

**HETEROJEN NÖRAL AĞDA EŞİK ALTI BİLGİ KODLAMA**

**Ali ÇALIM**

**Bülent Ecevit Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında  
Yüksek Lisans Tezi  
Olarak Hazırlanmıştır**

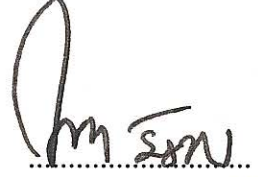
**ZONGULDAK**

**Mayıs 2014**

**KABUL:**

Ali ÇALIM tarafından hazırlanan "HETEROJEN NÖRAL AĞDA EŞİK ALTI BİLGİ KODLAMA" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 27/05/2014

Başkan: Prof. Dr. Mahmut ÖZER  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Ertan ÖZTÜRK  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Ergin YILMAZ  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Rukiye UZUN  
Bülent Ecevit Üniversitesi



---

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../2014



Prof. Dr. Şadi ŞEN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

  
Ali ÇALIM

## **ÖZET**

**Yüksek Lisans Tezi**

### **HETEROJEN NÖRAL AĞDA EŞİK ALTI BİLGİ KODLAMA**

**Ali ÇALIM**

**Bülent Ecevit Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZER**

**İkinci Danışman: Yrd. Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA**

**Mayıs 2014, 61 sayfa**

Bu çalışmada, sinir sisteminde bilgi kodlama konusu ele alınmıştır. Sinir sisteminde bilginin kodlanması üzerine pek çok faktörün etkisi vardır. Bu faktörler; nöral gürültü, uyarım şiddeti, nöronların biyofiziksel özellikleri, sinaptik bağlantının türü (elektriksel veya kimyasal), sinapsların sayısı ve buna bağlı olarak ağ topolojisi olabilir.

Yakın zamana kadar sinirbilim alanında bilginin kodlanmasına dair yapılan hesapsal çalışmalarda, bir biyolojik gerçeklik olan heterojenlik göz önünde bulundurulmadan tasarlanan modeller kullanılmıştır. Ancak elektrofizyolojik ve ileri görüntüleme teknikleriyle yapılan deneysel sinirbilim çalışmaları, sinir sistemini meydana getiren nöronların elektrofizyolojik ve morfolojik özellikleri açısından özdeş olmadığını göstermiştir. Buradan hareketle bu çalışmada, sinir sisteminin en temel elemanı olan nöronlar uyarılabilirlikleri açısından heterojen olarak modellenerek, nöron popülasyonlarının bilgiyi kodlama performansı araştırılmıştır. Bu amaçla nöron popülasyonlarının zayıf sinyalleri algılama performanslarına nöronların uyarılabilirliğindeki heterojenliğin etkisi araştırılmıştır.

## ÖZET (devam ediyor)

Çalışmada başlıca nöron ve uyarım özelliklerine göre heterojenlik ile sinyal algılama arasındaki ilişki incelenmiştir. İlk adımda ortalama uyarılabilirlik ve ikinci adımda ağ büyüklüğü özelliklerinin etkisine bakılmıştır. Her iki özelliğin tüm değerlerinde çift rezonans etkisinin olduğu, iki farklı şiddetteki heterojenliğin nöral sistemlerde gürültünün sağladığı iyileştirici etkiye (Stokastik Rezonans) benzer şekilde bilginin kodlanmasında yapıcı rol oynadığını gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca genlik ve periyot gibi uyarım özelliklerinin etkileri de araştırılmıştır. Son olarak heterojenlik rezonansı fenomeni sinapların özelliklerine göre incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlar popülasyonda heterojenliği hesaba katmanın nöral bilginin kodlanmasında önemli avantajlar sağladığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik nöral ağlar, Heterojenlik, Sinyal işleme

**Bilim Kodu:** 609.01.00

## **ABSTRACT**

**M. Sc. Thesis**

# **SUBTHRESHOLD INFORMATION ENCODING IN HETEROGENEOUS NEURAL NETWORK**

**Ali ÇALIM**

**Bülent Ecevit University**

**Graduate School of Natural and Applied Sciences**

**Department of Electrical and Electronics**

**Thesis Advisor: Prof. Mahmut ÖZER**

**Co-Advisor: Asst. Prof. Muhammet UZUNTARLA**

**May 2014, 61 pages**

In this study, the information encoding issue in the nervous system is investigated. There are lots of factors influencing information encoding in a nervous system. Several of them are neural noise, stimulus intensity, biophysical properties of neurons, types of synaptic connections (electrical or chemical), number of synapses and hence network topology.

In recent computational neuroscience studies concerning the information encoding, models designed without considering the heterogeneity, which is a biological reality, have been used. However experimental neuroscience studies performed with electrophysiological and advanced imaging techniques have shown that neurons constituting nervous system are not identical in terms of their electrophysiological and morphological properties. Based on this fact, the information encoding performance of neural populations was investigated in this work, modeling neurons that are the primary elements of the nervous system as heterogeneous

## **ABSTRACT (continued)**

elements in the context of excitability. For this purpose, the effects of heterogeneity in the neural excitability on the performance of weak signal detection of neural populations were investigated in the present work.

In this study, the relationship between heterogeneity and the signal detection have been studied according to the main features of neuron and stimulus. In first place, mean excitability and then network size have been handled. It is shown that double resonance effect emerges at all values for both features and at two different point heterogeneity can play constructive role in information encoding similarly with the effect of noise (Stochastic Resonance) in neural systems. In this study, the effects of the stimulus features such as amplitude and period are also investigated. And lastly, the phenomena of diversity induced resonance is investigated according to properties sinapses.

The results obtained from the study show that reckoning heterogeneity of the population provides significant advantages in the processing of neural information.

**Keywords:** Biological neural networks, Heterogeneity, Signal processing

**Science Code:** 609.01.00

## TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım boyunca her tŸrlŸ desteği veren, ilgi ve alakalarını kesmeden karŐılaŐtıęım çeŐitli zorlukların Ÿstesinden gelmemde fedakârca yardımlarını esirgemeyen, bana yol gŸsteren çok değerli danışman hocalarım Prof. Dr. Mahmut ŖZER'e ve Yrd. Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA'ya teŐekkŸrŸ bir borç bilirim.

Ayrıca çalıŐmalarımı tamamlarken verdikleri tŸm maddi ve manevi desteklerinden dolayı mesai arkadaşlarım ArŐ. GŸr. Uğur İleri ve ArŐ. GŸr. Veli Baysal'a teŐekkŸr ederim.

Son olarak beni sabırla bŸyŸtŸp eğiten, haklarını asla Ŗdeyemeyeceęim anne ve babama teŐekkŸr ederim.





## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
BÖLÜM 1 GİRİŞ .....	1
1.1 GENEL BİLGİLER.....	1
1.2 SİNİR HÜCRE FİZYOLOJİSİ.....	4
1.2.1 Anatomik Yapı.....	4
1.2.2 Hücre Membranı ve Biyofiziksel Özellikleri.....	5
1.2.3 Sinapslar.....	6
1.2.4 Membran Potansiyeli .....	8
1.2.5 Aksiyon Potansiyeli .....	8
1.3 SİNİR AĞLARI.....	10
BÖLÜM 2 MODEL VE METOTLAR .....	15
2.1 NÖRON MODELİ .....	15
2.1.1 Uyarılabilirlik ve Eşik.....	15
2.1.2 Fitzhugh-Nagumo Nöron Modeli.....	16
2.2 NÖRAL AĞ YAPISI.....	21
2.2.1 Sinaptik Bağlantı Modelleri .....	22
2.2.2 Nöral Ağ Modeli .....	24
2.3 METOTLAR .....	24

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.3.1 Spektral Amplifikasyon Faktörü .....	24
2.3.2 Euler Metodu .....	25
2.3.3 Heterojenlik ve Olasılık Dağılım Fonksiyonu .....	25
BÖLÜM 3 HETEROJEN GLOBAL AĞDA BİLGİ KODLAMA .....	27
3.1 ORTALAMA UYARILABİLİRLİĞİN HETEROJENLİK REZONANSINA ETKİSİ	30
3.2 AĞ BÜYÜKLÜĞÜNÜN HETEROJENLİK REZONANSINA ETKİSİ .....	35
3.3 UYARTIM ÖZELLİKLERİ.....	37
3.3.1 Uyartım Şiddetinin Heterojenlik Rezonansına Etkisi .....	37
3.3.2 Uyartım Periyodunun Heterojenlik Rezonansına Etkisi .....	39
3.4 KUPLAJ ÖZELLİKLERİ.....	41
3.4.1 Elektriksel Kuplajın Heterojenlik Rezonansına Etkisi.....	41
3.4.2 Kimyasal Kuplajın Heterojenlik Rezonansına Etkisi.....	43
3.4.3 Hibrid Nöral Ağda Heterojenlik Rezonansı.....	45
BÖLÜM 4 SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ .....	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 (a) Serebellar Purkinje Hücresi; (b) Kedi Omuriliğinde Alfa Motor Nöronu; (c) Sıçanda Neostriatal Çatallı Nöron; (d) Çekirgede Aksonsuz Aranöron.....	4
1.2 Tipik motor nöronun yapısı. ....	5
1.3 Hücre membran yapısı. ....	6
1.4 (a) Elektriksel Sinaps; (b) Kimyasal Sinaps. ....	7
1.5 Aksiyon potansiyelinin evreleri. ....	9
2.2 FHN nöronunda $ a =1$ iken ortaya çıkan sistemin yalancı osilasyonlar (canard oscillations). ....	19
2.3 FHN nöronunda $ a <1$ iken limit çevrim gösterimi. ....	20
2.4 FHN nöronunda $ a >1$ iken faz-düzlem gösterimi ( $a=1.12$ ). ....	20
2.5 Farklı genlikteki periyodik uyartım sinyaline göre FHN nöronuna ait membran izleri ve faz-düzlem gösterimi (a) $A=0.05$ , (b) $A=0.15$ . ....	21
3.1 $\sigma=0.017$ ve $a_0=1.12$ için popülasyondaki farklı $a_i$ ( $i=1...N$ ) değerlerine sahip 3 nöronun $0.05 * \sin(2*\pi*t/1.6)$ uyartımına karşı membran potansiyellerinin zamanla değişimi: (a) $a_{10}=0.98$ ; (b) $a_{61}=1.03$ , (c) $a_{188}=1.12$ . ....	30
3.2 Farklı ortalama uyarılabilirlik değerlerinde spektral amplifikasyon faktörünün ağdaki heterojenlik ile değişimi. Sistem parametreleri: $N=200$ , $C=1$ , $A=0.05$ , $T=1.6$ olarak alınmıştır. ....	31
3.3 Popülasyondaki heterojenliğin farklı seviyelerinde, ağdaki nöronların membran potansiyellerinin zamanla değişimi ( $a_0=1.10$ seçildi). (a) $s(t)=0.05*\sin(2*\pi*t/1.6)$ (b) $\sigma=0.06$ , $\eta=1$ ; (c) $\sigma=0.2$ , $\eta=198$ ; (d) $\sigma=0.4$ , $\eta=13$ ; (e) $\sigma=0.6$ , $\eta=98$ ; (f) $\sigma=0.8$ , $\eta=14$ . ....	32
3.4 Zayıf periyodik sinyalin (a) ve heterojenliğin farklı seviyelerinde ortalama membran potansiyellerindeki eşik altı salınımların Frekans-Güç analizi. (b) $\sigma=0.06$ ; (c) $\sigma=0.2$ ; (d) $\sigma=0.4$ ; (e) $\sigma=0.6$ ; (f) $\sigma=0.8$ . ....	34
3.5 Farklı ağ büyüklüklerinde sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi. Sistem parametreleri: $a_0=1.12$ , $C=1$ , $A=0.05$ , $T=1.6$ olarak alınmıştır.....	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.6 Farklı ağ büyüklüklerinde ağdaki nöronların membran potansiyellerinin zamanla değişimi. Sistem parametreleri: $C=1$ , $A=0.05$ , $T=1.6$ , $a_0=1.12$ , $\sigma=0.27$ olarak alınmıştır. (a) $N=100$ (b) $N=200$ ; (c) $N=500$ ; (d) $N=1000$ . ....	36
3.7 Farklı şiddetteki eşik altı uyarımlarda sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi. Sistem parametreleri: $N=200$ , $a_0=1.10$ , $C=1$ , $T=1.6$ olarak alınmıştır. ....	38
3.8 Farklı uyarım frekanslarında sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi. Sistem parametreleri: $N=200$ , $a_0=1.10$ , $C=1$ , $A=0.05$ olarak alınmıştır. ....	40
3.9 Farklı elektriksel kuplaj şiddetlerinde sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi (Sistem parametreleri: $N=200$ , $a_0=1.10$ , $T=1.6$ , $A=0.05$ ). ....	42
3.10 Farklı kimyasal kuplaj şiddetlerinde sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi (Sistem parametreleri: $N=200$ , $a_0=1.10$ , $T=1.6$ , $A=0.05$ ). ....	44
3.11 Kimyasal kuplaj şiddetine göre maksimum popülasyon etkinlik seviyelerinin değişimi.....	45
3.12 Hibrid nöral ağda sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi (Sistem parametreleri: $N=200$ , $C=1$ , $a_0=1.10$ , $T=1.6$ , $A=0.05$ ). ....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$A$	: Periyodik Uyarım Genliği
$a_0$	: Ortalama Uyarılabilirlik
$C$	: Kuplaj Katsayısı
$\epsilon$	: Fitzhugh-Nagumo Nöronu Zaman Ölçekleme Parametresi
$E_{sinaptik}$	: Sinaptik Nernst Potansiyeli
$f$	: Hibridlik Oranı
$I^{sinaptik}$	: Sinaptik Akım
$N$	: Nöron Sayısı
$\eta$	: Spektral Amplifikasyon Faktörü
$P_{\mu,\sigma}^2(a)$	: Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu
$s(t)$	: Periyodik Uyarım
$\tau_s$	: Kimyasal Sinaps Zaman Sabiti
$V_m$	: Hücre Membran Potansiyeli
$x$	: Fitzhugh-Nagumo Nöronu Membran Potansiyeli Değişkeni
$y$	: Fitzhugh-Nagumo Nöronu Recovery Değişkeni

## KISALTMALAR

$Na^+$	: Sodyum İyonu
$K^+$	: Potasyum İyonu
$Ca^{2+}$	: Kalsiyum İyonu
$Cl^-$	: Klorür İyonu
FHN	: FitzHugh-Nagumo
SR	: Stokastik Rezonans



# BÖLÜM 1

## GİRİŞ

### 1.1 GENEL BİLGİLER

Canlıların en kompleks yapısına sahip olan sinir sistemi, milyarlarca sinir hücresinden (nöron) ve her birinin binlercesine sahip olduğu bağlantılardan oluşur (Nunez 1981, Hille 1992). Sinir sistemi canlıların buldukları ortam ile kendi vücutları arasındaki uyumun ve iç ortamlarındaki düzenin yönetiminden sorumludur. Bu görevi; bilgiyi ileterek, işleyerek ve depolayarak yerine getiren sinir sisteminin fonksiyonlarından halen çok az bir kısmı sinirbilim tarafından aydınlatılabilmektedir (Perkel and Bullock 1968). Sinir sisteminin bilgiyi işlerken hangi mekanizmayı nasıl kullandığı, cevaplanmayı bekleyen ve hakkında sadece teoriler ileri sürülen bir sorudur. Geliştirilen teorilerin çoğunda bilginin sinir sisteminde “spayk” adı verilen elektriksel sinyallere dönüştürülüp, bu sinyallerin zamansal ve uzaysal özellikleriyle kodlandığı genel görüş haline gelmiştir. Hâkim görüşe göre bilgi üç yolla kodlanır: Oransal Kodlama (Rate Coding), Zamansal Kodlama (Temporal Coding) ve Toplumsal Kodlama (Population Coding) (Theunissen and Miller 1995, Lamme and Spekreijse 1998, Aggelopoulos et al. 2005, Paradiso 1988, Seung and Sompolinsky 1993).

Bu karmaşık sistemin yapısal ve işlevsel özelliklerini araştırmak için deneysel ve teorik çalışmalar yapılmaktadır. Deneysel çalışmalarda tek hücre düzeyine kadar inilerek, nöronların ve sahip oldukları bağlantıların dinamikleri incelenirken farklı yöntem ve teknikler kullanılmıştır. Mürekkep balığı dev aksonunda biyoelektriksel olayları araştıran Hodgkin ve Huxley, yaptıkları deneylerde hücre zarından iyon geçişlerinin elektriksel akıma neden olduğunu gösteren “voltage-clamp” tekniğini kullanmışlardır (Hodgkin and Huxley 1952). Daha sonra Neher ve Sakmann her bir iyon türüne ait tek bir kanaldan geçen akımı kaydeden “patch-clamp” tekniğini geliştirmişlerdir (Neher and Sakmann 1976). Tek hücre veya birkaç yüz nöron seviyesinde gerçekleştirilen bu elektrofizyolojik kayıt tekniklerinin yanı sıra, sistemsel seviyedeki nöral aktivitenin belirlenmesi ve somutlaştırılması için PET (Positron



Emission Tomography) ve fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) gibi tıbbi görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır (Sejnowski et al. 1988, Roland et al. 1993, Horwitz et al. 1999, Kim et al. 2003, Horwitz 2004, Bellec et al. 2006, Marrelec et al. 2006). Gerçekleştirilen deneysel çalışmaların neticesinde tek bir nöronun fizyolojisi ve küçük bir nöron topluluğunun dinamikleri hakkında ilham verici bilgiler elde edilmiş ve böylece teorik çalışmalardaki gelişmeler de hız kazanmıştır.

Sinirbilimde yapılan teorik çalışmalarda ise, sinir sisteminin farklı fonksiyonel özelliklerini yansıtan tek hücre ya da ağ seviyesinde yapılmış deneysel çalışmalar genişletilmiş; beyin ile diğer sinir ağlarının sahip olduğu yapı ve fonksiyonlar, geliştirilen modellerle birlikte incelenmeye başlanmıştır. Son zamanlarda teknolojiye ve özellikle bilgisayar bilimindeki gelişmeler sayesinde geliştirilen güçlü ve gerçekçi stratejilere dayalı hesaplamalı yöntemlerle yapılan teorik çalışmalar, bir sistematik üzerine oturtularak disiplinler arası bir alan olan Hesaplamalı Sinirbilim (Computational Neuroscience) kavramını ortaya çıkarmıştır. İlk defa 1985 yılında Eric L. Schwartz tarafından tanımlanan bu yeni disiplinler arası bilim dalı; fizik, matematik, bilgisayar bilimleri, nöroloji ve fizyoloji gibi fen, tıp ve teknik bilimlerinin bir araya geldiği ortak bir alandır (Schwartz 1990). Biyolojik nöronlar üzerinde 19. yüzyılın sonlarında yapılan nöroanatomik çalışmaların ardından fizyolojik gerçeklik, hesaplama yöntemi ve yükü bakımından farklı nöron modelleme çalışmaları günümüze kadar sürmüştür. Bir asırdan fazla sürmekte olan çalışmalar içinde tamamlanan nöron modellerinin bir kısmı Hesaplamalı Sinirbilim alanında öne çıkmıştır: Integrate and Fire (Lapicque 1907), McCulloch and Pitts (McCulloch and Pitts 1943), Hodgkin-Huxley (Hodgkin and Huxley 1952), Fitzhugh-Nagumo (FitzHugh 1961, Nagumo et al. 1962), Leaky Integrate and Fire (Stein 1965), Morris-Lecar (Morris and Lecar 1981), Hindmarsh-Rose (Hindmarsh and Rose 1982), Wilson (Wilson 1999), Izhikevich (Izhikevich 2003). Bu modellerden Hodgkin-Huxley nöron modelinde gerçek bir sinir hücresi, membran akımı, membran kapasitansı, iyon kanal iletkenlikleri ve iyon akımları gibi ayrıntılarla son derece detaylı bir şekilde taklit edilebilir. Çünkü Hodgkin-Huxley ve Wilson gibi bazı nöron modelleri tasarlanırken, biyofiziksel açıdan nöron membranının elektrofizyolojisini modellemek hedeflenmiştir. Yine Integrate-and-Fire ve McCulloch-Pitts gibi bazı nöron modelleri fenomenolojik açıdan basit matematiksel denklemlerle nöronun giriş-çıkış davranışının elde edilmesi amaçlanarak tasarlanmıştır. Bu modellerle, nöron sadece önemli karakteristikleriyle taklit edilerek sinirbilim araştırmalarında kullanılmıştır. Geniş model yelpazesi ve erişimi kolay yüksek

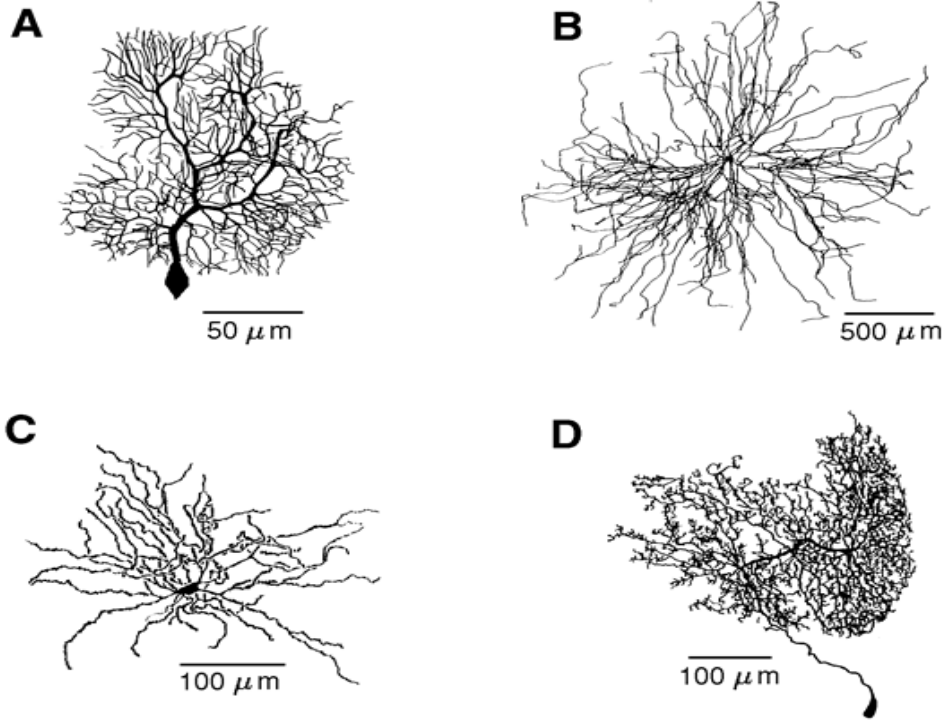
teknolojinin kullanıldığı Hesaplamalı Sinirbilim sayesinde pek çok avantajlar sağlanmıştır. Hesaplamalı Sinirbilimin sahip olduğu avantajlar şöyle sıralanabilir:

- Günümüz elektrofizyoloji ve görüntüleme teknikleri kullanılarak beyin fonksiyonları ve diğer sinirsel aktivitelerin gerçekleştirilmesinde nöronların kümülatif etkileri, sınırlı sayıdaki nöronlardan oluşan nöron topluluklarında araştırılabilmektedir. Bilginin nasıl işlendiğini öğrenmek sinirbilimciler için nihai bir amaç olduğundan küçük kapsamlı deneysel çalışmalar yetersiz kalacaktır. Beyin korteksinin  $1\text{cm}^2$ 'sinde 4 milyondan fazla nöron olduğu düşünüldüğünde fonksiyonel bir nöron grubu üzerinde deneysel çalışma yapmak kontrolü çok zor olan bir yük getirecektir. Hesaplamalı Sinirbilim sayesinde bu zorluk ortadan kaldırılabilir.
- Deneysel yollarla test edilemeyecek büyüklükte elektriksel ve kimyasal girdi-çıkı değerleri Hesaplamalı Sinirbilimde kullanılan matematiksel modeller üzerinde kontrol ve analiz edilebilir. Böylece Hesaplamalı Sinirbilim yöntemleriyle teorik olarak sebep-sonuç ilişkisi kurulabilir. Hatta deneylerin sınır ve kapsamaları genişletilerek sonuçları tahmin edilebilir.
- Bir hipotez geliştirip test etmek, deney yapmadan önce ne gibi sonuçları olacağını kestirmeyi ve bu sonuçların hangi amaçla nerede kullanılacağı hakkında bir çalışmayı gerektirir. Hesaplamalı Sinirbilim sayesinde, geliştirilen bir hipotez doğrultusunda yeni deneyler düzenlenebilir ve deneysel olarak test edilmeye değer yeni hipotezler geliştirilebilir.

Teorik sinirbilim araştırmalarında tek sinir hücresi yanında büyük nöral ağları da kapsayan sistemsel çalışmalarda; matematiksel analizler, dinamik sistem teorisi, bilgi teorisi, sinyal işleme, kontrol teorisi ve karmaşıklık teorisini de içine alan simülasyon teknikleri kullanılmaktadır. Hesaplamalı sinirbilimin bu avantaj ve özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, sinirbilim çalışmalarında kaynak ve zaman tasarrufu sağlanmıştır. Ayrıca günümüzde halen tedavisi mümkün olmayan beyinle ilgili bazı hastalıkların (Alzheimer, Parkinson, Şizofreni, vb.) anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda uygun ortam oluşmuştur.

## 1.2 SİNİR HÜCRE FİZYOLOJİSİ

Vücut içi ve dışından gelen bilgileri çevresel sinir sistemi aracılığıyla merkezi sinir sistemine ulaştıran sinir hücreleri, merkezi sinir sisteminde işlenip yorumlanan bilgileri ilgili kaslara ve diğer sistematik birimlere iletirler. Nöronlar sinir sisteminin farklı bölgelerinde büyüklük, uzunluk, bağlantı sayısı ve moleküler yapı gibi morfolojik özellikler bakımından birbirinden farklı gözükseler de temel anatomik yapıları yönünden birbirlerine benzerdirler (Cajal 1995, Nunez 1981). Farklı morfolojilere sahip nöronlar Şekil 1.1’de görülmektedir.

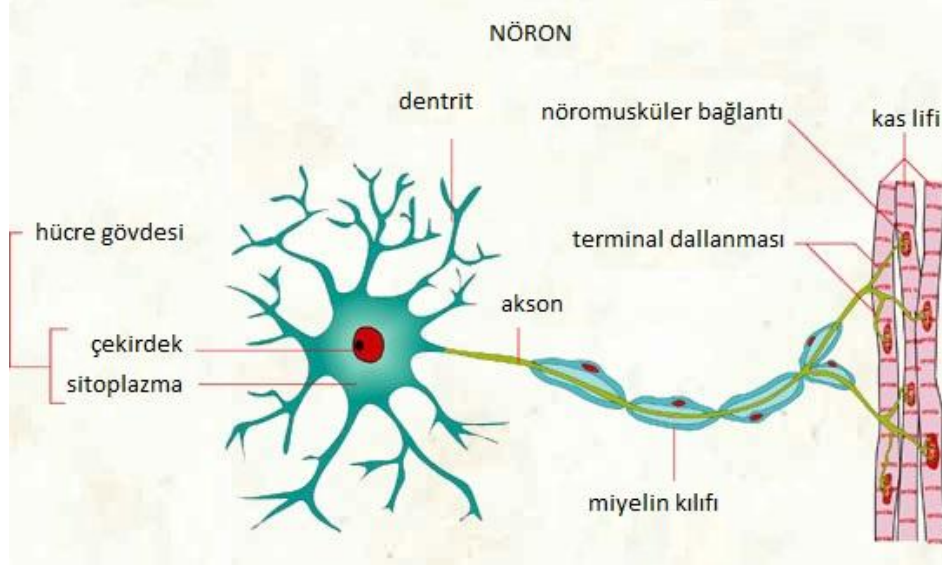


Şekil 1.1 (a) Serebellar Purkinje Hücresi; (b) Kedi Omuriliğinde Alfa Motor Nöronu; (c) Sıçanda Neostriatal Çatallı Nöron; (d) Çekirgede Aksonsuz Aranöron (Segev 1998).

### 1.2.1 Anatomik Yapı

İletim hattı işlevi gören sinir hücreleri üç ana unsurdan oluşur. Bunlar: Soma, Dentritler ve Aksondur. Soma, hücre çekirdeğinin bulunduğu hücre gövdesi olarak da adlandırılabilen esas hücre kısmıdır. Akson ve dentritler somadan dallanırlar. Dentritler sinir hücresinin algılayıcı (receptor) kısmı olup aldığı uyarımları soma üzerinden aksona taşıyan saçak benzeri yapılardır. Akson, dentritlerin aksine tektir ve dallanma yapmadan gövdeden çıkarak gelen

uyarımları diğer sinir hücrelerine, kas ve bezlere iletir. Şekil 1.2’de tipik bir motor nöronun yapısı gösterilmiştir. Bunlarla birlikte bir sinir hücresinde, akson terminalleri ve miyelin kılıfı gibi yardımcı unsurlar da bulunur (Virchow 1854, Dekker 1977).

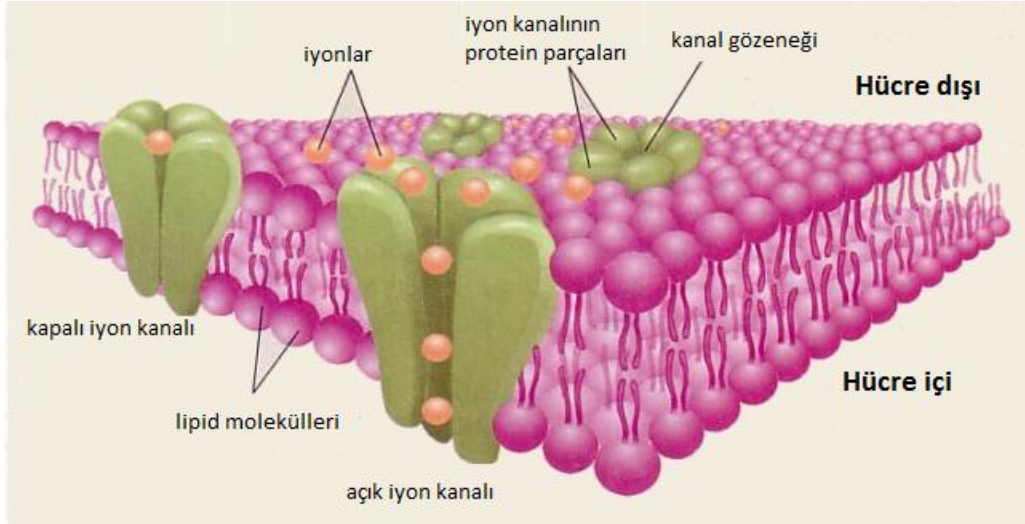


Şekil 1.2 Tipik motor nöronun yapısı.

### 1.2.2 Hücre Membranı ve Biyofiziksel Özellikleri

Bir sinir hücresinde meydana gelen tüm elektriksel aktiviteler, hücreyi iç ve dış ortam olmak üzere ikiye ayıran seçici geçirgen hücre membranı (zar) üzerinde gerçekleşir. Membran çift katlı fosfolipid tabaka ve bu tabaka arasına yerleşmiş protein moleküllerinden oluşur (Goble 1846a, 1846b, Hille 1992). Şekil 1.3’de membranın genel görünümü verilmiştir. Membranı oluşturan lipidlerin elektriksel yükleri tutabilme özelliği membrana kapasitör özelliği kazandırır. Aynı zamanda membran lipidlerinin hidrofobik özelliğinden dolayı iyonlar hücre membranından geçemez. İyonlar sadece özel iyon kanalları vasıtasıyla hücre içi veya dışına geçebilir. İyon kanalları farklı iyon çeşitleri için özelleşmiştir ve iyon geçişleri kanalların kimyasal, mekanik ve gerilime bağlı olarak açılıp kapanmasıyla kontrol edilir. Bu durum membrana seçici geçirgenlik, diğer bir deyişle iyon akımına karşı direnç özelliği verir. Saf fosfolipid tabaka serbest iyon ve taşıyıcılardan yoksun olması durumunda çok iyi bir izolatördür. Ancak membranı oluşturan fosfolipid tabaka ile beraber membran içerisine gömülü iyon kanalları sebebiyle hücre membranı iletkenlik kazanır. Hücre membranı bahsedilen kapasite ve iletkenlik özelliklerinden dolayı bir *RC* devresini andırır. *RC* devrelerinin karakteristik özelliklerinden biri; dolma, boşalma veya kaynak voltajına

eşitleme süresinin hesaplanmasında kullanılan zaman sabitine sahip olmalarıdır. Bu devrelere benzer şekilde membran da, karakteristik olarak hücreye gelen bir uyarıya cevap verme süresini tanımlayan “hücre membran zaman sabiti”ne sahiptir,  $\tau_m=R_mC_m$  (Neher and Marty 1982).



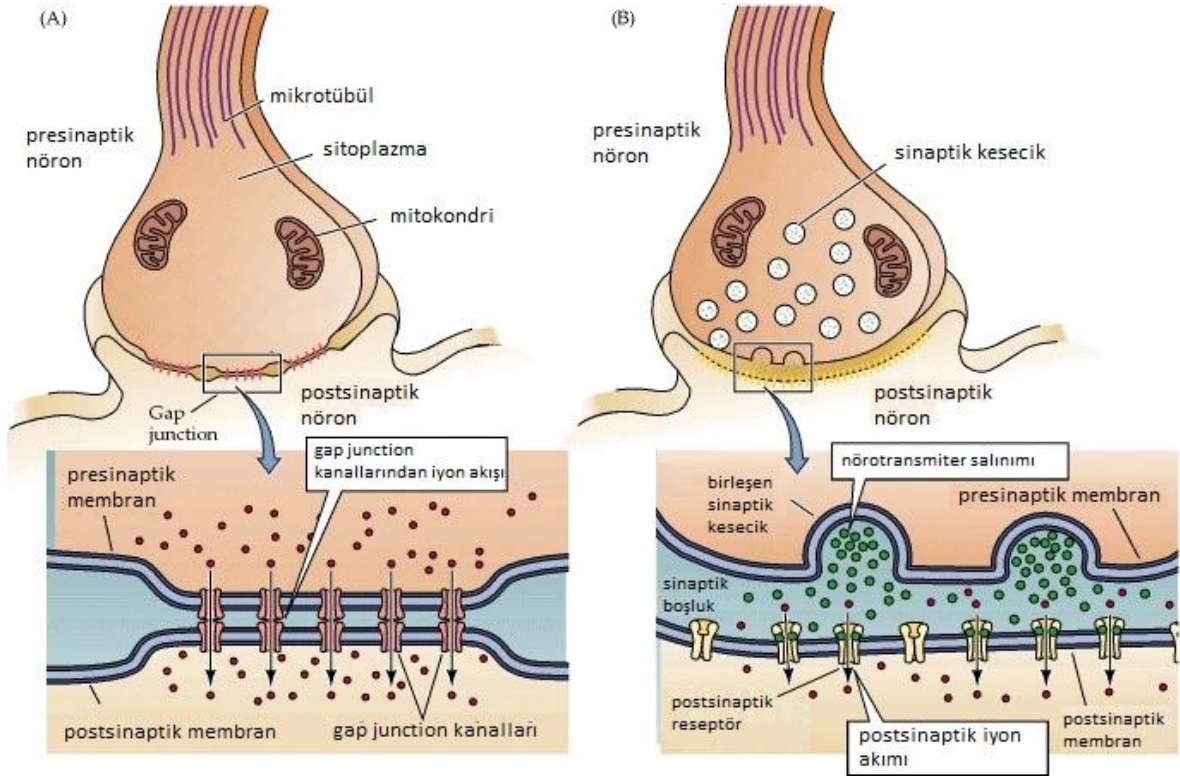
Şekil 1.3 Hücre membran yapısı.

### 1.2.3 Sinapslar

Nöronlar taşıdıkları sinyalleri başka bir nörona, kas hüresine veya salgı bezine “sinaps” denilen boşluklar üzerinden ileterek haberleşmeyi sağlarlar. Sinapslarda sinyalin gönderildiği taraftaki nöronun akson ucu “presinaptik terminal”, sinyalin alındığı taraftaki nöronun dentrit ucu ise “postsinaptik terminal” olarak isimlendirilir. Sinapslarda birbirine yaklaşan terminallerin, bulunduğu nöronlardaki morfolojik yapısına bakıldığında genellikle akson-dentrit bağlantılarla karşılaşılırken, akson-akson, dentrit-dentrit ve akson-soma gibi farklı bağlantılara da rastlamak mümkündür (Ide 1982, Montero and Singer 1984, Deschenes et al. 1985, Yen et al. 1985, Ohara and Lieberman 1985, Ohara 1988, Williamson et al. 1994, Pinault et al. 1997).

Biyofiziksel çalışma prensibi bakımından sinir sisteminde 2 tür sinaps bulunmaktadır. Bunlar: Elektriksel Sinapslar ve Kimyasal Sinapslar (Loewi 1921, Furshpan and Potter 1959). Sinir sisteminde yaklaşık olarak 100 trilyon sinaps bulunmaktadır. Sinapsların sadece küçük bir kısmını oluşturan elektriksel sinapslarda iki nöron arasındaki uzaklık 2nm ile 4nm arasında olup iki nöron “gap junction” kanalları ile köprülenmiştir. İki nöron sitoplazması bu kanallar

vasıtasıyla birbiriyle bağlı olduğu için, sinyaller tek bir nöron membranında ilerliyormuş gibi presinaptik nöron membranından postsinaptik nöronun membranına sızar (Bennett 1997). Geçiş sırasında birinci hücrede oluşan iyon hareketi gap junction kanalları ile sonraki hücreye aktarılır (Şekil 1.4a). Daha çok otonom sinir sisteminde bulunan elektriksel sinapslar sayesinde refleksif tepkilerde olduğu gibi bilgi oldukça hızlı bir şekilde ve çift yönlü iletilir (Purves et al. 2001).



Şekil 1.4 (a) Elektriksel Sinaps; (b) Kimyasal Sinaps.

Bununla birlikte sinapsların büyük kısmını oluşturan kimyasal sinapslarda iki nöron arasındaki uzaklık 20 ile 40 nm arasındadır. Bir kimyasal sinaps üç ana unsurdan oluşur: presinaptik akson ucu, postsinaptik dentrit ucu, sinaptik boşluk (Şekil 1.4b). Presinaptik nöronun akson ucunda sinaptik kesecikler vardır. Hücre zarıyla birleşip egzozitoz yapabilen sinaptik kesecikler nörotransmitter madde ile doludur (Rizo and Rosenmund 2008). Kimyasal sinapslarda bilginin iletiminde büyük önemi olan nörotransmitter maddeler asetilkolin, dopamin, GABA ve histamin gibi kimyasallardır (Loewi 1921, Roberts 1950, Awapara 1950). İşlev olarak nörotransmitter maddeler iki grupta incelenebilir. Biri ekzite edici (uyarıcı) nörotransmitter maddelerdir (Usherwood 1994). Diğeri ise inhibe edici (durdurucu) nörotransmitter maddelerdir (Carlsson 1987). Postsinaptik nörondaki terminallerde ise

nörotransmitter maddelerin bağlandığı reseptörler ve iyon geçişinin başlayacağı iyon kanalları vardır. Kimyasal sinapsların bu özel yapısından dolayı sinyal iletimi tek yönlüdür.

#### 1.2.4 Membran Potansiyeli

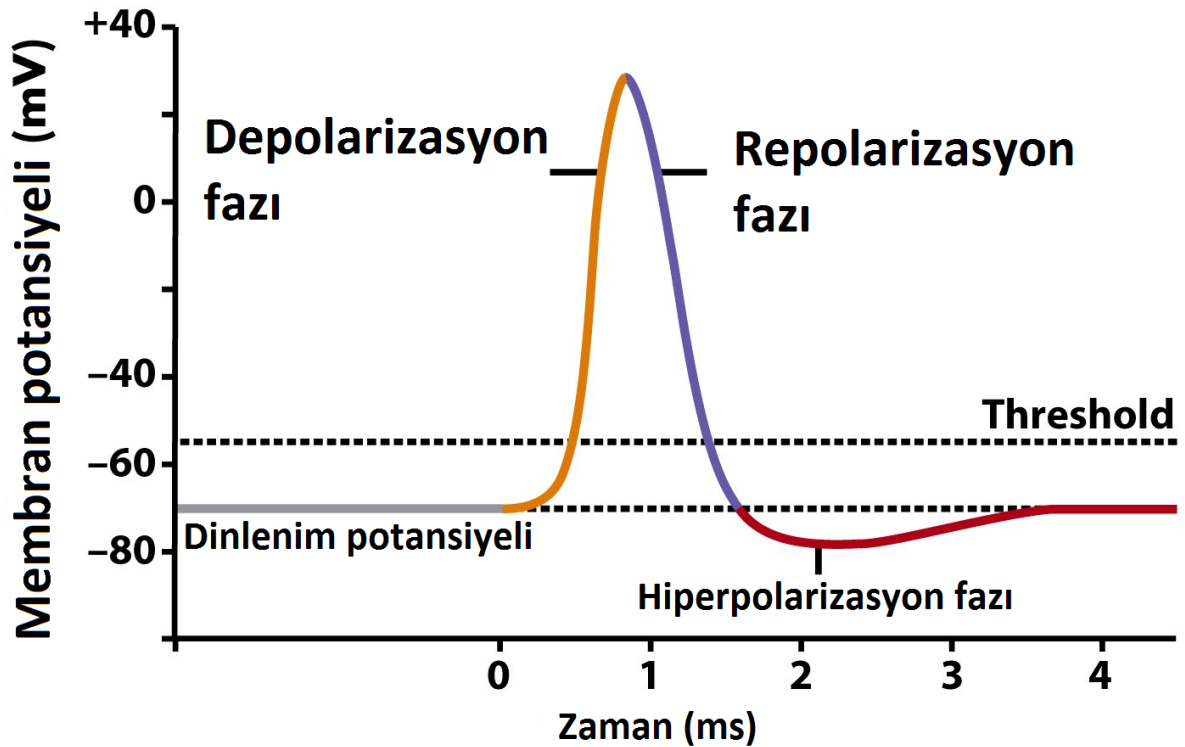
Bilgi iletimi “aksiyon potansiyeli” adı verilen sinyaller vasıtasıyla gerçekleştirilir. “Ateşleme” olarak da adlandırılan aksiyon potansiyelinin elektrokimyasal mekanizmasını anlayabilmek için nöronların membran potansiyelinin ve onu oluşturan etmenlerin açıklığa kavuşturulması gerekir. Bir nöronun hücre içi ve dışında farklı yüklere ve konsantrasyonlara sahip iyonlar bulunur. Hücre membranının ayırdığı her iki bölgedeki iyonların toplam elektriksel yük miktarı, nöronun uyarım aldığı andan önceki dinlenme durumunda (resting state) hücre içinde ( $V_{iç}$ ) negatif, hücre dışında ise ( $V_{dış}$ ) pozitifdir (Hille 1992). Bu durumun oluşmasında başlıca sodyum ( $Na^+$ ), potasyum ( $K^+$ ) ve kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) katyonları ile klor ( $Cl^-$ ) ve protein anyonları ( $A^-$ ) rol oynar. Hücre içi ve hücre dışı potansiyelleri arasındaki fark membran potansiyeli ( $V_m$ ) olarak tanımlanır, ( $V_m = V_{iç} - V_{dış}$ ).

#### 1.2.5 Aksiyon Potansiyeli

Seçici geçirgen yapıya sahip hücre membranı intraselüler ve ekstraselüler ortamdaki büyük moleküllü protein anyonlarını geçiremez. Diğer bir deyişle hücre içi sabit miktarda negatif yük potansiyeline sahiptir. Halbuki sodyum ( $Na^+$ ) iyonları kısmi bir dirençle  $Na^+$  iyon kanallarından ve potasyum ( $K^+$ ) iyonları da herhangi bir dirençle karşılaşmadan membrandaki  $K^+$  iyon kanallarından geçebilirler. Bu iyon kanallarının yanında membran potansiyelinin durumuna göre hareket eden, enerji kullanarak iyonları hücre içine veya dışına taşıyan  $K^+$  ve  $Na^+$  pompaları vardır.  $K^+$  ve  $Na^+$  iyonları homojen olmayan bir dağılımla, sırasıyla hücre içi ve hücre dışında fazla miktarda bulunduğu ve membranın  $K^+$  ve  $Na^+$  iyonlarına karşı geçirgenliği farklı olduğu için hücre içi (-) negatif ve hücre dışı (+) pozitif kutuplanmıştır (polarizasyon). Bu durum dinlenme durumundaki membran potansiyelini oluşturur.

Bir nöron dışarıdan uyartıma maruz kaldığında  $Na^+$  iyon kanalları açılarak hücre içine çok sayıda  $Na^+$  iyonu girerken; iyon hareketinin olduğu aktif bölgede hücre içi (+) pozitif, hücre dışı ise (-) negatif yükü yüklenerek kutuplanma bozulur (depolarizasyon). Kısa bir süre sonra hücre dışına  $K^+$  iyonu çıkmaya başlar ve aktif bölgede hücre içi (-) negatif, hücre dışı ise (+)

pozitif yükü yüklenerek membran potansiyeli önceki dinlenme durumuna döner (repolarizasyon). Eğer bu uyarım, depolarizasyonun kritik bir eşiği (threshold) aşmasına yetecek kadar güçlü olursa, önceden açılmış olan  $\text{Na}^+$  iyon kanallarına daha fazlasının eklenmesiyle birlikte ani bir potansiyel patlamının görülmesine neden olur. Çok kısa bir süre içerisinde gerçekleşen bu ani yükselişin ardından  $\text{Na}^+$  iyon kanalları kapanıp  $\text{K}^+$  iyon kanalları açılmaya ve  $\text{K}^+$  iyonları hücre dışına çıkmaya başlar. Böylece membran potansiyeli dinlenme durumuna dönmeye başlar. Ancak  $\text{K}^+$  iyon kanalları yavaş açılıp kapandığından dolayı, membran dinlenme potansiyeline döndükten sonra açık halde bulunan  $\text{K}^+$  iyon kanallarından iyon geçişi bir süre daha devam eder. Bu süre sonunda membran potansiyeli dinlenme potansiyelinden daha negatif seviyeye iner ve hücre içi ile hücre dışında bulunan fazla miktardaki  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonları sodyum ve potasyum pompalarıyla taşınarak membran potansiyeli dinlenme durumuna döner (hiperpolarizasyon). Polarizasyon, depolarizasyon, repolarizasyon ve hiperpolarizasyon evrelerinin tamamlanmasıyla tam bir aksiyon potansiyeli oluşmuş olur (Hodgkin and Huxley 1952). Şekil 1.5’de aksiyon potansiyelinin sıralı evrelerinin oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 1.5 Aksiyon potansiyelinin evreleri.



Bir aksiyon potansiyeli oluştuğu sırada ikinci bir uyarım ne kadar güçlü olursa olsun ikinci bir aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Bu dönemde hiç bir yanıt oluşmadığından “mutlak yanıtız dönem” veya “mutlak bekleme süresi” (absolute refractory period) diye isimlendirilir. Mutlak bekleme süresini takiben membranın sadece ateşleme eşiğini geçebilecek uyarımlara cevap verebildiği evre gelir. Bu döneme ise “bağıl bekleme süresi” (relative refractory period) denir (Wiener and Rosenblueth 1946). Bir spayk oluştuğunda membran potansiyelindeki değişim sabittir ve bu potansiyellerin genlikleri mürekkep balığı aksonunda yaklaşık olarak 110 mV (-70 ile 40 mV arası) ölçülmüştür (Guyton 1986). Oluşan spayklar her zaman aynı büyüklüktedir; yani uyarım şiddeti artsa bile spayk büyüklüğü artmaz. Membran üzerinde dentritlerden akson uçlarına kadar ilerleyen aksiyon potansiyelleri bahsedilen eşiğin varlığı sebebiyle “ya hep ya hiç” prensibine göre hareket ederler (Thorne 2010). Bu prensibe göre nöron ya eşik seviyesine ulaşamamıştır ya da aksiyon potansiyelini tamamlamıştır.

### 1.3 SİNİR AĞLARI

Canlılar değişen çevre şartlarına uyum sağlayabilmeleri için öğrenebilme, iç dengelerini kararlı halde tutabilmeleri için de denetleme ve düzenleme yeteneğine sahip bir kontrol mekanizmasına ihtiyaç duyarlar. İnsan gibi gelişmiş canlılarda bu kontrol birimi, beynin yönetimindeki merkezi sinir sistemi ile çevresel sinir sisteminden oluşmuş ve tüm vücuda yayılmıştır. İnsan beyni derin ayrıntılara sahip spayk dizileri transfer eden enterkonnekte nöral ağlardan oluşan biyolojik haberleşme şebekesi olarak tanımlanabilir. İnsan beyni anatomik olarak incelendiğinde görme, işitme, düşünme gibi farklı görevleri yerine getiren beş ana lob olarak ayrı bölgelere ayrılmıştır. Nöroanatomik boyuta inilerek beyin görüntüleme teknikleriyle incelendiğinde beynin farklı bölgelerinde çeşitli algıların oluştuğu nöron gruplarının olduğu bulunmuştur. Gerçek zamanlı fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) tekniği kullanılarak deCharms ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada beyinde ağrı yönetiminden sorumlu olduğu varsayılan RACC bölümünün ağrı çeken hastalarda nöral aktivite merkezi olduğunu, klinik etkilerinin azaltılması ve hatta kontrol edilmesi için eğitilebilir olduğu gösterilmiştir (deCharms et al. 2005).

Uzun süreden beri bu karmaşık bağlantılardan haberdar olan sinirbilimciler nöronların nasıl bir iş birliği içinde olduğunu çözmek için insan beyninden ilham alarak ilk yapay nöral ağ modelini geliştirdiler (McCulloch and Pitts 1943). Bu modelde basit olarak girdiler alıp belirli bir kurala göre işleyen ve bir çıktı üreten basit dizilime sahip nöral ağlar tasarlanmıştır.

Gerçek anlamda biyolojik nöral ağlar ise daha karmaşık ve kolektif yapıdadır. Elde edilen bulgular gerçek nöral ağların derece dağılımı, hiyerarşi, topolojik ölçekleme, kümelenme katsayısı ve ağ yarıçapı gibi özelliklerinin bulunduğunu göstermiştir (Sporns 2011, 2012, Varier and Kaiser 2011). Özellikle son zamanlarda biyolojik ve sosyolojik ağların matematiksel ilkelerle açıklanabilir hale gelmesinden sonra beynin çalışmasını anlamaya yönelik farklı ağ modelleri ortaya çıkarılmıştır. Felleman ve Van Essen'in makak maymununun görsel korteksinde, Hilgetag ve diğerlerinin makak maymunu ve kedi korteksinin büyük bölümünde yaptıkları graf-teorik çalışmalarda nöral bağlantı şekillerinin Small-World ağ özelliklerine sahip olduğu gösterilmiştir (Felleman and Van Essen 1991, Hilgetag et al. 2000). Klimm ve diğerlerinin difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılarak korteksin ağırlıklı bağlantı matrisini elde ettikleri çalışmalarında insan beyninin Small-World (Watts and Strogatz 1998), Erdos-Renyi (Erdos and Renyi 1960) ve Scale-Free (Barabasi and Bonabeau 2003) gibi ağların karakteristik yapı özelliklerinden en az bir tanesini sergilediği gösterilmiştir (Klimm et al. 2014). Sayısal olarak modellenebilen bu matematiksel nöral ağ topolojileri hesaplamalı sinirbilim çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

### *Motivasyon ve Amaç*

Son yıllarda gerçek nöral ağların özelliklerine göre geliştirilmiş ağ modelleriyle sinyallerin algılanması ve kodlanması konusunda pek çok hesaplamalı sinirbilim çalışması yapılmaktadır (Karmarkar and Buonomano 2002, Gong et al. 2005, Acebron et al. 2007, Wang et al. 2006, Perc 2009, Özer vd. 2009a, Özer vd. 2009b, Guo and Li 2011, Guo et al. 2012, Jeanson and White 2012). Bu çalışmalarda deterministik ve stokastik modeller kullanılarak nöron popülasyonlarının oransal, zamansal ve toplumsal kodlama performanslarını etkileyen faktörler başlıca şu konular altında incelenmektedir: Heterojenlik (Diversity) (Tessone et al. 2006, Mejias and Longtin 2012), Güvenilmezlik (Unreliability) (Guo and Li 2012, Xue et al. 2013), Rastlantı Algılama (Coincidence Detection) (Mejias and Torres 2008, Ikeda and Kitamura 2001), Senkronizasyon (Gong et al. 2005, Brunel and Hakim 2008, Perez et al. 2011), Sinaptik Plastisite (Mejias and Torres 2011, Zenke et al. 2013 ) ve Stokastik Rezonans (Stochastic Resonance) (Perc and Gosak 2007, Özer vd. 2009a). Gong ve diğerleri gerçek nöral ağlarda senkronizasyonun oluşmasında topolojinin önemine dikkat çekmişlerdir. Çalışmalarında gerçekçi nöron ve ağ modeli olarak stokastik Hodgkin-Huxley nöron modeli ve Swall-world ağ topolojisini kullanmışlardır. Ortaya koydukları sonuçlarla kompleks

ağlarda senkronizasyonun görülebilmesi için ağ olasılığının optimal bir değere ihtiyaç duyduğunu göstermişlerdir (Gong et al. 2005). Özer ve diğerleri uygun iyon kanal gürültüsünün varlığında ağdaki tek bir nöron (pacemaker) uyartıma maruz kaldığı zaman zayıf sinyallerin tüm nöron topluluğunda algılanmasının, ağ topolojisindeki rastgeleliğin uygun bir seviyesinde mümkün olduğunu (Stokastik Rezonans) ortaya koymuşlardır. Bu sonuçların elde edilmesinde iyon kanal gürültüsünün etkisi de araştırılmış ve bilginin tüm ağda yayılabilmesi için optimal gürültü ve ağ olasılığının olması gerektiği belirtilmiştir (Özer vd. 2009a). Mejias ve Longtin ise canlı sinir sistemindeki varlığını bildiğimiz heterojenliğin sinyal algılama ve kodlama üzerinde azımsanmayacak bir etkiye sahip olduğunu vurgulamışlardır. Yaptıkları teorik ve nümerik çalışmada heterojenliğin nöron popülasyonlarında senkronizasyonu kolaylaştırdığı, oransal ve zamansal kodlama performanslarını iyileştirdiği sonucuna ulaşmışlardır (Mejias and Longtin 2012). Guo ve Li, başarılı bilgi iletiminin gerçekleşmesinde önemli rol oynayan sinaptik iletimdeki güvenilirliği irdelemişlerdir. Global ağda sinaptik iletimde oluşabilecek kopmaların (güvenilmezlik) etkisiyle toplam oransal kodlama performansının zayıf gürültü varlığında iyileşme gösterdiğini, buna karşın güçlü gürültü varlığında ise kodlama performansında düşüş olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında nöral ağ yapısının güvenilir sinaptik iletimle toplam oransal kodlama üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (Guo and Li 2012).

Yakın zamana kadar nöral ağlarda sinyallerin algılanması konusunda yapılan çalışmaların büyük bir kısmında sistem dinamikleri özdeş nöronlardan oluşan ağ modelleri kullanılmıştır. Gerçek sinir sisteminde ise durum böyle değildir. Nöron popülasyonlarının matematiksel modellenmesi yapılırken heterojenlik gerçeğinin göz ardı edilmemesi gerekir. Sinir sisteminde heterojenliğin varlığı elektrofizyolojik deney sonuçlarıyla da doğrulanmıştır. Kortekste aynı fonksiyonel kolondaki nöronlarda yapılan deneysel çalışmalarda aynı elektriksel özellikteki uyartımlara her birinin farklı şekilde cevap verdiği bulunmuştur (Chelaru and Dragoi 2008, Yen et al. 2007, Staiger et al. 2004, Ringach et al. 2002). Bu bulgu aynı korteks kolonundaki nöronların elektrofizyolojisini etkileyen büyüklük, bağlantı sayısı, eşik seviyesi, kanal sayısı, şekil, sabit anyon miktarı, uyarılabilirlik gibi fizyolojik ve kimyasal özelliklerinin nörondan nörona değişiklik gösterdiğini kanıtlar.

Gerçeğe uygun nöron modellemedeki bu eksikliği gören Tessone ve diğerleri, nöral ağlarda heterojenliğin dış uyartımlara verilen sistem cevabına etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda heterojenliğin, zayıf sinyallerin algılanmasında gürültünün etkisine benzer şekilde olumlu etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Fitzhugh-Nagumo (FHN) nöron modeli kullandıkları çalışmalarında heterojenliği, eşik seviyesinin Global nöral ağda normal (Gauss) dağılımıyla sağlamışlardır (Tessone et al. 2006). Kullanılan nöron modelinin uyarılabilirlik dinamiklerine katılan heterojenlik özelliği ile gerçek nöronlara yaklaşım sağlanmıştır.

Bu çalışmada ise Tessone ve ekibinin sadece farklı uyartım frekanslarında heterojenliği inceleyerek buldukları rezonans etkisi daha geniş bir bakış açısıyla ele alınmış olup, nöron, nöral ağ ve uyartım parametrelerinin heterojen ağ üzerindeki sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.



## BÖLÜM 2

### MODEL VE METOTLAR

Bu bölümde, tez çalışmasında kullanılan nöron ve ağ modelleri ile birlikte simülasyon ve bilgi kodlama performansını ölçekleme metotları tanımlanacaktır.

#### 2.1 NÖRON MODELİ

Bu çalışmada membran potansiyelini modellemek için iletme dayalı nöron modeli olan Fitzhugh-Nagumo (FHN) sistemi kullanılmıştır. FHN modeliyle sergilenen biyofiziksel özellikler ile sistem modeline dair kavram ve denklemlere aşağıda değinilmiştir.

##### 2.1.1 Uyarılabilirlik ve Eşik

Uyarılabilir nöral ağların incelendiği bu çalışmada; nöronlar uyarılabilirliğin basitçe tanımlanabildiği, biyolojik ve matematiksel anlamı yüksek olan Fitzhugh-Nagumo sistemleri ile modellenmiştir. Basit ama güçlü bir model olmasından dolayı Fitzhugh-Nagumo nöron modeli, uyarılabilir sistemlerin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunda odak noktası olmuştur (Tuckwell et al. 2003, Karlsson and Robinson 2002, Gan et al. 2010). Uyarılabilirliğin araştırıldığı alanlar ise yalnızca sinir hücresi ile sınırlı olmayıp, kardiyak dokularından doğadaki tabiat olaylarına kadar pek çok doğal sistemi içine almaktadır.

Her uyarılabilir sistem dinlenme (resting), uyarılma (excitation) ve bekleme (refractory) halleri olmak üzere 3 durumda bulunabilir. Sistem dinamiklerinde, herhangi bir etki sebebiyle değişiklik olmadıkça sistem dinlenimde kalmaya devam eder. Küçük uyarımlara maruz kaldığında, sistem uğradığı değişikliğin hemen ardından dinlenme haline geri dönmek üzere hareket eder. Buna karşın yeterince büyük bir uyarım ile uyarılan bir sistem buna yüksek genlikte bir potansiyel patlama ile cevap verir (firing) ve sonrasında dinlenme haline geçişi tamamlanana kadar bekleme devresinde kalır. Bekleme devresi süresince sistem duyarsızlaşır

ve hiçbir yeni uyarımı alamaz. Uyarımın büyüklüğüne bağlı olarak sistemin sergilediği bu durum, eşik davranışı olarak adlandırılır.

### 2.1.2 Fitzhugh-Nagumo Nöron Modeli

FitzHugh-Nagumo nöron modeliyle, bir aksiyon potansiyelinin karakteristik özellikleri iyi seviyede gösterilebilir. Değişkenleri boyutsuz büyüklükler olup, doğrudan hücresele olaylarla bağlantılı değildir. Dolayısıyla detaylı bir biyolojik nöron modeli değildir. Bu yüzden direkt olarak mürekkep balığı dev aksonunda membran potansiyelini izleyerek yaptıkları ölçümler sonucu kendi isimlerini verdikleri sistem denklemlerini türeten Hodgkin ve Huxley'in nöron modeline göz atmak, Fitzhugh-Nagumo modelinin karakteristikleri hakkında fikir sahibi olmaya yardımcı olacaktır.

1952 yılında Hodgkin ve Huxley, mürekkep balığı dev aksonunun uyarılabilirliğinin dört boyutlu nonlineer dinamik bir sistemle çok başarılı bir şekilde modellenebileceğini göstermişlerdir. Voltage-clamp tekniğini kullanarak mürekkep balığı dev aksonunda membran potansiyelini kontrol edip iyon akımlarını tetiklediklerinde membran potansiyelindeki değişimin iyon akımlarının bir sonucu olduğunu bulmuşlardır. Buradan hareketle tanımladıkları diferansiyel denklem takımıyla membran potansiyelindeki değişimin sodyum, potasyum ve kaçak akımlara bağımlı olduğunu göstermişlerdir. Diferansiyel denklemlerden biriyle membran potansiyelindeki değişimleri, ikisiyle sodyum kanalının aktivasyonu ve inaktivasyonu, sonuncu denklemle de potasyum kanalının aktivasyonu modellenmektedir (Hodgkin and Huxley 1952).

Hodgkin-Huxley modeli bir aksiyon potansiyelinin altında yatan mekanizmayı biyolojik açıdan gayet iyi bir şekilde açıklar. Depolarizasyonun hızlı sodyum girişine, repolarizasyonun ve hiperpolarizasyonun daha yavaş potasyum çıkışına ve sodyumun aktif taşınmasına bağlı olarak gerçekleştiği gözler önüne serildiği modelde, sodyum aktivasyonunun çok hızlı, potasyum aktivasyonu ve sodyum inaktivasyonunun çok daha yavaş değişkenler olduğu matematiksel olarak da gösterilmiştir. Bunun yanında değişkenlerin tamamı milisaniye ve volt gibi fiziksel birimler şeklinde verildiği için hücresele olaylara ve biyofiziksel gerçekliklere adaptasyon tam olarak sağlanmıştır. Tüm bunlara rağmen bir dezavantajı vardır: Çok sayıda nörondan oluşan bir ağda yapılacak bir çalışmada Hodgkin-Huxley modeli nümerik hesaplama yükü çok ağır olacaktır. Bunun yanında dört boyutta faz-düzlem analizi yapmak ve

buna bağı olarak hipotezler üretmek zorlaşacak, hatta imkansız hale gelecektir. Bu sebeplerden dolayı bu çalışmada FitzHugh-Nagumo modeli tercih edilmiştir.

Fitzhugh-Nagumo modeli geliştirilirken Hodgkin-Huxley modeli kullanılarak bazı varsayımlar yapılmıştır. İlk olarak çok hızlı değişim gösteren sodyum aktivasyon değişkeni sabit bir değere eşit olduğu kabul edilerek bir sabite indirgenmiştir. Daha sonra değişim hızları sodyum aktivasyonuna göre oldukça yavaş olan sodyum inaktivasyon ve potasyum aktivasyon değişkenlerinin uzaysal toplamlarının sabit bir değere eşit olduğu varsayımı yapılarak ikinci bir indirgeme yapılmıştır. Böylece iki kabul sonucunda Hodgkin-Huxley modeli iki diferansiyel denkleme indirgenmiş bir model haline getirilmiştir. FitzHugh ve Nagumo et.al. indirgenmiş Hodgkin-Huxley modelinden yararlanıp Van-der-Pol osilatör modelini modifiye ederek boyutsuz ve biyofiziksel büyüklüklerle ilişkilendirilmemiş alternatif yeni bir nöron modelini geliştirmişlerdir (FitzHugh 1961, Nagumo et al. 1962). Fitzhugh-Nagumo modeli basit olması sayesinde yalnızca Hodgkin-Huxley modelinin nümerik hesaplama yükünde getirdiği dezavantajı kaldırmaz. Ayrıca faz-düzlem analizinin sadece 2 boyuta izin vermesi sebebiyle tüm sistem üzerinde ayrıntılı incelemeye ve dinamiklerin değişimini tanımlamaya imkan verir. Deterministik Fitzhugh-Nagumo modeli şu denklem takımıyla tanımlanmıştır:

$$\epsilon \frac{dx}{dt} = x - \frac{1}{3}x^3 - y \quad (2.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = x + a + s(t) \quad (2.2)$$

Bu eşitliklerde  $x$  aktivatör,  $y$  ise inhibitör olarak adlandırılmıştır. Aktivasyon spayk oluşumundaki voltaj değişimini, inhibisyon ise aktivasyonu durduran recovery değişkenini göstermektedir. Aktivasyon ve inhibisyon değişkenleri arasında yukarıdaki gibi bir ilişki uyarılabilir sistemlerin karakteristik bir davranışıdır. Sistem sabiti olan  $a$ , eşik parametresidir ve sistemin uyarılabilirliğini kontrol eder: Sistem  $a > 1$  için uyarılabilir,  $a < 1$  durumunda ise kendiliğinden sürekli ateşleme yapan osilatör davranışı sergiler.  $\epsilon$  zaman ölçekleme parametresidir ve nöral modellerde  $\epsilon \ll 1$  alınır. Bu durum  $x$  değişkeninin hızlı ve  $y$  değişkeninin yavaş değişken olduğunu gösterir.  $s(t)$  ise dışarıdan uygulanan uyartımı ifade eder.



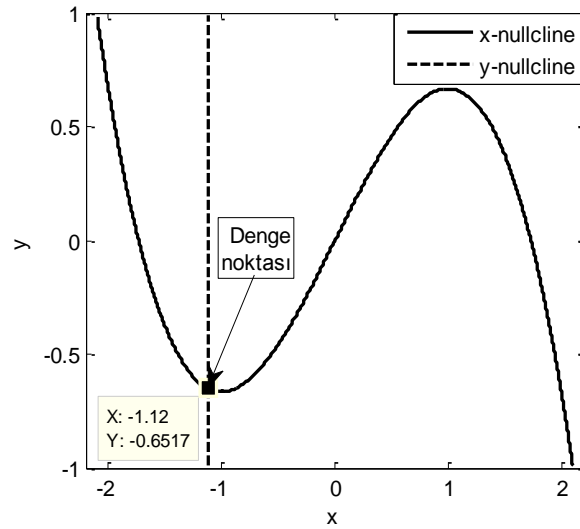
## Faz-Düzlem Analizi

Deterministik Fitzhugh-Nagumo modelinde uyarılabilirlik davranışını inceleyebilmek için sıfır değişim eğrilerini (nullcline) elde etmek gerekir. FHN modeli 2 diferansiyel denkleme ve bunların sıfır değişim eğrilerine sahiptir. Sistem dinamiklerini anlamak için gerekli olan sıfır değişim eğrileri  $\frac{dx}{dt} = 0$  ve  $\frac{dy}{dt} = 0$  fonksiyonlarıdır:

$$y = x - \frac{1}{3}x^3 \quad (2.3)$$

$$x = -a \quad (2.4)$$

$x$  ve  $y$  değişkenlerinin sıfır değişim eğrileri  $a=1.12$  için Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1  $x$  ve  $y$ 'nin sıfır değişim eğrileri ( $a = 1.12$ ).

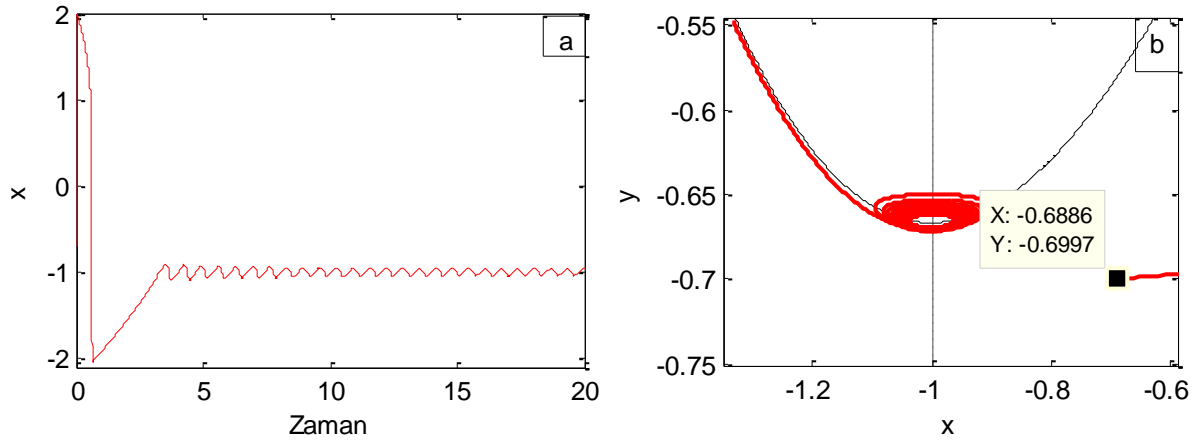
Dinamik bir sistem olan FHN modelinde sıfır değişim eğrilerinin kesişim noktaları sistem dinamiklerinin sabit olduğu denge noktalarıdır. Bu çalışmadaki FHN modelinde tek denge noktası vardır ve bu nokta nöronun dinlenimde olduğunu gösterir. Sistemin denge noktasını bulabilmek için sıfır değişim eğrilerinin ortak çözümü yapılır.  $(x_d, y_d)$  denge noktası için ortak çözüm şöyle olur:

$$x_d = -a \quad (2.5)$$

$$y_d = \frac{a^3}{3} - a \quad (2.6)$$

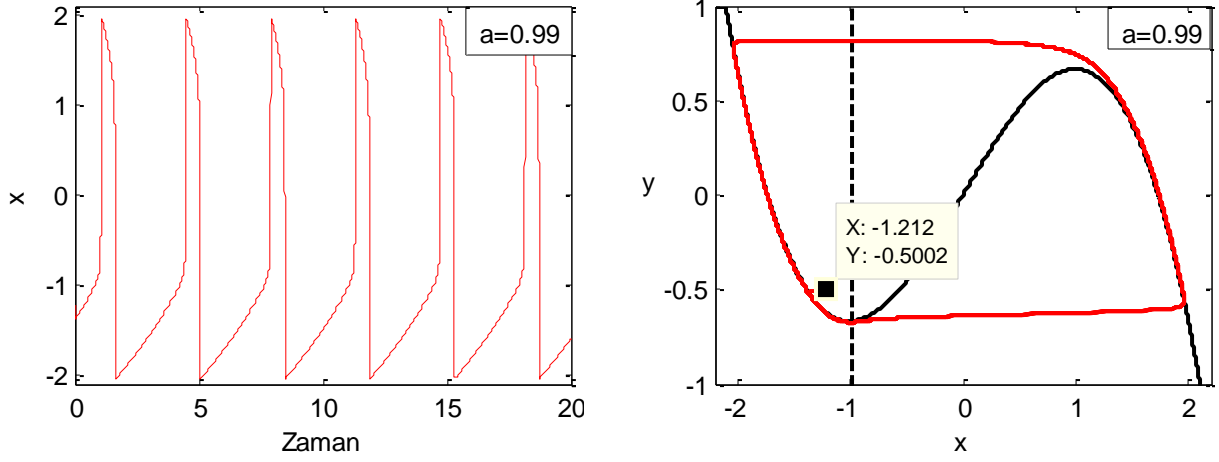
Bu çözüm denge noktası, eşik seviyesi ve uyarılabilirliğin doğrudan  $a$  parametresine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Eğer  $y$  - *nullcline* eğrisi, sistemin kararsız olduğu  $|a|<1$  bölgesinde  $x$  - *nullcline* eğrisini keserse sistem denge noktası kararsız olur. Buna karşın  $|a|>1$  bölgesinde kesişirlerse, sistem kararlı ve uyarılabilir olduğu için denge noktası da kararlı olur.

Deterministik Fitzhugh-Nagumo modelinde  $|a|=1$  noktası kritik dallanma noktasıdır (bifurcation) ve sistem bu eşik değerinde denge noktasına ulaşmak için salınım hareketi yapar. Şekil 2.2a ve Şekil 2.2b'de görüldüğü gibi hiçbir uyartım olmadığı durumda sistemin yalancı osilasyonlar (canard oscillations) yaparak salındığı bu nokta kararsız denge noktasıdır.



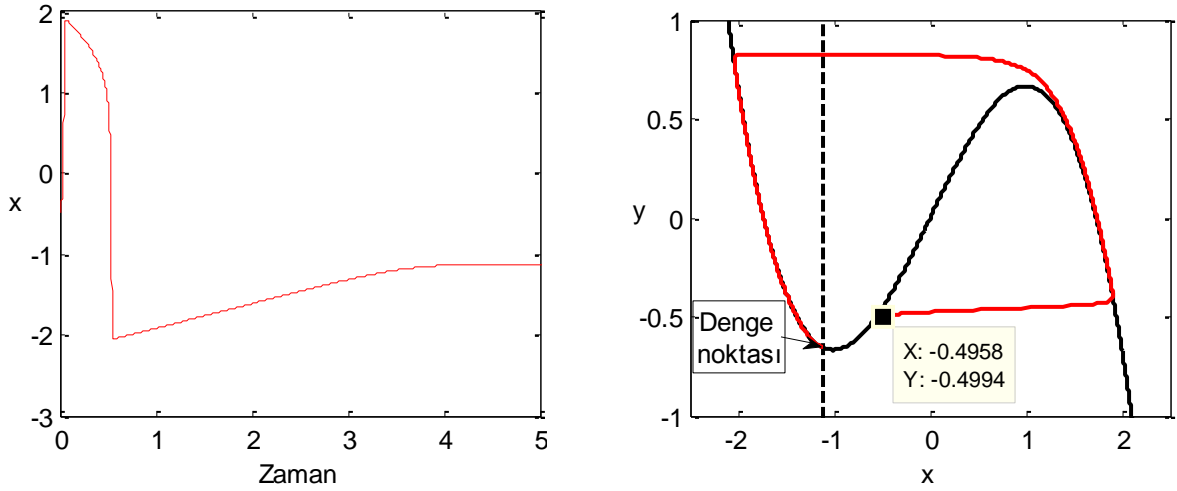
Şekil 2.2 FHN nöronunda  $|a|=1$  iken ortaya çıkan sistemin yalancı osilasyonlar (canard oscillations).

Fitzhugh-Nagumo sistemine herhangi bir dış uyartım enjekte edilmediğinde, eğer  $a$  parametresi osilatör bölgesinden ( $|a|<1$ ) seçilirse, FHN sistemi sürekli aksiyon potansiyeli üretecektir. Başlangıç koşullarının öneminin olmadığı bu bölgede denge noktası kararsız hale gelecek ve Şekil 2.3'te görüldüğü gibi sistem limit çevrime girecektir.



Şekil 2.3 FHN nöronunda  $|a| < 1$  iken limit çevrim gösterimi.

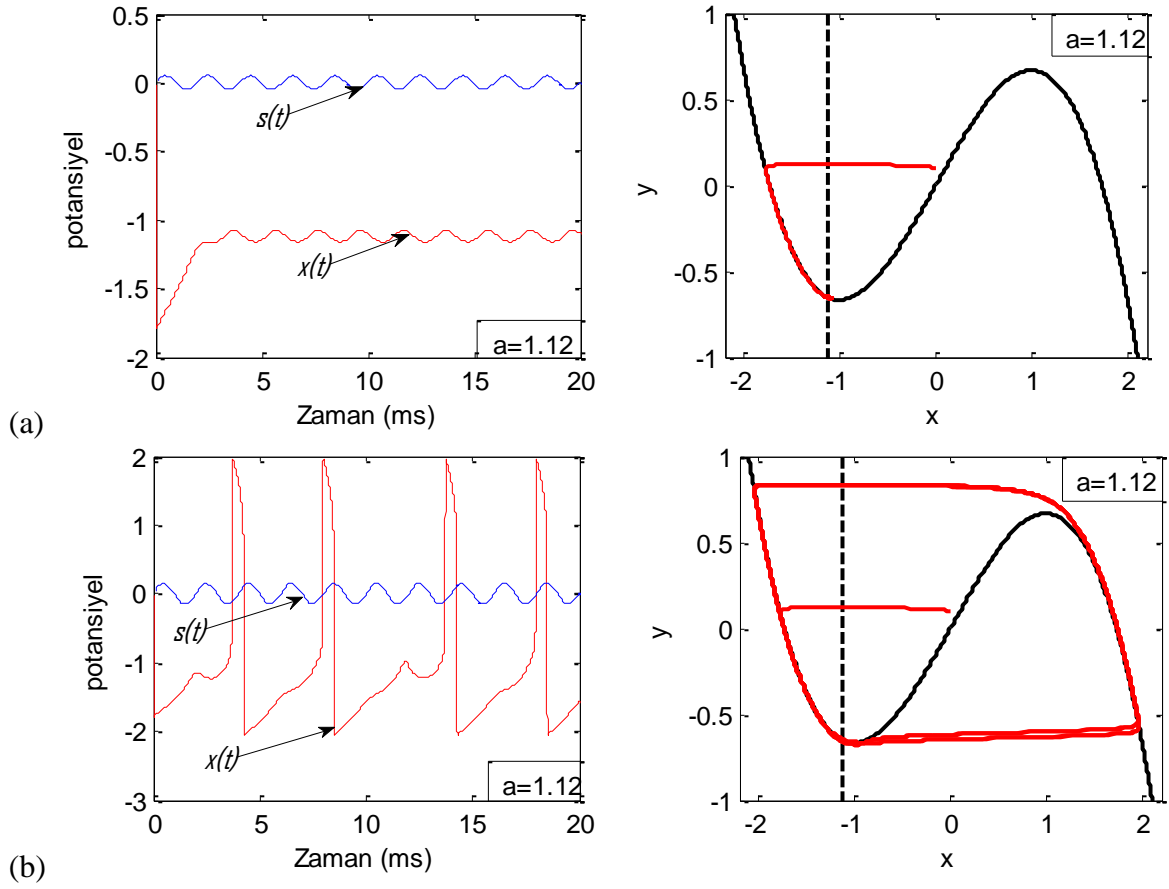
Eğer sistem uyarılabilirlik bölgesinde ( $|a| > 1$ ) olup hiçbir uyarım almadığı zaman başlangıç koşulları uygun aralıkta seçilirse spayk oluşumu gözlenebilir. Buna göre uyarılabilir FHN sistemi için aksiyon potansiyelinin oluşabileceği durumda membran potansiyel değişimi ve faz-düzlem gösterimi Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4 FHN nöronunda  $|a| > 1$  iken faz-düzlem gösterimi ( $a=1.12$ ).

Fitzhugh-Nagumo nöronuna dışarıdan bir uyarım uygulandığında sistem denge noktası deterministik durumdaki pozisyonundan farklı bir noktaya kayacaktır. Eğer sabit bir uyarım uygulanırsa denge noktası sabit olur. Fakat zamanla değişen bir uyarıma maruz kalırsa denge noktası kararsızlaşır. Ayrıca faz-düzlem analizinden anlaşılacağı üzere  $a$  parametresinin seçim aralığına göre uyarılabilir durumdaki FHN nöronunu ateşletmeye yetecek uyarımın gücü

değişecektir. Dışarıdan uygulanan farklı genlikteki periyodik  $s(t)=A*\sin(\pi t)$  sinyaline göre FHN nöronuna ait simülasyonlar Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Farklı genlikteki periyodik uyartım sinyaline göre FHN nöronuna ait membran izleri ve faz-düzlem gösterimi (a)  $A=0.05$ , (b)  $A=0.15$ .

Buna göre  $a=1.12$  iken  $A=0.05$  için  $s(t)$  sinyali eşik altı; ancak  $A=0.15$  için  $s(t)$  sinyali eşik üstüdür.

## 2.2 NÖRAL AĞ YAPISI

Bu kısımda nöral ağlarda bulunan sinaptik bağlantı türleri ve literatürde sıkça kullanılan modellerinden, çalışmada kullanılan ağ modelinin ve tezin odağındaki heterojenliğin modellenmesinden bahsedilecektir.

### 2.2.1 Sinaptik Bağlantı Modelleri

Nöral ağda bulunan bir nörona, komşuluğu olan diğer nöronlardan toplam bir sinaptik akım gelecektir. Bu durumda bu nörona ait denklem takımları aşağıdaki gibi olacaktır:

$$\epsilon \frac{dx_i}{dt} = x_i - \frac{1}{3}x_i^3 - y_i + I_i^{Sinaptik} \quad (2.7)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = x_i + a_i + s(t) \quad (2.8)$$

Literatürde yoğun olarak kullanılan matematiksel sinaps modelleri elektriksel ve kimyasal sinaps olmak üzere iki farklı şekilde tanımlanmaktadır.

#### *Elektriksel Sinaps*

Elektriksel sinapslar, presinaptik ve postsinaptik nöron membranlarının özel yapıdaki proteinlerden oluşan gap junctionlar vasıtasıyla birleştiği yapılardır. Elektriksel sinaptik iletim nöronlar arasında basit ve hızlı şekilde gerçekleşen sinaptik iletim biçimidir. Bu modelde sinaptik akım, presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki potansiyel fark ve sinaptik iletkenlikle doğru orantılıdır. Bu ilke bir direnç üzerindeki akımı tarif etmekle aynıdır. Buna göre;  $N$  tane nörondan oluşan bir ağda elektriksel sinapslara sahip bir nörona ait toplam sinaptik akım şu şekilde modellenmektedir:

$$I_i^{Sinaptik} = \frac{C}{N_i} \sum_{j=1}^{N_i} (x_j - x_i) \{i = 1,2,3 \dots N\} \quad (2.9)$$

Bu denklemde  $I_i^{Sinaptik}$  postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akımı,  $C$  sinaptik iletkenliği,  $N_i$  postsinaptik nöronun komşusu olan toplam presinaptik nöron sayısını,  $x_i$  postsinaptik nöronun membran potansiyelini ve  $x_j$  presinaptik nöronların membran potansiyellerini ifade etmektedir.

## Kimyasal Sinaps

Presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasında elektrokimyasal olarak bilgi iletimi, presinaptik tarafta aksiyon potansiyelinin oluşması ve daha sonra nörotransmitter madde salınımıyla gerçekleşir. Nörotransmitterlerin postsinaptik tarafa ulaşır yeni bir aksiyon potansiyelinin oluşması ise nörotransmitter madde miktarı ve difüzyon hızıyla ilgilidir. Biyofiziksel prensipleri bu şekilde açıklanan kimyasal sinaptik iletimin matematiksel modeli literatürde yoğun olarak  $\alpha$  (alfa) fonksiyonuyla ifade edilmektedir. Bu modele göre toplam sinaptik akım şöyle tanımlanmıştır:

$$I_i^{Sinaptik} = \sum_{j=1}^{N_i} g_{ij}(E_{sinaptik} - x_i) \{i = 1,2,3 \dots N\} \quad (2.10)$$

Bu eşitlikte  $I_i^{Sinaptik}$  postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akımı,  $g_{ij}$   $j$  nöronundan  $i$  nöronuna gelen sinaptik iletkenliği,  $N_i$  postsinaptik nöronun komşusu olan toplam presinaptik nöron sayısını,  $x_i$  postsinaptik nöronun membran potansiyelini,  $E_{sinaptik}$  ise presinaptik nöronlarda Nernst potansiyelini (dinlenme potansiyeli) ifade etmektedir. Presinaptik nöronun ekzite edici olması durumunda  $E_{sinaptik} = 1.2$  ve inhibe edici durumunda ise  $E_{sinaptik} = -2$  olmaktadır.  $g_{ij}$  iletkenliği,  $j$  presinaptik nöronun ateşleme anında maksimum iletkenlik  $\Delta g$  kadar artar ve  $\tau_s$  sinaptik zaman sabitiyle üstel olarak azalır.  $g_{ij}$  iletkenliğinin değişimi basitleştirilmiş  $\alpha$  fonksiyonuyla belirlenmiştir:

$$g_{ij} = g_{ij} + \Delta g \quad (2.11)$$

$$\frac{dg_{ij}}{dt} = -\frac{g_{ij}}{\tau_s} \quad (2.12)$$

Eşitliklerdeki  $\Delta g$ , presinaptik tarafta salınabilecek maksimum miktardaki nörotransmitter madde salınımı sırasında oluşan maksimum iletkenliği,  $\tau_s$  ise nörotransmitter salınımının etki süresini ifade etmektedir.

## 2.2.2 Nöral Ağ Modeli

Heterojenliğin bilgi kodlamada oluşturduğu etkinin araştırıldığı bu çalışmada Global bağlı nöral ağ topolojisi kullanılmıştır. Simülasyonlar bu ağ yapısında gerçekleştirip sistemin kümülatif çıktıları değerlendirilmiştir. Nöronlar arasında bağlantılar kurulurken nöron çiftleri, çift yönlü bağlantı matrisi şeklinde düzenlenmiştir:

1. Eğer  $i - j$  nöron çifti arasında bağlantı varsa  $G_{ij} = 1$ ,
2. Eğer  $i - j$  nöron çifti arasında bağlantı yoksa  $G_{ij} = 0$ ,
3. Eğer  $i - j$  ise  $G_{ij} = 0$  olur.

$$G_{ij} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 1 \\ 1 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix} \begin{cases} i = 1,2,3 \dots N \\ j = 1,2,3 \dots N \end{cases}$$

### Global Ağ

Düzenli bağlantı yapısına sahip olan Global ağ topolojisinde herbir nöron, diğer tüm nöronlara bağlı durumdadır.  $N=10$  için  $G_{ij}$  matrisi şöyle olacaktır:

$$G_{ij} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

## 2.3 METOTLAR

### 2.3.1 Spektral Amplifikasyon Faktörü

Dışarıdan enjekte edilen uyartıma sistemin kümülatif olarak verdiği cevabı ölçekleyerek uygulanan uyartımın algılanma seviyesini tespit edebilmek için spektral amplifikasyon

faktörünün hesaplanması yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, kümülatif sistem cevabının ilgili  $\Omega$  uyartım frekansında uyartım gücüne oranı olarak tanımlanmıştır (Schmid and Hänggi 2005). Sistem cevabı olarak kümülatif membran aktivasyonunun alındığı bu metot şöyle formülize edilmiştir:

$$\eta = \frac{4}{A^2} |\langle X(t) e^{i\Omega t} \rangle|^2 \quad (2.13)$$

Bu formülde  $\eta$  amplifikasyon faktörünü temsil ederken,  $X(t)$  kümülatif membran aktivasyonu şu şekilde elde edilir:

$$X(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t) \quad (2.14)$$

### 2.3.2 Euler Metodu

Diferansiyel denklemlerle modellenen sürekli zamanlı sistemlerin çözümlenmesi için integral alma işlemlerinin yapılması gerekir. Analitik olarak diferansiyel denklemlerin integralinin alınması oldukça zaman alıcı, bazen de olanaksız hale gelebilmektedir. Bilgisayar ortamında bu işlem, başlangıç koşulları bilindiğinde basit algoritmalarla ve çok hızlı bir şekilde sayısal integrasyon yöntemleri kullanılarak yapılabilir. Bu çalışmada Fitzhugh-Nagumo diferansiyel denklemlerinin gerçek zamanlı sayısal integrasyon çözümlenmesi için Euler metodu kullanılmıştır. Hesaplamalarda adım aralığı  $\Delta t = 1 \mu s$  seçilmiştir.  $\frac{dx}{dt} = f(t, x)$  şeklindeki diferansiyel denklemde  $x(t_0) = x_0$  başlangıç koşulu altında yeni  $x_1$  değeri şöyle hesaplanabilir:

$$x_1 = x_0 + \Delta t * f(t_0, x_0) \quad (2.15)$$

### 2.3.3 Heterojenlik ve Olasılık Dağılım Fonksiyonu

Biyofiziksel heterojenlik, nöronların boyutsal ve fonksiyonel özelliklerinin birbirine göre farklılaşmasıyla oluşur. Fitzhugh-Nagumo nöron ağında bu farklılık, uyarılabilirlik ve eşik parametresi  $a_i$  değerlerinin heterojen dağılımıyla elde edilmiştir. Bunun için Gauss olasılık yoğunluk fonksiyonu kullanılmıştır. Buna göre  $a_i$  değerleri, beklenen  $a$  değeri  $E[a] = \mu$  ve



varyansı  $\sigma^2$  olmak üzere,  $P_{\mu,\sigma^2}(a)$  olasılık yoğunluk fonksiyonuna göre birbirinden bağımsız şekilde dağıtılmıştır,  $P_{\mu,\sigma^2}(a) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{a-\mu}{\sigma}\right)^2}$ . Standart sapma  $\sigma$  parametresi heterojenlik ölçeği olarak kabul edilmiştir.

## BÖLÜM 3

### HETEROJEN GLOBAL AĞDA BİLGİ KODLAMA

Karmaşık bir yapıya sahip olan sinir sistemi, merkezi ve çevresel sinir ağlarından ve bu ağları meydana getiren nöral birimlerden (nöron ve ganglia hücreleri) oluşur (Nunez 1981, Hille 1992). Nöronlar tek başlarına, bilgi işleme zincirinde yalnızca bir halkayı temsil etmektedir. Evrenin bir yansıması olarak görülen beyinde o nispette anlam ve kavram yer bulmaktadır. Ancak beyinde oluşan sonsuz sayıdaki kavram için yeterli sayıda nöron yoktur. Bu durum nöronların bilgi işlemede iş bölümü yapamayacaklarını ve ancak iş birliği içinde çalışmalarının zorunlu olduğunu gösterir. Buradan hareketle milyarlarca nöronun bir araya gelmesiyle oluşan sinir ağlarının, nöronlar ve bağlantıları aracılığı ile bilginin işlenmesini sağladıkları düşünülmektedir.

Dış ortamdan alınan bilgiler, elektrofizyolojik özellikleri bakımından farklı olabilmektedirler. Bunun sonucu olarak bu bilgileri işleyebilen nöronların aynı tip ve özellikte olması beklenemez. Yine buna paralel olarak aynı türdeki ve aynı kortikal bölgedeki nöronların morfolojik ve elektrofizyolojik özelliklerinde oldukça farklılık arz ettikleri yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu amaçla yapılan elektrofizyolojik deney sonuçları göstermiştir ki; kortekste bulunan aynı fonksiyonel kolonda yerleşik nöronlar aynı elektriksel özellikteki uyarılara farklı tepkiler vermektedir (Chelaru and Dragoi 2008, Staiger et al. 2004). Bu çalışmalar, beyin gibi en yüksek seviyede bilgi işleme kapasite ve kabiliyetine sahip bir sistemin fonksiyonlarını yerine getirirken heterojenliğe ihtiyaç duyduğunu göstermiş ve ayrıca heterojenliğin önemini somut bir şekilde ortaya koymuştur.

Heterojenliğin nöral sistemler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı literatürdeki teorik ve benzetimsel çalışmalar; nöron popülasyonundaki senkronizasyonun, uzaysal koherans rezonansın ve eşik altı sinyallerin algılanması gibi konulara daha gerçekçi bir bakış açısı sağlamıştır. Assisi et al. heterojenliğin parametrik dağılımla sağlandığı global ağ topolojisine sahip nöral ağda heterojenliğe bağlı olarak popülasyonun; kararlı nokta, limit çevrim, eşik altı

ve eşik üstü osilasyon gibi farklı davranış rejimleri arasında senkronize faz geçişleri sergilediğini ortaya koymuştur (Assisi et al. 2005). Cong et al. nöron popülasyonunun topolojisi ve nöron dinamiklerinden dış uyartım parametrelerindeki heterojenliğin nöral ağda senkronize davranışın başarımında kritik öneme sahip olduğunu göstermişlerdir (Cong et al. 2010). Chen et al. da farklı aktivasyon eşik değerlerine sahip nöronlardan oluşan bir popülasyonda, bu parametredeki heterojenliğin kontrolüne bağlı olarak popülasyonun etkinlik seviyesinde rezonans davranışının ortaya çıktığını göstermişlerdir (Chen et al. 2009).

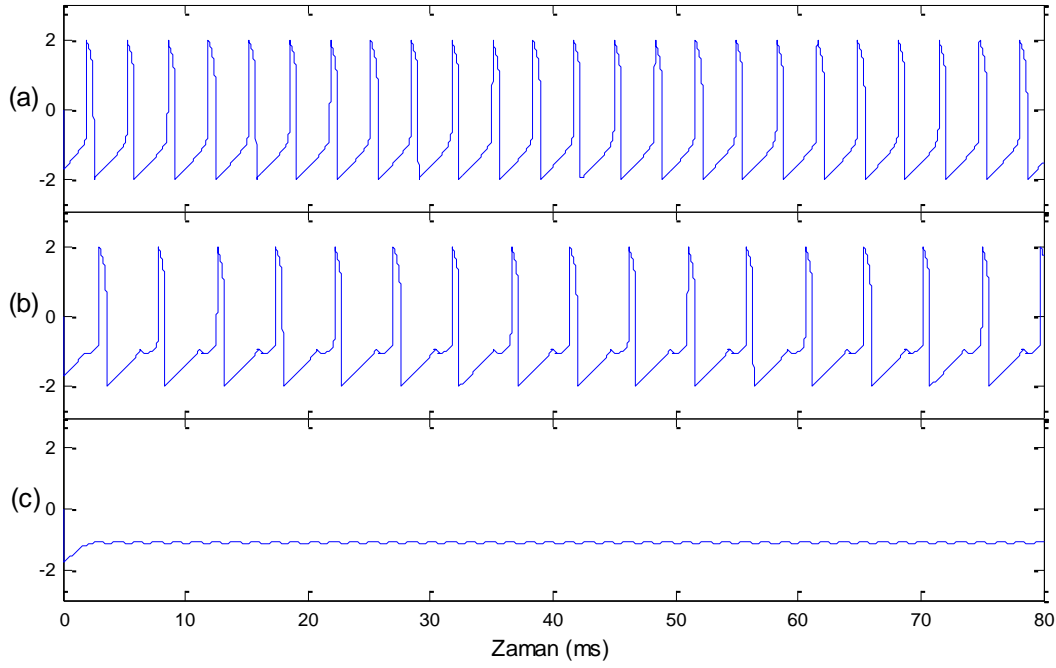
Tessone et al., iki durumlu (bistable) dinamik sistemlerde zayıf sinyallerin algılanması ile ilgili yaptıkları çalışmada, ağdaki heterojenliğin optimum bir değerinde sinyalin en iyi biçimde algılandığını göstermişlerdir (Tessone et al. 2006). İki durumlu dinamik birimlerden oluşan popülasyon üzerinde elde ettikleri sonuçların uyarılabilir (excitable) dinamik sistemlerde de geçerli olabileceğini iddia etmişlerdir. Bu iddiayı desteklemek adına uyarılabilir dinamik bir sistem olarak nöronları ele almışlardır. Fitzhugh-Nagumo denklemleri ile modelledikleri nöron popülasyonunda ortaya koydukları sonuçlarla, nöron popülasyonlarının da eşik altı zayıf sinyalleri işlemede optimum bir heterojenliğin gerekli olduğu göstermişlerdir. Bu heterojenliğe bağlı rezonans davranışını da “heterojenlik rezonansı (diversity induced resonance)” fenomeni olarak adlandırılmıştır.

Ancak sözü edilen bu çalışmada, popülasyondaki her bir nöronun sadece dinamik birer sistem olarak ele alınmış olması heterojenlik rezonansı fenomeninin biyofiziksel alt yapısını oldukça zayıf bırakmıştır. Yani bir nöron popülasyonunu meydana getiren biyofiziksel özelliklerin bu fenomene etkileri ortaya konulmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasında heterojenlik rezonansı birçok biyolojik gerçeklik altında incelenerek, fenomenin altında yatan biyofiziksel mekanizmaların aydınlatılması hedeflenmiştir. Bu amaçla;

- İlk olarak ağdaki nöronların spayk ateşleme eşiklerinin farklı olduğu kabul edilerek oluşturulan nöral ağda, ortalama eşik seviyesinin (uyarılabilirlik) heterojenlik rezonansı fenomenini nasıl etkilediği araştırılmıştır.

- İkinci olarak, Tessone et al.' un çalışmalarında sabit bir popülasyon büyüklüğü için (1000 nöron) elde ettikleri heterojenlik rezonansını, popülasyon büyüklüğünün ne şekilde etkilediği araştırılmıştır. Bu adımda cevabı aranan şu soru öne çıkmaktadır: “Heterojenlik rezonansı, popülasyonda bulunan nöronların sayısına bağlı olarak her zaman ortaya çıkabilir mi?”
- Üçüncü adımda ise nöronların etkisi altında oldukları zayıf sinyalin genliği ve periyodunun heterojenlik rezonansına etkileri araştırılmıştır. Bununla ilgili olarak Tessone et al., çalışmalarında zayıf sinyal periyodunun fenomene etkisine kısmen temas ederken, genliğin etkisine hiç değinmemiştir. Bu sebeple çalışmada periyot parametresinin seçimi daha geniş tutulmuş ve fenomene ait mekanizmanın daha iyi anlaşılabilir olması için genlik parametresi de ele alınmıştır.
- Son olarak, popülasyonda nöronlar arası haberleşme kanalları olan sinapslara ait dinamiklerin heterojenlik rezonansına etkileri üzerinde durulmuştur. Bu amaçla, biyolojik gerçekliği olan üç farklı durum göz önünde bulundurularak, heterojenlik rezonansı (1) tamamıyla elektriksel sinapslardan meydana gelen popülasyonda, (2) tamamıyla kimyasal sinapslardan meydana gelen popülasyonda, (3) hem elektriksel hem de kimyasal sinapslardan meydana gelen hibrid bir popülasyonda araştırılmıştır.

Çalışma hakkında yukarıda bahsedilen araştırma adımlarına geçmeden önce uyarılabilirlik veya eşik seviyesinin nöron davranışları ile ilgisini ortaya koymak gerekir. Bunun için 200 nöron ile oluşturulmuş popülasyonda, aynı uyartıma maruz bırakılan farklı uyarılabilirlik ve eşik seviyesine sahip nöronların membran potansiyellerindeki değişim Şekil 3.1’de sunulmuştur.



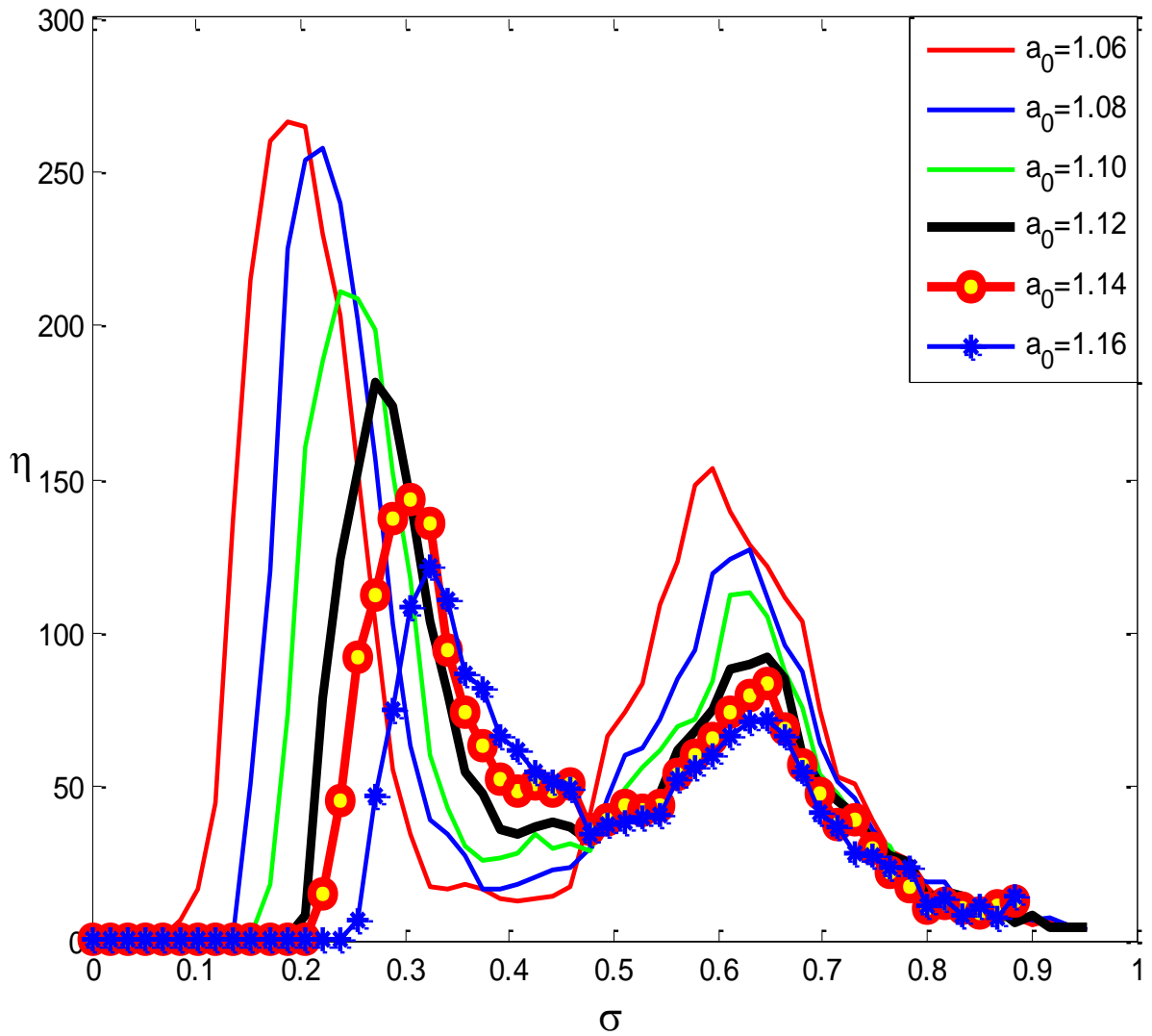
Şekil 3.1  $\sigma=0.017$  ve  $a_0=1.12$  için popülasyondaki farklı  $a_i$  ( $i=1\dots N$ ) değerlerine sahip 3 nöronun  $0.05 * \sin(2*\pi/1.6)$  uyarımına karşı membran potansiyellerinin zamanla değişimi: (a)  $a_{10}=0.98$ ; (b)  $a_{61}=1.03$ , (c)  $a_{188}=1.12$ .

Popülasyondaki tüm nöronlara periyodu  $T=1.6$  ve şiddeti  $A=0.05$  olan zayıf sinyal uygulandığı bu durumda farklı rejimler sergileyen nöronları görmek mümkündür. Uyarılabilirlik seviyesi Şekil 3.1(a)'da olduğu gibi ( $a_i=0.98$ )<1 olduğu zaman nöron osilatör gibi davranır ve devamlı ateşlemeler yapar. Şekil 3.1(b)'deki nöronun uyarılabilirlik seviyesi  $a_i=1.03$  olmakla uyarılabilir durumdadır. Maruz kaldığı uyarım nöronu ateşletmeye yetecek büyüklüktedir ve membran izi sinüzoidal uyarımın özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Diğer yandan Şekil 3.1(c)'deki nöronun uyarılabilirlik seviyesi  $a_i=1.12$ 'dir ve sinüzoidal uyarım karşısında dinlenme seviyesinde salınım yapmaktadır. Açıkça görülmektedir ki, popülasyonun tamamının uyarıma göstereceği net cevap uyarılabilirlik seviyesindeki heterojenlikle daha doğrusu heterojenlik şiddetiyle ilgilidir. Bu sonuca dayanarak ilk olarak ağın ortalama uyarılabilirliğinin bilgi işlenimindeki etkisi ele alınmıştır.

### 3.1 ORTALAMA UYARILABİLİRLİĞİN HETEROJENLİK REZONANSINA ETKİSİ

Çalışmanın ilk adımında nöral ağın ortalama uyarılabilirliğine bağlı olarak ağın tamamında heterojenliğin sinyal algılama üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Popülasyonun ortalama uyarılabilirliği  $a_0=1.06, 1.08\dots 1.16$  değer aralığında değiştirilmiştir. Global ağ oluşturulurken ağ büyüklüğü  $N=200$  nöron ile sınırlandırılmıştır. Ağdaki tüm nöronlar için sinaptik bağlantı

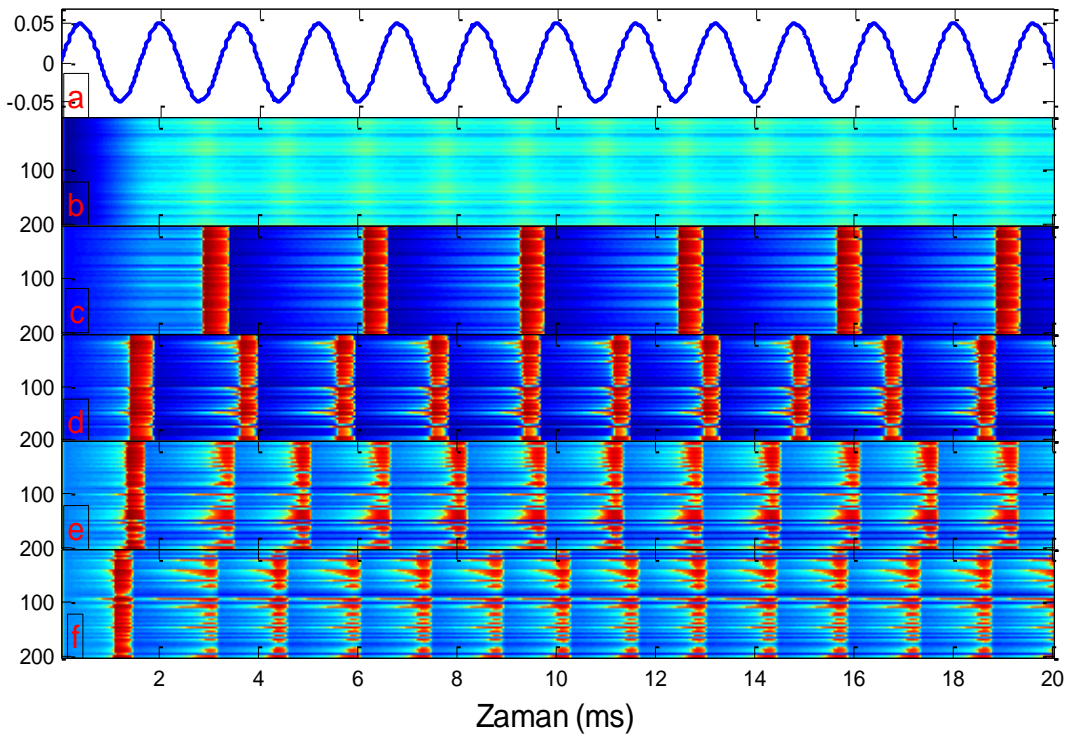
şekli elektriksel olup, sinaptik kuplaj katsayısı  $C=1$  seçilmiştir. Nöronların tamamına genliği  $A=0.05$  ve periyodu  $T=1.6$  olan sinüzoidal eşik altı uyartım uygulanmıştır. 0 ile 1 arasında lineer olarak seçilen her bir  $\sigma$  standart sapma değeri için 50 periyotluk benzetimler yapılmıştır. Benzetimlerin sonucunda ağın ortalama aktivasyonu hesaplanarak spektral amplifikasyon faktörü elde edilmiştir. Yapılan hesaplamalar her bir  $\sigma$  standart sapma değeri için 50 kez tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir. Sonrasında tüm gerçeklemelerin ortalaması alınarak net spektral amplifikasyon faktörü bulunmuştur. Farklı ortalama ağ uyarılabilirliği  $a_0$  değerlerinde  $\sigma$  standart sapma değerine bağlı olarak popülasyon etkinlik seviyesinin (spektral amplifikasyon değerlerinin) değişimi Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2 Farklı ortalama uyarılabilirlik değerlerinde spektral amplifikasyon faktörünün ağdaki heterojenlik ile değişimi. Sistem parametreleri:  $N=200$ ,  $C=1$ ,  $A=0.05$ ,  $T=1.6$  olarak alınmıştır.

Şekil 3.2’de görüldüğü gibi ortalama uyarılabilirlik değerlerinin tümü incelendiği zaman sinyal algılama seviyesinde belirgin bir iyileşme ortaya çıkmaktadır. Heterojenlik şiddetinin fonksiyonu olarak elde edilen spektral amplifikasyon faktörü her  $a_0$  değerinde iki yerel maksimum değerine ulaşarak çift rezonans fenomenini ortaya çıkarmıştır. İlk yerel maksimum değerleri incelendiğinde görülmektedir ki,  $a_0$  değeri azaldıkça rezonans tepelerinin oluştuğu heterojenlik değeri sola kaymaktadır. İkinci yerel maksimum değerlerine bakıldığında ise rezonans tepelerinin her  $a_0$  değerinde yaklaşık olarak aynı heterojenlik seviyesinde oluştuğu gözlenmektedir. Bunun yanında her iki yerel maksimum değeri de  $a_0$  değeri azaldıkça artmaktadır. Buradan sinyal algılamanın daha küçük  $a_0$  değerlerinde daha iyi performans gösterdiği anlaşılmaktadır.

Sinyal algılamada ortaya çıkan heterojenliğe bağlı çift rezonans etkisini açık bir şekilde gösterebilmek için popülasyonun tamamındaki değişimi incelemek gerekir. Bunun için  $a_0=1.10$  seçilerek spektral amplifikasyon faktörünün 3 yerel minimum ve 2 yerel maksimum noktasına karşılık gelen  $\sigma$  standart sapma değerlerinde uygulanan uyarıma karşı popülasyondaki tüm nöronların membran aktivasyonlarındaki değişim grafikleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.3’de gösterilmiştir.

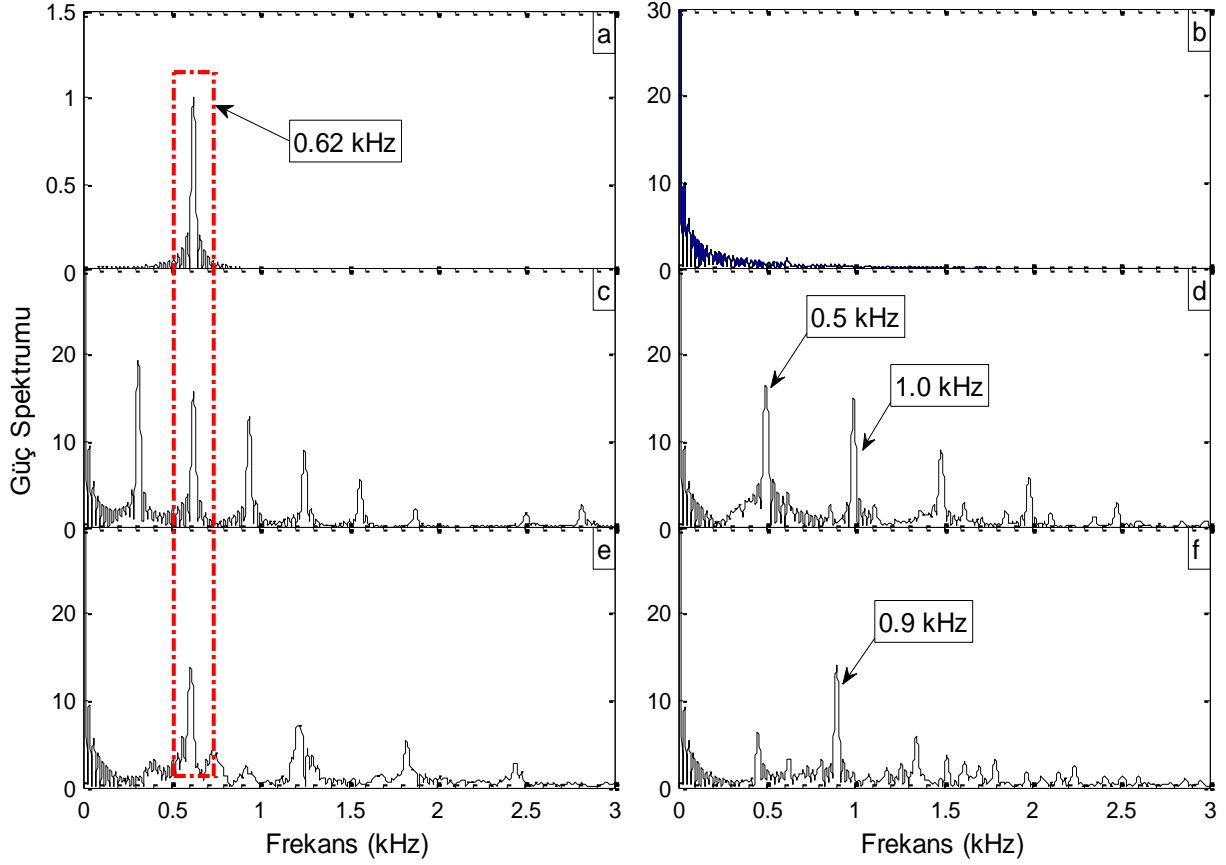


Şekil 3.3 Popülasyondaki heterojenliğin farklı seviyelerinde, ağdaki nöronların membran potansiyellerinin zamanla değişimi ( $a_0=1.10$  seçildi). (a)  $s(t)=0.05*\sin(2*\pi*t/1.6)$  (b)  $\sigma=0.06, \eta=1$ ; (c)  $\sigma=0.2, \eta=198$ ; (d)  $\sigma=0.4, \eta=13$ ; (e)  $\sigma=0.6, \eta=98$ ; (f)  $\sigma=0.8, \eta=14$ .

Çok düşük heterojenlik seviyesinde tüm nöronlar yaklaşık olarak aynı derecede uyarılabilirliğe sahiptirler. Bu yüzden Şekil 3.3b’de görüldüğü gibi zayıf sinyal (Şekil 3.3a) hiç bir nöronun ateşlemesine yetmediği için popülasyon tarafından algılanamamıştır. Düşük ve orta seviyeli heterojenliğe sahip nöron popülasyonlarında ise uyarılabilirlik derecelerinin dağılımı tüm nöronların değil de, ortalama ağ uyarılabilirliğinin değerine bağlı olarak bir kısmının ateşlemesini sağlayacak şekildedir. Şekil 3.3c ve 3.3d’ye bakıldığında ağda bulunan tüm nöronların hemen hemen senkronize ateşleme yaptığı görülmektedir. Zayıf sinyale maruz bırakılan nöronlarda bu ateşlemeler, heterojenliğe bağlı olarak bazı nöronların osilatör olması ve uygulanan sinyalin bazı nöronlar için eşik üstü olması sebebiyle ortaya çıkan sinaptik akımın sonucudur. Spektral amplifikasyon faktörü  $\eta$  değerlerindeki belirgin farkın oluşmasının sebebi ise uyartım ile kümülatif cevaplar arasındaki korelasyonların  $\sigma=0.2$ ’de yüksek,  $\sigma=0.4$ ’de oldukça düşük olmasıdır. Daha yüksek derecede heterojenliğe sahip popülasyonlarda senkronizasyonunun bozulduğu gözlenmektedir. Fakat  $\sigma=0.6$  iken uyartım ve cevap arasındaki korelasyon yüksek olduğu için sinyal ikinci bir kez optimal şekilde algılanmıştır. Ancak  $\sigma=0.8$ ’de senkronizasyon ile birlikte korelasyonun da ortadan kalkması zayıf sinyalin algılanamamasına sebep olmuştur.

Zayıf periyodik uyartım ile heterojenliğe bağlı olarak ağın ortalama eşik altı salınımı arasındaki ilişkinin frekans analizi yoluyla ortaya konması, zayıf sinyalin sistemde yükseltilerek işlenip işlenmediğini açıklayabilir. Bu yüzden zayıf sinyal ve ağın ortalama membran potansiyelindeki eşik altı salınımının (Şekil 3.3’teki değerlere uygun olarak) güç spektrumları çıkartılmıştır. FFT tekniği ile elde edilen grafikler Şekil 3.4’te verilmiştir.



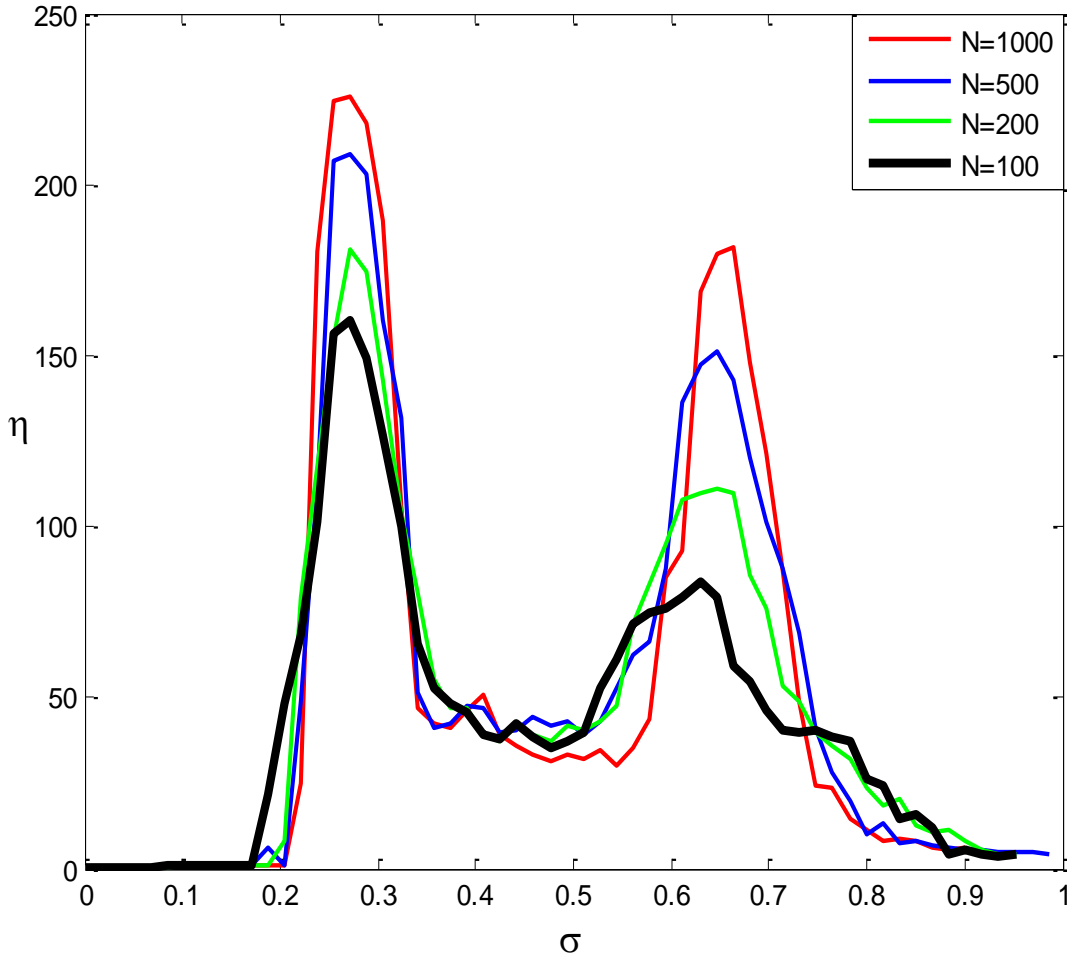


Şekil 3.4 Zayıf periyodik sinyalin (a) ve heterojenliğin farklı seviyelerinde ortalama membran potansiyellerindeki eşik altı salınımların Frekans-Güç analizi. (b)  $\sigma=0.06$ ; (c)  $\sigma=0.2$ ; (d)  $\sigma=0.4$ ; (e)  $\sigma=0.6$ ; (f)  $\sigma=0.8$ .

Şekil 3.4 incelendiğinde açıkça görülmektedir ki, Şekil 3.3'te gösterilen yüksek algılama performansı ağın ortalama cevabındaki eşik altı salınımın giriş sinyal frekansıyla örtüşmesine, düşük algılama performansı ise giriş sinyalinden farklı frekanslarda oluşmasına dayanmaktadır. Şekil 3.4b, 3.4d ve 3.4f ele alındığında sistem çıkışı ya tamamen suskundur, ya da çıkıştaki baskın frekans ve harmonikleri giriş frekansından sapmıştır. Ancak Şekil 3.4c ve 3.4e'ye bakıldığında sistemin çıkış salınım frekansları girişle örtüşmektedir. Ayrıca Şekil 3.4c'te ortaya çıkan harmonikler, eğer giriş frekansı ( $f=1/1.6=0.62$ ) yarı değerinde ( $f=1/3.2=0.31$ ) olursa sistemde algılama performansının daha da yüksek olacağı öngörüsünde bulunmaya imkân vermektedir. Daha sonra Bölüm 3.3.2'de uyartım periyodunun etkisinin araştırılırken bu öngörünün doğru olduğu ortaya çıkmıştır.

### 3.2 AĞ BÜYÜKLÜĞÜNÜN HETEROJENLİK REZONANSINA ETKİSİ

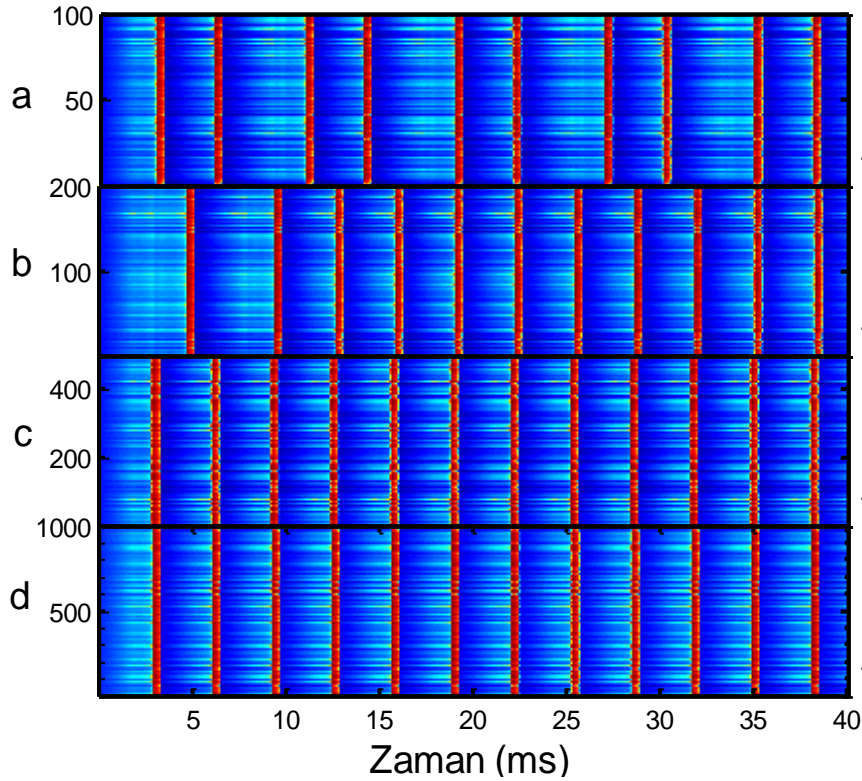
Çalışmanın bu kısmında nöral ağ büyüklüğünün sinyal algılamada oluşturduğu etki gözlemlenmek istenmiştir. Bu amaçla toplam nöron sayısı  $N$  için 4 farklı değer alınmış ve nöral ağ büyüklüğüne bağlı olarak nöronların uyarılabilirliğindeki heterojenliğin ağda sinyal algılama üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ağdaki tüm nöronlar elektriksel sinaptik bağlantıya sahip olup, sinaptik kuplaj katsayısı  $C=1$  alınmıştır. Zayıf sinyal için uyartım şiddeti  $A=0.05$  ve periyodu  $T=1.6$  olan sinüzoidal akım kullanılmıştır. Heterojenlik şiddeti  $\sigma$ ,  $[0, 1]$  değer aralığında değiştirilerek 50  $T$  periyodu süresince benzetimler yapılmış ve her  $\sigma$  değerine karşılık spektral amplifikasyon faktörü elde edilmiştir. 50 farklı gerçekleştirme ile yapılan hesaplamaların ortalaması alınarak net spektral amplifikasyon faktörü bulunmuştur. Farklı ağ büyüklüğü  $N$  değerlerinde  $\sigma$  standart sapma değerlerinin bir fonksiyonu olarak spektral amplifikasyon faktörü değerlerinin değişimi Şekil 3.5’de verilmiştir.



Şekil 3.5 Farklı ağ büyüklüklerinde sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi. Sistem parametreleri:  $a_0=1.12$ ,  $C=1$ ,  $A=0.05$ ,  $T=1.6$  olarak alınmıştır.

Elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, heterojen nöral ağların büyüklüklerinde olması muhtemel farklılıklar popülasyonun etkinlik seviyesinde, diğer bir ifadeyle sinyal algılama üzerinde hatırı sayılır bir takım değişimlere yol açar. Nöral popülasyon büyüklüğüne bakılmaksızın her  $N$  değerinde çift rezonans fenomeninin ortaya çıktığı söylenebilir. Buna karşın heterojenliğe bağlı olarak sinyal algılama rejimleri birbirlerine benzer olsa da, nöral ağ büyüklüğü arttıkça sinyal algılama seviyesinin arttığı gözlenmektedir. Yerel maksimum noktaları (rezonans tepeleri) incelendiği zaman, ağ büyüklüğü arttıkça ilk rezonans tepelerindeki artış büyüklüğünün ikinci rezonans tepelerinde olanlara nispetle daha küçük adımlarla gerçekleştiği fark edilmektedir. Buradan farklı büyüklüklerdeki ağlarda düşük şiddetteki heterojenliğin sinyal algılama üzerine etkisinin önemli ölçüde ayırt edici olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak bunun aksine yüksek şiddetteki heterojenlikte ağ büyüklüğü azaldıkça sinyal algılama seviyesinin daha hızlı azaldığı görülmektedir.

Nöral popülasyon büyüklüğünün sinyal algılama üzerindeki bu etkisi ağdaki nöronların zamansal düzenliliklerinin artması sonucu oluşmuştur. Düzenliliğin artmasıyla giriş çıkış korelasyonu da artmıştır. Buna ilişkin benzetimler Şekil 3.6'te gösterilmiştir.



Şekil 3.6 Farklı ağ büyüklüklerinde ağdaki nöronların membran potansiyellerinin zamanla değişimi. Sistem parametreleri:  $C=1$ ,  $A=0.05$ ,  $T=1.6$ ,  $a_0=1.12$ ,  $\sigma=0.27$  olarak alınmıştır. (a)  $N=100$  (b)  $N=200$ ; (c)  $N=500$ ; (d)  $N=1000$ .

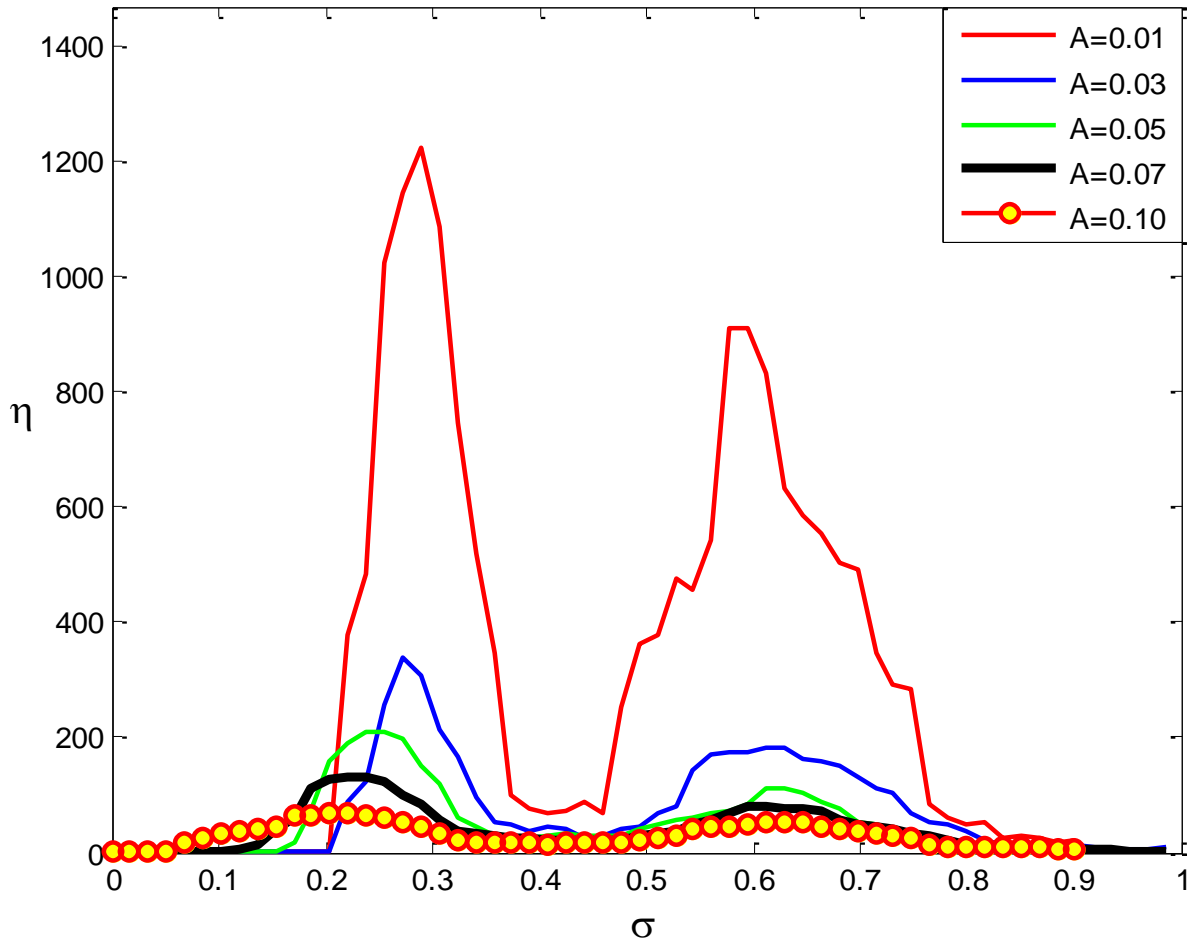
Görüldüğü gibi  $N$  arttıkça düzenlilik daha da artmış, ancak  $N=500$  olduktan sonra sistem doyuma ulaşmıştır. Bu durum termodinamik limit teoremi ile açıklanabilir. Şöyle ki, sınırlı sayıda elemana sahip nonlineer bir sistemin eleman sayısı arttıkça sistem davranışında dalgalanmalar olacaktır. Ancak eleman sayısı sonsuza götürüldüğünde bütün sistem ortalama bir eleman davranışı sergilemeye başlayacaktır. Termodinamik limit teoremi olarak adlandırılan bu kavram nöral popülasyonlarda yapılan çalışmalarda da önemli bir yer teşkil etmektedir (Gardner 1988, Barra et al. 2010, Montani et al. 2013, Muratori and Cessac 2013, Burioni et al. 2014).

Elde edilen bu sonuçlar dikkate alındığında sinyal algılama performansında çift rezonans etkisini yeterli derecede gösterebilen ve simülasyonlardaki hesap yükünü azaltabilecek nöral ağ büyüklüğü  $N=200$  nörondur. Çalışmanın bundan sonraki adımlarında nöral ağ popülasyonu  $N=200$  nöron ile oluşturularak simülasyonlar gerçekleştirilecektir.

### 3.3 UYARTIM ÖZELLİKLERİ

#### 3.3.1 Uyarım Şiddetinin Heterojenlik Rezonansına Etkisi

Nöral ağlarda bilginin işleniminde büyük önemi olan bir parametre de uyarım şiddetidir. Çalışmanın bu adımında ağda bulunan tüm nöronlara uygulanan eşik altı uyarım şiddetinin heterojen biyolojik nöral ağda sinyalin algılanması üzerinde oluşturduğu etki araştırılmıştır. Buna göre nöronlara uygulanan uyarım genliğinin 5 farklı değerinde heterojenliğe bağlı olarak ağın tamamının sinyal algılama seviyesi hesaplanmıştır. Ağdaki tüm nöronlar elektriksel sinaptik bağlantıya sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Nöral ağın ortalama uyarılabilirliği  $a_0=1.10$  alınmıştır. Tüm nöronlara periyodu  $T=1.6$  olan,  $[0.01 \ 0.10]$  değer aralığında 5 farklı  $A$  genliğinde sinüzoidal akım uygulanmıştır. Heterojenlik şiddeti  $\sigma$  için  $[0 \ 1]$  aralığında 59 değer alınıp her noktada 50 periyotluk benzetimler yapılmıştır. Her  $\sigma$  değerine karşılık spektral amplifikasyon faktörü elde edilirken, 50 farklı gerçekleştirme sonucunun ortalaması alınarak net popülasyon etkinlik düzeyi bulunmuştur.  $\sigma$  heterojenlik şiddetine bağlı olarak farklı uyarım genliği  $A$  değerlerinde spektral amplifikasyon faktörü değerlerinin değişimi Şekil 3.7’de verilmiştir.



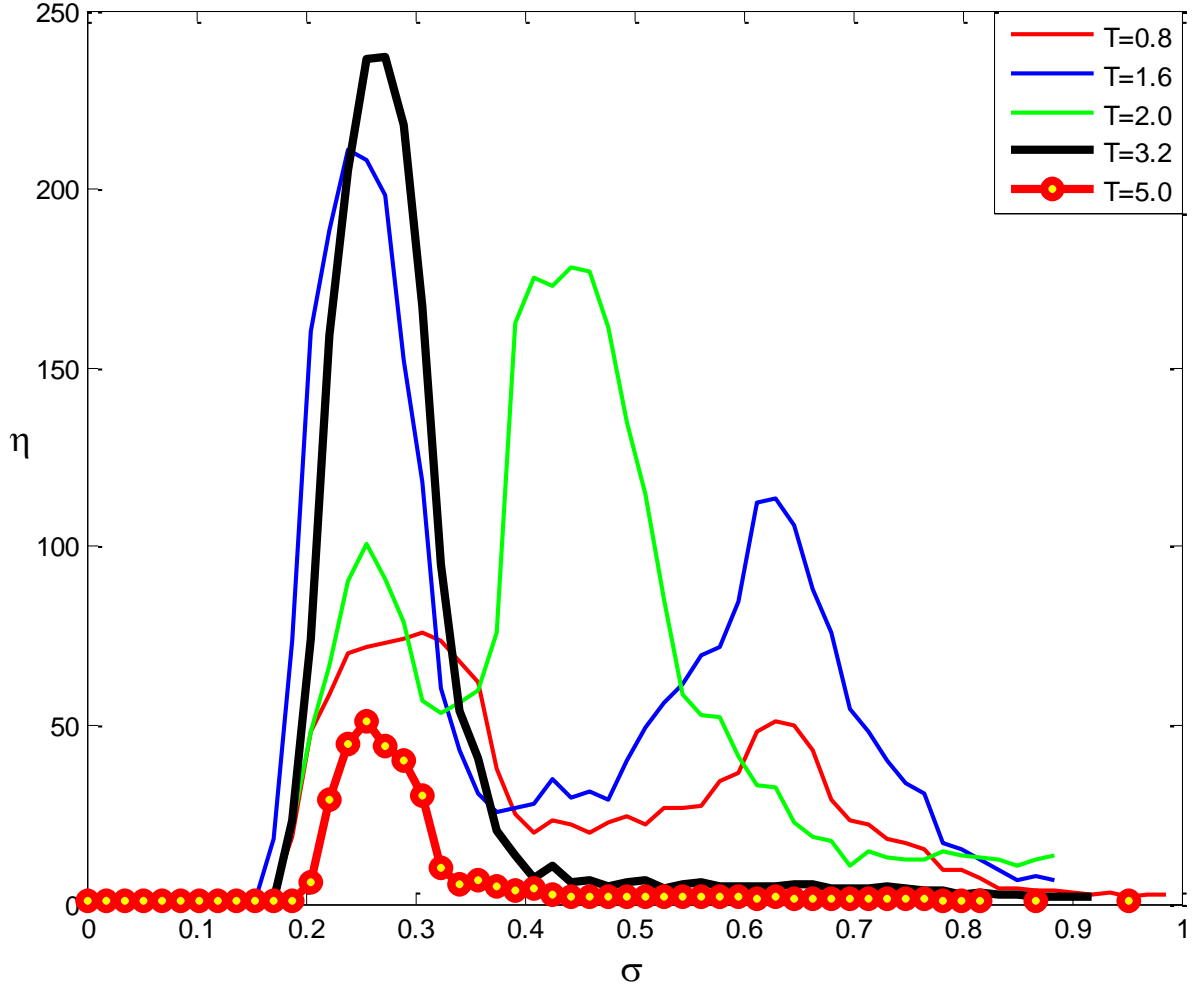
Şekil 3.7 Farklı şiddetteki eşik altı uyartımlarda sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi. Sistem parametreleri:  $N=200$ ,  $a_0=1.10$ ,  $C=1$ ,  $T=1.6$  olarak alınmıştır.

Şekilde görüldüğü gibi çift rezonans etkisi popülasyondaki nöronlara enjekte edilen zayıf sinyalin tüm genlik seviyelerinde devam etmektedir. Yerel maksimum noktaları (rezonans tepeleri) incelendiğinde,  $A$  genliğinin azalmasıyla birinci rezonansın elde edildiği noktanın sağa kaydığı, ikinci rezonansın ise  $\sigma$  ekseninde aynı noktada oluştuğu gözlenmektedir.  $A$  genliğinin artırılması sonucunda ise Şekil 3.2'deki sonuçlara benzer biçimde sadece birinci rezonansın oluşum yeri etkilenmiş, ancak bu defa daha düşük heterojenlik seviyelerine kaymıştır ( $A=0.07$  ve  $A=0.10$  eğrileri). Diğer taraftan, zayıf sinyalin genliğinin artırılması her iki rezonans tepesinin düşmesini beraberinde getirmiştir. Bu demektir ki, heterojen nöron popülasyonunda eşik altı uyartım genliğinin artırılması, zayıf sinyalin algılanma performansını negatif yönde etkilemektedir.

### 3.3.2 Uyarım Periyodunun Heterojenlik Rezonansına Etkisi

Nöral ağlarda dış ortamdan ya da komşu nöronlarda alınan bilginin içeriği, o bilgi veya sinyalin periyoduna göre ayırt edilebilir; buna göre fonksiyonel olarak değerlendirilebilir ve hatta beyindeki hafıza birimlerinde depolanabilir (Wang et al 2011). Sinyal periyodunun öneminden dolayı bu aşamada ağdaki bütün nöronlara enjekte edilen eşik altı uyarım periyodunun heterojen nöral ağda sinyal algılama üzerine etkileri incelenmiştir.

Nöronlara uygulanan zayıf uyarım periyodunun 5 farklı değeri ele alınmış ve heterojenliğe bağlı olarak popülasyon etkinlik düzeyi (sinyal algılama seviyesi) hesaplanmıştır. Ağdaki nöronların tamamı arasında elektriksel sinapsların olduğu öngörülmüştür. Ortalama uyarılabilirlik derecesi yukarıda olduğu gibi  $a_0=1.10$  olarak seçilmiştir. Tüm nöronlara genliği  $A=0.05$  olan,  $[0.8 \ 5.0]$  değer aralığından seçilen 5 farklı  $T$  periyodunda zayıf sinüzoidal akım uygulanmıştır. Heterojenlik şiddetini  $[0 \ 1]$  aralığında lineer olarak değiştirirken her bir  $\sigma$  standart sapma değeri için 50 periyotluk benzetimler yapılmış ve bu noktalar için gerçeklemeler 50 kez tekrarlanarak ağın net spektral amplifikasyon faktörü elde edilmiştir. Farklı  $T$  uyarım periyodu değerlerinde  $\sigma$  standart sapma değerine bağlı bir fonksiyon olarak spektral amplifikasyon değerlerinin değişimi Şekil 3.8’da verilmiştir.



Şekil 3.8 Farklı uyartım frekanslarında sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi. Sistem parametreleri:  $N=200$ ,  $a_0=1.10$ ,  $C=1$ ,  $A=0.05$  olarak alınmıştır.

Elde edilen sonuçlar farklı periyotta uyartımlar uygulandığında farklı değişim rejimlerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Şöyle ki, daha önceki sonuçlarla karşılaştırıldığında uyartım periyodunu değiştirmek çift rezonans etkisini ortadan kaldırmaktadır. Uyartım frekansının düşük olduğu  $T=3.2$  ve  $5.0$  değerlerinde ikinci rezonansın tamamen ortadan kalktığı ve sinyal algılama performansının yalnızca düşük heterojenlik seviyelerinde yükseldiği görülmektedir. Her ne kadar periyodun yükselmesiyle sinyal algılama performansında tek rezonans noktası ortaya çıksa da, periyodun daha yüksek alındığı  $T=5.0$  değerinde popülasyon etkinlik düzeyinin oldukça düşük bir seviyeye indiği fark edilmektedir. Bu iki değer için göz önünde bulundurulması gereken husus, Bölüm 3.1’de değinildiği üzere, frekans analizinde çıkışta giriş frekansının aranmasıdır. Gerçekten de  $T=3.2$ ’de güç spektrumu en yüksek çıktığı için  $0.2 < \sigma < 0.3$  aralığında algılama performansı maksimum değere çıkmıştır. Ayrıca araştırılan  $\sigma$  değerlerinde çıkış frekansı ve harmonikleri  $T=5.0$  periyoduyla kesişmediği için algılama performansı minimum değerde olmuştur. Bununla beraber  $T < 3.2$  iken zayıf sinyale maruz

kalan popülasyonun etkinlik fonksiyonunda heterojenliğe bağlı olarak çift rezonans oluşmaktadır. Düşük periyot değerinde ( $T=0.8$ ) çift rezonansın oluştuğu ancak iyileşmenin minimal seviyede kaldığı gözlenmektedir. Ancak  $T=1.6$  değerinde bu performansta kolaylıkla fark edilir bir yükselme yaşanmıştır. Daha sonra periyodun  $T=2.0$  değerine arttırılmasıyla çift rezonans etkisi devam ettiği gözlenmektedir. Ayrıca bu periyotta ikinci rezonans noktasının birinci rezonans tepesiyle birleşecek kadar sola kaydığı görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlara göre ikinci rezonansın kaybolduğu kritik periyot değerinin  $2 < T_k < 3.2$  aralığında olacağı anlaşılmaktadır.

### 3.4 KUPLAJ ÖZELLİKLERİ

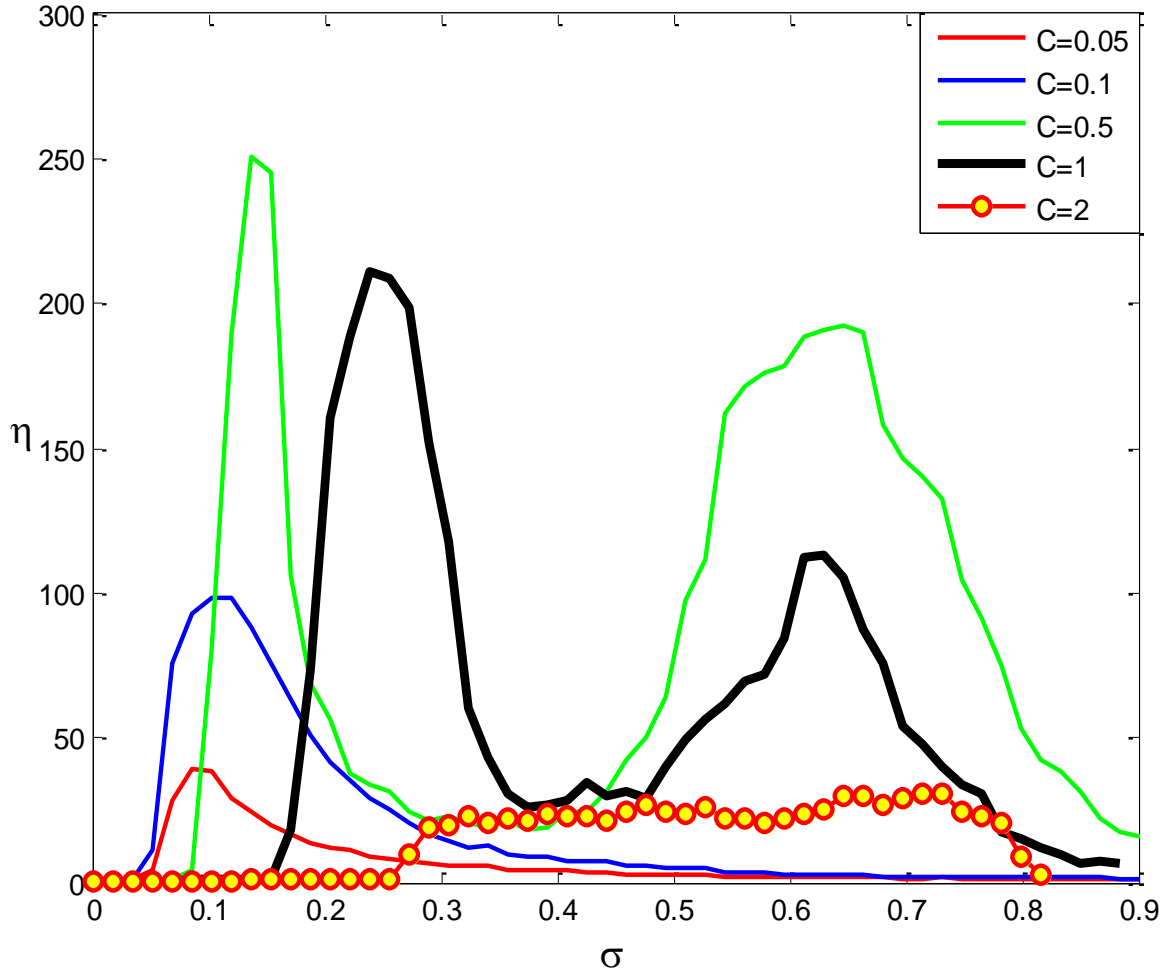
Heterojen nöral ağ üzerinde yapılan çalışmanın bu adımında nöronlar arasındaki bağlantı özelliklerinin farklı yönleriyle ele alınması ve karşılaştırmalı olarak ortaya konması hedeflenmiştir. Bu bölümde nöronlar arasında iletişimin sağlandığı bağlantılar elektriksel ve kimyasal kuplaj olarak ele alınmıştır. Öncelikle elektriksel kuplaj, sonrasında ise kimyasal kuplaj özelliklerinin sinyal algılama performansına etkileri araştırılmıştır. Daha sonra sinir sisteminin doğal yapısına uygun olarak elektriksel ve kimyasal sinapsların bir arada olduğu hibrid nöral ağda sinyal algılama performansı incelenmiştir.

#### 3.4.1 Elektriksel Kuplajın Heterojenlik Rezonansına Etkisi

Öncelikle elektriksel kuplajın sinyal algılama performansını nasıl değiştirdiğini görebilmek için farklı kuplaj şiddetlerinde heterojenliğe bağlı olarak spektral amplifikasyon faktörünün hesaplandığı gerçeklemeler yapılmıştır. Bu amaçla  $[0.05 \ 2]$  aralığında 5 farklı kuplaj şiddeti için nöral uyarılabilirlikteki heterojenliğin fonksiyonu olarak popülasyon etkinlik düzeyi hesaplanmıştır.

Nöral ağ, bütünüyle çift yönlü iletişimin gerçekleştiği elektriksel sinapslara sahip  $N=200$  nörondan oluşturulmuştur. Nöral ağın ortalama uyarılabilirlik derecesi daha önceki adımlarda olduğu gibi  $a_0=1.10$  olarak alınmıştır. Tüm nöronlara genliği  $A=0.05$  ve periyodu  $T=1.6$  olan zayıf sinüzoidal uyartım uygulanmıştır. Heterojenlik şiddetinin  $[0 \ 1]$  aralığındaki her bir değeri için 50 kez tekrarlanan 50 periyotluk benzetimler yapılmıştır.  $\sigma$  standart sapma değerine bağlı olarak farklı elektriksel kuplaj şiddeti  $C$  değerlerinde spektral amplifikasyon değerlerinin değişimi Şekil 3.9'de verilmiştir.





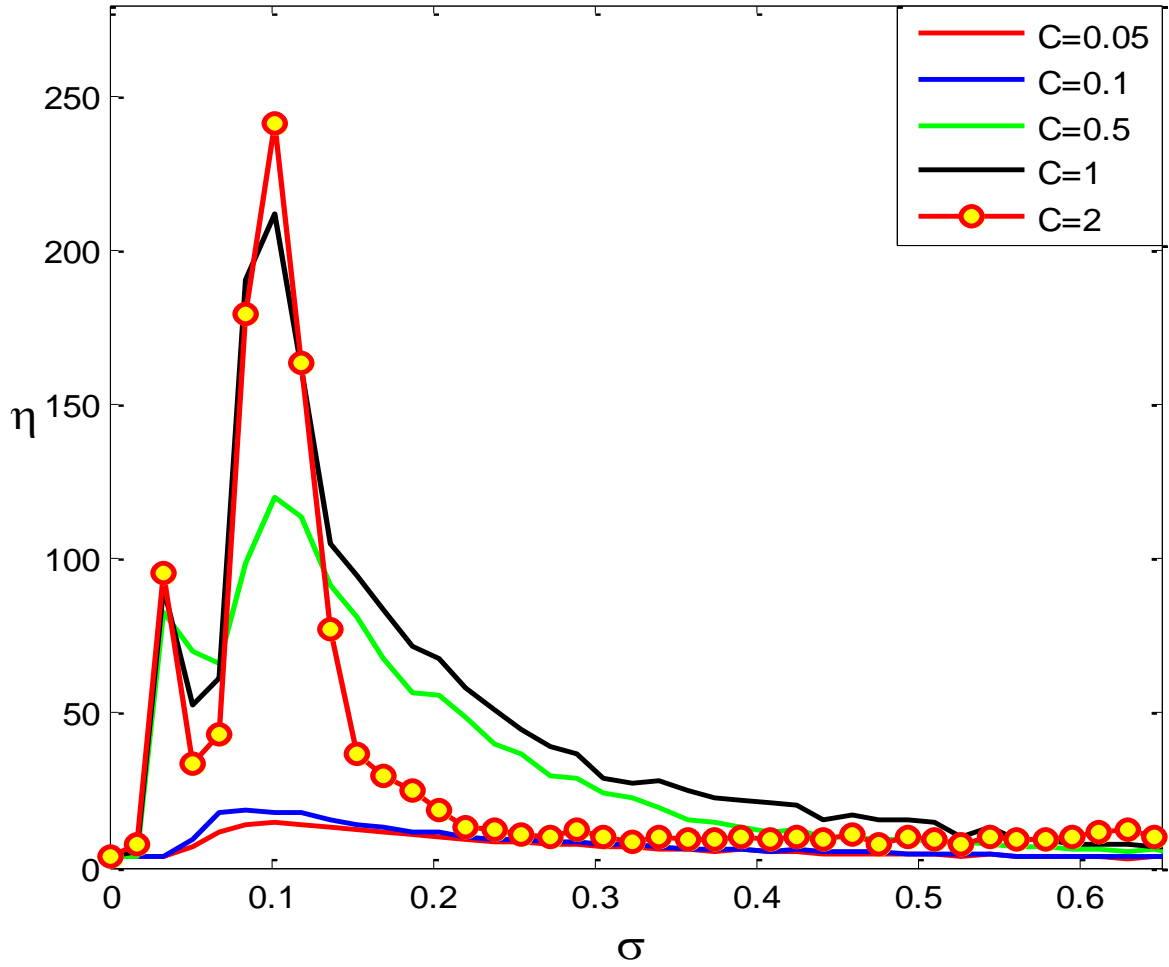
Şekil 3.9 Farklı elektriksel kuplaj şiddetlerinde sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi (Sistem parametreleri:  $N=200$ ,  $a_0=1.10$ ,  $T=1.6$ ,  $A=0.05$ ).

Bu adımda kuplaj şiddetinin seçildiği aralığın üst sınırı  $C=2$  olarak alınmıştır. Çünkü bu değerden büyük elektriksel kuplaj değeriyle yapılan simülasyonlarda, FHN nöronunun membran potansiyelindeki olağan yapının bozulduğu kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara geri döndüğünde sinyal algılama performansının orta kuplaj şiddetlerinde ( $C=0.5$  ve  $C=1$ ) çift rezonans etkisinin bir hayli yüksek verimlilikle ortaya çıktığı gözlenmektedir. Düşük kuplaj şiddetine ( $C=0.1$ ) bakıldığında çift rezonans etkisinin yok olduğu ve tek rezonans eğrisinin düşük heterojenlik seviyesinde meydana geldiği görülmektedir. Çok düşük kuplaj şiddetinin ( $C=0.05$ ) de benzer etkiyi oluşturduğu, ancak sinyal algılama performansının oldukça düşük bir noktaya indiği grafikten anlaşılmaktadır. Bunun yanında yüksek kuplaj şiddetine sahip nöral ağ için de sinyal algılama performansının, çok düşük kuplaj şiddetinde olduğu gibi minimal bir iyileşme gösterdiği; fakat bu seyrin orta ve yüksek heterojenlik seviyesinde devam ettiği görülmektedir.

### 3.4.2 Kimyasal Kuplajın Heterojenlik Rezonansına Etkisi

Merkezi sinir sistemindeki nöronlar arasında gerçekleşen iletişim biçimleri incelendiğinde kimyasal sinaptik bağlantıların elektriksel sinapslara nazaran daha yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple, heterojen nöral ağda bilginin işlenimi üzerine kimyasal kuplajın etkisini araştırmakla hem konuyu önemini vurgulamak, hem de bu çalışmanın özgün değerini arttırmak istenmiştir. Bu etapta kimyasal kuplaj şiddetinin sinyal algılama performansının değişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla kuplaj şiddeti için  $[0.05 \ 2]$  değer aralığında 5 farklı değer seçilmiş ve heterojenliğe bağlı olarak spektral amplifikasyon faktörü fonksiyonu kaydedilmiştir.

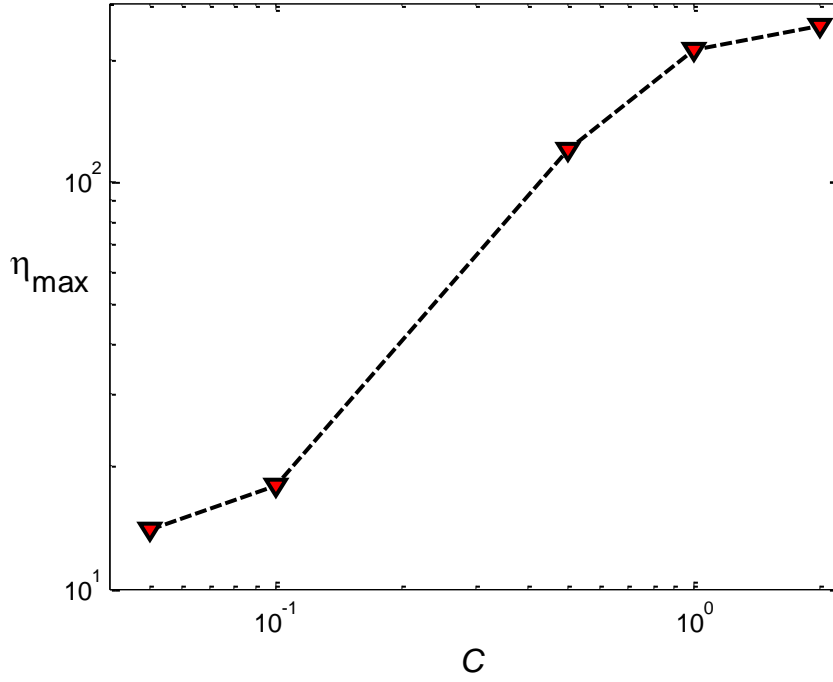
Nöral ağ, yalnızca tek yönlü iletişimin gerçekleştiği kimyasal sinapslara sahip  $N=200$  nörondan oluşturulmuştur. Nöral ağın ortalama uyarılabilirlik derecesi yukarıda olduğu gibi  $a_0=1.10$  değerinde sabitlenmiştir. Tüm nöronlar genliği  $A=0.05$  ve periyodu  $T=1.6$  olan eşik altı sinüzoidal akıma maruz bırakılmıştır. Heterojenlik şiddeti  $\sigma$ ,  $[0 \ 1]$  arasında değiştirilirken her bir standart sapma değerinde 50 periyotluk benzetimler yapılmıştır. 50 kez tekrarlanan gerçeklemelerin ortalaması alınarak net popülasyon etkinlik düzeyi hesaplanmıştır.  $\sigma$  standart sapma değerine bağlı olarak farklı kimyasal kuplaj şiddeti değerlerinde spektral amplifikasyon değerlerinin değişimi Şekil 3.10'de sunulmuştur.



Şekil 3.10 Farklı kimyasal kuplaj şiddetlerinde sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi (Sistem parametreleri:  $N=200$ ,  $a_0=1.10$ ,  $T=1.6$ ,  $A=0.05$ ).

Şekilde ortaya konulan sonuçlar incelendiğinde sinyal algılama performansı ile kimyasal kuplaj şiddeti arasında kesin artan fonksiyon ilişkisinden söz edilebilir. Şöyle ki; çok düşük kuplaj şiddetine sahip ağda eşik altı sinyalin algılanma derecesi oldukça düşük iken, kuplaj katsayısı büyük değerlerde alındığında sinyal algılama performansının belirgin şekilde arttığı gözlenmektedir (Şekil 3.11). Daha yakından bakıldığında çok zayıf kimyasal sinaptik bağlantılara sahip nöral ağda zayıf sinyal karşısında senkronize ateşlemeler kaybolmakta ve hatta popülasyondaki nöronların bir kısmında hiç ateşleme olmamaktadır. Ayrıca uyartım ile popülasyon spayk aktivitesi arasında korelasyon olmadığı için amplifikasyon faktöründe küçük bir iyileşme ortaya çıkmaktadır. Elektriksel sinapslarla karşılaştırıldığında bu durumun ortaya çıkmasına sinaps modelindeki iletişim şeklinin sebep olabileceği söylenebilir. Çünkü elektriksel sinapslar çift yönlü iken, kimyasal sinapslar tek yönlü olarak iletişime imkân vermek üzere tasarlanmıştır. Kuplaj şiddetinin  $C \geq 0.5$  olduğu durumlarda tek rezonans tepesinin oluştuğu göze çarpmaktadır. Elde edilen rezonans etkisi maksimum kuplaj şiddetine

kadar sürmekte, ancak sinyal algılama performansı üzerinde değişimin hızlı olması sebebiyle heterojenliğin etki alanının küçülmekte olduğu anlaşılmaktadır.

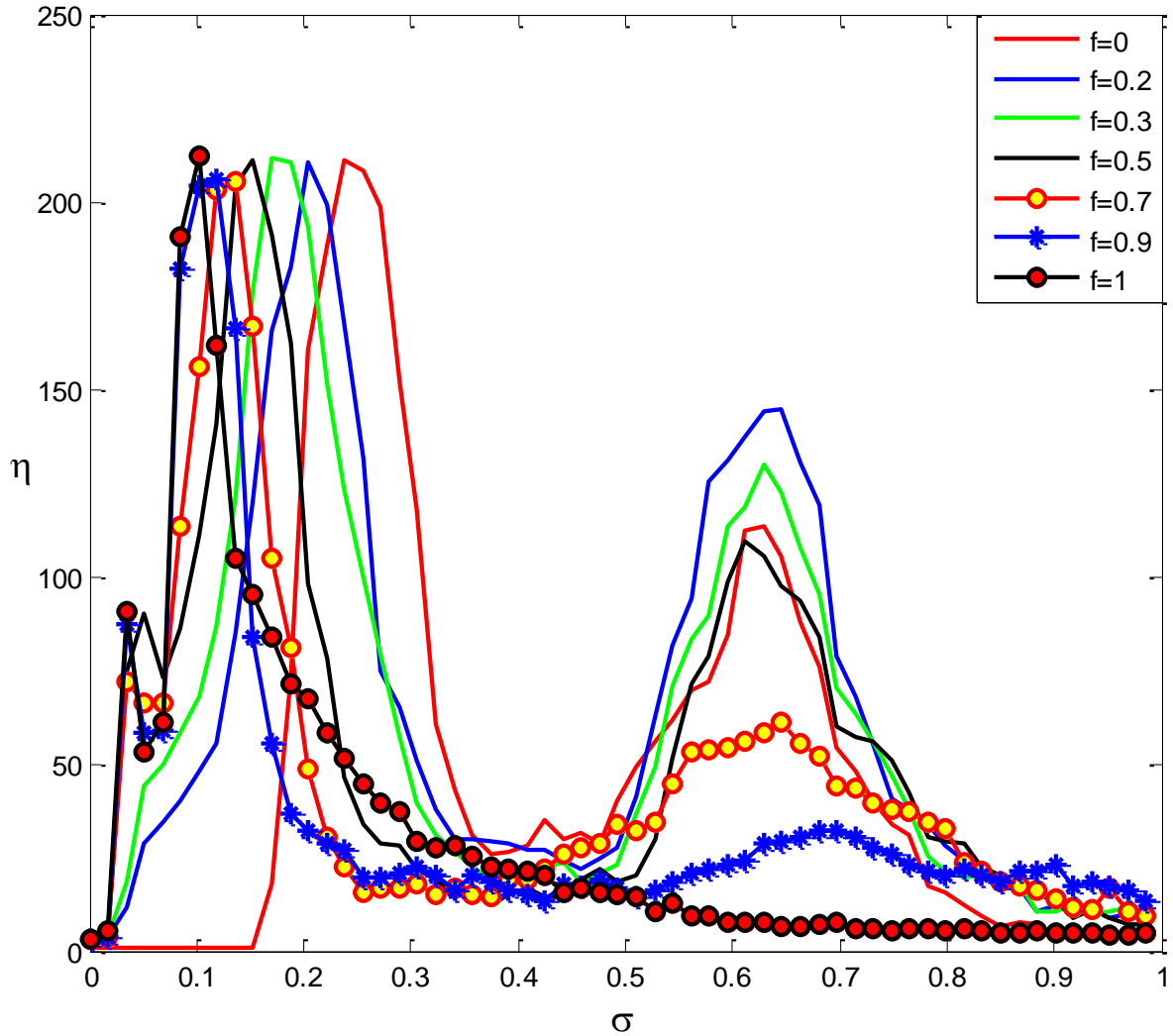


Şekil 3.11 Kimyasal kuplaj şiddetine göre maksimum popülasyon etkinlik seviyelerinin değişimi.

### 3.4.3 Hibrid Nöral Ağda Heterojenlik Rezonansı

Sinir sistemi içerisinde var olan sinapslar incelendiğinde elektriksel ve kimyasal sinapsların varlığı ortaya konulmuştur. Çalışmanın 3.4.1 ve 3.4.2 bölümlerinde bu iki sinaps yapısına göre ayrı ayrı tasarlanmış nöral ağda heterojenliğin sinyal algılama performansına etkileri araştırılmıştır. Ancak gerçek sinir sisteminde bu iki tip sinapsın bir arada olduğu nöron popülasyonlarında bilginin işlendiği bir gerçektir. Bu adımda, işte bu gerçekliğe uygun şekilde hibrid nöron popülasyonlarının heterojenliğe bağlı olarak sinyal algılama performansları incelenmiştir. Hibrid ağ oluşturmak için yalnızca elektriksel sinapslardan oluşan nöral ağ kurulmuş ve ağda bulunan kimyasal sinaps oranını belirten  $f$  parametresi tanımlanmıştır. Buna göre  $f=0$  iken ağ yalnızca elektriksel sinapslara sahiptir.  $f$  parametresi 0 ile 1 arasında değiştirilir. Elektriksel sinapslar, kimyasal sinaps olarak değiştirilirken tek yönlü ağ yapısı ortaya çıkacak şekilde bağlantı uçları, presinaptik ve postsinaptik olmak üzere, rasgele seçilir.  $f=1$  olduğunda ise ağ, tamamen kimyasal sinapslarla örülmüş olur.

Bu bilgiler ışığında farklı oranda hibridliğe sahip nöron popülasyonlarında heterojenlik, sinyal algılama açısından değerlendirilmiştir. Kuplaj şiddeti sabit tutulup yalnızca elektriksel sinaps ve kimyasal sinaps oranındaki değişimin etkilerini gözlemlemek amaçlanmıştır. Bunun için  $N=200$  nörondan oluşan ağ kullanılmıştır. Diğer sistem parametreleri daha önceki adımla benzer şekilde alınmıştır. Buna göre ağdaki ortalama uyarılabilirlik derecesi  $a_0=1.10$  kabul edilirken, tüm nöronlara genliği  $A=0.05$  ve periyodu  $T=1.6$  olan zayıf sinüzoidal akım enjekte edilmiştir. Her bir ağ derivasyonu için heterojenlik şiddeti  $[0 \ 1]$  değerleri arasında lineer olarak değiştirilerek her bir  $\sigma$  standart sapma değerinde 50 periyotluk 50 tekrarlı benzetimler yapılmıştır. Her bir noktada ağın kümülatif spektral amplifikasyon faktörü hesaplanmıştır.  $\sigma$  standart sapma değerine bağlı olarak farklı elektriksel/kimyasal sinaps oranlarıyla farklı hibrid ağ derivasyonlarında sinyal algılama seviyelerinin değişimi Şekil 3.12’de gösterilmiştir.



Şekil 3.12 Hibrid nöral ağda sinyal algılama seviyesinin heterojenliğe bağlı olarak değişimi (Sistem parametreleri:  $N=200$ ,  $C=1$ ,  $a_0=1.10$ ,  $T=1.6$ ,  $A=0.05$ ).

Heterojenliğe bağlı olarak hibrid ağda incelenen sinyal algılama performansı, elde edilen sonuçlar açısından elektrikselden kimyasala doğru tutarlı bir değişim grafiği ortaya koymaktadır. Nöronların sadece elektrikselsinapslarla haberleşmesi sonucu sinyal algılama performansında ortaya çıkan çift rezonans etkisi, kimyasal sinapsların da belirli bir oranda bulunduğu nöral ağda da sürmektedir. Ancak kimyasal sinapsların oranı %50'nin üzerine çıktığında bu etki kaybolmuş, sinyal algılama performansı tek rezonans noktasının olduğu bir rejim izlemiştir. Grafik daha yakından incelendiğinde,  $f$  nöral ağın hibridlik oranı 0'dan 1'e doğru arttıkça öncelikle çift rezonans hareketinin korunduğu;  $f=0.5$  derivasyonlarından sonra yerel maksimum noktalarının (rezonans tepelerinin) çift rezonans etkisinin azalmasıyla kaybolduğu görülmektedir. İlk rezonans tepe noktaları,  $f=0$  derivasyonundan başlayarak düşük heterojenlikte meydana gelmekte ve  $f$  oranı arttıkça daha düşük heterojenlik seviyelerine kaymaktadır. İkinci rezonans noktaları ise  $f=0$  dan  $0.9$ 'a kadar hemen hemen aynı heterojenlik seviyesinde ortaya çıkmakta; hibridlik oranı  $f$  arttıkça ikinci yerel maksimum tepe noktaları azalmasıyla kaybolmaktadır. Hibrid nöral ağ üzerindeki bu inceleme, kimyasal sinapsların elektrikselsinapslarla birlikte olmasının heterojenliğe bağlı olarak sinyal algılamanın gösterdiği yüksek performansı korumaktadır. Ancak kimyasal sinapsların yoğun olduğu durumlarda ise beklenen performansın alınabilmesi için düşük heterojenliğin yeterli olduğunu ortaya koymaktadır.



## BÖLÜM 4

### SONUÇLAR

Yakın zamana kadar sinirbilim içerisindeki pek çok konuya dair yapılan çalışmada kullanılan modeller biyolojik gerçeklik olan heterojenliği kapsamayacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak elektrofizyolojik ve morfolojik özellikleri açısından heterojen oldukları tespit edilen nöronlar için uygun modeller kullanmak gerekir. Bu bağlamda uyarılabilirlik heterojen olarak ele alınabilecek elektrofizyolojik bir özelliktir. Beyindeki nöronların bir kısmının sürekli ateşlemeler yaptığı ve bir kısmının uyarı almadığı zaman dinlenimde kalarak uyarılabilir durum özelliği gösterdiği deneysel olarak da ortaya konmuştur (Tateno and Robinson 2007, Wilson et al. 2014). Bu verileri hesapsal modelleme çalışmalarında kullanmaya uygun Fitzhugh-Nagumo nöron modeliyle, zayıf sinyallerin algılanmasına dair bir takım mekanizmaları açıklamak adına yapılan bu çalışmada nöronlar uyarılabilirlik açısından heterojen olarak ele alınmıştır.

Bu çalışmada öncelikle nöronların uyarılabilirliğindeki heterojenliğin ağdaki tek bir nöron davranışlarında nasıl bir farklılık oluştuğunu şu şekilde gösterilmiştir: Nöron ya osilatör gibi sürekli ateşlemeler üretir, ya da uyarılabilir durumda belli bir eşiği aşarsa ateşleyebilir. Buna göre başlıca nöron ve uyartım özellikleri heterojenliğe göre incelenmiştir. İlk olarak uyarılabilirliklerin standart sapması şeklinde tanımlanan heterojenlik için gerekli ortalama uyarılabilirliğin farklı değerlerinde heterojenliğin zayıf sinyalin algılanmasına etkisine bakılmıştır. İlginç bir biçimde tüm değerlerde ortaya çıkan çift rezonans etkisi, belirli miktarda heterojenliğin nöral sistemlerde gürültünün sağladığı iyileştirici etkiye (Stokastik Rezonans) benzer şekilde bilginin işleniminde yapıcı rol oynadığını göstermiştir. Bu sonucu doğuran sebep şöyle açıklanabilir: Popülasyon uyarılabilirlik açısından homojen olduğunda hiçbir nöron ateşlemediği için zayıf sinyal algılanamaz. Heterojenlik yani nöron uyarılabilirliklerinin standart sapması arttıkça homojen durumda eşik altı olan uyartım, nöronların bir kısmı için eşik üstü olmaktadır. Bu nöronların ateşlemesi sebebiyle komşu nöronlar için sinaptik akım oluşmakta ve böylece diğer nöronlar da ateşlemektir.



Heterojenlik şiddeti arttıkça uyartım karşısında senkronizasyonu sürekli azalan fakat korelasyonu iki defa artıp azalan şekilde global bir cevap oluşmaktadır. Sonuçta zayıf sinyalin algılanma performansı iki defa iyileşmektedir.

Nöral sistemlerde bilgi işlenimi konusunda önemli diğer bir olgu da nöral ağın büyüklüğüdür. Bir sonraki adımda, ortaya çıkan çift rezonans fenomenine ağ büyüklüğünün etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar çift rezonans etkisinin her ağ büyüklüğü için sürdüğünü ve ağ büyüklüğü arttıkça sinyal algılama performansının da arttığını göstermiştir. Nöron sayısı artarken komşu sayısı da artmakta, dolayısıyla sinaptik girdi miktarı artmaktadır. Bu sayede nöronlar etkileşimli olarak daha iyi senkronize olmaktadır.

Çalışmada ayrıca uyartım özelliklerinin zayıf sinyalin algılanması üzerine etkileri araştırılmıştır. Homojen popülasyon için eşik altı olan sinyalin farklı genlikte uygulandığı tüm durumlarda heterojenliğe bağlı olarak çift rezonans oluşmaktadır. Ancak uyartım genliğinin artırılması zayıf sinyalin algılanma performansını düşürmüştür. Diğer taraftan uygulanan zayıf sinüzoidal uyartım periyodunun heterojenliğe bağlı sinyal algılama performansına etkileri incelenmiştir. Uyartım periyodunun ele alınan değerlerinde çift rezonans etkisini görebilmek için periyodun  $2 < T_k < 3.2$  aralığındaki kritik periyot değerinden küçük seçilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Çok düşük ( $T \leq 0.8$ ) ve çok yüksek ( $T \geq 5.0$ ) seçilen periyot değerlerinde zayıf sinyalin algılanma performansı da oldukça düşük çıkmıştır.

Son olarak heterojenliğe bağlı sinyal algılama performansına nöronlar arasındaki sinapsların özellikleri incelenmiştir. Sinir sisteminde bulunma oranı daha az olan elektriksel sinapslarda kuplaj şiddeti ele alındığında,  $0.5 \leq C \leq 1$  aralığındaki değerlerde çift rezonans etkisinin yüksek performans ile ortaya çıktığı görülmüştür. Fakat düşük ve yüksek kuplaj şiddetinde çift rezonans etkisinin yok olduğu ve algılama performansının çok düştüğü gözlenmiştir. Tek yönlü iletişimin gerçekleştiği kimyasal sinapslarda kuplaj şiddeti incelendiğinde ise  $C \geq 0.5$  olduğu zaman yalnızca düşük heterojenlik seviyesinde zayıf sinyal algılama performansı yüksek çıkmıştır. Kimyasal kuplaj zayıf olduğunda ( $C < 0.5$ ) popülasyonun ateşleme aktivitesinde zayıflama ve kayıplar yaşandığından zayıf sinyal neredeyse hiç algılanamamıştır.

Sinir sistemi bir bütün olarak ele alındığında elektriksel sinapslar ve kimyasal sinapslar birbiriyle iç içe bulunmaktadır. Bu nedenle hibrid nöral ağları oluşturmak, üzerinde çalışılan fenomenin doğruluğuna bir kat daha gerçeklik katacaktır. Çalışmanın son adımında nöral ağdaki hibridlik oranıyla heterojenliğe bağlı sinyal algılama performansını arasındaki ilişki araştırılmıştır. Maksimum algılama performans değeri birbirine yakın olan elektriksel ve kimyasal kuplaj şiddeti ( $C=1$ ) için hibridlik oranı tamamen elektriksel sinapstan oluşan nöral ağı gösteren ( $f=0$ ) ile tamamen kimyasal sinapstan oluşan nöral ağı gösteren ( $f=1$ ) arasında değiştirilmiştir. Hibridlik oranı elektrikselden kimyasala değiştirildikçe çift rezonans etkisinin aşama aşama kaybolduğu gösterilmiştir. Ayrıca elde edilen sonuçlara göre hibridlik oranı değiştirildikçe çift rezonans varsa, ilk yerel maksimum noktası; yoksa, maksimum noktası hibridlikle uyumlu bir heterojenlik şiddetinde oluşmuştur.

Heterojen nöron popülasyonlarında bilgi kodlamanın nasıl gerçekleştiği üzerine yapılan bu çalışma, nöral sistemlerde heterojenliğin çok önemli bir yere sahip olduğunu ve bozucu değil de yapıcı bir fonksiyonu yerine getirdiğini göstermiştir. Gerçekçi bir bakış açısıyla ele alınan heterojenlik, biyofiziksel olarak daha detaylı ve gerçeğe yakın nöron veya ağ modelleriyle desteklenebilir. Bu kapsamda yapılabilecek ileriki çalışmalar nöral sistemlerde doğal olarak gerçekleşen bilgi işlenimini çok yönlü olarak açıklığa kavuşturabilir.



## KAYNAKLAR

- Acebron J, Lozano S and Arenas A** (2007) Amplified signal response in scale-free networks by collaborative signaling. *Phys. Rev. Lett.*, 99: 128701-704.
- Aggelopoulos N C, Franco L and Rolls E T** (2005) Object perception in natural scenes: encoding by inferior temporal cortex simultaneously recorded neurons. *J. Neurophysiol.*, 93: 1342-1357.
- Assisi C G, Jirsa V K and Kelso J A S** (2005) Synchrony and clustering in heterogeneous networks with global coupling and parameter dispersion. *Phys. Rev. Lett.*, 94: 018106-109.
- Awapara J, Landua A J, Fuerst R and Seale B** (1950) Free gamma-aminobutyric acid in brain. *J. Biol. Chem.*, 187: 35-39.
- Barabási A L and Bonabeau E** (2003) Scale-Free networks. *Sci. Am.*, 288(5): 50-59.
- Barra A, Genovese G and Guerra F** (2010) The replica symmetric approximation of the analogical neural network. *J. Stat. Phys.*, 140: 784-796.
- Bellec P, Perlbarg V, Jbabdi S, Pelegrini-Issac M, Anton J L, Doyon J and Benali H** (2006) Identification of large-scale networks in the brain using fMRI. *Neuroim.*, 29(4): 1231-1243.
- Bennett M V L** (1997) Gap junctions as electrical synapses. *J. Neurocytol.*, 26: 349-366.
- Brunel N and Hakim V** (2008) Sparsely synchronized neuronal oscillations. *Chaos.*, 18: 015113-124.
- Burioni R, Casartelli M, di Volo M, Livi R and Vezzani A** (2014) Average synaptic activity and neural networks topology: A global inverse problem. *Sci. Rep.*, 4: 4336-4342.
- Cajal S R** (1995) *Histology of the Nervous System of Man and the Vertebrates*. Oxford University Press, New York.
- Carlsson A** (1987) Brain neurotransmitters in aging and dementia: Similar changes across diagnostic dementia groups. *Gerontol.*, 33: 159-167.
- Chelaru M I and Dragoi V** (2008) Efficient coding in heterogeneous neuronal populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 16344-16349.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Chen H S, Shen Y and Hou Z H** (2009) Resonant response of forced complex networks: The role of topological disorder. *Chao.*, 19: 033122-127.
- Cong M, Jiang W, Bin D, Xile W and Yan-Qiu C** (2010) Synchronization of Fitzhugh-Nagumo neural network in external electrical fields. *Proc. Chin. Control Conf., CCC'10*, 5165-5170.
- deCharms R C, Maeda F, Glover G H, Ludlow D, Pauly J M, Soneji D, Gabrieli J D and Mackey S C** (2005) Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(51): 18626-18631.
- Dekker J J** (1977) *Identification Of Axon Terminals And Synapses Of Different Fiber Systems In The Brain: EM Autoradiography and EM Degeneration Techniques Compared*. Bronder-Offset, Rotterdam.
- Deschenes M, Madariaga-Domich A and Steriade M** (1985) Dendrodendritic synapses in the cat reticularis thalami nucleus: a structural basis for thalamic spindle synchronization. *Brain Res.*, 334: 165-168.
- Erdős P and Rényi A** (1960) The Evolution of random graphs. *Magyar Tud. Akad. Mat. Kutató Int. Közl.*, 5: 17-61.
- Felleman D J and Van Essen D C** (1991) Distributed hierarchical processing in primate visual cortex, *Cereb. Cortex*, 1: 1-47.
- FitzHugh R** (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1: 445-466.
- Furshpan E J and Potter D D** (1959) Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J. Physiol.*, 145(2): 289-325.
- Gan C B, Perc M and Wang Q Y** (2010) Delay-aided stochastic multiresonances on scale-free FitzHugh–Nagumo neuronal networks. *Chinese Phys. B*, 19: 040508-513.
- Gardner E** (1988) The space of interactions in neural network models. *J. Phys. A.*, 21: 257-270.
- Gobley T N** (1846a) Recherches chimiques sur le jaune d'oeuf. *J. Chim. Méd, Pharm. Toxicol.*, 3(3): 320-329.
- Gobley T N** (1846b) Recherches chimiques sur le jaune d'oeuf. [Premier Mémoire]. *J. Pharm. Chim.*, 9: 81-91; 161-174.
- Gong Y, Wang M, Zhou Z and Xin H** (2005) Optimal spike coherence and synchronization on complex Hodgkin-Huxley neuron networks. *Chem. Phys. Chem.*, 6(6): 1042-1047.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Guo D and Li C** (2011) Signal propagation in feedforward neuronal networks with unreliable synapses. *J. Comput. Neurosci.*, 30(3): 567-587.
- Guo D and Li C** (2012) Stochastic resonance in Hodgkin–Huxley neuron induced by unreliable synaptic transmission. *J. Theor. Biol.*, 308: 105-114.
- Guo D, Wang Q and Perc M** (2012) Complex synchronous behavior in interneuronal networks with delayed inhibitory and fast electrical synapses. *Phys. Rev. E*, 85(6): 061905-912.
- Guyton A C and Hall J E** (1986) *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Company.
- Hilgetag C C, Burns G A P C, O’Neill M A, Scannell J W and Young M P** (2000) Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, 355: 91-110.
- Hille B** (1992) *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Assoc., Sunderland, MA.
- Hindmarsh J L and Rose R M** (1982) A model of the nerve impulse using two first-order differential equations. *Natur.*, 296: 162-164.
- Hodgkin A L and Huxley A F** (1952) A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes. *J. Physiol.*, 117: 500-544.
- Horwitz B** (2004) Relating fMRI and PET signals to neural activity by means of large - scale neural models. *Neuroinform.*, 2: 251-266.
- Horwitz B, Tagamets M A and McIntosh A R** (1999) Neural modeling, functional brain imaging, and cognition. *Trends Cogn. Sci.*, 3: 91-98.
- Ide L S** (1982) The fine structure of the perigeniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 210: 317-334.
- Ikeda K and Kitamura M** (2001) Dynamics of pulse packet in coincidence detector networks. *Proc. Int’l Joint Conf. Neural Networks (IJCNN’01)*, 1: 648-653.
- Izhikevich E M** (2003) Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans. Neural Netw.*, 14: 1569-1572.
- Jeanson F and White A** (2012) Evolving axonal delay neural networks for robot control. *Proc. Ann. Genet. Evol. Comp. (GECCO’12)*, 1:121-128.
- Karlsson M F and Robinson J W C** (2002) On optimality in auditory information processing. *Neural Comput.*, 14(9): 2181-2200.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Karmarkar U R and Buonomano D V** (2002) A model of spike-timing dependent plasticity: One or two coincidence detectors? *J. Neurophysiol.*, 88: 507-513.
- Kim H, Somerville L H, Johnstone T, Alexander A L and Whalen P J** (2003) Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neurorep.*, 14: 2317-2322.
- Klimm F, Bassett D S, Carlson J M and Mucha P J** (2014) Resolving structural variability in network models and the brain. *PLoS Comput. Biol.*, 10(3): 1003491-523.
- Lamme V A F and Spekreijse H** (1998) Neuronal synchrony does not represent texture segregation. *Natur.*, 396: 362-366.
- Lapicque L** (1907) Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J. Physiol. Pathol. Gen.*, 9: 620-635.
- Loewi O** (1921) Über humorale übertragbarkeit der herznervenwirkung. I. *Pflügers Arch.*, 189: 239-242.
- Marrelec G, Krainik A, Duffau H, Pelegrini-Issac M, Lehericy S, Doyon J and Benali H** (2006) Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI. *Neuroim.*, 32(1): 228-237.
- McCulloch W and Pitts W** (1943) A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *B. Math. Biophys.*, 7: 115-133.
- Mejias J F and Longtin A** (2012) Optimal heterogeneity for coding in spiking neural networks. *Phys. Rev. Lett.*, 108: 228102-106.
- Mejías J F and Torres J J** (2008) The role of synaptic facilitation in spike coincidence detection. *J. Comput. Neurosci.*, 24(2): 222-234.
- Mejías J F and Torres J J** (2011) Emergence of resonances in neural systems: The interplay between adaptive threshold and short-term synaptic plasticity. *PLoS On.*, 6(3): 17255-17266.
- Montani F, Phoka E, Portesi M and Schultz S R** (2013) Statistical modelling of higher-order correlations in pools of neural activity. *Phys. A*, 392: 3066-3086.
- Montero V M and Singer W** (1984) Ultrastructure and synaptic relations of neural elements containing glutamic acid decarboxylase (GAD) in the perigeniculate nucleus of the cat. *Exp. Brain Res.*, 56: 115-125.
- Morris C and Lecar H** (1981) Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.*, 35(1): 193-213.
- Muratori M and Cessac B** (2013) Beyond dynamical mean-field theory of neural networks. *BMC Neurosci.*, 14(1): 60-61.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Nagumo J, Arimoto S and Yoshizawa S** (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE.*, 50: 2061-2070.
- Neher E and Marty A** (1982) Discrete changes of cell membrane capacitance observed under conditions of enhanced secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 6712-6716.
- Neher E and Sakmann B** (1976) Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Natur.*, 260: 799-802.
- Nunez P L** (1981) *Electric Fields of the Brain*. Oxford University Press, New York.
- Ohara P T** (1988) Synaptic organization of the thalamic reticular nucleus. *J. Electron Microsc. Tech.*, 10: 283-292.
- Ohara P T and Lieberman A R** (1985) The thalamic reticular nucleus of the adult rat: Experimental anatomical studies. *J. Neurocytol.*, 14: 365-411.
- Özer M, Perc M and Uzuntarla M** (2009a) Controlling the spontaneous spiking regularity via channel blocking on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons. *Europhys. Lett.*, 86(4): 40008-013.
- Özer M, Perc M and Uzuntarla M** (2009b) Stochastic resonance on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons with local periodic driving. *Phys. Lett. A*, 373: 964-968.
- Paradiso M A** (1988) A theory for the use of visual orientation information which exploits the columnar structure of striate cortex. *Biol. Cybern.*, 58: 35-49.
- Perc M** (2006) Stochastic resonance on paced genetic regulatory small-world networks: Effects of asymmetric potentials. *Eur. Phys. J. B*, 69(1): 147-153.
- Perc M and Gosak M** (2008) Pacemaker-driven stochastic resonance on diffusive and complex networks of bistable oscillators. *New J. Phys.*, 10: 053008-028.
- Perez T, Garcia G C, Eguiluz V, Vicente R, Pipa G and Mirasso C R** (2011) Effect of the topology and delayed interactions in neuronal networks synchronization. *PLoS On.*, 6(5): 19900-19909.
- Perkel D H and Bullock T H** (1968) Neural coding: A report based on an NRP work session. *Neurosci. Research Prog. Bull.*, 6: 219-349.
- Pinault D, Smith Y and Deschenes M** (1997) Dendrodendritic and axoaxonic synapses in the thalamic reticular nucleus of the adult rat. *J. Neurosci.*, 17: 3215-3233.
- Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, Katz L C, LaMantia A S, McNamara J O and Williams S M** (2001) *Neuroscience*. Sinauer Assoc., Sunderland, MA.



## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Ringach D L, Shapley R M and Hawken M J** (2002) Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence. *J. Neurosci.*, 22: 5639-5651.
- Rizo J and Rosenmund C** (2008) Synaptic vesicle fusion. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 15(7): 665-674.
- Roberts E and Frankel S** (1950) gamma-Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *J. Biol. Chem.*, 187: 55-63.
- Roland P E, Levin B, Kawashima R and Ackerman S** (1993) Three dimensional analysis of clustered voxels in O-Butanol brain activation images. *Hum. Brain Mapp.*, 1: 3-19.
- Schmid G and Hänggi P** (2005) Controlling nonlinear stochastic resonance by harmonic mixing. *Phys. A*, 351(1): 95-105.
- Schwartz E L** (1990) *Computational Neuroscience*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Segev I** (1998) Sound grounds for computing dendrites. *Natur.*, 393: 207-208.
- Sejnowski T J, Koch C and Churchland P S** (1988) Computational Neuroscience. *Scien.*, 241: 1299-1306.
- Seung H S and Sompolinsky H** (1993) Simple models for reading neuronal population codes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 10749-753.
- Sporns O** (2011) *Networks of the Brain*. MIT Press, Cambridge.
- Sporns O** (2012) *Discovering the Human Connectome*. MIT Press, Cambridge.
- Staiger J F, Flagmeyer I, Schubert D, Zilles K, Kötter R and Luhmann H J** (2004) Functional diversity of layer IV spiny neurons in rat somatosensory cortex: Quantitative morphology of electrophysiologically characterized and biocytin labeled cells. *Cereb. Cortex*, 14: 690-701.
- Stein R B** (1965) A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophys. J.*, 5: 173-194.
- Stein R B** (1967) Some models of neuronal variability. *Biophys. J.*, 7: 38-68.
- Tateno T and Robinson H P C** (2007) Phase resetting curves and oscillatory stability in interneurons of rat somatosensory cortex. *Biophys. J.*, 92: 683-695.
- Tessone C J, Mirasso C R, Toral R and Gunton J D** (2006) Diversity-induced resonance. *Phys. Rev. Lett.*, 97: 194101-194104.
- Theunissen F and Miller J P** (1995) Temporal encoding in nervous systems: A rigorous definition. *J. Comput. Neurosci.*, 2: 149-162.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Thorne B M** (2010) *All-or-None Law*. Corsini Encyclopedia of Psychology Vol. 1, John Wiley and Sons.
- Tuckwell H C, Rodriguez R and Wan F Y** (2003) Determination of firing times for the stochastic Fitzhugh-Nagumo neuronal model. *Neural Comput.*, 15(1): 143-159.
- Usherwood P N R** (1994) Insect glutamate receptors. *Adv. Insect. Physiol.*, 24: 309-341.
- Varier S and Kaiser M** (2011) Neural development features: Spatio-temporal development of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network. *PLoS Comput. Biol.*, 7(1): 1001044-056.
- Virchow R** (1854) Über das ausgebreitete vorkommen einer dem nervenmark analogen substanz in den tierischen gewebe. *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 6(4): 562-572.
- Wang M, Gamo N J, Yang Y, Jin L E, Wang X J, Laubach M, Mazer J A, Lee D and Arnsten A F** (2011) Neuronal basis of age-related working memory decline. *Natur.*, 476(7359): 210-213.
- Wang S, Wang W and Liu F** (2006) Propagation of firing rate in a feedforward neuronal network. *Phys. Rev. Lett.*, 96(1): 018103-106.
- Watts D J and Strogatz S H** (1998) Collective dynamics of small-world networks. *Natur.*, 393(6684): 440-442.
- Wiener N and Rosenblueth A** (1946) The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 16(3-4): 205-265.
- Williams S, Samulack D D, Beaulieu C and Lacaille J C** (1994) Membrane properties and synaptic responses of interneurons located near the stratum lacunosum-moleculare/radiatum border of area CA1 in whole-cell recordings from rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.*, 71: 2217-2235.
- Wilson C J, Barraza D, Troyer T and Farries M A** (2014) Predicting the responses of repetitively firing neurons to current noise. *PLoS Comput. Biol.*, 10(5): 1003612-628.
- Wilson H R** (1999) Simplified dynamics of human and mammalian neocortical neurons. *J. Theor. Biol.*, 200(4): 375-388.
- Xue M, Wang J, Deng B and Wei X** (2013) Vibrational resonance in feedforward neuronal network with unreliable synapses. *Eur. Phys. J. B*, 86: 122-130.
- Yen C T, Conley M, Hendry S H and Jones E G** (1985) The morphology of physiologically identified GABAergic neurons in the somatic sensory part of the thalamic reticular nucleus in the cat. *J. Neurosci.*, 5: 2254-2268.

## **KAYNAKLAR (devam ediyor)**

**Yen S C, Baker J and Gray C M** (2007) Heterogeneity in the responses of adjacent neurons to natural stimuli in cat striate cortex. *J. Neurophysiol.*, 97(2): 1326-1341.

**Zenke F, Hennequin G and Gerstner W** (2013) Synaptic plasticity in neural networks needs homeostasis with a fast rate detector. *PLoS Comput. Biol.*, 9(11): 1003330-343.

## **ÖZGEÇMİŞ**

Ali ÇALIM 1986 yılında Bursa'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Bursa'da tamamladı. 2004 yılında Bahçeşehir Üniversitesi Elektrik - Elektronik Mühendisliği bölümünde başladığı lisans eğitimini 2009 yılında bitirdi. 2010-2011 yılları arasında askerlik hizmetini tamamladı. 2012 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik - Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. Aynı yıl çalışmaya başladığı Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde Araştırma Görevlisi olarak devam etmektedir.

### **ADRES BİLGİLERİ**

Adres : B.E.Ü., Biyomedikal Mühendisliği Bölümü,  
67100, İncivez, Zonguldak

Tel : (372) 257 40 10 – 1558

E-posta : ali.calim@hotmail.com