

Uma nova proposta para modelos de motoneurônios de diferentes tamanhos

Marcus Fraga Vieira¹, André Fábio Kohn²

¹Faculdade de Educação Física/UFG – Lab. de Engenharia Biomédica/USP

²Laboratório de Engenharia Biomédica/USP

E-mails: mfvieira@leb.usp.br, andfkohn@leb.usp.br

Abstract

As the motoneuron is the final neural signal processor between the brain and the muscle, its characteristics are certainly relevant for the proper neural control of motor behavior. The development of mathematical models of type S, FR and FF motoneurons is described in this paper, followed by several validation tests. The models include a representation of the geometrical aspects of real motoneurons as well as a reasonable number of different ionic channels in the soma and trigger zone. A battery of tests based on experimental data from the literature was employed in the validation phase. The models that were developed represent quite well real motoneurons and shall be useful in future studies of the properties of the neuronal network that exists in the spinal cord for the control of muscle activity.

1. Introdução

1.1. O motoneurônio

Por sua localização no final das vias efectoras, o motoneurônio é o único elemento que traduzirá em comandos aos músculos, aqueles recebidos de centros superiores e da periferia. Por esta razão, quando se trata de controle motor, conhecer a linguagem através da qual o motoneurônio comanda os músculos é de capital importância. A compreensão desta linguagem envolve o conhecimento das propriedades intrínsecas do motoneurônio enquanto célula excitável, de suas propriedades de resposta repetitiva, da organização das condutâncias ativas, da distribuição das correntes sinápticas, enfim, de suas propriedades passivas e de entrada e saída.

Com os avanços das técnicas experimentais, novas informações acerca da resposta repetitiva, recrutamento, arquitetura neuronal, propriedades biofísicas passivas e condutâncias da membrana dos motoneurônios têm sido obtidas em preparações de gatos. O próximo passo no estudo do controle motor seria estender estas informações para seres humanos, e, uma vez que técnicas invasivas não podem ser utilizadas, a utilização de técnicas de simulação torna-se imperativa.

O primeiro passo para a construção de uma rede neuronal que mimetize a circuitaria medular é a elaboração de um modelo matemático de motoneurônio

que seja capaz de reproduzir as características desta célula de forma mais genérica possível. A falta desta generalidade nos modelos já existentes na literatura é que motivou a proposição de um novo modelo. A partir daí, as informações obtidas através da pesquisa experimental poderia ser transferida para o estudo das propriedades de motoneurônios e da circuitaria medular em humanos [1, 2].

1.2. Modelos de motoneurônios

Muitos modelos existentes na literatura são fenomenológicos, isto é, não representam a realidade biofísica. Exemplos são os modelos RC paralelo com/sem realimentação e modelos com elementos representando a membrana juntamente com limiar de disparo [3, 4, 5]. Tais modelos são muito simples e não reproduzem diversas características fisiológicas e geométricas dos motoneurônios.

Outros modelos baseiam-se em uma descrição do tipo Hodgkin-Huxley [6], incorporando características geométricas dos motoneurônios e a modelagem da dinâmica de canais iônicos, além de correntes de fuga pela membrana celular. Consistem, entre outros, dos modelos de Traub [7]. Traub e Llinás [8], Booth et al. [9] e Jones e Bawa [1, 2].

O modelo de Traub [7] é o primeiro a apresentar diferentes geometrias para diferentes tipos de motoneurônios com a finalidade de estudar sua relação com a resistência de entrada e com propriedades de disparos repetitivos tais como: (a) motoneurônios tipo S requerem uma corrente menor para iniciar disparos repetitivos do que motoneurônios tipo F; (b) a inclinação da curva frequência de disparo versus corrente injetada (curva f/I) é menor em motoneurônios tipo S do que em motoneurônios tipo F. Cada modelo produz potenciais de ação e taxas de disparo condizentes com motoneurônios tanto para entradas sinápticas, correntes injetadas quanto para entradas antidrômicas.

O modelo inicialmente proposto por Traub [7] consiste de um cilindro não uniforme com sete compartimentos: três compartimentos dendríticos, soma, segmento inicial, um segmento axônico mielinizado e um nodo de Ranvier. As propriedades da membrana, tanto passivas quanto ativas, são independentes do tamanho do motoneurônio: as propriedades de cada célula apenas refletem as diferenças em área de superfície de cada compartimento. A única exceção a

esta suposição diz respeito à condutância lenta de potássio, que varia conforme o tamanho da célula. O modelo consiste de 17 equações diferenciais ordinárias de primeira ordem que descrevem um circuito elétrico no qual algumas condutâncias variam com o tempo e com o potencial de membrana: uma condutância de sódio, uma rápida de potássio e uma lenta de potássio. O comportamento do soma, segmento inicial e nodo de Ranvier é descrito por equações que seguem o formalismo de Hodgkin-Huxley [6] com algumas modificações: uma alteração na inativação da condutância de sódio e o acréscimo de uma condutância lenta de potássio. Esta última não é modelada com uma dependência direta com a concentração citoplasmática de cálcio. As limitações do modelo de Traub [7] dizem respeito à curva f/I que apresenta uma inclinação incompatível com dados mais recentes da literatura [10], adaptação da resposta repetitiva bastante pobre, e resposta dinâmica igualmente pobre tanto para correntes em rampa quanto para correntes senoidais.

O modelo de Traub e Llinás [8] é essencialmente o mesmo de Traub [7]. As diferenças residem no fato de que o cilindro dendrítico equivalente é dividido em 14 compartimentos, a condutância lenta de potássio apresenta agora uma dependência direta com a concentração citoplasmática de cálcio e, por isso mesmo, uma condutância de cálcio foi introduzida, e os compartimentos dendríticos agora apresentam também condutâncias ativas. Este último aspecto não encontra evidências relevantes na literatura experimental. As limitações do modelo de Traub e Llinás [8] são as mesmas reportadas anteriormente: curva f/I com inclinação incompatível com dados experimentais, adaptação pobre, resposta dinâmica igualmente pobre, além de apresentar cilindro dendrítico uniforme e grande complexidade computacional.

O modelo de Booth et al. [9] é baseado no modelo de Traub [7] em alguns aspectos. A maioria de seus dados, porém, derivam de pesquisas feitas com motoneurônios de tartarugas, o que distancia sua aplicabilidade a seres humanos. O modelo consiste de dois compartimentos esféricos: um para o soma e outro para o dendrito. Apresenta condutâncias de sódio, potássio, lenta de potássio, cálcio N e cálcio L. O modelo apresenta boa adaptação e resposta em frequência, mas ainda não satisfatória. Sua aplicabilidade a estudos relativos a entradas sinápticas não é boa pois além de possuir um único compartimento dendrítico, este não é unicamente passivo.

O modelo de Jones e Bawa [1, 2] é aquele mais próximo do motoneurônio real do ponto de vista geométrico. Apresenta um compartimento cilíndrico para o segmento inicial, um compartimento esférico para o soma e um cilindro equivalente não uniforme para o dendrito, com 17 a 19 compartimentos cujos diâmetros diminuem com a distância ao soma. Apresenta apenas condutâncias de sódio, potássio e lenta de potássio; esta última sem uma dependência direta da concentração intracelular de cálcio. O modelo apresenta boa resposta

repetitiva mas as inclinações das curvas f/I são incompatíveis com dados experimentais mais recentes [10], além de ser bastante pobre no que se refere à adaptação e à resposta dinâmica pela injeção de uma corrente em rampa ou senoidal.

2. O novo modelo

2.1. A estrutura do motoneurônio

O novo modelo proposto é, do ponto de vista geométrico, semelhante ao proposto por Jones e Bawa [1, 2], uma vez que têm como base dados experimentais de árvores dendríticas determinadas por Cullheim et al. [11] e Fleshman et al. [12]. Entretanto, Jones e Bawa modelaram apenas motoneurônios tipo S e tipo FR e com as deficiências já mencionadas anteriormente. Propomos aqui modelos para três tipos de motoneurônios: tipo S, FR e FF.

Os motoneurônios foram modelados por compartimentos representando o soma, o segmento inicial e um dendrito equivalente. As dimensões de cada compartimento foram baseadas na reconstrução de motoneurônios lombo-sacrais do gato [11, 12]. As células usadas foram um motoneurônio tipo S inervando o músculo sóleo, um tipo FR e um tipo FF inervando o músculo gastrocnêmio medial (células 35/4, 43/5 e 41/2, respectivamente, nas referências citadas). Um diagrama da estrutura dos modelos é mostrada na figura 1. O soma é representado por esferas de diâmetro de 50,9, 48,8 e 49,2 μm para os motoneurônios tipo S, FR e FF, respectivamente.

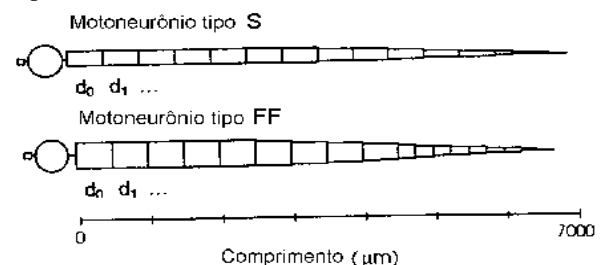


Figura 1: Diagrama da estrutura geométrica dos modelos. Exemplo para os motoneurônios tipo S e FF.

O segmento inicial é representado por cilindros com um diâmetro de 10,0 μm e comprimento de 100 μm em todos os modelos. Os dendritos, para cada motoneurônio, foram modelados por um cabo equivalente cujo diâmetro diminui com a distância ao soma [12]. Cada dendrito equivalente é baseado em medidas tomadas por Fleshman et al. [12] (figura 9, modelo em degrau): no motoneurônio tipo S, o dendrito equivalente com um diâmetro tronco de 25 μm , estende-se por 17 compartimentos com um diâmetro final de 0,63 μm ; o motoneurônio tipo FR possui um dendrito equivalente com um diâmetro tronco de 40,0 μm que gradualmente se estreita até um diâmetro de 1,0 μm no 19º compartimento; o motoneurônio tipo FF possui um dendrito equivalente com um diâmetro tronco de 35,0

μm que gradualmente se estreita até um diâmetro de 0,5 μm também no 19^o compartimento. Todos os dendritos terminam em um compartimento fechado. O comprimento de cada compartimento dendrítico foi variado de forma que nenhum deles tivesse comprimento eletrotônico $>0,2\lambda$. O comprimento total dos dendritos equivalentes foram 7000, 6675 e 6600 μm para os motoneurônios tipo S, FR e FF, respectivamente.

2.2. Parâmetros passivos e ativos

Os parâmetros passivos determinando as propriedades de cabo dos motoneurônios foram estabelecidos de acordo com Fleshman et al. [12]. A capacitância específica da membrana, C_m , foi 1,0 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$, a resistividade citoplasmática específica, R_i , 70 Ωcm e a resistividade específica da membrana, R_m , foi estabelecida de acordo com o modelo em degrau de resistividade de membrana [14]. O motoneurônio tipo S tem um valor para R_m para o soma de 700 Ωcm^2 e de 20000 Ωcm^2 para os compartimentos dendríticos. O motoneurônio tipo FR tem valores de R_m de 225 e 11000 Ωcm^2 , para o soma e compartimentos dendríticos respectivamente. O motoneurônio tipo FF tem valores de R_m de 70 e 20000 Ωcm^2 , para o soma e compartimentos dendríticos respectivamente. O valor de R_m para o segmento inicial nos três tipos de motoneurônios foi estabelecido como sendo igual ao do respectivo soma.

As propriedades ativas foram associadas somente ao soma e ao segmento inicial e consistem de seis correntes iônicas voltagem-dependentes, uma voltagem-dependente e cálcio-dependente e uma cálcio-dependente simuladas segundo o formalismo de Hodgkin e Huxley [6] como descritas e adaptadas de Traub [7], Traub e Llinás [8], Booth et al. [9] e Aradi e Holmes [13]. O segmento inicial tem uma condutância rápida de sódio e uma condutância rápida de potássio do tipo *delayed rectifier*. O soma contém uma condutância rápida de sódio, uma condutância rápida de potássio do tipo *delayed rectifier*, uma condutância lenta de potássio voltagem-dependente e cálcio-dependente do tipo BK, uma condutância lenta de potássio cálcio-dependente do tipo SK, uma condutância de cálcio do tipo N e uma condutância de cálcio do tipo L, estas quatro últimas introduzidas neste novo modelo. Além do mais, as condutâncias lentas de potássio no nosso modelo foram reformuladas para reproduzir as características próprias dos motoneurônios. As condutâncias de sódio, rápida de potássio e cálcio são as mesmas para os três tipos de motoneurônios; entretanto, as condutâncias lentas de potássio foram ajustadas para cada tipo de motoneurônio a fim de dar conta da AHP (*after-hyperpolarization*) característica de cada um deles. As condutâncias de sódio e rápida de potássio no segmento inicial são ativadas em um limiar mais baixo do que no soma. As densidades dessas condutâncias foram

estabelecidas como em modelos anteriores [1, 2] e são as mesmas para os três tipos de motoneurônios.

A equação diferencial descrevendo $V_{m[x]}$, o potencial de membrana no soma, é:

$$C_m \frac{dV_{m[x]}}{dt} = \frac{V_{m[x]} - E_R}{R_{[x]}} + \sum_{ion} g_{ion[x]} (V_{m[x]} - E_{ion}) + \sum_j \frac{V_{m[x]} - E_y}{R_{[xy]}} + I_{inj}, \quad (1)$$

na qual o índice [x] refere-se ao soma e [y] aos compartimentos adjacentes (segmento inicial e dendrito zero); C_m é a capacitância total; E_R o potencial de membrana de repouso; $g_{ion[x]}$ a condutância para um dado canal iônico no soma; t o tempo; E_{ion} o potencial de equilíbrio de um dado íon; $E_{[y]}$ o potencial de membrana de um compartimento adjacente; $R_{[xy]}$ a resistência axial entre compartimentos adjacentes e I_{inj} a corrente injetada. $R_{[xy]}$ é calculada como a soma da metade da resistência axial de um compartimento mais a metade da resistência axial do compartimento adjacente. O primeiro termo na equação 1 representa a corrente de fuga, o termo seguinte a soma das correntes iônicas no soma; o terceiro termo a contribuição de correntes de outros compartimentos e o último termo a corrente injetada. Os demais compartimentos foram descritos por equações semelhantes, mas com os canais ativos próprios de cada um deles.

As equações foram integradas usando o método de Range-Kuta de quarta ordem com um passo de integração fixo de 10 μs . Todos os programas foram escritos em linguagem C++ e rodados em um computador Pentium III, 450 Mhz.

3. Resultados

3.1. Propriedades dos motoneurônios

Para obter a resistência de entrada, R_N , dos três modelos de motoneurônio, pulsos de corrente hiperpolarizantes de 1,0, 2,0 e 3,0 nA de amplitude e 50 ms de duração foram injetadas no soma (fig. 2). A relação linear entre corrente e potencial de membrana (fig. 3) resultou em $R_N = 3,2, 1,2$ e 0,7 $\text{M}\Omega$ para os motoneurônios tipo S, FR e FF, respectivamente.

A constante de tempo de membrana, τ_0 , foi obtida pela injeção de pulsos de corrente hiperpolarizantes de 20 nA e 0,2 ms de duração, no soma. O decurso do potencial de membrana resultante foi lançado em um gráfico semilogarítmico e τ_0 foi calculada pela ajuste da curva à equação [12]

$$V(t) = C_0 \exp\left(\frac{-t}{\tau_0}\right). \quad (2)$$

A equação foi ajustada ao decurso do potencial de membrana durante um intervalo de 5,0 ms centrado a 1,5 vezes o valor experimental de τ_0 reportado por Fleshman et al. [12]. Os valores de τ_0 obtidos desta

maneira foram 11,4, 6,9 e 7,2 ms para os motoneurônios tipo S, FR e FF, respectivamente.

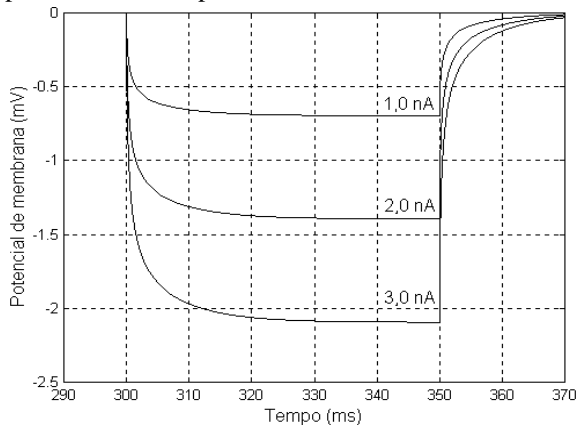


Figura 2: Resposta do motoneurônio tipo FF a pulsos de corrente hiperpolarizantes de 1,0, 2,0 e 3,0 nA e 50 ms de duração.

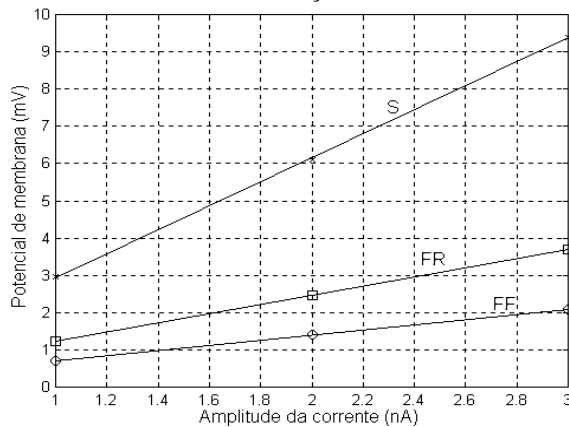


Figura 3: Pico máximo do potencial de membrana em relação ao pulso de corrente hiperpolarizante injetado no soma. O ajuste de reta foi feito pelo método dos mínimos quadrados.

Um único potencial de ação foi obtido pela injeção de um pulso de corrente de 50 nA e 0,5 ms de duração no soma. A AHP resultante é mostrada na figura 4 e seus parâmetros são mostrados na tabela 1. A magnitude e a duração da AHP foram calibradas segundo os dados reportados por Zengel et al. [14] em experimentos com gatos, por meio do ajuste das condutâncias lentas de potássio. A magnitude da AHP foi ajustada alterando a densidade das condutâncias lentas de potássio, e a duração pelo ajuste das variáveis de ativação destas condutâncias.

Após o ajuste das condutâncias lentas de potássio, disparos repetitivos foram obtidos pela injeção de degraus de corrente de longa duração no soma.

Os intervalos entre os disparos foram tomados após adaptação, entre 800 e 1800 ms, e o inverso da média destes intervalos forneceu a frequência de disparo que, lançada em um gráfico em relação à amplitude da corrente injetada no soma, forneceu a curva f/I mostrada na figura 5.

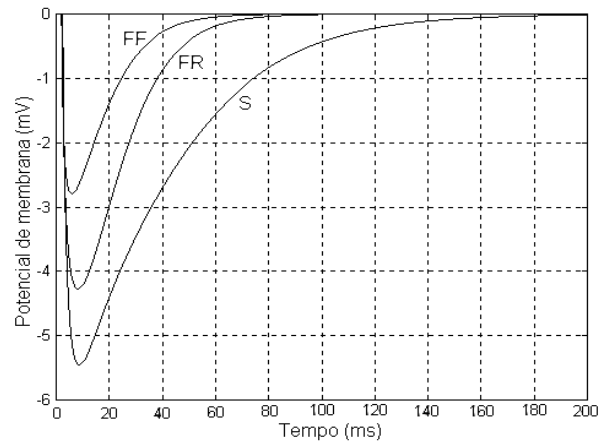


Figura 4: AHP resultante de um potencial de ação obtido por um pulso de corrente de 50 nA e 0,5 ms de duração aplicado no soma.

Tabela 1: Dados da AHP

	S	FR	FF
Mag., mV	5,46	4,28	2,8
Duração, ms	160,42	78,77	65,59
½ Decai.,ms	30,85	18,02	13,98

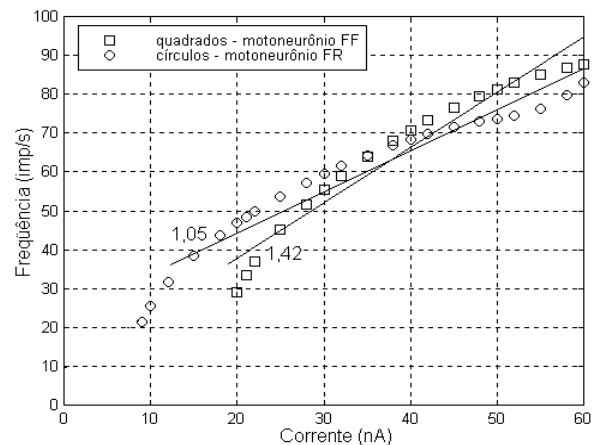


Figura 5: Curvas f/I dos motoneurônios FR (círculos) e FF (quadrados). As retas indicam regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. Os números indicam as respectivas inclinações.

Regressão linear pelo método dos mínimos quadrados dos dados das curvas f/I forneceu retas com inclinações de 0,9, 1,05 e 1,42 imp/s/nA para os motoneurônios tipo S, FR e FF, respectivamente. Estas retas estão de acordo com os dados reportados por Baldissera et al. [10] e Kernell [15] nos quais motoneurônios pequenos (tipo S) possuem uma inclinação desta reta menor do que motoneurônios maiores e começam a disparar a menores valores de corrente injetada. Os motoneurônios também mostram uma relação inversa entre a duração da AHP e a frequência mínima de disparo [15]. Além disso, a adaptação é evidente e comparável a dados existentes na literatura experimental (fig. 6).

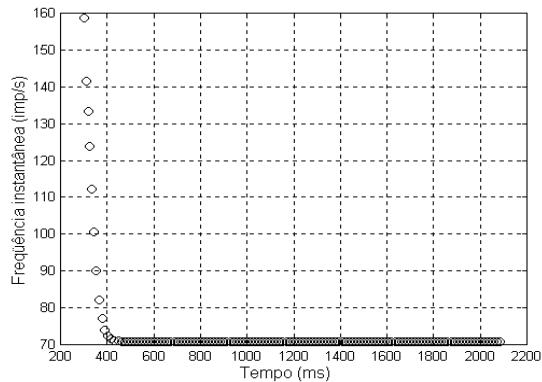


Figura 6: Frequência instantânea obtida pela injeção de um degrau de corrente de 40 nA. Motoneurônio tipo FF. Observe a notável adaptação exibida pelo modelo.

3.2. Resposta dinâmica dos motoneurônios

A resposta dinâmica dos modelos foi investigada pela injeção de correntes em rampa com diferentes inclinações e pela injeção de uma corrente senoidal sobreposta a um degrau de corrente a fim de levantar a resposta em frequência do motoneurônio. A metodologia para a análise dos dados obtidos encontra-se detalhadamente descrita na literatura [10, 16, 17].

Estes testes não foram realizados por nenhum dos autores dos modelos existentes na literatura até então. Um extenso trabalho realizado neste laboratório [17] testou vários dos modelos da literatura e concluiu que a maioria é extremamente falha na sua resposta dinâmica.

Na injeção de uma corrente em rampa, esta cresce linearmente até atingir um patamar fixo. Neste caso, o motoneurônio é capaz de codificar em frequência não apenas a magnitude da corrente injetada, mas também sua rapidez de mudança, isto é, a frequência dos primeiros disparos que tem lugar durante a rampa de corrente é maior do que a frequência em regime estacionário quando a corrente atinge o patamar fixo. Tal fenômeno não é observado nos modelos até então existentes na literatura, em parte pelo fato destes modelos exibirem uma adaptação muito pobre. O modelo proposto aqui apresenta uma resposta bastante melhorada, o que pode ser observado na figura 7.

Para obter a resposta em frequência do motoneurônio, correntes senoidais de diferentes amplitudes e diferentes frequências foram sobrepostas a um degrau de corrente que elicitava disparos repetitivos a uma frequência basal de 52,0 imp/s. A modulação em frequência nos disparos do motoneurônio pela injeção da corrente senoidal foi analisada [10] e o ganho e avanço de fase do motoneurônio pôde ser levantado. Novamente, o modelo proposto apresenta uma melhora significativa em relação aos demais modelos até então existentes na literatura.

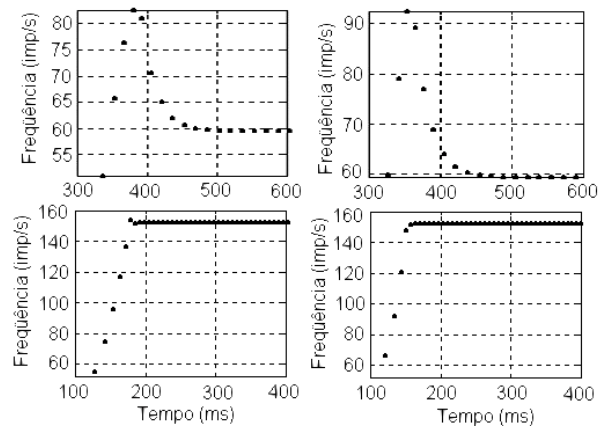


Figura 7: Resposta do modelo de motoneurônio tipo FR à injeção de corrente em rampa. A inclinação da rampa, da esquerda para a direita, foi de 0,30 e 0,47 nA/ms. Em cima, o novo modelo proposto (a corrente foi aplicada a partir de 300 ms). Em baixo, modelo de Jones e Bawa [1, 2] (a corrente foi aplicada a partir de 100 ms). Observe como o novo modelo responde tanto à intensidade quanto à velocidade de mudança da corrente. O modelo de Jones e Bawa [1, 2], responde somente à intensidade da corrente.

A figura 8 mostra o ganho do motoneurônio tipo FR experimental [10] (quadrados), do modelo de Jones e Bawa [1, 2] (círculos) e do modelo proposto (cruzes). É notável a melhora do ganho deste último em todas as frequências investigadas e como melhor se aproxima do motoneurônio experimental. A figura 9 mostra o avanço de fase com a mesma notação adotada na figura 8.

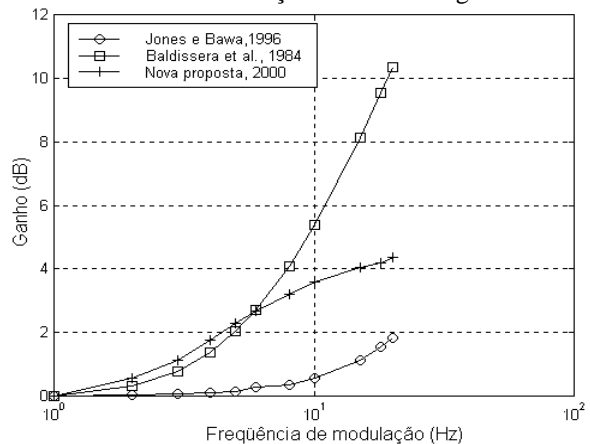


Figure 8: Ganho do motoneurônio tipo FR

4. Conclusão

Os modelos de motoneurônios existentes até então foram desenvolvidos com um fim específico ou para reproduzir uma característica específica destas células e, por isso mesmo, não foram capazes de reproduzir todas as características fisiológicas dos motoneurônios extensamente reportadas na literatura experimental. Além disso os autores que desenvolveram tais modelos não os submeteram a todas as baterias de testes que simulam protocolos experimentais e que confeririam a

estes modelos a generalização desejada.

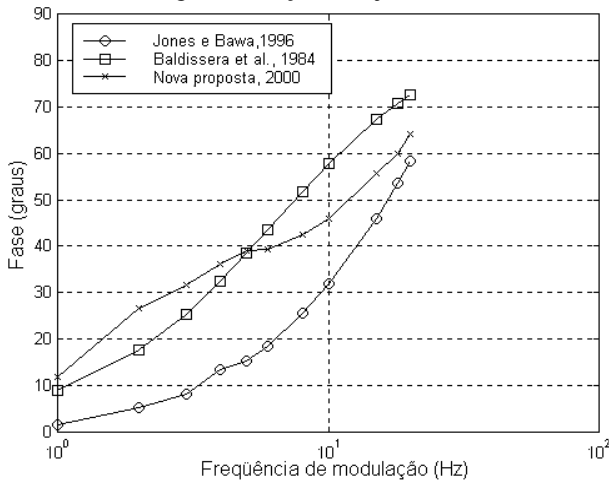


Figura 9: Avanço de fase do motoneurônio tipo FR.

A necessidade de submeter tais modelos a extensa bateria de testes tornou-se o primeiro alvo de pesquisas deste laboratório [17] a fim de generalizá-los e, na incapacidade de alcançar tal generalização, levantar os pontos positivos e negativos de tais modelos.

Diante da constatação da inexistência de um modelo que pudesse reproduzir de forma satisfatória os motoneurônios, tornou-se imperativo a elaboração de uma nova proposta de modelos para motoneurônios.

Estes novos modelos, expostos aqui, incorporam novas condutâncias ativas inexistentes em modelos anteriores, uma nova modelagem das condutâncias lentas de potássio responsáveis pela AHP e utiliza dados experimentais mais recentes para sua calibração. Estes novos modelos reproduzem de forma notável as características estáticas dos motoneurônios, tais como, resistência de entrada, constante de tempo de membrana, parâmetros da AHP e resposta repetitiva, além de se aproximarem bastante dos motoneurônios reais no que diz respeito à resposta dinâmica, tanto pela injeção de correntes em rampa quanto pela injeção de correntes senoidais. Além disso, com o advento de microcomputadores cada vez mais velozes e de estações de trabalho com múltiplos processadores, a complexidade computacional não é mais um grande problema na simulação de modelos altamente sofisticados e, posteriormente, de redes capazes de reproduzir a circuitaria medular.

Agradecimentos: Este projeto conta com o apoio financeiro da Capes e da Fapesp.

Referências

[1] K. E. Jones e P. Bawa. Computer simulation of the responses of human motoneurons to composite IA EPSPS: effects of background firing rate. *Journal of Neurophysiology*, 77:405-420, 1997.

[2] K. E. Jones e P. Bawa. A comparison of human motoneuron data to simulated data using motoneuron models. *Journal of Physiology (Paris)*, 93:43-59, 1999.

[3] F. Baldissera e B. Gustafsson. Firing behavior of a neurone model based on the afterhyperpolarization conductance time course and algebraical summation. Adaptation and steady state firing. *Acta Physiologica Scandinavica*, 92:27-47, 1974.

[4] R. K. Powers. A variable-threshold motoneuron model that incorporates time and voltage-dependent potassium and calcium conductances. *Journal of Neurophysiology*, 70(1):246-262, 1993.

[5] R. K. Powers e M. D. Binder. Experimental evaluation of input-output models of motoneuron discharge. *Journal of Neurophysiology*, 75(1):367-379, 1996.

[6] A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500-544, 1952.

[7] R. D. Traub. Motoneurons of different geometry and the size principle. *Biological Cybernetics*, 25:163-176, 1977.

[8] R. D. Traub e R. Llinás. The spatial distribution of ionic conductances in normal and axotomized motoneurons. *Neuroscience*, 2:829-849, 1977.

[9] V. Booth, J. Rinzel e O. Kiehn. Compartmental model of vertebrate motoneurons for Ca²⁺-dependent spiking on plateau potential under pharmacological treatment. *Journal of Neurophysiology*, 78:3371-3385, 1997.

[10] F. Baldissera, P. Campadelli e L. Piccinelli. The dynamic response of cat α -motoneurons investigated by intracellular injection of sinusoidal currents. *Experimental Brain Research*, 54:275-282, 1984.

[11] S. Cullheim, J. W. Fleshman, L. L. Glenn e R. E. Burke. Membrane area and dendritic structure in type-identified triceps surae alpha motoneurons. *Journal of Comparative Neurology*, 255:68-81, 1987.

[12] J. W. Fleshman, I. Segev e R. E. Burke. Electrotonic architecture of type-identified α -motoneurons in the cat spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 60(1):60-85, 1988.

[13] I. Aradi e W. R. Holmes. Role of multiple calcium and calcium-dependent conductances in regulation of hippocampal dentate granule cell excitability. *Journal of Computational Neuroscience*, 6:215-235, 1999.

[14] J. E. Zengel, S. A. Reid, G. W. Sybert e J. B. Munson. Membrane electrical properties and prediction of motor-unit type of medial gastrocnemius motoneurons in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 53(5):1323-1344, 1985.

[15] D. Kernell. High-frequency repetitive firing of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta Physiologica Scandinavica*, 65:74-86, 1965.

[16] F. Baldissera, P. Campadelli e L. Piccinelli. Neural encoding of input transients investigated by intracellular injection of ramp currents in cat α -motoneurons. *Journal of Physiology*, 328:73-86, 1982.

[17] D. G. Goroso. Avaliação de modelos matemáticos para motoneurônios. Dissertação de Mestrado, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 1999.