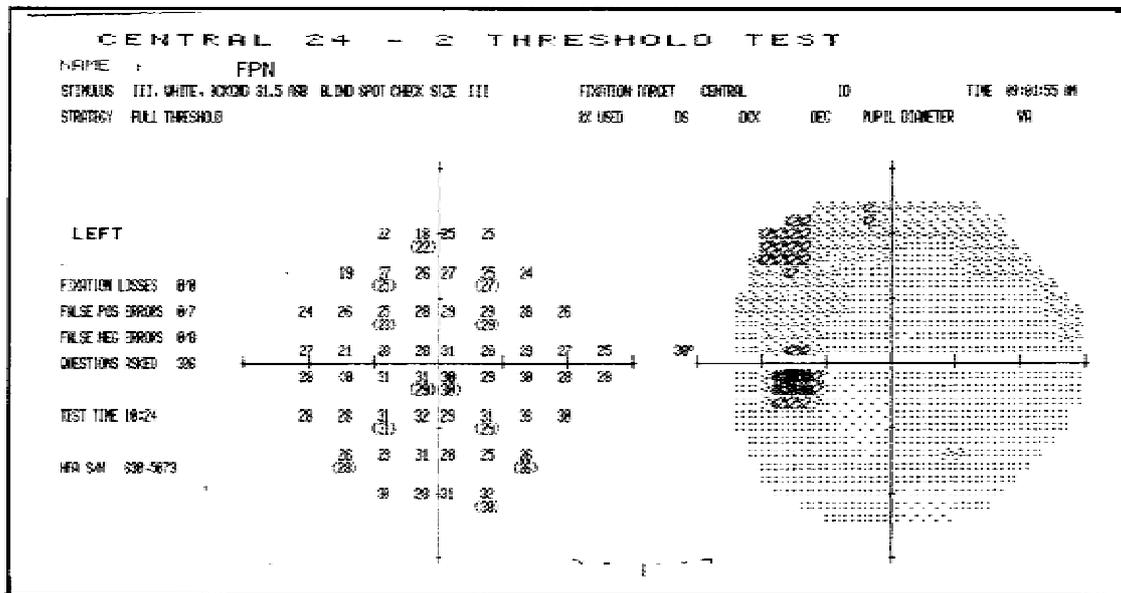


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE IX – FPN – CAMPIMETRIA

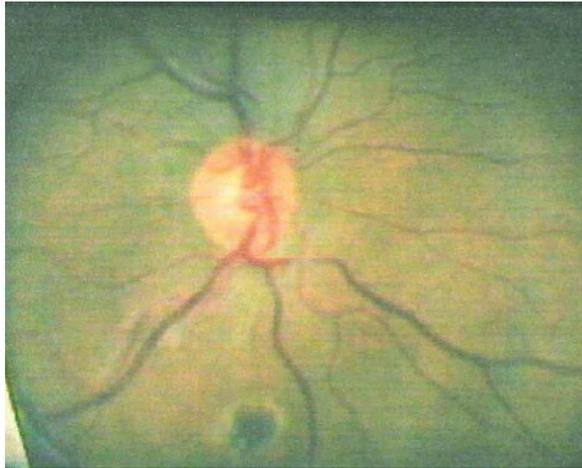


OLHO DIREITO – Área de escotoma superior, correspondente à lesão retínica.

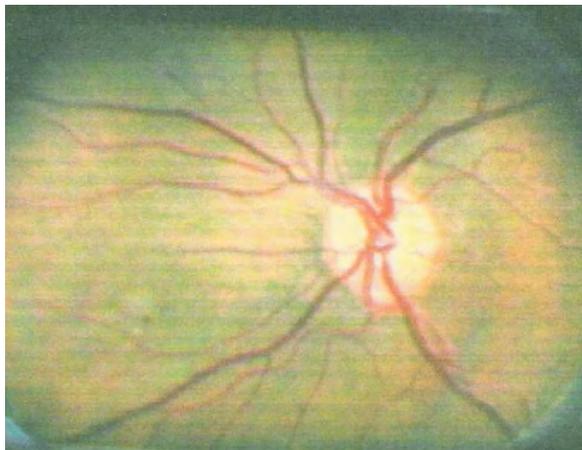


OLHO ESQUERDO – exame normal.

PARTICIPANTE X – MSF - RETINOGRRAFIA

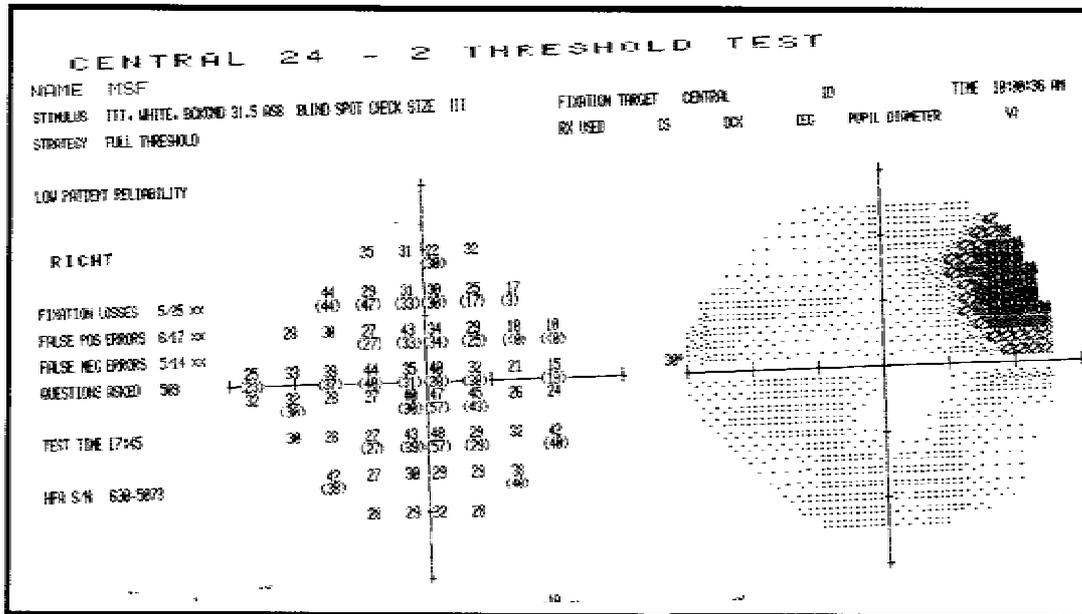


OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada inferior.

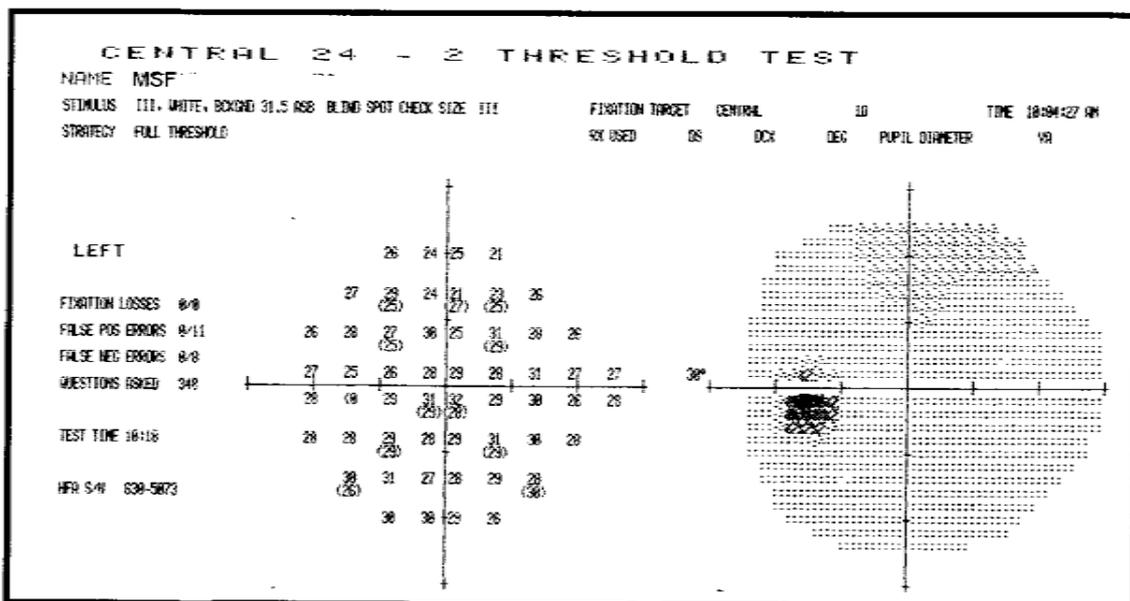


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE X – MSF – CAMPIMETRIA

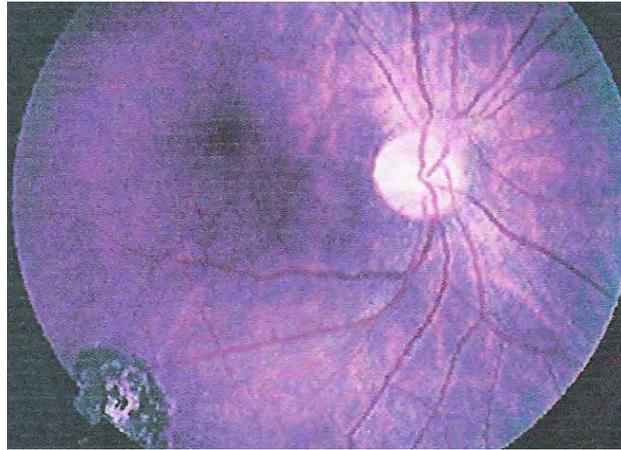


OLHO DIREITO – Área de escotoma superior, correspondente à lesão retínica.



OLHO ESQUERDO – exame normal.

PARTICIPANTE XI – RCO - RETINOGRRAFIA

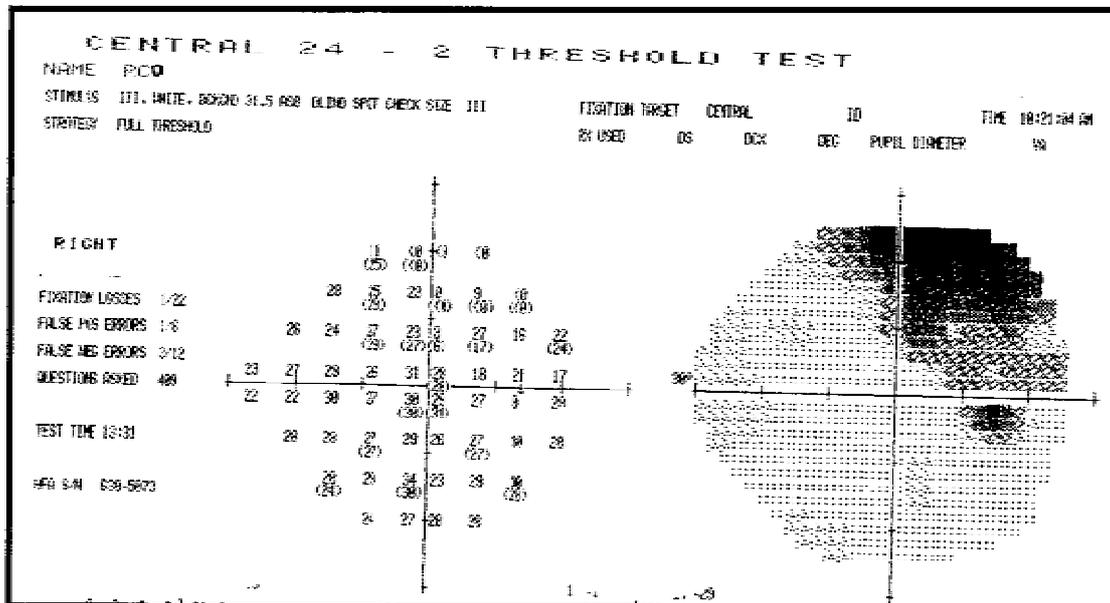


OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada inferior.

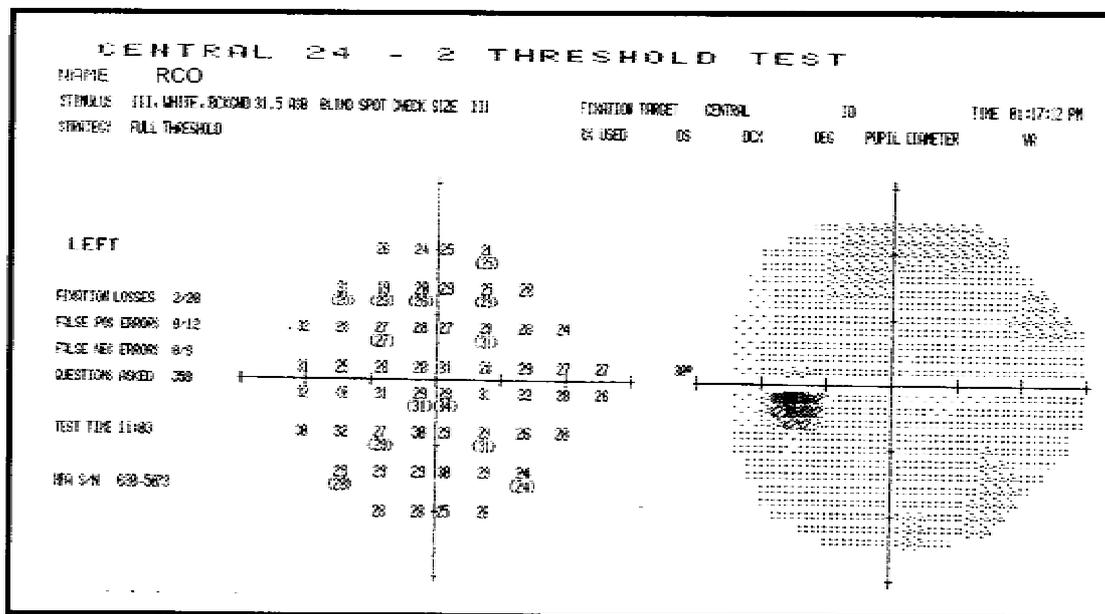


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE XI – RCO – CAMPIMETRIA

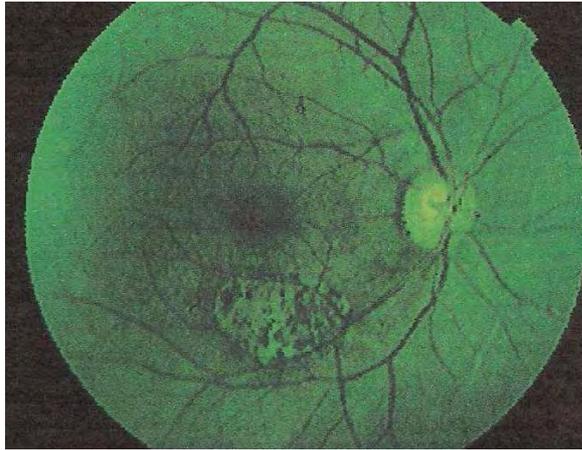


OLHO DIREITO – Área de escotoma superior, correspondente à lesão retínica.

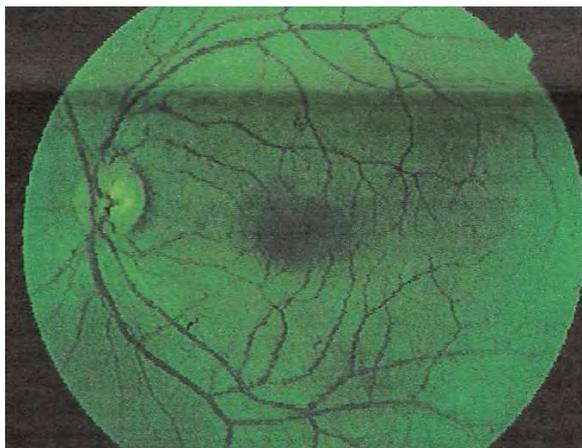


OLHO ESQUERDO - exame normal.

PARTICIPANTE XII – RNS - RETINOGRAFIA

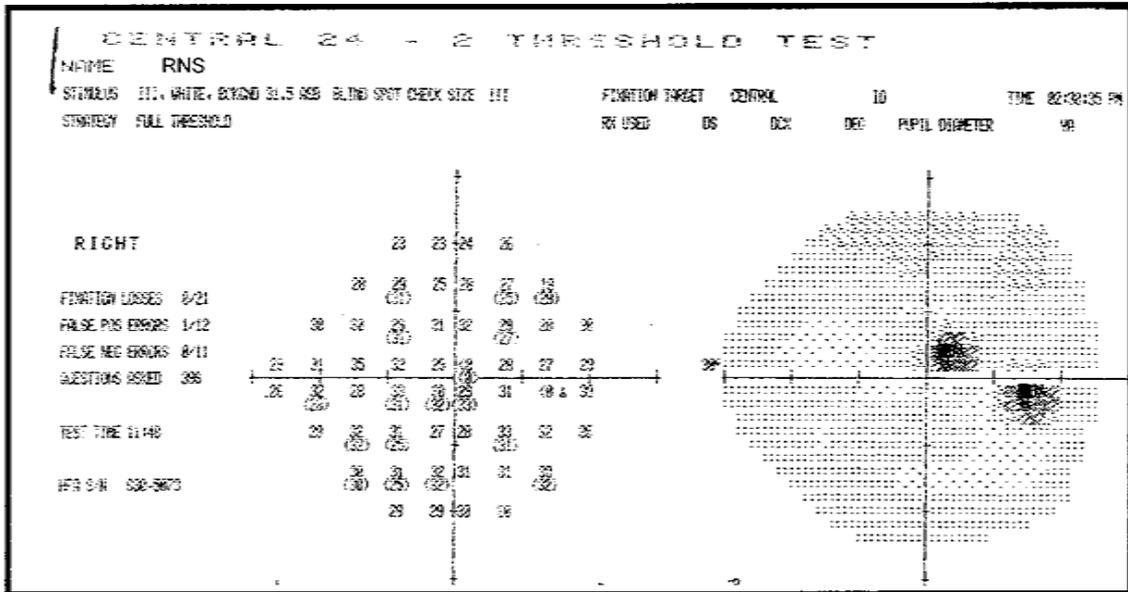


OLHO DIREITO : Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada próxima a arcada vascular inferior.

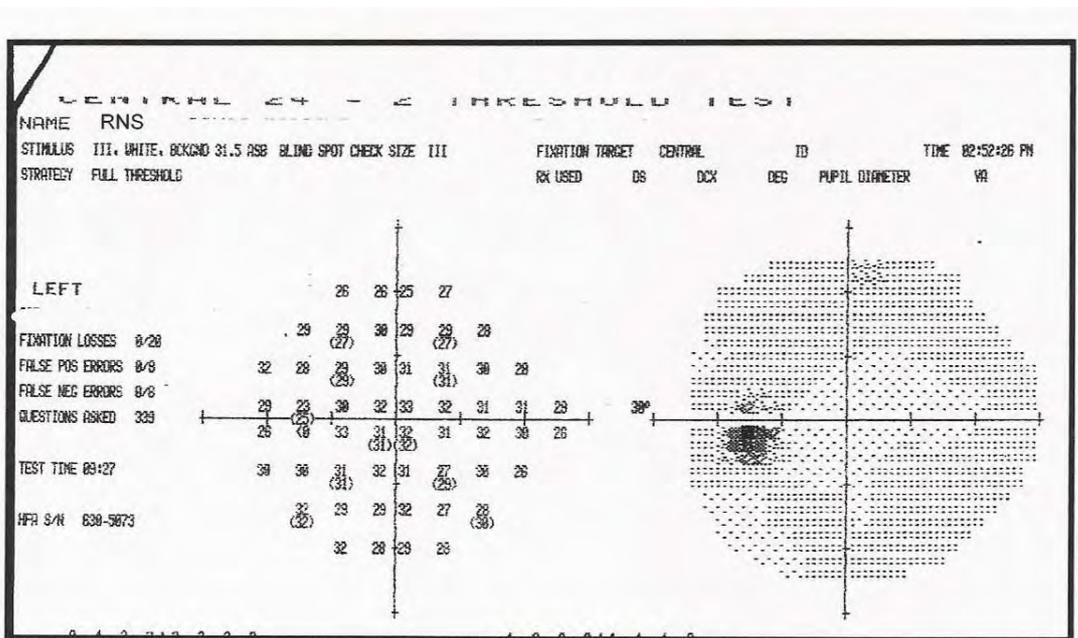


OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

PARTICIPANTE XII – RNS – CAMPIMETRIA

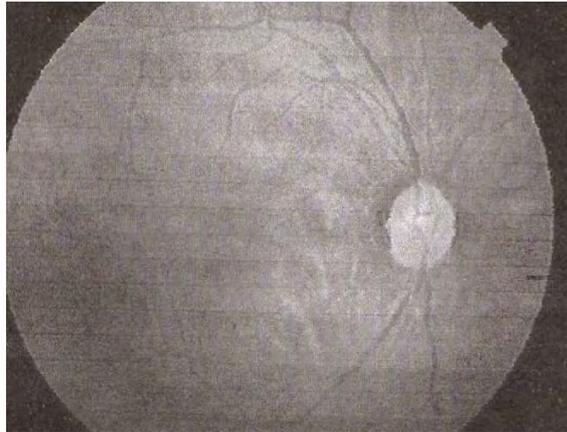


OLHO DIREITO – Área de escotoma superior, correspondente à lesão retínica.

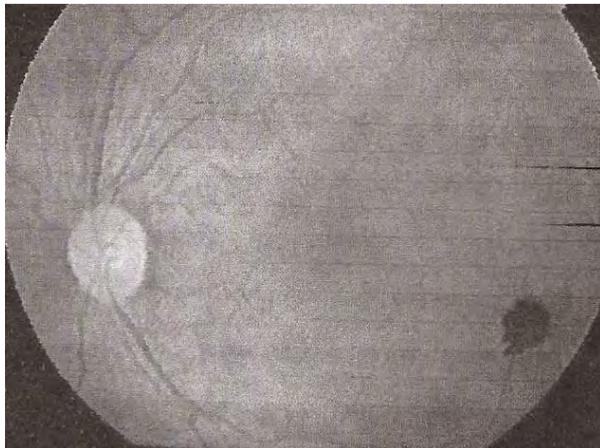


OLHO ESQUERDO – exame normal.

PARTICIPANTE XIII – TRC - RETINOGRRAFIA

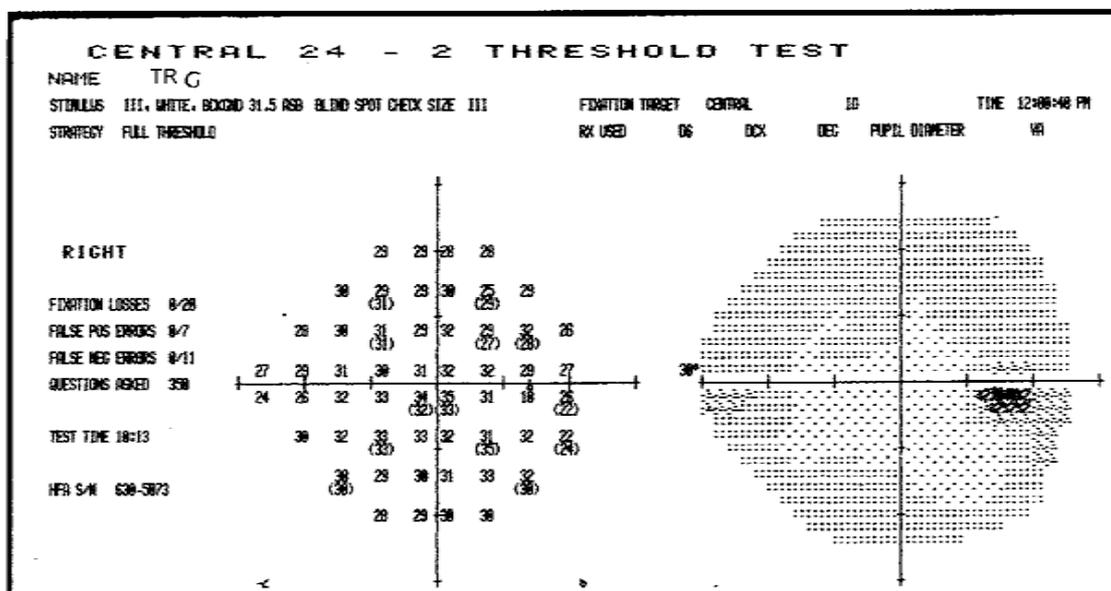


OLHO DIREITO – Retinografia: aspecto normal.

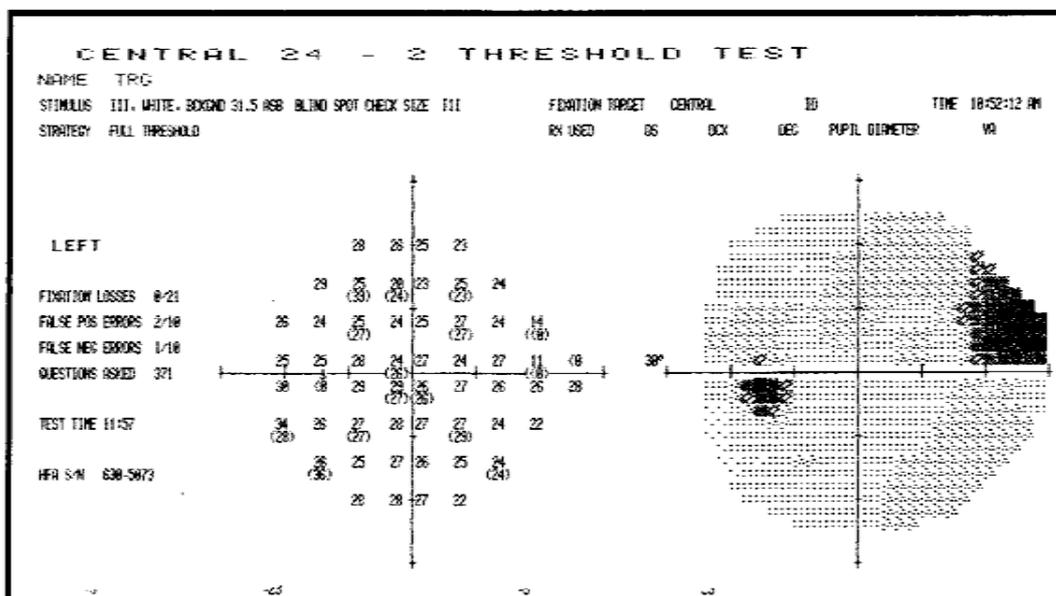


OLHO ESQUERDO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada, inferior.

PARTICIPANTE XIII – TRC – CAMPIMERTRIA



OLHO DIREITO - exame normal.



OLHO ESQUERDO – Área de escotoma superior, correspondente à lesão.

PARTICIPANTE XIV – ZMAF - RETINOGRRAFIA



OLHO DIREITO – Retinografia: presença de lesão corioretiniana cicatrizada inferior.



OLHO ESQUERDO – Retinografia: aspecto normal.

11- Anexo 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos os voluntários participantes.

**Universidade de Brasília
Programa de Pós Graduação em Biologia Animal
Laboratório de Neurociências e Comportamento**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Título do projeto: “Preenchimento perceptual de lesão retínica produzida por Toxoplasmose”

Pesquisadora: Doutoranda Denise Prado de Alvarenga. Telefone: 9986 9952

Orientador: Professor Valdir Filgueiras Pessoa. Telefone: 3307-2175

Eu, _____,
_____ anos, abaixo assinado (a), declaro que participo voluntariamente neste projeto de pesquisa.

Declaro ter lido ou ouvido o presente documento. Compreendi que:

- 1) Farei testes olhando para a tela do computador.
- 2) Durante os testes apertarei a tecla “enter” no teclado do computador, cada vez que perceber que desaparece um objeto que está sendo mostrado na tela.
- 3) O preenchimento perceptual é um fenômeno que ocorre naturalmente no sistema visual. Possuímos um ponto cego, no campo visual correspondente à entrada do nervo óptico no globo ocular. Esse ponto é constantemente preenchido com os padrões de cor, brilho e textura das áreas circunjacentes, de tal modo que raramente percebemos a presença do mesmo. Em situações artificiais é possível reproduzir o preenchimento em áreas do campo visual situadas ora do ponto cego, como será mostrado na primeira fase do experimento. Basta fixar a imagem que será apresentada no computador, que em poucos segundos o fenômeno fica evidente.
- 4) Posteriormente, se eu desejar, poderei ser informado (a) sobre o resultado desta pesquisa.
- 5) Tenho a garantia do sigilo de meus dados pessoais, e a liberdade de interromper ou retirar esse consentimento em qualquer fase da pesquisa, se assim o decidir.

Voluntário (a): _____

Pesquisadora: _____

Testemunha: _____

Brasília, ____ / ____ / ____

Anexo 3 - Aprovação do projeto de pesquisa emitido pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FS/UnB:

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa –CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto: 051/2005

Título do Projeto: “Preenchimento perceptual de lesão retiniana produzida por toxoplasmose”.

Pesquisadora Responsável: Denise Prado de Alvarenga

Data de Entrada: 24/06/2005.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 051/2005 com o título: “Preenchimento perceptual de lesão retiniana produzida por toxoplasmose”. Analisado na 5ª Reunião, realizada no dia 12 de julho de 2005.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de relatório semestral e um relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 12 de julho de 2005.

Prof. Dr. Jorge Alberto Cordon Portillo
Coordenador do CEP-FS/UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900

13- Anexo 4:

Artigo publicado na revista *NeuroReport* – v. 18, n. 16, p. 1679 – 1681, 2007.

VISION, RETINA

NEUROREPORT

Perceptual visual filling-in of toxoplasmic retinochoroiditis scotomas

Denise P. Alvarenga, Marcia F. Couto and Valdir F. Pessoa

Neuroscience and Behavior Laboratory, Institute of Biology, Brasilia University, Brasilia, Brazil

Correspondence to Denise P. Alvarenga, MD, Universidade de Brasilia, Campus Universitário, Instituto de Ciências Biológicas, Brasilia, DF 70 910 Brazil

Tel: + 55 61 33465941; fax: + 55 61 33465941; e-mail: oftalmop@terra.com.br

Received 23 June 2007; accepted 26 July 2007

Perceptual visual filling-in of toxoplasmic retinochoroiditis chronic scotomas was studied in 13 patients. Although there is deficit of visual inputs, patients with such chronic lesions perceive the region in the visual field uninterrupted. Targets were programmed to appear just outside the edge of the retinal lesion, and healthy retinal areas in the same eye. The results showed no significant difference

in perceptual filling-in latencies ($P > 0.05$). Conclusions: (i) neural mechanisms of filling-in at the blind spot are probably involved explaining this perceptual phenomenon; (ii) any neuronal changes occurring at the edge of the lesion only affected filling-in within the scotoma area. *NeuroReport* 18:1679–1681 © 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Keywords: adult plasticity, cortical mechanism, filling-in, map reorganization, retinal scotoma, toxoplasmosis

Introduction

Filling-in is a perceptual phenomenon in which a lacuna in the visual field is perceived as uninterrupted regarding its visual attributes, such as color, brightness, texture and motion that exist only in the surrounding area [1]. Perceptual completion occurs in the normal visual field. One example is natural scotomas such as the blind spot and those generated by retinal vessels that are usually not perceived by individuals, because they are filled-in with the surrounding visual pattern [2].

The blind spot is a region of the visual field where the optic nerve leaves the retina and no visual inputs occur. It has been reported that when filling-in of a bar occurs at the blind spot, neuronal responses are generated in the retinotopic representation of the blind spot in the primary visual cortex (V1), in the deep layers [3–5]. Indeed, V1 neurons of monkeys, in the retinotopic representation of the blind spot, have large receptive fields that extend outside the blind spot and increase their activity by bar stimuli of varying lengths [6]. Furthermore, the neuronal receptive fields of V2 and V3 monkey neurons gradually increase their activity after stimulus presentation at the artificial scotoma [7].

Perceptual filling-in has been reported for pathological scotomas, such as acquired retinal lesions [8], and in animal experimental models with induced retinal lesions [9,10]. Neurons located in the cortical region corresponding to scotomas generally possess longer response latencies. The neurons, however, gradually restore this activity, leading to the reorganization of the retinotopic map in the region surrounding scotomas [1,10,11].

In recent years, many studies have developed a detailed understanding of healthy human brain activities during filling-in using functional MRI. These experiments de-

scribed the neuronal activation in early visual cortical areas in many types of filling-in [1].

This work reports the filling-in process in pathological scotomas caused by toxoplasmic retinochoroiditis scars in humans. Toxoplasmosis is the most common cause of posterior uveitis in immunocompetent individuals. It can result from congenital or postnatal-acquired infection. Toxoplasmic retinochoroiditis typically affects the posterior pole region of the eye and can cause single or multiple lesions with pigmented retinal scars. The laboratory diagnosis of toxoplasmosis is based on specific antibodies in serological tests. The granulomatous inflammatory reaction determines the complete destruction of retina pigment epithelium and the choroid, determining a permanent scotoma or blind area [12,13].

Ramachandran and Gregory [14] developed an experimental model to study filling-in, in which a small peripheral target is presented on a display with a uniform background. After a few seconds of central steady fixation, the target disappears. With the help of this model, perceptual filling-in of retinal scotomas caused by toxoplasmic retinochoroiditis scars was studied, as patients with such lesions perceive the visual field as uninterrupted, suggesting neural visual completion of the damaged regions.

The purpose of this work was to compare filling-in latencies between the preserved retina just outside the edge of the lesions and healthy retinal areas in the same eye.

Methods

Participants

Thirteen participants were selected, aged between 18 and 66 years. All participants presented with monocular toxoplasmic retinochoroiditis scars with chronic aspects, including

limited edge and dark pigmentation, different sizes, located within the 30° and sparing the foveal area. Consequently, all of them presenting with good visual acuity were able to perform stable central fixation and all perceived the visual field as uninterrupted. Six participants presented with upper visual field scotomas and seven presented with lower visual field scotomas (Table 1). All participants gave their free informed consent and the Human Research Ethics Committee of Brasilia University approved the protocol.

Apparatus and stimuli

Stimuli were generated by an IBM compatible personal computer, equipped with Matlab software (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) and presented on a 17-inch color monitor (LCD flat top Samsung 17" Sync Master 740N, resolution 1280–1024 pixels).

Each participant's blind spot and the toxoplasmic retinochoroiditis scars were mapped by the automated visual field screening method. The central 30–2-threshold protocol was used with Humphrey Visual Field Analyzer equipment (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA).

A black cross in the center of the screen was used for voluntary fixation in every trial. The background was grey with 33 cd/m² luminance.

A red circular patch (1° diameter; 20 cd/m² luminance) was presented at the blind spot area to control central fixation [6]. Although the participant was maintaining visual fixation on the black cross, the red circular patch, which was smaller than the size of the blind spot, disappeared. Fixation was considered satisfactory when the red spot remained invisible throughout the experiments.

A grey square target (1 × 1°, 40 cd/m² luminance) was presented monocularly at three alternated positions: (i) just outside the edge of the scotoma; (ii) in the upper normal visual field and (iii) in the lower visual field. Positions 'ii' and 'iii' occurred at the same eccentricity adopted for 'i' and both were assumed as controls. Target positions were chosen on the basis of each participant's mapped scotoma.

Procedure

Participants were maintained under scotopic conditions 5 min before the test to produce adaptation status at the onset of the experiment, which was run in a dark room. A chin rest helped to position all individuals at a distance of 57 cm from the screen.

Table 1 Participants characteristics

Participant's initials	Sex, age (years)	Lesion in visual field	Lesioned eye	Scotoma size (degree)
1	A.P.S.A. F, 25	Inferior	Right	10 × 8
2	A.C.E. F, 66	Inferior	Left	15 × 10
3	F.P.N. F, 30	Superior	Right	10 × 10
4	M.N.P. F, 28	Inferior	Right	15 × 6
5	R.C.V. F, 28	Inferior	Right	15 × 15
6	R.S. F, 29	Inferior	Right	10 × 5
7	R.C.O. F, 52	Superior	Right	5 × 5
8	S.M.A. F, 18	Inferior	Left	25 × 25
9	V.G.A. F, 48	Inferior	Left	10 × 5
10	Z.M.A.F. F, 42	Superior	Right	20 × 20
11	C.I.C. F, 43	Superior	Left	5 × 5
12	M.S.F. M, 18	Superior	Right	5 × 5
13	R.N.S. F, 30	Superior	Right	10 × 15

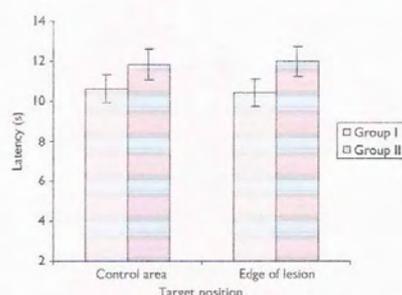


Fig. 1 Mean target filling-in latency (s) at edge of scotoma and at the control areas in six participants with superior lesions (group I) and seven participants with inferior lesions (group II). No significant filling-in latency difference ($P > 0.05$) was found between edge of scotoma and control areas. No significant filling-in latency difference ($P > 0.05$) was found between groups. Error bars represent \pm SEM.

The participants were asked to maintain voluntary steady fixation on the central cross and were instructed to press 'enter' on the computer keyboard as soon as they realized that the target had faded. They were allowed to blink normally. The time between stimulus onset and the participant's response was recorded as the target filling-in latency.

Each trial was preceded by a grey screen, without the target, lasting 2 s to eliminate afterimages from the previous stimulus. Each position was tested 36 times, monocularly. Each experimental session took approximately 90 min.

Statistical analysis

Data were expressed as filling-in latency mean \pm SEM, were statistically analyzed by analysis of variance two-way with repeated measures.

The significance level was set at 5%; null hypothesis is that no effect of target position occurred on the target filling-in latency data.

Results

In these experiments, the data from six participants with superior lesions are in group I and seven participants with inferior lesions are in group II. The analysis of variance two-way indicated (i) no significant filling-in latency difference between a target at the edge of the lesions and at the control areas in group I [$F(3,76) = 1.61, P = 0.20 (P > 0.05)$] and in group II [$F(3,70) = 1.48, P = 0.84 (P > 0.05)$]; (ii) no significant filling-in latency difference between the groups [$F(3,65) = 1.34, P = 0.58 (P > 0.05)$]. Nonsignificant main effect for lesion location and for stimulus location was observed (Fig. 1).

Discussion

A long-standing question has been whether perceptual filling-in results from symbolic tagging of surface regions in higher order cortex, or from active neural interpolation in lower order visual areas.

In human patients with macular degeneration, a large degree of retinotopic map reorganization in the visual cortex has been observed using functional MRI measurements [1]. Thus, visual space distortions accompanying cortical retinotopic map reorganization are probably related, at least in part, to filling-in at the scotoma.

Longer latencies were expected at the edge of the lesions than at the control areas, owing to plastic modification at retinotopic cortical representations of the edge lesion areas. This cortical reorganization could be related to improved sensitivity and consequently longer filling-in latencies. The same latency, however, was obtained at both the edge and control areas. This result could be explained by the fact that perceptual filling-in is influenced not only by primary visual cortical areas, but also by the time required for feedforward signs to reach higher areas and then feedback to V1 representation [15]. Additionally, although higher visual areas are implicated in neuronal filling-in, other possible neural mechanisms might influence this complex visual process, yielding final scotoma edge filling-in latencies similar to those found at the control areas.

Furthermore, the present results demonstrate that any neural changes at the edge of the lesion only affect filling-in within the area of the scotoma. One explanation of these results could be based on changes in the conducting long-range horizontal connections in the cortical representation area of the scotoma. These changes could modulate competing inhibition only in the deafferented area with sustained disinhibition [16]. Moreover, the adaptation of boundary representation should reduce these inhibitory influences causing remote excitatory inputs only to this deafferented area. Consequently, in this experiment, the edge of the scotoma behaves similarly to the control area, independent of its location, whether in the upper or lower visual field.

Another important point that could have influenced the present results is the relationship between filling-in and attention. Attention might cause an enhancement of inhibitory feedback inputs, leading to disinhibition and promotion of cortical plasticity [16]. On the basis of this theory, we expected that attention could influence the results, causing increased filling-in latencies owing to the induced short-term neural process. The same latencies, however, were obtained at the edge and control areas. These results suggest that attention might be more important in the acute retinochoroiditis phase than after scars formation, when the reorganization process is concluded.

In conclusion, perceptual filling-in at the edge of chronic lesions is no different from healthy retinal areas. It is likely; neural mechanisms of filling-in that occur at the blind spot are probably involved in explaining this perceptual phenomenon. Furthermore, neuronal changes at the edge of the lesion only affected filling-in within the scotoma area. The next step is to investigate perceptual filling-in at the scotoma corresponding area in the contralateral eye.

References

- Komatsu H. The neural mechanism of perceptual filling-in. *Nature* 2006; 7:220-231.
- De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG. Perceptual filling-in: a parametric study. *Vision Res* 1998; 38:2721-2734.
- Fiorani M, Rosa MG, Gattass R, Rocha-Miranda CE. Dynamic surrounds of receptive fields in primate striate cortex: a physiological basis for perceptual completion? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:8547-8551.
- Komatsu H, Murakami I, Kinoshita M. Surface representation in the visual system. *Cogn Brain Res* 1996; 5:97-104.
- Komatsu H, Kinoshita M, Murakami I. Neural responses in the retinotopic representation of the blind spot in the macaque V1 to stimuli for perceptual filling-in. *J Neurosci* 2000; 20:9310-9319.
- Matsumoto M, Komatsu H. Neural responses in the macaque V1 to bar stimuli with various lengths presented on the blind spot. *J Neurophysiol* 2005; 93:2374-2387.
- De Weerd P, Gattass R, Desimone R, Ungerleider LG. Responses of cells in monkey visual cortex during perceptual filling-in of an artificial scotoma. *Nature* 1995; 377:731-734.
- Zur D, Ullman S. Filling-in of retinal scotomas. *Vision Res* 2003; 43: 971-982.
- Gilbert C, Wiesel TN. Short and long term changes in receptive field size and position following focal retinal lesions. *Soc Neurosci [Abs]* 1991; 17:1090.
- Gilbert C, Wiesel TN. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 1992; 356:150-152.
- Kaas JH, Krubitzer LA, Chino YM, Langston AL, Polley EH, Blair N. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science* 1990; 248:229-231.
- Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 85:573-582.
- Bonfili AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol* 2005; 20: 129-141.
- Ramachandran VS, Gregory RL. Perceptual filling in of artificially induced scotomas in human vision. *Nature* 1991; 350:699-702.
- Avater H, Kerlitz JR, Evans KK, Tong F. Cortical representation of space around the blind spot. *J Neurophysiol* 2005; 94:3314-3324.
- Pessoa L, De Weerd P. Conclusions: contributions of inhibitory mechanisms to perceptual completion and cortical reorganization. In: Pessoa L, De Weerd P, editors. *Filling-in: from the perception to cortical reorganization*. New York: Oxford University Press; 2003. pp. 295-322.

14 - Anexo 5:

Artigo enviado para publicação:

Filling-in at partially deafferented visual cortex

D.P. Alvarenga*, M.F. Couto, V.F. Pessoa

Neuroscience and Behavior Laboratory, Institute of Biology, Brasília University, 70910900,

Brasília, Brazil

*Corresponding author. Fax (55) (61) 33465941 e-mail – oftalmop@terra.com.br.

Abstract:

Perceptual visual filling-in at the corresponding area of toxoplasmic retinochoroiditis scotomas in the fellow eye was studied in 14 patients. Targets were programmed to appear inside the scotoma corresponding area in the fellow eye, and at two control points. The results showed faster perceptual filling-in latencies ($p < 0.05$) in the scotoma corresponding area than at the control points. Conclusions: (i) perceptual filling-in is facilitated at the corresponding area of retinal scotomas; (ii) the neural mechanisms of this visual facilitation might be similar to those found following somatosensory cortex partial deafferentation.

Keywords: Filling-in; Retinal scotoma; visual cortex; map reorganization, plasticity; lateral connection.

Introduction:

Perceptual fading of a stabilized peripheral target on the retina has been described as an active cortical process [1]. The purpose of this work was to investigate the effect of a partial cortical deafferentation and its subsequent plastic modifications on perceptual filling-in. Patients with chronic toxoplasmic retina lesions were tested with target presentation at scotoma

corresponding points in the sound fellow eye. With this strategy it was possible to stimulate a cortical area that had previously received binocular input. After the toxoplasmic lesion the input to this cortical area became monocular.

Cortical plasticity is a highly dynamic and well-documented characteristic of the developing brain. Sensory input deprivation leads to rapid changes of the receptive field properties and functional architecture at the somatosensory and visual cortex [2,3]. Also, motor cortex deafferentation results in increased excitability in the homotopic area of the contralateral area. Deafferentation can be produced by peripheral nerve lesions, limb amputations or ischemic nerve block. Interactions between homotopic sites in both hemispheres could provide a substrate for such an effect, supporting a tonic inhibitory influence on the contralateral motor cortex. It has been demonstrated that excitability changes in a human motor representation are also influenced by GABAergic function [3, 4].

The adult visual cortex has a remarkable potential for plasticity. The placement of monocular laser lesions in the adult cat retinas produces a lesion projection zone (LPZ) in the primary visual cortex (V1), i.e., that is a cortical scotoma. Initially this well-defined cortical scotoma area is silent, but over a period of months it becomes responsive to visual stimuli applied to its borders [2,5,6,7,8].

Eysel and Schweigart [9] reported that the unresponsive post-lesion visual cortex area regains excitability within the first 2 days. Cortical cells inside the scotoma start to respond to visual stimulation originating along the border of the retina lesions. In these areas the exuberance of the connectivity between the horizontal cells permits changes at ganglion retina cell representation within the visual field [2].

The retinal lesion model represents an ideal system for characterizing the components of the cascade of molecular events leading to reconnections and filling-in after retinal lesions [2, 10,

11]. Visual cortex functional reorganization following retinal lesions involves growth of axon collaterals, an increase in expression of neurotrophin expression and their receptors, and synaptogenesis within 3 days following the lesion [2,12]. Furthermore, the insulin-like growth factors may play a role in the sprouting itself or in the subsequent increase in myelination [13].

The filling-in process in pathological scotomas caused by toxoplasmic retinochoroiditis in humans was previously studied by our group. Toxoplasmosis is the most common cause of posterior uveitis in immunocompetent participants. It may result from congenital or postnatal acquired infection. Toxoplasmic retinochoroiditis typically affects the eye's posterior region pole of the eye and the lesions can be unique or multiple with pigmented retinal scars. Laboratory diagnosis of toxoplasmosis is based on specific antibodies in serological tests. The granulomatous inflammatory reaction determines the complete destruction of retina pigment epithelium and the choroid, causing a permanent scotoma or blind area [14,15].

As in our previous experimental model [16] a small peripheral target was presented on a display with a uniform background and after a few seconds of central steady fixation, the target disappeared. Targets were programmed to appear just outside the edge of the retinal lesion and at healthy retinal areas in the same eye. The results showed no significant difference in perceptual filling-in latencies. In the present work filling-in at the corresponding area from toxoplasmic retinochoroiditis scotomas in the fellow eye was studied by comparing the latency of filling-in between the corresponding area of retinal scotomas in the fellow eye and control areas in the same eye.

Methods:

Participants:

Fourteen participants were selected, aged between 18 and 66 years old. All participants presented monocular toxoplasmic retinochoroiditis scars with chronic aspects, including limited irregular edge and dark pigmentation, located within the 30° and sparing the foveal area. Consequently, all of them presented good visual acuity, were able to perform stable central fixation and perceived the visual field as uninterrupted. While seven participants presented upper visual field scotomas in the other seven subjects the blind areas were located in the lower visual field in the other seven individuals (Table 1). All the participants gave their free informed consent and the Human Research Ethics Committee of Brasília University approved the protocol. (Table I)

Table I- Characteristics of the participants:

	Participant's initials	Sex, age (years)	lesion in visual field	Lesioned eye	Scotoma size (degree)
1	A.P.S.A.	F, 26	lower	Right	10X 8
2	A.C.E.	F, 66	Inferior	Left	15 X 10
3	F.P.N.	F, 30	Superior	Right	10 X 10
4	M.N.P.	F, 28	Inferior	Right	15 X 6
5	R.C.V.	F, 28	Inferior	Right	15 X 15
6	R.S.	F, 29	Inferior	Right	10 x 5
7	R.C.O.	F, 52	Superior	Right	5 X 5
8	S.M.A.	F, 18	Inferior	Left	25 X 25
9	V.G.A.	F, 48	Inferior	Left	10 X 5
10	Z.M.A.F.	F, 42	Superior	Right	20 X 20
11	C.I.C.	F, 43	Superior	Left	5 X 5
12	M.S.F.	M, 18	Superior	Right	5 x 5
13	R.N.S.	F, 30	Superior	Right	10 x 15
14	T.R.C.	M, 33	Superior	Left	5 x 5

Apparatus and stimuli:

Stimuli were generated by an IBM compatible personal computer, equipped with the Matlab software (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) and presented on a 17-inch color monitor (LCD flat top Samsung 17" Sync Master 740N, resolution 1280 to 1024 pixels) [17].

Each participant's blind spot and the toxoplasmic retinochoroiditis scars were mapped by the automated visual field screening method. The central 30-2 threshold protocol was used with Humphrey Visual Field Analyzer equipment (Carls Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA).

A black cross in the center of the screen was used for voluntary fixation in every trial. The background was grey with 33 cd/m² luminance. A red circular patch (1° diameter; 20 cd/m² luminance) was presented at the blind spot area in order to control central fixation [18]. While the participant maintained the visual fixation on the black cross, the red circular patch, which was smaller than the size of the blind spot, disappeared. Fixation was considered satisfactory when the red spot remained invisible throughout the experiments. Only the fellow eye of toxoplasmic retinochoroiditis scars was tested.

A grey square target (1° x 1° , 40 cd/m² luminance) was presented monocularly at three alternating positions: (i) just inside the corresponding area of retinal scotomas; (ii) in the upper normal visual field and (iii) in the lower normal visual field. Positions "ii" and "iii" occurred at the same eccentricity adopted for "i" and both were assumed as controls. Target positions in the fellow eye were chosen based on each participant's mapped scotoma.

Procedure:

The participants were maintained under scotopic conditions 5 minutes prior to the test in order to produce adaptation status at the onset of the experiment which was run in a dark room. A chin rest helped to position all individuals at a distance of 57 cm from the screen. They were asked to maintain voluntary steady fixation on the central cross and were instructed to press “enter” on the computer keyboard as soon as they realized that the target had faded. They were allowed to blink normally. The time between stimulus onset and the participant’s response was recorded as the target filling-in latency.

Each trial was preceded by a gray screen, without the target, lasting 2 seconds in order to eliminate afterimages from the previous stimulus. Each position was tested 36 times, monocularly. Each experimental session took approximately 90 minutes.

Statistical analysis:

Data expressed as filling-in latency mean \pm SEM were statistically analyzed by one-way ANOVA with repeated measures.

The significance level was set at 5%; the null hypothesis was that no effect of target position occurred on the target filling-in latency data.

Results:

In these experiments, the data from the patients with upper and lower lesions are presented in the same group. The one-way ANOVA indicated a significant filling-in latency difference between a target at the corresponding area of retinal scotomas and at the control areas, $F(3,82)=19$, $p= 1,2737E-05$, confirmed by the Student’s *t* test ($t = 6,36$) (Figure I).

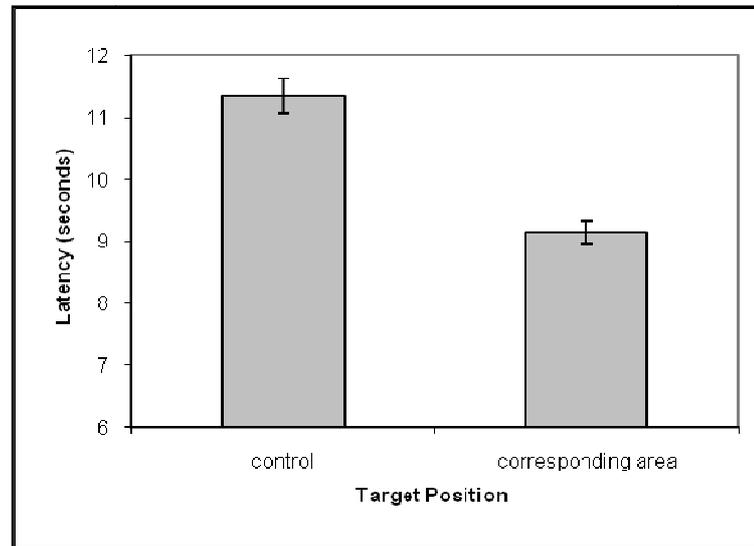


Figure I – Mean target filling-in latency (seconds) at the corresponding area of retinal scotoma (9,14s + 0,32) and at the control areas (11,34s + 0,56) for 14 participants. Significant difference ($P < 0,05$) occurred between corresponding and control areas latencies. Error bars represent + SEM.

Discussion:

Patients presenting acute toxoplasmic retinochoroiditis perceive their scotoma for the first few weeks or months of the lesion. After this period they no longer perceive it because of permanent completion or filling-in of the scotoma area. This clinically observed phenomenon is probably due to cortical activity and eliminates the visual disturbance generated by such lesions at their chronic stage. It shows that the cortical area corresponding to the lesion is reorganized anatomically and physiologically, affecting visual function and the perceptual filling-in of artificial scotomas.

The human striate cortex contains an orderly map of the contralateral visual field. It is organized into ocular dominance columns and represents a classic example of the functional

architecture of the cerebral cortex. These columns consist of interleaved bands of geniculocortical afferents in layer 4C serving either the right eye or the left eye. Since their geniculate input is segregated, cells within ocular dominance columns in layer 4C respond to stimulation from one eye only. These monocular cells converge onto binocular cells in other layers, integrating signals from the both eyes [19,20].

The lesion projection zone (LPZ) caused by the monocular retinal lesion also consists of ocular dominance columns, like parallel strips from the intact eye and lesioned eye. The functional and molecular alterations which could take place when reintegrating the deafferented strips are various: a state of disinhibition, the unmasking of excitatory connections, increased connectivity between horizontal cells, the growth of axon collaterals, increased myelination, and increased expression of neurotrophin and synaptogenesis. All these processes determine permanent neuronal changes, leading to neuronal facilitation of perceptual filling-in [2,21, 22, 23].

Another study concerning the cortical scotoma area due to retinal lesions described an increase in neurotrophin expression as two waves. The first wave occurred within days, with a dip at 4 weeks, and the second increase in expression occurred at 3 months extending for more than a year. The authors suggested that only the second wave is associated with synaptic proliferation and that the elevation of neurotrophin levels was sustained, because it was observed even 2 years following the lesion. Even though the visually driven response returns to the area of the cortical scotoma, the level of activity never fully returns to the surrounding cortex, with some imbalance persisting [2,12,24].

The somatosensory cortex responds to remote and local lesions in a way similar to the visual cortex. Waberski *et al* [25], reported the presence of a rapidly adapting interaction between primary somatosensory cortical areas of both hemispheres following an artificial deafferentation. This modifying process was probably mediated by unmasking of the nonfunctional connections, which were normally inhibited by the intact output from the respective contralateral areas, leading to hyperexcitability of the primary deafferented sensory cortical area. However, the present results show that the visual cortex excitability, when present was not enough to increase the filling-in latency.

It is known that local lateral propagation and recursive loops contribute to perceptual completion and filling-in [26]. Therefore, the stimulation of the corresponding area of the intact eye, inside the LPZ, occurs throughout the strips and quickly reaches the edge of this area. Due to the lateral spread of excitatory activity and the enlargement of the receptive field the extent of a cortical scotoma is reduced, allowing participants to perceive the visual field without interruption [26].

In previous research by our groups [16] the perceptual visual filling-in of toxoplasmic retinochoroiditis scotomas was studied, using the same methodology. Observation revealed that the edge of the retinal lesion and healthy retinal area, in the same eye, presented similar perceptual filling-in latencies. It is probable that any neuronal changes occurring at the edge of the lesion only affected filling-in within the scotoma area. Furthermore, the long-term plasticity of cells along the border of cortical lesions may represent a model of the mature visual system leading to the long-term reduction of visual field defects.

In conclusion the perceptual filling-in is facilitated at the contralateral corresponding area of retinal scotomas due to permanent cortical modification. The neural mechanisms of retinal scotoma filling-in are probably similar to those found following somatosensory deafferentation. Furthermore, the permanent neuronal changes at the corresponding visual cortex area are related to important perceptual modifications, that include the perception of an uninterrupted visual field.

References:

1. De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG. Perceptual filling-in: a parametric study. *Vision Res* 1998; **38**:2721-2734.
2. Obata S, *et al.* Molecular correlates of topographic reorganization in primary visual cortex following retinal lesions. *Cereb Cortex* 1999; **9**:238-248.
3. Werhahn KJ, *et al.* Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 2002; **125**:1402-1413.
4. Brasil-Neto JP, *et al.* Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain* 1993; **116**:511-525.
5. Kaas JH, *et al.* Reorganization of retinotopic cortical maps in adults mammals after lesions of the retina. *Science* 1990; **248**: 229-231.
6. Gilbert CD, Wiesel TN. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 1992; **356**:150-152.
7. Chino YM, *et al.* Receptive-field properties of deafferentated visual cortical neurons after topographic map reorganization in adult cats. *Journal of Neuroscience* 1995; **15**:1631-1847.
8. Komatsu H. The neural mechanism of perceptual filling-in. *Nature* 2006; **7**:220-231.
9. Eysel UT, Schweigart G. Increased receptive field size in the surround of chronic lesions in the adult cat visual cortex. *Cereb Cortex* 1999; **9**:101-109.

10. Gilbert CD, Wiesel TN. Short and long term changes in receptive field size and position following focal retinal lesions. *Soc Neurosci [Abs]* 1991; **17**:1090.
11. Giannikopoulos DV, Eysel UT. Dynamics and specificity of cortical map reorganization after retinal lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**(28): 10805-10810.
12. Darian-Smith C, Gilbert CD. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature* 1994; **368**:737-740.
13. Ye P, Carson J, D'Ercole AJ. *In vitro* actions of insulin-like growth factor-I (IGF-1) on brain myelination: studies of IGF-1 and IGF binding protein1 (IGFBP-1) transgenic mice. *J. Neurosci* 1995; **15**:7344-7356.
14. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *Journal of Infection Diseases* 2002; **185**:S73-S82.
15. Bonfioli AA, Orefice F. Toxoplasmosis. *Semin Ophthalmol.* 2005; **20**(3):129-141.
16. Alvarenga DP, Couto MF, Pessoa VF. Perceptual visual filling-in of toxoplasmic retinochoroiditis scotomas. *NeuroReport* 2007; **18**(16): 1679 – 1681.
17. Couto MF, Pessoa VF. Perceptual filling-in of stereoscopically presented targets. *Arq Bras Oftalmol* 2007; **70**:101-104.
18. Matsumoto M, Komatsu H. Neural responses in the macaque V1 to bar stimuli with various lengths presented on the blind spot. *J. Neurophysiol.* 2005; **93**:2374-2387.
19. Adams DL, Horton JC. Monocular cells without ocular dominance columns. *J Neurophysiol* 2006; **96**:2253-2264.
20. Adams DL, Sincich LC, Horton JC. Complete pattern of ocular dominance columns in human primary visual cortex. *J. Neurosci* 2007; **27**(39):10391-10403.

21. Calford MB, Schmid LM, Rosa MGP. Monocular focal retinal lesions induce short-term topographic plasticity in adult cat visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1999; **266**:499-507.
22. Calford MB, *et al.* Topographic Plasticity in primary visual cortex is mediated by local corticocortical connections. *J Neurosci* 2003; **23**(16):6434-6442.
23. Chino YM, *et al.* Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina. *Vision Res* 1992; **32**:789-796.
24. Das A, Gilbert CD. Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex. *Nature* 1995; **375**:780-784.
25. Waberski TD, *et al.* Short-term cortical reorganization by deafferentation of the contralateral sensory cortex. *NeuroReport* 2007; **18**(11):1199-1203.
26. Gattass R, *et al.* Cortical visual areas in monkeys: location, topography, connections, columns, plasticity and cortical dynamics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; **360**(1456):709-731.

15 - Anexo 6**Control/Tracking Number:** 04-A-3818-ARVO**Activity:** Abstract**Current Date/Time:** 12/4/2003 6:54:19 PM**Filling-in Near Retina Scotomas Caused By Toxoplasmosis**

D.P. Alvarenga, M.F. COUTO, V.F. PESSOA. Laboratório de Neurociências e Comportamento, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil.

Purpose: To investigate whether perceptual filling-in is modified by the presence of toxoplasmosis retinal lesions. Patients with such lesions perceive the visual field as uninterrupted, suggesting completion of the damaged regions by perceptual filling-in process. We asked whether the preserved retina just outside the edge of the lesions suffers any reorganization of change in sensibility that could influence the filling-in process.

Methods: We selected 2 patients and 4 controls. The first patient had acute lesion on inferior left retina; the second had chronic lesion on superior right retina. The exact localization and the edge of the lesions were determined by perimetry. Artificial scotomas were projected just outside the edge of retinal lesion and on two another equidistant points in the visual field of the same eye. The target and surround stimulus were gray; the surround area with a luminance of 28 cd/m², target with 33 cd/m². The target was a 1° square patch, with an eccentricity of 13° from central fixation point. Each position was tested 24 times. Control patients had no retinal lesions and were tested just outside the edge of natural blind spot and two another equidistant points. All subjects gave their informed consent and the Brasília University's Human Research Ethics Committee has approved this protocol.

Results: Control patients and patient with chronic lesion presented no significant difference in the filling-in latencies between edge of blind spot/scotoma and the other two points tested ($p>0.01$). The patient with acute lesion took more time for completion just outside the edge of retinal lesion than at the other points tested ($p<0.01$).

Conclusions: Chronic retinal lesions might have a very similar filling-in process as compared to natural blind spot. Acute lesions might enhance temporally neighboring retina sensibility and provoke longer filling-in latencies at this region.

Author Disclosure Block: **D.P. Alvarenga**, None; **M.F. Couto**, None; **V.F. Pessoa**, None.