

**STOKASTİK FITZHUGH-NAGUMO MODEL DİNAMİKLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Muhammet UZUNTARLA

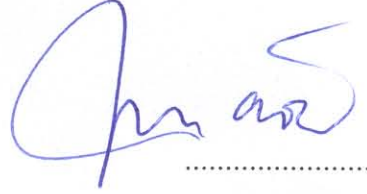
**Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında
Yüksek Mühendislik Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK
HAZİRAN 2006**

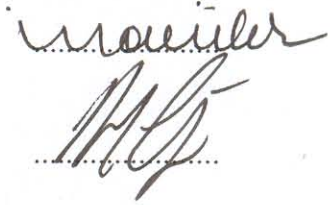
KABUL:

Muhammet UZUNTARLA tarafından hazırlanan "STOKASTİK FITZHUGH-NAGUMO MODEL DİNAMİKLERİNİN BELİRLENMESİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, ZKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Mühendislik Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 21/06/2006

Başkan: Doç.Dr.Mahmut ÖZER (ZKÜ)



Üye : Prof.Dr.İnan GÜLER (GÜ)



Üye : Y.Doç.Dr.Rıfat HACIOĞLU (ZKÜ)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .././2006



Prof. Dr. İhsan TOROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

41

ÖZET

Yüksek Mühendislik Tezi

STOKASTİK FITZHUGH-NAGUMO MODEL DİNAMİKLERİNİN BELİRLLENMESİ

Muhammet UZUNTARLA

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Mahmut ÖZER

Haziran 2006, 63 sayfa

Gerilim kontrollü iyon kanalları uyarılabilir hücrelerde elektriksel sinyallerin oluşumu ve taşınmasında anahtar rol oynamaktadır. Gerilim kontrollü iyon kanalları ile ilgili iletkenliğe dayalı ilk model Hodgkin ve Huxley (H-H) tarafından önerilmiştir. H-H modeli gibi iyonik iletkenlik üzerine kurulu modeller nöron çalışma dinamiklerine ait ayrıntılı bilgiler vermesine karşın hesaplama ve analizde büyük yük getirmektedir. Ayrıca H-H modeli deterministik bir model olup, stokastik etkileri içerecek şekilde genişletilmiş modelleri hem karmaşık hem de işlem yükü olarak ağırdır. Nöron modellemede yaygın olarak kullanılan bir diğer model, FitzHugh-Nagumo (FHN) nöron modelidir. FHN modeli hem deterministik hem de stokastik modellemede daha basit bir yaklaşım sağlamakta ve daha az işlem yükü gerektirmektedir. Bu çalışmada nöron dinamiklerini incelemek için FHN modeli kullanılmıştır. Nöronlarda gerçekleşen rasgele aktiviteleri incelemek için FitzHugh-Nagumo (FHN) nöron modelinin stokastik versiyonu kullanılmış, farklı koşullar altında nöron tepkileri incelenmektedir. Nöronun uyartımsız durumda, eşik altı periyodik

ÖZET (devam ediyor)

uyartım ve eşik üstü periyodik güçlü uyartım tepkileri araştırılmıştır. Ayrıca farklı gürültü modelleri için nöron tepkileri elde edilmektedir. Son olarak, tek yönlü kuplajlı master-slave nöron konfigürasyonu için sezgisel senkronizasyon parametreleri araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöron, FitzHugh-Nagumo, Sezgisel Senkronizasyon.

Bilim Kodu : 609.01.04

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

DETERMINATION OF THE DYNAMICS OF STOCHASTIC FITZHUGH-NAGUMO NEURONAL MODEL

Muhammet UZUNTARLA

Zonguldak Karaelmas University

Graduate School of Nature and Applied Sciences

Department of Electrical and Electronics Engineering

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Mahmut OZER

June 2006, 63 pages

Voltage-gated ion channels play a key role in the production and propagation of electrical signals in excitable cells. The first conductance-based model of the voltage-gated ion channels was proposed by Hodgkin and Huxley (H-H). Although the H-H model describe the dynamics of the neuron, it causes a great expense in analyse and computing. In addition, the H-H model is a deterministic model and its improved models involving stochastic effects of the ion channels are complex, as well as require very heavy computations.

One of the models that widely used in neuronal modelling is FitzHugh-Nagumo (FHN) model. FHN model provides a simple approach for both the deterministic and the stochastic modelling, and it requires less computational burden. In this study the FHN model is used to examine the neuronal dynamics. Stochastic version of the FHN model is used to investigate the stochastic activities of the neurons and the responses of the neurons are obtained under different conditions. Neuronal responses are examined for no stimulus, sub-threshold periodic stimulus and suprathreshold periodic strong stimulus. In addition,

ABSTRACT (continued)

the neuronal responses are obtained by using different noise models. Finally, parameters of the anticipated synchronization is examined for a unidirectionally coupled master-slave neuron configuration.

Keywords : Neuron, FitzHugh-Nagumo, Anticipated Synchronization.

Science Code : 609.01.04

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada bana özveriyle katkıda bulunan ve çalışma azmimi kendisine borçlu olduğum danışman hocam Sayın Doç.Dr. Mahmut ÖZER'e teşekkürü bir borç bilirim. Bugüne kadar maddi ve manevi desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen ve beni yetiştiren Anne ve Babama, çalışmalarımnda bana yardımcı olan arkadaşım Arş.Gör. Ergin YILMAZ'a ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
BÖLÜM 1 GENEL BİLGİLER	1
1.1 SİNİR HÜCRESİ FİZYOLOJİSİ	1
1.2 MEMBRAN POTANSİYELİ	3
1.3 AKSİYON POTANSİYELİ	4
BÖLÜM 2 FITZHUGH-NAGUMO NÖRON MODELİ	8
2.1 FAZ DÜZLEM ANALİZİ	11
2.1.1 Uyarımsız Durum	13
2.1.1 Uyarım Uygulandığında	14
2.2 EŞİK (THRESHOLD) SEVİYESİ	16
2.3 MODEL PARAMETRELERİ	17
BÖLÜM 3 STOKASTİK FITZHUGH-NAGUMO NÖRON MODELİ	11
3.1 STOKASTİK FHN DENKLEMLERİ	21
3.1.1 Sayısal Çözümleme	22
3.1.2 Aksiyon Potansiyeli (Spike) Zamanlamalarının Belirlenmesi	22
3.2 UYARTIMSIZ DURUM	23
3.2.1 Spike Treni Düzenliliği	25

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.3 EŞİK ALTI PERİYODİK UYARTIM	29
3.3.1 Faz Senkronizasyonu	29
3.3.1.1. Gürültü Bileşeni Membran Potansiyeline Eklendiği Durumda Faz Senkronizasyonu.....	30
3.3.1.2. Gürültü Bileşeni Recovery Değişkenine Eklendiği Durumda Faz Senkronizasyonu.....	33
3.3.1.3. Ornstein-Uhlenbeck Gürültüsünde Faz Senkronizasyonu	37
3.3.2 Eşik Altı Periyodik Uyarımda Aksiyon Potansiyellerinin (Spike) Düzenliliği	41
3.3.2.1. CV'nin Uyarım Frekansı ve Gürültü Şiddeti ile Değişimi	41
3.3.2.2. Bandsınırlı Gürültüde CV Değişimi	42
3.4 EŞİK ÜSTÜ PERİYODİK UYARTIMIN FHN MODELİNİN CEVAP VERME SÜRESİNE ETKİSİ	44
3.5 SEZGİSEL (ANTICIPATED) SENKRONİZASYON	48
 BÖLÜM 4 SONUÇLAR	 56
 KAYNAKLAR.....	 58
 ÖZGEÇMİŞ.....	 63

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Bir Sinir hücresinin temel bileşenleri.....	2
1.2 Aksiyon potansiyeli ve evreleri.....	5
1.3 IF nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi	7
2.1 Kapılama değişkenlerinin hızları: m , Na^+ aktivasyonunu, n K^+ aktivasyonunu ve h ise Na^+ inaktivasyonunu göstermektedir	9
2.2 İki farklı uyartım akımı için $h+n$ değişimi.....	9
2.3 İndirgenmiş H-H denklemlerinde sistem dinamikleri: (a)Membran potansiyeli V , (b) Kanal parametresi	10
2.4 FHN modeli faz düzlem gösterimi ve denge noktası	12
2.5 Denge Noktası kararlı olduğunda farklı başlangıç değerlerinde denge noktasının davranışı	14
2.6 FHN modeline dışarıdan uyartım uygulandığında, ($I=I$): (a) Faz düzlem gösterimi, (b)Limit çevrimde aksiyon potansiyellerinin oluşumu	15
2.7 Eşik Seviyesinin başlangıç değerleri ile ilişkisi: (a) Faz düzlem gösterimi (b) iki başlangıç değerinde aksiyon potansiyelinin oluşumu	16
2.8 ε parametresinin FHN modeli üzerindeki etkisi: (a) ε 'un membran potansiyeli üzerindeki etkisi , (b) ε 'un recovery değişkeni üzerindeki etkisi, (c) $\varepsilon=0.2$ için membran potansiyeli ve recovery değişkenlerinin değişimi, (d) $\varepsilon=0.35$ için membran potansiyeli ve recovery değişkenlerinin değişimi.....	18
2.9 β ve γ parametrelerinin FHN modeli üzerindeki etkisi: (a) β 'nın membran potansiyeli üzerindeki etkisi (b) β 'nın recovery değişkeni üzerindeki etkisi (c) γ 'nın membran potansiyeli üzerindeki etkisi,(d) γ 'nın recovery değişkeni üzerindeki etkisi.....	19

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Spike treni ve spike zamanlamalarının bulunması.....	22
3.2 Farklı gürültü şiddetlerinde nöronun kendiliğinden ateşlemesi: (a) $D=0.1$, (b) $D=0.05$, (c) $D=0.01$ (d) $D=0.005$	23
3.3 Uyarımsız durumda gürültü şiddeti ile CV değişimi : (a) Gürültü membran potansiyeline eklendiğinde CV değişimi, (b) Gürültü recovery değişkenine eklendiğinde CV değişimi.....	26
3.4 FHN modelinde dışarıdan uyarım uygulanmadığı durumda bandsınırlı gürültü için CV değişimleri : (a) Membran potansiyeline eklendiğinde (b) Recovery değişkenine ilave edildiğinde	27
3.5 Membran potansiyeline beyaz Gauss gürültüsü ilave edildiğinde faz olasılık yoğunluk fonksiyonları, (a) $\omega = 0.1$, (b) $\omega = 0.3$, (c) $\omega = 0.5$ (d) $\omega = 0.7$, (e) $\omega = 1$, (f) $\omega = 1.5$, (g) $\omega = 2$	30
3.6 Membran potansiyeline beyaz Gauss gürültüsü ilave edildiğinde faz olasılık yoğunluk fonksiyonları : (a) $\omega = 0.1$, (b) $\omega = 0.3$, (c) $\omega = 0.5$ (d) $\omega = 0.7$, (e) $\omega = 1$, (f) $\omega = 1.5$, (g) $\omega = 2$	34
3.7 OU gürültüsü, gürültü şiddeti $Q=0.1$ için: (a) Farklı korelasyon sabitlerinde beş farklı OU gürültüsü, (b) $\tau = 1$, (c) $\tau = 10$, (d) $\tau = 50$, (e) $\tau = 100$ değerleri için OU gürültüsüne ait korelasyon değişimleri	38
3.8 OU gürültüsünde faz senkronizasyonu (a) $\omega = 0.1$, (b) $\omega = 0.7$, (c) $\omega = 1$, (d) $\omega = 2$	39
3.9 Eşik altı uyarımda CV'nin uyarım frekansına ve gürültü şiddetine bağlı olarak değişimi	41
3.10 CV ile bandsınırlı Gauss gürültüsünün farklı gürültü şiddetleri için değişimi (a) $\omega = 0.1$, (b) $\omega = 0.5$, (c) $\omega = 0.7$	42
3.11 Nöronun cevap verme süresi.....	44
3.12 Beyaz Gauss gürültüsü membran potansiyeline ilave edildiğinde eşik üstü uyarımlarda nöronun ortalama cevap süresinin eşik üstü uyarım frekansı ile değişimi	45
3.13 Nöronun refrakter özelliklerinin gürültülü olduğu durumda cevap verme Süresinin eşik üstü uyarım frekansı ile değişimi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.14 Ortalama cevap süresinin uyartımın fazı ile değişimi (a) Membran potansiyeline gürültü eklenmiş durum, (b) Recovery değişkenine gürültü eklendiğindeki durum.....	47
3.15 Aynı uyartım altındaki iki nöronun master-slave konfigürasyonu	50
3.16 Master ve Slave nöron dinamikleri, (a) Master nörona ait spike treni (b) Slave nörona ait spike treni. $a = 0.139, b = 2.54, \varepsilon = 0.008$ $K = 0.03, \tau = 2, D = 8e - 5$	51
3.17 Slave nöronun master nöronun tepkisini önceden sezmesi. $K = 0.03, \tau = 2$	52
3.18 Ortalama sezgi süresinin dört farklı kuplaj katsayısı (K) için geribesleme zamanı τ ile değişimi.....	53
3.19 Sezgi süresinin standart sapmasının dört farklı kuplaj katsayısı K için geribesleme zamanı τ ile değişimi	53
3.20 Ortalama sezgi süresinin dört farklı τ değeri için kuplaj katsayısı ile değişimi	54
3.21 Sezgi süresinin standart sapmasının dört farklı τ değeri için kuplaj katsayısı ile değişimi	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: sinüzoidal işaretin genliği
V_m	: membran potansiyeli
C_m	: membran kapasitansı
I_{inj}	: dışarıdan uygulanan uyarım
V_K	: potasyum Nernst potansiyeli
V_L	: kaçak akımlar için Nernst potansiyeli
V_{Na}	: sodyum Nernst potansiyeli
$\bar{g}_K$	: maksimum potasyum kanal iletkenliği
g_L	: maksimum kaçak iletkenlik
$\bar{g}_{Na}$	: maksimum sodyum kanal iletkenliği
m, n, h	: kapı parçacık olasılıkları
τ_n, τ_m, τ_h	: kapılama hızları
v	: FHN de membran potansiyeli değişkeni
w	: FHN de recovery değişkeni
β, γ	: FHN model sabitleri
ε	: FHN de zaman ölçeklemesi yapan parametre
ω	: periyodik uyarım frekansı
$P(\varphi)$	: olasılık yoğunluk fonksiyonu
τ	: korelasyon sabiti
ξ	: gauss gürültüsü
K	: kuplaj katsayısı

KISALTMALAR

K^+ : potasyum iyonu

Na^+ : sodyum iyonu

Cl^- : klorür iyonu

CV : varyasyon katsayısı (Coefficient of Variation)

ISI : spikelar arası mesafe

PDF : faz olasılık yoğunluk fonksiyonu

FHN : FitzHugh-Nagumo

BÖLÜM 1

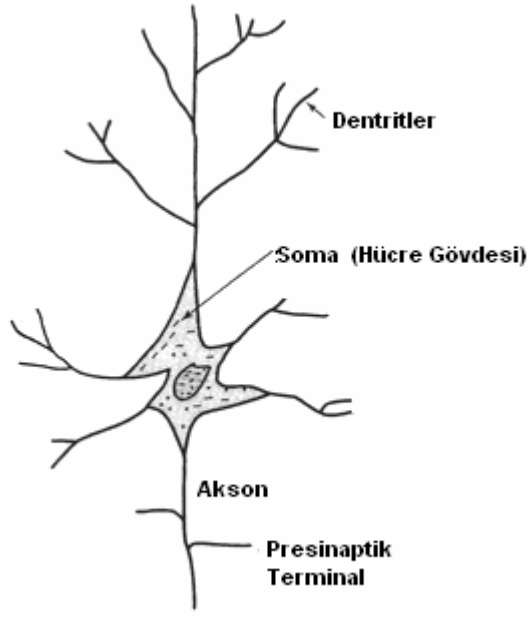
GENEL BİLGİLER

Sinir sistemi, bilinen en kompleks biyolojik yapıya sahiptir. Milyarlarca sinir hücresi ve bunların aralarındaki bağlantı, sinir sisteminin ana yapısını oluşturur. Merkezi sinir sistemi 10 milyardan fazla nörondan (sinir hücresi) oluşmuştur (Hille, 1992). Bunların yanında, sinir hücrelerinin on katı kadar sayıda da yardımcı hücreler (nöroglia) bulunmaktadır (Hille, 1992).

Sinirler canlıların çevreleri hakkında bilgi edinmelerini, değişikliklere hızla tepki vermelerini sağlar. Ayrıca canlının kumanda merkezi olarak çalışan beyinden emirlerin iletilmesini üstlenirler. Diğer bir deyişle sinirler vücudun bilgi taşıyan iletim hatlarıdır. Beyinden ve omurilikten çıkarak, deri, kaslar, duyu organları, dış ve kemiklerin içi de dahil olmak üzere vücudun her yerine ulaşırlar.

1.1.SİNİR HÜCRESİ FİZYOLOJİSİ

Sinir sisteminin temel yapı taşı olan sinir hücreleri fizyolojik ve fonksiyonel olarak çok farklı özelliklere sahiptirler. Bazı nöronlar birkaç mikrometre kadar kısa iken bazı nöronlar bir veya iki metre kadar uzundurlar (Johnston and Wu, 1995). Sinir hücreleri hücre gövdesi (soma), bir veya birden çok giriş lifi (dendrit), uzun bir taşıyıcı lif (akson) ve diğer hücrelere bağlantıyı sağlayan presinaptik terminallerden oluşmaktadır. Nöronlar arasındaki iletim Şekil 1.1 de görüldüğü gibi ağaç dalları gibi uzantılara sahip olan dendritler tarafından gerçekleştirilmektedir. Hücrede elektriksel bilginin gönderildiği taraf presinaptik terminal, diğer hücre tarafından alındığı taraf ise postsinaptik terminal olarak adlandırılır. Akson ve dendritler nöronların diğer nöronlarla iletişimini sağlayan haberleşme hatlarını meydana getirirler.



Şekil 1.1. Bir Sinir hücresinin temel bileşenleri.

Nöronların çoğunun görevi komşu nöronlardan sinyaller almak, bu sinyalleri işlemek ve daha sonra bunları bir başka nörona ya da hedef hücreye iletmektir. Nöronlar bir saniyede binlerce kez bu işlemi yaparak birbirleriyle haberleşebilirler. Bir nöronun uyarı göndermesi saniyenin binde biri kadar kısa bir süre içinde gerçekleşir (Dorling Kindersley, 1995). Bu nedenle bir nöronun saniyede 1000 sinir uyarısı göndermesi mümkündür. Fakat genel olarak saniyede 300-400 kadar uyarı gerçekleşir (Tortora and Anagnostakos, 1981).

İki sinir hücresinin birleşme noktalarında, "sinaps" denilen boşluklar bulunmaktadır. Nöronlar boyunca elektriksel olarak iletilen sinyaller, nöronlar arasındaki bu boşluklarda kimyasal olarak iletilirler.

Bir uyarı nöronun akson terminaline ulaştığında, komşu nöronun dendritlerindeki alıcı sinirlerini harekete geçirecek kimyasallar taşıyan bir mesaj paketi ortaya çıkarır. 'Nörotransmitter' olarak bilinen bu haberci moleküller, iki hücre arasındaki boşluğu geçerek, bir milisaniyeden daha az bir sürede hedef nörondaki iyon kanal iletkenliklerini değiştirirler (Dorling Kindersley, 1995).

1.2. MEMBRAN POTANSİYELİ

Sinir sistemindeki bilgi iletiminde rol oynayan elektriksel olaylar, temel olarak hücre membranının ayırdığı hücre içi ve hücre dışı arasındaki iyon konsantrasyonu farkından kaynaklanmaktadır. Hücre membranının iç ve dış yüzeyinde dağılmış pozitif ve negatif yüklü iyonlar homojen olmayan bir yük dağılımına sahiptir. Dinlenme durumundaki bir nöron membranının iç yüzeyinde negatif yükler, dış yüzeyinde ise pozitif yükler daha fazla bulunmaktadır. Böylece hücre membranının iki tarafında bu konsantrasyon farkından dolayı bir membran potansiyeli oluşmaktadır. Membran potansiyeli (V_m) hücre içi ile hücre dışı potansiyeller arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır:

$$V_m = V_i - V_d \quad (1.1)$$

(1.1) denkleminde V_i hücre içi potansiyeli, V_d hücre dışı potansiyelini göstermektedir. Nörona dışarıdan bir uyartım uygulanmadığında (dinlenme durumu) membrane potansiyeli negatif, sabit bir değer almaktadır. Bu potansiyel fark ‘dinlenme potansiyeli’ olarak adlandırılır ve hücre tipine bağlı olarak -40 mV ile -90 mV arasında değişmektedir. Örnek olarak mürekkep balığında bu potansiyel -65 mV iken purkinje liflerinde -90 mV dur (Guyton, 1986).

Hücrede elektriksel sinyallerin oluşmasında rol oynayan pozitif ve negatif yüklü iyonların başlıcaları sodyum (Na^+), potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{++}) ve klordur (Cl^-). Tipik bir sinir hücresinde, dinlenme halinde, hücre içi sodyum konsantrasyonu hücre dışı sodyum konsantrasyonunun onda biri kadardır ve hücre içi potasyum (K^+) konsantrasyonu hücre dışına göre otuz kat daha fazladır (Hille, 1992).

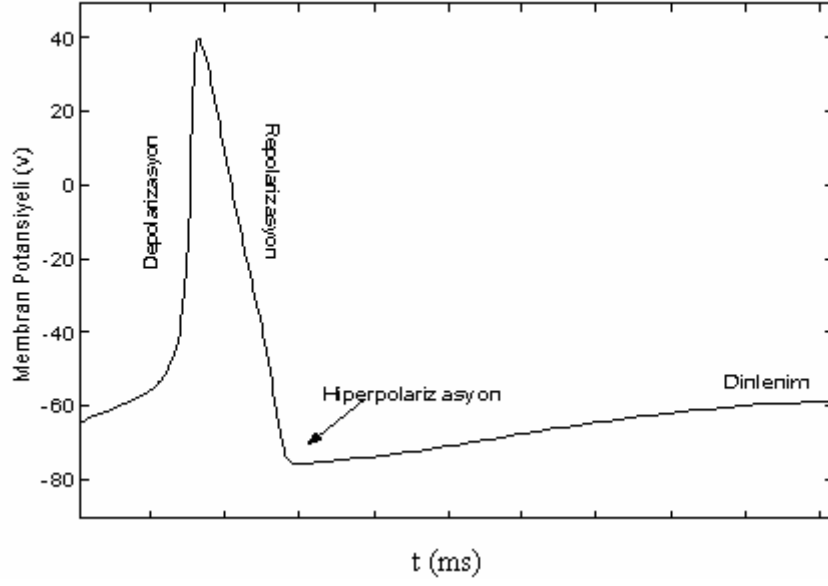
Uyarılabilir sinir hücrelerinde elektriksel sinyallerin oluşmasında hücre membranında bulunan iyon kanalları büyük rol oynamaktadır. İyon kanalları nöronlarda elektriksel sinyallerin üretilmesi ve yayılmasında temel elemanlar olup hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında belirli iyonlar için iletim yolları oluşturmaktadır. İyon kanalları bazı iyonlara karşı seçici geçirgen davranış gösterir ve yapılarında bulunan kapı parçacıkları ile iyon geçişlerini kontrol etmektedirler. Kapıların açılıp kapanması, gerilime bağlı kontrol, kimyasal kontrol veya mekanik kontrol ile yapılır (Hille, 1992). Gerilim kontrollü iyon kanalları, membran

potansiyelindeki değişimleri algılayan yüklü bölgeler içermektedir. Gerilim kapılı kontrolde kapıların açılıp kapanması membran potansiyeline bağlı olarak değişir (Strasberg et.al., 1993). Yani membran geriliminin anlık değeri kapıların açık-kapalı konumunu etkilemektedir. Kimyasal kontrollerde ise salgılanan neurotransmitterler aracılığı ile kapıların durumu belirlenir (Zhou et.al., 2001). Mekanik kontroller ise mekanik etkenlerle kapıların açılıp-kapanmasını denetlerler (Weiss, 1996).

1.3. AKSİYON POTANSİYELİ

Sinir hücrelerine dışarıdan bir uyartım uygulandığında hücre yüzeyi Na^+ iyonlarına geçirgen duruma gelir ve Na^+ iyonları sodyum kanalları üzerinden hücre içine akmaya başlar. Bunun sonucunda hücre içi hücre dışına göre daha pozitif potansiyele sahip hale gelir. Bu durum daha fazla sodyum kanalının açılmasına neden olur ve sodyum iyonlarının hücre içine akışı artar. Belirli bir süre sonra hücre yüzeyi K^+ iyonlarına geçirgen duruma gelir ve hücre içerisindeki K^+ iyonları potasyum kanallarından doğru hücre dışına hücum eder. Bunun sonucunda membran potansiyeli pozitif değerlerden negatif değerlere doğru düşmeye başlar. Membran potansiyeli dinlenim potansiyeline geldiğinde açık bulunan potasyum kanalları bulunduğu için dinlenim seviyesinde altına düşer. Hücrenin dinlenim durumundaki potansiyeline geri dönebilmesi için hücre yüzeyinde bulunan sodyum ve potasyum pompalarının hücre içindeki aşırı Na^+ iyonlarını hücre dışına ve hücre dışındaki aşırı K^+ iyonlarını hücre içine pompalar. Membran potansiyelindeki bu ani artış ve tekrar dinlenim potansiyeline dönme aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır. Şekil 1.2 de örnek bir aksiyon potansiyeli verilmiştir.

Nöronun bir aksiyon potansiyeli ateşleyebilmesi için membran potansiyelinin bir eşik değerine ulaşması gerekmektedir. Uyartım sonucu membran potansiyeli bu eşik değerinin üzerine çıkarsa uyartım kesilse bile gerilim değerindeki tırmanış (depolarizasyon) devam eder ve aksiyon potansiyeli oluşur. Tepe noktasına (yaklaşık 40 mV) ulaşıldıktan sonra ise dinlenim durumuna doğru azalma (repolarizasyon) başlamaktadır. Bir aksiyon potansiyeli üretildikten sonra “refrakter periyot” başlar ve kısa bir süre için hücre ikinci bir uyartıma genliği ne olursa olsun cevap veremez. Bu süreye “mutlak bekleme süresi” (absolute refractory period) denir. Mutlak bekleme süresinden sonra hücrenin daha kuvvetli bir uyartıma cevap verebileceği “bağlı bekleme süresi” (relative refractory period) gelir.



Şekil 1.2 Aksiyon potansiyeli ve evreleri.

Repolarizasyon evresinde Na^+ kanalları kapanırken K^+ kanalları açılmaya başlar. K^+ iyonlarının dışarı akışı, membran potansiyelini dinlenim potansiyeline geri döndürür. Bu evrede membranda bulunan gerilim kontrollü K^+ kanalı aktivasyonu ve Na^+ kanal inaktivasyonu repolarizasyon sürecini belirlemektedir. Hiperpolarizasyon evresinde ise membran gerilimi dinlenim geriliminden daha düşük gerilim seviyelerine düşmekte ve daha sonra dinlenim potansiyeline geri dönmektedir. Dinlenim evresinde membran negatif potansiyele sahip olduğundan polarize durumdadır ve gerilim kapılı Na^+ ve K^+ kanalları aktif değildirler (Hodgkin and Huxley, 1952; Johnston and Wu, 1995).

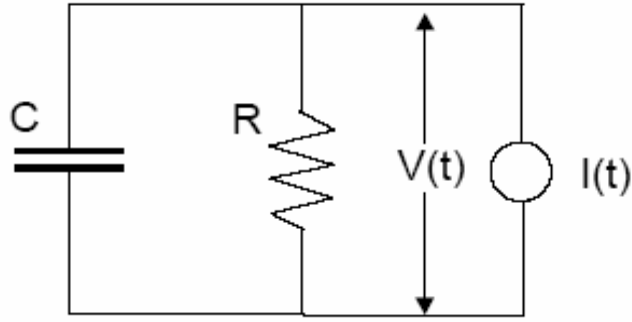
Sinir hücrelerindeki elektriksel sinyallerin oluşumu ve taşınmasında büyük rol oynayan gerilim kontrollü iyon kanalları ile ilgili iletkenliğe dayalı ilk model Hodgkin ve Huxley (1952) tarafından önerilmiştir. Hodgkin ve Huxley (1952) matematiksel modelinde her bir iyon kanalının bir veya daha fazla kapıya sahip olduğu kabul edilmektedir. Her bir iyon kanalı ya açık yada kapalı konumdadır. Bir kanalın tüm kapıları açık olduğunda kanal açık olmakta ve iyonlar kanaldan geçebilmektedir. Kanal kapılarının herhangi biri kapalı olduğunda ise kanal kapalı konumdadır.

Hodgkin-Huxley (1952), mürekkep balığı dev aksonu üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarda hücre membranındaki gerilim farkının hücre içi ve dışı arasındaki iyonların konsantrasyon farkından oluştuğunu, membranın bir tarafından diğerine iyon akışı

gerçekleştğinde membran geriliminin de buna bağlı olarak değiştiğini gözlemlemişlerdir. Modelde membran boyunca üç çeşit iyonik akım mevcuttur. Bunlar sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kaçak akımlardır. Kaçak akımlar klor ve bikarbonat gibi iyonlara ait akımlardır ancak ağırlıklı olarak klor (Cl^-) iyonu akımlarıdır (Hodgkin-Huxley, 1952). İyonik akımların membrandan geçişi gerilim kontrollü iyon kanallarıyla modellenmektedir. Yani herhangi bir iyonun membrandan geçebilmesi, o anki membran gerilimine bağımlılık gösterir.

Hodgkin-Huxley (H-H) modeli gibi nonlinear deterministik modeller, aksiyon potansiyellerinin zamana bağlı değişiminin matematiksel olarak modellenmesinde öncü rol oynamışlardır. Ancak deterministik modeller, membran üzerinde çok sayıda iyon kanallarının bulunduğu varsayımı altında gerçekçi sonuçlar vermektedir. Sonlu kanal sayısına sahip bir nöron membranında iyon kanallarının rastgele zamanlarda açılıp kapanması membran geriliminde dalgalanmalara yol açmaktadır (Mino et. al., 2002). Aksiyon potansiyeli zamanlaması ve eşik değerlerini etkileyen bu rassallık etkisi, 1961 yılında Verveen (1961) tarafından tanımlanmıştır. Lecar ve Nosal (1971), sodyum kanal akımlarındaki dalgalanmaların, spike'ların stokastik davranışından kaynaklandığını teorik olarak göstermiş, bu teorik çalışma Sigworth (1980) tarafından deneysel olarak ispatlanmıştır. Özellikle membran alanı birkaç iyon kanalı içerecek kadar küçükse, stokastik etkinin nöron dinamikleri üzerindeki etkisi daha önemli hale gelmektedir. Sonlu sayıdaki iyon kanalları, kanal iletkenliklerinde rasgele dalgalanmalara yol açmakta, bu da hem rasgele zamanlarda kendiliğinden spike oluşumunu tetiklemekte, hem de eşik değeri ve spike'lar arası sürelerle rasgelelik kazandırmaktadır (Rubinstein, 1995; Chow and White, 1996; Schneidman et.al., 1998).

H-H modeli gibi iyonik iletkenlik üzerine kurulu modeller nöron çalışma dinamiklerine ait ayrıntılı bilgiler vermesine karşın hesaplama ve analizde büyük yük getirmektedir. Nöron kodları ve nöron popülasyonları üzerine yapılan çalışmalarda kolaylık sağlaması açısından topla ve ateşle (Integrate-and-Fire, IF) nöron modeli gibi daha basit modeller geliştirilmiştir (Lapicque, 1907; Tucwell, 1988; Koch, 1999). IF modelinde nöron basit bir eşik (threshold) elemanı olarak ele alınmıştır ve Şekil 1.3 de gösterildiği gibi elektriksel bir devre olarak düşünülmüştür.



Şekil 1.3 IF nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi.

Şekil 1.3 de R ve C sırasıyla membran direnci ve kapasitansını, V membran potansiyelini ve I nörona etki eden tüm hücrese uyartımları göstermektedir. IF nöron modelinde $V(t)$, belirli bir eşik seviyesine ulaştığında nöron bir spike üretmiş olur ve membran potansiyeli resetlenir. Membran potansiyeli değişimi:

$$C \frac{dV}{dt} = -\frac{1}{R} V(t) + I(t) \quad (1.2)$$

ile ifade edilmektedir. Ayrıca IF modeli, H-H denklemlerinden de elde edilmiştir (Kirstler et.al, 1997). IF gibi basit, tek boyutlu matematiksel modeller nöronların biyofiziksel davranışları hakkında ayrıntılı bilgi verememelerine rağmen özellikle nöron popülasyonları ve nöronal kodlama üzerine yapılan çalışmalarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Gerstner and Kistler, 2002; Maass and Bishop, 1998; Destexhe et al., 2001).

Nöron modellemede yaygın olarak kullanılan bir diğer model, FitzHugh-Nagumo (FHN) nöron modelidir (FitzHugh, 1961; Nagumo et.al., 1962). FHN modeli, nöron dinamiğini tanımlamada dört adet birinci dereceden diferansiyel denklemden oluşan H-H modelinin iki boyuta indirgenmiş bir modelini oluşturmaktadır. Bu sebeple nöron sistemi ile ilgili incelemelerde hesaplama yükünün azlığı nedeni ile tercih edilen bir modeldir. Ayrıca H-H modeli deterministik bir model olup stokastik etkileri içerecek şekilde genişletilmiş modelleri hem karmaşık hemde işlem yükü olarak ağırdır. Bununla birlikte FHN modeli hem deterministik hemde stokastik modellemede hem daha basit bir yaklaşım sağlamakta, hem de daha az işlem yükü gerektirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada FHN nöron modeli kullanılmakta ve FHN nöron modeline ait dinamikler araştırılmaktadır.

BÖLÜM 2

FITZHUGH-NAGUMO NÖRON MODELİ

Hodgkin ve Huxley (1952) yaptıkları deneysel çalışmalarda hücredeki sodyum ve potasyum iletkenliğini ölçmüşler ve elde ettikleri verilerden iletkenliklere ait eğrileri uydurmuşlardır. Sodyum eğrisi kübik bir fonksiyon ve potasyum eğrisi 4.dereceden bir fonksiyon olarak bulunmuştur. Nöron dinamiklerini tanımlamak üzere iletkenliğe dayalı olarak geliştirdikleri model dört diferansiyel denklemden oluşmaktadır. Diferansiyel denklemlerden biri membran gerilimindeki değişimleri, ikisi sodyum kanalını ve bir denklemde potasyum kanalını modellemektedir. Hodgkin-Huxley (H-H) modeli aşağıda verilen denklem setinden oluşmaktadır:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) + \bar{g}_K n^4 (V_K - V) + g_L (V_L - V) + I_{inj} \quad (2.1)$$

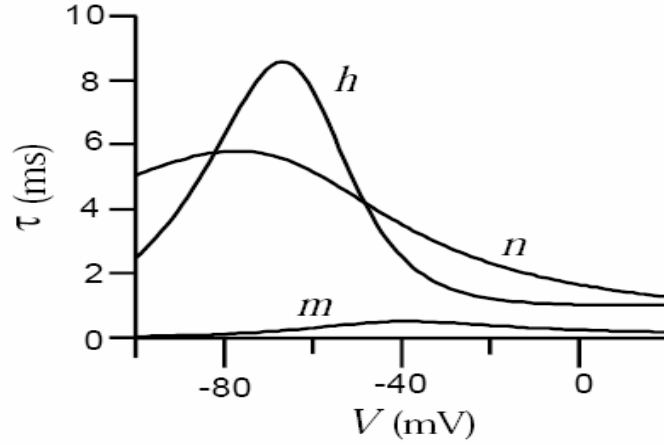
$$\tau_n \frac{dn}{dt} = -n + n_\infty \quad (2.2)$$

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = -m + m_\infty \quad (2.3)$$

$$\tau_h \frac{dh}{dt} = -h + h_\infty \quad (2.4)$$

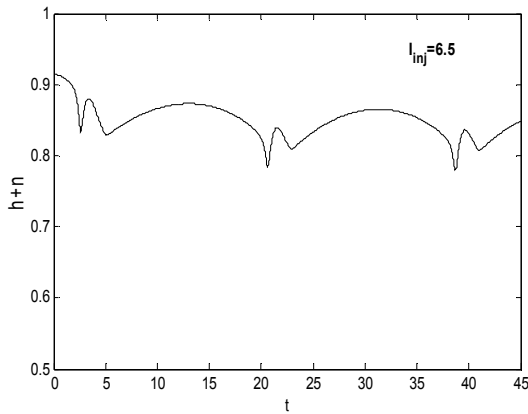
Modelde C_m membran kapasitansını, V membran potansiyelini, $\bar{g}_{Na}, \bar{g}_K, g_L$ sırasıyla maksimum sodyum, potasyum ve kaçak iletkenlikleri, V_{Na}, V_K, V_L ; sodyum, potasyum ve kaçak kanallara ait Nernst potansiyellerini, I_{inj} dışardan uygulanan uyartımı, m, n, h ise sırasıyla; sodyum aktivasyon, potasyum aktivasyon ve sodyum inaktivasyonunu göstermektedir. τ_n, τ_m, τ_h ise sodyum ve potasyum aktivasyon ile sodyum inaktivasyon zaman sabitlerini göstermektedir. H-H modelinden Fitzhugh-Nagumo modeli geliştirilirken bazı varsayımlar yapılmıştır: Birinci varsayım olarak $m \cong m_\infty$ kabul edilmiştir (FitzHugh, 1961; Nagumo et.al., 1962). Hücrede Na^+ iyonlarının aktivasyonu, Na^+ iyonlarının

inaktivasyonu ve K^+ iyonlarının aktivasyonuna göre çok daha hızlı bir değişim göstermektedir. Şekil 2.1 de bu hızların değişimi verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi Na^+ aktivasyonu m , K^+ aktivasyonu h ve Na^+ inaktivasyonu n 'in değişimlerine göre çok daha hızlı değişmektedir. Dolayısıyla diferensiyel denklemlerdeki m değişimi $m \cong m_\infty$ olarak modellenebilir. Böylece H-H denklemlerinde ilk indirgeme yapılmaktadır.

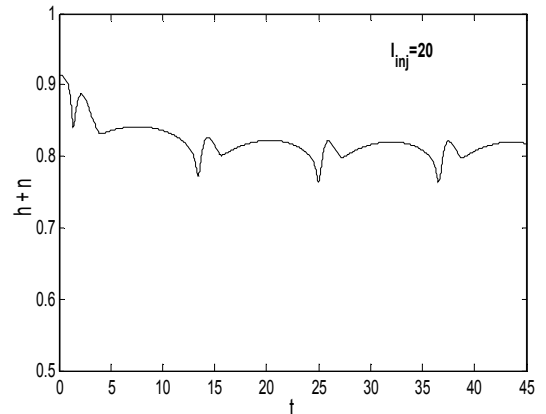


Şekil 2.1. Kapılama değişkenlerinin hızları. m Na^+ aktivasyonunu, n K^+ aktivasyonunu ve h ise Na^+ inaktivasyonunu göstermektedir.

İkinci varsayım olarak $h(t) = 0.8 - n(t)$ olduğu kabul edilmiştir (FitzHugh, 1961; Nagumo et.al., 1962). h ve n değişimleri incelendiğinde bu iki parametrenin toplamı yaklaşık sabit bir değer olmaktadır. Şekil 2.2 de iki farklı uyartımda elde edilen $h+n$ toplamı gösterilmiştir.



a. $I_{inj} = 6.5$.



b. $I_{inj} = 20$.

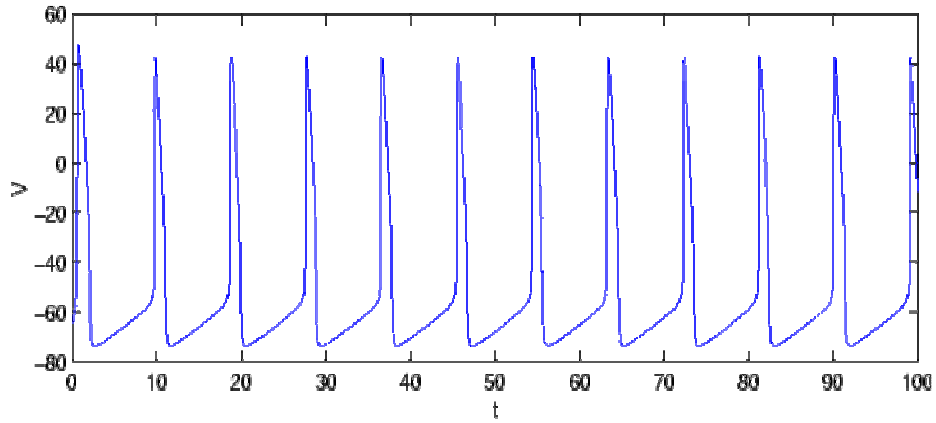
Şekil 2.2. İki farklı uyartım akımı için $h+n$ değişimi.

Şekilde görüldüğü gibi $h+n$ toplamı iki uyartım seviyesinde de yaklaşık 0.8 değerini almaktadır. Bu durumda $h(t) = 0.8 - n(t)$ alınarak sistemden bir değişken daha yok edilmektedir. Bu iki varsayım altında indirgenmiş H-H modeli aşağıda verilen denklemler takımı ile modellenmektedir:

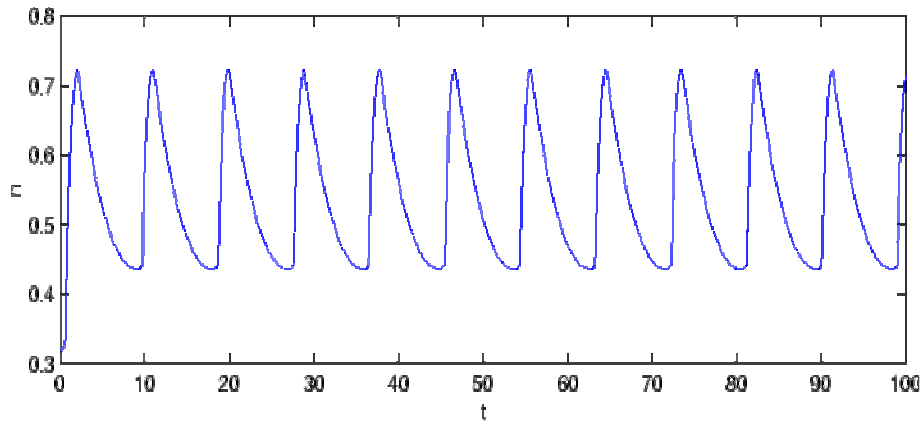
$$C \frac{dV}{dt} = \bar{g}_{Na} m_{\infty}^3 (0.8 - n) (V_{Na} - V) + \bar{g}_K n^4 (V_K - V) + g_L (V_L - V) + I_{inj} \quad (2.5)$$

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = -n + n_{\infty} \quad (2.6)$$

Böylece dört değişkene bağlı ve dört denklemlle ifade edilen H-H denklemleri indirgenerek iki değişkenli bir model haline getirilmiştir. H-H modeli denklemlerinden elde edilen indirgenmiş sisteme ait değişkenlerin değişiminin bir örneği Şekil 2.3 de verilmiştir.



a. Membran Potansiyeli, V .



b. Kanal Parametresi, n .

Şekil 2.3 İndirgenmiş H-H denklemlerinde sistem dinamikleri.

FitzHugh (1961) ve Nagumo et.al.(1962) H-H model denklemlerinden indirgenmiş modeli kullanarak aynı davranışı gösteren alternatif bir model geliştirmişlerdir (FitzHugh, 1961; Nagumo et.al., 1962). FitzHugh-Nagumo nöron modeli aşağıda verilen denklem sistemi ile tanımlanmaktadır:

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v - \frac{1}{3}v^3 - w + I_{inj} \quad (2.7)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v + \beta - \gamma w) \quad (2.8)$$

Denklem (2.7) ve (2.8) de verilen FitzHugh-Nagumo (FHN) modelinde, v membran potansiyelini (hızlı değişken), w kanal (recovery, yavaş değişken) değişimlerini ifade etmektedir. ε ; iki değişken arasında hız ölçeklemesi yapan küçük değere sahip ($\varepsilon < 1$) bir sabittir. Diğer parametereler β ve γ nonlinear sistemin dinamikleri ile ilgili sabitlerdir. Bu çalışmada FHN modelinde kullanılan sabitlerin değerleri $\varepsilon = 0.2$, $\beta = 0.7$ ve $\gamma = 0.8$ olarak alınmıştır.

2.1. FAZ DÜZLEM ANALİZİ

Faz düzlem analizi nonlinear diferensiyel denklemlerdeki değişkenlerin davranışlarını incelemede kullanılan bir yöntemdir. Faz-Düzlem analizi yapabilmek için sistemin sıfır eğim eğrilerinin (nullcline) bulunması gerekir.

FHN modeline ait iki adet sıfır eğim eğrisi bulunmaktadır. Sıfır eğim eğrileri bulunurken model denklemlerinin her biri sıfıra eşitlenir. Buna göre (2.7) ve (2.8) denklemlerinin her biri sıfıra eşitlendiğinde aşağıdaki eşitlikler elde edilmektedir:

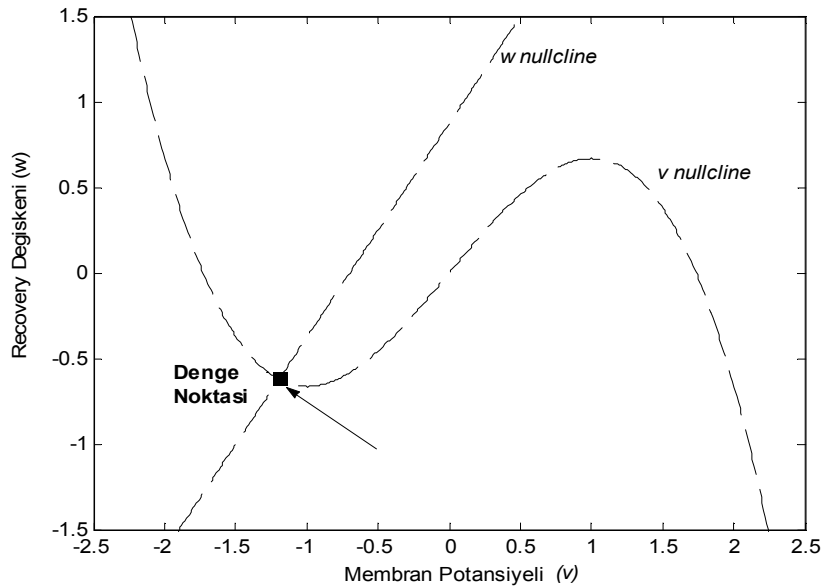
$$w = v - \frac{v^3}{3} + I_{inj} \quad (2.9)$$

$$w = \frac{v + \beta}{\gamma} \quad (2.10)$$

(2.9) denkleminde v nullcline, (2.10) denkleminde w nullcline verilmiştir. v ve w sıfır eğim eğrilerinin kesişim noktası sistemin denge noktasını oluşturmaktadır. Denge noktasını hesaplamada, iki eğri kesişim noktasında aynı değere sahip olduğu için, iki nullcline birbirine eşitlenir:

$$v - \frac{v^3}{3} + I_{inj} = \frac{v + \beta}{\gamma} \quad (2.11)$$

(2.11) eşitliği çözüldüğünde denge noktasına ait üç kök bulunur; $v_0 = -1.1994, v_1 = 0.5997 + j1.3524, v_2 = 0.5997 - j1.3524$. Elde edilen köklerden sistemde tek ve sabit bir denge noktasının oluşması için reel kök olan $v_0 = -1.1994$ değeri alınarak denge noktası: $(v_0, w_0) = (-1.1994, -0.628)$ olarak bulunur. Şekil 2.4 de FHN modelinin sıfır eğim eğrileri (v ve w nullcline) ile denge noktası verilmiştir:



Şekil 2.4 FHN modeli faz-düzlem gösterimi ve denge noktası.

FitzHugh-Nagumo modeli için önerilen nonlinear denklem takımından elde edilen denge noktası dışarıdan bir uyartım olmadığında veya sistem dinamikleri ile ilgili diğer parametrelerin değerleri değiştirilmediği takdirde sabit kalacaktır. Dışarıdan bir uyartım uygulandığında denge noktası yer değiştirecektir. Bu durumda denge noktası kararlılığının

incelenmesi gerekmektedir. Bunun için model denklemlerinin karakteristik kökleri incelenmiştir.

2.1.1.Uyartımsız Durum

Uyartımsız durumda ($I_{inj} = 0$) denge noktası $(v_0, w_0) = (-1.1994, -0.628)$ olarak belirlenmiştir. Bu denge noktasının kararlılığını araştırmak için karakteristik kökler elde edilir. Karakteristik kökler bulunurken :

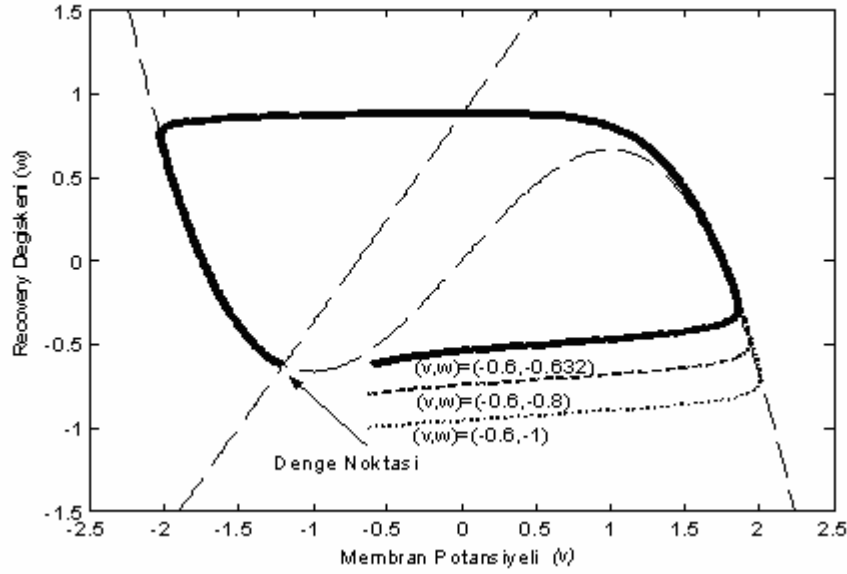
$$\begin{bmatrix} F_{11} & F_{12} \\ F_{21} & F_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\varepsilon}(1-v^2) & -\frac{1}{\varepsilon} \\ \varepsilon & -\gamma\varepsilon \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

(2.12) denkleminde verilen Jacobien matris oluşturulur. $J - \lambda I = 0$ olduğundan karakteristik denklem:

$$\lambda^2 + \left(\frac{1}{\varepsilon}(v^2 - 1) + \gamma\varepsilon\right)\lambda + (v^2 - 1)\gamma + I = 0 \quad (2.13)$$

(2.13) denklemindeki gibi elde edilir. Karakteristik denklem kullanılarak karakteristik kökler (özdeğerler) bulunur ve bu köklere bakılarak denge noktasının kararlı olup olmadığına karar verilir. Modelin karakteristik kökleri reel kök olduğunda denge noktasının kararlı olması için $\lambda_1 < 0$ ve $\lambda_2 < 0$ olmalıdır. Kökler kompleks eşlenik olduğunda denge noktasının kararlı olması için $Re(\lambda_{1,2}) < 0$ olmalıdır. Karakteristik köklerin ikisinin pozitif olması, $\lambda_{1,2} > 0$, denge noktasının kararsız olduğunu gösterir ve bu durumda sistemde limit çevrim gerçekleşir. Buna göre (2.13) denkleminde karakteristik kökler; $\lambda_1 = -1.3583$ ve $\lambda_2 = -0.9945$ olarak bulunmuştur. Elde edilen karakteristik köklerden uyartımsız durumda belirlenen denge noktasının kararlı olduğu sonucu çıkar.

Sistemin denge noktası kararlı olduğunda, sistem hangi başlangıç koşullarında başlatılırsa başlatılsın, denge noktası sistemi kendi bulunduğu noktaya çekmeye çalışır. Uyartımsız durumda elde edilen kararlı denge noktasının davranışı Şekil 2.5 de farklı başlangıç koşulları için verilmiştir.



Şekil 2.5 Denge noktası kararlı olduğunda farklı başlangıç değerlerinde denge noktasının davranışı.

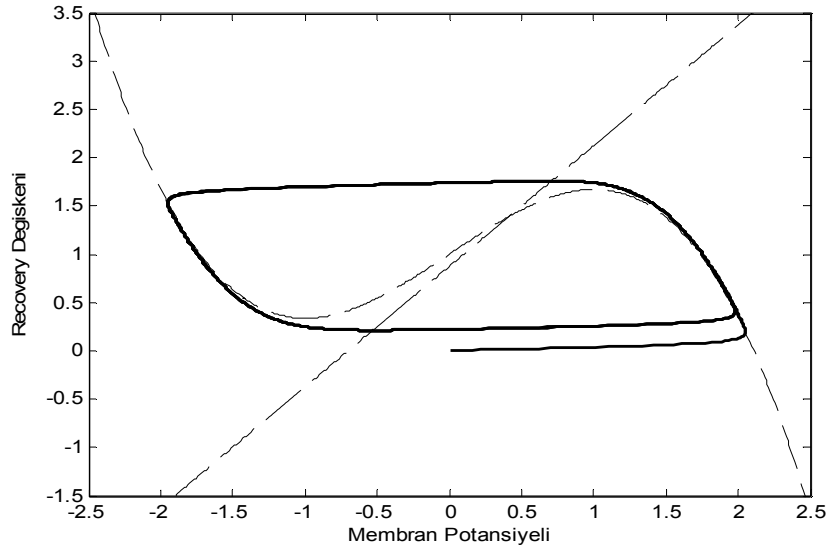
Şekil (2.5) de görüldüğü gibi uyarımsız durumda üç farklı başlangıç noktası için denge noktası sistemi kendi bulunduğu noktaya çekmektedir.

2.1.2. Uyarımlı Durum

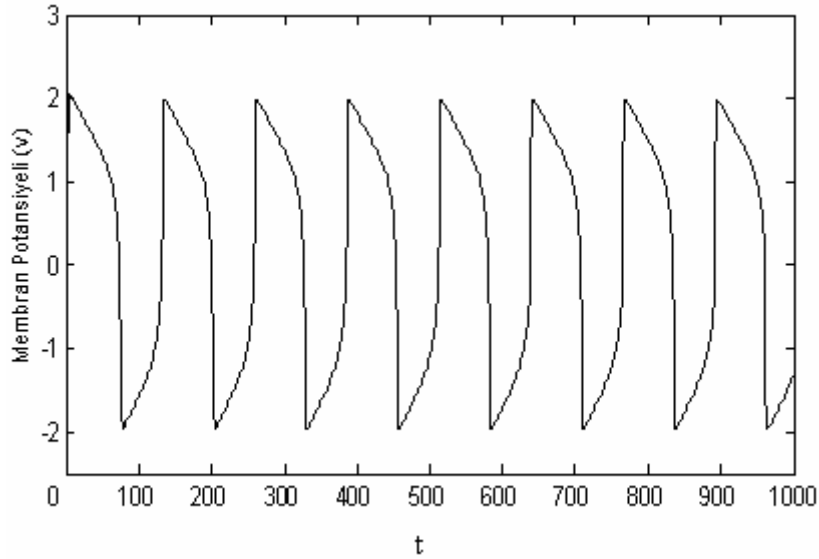
FHN modeline dışarıdan bir uyarım uygulandığı durumda sistem denge noktası yer değiştirecektir. Sisteme sabit $I = I$ uyarımı uygulandığında, yeni denge noktasını bulmak için (2.11) denkleminde yararlanarak üç tane kök bulunmuştur, $v_0 = 0.41$, $v_1 = -0.2044 + j0.9356$, $v_2 = -0.2044 - j0.9356$. Elde edilen köklerden sistemde tek bir denge noktasının oluşması için reel kök olan $v_0 = 0.41$ alınıp (2.11) denkleminde yerine konulduğunda yeni denge noktası $(v_0, w_0) = (0.41, 1.39)$ olarak bulunur. Bu durumdaki denge noktası kararlılığı için yine Jacobien matrisin karakteristik köklerine bakılır. Jacobien matristen elde edilen karakteristik denklem:

$$\lambda^2 + \left(\frac{I}{\varepsilon}(v^2 - 1) + \gamma\varepsilon\right)\lambda + (v^2 - 1)\gamma + I = 0 \quad (2.14)$$

(2.14) denklemiyle verilmiştir. Belirlenen denge noktası değerleri için (2.14) eşitliği çözüldüğünde FHN modeline ait karakteristik kökler $\lambda_1 = 3.94, \lambda_2 = 0.086$ olarak bulunmuştur. Karakteristik köklerin ikisinde pozitif olduğundan denge noktası kararsızdır ve sistem limit çevrime girmiştir. Limit çevrimde FHN modeli periyodik olarak aksiyon potansiyelleri üretmektedir. Şekil 2.6 da denge noktasının kararsızlığı ve limit çevrim verilmiştir.



a. Faz-Düzlem gösterimi.

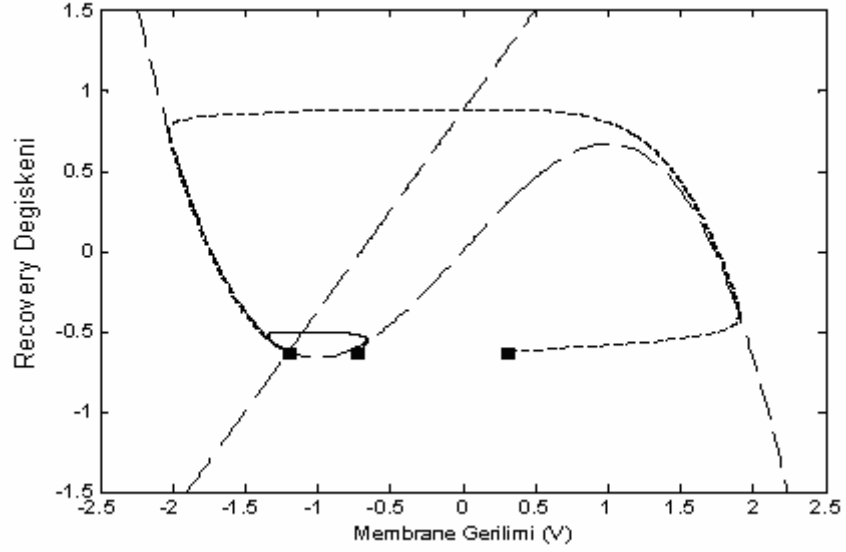


b. Limit çevrimde aksiyon potansiyellerinin oluşumu.

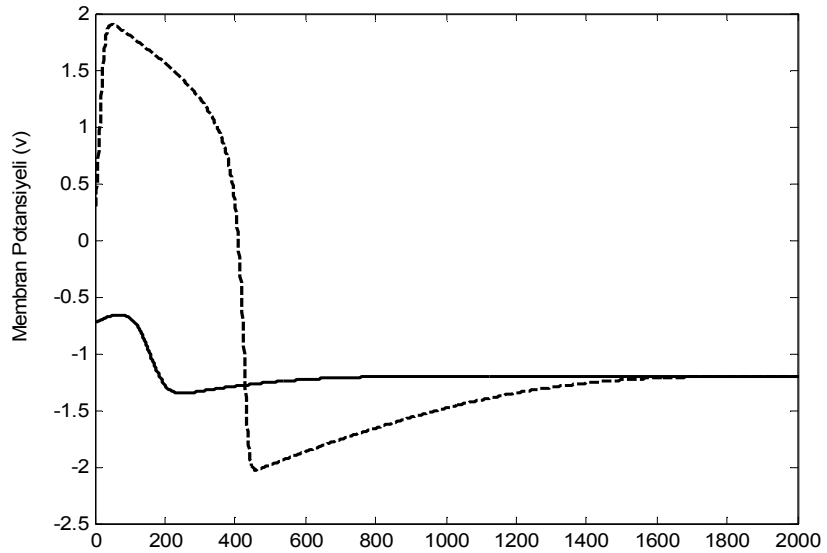
Şekil 2.6 FHN modelinde dışarıdan uyartım uygulandığında, ($I=1$).

2.2. EŞİK (THRESHOLD) SEVİYESİ

Aksiyon potansiyeli oluşumunda eşik seviyesini membran potansiyelini temsil eden v değişkeninin başlangıç değeri kontrol etmektedir. Sabit bir recovery değişkeni ($w = -0.632$) alınarak iki farklı v başlangıç değeri için ($v = -0.6$ ve $v = 0.35$) faz-düzlem gösterimi ve buna karşılık aksiyon potansiyeli oluşumu Şekil 2.7 de verilmiştir.



a. Faz-Düzlem gösterimi.



b. iki başlangıç değerinde aksiyon potansiyelinin oluşumu.

Şekil 2.7 Eşik seviyesinin başlangıç değerleri ile ilişkisi.

Şekil 2.7 de görüldüğü gibi membran potansiyelinin eşik seviyesinin belirlenmesinde önemli bir yeri vardır. $v = -0.6$ başlangıç değerini aldığı anda (sürekli çizgi) membran potansiyelinde çok küçük bir yükselme görülmektedir. Ayrıca $v = 0.35$ başlangıç değerini aldığı anda (kesikli çizgi) ise görüldüğü üzere aksiyon potansiyeli oluşmaktadır.

FHN sistemine dışarıdan herhangi bir uyartım uygulanmadığında sistemin denge noktasının kararlı olduğu daha önce belirtilmişti. FHN modeli denklemlerinde göz önünde bulundurulması gereken özel bir durum vardır. Kübik v nullcline'ın karakteristiği model parametreleri (β, γ) ile değişmediğinden, doğrusal w nullcline, kübik v nullcline'ı pozitif eğiminin olduğu ($v \in [-1, 1]$) bölgenin tam ortasında keserse sisteme bir uyartım uygulanmamasına rağmen FHN modeli limit çevrime girmektedir. Bu durum Hopf Bifurcation olarak adlandırılmaktadır (Nathan et.al., 2004). İstenmeyen bu durumun önüne geçebilmek için w karakteristik eğrisini doğrudan ilgilendiren β ve γ parametrelerinin değerleri:

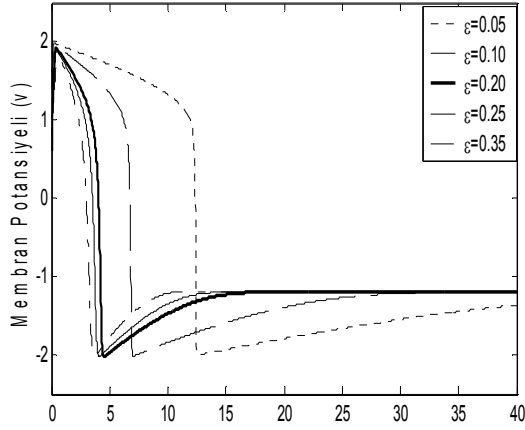
$$1 - \frac{2\gamma}{3} > \beta \quad (2.15)$$

bağıntısı ile belirlenmelidir.

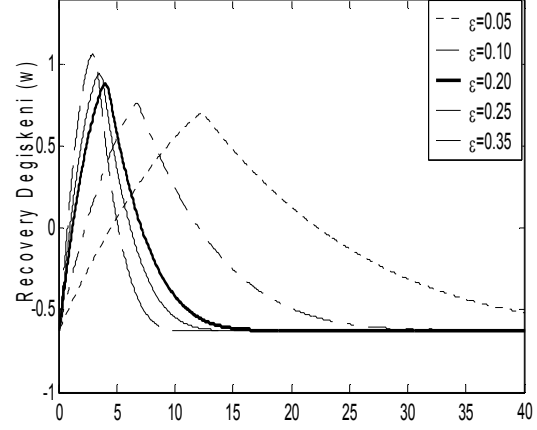
2.3. MODEL PARAMETRELERİ

FHN modelinde $\varepsilon, \lambda, \beta$ parametreleri sistem dinamiklerini etkileyen parametrelerdir. Bu kısımda bu parametrelerin etkileri ele alınmaktadır.

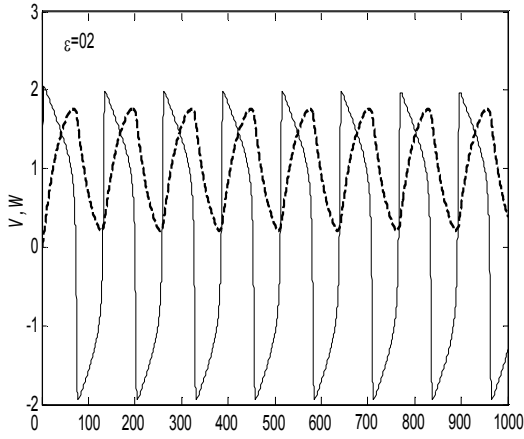
ε parametresi membran potansiyeli ile recovery değişkenleri arasında hız ölçeklemesi yapmaktadır. ε 'un membran potansiyeli ve recovery (iyileşme) değişkeni üzerindeki etkileri farklı ε değerleri için elde edilmiş ve Şekil 2.8 de gösterilmiştir.



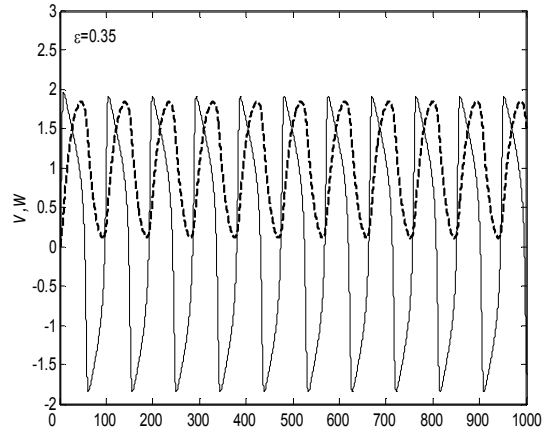
a. ε 'un membran potansiyeli üzerindeki etkisi



b. ε 'un recover y değışkeni üzerindeki etkisi



c. $\varepsilon=0.2$ için membran potansiyeli ve recovery değışkenlerinin değışimi



d. $\varepsilon=0.35$ için membran potansiyeli ve recovery değışkenlerinin değışimi.

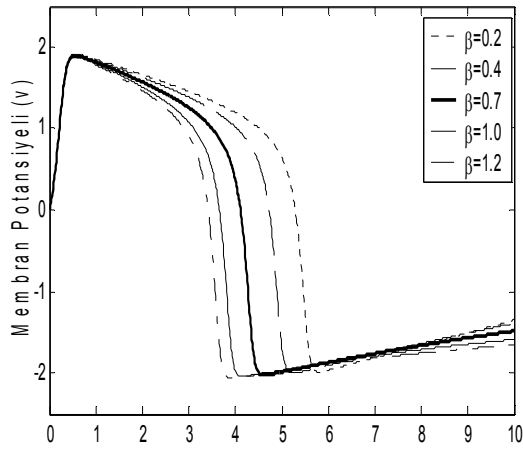
Şekil 2.8 ε parametresinin FHN modeli üzerindeki etkisi.

Şekil 2.8 de görüldüğü gibi büyük ε değerlerinde membran potansiyeli daha düzgün geçişler yaparken , ε sifıra yaklaştıkça daha keskin geçişler yapmaktadır. Aynı şekilde recovery değışkeni (w), ε ' un büyük değerlerinde daha keskin, küçük değerlerinde ise daha yumuşak geçişler yapmaktadır.

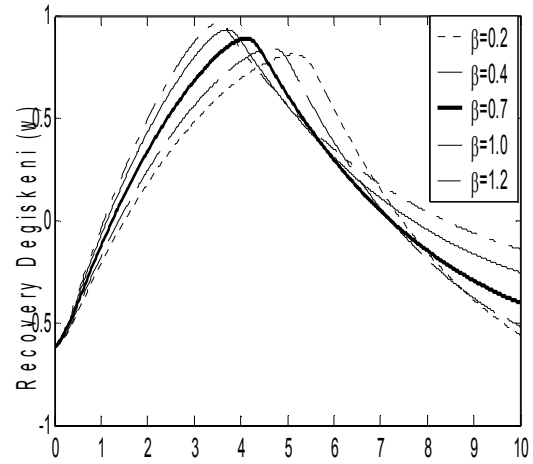
Şekil 2.8 (a) ve (b) de görüldüğü gibi ε değerinin küçük olması recovery değışkeninin yavaş değışmesine neden olmaktadır, dolayısıyla aksiyon potansiyeli oluşumu da yavaş gerçekleşmektedir. ε değeri arttıkça bu durum tersine dönmektedir. Ayrıca Şekil 2.8 (c) de $\varepsilon=0.2$ ve Şekil 2.8 (d) de $\varepsilon=0.35$ için verilen aksiyon potansiyelleri dizilerinden de

anlaşılabacağı gibi büyük ε değerlerinde FHN modeli daha hızlı aksiyon potansiyeli üretmektedir.

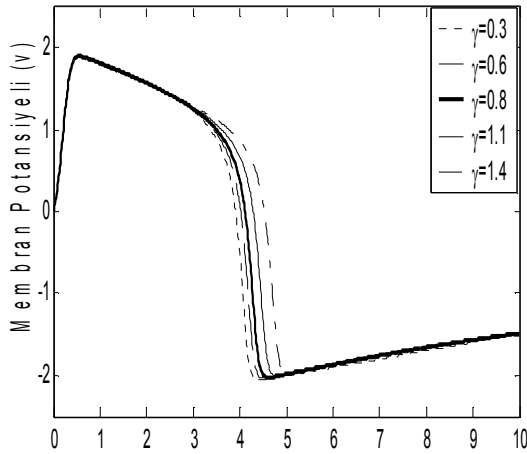
γ ve β 'nın v ve w değişkenleri üzerine etkileri farklı parametre değerleri için elde edilmiş ve Şekil 2.9 da verilmiştir:



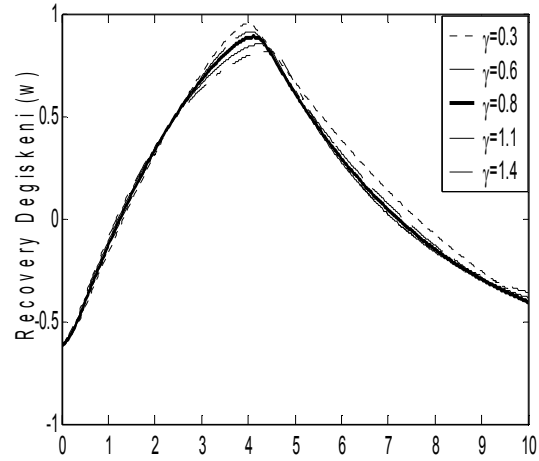
a. β 'nın membran potansiyeline etkisi.



b. β 'nın recovery değişkenine etkisi.



c. γ 'nın membran potansiyeline etkisi.



d. γ 'nın recovery değişkenine etkisi.

Şekil 2.9 β ve γ parametrelerinin FHN modeli üzerindeki etkisi.

Şekil 2.9 da görüldüğü gibi γ ve β parametrelerinin membran potansiyeli ve recovery değişkenlerinin değişimlerinin üzerinde çok büyük bir etkisi yoktur. Daha önce faz-düzlem

analizinde belirtildiği gibi bu parametreler FHN modelinde denge noktasının belirlenmesinde ve kararlılığında önemli rol oynamaktadırlar.

BÖLÜM 3

STOKASTİK FITZHUGH-NAGUMO MODELİ

Bu bölümde nöronlarda gerçekleşen rastgele aktiviteleri incelemek için FitzHugh-Nagumo (FHN) nöron modelinin stokastik versiyonu kullanılmıştır ve farklı koşullar altında nöron tepkileri incelenmektedir. Stokastik FHN modeli kullanılarak nöronun uyartımsız durumda, eşik altı periyodik uyartım ve eşik üstü periyodik güçlü uyartım tepkileri araştırılmaktadır. Ayrıca farklı gürültü modelleri için nöron tepkileri elde edilmektedir. Son olarak birbirine bağlı iki nöron arasında ortaya çıkan sezgisel senkronizasyon (anticipated synchronization) araştırılmakta ve hangi koşullar altında gerçekleştirilebildiği incelenmektedir.

3.1. STOKASTİK FHN DENKLEMLERİ

FHN nöron modelinde, iyon kanallarının rastgele açılıp kapanmasından kaynaklanan ve sinaptik bağlantı noktalarında oluşan gürültü etkisini modellemek için model denklemlerine beyaz Gauss gürültüsü eklenmektedir (Pikovsky et.al., 1997):

$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v - \frac{v^3}{3} - w + I_{inj} + \xi(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v - \gamma w + \beta) \quad (3.2)$$

(3.1) denkleminde $\xi(t)$, ortalaması sıfır olan beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. I_{inj} ise nörona dışarıdan uygulanan uyartımı göstermektedir. Deterministik FHN modeli, membran potansiyeli veya recovery değişkenine gürültü eklenerek stokastik forma dönüştürülür. Stokastik denklemlerde hesaplamalar yapılırken model parametreleri $\varepsilon, \gamma, \beta$ sırasıyla 0.2, 0.8 ve 0.7 olarak alınmıştır.

3.1.1. Sayısal Çözümleme

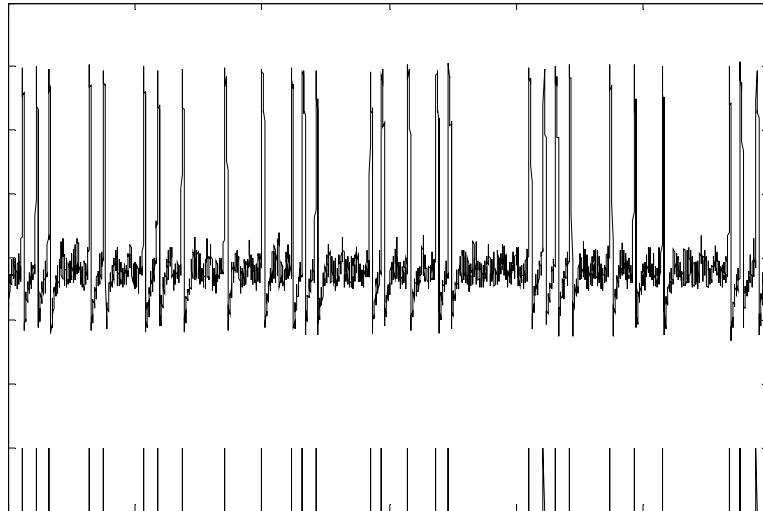
Stokastik FHN modeline ait diferensiyel denklemlerin sayısal olarak çözümünde Euler metodu kullanılmaktadır. Sayısal çözümlerde adım aralığı $\Delta t = 0.1$ olarak seçilmiştir. Denge noktasının kararlılığı dikkate alınarak diferensiyel denklemlerin başlangıç değerleri $(v_0, w_0) = 0$ olarak belirlenmiştir.

3.1.2. Aksiyon Potansiyeli (Spike) Zamanlamalarının Belirlenmesi

Spikelerin oluşum anlarını bulmak için membran potansiyelinin (v) belirli bir eşik seviyesini (tüm simülasyonlarda $v_{th} = 1$ alınmıştır) pozitif eğimle geçtiği anlar kaydedilmiştir. Bu şekilde bulunan spike zamanlamalarından elde edilen dizi:

$$S(t) = \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i) \quad (3.3)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Burada N , oluşan toplam aksiyon potansiyeli (spike) sayısını, t_i ise i .aksiyon potansiyelinin oluştuğu anı ifade etmektedir. Şekil 3.1 de bir spike treninden spike zamanlamalarının elde edilmesi gösterilmiştir:



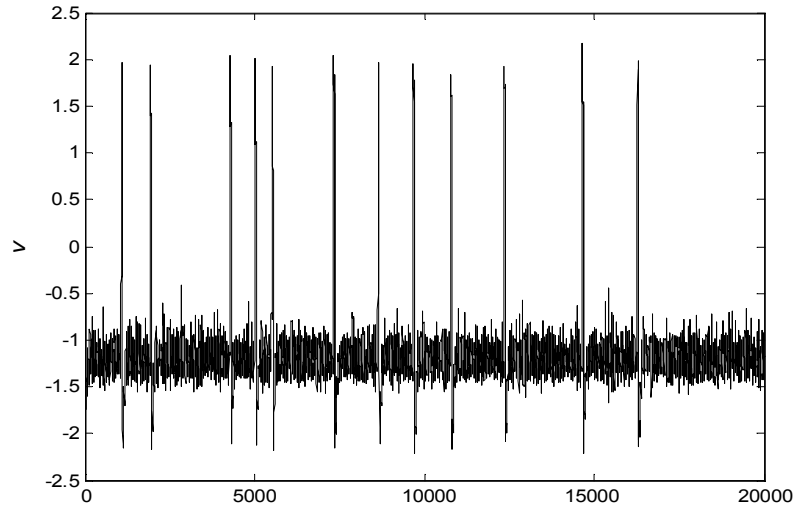
Şekil 3.1 Spike treni ve spike zamanlamalarının bulunması.

3.2. UYARTIMSIZ DURUM

Bu kısımda dışarıdan uyartım olmadığında gürültünün FitzHugh-Nagumo modeli dinamiklerini nasıl etkilediği incelenmiştir. Dışarıdan herhangi bir uyartım olmadığında deterministik FHN modeli spike üretememektedir. Ancak stokastik FHN modelinde ateşlemeler gürültü etkisiyle gerçekleşmekte, yani nöron kendiliğinden ateşlemektedir. Stokastik FHN modelinde kullanılan beyaz Gauss gürültüsünün ortalaması sıfır olup otokorelasyon fonksiyonu aşağıdaki ifade ile tanımlanmaktadır:

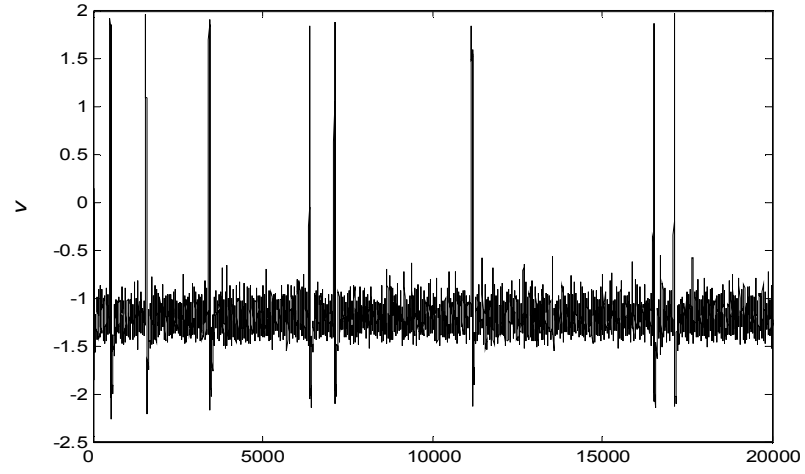
$$\langle \xi(t) \rangle \langle \xi(t') \rangle = D \delta(t - t') \quad (3.4)$$

Burada D gürültünün varyansını göstermektedir ve beyaz Gauss gürültüsünü kontrol eden tek parametredir. Stokastik FHN modelinde dışarıdan uyartım uygulanmadığında nöronun kendiliğinden ateşlemesini sağlayan gürültünün etkisi, farklı gürültü varyansları için Şekil 3.2 de verilmiştir.

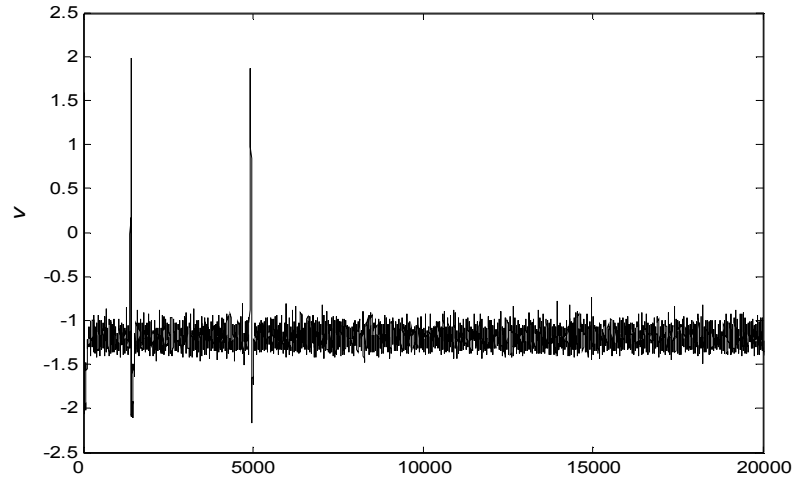


a. $D=0.1$.

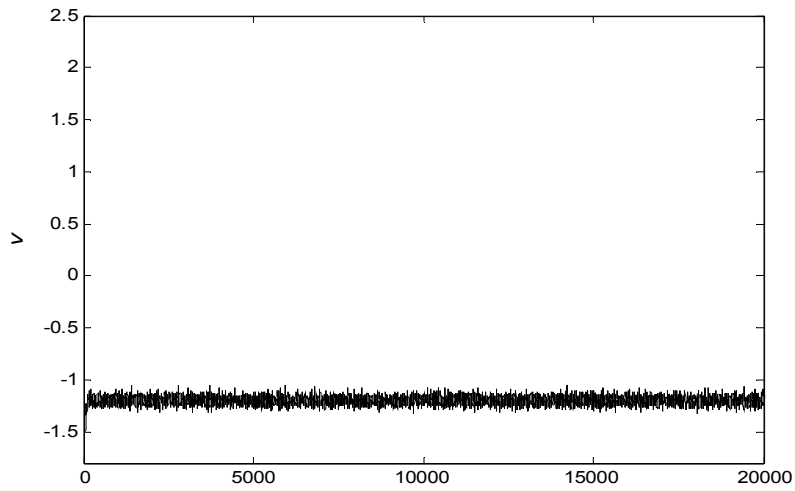
Şekil 3.2. Farklı gürültü şiddetlerinde Nöronun kendiliğinden ateşlemesi.



b. $D=0.05$.



c. $D=0.01$.



d. $D=0.005$.

Şekil 3.2 (devam ediyor).

Şekil 3.2 de görüldüğü gibi gürültü şiddeti azaldıkça üretilen spike sayısı da azalmaktadır. Gürültünün ,nöronun kendiliğinden ateşleme özelliğini etkileyen tek parametresi varyansı D 'dir.

Uyartımsız durumda gürültü etkisi altında oluşan spike oluşum zamanlamalarının istatistiğini çıkararak çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bu amaçla öncelikle aksiyon potansiyellerinin oluştuğu zamanlamalardan oluşan spike treninde spikelerin düzenliliği incelenmiştir.

3.2.1. Spike Treni Düzenliliği

Oluşan spike treninin düzenliliğini ölçmek için, spikeler arası aralık dağılımının bağıl saçılımı olarak tanımlanan varyasyon katsayısı (Coefficient Variation, CV) kullanılmaktadır. CV; elde edilen aksiyon potansiyellerinin düzenliliği hakkında bilgi vermekte olup, matematiksel ifadesi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (Hanggi,et.al., 2002):

$$CV := \frac{\sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2}}{\langle T \rangle} \quad (3.5)$$

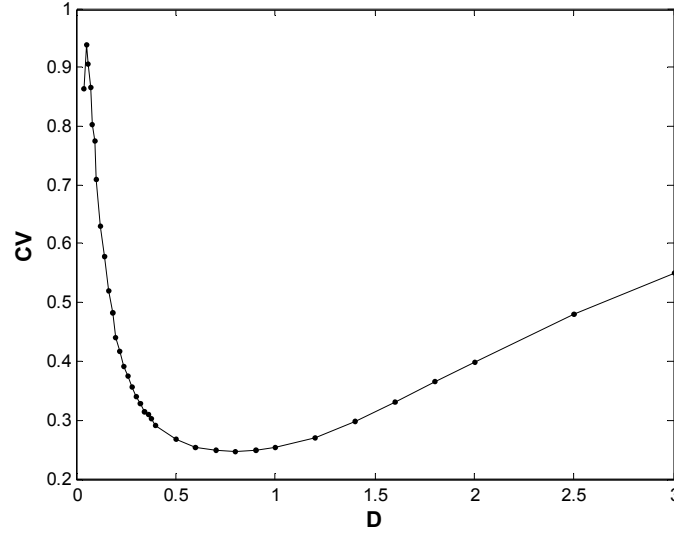
$$\langle T \rangle := \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)}{N} \quad (3.6)$$

$$\langle T^2 \rangle := \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{N} \quad (3.7)$$

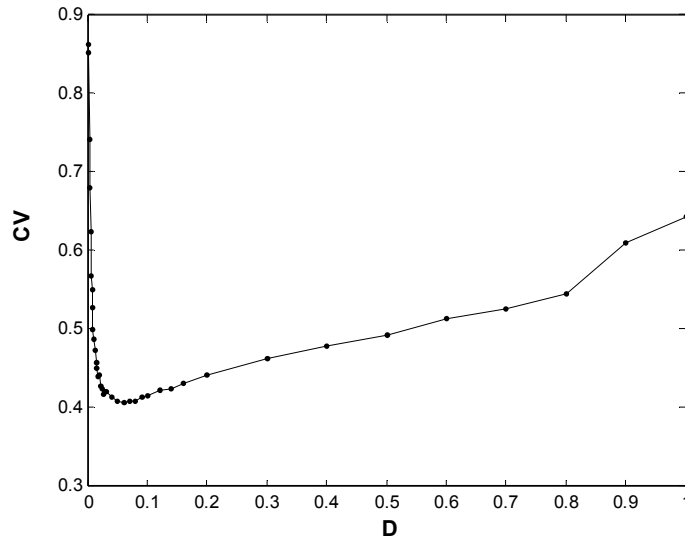
CV eşitliklerinde: $\langle T \rangle$ ortalama spikeler arası aralığı, $\langle T^2 \rangle$ ortalama karesel spikeler arası aralığı göstermektedir. (3.5) denkleminde anlaşılabileceği gibi CV; spikeler arası aralığın (ISI) standart sapmasının ortalamasına bölümü olarak tanımlanmaktadır. CV, 0 ile 1 arasında değerler alan, değeri sıfıra yaklaştıkça düzenliliği, 1'e yaklaştıkça düzensizliği ifade eden bir terimdir. Tamamen düzensiz bir spike dizisinin CV'si 1 dir (Hanggi,et.al, 2002).

Stokastik FHN modeline beyaz Gauss gürültüsü ilave edildiğinde spikelerin düzenliliğini incelemek için CV eğrileri elde edilmiştir.CV eğrileri elde edilirken simülasyonlarda 40 farklı

gürültü varyansı kullanılmıştır. Gürültü bileşeninin membran potansiyeline ve recovery değişkenine eklenmesi durumunda elde edilen CV değişimleri Şekil 3.3 de verilmiştir.



a. Gürültü membran potansiyeline eklendiğinde CV değişimi.



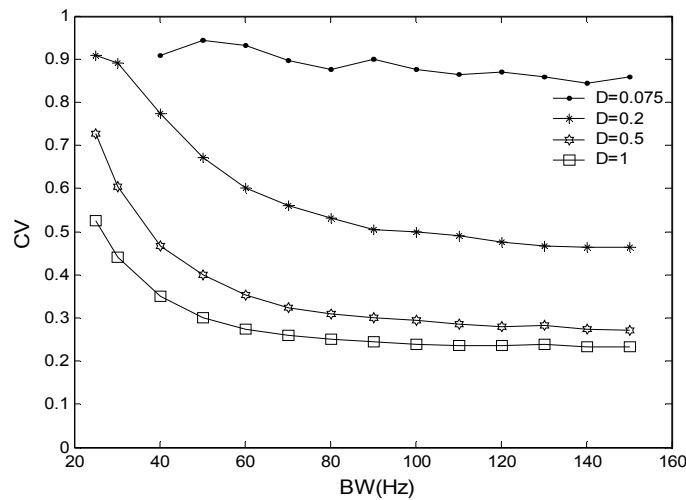
b. Gürültü recovery değişkenine eklendiğinde CV değişimi.

Şekil 3.3 Uyartımsız durumda gürültü şiddeti ile CV değişimi.

Şekil 3.3 de görüldüğü gibi gürültünün membran potansiyeli ve recovery değişkenine ilave edildiği her iki durumda da CV değeri gürültü şiddetinin belirli bir değerine kadar azalmaktadır yani spike trenindeki düzenlilik artmaktadır. Şekil 3.3 (a) da membran potansiyeline gürültü ilavesinde bu değer $D=0.6$ iken, Şekil 3.3 (b) de recovery değişkenine

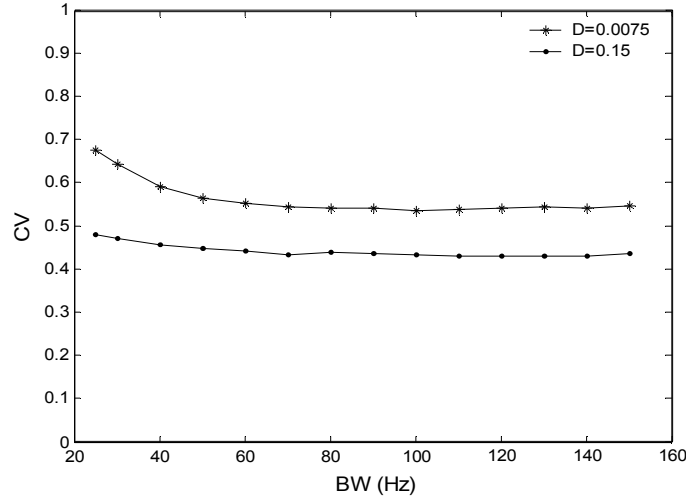
gürültü ilavesinde $D=0.04$ dır. Gürültü şiddetinin bu değerlerinden sonra belirli bir aralığında, gürültü sistemin ateşleme seyrine etki etmemektedir yani bu aralıkta sistem rezonansa girmektedir. Bu rezonans aralığı membran potansiyeline gürültü eklenmesi durumunda daha geniş, recovery değişkenine gürültü eklenmesi durumunda daha dar olarak elde edilmiştir. İki durumda da rezonans aralığı geçildikten sonra, gürültü şiddetinin artmasıyla CV değerleri de yükselmektedir. Ayrıca gürültü membran potansiyeline eklendiğinde minimum CV değeri yaklaşık 0.25 iken, recovery değişkenine eklendiğinde yaklaşık 0.4 dır. Bunun sebebi membran potansiyeli bileşeni v 'nin daha hızlı değişim göstermesinden dolayı daha sık aralıklarla spike üretmesidir.

Nöronal faaliyetlerde önemli yeri olan gürültü faktörünü modellemek için kullanılan beyaz Gauss gürültüsü sonsuz band genişliğine sahip bir gürültüdür, oysa gerçek anlamda nöron dinamiklerinde görülen gürültü sonsuz band genişliğine sahip değildir (Steinmetz et.al., 2001). Biyofiziksel gerçeklere dahada yaklaşmak için FHN modelinde kullanılan gürültü bileşeni band sınırlı olarak ele alınmıştır. Bu amaçla beyaz Gauss gürültüsü 4.dereceden bir band geçiren Butterworth süzgecinden geçirilerek elde edilen band sınırlı gürültü stokastik FHN modelinde kullanılmıştır. Stokastik FHN modelinde membran potansiyeli ve recovery değişkenine band sınırlı gürültü ilave ederek gürültünün band genişliği ile CV değişimleri elde edilmiş ve Şekil 3.4 de verilmiştir:



a. Gürültü membran potansiyeline eklendiğinde CV değişimi.

Şekil 3.4 FHN modelinde dışarıdan uyartım uygulanmadığı durumda band sınırlı gürültü için CV değişimleri.



b. Gürültü recovery değişkenine eklendiğinde CV değişimi.

Şekil 3.4 (devam ediyor).

Şekil 3.4 de verilen gürültü band genişliği ile CV değişimlerinde membran potansiyeline gürültü eklendiği durum için dört farklı gürültü şiddeti, recovery değişkenine gürültü eklendiği durumda ise iki farklı gürültü şiddeti kullanılmıştır. Gürültü band genişliği 20 Hz ile 150 Hz arasında değiştirilmiştir.

Dışarıdan uyartım olmadığı durumda gürültünün band genişliğinin spike zamanlamalarının üzerindeki etkisi nöronal bilgilerin kodlanmasında ve iletilmesinde önemli bir kriterdir (Steinmetz, 2001). Şekil 3.4 (a) da görüldüğü gibi membran potansiyeline gürültü eklendiği durumda; çok küçük gürültü şiddetlerinde gürültü bandgenişliği CV üzerinde etkili olamamaktadır, gürültü şiddeti arttıkça, yaklaşık 80 Hz gürültü band genişliğine kadar CV değeri azalmaktadır, bu noktadan sonra band genişliğinin CV üzerindeki etkisi kaybolmaktadır. Şekil 3.4 (b) de recovery bileşenine gürültünün eklenmesi durumunda gürültü bandgenişliğinin çok küçük gürültü şiddetlerinde CV üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Yüksek gürültü şiddetlerinde gürültü band genişliğinin CV üzerinden bir etkisi kalmamaktadır.

3.3. EŞİK ALTI PERİYODİK UYARTIM

Bu bölümde stokastik FHN modeline eşik altı periyodik uyartım uygulandığında nöron dinamiklerinde meydana gelen değişimler incelenmektedir.

Eşik altı periyodik uyartım, nöronal uyartımlara benzer bir değişim gösterdiğinden mürekkep balığı dev aksonundaki iç dinamikleri (Aihara,et.al., 1984), eşik altı osilasyonları ve rezonans davranışlarını karakterize etmede kullanılmıştır (Lampl et.al., 1997; Richardson et.al., 2003). Son yıllarda yapılan çalışmalarda eşik altı uyartımlara gauss dağılımlı gürültü eklenmesi ile nöronların zayıf sinyalleri algılaması ve kodlamasının mümkün olduğu gösterilmiştir (Bezrukov and Vodyanov, 1995; Collins et.al., 1996; Douglass et.al, 1993; Levin and Miller, 1996). Bu bakımdan nöron dinamiklerinde görülen gürültünün etkisinde, nöronun eşik altı uyartımlara karşı verdiği tepkinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla eşik altı periyodik uyartım:

$$I = A \sin \omega t \quad (3.8)$$

sinüzoidal işaret kullanılmıştır. A ve ω sırasıyla sinüzoidal işaretin genlik ve frekansını göstermektedir. Eşik altı uyartım seviyesi $A = 0.1$ olarak belirlenmiştir. Uyartım frekansı $\omega = 0.1$ ile $\omega = 2$ arasında çeşitli frekans değerleri alınmıştır.

3.3.1. Faz Senkronizasyonu

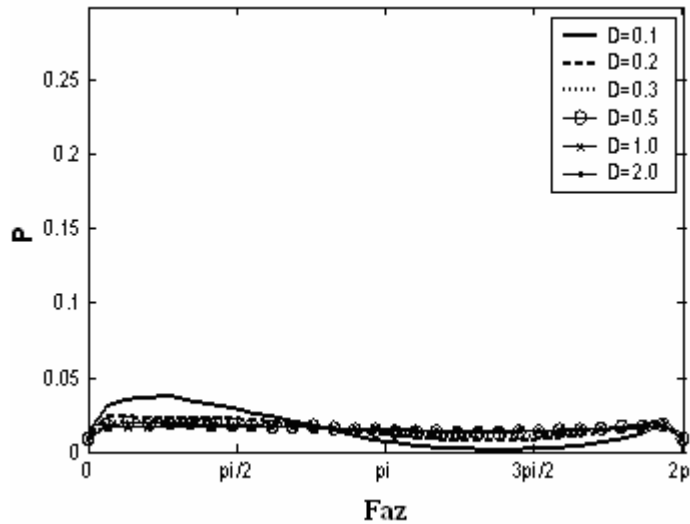
Biyolojik sistemlerde, periyodik uyartım sonucu elde edilen çıkışın, giriş senkronizasyonu dikkat çeken bir konudur (Pikovsky et.al., 2001). Beynin pek çok bölgesinde mikroelktrotlarla yapılan ölçümlerde, nöronal yapılarda senkronize aktiviteler gözlenmiştir (Engel et.al., 1991). Senkronizasyon mekanizması ile nöronların aldıkları işaretleri frekans bazında seçebildikleri de ortaya atılmıştır (Steinmetz et.al., 2000). Toral et.al. (2003) 'ın yaptıkları çalışmada; FHN modeline dayalı iki nöron hücresinin haberleştirilmesi ile eşik altı uyartımda senkronizasyon elde etmişler ve birinci neuron ile ikinci nöronun aynı ateşleme karakteristiği gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Bu bağlamda elde edilen spike zamanlamalarından faydalanarak, nöronal aktiviteler ile eşik altı periyodik uyartım arasındaki faz senkronizasyonu incelenmiştir. Nöronal gürültünün senkronizasyon üzerindeki etkisi, ateşlemenin faz olasılık yoğunluk fonksiyonları incelenerek araştırılmıştır. Faz olasılık yoğunluk fonksiyonlarını elde etmek için, simülasyonlar eşik altı uyartımın 1000 periyodu için yapılmış ve her bir 1000 periyotluk simülasyon 100 kez tekrarlanarak eşik altı uyartımın her bir periyodunda oluşan spike zamanlamalarının ortalaması alınmıştır. Gerekli normalizasyonlar yapılarak uyartım fazına (ϕ) karşılık faz olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilmiştir.

FHN modelinde gürültünün faz senkronizasyonu üzerindeki etkisi, gürültü bileşeninin membran potansiyeline ve recovery değişkenine ilave edilmesi durumlarında incelenmiştir.

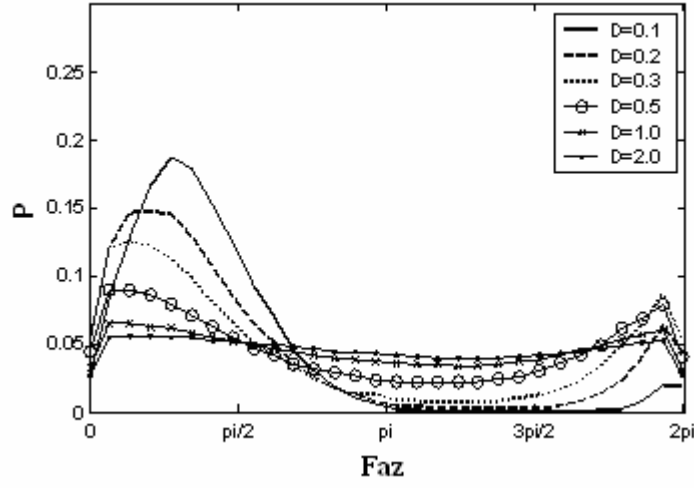
3.3.1.1. Gürültü Bileşeni Membran Potansiyeline Eklendiği Durumda Faz Senkronizasyonu

İyon kanal gürültüsü ve sinaptik gürültüyü modellemek için beyaz Gauss gürültüsü kullanılmış ve membran potansiyeline ilave edilmiştir. Altı farklı gürültü şiddeti için, yedi eşik altı periyodik uyartım frekansında elde edilen faz olasılık yoğunluk fonksiyonları Şekil 3.5 de gösterilmiştir (Ozer and Uzuntarla, 2006a).

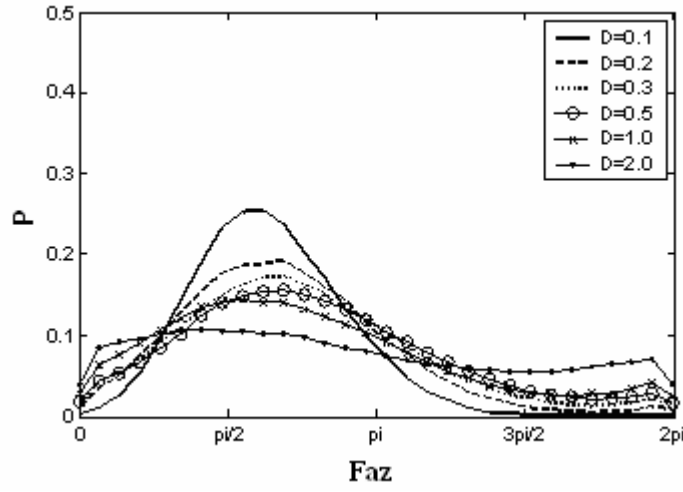


a. $\omega = 0.1$.

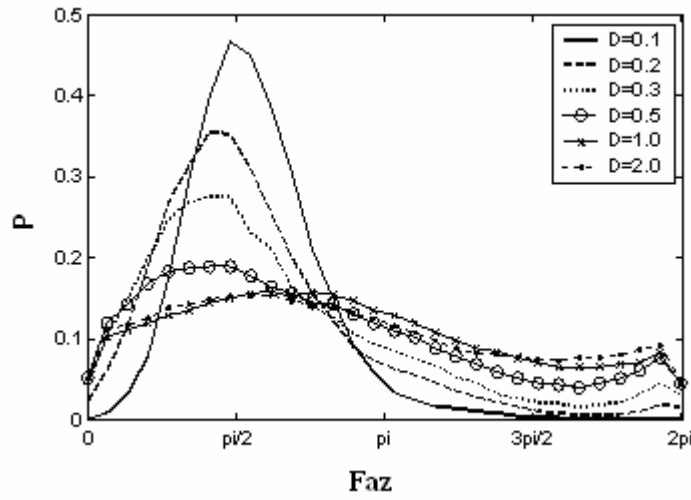
Şekil 3.5 Membran potansiyeline beyaz Gauss gürültüsü ilave edildiğinde faz olasılık yoğunluk fonksiyonları.



b. $\omega = 0.3$.

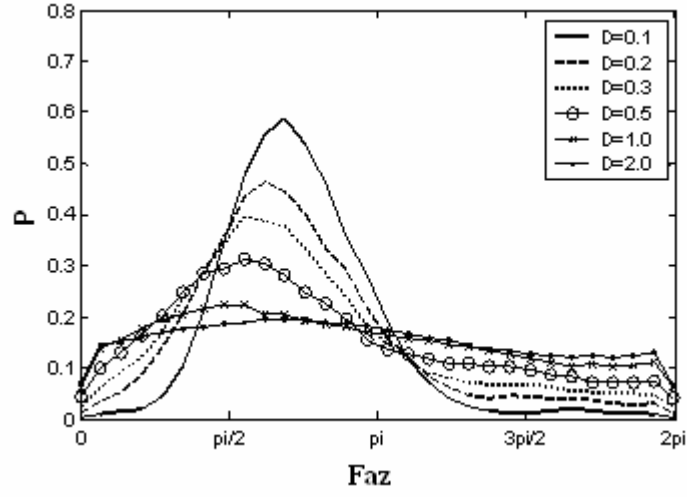


c. $\omega = 0.5$.

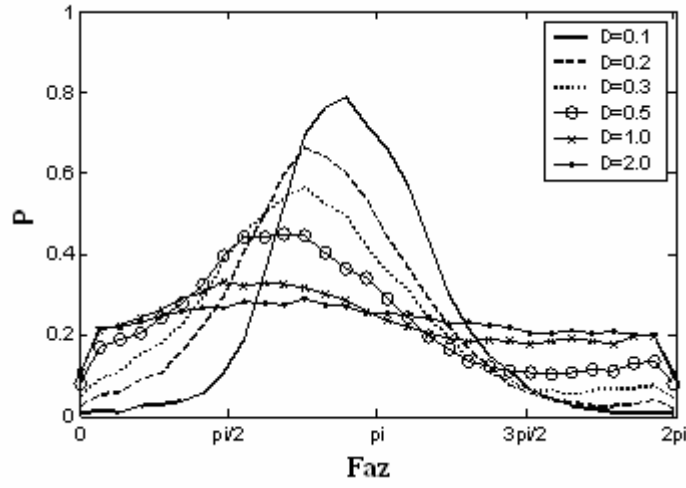


d. $\omega = 0.7$.

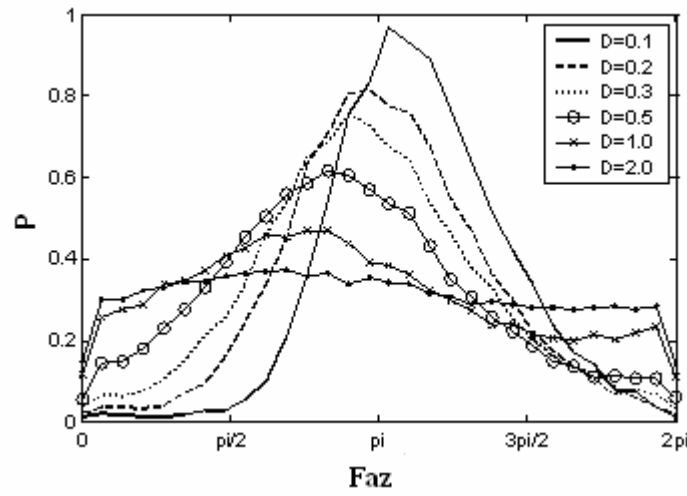
Şekil 3.5 (devam ediyor).



e. $\omega = 1$.



f. $\omega = 1.5$.



g. $\omega = 2$.

Şekil 3.5 (devam ediyor).

Şekil 3.5 de görüldüğü gibi tüm eşik altı periyodik uyartım frekanslarında, gürültü şiddeti arttıkça olasılık yoğunluk fonksiyonlarında düzleşmeler olmakta, bu durum gürültü şiddetinin artmasıyla uyartımın tüm fazlarında ateşlemelerin olduğunu göstermektedir.

Gürültünün şiddetinin azaltılmasıyla $P(\phi)$ de uyartım fazının belirli bölgelerindeki yoğunlaşmanın daha fazla olduğu görülmektedir. Düşük gürültü seviyelerinde dışarıdan uygulanan uyartım daha baskın olmaktadır ve böylece spike zamanlamaları uyartım fazının belirli fazında yoğunlaşmaktadır. Bu davranış “Faz Kenetlemesi” olarak adlandırılır.

Düşük uyartım frekanslarında membran daha çok uyartımın pozitif fazında ateşleme yapmaktadır ve $P(\phi)$ ’nin maksimum noktası ile sinüzoidal uyartımın maksimum noktası arasındaki faz farkı artmaktadır. Çünkü gürültü, nöronun eşik seviyesini daha kolay aşıp ateşlemesine yardımcı olmaktadır, bir başka ifadeyle; eşik altı periyodik uyartım işareti maksimumuna daha ulaşmadan, nöron gürültü yardımı ile ateşleme meydana getirmektedir (Schimid et.al., 2003). Gürültünün bu etkisi Toral et.al. (2003)’ın çalışmasındaki master ve slave neuronları arasında da görülmüştür.

Faz-Olasılık yoğunluk fonksiyonlarından elde edilen bir başka bulgu da uyartım frekansı arttıkça uyartımın fazındaki yoğunlaşmalar negatif faza doğru kayma göstermektedir. Düşük gürültülerde bu kayma belirgin olmakla beraber gürültü arttıkça $P(\phi)$ normal bir dağılım göstermektedir, fakat maksimum noktalar frekans artışı ile yine kaymaktadır. Bu bulgu, iyon kanallarının stokastik davranışını da içeren Hodgkin-Huxley (1952) modeli kullanılarak da elde edilmiştir (Ozer, 2006).

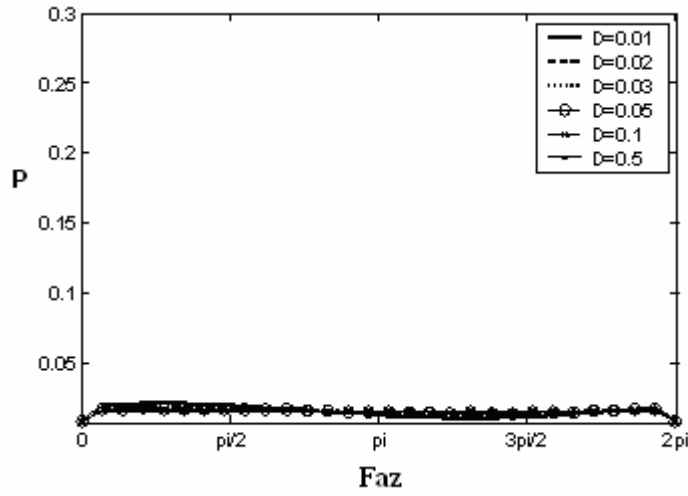
3.3.1.2. Gürültü Bileşeni Recovery Değişkenine Eklendiği Durumda Faz Senkronizasyonu

Eşik altı periyodik sinüzoidal uyartım membran potansiyeline (v) ve gürültü terimi recovery değişkenine (w) ilave edildiği durumda faz senkronizasyonu incelenmiştir. Recovery değişkenine beyaz gauss gürültüsü eklendiğinde kullanılan stokastik FHN model denklemleri (3.9) ve (3.10) denklemlerine dönüşmüştür:

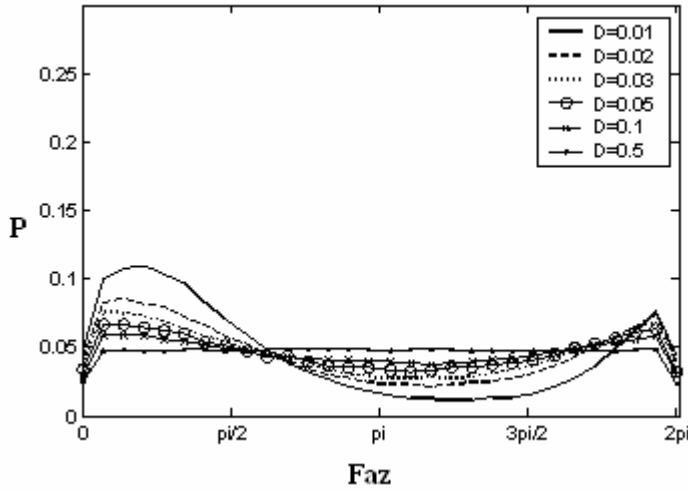
$$\varepsilon \frac{dv}{dt} = v - \frac{v^3}{3} - w + I_{inj} \quad (3.9)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v - \gamma w + \beta) + \xi(t) \quad (3.10)$$

Gürültünün recovery değişkenine ilave edildiği durumda faz olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilirken yedi farklı eşik altı periyodik uyartım frekansı ve her bir frekansta altı farklı gürültü şiddeti kullanılmıştır. Gerekli normalizasyonlardan sonra elde edilen faz olasılık yoğunluk fonksiyonları Şekil 3.6 da verilmiştir (Ozer and Uzuntarla, 2006b).

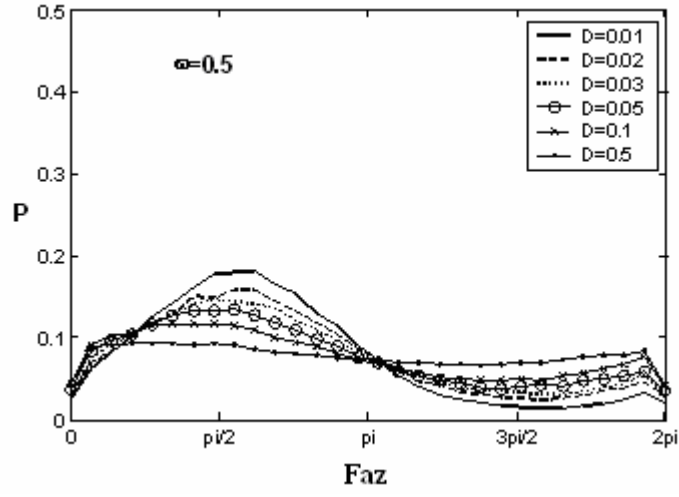


a. $\omega = 0.1$.

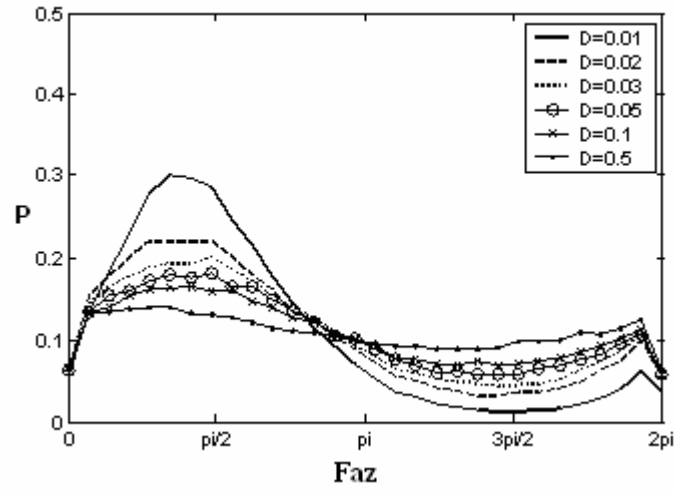


b. $\omega = 0.3$.

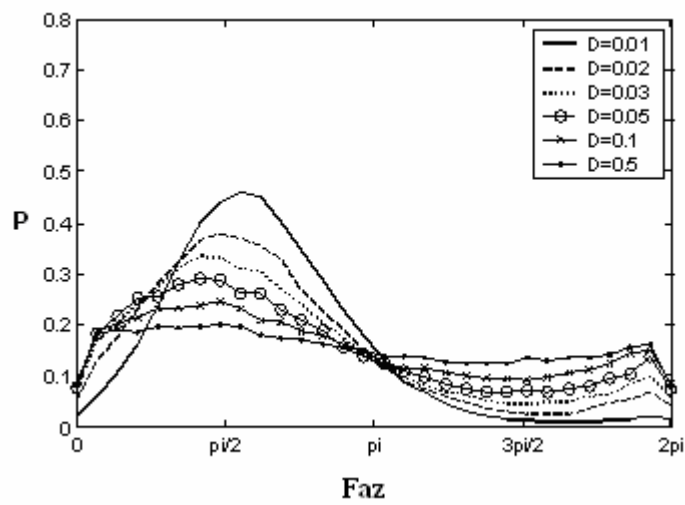
Şekil 3.6. Recovery bileşenine beyaz Gauss gürültüsü ilave edildiğinde faz olasılık yoğunluk fonksiyonları.



c. $\omega = 0.5$.

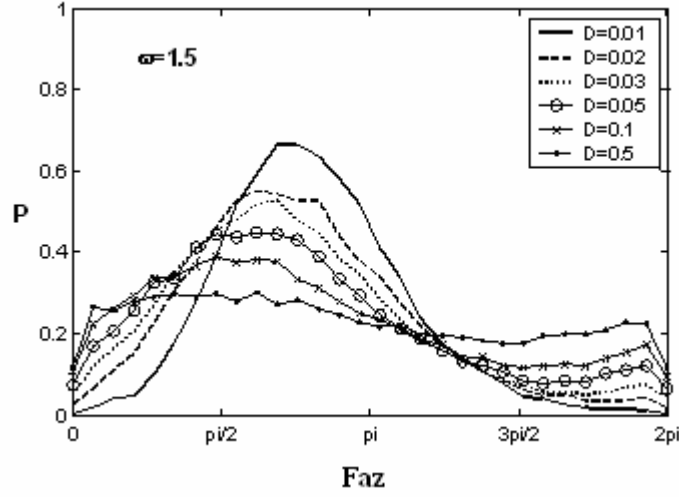


d. $\omega = 0.7$.

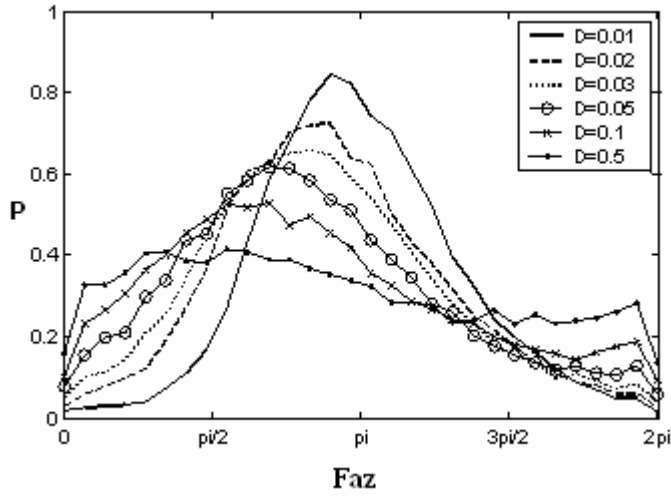


e. $\omega = 1$.

Şekil 3.6 (devam ediyor).



f. $\omega = 1.5$.



g. $\omega = 2$.

Şekil 3.6 (devam ediyor).

Şekil 3.6 da görüldüğü gibi düşük gürültü seviyelerinde uyartım fazının belirli bölgesinde yoğunlaşmalar olmaktadır, gürültü şiddeti arttıkça tüm fazlarda ateşlemeler olmaktadır. Beyaz Gauss gürültüsü recovery değişkenine eklendiğinde prensip olarak faz kenetlemesi bu durumda gözlenmiştir ancak negatif faza kayma membran potansiyeline gürültü ilavesi ile elde edilen kayma kadar gerçekleşmemiştir. Ayrıca recovery değişkenine gürültü eklendiğinde elde edilen faz olasılık yoğunluk fonksiyonlarında kullanılan gürültü şiddeti membran potansiyeline gürültünün ilave edilmesi ile elde edilen faz olasılık yoğunluk fonksiyonlarında kullanılan gürültü şiddetinden daha azdır.

İki durum arasında ortaya çıkan diğer bir farkta olasılık yoğunluk fonksiyonlarının genliklerindedir. Bunun nedeni v değişkenine gürültü eklendiği durumda v , w ya göre daha hızlı olduğundan aynı gürültü şiddetinde simülasyonlar yapılsa dahi ateşleme olasılığı daha fazla olacaktır, dolayısıyla bu da $P(\varphi)$ ye yansımıştır.

3.3.1.3.Ornstein-Uhlenbeck Gürültüsünde Faz Senkronizasyonu

Stokastik FHN modelinde kullanılan gürültü bileşeni beyaz Gauss gürültüsü yerine Ornstein-Uhlenbeck (OU) gürültüsü olduğunda eşik altı uyarımlardaki faz senkronizasyonu incelenmiştir.

Sinaptik bağlantı noktalarındaki gürültü dinamiklerinde sinapsların birinci dereceden iç dinamikleri hesaba katıldığında OU gürültü modeli daha gerçekçi bir gürültüyü temsil eder (Longtin,2002). OU gürültüsü eksponansiyel olarak zayıflayan korelasyona sahip Gauss stokastik prosesidir ve otokorelasyonu:

$$\langle \xi(t)\xi(s) \rangle = Q \exp(-|t-s|/\tau) \quad (3.11)$$

olarak tanımlanır. Denklem (3.11) den anlaşılacağı gibi gürültü iki parametre ile karakterize edilmektedir; Q gürültü varyansı ve τ korelasyon sabiti. OU gürültüsü faz senkronizasyonunu gürültünün korelasyonu ile ilişkilendirmeye olanak sağlamaktadır.

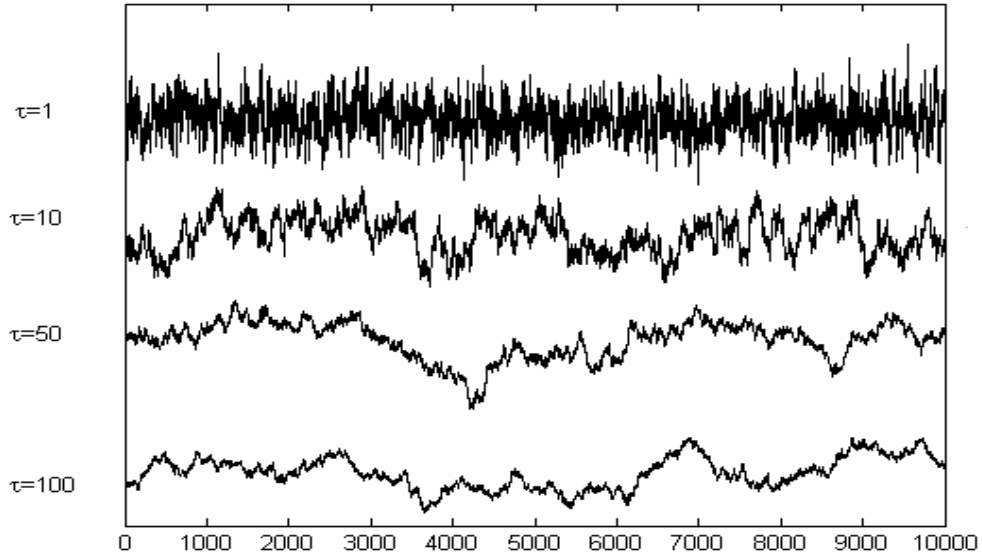
Eşitlik (3.11) de otokorelasyonu verilen OU gürültüsünü elde etmek için integral algoritması kullanılmıştır. Bu algoritma ile stokastik bir değişkenin Δt kadar sonraki değeri, yine aynı değişkenin t anındaki değerinden (3.12) denklemi ile elde edilebilmektedir.

$$\xi(t + \Delta t) = \xi(t)e^{-\Delta t/\tau} + \phi \quad (3.12)$$

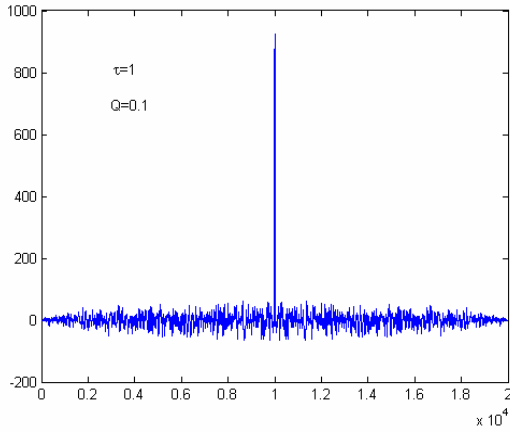
(3.12) eşitliğinde Δt adım aralığını, ϕ ortalaması 0, standart sapması 1 olan Gauss dağılımlı rasgele sayıları belirtmektedir ve varyansı:

$$\sigma_{\phi}^2 = Q (1 - e^{-2\Delta t/\tau}) \quad (3.13)$$

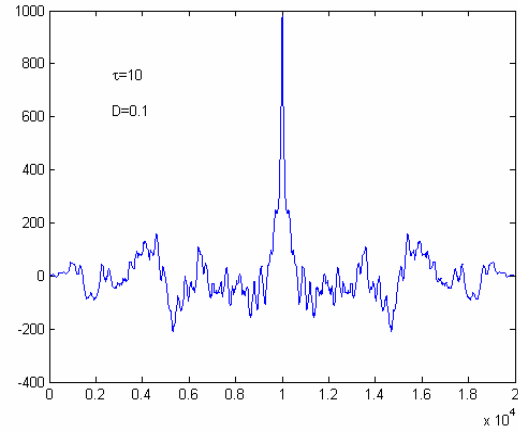
olarak alınmıştır. Fox algoritması kullanılarak elde edilen Ornstein-Uhlenbeck gürültüsü $Q=0.1$ varyansında farklı korelasyon sabitleri için, $\tau = 1, 10, 50, 100$, üretilmiş ve Şekil 3.7 de (Uzuntarla and Ozer, 2006) gürültülerin değişimleri otokorelasyonları ile birlikte verilmiştir:



a. Farklı korelasyon sabitlerinde beş farklı OU gürültüsü.

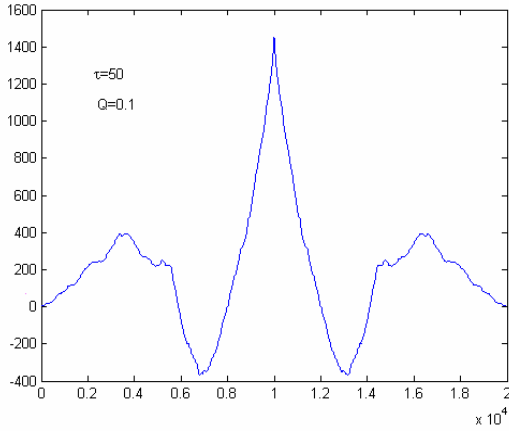


b. $\tau = 1$.

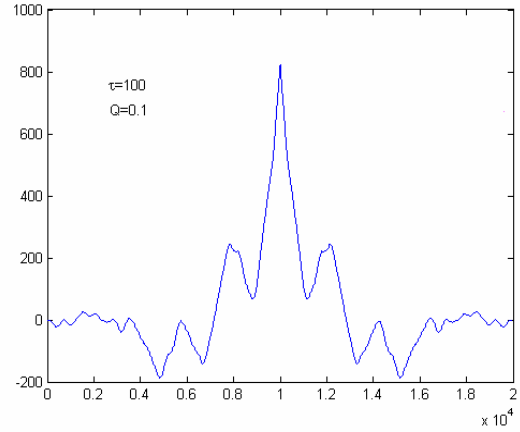


c. $\tau = 10$.

Şekil 3.7 OU gürültüsü ,gürültü şiddeti, $Q=0.1$ için.



d. $\tau = 50$.

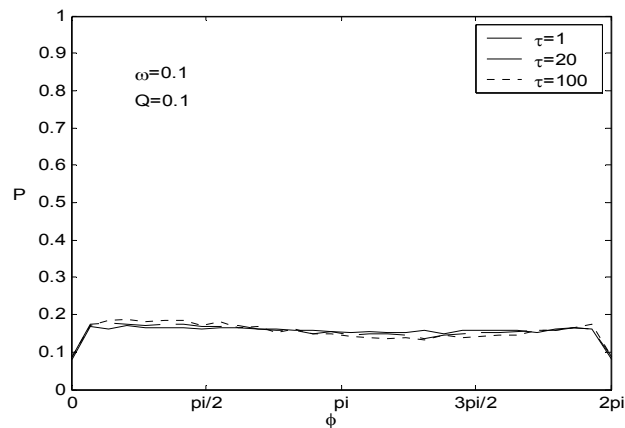


e. $\tau = 100$.

Şekil 3.7 (devam ediyor).

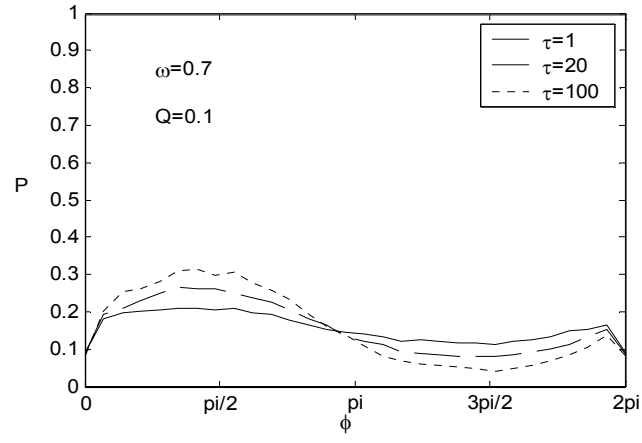
Şekil 3.7 (a) da farklı τ değerleri için verilen OU gürültüleri incelendiğinde τ değeri büyüdükçe daha yavaş değişim gösteren gürültüler elde edilmiştir. Bu değişimi daha iyi kavramak adına Şekil 3.7.(b),(c),(d),(e) de bu gürültülerin otokorelasyonlarının değişimi verilmiştir. Korelasyon sabiti τ 'nın küçük değerlerinde gürültüdeki ardışık örnekler arasındaki ilişki sıfır seviyelerindedir, buna karşın τ 'nın büyük değerlerinde ardışık örnekler arasındaki ilişki eksponansiyel olarak azalan bir eğri üzerinde seyretmektedir.

Ornstein-Uhlenbeck gürültüsü eklenmiş stokastik FHN modelinde faz senkronizasyonu incelemek için OU gürültüsü varyansı $Q=0.1$ olmak üzere 3 farklı τ değeri için 4 farklı uyartım frekansında simülasyonlar yapılarak faz olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilmiş ve Şekil 3.8 de verilmiştir (Uzuntarla and Ozer, 2006):

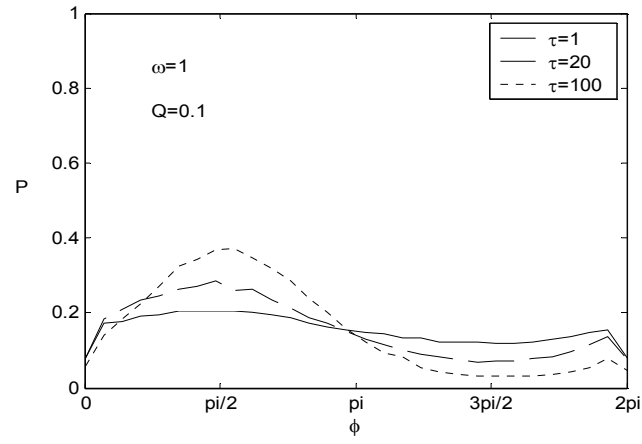


a. $\omega = 0.1$.

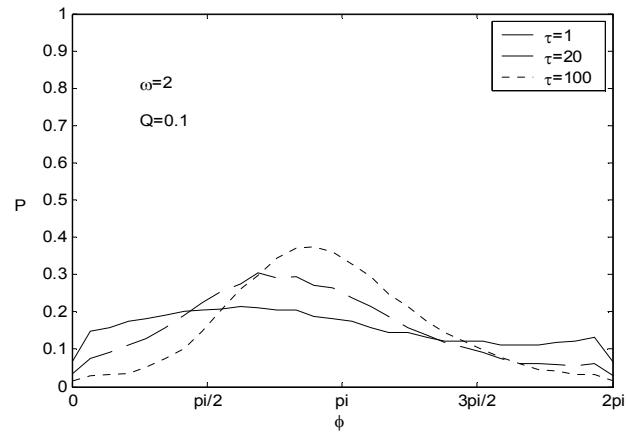
Şekil 3.8 OU gürültüsünde faz senkronizasyonu.



b. $\omega = 0.7$.



c. $\omega = 1$.



d. $\omega = 2$.

Şekil 3.8 (devam ediyor).

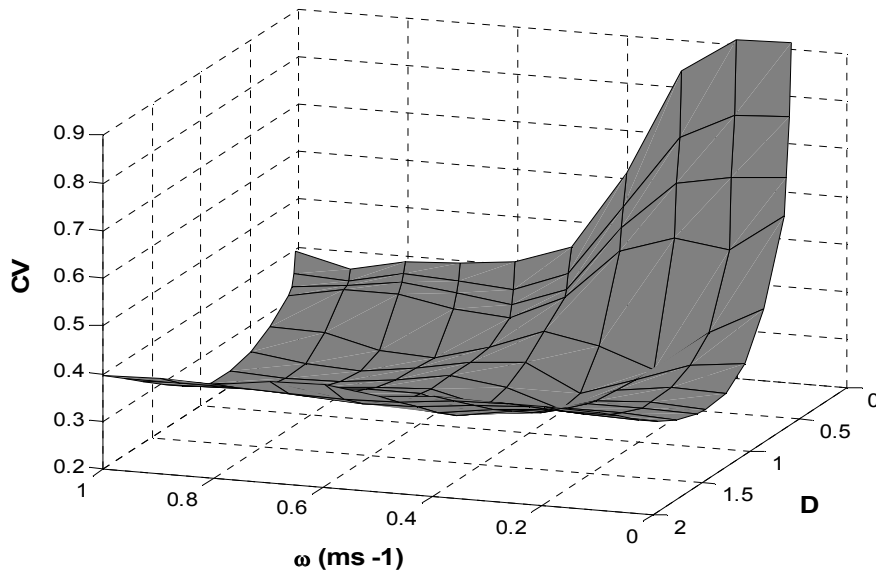
Şekil 3.8 de görüldüğü gibi beyaz gauss gürültüsü ile aynı şiddete sahip bir OU gürültüsü için üretilen spikelerin sayısı daha az olmaktadır. Çünkü kuvvetli bir temporal korelasyona sahip işaret daha düzgün olmakta ve ortalama değişim hızı daha düşük olmaktadır, bu nedenle spike üretim eşiği yükselmektedir (Azouz and Gray, 2000). τ 'nun küçük değerleri için seçilen 4 uyartım frekansında da olasılık yoğunluk fonksiyonu uyartım fazının tamamını kaplamıştır, korelasyon sabiti τ arttıkça eşik altı periyodik uyartım daha baskın olmakta ve faz kenetlemesi gerçekleşebilmektedir. Ayrıca OU gürültüsünde nöron uyartımının pozitif fazında ateşleyebilmektedir, negatif faza bir geçiş olmamaktadır.

3.3.2. Eşik Altı Periyodik Uyartımda Aksiyon Potansiyellerinin (Spike) Düzenliliği

Bu bölümde spikelerin düzenliliği hakkında bilgi veren CV değerinin eşik altı periyodik uyartımda; uyartımın frekansı, gürültünün şiddeti ve band genişliğine göre nasıl değiştiği incelenmiştir.

3.3.2.1.CV'nin Uyartım Frekansı ve Gürültü Şiddeti ile Değişimi

Eşik altı periyodik uyartım ve beyaz Gauss gürültüsü etkisinde FHN modelinin ürettiği spikelerin CV'sinin uyartımın frekansına ve gürültünün şiddetine bağlı olarak değişimi Şekil 3.9 da verilmiştir:



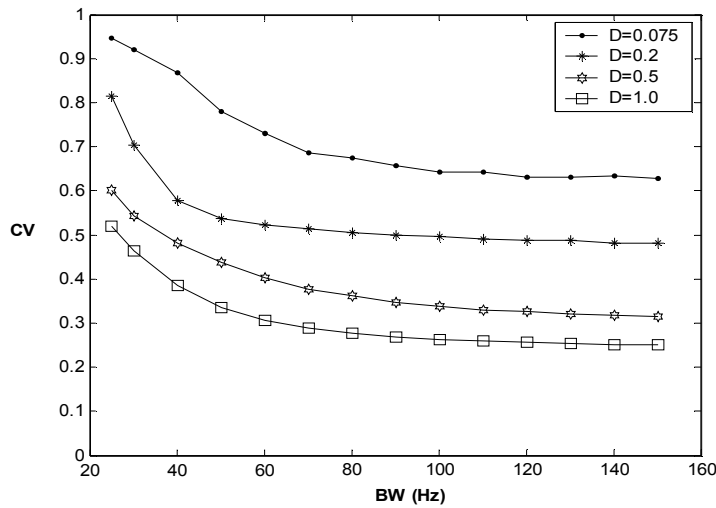
Şekil 3.9 Eşik altı uyartımda CV'nin uyartım frekansına ve gürültü şiddetine bağlı olarak değişimi.

Uygulanan eşik altı periyodik uyartım $\omega = 0.1$ ile $\omega = 1$ arasında 10 farklı frekans değeri ve gürültü varyansı $D=0$ ile $D=2$ aralığında alınarak, 14 farklı gürültü seviyesi için simülasyonlar yapılmıştır. Şekil 3.9 da CV değerlerine ω ve D değişimi altında bakıldığında tüm eşik altı uyartım frekansları için gürültü varyansının yaklaşık $D=0.6$ değerinde CV minimum olmaktadır, bu durum CV'nin belirtilen gürültü seviyesinin dışında frekansa bağımlı iken, bu noktada frekanstan bağımsız olduğunu gösterir.

CV eğrisinden görüleceği gibi düşük gürültü seviyelerinde CV uyartım frekansının azaltılması ile yükselmektedir. Buna karşın gürültü şiddeti artırıldığında tüm uyartım frekansları için CV minimum noktasını yakaladıktan sonra aynı seviyelerde normal bir dağılım göstermektedir.

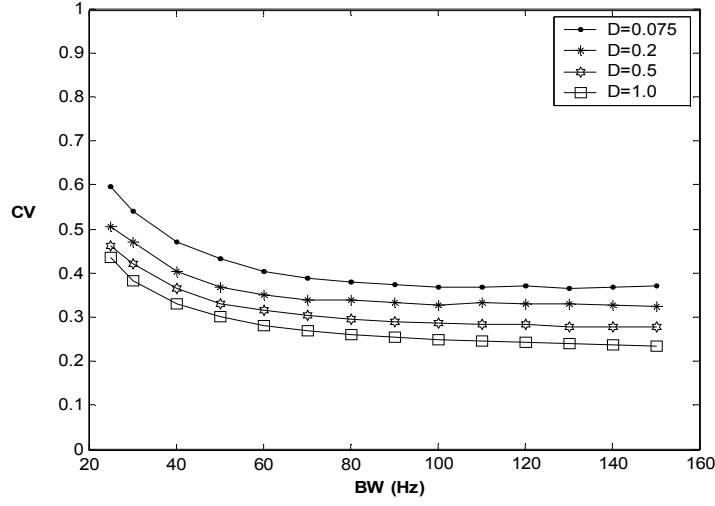
3.3.2.2. Band Sınırlı Gürültüde CV Değişimi

Eşik altı periyodik uyartımda gürültü bileşenini modellemede band sınırlı beyaz gürültü kullanılmıştır. Üç farklı eşikaltı uyartım frekansı için beş gürültü seviyesinde CV eğrileri elde edilmiştir. Uygulanan gürültünün band genişliği 20 Hz ile 150 Hz arasında değiştirilerek CV'nin gürültünün band genişliği ile değişimi Şekil 3.10 da verilmiştir:

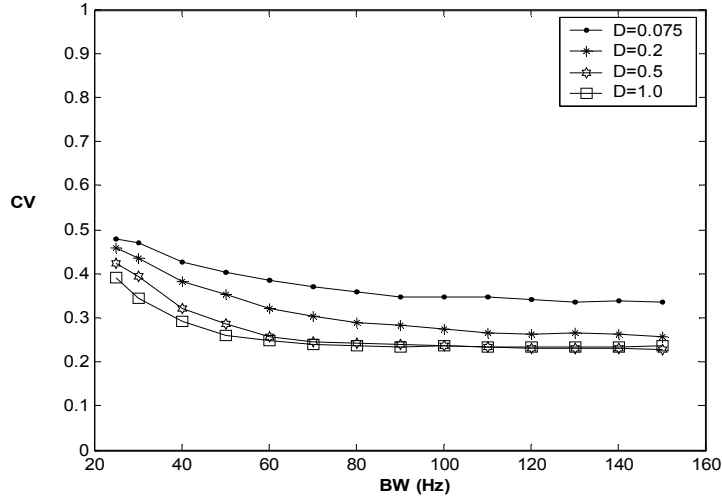


a. $\omega = 0.1$.

Şekil 3.10 CV ile bandsınırlı gauss gürültüsünün farklı gürültü şiddetleri için değişimi.



b. $\omega = 0.5$.



c. $\omega = 0.7$.

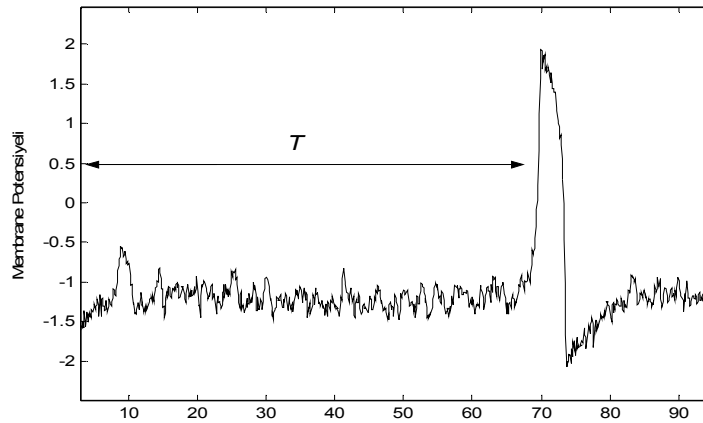
Şekil 3.10 (devam ediyor).

Şekil 3.10 da CV eğrilerinin gürültü band genişliği ile değişimleri incelendiğinde, gürültünün band genişliği 60 Hz civarına ulaşıncaya kadar CV de düşüş görülmektedir, bu değerden sonra band genişliğinin CV üzerindeki etkisi kaybolmaktadır. Uyartım frekansı arttıkça farklı gürültü seviyelerindeki CV eğrilerinin birbirine yaklaştığı görülmektedir. CV eğrilerinin bu tür bir davranışı spike dizilerinin kodlanmasında önemli bir özelliktir (Steinmetz et al., 2001).

3.4. EŞİK ÜSTÜ PERİYODİK UYARTIMIN FHN MODELİNİN CEVAP VERME SÜRESİNE ETKİSİ

FitzHugh-Nagumo nöron modeli kullanılarak nöron dinamikleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Dışarıdan uyartım olmadan sadece gürültünün FHN dinamiklerine etkisi incelenmiş ve rezonans etkisi gösterilmiştir (Pikovsky et.al., 1997; Makarov, 2001; Toral et.al., 2003). Ayrıca periyodik eşik altı uyartım altında elde edilen ve stokastik rezonans olarak bilinen nöron dinamikleri elde edilmiştir (Wiesenfeld et.al., 1994; Collins et.al., 1995). Eşik üstü periyodik uyartımlar için ise gürültünün, bilgilerin kodlanmasında negatif bir etkisinin olduğu ortaya konmuştur (Stocks et.al., 2001). Uyarılabilir sinir hücrelerinde eşik üstü periyodik uyartım uygulanması durumunda gürültünün bilgilerin kodlanmasındaki geciktirici etkisi incelenmiştir (Pankratova et.al., 2005).

Bu bağlamda nöronlardaki gürültü kaynaklarının nöronun verdiği cevabın gecikme süresi üzerindeki etkileri analiz edilmiş ve iki durum üzerinde incelemeler yapılmıştır: (i) membran potansiyelinde dalgalanmalar olduğunda nöronun cevap süresi, (ii) nöronun refrakter özelliklerinin gürültülü olduğu durum. Bu amaçla eşik üstü güçlü periyodik uyartım uygulandığında, gürültü etkisindeki neuron'un cevap verme süresi araştırılmıştır. Bunun için ilk spike oluşum zamanlarına bakılmıştır. Şekil 3.11 de ilk spike oluşumu için geçen süre gösterilmektedir.



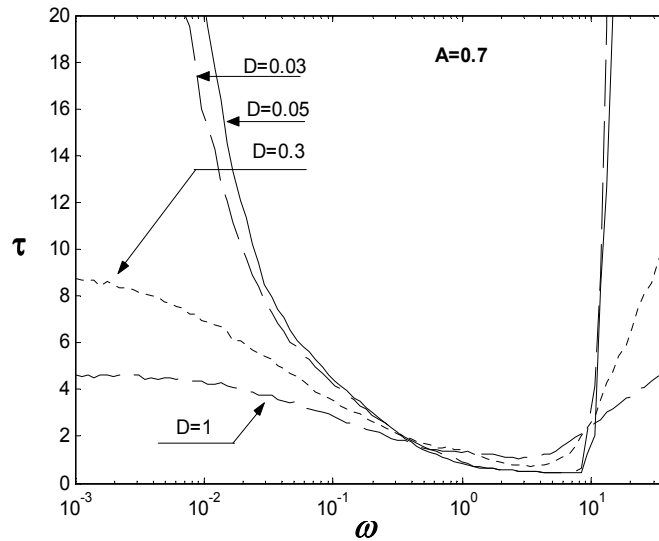
Şekil 3.11 Nöronun cevap verme süresi.

Stokastik modelde spike oluşum anları rasgele gerçekleştiği için dışarıdan uyartım uygulandığında, neuronun cevap verme süresi de dalgalanmaktadır. Cevap verme sürelerinin ortalaması aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$\tau = \langle T \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i \quad (3.14)$$

Eşik üstü periyodik uyartımın FHN modelinin cevap verme süresine etkisini incelemek için iki ayrı yaklaşım kullanılmıştır. Birinci yaklaşımda gürültü FHN modelinde membran potansiyel değişim ifadesinin verildiği (2.7) denkleme ilave edilmiştir. Bu yaklaşım için $N=5000$ deneme sayısı kullanılmıştır. İkinci yaklaşımda ise gürültü, FHN modelinde recovery değişiminin verildiği (2.8) denkleme ilave edilmiştir. Bu yaklaşım için $N=15000$ deneme sayısı kullanılmıştır. Her iki durumda da eşik üstü periyodik uyartımın, $I = A \sin \omega t$, genliği $A=0.7$ olarak seçilmiştir.

Birinci durumda membran potansiyelindeki dalgalanmaları modelleyen beyaz gauss gürültüsü varyansı, dört farklı değerde alınıp eşik üstü periyodik uyartım frekansı $\omega = 0.001$ ile $\omega = 75$ arasında değiştirilmiş ve ortalama cevap süresi τ ile uyartım frekansının değişimi farklı gürültü şiddetleri için Şekil 3.12 de verilmiştir:

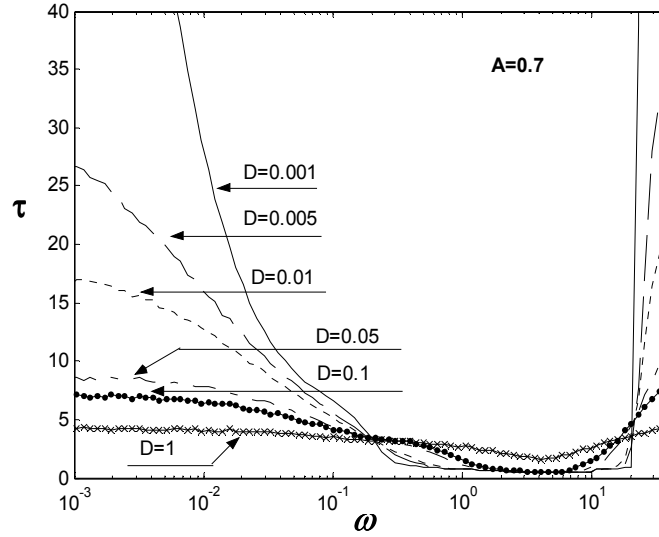


Şekil 3.12 Beyaz Gauss gürültüsü membran potansiyeline ilave edildiğinde eşik üstü uyartımlarda nöronun ortalama cevap süresinin eşik üstü uyartım frekansı ile değişimi.

Şekil 3.12 de görüldüğü gibi ortalama cevap süresi τ , tüm gürültü şiddetleri için uyartım frekansının bir bölgesinde ($\omega = 1 - 6$) minimum değerini yakalamaktadır, bu aralıkta cevap süresi neredeyse gürültü şiddetinden bağımsızdır. Bu bölgenin dışında ortalama cevap süresi gürültü şiddetinin artmasıyla azalmaktadır. Yüksek gürültü şiddetlerinde ortalama cevap

süresi çok büyük bir değişim göstermektedir, fakat yine belirtilen frekans aralığında çökme gerçekleşmektedir. Nöron dinamikleri büyük ölçüde gürültü tarafından kontrol edilmektedir, uyartım frekansının neuronun cevap süresi üzerinde etkisi kalmamıştır.

Nöronun refrakter özelliklerinin gürültülü olduğu ikinci durumda nöronun cevap verme süresinin ortalaması τ 'nın uyartım frekansı ile değişimi Şekil 3.13 de verilmiştir.



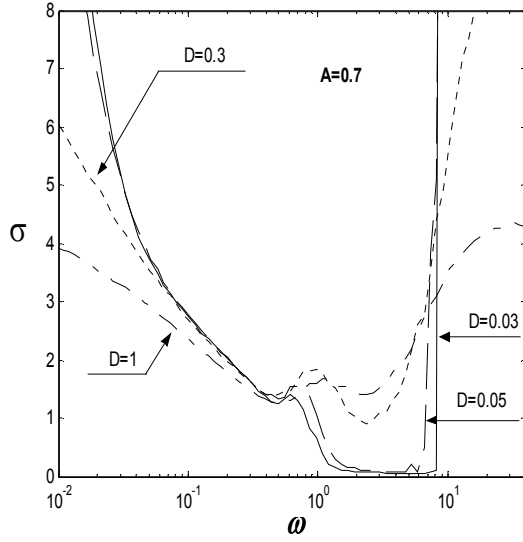
Şekil 3.13 Nöronun refrakter özelliklerinin gürültülü olduğu durumda cevap verme süresinin eşik üstü uyartım frekansı ile değişimi.

Şekil 3.13 de görüldüğü gibi eşik üstü uyartım frekansı için yine bir rezonans bölgesi bulunmuştur. Yüksek gürültü şiddetlerinde minimum cevap süresinin olduğu bölge yani rezonans bölgesi kaybolma eğilimindedir. Fakat bir önceki duruma göre daha geniş bir rezonans aralığı elde edilmiştir ($\omega = 0.1 - 16$). Ayrıca Şekil 3.12 ve 3.13 incelendiğinde membran potansiyeli v , gürültülü iken ortalama cevap süresinin daha kısa olduğu görülmektedir.

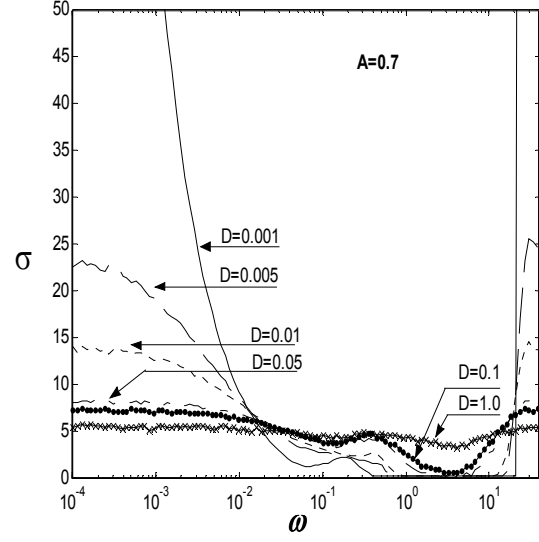
Eşik üstü güçlü uyartımda nöronun cevap süresini etkileyen faktörleri daha iyi belirlemek için nöron cevap verme sürelerinin standart sapmasının uyartım frekansı ile değişimi incelenmiştir. Standart sapma:

$$\sigma = \sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2} \quad (3.15)$$

denklemleri ile ifade edilir. Nöron cevap verme süresinin standart sapması her iki durum içinde Şekil 3.14 de verilmiştir.



a. Membran potansiyeline gürültü ilave edildiği durum

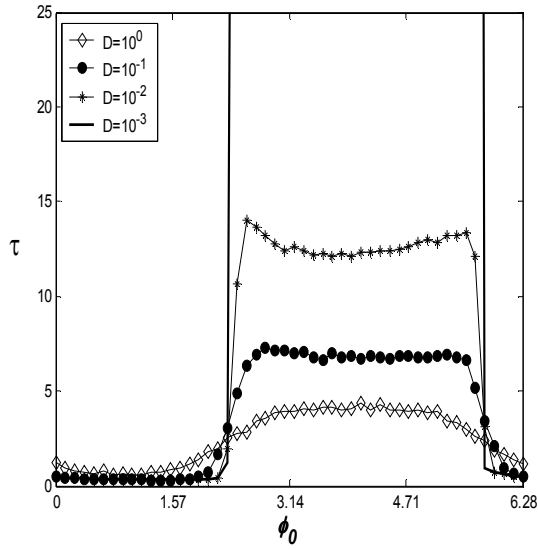


b. Refrakter özelliklerin gürültülü olduğu durum.

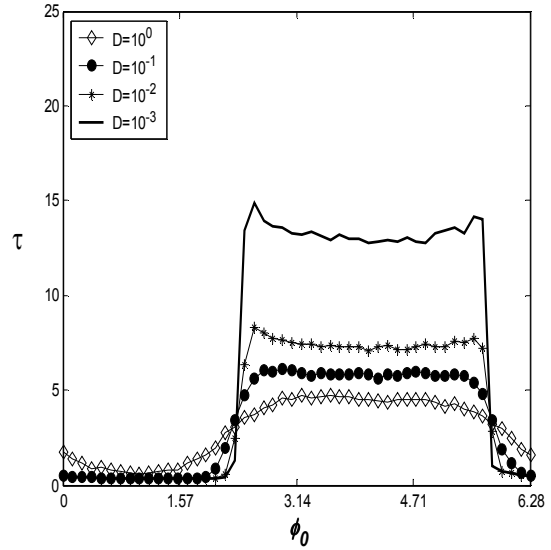
Şekil 3.14 Eşik üstü uyarımda nöron cevap sürelerinin standart sapması.

Şekil 3.14 de görüldüğü üzere rezonans frekansı aralığında her iki durumdada eşik üstü uyartım frekansı yüksek gürültü şiddetlerinde nöron cevap süresini etkilememektedir.

Nörona dışarıdan uygulanan eşik üstü güçlü periyodik uyartımın fazının, $I_{inj} = A(\sin \omega t + \varphi_0)$, nöron cevap süresini nasıl etkilediğini incelemek için eşik üstü periyodik uyartımın frekansı $\omega = 4$ ve genliği $A = 0.7$ alınarak, dört farklı gürültü şiddeti için simülasyonlar yapılmıştır. Yine membran potansiyelinin gürültülü olduğu durum için 5000 ve recovery değişkeninin gürültülü olduğu durum için 15000 simülasyon tekrarı yapılmıştır. Ortalama cevap süresinin uyartımın fazı ile değişimi Şekil 3.14 de iki durum içinde verilmiştir:



a. Membran potansiyeline gürültü eklenmiş durum.



b. Recovery değişkenine gürültü eklendiği durum.

Şekil 3.14. Ortalama cevap süresinin uyartımın fazı ile değişimi.

Şekil 3.14 de görüldüğü gibi yüksek gürültü şiddetinde her iki durumda da uyartımın fazı ortalama cevap süresini çok fazla etkilememektedir, ancak gürültü seviyesi düştükçe uyartım fazının ortalama cevap süresi üzerindeki etkisi artmaktadır. Uyartım fazı ϕ_0 'ın belirli bir değerine kadar hiçbir etkisi olmamaktadır, ancak bir noktadan sonra nöronun cevap süresini büyük ölçüde etkilemeye başlamaktadır. Bunun iki sebebi olabilir: (i) çünkü artık dinamik olarak değişmekte olan eşik (threshold) seviyesinin değişim süresi, uyartımın ateşleme için gerekli olan genliği yakalama süresinden daha kısa olmaktadır, (ii) Dinamik eşik seviyesi belirli uyartım fazından sonra yükselmektedir (Pankratova et.al, 2005).

3.5 SEZGİSEL (ANTICIPATED) SENKRONİZASYON

Biyolojik ve fiziksel sistemlerdeki senkronizasyon son yıllarda giderek üzerinde çalışmalar yapılan bir konu haline gelmiştir. Voss (2000), dinamik sistemlerde uygun bir master-slave konfigürasyonunda slave sistemin master sisteme ait dinamikleri daha önceden sezebildiğini göstermiştir. Slave sistemin varlığı master sistemin dinamiklerini etkilememesine rağmen slave sistem master sistemin davranışlarını aynı hızda izleyebilmektedir. Bu önemli özellik slave sistem dinamiklerinde daha önceden meydana gelen tepkilerin hafızada tutularak sisteme geri besleme olarak tekrar girilmesi ile elde edilmiştir. İki sistem arasındaki

senkronizasyonun sağlanması için gerekli ilişkiyi Voss (2000) (3.16) eşitliğindeki gibi tanımlamıştır;

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f(x(t)) \\ \dot{y}(t) &= f(y(t)) + K[x(t) - y(t - \tau)]\end{aligned}\tag{3.16}$$

Önerilen sistemde $f(x)$ dinamik sistemi, K iki sistem arasındaki kuplaj katsayısını, τ ise slave sistemin geribeslemede kullandığı zaman gecikmesini göstermektedir. Eşitlikler incelendiğinde $y(t) = x(t + \tau)$ çözümü sistemin kararlı bir çözümüdür. Bu kararlı çözümün geçerli olduğu, oldukça kaotik davranışlar sergileyen lazer uygulamalarında (Liu et.al, 2002) teroik olarak ve elektronik devrelerde deneysel olarak gösterilmiştir (Masoller, 2001).

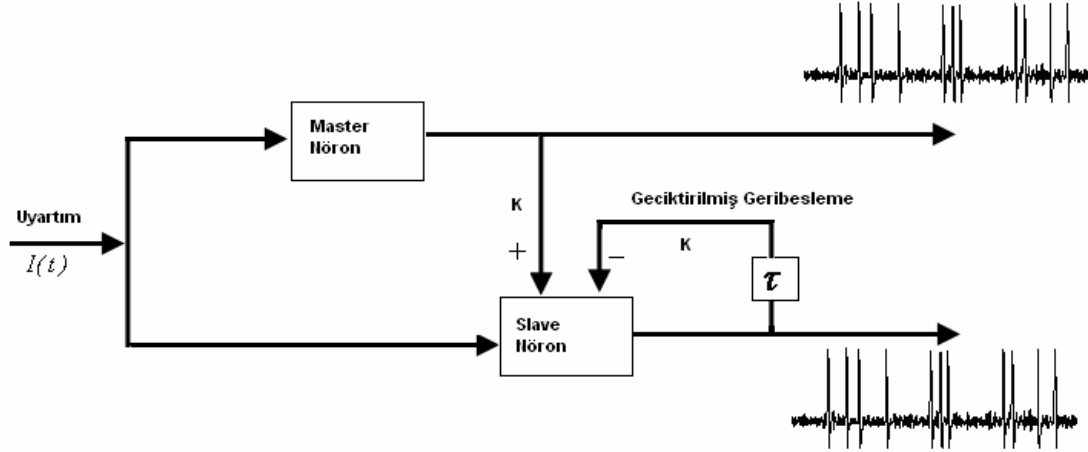
Bundan sonra ; yapılan bu çalışmalarda ortaya atılan sonuçları daha da genişletmek amacıyla ,dinamik sistemlere dışarıdan ani değişimler gösteren bir giriş uygulandığında iki sistem arasındaki senkronizasyon üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu bağlamda dinamik sistem eşitliklerini:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f(x(t)) + I(t) \\ \dot{y}(t) &= f(y(t)) + I(t) + K[x(t) - y(t - \tau)]\end{aligned}\tag{3.17}$$

(3.17) denklemi ile verilmiştir. Tanımlanan bu yeni sistemde $I(t)$ master ve slave sistem için dışarıdan uygulanan ani değişimler gösteren uyardımdır. Uyardımsız durumda belirlenen $y(t) = x(t + \tau)$ çözümü artık eşitlik (3.17) için geçerli çözüm olmamaktadır. Bu çözüm sadece $I(t)$ periyodik bir uyardım olduğunda geçerli olur ($I(t) = I(t + \tau)$). Fakat master sistem dinamiklerine dışarıdan uygulanan uyardım $I(t)$ yerine $I(t - \tau)$ olsaydı, sezme (öngörme) mekanizmasını belirten $y(t) = x(t + \tau)$ dinamik denklemlerin yine bir çözümü olacaktı ama bu durumda slave sistem dışarıdan uygulanan uyardımı daha önceden bildiği için sezgileme kavramı önemini yitirecekti.

Beyin kabuğu üzerinde gerçekleşen proseslerde senkronize nöronal osilasyonlar pek çok araştırmaya konu olmuş (Troub et.al., 1996; Roelfsema et.al., 1997) ve bazı yapıların

uygulanen uyartımları birkaç milisaniye önceden tahmin edebildiği ortaya konmuştur (Ballard et.al., 2000; Mehta, 2001). Bu noktadan yola çıkarak nöronlardaki senkronize tahmin edebilme yeteneği, Voss (2000)'un ortaya attığı dinamik sistemlerdeki sezgileme mekanizması ile araştırılmıştır. Bunun için iki nöron master-slave konfigürasyonunda bağlanmış, aynı uyartım altında slave nöronun master nöron ile sezgisel senkronizasyonu incelenmiştir.



Şekil 3.15. Aynı uyartım altındaki iki nöronun master-slave konfigürasyonu.

Nöronlardaki senkronize tahmin yeteneğini incelemek için Şekil 3.15 de verilen blok diyagramdaki master ve slave nöronları matematiksel olarak modellemede FitzHugh-Nagumo nöron modeli kullanılmıştır. Bu bölümde, daha önceki bölümlerde kullanılan denklemlerinin yerine FHN modelinin başka bir formu kullanılmıştır. Model denklemleri (Toral et.al, 2003):

$$\frac{\partial v_m}{\partial t} = -v_m(v_m - a)(v_m - I) - w_m + I(t) \quad (3.18)$$

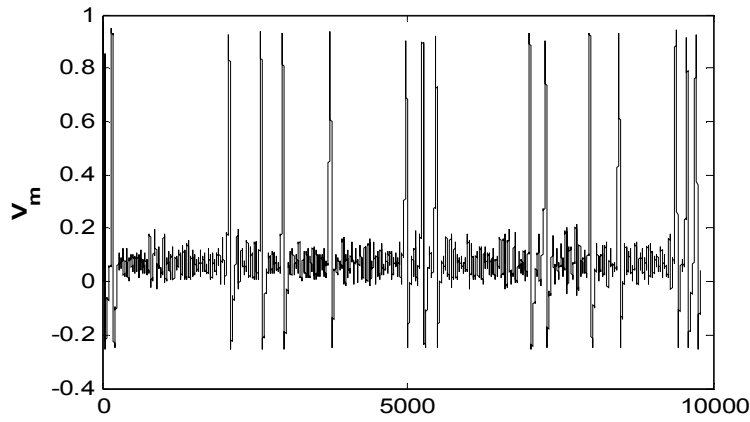
$$\frac{\partial w_m}{\partial t} = \varepsilon(v_m - bw_m)$$

$$\frac{\partial v_s}{\partial t} = -v_s(v_s - a)(v_s - I) - w_s + I(t) + K[v_m(t) - v_s(t - \tau)] \quad (3.19)$$

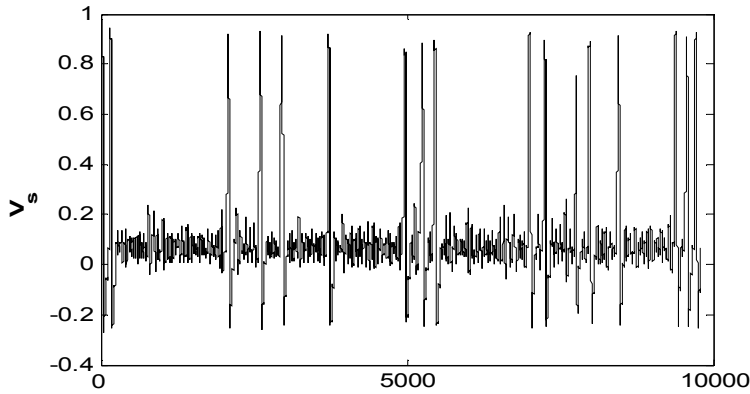
$$\frac{\partial w_s}{\partial t} = \varepsilon(v_s - bw_s)$$

olarak verilmiştir. Eşitliklerde (v_m, w_m) master nöron ile ilgili değişkenler, (v_s, w_s) ise slave nöron ile ilgili değişkenlerdir. a, b ve ε ise kullanılan FHN nöron modeli nonlinear

denklemlerine ait sabitlerdir. K iki nöron arasındaki kuplaj katsayısını ve τ ise slave nöronda kullanılan geribesleme döngüsünün gecikme zamanıdır. $I(t)$ nöronal gürültüyü modelleyen ortalaması ' $I_0 = 0.03$ ', standart sapması '1' ve $D\delta(t-t')$ otokorelasyonu ile verilen beyaz gauss gürültüsüdür. D gürültünün varyansını göstermektedir. Nöronal gürültünün (dışarıdan uygulanan uyartım: $I(t)$) ortalaması I_0 , FHN modeli için eşik seviyesine yakın bir değer seçilmiştir ve böylece oldukça kompleks, düzensiz dinamikler elde edilmiştir. Nöronal gürültü etkisinde master ve slave nöronlarının dinamikleri Şekil 3.16 da verilmiştir.



a. Master nörona ait spike treni.

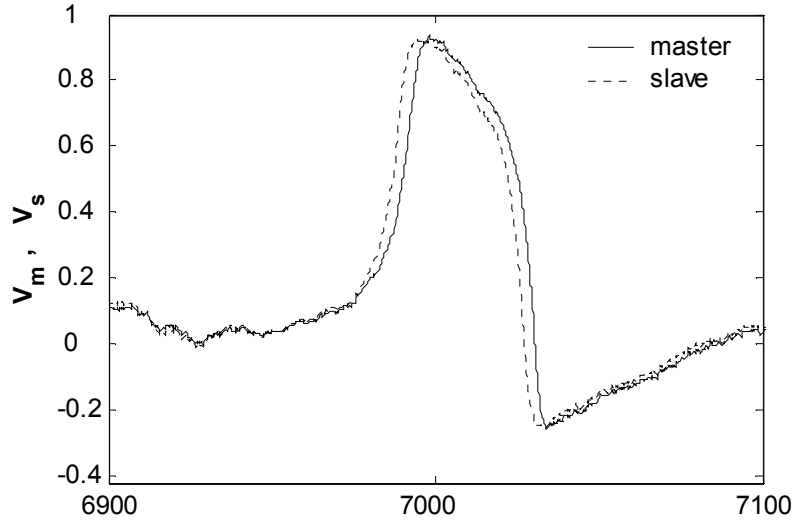


b. Slave nörona ait spike treni.

Şekil 3.16 Master ve Slave nöron dinamikleri; $a = 0.139, b = 2.54, \varepsilon = 0.008$
 $K = 0.03, \tau = 2, D = 8e-5$.

Şekil 3.16 da görüldüğü üzere slave nöron master nöronun oluşturduğu spike zamanlamalarından hemen önce ateşleyerek master'a ait dinamikleri önceden tahmin edebilmektedir. Bunun yanında slave nöron dinamiklerinde master nöronda bulunmayan hata

spikelerinin oluştuğuda görülmektedir. Hata spikelerinin fazlalığı sezgisel (anticipated) senkronizasyonun giderek kaybolduğunu göstermektedir. Şekil 3.17 de slave nöronun master nöronun oluşturduğu bir aksiyon potansiyelini önceden sezinlemesi görülmektedir.

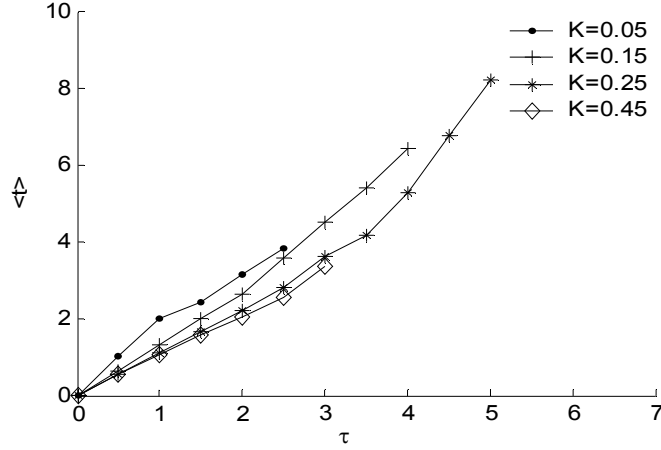


Şekil 3.17 Slave nöronun master nöronun tepkisini önceden sezmesi. $K = 0.03, \tau = 2$.

Master ve slave nöronları arasındaki sezgisel senkronizasyonu incelemek için ortalama sezgi süresi hesaplanmıştır. Ortalama sezgi süresi:

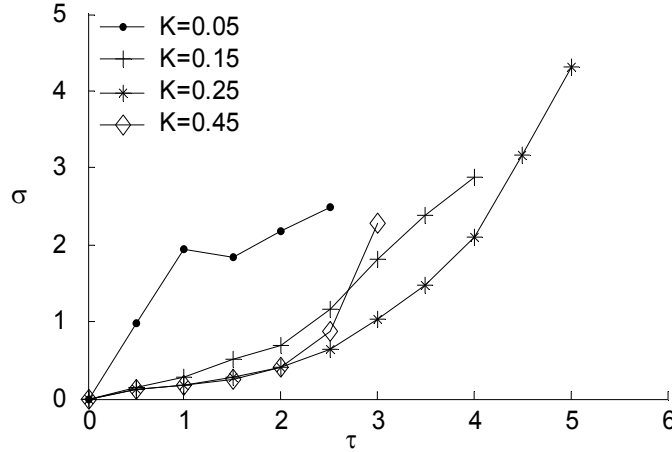
$$\langle t \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N t_i^m - t_i^s \quad (3.20)$$

olarak hesaplanmıştır. t_i^m master nöronun spike oluşturduğu anları, t_i^s slave nöronun spike oluşturduğu anları göstermektedir. N ise ortalama sezgi süresi elde edilirken kullanılan master nörona ait spike sayısıdır. Burada slave nöronun oluşturduğu hatalı, master ile senkronize olmayan spikeler dikkate alınmamıştır. Ortalama sezgi süresi master nörona ait $N=500$ spike üzerinden ortalama alınarak bulunmuştur. Şekil 3.18 de ortalama sezgi süresinin dört farklı kuplaj katsayısı (K) değeri için geribesleme gecikme süresi τ ile değişimi verilmiştir.



Şekil 3.18 Ortalama sezgi süresinin dört farklı kuplaj katsayısı (K) için geribesleme zamanı τ ile değişimi.

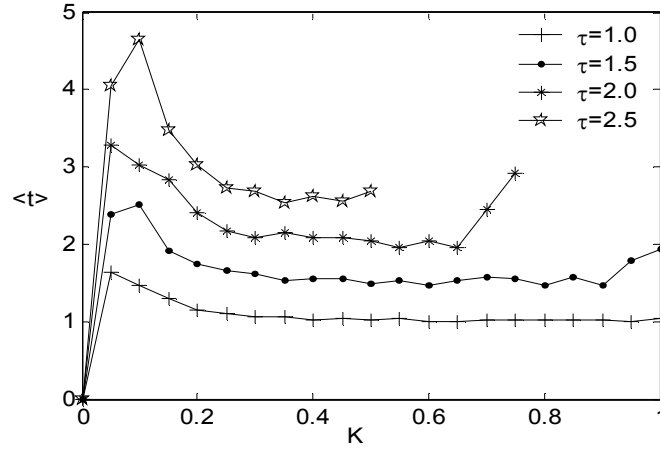
K 'nın büyük değerlerinde ,ortalama sezgi süresi $\langle t \rangle = \tau$ seviyelerinde olduğu ve senkronizasyonun kaybolduğu görülmektedir. Öte yandan K 'nın küçük değerleri için sezgi süresinin τ 'dan büyük olduğu bulunmuştur. Bu durum senkronizasyonun zayıf olduğu anlamına gelmez , fakat Şekil 3.19 da verilen aynı K değerleri için ortalama sezgi süresinin standart sapmasına bakıldığında $\langle t \rangle > \tau$ değerlerinde standart sapmanın arttığı görülmektedir, bu durum senkronizasyonun kötü olduğu anlamına gelir.



Şekil 3.19 Sezgi süresinin standart sapmasının dört farklı kuplaj katsayısı K için geribesleme zamanı τ ile değişimi.

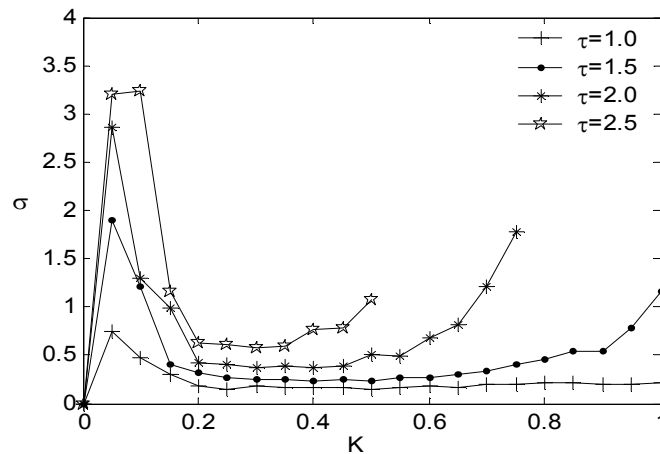
Master ve Slave nöronları arasındaki kuplaj katsayısı K 'nın tüm değerlerinde maksimum bir sezgi süresine ulaşılmaktadır, başka bir değişle τ 'nun belirli değerinden sonra senkronizasyon kaybolmaktadır.

Şekil 3.20 de ortalama sezgi süresinin farklı geribesleme gecikme sürelerinde, master ve slave nöronları arasındaki kuplaj katsayısı ile değişimi verilmiştir:



Şekil 3.20 Ortalama sezgi süresinin dört farklı τ değeri için kuplaj katsayısı ile değişimi.

Şekil 3.20 de görüldüğü gibi τ 'nın tüm değerleri için bir $K_{min} < K < K_{max}$ aralığı mevcuttur. Bu aralıkta sezgisel senkronizasyonun iyi olduğu söylenebilir. Çünkü bu aralıkta ortalama sezgi süresi $\langle t \rangle \cong \tau$ seviyelerinde seyretmektedir. K 'nın küçük değerleri için, $K < K_{min}$, $\langle t \rangle \sim 0$ olduğu görülmektedir ki bu da iki nöronun tamamen senkronize olduğunu gösterir ama bu senkronizasyon sezgisel bir senkronizasyon değildir. K 'nın büyük değerlerinde, ($K > K_{max}$), iki nöron arasındaki senkronizasyon slave nöronun kaotik davranışından dolayı kaybolmaktadır.



Şekil 3.21 Sezgi süresinin standart sapmasının dört farklı τ değeri için kuplaj katsayısı (K) ile değişimi.

Master ve Slave nöronları arasındaki sezgisel senkronizasyona açıklık getirmek için $t_i^m - t_i^s$ farkının standart sapması incelenmiştir. Ortalama sezgi süresinden sapmalar K ve τ değişimleri için Şekil 3.19 ve 3.21 de verilmiştir. İki nöron arasındaki senkronizasyonun iyi derecede olması için slave nöronunda minimum hata spike'ı oluşması ve sezgi süresinden minimum sapmaların gerçekleşmesi gerekir. Bu bağlamda Şekil 3.19 da σ (standart sapma)'nın τ 'ya bağlı olarak artan bir değişim gösterdiği görülmektedir yani büyük τ değerleri için senkronizasyon bozulmaktadır. Ayrıca Şekil 3.21 de kuplaj katasyısı K 'nın senkronizasyon üzerindeki etkisi standart sapmanın çok küçük değerler aldığı $K_{min} < K < K_{max}$ aralığında daha belirgin olarak görülmektedir.

BÖLÜM 4

SONUÇLAR

Hodgkin-Huxley (H-H) (1952) modeli gibi iyonik iletkenlik üzerine kurulu modeller nöron çalışma dinamiklerine ait ayrıntılı bilgiler vermesine karşın hesaplama ve analizde büyük yük getirmektedir. Bu sebeple çok fazla biyofiziksel ayrıntının gerekmediği sinirbilim çalışmalarında HH modelinin basitleştirilmiş versiyonları kullanılmıştır. Dört değişkenli H-H modelinin indirgenmiş formu olan FitzHugh-Nagumo (FHN) modeli bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.

FHN model denklemleri elde edilirken ; H-H modelinde Na^+ iyonlarının aktivasyonu (m) diğer kapı parçacıklarına göre çok hızlı değiştiğinden sabit bir değer alınarak H-H model denklemleri 3 değişkene indirgenmiştir. Ayrıca Na^+ ve K^+ inaktivasyon kapı değişkenleri n ve h 'ın toplamının yaklaşık olarak sabit bir değer olduğu görülerek bir indirgeme daha yapılmış ve dört değişkenli H-H modelinden iki değişkenli FitzHugh-Nagumo (FHN) model denklemleri elde edilmiştir. FHN modeli nonlinear denklemlerinin parametreleri β ve γ 'nın değerlerinin bir bağıntı dahilinde belirlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Stokastik FitzHugh-Nagumo modeli denklemleri elde edilerek dışarıdan hiç bir uyartım olmadığında, sadece nöronal gürültünün etkisiyle gerçekleşen spike aktiviteleri istatistiki bir metod olan CV değeri ile analiz edilmiştir. Sadece gürültü etkisinde kalan nöronun, gürültü şiddetinin belli bir aralığında rezonansa girdiği gözlenmiştir. Ayrıca gürültünün band genişliğinin CV üzerindeki etkisi araştırılarak 80 Hz civarında bir frekans seçiciliği gibi önemli bir özellik bulunmuştur. Gürültünün band genişliğinin spike zamanlamalarının üzerindeki etkisi nöronal bilgilerin kodlanmasında ve iletilmesinde önemli bir yer tutmaktadır (Steinmetz et.al , 2001).

Eşik altı periyodik uyartımlarda yapılan çalışmalarda nöronal aktiviteler ile eşik altı periyodik uyartım arasında faz senkronizasyonunun görülmüştür. Beyaz Gauss gürültüsü ve

Ornstein-Uhlenbeck (OU) gürültü modelleri kullanılarak iki durumdaki faz senkronizasyonu karşılaştırılmış ve Beyaz Gauss gürültüsü durumunda, gürültü şiddeti artırıldığında faz olasılık yoğunluğu tüm frekanslar için uyartımın hem pozitif hem de negatif fazı üzerinde yaklaşık düz olduğu görülmüştür. Gürültü şiddeti düşürüldüğünde belirli bir faz bölgesinde tepeler oluşmuştur ve bu tepeler uyartım frekansı arttıkça negatif faza kayma göstermiştir. Bu durum “faz kenetleme” olarak tanımlanmıştır. Beyaz Gauss gürültüsünün tersine, OU gürültüsü ile elde edilen faz olasılık yoğunluk fonksiyonlarında tüm frekanslar için uyartımın negatif fazında ateşleme yok denecek kadar az gerçekleşmiştir. Ayrıca nöronal gürültü OU gürültüsü ile modellendiğinde, gürültü korelasyonunun senkronizasyon üzerindeki etkisi ortaya konulmuştur.

Eşik üstü periyodik uyartımlarda, nöronun uyarılara karşı tepki verme süresi incelenmiştir. Bunun için FHN modelinde, membran potansiyeline gürültü eklendiği durum ve recovery değişkenine gürültü eklendiği durum olmak üzere iki farklı durum için simülasyonlar yapılmıştır. Nöronlara uygulanan, eşik üstü periyodik uyartımların belirli bir frekans aralığı için nöron dinamiklerini tamamen gürültünün kontrol ettiği sonucuna varılmıştır. Bu frekans aralığı recovery bileşeni üzerinde yapılan çalışmada daha büyük olarak elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda master-slave konfigürasyonunda birbirine bağlı iki nörondan slave nöronun master nöron davranışlarını önceden sezebildiği (öngörü) ortaya konmuştur. Sezgisel (anticipating) senkronizasyon olarak tanımlanan bu kavramı parametrize eden iki değişkenin (K ve τ) sezgisel senkronizasyonun sağlanabilmesi için belirli hangi değer aralığında bulunması gerektiği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Aihara, K., Matsumoto, G. and Ikeyaga, Y.** (1984) Periodic and non-periodic responses of a periodically forced Hodgkin-Huxley oscillator. *J. Theor. Biol.*, Vol. 109, pp. 249-69.
- Aliev, R. and Panfilov, A.** (1996) A simple two-variable model of cardiac excitation. *Chaos, Solutions and Fractals*, Vol. 7, pp. 293–301.
- Azouz, R. and Gray, C.M.** (2000) Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. *PNAS* Vol. 97, pp. 8110-8115.
- Ballard, D.H., Rajesh, P.N.R., Zuohua, Z.** (2000) A single-spike model of predictive coding *Neurocomputing*, Vol. 32, pp. 17-23.
- Bezrukov, S. M. and Vodyanov, I.** (1995). Noise induced enhancement of signal transduction across voltage-dependent ion channels. *Nature*, Vol.378, pp. 362-364.
- Chow, C.C., and White, J.A.** (1996) Spontaneous Action Potentials Due To Channel fluctuations, *Biophys J*, Vol.71, pp. 3013-3021.
- Collins, J.J., Chow, C.C., Capela, A.C. and Imhoff, T.T.** (1996). Aperiodic stochastic resonance. *Phys. Rev. E*, 54:5575-5584.
- Destexhe, A. and Sejnowski, T.** (2001). Thalamocortical Assemblies: How Ion Channels, Single Neurons and large-Scale Networks Organize Sleep Oscillations, *Oxford University Press*, 158 pp.
- Dorling Kindersley,** (1995) *The Concise Encyclopedia of the Human Body*, New York, 59 pp.
- Douglass, J.K., Wilkens, L., Pantazelou, E., and Moss, F.** (1993). Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, Vol.365, pp. 337-340.
- Engel, A.K., König, P., Kreiter, A.K., and Singer, W.** (1991a). Interhemispheric synchronization of oscillatory neural responses in cat visual cortex. *Science*, Vol. 252, pp. 1177-1179.
- Fox, F.R. and, Lu, Y.** (1994) Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels, *Phy. Rev. E*, Vol.49, No.4, pp. 3421-3431.
- Gerstner, W and Kistler, W.** (2002) Spiking Neuron Models. *Cambridge University Press*.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Guyton, A.C.** (1986) Textbook of Medical Physiology ,Seventh Edition ,*Dreibelbis D., W.B. Saunders Company*, Philadelphia.
- Hanggi, P., Schmid, G., and Goycuk, I.,** (2002) Excitable Membranes: Channel Noise Synchronization, and Stochastic Resonance, *Adv. Sol. St. Phy.*, Vol.42, pp. 359-370.
- Hille, B.**(1992) Ionic Channels of excitable membranes, *Sunderland, MA: Sinauer Associates*, 323 pp.
- Hodgkin, A. L., and Huxley A. F.,** (1952) A Quantative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *J. Physiol*, Vol.117, pp.500-544.
- Nagumo, J. Arimoto, S and Yoshizava, S.** (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc IREE*, Vol.50, 2061 pp.
- Johnston, D. and Wu, S.M.** (1995) Foundations of Cellular Neurophysiology, *MIT Press, Cambridge, Ma.*
- Kandel E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M.,** (2000). Principles of Neural Science, *4th edt., McGraw-Hill, New York.*
- Koch, C.,** (1999), Information processing in single neurons. Biophysics of computation *New York: Oxford University Press.*
- Lampl, I and Yarom, Y.** (1997) Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism. *Neuroscience*, Vol. 78, pp. 325-341.
- Lapicque, L.,** (1907) Recherches quantitatives sur l'excitation electrique des nerfs traitee comme une polarisation, *J. Physiol. Pathol. Gen.* Vol. 9, pp. 620-635.
- Lecar, H., and Nosal, R.** (1971) Theory of Threshold Fluctuations in Nerves: Relationships Between Electrical Noise and Fluctuations in Axon Firing, *Biophy. J.*, Vol.11, No.4, pp.1048-1067.
- Levin, J.E. and Miller, J.P.** (1996). Broadband neural encoding in the cricket cercal sensory system enhanced by stochastic resonance. *Nature*, Vol. 380, pp. 165-168.
- Y. Liu, Y. Takiguchi, P. Davis, T. Aida, S. Saito, J. M. Liu,** (2002) Experimental observation of complete chaos synchronization in semiconductor lasers, *Applied Physics Letters*, Vol. 80, pp. 4306-4308.
- Longtin A.,** (2002) Phase Locking and Resonances for Stochastic Excitable Systems, *Fluctation and Noise Letters*, Vol 2, No:3, pp. 83-203.
- Maass, W and Bishop, C.,**(1999) Pulsed Neural Networks. *MIT-Press*, 212 pp.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Makarov, V.A., Nekorkin, V.I. and Velarde, M.G.,** (2001) Spiking Behavior in a Noise-Driven System Combining Oscillatory and Excitatory Properties. *Phys. Rev.Lett.*, Vol.86, 3431 pp.
- Mino, H., Rubinstein, T., and White, J.A.** (2002) Comparison of Algorithms of Action Potentials with Stochastic Sodium Channels, *Ann. Bio. Eng.*, Vol.30, pp. 578-587.
- Nathan A. Wedge, Michael S. Branicky, and M. Cenk Cavusoglu.**(2004) Computationally efficient cardiac bioelectricity models toward whole-heart simulation. *Proc. Intl. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- Neher, E. and Sakmann, B.** (1976) Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature*. Vol. 260, pp. 799–802.
- Ozer M.** (2006) Frequency-dependent information coding in neurons with stochastic ion channels for subthreshold periodic forcing. *Phys. Lett. A*, Vol. 354, pp. 258-263.
- Ozer M. and Uzuntarla M.** (2006a) Investigation of synchronization between neuronal spiking activity and subthreshold sinusoidal forcing. *Proceedings of the 18th International Eurosip Conference, Biosignal 2006*, Vol.18, pp.84-86.
- Ozer M. and Uzuntarla M.** (2006b) Synchronization between neuronal spiking activity and sub-threshold sinusoidal stimuli based on the FitzHugh-Nagumo model, *Mathematical Methods in Engineering Conference, Univ.of Cankaya, Ankara. May, 2006*.
- Pikovsky A.S, Kurths, J.** (1997) Coherence Resonance in a Noise-Driven Excitable System. *Phys.Rev. Lett.*, Vol. 78, pp. 775-778.
- Pankratova, E.V., Polovinkin A.V., Spagnolo, B.** (2005) Suppression of noise in FitzHugh-Nagumo model driven by a strong periodic signal. *Phys.Let.A*, Vol. 344, pp. 43-50.
- R. FitzHugh,** (1961). “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane,” *Biophysical Journal*, Vol. 1, pp. 445–466.
- Richardson M. J. E., N. Brunel and V. Hakim.** (2003) From subthreshold to firing-rate resonance. *J. Neurophysiol.*, Vol. 89, pp. 2538-2554.
- Rubinstein, J. T.** (1995) Threshold Fluctuations in an N Sodium Channel Model of the Node of Ranvier, *Biophys. J.*, Vol.68, pp. 779-785.
- Schneidman, E., Freedman, B., and Segev, I.** (1998) Ion Channel Stochasticity May Be Critical in Determining the Reliability and Precision of Spike Timing, *Neurosci. Comp.*, Vol.10, pp. 1679-1703.
- Schmid, G., Goychuk, I. and Hanggi, P.** (2003). Channel noise and synchronisation in excitable membranes. *Physica A*, Vol. 325, pp. 165-175.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sigworth, F.J.** (1980) The Variance of Sodium Current Fluctuations at the Node of Ranvier. *Physiol.*, Vol.307, pp. 97-129.
- Softky, W., Koch, C.** (1993) The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *J. Neurosci.* Vol. 13, pp. 334-350.
- Steinmetz, P.N., Manwani, A., Koch, C.** (2001) Variability and coding efficiency of noisy neuronal spike encoders. *Biosystems* , Vol. 62, pp. 87-97.
- Strasberg, A. And De Felice, L.J.** (1993). Limitations of Hodgkin-Huxley Formalism: Effect of Single Channel Kinetics on Transmembrane Voltage dynamics. *Neural Computation*, Vol. 5, pp. 843-855.
- Stocks, N.G. and Mannella, R.** (2001) Generic noise-enhanced coding in neuronal arrays, *Phys. Rev. E*, Vol. 64, 030902.
- Toral, R., Masoller, C., Mirasso, C.R., Cizsak, M. and Calvo, Q.** (2003) Characterization of the anticipated synchronization regime in the coupled Fitzhugh-Nagumo Model for neurons. *Physica A*, Vol. 325, pp. 192-198.
- Tortora, G.J., Anagnostakos, N.P.** (1981) Principles of Anatomy and Physiology, Harper & Row, New York, pp. 29.
- Tuckwell, H.C.** (1986). Stochastic equations for nerve membrane potential. *J.Theoret. Neurobiol.*, Vol. 5, pp. 87–99.
- Tuckwell, H.C.** (1988) Introduction to theoretical neurobiology. Vol. 2, *Cambridge*.
- Tuckwell, H.C and Rodriguez, R.** (1998) .Analytical and simulation results for stochastic Fitzhugh-Nagumo neurons and neural networks. *J. Comput. Neurosci.*, Vol. 5, pp. 91-113.
- Türker, İ.**, (2006) Stokastik iyon kanal benzetim algoritmalarının karşılaştırılması, Z.K.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Müh.ABD, Yüksek Lisans Tezi.
- Uzuntarla, M. and Ozer, M.**(2006) Synchronization between neuronal spiking activity and subthreshold periodic stimulus for two different noise models, *NeuroAnatomy*, Vol. 5, 15 pp.
- Verveen, A.A.**, (1961) Fluctuation in Excitability, *Amsterdam, Drukkerij, Holland N.V.*
- Voss, H.U.**, (2000) Anticipating chaotic synchronization, *Phys.Rev.E*, Vol. 61, pp. 5115-5119
- Weiss, T.F.** (1996) Cellular Biophysics, *3rd Edition, MIT Press*, Vol. 2, 186 pp.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Wiesenfeld, K., Pierson, D., Pantazelou, E., Dames, C., Moss, F.** (1994) Stochastic resonance on a circle, *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 72, 2125 pp.
- Zhou, M., Joao, H. Morais-Cabral, Sabine, M. and Roderick, M.** (2001) Potassium channel receptor site for the inactivation gate and quaternary amine inhibitors. *Nature* Vol. 411, pp. 657-661.

ÖZGEÇMİŞ

Muhammet UZUNTARLA 1981’de Zonguldak’ta doğdu; İlk, Orta ve Lise öğrenimini Zonguldakta tamamladıktan sonra 1999 yılında Kocaeli Üniversitesi Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği bölümüne girmeye hak kazandı; 2003 yılında bu bölümden mezun olduktan sonra aynı yıl Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik AnaBilimDalında yüksek lisans eğitimime başladı; 2004 yılında Karabük Teknik Eğitim Fakültesinde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı; 2006 Ocak ayından itibaren Elektrik-Elektronik Mühendisliğinde Araştırma Görevlisi olarak çalışmalarını sürdürmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi
Zonguldak

Tel: (372) 257 40 10

E-posta: muzuntarla@yahoo.com