

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕКОНСТРУИРОВАННЫХ МОТОНЕЙРОНОВ НА ИХ ВОЗБУДИМОСТЬ (МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Поступила 08.04.09

С помощью математического моделирования на образцах компьютерной трехмерной реконструкции двух мотонейронов мыши исследовали влияние структурных факторов (суммарной площади мембраны, топических и метрических характеристик дендритного дерева) на возбудимость этих клеток в условиях распределенной тонической синаптической активации. Показано, что у исследованных мотонейронов асимметрия электро-тонических профилей дендритов была выражена в ограниченной степени. Различия порогов генерации одиночного потенциала действия у этих клеток были незначительными, а пороги инициации ритмического разряда – несколько большими. Несмотря на такие различия, а также существенную разницу структурных характеристик, частота ритмических разрядов и зависимость данной частоты от интенсивности тонического синаптического действия у рассматриваемых образцов мотонейронов оказались весьма близкими. Полученные результаты указывают на относительную ограниченность влияния рассматриваемых структурных факторов на возбудимость исследованных мотонейронов. Высокая сложность и стохастичность дендритного дерева мотонейронов определяют простоту паттернов их импульсной активности и ограниченность репертуара таких паттернов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спинальные мотонейроны, тоническая активация, паттерны выходного разряда, сложность дендритного дерева, модельное исследование.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что подавляющее большинство синаптических контактов (по разным оценкам от 85 до 99 % [1, 2]) располагаются на дендритах нервных клеток. На долю этих отростков приходится свыше 80–90 % рецептивной поверхности мембраны центральных нейронов [3, 4].

Как свидетельствуют результаты исследований, проведенных на мотонейронах спинного мозга кошки, фактором, определяющим значение частоты трансинаптически вызванных разрядов данных клеток, является “чистый” деполяризационный ток, достигающий сомы вследствие поступления влияний от многих синапсов. В естественных условиях дендритное дерево нейронов подвергается непрерывному воздействию последовательно поступающих пресинаптических нервных импульсов (естественно, с возможностью совпадения во времени

части из них) [5]. Очевидно, что тоническая активация – это наиболее распространенный в естественных условиях тип синаптического воздействия.

Вопрос о том, какое влияние оказывают морфологические характеристики дендритных деревьев и, прежде всего, их структурная сложность на процессы передачи информации на уровне одиночной нервной клетки, до настоящего времени остается не до конца изученным (см. соответствующие обзоры [6, 7]). Согласно результатам анализа эффективности передачи деполяризационных влияний по компонентам дендритного дерева некоторых центральных нейронов (в частности, клеток Пуркинье), перенос потенциала и тока по дендритам демонстрирует существенную зависимость от геометрических характеристик; это может обуславливать сложные пространственно-временные характеристики активации клетки [8]. В настоящей работе в ходе математического моделирования мы попытались оценить влияние ряда структурных характеристик (суммарной площади мембраны, сложности дендритного дерева) спинальных мотонейронов на

¹ Днепропетровский национальный университет (Украина).
Эл. почта: kulagina_igyna@yahoo.com (И. Б. Кулагина).

возбудимость этих клеток в условиях тонической синаптической активации.

МЕТОДИКА

Математические модели мотонейронов отражали реальную сложность их дендритных разветвлений (рис. 1, *A*, *B*). Эти структуры были получены в цифровом виде в результате трехмерной компьютерной реконструкции двух реальных физиологически идентифицированных прижизненно окрашенных мотонейронов спинного мозга мышей, существенно различающихся по суммарной площади мембраны, топологии и метрике дендритного дерева [9]. В многочисленных дендритах этих клеток различные виды метрических неоднородностей встречались в случайных природных комбинациях, что определяло дендритную структуру в целом как стохастическую. С помощью данных о реконструированных мотонейронах мы исследовали различия транссинаптической возбудимости таких мотонейронов, оцениваемые по порогу возникновения одиночного потенциала действия (ПД) в ответ на равномерно распределенную возбуждающую синаптическую активацию, а также пространственно-временную зависимость параметров выходного разряда клетки от уровня синаптической активации и сложности дендритного дерева.

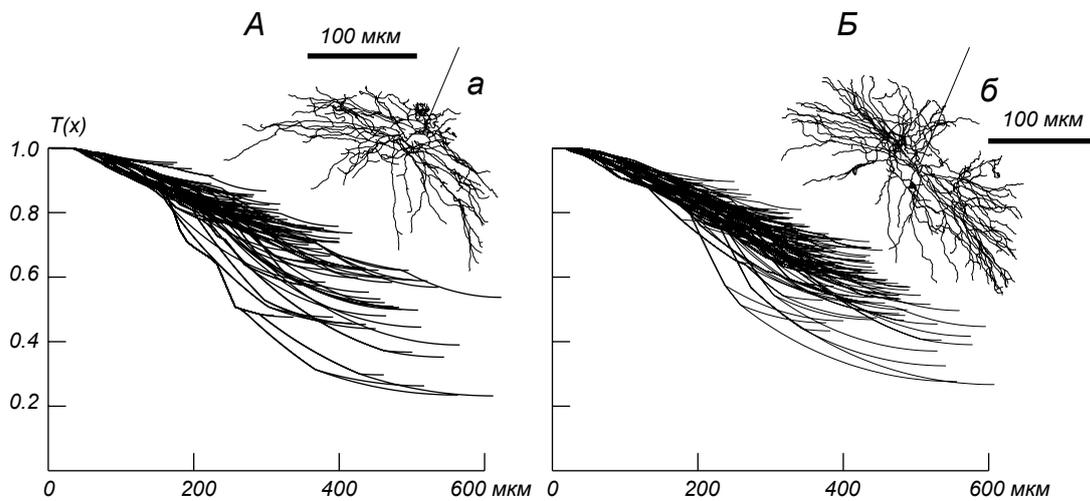
Во всех экспериментах мембрана дендритных разветвлений мотонейрона предполагалась пассивной с удельной проводимостью $G_{\text{pas}} = 0.9 \text{ мкС/см}^2$ и потенциалом покоя $E_{\text{pas}} = -70 \text{ мВ}$. Тоническая синаптическая активация в наших исследованиях моделировалась путем внесения постоянной потенциалнезависимой удельной синаптической проводимости G_s (подобной наблюдаемой при активации глутаматных ионотропных рецепторов AMPA-типа), где потенциал реверсии возбуждающего синаптического тока $E_s = 0 \text{ мВ}$. Константа G_s была свободным параметром, который задавался соответственно той или иной интенсивности входного синаптического действия. Такой подход базировался на данных о том, что различные участки дендритов получают синаптические влияния, более или менее пропорциональные площади их поверхности [9], а также на представлениях о том, что для многих синаптических входов вносимая синаптическая электропроводность является приблизительно линейной функцией частоты поступления пресинаптических ПД [10].

Геометрические размеры и биофизические свойства сомы и аксона мотонейронов были взяты из работы Майнена и Сейжновского [11]. Вкратце, соматическая мембрана обладала натриевыми, калиевыми (мускаринового типа) и кальциевыми каналами и соответствующими токами; учитывались также кальциевая динамика и кальцийзависимый калиевый ток. Участок аксона состоял из аксонного холмика, начального сегмента и пяти перехватов Ранвье. Значения удельной емкости мембраны $C_m = 1 \text{ мкФ/см}^2$, удельного сопротивления цитоплазмы $R_i = 100 \text{ Ом} \cdot \text{см}$ и температуры $t = 37 \text{ }^\circ\text{C}$ были одинаковыми для всех компартментов клетки. В модели не рассматривались тормозные эффекты, обусловленные наличием тормозных цепей обратной связи (системы Рэншоу-торможения) и ограничивающие частоту разряда мотонейронов. Поэтому очевидно, что значения частоты ритмических разрядов исследуемых нейронов, полученные в ходе моделирования, характеризуют лишь потенциальные возможности возбуждающей транссинаптической активации и существенно превышают частоты, наблюдаемые в реальных условиях.

Для реализации модельных экспериментов мы использовали специализированное программное средство моделирования «NEURON» (версия 7.0) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой части работы мы рассчитывали показатель эффективности передачи тока ($T(x)$) [13, 14] для двух мотонейронов (МН 1 и МН 2) при интенсивности точечной синаптической активации $G_m = 0.1 \text{ мкС/см}^2$ (рис. 1, *A* и *B* соответственно). $T(x)$ является одним из возможных показателей метрической асимметрии дендритов, существующим на данный момент; в отличие от показателей топологической асимметрии общепринятых строгих показателей метрической асимметрии пока не разработано. Каждый профиль на *A* и *B* соответствует относительной эффективности передачи тока в зависимости от расстояния вдоль дендрита, рассчитанной в относительных координатах ($T(x)$ может варьировать от 0 до 1). Слияние или расхождение таких профилей указывает, соответственно, на симметрию или асимметрию дендритного разветвления. Видно, что в условиях средней по интенсивности синаптической активации (0.1 мкС/см^2) не возникало драматических расхождений профи-



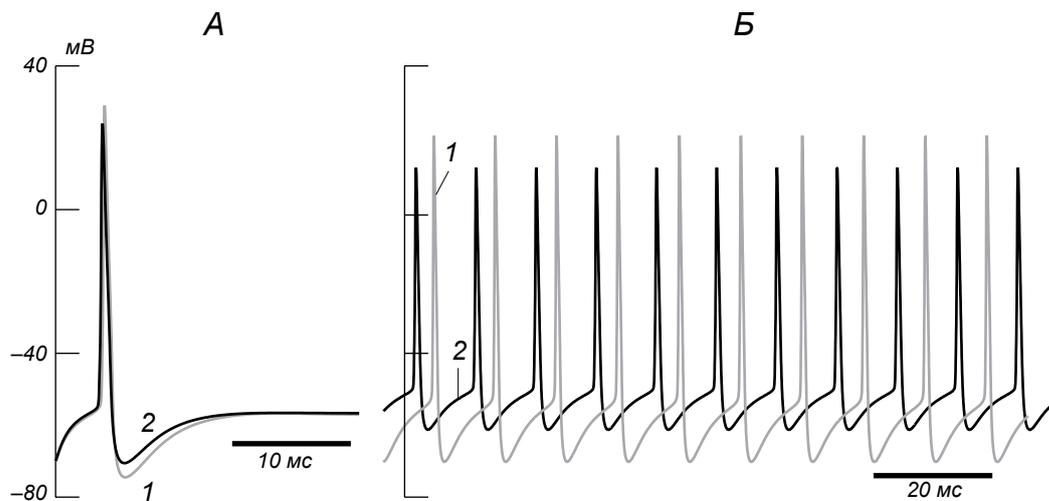
Р и с. 1. Электротонические структуры пассивных дендритных разветвлений двух реконструированных мотонейронов мыши (А, Б). А, Б – нормированная соматопетальная эффективность передачи заряда ($T(x)$) по дендритам как функция расстояния от сомы (мкм), рассчитанная при интенсивности точечной синаптической активации $G_m = 0.1$ мкС/см². а и б – трехмерные реконструкции дендритных деревьев рассматриваемых двух мотонейронов (МН 1 и МН 2 соответственно).

Р и с. 1. Електротонічні структури пасивних дендритних розгалужень двох реконструйованих мотонейронів миші (А, Б).

лей, несмотря на то что величина $T(x)$ изменялась от 0.2 до 1.0. Электротоническая структура нейронов была сравнительно компактной; иными словами, эффективность всех ветвей при данном уровне синаптической активации различалась не очень сильно. Расхождение заметной части электротонических профилей наблюдалось у мотонейрона 1 (А). Здесь выделялась группа ветвей, более асимметричная; $T(x)$ дистальных участков таких ветвей находился в диапазоне значений 0.22–0.6, тогда как $T(x)$ остальной части дерева имел значения от 0.6 до 1.0. Электротонические профили дендритов мотонейрона 2 (Б) расходились еще слабее по сравнению с тем, что наблюдалось у первой клетки. Диапазон наибольших расхождений трех дендритных траекторий эффективности передачи тока составлял 0.23–0.4. Таким образом, результаты анализа электротонических профилей дендритов исследованных образцов мотонейронов показывают, что у этих клеток расхождение указанных профилей в достаточной степени ограничено. Количество дендритных стволов у обеих клеток весьма велико, но электротонические профили подавляющего большинства из них образуют весьма плотный пучок траекторий с достаточно близкими значениями эффективности передачи потенциала по всей длине. Лишь отдельные дендриты проявляют заметные признаки асимметрии в данном аспекте.

Во второй части работы мы исследовали пороги генерации разрядов мотонейронов и характеристики таких разрядов, которые возникали в ответ на тоническую активацию возбуждающих синапсов (G_S), равномерно распределенных на дендритах мотонейронов. На рис. 2, А представлены результаты моделирования одиночных ПД в мотонейронах 1 и 2. Пороговые значения удельной синаптической проводимости G_S для этих двух клеток различались на 5.23 % и составляли 0.191 и 0.201 мкС/см² соответственно. Как видно из фрагмента Б, частота непрерывного ритмического разряда двух рассматриваемых мотонейронов оказалась практически одинаковой (порядка 100 с⁻¹). Подчеркнем еще раз, что эта частота является, если можно так выразиться, «виртуальным» показателем (он наблюдался бы при отсутствии рекуррентных тормозных влияний). Такая ситуация отмечалась несмотря на то, что амплитуда ПД второго мотонейрона была заметно меньшей, а пороги возникновения непрерывного разряда для двух рассматриваемых клеток различались довольно заметно (на 13.4 %; соответствующие значения G_S равнялись 0.243 и 0.275 мкС/см²).

На рис. 3 показан весь возможный диапазон зависимости частоты непрерывного разряда клеток (с⁻¹) от интенсивности возбуждающей синаптической активации, однородно распределенной по по-



Р и с. 2. Импульсная активность, генерируемая двумя исследованными мотонейронами при однородно распределенном тоническом синаптическом возбуждении.

А – порог возникновения одиночного потенциала действия в двух мотонейронах мыши (МН 1 и МН 2 соответственно). Для МН 1 интенсивность тонической синаптической активации $G_s = 0.191$ мкС/см² (1), для МН 2 $G_s = 0.201$ мкС/см² (2). *Б* – возникновение непрерывного ритмического разряда клеток. Для МН 1 $G_s = 0.2439$ мкС/см² (1), для МН 2 $G_s = 0.2761$ мкС/см² (2).

Р и с. 2. Імпульсна активність, генерована двома дослідженими мотонейронами при однорідно розподіленому тонічному синаптичному збудженні.

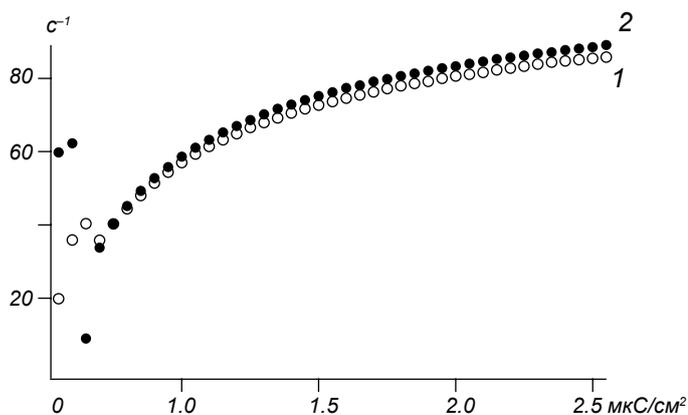
верхности дендритного дерева. Значения G_s изменялись с равномерным шагом 0.05 мкС/см² начиная от порогового уровня, обеспечивающего инициацию непрерывного разряда клеток, до 2.55 мкС/см². Интенсивности тонической синаптической активации, пороговые для генерации непрерывного разряда исследуемых клеток, у двух рассматриваемых нейронов оказались весьма близкими. Минимальная частота ритмического разряда в данном случае составляла в среднем порядка 35 с⁻¹ (при очень значительных флуктуациях этого значения на рассматриваемом околопороговом участке). Качественно характер изменения частоты выходного разряда двух исследованных мотонейронов был весьма подобен, а количественные различия были незначительными (не более 1–3 %), несмотря на то что суммарная площадь поверхности двух мотонейронов составляла у МН 1 37952, а у МН 2 – 55931 мкм².

Анализ пространственных электротонических профилей дендритного дерева двух исследованных мотонейронов (рис. 1) показывает, что у данных клеток не происходит разделения суммарного дендритного дерева на сколь-нибудь четко выраженные поддерева, существенно отличающиеся друг от друга по сравнительной эффективности электротонической передачи (как это, например, может наблюдаться у мозжечковых клеток Пуркинье [8]). Очевидно, что на основе близости электротонических профилей подавляющего количества дендритных стволов происходит выравнивание электрических состояний различных компартментов мотонейрона по пространству (различия между регионами невелики). Очевидным результатом этого должна быть синхронизация синаптически вызванной активности клетки во времени. Вследствие подобной синхронизации и пространственного усреднения паттерны выходной активности просты, а их репертуар беден. В конкретном случае двух рассматриваемых мотонейронов такими простыми паттернами являются непрерывные ритмические разряды, и во всем диапазоне изменения интенсивности тонической синаптической активации не наблюдается смены паттерна импульсной активности клеток.

Очевидным результатом этого должна быть синхронизация синаптически вызванной активности клетки во времени. Вследствие подобной синхронизации и пространственного усреднения паттерны выходной активности просты, а их репертуар беден. В конкретном случае двух рассматриваемых мотонейронов такими простыми паттернами являются непрерывные ритмические разряды, и во всем диапазоне изменения интенсивности тонической синаптической активации не наблюдается смены паттерна импульсной активности клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение роли геометрии дендритов в формировании функциональных характеристик нейрона – одна из важнейших проблем нейронной доктрины.



Р и с. 3. Зависимость частоты непрерывного ритмического разряда клетки (с^{-1}) от интенсивности тонической синаптической активации ($\text{мкС}/\text{см}^2$), равномерно распределенной по дендритным деревьям двух мотонейронов мыши (1 и 2 соответственно).

Р и с. 3. Залежність частоти безперервного ритмічного розряду клітини (с^{-1}) від інтенсивності тонічної синаптичної активації ($\text{мкС}/\text{см}^2$), рівномірно розподіленої по дендритних деревах двох мотонейронів миші (1 і 2 відповідно).

Уже упоминалось, что порядка 90 % всей поверхности плазматической мембраны нейрона приходится на дендриты [10, 16, 17]. Соответственно, логично думать, что дендриты получают примерно такую же долю всех синаптических входов нейрона [11]. В теоретических работах [12] было показано, что геометрия дендритов в принципе может быть фактором, в достаточно существенной мере влияющим на паттерн выходного сигнала (импульсной активности) нейрона. Поскольку основным фактором, который определяет параметры такого выходного сигнала нейрона, является значение «чистого» тока, поступающего в сому и достигающего триггерной зоны, подобные данные стимулировали развитие исследований роли дендритной геометрии в передаче тока от распределенных синаптических входов.

Тоническая активность синаптических возбуждающих входов, распределенных на дендритном дереве, способна приводить к возникновению сложного структурозависимого динамического пространственно-временного распределения источников синаптического тока. Действие таких синаптических токов может вызывать появление сложного рисунка разностей потенциала между различными частями клетки.

Следует полагать, что тоническая синаптическая активация является наиболее общим и часто встре-

чающимся в реальных условиях типом синаптических влияний на мотонейроны. Тонический характер подобных влияний в значительной степени предопределяется уже такими общими факторами, как особая многочисленность синаптических входов к мотонейронам (по сравнению с абсолютным большинством других типов нейронов ЦНС) и высокое разнообразие источников данных входов. В частности, тонический характер имеет возбуждающая синаптическая бомбардировка, поступающая к мотонейронам от такого важнейшего афферентного входа, как рецепторы растяжения (мышечные веретена); в экспериментальных исследованиях активацию указанного типа можно получить, например, путем вибрационной стимуляции мышечных рецепторов [18–20]. Тоническая активность характерна для большинства нисходящих входов, в частности ретикуло-спинальных серотонин- [21, 22] и норадренергических [23, 24] волокон. Распределенную тоническую синаптическую активацию постоянной интенсивности можно относительно легко моделировать, используя внесение в соответствующие участки дендрита однородной стационарной синаптической электропроводности [12, 25–28].

Поскольку мембрана нейрона обладает резистивно-емкостными свойствами, протекание токов между различными частями клетки связано с определенными потерями за счет как резистивного, так и емкостного компонентов. В результате этого генерация выходного сигнала (ПД) нейрона оказывается зависящей от сложного взаимодействия распределенных на различных участках поверхности нервной клетки источников и стоков мембранного тока. Под пространственным паттерном электрических состояний в каждый момент времени мы понимаем комбинацию таких состояний в различных дискретных элементах дендритного разветвления (ветвях, маршрутах, поддеревьях). Чем сложнее то или иное разветвление (в нем больше дискретных элементов, сложнее топическая организация и метрические соотношения), тем больше количество комбинаций электрических состояний элементов может быть у этого разветвления. Как мы показали, определенным временным паттернам выходного сигнала соответствуют вполне определенные пространственные паттерны электрических состояний разных частей дендритного разветвления (дендритных разветвлений) [8]. Несмотря на не очень большое (пока!) количество подробных реконструкций мотонейронов, наличные данные в сочетании с огромным объемом материала, полу-

ченного с использованием «классических» морфологических подходов, позволяют заключить, что для клеток указанного типа в целом характерно большее, чем для подавляющей части нейронов других типов, количество первичных дендритных стволов, характеризующихся достаточно сложной топикой и метрикой разветвлений. В то же время лишь некоторые из дендритных поддеревьев у мотонейронов демонстрируют отчетливые признаки асимметричности, существенно отличающие такие дендритные разветвления от их основной массы. Подобная стохастическая организация дендритного дерева у мотонейронов, очевидно, приводит к тому, что в его электротонической структуре относительно редко встречаются (или даже отсутствуют) поддеревья, существенно «выпадающие» из общего усредненного паттерна. Как уже упоминалось, выравнивание электрических состояний (потенциалов) по пространству приводит к синхронизации электрических процессов во времени. Таким образом, при распределенной тонической возбуждающей синаптической активации мотонейронов эффекты электротонической асимметрии компонентов дендритного дерева этих клеток оказываются весьма ограниченными, что предопределяет простоту паттернов их импульсной активности и ограниченность репертуара данных паттернов. Результаты нашего моделирования в целом согласуются со следующим утверждением: высокая сложность и стохастичность «воспринимающей части» мотонейрона фактически предопределяет то, что он является относительно простым интегрирующим передающим элементом.

Вполне очевидно, что наша работа является лишь одним из первых шагов в модельных исследованиях влияния структурных факторов на электрические процессы в мотонейронах. Она выполнена на ограниченном числе примеров и, как уже упоминалось, с весьма существенными упрощениями, касающимися организации синаптических входов к таким клеткам (в частности, без учета тормозных влияний различного происхождения). Дальнейшие работы в данном направлении, видимо, будут содействовать значительному расширению наших представлений о рассматриваемой проблеме. Не исключено, что исследования, аналогичные нашему, но проводимые на других образцах конкретных мотонейронов, могут привести к выводам, в той или иной степени отличным от полученных в результате настоящего моделирования (об относительной ограниченности влияния геометрических

факторов на паттерны импульсной активности мотонейрона).

Автор выражает глубокую благодарность проф. Д. А. Василенко за критическое прочтение статьи и полезные комментарии к ее материалам. Работа частично финансировалась в рамках совместного франко-украинского гранта № 21360.

И. Б. Кулагина¹

ВПЛИВ СТРУКТУРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕКОНСТРУЙОВАНИХ МОТОНЕЙРОНІВ НА ЇХ ЗБУДЛИВІСТЬ (МОДЕЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

¹Дніпропетровський національний університет (Україна).

Резюме

За допомогою математичного моделювання на зразках комп'ютерної тривимірної реконструкції двох мотонейронов миші досліджували вплив структурних факторів (сумарної площі мембрани, топічних і метричних характеристик дендритного дерева) на збудливість цих клітин в умовах розподіленої тонічної синаптичної активації. Показано, що у досліджених мотонейронів асиметрія електротонічних профілів дендритів була виражена в обмеженій мірі. Відмінності порогів генерації поодинокого потенціалу дії у цих клітин були незначними, а пороги ініціації ритмічного розряду – дещо більшими. Незважаючи на такі розбіжності, а також на істотну відмінність структурних характеристик, частота ритмічних розрядів і залежність даної частоти від інтенсивності тонічної синаптичної дії у розглянутих зразків мотонейронів виявилися досить близькими. Отримані результати вказують на відносну обмеженість впливу розглянутих структурних факторів на збудливість досліджених мотонейронів. Висока складність і стохастичність дендритного дерева мотонейронів визначає простоту паттернів їх імпульсної активності та обмеженість репертуару таких паттернів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. S. Cullheim, "Relation between cell body size, axon diameter and conduction velocity of cat sciatic alpha motoneurons stained with horseradish peroxidase," *Neurosci. Lett.*, **8**, 17-20 (1978).
2. A. Birinyi, M. Antal, E. Wolf, and G. Székely, "The extent of the dendritic tree and the number of synapses in the frog motoneuron," *Eur. J. Neurosci.*, **4**, 1003-1012 (1992).
3. A. Peters, S. L. Palay, and H. D. Webster, *The Fine Structure of the Nervous System*, A. Peters (ed.), Oxford Univ. Press, New York (1971).
4. J. N. Barrett and W. E. Crill, "Influence of dendritic location and membrane properties on the effectiveness of synapses on cat motoneurons," *J. Physiol.*, **239**, 325-345 (1974).
5. B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, B. Hille (ed.), Sinauer ass., Sunderland (1992).
6. B. W. Mel, "Information processing in dendritic trees," *Neural Comput.*, **6**, 1031-1085 (1994).

7. J. Eilers and A. Konnerth, "Dendritic signal integration," *Current Opin. Neurobiol.*, **7**, 385-390 (1997).
8. I. B. Kulagina, "Phase relationships between calcium and voltage oscillations in different dendrites of Purkinje neurons," *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **40**, № 5/6, 477-485 (2008).
9. J. Amendola and J. Durand, "Morphological differences between wild-type and transgenic superoxide dismutase 1 lumbar motoneurons in postnatal mice," *J. Comp. Neurol.*, **511**, No. 3, 329-341 (2008).
10. M. Antal, R. Kraftsik, G. Szekeley, and H. van der Loos, "Synapses on motoneuron dendrites in the brachial section of the frog spinal cord: a computer-aided electron microscopic study of cobalt-filled cells," *J. Neurocytol.*, **21**, No. 1, 34-49 (1992).
11. L. F. Abbott, "Realistic synaptic inputs for model neural networks," *Network*, **2**, 245-258 (1991).
12. Z. F. Mainen and T. Sejnowski, "Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons," *Nature*, **382**, 363-366 (1996).
13. M. L. Hines and N. T. Carnevale, "Neuron – a tool for neuroscientists," *Neuroscientist*, **7**, 123-135 (2001).
14. S. M. Korogod, "Electro-geometrical coupling in non-uniform branching dendrites," *Biol. Cybern.*, **74**, 85-93 (1996).
15. S. M. Korogod and I. B. Kulagina, "Geometry-induced features of current transfer in neuronal dendrites with tonically activated conductances," *Biol. Cybern.*, **79**, 231-240 (1998).
16. J. N. Barrett, "Motoneuron dendrites: role in synaptic integration," *Fed. Proc.*, **34**, 1398-1407 (1975).
17. C. A. Fox and J. W. Barnard, "A quantitative study of the Purkinje cell dendritic branchlets and their relationship to afferent fibers," *J. Anat.*, **91**, 299-313 (1957).
18. C. J. Heckman and M. D. Binder, "Analysis of effective synaptic currents generated by homonymous Ia afferent fibers in motoneurons of the cat," *J. Neurophysiol.*, **60**, No. 6, 1946-1966 (1988).
19. C. J. Heckman and M. D. Binder, "Analysis of Ia-inhibitory synaptic input to cat spinal motoneurons evoked by vibration of antagonist muscles," *J. Neurophysiol.*, **66**, No. 6, 1888-1893 (1991).
20. R. K. Powers, F. R. Robinson, M. A. Konodi, and M. D. Binder, "Effective synaptic current can be estimated from measurements of neuronal discharge," *J. Neurophysiol.*, **68**, No. 3, 964-968 (1992).
21. F. Baldissera, H. Hultborn, and M. Illert, "Integration in spinal neuronal systems," in: *Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control*, Sect. 1, Vol. II, Part 1, Chapt. 10, Am. Physiol. Soc., Bethesda (1981), pp. 509-595.
22. J. Hounsgaard and O. Kiehn, "Serotonin-induced bistability of turtle motoneurons caused by a nifedipine-sensitive calcium plateau potential," *J. Physiol.*, **414**, 265-282 (1989).
23. B. S. Sastry and J. G. Sinclair, "Tonic inhibitory influence of a supraspinal monoaminergic system on recurrent inhibition of an extensor monosynaptic reflex," *Brain Res.*, **117**, 69-76 (1976).
24. R. H. Lee and C. J. Heckman, "Bistability in spinal motoneurons *in vivo*: systematic variations in persistent inward currents," *J. Neurophysiol.*, **80**, 583-593 (1998).
25. W. R. Holmes and C. D. Woody, "Effect of uniform and non-uniform synaptic 'activation-distributions' on the cable properties of modelled cortical pyramidal neurons," *Brain Res.*, **505**, 12-22 (1989).
26. O. Bernander, R. J. Douglas, K. A. C. Martin, and C. Koch, "Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 11569-11573 (1991).
27. M. Rapp, Y. Yarom, and I. Segev, "The impact of parallel fiber background activity on the cable properties of cerebellar Purkinje cells," *Neural Comput.*, **4**, 518-533 (1992).
28. E. P. Cook and D. Johnston, "Active dendrites reduce location-dependent variability of synaptic input trains," *J. Neurophysiol.*, **78**, 2116-2128 (1997).