

Artigo Original

Recebido em 15/03/2010, aceito em 21/09/2010

Interações não lineares na arborização dendrítica de modelos de motoneurônios

Nonlinear interactions in the dendritic tree of motoneuron models

Fábio Barbosa Rodrigues

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e de Computação / UFG

Marcus Fraga Vieira*

Laboratório de Biomecânica e Bioengenharia / UFG
Caixa Postal 131,
74001-940 Goiânia, GO – Brasil
E-mail: marcus.fraga.vieira@gmail.com

*Autor para correspondência

Resumo

Este trabalho tem como objetivo verificar as diferenças funcionais entre sinapses proximais e distais e investigar as interações não lineares de ativações sinápticas em modelos de motoneurônios em condições passivas. Os modelos utilizados, implementados em C++, são uma versão expandida dos desenvolvidos por Vieira e Kohn (2005), com uma arborização dendrítica mais detalhada: 5 ramos dendríticos equivalentes com 17 ou 19 compartimentos dendríticos cada um. Testes verificaram as diferenças funcionais de sinapses que ocorrem próximas ao soma e ao longo do dendrito além de avaliarem o grau de não linearidade de resposta da arborização dendrítica para diferentes ativações sinápticas em diferentes sítios. As diferenças funcionais entre as sinapses proximais e distais foram avaliadas pela injeção de senoides puras em diferentes compartimentos dendríticos. Os resultados mostraram atenuações mais intensas nas altas frequências e frequência de corte mais baixas em compartimentos dendríticos mais distantes do soma. As interações não lineares foram avaliadas aplicando entradas sinápticas senoidais com frequências primas entre si, em dois ou mais ramos dendríticos equivalentes simultaneamente e em compartimentos dendríticos diferentes. O espectro de frequência da corrente efetiva foi analisado, comparando a amplitude do pico das distorções harmônicas e por intermodulação com o pico da frequência fundamental de menor amplitude: quanto menores estas diferenças maior o grau de não linearidade entre as ativações sinápticas em compartimentos dendríticos distintos. Os resultados sugerem expressivo grau de não linearidade entre as entradas sinápticas nos dendritos. Notou-se que, em todas as situações, quando se variou a condutância sináptica, maior foi o grau de não linearidade em relação aos casos em que se variou a corrente sináptica, bem como entradas sinápticas mais próximas eletrotonicamente apresentaram maior grau de não linearidade em relação a entradas sinápticas isoladas eletrotonicamente, o que sugere uma dependência do potencial de membrana.

Palavras-chave: Modelo de motoneurônio, Ativação sináptica, Não linearidade sináptica.

Abstract

The aim of this work was to verify the functional differences between proximal and distal synapses and to investigate the nonlinear interactions of synaptic activation in models of motoneurons in passive conditions. The models, implemented in C++, are an expanded version of that developed by Vieira and Kohn (2005), with a more detailed dendritic arborization: five equivalent dendrites with 17 or 19 dendritic compartments each one. Tests verified the functional differences of synapses that occur close to the soma and along the dendrite in addition to evaluating the degree of nonlinearity response from dendritic arborization for different synaptic activation at different sites. The functional differences between the proximal and distal synapses were evaluated by injection of pure sinusoids in different dendritic compartments. The results showed severe attenuation at high frequencies and a lower cut-off frequency in more distant dendritic compartments of the soma. The nonlinear interactions were evaluated by applying sinusoidal synaptic input at prime frequencies with each other in two or more dendritic branches simultaneously and at different dendritic compartments. The frequency spectrum of the effective current was analyzed by comparing the peak amplitude of harmonics and spurious rays with the peak amplitude of the fundamental frequency of smaller amplitude: the smaller these differences are, the greater the degree of nonlinearity between the synaptic activation of distinct dendritic compartments. The results suggest a high degree of nonlinearity between the dendrites. In all situations was noted that when the synaptic conductance was varied, the nonlinearities was greater in relation to the cases in which the synaptic current was varied, and nonlinear summation is expected for synapses located electrotonically close together in relation for electrotonically separated inputs, suggesting a dependence on membrane potential.

Keywords: Motoneuron model, Synaptic activation, Synaptic nonlinearity.

Extended Abstract

Introduction

The motoneuron (MN) is the final link at efferent pathways in peripheral muscles control. It has a large and diffuse dendritic arborization (Burke and Glenn, 1996; Cullheim et al., 1987a) integrating synaptic inputs from several sources. All movements, either simple or complex, depend on MN firing pattern, and, of course, on biomechanical properties of musculoskeletal system.

Synaptic currents depend on synaptic conductance changes and on difference of potential between reversal potential of synapse and membrane potential at an instant of time. The membrane potential imposes nonlinearities in synaptic currents and postsynaptic potentials.

Therefore, the aim of this work is to analyze the impact of nonlinearities on MN behavior and the frequency response of equivalent dendrite, in which the inputs are defined as pure sinusoid synaptic currents or conductances injected in dendrite and the output is the current between soma and initial segment (coupling current).

Development of the Models

In this work, the MN models are an expanded version of the models in Vieira and Kohn (2005). It was included a more detailed description of the dendrites, of the calcium dynamics and of the calcium dependent potassium conductances.

The geometry of the models varies with the type of MN: type FF and FR are composed of 97 compartments distributed in five dendrites each one with 19 cylindrical compartments, one spherical soma and one cylindrical initial segment, and type S composed of 87 compartments in five dendrites each one with 17 cylindrical compartments, one spherical soma and one cylindrical initial segment. In order to verify the functional differences along the dendrite, pure subliminal sinusoidal synaptic inputs between 0.05 to 500 Hz were applied, varying the current or synaptic conductance, in compartments 0, 1, 6, 11 and 17 in the type FF and FR MNs and

in compartments 0, 5, 12 and 17 in type S MN. The gain and phase were obtained from the frequency spectrum of the coupling current via Fast Fourier Transform (FFT).

Nonlinear interactions were evaluated using synaptic inputs with different frequencies in two or more equivalent dendrites, and in different compartments. The frequency spectrum of the current coupling was analyzed by comparing the peak amplitude of harmonics and spurious bands with the peak amplitude of the fundamental frequency of smaller amplitude: the smaller these differences are, the greater is the degree of nonlinearity between synaptic activation in different dendritic compartments. The results showed a high degree of nonlinearity between the dendrites.

Results and Discussion

The attenuations at higher frequencies are larger and the cut-off frequency is smaller along the dendrite far away from soma. This is caused by the cable properties of the dendrite and the RC characteristics of corresponding electric circuit.

The attenuation varies depending on the MN type according to relation type S > type FR > type FF, being higher for synapses located at more distal dendritic segments. About the properties of nonlinearity, the results suggest a dependence on membrane potential, because changing synaptic conductance have showed higher degree of nonlinearity than changing synaptic current.

Conclusion

In all situations was noted that when the synaptic conductance was varied, the nonlinearities were greater in relation to the cases in which the synaptic current was varied, supporting the idea in which the membrane potential, at an instant of time, imposes nonlinearities in summation of inputs. Besides, nonlinear summation is expected for synapses located electrotonically close together in relation for electrotonically separated inputs, suggesting a dependence on membrane potential.

Introdução

O motoneurônio (MN) é o elemento final das vias eferentes no controle da musculatura periférica. Possui uma arborização dendrítica extensa e difusa (Burke e Glenn, 1996; Cullheim *et al.*, 1987b) e integra entradas sinápticas oriundas de diversas fontes: corticoespinhais, reticuloespinhais, rubroespinhais, vestibuloespinhais, monoaminérgicas do tronco encefálico, aferências Ia e cutâneas, além de circuitos medulares locais (Fyffe, 2001). Por outro lado, todo movimento, seja simples ou complexo, depende do padrão de disparo dos MNs, aliado naturalmente às propriedades biomecânicas do sistema musculoesquelético.

As correntes sinápticas dependem de alterações na condutância sináptica e da diferença de potencial entre o potencial de reversão e o potencial de membrana em um determinado instante. O produto da condutância sináptica por esta diferença de potencial introduz não linearidades na integração/somação de correntes sinápticas e nos potenciais pós-sinápticos resultantes de duas ou mais sinapses ativas simultaneamente.

Estudos envolvendo somação não linear em MN utilizam observações a partir da teoria de cabo ou de experimentos. Estas últimas levam à conclusão de que não linearidades na somação de entradas sinápticas são mínimas (Burke *et al.*, 1971; Clements *et al.*, 1986; Powers, 1993; Powers e Binder, 2000). Por outro lado, observações baseadas na teoria de cabo levam a conclusões opostas (Holmes e Woody, 1989; Koch, 1999; Rall, 1977; Spruston *et al.*, 2008).

Entretanto, observações baseadas na teoria de cabo têm sido baseadas em versões muito simplificadas da estrutura dendrítica de MNs, uma vez que as interações sinápticas dependem desta estrutura (Koch, 1999). A influência de uma única entrada sináptica é particularmente dependente do comprimento e direção dos dendritos, enquanto a saída é dependente das distribuições setoriais do axônio (Kernell, 2006).

Neste trabalho foram utilizados modelos com uma descrição da arborização dendrítica que mantém um compromisso entre o detalhamento necessário e o custo computacional.

Diante da discrepância entre dados experimentais e dados obtidos a partir da teoria de cabo, o desenvolvimento de modelos mais detalhados contribui no entendimento de mecanismos fisiológicos, favorecendo a compreensão da relação entre as características biofísicas e morfológicas do MN (Vieira e Kohn, 2005).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é, por meio de simulações utilizando modelos de MNs, determi-

nar a magnitude de não linearidades no MN e a resposta em frequência do dendrito, na qual a entrada é definida por correntes ou condutâncias sinápticas senoidais puras injetadas neste e a saída é a corrente de acoplamento entre o soma e o segmento inicial (corrente efetiva).

Materiais e Métodos

Modelo computacional

Os modelos de MNs utilizados são uma versão expandida dos modelos reportados em Vieira e Kohn (2005), com uma descrição mais detalhada dos dendritos, da dinâmica do cálcio e das condutâncias de potássio dependentes de cálcio. Foram construídos três modelos (tipo S, FR e FF) tendo como prioridade reproduzir as características biofísicas destas células: raio do soma, geometria dos dendritos (raio, comprimento e comprimento eletrotônico), resistividade da membrana somática e dendrítica, capacitância da membrana, a partir de dados experimentais geométricos e eletrotônicos de MNs lombossacrais de gatos (Booth *et al.*, 1997; Cullheim *et al.*, 1987a; Fleshman *et al.*, 1988; Jones e Bawa, 1999). Uma descrição detalhada dos modelos pode ser obtida em <http://sites.google.com/site/labioengufg/>.

Brevemente, a geometria dos modelos varia com o tipo de MN: tipos FF (*fast-fatigued*) e FR (*fatigued resistant*) são compostos por 97 compartimentos distribuídos em cinco ramos dendríticos com 19 compartimentos cilíndricos cada um, um soma esférico e um segmento inicial cilíndrico, e o tipo S (*slow*) composto por 87 compartimentos em cinco ramos dendríticos com 17 compartimentos cada um, soma esférico e segmento inicial cilíndrico.

A Figura 1 mostra a geometria dos modelos com os cinco ramos dendríticos, modelados como uma sucessão de cilindros, os compartimentos dendríticos, cujos diâmetros diminuem com a distância ao soma, um soma esférico, ao qual está conectado o segmento inicial (SI), um cilindro fechado. A Figura 2 apresenta uma parte do circuito elétrico correspondente.

Nove diferentes condutâncias foram modeladas no soma (acoplamento, fuga, sódio, potássio *delayed rectifier*, potássio tipo BK, potássio tipo SK, cálcio tipo N, cálcio tipo P, cálcio tipo L), cinco no segmento inicial (fuga, acoplamento, sódio, potássio *delayed rectifier*, sódio persistente) e três em cada compartimento dendrítico (fuga, acoplamento e sináptica) (Vieira e Kohn, 2005).

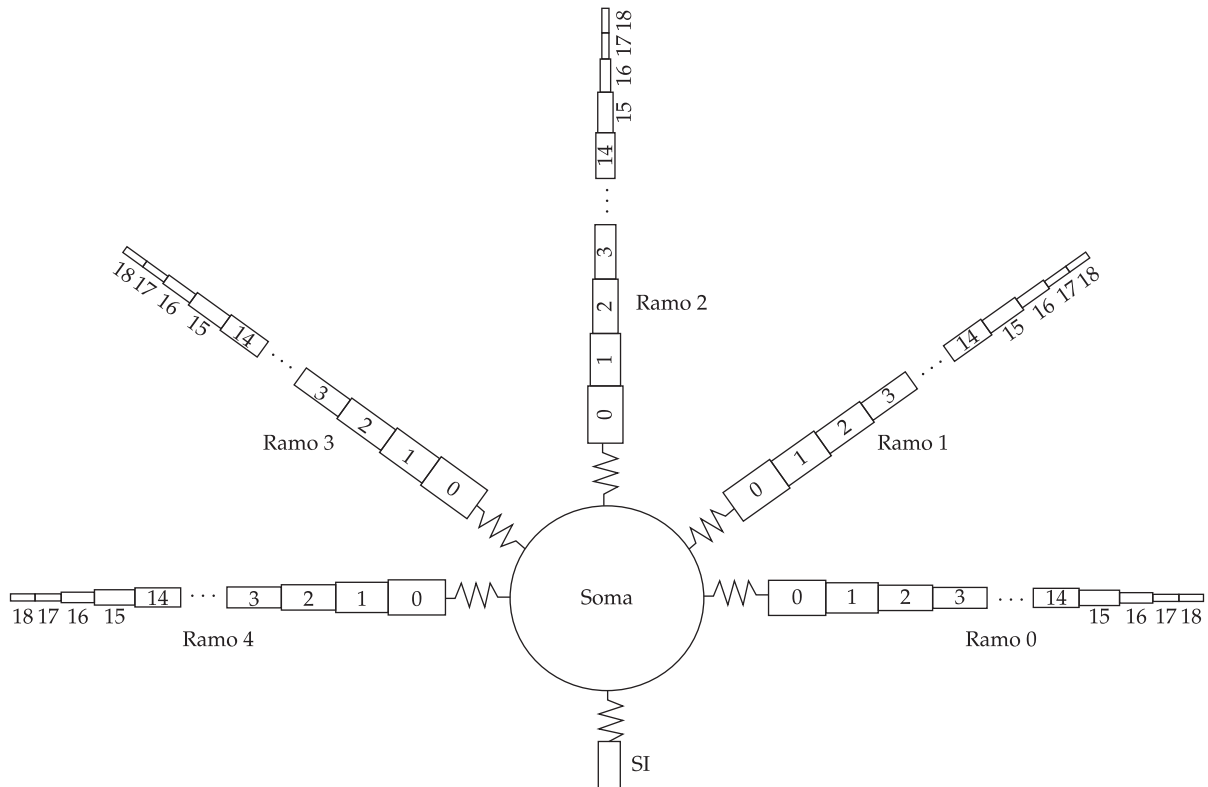


Figura 1. Representação geométrica dos modelos de MN tipo FR e FF, cujos ramos dendríticos possuem 19 compartimentos dendríticos. O MN tipo S possui ramos dendríticos com 17 compartimentos dendríticos. **Figure 1.** Geometric representation of type FR and FF MN models, whose dendritic branches have 19 dendritic compartments. The type S MN has 17 dendritic compartments in every dendritic branch.

Os modelos foram ajustados de forma a reproduzir as características da AHP (Tabela 1), a hiperpolarização pós-potencial descrita por magnitude, tempo de meio decaimento e duração (Zengel *et al.*, 1985), e da curva f/I , a relação *input/output* da célula dada pela relação entre a magnitude de uma corrente em degrau injetada no soma e a frequência média de disparo correspondente em regime permanente (Baldissera *et al.*, 1984; 1987), de motoneurônios de gato em condições passivas, além da resistência de entrada e reobase, corrente mínima de longa duração capaz de provocar um potencial de ação (Fleshman *et al.*, 1988).

Simulações

Os modelos foram escritos em linguagem C++, e as simulações rodadas em ambiente Windows® com passo de integração fixo de 0,01 ms, em um computador desktop Core2Quad®, 2,4 GHz e 2 GB de RAM.

Para efeito de simulação, a fim de verificar as diferenças funcionais entre as sinapses proximais e distais, foram injetadas entradas sinápticas senoidais puras subliminares nos compartimentos dendríticos.

A equação 1 descreve a corrente sináptica $I_{\text{sin}}(t)$ que foi injetada nos modelos:

$$I_{\text{sin}}(t) = g_{\text{sin}}(t) * (V_m - E_{\text{sin}}) \quad (1)$$

A condutância g_{sin} acima foi descrita por uma senoide simples do tipo:

$$g_{\text{sin}}(t) = A \cos(\omega_0 t) \quad (2)$$

na qual A é a amplitude da senoide e $\omega_0 = 2\pi f$ é a frequência angular da senoide. Com este procedimento foi produzida uma corrente sináptica com uma variação senoidal na condutância sináptica (aqui a corrente será aproximadamente senoidal). Os resultados obtidos com a modelagem acima, na qual foi produzida uma variação na condutância sináptica, foram comparados com os obtidos com uma modelagem na qual foi produzida uma variação na corrente. Para isto, sua dependência com o potencial de membrana do respectivo compartimento dendrítico foi eliminada:

$$I_{\text{sin}}(t) = g_{\text{sin}}(t) * (-E_{\text{sin}}) \quad (3)$$

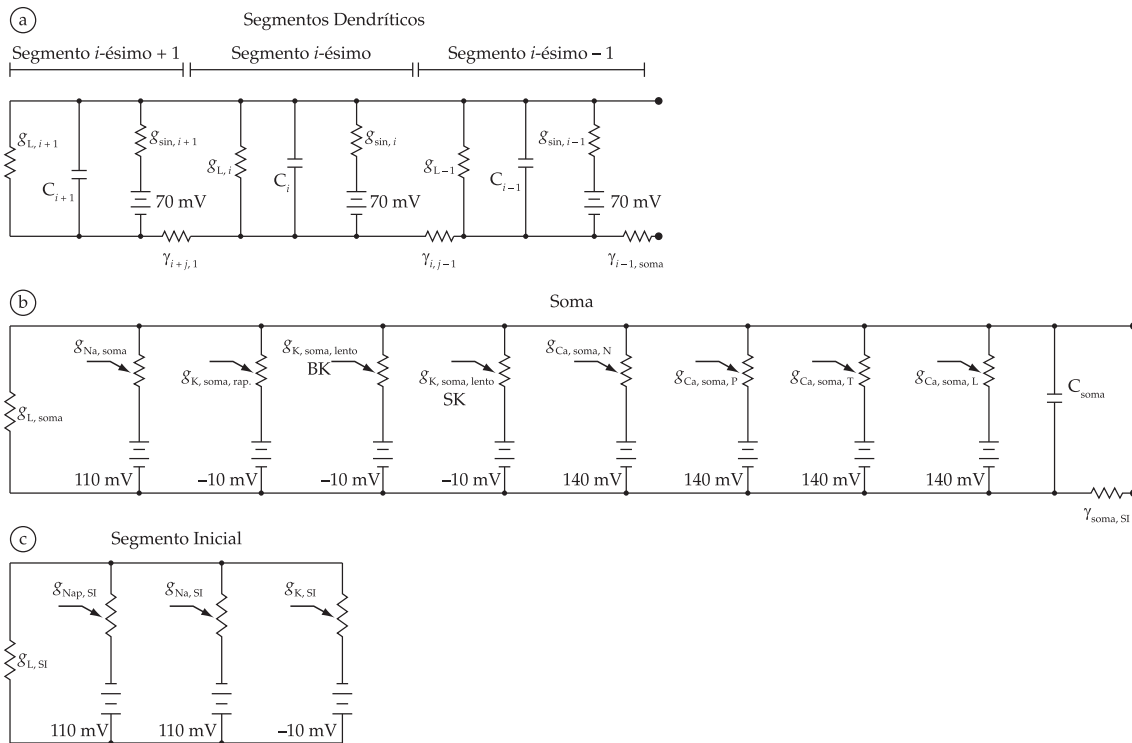


Figura 2. Uma parte do circuito elétrico correspondente. g_L – condutância de fuga, g_{sin} – condutância sináptica, γ – condutância de acoplamento entre compartimentos adjacentes, g_K, g_{Na}, g_{Ca} – condutâncias dos respectivos íons e as baterias representam os potenciais de reversão. **Figure 2.** Corresponding electric circuit of the models. g_L – leak conductance, g_{sin} – synaptic conductance, γ – coupling conductances between adjacent compartments, g_K, g_{Na}, g_{Ca} – ionic conductances and the batteries represent the reversal potentials.

Tabela 1. Dados relativos à AHP. **Table 1.** AHP characteristics of the models.

	Tipo S			Tipo FR			Tipo FF		
	Mag. (mV)	Duração (ms)	½ Decaimento (ms)	Mag. (mV)	Duração (ms)	½ Decaimento (ms)	Mag. (mV)	Duração (ms)	½ Decaimento (ms)
Zengel et al. (1985)	4,9 ± 0,6	161 ± 14	44 ± 2	4,3 ± 0,4	78 ± 4	22 ± 1	3,0 ± 0,2	65 ± 2	18 ± 0
Vieira, Kohn (2005)	6,18	164,50	33,57	4,28	78,77	18,02	2,80	65,69	13,98
Modelos Ampliados	5,12	162,28	33,38	4,047	79,39	24,91	3,18	66,48	9,07

A condutância será descrita como na equação 2. No primeiro caso, devido à dependência do potencial de membrana, a corrente sináptica não será exatamente senoidal, apenas a condutância sináptica. Para as comparações serem válidas, as amplitudes pico a pico da corrente efetiva nas duas situações (variando condutância/variando corrente) foram igualadas. A amplitude A da condutância sináptica foi ajustada inicialmente para $1,0 \cdot 10^{-5}$ mS, $3,0 \cdot 10^{-5}$ mS e $5,0 \cdot 10^{-5}$ mS para os MNs tipo S, FR e FF, respectivamente, de forma que o limiar das demais condutâncias ativas não fossem atingidos.

As correntes sinápticas foram injetadas nos compartimentos dendríticos de número 1, 6, 11 e 17 para os MN tipo FF e FR, e nos compartimentos dendríticos de número 0, 5, 12 e 16 para o MN tipo S. As frequências senoidais utilizadas foram 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300 e 500 Hz.

O ganho e a fase foram obtidos a partir do espectro de frequência da corrente efetiva via *Fast Fourier Transform* (FFT), comparando-se a corrente produzida no compartimento dendrítico correspondente com a corrente efetiva. A frequência de corte foi calculada

da segundo dois critérios: o critério de atenuação de -3 dB, no qual a relação entre a corrente efetiva e a corrente sináptica injetada é $1/\sqrt{2}$, e o critério de atenuação de -20 dB, no qual a relação entre a corrente efetiva e a corrente sináptica injetada é $1/10$.

Para que os dados obtidos fornecessem uma base de análise confiável por meio da FFT, estes foram levantados com pelo menos 20 ciclos.

As interações não lineares foram avaliadas aplicando entradas sinápticas senoidais puras, como descritas acima, com frequências primas entre si, em um, dois ou mais ramos dendríticos simultaneamente e em compartimentos dendríticos diferentes. Esta foi uma das razões que motivou a expansão dos modelos em Vieira e Kohn (2005), tendo em vista que possuíam apenas um único ramo dendrítico.

De forma semelhante, variou-se senoidalmente a condutância sináptica ou a corrente sináptica. A FFT foi usada para levantar o espectro de frequência da corrente efetiva, a fim de determinar as distorções harmônicas associadas a cada entrada e as distorções por intermodulação causadas pela interação de duas ou mais entradas. Existem formas clássicas de quantificar não linearidades de um sistema em eletrônica como a distorção harmônica total, mas foi considerado que esta não seria apropriada em um contexto neurofisiológico. Optou-se por quantificar as distorções associadas aos componentes espúrios principais detectados na corrente efetiva. Mais precisamente, mediu-se a razão entre os picos espectrais de cada componen-

te espúrio, e o pico espectral mais baixo entre as frequências de entrada: quanto menores estas diferenças, maior o grau de não linearidade entre as ativações sinápticas em compartimentos dendríticos distintos.

Resultados

As Figuras 3 e 4 mostram um exemplo das curvas de ganho e fase, respectivamente, da corrente efetiva (MN tipo FF). As frequências de corte estão mostradas na Tabela 2.

Observou-se que atenuações nas altas frequências são maiores e a frequência de corte é menor à medida que se desloca ao longo do ramo dendrítico. Isto ocorre devido às propriedades de cabo do dendrito e à característica RC do circuito elétrico correspondente (Figura 2).

De forma semelhante, a diferença de fase é maior para ativação sináptica a altas frequências e também é maior à medida que se desloca ao longo do ramo dendrítico. Esta defasagem é praticamente a mesma nos compartimentos dendríticos investigados até as frequências de 3 Hz e 5 Hz, variando condutância e corrente sináptica, respectivamente. Porém, o ganho foi diferente nos compartimentos dendríticos investigados em todas as frequências, sendo maior quando se varia a corrente sináptica.

A atenuação nas altas frequências também varia segundo o tipo do motoneurônio, conforme a relação: tipo S > tipo FR > tipo FF; sendo também maior segundo a mesma relação para sinapses ativas em compartimentos dendríticos mais distais.

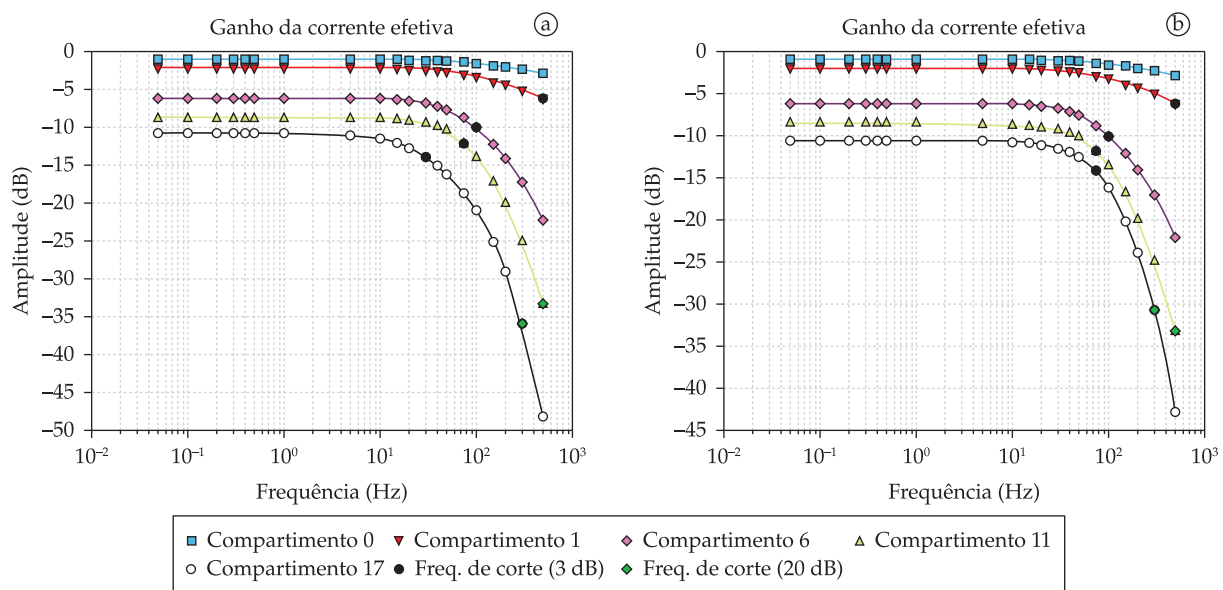


Figura 3. Ganho da corrente efetiva. MN tipo FF. a) variando condutância. b) variando corrente. **Figure 3.** Gain of effective current. Type FF MN. a) varying conductance. b) varying current.

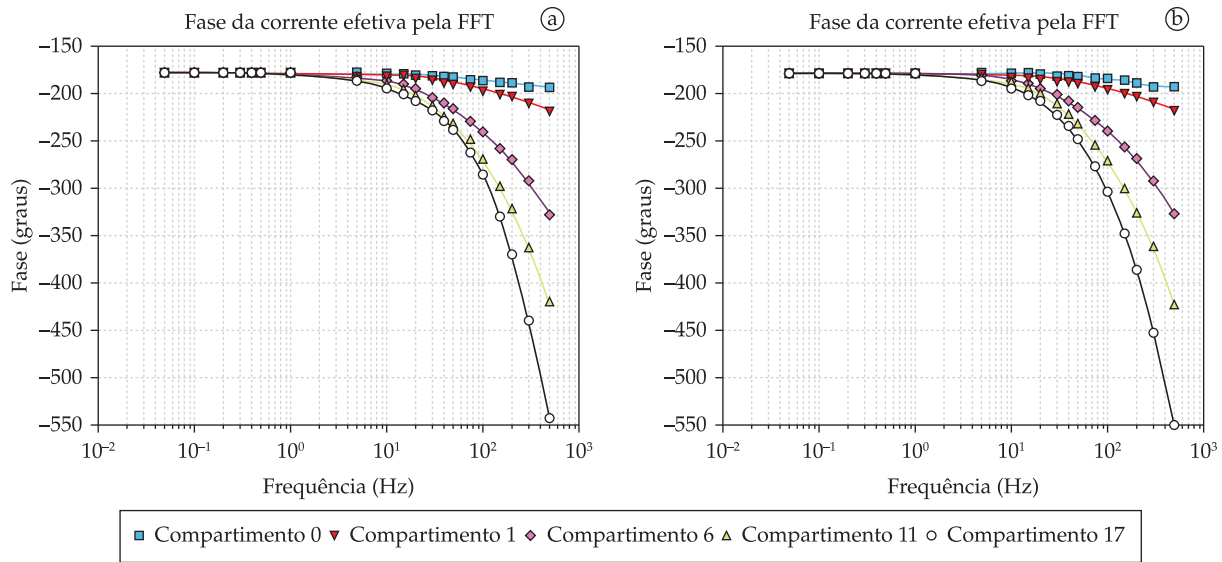


Figura 4. Fase da corrente efetiva. MN tipo FF. a) variando condutância. b) variando corrente. **Figure 4.** Phase of effective current. Type FF MN. a) varying conductance. b) varying current.

Tabela 2. Frequências de corte entre compartimentos dendríticos e o segmento inicial. **Table 2.** Cut-off frequencies between dendritic compartments and initial segment.

Compartimentos dendríticos*		Comp.	Freq. de corte -3 dB (Hz)	Freq. de corte a -20 dB (Hz)
			MN S / FR / FF	MN S / FR / FF
0	Variando condutância		30 / 30 / --	150 / -- / --
	Variando corrente		30 / 30 / --	150 / -- / --
1	Variando condutância		20 / 30 / 500	100 / 500 / --
	Variando corrente		20 / 30 / 500	100 / 500 / --
6/5	Variando condutância		15 / 20 / 100	75 / 100 / --
	Variando corrente		15 / 20 / 100	75 / 100 / --
12/11	Variando condutância		15 / 20 / 75	40 / 75 / 500
	Variando corrente		15 / 20 / 75	40 / 75 / 500
16/17	Variando condutância		10 / 15 / 30	40 / 75 / 300
	Variando corrente		10 / 15 / 25	40 / 75 / 300

*compartimentos 0, 1, 6, 12 e 16 para o MN S e 0, 1, 5, 11 e 17 para os MN FR e FF.

A Figura 5 mostra um exemplo do espectro de frequência da corrente efetiva quando entradas sinápticas senoidais com frequências primas entre si foram injetadas em diferentes compartimentos de um mesmo ramo dendrítico. As simulações foram realizadas para compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 1 e i -ésimo/ i -ésimo + 5 (7 Hz e 11 Hz, respectivamente), ao longo de todo o ramo dendrítico.

As Tabelas 3 e 4 são exemplos das diferenças encontradas entre o pico da frequência fundamental de menor amplitude e a amplitude das harmônicas e intermodulações. Os resultados mostraram que:

- Quando se varia a condutância sináptica, quanto mais próximos estão os compartimentos dendríticos entre si, maior o grau de não linearidade;
- De forma semelhante, quando se varia a corrente sináptica, quanto mais próximos estão os compar-

timentos dendríticos entre si, maior o grau de não linearidade;

- Quando se varia a condutância, quanto mais afastados do soma estão os compartimentos dendríticos, maior o grau de não linearidade;
- Porém, quando se varia a corrente sináptica, quanto mais afastados do soma estão os compartimentos dendríticos, menor o grau de não linearidade;
- Em todas as situações, quando se varia a condutância sináptica, maior o grau de não linearidade em relação aos casos em que se varia a corrente sináptica;
- Apesar de não terem sido mostrados os resultados, as conclusões acima são aplicáveis também aos MNs tipo S e FR.

Nas situações em que foi variada a condutância sináptica, em praticamente todos os níveis dendríti-

cos, as distorções harmônicas (isto é, 14 Hz e 22 Hz) foram menores do que as distorções por intermodulação quando as entradas sinápticas foram aplicadas

nos compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 1 (Tabela 3). Entretanto, quando as entradas sinápticas foram aplicadas nos compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 5

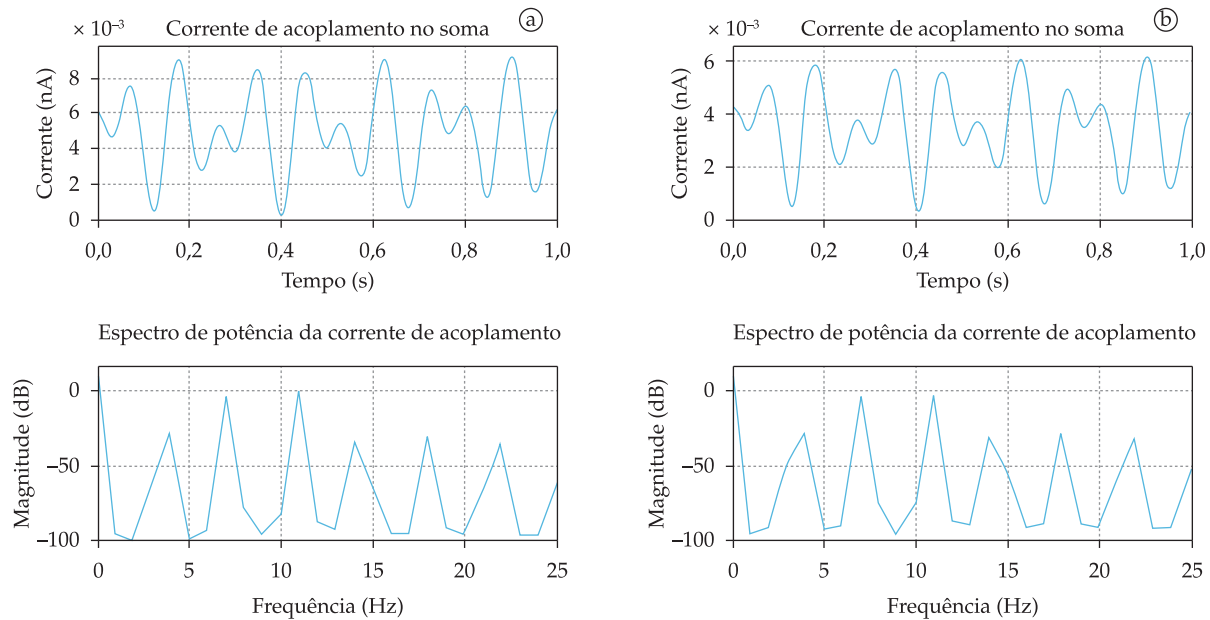


Figura 5. Perfil e espectro de potência da corrente efetiva – variando condutância. MN tipo FF. a) entradas sinápticas produzidas nos compartimentos dendríticos 0 e 1 (i -ésimo/ i -ésimo + 1); b) nos compartimentos dendríticos 0 e 5 (i -ésimo/ i -ésimo + 5). Frequências de 7,0 Hz e 11,0 Hz, respectivamente. **Figure 5.** Aspect and frequency spectrum of effective current – varying conductance. Type FF MN. a) synaptic inputs injected in 0 and 1 dendritic compartments (i -th/ i -th + 1); b) in 0 and 5 dendritic compartments (i -th/ i -th + 5). 7,0 Hz and 11,0 Hz frequencies, respectively.

Tabela 3. Diferenças entre as amplitudes de raias espúrias e da frequência fundamental de menor pico. MN tipo FF. Variando condutância/Variando corrente – Compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 1. **Table 3.** Differences between spurious bands amplitudes and fundamental frequency of smaller peak. FF type MN. Varying conductance/Varying current – i -th/ i -th + 1 compartments.

Compartimentos dendríticos	Diferenças entre a frequência fundamental de menor pico e as amplitudes espectrais de raias espúrias (dB)				
	$f_1 - f_2$ (4,0 Hz)	$2f_2$ (14,0 Hz)	$f_1 + f_2$ (18,0 Hz)	$2f_1$ (22,0 Hz)	Freq. de menor pico (Hz)
0-1	22,59/34,34	26,01/37,79	22,71/33,35	24,07/40,50	11,00/11,00
1-2	19,18/40,26	22,64/43,44	19,34/38,34	22,40/45,10	11,00/11,00
2-3	17,23/45,30	20,79/47,76	17,39/42,10	21,19/48,52	11,00/11,00
3-4	15,91/49,82	19,59/51,10	16,07/44,97	20,23/51,14	11,00/11,00
4-5	14,91/54,05	18,59/53,62	15,07/47,23	19,31/53,30	11,00/11,00
5-6	14,01/58,41	17,54/55,60	14,16/49,13	18,32/55,28	11,00/11,00
6-7	13,08/63,07	16,34/57,28	13,23/50,86	17,22/57,20	11,00/11,00
7-8	12,07/67,22	14,82/58,68	12,22/52,52	15,90/59,23	11,00/11,00
8-9	10,89/68,56	13,88/60,56	11,05/54,27	14,92/60,90	11,00/11,00
9-10	9,96/68,36	13,02/62,08	10,12/55,68	14,14/62,27	11,00/11,00
10-11	9,15/67,87	11,44/62,84	9,32/56,84	13,02/64,00	11,00/11,00
11-12	8,20/67,66	9,47/63,89	8,38/58,28	11,76/66,13	11,00/11,00
12-13	7,13/67,83	7,08/65,17	7,32/60,01	10,41/68,79	11,00/11,00
13-14	6,00/68,43	4,50/66,90	6,20/62,10	9,08/71,97	11,00/11,00
14-15	4,82/69,09	1,20/68,71	5,03/64,45	7,66/76,26	11,00/11,00
15-16	3,51/69,02	-4,30/70,06	3,72/66,98	5,98/84,70	11,00/11,00
16-17	2,05/66,22	-1,44/69,69	2,27/69,40	3,96/83,63	11,00/11,00
17-18	0,35/66,90	-0,21/76,78	0,72/73,31	2,98/74,79	11,00/7,00

(Tabela 4), ocorreu uma diminuição relativa na distorção por intermodulação em relação à distorção harmônica, isto é, as distorções a 4 Hz e 18 Hz foram relativamente menores do que as distorções a 14 Hz e 22 Hz quando comparadas aos dados da Tabela 3. Se se igualar a posição média entre duas localizações sinápticas nas duas situações i -ésimo/ i -ésimo + 1, e i -ésimo/ i -ésimo + 5 (por exemplo, nos compartimentos 4 e 5 e nos compartimentos 2 e 7, respectivamente), a mais alta distorção ocorre quando os dois sítios sinápticos estão mais próximos entre si.

Nas situações em que se varia a corrente sináptica, os efeitos não lineares são maiores para entradas sinápticas mais proximais do que distais. De forma surpreendente, para entradas em qualquer nível dendrítico específico a maior distorção foi devida à intermodulação a 18 Hz. Os efeitos não lineares quando se varia a corrente sináptica são visivelmente menores do que quando se varia a condutância sináptica.

A Figura 6a mostra um exemplo do protocolo utilizado para a análise de não linearidades pela ativação de entradas sinápticas em diferentes ramos dendríticos. A Figura 6c mostra um exemplo típico do espectro de frequência da corrente efetiva. Para efeito de análise, foram consideradas com amplitude expressiva somente frequências até a 2ª harmônica, tendo em vista as frequências de corte do dendrito a -3 dB (Tabela 2). A presença de componentes harmônicos e por intermodulação com expressiva amplitude indicam a presença de efeitos não lineares entre os dendritos.

Os resultados obtidos pela injeção de entradas sinápticas em dois ramos dendríticos distintos nos compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 0, i -ésimo/ i -ésimo + 1, e i -ésimo/ i -ésimo + 5 (7 Hz e 11 Hz, respectivamente) produziram resultados um pouco diferentes. Quando se variou a condutância sináptica, os efeitos não lineares foram mais acentuados apicalmente somente para as distorções harmônicas (14 Hz, 22 Hz). Para as distorções por intermodulação (4 Hz e 18 Hz) os efeitos não lineares foram mais acentuados proximalmente. Quanto mais afastados entre si os compartimentos dendríticos, menores os efeitos não lineares, e para uma mesma posição relativa (5-5, 4-5 e 0-5 para i -ésimo/ i -ésimo + 0, i -ésimo/ i -ésimo + 1, e i -ésimo/ i -ésimo + 5, respectivamente) os efeitos não lineares são semelhantes. Quando se variou a corrente sináptica, os efeitos não lineares diminuíram com a distância ao soma, foram sempre menores do que quando se variou a condutância sináptica e, novamente, a maior distorção foi devida à intermodulação a 18 Hz. Entretanto, com exceção das distorções harmônicas, os efeitos não lineares quando se variou a corrente sináptica, apesar de menores, não foram muito diferentes do que quando se variou a condutância sináptica, em todos os níveis.

Quando entradas sinápticas foram injetadas em três ramos dendríticos distintos (7 Hz, 11 Hz e 13 Hz – Tabela 5), os resultados foram qualitativamente semelhantes a quando foram injetadas entradas sinápticas em dois ramos dendríticos distintos. Quando se

Tabela 4. Diferenças entre as amplitudes de raias espúrias e da frequência fundamental de menor pico. MN tipo FF. Variando condutância/Variando corrente – Compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 5. **Table 4.** Differences between spurious bands amplitudes and fundamental frequency of smaller peak. FF type MN. Varying conductance/Varying current – i -th/ i -th + 5 compartments.

Diferenças entre a frequência fundamental de menor pico e as amplitudes espectrais de raias espúrias (dB)					
Compartimentos dendríticos	$f_1 - f_2$ (4,0 Hz)	$2f_2$ (14,0 Hz)	$f_1 + f_2$ (18,0 Hz)	$2f_1$ (22,0 Hz)	Freq. de menor pico (Hz)
0-5	24,27/38,58	20,15/35,79	24,37/36,48	18,38/49,12	11,00/11,00
1-6	20,35/44,42	16,39/41,10	20,50/40,71	17,44/52,63	11,00/11,00
2-7	18,17/49,75	14,24/44,87	18,32/43,86	16,36/55,50	11,00/11,00
3-8	16,70/55,09	12,37/47,34	16,84/46,27	15,06/58,17	11,00/11,00
4-9	15,50/60,00	10,92/49,15	15,64/48,08	13,93/60,27	11,00/11,00
5-10	14,39/64,37	9,70/50,73	14,53/49,60	13,03/61,98	11,00/11,00
6-11	13,27/66,83	8,04/51,88	13,41/51,04	11,96/64,02	11,00/11,00
7-12	12,07/66,30	5,82/52,73	12,22/52,44	10,77/66,48	11,00/11,00
8-13	10,72/65,16	2,95/53,54	10,87/53,94	9,49/69,57	11,00/11,00
9-14	9,59/64,40	-6,20/53,51	9,75/55,08	8,20/73,34	11,00/11,00
10-15	8,66/63,67	-5,00/52,60	8,82/55,88	6,88/76,66	11,00/11,00
11-16	7,55/62,64	-1,11/51,22	7,71/56,65	5,41/73,65	11,00/11,00
12-17	6,30/59,85	-2,11/47,79	6,44/56,51	3,65/65,99	11,00/11,00
13-18	5,02/64,87	-1,26/58,31	5,32/60,65	-1,95/78,50	11,00/11,00

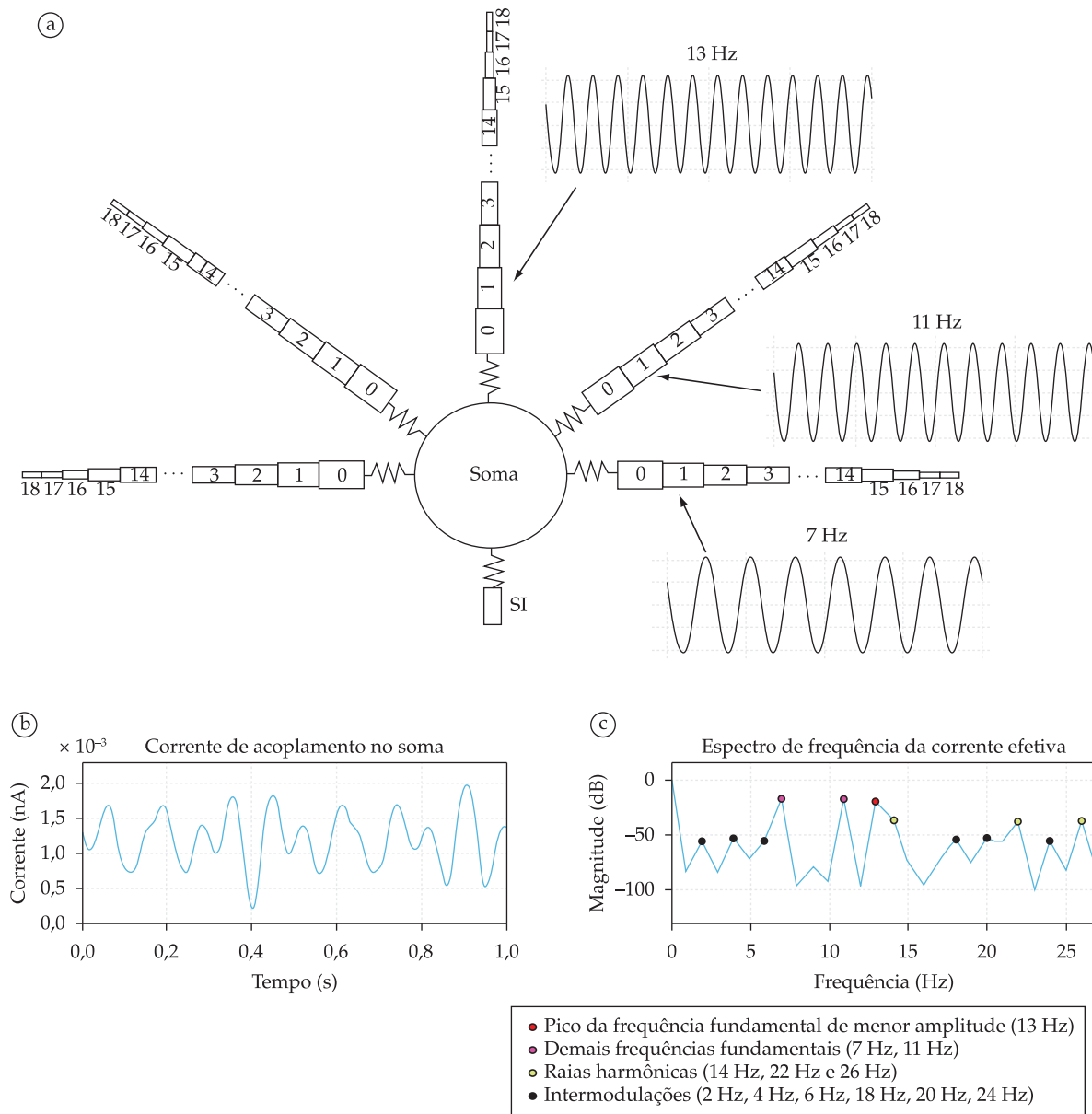


Figura 6. a) Protocolo utilizado para avaliar não linearidades pela ativação de entradas sinápticas em diferentes ramos dendríticos. Foram injetadas entradas sinápticas em três ramos dendríticos. Corrente efetiva (b) e seu espectro de frequência (c). ● – Pico da frequência fundamental de menor amplitude (13 Hz); ● – demais frequências fundamentais (7 Hz, 11 Hz); ○ – raias harmônicas (14 Hz, 22 Hz e 26 Hz); ● – intermodulações (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz, 18 Hz, 20 Hz, 24 Hz). MN tipo FR – variando condutância sináptica. **Figure 6.** a) Procedure used to evaluate nonlinearities produce by activation of synaptic inputs in different dendritic branches. Synaptic inputs were injected in three dendritic branches. Effective current (b) and corresponding frequency spectrum (c). ● – Peak of fundamental frequency of smaller amplitude (13 Hz); ● – others fundamental frequencies (7 Hz, 11 Hz); ○ – harmonic bands (14 Hz, 22 Hz and 26 Hz); ● – intermodulation bands (2 Hz, 4 Hz, 6 Hz, 18 Hz, 20 Hz, 24 Hz). Type FR MN – varying synaptic conductance.

variou a condutância sináptica, de forma semelhante, os efeitos não lineares foram mais acentuados apicalmente somente para as distorções harmônicas (14 Hz, 22 Hz e 26 Hz). Para as distorções por intermodulação

(2 Hz, 4 Hz, 6 Hz, 18 Hz, 20 Hz e 24 Hz) os efeitos não lineares foram mais acentuados proximalmente. Quando se variou a corrente sináptica, os efeitos não lineares diminuíram apicalmente para todas as distor-

Tabela 5. Diferenças entre as amplitudes de raias espúrias e da frequência fundamental de menor pico. MN tipo FR. Variando condutância/Variando corrente - Compartimentos i -ésimo/ i -ésimo + 1/ i -ésimo + 2. **Table 5.** Differences between spurious bands amplitudes and fundamental frequency of smaller peak. FR type MN. Varying conductance/Varying current - i -th/ i -th + 1/ i -th + 2 compartments.

Compartimentos Dendríticos (ramo d0-d1-d2)	Diferenças entre a frequência fundamental de menor pico e as amplitudes espectrais de raias espúrias (dB)													Freq. de menor pico (Hz)
	$f_3 - f_2$ (2 Hz)	$f_2 - f_1$ (4 Hz)	$f_3 - f_1$ (6 Hz)	$2f_1$ (14 Hz)	$f_1 + f_2$ (18 Hz)	$f_1 + f_3$ (20 Hz)	$2f_2$ (22 Hz)	$f_2 + f_3$ (24 Hz)	$2f_3$ (26 Hz)					
0-1-2	27,37/29,66	23,29/26,66	25,19/28,27	22,30/30,51	23,34/26,41	25,25/27,83	21,22/33,34	27,46/29,41	21,29/36,43					13,00/13,00
1-2-3	31,59/35,54	27,99/32,97	29,65/34,32	20,02/36,94	28,01/32,37	29,70/33,56	19,95/39,11	31,56/34,71	20,28/41,65					13,00/13,00
2-3-4	35,04/40,21	31,82/38,03	33,30/39,13	18,58/41,88	31,81/36,94	33,32/37,91	18,93/43,41	34,91/38,65	19,35/45,45					13,00/13,00
3-4-5	38,01/44,22	35,03/42,32	36,43/43,24	17,50/45,82	34,98/40,55	36,40/41,40	17,99/46,73	37,77/41,76	18,43/48,49					13,00/13,00
4-5-6	40,76/47,96	37,78/46,15	39,23/46,97	16,47/48,95	37,68/43,47	39,12/44,30	16,99/49,44	40,38/44,38	17,44/51,15					13,00/13,00
5-6-7	43,51/51,82	40,33/49,94	41,90/50,65	15,33/51,56	40,16/45,99	41,69/46,86	15,86/51,85	42,97/46,78	16,33/53,65					13,00/13,00
6-7-8	46,41/56,14	42,80/53,98	44,64/54,59	13,93/53,77	42,54/48,20	44,28/49,24	14,48/54,00	45,67/49,08	15,02/56,18					13,00/13,00
7-8-9	49,51/61,10	45,83/58,75	47,41/58,70	12,75/55,98	45,45/50,67	46,86/51,43	13,39/56,54	48,51/51,37	13,89/58,29					13,00/13,00
8-9-10	52,20/66,25	48,91/63,35	50,32/62,80	11,82/58,39	48,42/53,05	49,56/53,59	12,42/58,53	50,93/53,18	12,97/59,98					13,00/13,00
9-10-11	54,62/71,62	51,08/66,31	52,89/66,21	10,49/59,79	50,43/54,43	51,84/55,30	11,14/59,63	53,09/54,65	11,91/61,83					13,00/13,00
10-11-12	57,61/76,54	53,07/67,58	55,34/68,80	8,65/60,40	52,14/55,45	53,86/56,70	9,63/60,99	55,69/56,39	10,72/63,96					13,00/13,00
11-12-13	61,39/75,06	55,58/67,35	58,36/70,50	6,36/61,14	54,14/56,65	56,19/58,38	7,92/62,57	58,90/58,40	9,46/66,43					13,00/13,00
12-13-14	66,34/72,32	58,94/66,84	62,02/71,40	4,56/62,13	56,57/58,22	58,80/60,34	61,89/64,58	62,90/60,76	8,22/69,12					13,00/13,00
13-14-15	72,23/70,30	63,32/66,55	66,25/72,25	2,12/63,36	59,02/59,99	61,53/62,74	4,24/66,76	67,97/63,36	6,95/72,06					13,00/13,00
14-15-16	68,44/67,73	69,69/65,71	69,53/72,65	-1,41/64,09	60,47/61,31	63,78/65,58	1,39/69,11	77,27/66,51	5,55/75,67					13,00/13,00
15-16-17	57,48/62,14	67,83/62,57	64,65/70,05	-8,08/62,97	59,05/61,06	63,52/69,38	-3,83/72,98	72,92/71,40	3,89/78,49					13,00/13,00
16-17-18	64,25/62,00	70,02/66,53	69,64/71,81	-8,78/68,75	61,03/80,98	64,14/68,07	-4,26/74,24	76,85/68,17	2,41/69,52					13,00/11,00

ções, foram sempre menores do que quando se variou a condutância sináptica e a maior distorção foi devida à intermodulação a 24 Hz.

Novamente, com exceção das distorções harmônicas, os efeitos não lineares quando se variou a corrente sináptica, apesar de menores, não foram muito diferentes do que quando se variou a condutância sináptica, em todos os níveis.

Discussão

Os resultados das simulações mostraram que o mapeamento sináptico dendrito-soma tem características passa-baixa, com frequências de corte aumentando do modelo tipo S para os de tipo FR e FF, e diminuindo quando as entradas sinápticas estavam localizadas mais distalmente.

As frequências de corte a -3 dB foram próximas ou maiores do que 10 Hz, com o valor mais baixo ocorrendo para as sinapses localizadas mais apicalmente. Isto é importante no estudo do controle motor de movimentos rítmicos em animais e humanos. Em particular em humanos, as frequências máximas de ativação muscular voluntária rítmica são normalmente mais baixas do que 10 Hz (Baldissera *et al.*, 1998). Os resultados sugerem, portanto, que para qualquer tipo de MN, mesmo entradas sinápticas ocorrendo em porções distais da arborização dendrítica afetarão o soma com pouca atenuação e, conseqüentemente, serão capazes de causar surtos de disparos do motoneurônio a altas frequências (fisiológicas). Aqui a visão é de que uma população de neurônios pré-sinápticos geram surtos rítmicos de ativação sináptica que modulam condutâncias dendríticas de um dado MN de uma maneira senoidal a relativamente baixas frequências (por exemplo, menores do que 10 Hz). Entretanto, se toda a arborização dendrítica for submetida a uma ativação sináptica aleatória o cenário como um todo pode mudar, porque sinapses distais podem não ser mais tão efetivas quanto quando são ativadas sozinhas, devido a uma menor constante de comprimento eletrotônico equivalente (Koch, 1999). Por outro lado, canais dendríticos ativados por neuromoduladores podem compensar este último efeito (Cook e Johnston, 1999).

Como a transferência dendrito-segmeneto inicial (a entrada é condutância sináptica e a saída é corrente entrando no segmeneto inicial) possui uma resposta em frequência do tipo passa-baixa (Figura 3) e enquanto a relação entre corrente no soma e frequência de disparo do motoneurônio possui uma característica do tipo passa-alta (Vieira e Kohn, 2007), o ma-

peamento entre as entradas sinápticas dendríticas e a frequência de disparo do motoneurônio apresenta uma característica do tipo passa-faixa. A curva desta resposta em frequência tipo passa-faixa possui uma pequena inclinação quando aumenta a partir das frequências baixas e uma maior inclinação quando diminui em direção às frequências altas, um dado comum a outros neurônios do sistema nervoso central (e.g., Carandini *et al.*, 1996).

As não linearidades causadas por entradas sinápticas em diferentes compartimentos dos ramos dendríticos aumentam distalmente quando estas foram modeladas como variações na condutância. Isto é devido a uma resistência de entrada mais alta na parte distal da arborização dendrítica, revelando a influência das propriedades de cabo nos efeitos não lineares do dendrito. Por outro lado, a intermodulação foi mais alta quando as sinapses estavam mais próximas entre si, o que razoavelmente se esperava, revelando a influência da diferença entre o potencial da membrana e o potencial de reversão da sinapse nas propriedades não lineares do dendrito.

A análise com FFT (Rall, 1964) indicou que duas sinapses próximas em um dendrito causam mais interações não lineares do que duas sinapses que estão mais longe uma da outra. Quando entradas sinápticas foram modeladas de uma forma menos realística, impondo variações na corrente nos compartimentos dendríticos ao invés de variações na condutância, os efeitos não lineares foram muito pequenos e diminuíram quando as sinapses foram deslocadas distalmente. Isto é devido ao aumento da resistência em série entre o soma e a entrada sináptica, que tende a isolá-la do restante do MN.

Quando as entradas sinápticas foram aplicadas em um único ramo dendrítico, os efeitos não lineares foram maiores quando se variou a condutância sináptica do que quando se variou a corrente sináptica, sugerindo que a diferença entre o potencial da membrana e o potencial de reversão da sinapse tem maior influência nas propriedades não lineares do dendrito.

Quando as entradas sinápticas foram aplicadas em ramos dendríticos distintos, os efeitos não lineares quando se variou a corrente sináptica, apesar de menores, foram muito semelhantes em relação a quando se variou a condutância sináptica, indicando um isolamento entre elas de forma que a diferença entre o potencial da membrana e o potencial de reversão da sinapse têm pouca influência mútua.

Estes resultados reforçam a ideia de que somação não linear ocorre entre sinapses localizadas ele-

trotônicamente próximas entre si, mas é mínima entre sinapses eletrotônicamente afastadas entre si (Spruston *et al.*, 2008), sobretudo quando se localizam em ramos dendríticos distintos. Além disso, sugerem que o processamento de informações pode ser otimizado se entradas sinápticas com informações distintas ocorrem em ramos dendríticos diferentes, o que minimizaria efeitos não lineares que alcançam o segmento inicial quando ali se somam (Spruston *et al.*, 2008).

Conclusão

Trabalhos que analisaram não linearidades associadas a entradas dendríticas abordaram o problema em termos de efeitos de transitórios da condutância no potencial de membrana (Rall, 1964; 1967; Spruston *et al.*, 2008), em geral verificando se a somação de potenciais pós-sinápticos resulta igual ou diferente do linear. A análise adotada aqui é talvez mais próxima do comportamento geral do animal, no qual a população de sinais de entrada ativando um MN é mais importante do que um único sinal de entrada causando um potencial pós-sináptico. Analisando movimentos rítmicos, o MN estará recebendo surtos que causam ativações periódicas de múltiplas sinapses produzindo uma forma de onda periódica na corrente que alcança o soma. Se os surtos descendentes vêm com uma densidade de pulsos aumentando e diminuindo periodicamente, eles causarão uma forma de onda periódica de frequência f_1 na condutância da membrana dendrítica local, que foi aproximada por uma senoide. Se outro sistema aferente ao motoneurônio alvo aplica um surto rítmico em um sítio dendrítico próximo a uma frequência diferente f_2 , os efeitos combinados no soma poderiam ser independentes no caso linear, significando que as duas frequências apareceriam superpostas no potencial de membrana do soma. No caso não linear, novas frequências apareceriam no potencial de membrana do soma, por exemplo, uma componente com frequência f_1-f_2 , que poderia levar a comportamentos peculiares e diferentes do MN e do músculo que ele inerva.

Agradecimentos

À CAPES, pela bolsa de mestrado de Fábio B. Rodrigues pelo programa da EEEC-UFG. Ao CNPq e à FAPEG, pelo apoio financeiro ao projeto.

Referências

BALDISSERA, F.; CAMPADELLI, P.; PICCINELLI, L. The dynamic response of cat α -motoneurons investigated by intracellular injection of sinusoidal currents. **Experimental Brain Research**, v. 54, n. 2, p. 275-282, 1984.

- _____. The dynamic response of cat gastrocnemius motor units investigated by ramp-current injection into their motoneurons. **The Journal of Physiology**, v. 387, p. 317-330, 1987.
- BALDISSERA, F.; CAVALLARI, P.; CERRI, G. Motoneuronal pre-compensation for the low-pass filter characteristics of muscle. A quantitative appraisal in cat muscle units. **The Journal of Physiology**, v. 511, n. 2, p. 611-627, 1998.
- BOOTH, V.; RINZEL, J.; KIEHN, O. Compartmental model of vertebrate motoneurons for Ca^{2+} -dependent spiking and plateau potentials under pharmacological treatment. **Journal of Neurophysiology**, v. 78, n. 6, p. 3371-3385, 1997.
- BURKE, R. E.; FEDINA, L.; LUNDBERG, A. Spatial synaptic distribution of recurrent and group Ia inhibitory systems in cat spinal motoneurons. **The Journal of Physiology**, v. 214, n. 2, p. 305-326, 1971.
- BURKE, R. E.; GLENN, L. L. Horseradish peroxidase study of the spatial and electrotonic distribution of group Ia synapses on type-identified ankle extensor motoneurons in the cat. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 372, n. 3, p. 465-485, 1996.
- CARANDINI, M.; MECHLER, F.; LEONARD, C. S.; MOVSHON, A. Spike train encoding by regular-spiking cells of the visual cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 76, n. 5, p. 3425-3441, 1996.
- CLEMENTS, J. D.; NELSON, P. G.; REDMAN, S. J. Intracellular tetraethylammonium ions enhance group Ia excitatory post-synaptic potentials evoked in cat motoneurons. **The Journal of Physiology**, v. 377, p. 267-282, 1986.
- COOK, E. P.; JOHNSTON, D. Voltage-dependent properties of dendrites that eliminate location-dependent variability of synaptic input. **Journal of Neurophysiology**, v. 81, n. 2, p. 535-543, 1999.
- CULLHEIM, S.; FLESHMAN, J. W.; GLENN, L. L.; BURKE, R. E. Membrane area and dendritic structure in type-identified triceps surae α -motoneurons. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 255, n. 1, p. 68-81, 1987a.
- _____. Three-dimensional architecture of dendritic trees in type-identified α -motoneurons. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 255, n. 1, p. 82-96, 1987b.
- FLESHMAN, J. W.; SEGEV, I.; BURKE, R. B. Electrotonic architecture of type-identified α -motoneurons in the cat spinal cord. **Journal of Neurophysiology**, v. 60, n. 1, p. 60-85, 1988.
- FYFFE, R. E. W. Spinal motoneurons: synaptic inputs and receptor organization. In: COPE, T. C. (Ed.). **Motor neurobiology of the spinal cord**. Boca Raton: CRC Press, 2001. p. 21-46.
- HOLMES, W. R.; WOODY, C. D. Effects of uniform and non-uniform synaptic 'activation-distributions' on the cable properties of modeled cortical pyramidal neurons. **Brain Research**, v. 505, n. 1, p. 12-22, 1989.
- JONES, K. E.; BAWA, P. A comparison of human motoneuron data to simulated data using cat motoneuron models. **Journal of Physiology, Paris**, v. 93, n. 1-2, p. 43-59, 1999.
- KERNELL, D. The motoneurone and its muscle fibres. USA: Oxford University Press, 2006. 360 p.
- KOCH, C. **Biophysics of computation**. New York: Oxford University Press, 1999. 592 p.

- POWERS, R. K. A variable-threshold motoneuron model that incorporates time- and voltage-dependent potassium and calcium conductances. **Journal of Neurophysiology**, v. 70, n. 1, p. 246-262, 1993.
- POWERS, R. K.; BINDER, M. D. Summation of effective synaptic currents and firing rate modulation in cat spinal motoneurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 83, n. 1, p. 483-500, 2000.
- RALL, W. Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. In: REISS, R. F. (Ed.). **Neural Theory and Modeling**. Palo Alto: Stanford University Press, 1964.
- _____. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. **Journal of Neurophysiology**, v. 30, n. 5, p. 1138-1168, 1967.
- _____. Core conductor theory and cable properties of neurons. In: BROOKHART, J.M.; MOUNTCASTLE, V.B. (Eds.). **Handbook of Physiology**. Section I: The Nervous System. Bethesda: American Physiology Society, 1977. p. 39-98.
- SPRUSTON, N.; STUART, G.; HAUSSER, M. Dendritic integration. In: STUART, G.; SPRUSTON, N.; HAUSSER, M. (Ed.). **Dendrites**. New York: Oxford University Press, 2008. 550 p.
- VIEIRA, M. F.; KOHN, A. F. Modelos de motoneurônios tipo S, FR e FF. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v. 21, n. 1, p. 45-59, 2005.
- _____. Compartmental models of mammalian motoneurons of types S, FR and FF and their computer simulation. **Computers in Biology and Medicine**, v. 37, n. 6, p. 842-860, 2007.
- ZENGEL, J. E.; REID, S. A.; SYPERT, G. W.; MUNSON, J. B. Membrane electrical properties and prediction of motor-unit type of medial gastrocnemius motoneurons in the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 53, n. 5, p. 1323-1344, 1985.