





**HAREKET BAŞLATMA VE DERİN BEYİN UYARIMINA İLİŞKİN  
BİR BAZAL ÇEKİRDEK DEVRESİ HESAPLAMALI MODELİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mustafa Yasir ÖZDEMİR**

**Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Biyomedikal Mühendisliği Yüksek Lisans Programı**

**Haziran 2017**



**HAREKET BAŞLATMA VE DERİN BEYİN UYARIMINA İLİŞKİN  
BİR BAZAL ÇEKİRDEK DEVRESİ HESAPLAMALI MODELİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mustafa Yasir ÖZDEMİR  
(504141420)**

**Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Biyomedikal Mühendisliği Yüksek Lisans Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR**

**Haziran 2017**



İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 504141420 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Mustafa Yasir ÖZDEMİR, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “HAREKET BAŞLATMA VE DERİN BEYİN UYARIMINA İLİŞKİN BİR BAZAL ÇEKİRDEK DEVRESİ HESAPLAMALI MODELİ” başlıklı tezini aşağıdaki imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :**      **Prof. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR** .....  
İstanbul Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :**      **Prof. Dr. İnci ÇİLESİZ** .....  
İstanbul Teknik Üniversitesi

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet KOCATÜRK** .....  
İstanbul Medipol Üniversitesi

.....

**Teslim Tarihi :**      **5 Mayıs 2017**  
**Savunma Tarihi :**   **8 Haziran 2017**





*Aileme ve Değer Verenlere,*



## ÖNSÖZ

Henüz kavrayamadığımız ve nasıl çalıştığını anlayamadığımız beyin uzanca bir süre daha sinirbilimle uğraşanları meşgul edecek gibi gözüküyor. Bu anlaşılmaz sistemi bir nebze anlaşılır kılabilmek için çabalayan alanlardan biri olan hesaplamalı sinirbilim alanında çalışmak düşüncelerimi farklılaştırdı ve geliştirdi. Bu çalışmada motor hareketin oluşumu ve Parkinson Hastalığı olarak bilinen motor hareket bozukluğunun ve bir çeşit sağaltım yöntemi olan Beyin Pili uygulaması ele alındı. Ve çalışmanın sonunda hesapsal modellerin biyolojik sistemi tamamiyle temsil etmesede anlamlı ilişkiler gösterebileceklerini gördüm. Çalışmalarım sırasında sinirbilim hakkında birçok farklı kaynaktan bilgi edinme fırsatı buldum.

Bu sürecin başlacından sonuna kadar ilgisini ve desteğini hiç eksik etmeyen, yalnız bilimsel olarak değil ahlaki olarak da yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Neslihan Serap Şengör ‘e, bazen sorularla başlarını ağrıttığım oda arkadaşlarım Ar. Gör. Rahmi Elibol, Ar. Gör. Emeç Erçelik ve tüm İTÜ Sinirbilim Modelleme ve Araştırma Grubuna, çalışmasını benimle paylaşan ve birlikte çalışma cömertliğini gösteren Ar. Gör. Utku Çelikkok ‘a ve muhabbetini eksik etmeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve eski dostlarıma teşekkür ederim.

Ne kadar büyüsemde unutmayan Anne, Babama ve birlikte büyüdüğüm Ablama gösterdikleri sevgi ve sabır için çok minnettarım.

Bu tez çalışması İTÜ Yüksek Lisans Destekleme Projeleri kapsamında desteklenmektedir.

Haziran 2017

Mustafa Yasir ÖZDEMİR  
(Araştırma Görevlisi)



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                                          | vii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                    | ix   |
| KISALTMALAR.....                                                                     | xi   |
| SEMBOLLER .....                                                                      | xiii |
| ÇİZELGE LİSTESİ.....                                                                 | xv   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                                   | xvii |
| ÖZET .....                                                                           | xix  |
| SUMMARY .....                                                                        | xxi  |
| 1. GİRİŞ.....                                                                        | 1    |
| 2. BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİ .....                                                    | 5    |
| 2.1 Nöral Alt Yapı.....                                                              | 5    |
| 2.2 İşlevsel Özellikler .....                                                        | 8    |
| 2.3 Bazal Çekirdek Hastalıkları ve Beyin Pili Uygulaması.....                        | 13   |
| 2.4 Bazal Çekirdek Devrelerinin Hesapsal Modelleri .....                             | 15   |
| 3. BRAIN ORTAMINDA BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNE İLİŞKİN<br>BİR HESAPLAMALI MODEL ..... | 19   |
| 3.1 BRIAN.....                                                                       | 19   |
| 3.2 Önerilen Hesaplamalı Model.....                                                  | 20   |
| 3.2.1 Önerilen sinir hücresi modeli .....                                            | 21   |
| 3.2.2 Tek hücre davranışlarının belirlenmesi ve modellenmesi .....                   | 22   |
| 3.2.2.1 Korteksteki tek hücre davranışlarının oluşturulması .....                    | 23   |
| 3.2.2.2 Striatumdaki tek hücre davranışlarının oluşturulması .....                   | 23   |
| 3.2.2.3 Globus Pallidustaki tek hücre davranışlarının oluşturulması.....             | 24   |
| 3.2.2.4 Subtalamik Çekirdekteki tek hücre davranışlarının oluşturulması ..           | 24   |
| 3.2.2.5 Talamustaki tek hücre davranışlarının oluşturulması .....                    | 25   |
| 3.2.3 Gruplar arası ve grup içi bağlantıların oluşturulması .....                    | 25   |
| 3.2.4 Arka plan uyarısının oluşturulması .....                                       | 27   |
| 3.2.5 Beyin Pili uygulamasının modelde temsili.....                                  | 27   |
| 4. BENZETİM SONUÇLARI.....                                                           | 29   |
| 4.1 Dinlenim Durumu, Hareket Başlatma ve Dopamin Etkisi .....                        | 29   |
| 4.2 DBS Uygulaması.....                                                              | 36   |
| 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....                                                        | 39   |
| KAYNAKLAR.....                                                                       | 41   |
| EKLER .....                                                                          | 51   |
| EK A.....                                                                            | 53   |
| A.1 Brain2 kodları .....                                                             | 53   |

|                 |                      |           |
|-----------------|----------------------|-----------|
| A.2             | MATLAB kodları ..... | 54        |
| EK B            | .....                | 57        |
| EK C            | .....                | 61        |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b> | <b>.....</b>         | <b>64</b> |



## KISALTMALAR

|            |                                               |
|------------|-----------------------------------------------|
| <b>DBS</b> | : Derin Beyin Uyarımı(Deep Brain Stimulation) |
| <b>BP</b>  | : Beyin Pili                                  |
| <b>BÇ</b>  | : Bazal Çekirdek                              |
| <b>PH</b>  | : Parkinson Hastalığı                         |
| <b>HAİ</b> | : Hızlı Ateşleyen İnternöronlar               |
| <b>GP</b>  | : Globus Pallidus                             |
| <b>GPI</b> | : Globus Pallidusun iç kısmı                  |
| <b>GPd</b> | : Globus Pallidusun dış kısmı                 |
| <b>STÇ</b> | : Subtalamik Çekirdek                         |
| <b>Tlm</b> | : Talamus                                     |
| <b>RTÇ</b> | : Retiküler Çekirdek                          |



## SEMBOLLER

|                      |                                  |
|----------------------|----------------------------------|
| <b>C</b>             | : Zar kapasitansı                |
| <b>vr</b>            | : Dinlenim Durumu Gerilimi       |
| <b>vt</b>            | : Anlık Eşik Gerilimi            |
| <b>k, a, b, c, d</b> | : Izhikevich Parametreleri       |
| $\phi_1, \phi_2$     | : Dopamin Seviyesi Parametreleri |
| <b>t</b>             | : Zaman                          |
| <b>v</b>             | : Zar Potansiyeli                |





## ÇİZELGE LİSTESİ

|                                                                                                 | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Çizelge 3.1:</b> Tek hücre modellerinin Izhikevich parametreleri. ....                       | 22           |
| <b>Çizelge 3.2:</b> Grup içi ve gruplar arası bağlantı olasılıkları, bağlantı ağırlıkları. .... | 26           |
| <b>Çizelge 4.1:</b> Grupların genel ateşleme frekans yanıtları.....                             | 36           |





## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                                      | <u>Sayfa</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Şekil 2.1</b> : Basalganglia ve çevreleyen yapılar.....                                                                                           | 6            |
| <b>Şekil 2.2</b> : Farklı safhalar için farklı çevirimle. ....                                                                                       | 9            |
| <b>Şekil 2.3</b> : Doğrudan yolağın bağlantılarının şematik gösterimi. ....                                                                          | 10           |
| <b>Şekil 2.4</b> : Dolaylı yolağın bağlantılarının şematik gösterimi. ....                                                                           | 10           |
| <b>Şekil 2.5</b> : Doğrudan Üstü yolağın bağlantılarının şematik gösterimi.....                                                                      | 11           |
| <b>Şekil 2.6</b> : Tüm modelin şematik gösterimi. ....                                                                                               | 12           |
| <b>Şekil 3.1</b> : DBS uyararı. ....                                                                                                                 | 28           |
| <b>Şekil 4.1</b> : Normal Dopamin düzeyinde modelden elde edilen sonuçlar. ....                                                                      | 31           |
| <b>Şekil 4.2</b> : Yüksek Dopamin düzeyinde modelden elde edilen sonuçlar. ....                                                                      | 33           |
| <b>Şekil 4.3</b> : Düşük Dopamin düzeyinde modelden elde edilen sonuçlar.....                                                                        | 35           |
| <b>Şekil 4.4</b> : DBS uygulanan PH modeli.....                                                                                                      | 37           |
| <b>Şekil B.1</b> : Kortekste bulunan bir NMDA reseptörlü glutamerjik sinir hücrelerinin zar potansiyeli davranışı.....                               | 57           |
| <b>Şekil B.2</b> : Kortekste bulunan bir GABAerjik sinir hücrelerinin zar potansiyeli davranışı. ....                                                | 57           |
| <b>Şekil B.3</b> : Striatumda bulunan bir hızlı ateşleyen internöronun zar potansiyeli davranışı ve dopamine bağlı değişimi.....                     | 57           |
| <b>Şekil B.4</b> : Striatumda bulunan bir D1 reseptörlü ortaboy dikensi sinir hücrelerinin zar potansiyeli davranışı ve dopamine bağlı değişimi..... | 58           |
| <b>Şekil B.5</b> : Striatumda bulunan bir D2 reseptörlü ortaboy dikensi sinir hücrelerinin zar potansiyeli davranışı ve dopamine bağlı değişimi..... | 59           |
| <b>Şekil B.6</b> : GP'nin iç kısmında bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı..                                                               | 59           |
| <b>Şekil B.7</b> : GP'nin dış kısmında bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.                                                               | 60           |
| <b>Şekil B.8</b> : Subtalamik çekirdekte bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı. ....                                                        | 60           |
| <b>Şekil B.9</b> : Talamusta bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.....                                                                     | 60           |
| <b>Şekil B.10</b> : Talamustaki retiküler çekirdekte bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı. ....                                            | 60           |
| <b>Şekil C.1</b> : 20Hz'lik poisson arka plan uyararı ile uyarılan korteks hücrelerinin vuru-zaman grafiği.....                                      | 61           |
| <b>Şekil C.2</b> : 20Hz'lik poisson arka plan uyararı ile uyarılan 5 korteks hücrelerinin zar potansiyeli-zaman grafiği .....                        | 61           |



## **HAREKET BAŞLATMA VE DERİN BEYİN UYARIMINA İLİŞKİN BİR BAZAL ÇEKİRDEK DEVRESİ HESAPLAMALI MODELİ**

### **ÖZET**

Sinir sisteminin keşfi ile ortaya çıkan sinirbilim kavramı günümüze gelene kadar bir çok alanda içine alarak büyümüş ve genişlemiştir. Bunların içerisinde matematiksel ve fiziksel metotları kullanarak iş yapmaya çalışan hesaplamalı sinirbilim birçok konuya açıklama getirmeyi amaçlamaktadır. Parkinson Hastalığı gibi birçok motor hareket bozukluğuna sebep olan hastalıklar bu alanda sıkça çalışılan konulardan olmuştur. Bu tez çalışmasının konusu Bazal çekirdeklerde hareketin nasıl başlatıldığını ve Derin Beyin Uyarımının (DBS) etkilerini hesapsal bir model üzerinde göstermektir. Bunu gerçekleştirebilmek için öncelikle Bazal Çekirdek devresinin hesapsal bir modeli kurulmuş ve üzerinde hareket başlatmanın nasıl gerçekleştiği gösterilmiştir. Sonrasında Parkinson Hastalığı modeli aynı model üzerinden oluşturulmuş ve oluşturulan bu Parkinson Hastalığı modeline Derin Beyin Uyarımı (DBS) uygulanarak model üzerinde iyileşmenin nasıl gerçekleştiği gösterilmiştir.

Bunların yapılabilmesi için önerilen tüm devrenin hesapsal modeli, Ateşleyen Sinir Hücreleri (Spiking Neural Network) modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Ateşleyen Sinir Hücreleri modeli hücre bazında kurulan bir modeldir ve tanımlanan tek hücre modelleri biyolojik hücrelerin zar potansiyeli davranışlarını temsil ederler. Daha üst düzeydeki nöral alt yapıların davranışları bu hücrelerin davranışları ve birbirlerine olan etkilerinin doğal bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu sayede tek hücre ve bağlantıların modellenmesi ile grup davranışları ve daha üst düzeyde hareket başlatma gibi etkiler gözlemlenebilir.

Bu çalışmada tek hücre modellerinin kurulması için Izhikevich sinir hücresi modeli kullanılmıştır. Bazal Çekirdek belirlenen nöral alt yapılar ile temsil edilmiş ve bu nöral alt yapıların her biri farklı tek hücre modelleri ile kurgulanmıştır. Her bir nöral alt yapıyı temsil eden tek hücreler modellenirken o bölgede baskın olan hücrelerin davranışları esas alınmıştır. Yoksa bu burada temsili oluşturulan her hangi bir nöral alt yapıda gerçekte tek tip hücre bulunduğu anlamına gelmez. Bunun ardından bu hücre modelleri ile çalışmada göreceğiniz gibi (D1 tip ortaboy dikensi sinir hücreleri, subtalamik çekirdek vb.) nöral alt yapılar oluşturulup, grup içi ve gruplar arası (nöral alt yapıların birbirleri ile olan) bağlantıları tanımlanarak Bazal Çekirdek devresi oluşturulmuştur.

Bu nöral alt yapıların içinden Striatum olarak bilinen bölge Dopamin nörotransmitterine duyarlıdır ve motor hareketlerin gerçekleştirilmesinde kilit rol oynar. Parkinson Hastalığı gibi motor kontrol rahatsızlıklarında da bu bölgedeki dopamin nörotransmitterinde anormallikler oluşur ve bunun sonucu olarak motor hareket bozuklukları meydana gelir. Bu sebeple hem hareket başlatmanın gösterilebilmesi hem de Parkinson Hastalığı modelinin oluşturulabilmesi için Striatumdaki hücreler dopamine duyarlı olarak modellenmişlerdir.

Izhikevich sinir hücresi modeli diferansiyel denklemlerle ifade edilen doğrusal olmayan bir modeldir. Sonuç olarak kurulan modelde doğrusal olmayan bir modeldir. Izhikevich sinir hücresi modeli için durum portresi kullanarak, modelin nasıl davranış sergileyeceğini kısmi olarak kestirmek mümkündür. Ancak tüm model için böyle bir analiz yapmak mümkün değildir. Bunun yerine nöral alt yapıların davranışları, sinir hücrelerinin ateşleme yaptıkları zamanları gösteren grafikler (vuru-zaman grafikleri), nöral alt yapıların frekansları ve belirli zaman aralıklarındaki toplam ateşlemeleri gösteren ateşleme oranları üzerinden yorumlanır. Tez çalışmasında nöral alt yapıların davranışlarını yorumlamak içinde nöral alt yapıların vuru-zaman grafikleri, genel frekans yanıtları ve ateşleme oranları birleştirilerek benzetim sonuçları olarak sunulmuştur ve yorumlanmıştır.

Sonuç olarak model üzerinde hareket başlatma ve bu işleyişin nöral alt yapılarda ve sinirsel yollar da nasıl meydana geldiği model üzerinde gösterilmiştir. Parkinson Hastalığı modeli mevcut model üzerindeki dopamin seviyesi değiştirilerek oluşturulmuş ve bu modele Derin Beyin Uyarımı gerçekleştirilerek istemli hareketin yeniden gerçekleştirilebilir hale geldiği gösterilmiştir.

# **A COMPUTATIONAL MODEL OF BASAL GANGLIA FOR ACTION INITIATION AND DEEP BRAIN STIMULATION**

## **SUMMARY**

Since the early ages, people have been interested in how consciousness occurs and how movements take place, and they have come up with many different approaches, not objective or related to it. With the development of the microscopes and the recognition of the electrical potentials in the nerve cells, this interest has been brought to a different dimension, giving rise to the notion of neuroscience. This field, which deals with the functioning of the nervous system, is divided into many different research topics, such as cognitive, behavioral, anatomical, physiological, and developmental neuroscience, along with the progress of the technology and the increase of existing knowledge. Within these, computational neuroscience aims to explain any process in the nervous system with computational methods. In doing so, mathematical and physical methods are used and the scope and content of the models are determined according to the problem to be addressed or the case to be examined. There are studies that model a whole brain based on a mathematical theory, as well as studies that model single cell morphology and ion channels, and specially developed simulation environments for their realization, and studies that try to explain the functioning of neural substructures at lower levels with cellular activity.

Computational neuroscience aims to explain biological systems, which are difficult to understand, by using mathematical methods in a logical framework. In other words, it tries to make an understandable the system which has not yet been solved logically by using the language of mathematics as a specific fictional logic. Thus, since the processes expressed by mathematics can be operated on computers, it becomes possible to represent the models of biological systems in the simulation environments in this way. This feature helps to embody mathematical expressions from the model of the ion channel in the nerve cell to the mass model and gives computational neuroscience broad features. Computational neuroscience takes on a concrete level where we can understand the models that we cannot calculate analytically and cannot imagine their results. At the same time, the realization of the computational model created in the computer environment provides an artificial testing environment in studies because it has the ability to represent the target biological system with its specific characteristics. This artificial testing environment provides the user with a certain amount of preliminary information about the target biological structure within its capacity, and also unnatural situations can be realized on this test environment. In addition, some situations that are unlikely to be achieved in experimental measurements can be tried and observed in this test environment. For example, it is not possible at present to stimulate each cell type in a neural substructure with the same stimuli. However, this can be tested on a model implemented in a simulation environment, and if such a technique is developed, it can provide

information about how it will work or not work. In addition to preliminary information, models that mimic behavioral responses and diseases also carry information about the causes of malfunctioning. With the help of this information, the cause-and-effect relationships of the diseases can be improved and new treatment methods can be developed.

Apart from these, the understanding of the biological system allows the ability of imitation, development and adaptation. This provides tips on how to develop new intelligent systems and technologies based on inspiration due to biological systems. In particular, they can provide guidance on topics such as learning and perception. One of the most common examples of these is artificial neural networks, although the relationship with biological systems disappeared. It is inspired by the biological visual system for image processing mechanisms of robotic and artificial intelligence systems. Computational neuroscience is also actively involved in such cases as more effective use of neuroprosthetics and imitation of touch feeling on prosthetics.

In this thesis, it is aimed to examine the computational model of basal ganglia circuit which is active in the motor movements. The basal ganglia circuits are the area where the action selection and decision making are performed. The striatal region and dopamine neurotransmitter in this structure play a key role in the process of movement, the selection process is effected by the dopamine neurotransmitter in the striatum. The basal ganglia manage the movement-related processes through inhibitory connections, and basal ganglia is connected to the thalamus with inhibitory connection to determine the action. The passage of a movement is due to the disinhibition on the thalamus. Disorders that occur in the basal ganglia circuit cause diseases that affect motor movements. The most known of these are the Parkinson's Disease (PH), which is caused due to prevalent dopamine deficiency in the striatum, and the Huntington Disease, which is caused in the opposite situation. Different methods are used to improve the symptoms of Parkinson's disease, such as tremors and inability to perform voluntary movements. These include drug treatments that provide dopamine reinforcement such as levodopa, surgery in which a region of the brain is removed or damaged, and alternatively deep brain stimulation that has become more widespread in recent years.

There are many different computational neuroscience studies about Basal ganglia circuit. Generally, most of these focused on action selection process. But there are also studies dealing with psychiatric disorder, addiction, and specific behavioral tasks. Beside them there are some studies in which basal ganglia is used for robotic applications. Also some deep brain stimulation studies are conducted by using computational model of basal ganglia circuit. One of these studies is work of the Rubin and Terman in 2004. In these study, it is show that how DBS improve the tremor which is symptom of Parkinsons Disease.

In the thesis, it is aimed to show how action initiation is performed and create a model of Parkinson's Disease and show how DBS improve the voluntary movement in the Parkinson's Disease. In order to be able to show these, a holistic spiking neural network model has been constructed and the striatum region is set to be sensitive to dopamine. This will provide an environment in which we can observe the behavior of all neural substructures during the actiont initiation process and show the differences in the neural pathways depending on the amount of dopamine. Furthermore, thanks to the change in the amount of dopamine that can be performed in the striatum, the

Parkinson's Disease model can be obtained as a result without any further modification. By applying deep brain stimulation to this obtained Parkinson's Disease model, the rehabilitation effect of deep brain stimulation on the action initiation can be shown.

In the realization of this holistic model, the spiking neural network model was used. This model contains neuron representations and allows you to make changes on a cellular basis. Effects that are caused by changes in the cellular basis can be observed on neural substructures and the entire structure. In addition, synaptic connections can be defined in the spiking neural network. Whereby the effect of synaptic connections can be also observed. In addition, different connection dynamics and learning rules can be applied on the model. When spiking neural network model is implemented, the Izhikevich neuron model was preferred for the representation of single neuron. The Izhikevich neuron model is competent to represent the membrane potential and it's the computational burden is low. Since the established model is large scale, the Izhikevich nerve cell model was preferred for cell representations. In this way, the entire basal ganglia thalamocortical circuit was modelled as spiking neural network with Izhikevich neuron.

The entire model comes from the representation of different neural substructures. Each of these neural infrastructures has its own special cell types. In this study, these neural infrastructures were modeled with one or more dominant cell types which situated in their structure. Each neural infrastructure has some of connections which based on biological system and they have also internal connections. These connections form a number of pathways called as direct, indirect and hyperdirect. In the thesis, it was represented and explained how these pathways are regulate the actions.

In this study open source coded BRAIN environment is used for simulations. This environment facilitates the establishment of neural models that are multi-part and affect each other, like spiking neural networks. It is also easy to make new additions, removals and modify models on the BRAIN environment. The result of the model can be given as membrane potential, raster plot (spiking-time graph) and firing rates. In this study, single cell behaviors were evaluated with membrane potentials and behaviors of neural substructures were evaluated with raster plots and firing rates outputs. In addition, the general frequencies of neural substructures were calculated in order to comparison with the literature.

Unlike other studies, the thesis study showed the effects of neural pathways and movement on a holistic model. Parkinson's Disease model can be obtained on this model and unlike the study of Rubin and Terman, deep brain stimulation effect were shown with movement transition from the circuit.



## 1. GİRİŞ

İlk çağlardan beri insanlar bilincin nasıl oluştuğu ve hareketlerin nasıl gerçekleştiği ile ilgilenmişler ve bununla ilgili nesnel veya değil birçok farklı yaklaşım ortaya koymuşlardır. Mikroskopların gelişmesi ve sinir hücrelerindeki elektrik potansiyellerin fark edilmesi ile birlikte bu ilgi farklı bir boyuta taşınarak sinirbilim denen kavramı doğurmuştur. Sinir sisteminin işleyişi ile ilgilenen bu alan teknolojinin ilerlemesi ve mevcut bilginin artması ile birlikte bilişsel, davranışsal, anatomik, fizyolojik, gelişimsel sinirbilim gibi birçok farklı araştırma konusuna ayrılmıştır. Bunların içinde hesaplamalı sinirbilim sinir sistemindeki herhangi bir işleyişe hesaplamalı yöntemlerle açıklama getirmeyi amaçlar. Bunu yaparken metamatiksel ve fiziksel metotları [1] kullanılır ve ele alınacak soruna veya incelenmek istenen olguya göre modellerin kapsamı ve içeriği belirlenir. Tek hücrenin morfolojisinin ve iyon kanallarının modellendiği çalışmalar ve bunların gerçekleşmesi için özel geliştirilen NEURON gibi benzetim ortamları olduğu gibi, bütün bir beyni matematiksel bir teoriye dayandırarak modelleyen çalışmalar, daha alt seviyede nöral alt yapıların işleyişlerini hücrel aktivitelere açıklamaya çalışan çalışmalar da mevcuttur.

Hesaplamalı sinirbilim esas olarak anlaşılması zor olan biyolojik sistemleri matematiksel yöntemler ile bir mantık çerçevesine oturatarak açıklamayı amaçlar. Yani henüz çalışma mantığı çözülmemiş bir sistemi belirli bir kurgusal mantığı olan matematiğin dili ile ele alarak anlaşılır kılmaya çalışır. Böylece matematik ile ifade edilen süreçler bilgisayarlar tarafından işlenebilir ifadeler konumuna geldikleri için, biyolojik sistemlerin modellerini bu yolla benzetim ortamlarında temsil etmek mümkün hale gelir. Bu özellik sinir hücresindeki iyon kanalının modelinden, kütle modellerine (mass model) kadar kullanılan matematiksel ifadelerin somutlaştırılmasına yardımcı olur ve hesaplamalı sinir bilime geniş özellikler kazandırır. Bu şekilde biyolojik sistemi benzetim ortamında gerçekleyebiliyor olmak, analitik olarak hesaplamalarını gerçekleştiremeyeceğimiz ve sonuçlarını tahayyül edemeyeceğimiz modelleri anlayabileceğimiz somut bir düzeye çeker [1, 2]. Aynı

zamanda oluşturulan hesapsal modelin bilgisayar ortamında gerçekleşmesi, hedef biyolojik sistemi belirli özellikleri ile temsil yeteneğine sahip olduğu için çalışmalarda yapay bir sinama ortamı sunar. Bu yapay sinama ortamı kullanıcıya hedef biyolojik yapı hakkında, kapasitesi dahilinde belirli ölçüde ön bilgi sağlar ve yine bu sinama ortamı üzerinde hastalıklarda olduğu gibi olağandışı durumlar gerçekleştirilebilir. Ayrıca deneysel ölçümlerde gerçekleştirilmesi pek mümkün olmayan bazı durumlar bu sinama ortamında denenebilir ve sonuçları gözlemlenebilir. Örneğin bir nöral alt yapıdaki her bir hücre tipini aynı anda farklı uyaranlar ile uyarmak günümüzde mümkün değildir. Ancak bu bir benzetim ortamında gerçekleştirilmiş model üzerinde sinanabilir ve böyle bir teknik geliştirilirse işe yarayıp, yaramayacağı hakkında ön bilgi verebilir. Ön bilginin yanı sıra davranışsal tepkileri ve hastalıkları taklit edebilen modeller aynı zamanda bunların oluşma sebebi hakkında da bilgi taşırlar, bu bilgi yardımı ile hastalıkların sebep-sonuç ilişkileri daha iyi ortaya konarak, yeni sağıaltım yöntemleri geliştirilebilir.

Bunların dışında biyolojik sistemin anlaşılması taklit edilmesine ve bazı özelliklerinin devşirilmesine olanak tanır. Bu şekilde biyolojik sistemlerden esinlenilerek yeni akıllı sistemler ve teknolojiler geliştirmek için ipuçları sunar. Özellikle öğrenme ve algılama gibi konularda yol gösterici bilgiler sunabilirler. Bunların en bilindik örneklerinden biri ,sonradan biyolojik sistemlerle ilişkisi tamamen ortadan kalkmış olsa da, yapay sinir ağılarıdır. Bunun dışında robotik ve yapay zekâ sistemlerinin görüntü işleme mekanizmaları için görsel sistemden esinlenilmiştir. Ayrıca nöroprostatiklerin daha etkin kullanımı ve dokunma hissinin prostetikler üzerinde taklidi gibi konularda da hesapsal sinirbilim etkin olarak yer almaktadır.

Bu tez çalışmasında hesaplamalı sinir bilimin motor hareketlerde etkin olan bazal çekirdek (BÇ) devresinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bazal çekirdek devreleri hareket seçiliminin ve karar vermenin gerçekleştirildiği bölgedir. Bu yapı içerisindeki striatum bölgesi ve dopamin nörotransmitteri hareket ile ilgili süreçlerde kilit rol oynar. Seçilim süreçleri özellikle de striatumdaki dopamin nörotransmitterinin etkisi ile gerçekleşir. Bazal çekirdekler hareketle ilgili süreçleri bastırıcı bağlantılar yoluyla idare ederler [3] ve BÇ devresi çıkışında talamusa bastırıcı bağlantı kurar. Bir hareketin geçmesi talamustaki baskının kalkması ile olur.

Bazal çekirdek devresinde meydana gelen bozukluklar motor hareketleri etkileyen hastalıkların meydana gelmesine sebep olur. Bunlardan en bilinenleri striatumun genelinde hakim olan dopamin eksikliği sebebi ile meydana gelen Parkinson Hastalığı (PH) ve aksi durumun bir semptomu olduğu Huntington Hastalığıdır. Parkinson Hastalığının belirtileri olan titreme ve istemli hareketi gerçekleştirememesi durumlarının iyileştirilmesi için farklı yöntemler kullanılır. Bunlar levodopa gibi dopamin takviyesi sağlayan ilaç tedavileri, beynin bir bölgesinin çıkarıldığı ya da hasarlandığı ameliyatlar ve bunlara alternatif olarak son zamanlarda daha da yaygınlaşan derin beyin uyarımı (DBS) ya da genel adı ile beyin pili (BP) uygulamasıdır [4,5].

Bazal çekirdek devrelerinin ele alındığı bir çok hesapsal model çalışması mevcuttur. Genel itibari ile bu modeller hareket seçilimi üzerine odaklanmışlardır. Gurney ve arkadaşlarının yaptığı bir dizi çalışma [6–8] hareket seçilimini bazal çekirdek devreleri üzerinde göstermeyi amaçlar. Hareket seçiliminin ele alındığı bir başka çalışmada [9] ateşleyen sinir hücreleri ve Hudgkin Huxley sinir hücresi modeli kullanılarak biyolojik açıdan daha anlamlı bir model önerilmiştir. Bunlarla birlikte bazal çekirdeklerin rol aldığı farklı süreçleri ele alan çalışmalarda mevcuttur. Bunlardan bazıları Stroop etkisinin gözlemlendiği [10] çalışma, çalışma belleğinin ele alındığı [11–13] çalışmaları, bağımlılığın ele alındığı [14–16] ve bazal çekirdeklerin robotik uygulamalar için kullanıldığı [17–20] çalışmalarıdır. Rubin ve Terman'ın bazal çekirdeklerin kısmen temsil edildiği PH ve DBS 'in etkilerinin modellendiği bir çalışması [21] mevcuttur.

Bu tez çalışmasında bazal çekirdek devresinin hesapsal modelleri üzerinde sırasıyla hareket başlatmanın, PH etkisinin ve DBS ile birlikte Parkinson durumunda hareket geçişinin normale döndüğünün gösterilmesi amaçlanmaktadır. Bunların gösterilebilmesi için bütüncül bir ateşleyen sinir hücreleri modeli kurgulanmış ve striatum bölgesi dopamine duyarlı olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu da hareket başlatma sürecinde tüm nöral alt yapıların davranışlarını gözlemleyebileceğimiz ve dopamin miktarına bağlı olarak nöral yollarda gerçekleşen farklılıkları gösterebileceğimiz bir ortam sunmaktadır. Ayrıca striatumda gerçekleştirebildiğimiz dopamin miktarı değişimi sayesinde, PH modeli herhangi başka bir değişiklik yapılmadan bir sonuç olarak elde edilebilmektedir. Elde edilen bu PH modeline DBS uygulanarak hareket başlatmanın etkisindeki iyileşme gösterilebilmektedir.

Bunların yapılabilmesi için benzetim ortamı olarak açık kaynak kodlu BRAIN ortamı kullanılmıştır. Bu ortam özellikle ateşleyen sinir hücreleri modelleri gibi çok parçalı ve bir birini etkileyen nöral modellerin kurulumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca BRAIN ortamında gerçekleştirilen modeller üzerinde yeni eklemeler, çıkarmalar yapmak modeli değiştirmek kolay olmaktadır. Kurulan modelin sonucu membran potansiyeli, vuru zaman grafikleri ve ateşleme oranları olarak verilebilmektedir. Bu çalışmada kurulan model için tek hücre davranışları membran potansiyeli çıktısı, nöral alt yapıların davranışları ise vuru zaman grafikleri ve ateşleme oranları çıktıları üzerinden değerlendirilmiştir. Ayrıca nöral alt yapıların genel frekansları hesaplanmıştır.

Tez çalışması diğer çalışmalardan farklı olarak nöral yolakların etkileri ve hareket geçişi bütüncül bir model üzerinde gösterilebilecektir. PH modeli bu model üzerinde elde edilebilecek ve Rutin ve Terman'ın yaptığı çalışmadan farklı olarak DBS'in hareket bozukluğunu gidermesi bir hareketin devreden geçişi ile birlikte gösterilecektir. 2. bölümde tezde bahsedilecek olan bazal çekirdekler ve nöral alt yapıları, bu alt yapıların işlevsel özellikleri, motor hareket bozuklukları, PH, DBS ve uygulama alanları hakkında genel bilgi verilecektir ve bunlar ile ilgili literatürde yer alan çalışmalardan bahsedilecektir. 3. bölümde önerilen modelin kurulumu ile ilgili teknik bilgiler verilecektir. Modelin gerçekleştirildiği Brain2 ortamında bahsedilecek, önerilen hesapsal model ve kurulumu anlatılacaktır. Tek hücre modellerinin kurulumu ve nöral alt yapıların oluşturulması ile ilgili açıklamalar yapılarak tüm modelin nasıl oluştuğu anlatılacaktır. DBS'in modele nasıl uygulandığı ile ilgili bilgiler verilecektir. 4. bölümde ise modelin çıktıları olan vuru zaman grafiklerine, ateşleme oranlarına ve genel frekans yanıtlarına yer verilmiştir ve bunların açıklamaları yapılmıştır. Son bölümde elde edilen sonuçların karşılaştırılması ve yorumlanmasına yer verilmiştir.

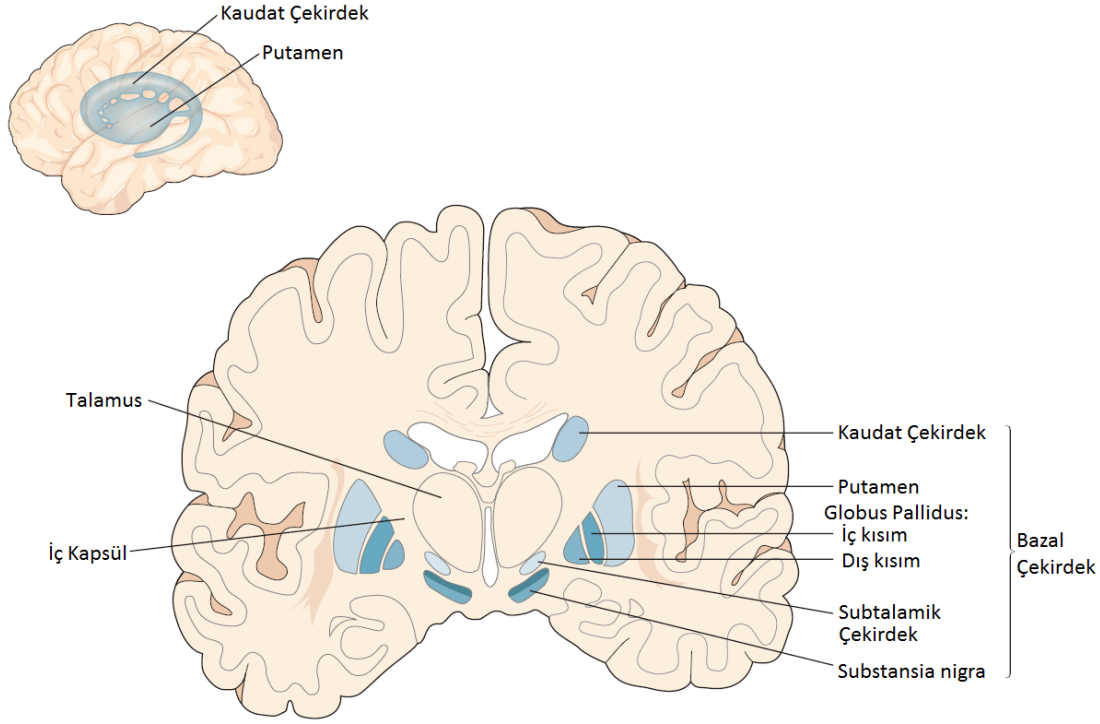
## 2. BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİ

Bilişsel süreçlerin ortaya çıkmasında etkin olan nöral altyapılar, bu alt yapıların bağlantıları ve sinirileticilerin bu yapılardaki etkisi, modelleme aşamasında hem fizyolojik özellikleri hem de işlevsel özellikleri açısından ele alınmıştır. O yüzden bu bölümde tez çalışmasında bütüncül bir modeli verilecek olan bazal çekirdek devrelerinin nöral altyapıları ve işlevsel özelliklerine ilişkin kısa bir özet verilecek ve bu yapıların rol aldığı hastalıklar ile sağaltım yöntemlerine değinilecektir. Ayrıca bazal çekirdek devrelerine ilişkin bu güne kadar yapılmış modelleme çalışmalarının da kısa bir literatür özeti verilecektir.

### 2.1 Nöral Alt Yapı

Bazal Çekirdek Devreleri özel işlevleri olan bazı alt yapılardan meydana gelirler. Bu alt yapılar özel nöron tiplerini bünyelerinde barındırırlar. Nöronların bu farklı özellikleri, grup içi ve grup dışı yaptıkları sinaptik bağlantıların farklılıkları grupların farklı özellikler sergilemesini sağlamaktadır. Bazal çekirdeği anatomik yapısı itibari ile 4 ana grupta inceleyebiliriz. Bunlar Şekil 2.1’de de görüleceği gibi Striatum, Globus Pallidus (Pallidal Çekirdekler), Substansia Nigra ve Subtalamik Nükleus’tur [22]. Şekil 2.1 ve Şekil 2.2, [22] kaynaktan elde edilmiştir.

Striatum tek bir yapı olmakla birlikte bulunduğu zarın içinde kaudat nükleus ve putamen olarak ikiye ayrılır [22]. Olfactory tubercle ve nucleus accumbens yapılarının striatuma dahil edildiği sınıflama literatürde mevcuttur [23, 24]. Yapısında dopamine duyarlı dikensi hücreler bulundurulur. Striatumda bulunan bu dikensi hücreler genel yapının büyük bir kısmını oluştururlar. Bu hücreler genelde suskundurlar ve zor ateşleyen hücrelerden meydana gelirler. Sahip oldukları reseptör tipine bağlı olarak D1,D3,D4,D5 tip reseptöre sahip hücreler D1 tip hücreler ve D2 tip reseptöre sahip hücreler D2 tip hücreler olarak adlandırılmaktadırlar. D1 tip ve D2 tip hücrelerin striatumdan çıkış sağlayan bağlantıları farklı bölgelerdir. D1 tip hücreleri Globus



**Şekil 2.1** : Basalganglia ve çevreleyen yapılar.

Pallidusun iç kısmıyla bağlantı kurarken, D2 tip hücreler Globus Pallidusun dış kısmıyla bağlantı kurarlar. Ayrıca yüzde olarak azda olsa striatum hızlı ateşleyen internöronlara da sahiptir ve bu nöronlar da dopamine duyarlıdır [25]. Bu tip dopamine duyarlı yapıda hücrelerden oluşması sebebiyle striatum, bölgesel olarak sahip olduğu dopamin seviyesine bağlı bir şekilde farklı tepkiler verir ve bir seçim devresi gibi iş görür. Striatum bazal çekirdek devrelerinin girişleri aldığı temel yapıdır ve bu girdiler daha çok serebral korteks, talamus ve beyin sapından gelirler [22]. Motor hareket işlemleri için değerlendirildiğinde korteksten gelen ve hareketi temsil eden vurular, korteks hücrelerinin glutamerjik olması sebebiyle striatumda uyarıcı etkiye sebep olurlar. Striatumda bulunan hücreler gabaerjik hücrelerdir ve bağlantı kurdukları hücreleri baskırlar.

Globus Pallidus'un iç ve dış kısımları birbirinden bağımsız, farklı bağlantı yapısı ve işlev sergileyen iki parçadan oluşmaktadır. Her iki parça da hızlı ateşleyen yapıda hücrelerden meydana gelirler. Bu hücreler gabaerjik bağlantı yapısına sahiptirler yani bağlantı kurdukları hücreler üzerinde bastırıcı özellik gösterirler. Bazal çekirdeğin çıkışları çoğunlukla iç parça üzerinden yapılır, dış parça ise BG devresinde devre içi bağlantılar kurar [22]. İç parça talamusa bağlanarak sürekli ateşleme eğiliminde olan talamusu baskırlar. Bir hareketin geçişi bu baskılamanın ortadan kalması ile olur.

Striatumdaki D1 tip hücrelerden aldığı bağlantı baskılayıcı olduğu için striatuma ateşleme arttığında iç parça üzerindeki baskılama artar, iç parça daha az ateşleyeceği için talamus daha az baskılanır ve talamustaki ateşleme artar. Bu olaya baskılamayı kaldırma (disinhibisyon) adı verilir. Şekil 2.3'den bu süreci takip edebilirsiniz.

Substantia Nigra pars compacta ve pars reticulata olarak isimlendirilen iki çekirdekten meydana gelir. Pars compacta kısmı aynı zamanda SN'nin mediodorsal parçasıdır ve ventral tegmental bölge ve diğer ortabeyin (midbrain) bölgeleri ile birlikte ağırlıklı olarak striatuma ve diğer bazal çekirdeklere bağlantı yapan dopaminerjik hücreler içerir. Pars reticulata ya da diğer bir ifade ile SN'nin ventrolateral kısmı Bazal çekirdek devresinin asli olarak çıkış sağladığı bir diğer parçadır. Aslında SN'nin pars reticulata parçası ile GP'nin iç parçası kendilerini ayıran iç zar dışında tek bir çıkış olarak görülebirlirler [22].

Subtalamik Nükleus adından anlaşılacağı üzere talamusun alt bölgesinde, talamus ile Substantia Nigra arasında konumlanmış küçük bir nöral alt yapıdır. Sahip olduğu hücreler hızlı ateşleyen glutamerjik hücrelerdir. Serebral korteksten, globus pallidusun dış parçasından, talamustan ve beyin sapından girişler alır ve globus pallidusun her iki parçasına ve substantia nigra pars reticulataya çıkışlar verir [22]. Globus Pallidusun iç ve dış parçalarına uyarıcı etki verir. Korteksten aldığı girişler bir hareketin veya kararın öncü uyarını gibidir. Korteksten gelen bu bağlantı striatum ve globus pallidusa uğramadan doğrudan Subtalamik Nükleusa giriş yapar. Subtalamik nükleusun globus pallidusu uyarmasını, globus pallidusunda artan ateşleme ile talamusu daha fazla baskılamasını sağlar. Bu yapıya doğrudan üstü yolak adı verilir, bir hareket veya kararın seçim geçirmeden önce gerçekleşmesini önlediği (hold your horses) düşünülmektedir [26]. Globus Pallidusun dış kısmı ile yaptığı karşılıklı bağlantı bir merkezi örüntü üretici (Central Pattern Generator) olarak da yorumlanmaktadır.

Bazal çekirdek devresinin ana girişi striatum üzerinden yapılmakla birlikte, devrenin çıkışı globus pallidus'un iç kısmından ve substantia nigra pars reticulata üzerinden gerçekleştirilir. Devre içerisinde yapılan bağlantılara göre farklı yolaklar tanımlanır. Bu yolaklar striatum üzerinden globus pallidus'un iç parçasına yapılan geçişin tek sinaptik bağlantı ile mi yoksa çok sinaptik bağlantı ile mi yapıldığına göre isimlendirilirler. Striatum üzerinden globus pallidusun iç parçasına doğrudan tek

sinaptik bağlantı ile oluşan yola “doğrudan yolak”, çok sinaptik bağlantı ile araya globus pallidus’un dış parçasısında dahil olduğu yola ise “dolaylı yolak” denir.

## 2.2 İşlevsel Özellikler

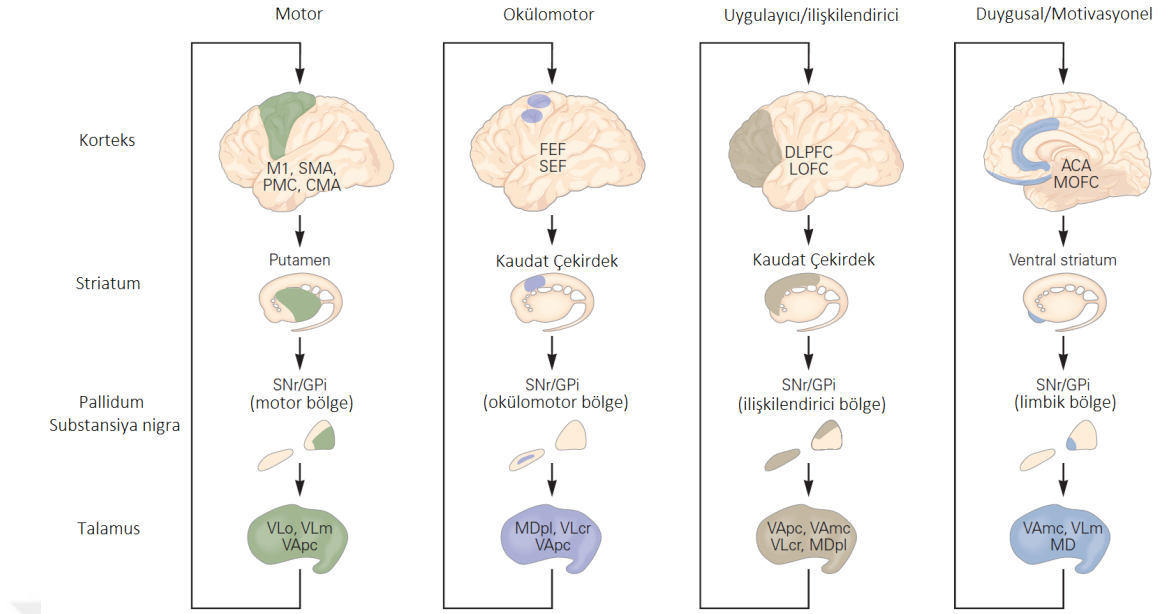
Deneysel bulgular Bazal çekirdeklerin hareket seçilimi<sup>1</sup> ile ilgili olduğunu göstermektedir. Bilişsel ve motor hareketler bazal çekirdeklerdeki talamokortikal devrelerde temsil edilirler ve bu devreler aslında daha önce bahsettiğimiz gibi bir takım nöral alt yapıların bir araya gelmesi ile meydana gelirler. Bir uyarana hazır olma durumu ya da hazır yanıt üretebilme durumu bu devre içerisindeki sinir hücrelerinin tonik davranışları ile ilgilidir. Bu durum bu devrenin hareket hazırlığı ile ilişkili olduğuna işaret eder. Bazal çekirdek devreleri yalnızca uyarıldığında ya da istemli bir hareket gerçekleştirileceği zaman aktif hale geçerler [3]. Bir önceki kısımda bahsettiğimiz sinirsel yolaklar ve çevirimler hareketlerin değerlendirilmesi, ayrık ve ardışıl motor hareketlerin oluşumundan sorumludurlar. Motor hareketlerin oluşumunda bastırıcı (inhibisyon) ve baskılamayı kaldırıcı (disinhibisyon) gibi grupların gerçekleştirdiği karşı baskılayıcı mekanizmalar hareket süreçlerini idare ederler.

Farklı değerlendirme safhaları farklı hazırlayıcı aktiviteler ile ilişkilendirilir. Eylem programı hipotezine göre bu safhalar duysal, motor ve bilişsel safhalar olarak ayrılırlar [3]. Duysal alandaki seçim mekanizması dikkat ve dikkat setleri ile ilişkilendirilir [27] ve farklı dikkat setleri farklı hazırlayıcı aktivitelerin bir sonucudur [3]. Motor bölgede gerçekleşen seçim mekanizması motor hazırlayıcı setler ile ilgilidir [28].

Farklı safhaların seçilimi farklı çevirimler ile gerçekleştirilir. Bu çevirimlerin oluşmasını Şekil 2.2’de görüldüğü gibi bazal çekirdek devresinde elemanların farklı safhalar için özel bölgeler kullanmasına bağlayabiliriz. Bu şekilde farklı safhalarda aynı anda paralel bir şekilde seçim işlemi gerçekleştirilebilmektedir [29, 30]. Motor hareket seçilimi ile ilgili bazal çekirdek devresini ele aldığımızda sinirsel çevirimin striatumun dorsal bölgelerin gerçekleştiğini görürüz. Motor korteksten gelen iletiler, dorsal striatuma oradan da globus pallidusdan geçerek talamusun motor hareketle ilgili VLo, VLm, VApc kısımlarına iletilirler.

---

<sup>1</sup>Hareket seçilimi ile bahsedilen hareket kavramı yalnızca motor hareketler olarak değil gözlemlerimizle elde ettiğimiz değerlendirme, motor hareket ve bilişsel davranışların bütünü olarak düşünülmelidir.



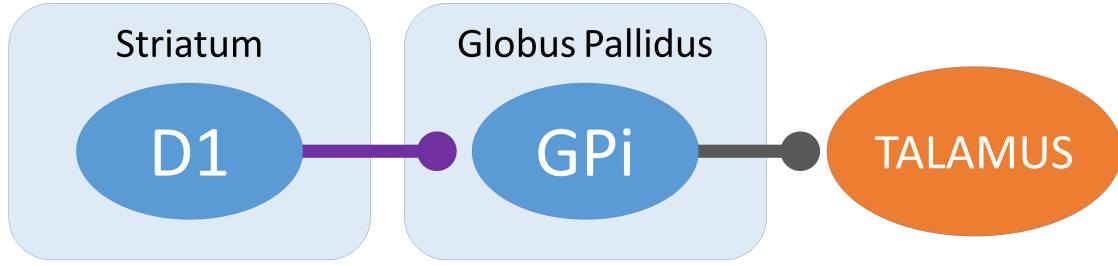
**Şekil 2.2** : Farklı safhalar için farklı çevirimle.

Paralel gerçekleşen seçim işlemi aslında aynı temel prensiplere sahip paralel devreler üzerinde gerçekleşir. Tüm yolak yapıları ve grup aktiviteleri bu devreler için aynıdır. Doğrudan yolak, dolaylı yolak, doğrudan üstü yolak bu işlemler sırasında farklı aktiviteler gerçekleştirirler de işlevleri aynıdır.

Bir önceki bölümde de bahsi geçen baskılama ve uyarma durumları bir sonraki veya önceki sinaptik bağlantının karakterine göre hedefte oluşturduğu etki bakımından farklı yorumlanır. Örneğin globus pallidusun iç parçası talamusu baskılar. Bu etki talamusun sürekli ateşleyen hücrelerini baskılar. Bu aşamada Şekil 2.3'deki doğrudan yoldan gelen bağlantıya bakılacak olursa D1 tip hücrelerin globus pallidusun iç parçasını baskıladığını görürüz. Bu etki GPi'nin daha az ateşlemesine ve talamus üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalmasına sebep olur. Sonuç olarak baskılama baskılanmış olur, bu olay baskılamayı kaldırma (disinhibisyon) olarak adlandırılır. Şekil 2.3'deki dolaylı yolağı temsil eden şemayı incelersek GPi'ye subtalamik nükleustan gelen uyarıcı bağlantı arttığında, GPi'nin daha fazla ateşlemesine ve sonucunda talamusun daha fazla baskılanmasına sebep olacağını görürüz.

Bu çerçevede doğrudan ve dolaylı yolları göz önüne alırsak:

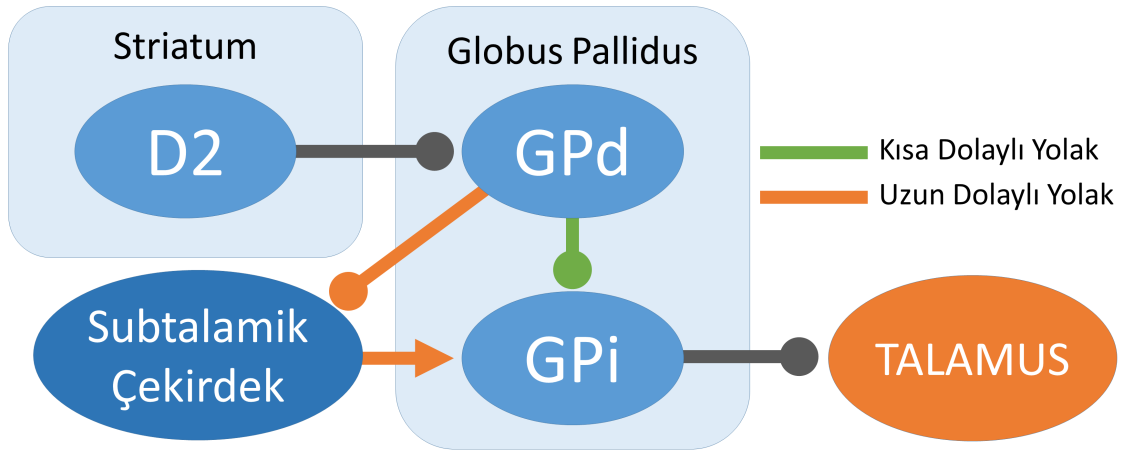
-Korteksten gelen bir hareket striatuma ulaştığında striatumdaki aktivitenin artmasına sebep olacak D1 tip hücrelerin aktivitesi arttığında, GPi üzerindeki baskılamaları artacak ve talamusa bu yolla baskılamayı kaldırma (disinhibisyon) uygulayacaktır. Bu



**Şekil 2.3 :** Doğrudan yolağın bağlantılarının şematik gösterimi.

etkiyi Şekil 2.3 üzerinden takip edebilirsiniz. Talamus harekete bağlı olarak ateşleme gerçekleştirecektir, bu da doğrudan yolağın hareketin gerçekleşmesini desteklediğini göstermektedir.

-D2 tip hücrelerin aktivitesi arttığında GPd üzerindeki baskılamaları artacak, GPd daha az ateşlediğinde subtalamik nükleus üzerindeki baskısı azalacağı için bu bölge daha fazla ateşleyecektir. Subtalamik nükleus da ateşleme arttığında GPi'yi daha fazla uyaracak ve GPi'nin talamusu daha fazla bastırmasına sebep olacaktır. Şekil 2.4'de görüldüğü gibi sonuçta talamus harekete bağlı olarak daha fazla bastırılacaktır. Bu da dolaylı yolağın hareketin gerçekleşmemesi yönünde çalıştığını göstermektedir.

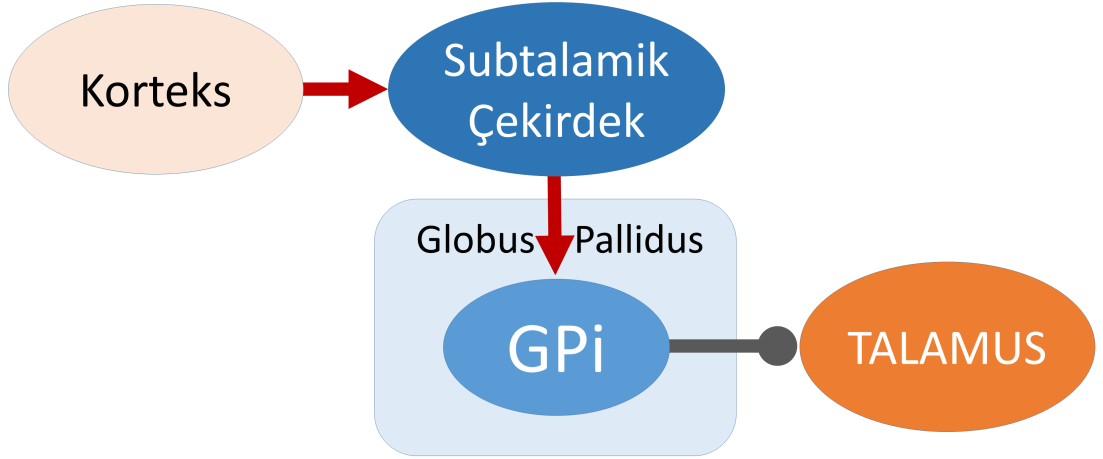


**Şekil 2.4 :** Dolaylı yolağın bağlantılarının şematik gösterimi.

Dolaylı yolak ayrıca uzun ve kısa olarak da ele alınmaktadır, bu yolakların etkisi bir birine yakındır. Şekil 2.4'e baktığınızda kısa dolaylı yolağı yeşil renkte, uzun dolaylı yolağı ise turuncu renkte görebilirsiniz. Bir üst paragrafta bahsi geçen durum, uzun dolaylı yolakta gerçekleşen aktiviteyi temsil etmektedir ve GPd GPi arasındaki geçiş subtalamik nükleustan sağlanır. Ancak kısa dolaylı yolakta GPd GPi ye direkt bağlıdır. Bu durumda da yukarıdaki gibi GPd üzerindeki baskılama artarsa GPd'nin

GPI üzerindeki baskılaması azalacak yani GPi deki baskılama kalkacak ve GPi daha fazla ateşleyecektir. Bu da uzun dolaylı yolakla aynı işlevi gerçekleştirmekte ve uzun dolaylı yolağı desteklemektedir.

Doğrudan ve dolaylı yolaktan farklı olarak doğrudan üstü yolak striatuma uğramaz, bağlantı Şekil 2.5'te gösterildiği gibi korteksten subtalamik çekirdeğe giriş yapar. Sinaptik bağlantının azlığı sebebiyle bu yolak doğrudan ve dolaylı yolaktan daha hızlıdır ve önce işlenir. Yapıya baktığımızda kortekse gelen bir uyarının subtalamik çekirdeği daha fazla uyaracağını ve buna bağlı olarak subtalamik çekirdeğin de GP'nin iç kısmını daha fazla uyaracağını görürüz. Sonuç olarak talamus GP'nin iç kısmı tarafından baskılanacaktır. Ama önemli olan bu bağlantının GP'nin iç kısmına diğer yollardan daha hızlı giriş yapmasıdır. Striatuma uğramadığı için bir hareketi taşıyan uyarın direk bu yolaktan gelerek bastırma etkisi oluşturur. Bu da doğrudan üstü yolaktan gelen herhangi bir uyarının seçilime tabi tutulmadan bastırılması anlamına gelir. Bu işlem diğer yollardakilerden daha hızlı gerçekleştiği için seçim işlemine giren tüm hareketleri önden bastırır. Bu etkiden bir önceki alt başlıkta "hold your horses" mekanizması olarak bahsedilmişti.

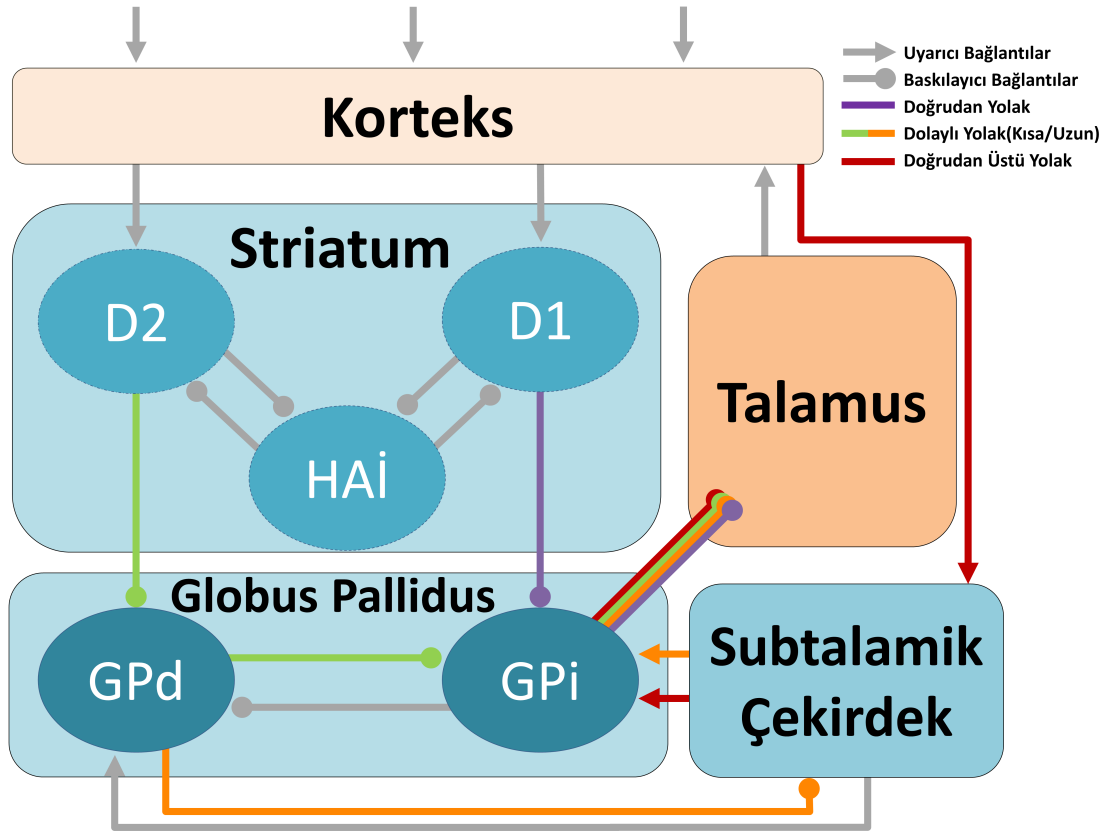


**Şekil 2.5 :** Doğrudan Üstü yolağın bağlantılarının şematik gösterimi.

Yukarıda bahsedildiği gibi subtalamik nükleus üzerine doğrudan korteksten gelen ve oradan globus pallidusun iç kısmına devam eden bağlantı ise "doğrudan üstü yolak" olarak adlandırılır [22].

Sinirsel iletimde farklı nörotransmitter maddeler etkin rol oynamaktadır, bunlardan dopamin nöromodülatörü striatum bölgesinde daha çok etki göstermektedir. Ödül dayalı öğrenme, duygusal durumların motor hareketlere etkisi, bağımlılık gibi

durumların oluşumunda dopamin striatumda etkinlik göstermektedir. Dopamin nörotransmitteri motor hareketlerle ilgili çevrimler göz önüne alındığında striatumun dorsal bölgesine substansia nigra pars compacta'dan yapılan bağlantılar ile gelerek striatumdaki nöronların bağlantı karakterlerini etkiler. D1 tip dopamin reseptörü bulunan sinaptik bağlantılar artan dopaminle doğru orantılı olarak daha fazla ateşleyebilir konuma geçerler, D2 tip dopamin reseptörü bulunan sinaptik bağlantılar artan dopaminle ters orantılı olarak daha az ateşleyebilir konuma geçerler. Bu farklılık hareket seçim safhalarında yolakların aktivitelerinin düzenlenmesini sağlar. Bu etkileri Şekil 2.6'daki tüm modelin şematik gösterimi üzerinden takip edebilirsiniz.



**Şekil 2.6 :** Tüm modelin şematik gösterimi.

Striatumdaki dopamin miktarının değişmesi durumunda dopaminin etkilediği hücrelerin davranışları ve buna bağlı olarak yolakların etkinliği değişir. Dopamin miktarı arttığında doğrudan yolak daha aktif hale gelir. Bu durum bir hareketin başlatılmasını kolaylaştırır, tersi durumda ise dolaylı yolak daha aktif hale gelir ve bir hareketin başlatılması daha zor hale gelir. Bu ters etkiye yakından bakarsak dopamin miktarındaki artış ile D1 tip hücrelerin daha fazla ateşlediğini, D2 tip hücrelerin ise daha az ateşlediklerini görürüz. Bu da doğrudan yolağın aktivitesi artarken,

dolaylı yolağın aktivitesinin azalması anlamına gelmektedir ki bu ikisi de hareketin oluşumunu destekler yönde etkiler gösterir. Dopaminin azalması durumunda da tersi geçerlidir. Dopaminin çevrim üzerindeki bu etkileri hareket seçiliminin de temelini oluşturmaktadır.

### **2.3 Bazal Çekirdek Hastalıkları ve Beyin Pili Uygulaması**

İsteğe bağlı motor hareketlerde etkin olduğu uzun yıllardan beri bilinen bazal çekirdek devrelerinin [31], daha yakın tarihlerdeki çalışmalar ile ödüle dayalı öğrenme, karar verme gibi bilişsel süreçlerde de etkin olduğu ve özellikle limbik sistem ile birlikte bu süreçlerin ortaya çıkmasında rol aldığı ortaya çıkarılmıştır [29, 30, 32, 33]. Dolayısıyla, bazal çekirdeklerdeki hasarlar ve sorunlar sadece Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı gibi motor hareketlerdeki aksaklıklara yol açan nörodejeneratif hastalıklara değil aynı zamanda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve bağımlılık gibi davranış bozukluklarında da etkilidir [34–36] . Hatta, psikiyatrik hastalıklarda bazal çekirdek devrelerinin rol aldığı belirtilmektedir [37]. Bu hastalıkların tedavi yöntemlerinden biri de Derin beyin uyarımı ya da derin beyin stimülayonudur (Deep brain stimulation) [38].

Derin beyin uyarımı ya da derin beyin stimülayonu (Deep brain stimulation) temel prensip olarak bir kutuplu ya da kutupsuz elektrot sisteminin nörolojik müdahale ile beynin belirli bölgelerini uyarmak için kullanılması işleminin genel adıdır. Adından da anlaşılacağı gibi genellikle derinde olan beyin yapılarını uyarmak için kullanılmakla birlikte, obsesif-kompulsif bozukluk (OCD) gibi korteks kaynaklı olduğu düşünülen hastalıklarda kortekse uygulandığı da görülmüştür [39]. Derin beyin uyarımını (DBS) gerçekleştiren elektrotların kalp pili benzeri bir yapı ile sürekli hastayı uyarabilen bir sistem olarak beyine yerleştirilmesinden dolayı beyin pili olarak adlandırılır. Bu sistem kalp pilinden farklı özellikler göstermektedir, beyin pili uyarımları genellikle yüksek frekanslı sürekli uyaranlardır. Beyin pilinin kalp pilinin aksine yaratacağı sonuçlar daha belirsizdir, neden olduğu etkinin sebebi ve yarattığı fizyolojik değişiklikler halen araştırılmaktadır [4]. Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı gibi motor hareket rahatsızlıklarında ciddi semptomatik iyileşme sağladığı için DBS, fizyolojik etkisinin belirsizliğine rağmen tercih edilmektedir. Bu gibi tremor denen istemsiz titremelerin olduğu rahatsızlıklarda yüksek frekanslı uyarı veren elektrotların ventral intermediate

nucleusa yerleştirilmesi tremoru yüksek oranda giderdiği görülmüştür. Ayrıca bu uygulamanın Subtalamik Nükleus (STN) ve Globus Pallidusun iç kısmına (GPi) uygulanması yalnızca tremoru azaltmamış aynı zamanda rijiditeyi, bradikinezi ve tremorlu hastalarda görülen yürüyüş bozukluklarını da azalttığı görülmüştür [4].

DBS tekniğinin geliştirilmesi beynin uyarılabilirliği ile mümkün olmuştur. Bu olgu ilk kez 1870 yılında Fristsch ve Hitzig tarafından motor korteksin bölgesel olarak uyarılabildiğini göstermesi ile başlar.

Parkinson Hastalığında 60 yıl kadar önce başlayan cerrahi müdahalelerle belirli bölgelerin yaralanması ya da çıkartılması ile iyileşme sağlamayı amaçlamaktaydı. Ancak açık ameliyatlardan sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar ve ölüm oranları sebebiyle bu uygulamalar levodopa terapilerinin başlamasıyla terk edilmiştir [5]. Yeni gelişen stereotaktik cerrahi metodu ile minimal invaziv hale gelen ameliyatlardan hem daha az komplikasyon içermektedir, hem de derin beyin yapılarına ulaşmayı mümkün kılmıştır. Stereotaktik cerrahide kafatası görüntüleme yöntemleri ile görüntülenir ve ölçeklenir. Kafatası sabitlenerek bu ölçeklere göre ameliyat planlanır ve işlem küçük deliklerden doğrudan hedef bölgede kesişecek şekilde konumlandırılmış özel stereotaktik cihazlar yardımı ile gerçekleştirilir. Ameliyat üç boyut üzerinden planlanıp, kafatası ve aletlerin hareket doğrultusu sabitlendiği için bu cerrahi methoda stereo (çok boyutlu) taktik (katı,sabit) adını almıştır. Bu yenilikle birlikte ilk kez [5] Benabid ve arkadaşları 1987-89 yıllarındaki çalışmaları [40,41] ile tremor tedavisinde talamotomi yerine talamusun ventral intermedius çekirdeğine yüksek frekanslı uyarımlar uygulanarak tedavi gerçekleştirilebileceğini göstermişlerdir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar [29, 32, 42, 43] bazal çekirdek devrelerindeki hastalık fizyolojisine yeni bakış açıları kattı. Bununla birlikte 1994'te ilerlemiş PH tedavisinde ilk kez subtalamik nükleusa bileteral uyarım verilmesi metodu tanıtıldı [44, 45]. Aynı yıl Siegfried ve Lippitz ilerlemiş PH tedavisinde globus pallidusun iç kısmına DBS uygulanmasını tanıttı [46]. Klasik cerrahi operasyonla kıyaslandığında (1) beynin herhangi bölgesine zarar vermeye gerek kalmadığı böylece sonrasında oluşan lezyon ilerlemeleri ve terapi gereksinimlerini ortadan kaldırdığı, (2) operasyon sonrasında da ayarlanabildiği ve (3) parça çıkartma ameliyatlarına nazaran daha güvenli olduğu görülmektedir [5]. Böylelikle günümüze değin standartlaştırılan DBS uygulamaları klinikteki yerini almıştır. DBS, şimdilerde sadece PH için değil, bazal

çekirdekler ile ilintili diğer hastalıklar ve davranış bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır [38,47–51].

#### **2.4 Bazal Çekirdek Devrelerinin Hesapsal Modelleri**

Bazal çekirdek devrelerinin yapısının daha iyi anlaşılması bu devrede meydana gelen rahatsızlıkların da daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Ayrıca bu tip biyolojik sistemlerin çalışma prensiplerinin anlaşılması mühendislik alanında yapay zeka, robotik ya da analiz yöntemleri gibi alanlarda farklı bakış açıları kazandırabilmektedir. Örneğin yapay sinir ağları buna bir örnek olarak gösterilebilir. Bu aşamada hesapsal modeller sinirsel yapıyı sebep sonuç ilişkileri içerisinde matematiksel olarak ifade edebilmeye imkan tanır ve beynin işleyişine dair kuramlar koymaya çalışır [52]. Aynı zamanda farklı açılardan kıyaslama imkanı sunar. Oluşturulan hesapsal modeller benzetim ortamlarında gerçekleştirilmeye uygundur. Bu da incelenen yapının çalışma süreci hakkında bilgi edinmemize yardımcı olur.

Modeller kurulurken farklı amaca yönelik olarak farklı düzeylerde kurulurlar. Hücresel bazda, veya grup bazında ya da grup davranışı bazında ya da iyon kanalı bazında gibi birçok farklı düzeyde oluşturulabilirler. Burada asıl amaç gözlenmek istenen özelliğin hangi seviyede ki etkisinin incelenmek istendiğidir. Bir biyolojik sistemi tüm ayrıntılarına kadar modelleyebilmek mümkün değildir. Bunun için hesapsal model incelemenin amacına yönelik planlanır. Literatürde iyon kanalından kitlesel modellere kadar birçok hesapsal model mevcuttur.

Bu güne kadar oluşturulan bu hesapsal modeller genellikle hareket seçilimi üzerine odaklanmışlardır. Bunların içinden Doya'nın çalışması [53] daha genel çerçevede bazal çekirdeklerin işleyişi hakkında hesapsal modeller önerir. Taylor ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada [54] hareket seçilimi işleyişini doğrusal olmayan sistemler üzerinden açıklamaya çalışmışlardır. Bunların içinde Gurney ve arkadaşlarının yaptığı bir dizi çalışma [6–8] ateşleyen sinir hücreleri modeli kullanarak bazal çekirdeklerin hareket seçilimi sırasında gerçekleştirdiği işleyişi gerçekleyebilen bir model ortaya koymuştur. Bu modelde ateşleyen sinir hücreleri olarak topla ve ateşle hücre modelleri kullanılmış ve tüm model benzetim ortamında gerçekleştirilerek hareket seçilimi model üzerinde gösterilmiştir. Bahsettiğimiz bu modellerde dopamin nörotransmitteri hesaba katılmış ve nörodejeneratif hastalıklardaki etkisi üzerinde durulmuştur. Ancak [55] bu

çalışma Parkinson hastalığında görülen bilişsel bozuklukları da açıklamaya yönelik bir model ortaya koymuştur. Ateşleyen sinir hücreleri ile oluşturulan bir başka modelin olduğu [9] çalışmada hareket seçilimini gerçekleştirilirken dopaminin farklı yollardaki etkisini inceleyebilmek amaçlanmış ve bu yapılırken diğer çalışmalardan farklı olarak Hudgkin-Huxley sinir hücresi modeli kullanılarak biyolojik açıdan tutarlı ve daha gerçekçi bir model oluşturulmaya çalışılmıştır. Bazal çekirdeklerin hareket seçilimi için modellendiği bir diğer çalışmada [10] Stroop etkisi model üzerinde gösterilmiştir ve Stroop görevi (task) sırasındaki hareket seçiliminin işleyişi ve dopaminin sürece etkisi bu sırada meydana gelen zamansal gecikmeler üzerinden irdelenmiştir. Bununla birlikte bazı bilişsel süreçlerin, nöral alt yapılar üzerinden incelendiği çalışmalar mevcuttur. Bunların içinden [11–13] çalışmaları çalışma belleği görevleri sırasında bazal çekirdeklerin işleyişine odaklanmıştır.

Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar daha çok striatumun dorsal kısmına odaklanan, istemli hareket ve hareket seçilimi süreçlerini ele alan çalışmalardır. Bunların yanısıra ödüle dayalı öğrenme için ventral tegmental alanın etkilerinde ele alındığı çalışmalarda mevcuttur [56–63]. Bu çalışmalar ödüle dayalı öğrenme için makine öğrenmesindeki bir yaklaşımı kullanırken, [64, 65] çalışmalarında bu süreçler bazal-çekirdek-talamokortikal devrelerinin biyolojik açıdan gerçekçi modelleri kullanılarak ele alınmıştır.

İşleyişi bozulduğunda bağımlılığa sebep olan ventral tegmental alanında ödüle dayalı öğrenme için, önerilen hesapsal modellerde hesaba katılmasıyla birlikte bağımlılığın modellenmesi için yapılan çalışmalar [14–16] gerçekleştirilmiştir. Bu modeller bu davranışsal bozukluğun arkasında yatan sebepleri açıklamak için hesapsal modelleri kullanırlar. Striatumdaki senkronizasyonların bir hesapsal model ile gerçekleşmesinin anlatıldığı kitap bölümünde [66] bağımlılık için ortaya konan bu çalışmaların, DBS'in neden tedavide etkili olduğuna cevap arayan çalışmalarla [21, 67, 68] birlikte ele alınmasının hesapsal psikiyatri'ye yeni bir bakış açısı sunacağı fikri öne sürülmüştür.

Rubin ve Terman'ın Parkinson hastalığını ve DBS'in neden işe yaradığını açıklamak için yaptıkları çalışmada [21] kurguladıkları modelde bazal çekirdekler kısmen temsil edilmektedir. Striatumun sadece parametre ile temsil edildiği modelde bazal çekirdeklerdeki çevrimlerden çok talamus ve korteks ilişkisi üzerinde yoğunlaşmış ve hücresel bazda etkinin daha net görülebilmesi için sinir hücreleri iyon kanalı

bazında modellenmişlerdir. Ayrıca çalışmada DBS'in Parkinson hastalığındaki titremeyi geçirme özelliği üzerine de odaklanılmıştır ancak model herhangi bir hareket başlatma özelliğini gösterecek şekilde tasarlanmadığı için DBS'in istemli hareketi tekrar uygulanabilir kılması ele alınmamıştır.

Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak ateşleyen sinir hücreleri modeli kullanılarak bütüncül bir bazal-çekirdek-talamokortikal devresi modeli ortaya konacaktır. Bunun gerçekleştirilmesi için tüm bazal çekirdekleri, talamusu ve korteksi içerisine alan bütüncül bir ateşleyen sinir hücreleri modeli önerilmiştir. Ateşleyen hücreler için dinamik denklemlerle ifade edilen Izhikevich sinir hücresi modeli kullanılmıştır. Bu modelde nöral alt yapıların davranışları, sinir hücrelerinin karakterleri ve aralarında yaptıkları bağlantıların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Modelde hareket başlatma sürecinin ve striatumda bulunan dopamin miktarının bu sürece etkisinin nöral alt yapılar üzerinde gösterilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmada ikincil olarak, DBS uygulamasının bazal çekirdek devresi üzerinde gösterilmesi ve etkisinin tartışılması amaçlanmıştır. Böylelikle DBS etkisi tüm nöral alt yapıların gözlenebildiği bütüncül bir model üzerinde hareket başlatma ile birlikte gösterilebilecektir. Bu yönü ile çalışma Rubin ve Terman'ın [21] çalışmasından ayrılır.

Ayrıca oluşturulan modelin gerek ateşleyen sinir hücreleri modeli olması gerekse bir sonraki bölümde bahsedilecek olan Brain2 benzetim ortamının gerçeklemeleri kolaylaştırması sebebiyle modelde nöral alt yapıların eklenmesi, çıkartılması, genişletilmesi yada daraltılması kolaydır. Bu özelliği sayesinde modeli değiştirerek, ventral alanında işleyişe dahil edilmesi gibi, yukarıda da bahsedilen farklı yaklaşımları denemek mümkün olacaktır.



### **3. BRAIN ORTAMINDA BAZAL ÇEKİRDEK DEVRELERİNE İLİŞKİN BİR HESAPLAMALI MODEL**

Bazal çekirdek devrelerinin hareket başlatma ve seçme süreçlerindeki etkisine ilişkin önerilen model BRIAN benzetim ortamında oluşturulduğu için bu bölümde ilk olarak BRIAN ortamı hakkında bilgi verilmiş ve neden bu ortamın tercih edildiği açıklanmıştır. Bölümün diğer kısımlarında önerilen modeldeki her bir alt yapının vuru üreten hücre modelleri ile nasıl oluşturulduğu, bağlantı yapısı ve arka plan uyaran ile duyuşsal uyaranın nasıl modellendiği anlatılmıştır.

#### **3.1 BRIAN**

Asli olarak BRIAN ortamı Python dili üzerinde işleyen bir kütüphanedir. Brian2 bu ortamın yeni versiyonudur ve her iki ortam da açık kaynak kodlu yazılımlardır. Python programlama dilinin sunduğu avantajları barındırmakla birlikte Brian ve Brian2 ortamları sağladıkları fonksiyonlarla ateşleyen sinir hücreleri kullanılarak tasarlanan hesaplamalı model kurulumlarını kolaylaştırır. Programın sunduğu hazır fonksiyonlar tek hücre denklemlerinin oluşturulması ve çözdürülmesini kolaylaştırırken, hücre seviyesi sinaptik ağırlıkların değişme kurallarının kolay bir şekilde gerçekleşmesine de olanak sağlar [69, 70]. Özellikle büyük ölçekte bir ateşleyen sinir hücreleri modeli kurmak MATLAB gibi programlarda kurulum zorluğunun git gide artmasına sebep olurken, Brian2 ortamında fonksiyonların belirli ve tanımlı olması kurulumu kolaylaştırmaktadır. Bu yönü ile Brian2 özellikle ateşleyen sinir hücreleri gibi çok parçalı modellerin oluşturulmasında oldukça ideal bir araçtır. Uygulayıcının yapması gereken hücre tiplerine ait parametre ve denklemleri belirlemek, bağlantı dinamiklerine ait denklemleri ve bağlantı özelliklerini belirlemek ve fonksiyonları kullanarak bunları bir araya getirmektir.

Brian2 ortamı bir model oluşturmayı kolaylaştırmak adına alışık olunan programlama dizininden biraz farklı çalışır. Verilen denklem ve parametre değerlerini başta alır ve hafızasında tutarak "run" komutu ile işletir. Bu kullanıcıya ardışıl işlemi

kendisi yazmadan modeli gerçekleyebilme imkanı sunar. Bu özellik diğer üst seviye programlama dillerinde olduğu gibi bir esneklik kaybına yol açmakta, bu program için özellikle zamansal müdahaleleri zorlaştırmaktadır. Ancak genel itibari ile kullanımı kolaylaştırmaktadır. Program tüm işlemleri kendi fonksiyonları ile gerçekleştirir. Ancak bu aynı zamanda kullanıcı için bir dezavantaj da oluşturabilir, nitekim işlemin ilerleyişini bilmemekte kullanıcının hakimiyetini kısıtlar. Bununla birlikte kullanıcı tercihe bağlı olarak belirli fonksiyonlar yardımıyla işleyişi inceleyebilir.

Kuracağımız modeli Brian2’de yeniden oluşturmamızın sebebi, modelin büyüklüğü sebebiyle oluşan dezavantajları aşmak, uygulanmasını daha kolay hale getirmek ve ileriki aşamalarda kolay bir şekilde üzerinde eklemeler ve değişiklikler yapılabilmesini sağlamaktır. Bununla birlikte modelimizi programlamaya aşina olmayan ama sinirbilimle ilgilenen kişiler içinde kolay kullanılabilir ve değiştirilebilir bir yapıya kavuşturmak amaçlanmıştır.

Karşılaştırmanın daha sağlıklı olması amacıyla birbiri ile bağlanmış iki Izhikevich sinir hücresi modelinin Brian2 ve Matlab ortamlarındaki kodları açıklamalı olarak EK A’da verilmiştir.

### **3.2 Önerilen Hesaplamalı Model**

Biyolojik sistemin bütüncül oluşu göz önüne alındığında, farklı etkileri ve bu etkilere karşılık oluşan tepkileri daha sağlıklı gözlemleyebileceğimiz bir model kurmak adına olabildiğince bütüncül bir model kurulmaya çalışıldı. Bu kapsamda model korteksten başlayarak striatumun dorsal kısmını, globus pallidusu, subtalamik nükleusu, bir parametre olarak substansia nigra pars compactayı, talamusu içermektedir ve tekrar kortekse dönerek çevrimini tamamlamaktadır. Her bir parçada o bölgeye ait farklı karakterde hücre tipleri bulunmaktadır.

Modelin tamamı ateşleyen sinir hücreleri ile gerçekleştirilmiştir. Ateşleyen sinir hücreleri modellerinde genel olarak bir nöronun zar potansiyeli davranışı modellenmektedir. Kitlesel modellerde ise tüm grubun davranışı modellenmektedir. Ateşleyen sinir hücreleri modellerinde ise grup davranışı için bir model oluşturulmaz, grup davranışı oluşturulan sinir hücrelerinin karakteristikleri ve bağlantı dinamiklerinin doğal bir sonucu olarak karşımıza çıkar. Böylelikle model grup seviyesi ile hücre seviyesi

arasında bir köprü oluşturur. Hücre seviyesindeki değişikliklerin etkilerini grup seviyesinde görmek, hücresel bazda gerçekleşen değişiklikleri anlamlandırmamıza ve tüm modele etkilerini yorumlamamıza yardımcı olur.

### 3.2.1 Önerilen sinir hücresi modeli

Bu çalışmada sinir hücrelerinin modellenmesi için Izhikevich sinir hücresi modeli [71] esas alınmıştır. Izhikevich sinir hücresi modeli Hudgkin-Huxley sinir hücresi modelinden yola çıkılarak elde edilmiştir. İki diferansiyel denklemle ifade edilir ve Hudgkin-Huxley sinir hücresi modeli ile elde edilebilen birçok sinir hücresi davranışının elde edilebildiği bir hesaplamalı modeldir [72]. Izhikevich sinir hücresi modeli [71] :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \\ \frac{du}{dt} &= a(bv - u)\end{aligned}\quad (3.1)$$

$$\text{Eğer } v \geq 30\text{mV} \text{ ise } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d. \end{cases} \quad (3.2)$$

Bu çalışmada ise Izhikevich sinir hücresinin eski formu olan:

$$\begin{aligned}C\left(\frac{dv}{dt}\right) &= k(v - v_r)(v - v_t) - u + I \\ \frac{du}{dt} &= a(b(v - v_r) - u)\end{aligned}\quad (3.3)$$

$$\text{Eğer } v \geq 30\text{mV} \text{ ise } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (3.4)$$

kullanılmıştır. 3.1'deki denklem bu formun sadeleştirilmiş halidir.

Izhikevich sinir hücresi modeli Hodgkin-Huxley sinir hücresi modeli ile karşılaştırıldığında hesaplama yükü açısından daha avantajlıdır. Kuracağımız modelin çok sayıda sinir hücresi içermesi sebebiyle bu model çalışmamız için daha uygun olacaktır. Ayrıca diğer sadeleştirilmiş hesapsal modellerin aksine Izhikevich sinir hücresi modeli ile birçok sinir hücresi davranışı elde edilebilmektedir [73]. Hodgkin-Huxley ile kıyaslandığında dezavantajı biyolojik olarak anlamlı parametreler içermemesidir. Hodgkin-Huxley sinir hücresi modelinde yer alan parametreler iyon kanallarının geçirgenlik davranışlarını belirleyen ve biyolojik bir gerçekliğe sahip olan parametrelerdir. Bu bakımdan Hodgkin-Huxley sinir hücresi modeli biyolojik

anlamda daha tutarlı olmakla birlikte, bu iyon kanallarını ifade eden diferansiyel denklemlerin fazla oluşu ve eklenen özelliklerle birlikte bu denklemlerin daha da artması işlem yükünü üstel olarak arttırmaktadır. Ve bu artışa hücrelerinde birbirleri ile bağlanması için koyulan yeni dinamik denklemler eklenince, büyük çapta bütüncül bir model kurmak ciddi anlamda işlem yükü gerektirir ve böyle bir modeli benzetim ortamlarında gerçeklemek ciddi süre ve bellek kullanımı artışı anlamına gelmektedir.

Çalışmanın bir amacı da beyin pili (deep brain stimulation) etkilerini bütüncül bir model üzerinde gözlemlemek ve hakkında fikir sahibi olmak ve bu modeli sinir bilimle uğraşan farklı alanlardaki insanların kullanımına sunarak, model üzerinde değişiklik yapabilmelerini sağlamak olduğu için modelin gerçekleşmesinin kolay olması ve kısa sürmesi önem teşkil etmektedir. Tüm bunlar göz önünde tutularak tek hücre modellerinin gerçekleşmesinde Izhikevich sinir hücresi modeli kullanılmıştır.

### 3.2.2 Tek hücre davranışlarının belirlenmesi ve modellenmesi

Tek hücre davranışları için modeller ortaya konurken her nöral altyapı için belirli sinir hücresi tiplerinin baskın olduğu kabul edilerek gruplar oluşturuldu. Bu şekilde oluşturulan grupların sahip oldukları özel sinir hücresi davranışları, Izhikevich sinir hücresi modelinin parametreleri ayarlanarak ve bazı durumlarda modele yeni parametreler eklenerek elde edildi. Elde edilen modellerin membran potansiyelleri literatürde verilen ölçümlerle kıyaslanarak tek hücre modellerinin uygunluğu sınıandı. Tek hücre davranışları büyük ölçüde [13] çalışmasından alınmıştır.

**Çizelge 3.1 :** Tek hücre modellerinin Izhikevich parametreleri.

|                | $Kr_{tsNMDA}$ | $Kr_{tsGABA}$ | $Str_{D1}$ | $Str_{D2}$ | $Str_{HAI}$ | GPi   | GPd  | STÇ   | $Tl_{mTLM}$ | $Tl_{mRT}$ |
|----------------|---------------|---------------|------------|------------|-------------|-------|------|-------|-------------|------------|
| Hücre Sayısı   | 80            | 20            | 100        | 100        | 30          | 100   | 100  | 100   | 80          | 20         |
| C              | 50            | 25            | 5          | 10         | 40          | 9     | 8    | 20    | -           | 5          |
| vr             | -60           | -56           | -75.9      | -74        | -55         | -55   | -55  | -60   | -           | -65        |
| vt             | -40           | -42           | -33.8      | -44.1      | -40         | -45   | -45  | -45   | -           | -45        |
| k              | 0.7           | 0.2           | 1.1        | 0.9        | 1           | 1     | 0.8  | 1     | -           | 0.15       |
| a              | 2             | 0.03          | 0.04       | 0.05       | 0.45        | 3     | 0.5  | 0.005 | 0.05        | 0.15       |
| b              | -2            | 2             | -4         | -15        | -2          | -2    | 6    | 0.265 | 0.26        | 2          |
| c              | -60           | -50           | -65        | -55        | -55         | -55   | -50  | -60   | -65         | -55        |
| d              | 10            | 2             | 0.1        | 600        | 2           | 150   | 10   | 2     | 0           | 50         |
| $v_{tepe}$     | 35            | 40            | 40         | 35         | 25          | 20    | 25   | 30    | 35          | 0          |
| $f_{back}(Hz)$ | 100           | 100           | 100        | 100        | 100         | 100   | 100  | 100   | 100         | 100        |
| $w_{back}$     | 5             | 25            | 20         | 20         | 1           | 10    | 15   | 17.5  | 10          | 35         |
| T(ms)          | 14000         | 5000          | 10000      | 10000      | 5000        | 20000 | 1000 | 8000  | 6000        | 5000       |

### 3.2.2.1 Korteksteki tek hücre davranışlarının oluşturulması

Korteks grubu oluşturulurken iki tip sinir hücresi yapısı modelde kullanıldı. Bunlar N-metil-D-aspartik asit reseptörlü hücreler NMDA hücreleri ve gamma-Aminobütirik asit reseptörlü hücreler GABA hücreleri olarak adlandırıldılar. NMDA hücreleri genel olarak normal hızda ateşleyen ve uyaran şiddetine göre adapte olan uyarıcı hücreler olarak literatürdeki [74–76] çalışmalar baz alınarak modellendiler. GABA hücreleri ise hızlı ateşleyen bastırıcı hücreler olarak literatürdeki [77] çalışma baz alınarak modellendi. Korteks grubu 100 hücreden oluşturuldu ve içerisinde GABA hücrelerinin bulunma oranı yüzde 20 [78] olarak belirlendi. NMDA ve GABA hücreleri oluşturulurken Izhikevich sinir hücresi modelinin parametreleri ayarlandı. Parametreler için Çizelge 3.1’e bakınız. NMDA ve GABA hücrelerinin membran potansiyeli davranışları için ekte yer alan B.1,B.2 grafiklerine bakınız.

### 3.2.2.2 Striatumdaki tek hücre davranışlarının oluşturulması

Bir hareketin gerçekleştirilip gerçekleştirilmeyeceği esas olarak buradaki aktivitenin sonucunda belirlenir. Bu durum göz önüne alındığında striatumun seçilimin esas gerçekleştiği yer olduğu söylenebilir. Bununla birlikte striatuma seçilimin gerçekleşmesinde önemli etki dopamin nörotransmitterindedir. Bu yüzden striatumdaki hücreler oluşturulurken özellikle dopamine duyarlı oluşları göz önünde tutulmuştur. Striatum bölgesine substantia nigra pars kompakta hücrelerinden gelen dopamin, yeni bir parametre olarak Izhikevich sinir hücresi modeline eklenmiştir. Striatum toplamda 3 gruba ayrılmıştır. Bunlar D1,D3,D4,D5 reseptörlü hücreleri temsil eden D1 grubu, D2 reseptörlü hücreleri temsil eden D2 grubu ve internöronları temsil eden HAI(hızlı ateşleyen internöronlar) grubudur. D1,D3,D4,D5 reseptörlü sinapsların davranışları birbirlerine yakın olduğu için tek bir kalemde toplanmışlardır. D1 için tek hücre denklemi:

$$\begin{aligned} C\left(\frac{dv}{dt}\right) &= k(v - v_r)(v - v_t) - u + I + (\phi_1 g_{DA}(v - E_{DA})) \\ \frac{du}{dt} &= a(b(v - v_r) - u) \end{aligned} \quad (3.5)$$

$$\text{Eğer } v \geq 30\text{mV} \text{ ise } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \\ d \leftarrow d(1 - L\phi_1) \end{cases} \quad (3.6)$$

D2 için tek hücre denklemi:

$$\begin{aligned} C\left(\frac{dv}{dt}\right) &= k(v - v_r)(v - v_t) - u + I + (\phi_2 g_{DA}(v - E_{DA})) \\ \frac{du}{dt} &= a(b(v - v_r) - u) \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\text{Eğer } v \geq 30\text{mV} \text{ ise } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (3.8)$$

şeklindedir. Denklemlerde yer alan  $\phi_1$  ve  $\phi_2$  ifadeleri dopamin miktarlarını temsil eder. Ve bu model  $\phi_1$  0.3-0.9,  $\phi_2$  0.2-0.85 aralığında iken beklendiği gibi çalışmaktadır.

D1 grubu ve D2 grubu striatumdaki orta boy dikensi sinir hücrelerini temsil ederler. Orta boy dikensi sinir hücreleri uyarı almadıkları sürece suskun olan ve zor ateşleyen, dopamine duyarlı baskılayıcı sinir hücreleridir [79]. D1 ve D2 grubu hücreleri modellenirken [79] çalışması, internöronlar modellenirken [80] çalışması baz alınmıştır. D1 ve D2 sinir hücreleri 100'er hücreden oluşturulmuştur. Bununla birlikte internöronların miktarı bu iki grubun toplamının yüzde otuzu olacak şekilde ayarlanmıştır. Izhikevich parametreleri için Çizelge 3.1'e bakınız. D1,D2 ve FSI hücrelerinin membran potansiyeli davranışlarına ekteki B.3,B.4,B.5 grafiklerinden bakabilirsiniz.

### 3.2.2.3 Globus Pallidustaki tek hücre davranışlarının oluşturulması

Globus Pallidustaki hücreler hızlı ateşleyen baskılayıcı hücrelerden meydana gelirler. Özellikle iç parçanın talamusu baskılaması sonucu dinlenme durumlarında istemsiz hareketlerin gerçekleşmesi engellenmiş olur. Talamusa globus pallidusun iç parçası üzerinden gerçekleşen disinhibisyon sonucunda istemli hareket gerçekleşir. Bu sebeple globus pallidus hücreleri sürekli hızlı ateşleyen sinir hücrelerinden oluşurlar [81]. Globus pallidus oluşturulurken iç parçayı temsil eden GPi ve dış parçayı temsil eden GPe grupları oluşturuldu. Her iki gruba da modelde 100'er sinir hücresi yerleştirildi. Izhikevich parametreleri Çizelge 3.1'de verildiği şekilde ayarlandı. GPi ve GPe hücrelerinin membran potansiyellerinin davranışlarının gözlendiği grafikler ekte B.6, B.7 grafikleri olarak yer almaktadır.

### 3.2.2.4 Subtalamik Çekirdekteki tek hücre davranışlarının oluşturulması

Subtalamik çekirdekte bulunan hücreler hızlı ateşleyen uyarıcı sinir hücreleridirler. Bu parçanın globus pallidusla yaptığı bağlantılılar, globus pallidus ve subtalamik

çekirdeğin ateşlemelerini dengeler bir duruma getirmektedir. Subtalamik çekirdek ile globus pallidusun dış kısmının yaptığı karşılıklı bağlantı genel örüntü üreticine bir örnek olarak gösterilebilir. Subtalamik çekirdekte bulunan hücreler [82] çalışma baz alınarak oluşturulmuşlardır . Izhikevich parametreleri için Çizelge 3.1'e bakınız. Subtalamik çekirdekteki hücrelerin membran potansiyeli davranışı için ekte yer alan B.8 grafiğine bakınız.

### **3.2.2.5 Talamustaki tek hücre davranışlarının oluşturulması**

Talamus bazal çekirdek devresinin çıkış parçasıdır ve seçilen hareket kortekste ilgili motor bölgeye iletilmesini sağlar. Talamus yüzde yirmisi [83] internöronlardan oluşacak şekilde 100 sinir hücresinden meydana gelmektedir. Buradaki internöronlar striatumdaki internöronlar [80] gibi sürekli ateşleyen bastırıcı sinir hücreleri olarak modellenmiştir. Karakteristik talamus hücreleri sürekli ateşleyen uyarıcı hücrelerdir. Uyarılma miktarlarına göre ateşleme sıklıkları değişir ve üzerlerine yapılan bastırıcı etki kalktığında tepki patlaması denen aniden çok fazla ateşlemenin gerçekleştiği durumu oluştururlar. Bu etki Parkinson gibi hastalıklardaki tremor denen titremenin kaynağı olarak düşünülmektedir [21]. Talamustaki hücreler modellenirken bu tepki patlaması (rebound-bursting) davranışını göstermesi esas alınarak modellendiler. Bu yapılırken Izhikevich'in önerdiği tepki patlaması modeli [73] değiştirilerek uygulanmıştır. Izhikevich parametreleri için Çizelge 3.1'e, membran potansiyeli davranışları için ekte yer alan B.9,B.10 grafiklerine bakınız. Modeldeki diğer hücrelerden farklı olarak bu hücreler yeni Izhikevich modeli ile modellendiler bu sebeple çizelgede  $k$ ,  $v_r$ ,  $v_t$  ve  $C$  parametreleri yer almamaktadır.

### **3.2.3 Gruplar arası ve grup içi bağlantıların oluşturulması**

Gruplar arası ve grup içi bağlantılar oluşturulurken literatürde yer alan çalışmalardan yararlanıldı. Bağlantı olasılıklarının verildiği Çizelge 3.2'de bu olasılıkların referansları da mevcuttur. Bu çalışmalarda bağlantı olasılıklarına yer verilirken, uyaran şiddeti ile ilgili bilgi verilmemektedir. Uyaran şiddeti keyfi olarak uygun grup aktivitesi elde edilecek şekilde ayarlandı. Bunun yapılmasının sebebi uyaran şiddetini bilsek bile bunu mevcut modelde uygulamamızın doğru sonuçlar doğurmayacak olmasıdır. Çünkü gerçekte elde edilen bu değer modelde uygulandığında modeldeki

hücre sayısı ve bağlantı sayısının azlığı sebebi ile gerçekteki etkisinden çok daha farklı bir etki gösterecektir.

**Çizelge 3.2 :** Grup içi ve gruplar arası bağlantı olasılıkları, bağlantı ağırlıkları.

| Bağlantılar(Ok yönünde)               | Bağlantı Olasılıkları | Bağlantı Ağırlıkları |
|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| $Krts_{NMDA} \rightarrow Krts_{NMDA}$ | 0.2 [84]              | 1                    |
| $Krts_{NMDA} \rightarrow Krts_{GABA}$ | 0.2                   | 1                    |
| $Krts_{NMDA} \rightarrow Str_{D1}$    | 0.45 [85]             | 7.5                  |
| $Krts_{NMDA} \rightarrow Str_{D2}$    | 0.45 [85]             | 12.5                 |
| $Krts_{NMDA} \rightarrow Str_{HAI}$   | 0.3                   | 0.1                  |
| $Krts_{NMDA} \rightarrow STÇ$         | 0.2 [86]              | 2                    |
| $Krts_{GABA} \rightarrow Krts_{NMDA}$ | 0.2                   | 0.3                  |
| $Krts_{GABA} \rightarrow Krts_{GABA}$ | 0.2                   | 0.3                  |
| $Str_{D1} \rightarrow Str_{D1}$       | 0.26 [87]             | 10                   |
| $Str_{D1} \rightarrow GPi$            | 0.3 [88]              | 25                   |
| $Str_{D2} \rightarrow Str_{D2}$       | 0.15 [87]             | 10                   |
| $Str_{D2} \rightarrow GPd$            | 0.65 [88]             | 15                   |
| $Str_{HAI} \rightarrow Str_{HAI}$     | 0.15 [89]             | 0.75                 |
| $Str_{HAI} \rightarrow Str_{D1}$      | 0.15 [90]             | 0.75                 |
| $Str_{HAI} \rightarrow Str_{D2}$      | 0.15 [90]             | 0.75                 |
| $GPi \rightarrow GPi$                 | 0.2 [91]              | 3                    |
| $GPi \rightarrow GPd$                 | 0.4                   | 4                    |
| $GPi \rightarrow Tlm_{TLM}$           | 1 [92]                | 4                    |
| $GPd \rightarrow GPd$                 | 0.15 [91]             | 2                    |
| $GPd \rightarrow STÇ$                 | 0.2 [88]              | 30                   |
| $STÇ \rightarrow STÇ$                 | 0.1                   | 1.5                  |
| $STÇ \rightarrow GPi$                 | 0.3 [88]              | 1                    |
| $STÇ \rightarrow GPd$                 | 0.25 [88]             | 2                    |
| $Tlm_{TLM} \rightarrow Krts_{NMDA}$   | 0.25 [93]             | 1                    |
| $Tlm_{TLM} \rightarrow Tlm_{TLM}$     | 0.2                   | 1.5                  |
| $Tlm_{TLM} \rightarrow Tlm_{RT}$      | 0.2                   | 1.5                  |
| $Tlm_{RT} \rightarrow Tlm_{TLM}$      | 0.2                   | 1                    |
| $Tlm_{RT} \rightarrow Tlm_{RT}$       | 0.2                   | 1                    |

Grup içi bağlantılar oluşturulurken hücreler kendi üzerlerine bağlantı kurmayacak şekilde ayarlandı. Sinaptik bağlantı ağırlıkları dinamik şekilde tanımlandı. Zamanla üstel azalan, öğrenme etkisinin olmadığı bağlantılar oluşturuldu. Bağlantı denklemi aşağıda verildiği gibidir.

$$\frac{dw}{dt} = -w/\tau \quad (3.9)$$

w parametresi sinaptik ağırlığı simgeler ve sinapsın yapıldığı sinir hücresine gidecek olan akım miktarını belirler.  $\tau$  parametresi iletilen w değerinin zamanla düşüş hızını belirler.

### 3.2.4 Arka plan uyarınının oluşturulması

Modelde kurgulanan gruplar arası bağlantıların yanı sıra nöral alt yapılar farklı bölgelerden gelen bağlantılar da içermektedir. Bununla birlikte eklenen bağlantıların da modelde incelenen işleyiş haricinde gerçekleştirdikleri farklı aktiviteler mevcuttur. Bu gibi bağlantı eksikliklerini telafi etmek ve bazen de olmayan nöral alt yapıları temsil etmek amacı ile hesapsal modellerde poisson dağılımlı arka plan uyarıları kullanılır. Kısaca bu uyarılar frekans bazında poisson dağılımına sahiptirler ve bu dağılım etrafında ağırlığı sabit veya değişken anlık ya da kısa süreli kare dalgalar şeklinde uyarı verirler. Poisson dağılım fonksiyonu:

$$\frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!} \quad (3.10)$$

10Hz'lik bir poisson dağılımlı arka plan uyarısına bakacak olursak, vuruların 100ms (1/10Hz) civarındaki aralıklarla oluştuğunu görürüz. 20H'lik poisson dağılımlı arka plan uyarısı ile uyarılan bir grup Ek C.2'de yer almaktadır.

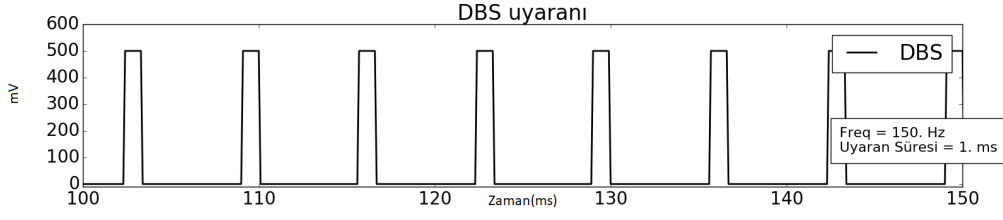
Bu çalışmada poisson arka plan uyarısının ağırlıkları sabit olarak verilmiştir. Verilen uyarı eklenmeyen bağlantılar olarak düşünülmüştür. Ve nöral alt yapıları ateşlemeye yakın bir bölgeye getirecek şekilde ayarlanmışlardır.

### 3.2.5 Beyin Pili uygulamasının modelde temsili

Beyin pili uygulamasını temsilen derin beyin uyarımının gerçekleştirildiği bölgeye periyodik bir kare dalga uygulandı. Subtalamik çekirdeğe yapılan bu uygulama için Rubin ve Terman'ın [21] yaptığı çalışmadan faydalanıldı. Uyarın Denklem 3.11'deki gibi bir Heaviside fonksiyonu yardımı ile oluşturularak subtalamik çekirdeğe akım olarak eklendi.

$$I_{DBS} = i \times H(\sin(2\pi/t\rho)) \times [1 - H(\sin(2\pi(t + \delta)/\rho))] \quad (3.11)$$

Burada  $i$  akım şiddetini,  $\delta$  uyarının verileceği süreyi,  $\rho$  ise uyarının periyodunu belirler. Verilen uyarı farklı frekans aralıklarında ve sürelerde verilmiştir. Örnek bir uyarı Şekil 3.1’de verilmiştir.



**Şekil 3.1 : DBS uyaranı.**

#### 4. BENZETİM SONUÇLARI

Bir önceki bölümde modellenecek bazal çekirdek devresinde etkin olan nöral alt yapıların her birindeki hücre davranışlarının Izhikevich hücre modelleri ile nasıl elde edildiği ve nöral altyapıların kendi iç bağlantıları ve altyapılar arası bağlantıların nasıl modellendiği anlatılmıştı. Bu bölümde modelin benzetim ortamında gerçekleşmesi sonucu oluşan vuru-zaman grafikleri ve işlevsel ilişkiler irdelenecektir.

##### 4.1 Dinlenme Durumu, Hareket Başlatma ve Dopamin Etkisi

Modele koyulan tek hücre modellerinin uygunluklarına bakılırken literatürde yer alan çalışmalardan ve yapılan ölçümlerden yararlanıldı. Bu aşamada amaç hücrelerin zar potansiyelleri davranışlarını ve karakteristik yapısını (hızlı ateşleme, yavaş ateşleme, vuru treni üretme vs) modele yansıtabilmektir. Izhikevich sinir hücresi modeli ile hücreler kurulduğu için tek hücre modellerini sadece zar potansiyeli düzeyinde değerlendirmek mümkündür. Çünkü Izhikevich sinir hücresi modeli hücrenin zar potansiyelini temsil yeteneğine sahiptir ve sahip olduğu parametreler daha alt düzeydeki (iyon kanalı gibi) bir yapıyı temsil etmez ve biyolojik olarak anlamlı değildir. Bu sebeple daha alt düzeyde bir karşılaştırma yapmak da anlamlı değildir.

Grup davranışları büyük ölçüde tek hücre davranışlarının bir sonucudur ve tek hücre davranışları doğrusal olmayan denklemler kullanılarak modellendiği için doğrusal etki gözlenmeyebilir. Farklı aralıklarda grup farklı tepkiler üretebilir. Mesela verilen uyarı miktarı arttıkça ateşleme miktarı o gruptaki tek hücre davranışına bağlı olarak artma yönelimi yanında belirli bir düzeyde durma, azalma veya grup içi bağlantılarında etkisiyle kararsız davranmaya başlayabilir.

Grup düzeyinde model incelenirken bir takım büyüklükler kullanılır. Ateşleyen sinir hücreleri söz konusu olduğunda en yaygın kullanılan büyüklük ölçütlerinden biri ateşleme oranlarıdır. Bu çalışmada ateşleme oranları ile birlikte grupların genel frekans yanıtları da biyolojik bulgularla kıyaslama için kullanılmıştır.

Grup düzeyinin de üzerinde bütüncül olarak modelin belirli fonksiyonları gerçekleştirip gerçekleştirilemediğine bakmak için ya mantıksal çıkarımlar yapılır (örn. Hareket seçilimi) ya da aynı fonksiyon için biyolojik sistemin verdiği cevaplar ile kıyaslanır.

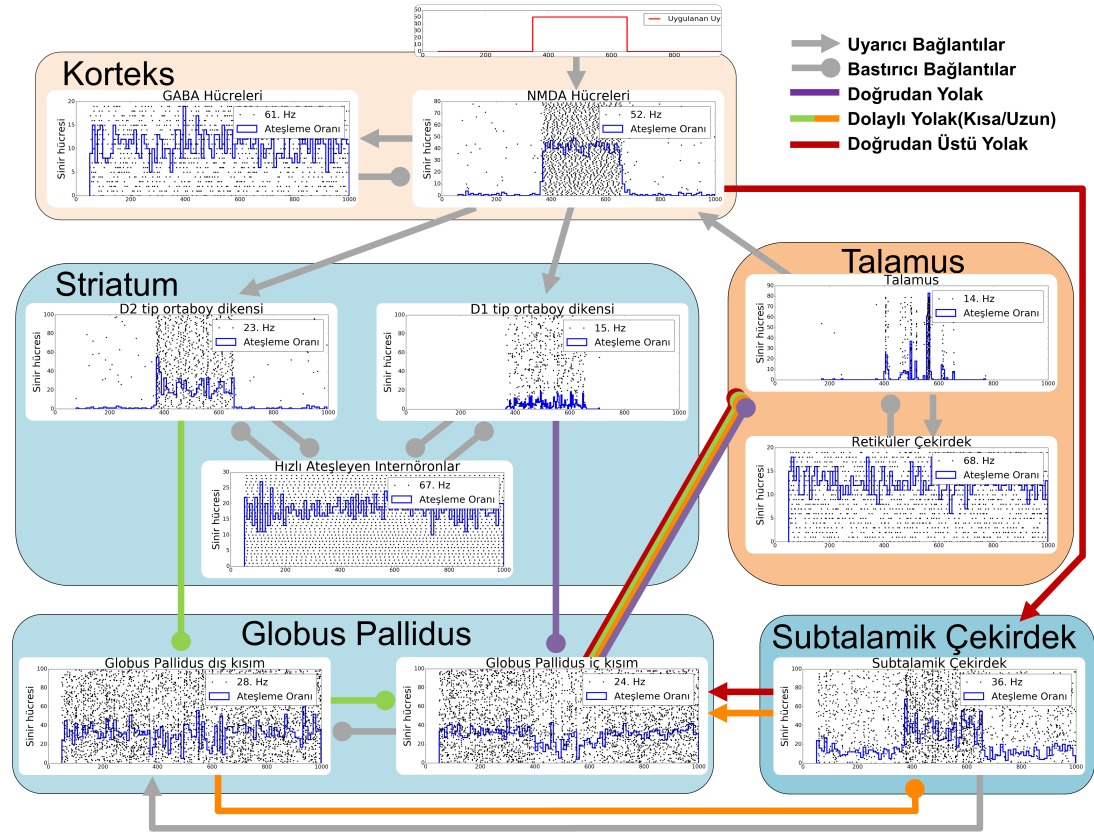
Oluşturulan bazal çekirdek modelinde striatum bölgesi özellikle dopamine duyarlı olacak şekilde modellendi. Bu çalışmada motor hareket ile ilgili süreçler göz önüne alındığından dopamin salgılanmasının substansia nigra aracılığı ile olduğu durum gözönüne alınmıştır. Ancak daha öncede belirttiğimiz gibi substansia nigra modelde yer almamaktadır. Sadece dopamin etkisi bir parametre ile temsil edilmiştir ve striatuma etkisi bu şekilde eklenmiştir.

Şekil 4.1, 4.2, 4.3’de uygulanan uyarı dışındaki zaman aralıklarında (50-350 ms ve 650-1000ms) oluşturulan modelin dinlenim durumunda yani korteks bölgesinden motor hareket için hiçbir uyarım gelmediği durumda nasıl vuru ürettiğini gösteren vuru-zaman grafikleri ve ortalama frekans bilgileri bulunmaktadır. Vuru-zaman grafiklerinde yatay eksen zamanı, dikey eksen ise ateşleyen sinir hücresinin numarasını vermektedir. Zaman ekseninin en ufak dilimi Brain2 programın ardışıl işlemler için genel belirlediği 0.1 mili saniyedir. Sinir hücresi numaraları ise sadece sinir hücresini adreslemek için kullanılır, herhangi bir büyüklük ifade etmez. Grafik içerisindeki mavi çizgi 10 ms aralıktaki toplam vuru sayısını simgeleyen, histogramik ateşleme oranı grafiğidir.

Modelde beklendiği gibi korteks uyarı almadığı durumda glutamerjik NMDA reseptörlü hücreler suskun ve kortekste yer alan Gabaerjik sinir hücreleri hızlı ateşler durumda. Korteksten gelen işaretin yansıdığı (proje) striatum bölgesindeki dikensi hücreler uyarı almadıkları durumda suskun, uyarı aldıklarında ise vuru treni oluşturan dikensi hücrelerden meydana gelmektedir. Korteks bu nöronlara uyarıcı etkide bulunmaktadır ve şekilde de görüldüğü gibi korteks suskun olduğu için beklenildiği gibi bu dikensi hücrelerde suskun durumdadırlar. Striatumdaki internöronlar ise beynin genelindeki bastırıcı etkiye sahip olan internöronlar gibi hızlı ateşleyen hücrelerdir.

Striatumda bulunan D1 ve D2 reseptörlü dikensi hücrelerin iletim yaptıkları yerler farklıdır. D1 tip hücreler globus pallidusun iç kısmına, D2 tip hücreler ise globus pallidusun dış kısmına baskılayıcı bağlantı kurarlar. Bu da striatumdaki aktivitenin

iki yoldan globus pallidusa girerek baskılama gerçekleştirmesini sağlar. Şekilde görüldüğü üzere striatuma korteksten gelen bir aktivite olmadığı için striatum suskun ve dolayısı ile globus pallidustaki hızlı ateşleyen hücreler üzerinde baskılama etkisi gözükmemektedir. İç ve dış kısmın birbirleri ile olan bağlantıları da hızlı ateşleme gerçekleştiren bu iki hücre grubunun belirli bir seviyede ateşleme gerçekleştirmesini sağlamaktadır. Öte yandan globus pallidusun iç ve dış kısımlarını uyaran subtalamik çekirdek korteksten gelen ve doğrudan üstü yolağı oluşturan bağlantıdan da uyarı gelmediği ve globus pallidusun dış kısmı tarafından baskılandığı için düşük düzeyde ateşlemektedir. Kortekse seçilen iletimi yansıtan talamus, hızlı ateşleyen hücrelerden oluşur ancak Şekilde 4.1’de görebileceğiniz gibi globus pallidusun iç kısmı tarafından baskılandığı için ateşleme gerçekleştirememektedir. Talamus hücrelerinin ateşleme yapabilmesi GP’nin iç kısmının baskılanmasına bağlıdır. Talamusta bulunan retiküler çekirdek ise diğer internöronlar gibi hızlı ateşleyen baskılayıcı hücrelerdir. Bu hücreler bölgedeki diğer hücreleri baskırlar ve diğer ateşleyici hücreler tarafında uyarılırlar, bu mekanizma uyarıcı etkisi olan hücrelerin çok fazla ateşlemelerini önler.



**Şekil 4.1 :** Normal Dopamin düzeyinde modellenen sonuçlar.

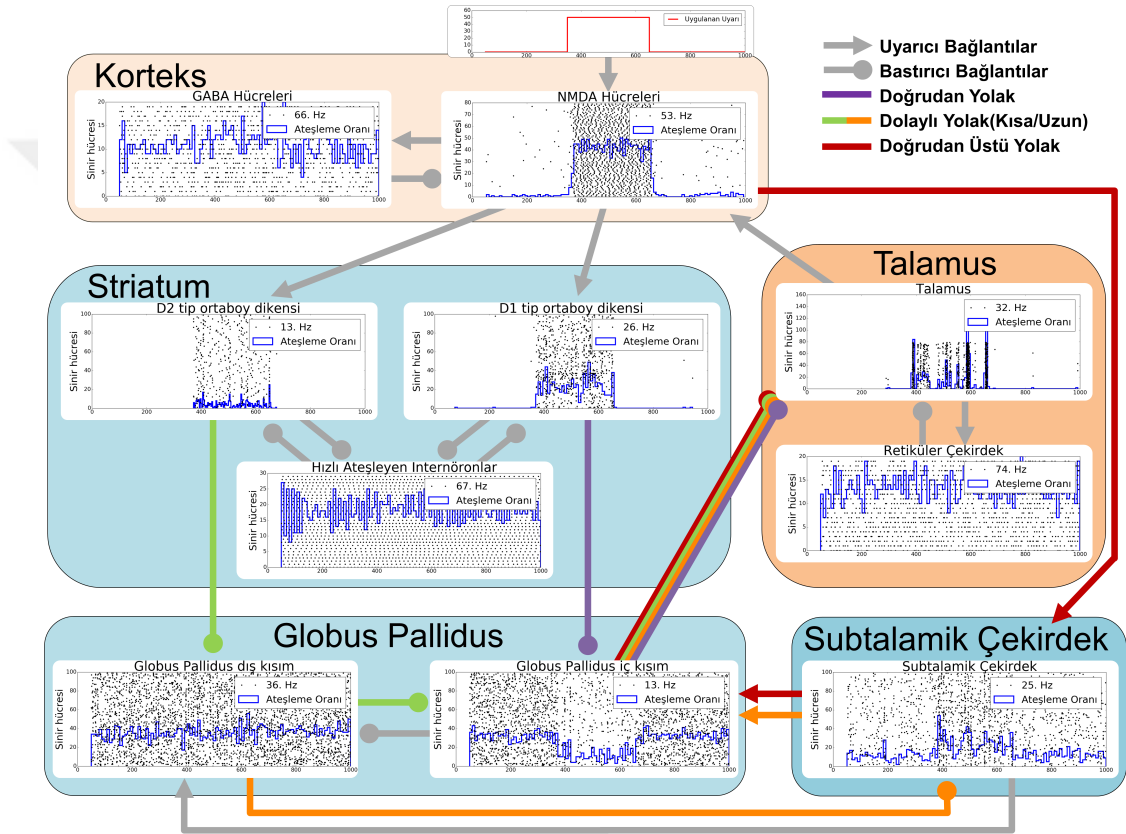
Şekil 4.1’de verilen grafikler striatumdaki dopamin düzeyinin normal seviyede olduğu ve kortekse bir uyarı verildiğindeki durumu göstermektedir. Bu uyarı hareket kalıbını temsil etmektedir. Şekilde uygulanan uyarı sürecinde korteksin daha fazla ateşlediği görülmektedir. Korteksin NMDA hücrelerinde gerçekleşen bu aktivite bağlı olduğu diğer gruplara da yansımaktadır. Gaberjik hücrelerde uyarının verildiği zaman aralığında ateşlemenin arttığı ateşleme oranı histogramından görülebilmektedir. NMDA hücrelerinin bağlantı kurduğu Striatumdaki D1 ve D2 tip dikensi hücreler uyarının geldiği aralıkta birbirlerinden farklı şekilde olmakla birlikte daha aktif hale geçerler. Bu zaman aralığında D1 tip hücreler daha fazla ateşlerler, ve etki ettikleri bölgeleri daha fazla bastırırlar. D1 tip hücrelerin bağlantısı GP’nin iç kısmına olduğu için bu bölgedeki sürekli ateşleyen hücreleri bir miktar bastırır. Bu baskılama sonucunda talamus üzerindeki GP baskılaması azalır ve talamus bu zaman aralığında ateşleyebilir hale gelir. D1 üzerinde GP’nin iç kısmı yoluyla talamusa ulaşan doğrudan yolağı Şekilde 4.1 üzerinden mor renkli işaretleri izleyerek takip edebilirsiniz.

Diğer yandan D2 tip hücreler GP’nin dış kısmına iletim gerçekleştirmektedir. Buradan da GP’nin iç kısmına iki farklı yol ile bağlantı kurulur. Bunlar Şekil 4.1 yeşil renkle gösterilen kısa dolaylı yolak ve turuncu renk ile gösterilen uzun dolaylı yolaktır. Kısa dolaylı yolakta GP’nin dış kısmı direk GP’nin iç kısmına bağlanır. Uzun doğrudan yolak ise sırasıyla GP dış kısmı ve STN üzerinden GP’nin iç kısmına bağlanır. Bu yolları ve yaptıkları etkileri 2. Bölümdeki Şekil 2.4 ’ten de takip edebilirsiniz.

GP’nin dış kısmı şekilde olduğu gibi D2 tip hücreler tarafından bastırılırsa ateşleme miktarları düşer ve (1) GP’nin iç kısmına olan baskılamaları azalır (kısa dolaylı yolak), (2) Subtalamik çekirdeğe olan baskılamaları azalır, böylece daha aktif olan subtalamik çekirdek GP’nin iç kısmını daha fazla uyarır (uzun dolaylı yolağın etkisi). Kısa ve uzun dolaylı yolağın ikisinde böylelikle aynı etkiyi göstermiş olur, GP’nin iç kısmının daha fazla ateşlemesine sebep olurlar. Bu etkiyi dopamin düzeyinin az olduğu Şekil 4.3 üzerinde daha baskın bir şekilde gözlemleyebilirsiniz.

Böylelikle doğrudan yolağın bir hareketin başlatılmasında aktif rol alırken dolaylı yolağın hareketi baskıladığını görürüz. Bu da bize istemli hareketlerin nasıl gerçekleştiği ve bu sırada istemsiz hareketlerin nasıl bastırıldığı hakkında fikir vermektedir.

Öte yandan subtalamik çekirdeğe direk korteksten gelen bağlantı korteks uyarıldığında bunu subtalamik çekirdeğe yansıtır. Doğrudan üstü yolak denen ve striatuma uğramayan bu yapıdan 2. Bölümde bahsetmiştik, Şekil 2.5'e bakınız. Burada korteksten gelen uyarının subtalamik çekirdeği uyardığı görülmektedir ve bu uyarı GP'nin iç kısmının daha fazla uyarılmasına sebep olur. Dolayısıyla bu yolak uyarı sürecinde talamusun daha fazla baskılanmasını sağlar. Bu bağlantı diğer yollardan daha hızlı GP'nin iç kısmına ulaşır ve hareket seçilim sürecinde işlem gerçekleşmeden önce öncü olarak hareketleri bastırdığı öngörülmektedir.



**Şekil 4.2 :** Yüksek Dopamin düzeyinde modellenen sonuçlar.

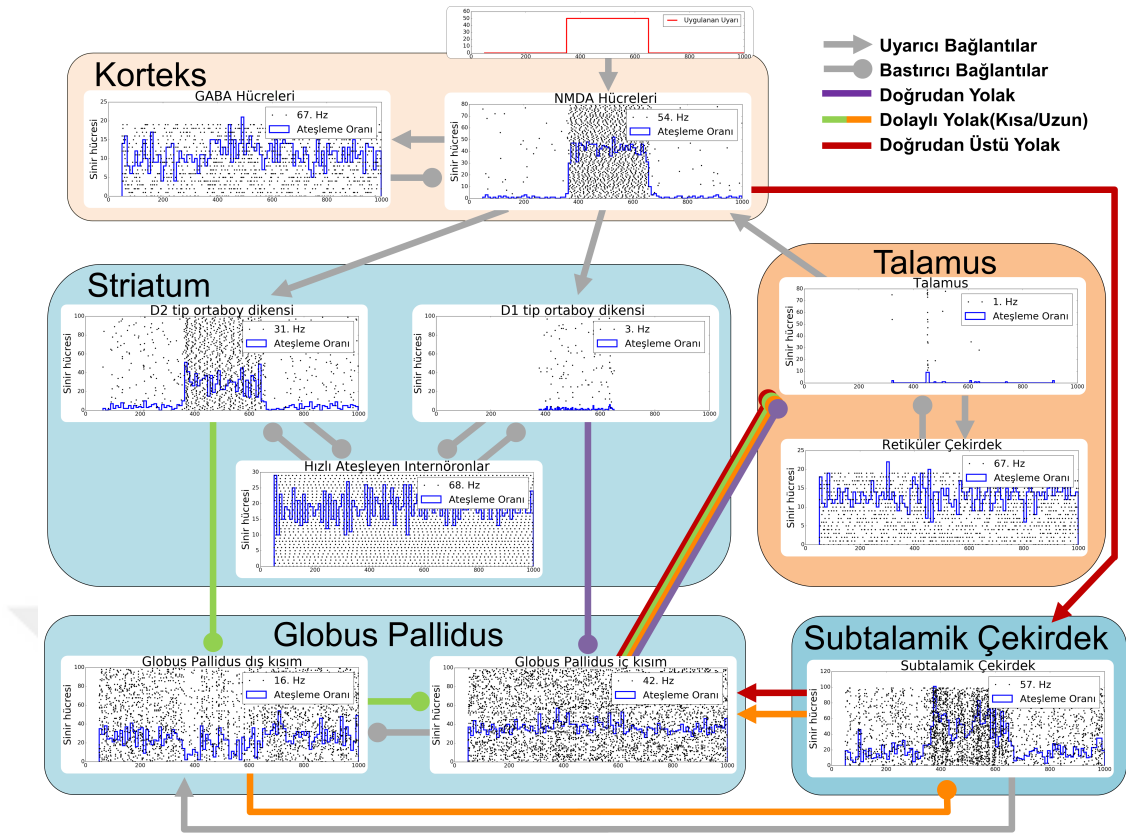
Dopamin seviyesi yükseltilip aynı uyarın uygulandığında model Şekil 4.2'deki gibi davranmaktadır. Korteksten gelen uyarı benzer olmasına rağmen striatumdaki hücrelerin bu uyarana tepkisi daha farklı olmuştur. Bunun sebebi 2. ve 3. bölümde bahsettiğimiz gibi striatum hücrelerinin dopamine duyarlı olmalarıdır. D1 tip dikensi hücrelere iletilen dopamin miktarı arttıkça bu hücrelerin geçirgenlikleri de artar ve bir uyarı aldıklarında daha fazla ateşleme gerçekleştirirler. D2 tip dikensi hücreler ise bunun tam tersi etki gösterirler. Yani artan dopamin miktarı ile birlikte geçirgenlikleri azalır ve gelen bir uyarıya daha az tepki verirler, daha az ateşlerler. Bu etki Şekil

4.3'deki striatum ile Şekil 4.1 normal dopamin seviyesindeki striatum davranışları karşılaştırıldığında açıkça görülmektedir. D1 tip hücreler daha fazla ateşlerken, D2 tip hücreler daha az ateşler hale gelmişlerdir. Bunun sonucunda dikensi hücrelerin bağlantı kurdukları hücrelerde farklı tepkiler göstermektedirler.

D1 tip hücrelerin bağlandığı GP'nin iç kısmındaki hücreler daha az ateşleme gösterirler. Buna bağlı olarak talamus üzerindeki baskılama kalkar ve uyarının geldiği süreçte daha aktif hale gelir. D2 tip hücrelerin bağlandığı GP'nin dış kısmındaki baskılama kalktığı için bu bölge daha fazla ateşler ve GP'nin iç kısmını daha fazla baskılar. Sonuç olarak talamusun üzerindeki baskılama azalır ve talamus daha aktif hale gelir. Burada doğrudan yolak ve dolaylı yolak benzer etki gösteriyor gibi gözükse de aslında değişen dopamin miktarı ile doğrudan yolağın etkinliğinin artması ve dolaylı yolağın etkinliğinin azalması benzer etkiler ortaya çıkarmışlardır. Öte yandan subtalamik çekirdeğin korteksten gelen uyarı değişmediği halde daha az ateşlediği görülmektedir. Bu etki GP'nin dış kısmından gelen baskılamanın artmasından kaynaklanmaktadır ve bu sayede subtalamik çekirdek GP'nin iç kısmını daha az uyarır. Uzun dolaylı yolağın da kısa dolaylı yolak ile benzer işlevi gördüğü burada da görülmektedir.

Bu süreç hareketlerin başlatılmasını kolaylaştırmakla birlikte istemsiz hareketlerin baskılanmasını da zorlaştırır. Striatumun geneline yayılmış kronik bir dopamin fazlalığı Huntington Koresi gibi motor hareket rahatsızlıklarının belirtilerinden birisidir ve model bu hareket bozukluğunu sadece dopamini ayarlayan parametrenin değişimi ile kısmen gösterebilmektedir.

Dopamin seviyesi düşürüldüğünde ve kortekse aynı uyaran verildiğinde modelin davranışını gösteren grafikler Şekil 4.3'te verilmiştir. Dopamin seviyesi düşürüldüğünde striatumdaki D1 ve D2 tip hücrelerin davranışları beklendiği gibi yüksek dopamin seviyesinin aksi yönde değişmektedir. Normal seviye ile kıyasladığımızda D1 tip hücrelerin daha az ateşlediklerini ve D2 tip hücrelerin daha fazla ateşlediklerini görürüz. Buna bağlı olarak da D1 tip dikensi hücrelerin bağlandığı GP'nin iç kısmındaki hücrelerin üzerindeki baskılamanın kalktığı ve GP'nin iç kısmının talamusu daha fazla baskıladığını Şekil 4.3 üzerindeki mor renkle temsil edilen doğrudan yolağı takip ederek görebiliriz.



**Şekil 4.3 :** Düşük Dopamin düzeyinde modelden elde edilen sonuçlar.

Dolaylı yolak üzerinden takip ettiğimizde ise D2 tip dikensi hücrelerin artan ateşleme miktarları ile birlikte GP'nin dış kısmını, normal dopamin seviyesindeki duruma göre daha fazla baskıladıklarını görürüz. Bu durumda kısa yolakta GP'nin dış kısmı baskılandığı için iç kısma uyguladığı baskılama kalkar ve daha fazla ateşleyen GP'nin dış kısmı talamusu daha fazla bastırır. Benzer etki uzun dolaylı yolak üzerinde de görülür. GP'nin dış kısmından gelen baskılamanın azalması ile birlikte subtalamik çekirdek daha fazla ateşler ve GP'nin iç kısmını daha fazla uyarır. Sonuç olarak talamus daha fazla baskılanır.

Bu süreçte ise yüksek dopamin seviyesinde olanın aksine hareketin başlatılması zorlaşmaktadır ve istemli, istemsiz tüm hareketler bastırılmaktadır. Striatumun geneline yayılmış dopamin eksikliği Parkinson Hastalığı gibi motor hareket bozukluklarının belirtilerinden birisi ve bu etki model üzerinde dopamin parametresinin değişimi ile kısmen elde edilebilmektedir.

Bu bölümde yer alan farklı dopamin durumlarındaki genel frekans yanıtları her bir nöral alt yapının sağ üst köşesinde belirtilmiştir. Her bir durum için 20 kez

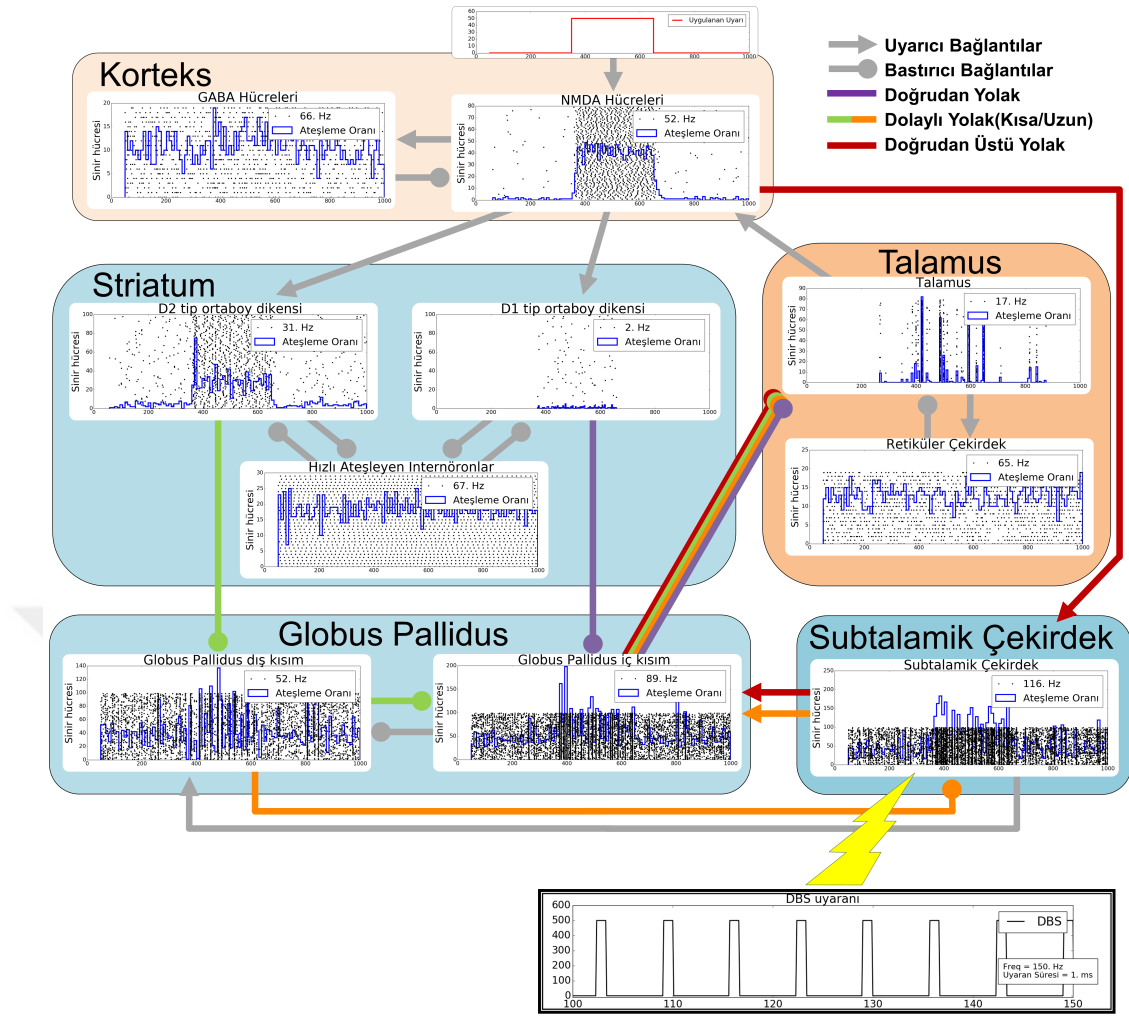
model işletilerek frekans yanıtlarının ortalama değeri Çizelge 4.1'e kaydedilmiştir. Çizelgede normal dopamin seviyesinde model dinlenim durumundadır, herhangi bir uyarıcı ile uyarılmamıştır. Düşük ve Yüksek dopamin seviyelerinde uyarıcı verilirken frekans yanıtları incelenmiştir. Bu frekans yanıtları bir başka hesaplamalı model çalışması [94] ile karşılaştırılmış ve yakın sonuçlar elde edilmiştir.

**Çizelge 4.1 :** Grupların genel ateşleme frekans yanıtları.

|               | Düşük Dopamin Seviyesi | Normal Dopamin Seviyesi | Yüksek Dopamin Seviyesi |
|---------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $Krts_{NMDA}$ | ~55Hz                  | ~1Hz                    | ~55Hz                   |
| $Krts_{GABA}$ | 60-70Hz                | 50-55Hz                 | 60-70Hz                 |
| $Str_{D1}$    | 2-5Hz                  | ~1Hz                    | 25-35Hz                 |
| $Str_{D2}$    | ~30Hz                  | ~1Hz                    | ~13Hz                   |
| $Str_{HAI}$   | ~66Hz                  | ~60Hz                   | 65-70Hz                 |
| GPi           | ~40Hz                  | ~35Hz                   | 10-15Hz                 |
| GPd           | ~18Hz                  | ~35Hz                   | 35-40Hz                 |
| STÇ           | ~55Hz                  | 10-15Hz                 | ~25Hz                   |
| $Tlm_{TLM}$   | ~1Hz                   | ~1Hz                    | 25-45Hz                 |
| $Tlm_{RT}$    | 65-70Hz                | 65-70Hz                 | ~70Hz                   |

## 4.2 DBS Uygulaması

Dopamin miktarı azaltılan model ile bir Parkinson hastalığı modeli öngörülerek, beyin pili uygulaması bu hastalık modeli üzerinde gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Bunun için model üzerindeki subtalamik çekirdek üzerine beyin pilini temsil eden Şekil 3.1'deki bir kare dalga uygulanmıştır ve hareket başlatma üzerindeki etkisi gözlenmiştir. Beklendiği gibi DBS'in uygulandığı subtalamik çekirdek bölgesi normal halinden çok daha fazla ateşlemektedir. Subtalamik çekirdek GP'nin iç kısmını uyardığı için subtalamik çekirdekle birlikte GP'nin iç kısmında da ateşlemeler artar. Bu aşamadan sonra beklenen GP'nin iç kısmının talamusu yaptığı bağlantı baskılayıcı olduğu için, GP'nin iç kısmının talamusu daha fazla baskılaması ve talamusun tamamen susmasıdır. Ancak tersine talamus hareketin geldiği bölgede (350-650 ms) aktivite gerçekleştirebilmiştir. Gerçek uygulamada olduğu gibi model üzerinde de bu ters etki gözlenebilmiştir. Böyle bir etki oluşturulan modelin dinamik olması sebebiyle gözlenebilmiştir. Talamusun sahip olduğu tepki patlaması davranışının bu etkiyi doğurduğu düşünülmektedir. Şekil 4.4'de PH modeli üzerinde DBS uygulaması gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü gibi DBS uygulaması striatumdaki bozukluğu gidermemekte, GP üzerinde etki ederek iyileşmeyi sağlamaktadır.



Şekil 4.4 : DBS uygulanan PH modeli.



## 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında motor hareket açısından bazal çekirdek devrelerinin davranışı ele alınmış, etkin nöral alt yapıların hücre bazında özellikleri ve aralarındaki bağlantılarda incelenerek Brian2 ortamında bir hesaplamalı model verilmiştir.

Bölüm 4.1’de verilen benzetim sonuçları hareket başlatmanın model üzerinde gösterilebildiğini göstermektedir. Farklı dopamin seviyeleri için verilen şekiller 4.3, 4.2 her bir nöral alt yapı için dopamin miktarına bağlı değişen davranışları ve doğrudan, dolaylı yolların işleyişinde meydana gelen farklılıkları göstermektedir. Dopamin seviyesinin düşük olduğu koşul, PH’nin de belirtisi olması sebebiyle, PH’nin modeli olarak düşünülmüştür. Ve beklendiği gibi bu model istemli hareketin gerçekleştirilemediğini Şekil 4.3’de göstermektedir. Literatürde ve klinikte uygulandığı üzere DBS subtalamik çekirdeğe uygulanmış ve sonucunda hareketin talamusa geçişi Şekil 4.4’de görülmüştür. Tüm bunlar yapılarak tek hücre modelleri davranışsal olarak, nöral alt yapılar ise genel frekans yanıtlarına göre ölçüm sonuçları ya da benzer çalışmalarla kıyaslanarak oluşturulmuştur. Yalnız talamus için frekans yanıtlarına bakılmamış, herhangi bir aktivitenin olup olmaması esas alınmıştır. Şekilde verilen her bir model 20 tekrar içerisinde seçilmiş ve bu tekrarların frekans yanıtları Çizelge 4.1 ile verilmiştir.

Rubin ve Terman’ın yaptığı çalışmanın aksine bu çalışmada bir hareket başlatma ve PH’de bu hareket başlatmanın DBS uygulaması ile tekrar geri kazanılmasının gösterilmesine karşın, tremor denen istemsiz titremelere bir açıklama getirilememektedir. Bunun gerçekleştirilebilmesi için talamus hücrelerinin modellerinde zamana bağlı bozulmayı yansıtacak değişiklikler yapılması öngörülmüştür.

PH hastalığı aynı zamanda Beta salınımları(13-30 Hz) ile de karakteristiktir [95]. Striatum da bulunan D1 ve D2 tip hücreleri striatum içerisinde homojen dağılmaktadır, bu sebeple striatumun bölgesinin genel ateşleme frekansının bu iki nöral alt yapının ortalamasına yakın olacağı düşünülebilir. Bu iki nöral alt yapının ortalamaları

alındığında bunların Beta salınımlarına yakın olduğu görülür ancak diğer dopamin seviyeleri içinde yaklaşık frekans değerleri görülmektedir.

Modelin bir eksikliği bağlantı ağırlıklarının sabit alınmasıdır. Yani bağlantı ağırlıkları ateşlemelere bağlı olarak değişmez. Model bu hali ile herhangi bir öğrenme ya da hareket seçilimi işlevini gerçekleştirmeye uygun değildir. Bunun giderilebilmesi için bağlantılar Hebbian ya da STDP (Spike Timing Dependent Plasticity) yöntemleri ele alınarak modellenabilir ya da farklı bağlantı dinamikleri tanımlanabilir.

Sonuç olarak modelde hareket başlatma, PH ve DBS'in PH hastalığına bağlı hareket bozukluğunu gidermesi model üzerinde gösterilmiştir. Ancak DBS'in bu etkiyi nasıl sağladığına ayrıntılı olarak bakılmamıştır. Tez için gerçekleştirilen çalışmalar sırasında DBS etkisi gözlenememiştir. Ancak sonrasında model incelendiğinde talamus hücrelerinin tepki patlaması (rebound-bursting) davranışını sergilemediği görülmüş ve bu davranışı sergileyen başka hücreler ayarlanarak, talamus hücreleri ile yer değiştirilmiştir. Bu yapıldıktan sonra DBS'in iyileştirme etkisi Şekil 4.4'de verildiği gibi görülebilmektedir. Bu sebeple öncelikli olarak talamusun yapısının, sonrasında da GP'nın iç kısmı ve STÇ yapılarının ve hücre davranışlarının dinamiklerinin incelenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] **Deco, G., Jirsa, V.K., Robinson, P.A., Breakspear, M. ve Friston, K.** (2008). The dynamic brain: from spiking neurons to neural masses and cortical fields, *PLoS Comput Biol*, 4(8), e1000092.
- [2] **Kopell, N.J., Gritton, H.J., Whittington, M.A. ve Kramer, M.A.** (2014). Beyond the Connectome: The Dynome, *Neuron*, 83(6), 1319 – 1328, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627314006916>.
- [3] **Kropotov, J.D. ve Etlinger, S.C.** (1999). Selection of actions in the basal ganglia–thalamocortical circuits: review and model, *International Journal of Psychophysiology*, 31(3), 197 – 217, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876098000518>.
- [4] **Perlmutter, J.S. ve Mink, J.W.** (2006). Deep brain stimulation, *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 229–257.
- [5] **Kern, D.S. ve Kumar, R.** (2007). Deep brain stimulation, *The Neurologist*, 13(5), 237–252.
- [6] **Gurney, K., Prescott, T.J. ve Redgrave, P.** (2001). A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy, *Biological Cybernetics*, 84(6), 401–410, <http://dx.doi.org/10.1007/PL00007984>.
- [7] **Gurney, K., Prescott, T.J. ve Redgrave, P.** (2001). A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour, *Biological Cybernetics*, 84(6), 411–423, <http://dx.doi.org/10.1007/PL00007985>.
- [8] **Humphries, M.D., Stewart, R.D. ve Gurney, K.N.** (2006). A Physiologically Plausible Model of Action Selection and Oscillatory Activity in the Basal Ganglia, *The Journal of Neuroscience*, 26(50), 12921–12942, <http://www.jneurosci.org/content/26/50/12921.abstract>, <http://www.jneurosci.org/content/26/50/12921.full.pdf+html>.
- [9] **Yucelgen, C., Denizdurduran, B., Metin, S., Elibol, R. ve Sengor, N.** (2012). A biophysical network model displaying the role of basal ganglia pathways in action selection, *Artificial Neural Networks and Machine Learning–ICANN 2012*, 177–184.

- [10] **Şengör, N.S. ve Karabacak, Ö.** (2015). A computational model revealing the effect of dopamine on action selection, *arXiv preprint arXiv:1512.05340*.
- [11] **O'Reilly, R.C. ve Frank, M.J.** (2006). Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia, *Neural computation*, 18(2), 283–328.
- [12] **Frank, M.J. ve O'reilly, R.C.** (2006). A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol., *Behavioral neuroscience*, 120(3), 497.
- [13] **Çelikok, U. ve Şengör, N.S.** (2015). A computational model on affects of subcortical oscillations during working memory, *2015 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, s.1853–1856.
- [14] **Gutkin, B.S., Dehaene, S. ve Changeux, J.P.** (2006). A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(4), 1106–1111, <http://www.pnas.org/content/103/4/1106.abstract>, <http://www.pnas.org/content/103/4/1106.full.pdf>.
- [15] **Ahmed, S.H., Graupner, M. ve Gutkin, B.** (2009). Computational Approaches to the Neurobiology of Drug Addiction, *Pharmacopsychiatry*, 42(S144), 144–152.
- [16] **Metin, S. ve Sengor, N.S.** (2012). From Occasional Choices to Inevitable Musts: A Computational Model of Nicotine Addiction, *Intell. Neuroscience*, 2012, 18:18–18:18, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/817485>.
- [17] **Prescott, T.J., González, F.M.M., Gurney, K., Humphries, M.D. ve Redgrave, P.** (2006). A robot model of the basal ganglia: Behavior and intrinsic processing, *Neural Networks*, 19(1), 31 – 61, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608005001589>.
- [18] **Denizdurduran, B.** (2012). Learning How To Select An Action: From Bifurcation Theory To The Brain Inspired Computational Model, *İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, M. Sc. Thesis*.
- [19] **Fiore, V.G., Sperati, V., Mannella, F., Mirolli, M., Gurney, K., Friston, K., Dolan, R.J. ve Baldassarre, G.** (2014). Keep focussing: striatal dopamine multiple functions resolved in a single mechanism tested in a simulated humanoid robot.
- [20] **Erçelik, E. ve Şengör, N.S.** (2015). A neurocomputational model implemented on humanoid robot for learning action selection, *Neural Networks (IJCNN), 2015 International Joint Conference on, IEEE*, s.1–6.
- [21] **Rubin, J.E. ve Terman, D.** (2004). High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model, *Journal of Computational Neuroscience*, 16(3), 211–235, <http://dx.doi.org/10.1023/B:JCNS.00000025686.47117.67>.

- [22] **Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S. ve Hudspeth, A.** (2012). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*, McGraw-Hill Education, <https://books.google.com.tr/books?id=Z2yVUTnlIQsC>.
- [23] **Mesulam, M.** (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, Oxford University Press, <https://books.google.com.tr/books?id=kezqJb690lAC>.
- [24] **Nicola, S.M.** (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit, *Psychopharmacology*, 191(3), 521–550.
- [25] **Bracci, E., Centonze, D., Bernardi, G. ve Calabresi, P.** (2002). Dopamine Excites Fast-Spiking Interneurons in the Striatum, *Journal of Neurophysiology*, 87(4), 2190–2194, <http://jn.physiology.org/content/87/4/2190>, <http://jn.physiology.org/content/87/4/2190.full.pdf>.
- [26] **Frank, M.J.** (2006). Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making, *Neural Networks*, 19(8), 1120 – 1136, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089360800600150X>, neurobiology of Decision MakingNeurobiology of Decision Making.
- [27] **Allport, D.A.** (1980). Attention and performance, *Cognitive psychology: New directions*, 1, 112–153.
- [28] **Evarts, Shinoda, W.** (1984). Neurophysiological approaches to higher brain functions, *A Neurosciences Institute Publication*, John Wiley and Sons, 198.
- [29] **Alexander, G.E. ve Crutcher, M.D.** (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing, *Trends in neurosciences*, 13(7), 266–271.
- [30] **Haber, S.N., Fudge, J.L. ve McFarland, N.R.** (2000). Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum, *Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369–2382, <http://www.jneurosci.org/content/20/6/2369>, <http://www.jneurosci.org/content/20/6/2369.full.pdf>.
- [31] **Graybiel, A., Aosaki, T., Flaherty, A. ve Kimura, M.** (1994). The basal ganglia and adaptive motor control, *Science*, 265(5180), 1826–1831, <http://science.sciencemag.org/content/265/5180/1826>, <http://science.sciencemag.org/content/265/5180/1826.full.pdf>.
- [32] **Alexander, G.E., Crutcher, M.D. ve DeLong, M.R.** (1991). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions, *Progress in brain research*, 85, 119–146.

- [33] **Haber, S.N. ve Knutson, B.** (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging, *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26.
- [34] **MR, D. ve T, W.** (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia, *Archives of Neurology*, 64(1), 20–24, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.1.20>, /data/journals/neur/7125/nnr60018\_20\_24.pdf.
- [35] **Teicher, M.H., Anderson, C.M., Polcari, A., Glod, C.A., Maas, L.C. ve Renshaw, P.F.** (2000). Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry, *Nature medicine*, 6(4), 470–473.
- [36] **de Koning, P.P., Fige, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P.R. ve Denys, D.** (2011). Current Status of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Clinical Review of Different Targets, *Current Psychiatry Reports*, 13(4), 274–282, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-011-0200-8>.
- [37] **Gunaydin, L.A. ve Kreitzer, A.C.** (2016). Cortico–Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease, *Annual Review of Physiology*, 78(1), 327–350, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105355>, pMID: 26667072, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105355>.
- [38] **Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M. ve Kennedy, S.H.** (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression, *Neuron*, 45(5), 651–660.
- [39] **Naesström, M., Blomstedt, P. ve Bodlund, O.** (2016). A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder, *Nordic Journal of Psychiatry*, 70(7), 483–491, <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2016.1162846>, pMID: 27103550, <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2016.1162846>.
- [40] **Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. ve De Rougemont, J.** (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease, *Stereotactic and functional neurosurgery*, 50(1-6), 344–346.
- [41] **Benabid, A., Pollak, P., Hommel, M., Gaio, J., De Rougemont, J. ve Perret, J.** (1988). Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus, *Revue neurologique*, 145(4), 320–323.
- [42] **Albin, R.L., Young, A.B. ve Penney, J.B.** (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders, *Trends in neurosciences*, 12(10), 366–375.
- [43] **DeLong, M.R.** (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin, *Trends in neurosciences*, 13(7), 281–285.

- [44] **Benabid, A., Pollak, P., Gross, C., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Gao, D., Laurent, A., Gentil, M. ve Perret, J.** (1994). Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease, *Stereotactic and functional neurosurgery*, 62(1-4), 76–84.
- [45] **Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F., Perret, J.E., Benabid, A. ve Broussolle, E.** (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation, *The Lancet*, 345(8942), 91–95.
- [46] **Siegfried, J. ve Lippitz, B.** (1994). Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms, *Neurosurgery*, 35(6), 1126–1130.
- [47] **Holtzheimer, P.E. ve Mayberg, H.S.** (2011). Deep brain stimulation for psychiatric disorders, *Annual review of neuroscience*, 34, 289–307.
- [48] **PE, H., ME, K., RE, G. ve et al** (2012). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression, *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 150–158, +<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456>, /data/journals/psych/22585/yoa110032\_150\_158.pdf.
- [49] **Leuchter, B., Pedley, T.A., Lisanby, S.H., Mayberg, H.S. ve Schiff, N.D.** (2012). Brain stimulation in neurology and psychiatry: perspectives on an evolving field, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265(1), vii–x.
- [50] **Cunha, C.D., Boschen, S.L., Gómez-A, A., Ross, E.K., Gibson, W.S., Min, H.K., Lee, K.H. ve Blaha, C.D.** (2015). Toward sophisticated basal ganglia neuromodulation: Review on basal ganglia deep brain stimulation, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 58, 186 – 210, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415000482>, proceedings of the 2014 annual meeting of the International Behavioral Neuroscience Society.
- [51] **Kopell, B.H. ve Greenberg, B.D.** (2008). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for {DBS} in psychiatry, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 408 – 422, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763407000760>, special section: Neurobiology of Deep Brain Stimulation: Innovations in Treatment and Basal Ganglia Function.
- [52] **Churchland, P.S., Koch, C. ve Sejnowski, T.J.** (1993). What is computational neuroscience?, *Computational neuroscience*, MIT Press, s.46–55.
- [53] **Doya, K.** (1999). What are the computations of the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex?, *Neural Networks*, 12(7–8), 961 – 974, [//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608099000465](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608099000465).

- [54] **Taylor, J.G. ve Taylor, N.R.** (2000). Analysis of recurrent cortico-basal ganglia-thalamic loops for working memory, *Biological Cybernetics*, 82(5), 415–432, <http://dx.doi.org/10.1007/s004220050595>.
- [55] **Guthrie, M., Myers, C. ve Gluck, M.** (2009). A neurocomputational model of tonic and phasic dopamine in action selection: A comparison with cognitive deficits in Parkinson's disease, *Behavioural Brain Research*, 200(1), 48 – 59, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432809000023>.
- [56] **Schultz, W., Dayan, P. ve Montague, P.R.** (1997). A Neural Substrate of Prediction and Reward, *Science*, 275(5306), 1593–1599, <http://science.sciencemag.org/content/275/5306/1593>, <http://science.sciencemag.org/content/275/5306/1593.full.pdf>.
- [57] **Suri, R.E. ve Schultz, W.** (1998). Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal, *Experimental Brain Research*, 121(3), 350–354, <http://dx.doi.org/10.1007/s002210050467>.
- [58] **Suri, R., Bargas, J. ve Arbib, M.** (2001). Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning, *Neuroscience*, 103(1), 65 – 85, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452200005546>.
- [59] **Dayan, P. ve Balleine, B.W.** (2002). Reward, Motivation, and Reinforcement Learning, *Neuron*, 36(2), 285 – 298, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627302009637>.
- [60] **Joel, D., Niv, Y. ve Ruppin, E.** (2002). Actor–critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives, *Neural Networks*, 15(4–6), 535 – 547, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608002000473>.
- [61] **Montague, P.R., Hyman, S.E. ve Cohen, J.D.** (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control, *Nature*, 431, 760 – 767, <http://dx.doi.org/10.1038/nature03015>.
- [62] **Haruno, M. ve Kawato, M.** (2006). Heterarchical reinforcement-learning model for integration of multiple cortico-striatal loops: fMRI examination in stimulus-action-reward association learning, *Neural Networks*, 19(8), 1242 – 1254, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893608006001614>, neurobiology of Decision MakingNeurobiology of Decision Making.
- [63] **Sutton, R.S. ve Barto, A.G.** (1998). *Reinforcement learning: An introduction*, cilt 1, MIT press Cambridge.
- [64] **Berns, G. ve Sejnowski, T.** (1994). A model of basal ganglia function unifying reinforcement learning and action selection, *Joint Symposium on Neural Computation*, s.129–148.

- [65] Şengör, N., Karabacak, .O. ve Steinmetz, U. (2008). A computational model of cortico-striato-thalamic circuits in goal-directed behaviour, *Artificial Neural Networks-ICANN 2008*, 328–337.
- [66] Elibol, R. ve Şengör, N.S., (2017). A Computational Model of Neural Synchronization in Striatum, Springer International Publishing, Cham, s.373–403, [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-49959-8\\_13](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-49959-8_13).
- [67] Terman, D., Rubin, J.E., Yew, A.C. ve Wilson, C.J. (2002). Activity Patterns in a Model for the Subthalamopallidal Network of the Basal Ganglia, *The Journal of Neuroscience*, 22(7), 2963–2976, <http://www.jneurosci.org/content/22/7/2963.abstract>, <http://www.jneurosci.org/content/22/7/2963.full.pdf+html>.
- [68] McCarthy, M.M., Moore-Kochlacs, C., Gu, X., Boyden, E.S., Han, X. ve Kopell, N. (2011). Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson’s disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(28), 11620–11625, <http://www.pnas.org/content/108/28/11620.abstract>, <http://www.pnas.org/content/108/28/11620.full.pdf+html>.
- [69] Goodman, D. ve Brette, R. (2009). The Brian simulator, *Frontiers in Neuroscience*, 3, 26, <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.01.026.2009>.
- [70] Stimberg, M., Goodman, D., Benichoux, V. ve Brette, R. (2014). Equation-oriented specification of neural models for simulations, *Frontiers in Neuroinformatics*, 8, 6, <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2014.00006>.
- [71] Izhikevich, E.M. (2003). Simple model of spiking neurons, *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(6), 1569–1572.
- [72] Izhikevich, E.M. (2007). *Dynamical systems in neuroscience*, MIT press.
- [73] Izhikevich, E.M. (2003). Simple model of spiking neurons, *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(6), 1569–1572.
- [74] Connors, B.W. ve Gutnick, M.J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons, *Trends in Neurosciences*, 13(3), 99 – 104, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016622369090185D>.
- [75] Ermentrout, G.B. ve Kopell, N. (1986). Parabolic Bursting in an Excitable System Coupled with a Slow Oscillation, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 46(2), 233–253, <http://dx.doi.org/10.1137/0146017>, <http://dx.doi.org/10.1137/0146017>.
- [76] Gray, C.M. ve McCormick, D.A. (1996). Chattering Cells: Superficial Pyramidal Neurons Contributing to the Generation of Synchronous Oscillations in the Visual Cortex, *Science*, 274(5284), 109–113, <http://>

[//science.sciencemag.org/content/274/5284/109,](http://science.sciencemag.org/content/274/5284/109)  
[http://science.sciencemag.org/content/274/5284/109.full.pdf.](http://science.sciencemag.org/content/274/5284/109.full.pdf)

- [77] **Tanaka, Y., Tanaka, Y., Fujiyama, F., Furuta, T., Yanagawa, Y. ve Kaneko, T.** (2011). Local Connections of Layer 5 GABAergic Interneurons to Corticospinal Neurons, *Frontiers in Neural Circuits*, 5, 12, <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2011.00012>.
- [78] **Rubenstein, J.L.** (2011). Annual Research Review: Development of the cerebral cortex: implications for neurodevelopmental disorders, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(4), 339–355, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02307.x>.
- [79] **Wilson, C.J. ve Groves, P.M.** (1981). Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum, *Brain Research*, 220(1), 67 – 80, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006899381902110>.
- [80] **Planert, H., Szydlowski, S.N., Hjorth, J.J.J., Grillner, S. ve Silberberg, G.** (2010). Dynamics of Synaptic Transmission between Fast-Spiking Interneurons and Striatal Projection Neurons of the Direct and Indirect Pathways, *Journal of Neuroscience*, 30(9), 3499–3507, <http://www.jneurosci.org/content/30/9/3499>, <http://www.jneurosci.org/content/30/9/3499.full.pdf>.
- [81] **Mercer, J.N., Chan, C.S., Tkatch, T., Held, J. ve Surmeier, D.J.** (2007). Nav1.6 Sodium Channels Are Critical to Pacemaking and Fast Spiking in Globus Pallidus Neurons, *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13552–13566, <http://www.jneurosci.org/content/27/49/13552>, <http://www.jneurosci.org/content/27/49/13552.full.pdf>.
- [82] **Wichmann, T., Bergman, H. ve DeLong, M.R.** (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals, *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 494–506, <http://jn.physiology.org/content/72/2/494>, <http://jn.physiology.org/content/72/2/494.full.pdf>.
- [83] **Arcelli, P., Frassoni, C., Regondi, M., Biasi, S. ve Spreafico, R.** (1997). {GABAergic} Neurons in Mammalian Thalamus: A Marker of Thalamic Complexity?, *Brain Research Bulletin*, 42(1), 27 – 37, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923096001074>.
- [84] **Feldmeyer, D.** (2012). Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex, *Frontiers in Neuroanatomy*, 6, 24, <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2012.00024>.
- [85] **Wickens, J., Begg, A. ve Arbuthnott, G.** (1996). Dopamine reverses the depression of rat corticostriatal synapses which normally follows

high-frequency stimulation of cortex In vitro, *Neuroscience*, 70(1), 1 – 5, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030645229500436M>.

- [86] **Aravamuthan, B., Muthusamy, K., Stein, J., Aziz, T. ve Johansen-Berg, H.** (2007). Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei, *NeuroImage*, 37(3), 694 – 705, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907004788>.
- [87] **Bergman, H., Graybiel, A., Kimura, M., Pleniz, D., Seung, H., Surmeier, D. ve Wickens, J.** (2006). Microcircuits in the striatum, *Global Brain Function*, 165.
- [88] **Lenglet, C., Abosch, A., Yacoub, E., De Martino, F., Sapiro, G. ve Harel, N.** (2012). Comprehensive in vivo mapping of the human basal ganglia and thalamic connectome in individuals using 7T MRI, *PloS one*, 7(1), e29153.
- [89] **Planert, H., Szydlowski, S.N., Hjorth, J.J., Grillner, S. ve Silberberg, G.** (2010). Dynamics of synaptic transmission between fast-spiking interneurons and striatal projection neurons of the direct and indirect pathways, *Journal of Neuroscience*, 30(9), 3499–3507.
- [90] **Bolam, J., Hanley, J., Booth, P. ve Bevan, M.** (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia, *Journal of anatomy*, 196(4), 527–542.
- [91] **Sadek, A.R., Magill, P.J. ve Bolam, J.P.** (2005). Local connectivity between neurons of the rat globus pallidus, *The basal ganglia VIII*, Springer, s.611–619.
- [92] **Hazrati, L.N. ve Parent, A.** (1991). Contralateral pallidothalamic and pallidotegmental projections in primates: an anterograde and retrograde labeling study, *Brain research*, 567(2), 212–223.
- [93] **Johansen-Berg, H., Behrens, T.E., Sillery, E., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Smith, S.M. ve Matthews, P.M.** (2005). Functional–anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus, *Cerebral cortex*, 15(1), 31–39.
- [94] **Thibeault, C.M. ve Srinivasa, N.** (2013). Using a hybrid neuron in physiologically inspired models of the basal ganglia, *Frontiers in computational neuroscience*, 7, 88.
- [95] **Leventhal, D.K., Gage, G.J., Schmidt, R., Pettibone, J.R., Case, A.C. ve Berke, J.D.** (2012). Basal Ganglia Beta Oscillations Accompany Cue Utilization, *Neuron*, 73(3), 523 – 536, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627312000360>.



## **EKLER**

**EK A:** Brain2 - MATLAB kod karşılaştırması

**EK B:** Tek Hücre Davranışları

**EK C:** Poisson Arka Plan Uyarısı





## EK A

### A.1 Brain2 kodları

# Kullanılacak kütüphaneler çağırılır

from numpy import \* # Numeric python kütüphanesi sayısal hesaplar için

from matplotlib.pyplot import \* # Grafik çizdirmek için

from brian2 import \* # Brian2 kütüphanesi hesapsal model oluşturmak için

''' Bir denklem tanımlanır ve içine differansiyel denklemler yazılabilir. BRAIN bunları tanımlayarak kendisi çözdürecektir. Ayrıca denklem içinde kullanıcak değişkenlerde burada tanımlanır. Brian2 kütüphanesi birimlere duyarlıdır. Belirtilen değişkeni birimsiz alması için değişken sonuna : 1 ifadesi konur. '''

eqs = '''

dv/dt = (0.04\*v\*\*2 + 5\*v + 140 - u + I)/ms : 1

du/dt = a\*((b\*v) - u)/ms : 1

a : 1

b : 1

c : 1

d : 1

I : 1

'''

# Reset koşullarında bir sınıf içine tanımlanır.

reset = '''

v = c

u = u + d

'''

''' 2 hücrelik bir grup oluşturulur ve tanımlanan denklemler çözüm metodu belirlenerek belirlenmemişse 0.1 ms adım aralığı ile çözdürülür. Eşik değerin hücre ateşleme yapar ve belirlenen reset koşulları uygulanır. '''

G = NeuronGroup(2, eqs, method='euler', threshold = 'v>30', reset = reset)

# Değişkenlere bu şekilde değer atanabilir. Denklem(eqs) içinde atama yapmak değişkeni sabit kılar.

G.a = 0.02

G.b = 0.2

G.c = -65

G.d = 8

G.v = -65.0

G.u = G.b\*G.v

''' Brian2 ile sinaptik bağlantılar kolaylıkla aşağıdaki gibi farklı dinamik denklemlerle tanımlanabilirler. G grubundan G grubuna ateşleme olduğunda post sinaptik hücreye w kadar ekleme yapılır. w değeri belirlenen diferansiyel denkleme göre zamanla

değişir. ””

```
syn_G_G = Synapses(G, G, 'dw/dt = -w / (10000*ms) : 1 (event-driven)',  
on_pre='v_post += w')  
syn_G_G.connect('i != j', p = 1) # Bağlantılara koşul ve olasılık eklenebilir.  
syn_G_G.delay = '1*ms' # Gecikme eklenebilir.  
syn_G_G.w = 1
```

”” Brian2 de önce değişkenler ve denklemler belirlenir. Bu denklemler tutulur ve run komutu ile çalıştırılır. Bu esnada zar potansiyeli ve ateşlemeleri takip edebilmek için Monitor fonksiyonları kullanılır. ””

```
stm = StateMonitor(G, 'v', record = True)  
spk = SpikeMonitor(G)
```

# Verilecek akım ayarlanır ve benzetim işletilir.

```
G.I = 10  
run(1000*ms)
```

```
figure()  
subplot(8,1,(1,3))  
plot(stm.t/ms, stm.v[0]) # Zar potansiyeli-zaman grafikleri  
subplot(8,1,(4,6))  
plot(stm.t/ms, stm.v[1])  
subplot(8,1,(7,8))  
plot(sp.k.t/ms, sp.k.i, '.k') # Vuru-zaman grafikleri  
ylim([-1,2])
```

## A.2 MATLAB kodları

[71] çalışmasındaki MATLAB kodundan türetilmiştir.

```
clear all; % Geçmiş verileri siler şekilleri kapatır  
Ne=1;Ni=1; % İki hücre belirlendi  
a=[0.02;0.02]; % İki hücrenin Izhikevich parametreleri girildi  
b=[0.2;0.2];  
c=[-65;-65];  
d=[8;8];  
S=[1,1]; % Bağlantı matrisi oluşturuldu
```

```
v=-65*ones(Ne+Ni,1); % Zar potansiyeline başlangıç değeri belirlendi  
u=b.*v; % Aynı şekilde u parametresine başlangıç değeri belirlendi  
firings=[]; % Ateşleyen hücreleri adreslemek için bir dizi oluşturuldu
```

%{ Izhikevich denklemlerinin çözülebilmesi için açık Euler methodu uygulanacak. MATLAB’da bunu yapabilmek için fonksiyonu kendimiz yazmalıyız. Bunun için for döngüsünü kullanarak ardışıl bir işlem serisi belirliyoruz. % }

```
for t=1:1000 % 1000 adım uygulanacak ve herbir adım 1 ms ‘yi temsil etmekte  
I=[10;10]; % Hücrelere verilecek akım değeri
```

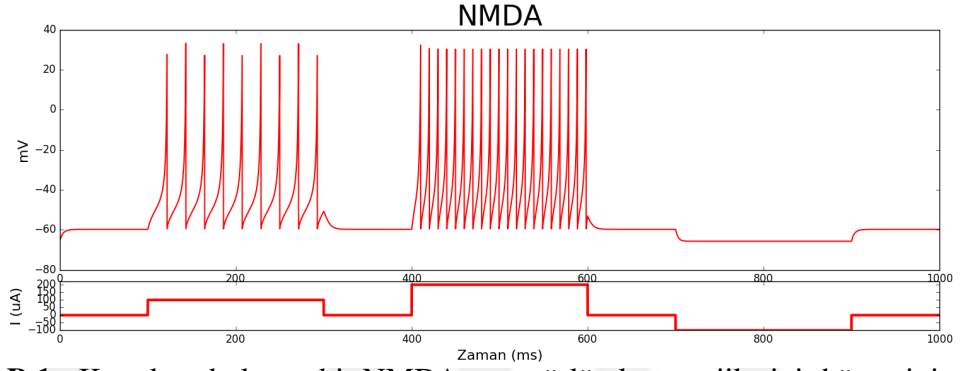
```

    fired=find(v>=30); % 30 voltu aşan gerilim hücrenin ateşlediği anlamına gelir.
    Bu hücrenin adresi tutulur.
    firings=[firings; t+0*fired,fired]; % Ateşleme dizisinin ilk satırına ateşleme
    zamanı ikinci satırına ateşleyen hücrenin adresi yazılır
    v(fired)=c(fired); % Ateşleyen hücrenin zar potansiyeli ilk değere çekilir
    u(fired)=u(fired)+d(fired); % Ateşleyen hücrenin u parametresi u+d 'ye çekilir
    I=I+sum(S(:,fired),2); % Eklenecek akıma ateşleyen hücrenin S dizisinde
    belirtilen ağırlığı eklenir
    v=v+0.5*(0.04*v.^ 2+5*v+140-u+I);
    v=v+0.5*(0.04*v.^ 2+5*v+140-u+I); % kararlılık için denklem iki adımda
    çözülür.
    u=u+a.*(b.*v-u);
    v_sum(:,t) = v; % Hücrelerin zar potansiyelleri toplanır
end;
figure()
subplot(8,1,7:8)
plot(firings(:,1),firings(:,2),'.'); % Vuru-zaman grafiği bastırılır
ylim([0,3])
subplot(8,1,1:3)
plot(v_sum(1,:)) % Zar potansiyeli-zaman grafikleri bastırılır
subplot(8,1,4:6)
plot(v_sum(1,:))

```

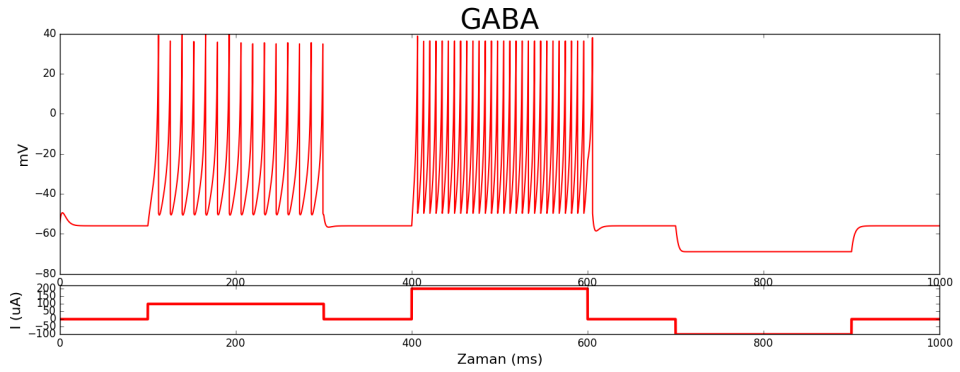


## EK B

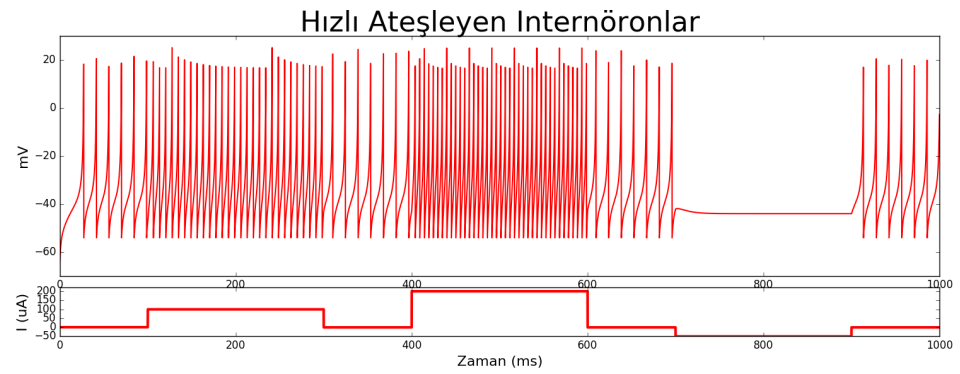


**Şekil B.1 :** Kortekste bulunan bir NMDA reseptörlü glutamerjik sinir hücresinin zar potansiyeli davranışı.

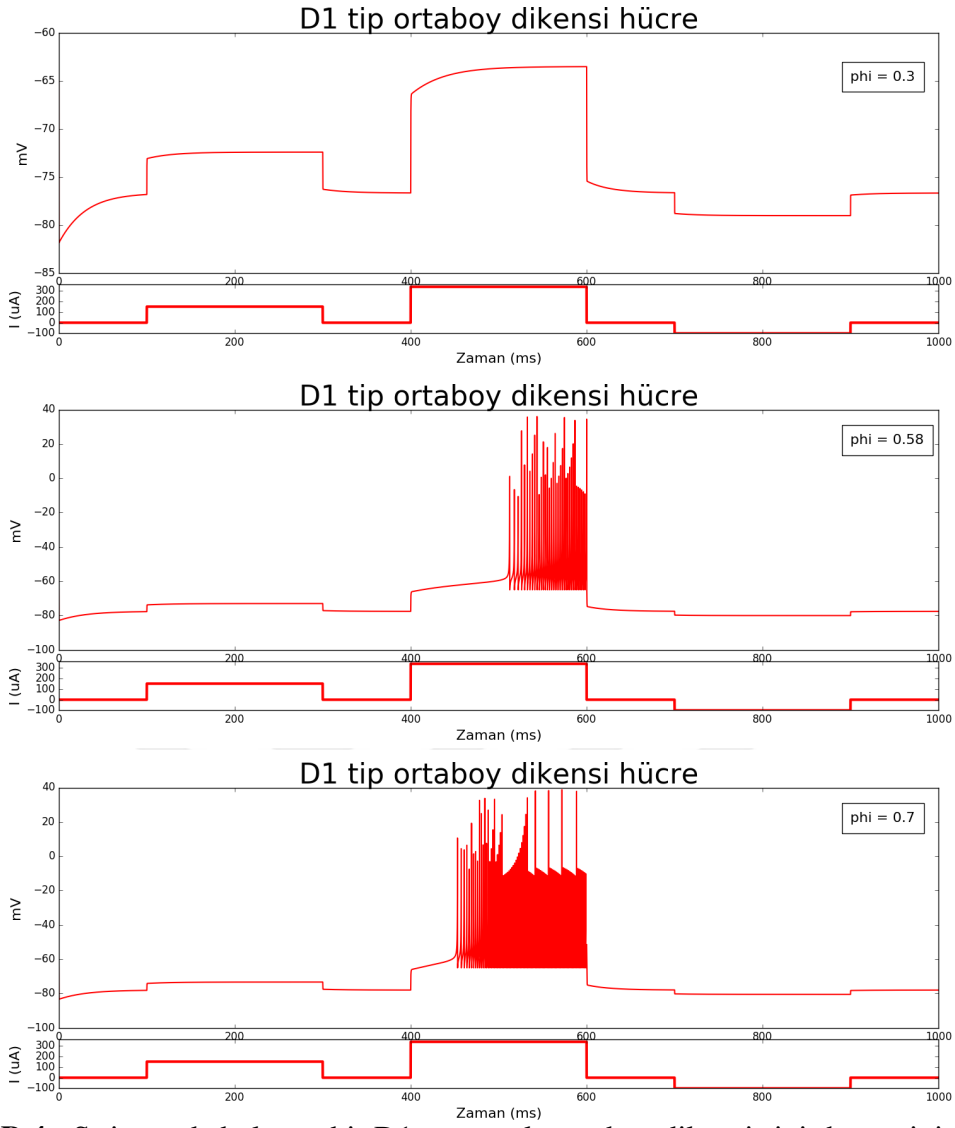
Herbir şekil için üstteki grafik zar potansiyelinin zamanla değişimini, alttaki grafik verilen uyarının zamanla değişimini göstermektedir.



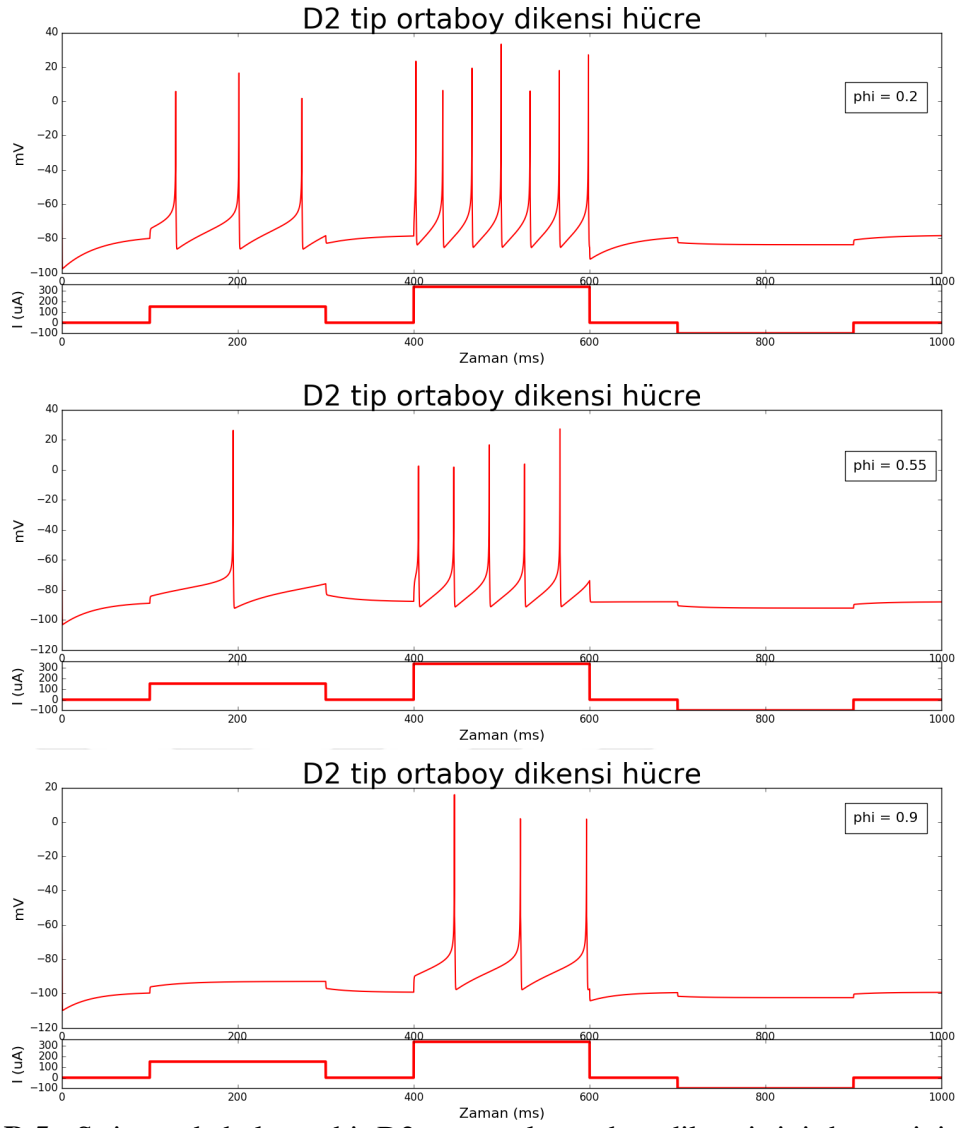
**Şekil B.2 :** Kortekste bulunan bir GABAerjik sinir hücresinin zar potansiyeli davranışı.



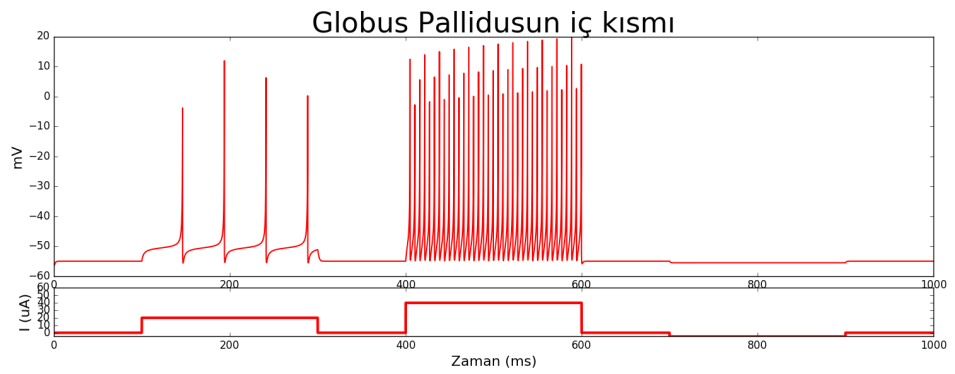
**Şekil B.3 :** Striatumda bulunan bir hızlı ateşleyen internöronun zar potansiyeli davranışı ve dopamine bağlı değişimi.



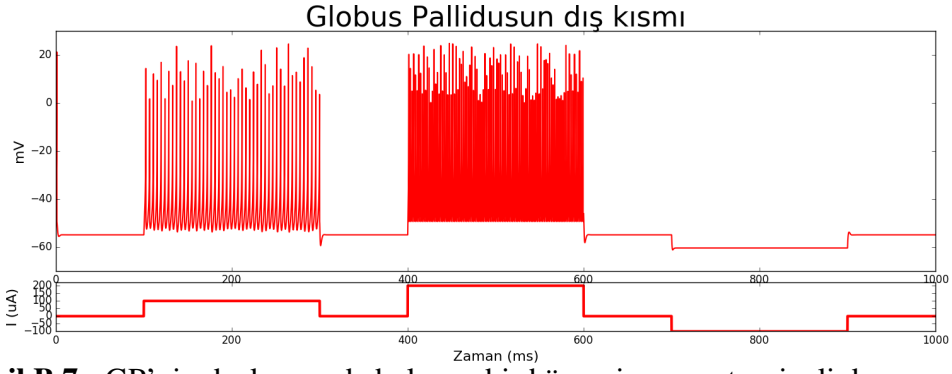
**Şekil B.4 :** Striatumda bulunan bir D1 reseptörlü ortaboy dikensi sınır hücresinin zar potansiyeli davranışı ve dopamine bağlı değişimi.



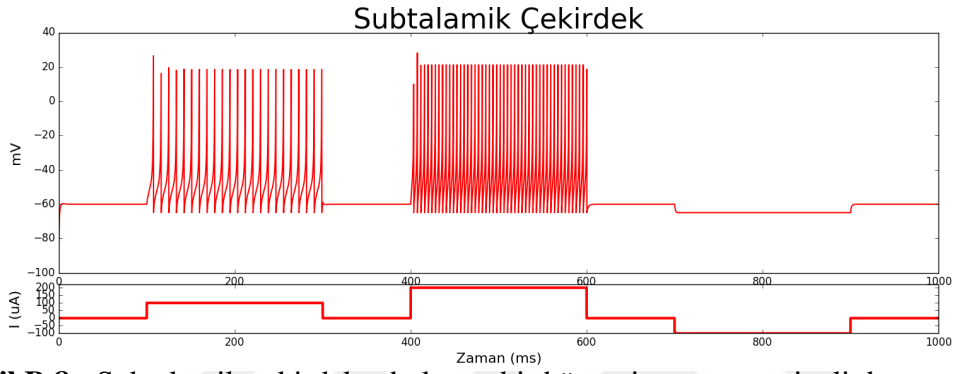
**Şekil B.5 :** Striatumda bulunan bir D2 reseptörlü ortaboy dikensi sinir hücresinin zar potansiyeli davranışı ve dopamine bağlı değişimi.



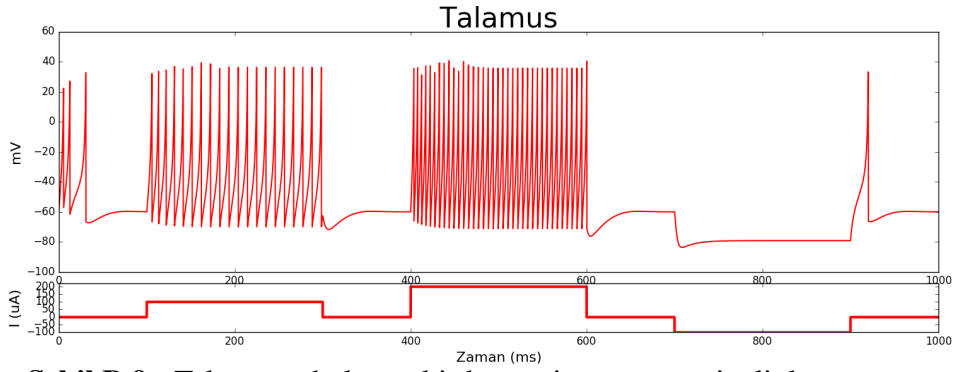
**Şekil B.6 :** GP'nin iç kısmında bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.



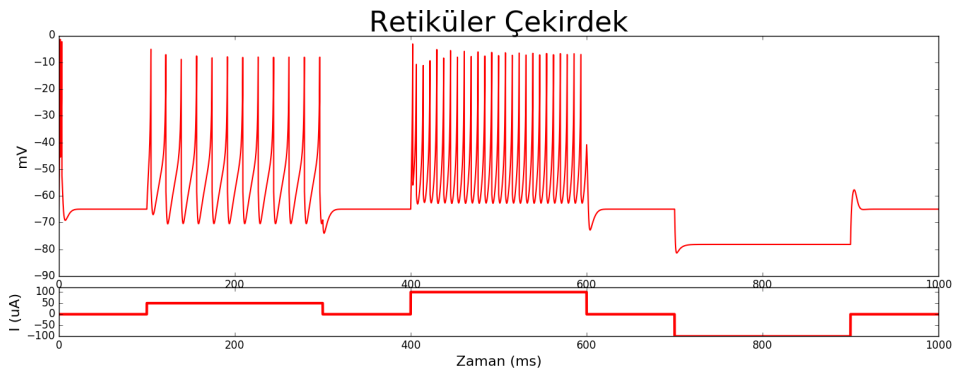
**Şekil B.7 :** GP'nin dış kısmında bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.



**Şekil B.8 :** Subtalamik çekirdekte bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.

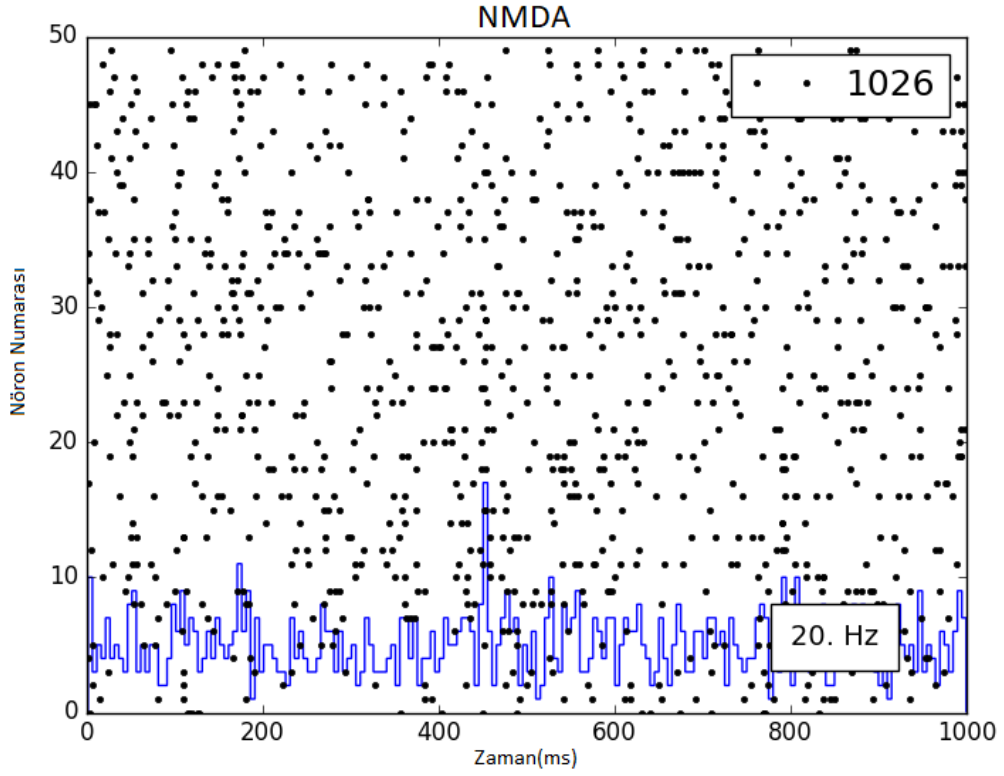


**Şekil B.9 :** Talamusta bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.

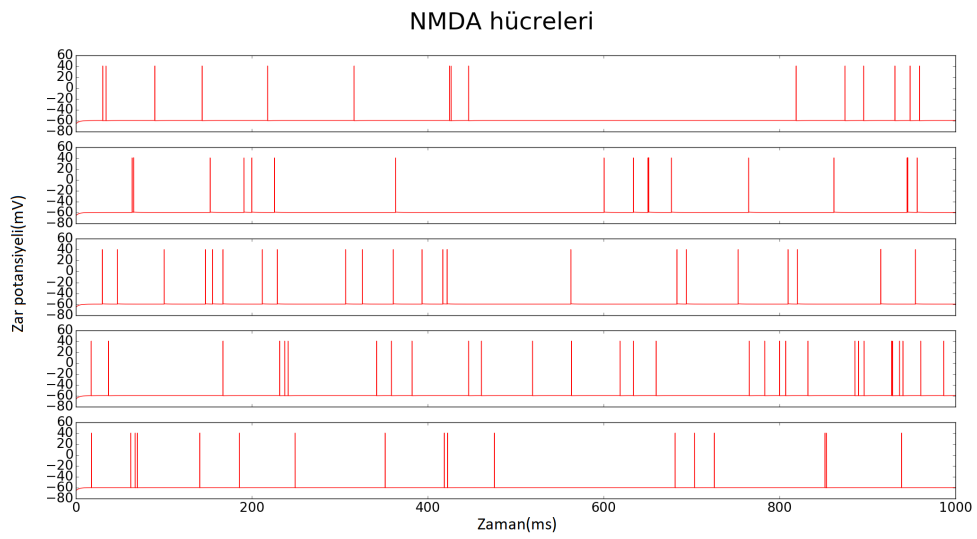


**Şekil B.10 :** Talamustaki retiküler çekirdekte bulunan bir hücrenin zar potansiyeli davranışı.

## EK C



**Şekil C.1** : 20Hz'lik poisson arka plan uyarımı ile uyarılan korteks hücrelerinin vuruzaman grafiği



**Şekil C.2** : 20Hz'lik poisson arka plan uyarımı ile uyarılan 5 korteks hücrelerinin zar potansiyeli-zaman grafiği



## ÖZGEÇMİŞ

**Ad Soyad:** Mustafa Yasir ÖZDEMİR

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 07.11.1991, AYDIN

**E-Posta:** ozdemirmust@itu.edu.tr



### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans:** 2009, Namık Kemal Üniversitesi, Çorlu Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

### MESLEKİ DENEYİMLER VE ÖDÜLLER:

- 2016-2017 yılları arasında İstanbul Teknik Üniversitesi Sinir Bilim Modelleme ve Araştırma Grubunda çalıştı

### YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- Özdemir M.Y., Şengör N.S., 2017. Ateşleyen sinir hücreleri ile brian2 ortamında hazırlanmış bir bazal çekirdek modeli ve ara yüzü. *Ulusal Sinir Bilim Kongresi*, Mayıs 07-10, 2017 Sakarya, Türkiye. (Sözlü sunum)
- Özdemir M.Y., Şengör N.S., 2017. A holistic SNN model of basal ganglia-thalamocortical circuit with Brian2 *26th Annual Computational Neuroscience Meeting*, July 15-20, 2017 Antwerp, Belgium. (Poster Sunumu)

## **DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:**

- Seçkin M., Demir İ., Özdemir M.Y., Akkol S., Gürvit H., 2017. Early semantic impairment may be evident in the eye movements of patients with neurodegenerative disease. *The International Symposium on Brain and Cognitive Science (ISBCS)*, April 30, 2017 Ankara, Turkey. (Poster Sunumu)

