

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SMALL-WORLD MODELİNDE YENİDEN YAPILANDIRMA VE  
GÜRÜLTÜLÜ SİNAPTİK İLETKENLİĞİN TALAMOKORTİKAL  
YAVAŞ DALGALAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**RAMAZAN TEKİN**

**DOKTORA TEZİ  
ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**MALATYA  
ŞUBAT 2015**

Tez Başlığı : **Small-World Modelinde Yeniden Yapılandırma ve Gürültülü Sinaptik İletkenliğin Talamokortikal Yavaş Dalgalar zerindeki Etkileri**

Tezi Hazırlayan : Ramazan TEKİN

Sınav Tarihi : 27 Şubat 2015

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Elektrik–Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### **Sınav Jüri yeleri**

Tez Danışmanı : Doç. Dr. M. Emin TAĞLUK .....  
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Teymuraz ABBASOV .....  
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Nusret TAN .....  
İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. M. Sıra ÖZERDEM .....  
Dicle Üniversitesi

Doç. Dr. Necmettin SEZGİN .....  
Batman Üniversitesi

Prof. Dr. Alaattin ESEN  
Enstitü Müdürü

## ONUR SÖZÜ

Doktora Tezi olarak sunduğum “**Small-World Modelinde Yeniden Yapılandırma ve Gürültülü Sinaptik İletkenliğin Talamokortikal Yavaş Dalgalar Üzerindeki Etkileri**” başlıklı bu çalışmanın, bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

**Ramazan TEKİN**

# ÖZET

Doktora Tezi

## SMALL-WORLD MODELİNDE YENİDEN YAPILANDIRMA VE GÜRÜLTÜLÜ SİNAPTİK İLETKENLİĞİN TALAMOKORTİKAL YAVAŞ DALGALAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Ramazan TEKİN

İnönü Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Elektrik–Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

161+X sayfa

2015

Danışman: Doç. Dr. M. Emin TAĞLUK

Beyin, farklı durum ve davranışlara bağlı olarak birçok frekans bileşenden oluşan çeşitli salınımlar ortaya çıkarabilmektedir. Normal beyin fonksiyonları birçok beyin bölgesinin eş zamanlı oluşturduğu senkronize salınımlar ile ilintilidir. Bu senkronizasyonun bozulması durumunda beyin fonksiyonlarında anormallikler oluşmaktadır. Bu salınımların bozulması birtakım nörolojik ve nöropsikolojik rahatsızlıkların oluşması ile ilişkilendirilmiştir. Birçok doğal ve biyolojik sistemde olduğu gibi, sinir hücrelerinde de önemli olgular olan topolojik yapı ve sinaptik gürültünün normal beyin fonksiyonlarında kritik bir öneme sahip olduğu bilinmekte, ancak senkronize yavaş salınımlı beyin dalgaları üzerinde nasıl bir etkiye sahip oldukları cevaplanması gereken önemli bir sorudur.

Bu çalışmada, derin uyku ve anestezi sırasında ortaya çıkan ve günlük hayatta edinilen deneyimlerin hafızada kalıcı hale gelmesine yardımcı olduğu düşünülen yavaş dalga ritimleri incelenmiştir. Korteks ve alt kortikal bir bölge olan talamus ile ilişkili bu salınımların Small-World (SW) ağ modelinde yeniden yapılandırma ve sinaptik iletkenlik gürültüsüne bağlı olarak yavaş dalga aktivitesinde oluşan değişimler öncelikle bu beyin bölgeleri izole edilerek analiz edilmiştir. Daha sonra bu iki beyin bölgesinin karşılıklı projeksiyonlar ile bağlandığı talamokortikal sistem üzerinde analizler yapılmıştır. Bu analizler aracılığıyla toplam ağ aktivitesi karakterize edilmiş ve ağı spektral içeriği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, SW'nin topolojik yapısındaki yeniden yapılandırma ve sinaptik iletkenlik gürültüsünün hücrelerin içsel ritmik spike aktivitelerinin eşevresel ve senkronize oluşumunda kritik bir önemi olduğu görülmüştür. Talamokortikal ağlarda, uygun SW yeniden yapılandırma olasılık ve gürültülü sinaptik iletkenliğin standart sapma değerlerinde uzaysal senkronizasyon ve zamansal ritmik aktivitenin yüksek seviyede olduğu salınımların oluştuğu görülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Talamokortikal ağ, uyku yavaş-dalga salınımlar, spindle salınımlar, small-world, sinaptik gürültü, stokastik rezonans.

## **ABSTRACT**

PhD. Thesis

### **IN SMALL-WORLD MODEL THE EFFECTS OF REWIRING AND NOISY SYNAPTIC CONDUCTIVITY ON TALAMOCORTICAL SLOW WAVES**

Ramazan TEKİN

InonuUniversity  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Electrical and Electronics Engineering

161+X pages

2015

Supervisor: Assoc. Dr. Dr. M. Emin TAGLUK

Brain, depending on its different behaviors and conditions, generates waves which formed from many frequency components. A normal brain function correlates with simultaneously generated synchronous waves in various brain zones. With extermination of this synchronization abnormalities do occur in brain functions. Also disruption of brain waves has been linked to formation of some of neurological and neuropsychological diseases. As in many natural and biological systems, in neuronal cells the effect of topological structure and phenomenological conditions in formation of synchronized waves which have a critical importance in normal brain function is an important question need to be answered.

In this study, small waves which are commonly occurring during deep sleep and anesthesia and considered to help in daily life experiences to permanently remain in the memory are analyzed. The changes in the activity of small waves related to cortex and thalamus a sub cortical zone were analyzed in terms of Small-World (SW) network rewiring probability and standard deviation of noisy synaptic conductivity when these regions were isolated. Subsequently analysis were conducted on the thalamocortical system in which the projections of these two regions are interconnected. Through this analysis the total activity of network are characterized and the spectral content of networks were identified. According to the obtained results, it was found that the rewiring probability and noisy synaptic conductivity in the topological structure of SW network have a critical importance in formation of phase alignment and synchronization of the internal rhythmic spike activities. In thalamocortical networks with suitable rewiring probability and noisy synaptic conductivity, wave shapes with high level of spatial synchronization and temporal rhythmic activity were observed.

**KEYWORDS:** Talamocortical network, slow-waves sleep oscillations, spindle waves, small-world networks, synaptic noise, stochastic resonance.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bu çalışmanın her aşamasında bana her türlü yardım ve desteği veren ve oldukça yararlandığım önerileri sunan danışmanım Sayın Doç. Dr. M. Emin TAĞLUK'a,

Tez çalışması süresince önerileriyle ve yardımlarıyla karşılaştığım sorunları aşmamı sağlayan Tez İzleme Komitesi Üyeleri Sayın Prof. Dr. Nusret TAN ve Sayın Doç. Dr. Müslüm ARKAN'a,

Destek ve katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Yılmaz KAYA'a, Arş. Grv. Cemal KELEŞ'e, İnönü Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik ve Elektronik Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerine ve elemanlarına çok teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışma süresince bana destek olan ve çalışmalarımın otürü ihmal ettiğim değerli Eşime, Oğluma ve özellikle bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili Anneme, Babama ve Kardeşlerime şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. KURAMSAL TEMELLER .....	9
2.1. Serebral Korteks .....	10
2.1.1. Neokorteks .....	10
2.1.2. Serebral korteks katmanları .....	11
2.1.3. Serebral korteks nöron türleri .....	11
2.1.4. Neokortikal deşarj biçimleri .....	12
2.2. Talamus .....	14
2.3. Sinir Hücresi .....	15
2.4. Sinir Hücre Elektrofizyolojisi .....	16
2.4.1. Membran potansiyelleri .....	17
2.4.2. Membran iletkenliği .....	20
2.4.3. Membran kapasitansı .....	20
2.4.4. Membran akımları .....	21
2.4.5. Hodgkin-Huxley nöron modeli .....	23
2.4.6. İyonik kanallar .....	26
2.5. Sinapslar .....	27
2.5.1. Sinaptik iletişim .....	27
2.5.2. Eksitator ve inhibitör post-sinaptik potansiyeller .....	28
2.5.3. Ateşleme eşiği ve AP oluşumu .....	29
2.5.4. Sinaptik akımlar .....	29
2.6. Nöron Popülasyonlarında Elektriksel Aktivite .....	33
2.7. Ritmik Salınımlar .....	33
2.8. Gürültü ve Rezonans .....	37
2.9. Ağ Topolojileri ve Small-World Ağ Modeli .....	39
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	43
3.1. Kortikal Hücre Modelleri .....	43
3.1.1. Piramidal (PY) hücre modeli .....	45
3.1.2. Internöron (IN) hücre modeli .....	46
3.1.3. Kortikal hızlı $Na + (INa)$ ve $K + (IKv)$ akımlar .....	47
3.1.4. Yavaş deaktive olmayan (kalıcı) $K +$ akım ( $IKm$ ) .....	48
3.1.5. Kortikal yavaş $Ca2 +$ aktivasyonlu $K +$ akım ( $IAHP$ ) .....	49
3.1.6. Kortikal kalıcı (Persistant) $Na +$ akım ( $INa(p)$ ) .....	49
3.1.7. Kortikal yüksek eşikli $Ca2 +$ L-akım ( $ICa(L)$ ) .....	50
3.1.8. Kortikal düşük eşikli $Ca2 +$ T-akım ( $ICa(T)$ ) .....	51
3.2. Talamik Hücre Modelleri .....	52
3.2.1. Talamokortikal relay (TC) hücre modeli .....	52
3.2.2. Talamik retiküler (RE) hücre modeli .....	53
3.2.3. Talamik hızlı sodyum ( $INa$ ) ve potasyum ( $IK$ ) akımlar .....	54
3.2.4. TC hücre düşük eşikli $Ca2 +$ T-akım ( $IT$ ) .....	55

3.2.5.	RE hücre düşük eşikli $Ca_2 + T$ -akım ( <i>ITs</i> ) .....	56
3.2.6.	Geçici $K +$ akım ( <i>IA</i> ) .....	57
3.2.7.	Hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik akım ( <i>Ih</i> ) .....	58
3.3.	Kalsiyum Dinamiği .....	59
3.4.	Sinaptik İletkenlik Gürültüsü .....	60
3.5.	Talamokortikal Ağ Yapısı .....	61
3.6.	Elektriksel Potansiyeller ve Matematik Modeller .....	63
3.7.	Analiz Yöntemleri .....	66
3.7.1.	Stokastik rezonans (SR) ve koherens rezonans (CR) .....	66
3.7.2.	Ortalama frekans, faz uyumu, burst senkronizasyonu .....	68
3.7.3.	Vector Strength (VS) .....	70
3.7.4.	Popülasyon spike uyumu .....	70
3.7.5.	Gerilim bağımlı senkronizasyon .....	71
4.	ARAŞTIRMA VE BULGULAR .....	73
4.1.	Kortikal Ağ .....	77
4.2.	Talamik Ağ .....	88
4.3.	Talamokortikal Ağ .....	102
5.	TARTIŞMA .....	123
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER .....	139
7.	KAYNAKLAR .....	141
	EKLER .....	155
	EK1: .....	155
	ÖZGEÇMİŞ .....	161



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Beynin kısımları .....	9
Şekil 2.2. Serebral korteks lobları.....	10
Şekil 2.3. Serebral korteks katmanları .....	11
Şekil 2.4. Neokortikal nöronlarda ateşleme davranışlar .....	13
Şekil 2.5. Talamokortikal ve intra-talamik bağlantı şeması .....	15
Şekil 2.6. Sinir hücre (motor nöron) yapısı ve işlevsel kısımları .....	16
Şekil 2.7. Potasyum iyonlarının difüzyon ve elektriksel potansiyeli.....	17
Şekil 2.8. Klorür iyonları sızıntı akım eşdeğer devresi.....	20
Şekil 2.9. Sızıntı ve membran kapasitans eşdeğer devresi .....	21
Şekil 2.10. Voltaj-bağımlı Sodyum iyon kanallarının yapısı.....	22
Şekil 2.11. Sinir hücresi elektriksel eşdeğer devresi .....	24
Şekil 2.12. Kimyasal sinapslarda pre-sinaptik post-sinaptik sinyal iletimi .....	27
Şekil 2.13. Hücrede elektriksel yük farkı ve post sinaptik girişler .....	28
Şekil 2.14. EEG’de yavaş salınımlar sırasında KC aktivite .....	36
Şekil 2.15. Sinaptik gürültü ve cevap verebilirlik yeteneğinde artış .....	38
Şekil 2.16. Small-world ağ modeli ve $L$ ile $C_s$ karakteristiği .....	41
Şekil 3.1. Talamik ve kortikal hücre modellerinin şematik gösterimi.....	43
Şekil 3.2. Talamokortikal ağ yapısı ve sinaptik bağlantılar.....	61
Şekil 4.1. Kortikal hücre grupları arasında düzgün halka biçimli bağlantı yapısı.....	78
Şekil 4.2. Kortikal ağ aktif-pasif hücre ve spike frekans değişimleri.....	79
Şekil 4.3. Kortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için hücre aktivite grafikleri .....	80
Şekil 4.4. Kortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için gerilim izleri, spatial ve temporal spike aktivite değişimleri .....	82
Şekil 4.5. Kortikal ağ gerilim bağımlı senkronizasyon değişimleri .....	83
Şekil 4.6. Kortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için VS analizleri.....	84
Şekil 4.7. Kortikal ağ faz uyumu ve burst senkronizasyon değişimleri .....	85
Şekil 4.8. Kortikal ağ spike uyumu ve farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için çapraz-korelasyon ve spike haritaları .....	86
Şekil 4.9. Kortikal ağ maksimum frekans, PSD ve SR değişimleri.....	87
Şekil 4.10. Kortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikililerinin raster, LFP ve PSD grafikleri .....	88
Şekil 4.11. Talamik TC ile RE hücre etkileşimleri ve rebound (yankı) burst’ler .....	89
Şekil 4.12. Talamik spindle salınımlar ve ritmik burst’lerin yakın görüntüsü .....	90
Şekil 4.13. Talamik hücre grupları arasında düzgün halka biçimli bağlantı yapısı.....	91
Şekil 4.14. Talamik ağ aktif-pasif hücre ve spike frekans değişimleri.....	92
Şekil 4.15. Talamik ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için hücre aktivite grafikleri .....	93
Şekil 4.16. Talamik ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için gerilim izleri, spatial ve temporal spike aktivite değişimleri .....	95
Şekil 4.17. Talamik ağ gerilim bağımlı senkronizasyon değişimleri .....	96
Şekil 4.18. Talamik ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için VS analizleri.....	97
Şekil 4.19. Talamik ağ faz uyumu ve burst senkronizasyon değişimleri .....	98
Şekil 4.20. Talamik ağ spike uyumu ve farklı $p$ ve $\sigma g$ ikili değerleri için çapraz-korelasyon ve spike haritaları .....	99
Şekil 4.21. Talamik ağ maksimum frekans, PSD ve CR değişimleri .....	100
Şekil 4.22. Talamik ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikililerinin raster, LFP ve PSD grafikleri.....	101
Şekil 4.23. Talamik ağ farklı frekans bantlarında maksimum PSD ve CR değişimleri.....	102
Şekil 4.24. Talamokortikal ağ aktif-pasif hücre ve spike frekans değişimleri .....	104
Şekil 4.25. Talamokortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için aktivite değişimleri.....	105

Şekil 4.26. Talamokortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için gerilim izleri, spatial ve temporal spike aktivite değişimleri .....	108
Şekil 4.27. Talamokortikal ağ gerilim bağımlı senkronizasyon değişimleri .....	109
Şekil 4.28. Talamokortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için VS analizleri.....	111
Şekil 4.29. Talamokortikal ağ faz uyumu ve burst senkronizasyon değişimleri .....	112
Şekil 4.30. Talamokortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için faz uyumu ve burst senkronizasyon grafikleri.....	113
Şekil 4.31. Talamokortikal ağ spike uyumu değişimleri .....	114
Şekil 4.32. Talamokortikal ağ maksimum frekans, PSD, SR ve CR değişimleri.....	116
Şekil 4.33. Talamokortikal ağ farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikililerinin raster, LFP ve PSD grafikleri.....	119
Şekil 4.34. Talamokortikal ağ farklı frekans bantlarında maksimum PSD değişimleri.....	120
Şekil 4.35. Talamokortikal ağ farklı frekans bantlarında maksimum SR değişimleri.....	121
Şekil 4.36. Talamokortikal ağ farklı frekans bantlarında maksimum CR değişimleri .....	122
Şekil EK1.1. Talamokortikal ağ $p = 0.1 - \sigma = 0.08$ için aktivite grafikleri .....	155
Şekil EK1.2. Talamokortikal ağ $p = 0.1 - \sigma = 0.04$ için aktivite grafikleri .....	155
Şekil EK1.3. Talamokortikal ağ $p = 0.8 - \sigma = 0.08$ için aktivite grafikleri .....	156
Şekil EK1.4. Talamokortikal ağ $p = 0.8 - \sigma = 0.04$ için aktivite grafikleri .....	156
Şekil EK1.5. Talamokortikal ağ $p = 0.1 - \sigma = 0.08$ için VS analizleri .....	157
Şekil EK1.6. Talamokortikal ağ $p = 0.1 - \sigma = 0.04$ için VS analizleri .....	157
Şekil EK1.7. Talamokortikal ağ $p = 0.8 - \sigma = 0.08$ için VS analizleri .....	157
Şekil EK1.8. Talamokortikal ağ $p = 0.8 - \sigma = 0.04$ için VS analizleri .....	158
Şekil EK1.9. Talamokortikal ağ $p = 0.1 - \sigma = 0.08$ için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları .....	158
Şekil EK1.10. Talamokortikal ağ $p = 0.1 - \sigma = 0.04$ için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları .....	159
Şekil EK1.11. Talamokortikal ağ $p = 0.8 - \sigma = 0.08$ için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları .....	159
Şekil EK1.12. Talamokortikal ağ $p = 0.8 - \sigma = 0.04$ için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları .....	160

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kortikal ve talamik hücrelerde görülen iyonik akımlar.....	26
Çizelge 3.1. PY hücre maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri .....	45
Çizelge 3.2. IN hücre maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri .....	46
Çizelge 3.3. Sodyum ve potasyum akım parametreleri .....	48
Çizelge 3.4. Kalıcı potasyum akımı parametreleri .....	49
Çizelge 3.5. TC ve RE hücre maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri ....	53
Çizelge 3.6. Nöronlar arası sinaptik iletkenlik büyüklükleri .....	62
Çizelge 4.1. Ağ modellerinin yaklaşık benzetim maliyetleri.....	73
Çizelge 4.2. Ağ modellerinin başlangıç parametre değerleri.....	75
Çizelge 4.3. Farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için kortikal hücre gruplarının ortalama aktivite ve standart sapma değerleri.....	81
Çizelge 4.4. Farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için talamik hücre gruplarının ortalama aktivite ve standart sapma değerleri.....	94
Çizelge 4.5. Farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için talamokortikal hücre gruplarının ortalama aktivite ve standart sapma değerleri.....	107
Çizelge 4.6. Talamokortikal hücre gruplarının farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için VS analiz değerleri.....	110
Çizelge 4.7. Talamokortikal hücre gruplarının farklı $p$ ve $\sigma g$ değer ikilileri için yavaş salınım karakteristikleri ve SR ile CR rezonans değerleri .....	117
Çizelge 5.1. Kortikal ağ aktivite ve senkronizasyon analiz değerleri.....	125
Çizelge 5.2. Talamik ağ aktivite ve senkronizasyon analiz değerleri.....	128
Çizelge 5.3. Talamokortikal ağ aktivite ve senkronizasyon analiz değerleri .....	133

## SİMGELER VE KISALTMALAR

$C_D$	Dendritik kompartıman membran kapasitansı
$C_S$	Somatik kompartıman membran kapasitansı
$C_m$	Soma membran kapasitansı
$E_x$	Reversal potansiyel ( $x: Na^+, K^+, Ca^{2+}$ veya $Cl^-$ )
$I^{iyon}$	İçsel akımlar
$I^{syn}$	Sinaptik akımlar
$I^{uyartı}$	Harici giriş
$V_D$	Dendritik kompartıman membran gerilimi
$V_S$	Akso-somatik kompartıman membran gerilimi
$g_x^{max}$	Maksimum iletkenlik ( $x: Na^+, K^+, Ca^{2+}$ veya $Cl^-$ )
$x_\infty$	$x$ kanal kapısının sürekli hal açık olma olasılığı ( $x = m, n, h$ )
$\Phi$	Sıcaklık ölçęęi
$\alpha_x, \beta_x$	Hız fonksiyonları ( $x = m, n, h$ )
$\xi$	Gauss gürültüsü
$\sigma_g$	Gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapması
$\tau_x$	$x$ kanal kapısının zaman sabiti ( $x = m, n, h$ )
$\Delta t$	Zaman penceresi
$\gamma$	Koherens faktör
$C_s$	Kümeleme katsayısı
$D$	Gürültü difüzyon katsayısı
$L$	Ortalama yol uzunluğu
$P(k)$	Ağın derece dağılımı
$V$	Soma membran gerilimi
$m, n, h$	İyon kanal kapılarının açık olma olasılıkları
$p$	SW yeniden yapılandırma olasılığı
$\kappa$	Popülasyon spike uyumu
AHP	Hiperpolarizasyon sonrası
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Asit
AP	Aksiyon potansiyeli
CC	Çapraz korelasyon
CR	Koherens rezonans
CV	Varyasyon katsayısı
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiyogram
EMG	Elektromiyografi
EPSP	Eksitator Post-sinaptik Potansiyel
ER	Erdős ve Rényi
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
FRB	Hızlı Ritmik Burst
GABA	$\gamma$ -Aminobütirik Asit

## SİMGELER VE KISALTMALAR (devam)

HH	Hodgkin-Huxley model
IB	Intrinsic Bursting
IN	Internöron
IPSP	Inhibitör Post-sinaptik Potansiyel
ISI	Spike'lar arası zaman aralığı
LFP	Yerel Alan Potansiyeli
LS	Late spiking
LTS	Low Threshold Spiking
MEG	Manyetoensefalografi
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	N-Metil-D-aspartik Asit
NREM	Hızlı Göz Hareketi Olmayan dönem
PSD	Spektral güç dağılımı
PSP	Post-sinaptik Potansiyel
PY	Piramidal hücreler
RE	Talamik retiküler nükleus
REM	Hızlı Göz Hareketi periyodu
RS	Regular Spiking
SNR	Sinyal-gürültü oranı
SR	Stokastik rezonans
SSC	Spiny stellat hücreler
SW	Small-World
SWS	Yavaş derin uyku dalgaları
TC	Talamokortikal Relay Nöron
VS	Vector Strength

# 1. GİRİŞ

Beyin dalgalarının anlık spektral yapısının beynin o anki durumu ile ilintisi her zaman nörobilimcilerin dikkatini çekmiştir. Literatürde, alfa ve beta bantları beynin uyanık halde iken yaptığı işlem süreçleriyle ilintilendirilirken, gama algısal süreçlerle ilgili olduğu ifade edilmektedir. “Yavaş salınımlar” olarak isimlendirilen düşük frekans bandındaki ritmik dalgaların ise beyninin temel fonksiyonlarından biri olduğu, beyin hızlı göz hareketleri (rapid eye movement; REM) olmayan uykunun NREM (non-REM period) safhasında veya anestezi altında iken görüldüğü raporlanmıştır [1-4]. Talamokortikal sistemde görülen bu yavaş dalgalar/salınımlar, tipik aktiviteler olduğu ve hafıza konsolidasyonu ile ilişkilendirilebileceği ifade edilmektedir [5]. Hücresel bazda birtakım eşik altı (Aksiyon potansiyeli üretmeyen) beyin aktivitelerin kümülatif faz uyumu sonucunda hücrenin cevap verebilirliğini arttırmakla daha aktif hale getirdiği ve tekrarlayan spike patlamalara neden olduğu ve dolayısıyla farklı beyin bölgelerindeki nöronal lokal-ağların senkronizasyonunda kritik bir rol oynadığı ifade edilmektedir [6]. Bu bağlamda tasarlanan topolojik beyin benzetimlerinden genellikle Small-World (SW) topoloji benzetimi önem kazanmıştır [7]. SW topolojilerinde hücrelerarası kurulan ilişki ya da bağın yeniden yapılandırması ve sinapslar arasında kurulan iletişimin sinyal gürültü oranının (SNR) bu yavaş dalgaların üzerinde etkili oldukları ifade edilmektedir [8-11]. Bu parametrelerin etkilerinin nasıl ve ne şekilde olduğu kesin olarak bilinmemekte ve detaylı bir inceleme de yapılmamıştır. *Dolayısıyla, bu tez çalışmasında SW ağ modelinde hücrelerarası yeniden yapılandırma ve sinaptik bağlantı gürültüsünün bu yavaş dalgalar üzerindeki etkilerini detayları aşağıda verilen araştırma ve değerlendirme amaçlanmıştır.*

**Ritmik aktivite-** Sinir hücreleri başta olmak üzere, birçok hücrenin endojen karakteristik yapıları ve kendi aralarındaki çapraz etkileşimleri vasıtasıyla yaşam için gerekli fizyolojik fonksiyonların gerçekleştiği sanılmaktadır. Karşılıklı etkileşimin sağladığı geri beslemeli kontrolün yanı sıra çevresel etkenlerin de yaşamsal fonksiyonların normal bir şekilde işlemesine olanak sağladığı düşünülmektedir. Bu etkileşimlerden dolayı canlıda birçok elektriksel ve fizyolojik ritmik aktiviteler ve süreçler gerçekleşmekte ve bunların bozulması ya da anormal olması durumunda, yaşamsal fonksiyonlarda bozulma ve birtakım rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olabileceği ifade edilmiştir [12]. Ritmik aktivitelerin büyük bir kısmının kontrol ve koordinasyonundan beynin sorumlu olduğu bilinmektedir.

Canlıların beyinlerinde çok düşük frekanslardan çok yüksek (~1000 Hz) frekanslara kadar çeşitli ritmik elektriksel dalgalar oluşabilmektedir [13]. Bu ritmik dalgaları anlamlı bir şekilde sınıflandırabilmek için bu salınımların her birinin farklı fizyolojik mekanizmalara bağlı olarak nasıl ve ne şekilde oluştuğunu analiz etmek gerekir. Bu nedenle, sinir bilimciler camiasında kortikal ritimlerin altında yatan biyofiziksel nedenler önemli bir araştırma konusu

olmuştur. Korteks ve talamus'tan alınan anlık elektroensefalogram (EEG) kayıtlarının beyin o anki davranış ve durumla ilişkili olduğu varsayımı ile uyku ve uyanık durumlarında EEG deki ritimlerin birbirinden oldukça farklı oldukları tespit edilmiştir [14]. Uyku sırasında alınan EEG kayıtlarında, yüksek genlikli düşük frekanslı ve zaman-uzamsal olarak uyumlu dalgalar oluşurken, uyanık, dikkat ya da hızlı göz hareketi olan (Rapid eye movement; REM) uykunun rüya görülen safhalarında alınan EEG kayıtlarında küçük genlikli, zaman-uzamsal olarak düşük eşevreselliğe (koherens) sahip yüksek frekanslı dalgaların oluştuğu tespit edilmiştir [2, 15]. Durum ve/veya davranış bağımlı çeşitli örüntüler sergileyen ve farklı frekanslara sahip olan bu dalgalar süperpozisyon esasına göre bazı EEG kayıtlarına katkıda bulunabilirler. Örneğin, derin uyku sırasında ortaya çıkan ve “yavaş-dalga salınımlar” diye isimlendirilen beyin dalgaların kortikal ve talamik hücrelerin hiperpolarizasyonu ile ilişkili spindle<sup>1</sup>, delta ve daha yavaş aktiviteler tarafından karakterize edildiği ifade edilmektedir [21]. Ayrıca, yavaş frekanslı ritmik dalgaların geniş nöronal alanlarda ve yüksek frekanslı ritmik salınımların ise daha lokalize nöronal bölgelerde ortaya çıktığı sanılmaktadır [22, 23].

Diğer taraftan, canlının birçok önemli fonksiyonunun altında büyük nöron popülasyonları kapsayan senkronize spike deşarjlarının olduğu da düşünülmektedir [24]. Farklı beyin bölgelerinin senkronizasyonunun fonksiyonel önemi, hayvanlarda yapılan tek-hücre kayıtları ve yerel alan potansiyel (Local Field Potential; LFP) çalışmaları ile insanda yapılan elektroensefalogram (EEG) ve manyetoensefalografi (MEG) gibi ölçümlerle ortaya konulmuştur [25]. Ayrıca nöronal ağ gruplarının senkronizasyonunda eşik altı aktivitelerin ve tekrarlayan spike patlamalarının (bursting) da kritik bir önemi bulunduğu düşünülmektedir. Eşik altı dalgalanmaların faz-kenetleme durumlarında hücrenin cevap verebilirliğini artırarak beyin fonksiyonel süreçlerinde oluşan spike aktivitesine olumlu bir katkı sağladığı sanılmaktadır. Burst şeklindeki elektriksel dalgaların ise farklı beyin bölgeleri arasında senkronize ritmik salınımların oluşması açısından önemli aktiviteler olduğu ifade edilmektedir [6].

***Talamokortikal sistemde ritmik aktivite-*** Talamokortikal sistemde senkronize nöronal aktiviteler; uyku, duyuşal süreçler ve epileptik kriz oluşumu sırasında kortikal ve talamik beyin bölgeleri arasındaki karşılıklı etkileşime bağılı olarak ortaya çıktıkları ifade edilmiştir [26]. Talamokortikal relay (TC) ve talamik retiküler (RE) hücreler arasındaki karşılıklı eksitatör-inhibitör denge ilişkisinin ve intra-talamik ve talamo-kortikal çevrimlerde geribeslemenin senkronize salınımların/dalgaların oluşumunda önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir [27, 28].

---

<sup>1</sup> *Spindle*-Talamus ve korteks'te ritmik yüksek genlikli 5-15 saniye periyotlarla tekrar eden ve birkaç saniye (0.5-3 saniye) süren 7-14 Hz frekanslı burst spike aktivitesi içeren parlama-ve-sönme (waxing-and-waning) biçimli dalgalar olarak tanımlanmaktadır [16]. Memelilerde hızlı göz hareketinin olmadığı uykunun erken evrelerinde (NREM evre 2) ortaya çıkan spindle'lerin [17], hafıza konsolidasyonunda önemli bir rolü bulunmaktadır [18]. Uyku daha da derinleştikçe delta (1-4 Hz) ve daha da yavaş (~1 Hz) dalga bileşimleri EEG de hâkim olmaya başlamaktadır [15, 19]. Uykuda hızlı göz hareketlerinin oluştuğu REM evresinin başlamasıyla bu yavaş dalgalar yok olur ve düşük genlik yüksek frekans karakteristikli EEG aktivitesi ortaya çıkar [20].

Kortiko-talamik bağlantıların ise modüle edici bir rolü olduğundan [29], hem korteks'in hem de talamus'un geniş alanlarında birbirinden ayırık hücre aktivitelerinin uzay-zamansal senkronizasyonunu sağladığı ifade edilmektedir [30]. Talamus'ta, bilateral dekortikasyon ve üst beyin sapı transeksiyonu sonrasında spindle şeklindeki salınımların devam ettiği [31] ve kortikal uyarıların bu salınımları daha da güçlendirdiği belirtilmiş ve TC nöronlarda ise bu salınımların oluşumunda kortiko-talamik uyarıların pre-talamik uyarılardan daha etkili olduğu ifade edilmiştir [17]. Talamokortikal sistemde derin uyku sırasında ortaya çıkan önemli salınım aktivitelerinden biri olan yavaş salınımların hafıza konsolidasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Talamokortikal ritimlerin talamik hücrelerin içsel mekanizmaları ile eksitatör-inhibitör etkileşim dengesi ve kortikal geribesleme sayesinde oluştukları kabul edilmektedir.

***Sinaptik plastisite ve ritmik aktiviteye ilişkisi-*** Uyanırken ortaya çıkan bazı salınımların algı, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler ile ilişkili olduğu [32, 33], uyku halinde ortaya çıkan birtakım salınımların ise kalıcı bellek oluşumunda kritik bir öneme sahip olduğu ifade edilmiştir [34, 35]. Senkron salınımların, öğrenme mekanizmasının temeli olan pre ve post sinaptik spike zamanı ve ateşleme oranı bağımlı sinaptik plastisitede (Spike Time Dependent Plasticity; STDP) [36], nöronlar arasındaki zamansal ilişkiyi üretmek veya güçlendirmek için uygun bir yol olduğu ifade edilmektedir [6]. Derin uyku sırasında belirli bir yönde hareket eden yavaş salınımların sinaptik etkiyi/ağırlığı biçimlendirerek kalıcı veya geçici bir sinaptik etkinlik örüntüsünü (sinaptik plastisite) oluşturabildiği ifade edilmiştir [37-39]. Yapılan bazı çalışmalarda ise uyku ile ilişkili spindle salınımların hafızanın oluşması için gerekli olduğunu [40] ve kısa ya da uzun süreli sinaptik plastisitenin bu spindle salınımlara bağımlı olduğunu gösterilmiştir [41].

***Senkron ritmisitenin beyin fonksiyonları ile ilintisi-*** Hafızayla ilişkili talamokortikal yavaş salınımlar gibi daha birçok senkronize ritmik salınımın beynin normal fonksiyonlarında kritik bir önemi olduğu söylenebilir. Örneğin eşevresel (koherent) salınımların, ya da daha genel bir ifadeyle, nöronal senkronizasyonun, eşzamanlı angaje olan bilişsel süreçlerde nöron popülasyonlar arasında koordinasyonu ve iletişimi düzenlediği düşünülmektedir [6]. Eğer birçok beyin bölgesini kapsayan geniş-ölçekli senkronize salınımlar normal beyin fonksiyonları için gerekli ise, bu durumda senkronizasyonun bozulması beyin fonksiyonlarında anormalliklere neden olabileceği ifade edilmiştir [42]. Epileptik nöbet sırasında, lokal içsel spektral bileşenler kısa bir süre içerisinde ritmisiteyi domine ederek yavaş uniform salınımlar meydana getirdiği ifade edilmiştir [43]. Parkinson hastalarında tremor'un, bazal gangliada uzuv kaslarıyla ilintili nöronal bağlantı örüntüsünde anormalliklerin yayılmasına bağlı olarak olduğu ileri sürülmektedir [44]. Ayrıca senkronizasyon bozukluklarının şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir [42, 45].

Lineer olmayan çoğu sistemde olduğu gibi, sinir hücrelerinde de var olan arkaplan aktivitenin ve hücreler arasındaki sinaptik etkileşim yapısının senkronize ritmik salınımların



oluşumunda nasıl bir rol oynadığı cevaplanması gereken önemli bir sorudur. Ayrıca, lineer olmayan dinamik sistemlerde arkaplan aktivite ve topolojik yapıya bağlı olarak zayıf sinyallerin güçlendirilerek sinyal hassasiyetinin iyileştirilmesi ve bilgi iletiminin güvenilirliği gibi konular da oldukça ilgi çekici olup bu konularda teorik ve deneysel birçok çalışma yapılmaktadır. Birçok doğal ve biyolojik sistemde olduğu gibi genel olarak gürültülü bir ortama ve birbirleriyle oldukça karmaşık bağlantı ilişkilerine sahip sinir hücreleri açısından da bu olgular ilgi çekicidir. İnsan fizyolojisinin özünde var olan gürültü, sinyal tespitini güçlendirdiği gibi talamokortikal yavaş salınımlar gibi normal beyin fonksiyonlarında da buna benzer pozitif bir katkısının olup olmadığı akla gelen önemli bir sorudur.

**Sinaptik gürültünün spike aktivitesine etkisi-** Yapılan in vivo ölçümlerde kortikal nöronların sinaptik girişlerinin oldukça titreşimli bir karakteristiğe sahip oldukları [15] ve dolayısıyla genel olarak tekil bir hücrede ortaya çıkan spike deşarjlarının belirli bir periyoda sahip olmayıp *Poisson* benzeri düzensiz bir dağılım gösterdiği düşünülmektedir [46-48]. In vivo piramidal nöronlardaki bu düzensizlik, kortikal nöronların kuvvetli, süregelen ve ilişkili yoğun bir sinaptik aktivitenin etkisi altında olmalarından kaynaklandığı ifade edilmektedir [46, 49]. Uyanık durumdaki hayvanlarda kortikal tekil bir nöronun spike aktivitesi, 1-20 Hz aralığında oldukça düzensiz deşarjlar ve membran gerilimi seviyesinde belirgin dalgalanmalar gösterdiğinden gürültülü bir aktiviteye sahip olduğunun bir göstergesi olabilir [3, 50, 51]. Bu gürültü bağımlı düzensiz spike biçiminin nöronal beyin kodunda bilgi içeriğini maksimize ettiği [52] ve karar verme ya da rastgele yürüyüş süreci gibi stokastik davranış mekanizmalarında ve hatırlama, kısa süreli hafıza ve dikkat gibi birtakım beyin fonksiyonlarında önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [53]. Benzer bir etki, genel olarak tüm beynin ya da nöron popülasyonundaki bir grup nöronun kararlılığı ile ilişkili rahatsızlıklar olan Şizofreni ve Obsesif-kompulsif bozukluk gibi patolojik hastalıklar içinde söz konusu olduğu ifade edilmiştir [53].

Serebral korteks'te yoğun bir sinaptik bağlantı yapısına sahip nöronlarda çoğunlukla kendiliğinden oluşan ani sinaptik girişlerin nöronu depolarize ederek giriş rezistansını düşürebildiği düşünülmektedir. Yüksek iletkenlik durumunun ve yoğun sinaptik aktiviteye bağlı yüksek sinaptik gürültünün nöronların bütünleyici (integrative) özelliklerini nasıl etkilediği son derece önemli bir konudur [14, 50, 54, 55]. Destexhe ve Rudolph-Lilith [55], kortikal nöronlarda yüksek iletkenlik durumu modellerini ve bunların dendritik entegrasyon üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu incelemelerinde sinaptik gürültünün nöronların cevap verebilirlikleri üzerinde oldukça etkili olduğunu ifade etmektedirler. Somadaki entegrasyonda dendritik spike'ların bir arada değerlendirilen oluşum ve iletim zamanlarının, uzaklıkla olan ters ilişkileri sebebiyle dendritik spike'ların uzaklık bağımsız bir etkileri olduğunu ve sinaptik gürültünün bu aksiyon potansiyellerinin somaya iletilmesini kolaylaştırdığını ifade etmektedirler. Sinaptik gürültünün nöronlarda kazanç ve cevap verebilirliği arttırdığını ilk

olarak Hô ve Destexhe [56] tarafından yapılan modelleme çalışmasında ifade edilmiş ve daha sonra nöronlara dinamik-kenetleme yöntemiyle in vivo benzeri sinaptik gürültü enjekte edilerek yapılan deneysel çalışmalar ile bu bulgular desteklenmiştir [57-60].

Lineer olmayan gürültülü sistemlerde deterministik sinyal cevaplarının gürültüyle optimize edilebileceği ifade edilmektedir. Stokastik rezonans (SR) olarak isimlendirilen bu olaya benzer şekilde [61-63], gürültülü lineer olmayan sistemler deterministik bir giriş sinyali olmaksızın eşevresel/koherens rezonans ya da otonom SR olarak isimlendirilen SR benzeri bir davranış gösterebilecekleri ifade edilmiştir [64]. Global bağlantılı Hodgkin-Huxley nöronlarda nümerik olarak eşevresel/koherens rezonans ilk olarak Wang vd. [64] tarafından araştırılmıştır. Wang vd. [64] tarafından yapılan çalışmada, sinaptik bağlantı şiddeti düşük olduğunda herhangi bir uzay-zamansal (spatio-temporal) düzen söz konusu olmazken, sinaptik bağlantı şiddeti yeterince büyük olduğunda gürültü şiddetine bağlı önce koherens büyürken daha sonra gürültü arttıkça düştüğü gösterilmiştir.

Rudolph ve Destexhe [8], hücre morfolojileri in vivo olarak elde edilen kedi parietal korteks gerçek verilere dayanan model çalışmalarında [65, 66], sinaptik arka plan aktivitenin (gürültü) piramidal neokortikal nöronlarda stokastik rezonans oluşturup oluşturmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada, eşik altı periyodik uyarı şiddetinin ve arka plan aktivitede korelasyonun stokastik rezonansa benzer şekilde hücrelerin cevap verebilirliğini belirgin bir şekilde arttırdığı ve bu durumun serebral korteks'te bilgi işleme ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir [8].

Shu vd. [60] dağ gelinciği prefrontal ve görsel korteks kesitlerinde katman V piramidal hücreler üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada, gerçek ve yapay eksitatör sinaptik girişlere bağlı arkaplan sinaptik aktivitenin (gürültü) hücre aktivitesi üzerinde etkilerini araştırmışlardır. Farklı genliklerde sinaptik girişlerle yapılan deneylerde, arka plan sinaptik aktivitenin zayıf girişlere karşı spike cevabı oluşturma olasılığını belirgin bir şekilde arttırdığı ve aksiyon potansiyel aktivasyonunda latans/gecikme ve jitter/seğirme sürelerini azalttığı ifade edilmiştir [60].

Stacey ve Durand [67] yaptıkları in vitro deneysel ve model çalışmalarında, hipokampal CA1 hücrelerde gürültü etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmalarında gürültüye bağlı olarak eşik altı zayıf sinaptik giriş tespitinin güçlendirilebileceği sonucuna varmışlardır. Stacey ve Durand [9] bir diğer benzetim çalışmalarında, fizyolojik koşulları da göz önünde tutarak hipokampal CA1 nöronlarda fizyolojik gürültünün ve elektriksel sinaptik bağlantıların sinyal tespitini güçlendirdiğini göstermişlerdir. Bu in vitro deneysel ve model çalışmalarında, nöronlar arası sinaptik bağ ve gürültü arasında var olan sinerjinin ağ aktivitesini senkronize ettiğini ve epilepsi benzeri bir aktivitenin ortaya çıktığını ifade etmektedirler.

Stacey vd. [10], 80 hipokampal piramidal ve 20 basket (internöron) hücreden oluşan hipokampus ağ modelinde, sinaptik gürültü ve inhibitör bağlantı şiddetinin ağın gama salınımı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Buna göre gürültü içeren sinaptik aktivitenin ve ağ

bağlantılarının, normal ve anormal koherent salınımlar oluşturduğunu ifade etmektedirler. Ayrıca gürültü ve/veya bağlantılardaki değişimin epilepsi benzeri yüksek frekanslı patolojik salınımlar oluşturabildiğini ileri sürmektedirler. Stacey vd. [11], önceki modele benzer ve ek 20 komşu piramidal nöron içeren bir diğer hipokampal benzetim çalışmalarında, epilepsi benzeri yüksek frekanslı salınımların korteks'in bir epileptojenik bölgesinde başlayıp diğer normal beyin bölgelerine nasıl yayıldığını göstermeye çalışmışlardır. Farklı nöron popülasyonları arasındaki karşılıklı etkileşimi birtakım senkronizasyon ölçütleriyle analiz etmişlerdir. Dokuyu çevreleyen yüzeyle sınırlı bir alana yayılabilen normal dalgalanmaların aksine epileptik dalgalanmaların komşu dokulara rahatlıkla yayıldığını ifade etmektedirler. Stacey vd. [10, 11] bu çalışmalardan elde ettikleri bulgulara göre, gürültünün işaret işleme ve epilepsi benzeri salınımlarda çok önemli bir rolü olduğunu ifade etmektedirler.

***Nöronal ağ ile Small-world topolojisinin uyumluluğu-*** Daha öncede ifade edildiği gibi, hücreler arası sinaptik ilişki yapısının ya da diğer bir ifadeyle topolojinin senkronize salınım aktivitelerinin oluşum dinamikleri üzerinde en az sinaptik gürültü kadar kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Maymunun [68-70] ve kedi [69, 70] görsel korteks'i üzerinde yapılan çalışmaların bulguları, komşu bölgeler arasında sıkı, uzak bölgeler arasında ise daha az sayıda bağın olduğunu göstermektedir. Bu anatomik bağlantı yapısı bundan yıllar sonra Watts ve Strogatz [71] tarafından geliştirilen Small-World (SW) modelle uyumluluk göstermektedir [7]. Hilgetag ve Grant [72] tarafından yapılan çalışmada, büyük ölçekli maymun ve kedi korteksinin yüksek kümeleme ve düşük yol uzunluğu gibi karakteristikleri SW özelliklerine sahip olduğu ifade edilmiştir. İnsan beyni üzerinde yapılan manyetoensefalografi (MEG) [73], elektroensefalogram (EEG) [74] ve manyetik rezonans görüntüleme (fMRI/MRI) [75-77] kayıt çalışmalarının analiz sonuçları, benzer şekilde beyin fonksiyonel bölgeleri arasındaki bağlantı örüntüsünün farklı bölgeler arasında kısayol bağlantılar ve kümelenmiş lokal bağlantılar biçiminde SW bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir [7].

Bu deneysel çalışmalar, beyin bilgi işleme karmaşık fonksiyonlara ve en düşük bağlantı maliyeti özelliklerine sahip olacak biçimde geliştiğini göstermektedir. Bağlantı maliyetini düşük tutmak için bağlantıların komşu düğümlerle sınırlandırıldığı düşünülürse uzak bölgelere bilgi iletimi gecikecek ve harcanan metabolik enerji artacaktır [78]. Bu nedenle uzak beyin bölgeleri arasında SW modelde olduğu gibi birkaç kısayol bulunmaktadır [79]. Bu bağlamda beyin anatomik bağlantı yapısının bağlantı ve enerji maliyeti düşük olacak biçimde SW modelde olduğu gibi lokal kümelenmeler ve uzak bölgeler arasında kısa yollar biçiminde geliştiği ifade edilmektedir [78, 79]. Beynin small-world yapısının oluşumunu araştıran sinir bilimciler, diğer düzenli ve düzensiz ağ yapılarının aksine bu ağ topolojisinin hızlı sinyal işleme ile birlikte eşevresel salınım için uygun bir yapı olduğunu [80] ve bu yapının çeşitli çevresel duyar ve motor istemlerle şekillendiğini düşünmektedirler [81, 82].

Korteks ile ilişkili birtakım yapısal ve fonksiyonel beyin hastalıklarının (şizofreni, Alzheimer vb.) nedenleri arasında beynin small-world özellikli anatomik network yapısındaki değişimlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir [76]. Şizofreni hastalarında beyin anatomik ağ yapısının grafiksel açıdan ilk incelemesi Bassett vd. [77] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre, nöro-gelişimsel hastalıklı beynin ağ yapısında SW ve derece dağılımı gibi global parametrelerin çok fazla değişmediği, beyin organizasyonunun önemli açılardan korunduğu fakat bağlantı verimliliğinin düşük ve merkez düğümlerin anormal kümелendiği çok-modlu (multimodal) bir ağ karakteristiğinin söz konusu olduğu ifade edilmektedir.

Sun vd. [83] basit stokastik Hodgkin-Huxley nöronlardan oluşan Watts-Strogatz SW ağlarda, membran büyüklüğü ve kanal blokajına bağlı sodyum ve potasyum kanal gürültü seviyesinin eşevresel spike ateşleme üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, sodyum kanal gürültü şiddetinin dominant bir etkiye sahip olduğunu ve sodyum kanal gürültü şiddetine bağlı olarak spike uyumunun düştüğünü, aksine potasyum kanal gürültü şiddetine bağlı olarak ise spike uyumunun arttığı ifade edilmektedir. Bu model çalışmasında elde edilen sonuçlara göre, eşevresel spike aktivitesinin tamamen kanal gürültü şiddetine bağlı olduğu ve SW yeniden bağlanma (rewiring) olasılığına ( $p$ ) herhangi bir etkisi olmadığı ifade edilmektedir.

Nöronal senkronizasyon ve ritmik salınım, birçok açıdan nöronal aktivite ile ilişkili iki ya da daha fazla olayın zaman içinde eşevresel bir şekilde orta çıkması şeklinde tanımlanabilir. Uyku ya da uyanık durumlarda ortaya çıkan neokortikal, talamik ve talamokortikal senkronize ritmik salınımlar, hem lokal hem de uzak bölgelerdeki nöronların senkronize ritmik aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [84]. Nöronların içsel karakteristiklerinin ve sinaptik ilişkilerinin bu ritmik salınımlı aktivitelerin oluşumunda nasıl bir etkiye sahip olduğunu deneysel olarak araştırmanın oldukça güç olduğu ortadadır. Bu noktada hesaplamalı yöntemler spindle salınımlar ve/veya diğer çeşitli talamokortikal salınımların altında yatan mekanizmaları araştırmada ve bu salınımların nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarla nasıl bir ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmada oldukça kullanışlı araçlardır. Ayrıca hesaplamalı modeller patolojik davranışların oluşumundaki kritik parametreleri belirlemede ve tutarsız deneysel gözlemlerden kaynaklı yanılgıları azaltma konusunda da yardımcı olabilirler [15].

Günümüzde birçok araştırma grubu insan beynin benzetimi amacıyla hatırı sayılır büyüklükte yapay biyolojik nöronal ağlar tasarlamaktadır. Şuan da bile halen bu çalışmalar tamamen bu amaca ulaşmasa da, insan korteksindeki milyarlarca karmaşık bağlantılı nörona karşılık göreceli oldukça düşük yoğunluklu bağlantılara sahip çok daha az sayıda (on binlerce nöronlu) nöron içeren benzetimler yapılabilmektedir. Benzer şekilde salınımlı ritimler, büyük nöron popülasyonlarında tespit edilmiş olmakla birlikte talamokortikal salınımlar birtakım akımların ya da birkaç farklı tipte nöronun birbirleriyle etkileşimiyle oluştuğu göz önüne alındığında, salınım ritimlerinin küçük ölçekli bilgisayar modelleriyle benzetimleri yapılabilmektedir [39]. Fizyolojik senkronize ritmik salınım aktivitelerinin oluşum

dinamiklerinin, SW topoloji ve gürültülü sinaptik iletkenlik açılarından gerçekçi bir modele dayalı analizleri deneysel zorlukları ortadan kaldırma potansiyeli olduğu gibi, elde edilen sonuçlar birtakım patolojilerin nedenleri ve çözümleri açısından önemli bir perspektif ortaya koyacaktır. Gerek SW yeniden bağlanma olasılığının ( $p$ ) gerekse gürültülü sinaptik iletkenliğin ( $\sigma_g$ ) eşevresel ve senkronize spike deşarjlarında kritik bir önemi olduğu göz önüne alındığında talamokortikal ritmik salınımların oluşumunda bu parametrelerin nasıl bir etki oluşturduğu cevaplanması gereken önemli sorudur.

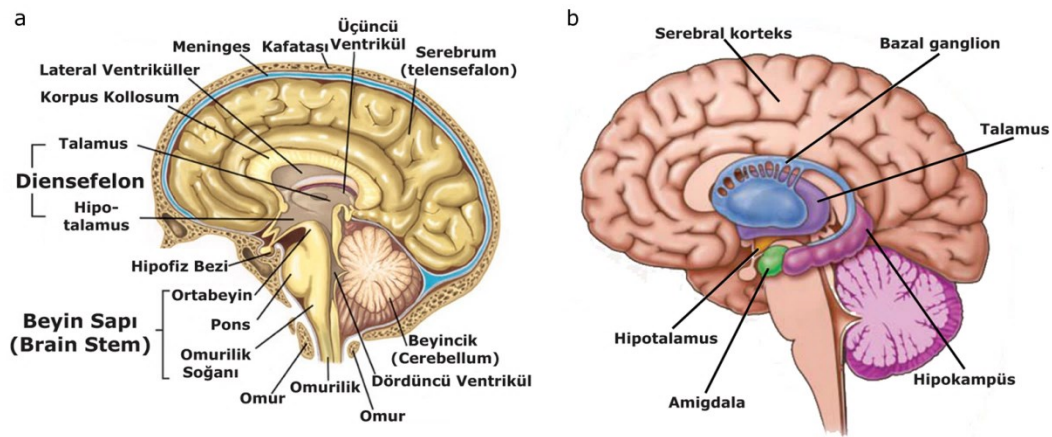
***Bu tez çalışmasında***, özellikle derin uyku sırasında ortaya çıkan yavaş salınımlar ve bu salınımlarla süperpozisyon esasına göre bir arada bulunabilen delta, spindle ya da gama gibi daha hızlı bileşenlerin SW yeniden bağlanma olasılığına ( $p$ ) ve gürültülü sinaptik iletkenliğin standart sapmasına ( $\sigma_g$ ) bağlı etkinlikleri ve değişim dinamikleri analiz edilmiştir. Bu amaçla hem talamokortikal sistemin bütünü bir arada hem de kortikal ve talamik sistemler birbirinden izole edilerek  $\sigma_g$  ve  $p$  parametrelerine bağlı birtakım analizler yapılmıştır. Burada yapılan analizler sonucunda, kortikal, talamik ve talamokortikal sistemlerde optimal  $\sigma_g$  ve  $p$  değerlerinde sistemin kendi iç dinamiklerine karşı hassasiyetinin artarak salınımlı aktivitesinin güçlendiği ve ritmik salınımlı aktivitelerin rezonansa girerek daha eşevresel deşarjlar ve dalga biçimli salınımlar ürettiği görülmüştür.

Ayrıca, talamokortikal sistemlerden kaynaklı oluşan senkronize ritmik salınımların çeşitli normal beyin fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu ve bu salınımlardaki anormalliklerin hem nörolojik hem de nöropsikolojik patolojilerin oluşmasına neden olabildiği deneysel sonuçlarla irdelenmiştir. Elde edilen sonuçların, literatürde var olan hem deneysel hem de hesapsal yöntemlerle elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Kendiliğinden ortaya çıkan bu salınımların fizyolojik mekanizmalarının anlaşılması bunların işlevlerini anlamamızı sağlayacağı ve beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Yapılan araştırma sonucu edinilen kanaate göre, karmaşık salınım davranışlarının modellendiği ve bu salınımların hem SW yeniden yapılandırma hem de gürültülü sinaptik iletkenliğe bağlı değişimlerinin detaylı analizlerinin yapıldığı bu tez çalışması, gerek kortikal ve talamik detaylı hücre modelleri gerekse talamokortikal ağ modelleri göz önüne alındığında, yapılan ilk çalışmadır. Burada diğer birçok çalışmadaki gibi basitleştirilmiş matematik modeller kullanılmamış ve mümkün olduğu kadar gerçeğe en yakın elektrofizyolojik koşullar ve sinaptik bağ çeşitleri kullanılarak tez kapsamında yer alan izole kortikal ve talamik ağ modelleri ile talamokortikal ağ modellerine ait tüm uygulamalar gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca bu alanda araştırılması gereken açık konular tespit edilmiş ve tezin son bölümünde bu bilgilere de yer verilmiştir.

## 2. KURAMSAL TEMELLER

Geçen yüzyıl içerisinde biyolojik araştırmalar gelişen ve ilerleyen modern yöntemlerle birlikte beynin yapısı ve fonksiyonları ile ilgili oldukça detaylı bilgiler literatüre kazandırmıştır. Beyin fonksiyonları, sadece yürüme, görme, hissetme, işitme ya da sindirim gibi motor, duyuşal ya da otonom sistemlerden ibaret olmayıp düşünme, öğrenme ya da farklı şeyler tasarlama gibi daha karmaşık bilişsel davranışları da kapsamaktadır. Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) bu karmaşık süreçlerinin oluşumunda rol alan ve neredeyse tüm yaşamsal fonksiyonların gerçekleşmesini sağlayan beynin özelleşmiş çeşitli bölümleri bulunmaktadır. MSS temel olarak Şekil 2.1(a)'da gösterildiği gibi omurilik (spinal cord), omurilik soğanı (medulla oblongata), pons, ortabeyin (midbrain), beyincik (cerebellum), diensefalon ve serebrum (telensefalon) olmak üzere yedi ana kısımdan oluşan iki taraflı simetrik bir yapıdır [85]. Bu tez çalışmasının odak noktasını oluşturan talamokortikal ritimler, talamus ve serebral korteks (serebral hemisferlerin dış bölümü) beyin bölgeleri ile ilişkilidir.



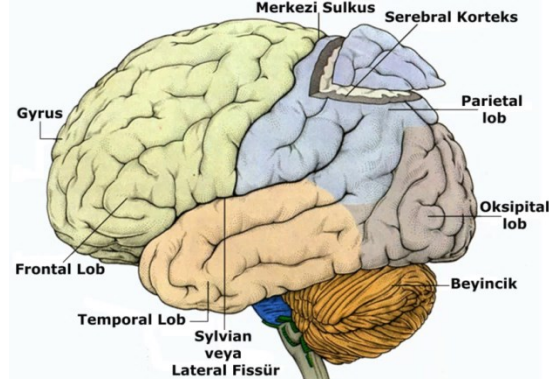
Şekil 2.1. Beynin kısımları

Ortabeyin ve serebral korteks arasında bulunan ve hipotalamus ile birlikte diencephalon'un temel iki kısmından biri olan talamus, duyuşal sinyalleri alarak filtreleyip [86] korteks'e aktaran bir geçiş kapısı olarak tanımlanmaktadır [87, 88]. Talamus, korteks'e doğrudan bağlı olup, koku ve hipokampal korteks dışında kalan korteks bölümleri (neokorteks) ile sıkı bir ilişki içindedir [85, 87, 88]. Korteks'in neredeyse tüm bölgeleri talamus'taki özel birtakım alanlarla bağlantılıdır ve talamus'taki bu özel alanların uyarılması korteks'i, korteks'in uyarılması da geri bildirim şeklinde talamus'taki bu özgül bölgelerin uyarılmasını sağlamaktadır [89]. Serebrum gri ve beyaz maddeden oluşan alanları içermekte ve korpus kollosum (corpus callosum) ile birbirine bağlı simetrik sağ ve sol Serebral hemisfer olarak ikiye ayrılmaktadır [90]. Şekil 2.1(b)'de görüldüğü gibi serebral hemisferlerin dış bölümünde buruşuk/kıvrımlı serebral korteks ve iç kısımlarında bazal ganglion, hipokampus ve amigdaloid (bademsi)

çekirdek bulunmaktadır [85]. Korteks; algı, duyu, hareket ve düşünme gibi en karmaşık fonksiyonlardan sorumlu beynin en yüksek seviyeli bölgesidir [91].

## 2.1. Serebral Korteks

Serebral korteks (beyin kabuğu), yaklaşık 2-3 mm kalınlığa sahip [92] ve serebrum'un dışını oluşturan beyin korteksinin bir parçasıdır [93]. Korteks, sinir hücre gövdelerinden ve miyelinsiz sinir liflerinden oluşan gri madde tabakasıdır. Bu tabakanın altında beynin değişik bölgelerini birbirine bağlayan miyelinli sinir liflerinden oluşan beyaz madde bulunur. Duyusal algılama, nesne ve olay betimleme, planlama ve karar verme gibi tüm üst seviye fizyolojik fonksiyonların bu biyolojik alt-tabaka bağlantılarının ve neokorteks'teki nöron dağılımlarının faaliyetleri olduğu düşünülmektedir [94]. Oldukça ince olmasına rağmen korteks sulkus ve gyrus olarak isimlendirilen çok sayıda derin oluk ve kıvrıklığa sahiptir (Şekil 2.2). Bu kıvrımlı yapı, kortikal maddenin beyin boşluğunda bulunduğu bölgenin boyutunu artırmadan çok daha büyük bir yüzey alanına (yaklaşık  $2600 \text{ cm}^2$ ) sahip olmasının yanında [92], anatomistlere farklı serebral korteks bölgelerinin ayrıştırılmasında uygun işaretler sağlamaktadır. Beynin iki hemisferini kaplayan korteks anatomik olarak Şekil 2.2'te görüldüğü gibi frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere dört ana lob ya da bölgeye ayrılmaktadır [93].



Şekil 2.2. Serebral korteks lobları

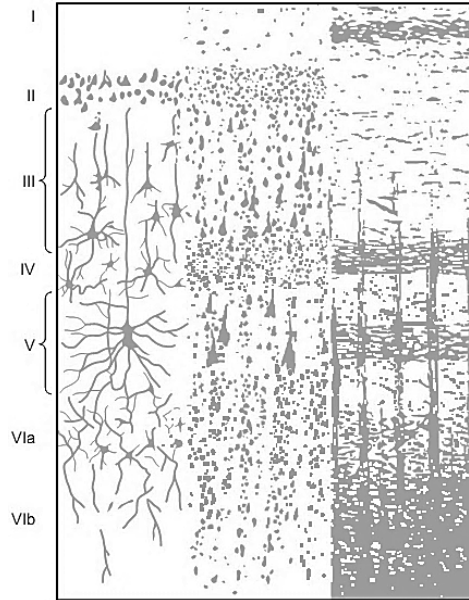
### 2.1.1. Neokorteks

Memelilerde serebral korteksinin büyük bir bölümü (yaklaşık %90) neokorteks (altı katmanlı neopallium ve isokorteks) olarak isimlendirilmektedir [95]. Bu nedenle ileriki konularda korteks ve neokorteks eşanlamda birlikte kullanılacaktır. Neokorteks'te, yatay katmanlar ve bu katmanlar arasında bir grup nöronun dikey sinaptik bağlantılarından oluşan bir yapıda olduğu ifade edilmektedir [92]. Farklı kortikal ve alt-kortikal katmanlar birbirleriyle neokorteks'in temel birimi (yaklaşık 80-100 nöron) olarak ifade edilen bu dikey kolon biçimli bağlantılarla bağlıdırlar [92, 96]. Neokorteks'teki nöronların büyük bir bölümü eksitator

piramidal hücrelerden (PY) ve geri kalanlar ise çoğunluğu inhibitör olan internöronlardan (IN) oluşmaktadır. Internöronların büyük çoğunluğu inhibitör hücreler olmasına rağmen spiny stellat hücreler (SSC) önemli eksitator (Glutamat-erjik) internöronlardır [96].

### 2.1.2. Serebral korteks katmanları

Korteks'in katman olarak isimlendirilen farklı derinliklerinde farklı hücre tipleri bulunmaktadır. Campbell [97] ve Cajal [98] daha farklı sayılarda katman olduğunu ifade etselerde, Brodmann ve Garey [99] serebral korteks'i altı farklı katmana ayırmıştır. Bu altı katmanlı notasyon memeli korteksiyle ilgili yapılan birçok anatomik ve fizyolojik çalışmada kabul görmüş ve yaygın bir şekilde kullanılmıştır [100]. Korteks'in farklı bölgelerinde katmanlar daralmakta, genişlemekte ya da alt kısımlara ayrılmaktadır [93]. Ancak korteks genel olarak Şekil 2.3'de gösterildiği gibi bir histolojik görünüme sahiptir.



Şekil 2.3. Serebral korteks katmanları [93]

Katman I moleküler tabaka, katman II dış granüler tabaka, katman III dış piramidal hücre tabakası, katman IV iç granüler tabaka, katman V büyük piramidal hücre tabakası ve katman VI mutiform veya poliform hücre tabakası olarak isimlendirilmektedir [93]. Bu katmanlardaki hücreler, aksonal ve dendritik biçimler ile dağılımlar gibi hücresel morfolojilere ve fizyolojik özelliklere göre farklılık göstermektedirler [101].

### 2.1.3. Serebral korteks nöron türleri

Basit biçimli ve belirli bir alanda bulunan diğer doku hücrelerinin aksine nöronlar oldukça çeşitli ve karmaşık biçimlere sahip olabilmektedirler. Karmaşık fonksiyonları icra edebilecek gelişmiş bir beyne sahip canlılarda beynin gelişimi ile nöron çeşitliliği arasında bir



ilişki olduğu düşünülmektedir [78]. Nöronlar yapısal olarak unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadırlar [85]. İşlevlerine göre ise, sensör nöron, motor nöron ve internöron olmak üzere üç tür nöron bulunmaktadır [86].

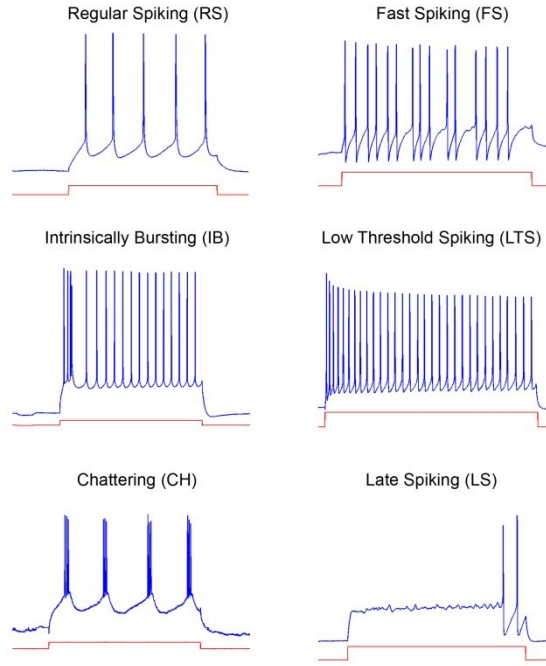
Bazal ganglion, talamus ve beyincik az sayıda nöron çeşidine sahip iken aksine korteks ve hipokampus ise özellikle GABA-erjik internöronlardan oluşan oldukça çeşitli nöron türlerine sahiptir [78]. Neokorteks'te nöronlar katmanlar arasına farklı kortikal ve alt-kortikal tabakaları birleştirecek bir düzende yerleşmiştir [96]. Bu nedenle neokortikal nöronlar buldukları bölge, morfolojileri, sinaptik bağlantıları, biyokimyasal özellikleri ya da spike davranışları gibi çeşitli özelliklerine göre kategorize edilebilmektedirler [102, 103]. Neokortikal nöronlar morfolojik olarak oldukça çeşitli olduklarından [98], elektrofizyolojik özellikler açısından da oldukça karmaşıktırlar [103].

Neokorteks'te bulunan nöronların %70-80'i anatomik, fizyolojik ve moleküler özellikleri diğer hücrelerden açık bir biçimde farklı eksitator nöronlar [104] ve geri kalan %20-30 ise kortikal aktiviteyi bastıran ve modüle eden çok çeşitli GABA-erjik inhibitör internöronlardan oluşmaktadır [96, 105]. Eksitator hücreler sadece piramidal nöron ve spiny stellat internöronlardan oluşurken [96, 104], aksine inhibitör internöronlar morfolojik, elektrofizyolojik ve moleküler biyolojik özellikleri ile birlikte bağlantı yapıları açısından oldukça çeşitlilik gösteren hücrelerdir [78, 105]. Piramidal hücreler farklı kortikal ve diğer beyin bölgeleri arasında bilgi transferi ile özelleşmiş hücreler iken, internöronlar inhibitör giriş sağlayarak piramidal hücre cevaplarını düzenleyen kritik bir öneme sahiptirler [105]. Inhibitör hücreler ile eksitator hücreler arasında en belirgin farklar, düşük yoğunluklu dikenler (spine), boncuksu dendritler, lokal aksonal dağılım karakteristikli olmaları ve apikal dendritlerinin olmaması olarak sıralanabilir [105]. Aksonal yayılımları genelde aynı kolon içinde sınırlı kaldığından internöron olarak isimlendirilirler. Internöronların değişik soma biçimleri (oval, iğsi, üçgen ve ters piramidal gibi) ve apikal dendritler yerine pia'ya veya beyaz maddeye ulaşabilen oldukça dallanmış belirgin dendrit morfolojileri (bipolar, bitufted ve çok kutuplu) bulunmaktadır [104].

#### **2.1.4. Neokortikal deşarj biçimleri**

Neokorteks'te nöronlar morfolojilerine göre kabaca dikenli (spiny) dendritlere sahip piramidal ve seyrek dikenli dendritlere sahip piramidal olmayan hücreler olarak sınıflandırılmanın yanı sıra elektrofizyolojik özelliklerine göre de farklı gruplara ayrılabilirler [39, 106, 107]. İlk grup, kortikal nöronların büyük çoğunluğunu oluşturan frekans adaptasyonlu tekil spike dizilerine sahip Regular Spiking (RS) nöronlardır. İkinci grup Intrinsically Bursting (IB) nöronlar, 5-10 Hz periyotlarla tekrarlayan belirgin bir inaktivasyon süresi, bunu takip eden hiperpolarizasyon ve nöronal sessizlik aşamasına sahip aksiyon potansiyel (AP) kümeleri

oluştururlar. Üçüncü grup Chattering ya da diğer adıyla Fast Rhythmic Bursts (FRB) nöronlar, 30-50 Hz frekanslarla tekrar eden yüksek frekanslı (300-600 Hz) burst spike'lar oluştururlar. Dördüncü grup Fast Spiking (FS) nöronlar, frekans adaptasyonsuz yüksek frekanslı tonik tekil spike dizileri oluştururlar [39, 102, 103, 106-109]. Tüm FS nöronlar morfolojik olarak dikensiz internöronlar olmakla birlikte tüm internöronlar FS değildir ve internöronlar elektrofizyolojik açıdan oldukça çeşitli sınıflara ayrılırlar [110]. Neokorteks'te Low Threshold Spiking (LTS) [20] ve Late Spiking (LS) [111] spike ateşleme biçimine sahip internöronlar da bulunmaktadır. Şekil 2.4'te memeli neokorteks'inde görülen bu altı farklı ateşleme davranışı görülmektedir [103, 108, 112].



Şekil 2.4. Neokortikal nöronlarda ateşleme davranışları [113]

RS ve IB nöronlar genellikle piramit biçimli ve bazı SSC hücrelerdir [106, 107], GABA-erjik IN hücreler çoğunlukla FS ateşleme biçimine sahip [102, 103] olmakla birlikte bu hücreler de kendilerine özgü ve frekans adaptasyonu gösteren çeşitli spike davranışları gösterebilmektedirler [111, 114]. FRB ateşleme biçimi PY ve dikenli veya dikensiz IN'larda görülür [106]. Genelde talamik hücrelerde görülen LTS deşarj biçimi bazı kortikal hücrelerde de görülebilmektedir [20]. Serebral korteks katman I de inhibisyon ve post-sinaptik aktiviteleri tanımlanmış olmasa da internöron benzeri morfolojiye ve GABA-erjik markerlara sahip LS deşarj biçimli internöronların bulunduğu ifade edilmektedir [111].

Nöronların içsel karakteristikleri göz önüne alındığında, spike deşarjların statik olmadığı ve çeşitli etkenlerle değişebildiği söylenebilir. Örneğin hücre içine enjekte edilen depolarize edici akım burst deşarj davranışın RS davranışa dönüşmesine neden olabilir [37, 115]. Benzer deşarj değişimleri, in vitro neokortikal kesitlere asetilkolin banyo uygulaması yapıldığında [115], mesopontine kolinerjik hücreler uyarıldıklarında [116] veya derin uykudan

REM uykuya geçildiğinde [3] görülmektedir. Ayrıca in vitro deneysel [117] ve matematiksel model [118] çalışmaları, hücre dışı potasyum konsantrasyonu ( $[K^+]_{dış}$ ) arttığında RS deşarj biçiminin burst deşarj biçimine dönüştüğünü, aksine azaldığında ise interspike interval (ISI) varyasyon katsayısının (CV) düştüğünü ve dolayısıyla daha düzenli RS deşarjlar oluştuğunu göstermektedir [118].

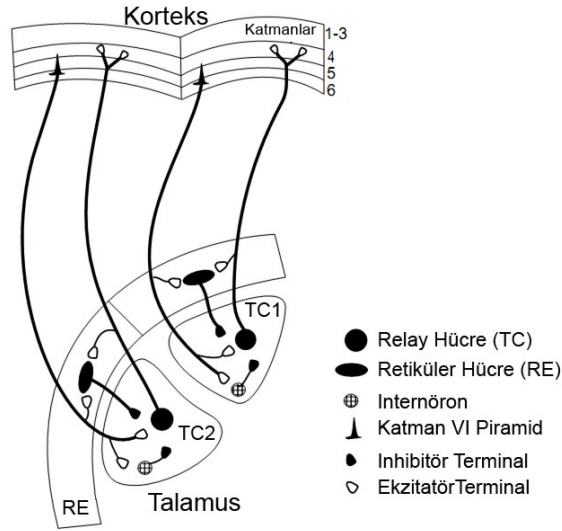
## 2.2. Talamus

Talamus, allokorteks olarak isimlendirilen koku korteks'i ve hipokampus dışında kalan ve serebral korteks'in büyük bir kısmını oluşturan neokorteks'e iletilecek dış dünyayla ilgili neredeyse tüm bilgilerin geçiş kapısıdır [88]. Görsel, işitsel ve dokunma ya da tatma gibi duyuşal sinyallerin neokorteks'te duyu merkezlerine ve beyincik veya bazal ganglionlardan gelen hareketle ilgili bilgilerin neokorteks'in ilgili bölgesine iletilmesinde temel geçiş noktasıdır [85, 87, 88]. Talamus göreceli olarak küçük olmasına rağmen, farklı afferent (görsel, işitsel, somatosensöriyel, beyincik vb.) sinyalleri, yapısal ve fonksiyonel olarak özelleşmiş ilgili serebral korteks bölgelerine iletmekle karakterize olmuş talamik retiküler nükleus (RE) hariç genel olarak talamik relay (TC) olarak isimlendirilen çeşitli hücre gruplarına bölünmüş bir yapıya sahiptir [87, 88].

Korteks ve talamus arasında bulunan yapısal ve fonksiyonel talamokortikal bağlantılar, talamik nöron aktivitesinin korteks'e yansımaları sağlamaktadır. Talamik sistemde, anatomik olarak sinyalleri neokorteks'e ileten glutamat-erjik eksitatör TC, aksonal uzantıları dorsal talamus'a uzanan GABA-erjik inhibitör RE ve aksonal projeksiyonları hücre gövdesinin bulunduğu alanla sınırlı talamik GABA-erjik internöronlar olmak üzere temelde üç tip hücre bulunmaktadır [87, 88, 106, 113, 119]. Neokortikal hücrelerin çeşitliliğinin aksine birkaç istisna dışında talamik bu üç hücre tipi, morfolojik [120] ve elektrofizyolojik [121] özellikleri açısından homojendirler [106]. Talamik hücrelerin spike deşarj karakteristiğinde düşük eşikli  $Ca^{2+}$  bağımlı geçici içsel bir akımın ( $I_T$ ) oldukça büyük bir rolü bulunmaktadır [20, 122]. Hücre depolarize olduğunda  $I_T$  inaktive olduğundan tonik ateşleme görülürken, hiperpolarizasyon olduğunda ise  $I_T$  aktive (de-inaktive) olarak düşük eşikli burst biçimindeki (LTS) deşarjlar görülür [106].

Şekil 2.5'de görüldüğü gibi Talamik TC hücreler eksitatör hızlı AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) sinapslarla RE hücrelerle bağlantılı iken, RE hücreler inhibitör hızlı  $GABA_A$  ( $\gamma$ -aminobütirik asit-A) ve yavaş  $GABA_B$  ( $\gamma$ -aminobütirik asit-B) sinapslarla TC hücrelerle bağlantılıdır [123, 124]. TC hücreler, yakın RE hücrelerden güçlü ve lokal internöronlardan da zayıf inhibitör ( $GABA_A$  ve  $GABA_B$ ) bağlantılara sahiptirler ve kendi aralarında sinaptik bağlantıları bulunmamaktadır [120, 125]. RE hücreler, yakın TC

nöronlardan gelen hızlı eksitator (*AMPA*) bağlantılara ve komşu RE hücrelerden gelen hızlı inhibitör (*GABA<sub>A</sub>*) bağlantılara sahiptirler [120, 126].



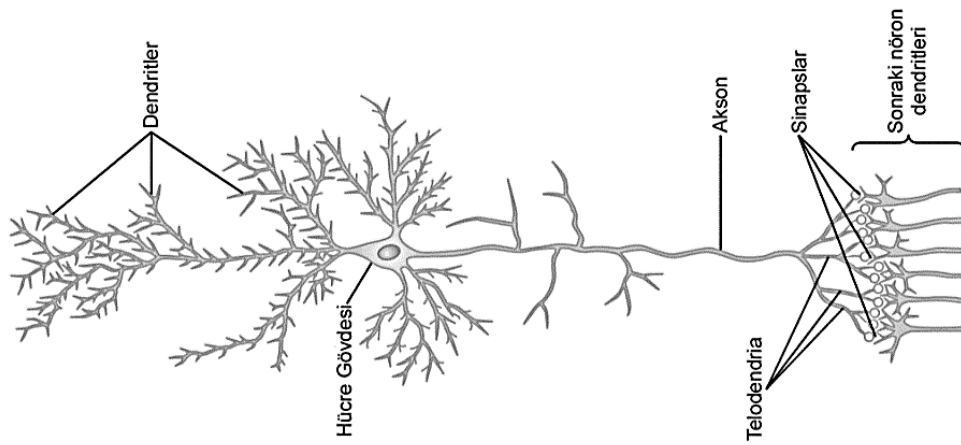
Şekil 2.5. Talamokortikal ve intra-talamik bağlantı şeması [88]

Yapılan *in vitro* [122, 127-129] ve *in vivo* [119, 130] çalışmalar, talamik hücrelerin  $Ca^{2+}$  bağımlı düşük eşikli içsel  $I_T$  akımdan dolayı membran potansiyeli depolarizasyon ve hiperpolarize durumlarında iken birbirinden farklı deşarjlar oluşturduğunu göstermektedir [106, 131]. Talamik hücreler depolarizasyon durumunda  $I_T$  inaktive olduğundan tonik spike ateşleme davranışı gösterirken, hiperpolarizasyon durumunda  $I_T$  tekrar aktive olur ve dışa doğru  $K^+$  A-akım ( $I_A$ ) olarak isimlendirilen geçici (transient) bir diğer akımla birlikte düşük eşikli spike (LTS) ya da diğer bir ifadeyle burst deşarjlar oluştururlar [106].

### 2.3. Sinir Hücresi

MSS, birbirleriyle oldukça karmaşık bir bağlantı yapısına sahip milyarlarca (yaklaşık  $10^{12}$ ) sinir hücresi ya da nöron ile sayıları sinir hücre sayısının 10-50 katını bulan enerji ve beyin dokusunun yapısal kararlılığını sürdürmesini sağlayan [132] glial hücre ya da glia olarak isimlendirilen hücrelerden oluşmaktadır [133, 134]. İnsan beyinde bu şekilde oldukça büyük sayıda sinir hücresi olmasına rağmen bu hücreler benzer bir yapıya sahip olup karmaşık insan davranışları daha çok bu hücrelerin oluşturduğu anatomik çevrimlerle ilişkilidir [85]. Nöronlar, Şekil 2.6'te görüldüğü gibi hücre gövdesi (soma), dendritler, akson ve sinaptik terminaller olmak üzere dört temel kısımdan oluşmaktadır [85]. Nöronların en büyük bileşeni olan gövde de protein sentezi, enerji üretimi ve diğer canlılık metabolizmalarını yöneten [86] ve diğer sinir hücrelerinden aldığı girişleri toplayarak çıkış bileşenine aktaran kısımdır [133]. Ayrıca soma, moleküllerin hücre içine ve hücre dışına akmasını sağlayan seçici geçirgen gözenekli bir hücre

zarı (membran) ile çevrilidir. Diğer vücut hücrelerinin aksine nöronlarda hücre membranından uzanan özel çıkıntılar olan ve diğer hücreler ile iletişim sağlayan dendritler ve aksonlar bulunmaktadır [134]. İki nöron arası bağlantı sinaps olarak isimlendirilen aksonal çıkıntılar ile sağlanır ve sinyal bu sinapslar yoluyla bir hücreden diğerine taşınır. Genellikle sinyali gönderecek nöron pre-sinaptik nöron alıcı nöron ise post-sinaptik nöron olarak isimlendirilir [132]. Pre-sinaptik hücre bağlantıları, post-sinaptik hücrenin dendritleri, bazen soma ve nadiren akson başlangıcı veya sonu arasında anatomik olarak temas etmeden (sinaptik boşluk) oluşan özel bağlantılardır [85]. Dendritler, birçok dala ayrılarak ağaç benzeri bir yapıya sahip olup, binlerce nöronun pre-sinaptik sinyalleri alarak hücre gövdesine taşınmasını sağlamaktadırlar.



Şekil 2.6. Sinir hücre (motor nöron) yapısı ve işlevsel kısımları [89]

Sinaptik girişler bazen dendritlerde toplanmasına ve işlenmesine rağmen genel olarak soma bilgi derleme bileşeni olarak kabul edilir [133]. Her bir nöronun bazen oldukça uzun olabilen elektriksel çıkış sinyalinin taşındığı bir tane aksonu bulunmaktadır. AP, aksonun başlangıcı olan akson hillock'ta başlar ve herhangi bir bozulma ve değişime uğramadan akson boyunca iletilir [85]. Bu şekilde hücre gövdesinde oluşturulan çıkış sinyali beynin farklı bölgelerindeki nöronlara, vücut kaslarına ya da bezlere iletilir [86]. Genellikle kalın aksonlar beyazımsı izolasyon maddesi olan miyelinle kaplı iken ince aksonlar miyelinsizdir [89]. Aksonlar, hedef hücreye doğru uzanan en uç kısmında diğer hücrelerle bağlantıyı sağlayan sinaptik terminallerin bulunduğu telodendria isimli birçok kola ayrılmaktadır [133].

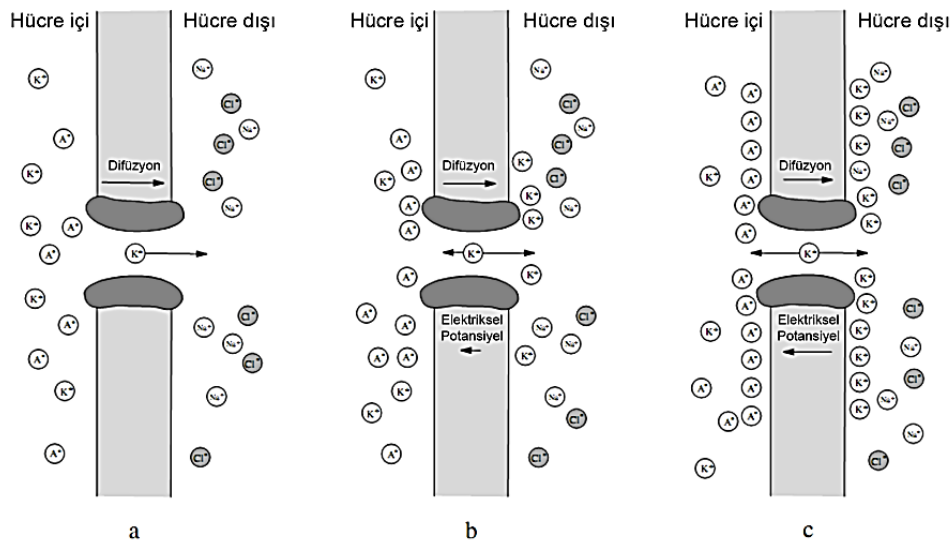
## 2.4. Sinir Hücre Elektrofizyolojisi

Sinir hücreleri temelde birbirlerine benzemektedirler ve hücrede elektriksel aktivite dört temel iyonik akım sayesinde oluşmakta ve nöronun membranı boyunca taşınmaktadır. Bu iyonik akımlar: sodyum ( $Na^+$ ), potasyum ( $K^+$ ), kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) ve kloride ( $Cl^-$ ) iyonik akımlarıdır [113]. Nöron, hücre içi (sitoplazma) ve hücre dışı (ekstrasellüler) iyonik

konsantrasyon farkından kaynaklanan bir elektrokimyasal potansiyel farka sahiptir. Hücre dışı yüksek  $Na^+$ ,  $Cl^-$  ve göreceli yüksek  $Ca^{2+}$  iyonlarından oluşurken, hücre içi yüksek  $K^+$  konsantrasyonu ve negatif yüklü moleküllere ( $A^-$ ) sahiptir [89]. Hücre zarı boyunca bulunan ve protein kanalları olarak isimlendirilen seçici geçirgen iyon kanalları veya iyon pompası sayesinde hücre içi ve dışı iyon konsantrasyon değişimiyle membran gerilimi kontrol edilir. İyon pompası aktif (ATP enerjisini kullanarak) taşıma ile iyonları hücre zarının bir tarafından diğer tarafına taşıyarak intrasellüler ve ekstrasellüler ortamların iyon konsantrasyonlarının farklı olmasına neden olmaktadır. Ayrıca hücre içi, membran dışına geçemeyen anyonlar ( $A^-$ ), hücre içinde  $K^+$  iyonlarını ve hücre dışındaki  $Cl^-$  iyonlarını membranın sırasıyla iç ve dış yüzeyine doğru çekerek bir konsantrasyon gradyanı oluştururlar [113].

#### 2.4.1. Membran potansiyelleri

Her iyon türü için membran kanalları boyunca, konsantrasyon ve elektriksel potansiyel farktan kaynaklanan iki temel güç bulunmaktadır. Şekil 2.7(a)'da görüldüğü gibi hücre içi yüksek potasyum iyon konsantrasyonu nedeniyle hücre içindeki potasyum iyonları hücre dışına doğru çok güçlü bir difüzyon eğilimi gösterir ve hücre içi net yük çoğunluğu geçirimsiz anyonlar ( $A^-$ ) nedeniyle negatif olur. Pozitif ve negatif yükler karşılıklı membran yüzeyinde birikerek zarın dış yüzünü elektropozitif ve iç yüzünü elektronegatif yaparak bir elektriksel potansiyel oluştururlar (Şekil 2.7(b)). Bu iyon hareketine zıt yönlü elektriksel potansiyel nedeniyle difüzyon hızı yavaşlamaya başlar. Bir süre sonra zıt yönlü difüzyon ve elektriksel potansiyel güçleri eşit seviyeye ulaşarak hücre dinlenme fazına geçer ve bu durumda net iyon akımını sıfırlar (Şekil 2.7(c)). Bir iyonun zar boyunca net difüzyonunu duraklatan (denge durumu), zarın iki tarafı arasındaki potansiyel düzeyine, iyonun "Nernst potansiyeli" denir [89].



Şekil 2.7. Potasyum iyonlarının difüzyon ve elektriksel potansiyeli [113]

Termodinamik teorisi gereği, olasılıksal olarak bir molekülün enerjisinin ( $E$ ), Boltzmann faktörü ile orantılı olduğu bilinmektedir;  $p(E) \propto \exp(-E/kT)$  ( $k$  Boltzmann sabiti ve  $T$  mutlak sıcaklıktır). Sabit elektrik alanda  $q$  yüklü pozitif iyonların  $x$  konumundaki enerjileri  $E(x) = qu(x)$  dir (burada  $u(x)$ ,  $x$  konumundaki potansiyeldir). Böylece,  $x$  konumu etrafında bir iyonunun bulunma olasılığı ya da diğer bir ifadeyle yoğunluğu  $\exp[-qu(x)/kT]$  ile orantılı olur. Buna göre pozitif yüklü ( $q > 0$ ) iyonlar düşük potansiyelli ( $u$ ) konumlarda daha yoğun bulunacaklardır. Böylece  $x$  noktasındaki iyon yoğunluğunu  $n(x)$  ile ifade edilirse, iki nokta ( $x_1$  ve  $x_2$ ) arasındaki iyon yoğunluğu ilişkisi aşağıdaki gibi ifade edilebilir [132].

$$\frac{n(x_1)}{n(x_2)} = \exp\left[\frac{qu(x_2) - qu(x_1)}{kT}\right] \quad (2.1)$$

Elektrik potansiyel fark ( $\Delta u = u(x_1) - u(x_2)$ ), farklı iyon yoğunluklarının oluşmasına neden olur. Denge durumu söz konusu olduğundan tersi de doğrudur, yani farklı iyon yoğunlukları elektriksel bir potansiyel fark ( $\Delta u$ ) oluşturur. Denklem 2.1 çözülerek,  $n_1$  ve  $n_2$  konsantrasyonlarına sahip iki farklı bölge arasında konsantrasyon farkından oluşan Nernst potansiyeli aşağıdaki gibi ifade edilebilir [135],

$$\Delta u = \frac{kT}{q} \ln \frac{n_2}{n_1} \quad (2.2)$$

burada  $q = 1.6 \times 10^{-19} \text{ Coulomb}$  ve  $k = 1.4 \times 10^{-23} \text{ Joule/K}$ ,  $T = 273.16 + ^\circ\text{C}$  Kelvin cinsinden sıcaklığı ifade etmektedir. Bu ifade Avogadro sayısına ( $N_A = 6.02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ) göre tekrar düzenlenirse, Boltzman sabiti molar gaz sabitiyle ( $R = N_A k$ ) ve elektriksel yük Faraday sabitiyle ( $F = N_A q$ ) değiştirilerek nernst potansiyeli, zarın sadece bir iyon türüne geçirgen olduğu varsayıldığında zarın iki tarafı arasında iyon konsantrasyonlarının oranına göre aşağıdaki denklemle ifade edilebilir [135-137]:

$$E_{iyon} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_{dış}}{[X]_{iç}} \quad (2.3)$$

burada  $[X]_{dış}$  ve  $[X]_{iç}$  sırasıyla hücre dışı ve hücre içi iyon konsantrasyonlarıdır.  $R = 8.31451 \text{ Joule/(K} \cdot \text{mole)}$  evrensel gaz sabiti,  $F = 96485 \text{ Coulomb/mole}$  Faraday sabiti,  $T$  Kelvin cinsinden ( $K = 273.16 + ^\circ\text{C}$ ) sıcaklık,  $z$  iyon valansıdır ( $Na^+$  ve  $K^+$  için 1,  $Cl^-$  için -1 ve  $Ca^{2+}$  için 2).  $K^+$  kanalları için Nernst denge potansiyeli ( $E_K$ ) genellikle yaklaşık -70 ile -90 mV arasında,  $Na^+$  kanalları için ( $E_{Na}$ ) 50 mV ya da daha büyük,  $Ca^{2+}$  kanalları için ( $E_{Ca}$ ) 150 mV civarında ve son olarak  $Cl^-$  denge potansiyeli -60 ile -65 mV arasında bir değer almaktadır [138].

Herhangi bir iyonun denge durumunda nernst potansiyelinin (örneğin;  $E_{Na} = +50 \text{ mV}$ ) pozitif olması, denge durumunda bu iyon için hücre içinin dışına göre pozitif potansiyele sahip olduğu anlamına gelir. Sodyum için, voltaj farkı  $\Delta u$  nernst potansiyelden ( $E_{Na}$ ) küçükse, konsantrasyon farkını azaltmak için daha fazla iyon hücre içine akacaktır. Eğer voltaj farkı nernst potansiyelden büyükse, sodyum iyonlar hücre dışına doğru akacaktır. Akımın yönü, voltaj farkı ( $\Delta u$ ) Nernst potansiyeli geçtiğinde ters döndüğünden çoğunlukla  $E_{Na}$  reversal (tersiyel) potansiyel olarak isimlendirilir [132].

Sükûn durumunda ( $V_{sükun} = -70 \text{ mV}$ ), potasyum iyonları dışa doğru akmaya çalışırken, sodyum iyonları içeri doğru akamaya çalışacaktır ( $E_K < V_{sükun} < E_{Na}$ ). Aynı anda iyon pompası, membranın her iki tarafına geçen iyonları tekrar eski konumlarına alarak sükûn durumunu korumaya çalışmaktadır. Nernst iyon denge potansiyeli eşitliği idealize durumda tek bir iyon için konsantrasyon ve elektriksel fark denge potansiyelini hesaplamada kullanılabilir. Fakat membran aynı anda değişik birçok iyon türüne geçirgendir. Böylece tüm membran için sükûn durumu denge potansiyeli diğer iyon konsantrasyonlarını da aynı anda hesaba katan Goldman-Hodgkin-Katz eşitliği ile aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [135].

$$V_{sükun} = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{\sum_i^N P_{X_i^+} [X_i^+]_{dış} + \sum_i^M P_{X_i^-} [X_i^-]_{iç}}{\sum_i^N P_{X_i^+} [X_i^+]_{iç} + \sum_i^M P_{X_i^-} [X_i^-]_{dış}} \right) \quad (2.4)$$

burada  $X$  iyon türünü ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  veya  $Cl^-$  olabilir) ve  $i$  iyon (Katyon veya Anyon),  $P_{X_i^{+,-}}$  hücre zarının  $X$  iyonunun geçirgenliği,  $[X_i^{+,-}]_{dış}$ ,  $[X_i^{+,-}]_{iç}$  sırasıyla hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonlarını ifade etmektedir.

Membrandan karşılıklı her iki tarafa geçen iyonların konsantrasyon farkları membran potansiyelinin hesaplanmasına dahil edilmelidir. Her bir iyonun membran potansiyeline katkısı zarın iyonu olan geçirgenliğine bağlıdır. Geçirgenlik sabitleri aşağıdaki eşitlikteki gibi ifade edilmektedirler ( $x$ :  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  veya  $Cl^-$ ):

$$P_x = \frac{RT}{Fa} u_x b_x \quad (2.5)$$

burada  $a$  membran kalınlığını,  $u_x$  iyonların membrandaki yer değişimini,  $b_x$  sulu solüsyon ile membran arasındaki bölüt katsayılarını ifade etmektedir. Sükûn durumunda geçirgenlik değerleri dev mürekkep balığı aksonu için sıcaklık  $6.3 \text{ }^\circ\text{C}$  olmak üzere  $P_K / P_{Na} / P_{Cl} = 1 / 0.04 / 0.45$  veya kurbağa kası için sıcaklık  $21 \text{ }^\circ\text{C}$  olmak üzere  $P_K / P_{Na} / P_{Cl} = 1 / 0.019 / 0.381$  olarak verilmiştir [134].

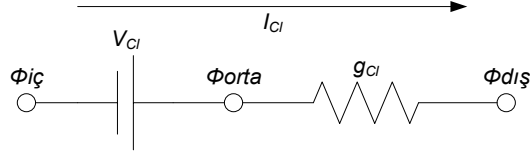


### 2.4.2. Membran iletkenliği

Membran, üzerinde iyon seçici özel kanalların bulunduğu delikli yalıtkan bir tabaka olup klorür iyonlarına oldukça geçirgendir. Bu iletken/yalıtkan kompozit, iyon akışı sonucu oluşacak bir akıma karşı önemli bir bağıl direnç ( $\rho_{iyon}$ ) göstermektedir. Bu direnç membran alanı ( $A_m$ ) ile ters, kalınlığı ( $\delta$ ) ile ise doğru orantılı olup aşağıdaki gibi ifade edilebilir [139],

$$R_{iyon} = \rho_{iyon} \delta / A_m \quad (2.6)$$

Örneğin klorür iyonu için, bağıl direnç  $\rho_{Cl} = \frac{1}{3} 10^{10} \Omega cm$  ve zar kalınlığı  $\delta = 10 nm$  varsayılırsa birim alan için iletkenlik Simens (S) cinsinden  $g_{Cl} = \frac{1}{\rho_{Cl} \delta} = 0.3 mS/cm^2$  olarak bulunur. Buna göre,  $Cl^-$  iyonlarının oluşturduğu sızıntı akım eşdeğer devre modeli aşağıda Şekil 2.8'deki gibi gösterilebilir.



Şekil 2.8. Klorür iyonları sızıntı akım eşdeğer devresi

Devre, rezistif membranın içinden dışına doğru akım akmasına karşı koyan (reversal) bir gerilim kaynağı ve iyon iletkenliği ile ifade edilmektedir. Bu durumda,

$$V_{Cl} = \phi_{iç} - \phi_{orta} \quad (2.7)$$

ohm kanunlarına göre akım ifadesi,

$$I_{Cl} = g_{Cl}(\phi_{orta} - \phi_{dış}) = g_{Cl}(\phi_{iç} - V_{Cl} - \phi_{dış}) = g_{Cl}(V - V_{Cl}) \quad (2.8)$$

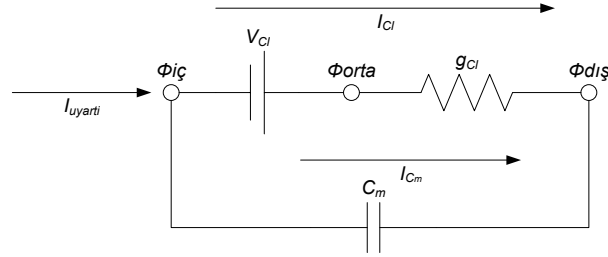
burada  $V$  membran gerilimini ifade etmekte ve akımın birimi  $\mu A/cm^2$  dir. Membran gerilimi reversal potansiyeli aştığından Şekil 2.8'da görüldüğu gibi ok yönünden bir akım oluşur.

### 2.4.3. Membran kapasitansı

Membranın direnç özelliğinin yanında ayrıca iletken iki yüzeyi arasında iyi bir dielektrik yüzey oluşturmaktadır. Zarın kapasitansı, alan ( $A_m$ ) ile doğru, kalınlık ( $\delta$ ) ile ters orantılı olup aşağıdaki gibi ifade edilebilir [139].

$$C_m = \epsilon A_m / \delta \quad (2.9)$$

burada  $\varepsilon = 10^{-12}$  F/cm birim alan için dielektrik sabitidir. Bu durumda birim alan için membran kapasitansı  $C_m = \varepsilon/\delta = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  olarak bulunur ( $\delta = 10$  nm). Membran kapasitansı ve klor iyonun oluşturduğu akımların eşdeğer devresi Şekil 2.9'deki gibi gösterilebilir.



Şekil 2.9. Sızıntı ve membran kapasitans eşdeğer devresi

Membran kapasitif akımı, zarın iki tarafı arasında potansiyel değişime ve kapasitans değerine bağlı olup aşağıdaki gibi ifade edilebilir [139]:

$$I_C(t) = C_m \frac{d}{dt} (\phi_{iç}(t) - \phi_{dış}(t)) = C_m \frac{dV}{dt}(t) \quad (2.10)$$

akımları tüm yüzey alanına ( $A_m$ ) göre ölçeklendirdiğimizde, Kirchhoff'un akım yasalarına göre uygulanan harici bir akım için membran akımları,

$$I_{uyarti}(t) = A_m I_C(t) + A_m I_{Cl}(t) \quad (2.11)$$

Denklem (2.8) ve (2.10)'a göre akım ifadeleri tekrar yazılırsa,

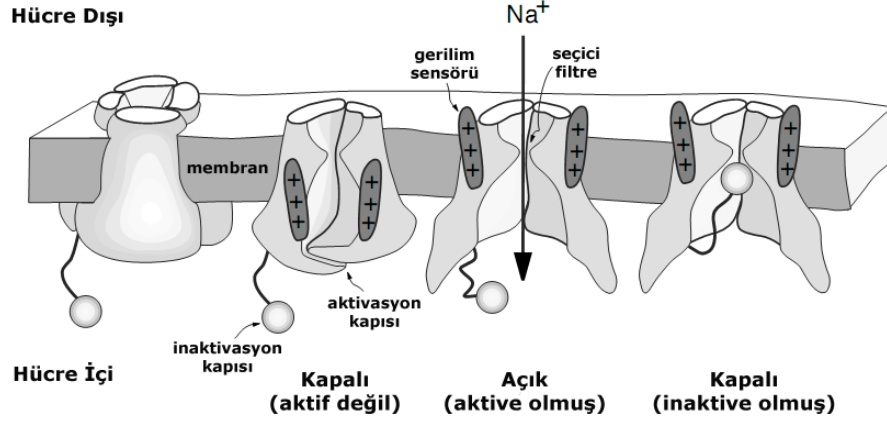
$$I_{uyarti}(t) = A_m C_m V'(t) + A_m g_{Cl}(V(t) - V_{Cl}) \quad (2.12)$$

Denklem (2.12) ifadesi, sabit kanal iletkenliğine sahip klor iyon akımının bulunduğu basit bir hücre modeli için genel bir ifade olup, gerilim bağımlı iletkenliğe sahip diğer iyonik akımlar da modele eklenerek birçok hücre modeli benzer şekilde ifade edilebilir.

#### 2.4.4. Membran akımları

Membran iyon kanalları sıvı gözeneklere sahip olan büyük ölçekli transmembran proteinlerdir. Bu kanallar birtakım biyofiziksel mekanizmalarla açılıp kapanarak iyonik vana işlevi görürler. İyon türlerine göre değişen bu protein kanallarının açılıp kapanma durumları arasında geçişlerde anahtar gibi davranan partiküller (kapı) bulunmaktadır. Bu kapılar, membran potansiyeline (voltaj-kapılı  $Na^+$  ya da  $K^+$  kanalları), hücre içi ( $Ca^{2+}$ -kapılı kanallar)

ya da hücre dışı (*AMPA*, *NMDA* ya da *GABA* reseptörler) ajanlara bağlı olabilmektedirler [113]. Kanal kapıları aktive edici (kanalı açan) ya da inaktive edici (kanalı kapatan) iki türden biri olabilir (Şekil 2.10) ve kapıları açılma/kapanma durumları gerilim bağımlı ise bu kanallar voltaj-kapılı kanallar olarak isimlendirilirler.



Şekil 2.10. Voltaj-bağımlı Sodyum iyon kanallarının yapısı [113]

Kapıların açılma ve kapanma durumları arasında geçişleri stokastik olaylar olup birimsiz olasılık terimleri ile ifade edilmektedirler. Birim alanda aynı iyon kanallarının oluşturduğu net akım aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [137, 140]:

$$I_i = g_i^{max} x^a y^b (V - E_i) \quad (2.13)$$

$g_i^{max}$  birim alanda tüm  $i$  iyonuna ait kanalların açık olması durumunda maksimum iletkenlik,  $V$  membran gerilimi,  $E_i$   $i$  iyonunun reversal (ya da Nernst) potansiyelini ifade etmektedir.  $a$  ve  $b$  sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon kapı sayılarını,  $x$  ve  $y$  ise sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının açık durumda olma olasılıklarını ifade etmektedir. Sodyum kanallarının aktivasyon ve inaktivasyon kapı sayıları sırasıyla  $a = 3$  ve  $b = 1$ , potasyum kanalının inaktivasyon kapısı olmayıp ( $b = 0$ ) dört aktivasyon ( $a = 4$ ) kapısı bulunmaktadır. İnaktivasyon kapısına sahip kanal akımları geçici (transient) akımlar ve inaktivasyon kapısı bulunmayan kanallar ise sürekli (persistent) akımlar olarak isimlendirilir. Genellikle sodyum aktivasyon ve inaktivasyon kapıları sırasıyla  $m$  ve  $h$  ile ifade edilirken, potasyum aktivasyon kapıları  $n$  ile ifade edilmektedir. Kanalların aktivasyon ve inaktivasyon kapı durumları aşağıdaki gibi basit iki durumlu birinci derece kinetik şema ile ifade edilmektedir [137, 141, 142],



burada (A) ve (K) sırasıyla açık ve kapalı durumlardır.

Kanal kapı değişkenleri olasılıksal terimler olduklarından  $0 \leq (x \text{ veya } y) \leq 1$  aralığında değerlere sahip olabilirler. Aktivasyon ve inaktivasyon kapı değişkenleri birinci derece diferansiyel denklemlerle ifade edilmektedirler. Bir iyon kanalının voltaj bağımlı aktivasyon ve benzer şekilde varsa inaktivasyon kapı dinamiği aşağıdaki gibi ifade edilebilir [137, 143],

$$\frac{dx}{dt} = \frac{(x_{\infty}(V) - x)}{\tau_x(V)} \quad (2.15)$$

$x_{\infty}(V)$  ve  $\tau_x(V)$  sırasıyla voltaj-bağımlı kararlı durum aktivasyon fonksiyonunu ve zaman sabitini ifade etmektedirler. Denklem 2.15, eğer voltaj sabit ise  $x$  değişkeninin  $\tau_x(V)$  zaman sabitine göre kararlı durum değerine ( $x_{\infty}(V)$ ) doğru yaklaşacağı anlamına gelmektedir. Asimptotik  $x_{\infty}(V)$  değişkeni ve  $\tau_x(V)$  zaman sabiti, sırasıyla  $x_{\infty}(V) = \alpha_x(V)/[\alpha_x(V) + \beta_x(V)]$  ve  $\tau_x(V) = 1/[\alpha_x(V) + \beta_x(V)]$  denklemleriyle ifade edilmektedirler [137, 143]. Membran geriliminin her yeni değerinde bu kapı dinamikleri tekrar hesaplanarak yeni değerleri belirlenir. Örneğin herhangi bir kapı değişkeni için [135],

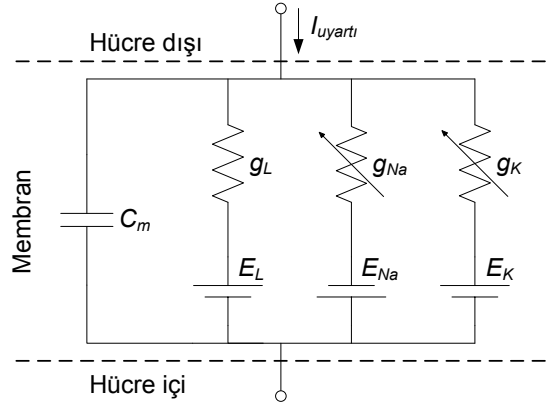
$$x(t) = x_{\infty} - (x_{\infty} - x_0)\exp(-t/\tau_x) \quad (2.16)$$

burada  $x_0$  değeri  $t = 0$  anındaki aktivasyon değişkeninin değeridir.

#### 2.4.5. Hodgkin-Huxley nöron modeli

Hücre fizyolojisi ilk olarak Hodgkin ve Huxley tarafından bir dizi deneysel çalışma ile modellenmiş [136, 137, 140, 143] ve Hodgkin-Huxley (HH) modeli olarak literatüre geçmiştir. Bu model onlara Fizyoloji ya da Tıp alanında Nobel ödülünü kazandırmış ve teorik sinirbilim de ortaya atılan birçok nöron modelinin temelini oluşturmuştur. Dev mürekkepbalığı aksonu üzerinde yapmış oldukları deneysel çalışmalara dayanarak hücre zarının fizyolojisini bir ya da daha fazla bağımsız kapıya sahip üç temel kanala ve bu kanallara bağlı oluşan üç temel akıma göre tanımlamışlardır. Bu akımlar, dört aktivasyon kapısına sahip voltaj-kapılı kanalların oluşturduğu kalıcı/sürekli  $K^+$  akımı, üç aktivasyon ve bir inaktivasyon kapısına sahip voltaj-kapılı kanalların oluşturduğu geçici/süreksiz  $Na^+$  akımı ve daha çok  $Cl^-$  iyonlarından kaynaklanan omik sızıntı akımından oluşmaktadır [132]. HH ekstrasellüler ve intrasellüler ortamları birbirinden ayıran yarı geçirgen hücre zarını elektriksel eşdeğer bir devre ile modellemişlerdir (Şekil 2.11). Şekil 2.11'de görüldüğü gibi, hücre zarı aynı zamanda kapasitif davranış sergilemekte ve zarın iyonik geçirgenliğini devrede gösterilen sodyum ve potasyum

iletkenlikleri ile ifade edilmektedir [137]. Bu model üzerinden zarın iyonik geçirgenliğini sodyum, potasyum ve klorür ya da diğer iyonlardan kaynaklı iyonik akımlarla ifade etmişlerdir.



Şekil 2.11. Sinir hücresi elektriksel eşdeğer devresi [137]

Devreye uygulanan harici  $I_{uyartı}(t)$  akımı Denklem (2.17) deki gibi kapasitif akıma ( $I_{C_m}$ ) ve iyonik akımların ( $I_{iyon}$ ) toplamına eşit olabileceğini ileri sürmüşlerdir [137],

$$I_{uyartı}(t) = I_{C_m}(t) + \sum_i I_i(t) \quad (2.17)$$

burada  $i = Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Cl^-$  (sızıntı) iyonik akımları ifade etmektedir. Şekil 2.11'de görüldüğü gibi standart HH modelinde, sodyum, potasyum ve sızıntı akımlar olmak üzere toplam üç iyonik akım bulunmaktadır. Kapasite tanımı gereği  $C_m = Q/V$  ( $Q$  ve  $V$  sırasıyla kondansatör üzerindeki şarj ve gerilimdir) ifadesinden kapasitans akımı  $I_{C_m} = C_m dV/dt$  olarak bulunur. Böylece Denklem 2.17 aşağıdaki gibi tekrar yazılabilir [137],

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{uyartı}(t) - \sum_i I_i(t) \quad (2.18)$$

burada  $V$  membran gerilimi ve  $\sum_i I_i$  iyonik akımlar toplamıdır. Yukarıda ifade edildiği gibi, HH modeli basitçe üç tip kanalla tanımlanmıştır. Sızıntı akım iletkenliği ( $G_L = g_L$ ) sabit iken, sodyum ve potasyum kanal akım iletkenlikleri ise ( $G_{Na} = g_{Na}^{max} m^3 h$  ve  $G_K = g_K^{max} n^4$ ) voltaj bağımlı kapı dinamikleriyle karakterize edilmektedirler. Nihai olarak, HH hücre zarı modeli dinamik bir sistem olarak dört diferansiyel denklem ve bunlara bağlı deterministik bir dizi fonksiyonla formülize edilmiştir [137]:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{uyartı} - \frac{I_{Na}}{G_{Na}(V - E_{Na})} - \frac{I_K}{G_K(V - E_K)} - \frac{I_L}{G_L(V - E_L)} \quad (2.19)$$

burada  $C_m = 1 \mu F/cm^2$  membran kapasitansı ve  $I_{uyartı}$  ( $\mu A/cm^2$ ) harici uyartı akımıdır.  $E_{Na} = 115 mV$ ,  $E_K = -12 mV$  ve  $E_L = 10.6 mV$  sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı

reversal potansiyelleridir.  $g_{Na}^{max} = 120 \text{ mS/cm}^2$ ,  $g_K^{max} = 36 \text{ mS/cm}^2$  ve  $g_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$  birim alanda sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı iyonların maksimum iletkenliklerini ifade etmektedirler [137]. Bu parametre değerleri, Hodgkin ve Huxley tarafından belirlenmiş ve yapmış oldukları deneysel çalışmalarda elde edilmiş verilere dayanmaktadır. Hodgkin ve Huxley kendi modellerinde kolaylık olması için, bu parametrelerinin gerçek değerlerini  $65 \text{ mV}$  kaydırarak sükûn potansiyelini sıfıra çekmişlerdir.

HH modelinde  $m$ ,  $n$  ve  $h$  kapı kinetik değişkenleri aşağıdaki diferansiyel denklemlerle ifade edilmektedirler:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) + \beta_m(V)m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) + \beta_h(V)h \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) + \beta_n(V)n\end{aligned}\quad (2.20)$$

Her bir kapı dinamiği için açılıp kapanma durumları arasında geçiş fonksiyonları sırasıyla  $\alpha(V)$  ve  $\beta(V)$  olarak ifade edilmiştir. Gerilim bağımlı geçiş fonksiyonları Hodgkin ve Huxley'in yapmış oldukları deneysel çalışmalardan elde edilmiş verilere göre düzenlenmiş deterministik ifadeler olup aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [137]:

$$\begin{aligned}\alpha_m(V) &= 0.1 \frac{25 - V}{\exp\left(\frac{25-V}{10}\right) - 1} & \beta_m(V) &= 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \\ \alpha_h(V) &= 0.07 \left(\frac{-V}{20}\right) & \beta_h(V) &= \frac{1}{\exp\left(\frac{30-V}{10}\right) + 1} \\ \alpha_n(V) &= 0.01 \frac{10 - V}{\exp\left(\frac{10-V}{10}\right) - 1} & \beta_n(V) &= 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right)\end{aligned}\quad (2.21)$$

son olarak aktivasyon ve inaktivasyon kapı dinamikleri, kararlı durum ve zaman sabiti fonksiyonlarına bağlı olarak aşağıdaki gibi ifade edilmektedirler [138, 139].

$$\begin{aligned}dm/dt &= (m_\infty(V) - m)/\tau_m(V) \\ dh/dt &= (h_\infty(V) - h)/\tau_h(V) \\ dn/dt &= (n_\infty(V) - n)/\tau_n(V)\end{aligned}\quad (2.22)$$

burada,

$$\begin{aligned}n_\infty(V) &= \alpha_n(V)/(\alpha_n + \beta_n) & \tau_n(V) &= 1/(\alpha_n + \beta_n) \\ m_\infty(V) &= \alpha_m(V)/(\alpha_m + \beta_m) & \tau_m(V) &= 1/(\alpha_m + \beta_m) \\ h_\infty(V) &= \alpha_h(V)/(\alpha_h + \beta_h) & \tau_h(V) &= 1/(\alpha_h + \beta_h)\end{aligned}\quad (2.23)$$

HH nöron modelinde sadece geçici  $Na^+$  ve kalıcı  $K^+$  akımları olmak üzere iki temel voltaj-bağımlı akım bulunmaktadır. MSS’de çeşitli aktivasyon ve inaktivasyon dinamikleri içeren düşük ve yüksek eşikli  $Ca^{2+}$  akımları, yavaş deaktive olmayan (kalıcı)  $K^+$  ya da geçici  $K^+$  akımı gibi daha farklı akımlara sahip nöronlar da bulunmaktadır [132]. Bu akımlara ait kinetiklerin ifade edilmesinde de HH biçimli tanımlama yaygın kabul görmüştür [113].

#### 2.4.6. İyonik kanallar

Hodgkin ve Huxley mürekkep balığı dev aksonu üzerinde yapmış oldukları çalışmalar sinir hücrelerini elektrofizyolojik olarak oldukça iyi tanımlamaktadır. Pasif sızıntı akım, hızlı (ya da geçici) sodyum ve gecikmeli doğrultucu (delayed rectifier) potasyum kanal akımlarına dayanan bu modeldeki denklemler, birçok organizma için aksiyon potansiyelini açıklamakla birlikte, omurgalılarda nöronlar daha karmaşık elektrofizyolojik karakteristiklere sahiptir [132]. Nöron membranları her zaman benzer davranışlar sergilemeyip, özel iyon kanallarının tipine ve yoğunluğuna göre değişiklik göstermektedir [103, 128, 135, 144]. Çizelge 2.1’de kortikal ve talamik hücrelerde görülebilen ve hücrelerin spike deşarjlarını şekillendiren voltaj ya da kalsiyum bağımlı çeşitli iyonik akımlar listelenmiştir.

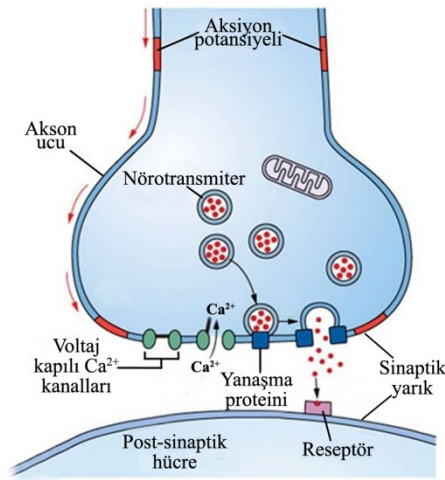
Çizelge 2.1. Kortikal ve talamik hücrelerde görülen iyonik akımlar

Kanal	Akım	Kaynak
$Na^+$	Kalıcı $Na^+$ akım ( $I_{Na(p)}$ )	132
$K^+$	Hızlı geçici $K^+$ A-akım ( $I_A$ )	145
	Yavaş geçici $K^+$ akım ( $I_{K2}$ )	146
	Yavaş kalıcı $K^+$ akım ( $I_{Km}$ )	147
	Hızlı $Ca^{2+}$ bağımlı $K^+$ akım ( $I_{K[Ca]}$ )	148
	Yavaş $Ca^{2+}$ bağımlı $K^+$ akım ( $I_{AHP}$ )	149
$Ca^{2+}$	Geçici düşük eşikli $Ca^{2+}$ akım ( $I_T$ )	15
	Kalıcı yüksek eşikli $Ca^{2+}$ akım ( $I_{HVA}$ )	122, 127
Katyonik	Yavaş geçici katyonik h-akım ( $I_h$ )	148
	$Ca^{2+}$ -bağımlı nonspesifik katyonik akım ( $I_{CAN}$ )	150

Akım yönü hücre içine veya hücre dışına doğru olabilen ve eşik altı voltajlarda aktive olan bu iyon kanallarının yoğunluğu ve kinetikleri MSS’de bulunan nöronların AP eşik gerilimini belirlemekte ve spike davranışını düzenlemektedir [151]. Ayrıca bu voltaj ya da kalsiyum bağımlı iyon kanallarının oluşturduğu akımların birbirleriyle etkileşimi sayesinde sinir hücreleri çok farklı spike örüntüleri ve davranışları gösterebilmektedir [152]. Genel olarak korteks’te senkronize ritmik deşarjların kalsiyum bağımlı ardışık olarak aktif olan iletkenliklere bağlı oluştuğu ifade edilmektedir [128].

## 2.5. Sinapslar

Nöron arasında bağlantılar doğrudan birbirlerine dokunmayıp, sinaptik boşluklar aracılığıyla sinyal bir sonraki hücreye iletilmektedir. Sinaptik boşluklar sinapsın parçası olup, bir hücrenin dendirit, gövde ya da aksonu ile bağlantılı olabilir. Nöronlar morfolojik olarak farklı boyutlara ve şekillere sahip olmalarının yanında çok farklı sinaptik iletim şekillerine (kimyasal, elektriksel veya ephaptik) de sahip olabilirler. Çoğu omurgalı hayvan beynindeki yaygın sinaps türü kimyasal sinapstır [153]. Kimyasal sinapslarda akson terminali post-sinaptik nörona oldukça yakındır ve pre ile post sinaptik hücre membranı arasında sinaptik yarıklar olarak isimlendirilen oldukça küçük bir boşluk bulunmaktadır (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Kimyasal sinapslarda pre-sinaptik post-sinaptik sinyal iletimi

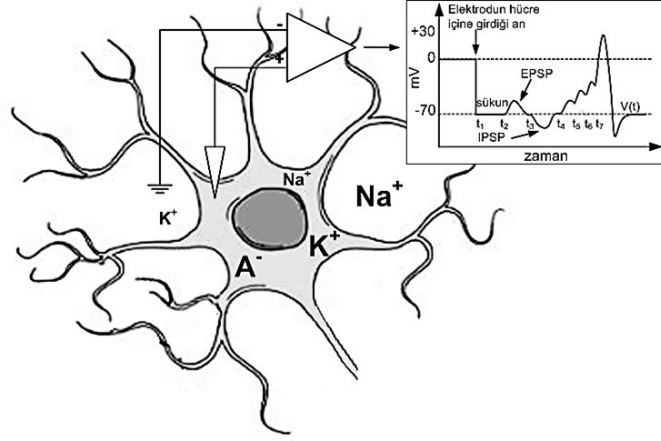
Kimyasal sinapslarda olduğu gibi, dendritlerin veya somanın sinaptik birleşme noktalarında çeşitli tipte protein kanalları bulunabilmektedir. Bu farklılıklar farklı tipte nöronların ortaya çıkmasını ve bazı nöron tiplerinin post-sinaptik hücreyi depolarize eden eksitator sinaptik iletim bazılarının ise hiperpolarize eden inhibitör sinaptik iletim gerçekleştirmesini sağlamaktadır. Bu çeşitlilik kortikal nöronları hücre morfolojisine, oluşturdukları AP davranış biçimine ya da kullandıkları nörotransmitter türüne göre farklı açılardan sınıflandırmaya imkân sağlamaktadır [86].

### 2.5.1. Sinaptik iletişim

Tüm nöronlarda, dendritler aracılığıyla alınan sinyaller hücre gövdesinde (soma) toplanır ve membran potansiyelinin eşiği aşması durumunda oluşan AP akson aracılığı ile sinapslara ve oradan da birtakım mekanizmalarla nöronlar arası sinyal iletimini gerçekleştiren sinaps olarak isimlendirilen bağlantılara aktarılır. Post-sinaptik nöronda iyon kanalları doğrudan ya da G-protein gibi farklı reseptörler etkisiyle (second-messenger) aktive olabilirler. Kimyasal



sinapslarda, AP sinaptik uca ulaştığında voltaj-bağımlı  $Ca^{2+}$  kanallarını aktive ederek  $Ca^{2+}$  iyon konsantrasyonunun artmasına ve buna bağlı olarak nörotransmitter keseciklerinin membran zarında eriyerek sinaptik yarığa içindeki nörotransmitterleri boşaltmalarına neden olmaktadır [154]. Şekil 2.12’de görüldüğü gibi, sinaptik boşluğa yayılan transmitterler post-sinaptik nöronda reseptörlere tutunmasına bağlı birtakım iyon kanallarının açılmasıyla birlikte post-sinaptik nöronun kanal iletkenliği değişir ve pre-sinaptik sinyal iletilmiş olur [86]. Post-sinaptik nöronun pre-sinaptik AP’ye verdiği gerilim tepkisine post-sinaptik potansiyel (PSP) adı verilir.



Şekil 2.13. Hücrede elektriksel yük farkı ve post sinaptik girişler

Spike’ın post-sinaptik nöron üzerindeki etkisi (PSP), hücre içine yerleştirilecek elektrot ile intrasellüler ve ekstrasellüler ortamlar arası potansiyel fark  $V(t)$  ölçülerek bulunabilir (Şekil 2.13). Herhangi bir spike girişi olmadığında membran potansiyeli sükun potansiyeli seviyesinde bulunmaktadır. Sükun durumunda hücre membranı yaklaşık  $-70 mV$  seviyelerinde (farklı hücre tipleri için değişebilir) negatif polarize olmuş durumundadır. Spike ulaştığında membran potansiyelinde bir miktar değişim oluşur ve eğer potansiyel değişimi kritik seviye olan eşik ( $V_{eşik}$ ) aşarsa membran gerilimi darbe benzeri güçlü bir pozitif yükseliş göstererek stereotip biçimli bir AP (spike) oluşturur ve sonunda tekrar eski sükun seviyesine geri döner (Şekil 2.13). Eğer hedef nörona gelen sinyal eksitator bir sinapsa ait ise potansiyeldeki değişim pozitif olup eksitator post-sinaptik potansiyel (EPSP), inhibitör sinapsa ait ise potansiyeldeki değişim negatif olup inhibitör post-sinaptik potansiyel (IPSP) olarak isimlendirilir [132].

### 2.5.2. Eksitator ve inhibitör post-sinaptik potansiyeller

Yukarıda bahsi geçen membran potansiyeli değişimlerini biraz daha somutlaştırmak için, membran geriliminin  $t = t_1$  anından itibaren sükun durumunda ( $V(t) = V_{sükun}$ ) olduğunu varsayalım (Şekil 2.13). Pre-sinaptik bir giriş meydana geldiğinde  $t = t_2$  veya  $t = t_3$ , post-sinaptik nöronun elektrotunda aşağıdaki değişim gözlemlenir [132].

$$V(t) - V_{sükun} =: \epsilon(t) \quad (2.24)$$

Denklem de  $\epsilon(t)$  ifadesi post-sinaptik hücredeki potansiyel değişimini (PSP) ifade eder. Şekil 2.13’de görüldüğü gibi eğer  $t = t_2$  anında oluşan PSP gibi  $\epsilon(t)$  pozitif, yani  $V(t) > V_{sükun}$  ise pre-sinaptik nöron eksitator bir hücre olup, post-sinaptik hücrede bir EPSP oluşturur. Aksine  $t = t_3$  anında olduğu gibi oluşan PSP negatif ise pre-sinaptik nöron inhibitör bir hücre olup, post-sinaptik hücrede IPSP oluşturur [132].

### 2.5.3. Ateşleme eşiği ve AP oluşumu

Post-sinaptik nörona, Şekil 2.13’de görüldüğü gibi  $t_2$  ( $\epsilon_2$ ) veya  $t_3$  ( $\epsilon_3$ ) anlarında ulaşan pre-sinaptik spike’ların oluşturdukları PSP’ler, membran geriliminin kritik seviyesi olan eşiği aşması için yeterli olmadıklarından bir miktar depolarizasyon ya da hiperpolarizasyondan sonra membran gerilimini AP oluşturmadan sükun seviyesine tekrar geri dönmüştür. Fakat  $t_4$  ve sonrasında ard arda gelen pre-sinaptik spike’ların oluşturduğu EPSP’ler membran gerilimini yaklaşık olarak her birinin PSP etkisi kadar arttırarak bir AP tetiklemişlerdir [132].

$$V(t) = \sum_i \epsilon_i(t - t_i) + V_{sükun} \quad (2.25)$$

Sadece bir EPSP’nin genliği yaklaşık  $1 mV$  seviyelerinde olduğu ve sükun durumundaki nöronun spike oluşturabilecek gerekli kritik gerilimi aşması için gerilim değişiminin yaklaşık  $20 - 30 mV$  seviyesinde olması gerektiği göz önüne alındığında, AP’nin tetiklenmesi için onlarca spike’ın post-sinaptik nörona ard arda ulaşması gerekmektedir. Genellikle 20-50 pre-sinaptik spike kısa bir zaman diliminde post-sinaptik nörona ulaşırsa AP tetiklenir [132].

### 2.5.4. Sinaptik akımlar

MSS’de sinaptik iletim, temel olarak ekshibe ve inhibe edici olmak üzere iki tür amino asit nörotransmitterle gerçekleşmektedir. Beyindeki temel eksitator ve inhibitör etkili nörotransmitterler genel olarak sırasıyla Glutamat ve GABA ( $\gamma$ -aminobutirik asit) olarak isimlendirilmektedir [147]. Glutamat aktivasyonlu reseptörler, çok hızlı aktive ve deaktive olan (zaman sabiti yaklaşık  $3 ms$ ) AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ve daha yavaş aktive ve deaktive olan (zaman sabit yaklaşık  $40 ms$ ) NMDA (N-methyl-D-aspartate) reseptörler olmak üzere iki türe sahiptirler [153, 155]. Bu kanallarda oluşan akımın reversel potansiyeli genellikle sıfır ( $0 mV$ ) olup, transmembran potansiyel daha negatif olduğundan kanallar açıldığında iyon akışı içe doğru olur ve oluşan EPSP geçici olarak

membran gerilimini depolarize eder. Çoğunlukla AMPA reseptör kanalları lineer bir ilişkiyle gerilim bağımlı  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarına geçirgen olmakla birlikte bazı AMPA reseptörler  $Ca^{2+}$  iyonlarına geçirgen olup akım ile gerilim arasında non-lineer bir ilişki bulunmaktadır. NMDA reseptörler çoğunlukla  $Ca^{2+}$  ve ayrıca  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonlarına geçirgen olup  $Mg^{2+}$  iyonlarının elektrostatik çekimlerinin (depolarizasyon ile bu çekim ortadan kalkar) kanalı bloke etmesi sebebiyle gerilimle non-lineer bir ilişkiye sahiptirler [153].

GABA aktivasyonlu reseptörler de genel olarak iki tip olup,  $GABA_A$  reseptörleri daha düşük pre-sinaptik uyarıya ihtiyaç duyar ve görece hızlı  $Cl^-$  iletkenlik oluştururken (korteks için yaklaşık  $10\text{ ms}$ ),  $GABA_B$  reseptörleri (ikinci haberci (second Messenger içerir)) daha güçlü uyarılara ihtiyaç duyar ve yavaş fakat uzun kalıcı  $K^+$  iletkenlik oluşturmaktadır [156].  $GABA_A$  reseptör kanalların reversal potansiyeli yaklaşık  $-70\text{ mV}$  olup, post-sinaptik membran daha pozitif ise  $Cl^-$  iyonları hücre içine doğru akarak oluşan IPSP ile membran gerilimini geçici olarak hiperpolarize edilir. Şimdiye kadar bahsedilen sinaptik iletimlerde reseptörler aynı zamanda iyon kanalı olan iyonotropik reseptörlerdi, bunların dışında  $GABA_B$  reseptörlerde olduğu gibi, G-protein gibi efektör proteinleri aktive ederek sinaptik iletim sağlayan metabotropik reseptörlerde bulunmaktadır [153].

Kimyasal sinapslar dışında, pre ve post-sinaptik membran potansiyelleri arasındaki farkla orantılı bir sinaptik akım oluşturan elektriksel sinapslarla (gap junction) [138] ya da ephaptik etkileşim olarak isimlendirilen elektrik alan etkisiyle de sinyal iletelebilmektedir [15]. Burada kullanılan sinaptik akımların kinetik modelleri, hipokampal nöronlardan kayıtlanmış [157, 158] deneysel verilere dayanan ve Destexhe vd. [141, 142, 154, 159] tarafından bir dizi çalışmayla tanımlanmış modellere dayanan kimyasal sinapslardır. Ekshibe edici AMPA ve NMDA reseptörler ile inhibe edici  $GABA_A$  reseptörler basit bir birinci derece aktivasyon şemasına göre aşağıdaki ifade edilmektedirler [142]:



burada  $[T]$  sinaptik boşluğa salınan ya da reseptörlere tutunmuş transmitter miktarıdır. Oran sabitleri voltaj bağımsız sabitler olup, deneysel çalışmalara uygun bir şekilde AMPA için  $\alpha = 1.1\text{ ms}^{-1}\text{mM}^{-1}$ ,  $\beta = 0.19\text{ ms}^{-1}$  ve  $GABA_A$  için  $\alpha = 5\text{ ms}^{-1}\text{mM}^{-1}$ ,  $\beta = 0.18\text{ ms}^{-1}$  olarak verilmiştir [154]. Açılma (A) ve kapanma (K) durumları arasında geçişler reseptörlere bağlanan transmitter miktarına  $[T]$  bağlıdır ve  $[T]$  pre-sinaptik gerilime ( $V_{pre}$ ) bağlı olarak aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [154].

$$[T](V_{pre}) = \frac{[T]_{max}}{1 + \exp[-(V_{pre} - V_p)/K_p]} \quad (2.27)$$

burada  $[T]_{max}$  maksimum transmitter konsantrasyonu ( $1\text{ mM}$ ),  $V_{pre}$  pre-sinaptik voltaj,  $V_p = 2\text{ mV}$  fonksiyonun yarı-aktive durumdaki değeri ve  $K_p = 5\text{ mV}$  diklik sağlayan değişkendir.  $[T]$  konsantrasyonu, pre-sinaptik nörondaki AP'yi takiben ortaya çıkan sinaptik boşlukta nörotransmitterlerin bulunma süresine bağlı (yaklaşık  $0.3\text{ ms}$ ) ve genliği yaklaşık  $0.5\text{ mM}$  olan bir darbe gibi düşünülebilir [142]. Açık durumda bulunan reseptör oranı  $r$  olmak üzere, buna ait kinetik model aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [142, 154, 160, 161].

$$\frac{dr}{dt} = \alpha[T](1 - r) - \beta r \quad (2.28)$$

ve son olarak post-sinaptik *AMPA* ve *GABA<sub>A</sub>* akımları aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [159, 160, 162].

$$I_{syn} = g_{syn}^{max} r (V - E_{syn}) \quad (2.29)$$

burada  $V$ ,  $r$ ,  $E_{syn}$ ,  $[T]$  ve  $g_{syn}^{max}$  sırasıyla post-sinaptik membran potansiyelini, açık durumdaki reseptör oranını, maksimum iletkenliği, sinaptik boşluğa salınan transmitter konsantrasyonunu ve reversal potansiyeli ifade etmektedir.  $\alpha$  ve  $\beta$  ise reseptörleri aktive eden transmitterlerin sırasıyla bağlanma ve ayrılma oranlarını ifade etmektedir [154, 162].

*NMDA* reseptör bağımlı sinaptik akımlar reseptörleri açmak için iki agonist moleküle ihtiyaç duyduklarından *AMPA* akımlardan daha yavaşlardır. *NMDA* reseptörlerin en belirgin özellikleri, voltaj bağımlı  $Mg^{2+}$  konsantrasyonuna bağlı iyon blokajına duyarlı olması ve agonistlerin reseptörlere bağlanmalarına bağlı olarak depolarizasyon sırasında etkin olmasıdır [154]. *NMDA* akım sinaptik plastisite ve aktivite bağımlı gelişimde (hafıza) önemli bir rolü olan bir miktar  $Ca^{2+}$  iyonu da taşımaktadır [155]. *NMDA* akım, reseptör modeli *AMPA* benzeri iki durumlu modele göre modellenerek ve voltaj bağımlı terim  $B(V)$  magnezyum blokajını temsil etmek üzere eklenerek aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [154].

$$I_{NMDA} = g_{NMDA}^{max} B(V) r (V - E_{NMDA}) \quad (2.30)$$

ve

$$B(V) = 1 / (1 + \exp(-0.062V) [Mg^{2+}]_{dis} / 3.57) \quad (2.31)$$

burada  $g_{NMDA}^{max}$  maksimum iletkenlik ve  $E_{NMDA}$  reversal potansiyeldir.  $B(V)$  gerilim bağımlı magnezyum blokajını ifade etmekte ve  $[Mg^{2+}]_{dis}$  ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonu olup  $1 - 2\text{ mM}$  aralığında bir değere sahiptir. *NMDA* akım için deneysel olarak kayıtlanmış verilere uygun olarak  $\alpha = 0.072\text{ ms}^{-1}\text{ mM}^{-1}$ ,  $\beta = 0.0066\text{ ms}^{-1}$  ve  $E_{NMDA} = 0\text{ mV}$  olarak ifade edilmiştir [154].

$GABA_B$  reseptör temelli inhibisyon modeli ikinci bir haberci molekül gerektirdiğinden daha karmaşık bir yapıya sahiptir [154].  $GABA_B$  aktivasyonunda, ilk olarak GABA transmitterler  $GABA_B$  reseptörlere bağlanarak reseptörü aktive eder ve böylece aktive olan  $GABA_B$  reseptörler hücre içi G-proteinlerin aktivasyonunu katalize ederek/kolaylaştırır ve ardından aktive olan G-proteinler  $K^+$  kanallarına bağlanarak bu kanalların aktive olmalarını sağlarlar [162]. Bu nedenle birinci derece kinetikle modellenebilen  $AMPA$ ,  $NMDA$  ve  $GABA_A$  reseptörlerin aksine,  $GABA_B$  reseptörler  $K^+$  kanallarını aktive eden G-proteinlerinin de kinetiğini içeren daha karmaşık aktivasyon şemasına sahiptirler [142, 154, 156].



burada  $T$  nörotransmitter,  $R_0$  reseptörler,  $R$  aktive olmuş reseptörler ve  $D$  duyarsızlaşma (desensitization) durumlarını ifade etmektedir. G-proteinlerinin inaktive formu  $G_0$ , katalize edici  $R$  ile aktif ( $G$ ) olmaktadır. Son olarak  $G$  bağımsız  $n = 4$  noktaya bağlanarak  $K^+$  kanalının açılmasını sağlamaktadır. Kinetik model, Denklem (2.33) ve (2.35) yarı-durağan (quasi-stationarity) varsayılarak ve duyarsızlaşma ihmal edilerek aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142].

$$\frac{dr}{dt} = K_1[T](1 - r) - K_2r$$

$$\frac{ds}{dt} = K_3r - K_4s \quad (2.36)$$

$$I_{GABA_B} = g_{GABA_B}^{max} \frac{s^n}{s^n + K_d} (V - E_K)$$

burada  $r = [R]$  aktive olmuş  $GABA_B$  reseptör oranı,  $[T]$  sinaptik boşluğa salınan GABA transmitter konsantrasyonu,  $s = [G]$  aktif formdaki normalize edilmiş G-protein konsantrasyonu ( $\mu M$ ),  $g_{GABA_B}^{max}$  post-sinaptik potasyum kanallarının maksimum iletkenliği,  $E_K$  potasyum reversal potansiyeli ve  $K_d$  ise  $K^+$  kanallarına bağlanmış G-proteinlerin bozunma sabitesi (dissociation constant) [156, 162]. Deneysel çalışmalara göre ayarlanmış sabit parametreler,  $K_d = 100 \mu M^4$ ,  $K_1 = 0.09 mM^{-1}ms^{-1}$ ,  $K_2 = 0.0012 ms^{-1}$ ,  $K_3 = 0.18 ms^{-1}$  ve  $K_4 = 0.034 ms^{-1}$  olarak verilmiştir [142].

## 2.6. Nöron Popülasyonlarında Elektriksel Aktivite

Nöronların elektriksel aktivitesi, eşik değeri aşıldığında tetiklenen AP'ler ve bunların diğer hücrelerde oluşturduğu eşikaltı PSP'ler ile şekillenmektedir. AP'lerin stereotip olmalarının aksine PSP'lerin genlikleri salgılayan arabulucu/mediator miktarı ile orantılıdır. PSP'ler tipik olarak 5 – 10 mV genliğe ve 10 – 50 ms zaman süresine sahiptirler. Eşik üstü (supra-threshold) uyarılmanın oluşması için nöron somasında birçok PSP'nin eşzamanlı ya da kısa bir süre içerisinde ardarda oluşarak genliklerinin üst üste gelmesi gereklidir.

Hücre içi ve hücre dışında membran boyunca gerçekleşen birtakım iyonik akımlar ve buna bağlı olarak paralel yönelimli çok sayıda dipollerin senkronize elektrik aktivitesi nöronların elektrik alanının makroskopik olarak gözlemlenebilmesini sağlamaktadır [163]. Neokorteks'te bulunan piramidal hücreler dikey kolon biçimli bir yapıya sahip olup [92], talamokortikal bağlantılarla ortak beslenerek senkronize olurlar [164]. Kafatasından ya da doku içinden ölçülen elektrik alanda AP'lerin katkısı önemsiz olup bu elektrik alan eşzamanlı oluşan PSP toplamlardan oluşmaktadır [165]. Belirli bir bölgede eşzamanlı nöronların elektrik alanına katkısı yaklaşık olarak eşzamanlı nöronların sayısı ile orantılı iken, diğer taraftan senkronize olmayanların katkısı ise senkronize olmayanların sayılarının karekökü ile orantılı olduğu belirtilmiştir [163]. Örneğin, bir elektrot (kafaderisi elektrodu) tipik olarak  $10^8$  nöronun elektrik aktivitesini kayıtlıyorsa ve bunların %1'i senkronize davranıyorsa,  $(10^6/\sqrt{10^8} = 100)$  formülü gereği bunların katkısı asenkron davranan nöronlarından 100 kat daha fazla olur.

Beynin elektrik aktivitesinde ortaya çıkan senkronize ritmik aktivitelerin kökeni ve oluşum mekanizmaları ilgi çekici bir konu olup bununla ilgili çok sayıda deneysel ve matematiksel model temelli çalışma yapılmıştır. Senkronize ritmik aktivitelerin hem nöronların içsel karakteristiklerinden hem de karşılıklı sinaptik etkileşimlerinden ileri geldiği ifade edilmektedir [28, 29, 123, 124, 142, 164, 166, 167]. Genel olarak, eksitator ve inhibitör nöronların karşılıklı etkileşimlerinin ritmik salınımların oluşmasında kritik öneme sahip oldukları kabul edilmektedir [6, 24]. Salımlı aktivitenin frekansı, her bir nöronun kendi içsel membran özelliklerine ve sinaptik etkileşim yapısına bağlı olduğu ifade edilmiştir [15].

## 2.7. Ritmik Salınımlar

Ritmik salınımlar (dalgalı) açısından oldukça zengin bir kaynak olan beynin bu tipik karakteristik aktivitesinin mekanizması ve fonksiyonu tam olarak anlaşılabilmiştir [15, 41]. Hem kendiliğinden hem de bir etki sonucu oluşan bu salınımların beynin sinyal işleme yeteneğine etki ettiği düşünülmektedir. Talamokortikal sistemde ortaya çıkan bu salınımlar epifenomen (yan tesir) olaylar olmayıp farklı beyin fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadırlar [39]. Hızlı ritmik beyin salınımları talamokortikal ağır tonik aktivitesini

koruyarak sinyal işleme kabiliyetini güçlendirdiği ve daha yavaş ritmik salınımların ise sinaptik plastisiteyi etkileyerek bellek konsolidasyonunu sağladığı düşünülmektedir [39, 41]. Beynin farklı davranışsal ve algısal durumlarının farklı beyin ritimleriyle ilişkili olduğu gerçeği nöronların bu salınımlı aktivitesine olan ilgiyi giderek arttırmaktadır [168].

Uyanık durumdaki hayvanların serebral korteks EEG kayıtları incelendiğinde, düşük genlikli senkronize olmayan düzensiz bir aktivite görülmektedir. Aksine derin uyku (slow-wave sleep; SWS) ve benzer şekilde anestezi (üretan ya da ketamin-ksilazin) sırasında kayıtlanan EEG aktivitesi ise düşük frekanslı periyodik up-state (depolarize membran) ve down-state (hiperpolarize membran) dinamikler (yavaş-dalga kompleksi) içerdiği görülmektedir [21, 50, 106, 131]. Burada, up-state sırasında EEG ya da hücre içi aktivite kayıtları, tamamen aynı olmamakla birlikte beynin aktif (uyanık) durumdayken sergilediği senkronize olmayan aktiviteyle benzer dinamikler gösterdiği [169] gerçeği oldukça ilgi çekicidir.

Kafa derisi ve hücre içi kayıtlardan elde edilen veriler, uyku ve uyanık durumda farklılık gösteren ve o anki durumla oldukça ilişkili çok değişik salınımların tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Hem hücre içi spontane kayıtlar hem de daha genel ölçüm teknikleri (EEG ya da MEG), korteks ve talamus'ta ortaya çıkan farklı ritmik salınımların, kortikal ve talamik hücrelerin elektrofizyolojik özelliklerine ve bağlantı karakteristiklerine bağlı olarak oluştuğunu göstermektedir [21]. Beynin bu ritmik salınımları, uyanık durumda kafa derisi EEG kayıtlarında görülen düşük genlikli ve düzensiz örüntülerin aksine, anestezi ve epilepsi gibi bilinç kaybıyla oluşan [106] ya da uyku gibi bilincin oldukça zayıf olduğu [170] durumlarda kendini daha açık bir şekilde göstermektedir.

Biyofiziksel çalışmalar, çeşitli voltaj ya da kalsiyum bağımlı iyon kanallarıyla tanımlanan karmaşık bir dinamiğe sahip tekil bir nöronun bile sahip olduğu bu içsel özellikleri sayesinde çeşitli frekanslarda ritmik salınım yapabilme ve rezonans yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir [6, 128, 168]. Fakat genelde tipik bir kortikal nöronun tek başına spike aktivitesi Poisson benzeri bir istatistik gösterirken [46-48], aksine popülasyon davranışları çoğunlukla ritmik salınımlar şeklinde karakterize edilmektedir [15, 171]. Ayrıca uyku sırasında nöronal salınım yapan nöronların topolojik bağlantı yapısının uyanık durumda elde edilen deneyimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [34, 172]. Bu nedenle, algı, bellek ve bilinç gibi beyin fonksiyonlarının tekil bir nöronun içsel mekanizmasına ve senkronize aktiviteye sahip nöronal grupların neden olduğu salınımlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [173].

Talamokortikal sistemde bu salınım aktiviteleri, birtakım iyonik akımların birbirleriyle etkileşimiyle içsel (intrinsik) bir mekanizmaya bağlı ve/veya hücrelerin kendi aralarında ya da diğer hücre tipleriyle olan eksitator ve inhibitör sinaptik etkileşimleriyle dışsal (ekstrinsik) diğer bir ifadeyle ağ mekanizmasına bağlı olduğu ifade edilmektedir [15, 39, 106, 128, 168]. Hayvanlarda normal uyku sırasında hücre içi kayıtlar, derin uykuya geçer geçmez net bir hiperpolarizasyon safhasına sahip yavaş salınımların hızla oluştuğunu ve uyanma veya REM

uykuya geçişle birlikte yok olduğunu göstermektedir [3]. Depolarizasyon safhasında, N-metil-d-aspartat olmayan EPSP'lerin, hızlı pre-potansiyellerin, voltaj bağımlı kalıcı (persistant)  $Na^+$  akımların ve lokal GABA-erjik IPSP'lerin etkisi söz konusudur [1]. Sükûn safhası ise GABA-erjik inhibitör internöronlardan kaynaklamayıp, özellikle eksitator intra-kortikal ve talamik sinaptik girişlerin ve bazı  $K^+$  akımların yok olmasına bağlı olarak oluşmaktadır [174, 175]. Bu duruma, yavaş salınımların depolarizasyon safhasında hücre dışı  $Ca^{2+}$  iyon konsantrasyonunun ani düşüşü neden olabilir [176]. Derin uyku sırasında (SWS) ortaya çıkan yavaş salınımlar ile birlikte spindle ve delta gibi diğer uyku ritimleri ve hatta beta ve gama gibi daha hızlı ritimler depolarizasyon safhasında bir arada bulunabilirler [19].

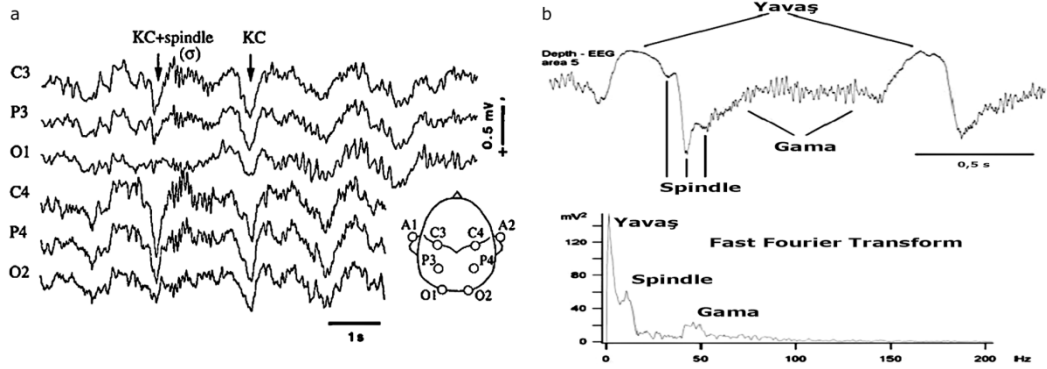
Yavaş salınımlar ilk olarak Steriade vd. [1] tarafından anestezi edilmiş kedilerin hücre içi kayıtlarında ve insanda derin uyku sırasında EEG kayıtlarında, yavaş bir periyodisite (genellikle 0.5-1 Hz) ile tekrar eden 1-4 Hz delta dalga grupları şeklinde görülmüştür [19, 21, 106]. Hafızanın oluşumunda önemli bir role sahip sinaptik plastisite bu yavaş salınımlı beyin ritimleri ile oldukça ilişkilidir [41, 53]. Benzer şekilde insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, NREM uyku ve özellikle bu sırada ortaya çıkan yavaş salınımların bellek konsolidasyonu üzerinde kritik bir rolü olduğunu göstermektedir [5, 177-182]. Bu nedenle hafızanın şekillenmesinde ve konsolidasyonunda yavaş uyku salınımlarının oldukça etkili olduğu düşünülmektedir [6, 177-185]. Korteks seviyesinde ilk olarak Steriade vd. [1, 186] tarafından NREM uyku (SWS) sırasında tespit edilen yavaş salınımlarda, nöronal aktivitenin depolarizasyon ve hiperpolarizasyon fazları EEG de sırasıyla “derin-negatif” ve “derin-pozitif” dalgalar şeklinde karakterize olmaktadır [21, 106, 169, 187, 188]. Benzer dalgalar daha sonra Wilson ve Kawaguchi [189] tarafından neostriatal nöronlarda görülmüş ve bugün terminolojik olarak yaygın bir şekilde kullanılan, depolarizasyon fazı “up state” hiperpolarizasyon fazı ise “down state” olarak ifade edilmişlerdir [190].

Farklı frekans bantlarında birçok salınım örüntüsü bir arada ortaya çıkabilir ve birbirlerini modüle edebilirler. Fakat frekans bantları arasında, aynı yapı içerisinde komşu frekans bantları bir arada bulunamaz kuralı mevcuttur. Mesela hipokampüste, teta salınımlarla uyku spindle'ler veya delta dalgalar bir arada bulunamazlar [23]. Komşu bantlar arasındaki bu kural, frekans çakışmaları sonucu ortaya çıkabilecek istenmeyen girişimlerin oluşma olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Aksine teta ve gama gibi komşu olmayan bant frekansları bir arada bulunabilir [191]. Benzer şekilde uyku spindle salınımların kortikal yavaş salınımlar tarafından modüle edildiği bilinmektedir [186]. Beyinde derin uyku (SWS) sırasında süperpozisyon ilkesine göre yavaş salınımlarla bir arada görülen, yavaş (0.5-1 Hz), delta (1-4 Hz) ve spindle (7-15 Hz) ritmik aktiviteler yavaş dalga ritimleri olarak isimlendirilmektedirler [21]. Benzer şekilde daha hızlı beta (20-30 Hz) ve gama (30-60 Hz) ritmik salınımlar, beyin aktif iken (uyanık), REM uyku sırasında ve düzensiz bir şekilde derin uyku sırasında rüya görmeye bağlı olarak görülmektedirler. Son olarak dalgacıklar (ripples) olarak da bilinen aşırı hızlı ritimler



(80-200 Hz ve 400 Hz'e kadar) yavaş salınımların depolarizasyon safhasında görülmektedirler [192]. Yavaş salınımlar, düşük ve yüksek frekanslı beyin ritimlerini karmaşık dalga dizileri içerisinde depolarizasyon safhasında bir araya getirdiklerinden oldukça önemlidirler. Bu durum farklı beyin ritimleri arasında keskin bir ayrışma olmadığını ve salınımların sınırları belirli nöronal ağlar yerine beynin düzenleyici sistemlerinin (beyin sapı ve hipotalamus gibi) kontrolü altında birbiriyle bağlantılı kortikal ve talamik nöronal döngülerde oluştuğunu göstermektedir [106].

İnsan ve hayvan EEG aktivitesinde talamik olarak oluşan yavaş spindle salınımların tipik karakteristiği, Şekil 2.14(a)'da görüldüğü gibi derin-negatif (yüzey-pozitif) dalga ve onu takip eden spindle dizisi (ya da pozitif bileşen) biçimli KC (K-Complex) dir [187, 193, 194]. Spindle salınımlar, 5-15 saniye periyotlarla ortaya çıkan ve 1-3 saniye süren 7-14 Hz frekanslı Parlama-Sönme (waxing-and-waning) biçiminde aktiviteler içerirler. Uykunun ilk evrelerinde veya derin uyku salınımların aktif fazları sırasında ortaya çıkan spindle salınımlarda [39], RE kaynaklı IPSP'ler TC hücreleri hiperpolarize eder ve oluşan EPSP'ler RE hücrelerde rebound burst'ler oluştururlar. Bu karşılıklı etkileşimin sonucunda hem TC hem de RE hücrelerde salınımlı ritmik bir aktivite meydana gelir [167]. Spindle salınımların, in vitro kesitlerde [26, 150, 195] ve dekortikasyon sonrasında [31, 196, 197] talamus'ta görülmeye devam edilmesi bu salınımların talamik kaynaklı olduğu konusunda güçlü kanıtlardır.



Şekil 2.14. EEG'de yavaş salınımlar sırasında KC aktivite [39, 187]

Talamus'ta TC hücrelerde hiperpolarizasyon bağımlı katyonik  $I_h$  ve kasiyum bağımlı  $I_T$  akımların birbirleriyle etkileşimi sonucu yavaş salınımlarla bir arada ortaya çıkan bir diğer dalga delta aktivitedir [198-200]. Yavaş salınımların depolarizasyon safhasında bunların dışında daha hızlı (20-50 Hz) ritmik aktivitelerde görülebilmektedir [201, 202]. Hızlı neokortikal ritimler Şekil 2.14(b)'de görüldüğü gibi voltaj bağımlı olduklarından [203] yavaş salınımların depolarizasyon safhasında ortaya çıkar ve hiperpolarizasyon safhasında ise yok olurlar [201, 202]. Zaten uyku ve uyanık durumda ortaya çıkan hızlı ritimler arasındaki fark, sırasıyla ilkinde bu ritimlerin hiperpolarizasyonla yok olmaları diğerinde ise sürekli olmalarıdır [106]. Son

olarak spontane hızlı ritimlerin derin kortikal bölgelere faz terslenmeden yayılabildikleri ifade edilmektedir [204].

Deney ve model çalışmaları, hızlı ritmik aktivitelerin oluşumunda  $Na^+$  ve  $K^+$  akımların ve hücre içi  $Ca^{2+}$  konstrasyonunun etkili olduğunu göstermektedir [205]. Genel olarak uyanık durumda görülen  $\gamma$  ve  $\beta$  bandında oluşan ritimlerin  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonik akımlarının etkileşimlerine, derin uyku sırasında yavaş salınımlar birlikte görülen spindle ve delta ritimlerin ise  $Ca^{2+}$  akımlarına dayandığı söylenebilir. Buna göre, sinir hücresinde oluşan içsel “pacemaker” ya da ritmik davranışın altında  $Na^+$  ve  $K^+$  iyonik akımları arasındaki etkileşimlerin ve  $Ca^{2+}$  akımlarının kritik bir önemi olduğu görülmektedir. Bir diğer görüş ise inhibitör internöronların kortikal senkronizasyonu kontrol ettiği ve gama bandında salınımlar oluşturdukları şeklindedir [206]. Hızlı ritimlerin derin anestezi, doğal derin uyku ve REM uyku sırasında bilinç kaybolduğunda komşu bölgelerde senkronize olduğu ifade edilmektedir [201, 202]. Derin uyku EEG kayıtları, gama ritimlerin derin-negatif dalganın hemen sonrasında ya da spindle salınımları takip ederek ortaya çıktığını göstermektedir (Şekil 2.14(b)).

## 2.8. Gürültü ve Rezonans

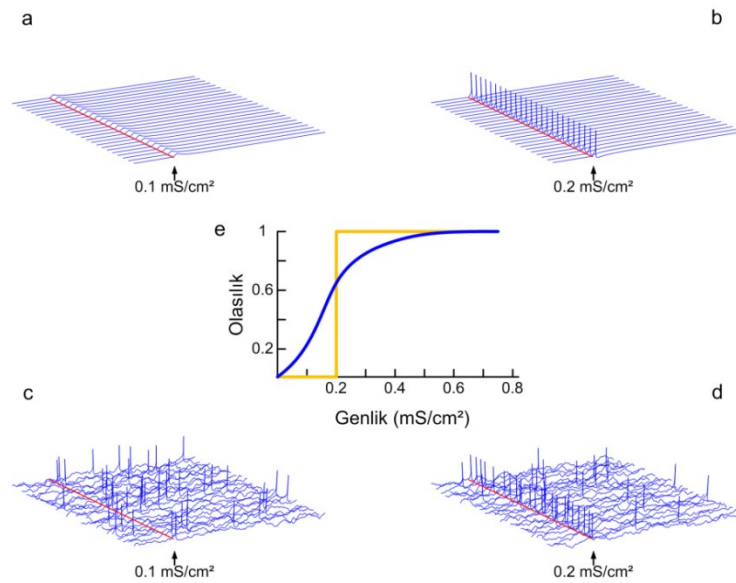
Fizyolojik ritimler tamamen periyodik olmayıp aksine zamanla değişen dalgalanmalar biçimindedir. Bu dalgalanmalar, değişken çevre şartları, deterministik (kaotik) mekanizmaların etkisiyle ve biyolojik sistemlerin doğasında var olan gürültüye bağlı olarak şekillenirler. İyon kanalları, voltaj ve hücre çevresindeki kimyasal değişimlere bağlı olarak açılıp kapanırlar ve membrandaki tüm bu kanalların zamana bağlı açılma ve kapanma durumları genellikle üstel olarak değişim gösterdiğinden Poisson benzeri rastsal (stokastik) bir süreçle ifade edilebilmektedir [207]. Bununla birlikte kanal dinamikleri stokastik olaylar olmasına rağmen hücre modelleri deterministik kaotik modellerle ifade edilebilirler [208]. Buna göre, deterministik modellere deneysel verilerde gözlemlenen dalgalanmalara benzerlik sağlayacak bir gürültü eklenerek aynı dinamikler elde edilebildiği gösterilmiştir [209]. Benzer şekilde, in-vivo benzeri dalgalanan ya da stokastik sinaptik iletkenlikler Ornstein-Uhlenbeck stokastik [210] süreci ile ifade edilebilen gürültü terimleri statik iletkenliklere eklenerek elde edilebildikleri belirtilmiştir [57]. Ayrıca bu stokastik süreçlere benzer dinamiklerin, hücrelerin birbirleriyle düzensiz bağlantılı olmasına ya da heterojen hücre türlerinin varlığına bağlı olarak da ortaya çıkabildiği ifade edilmiştir [209].

Sanılanın aksine gürültü, özellikle zayıf girişlere maruz kalmış non-lineer sistemlerde yararlı etkilere neden olabilir. Evet, normal şartlarda gürültü sinyal tespitini zorlaştırır ve bu yüzden ses ve resim kayıt cihaz tasarımcıları sinyal-gürültü (SNR) oranını mümkün olduğu kadar yükseltmek için ellerinden geleni yapmaktadırlar. Oysa bazen gürültü ve/veya kaotik dinamiklerin varlığı özellikle zayıf sinyallerin tespitinde yararlı olabilir [14]. Gürültünün bu

etkisi ilk olarak fizikçiler tarafından araştırılmış ve genel olarak Stokastik Rezonans (SR) olarak isimlendirilmiştir [62]. SR, uygun bir gürültü seviyesinde SNR'nin en yüksek değere sahip olduğu bir durumu ifade etmektedir [61, 211]. SR olgusu, kortikal hücrelerle birlikte talamik-kortikal-talamik döngüsünde ritmik salınımları domine ettiğinden başta talamik hücreler olmak üzere sinir sisteminin tamamında büyük bir öneme sahiptir [14].

Elektrofizyolojik ve modelleme çalışmaları, nöronlarda sinaptik aktivite sırasında sükûn duruma kıyasla membran geriliminde sinaptik gürültü nedeniyle büyük gerilim dalgalanmaları oluştuğunu göstermektedir [14, 50]. In vitro preparatlar [212], hayvan deneyleri [213, 214] ve insan algı [215-217] çalışmaları, gürültü eklemenin sinyal tespitini güçlendirdiğini göstermiştir. Bu nedenle, sinaptik gürültü nöron davranışlarında önemli bir role sahip olup bir nöronal ağın girişlere ya da uyarılara karşı hassasiyetini artırma, sinyalin ağda yayılmasını kolaylaştırma ve nöron topluluklarının daha hızlı ve kolay cevap üretebilmesini sağlama gibi olumlu etkileri olabilir [14].

Membran potansiyelini stokastik bir süreç olarak tanımlamak için, genellikle sinaptik aktivite gürültülü bir akım kaynağı biçiminde tanımlanır [133]. Fakat özellikle “yüksek iletkenlik durumu” için bu tür bir tanımlamanın iletkenlik etkisini açıklamada oldukça basit kalacağı açıkça ortadadır. Bu yüzden Destexhe vd. [57] arka plan dalgalanma aktivitesini akım yerine iletkenlik açısından modelleyen yeni bir yaklaşım ortaya koymuşlardır. Bu model sayesinde sinaptik iletkenlik stokastik bir süreç olarak değerlendirildiğinden membran gerilimi de stokastik bir dinamiğe sahip olmaktadır. Sinaptik gürültünün etkisiyle stokastik davranan membran gerilimi ( $V_m$ ) için, yüksek iletkenlik durumu altında nöronal cevaplar oldukça değişken olacaktır. Bu istenmeyen bir durum gibi görünmekle birlikte, nöronal cevap verilebilirliği güçlendirebilmektedir (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Sinaptik gürültü ve cevap verilebilirlik yeteneğinde artış

Bir girişe karşı çıkış üreten nöron sayısının toplam nöron sayısına oranı olarak hesaplanan nöronal cevap verebilirlik fonksiyonu (transfer fonksiyonu) gürültüsüz durumda belirli bir eşiğe sahip olup “ya hep ya hiç” (step) benzeri bir karakteristik gösterirken (Şekil 2.15(e) sarı eğri), gürültü bulunduğunda ise her giriş için belirli bir oranda çıkış üreterek eğimli bir karakteristik gösterir (Şekil 2.15(e) mavi eğri) [56]. Şekil 215’de görüldüğü gibi nöronlar gürültüsüz durumda ok ile işaretlenen zaman anında eşik şiddetinin altında bir uyarıya maruz kaldıkları zaman cevap üretemezken (Şekil 2.15(a)), eşik üstünde bir uyarı uygulandığında ise tamamı cevap verebilmektedir (Şekil 2.15(b)). Aksine gürültü bulunduğu durumda ise nöronların cevap verebilirlik fonksiyonu Şekil 2.15(c, d)’de görüldüğü gibi hem eşik altında hem de üstünde uyarılara (ok ile işaretlenen anda) belirli oranlarda cevaplar üreterek adım fonksiyonun aksine tüm giriş aralığına yayılan bir eğri biçimindedir (Şekil 2.15(e) mavi eğri).

Buna göre, gürültü sayesinde nöronların fizyolojik açıdan anlamlı düşük genlikli (eşik altında) girişlere belirli bir oranda cevaplar üretebildiği ya da diğer bir ifadeyle cevap verebilirlik yeteneklerinin arttığı söylenebilir [56, 60]. Yüksek iletkenlik altında ortaya çıkan bir diğer önemli sonuç membran zaman sabitinde meydana gelen düşüştür. Bu sayede nöronlar uygulanan girişlere daha hassas cevaplar üretir ve AP’lerin dendrit boyunca daha hızlı iletilerek EPSP oluşum zamanının somaya olan uzaklığa bağımlılığı da ortadan kalkmaktadır [50, 60]. Bu yüksek iletkenlik durumu nöronların temporal çözünürlüklerini de arttırarak yüksek giriş frekanslarına gürültüsüz ya da düşük iletkenlik durumlarına göre daha hassas olmalarını sağlamaktadır [55].

## 2.9. Ağ Topolojileri ve Small-World Ağ Modeli

Beynin, hem mikro hem de makro düzeyde birçok açıdan oldukça karmaşık bir yapıya sahip olduğu düşünüldüğünde bu karmaşık sistemdeki hücrelerin birbirleriyle olan ilişkilerinin topolojik açıdan ele alınması önemli bir olgudur. Beynin bu karmaşık yapısının zamansal koalisyonlar oluşturan bir mekanizmaya sahip olduğu ve inhibitör internöronların ağda pacemaker benzeri bir role sahip olduğu ifade edilmektedir [78]. Beyin en az bağlantı maliyetiyle bilgiyi en verimli şekilde işleyecek şekilde gelişmiştir [72]. Korteks’in yoğun lokal bağlantılı ve küçük bir orandaki uzun mesafeli bağlantı yapısı [218], farklı hücre grupları arasında hem bağlantı maliyetini hem de yol uzunluğunu düşürmektedir [78]. Bu bağlantı yapısı matematiksel olarak small-world (SW) ağ modeli [82] ile benzer olup düşük bağlantı maliyeti ve yüksek verimlilik özellikleri sunduğundan anatomik ve fonksiyonel olarak beynin modellenmesinde uygun bir yapı sunmaktadır [7, 173]. Gerçek dünya da bir sistemin topolojik yapısı tamamen rastsal olamaz [78] ve mikrobiyolojiden moleküler fiziğe, ekolojiden bilişim sistemlerine [219] kadar, doğada var olan gerçek ve teknolojik birçok karmaşık sistemin SW ağ topolojisi karakteristiğine sahip olduğu apaçık ortadadır [220]. Bu ağ yapısı, komşu düğümler

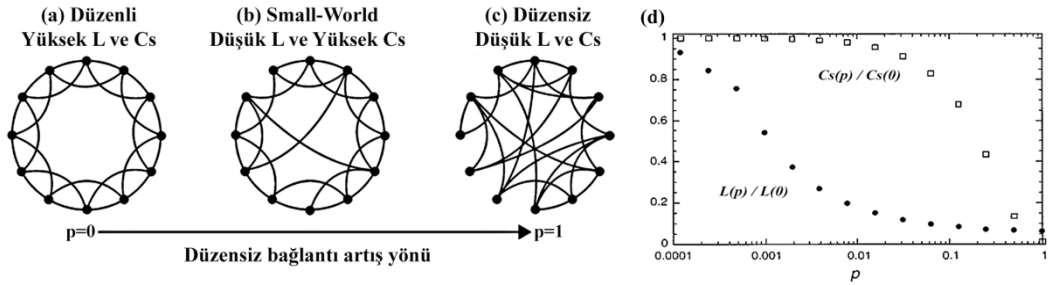
arası bağlantılar sayesinde sıkı bir kümeleme ve görece uzak birkaç düğüm arasındaki birkaç kısayol sayesinde düğüm çiftleri arası kısa bir ortalama yol uzunluğu özelliklerine sahiptir.

Bir ağ yapısının karmaşıklığı, ağın derece dağılımı ( $P(k)$ ), kümeleme katsayısı ( $Cs$ ) ve en kısa ortalama yol uzunluğu ( $L$ ) olmak üzere üç temel ölçüte göre ifade edilmektedir [76]. Ağdaki herhangi bir düğümün sahip olduğu derece  $k$  (bağlantı sayısı) olmak üzere, bir ağın derece dağılımı  $P(k)$ ,  $k$ 'nin olasılık dağılımıdır. Düzensiz ağlar üstel bir derece dağılım ilişkisine ( $P(k) \sim e^{-\alpha k}$ ) sahiptir [221]. Yol uzunluğu, herhangi iki düğümü birbirine bağlamak için üzerinden geçilmesi gereken en düşük bağ sayısı olmak üzere ortalama yol uzunluğu tüm düğümler arasındaki en kısa yol uzunluklarının ortalama değeridir [71]. Ağın kümeleme katsayısı ( $Cs$ ), her bir düğüm için üçgen düğümlerin (uzunluğu 2 kapalı yollar toplamı) ve üçlü düğümlerin (uzunluğu 2 yollar toplamı) oranı ile elde edilen düğüm kümeleme katsayılarının ( $Cs_i$ ) ortalamasıdır [71, 220, 222]. Ayrıca en yüksek dereceye ya da en küçük ortalama yol uzunluğuna sahip düğümler merkez (hubs) olarak isimlendirilir [75]. Herhangi bir düğümün komşu düğümleri birbirleriyle bağlantılı ise düğümün kümeleme katsayısı normalize edilmiş maksimum değerine yani bire (1) eşit olacaktır.

Global bağlantılı bir network doğal olarak en küçük ortalama yol uzunluğuna ( $L$ ) ve en büyük kümeleme katsayısına ( $Cs$ ) sahip olacaktır. Fakat böyle bir ağda  $N$  düğüm için  $N(N - 1)/2$  bağlantıya gereksinim duyulur ve çoğu geniş-ölçekli gerçek ağ için böyle bir bağlantı maliyeti mümkün olmayıp aksine bağlantılar seyrek yani aralıklıdır. En çok bilinen ve sıklıkla çalışılan seyrek bağlantılı düzenli ağlar, birkaç komşu düğümle düzenli bağlantılara sahip kafes ağlardır (Şekil 2.16(a)). Bu ağ yapısında periyodik sınır koşuluyla (halka yapı) her düğüm  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, K/2$ ;  $K$  çift tamsayı olmak üzere) komşu düğümle düzenli bağlantılara sahiptir. En yakın-komşu bağlantılı böyle bir ağ yapısında kümeleme katsayısı  $Cs = 3(K - 2)/(4(K - 1))$  ile ifade edilir ve çok büyük ağlarda kümeleme katsayısı  $Cs = 3/4$  değerine yaklaşır [221]. Ortalama yol uzunluğu ( $L$ ) ise düğüm sayısına ( $N$ ) bağımlı olduğundan oldukça büyüktür ( $N \rightarrow \infty$  da sonsuz olur).

Rastsal bağlantılı düzensiz ağ yapısı ilk olarak Erdős ve Rényi [223] tarafından çalışılmıştır. Erdős ve Rényi (ER) graf yapısı tanımlanırken birbirine iple bağlı yere dağılmış çok sayıda ( $N \gg 1$ ) düğme hayal edilir. Düğmelerin birbirleriyle bağlantıları rastgele seçilen düğme çiftleri arasında yapılır. Bu işlem aynı şekilde  $m$  kere rastgele düğme çiftleri seçilerek tekrar edilir ve sonuçta  $N$  düğüm ve  $m$  kenarlı (bağlantı) bir ağ oluşturulur (bir düğmeye birden çok ip bağlanmasına izin verilir ki bu düğmelerin kümelenmesi anlamına gelir). Düğmelerden herhangi biri yerden kaldırıldığında direkt ya da dolaylı olarak bağlantılı tüm düğmeler havaya kalkacak ve diğerleri yerde kalacaktır. Bağlantı sayısı  $m$  küçük olursa ağ birçok küçük bileşene bölünürken büyük seçilirse diğer düğüm ve bileşenler ile bağlar kurarak büyüyecektir [82]. Burada önemli soru kaç bağlantı ( $m$ , en fazla  $N(N - 1)/2$ ) ya da hangi bağlantı olasılık

değerinin ( $p$ ) seçilmesi gerektiğidir. Eğer bağlantı olasılık değeri ( $p$ ) belirli bir eşik değerden  $p \sim \ln(N)/N$  büyük seçilirse ER modelinde daima herhangi bir düğme kaldırıldığında tüm düğmeler kaldırılmış olacaktır ya da diğer bir ifadeyle tüm düğümler birbirleriyle bağlantılı olacaktır. Bu durumda rastsal grafın ortalama derecesi,  $p$  ile ilişkili logaritmik bir değere sahip olacaktır ( $\langle k \rangle \cong pN$ ) [82, 221]. Düzensiz ağlarda ortalama yol uzunluğu  $L_{rnd} \sim \ln N / \ln(\langle k \rangle)$  ve kümeleme katsayısı  $C_{S_{rnd}} = p = \langle k \rangle / N$  ifadeleriyle tanımlanmaktadır [221]. Düğüm sayısı yüksek çok büyük ağlarda dahi  $N$ 'e bağlı  $\ln N$  yavaşça arttığından ortalama yol uzunluğu oldukça küçük olurken, bununla birlikte kümeleme zayıf olacaktır.



Şekil 2.16. Small-world ağ modeli ve  $L$  ile  $C_s$  karakteristiği [71]

Görüldüğü gibi düzenli ağlar yüksek kümeleme karakteristiği gösterirken yüksek ortalama yol uzunluğuna sahiptirler. Diğer taraftan düzensiz ağlar düşük yol uzunluğuna sahipken düşük kümeleme karakteristiği göstermektedirler. Bu nedenle düzenli kafes ve ER düzensiz ağ modellerinin her ikisinin de çoğu gerçek network modeli için uygun olmadığı söyleyebilir. Gerçekte ise çoğu doğal ve teknolojik network sinyal iletim hızını, senkronizasyonu ve bilgi işleme verimliliğini arttırmak için hem kısa yol uzunluğu ve hem de yüksek kümeleme karakteristiğine sahiptir [71, 82]. Hem düzenli ağ modelinin kümeleme ve hem de düzensiz ağ modelinin düşük ortalama yol uzunluğu karakteristiğini bir arada sunan bir model olan SW network modeli Watts ve Strogatz [71] tarafından önerilmiştir. SW network modelinde, başlangıçta ağdaki tüm düğümler eşit sayıda ( $K$ , iki yanda  $K/2$ ) komşu düğümle düzenli ( $p = 0$ ) bir bağlantı yapısına sahip olduğundan yüksek kümeleme ( $C_s$ ) ve yüksek ortalama yol uzunluğu ( $L$ ) karakteristiğine sahiptir (Şekil 2.16(a)). Seyrek fakat birbiriyle bağlantılı bir network için komşu bağ sayısı ( $K$ ) seçilirken  $N \gg K \gg \ln N \gg 1$  koşuluna dikkat edilmelidir [221]. Bu düzenli yapıda komşu düğümler arasında yol uzunluğu kısa fakat karşılıklı düğümler arasındaki yol uzunluğu yüksek olacağından tüm ağın ortalama yol uzunluğu da yüksek olacaktır. Eğer ağdaki bütün düğümler arasındaki bağlar rastgele yeniden bağlanarak ağ yapılandırılırsa ( $p = 1$ ) düşük yol uzunluğu elde edilir, fakat bu durumda da düşük kümeleme karakteristiğine sahip düzensiz bir ağ yapısı oluşur (Şekil 2.16(c)). SW ağ yapısında ise belirli bir olasılığa ( $0 < p < 1$ ) göre uniform bir şekilde rastgele seçilen mevcut bağlantılar yeniden bağlanarak düzenli ağ yapısının yüksek kümeleme ve düzensiz ağ yapısının ise düşük yol

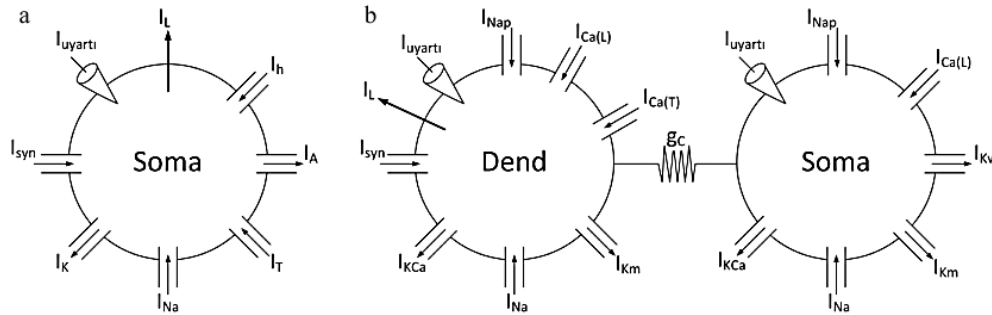
uzunluğu karakteristikleri aynı yapı içinde bir arada elde edilir (Şekil 2.16(b)). Bu yapıda sadece belirli bir oranda bağlantı ( $pNK/2$ ) yeniden yapılandırılarak kümeleme karakteristiği de korunurken uzak noktalar arası kısayollar sayesinde düşük ortalama yol uzunluğu elde edilir. SW ağlar için  $\lambda = L_{SW}/L_{rnd}$  oranının yaklaşık bir ( $\lambda \geq 1$ ) ve  $\nu = C_{SW}/C_{rnd}$  oranının birden büyük ( $\nu \gg 1$ ) ve böylece  $\nu/\lambda > 1$  olması gerekir [71, 222, 224].

Watts-Strogatz SW modelde düşük yol uzunluğu ve yüksek kümeleme karakterliğini anlamak için, hem kümeleme katsayısı  $Cs(p)$  hem de ortalama yol uzunluğu  $L(p)$  yeniden bağlanma olasılık ( $p$ ) fonksiyonu olarak göz önüne alınabilir [221]. Düzenli halka/kafes topolojik ağ yapısı ( $p = 0$ ) son derece iyi kümelenmektedir ( $Cs(0) \cong 3/4$ ), fakat ağın büyüklüğü ile doğrusal artan yüksek ortalama yol uzunluğuna sahiptir ( $L(0) \cong N/2K \gg 1$ ). Diğer taraftan tekrar yapılandırılan bağlantı sayısı arttıkça ( $p \rightarrow 1$ ) ortalama yol uzunluğu logaritmik ve kümeleme katsayısı doğrusal olarak düşerek (sırasıyla  $L(1) \sim \ln N/\ln K$  ve  $Cs(1) \sim K/N$ ) düzensiz ağ yapısına yaklaşılr [221]. Şekil 2.16(d)'de görüldüğü gibi küçük yeniden bağlanma olasılık değerleri için ortalama yol uzunluğu kümeleme katsayısından daha hızlı bir düşüş göstermektedir. Yeniden yapılandırma olasılık değişkeni bu aralıkta bir değer seçilerek hem düzensiz ağlara yakın bir ortalama yol uzunluğu ( $L(p) \ll L(0)$ ) hem de düzenli ağlara yakın bir kümeleme katsayısına ( $Cs(p) \sim Cs(0)$ ) sahip bir ağ oluşturulabilir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde talamik, kortikal ve talamokortikal biyolojik ağ modellerinin matematiksel benzetimi için en uygun ağ yapısı ve bu ağ benzetimlerinde kullanılan hücre ve sinaptik modeller ile bu modellerde yer alan parametrelerin literatürde kabul görülen değerleri araştırılmıştır. Bu ağ modellerinde kullanılan hücrelerin birbiriyle yaptıkları sinaptik bağlantılarda mevcut gürültü ve bu gürültüyü temsil eden modeller burada ayrıca irdelenmiştir. Hedeflenen tez çalışmasında talamokortikal biyolojik ağ için öngörülen SW modelinde yeniden yapılandırılma ve sinaptik gürültünün etkisine bağlı olarak oluşan elektriksel salınımlar ve spike dizileri bir dizi işlem ve süreçlere tabi tutulmuştur. Bu süreçler ve sonuçları üzerinde yapılan faz uyumu, senkronizasyon ve rezonans gibi analiz yöntemleri de bu bölümde açıklanmaya çalışılmıştır.

Neokorteks ve talamus için kullanılan hücre modelleri, in vivo ve in vitro birçok farklı preparatla yapılan deneysel çalışma (voltaj-kenetlemeli hücre çalışmaları) verilerine dayanan geliştirilmiş modellerdir [225, 226]. Neokorteks ağ modeli piramidal (PY) ve internöron (IN) hücrelerden oluşturulurken, talamik ağ modeli ise talamokortikal relay (TC) ve talamik retiküler (RE) hücrelerden oluşturulmuştur. Talamik hücreler tek kompartımanlı (Şekil 3.1(a)) ve kortikal hücreler ise iki kompartımanlı (Şekil 3.1(b)) HH benzeri kinetiğe [137] sahip gerilim ve kalsiyum bağımlı kanal akımları ile ifade edilmiş ve bu akımların 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiş [227] kinetikleri esas alınmıştır. Her hücre kendine has içsel akımlara sahiptir ve bu akımların kinetik modelleri voltaj-kenetlemeli deneysel verilere göre elde edilmektedir.



Şekil 3.1. Talamik ve kortikal hücre modellerinin şematik gösterimi

#### 3.1. Kortikal Hücre Modelleri

Kortikal PY ve IN hücreler, birbirleriyle aksiyal rezistans ( $R_A = 10 M\Omega$ ) ile bağlantılı akso-somatik ve dendritik iki kompartımana sahiptir. PY ve IN hücrelerin ateşleme örüntüsü, dendritik kompartımanın akso-somatik kompartımana oranını ifade eden  $\rho$  parametresine bağlıdır. PY hücre burst deşarj ve IN hücre RS deşarj örüntüsü için sırasıyla  $\rho = 165$  ve  $\rho = 50$  değerleri kabul görülmüştür [37]. Her iki hücre modeli için Mainen ve Sejnowski [225]



tarafından yapılan çalışma esas alınmıştır. Bu çalışmada kullanılan model, Traub vd. [228] tarafından hipokampal CA3 piramidal hücreler için tanımlanan karmaşık detaylı modelin Pinsky ve Rinzel [229] tarafından iki kompartımanlı basitleştirilmiş halidir. PY hücrelerde burst aktiviteyi artırmak için [37] hücre modellerinde her iki kompartımana kalıcı sodyum akım ( $I_{Nap}$ ) [102, 230] eklenmiştir. PY ve IN hücre için iki kompartımanlı genel hücre modeli aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [37, 231, 232].

$$\begin{aligned} C_{Dm} \frac{dV_{D_i}}{dt} &= I_{D_i}^{uyartı} - g_L(V_{D_i} - E_L) - g_D(V_{D_i} - V_{S_i}) - \sum_j I_{D_{ji}}^{iyon} - \sum_k I_{ki}^{syn} \\ C_{Sm} \frac{dV_{S_i}}{dt} &= I_{S_i}^{uyartı} + g_S(V_{D_i} - V_{S_i}) - \sum_j I_{S_{ji}}^{iyon} \end{aligned} \quad (3.1)$$

burada  $i$  nöron indisini,  $C_{Dm}$  ve  $C_{Sm}$  sırasıyla dendritik ve somatik kompartımanların membran kapasitansı (her iki hücre türü ve her iki kompartıman için  $0.75 \mu F/cm^2$ ),  $g_L$  sızıntı akım iletkenliği (her iki kortikal hücre türü için  $g_L = 1/Rm = 0.033 mS/cm^2$ ,  $Rm = 30 k\Omega$  membran direnci) ve  $E_L$  sızıntı akım reversal potansiyeldir (PY ve IN hücreler için  $E_L = -70 mV$ ).  $V_{D_i}$  ve  $V_{S_i}$  sırasıyla dendritik ve akso-somatik kompartımanların membran potansiyelidir.  $I_{D_i}^{uyartı}$  ve  $I_{S_i}^{uyartı}$  sırasıyla dendritik ve akso-somatik kompartımanlara uygulanan dış kaynaklı DC veya faklı formlarda harici bir girişi,  $I_{D_{ji}}^{iyon}$  ve  $I_{S_{ji}}^{iyon}$  sırasıyla dendritik ve akso-somatik kompartımanların sahip olduğu içsel akımları ve  $I_{ki}^{syn}(g_{ki}^{syn}, V)$  sinaptik iletkenlik ve membran gerilimine bağlı dendritik kompartımanın sinaptik akımlarını ( $k$  nöronu ile  $i$  nöronu arasındaki) ifade etmektedir.  $g_{ki}^{syn}$  ise Ornstein-Uhlenbeck stokastik prosesine benzer şekilde Denklem 3.53 nokta-iletkenlik modeline göre gürültü eklenerek hesaplanmıştır.  $g_D = 1/(R_A \cdot A_{Dend})$  ve  $g_S = 1/(R_A \cdot A_{Soma})$  kompartımanlar arası eksenel (aksiyal) iletkenliktir. PY ve IN hücrelerin akso-somatik kompartımanlarının uzunluğu  $L_{soma} = 10 \mu m$  ve çapları  $d_{soma} = 10/\pi \mu m$  olup yüzey alanları  $A_{soma} = \pi L d = 1 \cdot 10^{-6} cm^2$ , dendritik kompartımanlarının uzunluğu  $L_{Dend} = \rho \cdot L_{soma}$  ve kalınlığı  $d_{Dend} = 10/\pi \mu m$  olup yüzey alanları  $A_{Dend} = \pi L d = \rho \cdot A_{soma}$  dir [37, 225, 231, 232]. Hem PY hem de IN hücre için  $Ca^{2+}$  bağımlı parametrelerin her adımda yeni  $[Ca]_i$  değerine göre tekrar hesaplanması gerekmektedir. Her iki hücre için kalsiyum dinamiği için gerekli parametre değerleri: zaman sabiti  $\tau = 150 ms$ , membran altındaki kabuğun kalınlığı  $k = 0.1 \mu m$ , hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu  $[Ca]_o = 2 mM$  ve hücre dışı kararlı durum kalsiyum konsantrasyonu  $[Ca]_\infty = 1 \cdot 10^{-4} mM$  olarak alınmıştır [231, 232].

### 3.1.1. Piramidal (PY) hücre modeli

PY hücre modeli, akso-somatik kompartımanda yoğun ve aksine dendritik kompartımanda ise düşük yoğunlukta  $Na^+$  kanallarına (hızlı  $I_{Na}$  akımı) sahiptir. Her iki kompartımanda kalıcı  $Na^+$  akım ( $I_{Nap}$ ), frekans adaptasyonu sağlayan yavaş voltaj bağımlı kalıcı  $K^+$  akım ( $I_{Km}$ ), hiperpolarizasyon aktivasyonlu yavaş  $Ca^{2+}$  bağımlı  $K^+$  akım ( $I_{AHP}$ ), yüksek eşikli  $Ca^{2+}$  akım ( $I_{HVA}$  ya da  $I_{Ca(L)}$ , L-tip  $Ca^{2+}$  akım) ve hızlı gecikmeli doğrultucu  $K^+$  akımı ( $I_{Kv}$ ) bulunmaktadır. Ayrıca dendritik kompartımanda,  $K^+$  sızıntı akım ( $I_{KL} = g_{KL}(V - E_{KL})$ ) ve düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akım ( $I_T$  ya da  $I_{Ca(T)}$ , T-tip  $Ca^{2+}$  akım) bulunmaktadır [37, 231-233].

$$\begin{aligned} \sum_j I_{Dji}^{iyon} &= I_{KL} + I_{Na} + I_{Km} + I_{Kv} + I_{AHP} + I_{Ca(L)} + I_{Ca(T)} + I_{Nap} \\ \sum_j I_{Sji}^{iyon} &= I_{Na} + I_{Km} + I_{Kv} + I_{AHP} + I_{Ca(L)} + I_{Nap} \end{aligned} \quad (3.2)$$

burada PY hücreler için Mainen ve Sejnowski [225], Bazhenov vd. [231, 232] ve Timofeev vd. [37] tarafından ifade edilen voltaj ve kalsiyum bağımlı akımlar ve kinetik tanımlamalar kullanılmıştır (her iki kompartıman için  $V_{TrNa} = -10 \text{ mV}$ ,  $V_{TrKv} = -5 \text{ mV}$ ,  $V_{TrCa(L)} = 0 \text{ mV}$ ,  $V_{TrKm} = 0 \text{ mV}$ ). Akso-somatik ve dendritik kompartımanların maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. PY hücre maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri [37, 231, 232]

Akso-somatik kompartıman		Dendritik kompartıman	
Maksimum iletkenlik ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ )	Reversal potansiyel (mV)	Maksimum iletkenlik ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ )	Reversal potansiyel
$g_{Na}^{\max} = 3000$	$E_{Na} = 60$	$g_{KL}^{\max} = 0 - 0.0025$	$E_{KL} = -95$
$g_{Km}^{\max} = 0.02$	$E_K = -90$	$g_{Na}^{\max} = 3.0$	$E_{Na} = 60$
$g_{Kv}^{\max} = 600$	$E_{Kv} = E_K$	$g_{Km}^{\max} = 0.01$	$E_K = -90$
$g_{AHP}^{\max} = 0.65$	$E_{AHP} = E_K$	$g_{Kv}^{\max} = 0 - 0.3$	$E_{Kv} = E_K$
$g_{Ca(L)}^{\max} = 0.01 - 0.015$	$E_{Ca(L)} = 140$	$g_{AHP}^{\max} = 0.3$	$E_{AHP} = E_K$
$g_{Nap}^{\max} = 0.06 - 0.07$	$E_{Nap} = E_{Na}$	$g_{Ca(L)}^{\max} = 0.12$	$E_{Ca(L)} = 140$
-	-	$g_{Ca(T)}^{\max} = 5 \cdot 10^{-5}$	$E_{Ca(T)} = 140$
-	-	$g_{Nap}^{\max} = 0.06 - 0.07$	$E_{Nap} = E_{Na}$

PY hücreler kendi aralarında AMPA ve NMDA, TC hücrelerden gelen AMPA ve IN hücrelerden gelen  $GABA_A$  sinaptik bağlara sahip olduklarından sinaptik akımlar toplamı her bir hücre için aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [231-233].

$$\sum_k I_{ki}^{syn} = I_{AMPA}^{PY} + I_{AMPA}^{TC} + I_{NMDA}^{PY} + I_{GABA_A}^{IN} \quad (3.3)$$

$I_{AMPA}^{PY}$  PY-PY AMPA,  $I_{NMDA}^{PY}$  PY-PY NMDA,  $I_{GABA_A}^{IN}$  IN-PY  $GABA_A$  ve  $I_{AMPA}^{TC}$  TC-PY AMPA sinaptik akımı ifade etmektedir. AMPA, NMDA, ve  $GABA_A$  reseptörlerin maksimum iletkenlik değerleri Çizelge 3.6'da verilmiş olup, reversal potansiyelleri sırasıyla  $E_{AMPA} = 0 mV$ ,  $E_{NMDA} = 0 mV$  ve  $E_{GABA_A} = -70 mV$  değerlerine sahip oldukları kabul edilmiştir [231, 232].

### 3.1.2. Internöron (IN) hücre modeli

IN hücre modeli, PY modelde olduğu gibi akso-somatik kompartımanda yoğun, aksine dendritik kompartımanda ise düşük yoğunlukta  $Na^+$  kanallarına (hızlı  $I_{Na}$  akımı) ve sadece akso-somatik kompartımanda hızlı gecikmeli doğrultucu  $K^+$  akıma ( $I_{Kv}$ ) sahiptir. Ayrıca dendritik kompartımanda,  $K^+$  sızıntı akım ( $I_{KL} = g_{KL}(V - E_{KL})$ ), frekans adaptasyonu sağlayan yavaş voltaj bağımlı kalıcı  $K^+$  akım ( $I_{Km}$ ), yavaş  $Ca^{2+}$  bağımlı  $K^+$  akım ( $I_{AHP}$ ), yüksek eşikli  $Ca^{2+}$  akım ( $I_{HVA}$  ya da  $I_{Ca(L)}$ , L-tip  $Ca^{2+}$  akım) bulunmaktadır [37, 231, 232].

$$\sum_j I_{Dji}^{iyon} = I_{KL} + I_{Na} + I_{Km} + I_{AHP} + I_{Ca(L)} \quad (3.4)$$

$$\sum_j I_{Sji}^{iyon} = I_{Na} + I_{Kv}$$

burada PY modelde olduğu gibi IN hücre modelinde bulunan voltaj ve kalsiyum bağımlı akım ve bunların kinetikleri için Mainen ve Sejnowski [225], Bazhenov vd. [231, 232] ve Timofeev vd. [37] tarafından ifade edilen tanımlamalar kullanılmıştır (her iki kompartıman için  $V_{TrNa} = -10 mV$ ,  $V_{TrKv} = -5 mV$ ,  $V_{TrCa(L)} = 0 mV$  ve  $V_{TrKm} = 0 mV$ ). Akso-somatik ve dendritik kompartımanların maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. IN hücre maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri [37, 231, 232]

Akso-somatik kompartıman		Dendritik kompartıman	
Maksimum iletkenlik (mS/cm <sup>2</sup> )	Reversal potansiyel (mV)	Maksimum iletkenlik (mS/cm <sup>2</sup> )	Reversal potansiyel (mV)
$g_{Na}^{max} = 2500$	$E_{Na} = 60$	$g_{KL}^{max} = 0 - 0.0025$	$E_{KL} = -95$
$g_{Kv}^{max} = 600$	$E_{Kv} = -90$	$g_{Na}^{max} = 3$	$E_{Na} = 60$
-	-	$g_{Km}^{max} = 0.01$	$E_K = -90$
-	-	$g_{AHP}^{max} = 0.3$	$E_{AHP} = E_K$
-	-	$g_{Ca(L)}^{max} = 0.15$	$E_{Ca(L)} = 140$

IN hücreler, PY hücrelerden gelen AMPA ve NMDA ile TC hücrelerden gelen AMPA sinaptik bağlara sahip olduklarından sinaptik akımlar toplamı her bir hücre için aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [231, 232].

$$\sum_k I_{ki}^{syn} = I_{AMPA}^{PY} + I_{NMDA}^{PY} + I_{AMPA}^{TC} \quad (3.5)$$

$I_{AMPA}^{PY}$  PY-IN AMPA,  $I_{NMDA}^{PY}$  PY-IN NMDA ve  $I_{AMPA}^{TC}$  TC-IN AMPA sinaptik akımı ifade etmektedir. AMPA ve NMDA reseptörlerin maksimum iletkenlik değerleri Çizelge 3.6'da verilmiş olup, reversal potansiyelleri  $E_{AMPA} = 0 \text{ mV}$ ,  $E_{NMDA} = 0 \text{ mV}$  değerlerine sahiptir [231, 232].

### 3.1.3. Kortikal hızlı $Na^+$ ( $I_{Na}$ ) ve $K^+$ ( $I_{Kv}$ ) akımlar

Kortikal Hızlı  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) ve hızlı deaktive olmayan (kalıcı)  $K^+$  akımı ( $I_{Kv}$ ) kinetikleri Mainen vd. [234] tarafından izole edilmiş rat [235, 236] ve insan [237] kortikal hücrelerden elde edilen verilere dayanarak anatomik ve fizyolojik özellikleri de dikkate alınarak tanımlanmıştır. PY ve IN hücrelerde akso-somatik ve dendritik kompartıman için hızlı  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) ve  $K^+$  ( $I_{Kv}$ ) akımlar, HH kinetik ifadelerine benzer bir şekilde aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [37, 225, 234]:

$$I_{Na} = \Phi_m g_{Na}^{max} m^3 h (V - E_{Na}), I_{Kv} = g_{Kv}^{max} n (V - E_K) \quad (3.6)$$

aktivasyon ( $m$ ,  $n$ ) ve inaktivasyon ( $h$ ) kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \frac{(m_\infty - m)}{\tau_m}, m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m)/\Phi_m \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{(h_\infty - h)}{\tau_h}, h_\infty = \frac{1}{1 + \exp[(V + V_{TrNa} - V_{1/2})/V_{eg}]}, \tau_h = 1/(\alpha_h + \beta_h)/\Phi_h \\ \frac{dn}{dt} &= (n_\infty(V) - n)/\tau_n(V), n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \tau_n = 1/(\alpha_n + \beta_n)/\Phi_n \end{aligned} \quad (3.7)$$

aktivasyon ve inaktivasyon oran değişkenlerinin voltaj bağımlı açılma ( $\alpha$ ) ve kapanma ( $\beta$ ) hız fonksiyonları genel olarak aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$(\alpha, \beta)_x(V) = \frac{A_{sbt}(V + V_{Trx} - V_{1/2})}{1 - \exp[-(V + V_{Trx} - V_{1/2})/V_{eg}]}, x = m, h \quad (3.8)$$

$g_{Na}^{max}$  ve  $g_{Kv}^{max}$ ,  $E_{Na}$  ve  $E_K$  sırasıyla sodyum ve potasyum maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri ve  $V_{Trx}$  sükûn potansiyel ayar değişkenidir.  $A_{sbt}$  oran sabiti,  $V_{1/2}$  yarı-

aktivasyon voltajı ve  $V_{eg}$  aktivasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir. Hızlı Sodyum ( $I_{Na}$ ) ve potasyum ( $I_{Kv}$ ) akımlarının aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerine ait değerler Çizelge 3.3'de verilmiştir. Akım ile aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleri  $\Phi_{m,h,n} = Q_{10}^{(36-23)/10}$  ( $Q_{10} = 2.3$ ) faktörleri ile 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [225].

Çizelge 3.3. Sodyum ve potasyum akım parametreleri [234]

Akım	Değişken	Fonksiyon	$A_{sbt}$	$V_{1/2}$	$V_{eg}$
$I_{Na}$	$m$	$\alpha$	+0.182/ms	-35 mV	+9 mV
		$\beta$	-0.124/ms	-35 mV	-9 mV
	$h$	$\alpha$	+0.024/ms	-50 mV	+5 mV
		$\beta$	-0.0091/ms	-75 mV	-5 mV
		$h_{\infty}$		-65 mV	+6.2 mV
$I_{Kv}$	$n$	$\alpha$	+0.02/ms	+20 mV	+9 mV
		$\beta$	-0.002/ms	+20 mV	-9 mV

### 3.1.4. Yavaş deaktive olmayan (kalıcı) $K^+$ akım ( $I_{Km}$ )

Kortikal hücrelerde yavaş deaktive olmayan (kalıcı)  $K^+$  akım ( $I_{Km}$ ) aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri, Yamada vd. [238] tarafından boğa kurbağası sempatik sinir gangliyonlarında muskarinik potasyum akım (M-akım) çalışmalarına dayanmakta [239] ve aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [225, 231, 232]:

$$I_{Km} = \Phi_s g_{Km}^{max} m(V - E_K) \quad (3.9)$$

aktivasyon ( $m$ ) kinetiği aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\frac{dm}{dt} = (m_{\infty}(V) - m)/\tau_m(V), m_{\infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m)/\Phi_s \quad (3.10)$$

aktivasyon oran değişkeninin voltaj bağımlı açılma ( $\alpha$ ) ve kapanma ( $\beta$ ) hız fonksiyonları genel olarak aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$(\alpha, \beta)_m(V) = \frac{A_{sbt}(V + V_{TrKm} - V_{1/2})}{1 - \exp[-(V + V_{TrKm} - V_{1/2})/V_{eg}]} \quad (3.11)$$

$g_{Km}^{max}$  kalıcı potasyum maksimum iletkenlik,  $E_K$  potasyum reversal potansiyel değeri ve  $V_{TrKm}$  voltaj ayar değişkenidir.  $A_{sbt}$  oran sabiti,  $V_{1/2}$  yarı-aktivasyon voltajı ve  $V_{eg}$  aktivasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir.  $I_{Km}$  akım aktivasyon ve inaktivasyon kinetiklerine ait değerler Çizelge 3.4'de verilmiştir. Akım ve aktivasyon zaman sabiti  $\Phi_s = Q_{10}^{(36-23)/10}$  ( $Q_{10} = 2.3$ ) faktörü ile 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [225].

Çizelge 3.4. Kalıcı potasyum akımı parametreleri [225]

Akım	Değişken	Fonksiyon	$A_{sbt}$	$V_{1/2}$	$V_{eg}$
$I_{Km}$	$m$	$\alpha$	$-0.001/ms$	$-30 mV$	$+9 mV$
		$\beta$	$-0.001/ms$	$-30 mV$	$-9 mV$

### 3.1.5. Kortikal yavaş $Ca^{2+}$ aktivasyonlu $K^+$ akım ( $I_{AHP}$ )

Kortikal hücrelerde hiperpolarizasyon sonrası (AHP) aktive olan yavaş  $Ca^{2+}$  aktivasyonlu  $K^+$  akım aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri Pennefather vd. [240] tarafından boğa kurbağası kobaylarından alınan sempatik sinir gangliyonları üzerinde yapılan deneysel çalışma verilerine dayanmaktadır. Hiperpolarizasyon süresinin uzamasına ve spike adaptasyonuna katkı sağlayan hiperpolarizasyon aktivasyonlu yavaş  $Ca^{2+}$  bağımlı  $K^+$  akım ( $I_{AHP}$ ) aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [225, 231, 232]:

$$I_{AHP} = \Phi_s g_{AHP}^{max} m (V - E_K) \quad (3.12)$$

aktivasyon ( $m$ ) kinetiği aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\frac{dm}{dt} = (m_\infty - m)/\tau_m, \quad m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m)/\Phi_s \quad (3.13)$$

aktivasyon oran değişkeninin voltaj bağımlı açılma ( $\alpha$ ) ve kapanma ( $\beta$ ) hız fonksiyonları aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\begin{aligned} \alpha_m &= Ra ([Ca^{2+}]_i)^{Cai_x} \\ \beta_m &= Rb \end{aligned} \quad (3.14)$$

burada  $g_{AHP}^{max}$  yavaş  $Ca^{2+}$  bağımlı  $K^+$  akımın maksimum iletkenliği,  $E_K$  potasyum reversal potansiyeli ve  $Cai_x = 4$  kanalın açılması için bağlanması gereken  $Ca^{2+}$  iyon sayısını ifade etmektedir [233].  $Ra = 0.01/ms$  ve  $Rb = 0.02/ms$  sırasıyla maksimum açılma ve kapanma hız oranlarıdır. Akım ve aktivasyon zaman sabiti  $\Phi_s = Q_{10}^{(36-23)/10}$  ( $Q_{10} = 2.3$ ) faktörü ile  $36^\circ C$  sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [225].

### 3.1.6. Kortikal kalıcı (Persistent) $Na^+$ akım ( $I_{Na(p)}$ )

Kortikal hücrelerde kalıcı  $Na^+$  akım ve ilgili kinetiklerin modeli, Alzheimer vd. [230] tarafından rat ve kedi duyu-motor korteks üzerinde ve Kay vd. [151] tarafından gine domuzu beyinciği Purkinje hücreleri üzerinde yapılan deneysel çalışma verilerine dayanan akım olup kinetik modeli aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

$$I_{Na(p)} = g_{Na(p)}^{max} m(V - E_{Na}) \quad (3.15)$$

aktivasyon ( $m$ ) kinetiği aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\frac{dm}{dt} = (m_{\infty}(V) - m)/\tau_m(V), \quad (3.16)$$

$$m_{\infty} = A_{sbt}/(1 + \exp[-(V - V_{1/2})/V_{eg}]), \tau_m = (0.8/ms)/\Phi_s$$

burada  $g_{Na(p)}^{max}$  ve  $E_{Na}$  sırasıyla kalıcı  $Na^+$  akım maksimum iletkenliği ve reversal potansiyelidir.  $A_{sbt} = 0.02$  oran sabiti,  $V_{1/2} = -42$  mV yarı-aktivasyon voltajı ve  $V_{eg} = 5$  mV aktivasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir. Akım ve aktivasyon zaman sabiti  $\Phi_s = Q_{10}^{(36-22)/10}$  ( $Q_{10} = 2.7$ ) faktörü ile 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [151].

### 3.1.7. Kortikal yüksek eşikli $Ca^{2+}$ L-akım ( $I_{Ca(L)}$ )

Yüksek eşikli  $Ca^{2+}$  akım ( $I_{Ca(L)}$ ) ya da  $I_{HVA}$ ) Reuveni vd. [241] tarafından rat ve gine domuzu deneklerinden alınan in-vitro kesitler üzerinde yapılan deneysel çalışma verilerine dayanmaktadır. Kortikal hücrelerde burst aktivite oluşturmak için gerekli akımlar  $Ca^{2+}$  bağımlı kanal akımlardır. Kortikal PY hücrelerde burst davranışı modellemek için yüksek eşikli  $Ca^{2+}$  akım (L-tip) aşağıdaki gibi tanımlanmıştır [225, 231, 232]:

$$I_{Ca(L)} = \Phi_m g_{Ca(L)}^{max} m^2 h(V - E_{Ca}) \quad (3.17)$$

aktivasyon ( $m$ ) ve inaktivasyon ( $h$ ) kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{(m_{\infty} - m)}{\tau_m}, m_{\infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m)/\Phi_m \quad (3.18)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{(h_{\infty} - h)}{\tau_h}, h_{\infty} = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}, \tau_h = 1/(\alpha_h + \beta_h)/\Phi_h$$

aktivasyon ve inaktivasyon oran değişkenlerinin voltaj bağımlı açılma ( $\alpha$ ) ve kapanma ( $\beta$ ) hız fonksiyonları aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\alpha_m(V) = 0.055(-(V + V_{TrCa(L)} + 27)/(\exp[-(V + V_{TrCa(L)} + 27)/3.8] - 1))$$

$$\beta_m(V) = 0.94 \exp[-(V + V_{TrCa(L)} + 75)/17]$$

$$\alpha_h(V) = 0.000457 \exp[-(V + V_{TrCa(L)} + 13)/50]$$

$$\beta_h(V) = 0.0065/(\exp[-(V + V_{TrCa(L)} + 15)/28] + 1) \quad (3.19)$$

$g_{Ca(L)}^{max}$  yüksek eşikli  $Ca^{2+}$  L-akım maksimum iletkenlik,  $E_{Ca}$  reversal potansiyel ve  $V_{TrCa(L)}$  voltaj ayar parametresidir. Akım ve aktivasyon ile inaktivasyon zaman sabitleri  $\Phi_{m,h} = Q_{10}^{(36-23)/10}$  ( $Q_{10} = 2.3$ ) faktörü ile 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [225].

### 3.1.8. Kortikal düşük eşikli $Ca^{2+}$ T-akım ( $I_{Ca(T)}$ )

Kortikal PY hücrelerde talamik TC hücrelerde olduğu gibi düşük eşikli  $Ca^{2+}$  T-akım ( $I_{Ca(T)}$ ) burst spike'ların oluşumunda önemli bir role sahiptir [242]. Kortikal PY hücrelerde düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akım (T-akım) Schaefer vd. [233] aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$I_{Ca(T)} = g_{Ca(T)}^{max} m^2 h (V - E_{Ca}) \quad (3.20)$$

aktivasyon ( $m$ ) ve inaktivasyon ( $h$ ) kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= (m_{\infty}(V) - m) / \tau_m(V) \\ \frac{dh}{dt} &= (h_{\infty}(V) - h) / \tau_h(V) \end{aligned} \quad (3.21)$$

voltaj bağımlı aktivasyon ve inaktivasyon oran değişkenlerinin kararlı durumları,

$$\begin{aligned} m_{\infty}(V) &= \frac{1}{1 + \exp[-(V + V_x + 55)/7.4]} \\ h_{\infty}(V) &= \frac{1}{1 + \exp[(V + V_x + 75)/5]} \end{aligned} \quad (3.22)$$

voltaj-bağımlı zaman sabitleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$\begin{aligned} \tau_m(V) &= 3 + 1 / (\exp[-(V + V_x + 135)/15] + \exp[(V + V_x + 60)/20]) \\ \tau_h(V) &= 30 + 1 / (\exp[-(V + V_x + 425)/50] + \exp[(V + V_x + 66)/4]) \end{aligned} \quad (3.23)$$

burada  $g_{Ca(T)}^{max}$  düşük eşikli T-akım maksimum iletkenlik ve  $E_{Ca}$  reversal potansiyel değişkenlerini ifade etmektedir.



### 3.2. Talamik Hücre Modelleri

Talamik hücreler için kullanılan tek kompartmanlı hücre modeli genel olarak aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 161, 226, 231, 232].

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = I_i^{uyartı} - g_L(V_i - E_L) - \sum_j I_{ji}^{iyon} - \sum_k I_{ki}^{syn} \quad (3.24)$$

burada  $i$  nöron indisini,  $C_m$  membran kapasitansı (her iki hücre için  $1 \mu F/cm^2$ ),  $g_L$  sızıntı akım için membran iletkenliği (TC hücre için  $g_L = 0.01 mS/cm^2$ , RE hücre için  $g_L = 0.05 mS/cm^2$ ) ve  $E_L$  sızıntı akım reversal potansiyeldir (TC hücre için  $E_L = -70 mV$ , RE hücre için  $E_L = -77$ ).  $I_i^{uyartı}$  dış kaynaklı DC veya faklı formlarda harici bir girişi,  $I_{ji}^{iyon}$  içsel akımları ve  $I_{ki}^{syn}$  sinaptik akımları ( $k$  nöronu ile  $i$  nöronu arasındaki) ifade etmektedir. TC hücrelerin uzunluğu ( $L$ ) ve kalınlığı ( $d$ )  $96 \mu m$  olup yüzey alanı yaklaşık  $A_{TC} = \pi Ld = 2.9 \cdot 10^{-4} cm^2$ , RE hücrelerin uzunluğu  $L = 70 \mu m$ , kalınlığı  $d = 65 \mu m$  ve yüzey alanı yaklaşık  $A_{RE} = \pi Ld = 1.43 \cdot 10^{-4} cm^2$ ) olarak kabul edilmiştir [142, 161, 226, 232]. Hem TC hem de RE hücre için düşük eşikli  $Ca^{2+}$  T-akım reversal potansiyeli ( $E_{Ca}$ ) Nernst eşitliğine göre her adımda yeni  $[Ca]_i$  değerine göre tekrar hesaplama yapılmıştır (her iki hücre için  $\tau = 5 ms$ ,  $k = 1 \mu m$ ,  $[Ca]_o = 2 mM$  ve  $[Ca]_\infty = 2.4 \cdot 10^{-4} mM$ ) [161, 166, 232].

#### 3.2.1. Talamokortikal relay (TC) hücre modeli

TC hücre modelinde her bir hücrede, AP'den sorumlu hızlı  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) ve  $K^+$  ( $I_K$ ) akımlar [243],  $K^+$  sızıntı akım ( $I_{KL} = g_{KL}(V - E_{KL})$ ) [148], düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akım ( $I_T$ ) [244], hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik akım ( $I_h$ ) [142, 198] ve geçici potasyum A-akım ( $I_A$ ) [145] bulunmaktadır [142, 161, 226, 231, 232].

$$\sum_j I_j^{iyon} = I_{Na} + I_K + I_{KL} + I_T + I_h + I_A \quad (3.25)$$

$I_{Na}$ ,  $I_K$  ve  $I_T$  ( $V_{TrNa} = -40 mV$ ,  $V_{TrK} = -25 mV$ ,  $V_x = 2 mV$ ) akım kinetikleri hipokampal piramidal hücrelerin aynısıdır [142]. Akımların sırasıyla maksimum iletkenlikleri ve reversal potansiyelleri Çizelge 3.5'te verilmiştir.

TC hücreler PY hücrelerden gelen AMPA, RE hücrelerden gelen  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  sinaptik bağlara sahip olduklarından sinaptik akımlar toplamı her bir hücre için aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [161, 226, 231, 232].

$$\sum_k I_k^{syn} = I_{AMPA}^{PY} + I_{GABA_A}^{RE} + I_{GABA_B}^{RE} \quad (3.26)$$

$I_{AMPA}^{PY}$  PY-TC AMPA,  $I_{GABA_A}^{RE}$  RE-TC GABA<sub>A</sub> ve  $I_{GABA_B}^{RE}$  RE-TC GABA<sub>B</sub> sinaptik akımları ifade etmektedirler. AMPA, GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerin maksimum iletkenlik değerleri Çizelge 3.6'da verilmiş olup, reversal potansiyelleri sırasıyla  $E_{AMPA} = 0 \text{ mV}$ ,  $E_{GABA_A} = -80 \text{ mV}$  ve  $E_{GABA_B} = E_K = -95 \text{ mV}$  değerlerine sahip oldukları kabul edilmiştir [161, 231].

Çizelge 3.5. TC ve RE hücre maksimum iletkenlik ve reversal potansiyel değerleri [142, 161, 226, 231, 232]

TC hücre		RE Hücre	
Maksimum iletkenlik (mS/cm <sup>2</sup> )	Reversal potansiyel (mV)	Maksimum iletkenlik (mS/cm <sup>2</sup> )	Reversal potansiyel (mV)
$g_{KL}^{max} = 0 - 0.03$	$E_{KL} = -95$	$g_{KL} = 0.003 - 0.005$	$E_{KL} = -95 \text{ mV}$
$g_{Na}^{max} = 90$	$E_{Na} = 50$	$g_{Na}^{max} = 90 - 200$	$E_{Na} = 50 \text{ mV}$
$g_K^{max} = 10$	$E_K = -95$	$g_K^{max} = 10 - 20$	$E_K = -100 \text{ mV}$
$g_h^{max} = 0.005 - 0.025$	$E_h = -40$	$g_{Ts}^{max} = 2.0 - 3.0$	$E_{Ca} = 120 \text{ mV}$
$g_A^{max} = 1.0$	$E_A = E_K$	-	-
$g_T^{max} = 2.0 - 2.2$	$E_{Ca} = 120$	-	-

### 3.2.2. Talamik retiküler (RE) hücre modeli

RE hücre modelinde, AP'den sorumlu hızlı  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) ve  $K^+$  ( $I_K$ ) akımları [243],  $K^+$  sızıntı akım ( $I_{KL} = g_{KL}(V - E_{KL})$ ) [148] ve düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akım ( $I_{Ts}$ ) [27] bulunmaktadır [142, 161, 231, 232].

$$\sum_j I_j^{iyon} = I_{Na} + I_K + I_{KL} + I_{Ts} \quad (3.27)$$

$I_{Na}$  ve  $I_K$  ( $V_{TrNa} = -50 \text{ mV}$ ,  $V_{TrK} = -50 \text{ mV}$ ,  $V_x = 2 \text{ mV}$ ) akım kinetikleri hipokampal piramidal hücrelerin aynısıdır [142]. Akımların sırasıyla maksimum iletkenlikleri ve reversal potansiyelleri Çizelge 3.5'te verilmiştir.

RE hücreler PY hücrelerden gelen AMPA ve kendi aralarında GABA<sub>A</sub> sinaptik bağlara sahip olduklarından sinaptik akımlar toplamı her bir hücre için genel olarak aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [226].

$$\sum_k I_k^{syn} = I_{AMPA}^{PY} + I_{AMPA}^{TC} + I_{GABA_A}^{RE} \quad (3.28)$$

$I_{AMPA}^{PY}$  PY-RE AMPA,  $I_{GABA_A}^{RE}$  RE-RE GABA<sub>A</sub> ve  $I_{AMPA}^{TC}$  TC-RE AMPA sinaptik akımı ifade etmektedir. AMPA ve GABA<sub>A</sub> reseptörlerin maksimum iletkenlik değerleri Çizelge 3.6'da

verilmiş olup, reversal potansiyelleri sırasıyla  $E_{AMPA} = 0 \text{ mV}$  ve  $E_{GABA_A} = -70 \text{ mV}$  değerlerine sahip oldukları kabul edilmiştir [161, 231].

### 3.2.3. Talamik hızlı sodyum ( $I_{Na}$ ) ve potasyum ( $I_K$ ) akımlar

TC ve RE hücreler için AP'den sorumlu hızlı  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) ve  $K^+$  akımlar ( $I_K$ ), daha önce hipokampal merkezi piramidal hücre modelleri için HH denklemlerinden türetilen [226, 243] hücre modelleri ile benzer modellere sahiptir. Sodyum akımı ve kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [226, 245]:

$$I_{Na} = g_{Na}^{max} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (3.29)$$

aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri,

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \end{aligned} \quad (3.30)$$

gerilim bağımlı aktivasyon ve inaktivasyon oran fonksiyonları,

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= \frac{-0.32(V - V_{TrNa} - 13)}{\exp[-(V - V_{TrNa} - 13)/4] - 1} \\ \beta_m(V) &= \frac{0.28(V - V_{TrNa} - 40)}{\exp[-(V - V_{TrNa} - 40)/5] - 1} \\ \alpha_h(V) &= 0.128 \exp[-(V - V_{TrNa} - 17)/18] \\ \beta_h(V) &= \frac{4}{1 + \exp[-(V - V_{TrNa} - 40)/5]} \end{aligned} \quad (3.31)$$

$g_{Na}^{max}$ , maksimum iletkenlik,  $E_{Na}$  reversal potansiyel ve  $V_{TrNa}$  sükûn potansiyel ayar değişkenidir.

Benzer şekilde potasyum akımı ve kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 226, 245]:

$$I_K = g_K^{max} n^4 (V - E_K) \quad (3.32)$$

aktivasyon kinetiği,

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \quad (3.33)$$

gerilim bağımlı aktivasyon oran fonksiyonları,

$$\alpha_n(V) = \frac{-0.032(V - V_{TrK} - 15)}{\exp[-(V - V_{TrK} - 15)/5] - 1} \quad (3.34)$$

$$\beta_n(V) = 0.5 \exp[-(V - V_{TrK} - 10)/40]$$

burada  $g_K^{max}$  maksimum iletkenlik,  $E_K$  reversal potansiyel ve  $V_{TrK}$  sükûn potansiyel ayar değişkenidir.

### 3.2.4. TC hücre düşük eşikli $Ca^{2+}$ T-akım ( $I_T$ )

TC hücrelerde  $Ca^{2+}$  bağımlı düşük eşikli burst spike'ların oluşumunda T-akım önemli bir role sahiptir [244]. TC hücrelerde T-akım ( $I_T$ ) modelinin kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon ifadeleri ile zaman sabitleri Huguenard ve Prince [27] tarafından izole edilmiş TC hücrelerin voltaj-kenetlemeli deneylerine dayanmaktadır [142]. TC hücrelerde düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akım (T-akım), aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 244, 246, 247]:

$$I_T = g_{Ca}^{max} m^2 h (V - E_{Ca}) \quad (3.35)$$

aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri,

$$\frac{dm}{dt} = (m_\infty(V) - m) / \tau_m(V) \quad (3.36)$$

$$\frac{dh}{dt} = (h_\infty(V) - h) / \tau_h(V)$$

burada  $g_{Ca}^{max}$ ,  $E_{Ca}$ ,  $m$ ,  $h$  değişkenleri sırasıyla maksimum iletkenlik, reversal potansiyel, aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerini ifade etmektedir [242, 247]. TC hücrelerde T-akım ( $I_T$ ) modelinin kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon ifadeleri ile zaman sabitleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 244].

$$m_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp[-(V + V_x + 57)/6.2]} \quad (3.37)$$

$$h_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp[(V + V_x + 81)/4]}$$

ve voltaj-bağımlı zaman sabitleri,

$$\begin{aligned}\tau_m(V) &= 0.612 + 1/(\exp[-(V + V_x + 129.6)/16.7] + \exp[(V + V_x + 14.8)/18.2]) \\ \tau_m(V) &= \tau_m(V)/\Phi_m \\ \tau_h(V) &= 30.8 + (211.4 + \exp[(V + V_x + 113.2]/5))/(1 + \exp[(V + V_x + 84)/3.2]) \\ \tau_h(V) &= \tau_h(V)/\Phi_h\end{aligned}\quad (3.38)$$

Aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleri  $\Phi_m = \Phi_h = Q_{m,h}^{(36-24)/10}$  ( $Q_m = 3.55$ ,  $Q_h = 3$ ) faktörleri ile 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [29].

### 3.2.5. RE hücre düşük eşikli $Ca^{2+}$ T-akım ( $I_{Ts}$ )

TC ve RE hücrelerin oluşturdukları birbirinden farklı  $Ca^{2+}$  akımlar ve bu iki hücre arasındaki etkileşim talamokortikal ritmisitenin oluşumunda anahtar bir role sahiptir. RE hücrelerde düşük eşikli  $Ca^{2+}$  T-akım, TC hücrelere kıyasla daha yavaş inaktive olduğundan  $I_{Ts}$  (slow) olarak isimlendirilir [27]. RE hücrelerde düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akımın, aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri TC hücrelerdekine oldukça benzerdir ve aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 246, 247]:

$$I_{Ts} = g_{Ca}^{max} m^2 h (V - E_{Ca}) \quad (3.39)$$

aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri,

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= (m_\infty(V) - m)/\tau_m(V) \\ \frac{dh}{dt} &= (h_\infty(V) - h)/\tau_h(V)\end{aligned}\quad (3.40)$$

burada  $g_{Ca}^{max}$ ,  $E_{Ca}$ ,  $m$ ,  $h$  değişkenleri sırasıyla maksimum iletkenlik, reversal potansiyel, aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerini ifade etmektedir [142, 247]. RE hücrelerde T-akım ( $I_{Ts}$ ) modelinin kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon ifadeleri ile zaman sabitleri Huguenard ve McCormick [244] tarafından yapılan model çalışmalarına dayanmaktadır [142]. RE hücrelerde T-akım ( $I_{Ts}$ ) modelinin kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon ifadeleri ile zaman sabitleri TC hücrelere benzer şekilde aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 161].

$$\begin{aligned}m_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[-(V + V_x + 50)/7.4]} \\ h_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[(V + V_x + 78)/5]}\end{aligned}\quad (3.41)$$

ve voltaj-bağımlı zaman sabitleri,

$$\begin{aligned}
\tau_m(V) &= 3 + 1/(\exp[-(V + V_x + 100)/15] + \exp[(V + V_x + 25)/10]) \\
\tau_m(V) &= \tau_m(V)/\Phi_m \\
\tau_h(V) &= 85 + 1/(\exp[(V + V_x + 46)/4] + \exp[-(V + V_x + 405)/50]) \\
\tau_h(V) &= \tau_h(V)/\Phi_h
\end{aligned} \tag{3.42}$$

Aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleri  $\Phi_m = \Phi_h = Q_{m,h}^{(36-24)/10}$  ( $Q_m = 5$  ve  $Q_h = 3$ ) faktörleri ile 36 °C vücut sıcaklığına göre ölçeklendirilmiştir [29].

### 3.2.6. Geçici $K^+$ akım ( $I_A$ )

TC hücrelerde  $Ca^{2+}$  spike'ların oluşumunda düzenleyici bir role sahip hızlı inaktive olan geçici depolarizasyon aktivasyonlu  $K^+$  A-akım, aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [145, 148]:

$$I_A = g_A^{max} m^4 h (V - E_K) \tag{3.43}$$

kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon değişkenleri,

$$\begin{aligned}
m_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[-(V + 60)/8.5]} \\
h_\infty(V) &= \frac{1}{1 + \exp[(V + 78)/6]}
\end{aligned} \tag{3.44}$$

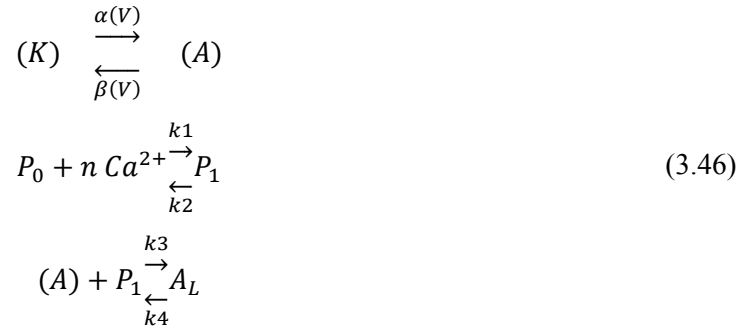
ve voltaj-bağımlı zaman sabitleri,

$$\begin{aligned}
\tau_m(V) &= (0.37 + 1/(\exp[(V + 35.8)/19.7] + \exp[-(V + 79.7)/12.7]))/\Phi_s \\
\tau_h(V) &= \begin{cases} 1/(\exp[(V + 46)/5] + \exp[-(V + 238)/37.5])/\Phi_s & \text{eğer } V < -63 \text{ mV} \\ 19/\Phi_s & \text{eğer } V \geq -63 \text{ mV} \end{cases}
\end{aligned} \tag{3.45}$$

burada  $g_A^{max}$  A-akım maksimum iletkenliği ve  $E_K$  potasyum reversal potansiyeli ifade etmektedir. Aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleri 23 – 24 °C oda sıcaklığındaki verilere göre elde edildiğinden bu ifadeler  $\Phi_s = Q_{10}^{(36-23.5)/10}$  ( $Q_{10} = 3.0$ ) faktörü ile 36 °C sıcaklığa göre ölçeklendirilmiştir [145].

### 3.2.7. Hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik akım ( $I_h$ )

Hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik h-akım ( $I_h$ ) modeli, Gine domuzu isimli kemirgen bir hayvanın lateral genikülat relay nöronları (TC) ile in vitro olarak yapılan voltaj-kenetlemeli deneysel çalışma verilerine dayanırken [198] oran sabitleri ise Huguenard ve McCormick [244] tarafından önerilen modele benzerdir [142]. Katyonik h-akım ile ilgili diğer ayarlamalar ise sino-atrial hücrelerde hiperpolarizasyon aktivasyonlu ve hücre içi  $Ca^{2+}$  bağımlı h-akıma oldukça benzer [248] bir akım üzerinde yapılan voltaj-kenetlemeli verilere dayanmaktadır [142, 166]. Tüm akım modelinin kinetiği aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142].



ilk reaksiyon, voltaj-bağımlı  $I_h$  kanallarının açılma ( $A$ ) ve kapanma ( $K$ ) durumları arasında sırasıyla  $\alpha$  ve  $\beta$  hızlarında geçişini ifade etmektedir. İkinci reaksiyon, intrasellüler  $Ca^{2+}$  iyonlarının  $n = 4$  bağı olan kalsiyum düzenleyici faktörüne ( $P_0$  serbest,  $P_1$  bağlanmış)  $k_1 = 2.5 \times 10^7 \text{ mM}^{-4} \text{ ms}^{-1}$  ve  $k_2 = 4 \times 10^{-4} \text{ ms}^{-1}$  oranlarına göre bağlanmasını ifade etmektedir. Kalsiyum-bağlanmış form  $P_1$ , kanalın açık durumu ( $A$ ) ile birleşerek, kanalın “kilitli (Locked)” açık durumunun  $A_L$  oluşmasını sağlar (geçiş oranları sırasıyla  $k_3 = 0.1 \text{ ms}^{-1}$  ve  $k_4 = 0.001 \text{ ms}^{-1}$ ) [198, 244]. Son olarak akım ifadesi açık kanalların göreceli konsantrasyonlarıyla orantılı olup aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [142, 161, 231]:

$$I_h = g_h^{max}([A] + g_{inc}[A_L])(V - E_h) \quad (3.47)$$

$g_h^{max}$  maksimum iletkenlik ve  $E_h$  reversal potansiyeldir. İletkenlik güçlendirme faktörü  $g_{inc} = 2$ , kalsiyum-bağlı kilitli açık durumlu ( $[A_L]$ )  $I_h$  kanalların serbest açık durumlu ( $[A]$ ) kanalların iki katı olduğunu göstermektedir.  $c_1 = [K]$ ,  $o_1 = [A]$ ,  $p_0 = P_0$ ,  $p_1 = P_1$  ve  $o_2 = [A_L] = 1 - c_1 - o_1$  olmak üzere h-akım ifadesi yeniden düzenlenerek aşağıdaki gibi ifade edilebilir,

$$I_h = g_h^{max}(o_1 + 2(1 - c_1 - o_1))(V - E_h) \quad (3.48)$$

açılma ve kapanma durumları ile ilgili kinetikler [142],

$$\begin{aligned}
 \dot{o}_1 &= k_4(1 - c_1 - o_1) - k_3(1 - p_0) \\
 \dot{p}_0 &= k_2(1 - p_0) - k_1([Ca]_i)^4 \\
 \dot{c}_1 &= \beta(V)o_1 - \alpha(V)c_1 \\
 \alpha(V) &= h_\infty/\tau_s \\
 \beta(V) &= (1 - h_\infty)/\tau_s
 \end{aligned} \tag{3.49}$$

kararlı durum aktivasyon kinetiği [198, 244];

$$h_\infty = 1/(1 + \exp[(V + 75)/5.5]) \tag{3.50}$$

ve son olarak zaman sabiti [142],

$$\tau_s = (30.8 + (211.4 + \exp[(V + 113.2)/5])/(1 + \exp((V + 84)/3.2)))/\Phi_s \tag{3.51}$$

burada zaman sabiti ifadesi 36 °C oda sıcaklığındaki verilere göre elde edildiğinden  $\Phi_s = Q_{10}^{(36-36)/10} = 1$  ( $Q_{10} = 3$ ) olacağından faktörün ölçeklendirilmede bir etkisi olmayacaktır.

### 3.3. Kalsiyum Dinamiği

Kalsiyum bağımlı akımlar için kalsiyum dinamiği,  $[Ca^{2+}]$  pompasını ve tamponunu tanımlayan birinci dereceden bir diferansiyel denklemle ifade edilmektedir [166, 246]:

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -\left(\frac{I_{Ca}}{2 * F * k}\right) + \frac{[Ca]_\infty - [Ca]_i}{\tau} \tag{3.52}$$

burada  $\tau$  zaman sabit,  $[Ca]_\infty$  denge durumu hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu,  $F$  faraday sabiti,  $k$  membran altındaki kabuğun kalınlığı ve  $I_{Ca}$  hücre modelinde yer alan düşük eşikli ( $I_T$  ya da  $I_{Ca(T)}$ ) ve yüksek eşikli ( $I_{Ca(L)}$  ya da  $I_{HVA}$ )  $Ca^{2+}$  bağımlı akımların toplamını ifade etmektedir [249]. Hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu kalsiyum akımlarına bağlı olarak değişkenlik göstereceğinden kalsiyum reversal potansiyelin ( $E_{Ca}$ ) Nernst eşitliğine (Denklem 2.3'e) göre her adımda yeniden hesaplanması gerekmektedir [247].



### 3.4. Sinaptik İletkenlik Gürültüsü

Serebral korteks'te nöronlar oldukça yoğun bir sinaptik bağlantı yapısına sahiptirler. Örneğin piramidal nöronlar, çoğu kortikal kaynaklı ve genellikle kendiliğinden aktive olabilen 5.000 - 60.000 aralığında sinaptik bağlantı sayısına sahip olabilirler [218, 250]. Genelde in vivo olarak yapılan çalışmalarda nöronlarda gürültülü bir yüksek iletkenlik durumu söz konusu olduğu ifade edilmiştir [50, 106]. Kortikal nöronlarda, in vivo benzeri sinaptik gürültü sinyal entegrasyon biçimi değiştirmektedir [56, 58, 60]. In vivo çalışmalar, yoğun sinaptik girişlere maruz kalan nöronların depolarize olduklarını ve bu yüzden in vitro kesitlere göre daha düşük bir giriş rezistansına sahip oldukları göstermektedir [106]. Ayrıca, "sinaptik gürültü" olarak isimlendirilen eşik altı dalgalanmalar bu aktivitelerden ileri gelmektedir. Bu özellikler bir arada kortikal nöronlarda "yüksek iletkenlik" olarak isimlendirilen bir durumu karakterize etmektedir [220]. Benzer şekilde in vivo kayıtlar, binlerce sinaptik girişe (önemli bir bölümü kortikal kaynaklı) sahip olan [87, 120] TC ve RE hücrelerin de yüksek iletkenlik durumu altında olduklarını göstermektedir [106, 174].

Deneysel ve teorik birçok çalışmada membran potansiyelini stokastik bir süreçle dönüştürmek için gürültülü akım kaynakları eklenmiş olmasına rağmen [57, 133, 251], bu yaklaşımlar in vivo kortikal nöronlarda baskın ve arka plan aktivitede önemli bir bileşen olan iletkenlikleri ihmal etmektedirler [55]. Destexhe vd. [57] sundukları yaklaşımda, in-vivo benzeri dalgalanan ya da stokastik sinaptik iletkenlikler elde etmek için, Brownian hareketi [252] ifade etmek amacıyla önerilen Ornstein-Uhlenbeck stokastik [210] sürecini kullanarak iletkenliklere gürültü terimleri eklemiştirler. Aslında nokta-iletkenlik (point-conductance) isimli bu metod, dinamik-kenetlenme yöntemiyle elde edilen verileri kullanarak nöronlara yapay gürültü eklemeyi sağlayan modelleme ve deneysel teknikleri içeren karma bir metottur. Aynı zamanda bu metod, sinaptik gürültü miktarının veya dalgalanmaların kontrol edilebildiği ve in vivo olarak gerçekleştirilemeyen uygulamalar içinde uygun bir yöntemdir [55]. Bu çalışmada da nokta-iletkenlik modeline göre sinaptik iletkenliklere ( $g_x$ ) Ornstein-Uhlenbeck stokastik prosesine benzer şekilde bir gürültü terimi eklenmiş ve bu terim her bir sinaptik reseptör türü için genel olarak aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [57]:

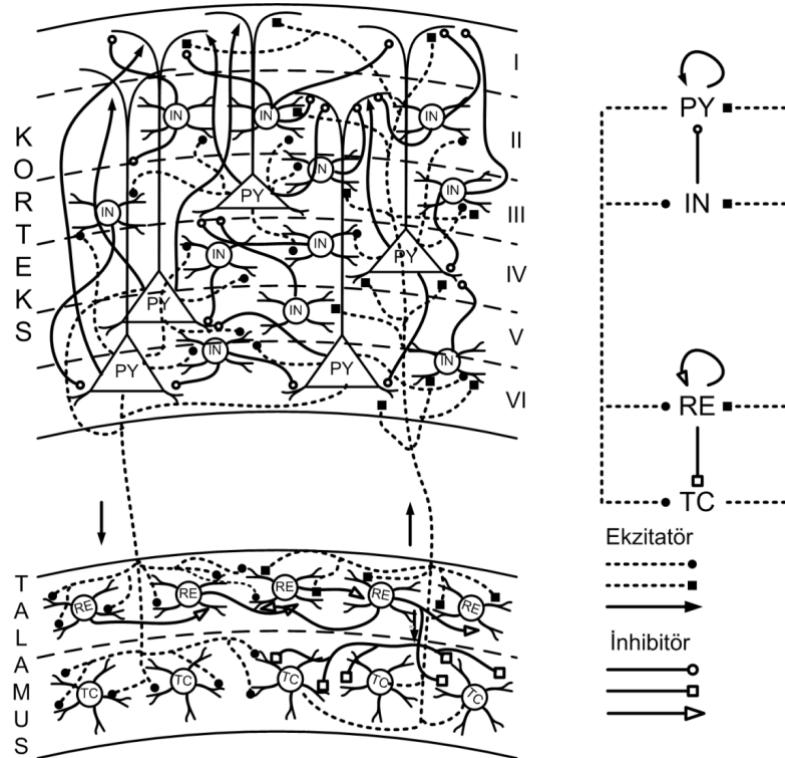
$$\frac{dg_x(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau}g_x(t) + A_x\sqrt{D}\xi_x(t) \quad (3.53)$$

burada  $A_x$  maksimum sinaptik iletkenlik genlik katsayısı (her bir sinaptik bağlantı türü için ayrı) ve  $\xi_x(t)$  sıfır ortalama ve birim standart sapma beyaz Gauss gürültüsüdür.  $D$  ve  $\tau$  sırasıyla sürecin gürültü difüzyon katsayısı ve zaman sabitidir. Denklem (3.53) ile elde edilen stokastik iletkenliğin ( $g_x$ ) varyansı  $\sigma_g^2 = D\tau/2$  olarak ifade edilmiştir [57]. Bu çalışmada gürültü

difüzyon katsayısı ( $D$ ), her bir reseptör türü için aynı olan  $\tau = 2 \text{ ms}$  zaman sabitine ve hepsi için ortak  $0 - 0.1$  aralığında  $0.01$  adımlarla değişen gürültülü iletkenlik standart sapmasına ( $\sigma_g$ ) bağlı elde edilmiştir.

### 3.5. Talamokortikal Ağ Yapısı

Talamokortikal ağ, birbirinden farklı mekanizmalara sahip çeşitli elektriksel salınımların olduğu döngüsel (kortikal-talamik-kortikal) bir sistem olup, bu sistemin yukarı yönlü (ascend) duyuşal ve beyin sapı modülatör sistemlerden gelen girişleri alan ana kapısı dorsal talamus'tur [121]. Şekil 3.2 de intra-kortikal, intra-talamik ve talamokortikal ağ modellerinin sinaptik ilişkileri şematize edilmiştir [226]. Talamik TC hücrelerin glutamat-erjik aksonları RE hücrelere ve neokorteks'in ortalarına (çoğunlukla katman IV) uzanır [121]. RE hücrelerin tümü GABA-erjik olup [253], TC hücrelerden kollateral ve kortiko-talamik fiberlerden glutamat-erjik eksitator girişler alırlar [120]. RE hücrelerin aksonları, talamus içinde dallanarak kendi aralarında kollateral ve dorsal talamus'ta TC hücrelerle inhibitör GABA-erjik projeksiyonlar oluşturmaktadırlar [51].



Şekil 3.2. Talamokortikal ağ yapısı ve sinaptik bağlantılar

Neokorteks karmaşık gibi görünmekle birlikte, belirli hücrelerin farklı katmanlara dağıldığı katmansal [254] ve dikey kolon organizasyon [92] yapısıyla stereotip bir organizasyona sahiptir [39]. Kortikal PY hücreleri, intrakortikal ve talamokortikal glutamat-erjik

ve lokal inhibitör internöronlardan gelen GABA-erjik projeksiyonlara sahipken, kortikal internöronlar (IN) ise, PY ve TC projeksiyonlardan kaynaklanan glutamat-erjik eksitatör projeksiyonlara sahiptirler [231, 232]. Sinaptik bağlantılar açısından oldukça yoğun olan ve %70-80'i PY hücrelerden oluşan neokorteks'te [250, 255] belirli bir bölgedeki bağlantıların yaklaşık %70'i lokal bağlantılardan oluşurken geri kalan bağlantılar uzak projeksiyonlara aittir [39].

Anatomik çalışmalar, talamik çevrim içinde talamik hücrelerin ya da kortikal hücrelerin aksonal projeksiyonlarının lokal ve topografik olabileceğini ve her bir hücre tipinin diğer hücre tipleriyle ağın popülasyonuna bağlı belirli bir oranda sinaptik bağlantı yapabileceğini göstermektedir [226]. Kortikal, talamik ve talamokortikal çevrimde uzay-zamansal dinamikleri görebilmek için global (all-to-all) bağlantı yerine her iki yönde sinaptik bağlantı etki alanı (yarıçap) ağın büyüklüğüne bağlı olarak, projeksiyonu yapan hücre türüne ait popülasyonun belirli bir oranı ile sınırlandırılmıştır [256].

Burada gerçek talamokortikal ağlardan daha sınırlı büyüklükte modellemeler yapılabildiğinden sinaptik iletkenliklerin (ya da ağırlıkların) uygun değerlerde seçilmesi en büyük zorluklardan biridir. Ağ benzetimi sinaptik iletkenliklere oldukça bağlı olup, bu nedenle bu parametrelerin değişimleri ağı oldukça fazla etkilemektedir [226]. Bu nedenle bu tez çalışmasının tüm uygulamalarında daha önce Destexhe vd. [142, 226] ve Bazhenov vd. [161, 231, 232] tarafından ritmik salınım davranışı ile ilgili yapılmış çalışmalar referans alınarak ağ büyüklükleri ve sinaptik ağırlıklar belirlenmiştir. Çizelge 3.6'deki değerler, herhangi bir hücreye bir reseptör tipinden yapılabilecek toplam sinaptik bağlantı iletkenliğinin maksimum değerlerini ifade etmektedirler.

Çizelge 3.6. Nöronlar arası sinaptik iletkenlik büyüklükleri [161, 232]

Reseptör Tipi	Yön	En uygun iletkenlik değeri
<i>AMPA</i>	<i>PY</i> → <i>PY</i>	0.08–0.15 $\mu S$
<i>NMDA</i>	<i>PY</i> → <i>PY</i>	0.01 – 0.013 $\mu S$
<i>AMPA</i>	<i>PY</i> → <i>IN</i>	0.05 $\mu S$
<i>NMDA</i>	<i>PY</i> → <i>IN</i>	0.004 – 0.008 $\mu S$
<i>GABA<sub>A</sub></i>	<i>IN</i> → <i>PY</i>	0.025 – 0.05 $\mu S$
<i>AMPA</i>	<i>TC</i> → <i>RE</i>	0.2 $\mu S$
<i>GABA<sub>A</sub></i>	<i>RE</i> → <i>RE</i>	0.2 $\mu S$
<i>GABA<sub>A</sub></i>	<i>RE</i> → <i>TC</i>	0.02 $\mu S$
<i>GABA<sub>B</sub></i>	<i>RE</i> → <i>TC</i>	0.04 $\mu S$
<i>AMPA</i>	<i>TC</i> → <i>PY</i>	0.1 – 0.15 $\mu S$
<i>AMPA</i>	<i>TC</i> → <i>IN</i>	0.1 $\mu S$
<i>AMPA</i>	<i>PY</i> → <i>RE</i>	0.05 – 0.075 $\mu S$
<i>AMPA</i>	<i>PY</i> → <i>TC</i>	0.008–0.025 $\mu S$

Anatomik ve morfolojik temellere uygunluk için kortikal ağın PY ve IN hücre sayılarında 4:1 oranı korunarak  $N_{PY} = 100$  adet piramidal ve  $N_{IN} = 25$  adet inhibitör nöron kullanılırken, talamik ağ ise kortikal PY hücre sayılarının 1:0.5 oranında  $N_{TC} = 50$  adet TC ve  $N_{RE} = 50$  adet RE hücre kullanılmıştır [232]. Bu çalışmadaki tüm ağ modellerinde tüm sinaptik bağ tipleri için, Bazhenov vd. [161, 231, 232] tarafında yapılan model çalışmaları referans alınarak projeksiyonun yapılacağı hücreye doğru bağlantı etki alanı (yarıçap), bağlantı yapacak hücre türünün  $K = \%5$  oranı ile sınırlandırılmıştır. Verilen herhangi bir hücre tipi ve sinaptik bağlantı türü için hücreden hücre sinaptik projeksiyonlar aynı uzunlukta ve eşit sinaptik iletkenliğe sahiptir. Örneğin, modelde kullanılan her bir TC ve RE hücre, PY hücrelerden gelen eşit sayıda ( $2 * N_{PY} * 5/100$ ) eksitator projeksiyona sahiptir. Benzer şekilde her bir PY ve IN hücrenin, TC hücrelerden gelen eşit sayıda ( $2 * N_{TC} * 5/100$ ) eksitator projeksiyonları bulunmaktadır.

### 3.6. Elektriksel Potansiyeller ve Matematik Modeller

Sinir ya da kas hücreleri gibi uyarılabilen hücrelerin dış ortamda oluşturdukları elektriksel potansiyeller, elektrofizyolojik çalışmalarda mikro ya da makro elektrotlarla ölçülebilmektedir. Bu elektriksel işaretler, farklı kaynaklardan birçok potansiyelin üst üste bindiği bir karakteristiğe sahiptir ve bu nedenle değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. Her bir nöronun oluşturduğu spike'lar mikrovolt seviyelerinde etki oluşturur ve komşu nöronların katkıları da eklenerek ekstrasellüler alan potansiyeli birkaç milivolt seviyesine kadar çıkabilir. Sinir ya da kas dokusu gibi büyük hücre popülasyonlarının uzay mekansal birleşimi lokal alan potansiyel (Local Field Potential; LFP) olarak isimlendirilen işaretleri oluşturur. Bu işaretler ya doğrudan doku içinden ya da uygun ekipmanlar ile elektroensefalogram (EEG), elektrokardiyogram (EKG) veya elektromiyografi (EMG) da olduğu gibi vücut yüzeyinden okunabilir.

LFP ve EEG işaretlerine AP'nin oldukça az etkisi olup bu işaretlerin oluşumunda, senkronize uyarılan nöron ve glial hücreler gibi çeşitli beyin hücrelerinin dipolar formlu toplam PSP'lerin etkili olduğu kabul edilmektedir [12, 163]. Omurilik motor nöronlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar ve kortikal nöronların hücre içi kayıtları, ekstrasellüler elektrik aktivitesinin PSP'ler sayesinde şekillendiği göstermiştir [257-259]. Kortikal doku, AP gibi spike işaretlerini oluşturan yüksek frekans bileşenlerini ( $\geq 100 \text{ Hz}$ ) bastıran/zayıflatan, aksine düşük frekanslı bileşenler içeren sinaptik potansiyelleri daha az etkileyen güçlü bir filtredir [165]. Bu frekans bağımlı davranış sinirsel birimlerin ölçümlerinde karşılaşılan tipik bir özelliktir ve ekstrasellüler ortamda ölçülen spike genliği elektrotun pozisyonuna bağlı olup yakın nöronun AP aktivitesini

yansıtacaktır. Bunun aksine, daha düşük etkinliğe sahip çok sayıdaki diğer komşu nöronların sinaptik aktivitesi, elektrot pozisyonunun değişimine çok az bağlı olup daha karardır.

Voltaj-bağımlı iyon kanallarının içsel kapı dinamiklerinin ve iletkenliklerinin keşfiyle birlikte [128, 135, 260], nöron elektrofizyoloji araştırmaları hız kazanmış ve bu esaslara dayanarak neokorteks'te EEG ve MEG işaretlerinin oluşumunu araştırma olanaklı hale gelmiştir. EEG ve MEG işaretleri aynı akım kaynaklarından ileri geldiklerinden [261], Jensen vd. [262] tarafından MEG işaretlerini oluşturmak için önerilen matematiksel model, McCarthy vd. [263] tarafından EEG işaretlerini oluşturmak için kullanmıştır. Bu modele göre, EEG işaretleri AMPA sinaptik potansiyellerin toplamlarından oluşmakta ve aşağıdaki gibi ifade edilmektedir,

$$EEG = \sum_{j=1}^N \bar{g}_e s_j (V - E_e) \quad (3.54)$$

$\bar{g}_e$  maksimum AMPA iletkenlik,  $s_j$  AMPA kapı dinamiği,  $E_e$  AMPA reversal potansiyeli ve  $V$  piramidal hücrenin membran potansiyelini ifade etmektedir.

LFP, belirli bir doku alanında yakın dendritik sinaptik aktivite sonucu akan elektrik akımın domine ettiği bir elektrofizyolojik işaret biçimidir. Voltaj, lokal ekstrasellüler alan direncine karşı akan toplam sinaptik akım tarafından üretilir. Bu elektriksel potansiyel, anestezi ile in vivo olarak doku içine ya da in vitro olarak ince kesitlere yerleştirilen çok küçük elektrotlarla ölçülebilmektedir. Kafa derisi yüzeyinden makro elektrotlarla ölçülen EEG'nin aksine, LFP beyin dokusunun içinden ekstrasellüler ortamdan mikro elektrotlarla ölçülen elektrik potansiyelidir. EEG, çok büyük nöron popülasyonlarının aktivitesini ölçerken [12], LFP daha lokal nöron popülasyonlarının elektrik aktivitesini ölçebildiğinden birkaç yüz ya da birkaç bin mikron aralıklı elektrotlarda ölçülen işaretler oldukça fazla farklılık gösterebilmektedir [264].

LFP, kapasitif etkiler, polarizasyon veya iyonik difüzyon gibi ekstrasellüler ortamların neden olduğu mekanizmalardan etkilenmektedirler [165]. EEG işaretleri doğası gereği, serebrospinal sıvı, sertzar (dura matter), kafatası, kas ve kafa-derisi gibi değişik ortamlardan ölçüldüğünden daha fazla süzülme (filtering) ve difüzyona maruz kalmaktadır. LFP işaretler ölçülürken elektrotlar nöronlara oldukça yakın olmasına rağmen burada da elektrotlarla kaynak arasında bir miktar kortikal doku olduğundan LFP işaretlerinde de süzülme olmaktadır [265]. Bu farklılıklara rağmen uyku ve uyanıklık durumlarda uzak noktalar arası ilişkili senkronize aktivite, LFP ve EEG kayıtlarında kendini güçlü bir şekilde göstermektedir [84, 265].

LFP'nin oluşumunda, akım kaynaklarının ve dipol biçimli elektriksel deşarjların spatial dağılımı ve temporal dinamiği ile ekstrasellüler ortamın iletkenliği ve permitivite (dielektrik sabite) özellikleri gibi birçok karmaşık faktörün etkileşimi önemli bir role sahiptir [165].

Dolayısıyla bu çalışmada homojen ekstrasellüler ortamda akım kaynaklarını göz önüne alan basit ve yaygın bir LFP modeli [163] yerine, burada frekans bağımlı zayıflamayı dikkate alan Bédard vd. [165] tarafından önerilen daha gerçekçi bir LFP modeli kullanılmıştır. Bu modelde nöronları çevreleyen ekstrasellüler ortam homojen olmayıp farklı iletkenlik ( $g$ ) ve permitivite ( $\varepsilon$ ) özelliklerine sahiptir. Böyle bir ekstrasellüler ortam, akım kaynağının farklı frekans bileşenleri üzerinde farklı etkiler oluşturmakta ve frekans filtrelemeye neden olmaktadır. Bu modelin temel aşamaları şunlardır: 1) akım kaynağının fourier dönüşümü bulunur, 2) homojen olmayan ortamın iletkenlik özelliğine bağlı empedansı hesaplanır, 3) ekstrasellüler voltaj, frekans düzleminde akım kaynağı ve empedans değerleri çarpılır ve ters fourier dönüşümü alınarak voltaj hesaplanır [165].

LFP modelinde akım kaynağı  $R = 105 \mu m$  yarıçaplı küresel bir kaynak olarak karakterize edilmekte ve bu kaynağın çevresinde iletkenlik ( $g$ ) ve permitivite ( $\varepsilon$ ) değerleri radyal bir şekilde değişmektedir. İletkenlik ve permitivite değerlerinin ekstrasellüler ortamdaki değişimleri kesin bir şekilde ortaya konulabilmiş olmamakla birlikte birçok araştırmacının doğruladığı [266-269] makroskobik ölçümlere göre birtakım ortalama değerler elde edilebilmektedir [165]. Örneğin, kaynağın yakınında korteks için iletkenlik ( $g(R)$ )  $0.28 S/m$  ( $350 \Omega cm$ ) ile  $0.43 S/m$  ( $280 \Omega cm$ ) aralığında (sırasıyla 5 Hz ve 5 kHz için) değişmekte, beyaz madde (ak madde) için ortalama  $0.154 S/m$  ( $650 \Omega cm$ ), omurilik için  $0.55 S/m$  ( $180 \Omega cm$ ) ile  $0.083 S/m$  ( $1200 \Omega cm$ ) aralığında (sırasıyla boyuna ve enine kesitler için) değişmekte veya serebrospinal sıvı (cerebro-spinal fluid - CSF) ortam için ise  $1.56 S/m$  ( $64 \Omega cm$ ) iken [163], membranın tipik olarak iletkenliği  $10^{-9} S/m$  ile  $3.5 \times 10^{-9} S/m$  aralığında değişmektedir [165]. Burada kaynağa yakın ekstrasellüler ortam iletkenliği  $g(R) = 0.3 S/m$  olarak kabul edilmiş ve membran her zaman aynı ekstrasellüler ortamda olduğundan hem iletkenlik hem de dielektrik sabite bu değere göre normalize edilmiştir. Bu durumda normalize  $g(r)/g(R)$  edilmiş iletkenliğin en büyük değeri bir (1) olup en düşük değeri ise  $2 \times 10^{-9}$  dir. Permitivite ise iletkenliğe göre çok küçük değişimler göstermektedir. Mesela deniz suyu için dielektrik sabite  $7 \times 10^{-10} F/m$  iken membran için dielektrik sabite  $10^{-11} F/m$  ile  $8 \times 10^{-11} F/m$  aralığında bir değere sahiptir. Görülüşü gibi dielektrik sabitenin değişimi iletkenliğe göre çok küçük olduğundan,  $\varepsilon(r) = 10^{-10} s/(\Omega m)$  değeri referans alınarak sabit kabul edilmiş ve normalize edilmiş değeri ise yaklaşık  $\varepsilon(r)/\sigma(R) = 6.4 \times 10^{-11} s$  olarak hesaplanmıştır [165]. İletkenlik akım kaynağı yakınında en yüksek değerine sahip olup kaynaktan uzaklaştıkça değeri Denklem 3.55'deki gibi üstel bir biçimde (uzay sabiti  $\lambda = 500 \mu m$ ) düşmektedir.

$$\frac{\sigma(r)}{\sigma(R)} = \sigma_0 + (1 - \sigma_0)e^{-\frac{r-R}{\lambda}} \quad (3.55)$$

Homojen olmayan küresel simetriye sahip bir ortamda zamana bağlı bir akım kaynağının ve ilişkili empedansın frekans domaininde oluşturduğu ekstrasellüler potansiyel  $V_\omega$  aşağıdaki gibi ifade edilmektedir (LFP model) [165]:

$$V_\omega(r_1) = \frac{I_\omega}{4\pi\sigma(R)} \int_{r_1}^{\infty} dr' \frac{1}{r'^2} \frac{\sigma(R) + i\omega\varepsilon(R)}{\sigma(r') + i\omega\varepsilon(r')} \quad (3.56)$$

yukarıdaki Denklem (3.56) ifadesinde empedans ayrı yazılırsa,

$$Z_\omega(r_1) = \frac{1}{4\pi\sigma(R)} \int_{r_1}^{\infty} dr' \frac{1}{r'^2} \frac{\sigma(R) + i\omega\varepsilon(R)}{\sigma(r') + i\omega\varepsilon(r')} \quad (3.57)$$

genel ifade aşağıdaki basit formda tekrar yazılabilir:

$$V_\omega(r_1) = Z_\omega(r_1)I_\omega \quad (3.58)$$

Görüldüğü gibi empedans, akım kaynağının  $\omega$  frekansına sahip bileşenine uygulanan bir filtre (alçak geçiren karakteristikli) olup ekstrasellüler potansiyelin ilgili frekans bileşenlerini elde etmeyi sağlamaktadır.

### 3.7. Analiz Yöntemleri

Bu çalışmada yapılan benzetim sonunda elde edilen verilerin analizlerini yapmak için gerek spektral düzlemde gerekse zaman düzleminde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Senkronizasyon ve düzensizlik ölçütü olarak spike oluşum zamanlarını dikkate alan ortalama spike frekansı, popülasyon spike uyumu, Vector Strength, Faz uyumu ve Burst senkronizasyon gibi yöntemler kullanılmıştır. Ağın hücre popülasyonlarının toplam elektrik aktivitesinin (LFP) frekans düzleminde spektral karakteristiği araştırılmış ve ritmik salınımların hangi frekans aralığında rezonans girdiği SR ve CR yöntemleriyle araştırılmıştır. Ayrıca son olarak popülasyonun toplam gerilim aktivitesinin zaman düzleminde senkronizasyon karakteristiği incelenmiştir.

#### 3.7.1. Stokastik rezonans (SR) ve koherens rezonans (CR)

Gürültü, fizikten jeolojiye nonlinear birçok olayda olduğu gibi periferik ve merkezi sinir sisteminin ve nöronal fonksiyonların da doğasında var olan nöronal sinyal tespitinde önemli bir olgudur [9, 10, 67, 270]. Fizikteki rezonans (dış ve içsel frekansların örtüşmesi ile sistem cevabının güçlenmesi) kavramına benzer şekilde sinir sisteminde de stokastik rezonans (SR) ve koherens rezonans (CR ya da stokastik koherens (SC)) olarak isimlendirilen kavramlar, sinyal

tespiti veya bilgi içeriğinin artırılması ile ilgilidirler. Her iki nonlinear kavram da, stokastik içsel dinamiklerle zayıf işaretlerin güçlenerek belirginleşebileceğini ifade etmektedir. SR de eşik altı bir deterministik sinyal girişi mevcuttur ve ancak sisteme gürültü eklendiğinde sistemin çıkışında kendini gösterebilir. CR de ise periyodik bir giriş olmadığı halde normalde tekil olarak rastsal aktiviteye sahip ağdaki hücreler birbiriyle olan bağlantıları sayesinde koherent periyodik çıkışlar oluştururlar [9-11]. Optimum seviyede gürültü ile zayıf sinyal içindeki bilgi maksimum seviyede belirginleşirken, aksine gürültü seviyesi daha da arttırıldığında tespit edilen bilgi içeriğinde düşüş oluştuğu ifade edilmektedir [64, 67, 270].

SR ve CR değerlerini hesaplamak için, LFP modeline göre hücrelerin sinaptik akımların oluşturduğu PSP'den elde edilen kümülatif işaretlerin spektral güç dağılımları (PSD) kullanılmıştır. Ağın voltaj cevabı (LFP), her bir nöronun sükûn membran gerilim değerleri sıfıra kaydırılarak (detrending) elde edilmiştir. Güç spektrum dağılımını, örnekleme frekansı  $f_s = \frac{1}{dt} = 10^4$ , ( $dt = 0.1 \text{ ms}$ ) ve uzunluğu  $NFFT = 2^{20}$  olan (frekans çözünürlüğü,  $f_s/NFFT = 0.0095 \text{ Hz}$ ) Hanning pencere (%50 çakışma) kullanılarak Welch ortalama periodogram yöntemi ile elde edilmiştir [271]. Eş zamanlı spike'lar yüksek genlikli çıkışlar meydana getirirken aksine farklı zamanlarda oluşan ve örtüşmeyen spike'lar ise geniş bir zaman bölgesine yayılmış çıkışlar oluşturacaktır [10]. SR, aşağıda Denklem 3.59'da görüldüğü gibi gürültü ve SNR arasındaki ilişkiye bağlıdır ve bu ilişki gelişi güzel dalgalanmaların bir bariyeri nasıl aştığını tanımlamaktadır [67]. SNR gürültü olmadığında sıfırdır ve gürültü yoğunluğu arttıkça yükselmeye başlar ve optimum gürültü seviyesinde tepe değerine ulaşır. Daha sonra gürültü yoğunluğu artmaya devam ettikçe kademeli olarak bir (1) değerine doğru düşer [9, 67].

$$SNR \propto \left( \frac{\epsilon \Delta U}{P} \right)^2 e^{-\Delta U/D} \quad (3.59)$$

burada  $P$  gürültü yoğunluğu,  $\epsilon$  sinyal kuvveti,  $\Delta U$  eşik engel yüksekliğini ifade etmektedir. SR değeri, yaygın olarak giriş (periyodik) frekansındaki PSD değerinin bu frekans değeri etrafındaki spektral gürültüyü temsil eden temel güç değerine bölünerek hesaplanan SNR değeri ile ifade edilmektedir [9-11, 270]. Giriş periyodik değilse SR için SNR hesaplanırken periyodik olmayan giriş kaynağı ve sistem çıkışı arasında çapraz-kovaryans bulunarak, normalize edilmiş maksimum değeri SNR ölçüğü olarak kullanılabilir [11].

CR hesaplanırken, SR de olduğu gibi güç spektrumu analizi kullanılarak spektrum dağılımında gürültü-bağımlı ortaya çıkan sivri uçlar tespit edilmekte ve bu tepelerin varlığı sistemin daha periyodik olduğunu göstermektedir [9, 10]. Bu rezonans tepelerindeki senkronizasyon ölçütü, koherens faktörü ( $\mathcal{Y}$ ) ile aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [9-11, 64]:



$$Y = h \frac{\omega_p}{\Delta\omega} \quad (3.60)$$

$$h = PSD(\omega_p) / ort(PSD[\omega_p \pm altsinir : \omega_p \pm üstsinir])$$

burada  $h$  tepe frekansın SNR,  $\omega_p$  maksimum spektral gücün (tepe) frekansı ve  $\Delta\omega$  ise yarı-tepe yükseklikler arası (tepenin her iki yanını) genişliktir. SR den farklı olarak CR hesaplanırken SNR ( $h$ ), giriş olmadığından en yüksek tepe frekansın PSD değeri temel güç (gürültü) değerine bölünerek bulunur. Yarı-tepe yükseklik ( $h_{1/2}$ ) tepe frekansın gücü ve temel güç değerlerinin ortalamasıdır ve yarı-tepe genişlik ( $\Delta\omega$ ) tepe frekansın ( $\omega_p$ ) her iki yanında yarı-tepe yüksekliği ilk geçen frekanslar arasındaki farktır. Bu yüzden yüksek dik bir tepe büyük  $h$  ve küçük  $\Delta\omega$  değerine sahip olacağından büyük bir  $Y$  değerine sahip olur [11]. CR eğrisi, gürültü olmadığında  $Y = 0$ , gürültü kademeli artmaya başladığında bir rezonans tepe değerinde  $Y$  en büyük değerine ulaşması beklenir ve ardından gürültü şiddetlenmeye devam ettikçe düşmeye başlar. Buradaki gürültü-bağımlı senkronizasyonda sistemin frekansı gürültü ve bağlantıların şiddeti ile ilişkili iken fazı ise sistemin dinamik durumuna ya da diğer bir ifadeyle başlangıç koşullarına bağımlıdır [64].

### 3.7.2. Ortalama frekans, faz uyumu, burst senkronizasyonu

Çalışmada uzay-zamansal ağ aktivite örüntüsü ve senkronize salınımların analizi için kullanılan diğer ölçütler, ağın ortalama frekansı ( $F$ ), ortalama faz uyumu ( $R$ ) ve burst senkronizasyonu ( $B$ ) ölçütüdür [272]. Bu ölçütlerin tümü ağdaki her bir nöronun sıralı spike zamanlarının bulunduğu spike matrisi üzerinde yapılan birtakım hesaplamalarla elde edilmektedir. Bu üç yöntem bir arada kullanılarak farklı ağ dinamikleri birbirleriyle karşılaştırılabilir ve ağın spike örüntülerini değerlendirme açısından nicel ölçütler elde edilebilir.

**Frekans:** ağdaki  $i$ . hücrenin ortalama frekansı  $F_i$ , bu hücrenin spike süreleri arası farkların (ISI) ortalamasının tersi olarak ifade edilmektedir [272]:

$$F_i = \frac{1}{\langle ISI_i \rangle}, \langle ISI_i \rangle = \frac{1}{S-1} \sum_{k=1}^{S-1} t_{k+1} - t_k \quad (3.61)$$

burada  $S$ ,  $i$ . hücrenin  $t_k$  zamanlarında ateşlediği spike'ların sayısıdır. Ağın ortalama spike frekansı ( $F$ ), her bir hücrenin  $F_i$  değerlerinin toplamının hücre sayısına bölümüyle elde edilen ortalamaya eşittir. Ağdaki hücrelerin çoğunluğu aynı ortalama frekansa ve faza sahip olurlarsa

ağın ortalama frekans değeri ( $F$ ), CR analizdeki spektral tepe frekans  $\omega_p$  değerine yakın olacaktır.

**Ortalama faz uyumu:** ağın ortalama faz uyumu ( $R$ ), Denklem 3.62 ve 3.63 de görüldüğü gibi her bir hücrenin diğer hücelere göre faz uyum değerlerinin ( $R_x$ ) ortalaması bulunarak elde edilebilir [272],

$$R = \frac{1}{N} \sum_{x=1}^N R_x \quad (3.62)$$

aşağıda Denklem 3.63 de görüldüğü gibi  $R_x$ ,  $x$  hücresi ile diğer hüceler ( $y$ ) arasında  $x$ 'in her bir ardışık spike aralığına ( $j$ ) bağlı faz farklarının ortalamasıdır.

$$R_x = \left| \frac{1}{S} \sum_{j=0}^{S-1} e^{i\phi_{x,y}} \right| \quad (3.63)$$

burada  $S$ ,  $x$  hücresinin spike sayısı ve  $\phi_{x,y}$  ise  $j$ . ISI değerine bağlı  $x$  ve  $y$  hüceleri arasındaki faz farkıdır. Faz farkını hesaplayabilmek için,  $x$  hücresi  $j$ . ISI değeri ( $t_{x_{j+1}} - t_{x_j}$ ) periyot ( $2\pi$ ) olarak kabul edilebilir. Daha sonra  $y$  hücresinde  $j$ . ISI ile ilişkili spike'ı ( $t_{y_j}$ ),  $t_{x_j} \leq t_{y_{j+1}} \leq t_{x_{j+1}}$  şartını sağlayacak şekilde seçilir. Böylece  $t_{x_j}$  ve  $t_{y_j}$  spike'ları arasındaki faz farkı aşağıdaki denkleme göre hesaplanabilir [272].

$$\phi_{x,y} = \frac{t_{y_j} - t_{x_j}}{t_{x_{j+1}} - t_{x_j}} 2\pi \quad (3.64)$$

$R$  ortalama faz uyum ölçek değeri,  $0 - 1$  aralığında bir değer alır ve hüceler arasında faz-kenetlenme arttıkça değer  $1$ 'e yaklaşır.

**Burst senkronizasyonu:** ağın spike senkronizasyonunu ölçmek için spike süreleri arası aralıklar ( $ISI_i$ ) kullanılmaktadır. Burst senkronizasyonu ( $B$ ), zaman göre sıralı biçimdeki ağın tüm spike zamanları arasındaki varyasyon katsayılarına ( $CV$ ) dayanan bir ölçüt olup aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [11, 272],

$$B = (CV - 1) \frac{1}{\sqrt{N} - 1}, CV = \frac{\sqrt{\langle ISI_i^2 \rangle - \langle ISI_i \rangle^2}}{\langle ISI_i \rangle}, \quad (3.65)$$

burada  $N$  ağdaki hücre sayısıdır. Tüm ağın ardışık spike zamanları  $ISI_i$  ( $i$  indis) olmak üzere  $ISI_i = t_{i+1} - t_i$  ardışık spike'lar arası aralık kümesidir. Burada ağdaki tüm nöronların spike'ları

zamana göre ardışık olarak bir arada bulunduğundan farklı nöronlara ait arka arkaya gelen spike'lar olabilir. Bu nedenle eğer ağdaki her bir nöron sabit oranda rastgele spike ateşleme zamanlarına sahip olursa ağın birleştirilmiş spike dizisi Poisson dağılıma yakın bir dağılıma sahip olacaktır ( $CV \rightarrow 1, B \rightarrow 0$ ). Bununla birlikte çok büyük ve belirli bir periyoda göre tamamen senkron çok sayıda spike bulunan bir ağda  $CV \rightarrow \sqrt{N}, B \rightarrow 1$  olur [272].  $CV \rightarrow 0$  ve  $B \rightarrow -1/(\sqrt{N} - 1)$  olduğunda mutlak minimum oluşur ve tam bir halka osilatör gibi davranır.  $B > 1$  ya da  $B < 0$  gibi değerler alabilir fakat tipik olarak  $0 - 1$  aralığında değerler alır ve  $B = 1$  ise güçlü burst senkronizasyon daha küçük değerler ise asenkron aktivite olduğunu gösterir [11].

### 3.7.3. Vector Strength (VS)

Sinir sisteminde bilgi, senkronize faz-kenetlemeli spike aktivitesi ile ifade edilmektedir [273]. Vector Strength (VS), bir spike dizisinin faz-kenetleme (phase-locking) ya da senkronizasyon ölçüsüdür [274]. VS, bir referans frekansa ( $f_{ref}$ ) göre (ya da sistemin yaklaşık frekansı) ( $0 < \theta_j < 2\pi$ ) aralığında faz-kenetleme ölçütüdür. Bu yöntemde her spike  $\theta_j = 2\pi f_{ref} t_j \pmod{2\pi}$  faz açılı birim uzunluklu vektör olarak kabul edilir ( $t_j, j$ . Spike'nin oluşma zamanı). Buna göre VS aşağıdaki gibi hesaplanabilir [273]:

$$X = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \cos(2\pi f_{ref} t_j)$$

$$Y = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sin(2\pi f_{ref} t_j)$$
(3.66)

burada  $N$  toplam spike sayısıdır ve  $VS = \sqrt{X^2 + Y^2}$  eşitliği ile hesaplanır. VS, belirli bir referans periyot için  $0 - 1$  aralığında bir değer alır ve bire yakın değerler güçlü faz-kenetleme (senkronizasyon), sıfıra yakın değerler ise düzensiz spike dizi anlamına gelmektedir [273].

### 3.7.4. Popülasyon spike uyumu

Ağdaki nöronların eşzamanlı spike aktivite ölçüsünü tespit etmek amacıyla tutarlılık (coherence) ölçüsü olarak ağdaki nöronların normalize edilmiş çapraz-korelasyonlarını (cross-correlations; CC) dikkate alan ve Wang ve Buzsáki [275] tarafından önerilen yöntem kullanılmıştır. Ağdaki herhangi iki nöron ( $i$  ve  $j$ ) çifti arasındaki eşzamanlılık, bunların sıfır zaman gecikmesi ve belirli bir zaman penceresine ( $\Delta t$ ) göre tespit edilen spike ateşleme zamanları arasındaki normalize edilmiş CC ile ölçülmektedir. Buna göre belirli bir zaman dilimi

( $T$ ),  $\Delta t$  süreli pencerelere bölünerek ( $l = 1, 2, \dots, M$  ( $M = T/\Delta t$ )) spike bulunup bulunmama durumlarına göre her iki hücre için bulunuyorsa  $(X, Y)(l) = 1$  aksi halde  $(X, Y)(l) = 0$  ile işaretlenen iki farklı spike dizisi oluşturulmaktadır. Buna göre  $i$  ve  $j$  çiftleri arasındaki tutarlılık ölçütü aşağıdaki gibi ifade edilir [83, 275],

$$\kappa_{ij} = \frac{\sum_1^M X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_1^M X(l) \sum_1^M Y(l)}} \quad (3.67)$$

Tüm ağı dikkate alan popülasyon uyumluluk ölçütü  $\kappa(\Delta t)$ , tüm nöron çiftleri arasındaki tutarlılık ölçütlerinin ( $\kappa_{ij}$ ) ortalaması alınarak hesaplanır. Tüm  $\Delta t$  değerleri için  $\kappa(\Delta t)$  sıfır (0) ile bir (1) aralığında bir değere sahip olmaktadır ve ağın senkronizasyonu arttıkça 1'e yaklaşır. Bu yöntem CC esasına dayandığından özellikle salınım davranış gösteren sistemlerde ve hatta salınım davranış göstermeyen sistemlerde de senkronizasyon ölçütü olarak kullanılabilir [275].

### 3.7.5. Gerilim bağımlı senkronizasyon

Burada tanımlanan gerilime bağımlı önerilmiş ve geliştirilmiş senkronizasyon ölçütü, gerilimin zamana bağlı dalgalanma aktivitesini esas almaktadır [276, 277]. Buna göre ölçütün işlem adımları şöyledir [278]: öncelikle zamana ( $t$ ) bağlı popülasyonun ortalama membran potansiyeli hesaplanır,

$$\bar{V}(t) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N V_i(t) \quad (3.68)$$

zamana göre dalgalanma aktivitesi varyans ile karakterize edilir,

$$\sigma_{\bar{V}}^2 = \langle [\bar{V}(t)]^2 \rangle_t - [\langle \bar{V}(t) \rangle_t]^2 \quad (3.69)$$

burada  $\langle \dots \rangle$  zamana göre ortalamayı ifade eder. Daha sonra her bir hücre membran potansiyel aktivitesinin zamana göre varyansı aşağıdaki gibi hesaplanır,

$$\sigma_{V_i}^2 = \langle [V_i(t)]^2 \rangle_t - [\langle V_i(t) \rangle_t]^2 \quad (3.70)$$

son olarak senkronizasyon ölçütü  $\chi(N)$ , varyans ( $\sigma_{\bar{V}}^2$ ) değerinin popülasyonun ortalama varyans değerine göre normalize edilmesiyle aşağıdaki gibi hesaplanır [276, 277],

$$\chi(N) = \sqrt{\frac{\sigma_{\bar{V}}^2}{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \sigma_{V_i}^2}} \quad (3.71)$$

burada  $\chi(N)$  senkronizasyon ölçütü, 0 ile 1 arasında bir değere sahiptir. Merkezi limit teoremi gereği  $\lim_{N \rightarrow \infty} \chi(N)$  şu şekilde davranır [278],

$$\chi(N) = \chi_\infty + \frac{\delta_\chi}{\sqrt{N}} + o\left(\frac{1}{\sqrt{N}}\right) \quad (3.72)$$

burada  $\chi_\infty$  değeri  $\chi(N)$ 'nin en büyük  $N$  limiti,  $\delta_\chi$  verilen mertebeye göre sonlu boyutlu düzeltme ölçütüdür.  $\chi_\infty = 0$  ise sistem tamamen asenkron, aksine  $\chi_\infty > 0$  ise sistemin daha senkronize olduğunu ve  $\chi_\infty = 1$  ise tamamen senkron olduğunu ifade etmektedir.

Stereotip AP aktiviteleri keskin ve çok hızlı olduklarından, aralarında önemsiz çok kısa sürelerin bulunduğu AP'leri ilişkilendirebilmek amacıyla, burada her bir hücre membran gerilim değişimi sabit uzunluklu ( $W$ ) bir pencereyle (hamming) konvolve (evriştirme) edilerek düzgünleştirildikten (smoothing) sonra gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütüne göre değerlendirilmiştir.

#### 4. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

Bu tez çalışmasının odak noktasını, talamokortikal biyolojik bir ağı small-world (SW) topolojisi ile modellemek ve bu modelde yeniden-yapılandırma olasılığı ( $p$ ) ve gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapmasının ( $\sigma_g$ ) ağ çıktısı olan elektriksel dalga veya salınımlar üzerindeki etkilerini araştırmak oluşturmaktadır. Bunun için bu çalışmada öncelikle kortikal ve talamik bölgeler izole olarak ayrı ayrı analiz edilmiş ve daha sonra her ikisinin birlikte yer aldığı talamokortikal ağ ele alınmıştır. Söz konusu analizleri yapmak için hücrelerin bağlantı yapıları önce düzgün halka biçimli ( $K = \%5$ ) olarak tasarlanmış ve daha sonra mevcut bağlantılar SW modelinde olasılıksal olarak her defasında yeniden yapılandırılmıştır.  $p$ 'ye sıfırdan başlayarak ve 0.1 adımlarla artırılarak 1'e kadar değerler verilmiştir. Burada 0.1 mevcut bağlantıların  $\%10$ 'u ve 1 ise  $\%100$ 'ünü ifade etmektedir. Böylece ağ modellerinin bağlantı topolojisi düzgün kafes bağlantı ve tamamen düzensiz bağlantı yapısı aralığında kademeli olarak değiştirilerek en uygun SW olasılığı ( $p$ ) tespit edilmiştir. Sinaptik iletkenlik gürültüsünün ağ üzerindeki etkisini analiz etmek için ise, gürültülü iletkenlik standart sapma ( $\sigma_g$ ) değeri, 0 – 0.1 aralığında 0.01 adımlarla artırılmıştır. Böylece, her bir sinaps türü ( $x$ ) için gürültülü sinaptik iletkenlik ( $g_x$ ), stokastik bileşen difüzyon katsayısı  $D$  ve maksimum sinaptik iletkenlik genlik katsayısı ( $A_x$ ) esas alınarak Denklem 3.53'de nokta-iletkenlik modeline göre hesaplanmıştır. Burada dikkate alınan her iki değişken de 11 farklı değere sahip olduklarından toplamda 121 farklı kombinasyon ortaya çıkmıştır. Bu iki parametrenin 121 farklı kombinasyonunun etkileri kortikal, talamik ve talamokortikal ağlarda tüm olası bağlantılar için araştırılmıştır.

Çizelge 4.1. Ağ modellerinin yaklaşık benzetim maliyetleri

	Hücre #	Süre	Fiziksel Bellek	Depolama	Gerekli Zaman
Kortikal	PY: 100 IN: 25	8 saniye	8.7 GB (x2 Core $\cong$ 17 GB)	202 MB (x121 $\cong$ 24 GB)	90 dk (x121/2 $\cong$ 3.75 gün)
Talamik	TC: 50 RE: 50	20 saniye	8.1 GB (x2 Core $\cong$ 16 GB)	350 MB (x121 $\cong$ 41 GB)	85 dk (x121/2 $\cong$ 3.5 gün)
Talamokortikal	PY: 100 IN: 25 TC: 50 RE: 50	15 saniye	19 GB (x1 Core $\cong$ 19 GB)	522 MB (x121 $\cong$ 61 GB)	180 dk (x121 $\cong$ 15 gün)

Anlamlı sonuçlar elde etmek için talamik, kortikal ve talamokortikal ağ için uygulanan benzetim süreleri (0.1 ms adımlarla) sırasıyla 20,8 ve 15 saniye olarak alınmıştır. Tüm benzetimlerde membran gerilimleri ( $V_m$ ) ve spike dizileri matlab veri dosyası formatı (.mat)

biçiminde saklanmıştır. Bu üç ana uygulamanın her bir kombinasyonunun hücre sayıları ve benzetimlerin yaklaşık maliyetleri Çizelge 4.1’de özetlenmiştir. Bu maliyet değerleri, üzerinde Ubuntu 12.04 (64 bit) server işletim sistemi kurulu 2 adet Xeon E5-2620 (2 GHz x 12 Core) işlemci, 2x8GB DDR3-1600 bellek+40GB Linux swap ve 2x450GB SAS 15K diske sahip HP Z820 iş istasyonu ve Python programlama dili ile brian kütüphanesi [279, 280] kullanılarak elde edilmiştir. Tüm ağ modellerinin, analizlerin ve diğer modüllerin Python kodları CD ekinde (EK2) bulunmaktadır. Bütün kombinasyonların benzetimlerinin en kısa sürede tamamlanabilmesi için programlar kodlanırken çoklu-işlem (multiprocess) yöntemiyle iş istasyonunun kaynakları optimum düzeyde kullanılmıştır. Örneğin kortikal ağ için fiziksel bellek sınırına bağlı olarak aynı anda 2 çekirdek üzerinde 2 farklı kombinasyonun benzetimleri yürütülmüştür ( $2 \times 8.7 \text{ GB}$ ) ve tüm kombinasyonların mümkün olan en kısa sürede ( $90 \text{ dk} \times 121/2$ , yaklaşık 3.75 gün) tamamlanması sağlanmıştır.

Çalışmada, sırasıyla önce küçük ölçekli ve daha sonra daha büyük ölçekli Talamik ve Kortikal ağlar birbirlerinden bağımsız izole bir şekilde modellenerek lokal karakteristik özellikleri incelenmiştir. Daha sonra bu iki ağ birleştirilerek biyolojik gerçekliğe daha uygun topolojik yapıya ve ölçeğe sahip talamokortikal ağ modeli oluşturulmuştur. Her üç modelde de sinaptik iletkenlik gürültüsüne ve topolojiye bağlı ritmik elektriksel salınım aktivitesi ve hücrelerin spike uyumunda meydana gelen değişimleri incelemek için, kortikal modelde hücrelere periyodik ( $0.5 \text{ Hz}$ ) ve her periyodu normal spike aktivite dağılımına sahip harici AMPA sinaptik girişler uygulanırken, talamik ve talamokortikal modellerde ise hücreler kendi içsel salınımlı dinamikleri ile sürülmüştür.

Talamik hücrelerde içsel ritmik aktiviteyi tetiklemek amacıyla TC hücrelerin hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik h-akım maksimum membran iletkenliği ve TC ve RE hücrelerin  $K^+$  sızıntı akım için maksimum membran iletkenlikleri Çizelge 4.2’de verilen fizyolojik değer aralıklarında rastsal olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde hem kortikal hem de talamik hücrelerin başlangıç gerilimleri, hücre içi kalsiyum konsantrasyonları ve kalsiyum tersiyel (reversal) potansiyelleri sonuçların kararlı olması için Çizelge 4.2’de verilen uygun fizyolojik aralıklarda rastsal olarak belirlenmiştir. Burada rastsal süreç için güç fonksiyonu dağılımı [281] esas alınmış ve seçilen  $g_h^{max}$  ve  $g_{KL}$  değer aralıkları güç fonksiyonu dağılım aralığı olan [0-1] aralığına empoze olacak şekilde ayarlanmıştır. Bununla birlikte tüm benzetimlerde sabit ya da belirli bir aralıkta rastsal belirlenen parametreler, sonuçların doğruluğu için tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  parametre değerlerinde aynı olup her deneme aynı başlangıç şartları ile yürütülmüştür.

Çizelge 4.2. Ağ modellerinin başlangıç parametre değerleri

Kortikal			Talamik		
Hücre	Parametre	Değer aralığı	Hücre	Parametre	Değer aralığı
PY	$V_D, V_S$	$-70/-30 mV$	TC	$V$	$-80/-40 mV$
	$[Ca^{2+}]_{i(D)}, [Ca^{2+}]_{i(S)}$	$0.075 - 0.1 \mu M$		$[Ca^{2+}]_i$	$0.2 - 0.25 \mu M$
	$E_{Ca(D)}, E_{Ca(S)}$	$80/120 mV$		$E_{Ca}$	$80/120 mV$
IN	$V_D$	$-70/-30 mV$		$g_h^{max}$	$0.01 - 0.025 mS/cm^2$
	$V_S$	$-70/-30 mV$		$g_{RL}^{max}$	$0.01 - 0.017 mS/cm^2$
	$[Ca^{2+}]_{i(D)}$	$0.075 - 0.1 \mu M$	RE	$V$	$80/120 mV$
	$E_{Ca(D)}$	$80 - 120 mV$		$[Ca^{2+}]_i$	$0.2 - 0.25 \mu M$
		$E_{Ca}$		$0.01 - 0.017 mS/cm^2$	

Öncelikle sabit harici giriş ve/veya içsel salınımlı ritmik aktivite altında  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerinin aldığı değerlere bağlı olarak ağın hassasiyetinin ya da diğer bir ifadeyle cevap verebilirliğinin nasıl değiştiği analiz edilmiştir. Bunun için ağdaki hücre gruplarının ortalama frekans değerleri ile hücrelerin zamana bağlı spike ortalamasını (hücreler ortalaması) ifade eden temporal (zamansal) frekans ve her bir hücrenin benzetim süresi boyunca oluşan spike sayılarının ortalamasını (zaman ortalaması) ifade eden spatial (uzamsal) frekans ölçütleri aktivite analizlerinde değerlendirilmiştir. Ağdaki hücrelerin ya da genel olarak ağın aktivite değişimi ile  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri arasındaki ilişki sistem tepkisi ile ilgili önemli bir ölçüt olmakla birlikte ağın eşzamanlı senkronize spike aktivitesi ile ilgili daha açıklayıcı analizler yapmak gerekmektedir. Nöronlar arası uzaysal ya da uzamsal (spatial) ve zamana bağlı (temporal) koherent olma durumunu değerlendirmek için genellikle ağın toplam (EEG ya da LFP gibi) aktivitesinin spektral bileşenlerini frekans düzlemini [64, 67, 270] ya da spike oluşum zamanları arasındaki ilişkileri zaman düzlemini [46, 83, 133, 272, 273, 275] esas alarak değerlendiren yöntemler kullanılabilir. Ayrıca nispeten daha kaba bir yaklaşımla gerilimin zamana bağlı dalgalanma aktivitesini değerlendiren [276, 277] yöntemler de kullanılabilir. Ancak, AP formunun kalıplaşmış (stereotip) biçimli olduğu göz önüne alındığında sinir hücrelerinin gerilim değişimlerinin aksine AP ya da spike oluşum zamanları ve bunlar arasındaki ilişkiler ağın spatial ve temporal senkronizasyonu ya da genel bir ifadeyle eşevreselliği ile ilgili daha doğru bir değerlendirme yapmamızı sağlayacağı düşünülmektedir. Spike oluşum zamanlarını esas alan bu yöntemlerin bazıları belirli bir referans periyoda göre ağın spike aktivitesinin faz ilişkilerini değerlendirirken bazıları ise spikelar arası aralıklara (ISI) göre bir değerlendirme yapmaktadır [46, 133, 272]. Ayrıca belirli bir sabit zaman penceresine göre bölütlenmiş zaman düzlemini spike olup olmama durumuna göre değerlendiren yöntemler de literatürde mevcuttur [83, 275].

Faz-kenetleme (phase-locking), nöronların stereotip spike aktiviteleri arasındaki faz dinamiğini, yani diğer bir ifadeyle senkronizasyonu genlikten bağımsız bir şekilde ifade eden bir ölçüttür. Ağın spatial ve temporal senkronizasyonu ya da genel bir ifadeyle eşevreselliğini



spike oluşum zamanlarını esas alarak ölçen yöntemlerden biri olan VS faz-kenetleme, giriş periyodunu ya da ağın kendi içsel baskın periyodunu referans alarak ağın tüm spike aktivitesinin faz ilişkisini değerlendirmektedir. VS hesaplanırken, çok düşük ağ aktivitesinin olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri için tüm spike'ların ortalama VS değerleri yanıltıcı bir değer üretebileceğinden, bunun yerine burada VS toplam bir değer üzerinden hesaplanmış ve normalize edilmiştir. VS analizde elde edilen spike faz açılarının bulunduğu radyal aralıklar saatin tersi yönünde ilerlenerek hesaplanmıştır.

Ağ aktivitesinin senkronizasyonunu değerlendirmede çoğu zaman bir referans periyot bulunmayabilir. Bu durumda spike aralıklarını ve bunlar arasındaki çeşitli ilişkileri değerlendiren çeşitli yöntemler kullanılabilir. Burada kortikal ağın hem spatial hem de temporal senkronizasyonu ya da eşevreselliğini ölçmek için nöronların spike aktivite zamanları arasında çeşitli ilişkileri kullanan ortalama faz uyumu ( $R$ ) ve burst senkronizasyon ( $B$ ) yöntemleri kullanılmıştır [272]. Benzer şekilde benzetim süresini ( $T$ ) belirli bir zamansal uzunluktaki ( $\Delta t$ ) pencerelerine bölerek haritalayan ve bu haritaya göre nöronlar arasındaki korelasyonu değerlendiren popülasyonun spike uyumu ( $\kappa(\Delta t)$ ) burada kullanılan ve spike zamanlarını dikkate alan bir diğer yöntemdir.

Spike zamanları, bunlar arasındaki sürelerin değişimi veya örüntüleri beynin bilgi işleme ve kodlama sürecinde kritik bir değere sahip olabilir [95, 171]. Bununla birlikte zaman düzlemi esasına dayanan yöntemlerin sunduğu bu sonuçlar fizyolojik olarak daha anlamlı değerlendirmeler yapmayı sağlayan aktivitenin spektral karakteristiği ile ilgili bir bilgi vermemektedirler. Frekans düzlemi, nöron aktivitesinin zaman tabanlı tanımlamaya alternatif bir yöntemdir. Bu amaçla çalışmamızda frekans düzleminde kortikal ağ aktivitesini spektral bileşenlerine ayıran ve buna göre hem spektral karakteristiği hem de senkronize ritmik aktivitesi ile ilgili değerlendirme yapmayı sağlayan analizler de yapılmıştır. Bu amaçla, birçok dinamik sistemde olduğu gibi burada da talamik, kortikal ve talamokortikal cevaplarda SNR açısından SR veya CR'i karakterize etmek için PSD kullanılmıştır.

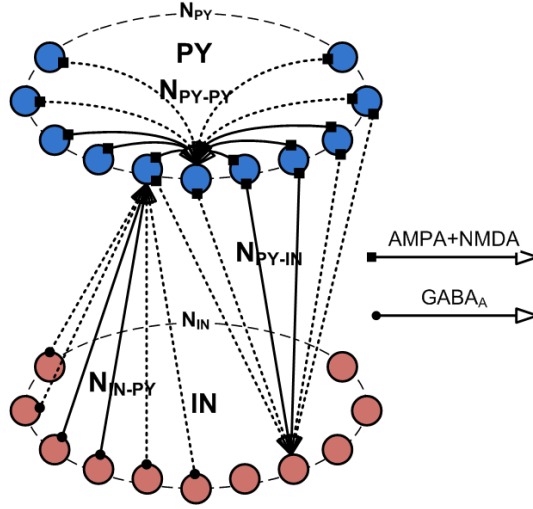
Birçok sistemde uygun bir seviyede harici ya da içsel (endojen) kaynaklı gürültü, eşik altı anlamlı (zayıf periyodik) sinyallerin etkinliğini ya da tespitini artırarak sistemin cevap verebilirliğini güçlendiren olumlu bir etkiye sahiptir [67, 212, 213]. Bezer bir durum MSS'de de söz konusu olup [67, 212, 215], gürültünün beyinin ritmik dalga dinamikleri üzerinde nasıl bir etkisi olduğu cevaplanması gereken önemli bir sorudur. Nöronal sistemlerde gürültü, iyonik kanal dinamiklerinden [11], sinaptik aktivitelere [59] ya da hücreyi çevreleyen ortamın neden olduğu çeşitli sebeplerden kaynaklanabilir. Burada sinaptik bağlantılardan kaynaklanan gürültü ele alınarak gürültülü sinaptik iletkenliğin yavaş salınımlı ritmik aktiviteler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Benzer şekilde SW modelinde yeniden yapılandırma olasılığı nöronlar arası sinaptik bağlantı örüntüsünü şekillendirdiğinden hücrelerdeki gürültülü sinaptik aktivite etkinliğini değiştirmektedir. Bu amaçla çalışmamızda öncelikle harici periyodik düzensiz

(gürültülü) girişlere maruz kalan bir kortikal sistemde SW yeniden yapılandırma ve gürültülü sinaptik iletkenliğin koherent yavaş salınım aktivitesi üzerindeki etkileri de araştırılmıştır.

#### 4.1. Kortikal Ağ

Beyin ritimlerinde temel bileşenlerden biri olan yavaş uyku salınımlarının in vitro çalışmalarda talamus olmaksızın intra-kortikal olarak oluşturulabildiği ifade edilmektedir [186, 282]. Fakat bunun aksine in vivo [119, 130, 197] ve in vitro [26, 125, 126] birçok çalışma, yavaş uyku salınımların talamus kaynaklı olduğunu göstermektedir. Neokorteks'in, bu salınımların geniş talamik ve kortikal bölgelerde eşzamanlı oluşumunda önemli bir rol üstlendiği ifade edilmektedir [17, 106, 174, 196, 183]. Uzun bir depolarizasyon safhasına ve dayanıklı bir hiperpolarizasyon safhasına sahip bu ritimler en başta piramidal hücreler (PY) ve internöronlar (IN) olmak üzere genel olarak tüm neokortikal hücrelerde görülmektedirler [193]. Aynı zamanda derin kortikal katmanlara kadar (katman II-VI) birçok katmanda bulunan ve talamus'a uzanan projeksiyonlara sahip [109, 284, 285] bazı kortikal hücrelerde oluşan hızlı ritmik patlamalar (FRB), korteks ve talamus'ta koherent beta ve gama ritimlerin oluşmasını sağladıkları düşünülmektedir [21]. Bu nedenle korteks'in beyin ritimlerinin oluşumunda ve senkronizasyonunda önemli bir role sahip olduğu rahatlıkla söylenebilir.

Yukarıda değinilen bilgiler ışığında kortikal ağda ritmik burst aktiviteyi modellemek için öncelikle Şekil 4.1'de görülen düzgün halka biçimli model tasarlanmıştır. Bu ağda, tüm sinaptik reseptör tipleri (AMPA, NMDA, GABA<sub>A</sub>) için SW yeniden-kablolama ya da yapılandırma olasılığı ( $p$ ) ve gürültülü sinaptik iletkenliğin standart sapması ( $\sigma_g$ ) daha önce ifade edilen aralıklarda değiştirilerek salınımlı ritmik aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kortikal ağda, PY hücre sayısı  $N_{PY} = 100$  ve IN hücre sayısı  $N_{IN} = 100$  olup harici sinaptik girişler her iki hücre türü için talamik girişlere benzetme amacıyla aynı ortak kaynaktan elde edilmiştir. Ağdaki her bir nöron, Şekil 4.1'de görüldüğü gibi ok yönünde kendisiyle sinaptik bağlantı yapan nöron türünün (PY ya da IN) toplam nöron sayısının  $K = \%5$  yarıçap oranı kadar sinaptik girişe sahiptir [226].

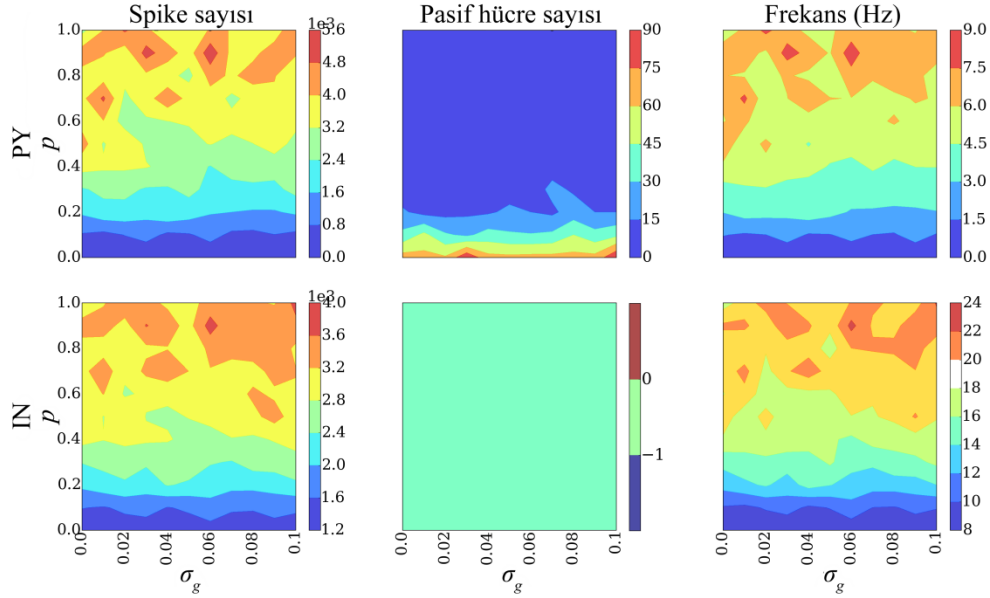


Şekil 4.1. Kortikal hücre grupları arasında düzgün halka biçimli bağlantı yapısı

Her PY nöron belirli sayıda ( $K$  yarıçap oranı kadar) komşu PY ( $N_{PY-PY} = 2 * N_{PY} * K$ ) nöronlardan AMPA ile NMDA ve IN ( $N_{IN-PY} = 2 * N_{IN} * K$ ) nöronlardan GABA<sub>A</sub> sinaptik projeksiyona sahiptir. IN nöronlar ise sadece PY ( $N_{PY-IN} = 2 * N_{PY} * K$ ) nöronlardan AMPA ve NMDA sinaptik projeksiyonlara sahiptir. Sinaptik iletkenlikler;  $g_{AMPA(PY-PY)} = 0.1 \mu S / N_{PY-PY}$ ,  $g_{AMPA(PY-IN)} = 0.05 \mu S / N_{PY-IN}$ ,  $g_{NMDA(PY-PY)} = 0.01 \mu S / N_{PY-PY}$ ,  $g_{NMDA(PY-IN)} = 0.008 \mu S / N_{PY-IN}$  ve  $g_{GABA_A(IN-PY)} = 0.05 \mu S / N_{IN-PY}$  değerlerine sahiptirler [232]. Salımlı ritmik bir aktivite elde ederek yeniden yapılandırma olasılığının ve gürültülü sinaptik iletkenliğin hücre cevaplarının eşevreselliği ve senkron salımlı aktivitesi üzerinde nasıl bir etki meydana getirdiğini analiz etmek için izole kortikal ağa belirli bir sayıda ( $N_{ext} = 50$ ) ve maksimum sinaptik iletkenlik şiddeti  $0.25 \mu S$  olan birbirleriyle ilişkisiz yapay periyodik ( $0.5 Hz$ ) spike etkinliği uygulanmıştır. Her bir periyot içinde uygulanan spike'ların spontane ateşlenme aktiviteleri ise belirli bir frekansta ( $5 Hz$ ) ve normal (Gauss) dağılıma ( $\sigma_t = 5 ms$ ) sahiptir. Her bir kortikal PY ve IN nöron ile yapay spike dizileri AMPA sinaptik reseptörler kullanılarak belirli bir oranda (tüm dış girişlerin %10'u) girişle ilişkilendirilmiştir. Kortikal ağ modeli 8 saniye (8000 ms) süreyle yürütülmüş ve ilk 1 saniye (1000 ms) dışında kalan aktivite dikkate alınarak her bir kortikal ağ grubu (PY ve IN) kendi aralarında analiz edilmiştir.

**Aktivite değişimleri:** Kortikal ağ giriş aktivitesi sabit olmak üzere öncelikle  $p$  ve  $\sigma_g$  parametre değişimlerinin kortikal PY ve IN hücre aktivitelerini ve giriş hassasiyetini nasıl etkilediği incelenmiştir. Şekil 4.2'de,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı spike ve pasif hücre sayılarını gösteren grafiklere göre, kortikal PY hücrelerin belirli bir yeniden yapılandırma olasılık değerine kadar ( $p < 0.2$ ) neredeyse tamamının pasif olduğu ve IN hücre grubunda ise tüm hücreler aktif olmakla birlikte benzer şekilde spike aktivitesinin bu aralıkta zayıf olduğu görülmektedir. Kortikal ağ modelinde  $p$  arttıkça kortikal hücre gruplarının cevap verebilirliği

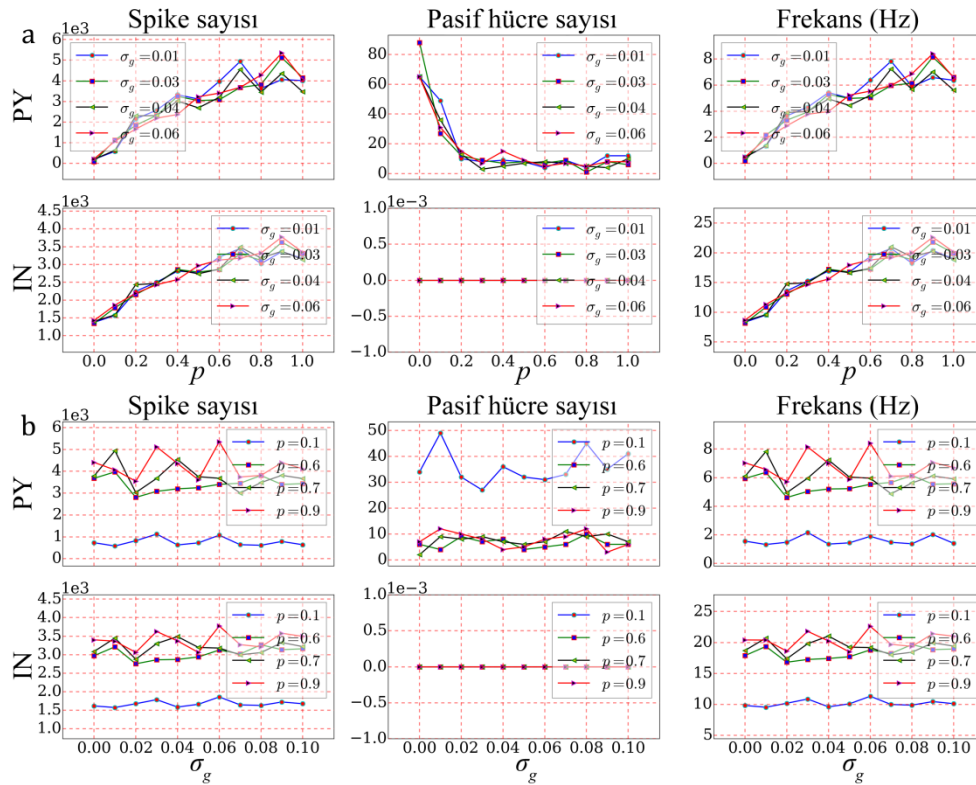
ve dolayısıyla ağ aktiviteleri dramatik bir biçimde artmıştır.  $p$ 'e bağlı aktivite arttıkça buna bağlı olarak sinaptik aktivite ve dolayısıyla  $\sigma_g$ 'nin ağ aktivitesi üzerindeki etkinliği daha etkili hale gelmektedir. Uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem PY hem de IN hücre aktiviteleri en yüksek frekans değerine ulaşarak maksimum aktiviteyi oluşturmuştur.



Şekil 4.2. Kortikal ağ aktif-pasif hücre ve spike frekans değişimleri

Konunun daha iyi irdelenmesi amacıyla, kortikal ağın spike aktivitesinin birkaç  $p$  ve  $\sigma_g$  değerine bağlı değişimlerini göstermek için Şekil 4.3 oluşturulmuştur. Şekil 4.3(a)'da farklı  $\sigma_g = 0.01, 0.03, 0.04$  ve  $0.06$  değerleri için  $p$ 'ye bağlı aktivite değişimleri gösterilmiştir. Tüm  $\sigma_g$  değerleri için kortikal PY hücre grubunun toplam spike sayısı ve ortalama frekansı, sıfıra yakın bir değerden başlayarak  $p$  olasılık değeri büyüdükçe lineer olmayan bir şekilde artmakta ve bazı  $p$  değerlerinde aktivitenin tepe değerine ulaştığı görülmektedir.  $p < 0.2$  olasılık değerleri için çok sayıda (%80'e varan) PY hücrenin pasif ya da çok zayıf bir aktiviteye sahip olduğu,  $p$  olasılığı arttıkça ağ aktivitesine paralel şekilde pasif kortikal PY hücre sayısı sert bir şekilde azalarak bu olasılık değerinden ( $p > 0.2$ ) sonra neredeyse tamamen sıfırlanmıştır. Bu durum ağdaki PY nöronların giriş hassasiyetinin artması ve spike aktivitesi açısından homojenliğinin sağlanması için mevcut sinaptik bağlantıların en az %20'sinin SW modeline göre yeniden yapılandırılması gerektiğini göstermektedir. Kortikal IN hücreler tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde belirli bir aktivite göstermekle birlikte, bu hücrelerinde  $p$  parametresi büyüdükçe aktiviteleri artmakta ve aktivite artış grafiklerinin PY hücelere paralel olduğu görülmektedir. Şekil 4.3(b)'de farklı  $p = 0.1, 0.6, 0.7$  ve  $0.9$  değerleri için  $\sigma_g$ 'ye bağlı aktivite değişim grafikleri gösterilmiştir. Birbirlerinden belirgin bir şekilde ayrılan tüm aktivite eğrileri yatay eksene paralel ve neredeyse doğrusal bir değişim göstermekle birlikte farklı  $p$  değerlerine ait

eğrilerin farklı  $\sigma_g$  değerlerinde keskin tepe noktalarının olduğu görülmektedir. Aktivitenin, ya da diğer bir ifadeyle giriş hassasiyetinin, maksimum değerlere ulaştığı uygun (optimum)  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin bulunduğu görülmektedir. Bununla birlikte pasif hücre sayısını nispeten arttıran ve aktiviteyi düşüren kritik  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri de söz konusudur. Giriş aktivitesi aynı olmasına rağmen kortikal ağın giriş hassasiyeti/duyarlılığı ya da cevap verebilirliği uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde daha belirgin bir artış göstermiştir. Buna göre kortikal nöronlar arasında var olan kablolama rastgele koparılıp yeniden rastgele yapılandırıldığında, sinaptik bağlantılarla birlikte değişen gürültülü sinaptik iletkenlik etkinliğinin eşik altı asenkron spike aktivitelerini senkronize ettiği ve böylece giriş hassasiyetini arttırdığı görülmektedir.



Şekil 4.3. Kortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için hücre aktivite grafikleri

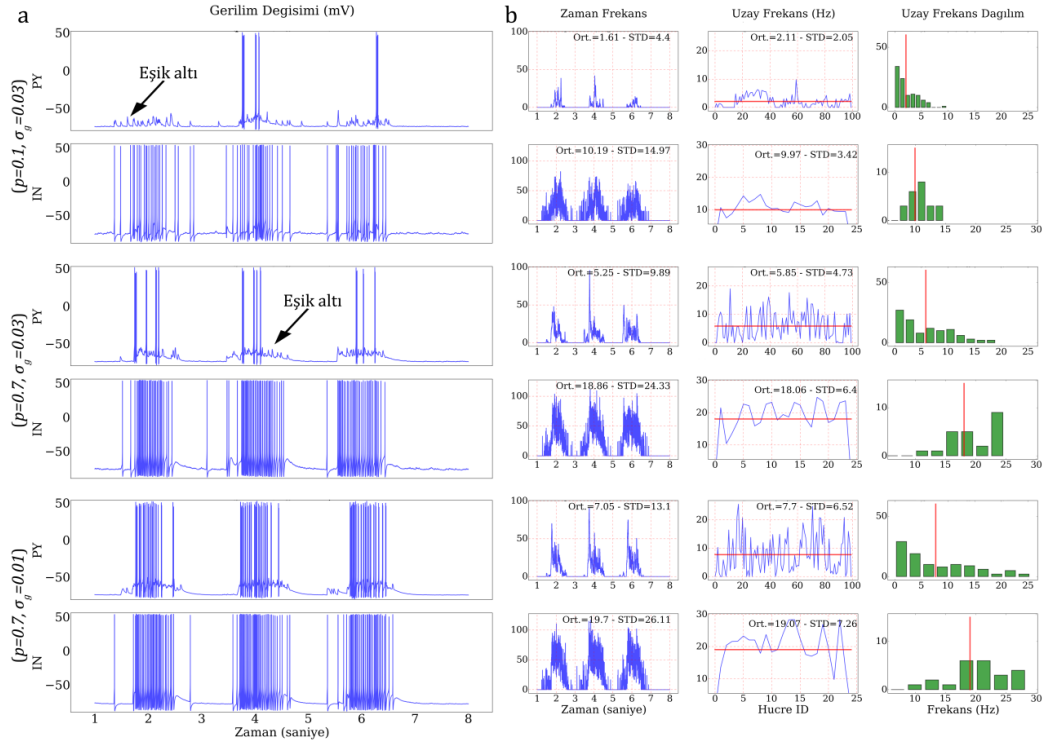
Kortikal PY ve IN hücre gruplarına ait aktivitenin nispeten yükseldiği veya düştüğü birkaç  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilisine ( $p = 0.1 - \sigma_g = 0.03$ ,  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ve  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$ ) ait gerilim izleri (tekil bir hücre) ile birlikte uzaysal ve zamansal spike aktivite değişimleri Şekil 4.4'de verilmiştir. Şekil 4.4(a)'da, periyodik harici AMPA sinaptik aktivite değişmediği halde  $p$  olasılığı büyüdükçe ve uygun  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal ağ aktivitesinin güçlendiği ve AP deşarjlarının arttığı görülmektedir. Şekil 4.4(b) zaman ve spatial (kırmızı çizgi ortalama değeri göstermek üzere) frekans değişimleri ile Çizelge 4.3'de görüldüğü gibi  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.03$  değer ikilisinde eşik altı zayıf dalgalanmalar olmakla birlikte kortikal PY ve IN hücre spike aktivitelerinin temporal ve spatial ortalama frekans değerleri oldukça düşük olduğundan zayıf

bir aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Aksine kortikal PY ve IN hücrelerin  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ve  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  değer ikililerinde hem zamansal hem de uzaysal frekans değerlerinde belirgin bir artış olması daha yüksek spike aktivitelere sahip olduklarını göstermektedir. Daha önce de ifade edildiği gibi burada da aynı SW olasılığı ( $p = 0.7$ ) için aktivitenin, gürültülü sinaptik iletkenliğin standart sapma değerinin büyüklüğüne bağlı değil aksine optimum değerlerinde güçlendiği görülmektedir.

Çizelge 4.3. Farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için kortikal hücre gruplarının ortalama aktivite ve standart sapma değerleri

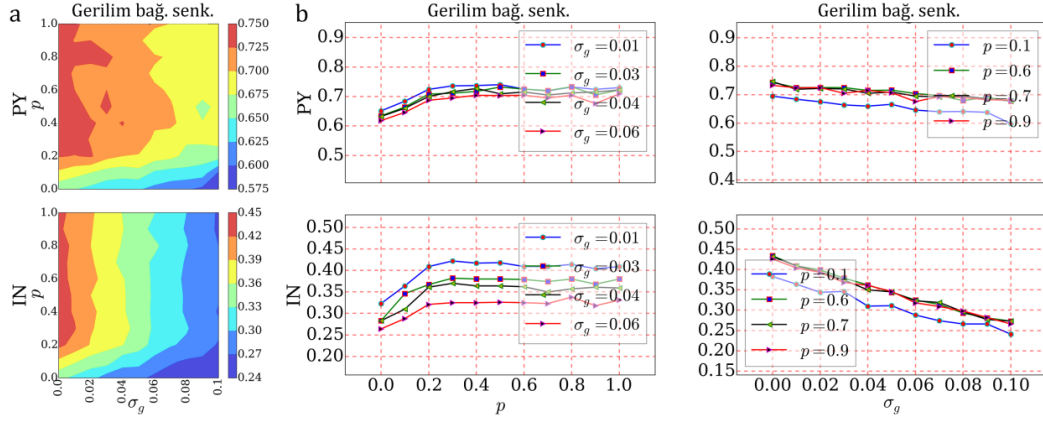
Hücre	Değerler		Temporal Frekans		Spatial Frekans	
	$p$	$\sigma_g$	Ort.	STD	Ort.	STD
PY	0.1	0.03	1.61	4.4	2.17	2.03
	0.7	0.03	5.25	9.89	5.96	4.66
	0.7	0.01	7.05	13.1	7.83	6.49
IN	0.1	0.03	10.19	14.97	10.86	1.76
	0.7	0.03	18.86	24.33	19.81	3.61
	0.7	0.01	19.7	26.11	20.73	4.59

Kortikal PY ve IN hücrelerin  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.03$  değer ikilisi için, Çizelge 4.3’de verilen temporal ve spatial frekanslara ait standart sapma değerlerinin aktivite düşüklüğüne bağlı olarak nispeten düşük olduğu görülmektedir. Buna göre hücrelerin temporal aktivitelerinin zaman düzlemine yayıldığı ve hücrelerin hem temporal hem de spatial frekans değerlerinin birbirlerine ve ortalamaya yakın olduğu söylenebilir. Bu durum, temporal ve spatial değişim eğrileri bir arada değerlendirildiğinde, bu parametre ikilisinde aktivitelerin çok düşük olduğunu buna bağlı olarak dalga biçimli aktif-sükûn çevirimleri olan salınımların oldukça zayıf olduğunu göstermektedir (Şekil 4.4). Aksine  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ve  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  değer ikililerinin Çizelge 4.3’de verilen temporal ve spatial frekanslara ait standart sapma değerlerinin aktivite artışına bağlı olarak yüksek olduğu ve Şekil 4.4’deki örnek gerilim izlerinde ve frekans değişim grafiklerinde görüldüğü gibi periyodik (0.5 Hz) girişle uyumlu dalga biçimli salınımlı ritmik aktivitelerin oluştuğu görülmektedir. Aktivitenin dramatik bir şekilde arttığı bu değer ikililerinde, hem temporal hem de spatial spike aktivitelerinin nispeten daha düzensiz olması beklenen bir durum olmakla birlikte kortikal PY ve IN hücre gruplarında giriş aktivitesinin domine ettiği güçlü bir salınım aktivitesi oluşmuştur. Ayrıca,  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  değer ikilisinde kortikal PY spike aktivitesi artarken hücrelerin elektrofizyolojik karakteristikleri değişmemiş ve ritmik burst (IB) spike deşarjlar üretmeye devam ederken, aksine  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  değer ikilisinde PY hücrelerin yüksek frekanslı spike (FS ya da FRB) deşarjlar ürettikleri görülmektedir.



Şekil 4.4. Kortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için gerilim izleri, spatial ve temporal spike aktivite değişimleri

**Gerilim bağımlı senkronizasyon:** Ağın zamana ve nöronlara göre membran potansiyelinin varyansını esas alan gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütünün daha önceki analizlerde kullanılan farklı gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapma değerleri ve SW yeniden yapılandırma olasılıkları için, sırasıyla  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı değişim grafikleri Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Stereotip AP aktiviteleri sivri ve çok hızlı olduklarından aralarında önemsiz kısa sürelerin bulunduğu AP'leri ilişkilendirebilmek amacıyla, hücrelerin membran gerilimleri sabit uzunluklu ( $W = 15$ ) bir pencereyle konvolve (evriştirme) edilip yumuşatıldıktan (smoothing) sonra gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütüne göre değerlendirilmiştir. Şekil 4.5(a)'da senkronizasyon ölçütünün  $p$  parametresine çok az bağımlı olduğu ve  $p$  arttıkça (küçük bir artış da olsa) senkronizasyonun arttığı,  $\sigma_g$  parametresi büyüdükçe belirgin bir şekilde düştüğü görülmektedir. Şekil 4.5(b)'de görüldüğü gibi gerilim bağımlı senkronizasyon,  $p$  olasılık parametresi arttıkça  $p = 0.2$  değerine kadar doğru orantılı olarak artmış daha sonra neredeyse hiç değişmemiş, aksine  $\sigma_g$  arttıkça özellikle kortikal IN hücrelerde senkronizasyon ters orantılı olarak azalmıştır. Gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütünün  $p$  ile doğru  $\sigma_g$  ile zıt bir ilişkiye sahip olması genel olarak beklenen bir durum olabilir. Fakat gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütünün,  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleriyle neredeyse tamamen doğrusal bir ilişkiye sahip olması ve aktivitenin oldukça belirgin değiştiği uygun (optimum)  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde tepe değerlerinin bulunmaması bu yöntemin kortikal ağ senkronizasyon açısından değerlendirmede yeterli hassasiyete sahip olmadığını göstermektedir.



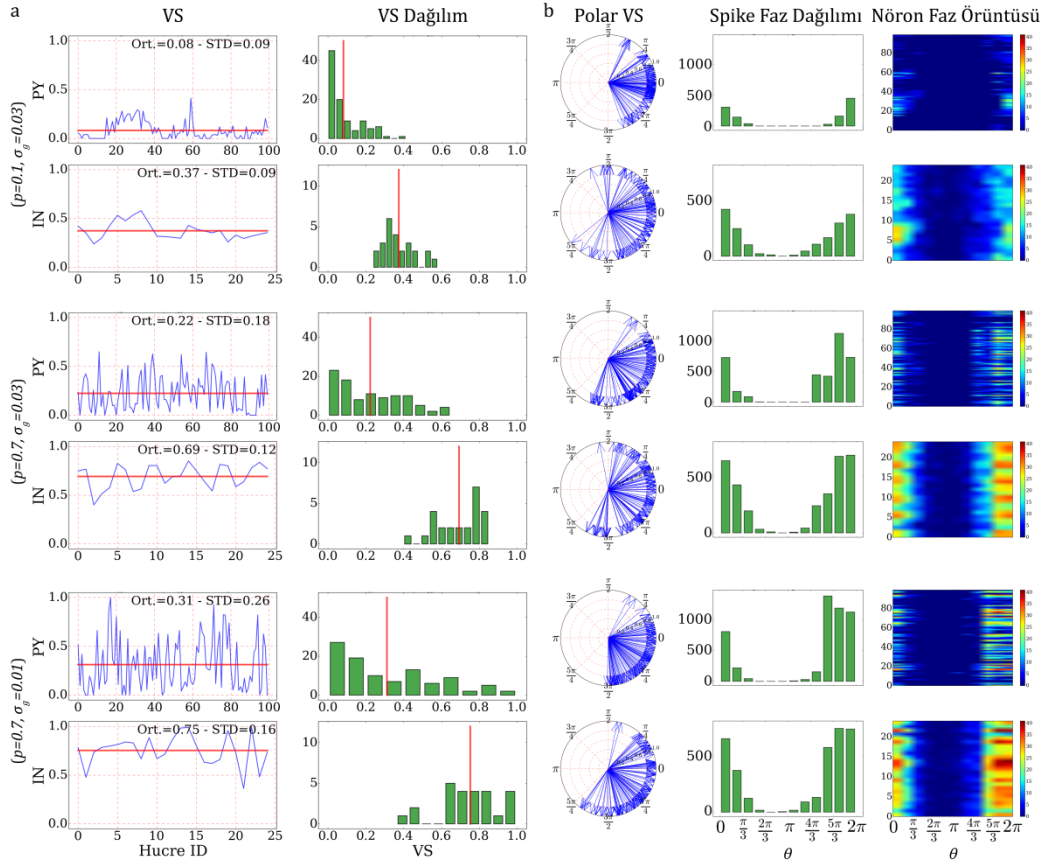
Şekil 4.5. Kortikal ağ gerilim bağımlı senkronizasyon değişimleri

**Faz kenetleme:** Kortikal PY ve IN hücrelerin uygulanan periyodik girişe karşı ürettikleri ardışık spike'ların hem temporal hem de spatial senkronizasyonunu analiz etmek için VS yöntemi kullanılmıştır. Kortikal PY ve IN hücrelerin ayrı ayrı ve tüm spike aktivitelerinin bir arada değerlendirildiği bu yöntemde, kortikal ağı domine eden harici periyodik giriş (0.5 Hz) referans alınarak hücreler arası eşvresellik ve ardışık spike dizilerinin periyodikliği analiz edilmiştir. Şekil 4.6(a)'da kırmızı çizgi ortalama değeri göstermek üzere, daha önceki analizlerde kullanılan  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait kortikal PY ve IN hücrelerin her birinin VS değerleri ve bu değerlerin dağılımları gösterilmiştir. Şekil 4.6(b)'de ise bu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde referans periyot esas alınarak ( $0 - 2\pi$ ) tüm ağın spike aktivitesinin 1:100 ölçeğinde polar düzlemde birim vektör karşılıkları ve radyal/faz dağılımları ile birlikte faz örüntüleri verilmiştir.

$p = 0.1 - \sigma_g = 0.03$  değer ikilisi için Çizelge 5.1'de ve kortikal PY ve IN hücre gruplarına ait polar grafiklerde görüldüğü gibi, spike'ların dar bir radyal aralığa toplanması spike deşarjlarının senkronize olduğunu göstermekle birlikte, daha önceki analizlerde de ifade edildiği gibi bu durum bu değer ikilisinde spike aktivitesinin çok düşük olmasından ileri gelmiştir. Şekil 4.6(a)'da, bu değer ikilisinde ayrı ayrı her bir kortikal PY ve IN hücreye ait VS değerlerinin ve Çizelge 5.1'de bunlara ait ortalamaların belirgin bir şekilde düşük olduğu ve VS dağılımlarının sıfır noktasına doğru yığıldığı görülmektedir. Daha önceki sonuçlar ve VS değerlerinin normalize edildikleri göz önüne alındığında, hücrelerin spike deşarjlarının bu değer ikilisinde oldukça zayıf olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte sırasıyla  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ve  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  ikilileri için hem faz dağılımlarında hem de faz örüntüsünde görüldüğü gibi kortikal PY ve IN hücrelerin ağ aktivitesi giderek artmış ve bu artışa rağmen VS değerlerinin sıfırdan uzaklaşarak Çizelge 5.1'de görüldüğü gibi ağ ortalamalarının arttığı görülmektedir. Ayrıca polar çizimde ve Çizelge 5.1'de,  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ikilisinde spike'ların radyal aralıklarının,  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  ikilisinde nispeten daha dar bir radyal aralığa toplandığını görülmektedir. Böylece optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem spatial senkronizasyon hem de temporal ritmik ya da periyodik spike aktivitesi güçlenmiştir.



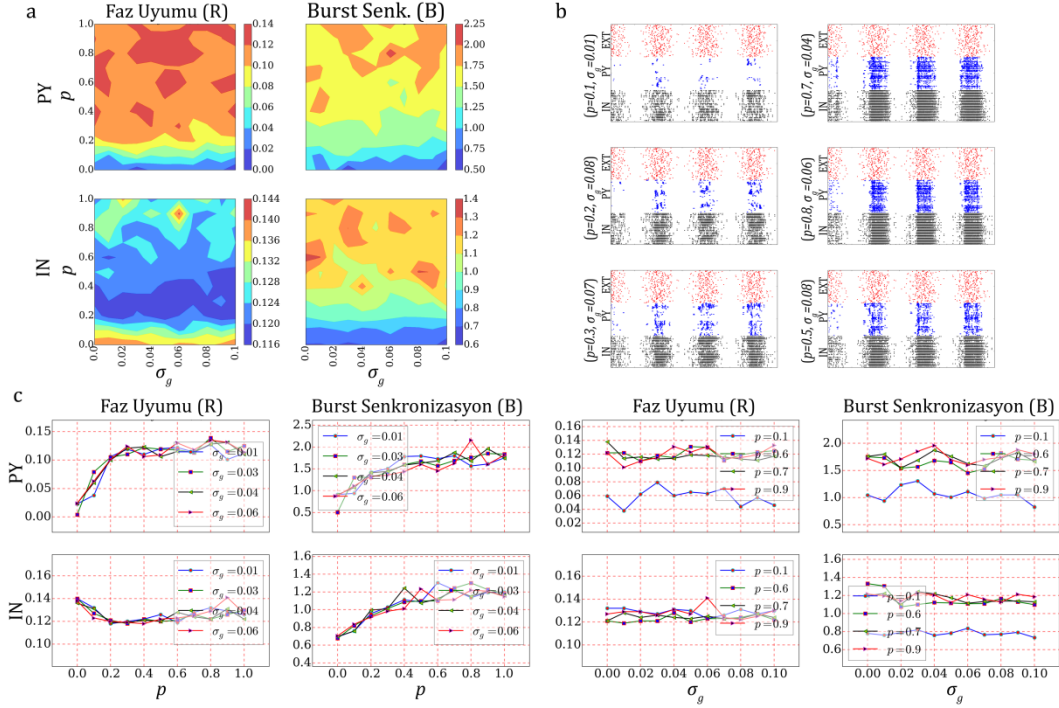
Her bir periyodu düzensiz spike aktivitesine sahip aynı periyodik harici girişe rağmen, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde aktivite ile birlikte spatial senkronizasyonun ve temporal periyodikliğin artması, hücrelerin içsel ritmik karakteristiklerinden ileri gelen zayıf eşik altı PSP aktivitelerin eşzamanlı oluşarak rezonansa girmelerine ve böylece hücre aktivitesi üzerindeki etkinliklerinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.6. Kortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için VS analizleri

**Faz uyumu ve Burst senkronizasyon:** Kortikal ağdaki PY ve IN hücre gruplarının spike deşarjlarının uyumluluğunu analiz etmek için, herhangi bir referansa ihtiyacı olmadan ve spike sürelerini ya da spike'lar arası süreyi (ISI) esas alan faz uyumu (R) ve burst senkronizasyon (B) yöntemleri kullanılmıştır. Aşağıda Şekil 4.7(a, c) de görüldüğü gibi,  $p$  değeri arttıkça kortikal PY hücrelerde hem faz uyumu hem de burst senkronizasyonu artmış ve  $\sigma_g$  değeri arttıkça azda olsa bir düşüş göstermiştir. Bu iki parametrenin optimum değerlerinde burst senkronizasyon maksimum değerlere sahip olmuştur. Kortikal IN hücrelerde ise, burst senkronizasyon değişimleri PY hücelere benzer olmakla birlikte faz uyumunun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleriyle neredeyse hiçbir ilişkiye sahip olmadığı görülmektedir. Şekil 4.7(a, c) de görüldüğü gibi kortikal IN hücrelerin faz uyumu  $\sigma_g$  ile çok zayıf bir ilişkiye sahip olduğu söylenebilir. Şekil 4.7(b)'de ağ spike aktivitesini göstermek için bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  ikililerine ait raster çizimler verilmiştir. Bu

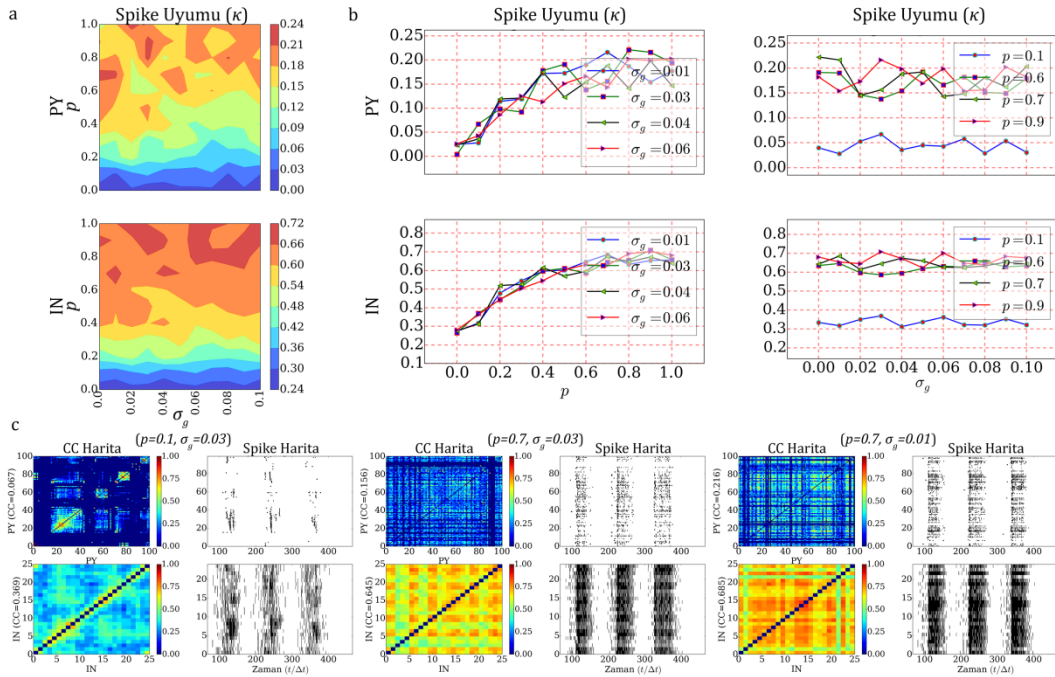
çizimlerde de görüldüğü gibi kortikal PY hücreler için hem faz uyumunun hem de burst senkronizasyonunun güçlü olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  ikili değerlerinde güçlü senkronize ritmik salınımlı bir aktivite söz konusudur. Fakat IN hücrelerin faz uyumu  $p$  parametresinin artışına bağlı olarak, PY ve IN hücre aktiviteleri arttıkça önce düşüş göstermiş ve daha sonra azda olsa bir miktar artmıştır.



Şekil 4.7. Kortikal ağ faz uyumu ve burst senkronizasyon değişimleri

**Popülasyon spike uyumu:** Kortikal ağda benzetim süresi ( $T = 7$  saniye, ilk 1 saniye dışında kalan süre)  $\Delta t = 15$  ms zaman dilimlerine bölünerek haritalanmış ve popülasyonun spike uyumu ( $\kappa(\Delta t)$ ) buna göre elde edilmiştir. Şekil 4.8(a, b)'de görüldüğü gibi, kortikal PY ve IN hücre gruplarının spike uyumu ( $\kappa$ ),  $p$  parametresinin artışıyla orantılı bir şekilde artarken aksine  $\sigma_g$  parametresi ile belirgin bir ilişki olmayıp optimum bölgelerde maksimum değerler ortaya çıkmıştır. Şekil 4.8(c)'de daha önceki analizlerde kullanılan değer ikililerine ait spike ve CC ortalamalarına ait haritalar görülmektedir.  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.03$  ikilisi için kortikal PY ve IN hücelere ait spike ve CC ortalamalarına ait haritalara ve Çizelge 5.1'de spike uyumu değerlerine göre, düşük ilişki yoğunluğu hem spike aktivitesinin hem de mevcut spike aktivitesi arasındaki korelasyonun zayıf olduğunu göstermektedir. Bu değer ikilisinde CC ortalamalarına ait haritada aralıklı (PY için) ve sadece köşegen hat üzerinde yoğunlaşan ilişki, kortikal PY ve IN gruplarındaki hücrelerin bir kısmının pasif olduğunu ve diğerlerinin de sadece yakın birkaç komşu hücreyle güçlü diğer hücrelerle ise zayıf bir spike ilişkisine sahip olduklarını göstermektedir. Bununla birlikte Çizelge 5.1'de spike uyumu değerlerine göre, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  ikililerinde, kortikal PY ve IN hücrelerin hem aktiviteleri hem de spike'ları arasındaki

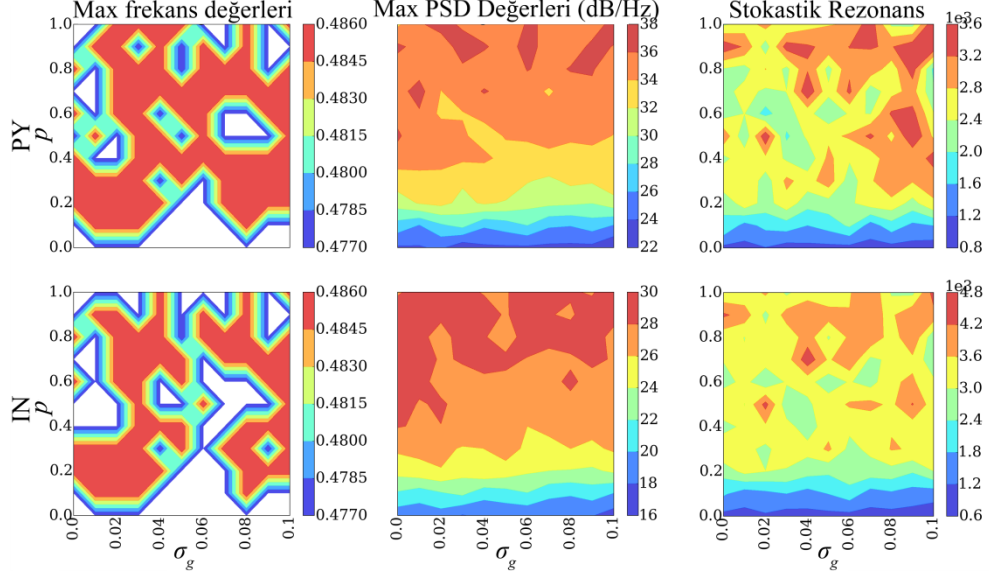
korelasyon artmıştır. Şekil 4.8(c)'de,  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ve  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  değer ikililerinin spike ve CC ortalamalarına ait haritalarda da görüldüğü gibi, pasif kortikal PY hücrelerden kaynaklanan aralıklar azalmış ve özellikle IN hücreler arasında oldukça güçlü ilişkiler olduğu görülmektedir. Kortikal PY ve IN gruplarındaki hücrelerin spike korelasyonlarının artması, bu hücreler arasındaki spike uyumunun daha geniş alanlara yayılarak daha da güçlendiğini göstermektedir.



Şekil 4.8. Kortikal ağ spike uyumu ve farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için çapraz-korelasyon ve spike haritaları

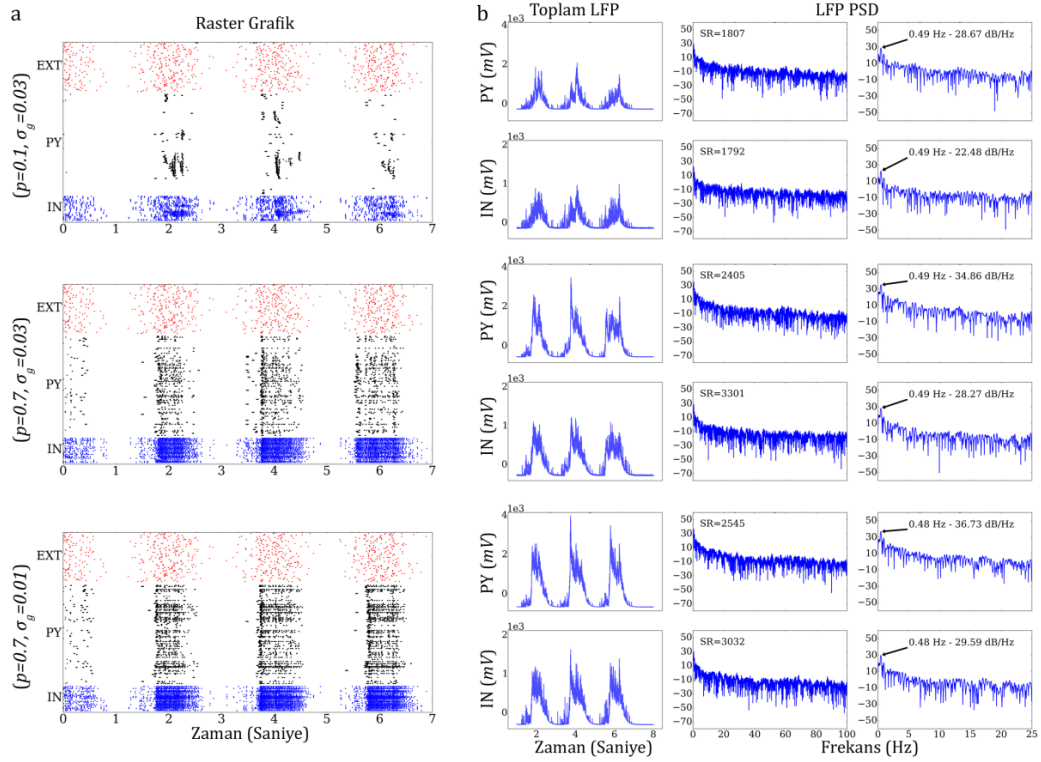
**Spektral analizler:** Kortikal PY ve IN hücre gruplarındaki PSP aktivitelerin oluşturduğu toplam LFP çıkışını analiz etmek için, işaretin PSD değerleri kullanılmıştır. Şekil 4.9'da periyodik düzensiz giriş aktivitesi karşısında kortikal PY ve IN hücre gruplarının  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı LFP işaretinin maksimum frekans, PSD ve SR değişimleri görülmektedir. Tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal PY ve IN hücre gruplarının LFP işaretlerine ait PSD de en yüksek genlikli frekans değerlerinin  $0.5 Hz$  periyodik giriş aktivitesinin frekans değerine yakın bir değere sahip olduğu ve bu iki hücre grubunun maksimum frekans örüntülerinin hemen hemen aynı olduğu görülmektedir. Buna göre giriş hassasiyetinin ve spike aktivitesinin zayıf olduğu düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde de girişten kaynaklı eşik altı zayıf titreşimlerin LFP de düşük genlikli de olsa salınımlı bir aktivite oluşturdukları görülmektedir. Şekil 4.9'de görüldüğü gibi, kortikal PY ve IN hücre gruplarının maksimum PSD değerleri,  $p$  değerine bağlı artan aktiviteyle birlikte aynı oranda artmıştır. Şekilde görüldüğü gibi, aktivitenin ve maksimum PSD değerlerinin yüksek olduğu bölgelerin tamamında kortikal PY ve IN hücreler güçlü rezonans gösterdiklerinden SR değerleri de yüksektir.  $p$  yaklaşık olarak %10 – 20 değerini geçtikten

sonra uygun  $\sigma_g$  değerlerinin bulunduğu bölgelerde nispeten daha güçlü rezonansların oluştuğu ve bu bölgelerin kortikal hücre gruplarında oldukça benzer olduğu görülmektedir. Buna göre kortikal PY ve IN hücrelerin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde giriş frekansında rezonansa girdikleri ve özellikle bu bölgelerdeki ikili değerlerin senkronize spike aktivitesiyle güçlü salınımlar oluşturduğu söylenebilir.



Şekil 4.9. Kortikal ağ maksimum frekans, PSD ve SR değişimleri

Şekil 4.10(a) da daha önceki analizlerde kullanılan farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait raster grafiklerde kortikal ağ PY ve IN hücre gruplarının spike aktiviteleri görülmektedir. Tüm başlangıç şartları ve harici giriş aynı olmasına rağmen ağın spike aktivite örüntüsünün farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı olarak oldukça farklı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte kortikal hücre gruplarının tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde periyodik girişe yakın frekansta yavaş salınım yaptıkları görülmektedir (Şekil 4.10(b)'de okla işaretli nokta). Harici giriş aktivitesi aynı olmasına rağmen,  $p$ 'nin %20 sınırının altında olduğu  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.03$  değer ikilisinde Çizelge 5.1'de görüldüğü gibi kortikal PY ve IN hücrelerin hem nispeten düşük SR (SNR) değerleri hem de giriş hassasiyeti düşük zayıf spike aktiviteleri söz konusudur. Fakat  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.03$  ve  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  değer ikililerinde, kortikal PY ve IN gruplarının SR değerleri nispeten yüksek olduğundan raster ve LFP grafiklerde görüldüğü gibi hem giriş hassasiyeti yüksek hem de periyodik giriş aktivitesi ile uyumlu senkronize salınımlı bir aktivite ortaya çıkmıştır (bakınız Çizelge 5.1).



Şekil 4.10. Kortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin raster, LFP ve PSD grafikleri

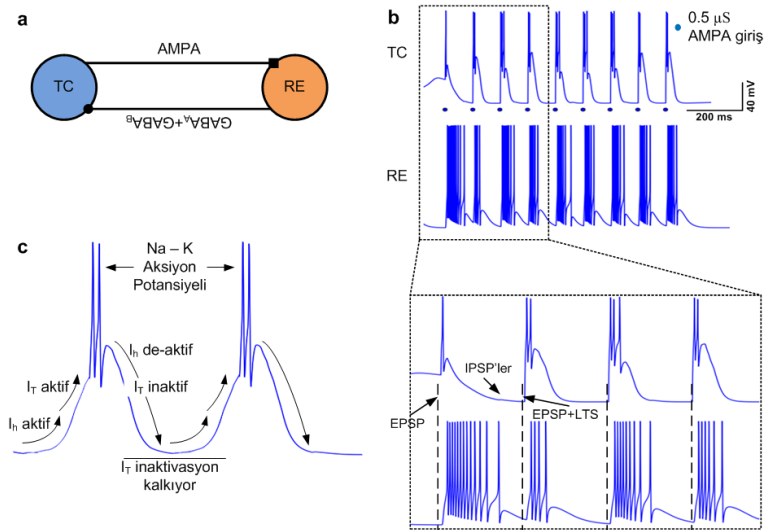
Kortikal PY ve IN hücre gruplarının gerek spike zamanlarına göre yapılan analizlere gerekse LFP işaretlerinin spektral analiz sonuçlarına göre, giriş aktivitesi ve başlangıç koşulları aynı olmasına rağmen yüksek  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem giriş hassasiyetinin hem de spike eşevreselliğinin arttığı görülmektedir. Bu durum kortikal hücre karakteristiğinde var olan eşik altı ritmik aktivitelerin, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde rezonansa girerek hücre aktivitesini ve ağıın genelindeki spike aktivitesini düzenlediklerini göstermektedir.

#### 4.2. Talamik Ağ

In vitro çalışmalarda, kendiliğinden ortaya çıkan ve kaybolan senkronize salınımların, bir ya da birkaç hücreyle başladığı ve zamanla diğer komşu nöronları da etkileyerek tüm ağ aktivitesinin senkronize olması ile sonuçlandığı görülmüştür [195, 286]. Talamik ve kortikal ağlarda 7-14 Hz senkronize salınımlar şeklinde görülen bu salınımlardan biride spindle dalgalarıdır. Talamus'ta bu senkronize salınımların, GABA-erjik RE ve glutamat-erjik TC hücreler arasındaki karşılıklı etkileşimden ileri geldiği tespit edilmiştir [2, 26, 126, 195, 130, 287]. Ritmik burst oluşumunda TC ve RE hücreler arasındaki etkileşimi yakından görebilmek için bir TC ve bir RE hücreden oluşan basit bir talamik çevrim Şekil 4.11(a)'da görüldüğü gibi oluşturulmuştur. Bu basit çevrimde TC hücre, RE hücreden GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> sinaptik girişlere ve harici bir AMPA girişe sahipken, aksine RE hücre sadece TC hücreden AMPA sinaptik girişe sahiptir. TC hücreye dışardan uygulanan uyartı sonucu (ya da RE hücrelerden

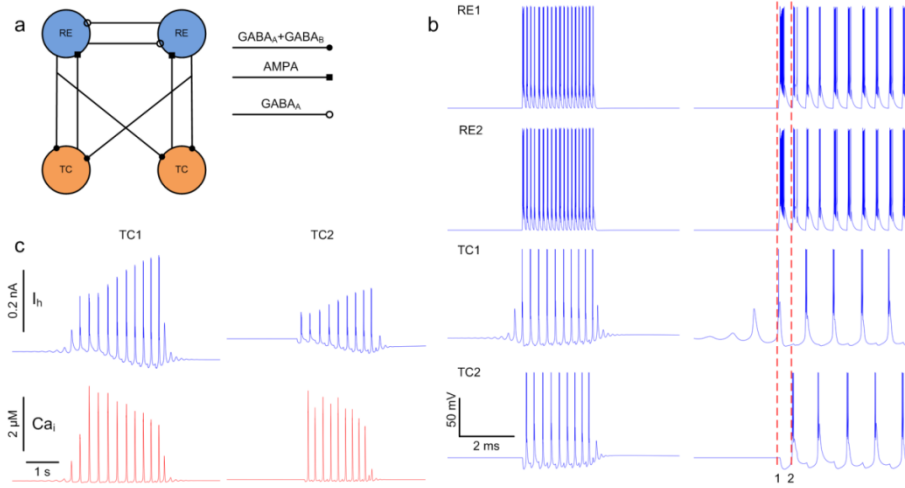
kaynaklanan) oluşan hızlı EPSP, TC hücrede bir dizi AP'nin tetiklenmesine ve oluşan bu AP'ler, RE hücrede güçlü EPSP'ler ve ardından ters yönde bu hücreden TC hücreye IPSP'ler meydana getirdiği görülmüştür. Bu karşılıklı etkileşime ve her iki hücrede de  $I_T$  akıma bağlı olarak burst'ler oluşmaktadır (Şekil 4.11(b)). RE hücrede oluşan burst'lere bağlı olarak TC hücrede  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  IPSP'ler meydana gelir ve düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akımları ( $I_T$ ) aktive etmeye başlayarak sonraki harici AMPA girişle birlikte oluşan EPSP, TC hücrede düşük eşikli  $Ca^{2+}$  burst şeklindeki spike'ları (LTS) meydana getirmektedir (Şekil 4.11(b)).

Şekil 4.11(c)'de görüldüğü gibi h-akım, düşük eşikli  $Ca^{2+}$  burst spike'lar oluşmadan hemen önce TC hücrelerin, RE hücreler tarafından potasyum reversal potansiyel ( $E_K$ ) seviyesine kadar hiperpolarize edilmeleriyle aktive olur ve nöronu  $E_h$  seviyesine kadar depolarize ettikten sonra kısmen de-aktive olmaya başlamaktadır [148]. Nöronun depolarize olmaya başlamasıyla birlikte  $I_T$  akım aktivasyonu da artar ve bu pozitif geribildirime bağlı olarak nöronun daha fazla depolarize olmasına neden olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak  $I_T$  akım aktivasyonu daha da artar ve sonuç olarak düşük eşikli  $Ca^{2+}$  spike'lar oluşmaktadır.  $I_T$  akımın inaktivasyonunun aksine,  $I_A$ ,  $I_{K[Ca]}$  ve  $I_{K2}$  akımlarının aktivasyonlarının artmasıyla birlikte [148] membranın repolarize olduğu ve h-akımın depolarizasyon etkisi düştüğünden aşırı hiperpolarizasyon meydana geldiği görülmüştür. Hiperpolarizasyonla birlikte  $I_T$  akım de-inaktive ve  $I_h$  akım aktive olarak membranı bir sonraki  $Ca^{2+}$  spike oluşturmak üzere yeterli eşiğe kadar depolarize ettiği ifade edilmektedir [198]. Daha önce de bahsi geçtiği gibi bu akımlar dışında ritmik  $Ca^{2+}$  spike oluşumunda önemli bir rolü bulunan  $I_{K(sızıntı)}$  akımının, spike'lar arası potansiyeli  $E_K$  seviyesine çektiği ve  $I_T$  akım inaktivasyonunun ortadan kalkmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ritmik  $Ca^{2+}$  spike'ların frekans ve genliklerini ayarlanmasında  $I_T$ ,  $I_h$  ve  $I_{K(sızıntı)}$  akımların şiddetinin oldukça etkili olduğu ifade edilmektedir [148].



Şekil 4.11. Talamik TC ile RE hücre etkileşimleri ve rebound (yankı) burst'ler

Akım kenetlemeli in vitro çalışmalarla da [198, 199] uyumlu olarak, bazı TC hücreler sükûn potansiyeli  $-60\text{ mV}$  seviyelerine kadar depolarize edilerek relay kipte (sessiz durum) geri kalanlar ise zayıf h-akım maksimum iletkenlik nedeniyle spontane salınımlar oluşturacak bir şekilde düzenlenebilir. TC hücreler arasında, farklı h-akım ve  $K^+$  sızıntı akım iletkenlik değerlerine bağlı farklı sükûn potansiyel değerleri ile heterojen bir yapı oluşturulabilir. Burada spindle aktiviteyi modellemek amacıyla iki TC ve iki RE hücre içeren basit talamik çevrim Şekil 4.12(a)'da görüldüğü gibi oluşturulmuştur. Bu bağlantı yapısında her iki TC hücre, RE hücrelerden  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  sinaptik girişlere sahipken, RE hücreler ise her iki TC hücreden AMPA ve kendi aralarında  $GABA_A$  sinaptik girişlere sahiptir. RE inhibitör nöronların burst spike aktivitesi TC hücrede IPSP'ler oluşturur ve bu IPSP'lerin sonunda TC nöronlar rebound burst spike'lar deşarj ederek RE hücreleri uyarır ve spindle salınımının bir sonraki RE-TC rebound burst çevrimi hazırlanır.

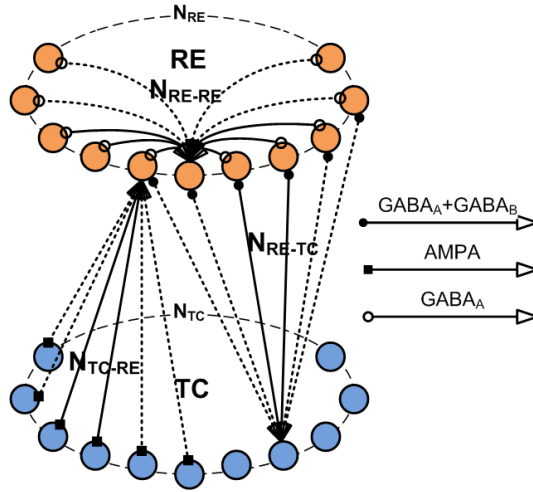


Şekil 4.12. Talamik spindle salınımlar ve ritmik burst'lerin yakın görüntüsü

RE hücreler izole edildiğinde spindle aktivite devam ederken [288], dorsal talamus'ta kaybolması [287] bu salınımların RE hücrelerde başladığını göstermiştir. Ayrıca spindle aktivite başladığında ilk birkaç IPSP'e karşılık TC hücreler herhangi bir rebound EPSP üretmemesi [289], TC nöronların spindle aktivitenin başlangıç fazında herhangi bir katkısı olmadığını düşündürmektedir. Şekil 4.12(b)'de yakınlştırılmış şekillerde, RE hücrelerin ürettiği ilk birkaç IPSP'ye karşılık TC hücrelerde herhangi bir EPSP üretilmediği görülmektedir. Bu modelde TC hücrelerin h-akım maksimum iletkenlik ve potasyum sızıntı akım iletkenlik değerleri birbirlerinden farklı olduğundan heterojen bir yapı söz konusudur. TC1 güçlü h-akıma sahip olduğundan salınımların ilk tetiklendiği hücre iken TC2 da zayıf bir h-akıma sahip olup sükûn durumdadır. Şekil 4.12(b)'de bir (1) ile işaretli noktada salınım önce TC1 hücrede başlar buradan AMPA sinaptik bağlar ile RE hücrelere ve oradan GABA-erjik sinapslarla Şekil 4.12(b)'de 2 ile işaretli noktada TC2 hücreye iletilir. Böylece 15-20 saniye sessiz periyotlara ve

9-11 Hz frekansa sahip spindle salınımlar tüm ağı yayılarak ortaya çıkar. Sessiz periyodun h-akım maksimum iletkenliğine ve kalsiyum-bağlayıcı proteinlerin serbest kalma oranına ( $k_4$ ) bağlı olduğu ifade edilmektedir [142]. Arka arkaya birkaç burst çevriminden sonra  $Ca^{2+}$  kaynaklı h-akımdaki artışla birlikte TC hücreler depolarize olarak salınımlı aktivitenin sonlandığı görülmüştür (Şekil 4.12(c)).

İzole edilmiş talamik TC ve RE hücrelerde small-world ve sinaptik iletkenlik gürültüsünün etkisini görmek amacıyla talamik ağı genişletilerek kortikal ağı benzer iki katmanlı düzgün halka yapısına sahip bir ağı oluşturulmuştur (Şekil 4.13). Talamik ağda kullanılan tüm sinaptik reseptör tipleri (AMPA,  $GABA_A$  ve  $GABA_B$ ) için SW yeniden yapılandırma olasılığı ve gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapması daha önce ifade edilen aralıklarda değiştirilerek yavaş salınımlı ritmik aktivite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Talamik ağı modeli,  $N_{TC} = 50$  TC ve  $N_{RE} = 50$  RE hücreden oluşturulmuş olup, her bir hücre Şekil 4.13’de görüldüğü gibi ok yönünde kendisiyle sinaptik bağlantı yapan nöron türünün (TC ya da RE) toplam nöron sayısının  $K = \%5$  yarıçap oranı kadar sinaptik girişe sahiptir [226].



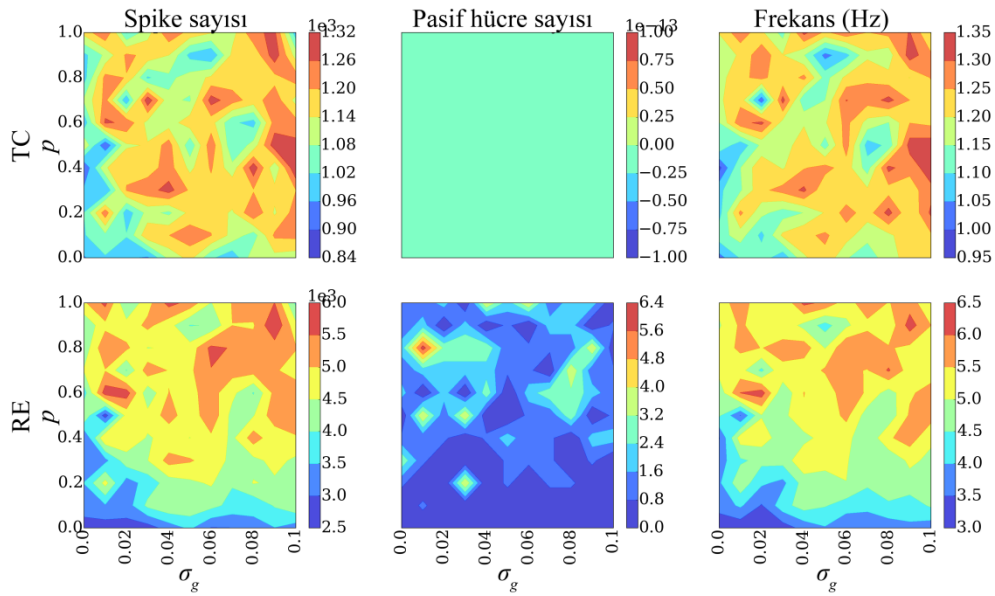
Şekil 4.13. Talamik hücre grupları arasında düzgün halka biçimli bağlantı yapısı

Her RE nöron belirli sayıda komşu RE ( $N_{RE-RE} = 2 * N_{RE} * K$ ) nöronlardan  $GABA_A$  ve TC ( $N_{TC-RE} = 2 * N_{TC} * K$ ) nöronlardan AMPA sinaptik projeksiyonlara sahiptir. TC nöronlar ise RE ( $N_{RE-TC} = 2 * N_{RE} * K$ ) nöronlardan  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  sinaptik projeksiyonlara sahiptir. RE hücrelerin TC hücrelerle ve kendi aralarındaki bulunan  $GABA_A$  ve  $GABA_B$  sinaptik bağlantıların maksimum iletkenlikleri  $g_{GABA_A(RE-TC)} = 0.02 \mu S / N_{GABA_A(RE-TC)}$ ,  $g_{GABA_B(RE-TC)} = 0.04 \mu S / N_{GABA_B(RE-TC)}$  ve  $g_{GABA_A(RE-RE)} = 0.2 \mu S / N_{GABA_A(RE-RE)}$  ve TC hücrelerin RE hücrelerle yapmış olduğu AMPA sinaptik bağlantıların maksimum iletkenlikleri ise  $g_{AMPA(TC-RE)} = 0.2 \mu S / N_{AMPA(TC-RE)}$  iletkenlik değerlerine sahiptirler [161]. Talamik ağı kendi iç dinamikleri sayesinde ortaya çıkan yavaş salınımlı aktivitelerin  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı analizlerini yapmak için dışardan herhangi bir giriş uygulanmamıştır. Talamik ağı modeli



20 saniye süreyle yürütülmüş ve ilk 5 saniye dışında kalan aktivite dikkate alınarak her bir talamik ağ grubu (TC ve RE) kendi aralarında analiz edilmiştir. Model başlangıcında sonuçların daha kararlı olması için talamik hücrelerin bazı içsel parametreleri (TC ve RE hücreler için  $g_{KL}^{max}$  ve TC hücreler için  $g_h^{max}$ ) fizyolojik açıdan uygun bir değer aralığında rastgele belirlenmiştir (bakınız Çizelge 4.2).

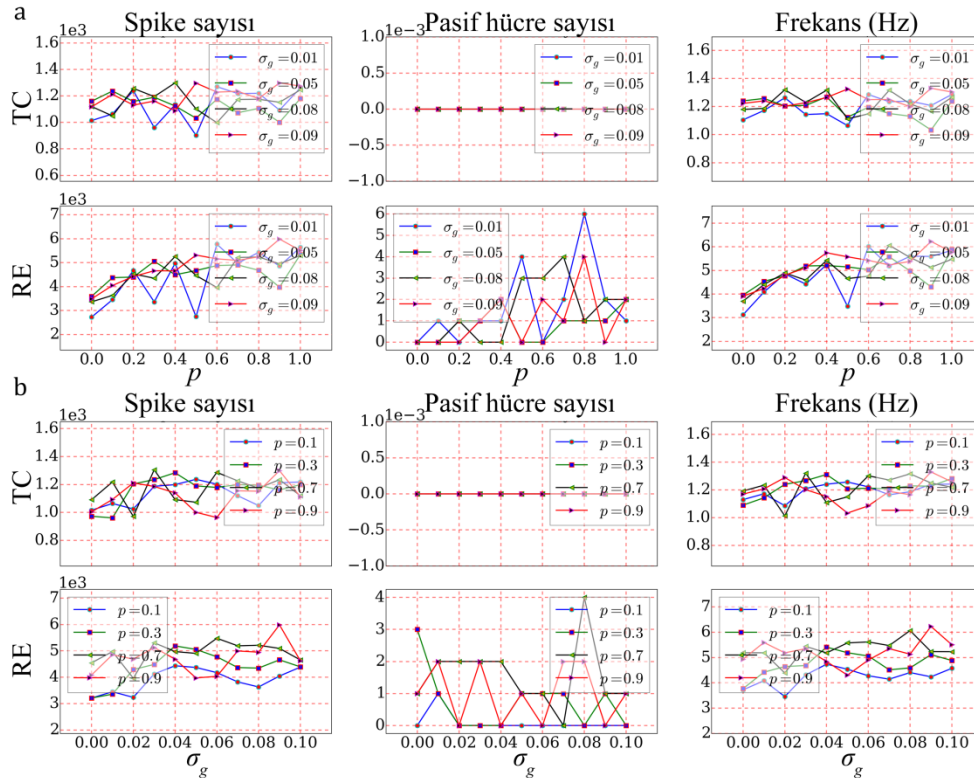
**Aktivite değişimleri:** Kortikal modelde olduğu gibi,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerinin talamik ağ aktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Fakat kortikal ağdan farklı olarak talamik ağın spike aktivitesi herhangi bir girişe bağlı olmayıp, talamik hücrelerin içsel salınımlı ritmik spike aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Şekil 4.14'de,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı spike sayısı, pasif hücre sayısı ve ortalama frekans değişimlerinin farklı renk yoğunlarına göre çizimleri görülmektedir. Talamik TC ve RE hücrelerin düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde aktiviteleri nispeten zayıf olmakla birlikte tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kendiliğinden ortaya çıkan belirli bir spike aktivitesine sahiptirler. Kortikal eksitator PY hücrelerin aksine talamik eksitator TC hücrelerin her zaman belirli bir seviyede spike aktivitesine sahip olduğu ve pasif TC hücrelerin olmadığı görülmektedir. Fakat kortikal inhibitör IN hücrelerin aksine talamik inhibitör RE hücrelerin  $p$  ve  $\sigma_g$  değerine bağlı bazı değer bölgelerinde az sayıda da olsa pasif durumlu hücrelere sahip olduğu görülmektedir. Burada pasif talamik RE hücre sayısının  $p$  arttıkça nispeten arttığı aksine  $\sigma_g$  arttıkça nispeten düştüğü görülmektedir.



Şekil 4.14. Talamik ağ aktif-pasif hücre ve spike frekans değişimleri

Talamik ağda, farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı spike aktivite grafikleri Şekil 4.15'de verilmiştir. Şekil 4.15(a)'da,  $\sigma_g = 0.01, 0.05, 0.08$  ve  $0.09$  değerleri için  $p$ 'ye bağlı aktivite değişimleri görülmektedir. Tüm  $\sigma_g$  değerleri için ağın toplam spike sayısı ve ortalama frekansı,

sıfırdan farklı bir değerden başlayarak  $p$  değeri büyüdükçe küçüğe olsa bir miktar artmakta ve bazı  $p$  değerlerinde tepe değerlere sahip olmaktadır. Talamik RE hücrelerde, belirli  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde az sayıda birkaç pasif hücre ortaya çıksa da  $p$  büyüdükçe bu hücrelerin aktivitesinde daha belirgin bir artış olduğu görülmüştür. Şekil 4.15(b)'de ise  $p = 0.1, 0.3, 0.7$  ve  $0.9$  değerleri için  $\sigma_g$ 'e bağlı aktivite değişimleri görülmektedir. Her iki talamik hücre grubu için bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde tepe değerler oluştuğundan grafik eğrileri birbiri içine geçse de genel olarak  $p$ 'nin büyük olduğu durumlarda hücrelerin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ve doğrusal bir ilişkiyle olmasa da  $\sigma_g$  parametresi arttıkça aktivite değişim eğrilerinin de bir miktar artış olduğu görülmektedir. Daha öncede ifade edildiği gibi talamik RE hücre grubunda belirli  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde bir miktar pasif hücrenin ortaya çıktığı görülmüştür.  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı aktivitedeki artış,  $p$  değerine bağlı değişen sinaptik bağlantı yapısı ve dolayısıyla değişen gürültülü sinaptik iletkenlik etkinliğine bağlı olarak eşik altı zayıf ritmik aktivitelerin daha senkronize oluştuğu ve hücrelerin spike aktivitesini güçlendirdiği görülmüştür. Uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin düzenleyici etkisine bağlı olarak talamik TC ve RE hücreler arasında ekshibe ve inhibe edici sinaptik etkileşimin daha senkronize oluştuğu ve böylece daha güçlü LTS spike deşarjların ortaya çıktığı söylenebilir.



Şekil 4.15. Talamik ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için hücre aktivite grafikleri

Talamik TC ve RE hücre gruplarına ait aktivitenin nispeten yükseldiği veya düştüğü birkaç  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilisine ait ( $p = 0.2 - \sigma = 0.05$ ,  $p = 0.9 - \sigma = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma =$

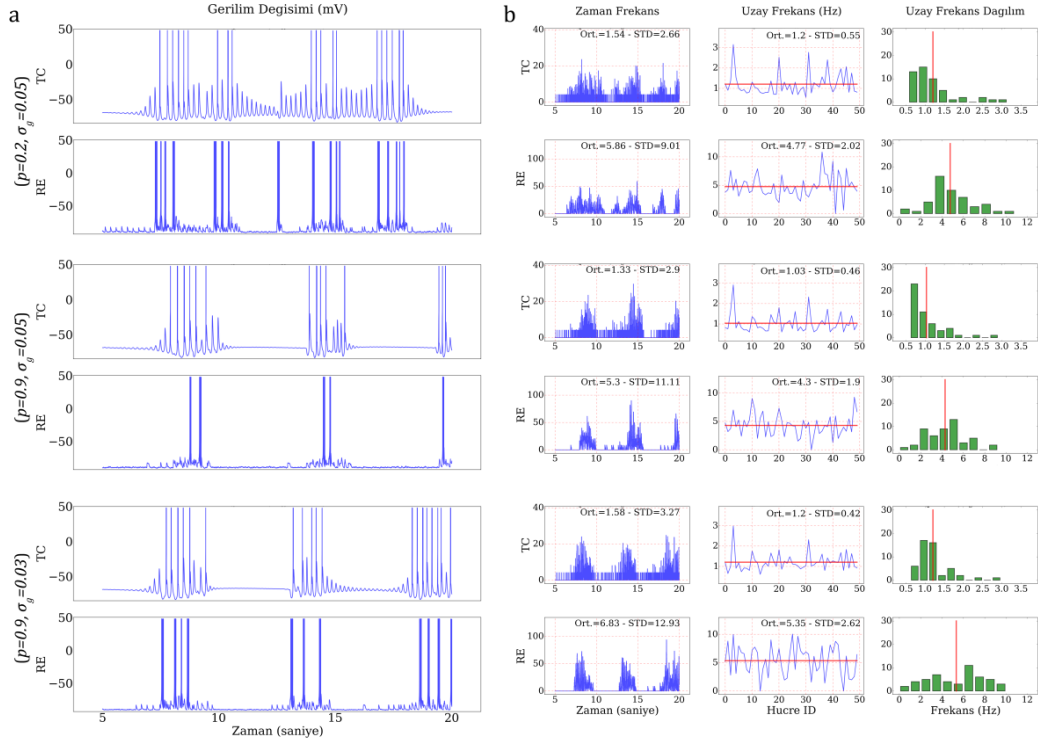
0.03) gerilim izleri ile birlikte spatial ve temporal spike aktivite değişimleri Şekil 4.16'de verilmiştir. Şekil 4.16(a)'da görüldüğü gibi talamik ağ aktiviteleri birbirine yakın olmakla birlikte,  $p$  parametresi büyüdükçe ve uygun  $\sigma_g$  değerlerinde daha belirgin dalga biçimli senkronize salınım aktiviteleri oluşmuştur. Farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin Şekil 4.16(b) zaman frekans değişimlerinde ve Çizelge 4.4'te görüldüğü gibi hem TC hem de RE hücrelerin spike aktiviteleri birbirine yakın olmakla birlikte  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.05$  ikilisinde diğer ikililere kıyasla hem temporal hem de spatial daha zayıf bir aktivite söz konusu olmuştur. Aksine talamik TC ve RE hücrelerin  $p = 0.2 - \sigma_g = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.03$  değer ikililerinde hem temporal hem de spatial frekans değerlerine göre nispeten daha yüksek spike aktivitelerine sahip oldukları söylenebilir.

Çizelge 4.4. Farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için talamik hücre gruplarının ortalama aktivite ve standart sapma değerleri

Hücre	Değerler		Temporal Frekans		Spatial Frekans	
	$p$	$\sigma_g$	Ort.	STD	Ort.	STD
TC	0.2	0.05	1.54	2.66	1.2	0.55
	0.9	0.05	1.33	2.9	1.03	0.46
	0.9	0.03	1.58	3.27	1.2	0.42
RE	0.2	0.05	5.86	9.01	4.77	2.02
	0.9	0.05	5.3	11.11	4.3	1.9
	0.9	0.03	6.83	12.93	5.35	2.62

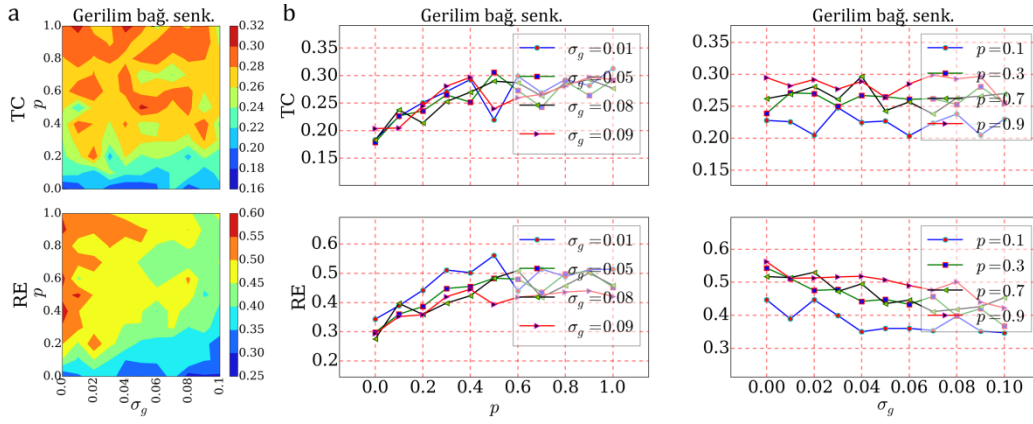
Talamik hücrelerin spike aktivitesi,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri ile oldukça ilişkili olup, uygun/optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde maksimum aktiviteler ortaya çıkabilmektedir. Talamik TC ve RE hücrelerin Çizelge 4.4 temporal frekansa ait standart sapma değerleri ile Şekil 4.16'daki gerilim izlerinde ve zaman frekans değişim eğrilerinde görüldüğü gibi  $p = 0.2 - \sigma_g = 0.05$  değer ikilisinde güçlü belirgin bir salınımlı ritmik aktivitenin oluşmadığı görülmektedir. Aksine  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.03$  değer ikililerinin gerilim izleri ve zaman frekans değişim eğrilerinde açıkça görüldüğü gibi daha belirgin dalga biçimli salınımlı ritmik aktiviteler ( $\sim 0.18 Hz$ ) oluşmuştur. Şekil 4.16(b)'de kırmızı çizgi ortalama değeri göstermek üzere, Çizelge 4.4 spatial frekansa ait standart sapma değerleri ile spatial frekans değişim eğrilerinde ve bunların dağılımlarında görüldüğü gibi talamik TC ve RE hücrelerin  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.03$  değer ikililerinde nispeten daha fazla sayıda hücrenin spatial frekans değerinin birbirlerine yakın olduğu ve dağılım grafiğinde bu değerde yığılma olduğu görülmektedir. Bu durum temporal frekans değişim eğrileri ile birlikte değerlendirildiğinde spike değarjlarının daha düzenli bir ritmisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Herhangi bir harici giriş olmadığı halde talamik hücrelerin kendi içsel karakteristiklerinden ileri gelen salınımlı ritmik LTS spike değarjlarının, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde daha eşevresel/koherent olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum uygun değer

ikililerinde, TC ve RE hücreler arasındaki eksitasyon (uyarım) ve inhibisyon (baskılama) etkileşiminin eşik altı aktivitelerle regüle edilmesine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.



Şekil 4.16. Talamik ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için gerilim izleri, spatial ve temporal spike aktivite değişimleri

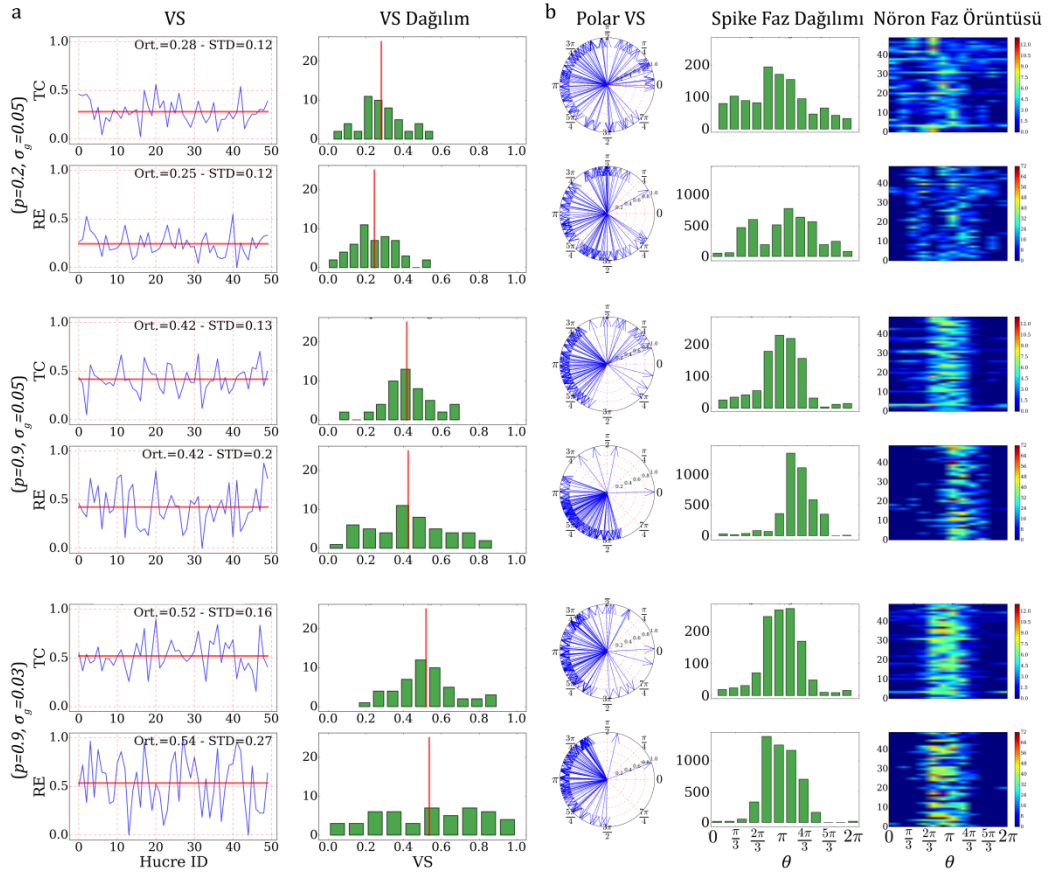
**Gerilim bağımlı senkronizasyon:** Şekil 4.17’de talamik ağın gerilim bağımlı senkronizasyonunun daha önceki analizlerde de kullanılan farklı gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapma değerleri ve SW yeniden yapılandırma olasılıkları için, sırasıyla  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı değişimleri görülmektedir. Şekil 4.17(a)’da talamik TC hücrelerin senkronizasyon değişimlerinin  $p$  ile oldukça ilişkili olduğu ve  $p$  parametresi arttıkça senkronizasyon ölçütünün arttığı,  $\sigma_g$  ile yok denecek kadar zayıf bir ilişkiye sahip olduğu ve optimum değerlerde ise bu senkronizasyonun maksimize olduğu görülmektedir. Benzer şekilde talamik RE hücrelerde de  $p$  parametresi arttıkça senkronizasyon ölçütünün arttığı, fakat  $\sigma_g$  parametresi arttıkça senkronizasyonun belirgin bir şekilde düştüğü görülmektedir. Genel olarak talamik TC ve RE hücre gruplarının membran gerilimleri arasında varyasyona bağlı hesaplanan gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütünün,  $p$  parametresi arttıkça yükseldiği söylenebilir. Şekil 4.17’de görüldüğü gibi,  $\sigma_g$  arttıkça RE hücrelerde senkronizasyon belirgin bir şekilde düşmekle birlikte hem TC hem de RE hücrelerde uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde tepe değerler bulunduğundan hücre gerilimleri arasındaki ilişkinin arttığı söylenebilir.



Şekil 4.17. Talamik ağ gerilim bağımlı senkronizasyon değişimleri

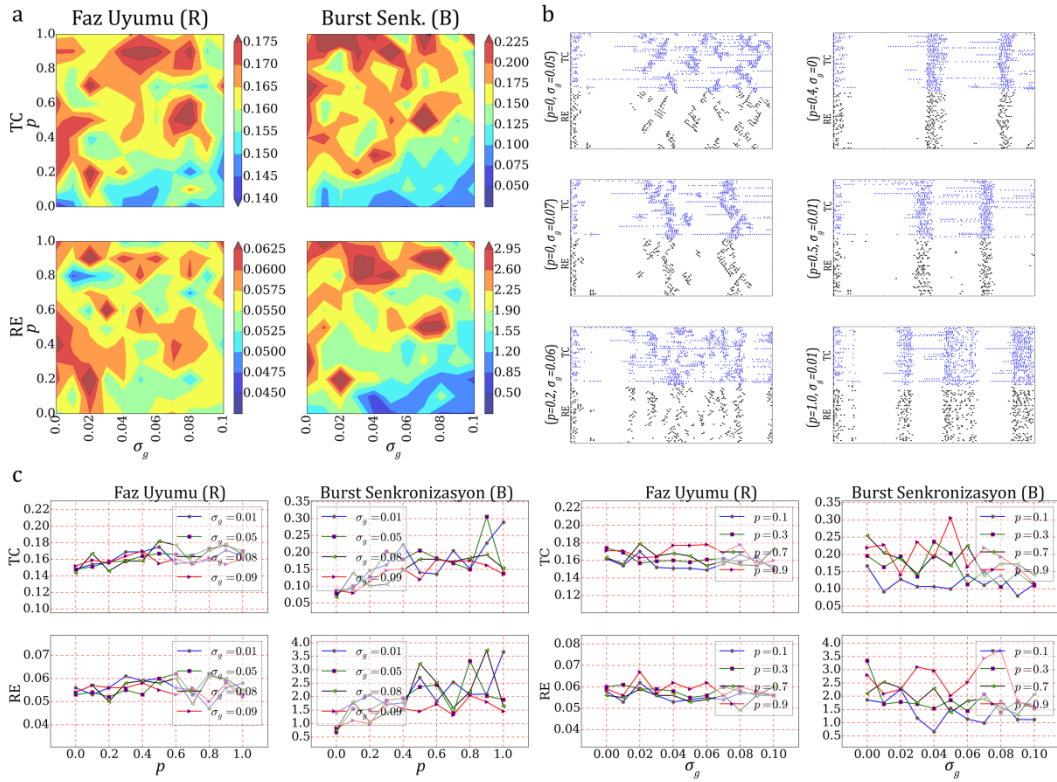
**Faz kenetleme:** Talamik ağın spatial ve temporal senkronizasyonu ya da diğer bir ifadeyle eşevreselliği kortikal ağda olduğu gibi VS faz-kenetleme yöntemine göre değerlendirilmiştir. Talamik TC ve RE hücrelerin ayrı ayrı ve tüm spike aktivitelerinin bir arada değerlendirildiği bu yöntemde, talamik ağın kendi iç dinamiklerinden ortaya çıkan ve ağ aktivitesini domine eden yavaş salınım frekansı referans alınmıştır. Ağın LFP işaretinin spektral içeriğindeki en güçlü (maksimum PSD) frekans bileşeni olan bu frekans referans alınarak ardışık spike dizilerinin periyodikliği analiz edilmiştir. Şekil 4.18(a)'da kırmızı çizgi ortalama değeri göstermek üzere, daha önceki analizlerde kullanılan  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait her bir talamik TC ve RE hücrelerin VS değerleri ve bunların dağılımları görülmektedir. Şekil 4.18(b) de ise bu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde referans periyoda göre tüm ağın spike aktivitesinin 1:100 ölçeğinde polar düzlemde birim vektör karşılığı, radyal/faz dağılımları ve faz örüntüleri verilmiştir.  $p = 0.2 - \sigma_g = 0.05$  değer ikilisi için, ayrı ayrı her bir talamik TC ve RE hücreye ait VS değerlerinin (Şekil 4.18(a)) ve bunlara ait VS ortalamalarının (bakınız Çizelge 5.2) nispeten küçük olması, bu değer ikilisinde hücrelerin spike deşarjlarının periyodik olmadığı ya da normalize edildikleri göz önüne alındığında zayıf bir aktiviteye sahip oldukları sonucu ortaya çıkmaktadır. Şekil 4.18(b)'de ve Çizelge 5.2'de bu değer ikilisinde talamik TC ve RE hücre spike'larının referans periyoda göre neredeyse tüm radyal düzleme dağıldığı ve belirli bir ritmisiteye sahip olmadığı açık bir şekilde görülmektedir. Aksine  $p = 0.9 - \sigma = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma = 0.03$  değer ikililerinde hem aktivite artmış hem de her bir talamik TC ve RE hücreye ait VS değerlerinin ve bunların ortalamalarının (bakınız Çizelge 5.2) birbirine yakın ve nispeten daha yüksek değerlere sahip oldukları görülmüştür. Şekil 4.18(b)'de ve Çizelge 5.2'de bu değer ikililerinde talamik TC ve RE hücre spike'larının referans periyoda göre nispeten daha dar bir radyal aralığa toplandığı görülmektedir. Böylece hem spatial eşevresel (senkronize) hem de temporal ritmik (periyodik) spike deşarjları ortaya çıkmıştır. Talamik hücrelerin kendi içsel karakteristiklerinden ileri gelen ritmik spike deşarjları uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde ağın tamamında uyumlu ve senkronize hale

gelirlerken, uygun olmayan değerlerde bu içsel deşarjlar asenkron davranarak tüm ağın düzensiz spike deşarjları oluşturmalarına neden olmaktadır.



Şekil 4.18. Talamik ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için VS analizleri

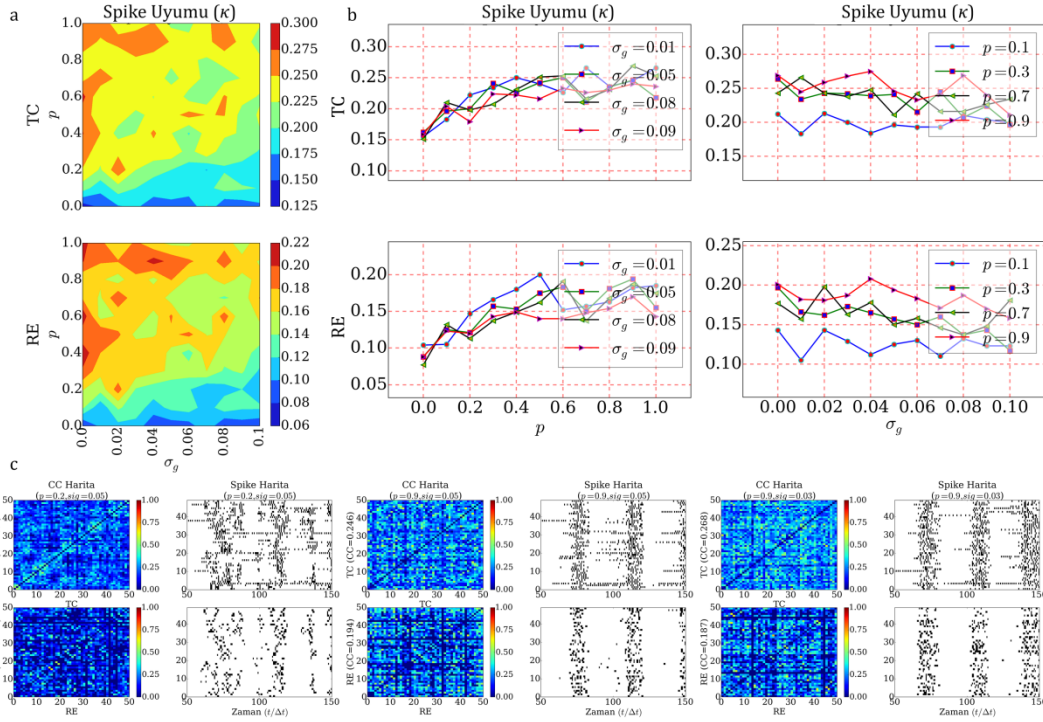
**Faz uyumu ve Burst senkronizasyon:** Talamik hücre gruplarının Şekil 4.19(a, c)'de görüldüğü gibi, hem faz uyumu hem de burst senkronizasyonu  $p$  arttıkça artmakta ve aksine  $\sigma_g$  arttıkça düşmektedir. Fakat bu iki parametre ile faz uyumu ve burst senkronizasyonu arasında doğrusal bir ilişki bulunmadığı görülmektedir. Ancak uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  ikili değerlerinde faz uyumu ve burst senkronizasyonu maksimize olmaktadır. Şekil 4.22(b)'de birkaç  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilisine ait raster çizimlerde görüldüğü gibi hem faz uyumu hem de burst senkronizasyonu ölçütlerinin yüksek değerlere sahip olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  ikililerde güçlü senkronize ritmik salınımlı bir aktivite oluşmuştur. Aksine faz uyumunun ve burst senkronizasyonunun düşük olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde dalga biçimli eşevresel spike aktivitesi söz konusu değildir.



Şekil 4.19. Talamik ağ faz uyumu ve burst senkronizasyon değişimleri

**Popülasyon spike uyumu:** Talamik ağda benzetim süresi ( $T = 15$  saniye, ilk 5 saniye dışında kalan süre)  $\Delta t = 100$  ms zaman dilimlerine bölünerek haritalanmış ve popülasyonun spike uyumu ( $\kappa(\Delta t)$ ) buna göre elde edilmiştir. Talamik TC ve RE hücre gruplarının spike uyumu ( $\kappa$ ) Şekil 4.20(a, b) de görüldüğü gibi,  $p$  parametresinin artışıyla belirgin bir şekilde artarken aksine  $\sigma_g$  parametresi büyüdükçe azda olsa bir düşüş göstermiştir. Fakat burada da önceki analizlerde olduğu gibi  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri ile spike uyumu arasında bir doğrusal ilişki bulunmamakta, aksine uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  ikililerinde spike uyumu maksimize olmuştur. Şekil 4.20(c)'de daha önceki analizlerde kullanılan değer ikililerine ait spike ve CC ortalamalarına ait haritalar görülmektedir.  $p = 0.2 - \sigma_g = 0.05$  değer ikilisine için hem spike haritası hem de CC ortalamalarına ait harita, talamik TC ve RE gruplarındaki hücreler arasındaki spike korelasyonunun oldukça zayıf olduğunu göstermektedir (bakınız Çizelge 5.2). Bu değer ikilisine ait CC ortalamalarına ait haritada sadece köşegen hat üzerinde yoğunlaşan ilişki, talamik TC ve RE gruplarındaki hücrelerin sadece yakın birkaç komşu hücreyle güçlü diğer hücrelerle ise zayıf bir spike ilişkisine sahip olduklarını göstermektedir. Aksine  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.03$  değer ikilileri için hem spike haritaları hem de CC ortalamalarına ait haritalar, talamik TC ve RE gruplarındaki hücreler arasındaki spike korelasyonunun nispeten daha güçlü olduğunu göstermektedir (bakınız Çizelge 5.2). Bu değer ikililerinin CC ortalamalarına ait haritalarda talamik TC ve RE gruplarındaki hücrelerin daha geniş bir alandaki hücreyle spike ilişkisine sahip oldukları ve buna bağlı olarak spike uyumunun nispeten yüksek olduğu

görülmektedir. Bu durum spike haritalarında spatial eşvresel ve temporal periyodik spike aktivitesiyle de kendini göstermektedir.



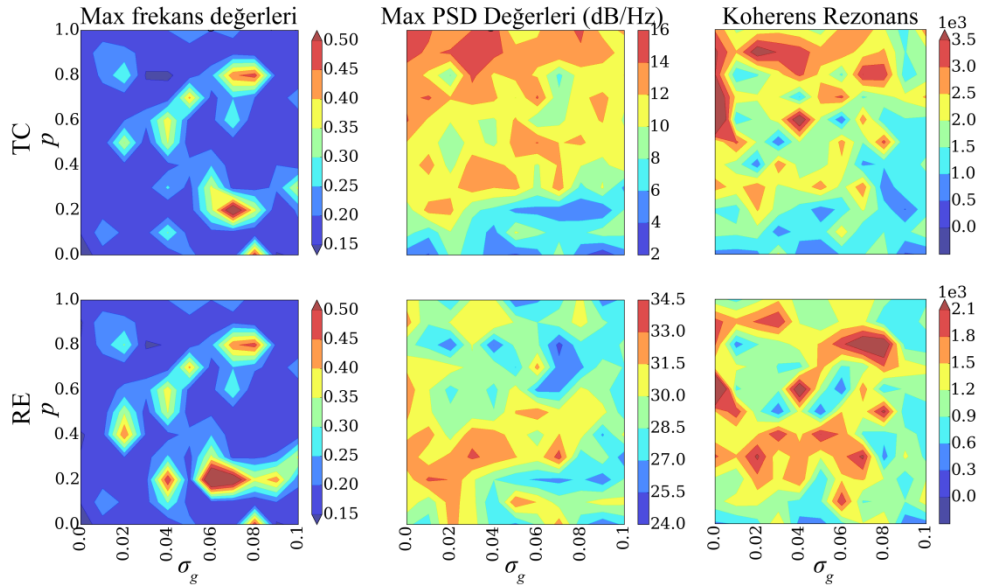
Şekil 4.20. Talamik ağ spike uyumu ve farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  ikili değerleri için çapraz-korelasyon ve spike haritaları

**Spektral analizler:** Talamik hücreler gibi içsel bir ritmisiteye sahip ağlarda, nöronlar arasındaki sinaptik bağlantı yapısı ağın koherent salınımlı aktivitesi ile oldukça ilişkilidir. Talamik ağ modelinde de kortikal modelde olduğu gibi sistem çıkışının frekans bileşenlerini analiz etmek amacıyla, TC ve RE hücre gruplarının PSP aktivitelerinin oluşturduğu kümülatif (LFP) işaretlerinin PSD değerleri kullanılmıştır. Hem dolaylı olarak sinaptik bağlantı yapısına ( $p$ ) hem de doğrudan gürültülü sinaptik iletkenliğe ( $\sigma_g$ ) bağlı değişen gürültülü sinaptik etkinliğin talamik sistem çıkışı (LFP) üzerindeki etkisini karakterize etmek için lineer olmayan sistemlerde SR gibi yaygın bir şekilde kullanılan ve nöronların birbiriyle olan sinaptik bağlantı ilişkileri sayesinde ortaya çıkan koherent aktiviteyi ölçen otonom SR ya da diğer adıyla koherens rezonans (CR) olarak da isimlendirilen olgu kullanılmıştır. Şekil 4.21’de herhangi bir giriş olmaksızın talamik TC ve RE hücre gruplarının endojen karakteristiklerinden kaynaklanan spike aktivitesinin oluşturduğu LFP işaretinin  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı maksimum frekans, PSD ve CR değişimleri gösterilmiştir. Şekil 4.21’de görüldüğü gibi hem TC hem de RE hücre gruplarının LFP işaretlerine ait PSD de en yüksek genlikli frekans değerlerinin  $0.1 \text{ Hz}$ ’in altına düşmediği ve her iki hücre grubu için salınım frekansı ortalama  $0.23 \text{ Hz}$  olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde talamik sistemin bu ortalamanın üstündeki frekanslarda salınıma sahip olduğu görülmektedir. Talamik ağın farklı frekanslarda salınım



yapması  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleriyle birlikte talamik hücrelerdeki düşük eşikli  $Ca^{2+}$  ( $I_T$ ) ve hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik ( $I_h$ ) akımlarla oldukça ilişkilidir.

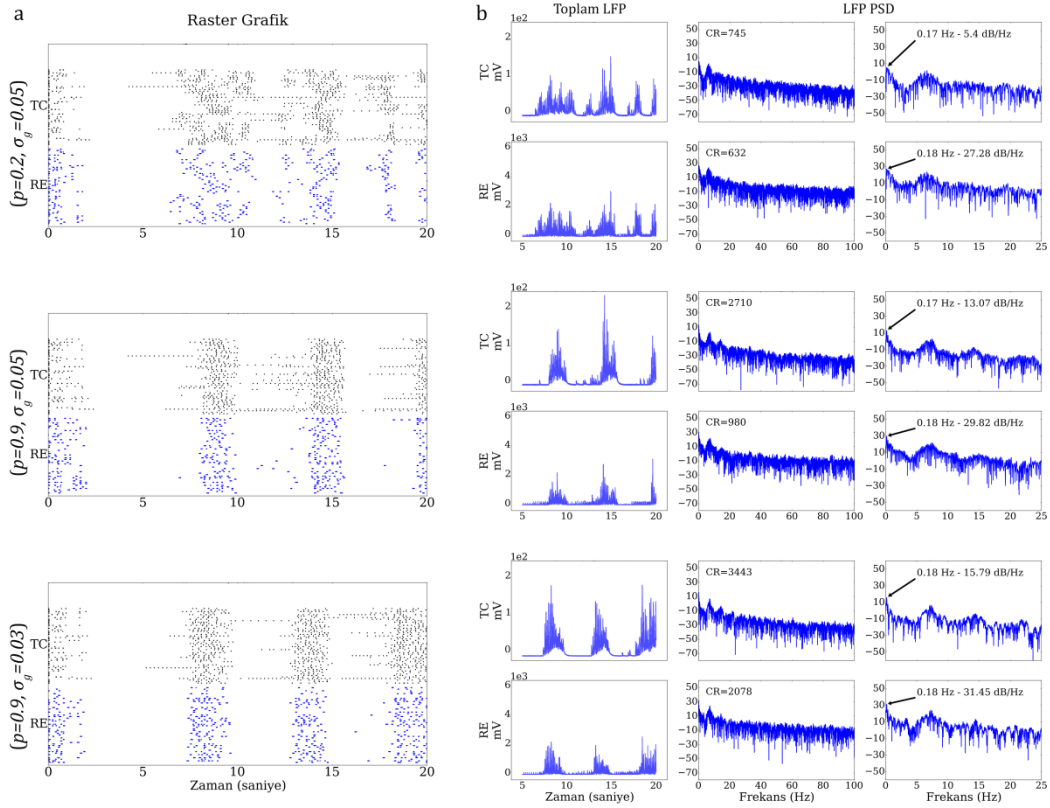
CR (ya da SR) ile birlikte maksimum PSD değerleri, ağın bu frekans değerlerindeki salınım aktivitesinin hem spatial senkronizasyonu hem de temporal periyodikliği ile önemli bir bilgi sunmaktadırlar. Talamik hücrelerin salınımlı güçlü eşevresel sinaptik aktivite gösterdikleri  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde maksimum PSD nispeten yüksek değerlere sahip olmaktadır. Şekil 4.21’de görüldüğü gibi TC hücrelerin maksimum PSD genliği  $p$  parametresi arttıkça artarken, aksine RE hücrelerde böyle bir ilişki oluşmamıştır. Her iki hücre grubunun maksimum PSD genliği  $\sigma_g$  parametresi arttıkça düşmüş, ancak optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde tepe yapmıştır. Şekil 4.21’de görüldüğü gibi, CR değerlerinin en yüksek olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerinde PSD’nin de yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlenmektedir. Bununla beraber CR ile  $p$  ve  $\sigma_g$  arasında doğrusal bir ilişkiden bahsedilemez ancak, SR’nin doğası gereği optimum parametre değerlerinde rezonansın maksimize olduğu görülmektedir. Buna göre talamik TC ve RE hücrelerin içsel karakteristiklerinin ve birbirleriyle olan sinaptik bağlantılarının domine ettiği ritmik spike aktivitesinin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde rezonansa girerek güçlü senkronize salınımlar oluşturduğu söylenebilir.



Şekil 4.21. Talamik ağ maksimum frekans, PSD ve CR değişimleri

Şekil 4.22(a) da daha önceki analizlerde kullanılan  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait raster grafiklerde talamik TC ve RE hücre gruplarının spike aktivitesi gösterilmiştir. Tüm başlangıç şartları aynı olmasına rağmen farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı olarak talamik TC ve RE hücre gruplarının spike aktivitesi ve bu aktivitenin spatial senkronizasyonları ve temporal ritmisiteleri birbirinden farklı olmuştur. Şekil 4.22(b)’de bu  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin LFP ve PSD

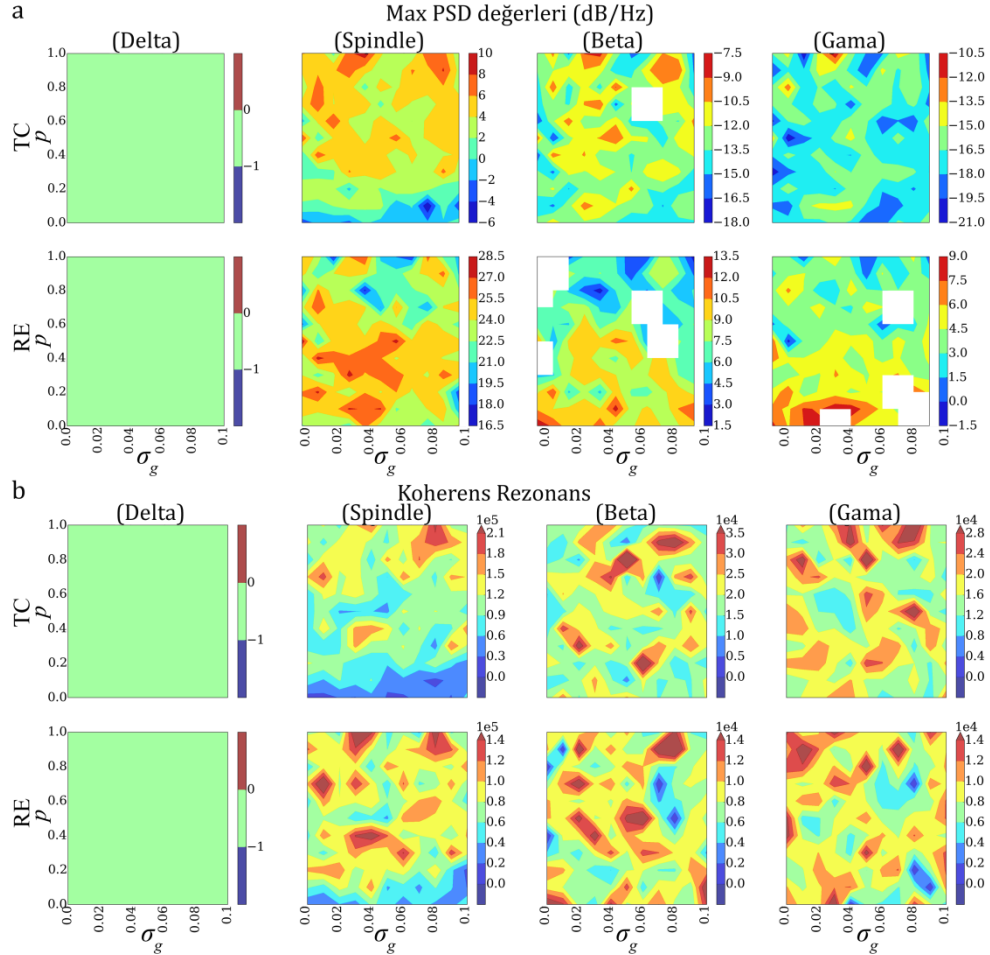
grafikleri görülmektedir. Aynı başlangıç koşullarına rağmen,  $p = 0.2 - \sigma_g = 0.05$  değer ikilisinde talamik TC ve RE hücrelerin Çizelge 5.2’de görüldüğü gibi CR değerleri diğer değer ikililerine göre oldukça düşük olduğundan zayıf bir salınımlı aktivite söz konusu olmuştur. Fakat  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.05$  ve  $p = 0.9 - \sigma_g = 0.03$  değer ikililerinde talamik TC ve RE hücre gruplarının Çizelge 5.2’de görüldüğü gibi CR değerleri nispeten yüksek olduğundan raster ve LFP grafiklerde görüldüğü gibi senkronize ritmik salınımlı bir aktivite ortaya çıkmıştır. Tüm değer ikililerinde baskın yavaş salınım frekansı  $\sim 0.17 - 0.18 \text{ Hz}$  dir.



Şekil 4.22. Talamik ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin raster, LFP ve PSD grafikleri

Yukarıda yapılan spektral analizlerde talamik sistemde salınımlı aktiviteyi domine eden yavaş frekans bileşenleri ( $0.1 - 1 \text{ Hz}$ ) karakterize edilmiştir. Daha öncede ifade edildiği gibi talamik yavaş salınım aktiviteleri birden çok frekans bileşenini süperpozisyon ilkesine göre bir arada bulundurabilmektedir. Bu frekans bileşenlerini karakterize etmek amacıyla talamik TC ve RE hücre gruplarının hangi  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine ait LFP işaretlerinde, delta ( $1 - 4 \text{ Hz}$ ), spindle ( $7 - 15 \text{ Hz}$ ), beta ( $15 - 30 \text{ Hz}$ ) ve gama ( $30 - 80 \text{ Hz}$ ) frekans bantlarında tepe PSD değerlerin bulunduğu tespit edilmeye çalışılmıştır. Aşağıda Şekil 4.23(a)’da,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı LFP işaretinin maksimum PSD değişimleri ve Şekil 4.23(b)’de ise CR değişimleri görülmektedir. Şekil 4.23(a)’da, LFP işaretinin baskın yavaş salınımlı spektral bileşenler dışında domine edici bir sonraki seviye spektral bileşenlerin, spindle ve daha sonra sırasıyla beta ve gama frekans aralığında bulunduğu görülmektedir. Hiçbir parametre değerinde delta frekans

aralığında tepe PSD değerler bulunmadığından bu frekans aralığında rezonans oluşmadığı görülmektedir. Şekil 4.21 baskın yavaş salınım bileşeninin ve Şekil 4.23(b) diğer baskın frekans bileşenlerinin CR değişim grafiklerine göre, birbirine yakın  $p$  ve  $\sigma_g$  değer bölgelerinde rezonans oluştuğu ve aktivitenin güçlendiği görülmektedir.



Şekil 4.23. Talamik ağ farklı frekans bantlarında maksimum PSD ve CR değişimleri

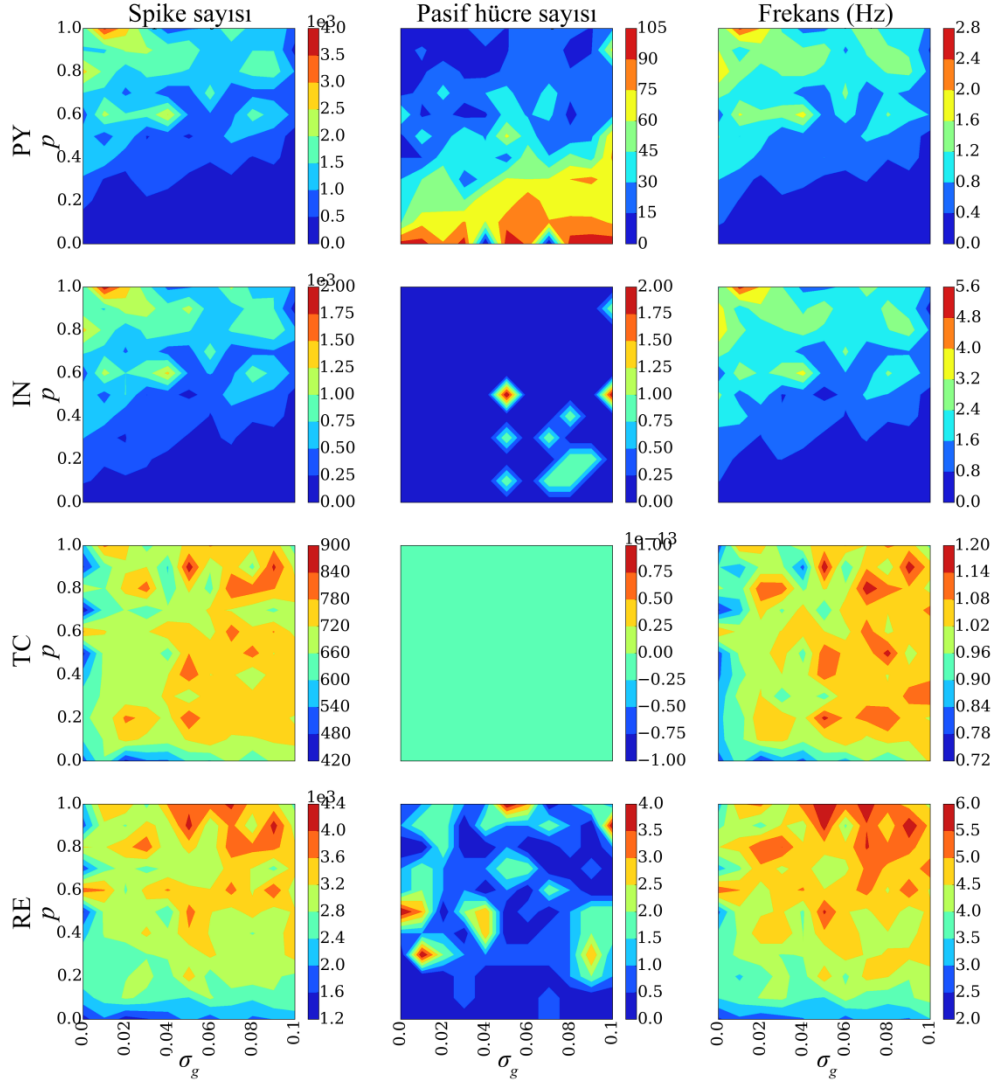
### 4.3. Talamokortikal Ağ

Talamokortikal ağ modelinde, kortikal ve bir alt kortikal bölge olan talamus arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan salınımlar ve bu salınım aktiviteleri ile  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kortikal ağın talamik ağla sürüldüğü talamokortikal ağda, uyku benzeri yavaş salınımlı ritmik aktivite ile  $p$  ve  $\sigma_g$  parametre değerleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Bu modelde de önceki iki modelde olduğu gibi, intra-kortikal ve intra-talamik sinaptik bağlantılar ile talamus ve korteks'i birbirine bağlayan eksitator AMPA sinaptik bağlantılarda daha önce ifade edilen aralıklarda gürültülü sinaptik iletkenlik ve yeniden yapılandırma söz konusudur. Kortikal ve talamik ağ modelleri izole modellerle aynı olmak üzere bu iki bölge arasında, kortikal PY hücrelerden talamik TC ve RE hücrelere ve benzer

şekilde talamik TC hücrelerden de kortikal PY ve IN hücelere doğru AMPA eksitatör projeksiyonlar bulunmaktadır. Talamo-kortikal ve/veya kortiko-talamik AMPA projeksiyonları alan nöronlar, sinaptik bağlantıyı yapan nöron türünün (PY ya da TC) toplam nöron sayısının  $K = \%5$  yarıçap oranı kadar ( $N_{(PY\ yada\ TC)} * K$ ) sinaptik girişe sahiptir. Talamokortikal ağ modeli, sırasıyla  $N_{PY} = 100$  ve  $N_{IN} = 25$  kortikal PY ve IN hücre ve sırasıyla  $N_{TC} = 50$  ve  $N_{RE} = 50$  talamik TC ve RE hücreden oluşturulmuştur. Buna göre talamokortikal ağda, her kortikal PY ve IN nöron belirli sayıda talamik TC (sırasıyla  $N_{TC-PY} = 2 * N_{TC} * K$  ve  $N_{TC-IN} = 2 * N_{TC} * K$ ) nörondan AMPA sinaptik projeksiyonlara sahiptir. Benzer şekilde her talamik TC ve RE nöron ise, belirli sayıda kortikal PY ( $N_{PY-TC} = 2 * N_{PY} * K$  ve  $N_{PY-IN} = 2 * N_{PY} * K$ ) nörondan AMPA sinaptik projeksiyonlara sahiptir. Talamik TC hücrelerin kortikal PY ve IN hücrelerle aralarında bulunan AMPA talamokortikal sinaptik bağlantıların maksimum iletkenlikleri sırasıyla  $g_{AMPA(TC-PY)} = 0.15 \mu S / N_{AMPA(TC-PY)}$  ve  $g_{AMPA(TC-IN)} = 0.1 \mu S / N_{AMPA(TC-IN)}$  değerlerine ve kortikal PY hücrelerin talamik TC ve RE hücrelerle aralarında bulunan AMPA kortiko-talamik sinaptik bağlantıların maksimum iletkenlikleri ise sırasıyla  $g_{AMPA(PY-TC)} = 0.0125 \mu S / N_{AMPA(PY-TC)}$  ve  $g_{AMPA(PY-RE)} = 0.05 \mu S / N_{AMPA(PY-RE)}$  değerlerine sahiptirler [161]. Sonuçların daha kararlı olması için modelin başlangıç parametreleri olan gerilim, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyum reversel potansiyel gibi kortikal ve talamik hücelere ait bazı sabitlerle talamik hücrelerin içsel ritmisitesini tetikleyen (TC ve RE hücreler için  $g_{KL}^{max}$  ve TC hücreler için  $g_h^{max}$ ) parametrelerin başlangıç değerleri, Çizelge 4.2’de verilen fizyolojik açıdan uygun değer aralıklarında rastgele belirlenmiştir.

**Aktivite değişimleri:** Talamik hücrelerin içsel salınımlı ritmik spike deşarjlarından kaynaklanan spike aktivitesi tarafından sürülen talamokortikal ağın,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı spike sayısı, pasif hücre sayısı ve ortalama frekans değişimleri Şekil 4.24’de gösterilmiştir. Talamokortikal ağda, talamik ve kortikal ağ modellerinde olduğu gibi düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde, talamik TC ve RE hücrelerin aktiviteleri nispeten zayıf olmakla birlikte tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kendi endojen karakteristiklerinden dolayı ortaya çıkan belirli bir spike aktivitesine sahiptirler (Şekil 4.24 ve Şekil 4.25). Talamik RE hücrelerde bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerinde birkaç pasif hücre ortaya çıktığı görülmektedir. Genel olarak, Şekil 4.24 ve Şekil 4.25’de görüldüğü gibi talamik ağın spike aktivitesi,  $p$  ve  $\sigma_g$  arttıkça bir miktar artmış ve optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerinde nispeten daha yüksek tepe değerler ortaya çıkmıştır. Kortikal PY hücrelerde, izole kortikal modelde olduğu gibi belirli bir  $p$  değerine kadar ( $p \cong 0.2$ ), PY popülasyonunun neredeyse tamamına yakını pasif olduğundan oldukça zayıf bir aktivite söz konusu olmuştur. Kortikal IN hücrelerde ise, birkaç  $p$  ve  $\sigma_g$  değerinde çok az sayıda pasif durumlu hücre aktivitesi oluşmuştur. Ancak,  $p$  arttıkça pasif durumlu PY hücre sayısı azalmış ve yaklaşık

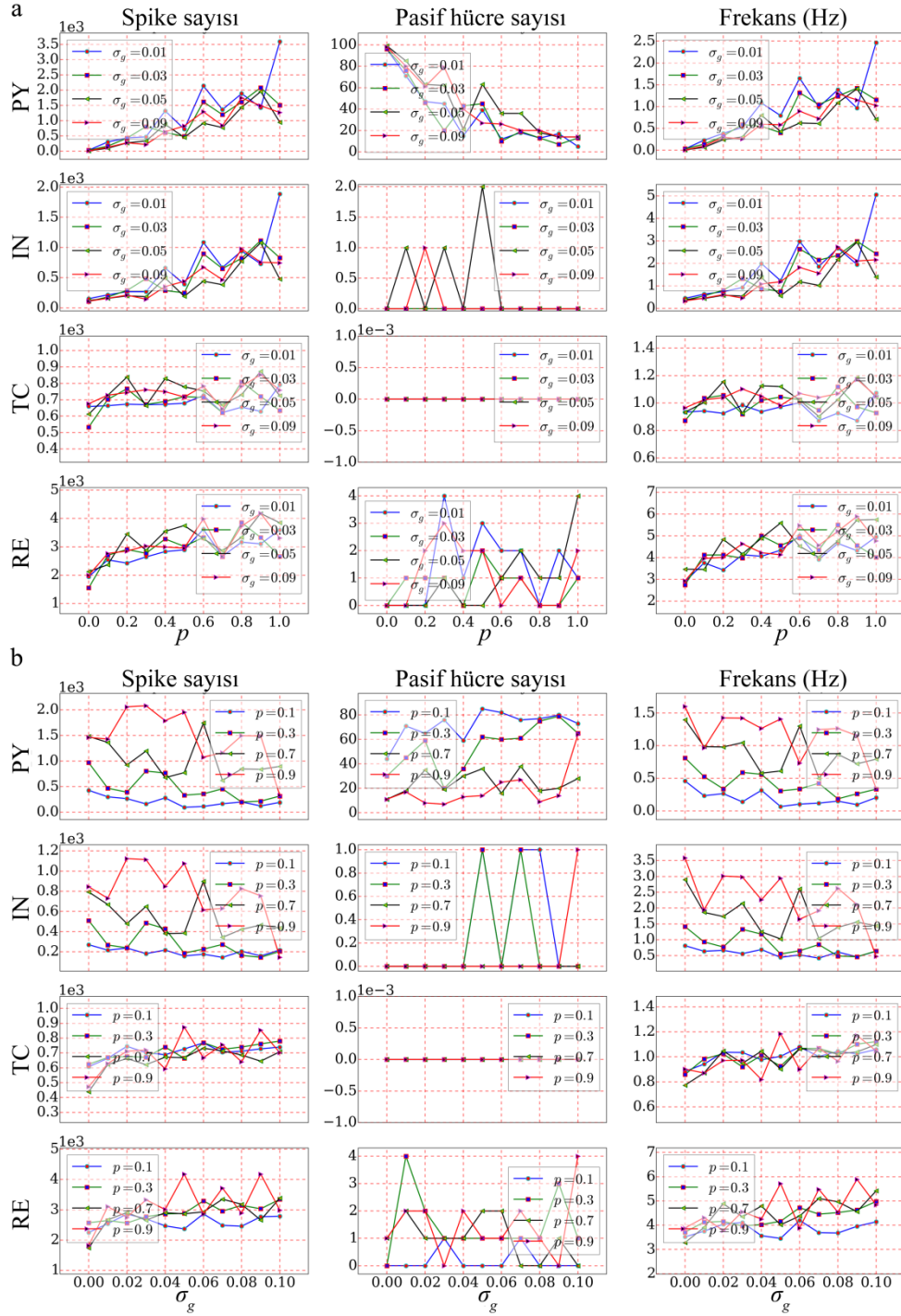
$p > [0.2, 0.4]$  değer aralığından sonra PY hücrelerin büyük bir çoğunluğu belirli bir spike aktivitesine sahip olup hem PY hem de IN hücrelerin spike aktivitesi belirgin bir şekilde artış göstermiştir (Şekil 4.24 ve Şekil 4.25).  $p$  parametresinin aksine,  $\sigma_g$  parametresi büyüdükçe pasif PY hücre sayılarında bir miktar artış olmuş ve buna bağlı olarak kortikal PY ve IN grupların spike aktivitesinde bir miktar düşüş ortaya çıkmıştır.



Şekil 4.24. Talamokortikal ağ aktif-pasif hücre ve spike frekans değişimleri

Kortikal ve talamik ağların optimum değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı her bir ağın kendi ağ gruplarının optimum değerleri arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu durum, her bir ağın birbirlerinden ayrı kendi hücre grupları arasındaki çeşitli reseptör tiplerine bağlı eksitasyon-inhibisyon ilişkisinden ve elektrofizyolojik farklılardan kaynaklanmaktadır. Daha açık ifade etmek gerekirse, talamik TC ve RE hücre grupları arasında AMPA, GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerin ürettiği karşılıklı EPSP ve IPSP sinaptik etkileşimleri ve endojen karakteristikleri sonucu oluşan tonik veya rebound LTS burst spike deşarjlar söz konusudur. Diğer taraftan kortikal PY ve IN hücre grupları arasında ise AMPA, NMDA ve GABA<sub>A</sub> sinaptik

reseptörlerin ürettiği karşılıklı EPSP ve IPSP sinaptik etkileşimler ve benzer şekilde bu hücrelerin endojen karakteristikleri sonucu oluşan FS, RS, FRB ya da IB spike deşarj biçimleri söz konusudur.



Şekil 4.25. Talamokortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için aktivite değişimleri

Talamokortikal ağda, farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı spike aktivite değişim grafikleri Şekil 4.25'de görölmektedir. Şekil 4.25(a)'da  $\sigma_g = 0.01, 0.03, 0.05$  ve  $0.09$  değerleri için  $p$  parametresine bağlı aktivite değişimleri görölmektedir. Talamik ağın tüm  $\sigma_g$  değerleri için

toplam spike sayısı ve ortalama frekansı, sıfırdan farklı bir değerden başlayarak  $p$  parametresi büyüdükçe bir miktar artmakta ve bazı  $p$  değerlerinde tepe değerlere sahip olmaktadır. Kortikal ağın spike sayısı ve ortalama frekansı ise sıfıra yakın bir değerden başlayarak  $p$  parametresi büyüdükçe belirgin bir şekilde artmakta ve bazı  $p$  değerlerinde tepe değerlere sahip olmaktadır. Talamik RE ve kortikal IN hücrelerde, bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde az sayıda birkaç pasif hücre oluşmuştur. Fakat kortikal PY hücrelerin neredeyse tamamı  $p < 0.2$  için pasif durumda iken,  $p$  parametresi arttıkça pasif hücre sayısı azalarak sıfırlanmıştır. Bu durum, kortikal hücrelerin giriş hassasiyetlerinin ya da cevap verebilirliklerinin yeterli olabilmesi ve dolayısıyla spike aktivitesinin güçlenmesi için mevcut sinaptik bağlantıların en az %20'sinin SW modeline göre yeniden yapılandırılması gerektiğini göstermektedir.

Şekil 4.25(b)'de ise talamokortikal ağın  $p = 0.1, 0.3, 0.7$  ve  $0.9$  değerleri için  $\sigma_g$  parametresine bağlı aktivite değişim grafikleri görülmektedir. Her iki talamik hücre grubunun bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde birbirine geçen tepe değerleri olsa da birbirine yakın aktivite eğrilerinde,  $\sigma_g$  parametresi arttıkça aktivitenin de bir miktar arttığı görülmektedir. Benzer şekilde kortikal hücre gruplarının birbirlerinden belirgin bir şekilde ayrılan tüm aktivite grafiklerinde,  $\sigma_g$  parametresi arttıkça çok azda olsa bir miktar düşüş olduğu ve farklı  $p$  değerlerine ait grafiklerde farklı  $\sigma_g$  değerlerinde keskin tepe noktalar olduğu görülmektedir. Talamokortikal tüm hücrelerde eşik altı ve eşik üstü anlamlı ritmik aktivitenin ya da duyarlılığın maksimum değerlere ulaştığı uygun (optimum)  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri bulunduğu gibi pasif hücre sayısını arttıran ve aktiviteyi minimize eden kritik  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri de bulunmaktadır. Buna göre nöronlar arasında rastgele koparılarak yeniden rastgele yapılandırılan belirli sayıda sinaptik bağlantının ve uygun gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapmasının eşik altı asenkron spike aktiviteleri düzenlediği görülmektedir. Böylece kortikal ve talamik ağlarda eksitatör-inhibitör etkileşim dengelenerek daha senkronize ritmik talamik aktivite ve giriş hassasiyeti daha yüksek kortikal aktivite olduğu görülmektedir.

Talamokortikal ağ modelinde hücre gruplarına ait aktivitenin nispeten yükseldiği veya düştüğü birkaç  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilisine ( $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$ ,  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.04$ ,  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.04$ ) ait gerilim izleri ile birlikte spatial ve temporal spike aktivite değişimleri Şekil 4.26'de verilmiştir (daha detaylı grafikler için bakınız, Şekil EK 1.1-1.4). Şekil 4.26'de görüldüğü farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde, talamik hücre gruplarının aktivitesi birbirine yakın iken, kortikal hücre gruplarının spike aktivitesi  $p$  değeri büyüdükçe ve  $\sigma_g$  küçüldükçe belirgin bir şekilde artmıştır. Ayrıca talamik ağda oluşan salımlı ritmik aktivite, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal aktivitede kendini daha güçlü bir şekilde hissettirmektedir. Farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin Şekil 4.26'de temporal frekans değişimlerinde ve Çizelge 4.5'te görüldüğü gibi, talamik TC ve RE hücrelerin spike aktiviteleri kortikal hücre

gruplarına kıyaslandığında, bu iki hücre grubunun nispeten birbirine yakın olup çok az değişim göstermiştir. Bunun aksine Çizelge 4.5'te görüldüğü gibi, kortikal PY ve IN hücrelerin  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.04$  değer ikililerinde hem temporal hem de spatial frekans ortalamaları oldukça düşüktür. Fakat  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.04$  değer ikililerinde hem temporal hem de spatial frekans ortalamalarında belirgin bir artış olması spike aktivitelerinin güçlendiğini ve giriş hassasiyetlerinin arttığını göstermektedir. Kortikal hücre gruplarının temporal frekans standart sapmalarının düşük olduğu  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.04$  değer ikilileri için hem aktivitenin zayıf olduğu hem de ortalamaya yakın bir şekilde zaman düzlemine yayıldığı ve buna bağlı olarak dalga biçimli aktif-sükûn çevrimleri olan salınımlarının oluşmadığı ya da oldukça zayıf olduğu söylenebilir. Benzer şekilde bu değer ikililerinde Şekil 4.26'de spatial frekans değişimleri ve dağılımları ile Çizelge 4.5'te görüldüğü gibi, kortikal PY ve IN hücrelerin spatial spike aktiviteleri zayıf olduğu için spatial frekansa ait standart sapma değerleri de belirgin bir şekilde diğer parametre değerlerinden ayrılmaktadır.

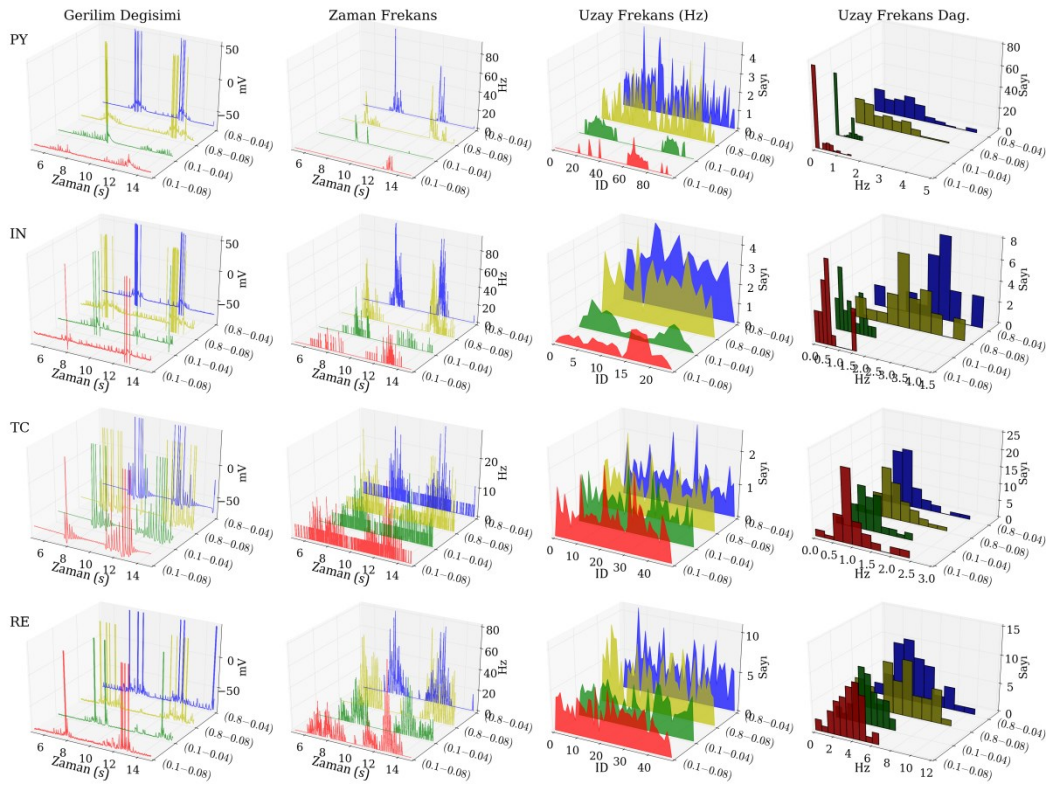
Çizelge 4.5. Farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için talamokortikal hücre gruplarının ortalama aktivite ve standart sapma değerleri

Hücre	Değerler		Temporal Frekans		Spatial Frekans	
	$p$	$\sigma_g$	Ort.	STD	Ort.	STD
PY	0.1	0.08	0.2	1.26	0.15	0.3
	0.1	0.04	0.28	2.01	0.32	0.39
	0.8	0.08	1.66	5.35	1.23	0.95
	0.8	0.04	1.63	7.1	1.37	0.99
IN	0.1	0.08	0.82	3.29	0.61	0.43
	0.1	0.04	0.87	3.4	0.69	0.43
	0.8	0.08	3.42	10.06	2.37	0.82
	0.8	0.04	3.49	10.9	2.78	0.68
TC	0.1	0.08	1.42	2.59	1.04	0.46
	0.1	0.04	1.38	2.52	0.98	0.41
	0.8	0.08	1.62	3.21	1.1	0.47
	0.8	0.04	1.23	2.84	0.95	0.42
RE	0.1	0.08	4.92	8.51	3.68	1.24
	0.1	0.04	4.94	8.26	3.57	1.22
	0.8	0.08	7.45	13.51	5.11	2.37
	0.8	0.04	5.71	11.98	4.57	2.08

Talamokortikal ağda, özellikle kortikal hücre gruplarının spike aktivitesi, düşük  $p$  değerlerinde eşik altı zayıf dalgalanmalar gösterse de güçlü spike deşarjlar üretememiştir. Ancak  $p$ 'nin daha büyük olduğu değerlerde ve uygun  $\sigma_g$  değerlerinde (genelde düşük değerlerde) kortikal hücre aktivitesinde belirgin bir artış oluşmuştur. Talamokortikal ağın talamik hücre gruplarında, spike aktivitesi ile  $p$  arasında kortikal hücre grubu kadar yüksek olmasa da benzer bir ilişki bulunmaktadır. Diğer taraftan talamik hücre gruplarında spike



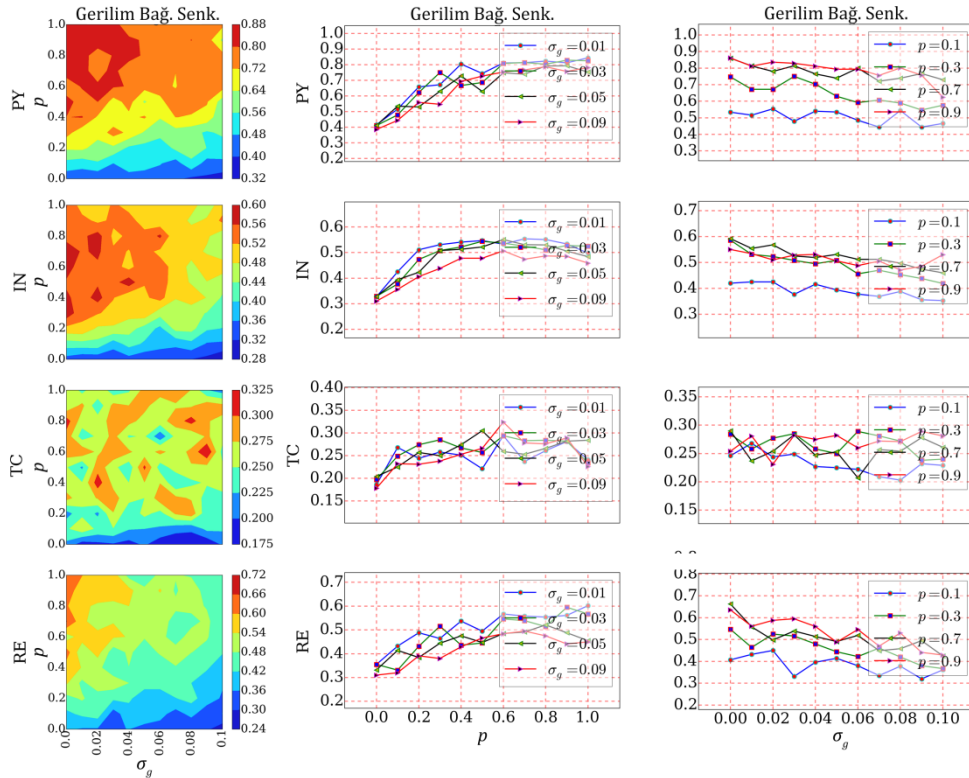
aktivitesi ile  $\sigma_g$  arasında kortikal hücrelerin aksine pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Fakat genel olarak optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde mevcut spike aktivitesinin daha da artarak maksimize olduğu görülmektedir. Talamokortikal ağda talamik hücrelerin kendi iç dinamiklerinin ortaya çıkardığı salınımlı ritmik burst spike deşarjlar, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde anlamlı eşik altı aktivitelerin ve dolayısıyla eksitasyon ve inhibisyon dengesinin regüle edilmesine bağlı olarak daha eşevresel/koherent olmaktadır. Bunda talamik ağ aktivitesini kortikal hücrelere taşıyan TC hücrelerin [27, 28, 290] ve uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde değişen kortikal ağ aktivitesi sonucunda kortikal PY hücrelerin talamik projeksiyonlarının sağladığı geri beslemenin [29] önemli bir rolü bulunmaktadır. Sonuç olarak kortikal hücrelere iletilen endojen talamik salınımlı ritmik aktivite, talamo-kortikal ve kortiko-talamik projeksiyonların sağladığı karşılıklı etkileşim sayesinde uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde daha güçlü salınımlar ortaya çıkardığı görülmektedir.



Şekil 4.26. Talamokortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için gerilim izleri, spatial ve temporal spike aktivite değişimleri

**Gerilim bağımlı senkronizasyon:** Talamokortikal ağın kortikal ve talamik hücre gruplarında gerilim bağımlı senkronizasyonunun daha önceki analizlerde kullanılan  $\sigma_g$  ve  $p$  değerleri için sırasıyla  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağımlı değişim grafikleri Şekil 4.27’de görülmektedir. Gerilim bağımlı senkronizasyon, daha önceki izole kortikal ve talamik ağ modellerinde olduğu gibi keskin ve hızlı membran gerilimleri sabit uzunluklu ( $W = 30$ ) bir pencereyle konvolve (evriştirme) edilip yumuşatıldıktan (smoothing) sonra değerlendirilmiştir. Şekil 4.27(a, b)’de

talamokortikal ağdaki kortikal ve talamik tüm hücre gruplarının gerilim bağımlı senkronizasyonlarının,  $p$  ve  $\sigma_g$  ile oldukça ilişkili olduğu ve  $p$  arttıkça gerilim bağımlı senkronizasyon miktarının yükseldiği görülmektedir. Aksine  $\sigma_g$  arttıkça gerilim bağımlı senkronizasyonun düştüğü ve optimum değer ikililerinde tepe değerler olduğu görülmektedir. Şekil 4.27(b)'de görüldüğü gibi, gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütü belirli bir  $p$  değer aralığında ( $p < [0.2, 0.4]$ ) artmış ve daha sonra neredeyse hiç değişmemiştir. Buna göre gerilim bağımlı senkronizasyon ölçütünün bu  $p$  değerinden sonra SW yeniden yapılandırma olasılık değerlerine bağlı senkronizasyon değişimlerini algılayamadığı görülmektedir.



Şekil 4.27. Talamokortikal ağ gerilim bağımlı senkronizasyon değişimleri

**Faz kenetleme:** Talamokortikal ağın yavaş salınım frekansı referans alınarak yapılan VS analizler, kortikal ve talamik hücre gruplarının spatial ve temporal senkronizasyonunu değerlendirmeye imkân tanımaktadır. Talamokortikal hücre gruplarında, talamik ağın tetiklediği salınımlı aktivitenin en güçlü (maksimum PSD) frekansı referans alınarak tüm ağın ve her bir hücrenin spatial senkronizasyonu ve temporal periyodikliği analiz edilmiştir. Şekil 4.28'de, daha önceki analizlerde kullanılan  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait talamokortikal ağ hücre gruplarının VS değerleri ile bu değerlerin dağılımları ve ayrıca spike faz dağılımları gösterilmiştir (daha detaylı grafikler için bakınız, Şekil EK 1.5-1.8). Şekil 4.28'de ve Çizelge 4.6'te görüldüğü gibi, talamokortikal ağda talamik hücre gruplarının tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde VS değişimleri ve ortalamaları,  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri arttıkça bir miktar artış

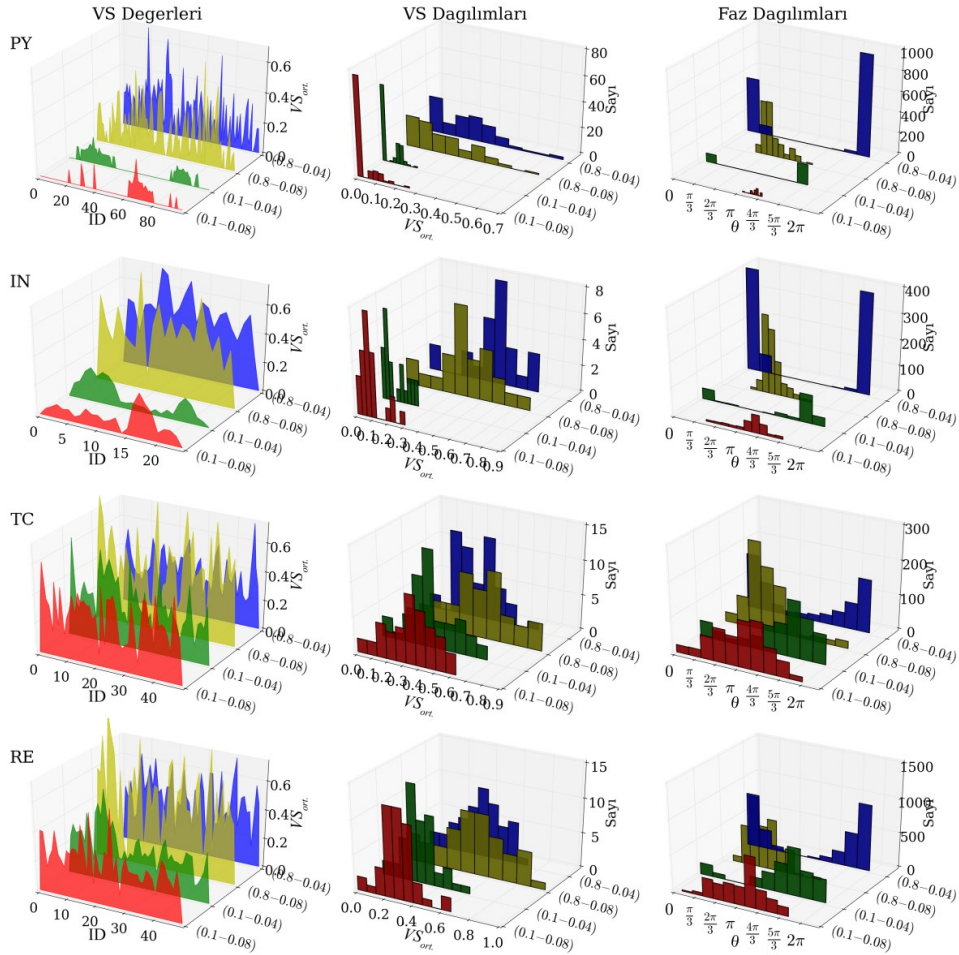
göstermiştir. Ayrıca talamik hücrelerin Çizelge 4.6'teki radyal dağılım değerleri ile Şekil 4.28 faz dağılımları ve Şekil EK 1.5-1.8(b) polar ve faz örüntüsü grafiklerinde görüldüğü gibi, benzer şekilde yüksek  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde spike aktivitesinin daha dar bir radyal aralığa toplandığı görülmektedir. Bu talamik hücrelerin ritmik aktivitelerinin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde spatial düzlemde senkronize olduğunu ve temporal düzlemde düzgün periyotlarla salınımlı ritmik aktivitesinin güçlendiğini göstermektedir.

Çizelge 4.6. Talamokortikal hücre gruplarının farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için VS analiz değerleri

Hücre	Değerler		VS		Radyal Aralık
	$p$	$\sigma_g$	Ort.	STD	
PY	0.1	0.08	0.03	0.05	$\left[\frac{13\pi}{12}, \frac{11\pi}{8}\right]_{PY} = \frac{7\pi}{24}$
	0.1	0.04	0.04	0.04	$\left[\frac{5\pi}{3}, \frac{\pi}{9}\right]_{PY} = \frac{4\pi}{9}$
	0.8	0.08	0.19	0.15	$\left[\frac{7\pi}{12}, \frac{13\pi}{12}\right]_{PY} = \frac{\pi}{2}$
	0.8	0.04	0.2	0.15	$\left[\frac{15\pi}{8}, \frac{\pi}{4}\right]_{PY} = \frac{3\pi}{8}$
IN	0.1	0.08	0.1	0.07	$\left[\frac{5\pi}{9}, \frac{14\pi}{9}\right]_{IN} = \pi$
	0.1	0.04	0.1	0.07	$\left[\frac{13\pi}{8}, \frac{\pi}{4}\right]_{IN} = \frac{5\pi}{8}$
	0.8	0.08	0.44	0.15	$\left[\frac{\pi}{2}, \pi\right]_{IN} = \frac{\pi}{2}$
	0.8	0.04	0.47	0.11	$\left[\frac{15\pi}{8}, \frac{\pi}{4}\right]_{IN} = \frac{3\pi}{8}$
TC	0.1	0.08	0.36	0.13	$\left[\frac{\pi}{2}, \frac{3\pi}{2}\right]_{TC} = \pi$
	0.1	0.04	0.34	0.14	$\left[\pi, \frac{\pi}{4}\right]_{TC} = \frac{5\pi}{4}$
	0.8	0.08	0.48	0.19	$\left[\frac{\pi}{4}, \pi\right]_{TC} = \frac{3\pi}{4}$
	0.8	0.04	0.34	0.13	$\left[\frac{13\pi}{8}, \frac{3\pi}{8}\right]_{TC} = \frac{3\pi}{4}$
RE	0.1	0.08	0.3	0.11	$\left[\frac{\pi}{2}, \frac{7\pi}{4}\right]_{RE} = \frac{5\pi}{4}$
	0.1	0.04	0.29	0.1	$\left[\pi, \frac{\pi}{4}\right]_{RE} = \frac{5\pi}{4}$
	0.8	0.08	0.51	0.22	$\left[\frac{\pi}{4}, \frac{9\pi}{8}\right]_{RE} = \frac{7\pi}{8}$
	0.8	0.04	0.4	0.15	$\left[\frac{13\pi}{8}, \frac{\pi}{4}\right]_{RE} = \frac{5\pi}{8}$

Talamokortikal ağ kortikal hücre gruplarında ise, Çizelge 4.6'deki radyal dağılım değerleri ile Şekil 4.28 ve Şekil EK 1.5(a)-1.8(a) VS değerleri ve faz dağılım grafiklerine bakıldığında, özellikle yüksek  $p$  ve düşük optimum  $\sigma_g$  değerlerinde VS değerlerinin nispeten daha büyük olduğu görülmektedir. Aynı şekilde Şekil EK 1.5-1.8(b) polar ve faz örüntüsü grafiklerinde görüldüğü gibi, düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde kortikal hücrelerin spike

aktiviteleri çok zayıf olduğundan dar bir radyal aralığa toplanmıştır. Bununla birlikte  $p$  ve  $\sigma_g$  parametre değerlerinin artışına bağlı yükselen aktiviteye rağmen uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde spike aktivitelerinin dar bir aralığa toplandığı görülmektedir. Buna göre Talamik TC hücreler tarafından sürülen kortikal hücrelerin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde hem giriş hassasiyetleri ya da cevap verebilirlikleri hem de kendi iç dinamiklerinin etkisiyle birlikte ritmisiteleri artmıştır.

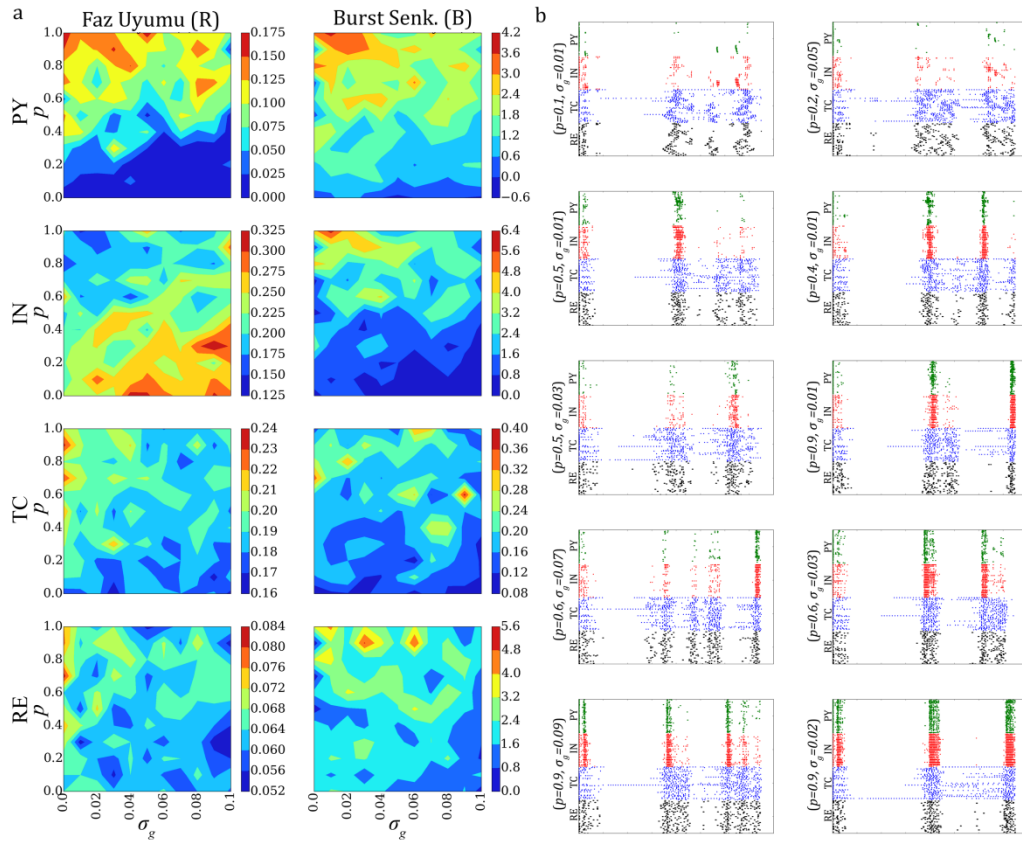


Şekil 4.28. Talamokortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için VS analizleri

Sonuç olarak, talamokortikal ağda kortikal ve talamik hücre gruplarının optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem spatial eşvresel ya da senkronize hem de temporal ritmik ya da periyodik spike deşarjları güçlenmiştir. Talamik hücre grubunun endojen karakteristiği ile tetiklenen ritmik spike aktivitesi, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem kendi aralarında hem de talamo-kortikal projeksiyonlarla kortikal ağda uyumlu ve ritmik spike aktiviteler üretmiştir. Kortikal hücrelerde, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde talamik girişe karşı hassasiyet artmıştır. Kortikal hücre grubunun artan aktiviteleri ile beraber, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde ağ aktivitesini düzenleyen zayıf eşik altı eksitator-inhibitör PSP aktiviteler rezonansa girmeye ve daha eşzamanlı oluşmaya başlamaktadır. Böylece hem kendi aralarındaki hem de talamik girişlerle beraber hücre

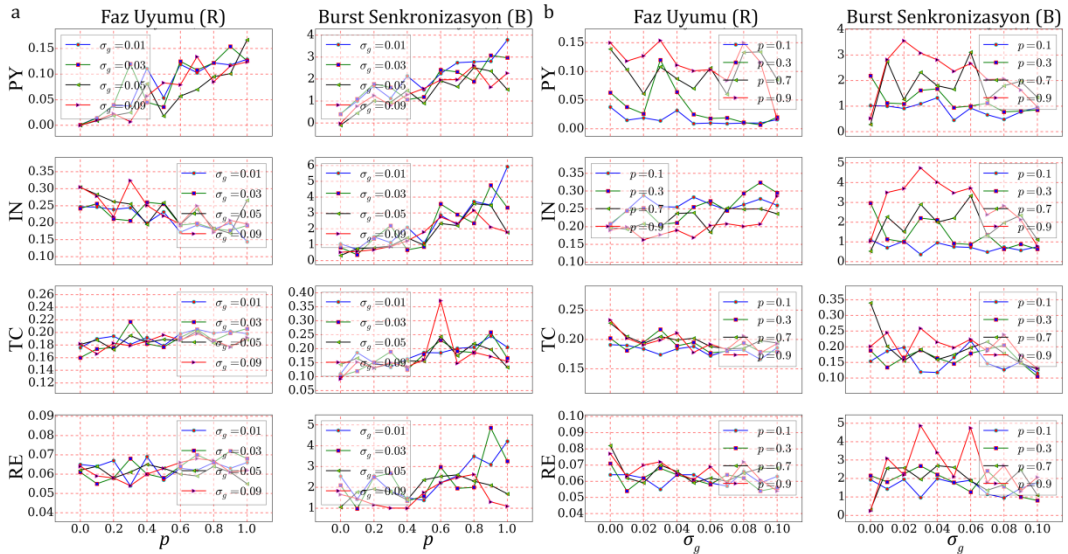
aktivitesi üzerindeki etkinlikleri artarak hem spatial senkronizasyonun hem de temporal periyodikliğin artmasını sağladıkları anlaşılmaktadır.

**Faz uyumunu ve Burst senkronizasyon:** Talamokortikal ağ talamik hücre gruplarında Şekil 4.29 ve Şekil 4.30’de görüldüğü gibi, hem faz uyumu hem de burst senkronizasyonu,  $p$  arttıkça az da olsa bir miktar artmakta, aksine  $\sigma_g$  arttıkça az da olsa bir miktar azalmaktadır. Şekil 4.29(a)’da görüldüğü gibi,  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileriyle faz uyumu ve burst senkronizasyonu arasında doğrusal bir ilişki bulunmayıp, optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde faz uyumu ve burst senkronizasyonu maksimize olduğu görülmektedir. Benzer şekilde Şekil 4.29(a)’da ve Şekil 4.30’de görüldüğü gibi, talamokortikal ağ kortikal PY hücre grubunda da hem faz uyumu hem de burst senkronizasyonu,  $p$  arttıkça belirgin bir şekilde artmakta ve  $\sigma_g$  arttıkça da az bir miktar düşüş eğilimi göstermiştir. Kortikal IN hücre grubunda ise, burst senkronizasyon değişimleri PY hücelere benzer olmakla birlikte faz uyumu  $p$  arttıkça belirgin bir şekilde düşmüştür. Kortikal IN hücre grubu, küçük  $p$  değerlerinde nispeten düşüğe olsa belirli bir spike aktivitesine sahiptir. Her bir hücrenin ardışık spike sürelerini referans olarak diğer hücelere olan spike ilişkisine göre hesaplanan faz uyumunun yüksek çıkması hücelerin spatial olarak uyumlu olduklarını, ancak daha önceki analizlerde göz önüne alındığında düşük  $p$  değerlerinde aktivitelerinin düşük olduğu ve düzgün aralıklı ardışık periyotlara sahip olmadığı görülmektedir.



Şekil 4.29. Talamokortikal ağ faz uyumu ve burst senkronizasyon değişimleri

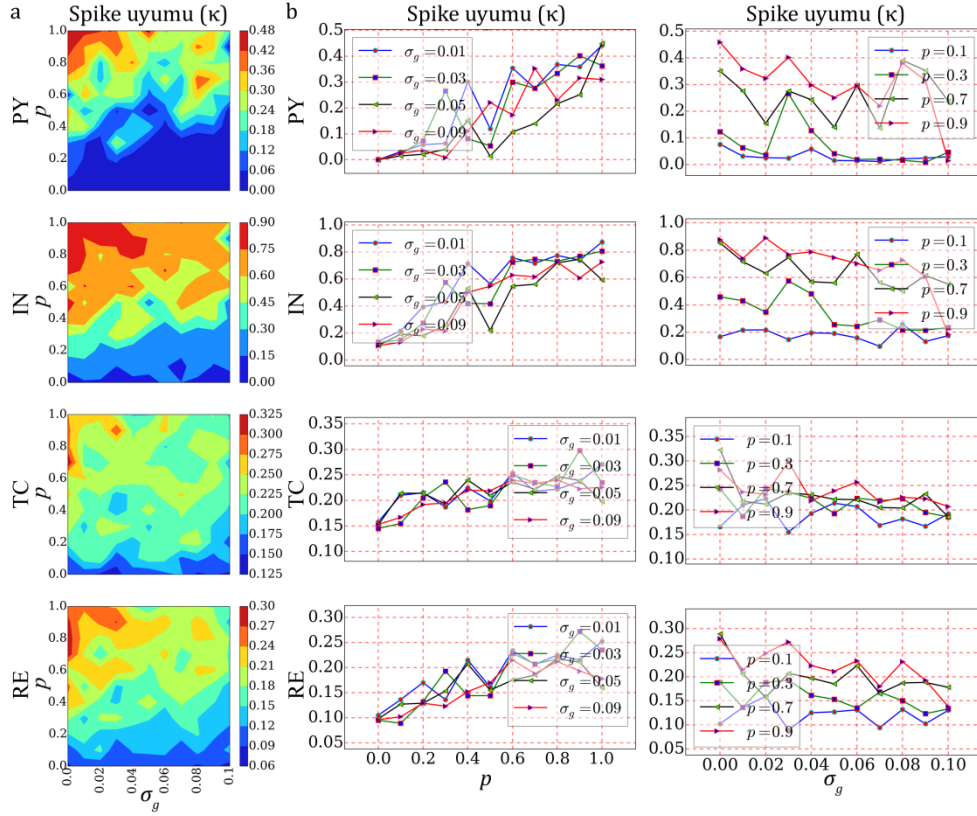
Şekil 4.29(b)'de bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait raster çizimlerde görüldüğü gibi, talamokortikal ağ grubundaki hücrelerde genel olarak hem faz uyumunun (IN hücreler dışında) hem de burst senkronizasyonunun güçlü olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem kortikal ve talamik ağlar arasında hem de bu ağlardaki hücre gruplarında spatial senkronize ve temporal ritmik salınımlı aktiviteler oluşmuştur. Aksine faz uyumunun ve burst senkronizasyonunun düşük olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde talamokortikal ağın özellikle kortikal ağ başta olmak üzere genel olarak düzgün aktif-pasif durumlu dalga biçimli eşevresel spike aktivitesi ya hiç oluşmamış ya da oldukça zayıf kalmıştır. Faz uyumunun, düşük spike aktivitesine sahip temporal olarak düzenli periyotları olmayan fakat belirli bir spatial uyuma sahip ağ aktiviteleri ile yüksek spike aktivitesine sahip ve hem temporal ritmisitesi hem de spatial uyumu yüksek ağ aktiviteleri doğru ölçkeleyemediği görülmektedir. Çünkü faz uyumu hesaplanırken her bir hücrenin ardışık spike zamanları referans periyot gibi düşünülerek grubun diğer hücrelerinin bu periyotta var olan spike'ları arasındaki faz farklarının ortalaması değerlendirilmektedir. Dolayısıyla yüksek spike aktivitesine sahip ağlarda, fazları uyumlu ardışık spike'lar artacağı gibi uyumlu olmayanlarda artacağı için ortalama ve dolayısıyla faz uyumu ölçütü düşmektedir.



Şekil 4.30. Talamokortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için faz uyumu ve burst senkronizasyon grafikleri

**Popülasyon spike uyumu:** Kortikal ve Talamik ağlara benzer şekilde Talamokortikal ağda benzetim süresi ( $T = 10$  saniye, ilk 5 saniye dışında kalan süre)  $\Delta t = 100$  ms zaman dilimlerine bölünerek haritalanmış ve popülasyonun spike uyumu ( $\kappa(\Delta t)$ ) buna göre elde edilmiştir. Şekil 4.31'de görüldüğü gibi, talamokortikal ağ talamik hücre gruplarının spike uyumu ( $\kappa$ ), izole talamik ağ modelinde olduğu gibi  $p$  parametresinin artışıyla belirgin bir şekilde artarken aksine  $\sigma_g$  parametresi büyüdükçe az da olsa bir düşüş olduğu görülmektedir.

Aynı şekilde kortikal hücre gruplarının spike uyumluluğu ( $\kappa$ ),  $p$  parametresinin artışıyla belirgin bir şekilde artmış ve  $\sigma_g$  parametresi arttıkça bir miktar düşüş göstermiştir. Hem kortikal hem de talamik hücre gruplarının spike uyumu  $p$ 'nin yüksek olduğu ve uygun  $\sigma_g$  değer ikililerinde maksimize olmuştur.



Şekil 4.31. Talamokortikal ağ spike uyumu değişimleri

Daha önceki analizlerde kullanılan değer ikililerine ait spike ve CC ortalamalarına ait haritalar Şekil EK 1.9-1.12'de verilmiştir. Talamokortikal ağ talamik TC hücre gruplarının  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$ ,  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.04$ ,  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.08$ ,  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.04$  değer ikililerine ait Çizelge 5.3'te verilen spike korelasyonlarının birbirlerine oldukça yakın olduğu ve uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde tepe değerlerin olduğu ve dolayısıyla doğrusal bir ilişkinin söz konusu olmadığı görülmektedir. Aynı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri için talamik RE hücrelere ait spike ve CC ortalamalarına ait haritalarda, spike ilişkilerinin genel olarak  $p$  değeri büyüdükçe arttığı aksine gürültü şiddeti büyüdükçe düştüğü söylenebilir (bakınız Çizelge 5.3). Kortikal PY ve IN hücre gruplarının  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.04$  değer ikililerinde Şekil EK 1.9-1.10'de görüldüğü gibi spike ve CC ortalamalarına ait haritalardaki spike aktivitesinin ve Çizelge 5.3'te verilen spike aktiviteleri arasındaki korelasyonların diğer değer ikililerine oranla nispeten çok zayıf olduğunu görülmektedir. Bunun aksine  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.04$  değer ikililerinde ise Şekil EK 1.11-1.12'de görüldüğü gibi spike ve CC

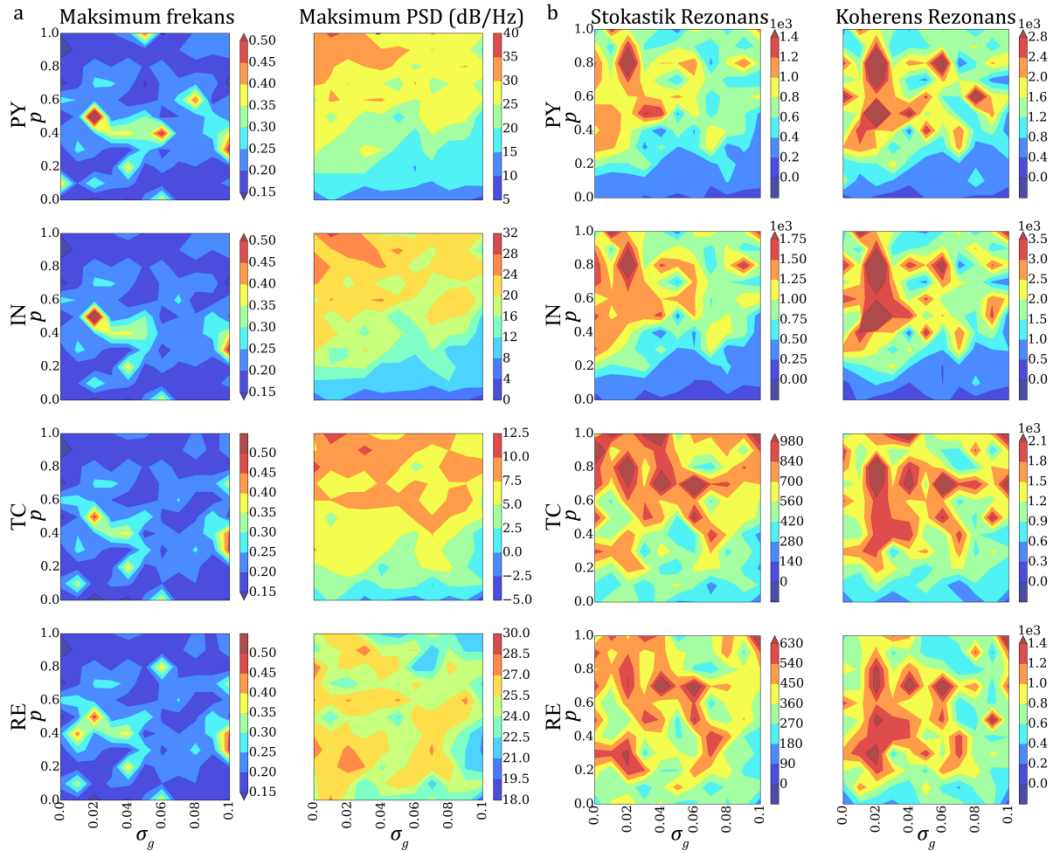
ortalamlarına ait haritalardaki spike aktivitesinin ve Çizelge 5.3'te verilen spike aktiviteleri arasındaki korelasyonların belirgin bir biçimde yükseldiği görülmektedir. Düşük spike ilişkisi olan ya da sadece yakın komşu hücrelerle ilişkili ve korelasyon haritasında ilişki yoğunluğu köşegen hat üzerine yoğunlaşan ağlarda, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı olarak hem aktivitenin hem de spatial senkronizasyonun ve temporal ritmisitenin belirgin bir şekilde yükselerek korelasyon haritasının tamamına yayılan güçlü ilişkilerin oluştuğu görülmektedir (bakınız Şekil EK 1.9-1.12).

**Spektral analizler:** Talamokortikal sistemde derin uyku ya da anestezi sırasında ortaya çıkan yavaş ritmik beyin salınımları gibi çeşitli koherent beyin salınımları, farklı beyin bölgelerinin eşzamanlı aktiviteleri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak geniş bir frekans spektrumu içeren bu salınımların karakteristikleri spektral içeriklerindeki bu frekanslara göre ifade edilmektedir. Çeşitli spektrumlarda aktivitelerin bir arada bulunduğu gerçek fizyolojik işaretlere benzer şekilde, talamokortikal sistemde de kendi iç dinamikleri sayesinde ortaya çıkan yavaş salımlı ağ aktivitesinin frekans bileşenleri analiz etmek amacıyla her bir talamokortikal hücre grubunun oluşturduğu PSP aktivitelerinin kümülatif (LFP) işaretlerinin PSD değerleri kullanılmıştır. Lineer olmayan gürültülü sistemlerde olduğu gibi, burada da dolaylı olarak sinaptik bağlantı yapısına ( $p$ ) ve gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapmasına ( $\sigma_g$ ) bağlı olarak değişen sinaptik gürültünün talamokortikal sistem çıkışı (LFP) üzerindeki etkisini karakterize etmek için çoğu gürültülü sistemde gürültüye bağlı sinyal tespitinde ve sinyalin karakterize edilmesinde yaygın bir şekilde kullanılan stokastik rezonans (SR) ve otonom SR ya da diğer adıyla koherens rezonans(CR) yöntemleri ile analizler yapılmıştır. SR de eşik altı periyodik bir girişe karşı gürültü sayesinde oluşan koherent çıkışlar oluşurken, aksine CR de herhangi bir harici giriş olmaksızın nöronlar arası sinaptik bağlantı ilişkileri sayesinde ortaya çıkan koherent çıkışlar söz konusudur. Her iki yöntem de rezonans seviyesinde uygun bir seviyede gürültüye bağlı maksimum çıkışı ifade etmektedirler. Talamokortikal hücre gruplarının çıkışı olan LFP işaretlerini analiz etmek için, işaretin PSD değerleri kullanılmıştır.

Şekil 4.32'te herhangi bir harici giriş olmaksızın endojen karakteristikleri sonucu ortaya çıkan talamik spike aktivitesi tarafından sürülen talamokortikal hücre gruplarının oluşturduğu LFP işaretlerinin  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı yavaş salınım aktivitesinin maksimum frekans, PSD, SR ve CR değişimleri görülmektedir. Şekil 4.32'te maksimum frekans örüntülerinde görüldüğü gibi talamokortikal hücre gruplarının LFP işaretlerine ait PSD'lerden elde edilen domine edici frekansın yavaş salınım bant aralığında (0.1 – 1 Hz) bulunduğu ve tüm hücre gruplarının  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı maksimum yavaş salınım frekans örüntülerinin birbirine oldukça benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca tüm hücre gruplarının yavaş salınım aktivitesinin yaklaşık olarak 0.125 Hz frekansın altına düşmediği ve 0.22 Hz ortalama salınım frekansına sahip oldukları görülmüştür. Buna göre kortikal ağda giriş hassasiyetinin ve aktivitenin zayıf olduğu düşük  $p$  ve



$\sigma_g$  değerlerinde AP deşarjları oluşturamayan fakat eşik altı zayıf titreşimlere neden olan talamokortikal projeksiyonların LFP de düşük genlikli de olsa salınımlı bir aktivite oluşturdukları görülmektedir. Ayrıca talamokortikal ağın, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde  $0.5 - 0.6 \text{ Hz}$ 'e varan nispeten daha yüksek frekanslarda yavaş salınımlar oluşturduğu görülmektedir. Talamokortikal ağın bu farklı frekanslara sahip salınımlı aktivitesinin esas tetikleyicisi, talamik TC ve RE hücrelerdeki düşük eşikli  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_T$ ) ve hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik ( $I_h$ ) akımlardır. Bununla birlikte,  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı değişen senkronize spike aktiviteleri ve talamik-kortikal-talamik çevrimlerin sağladığı geribesleme mekanizmaları kritik bir öneme sahiptir. Şekil 4.32 maksimum PSD grafiğinde görüldüğü gibi, genel olarak talamokortikal hücre gruplarının güçlü salınımlı eşevresel sinaptik aktivite gösterdikleri yüksek  $p$  ve uygun  $\sigma_g$  değerlerinde maksimum PSD nispeten yüksek değerlere sahip olmuştur. Şekil 4.32'te kortikal PY ve IN hücre gruplarıyla talamik TC hücrelerin maksimum PSD genliği  $p$  değeri arttıkça artarken, aksine talamik RE hücrelerde  $p$  parametresiyle böyle bir doğrusal ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte genel olarak tüm hücre gruplarının maksimum PSD genliği  $\sigma_g$  arttıkça düşmüş, fakat optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde nispeten daha yüksek tepe değerlere ulaşmıştır.



Şekil 4.32. Talamokortikal ağ maksimum frekans, PSD, SR ve CR değişimleri

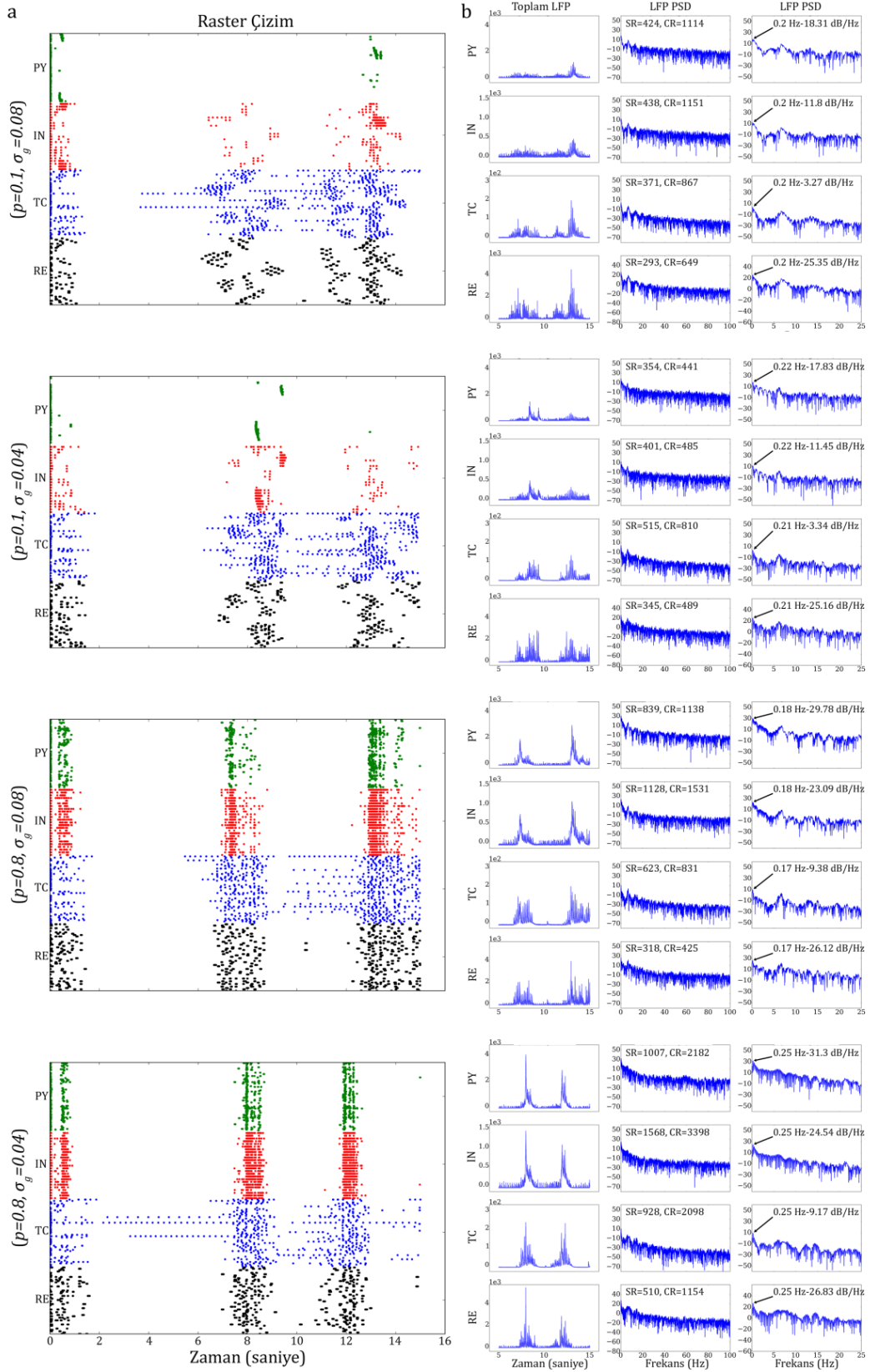
Şekil 4.32 SR ve CR grafiklerinde görüldüğü gibi, kortikal ve talamik hücrelerin güçlü rezonans gösterdikleri yüksek SR ve CR değerlerinin bulunduğu parametre değer bölgelerinin tümünde, aktivitenin ve maksimum PSD'nin de yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte SR ve CR ile  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri arasında doğrusal bir ilişki olmadığı görülmektedir.  $p$  yaklaşık olarak %20 – 40 değerini geçtikten sonra uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı olarak oldukça güçlü rezonansların oluştuğu görülmektedir. Bu rezonans bölgelerinin çoğunluğu, kortikal hücreleri süren talamik hücrelerin de güçlü rezonanslar oluşturduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin bulunduğu bölgelerdir. Talamik TC ve RE hücrelerin içsel karakteristiklerinin ve karşılıklı eksitator-inhibitör sinaptik etkileşim dengesinin ortaya çıkardığı birbirinden bağımsız yavaş salınımlı spike aktiviteleri, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde çoğu talamik hücrede rezonans durumunun ortaya çıkmasını ve böylece ağın genelinde güçlü senkronize salınımlar oluşturduğu görülmektedir. Dolayısıyla talamik hücrelerin ve talamo-kortikal projeksiyonlara bağlı kortikal hücrelerin de benzer şekilde uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde rezonansa girdikleri ve hem giriş hassasiyetlerinin artarak yüksek aktiviteye sahip oldukları hem de senkronize düzenli spike aktiviteleri sayesinde güçlü salınımlar oluşturduğu söylenebilir.

Çizelge 4.7. Talamokortikal hücre gruplarının farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilileri için yavaş salınım karakteristikleri ve SR ile CR rezonans değerleri

Hücre	Değerler		Yavaş salınım		Rezonans	
	$p$	$\sigma_g$	Frekans (Hz)	PSD (dB/Hz)	SR	CR
PY	0.1	0.08	0.2	18.31	424	1114
	0.1	0.04	0.22	17.83	354	441
	0.8	0.08	0.18	29.78	839	1138
	0.8	0.04	0.25	31.3	1007	2182
IN	0.1	0.08	0.2	11.8	438	1151
	0.1	0.04	0.22	11.45	401	485
	0.8	0.08	0.18	23.09	1128	1531
	0.8	0.04	0.25	24.54	1568	3398
TC	0.1	0.08	0.2	3.27	371	867
	0.1	0.04	0.21	3.34	515	810
	0.8	0.08	0.17	9.38	623	831
	0.8	0.04	0.25	9.17	928	2098
RE	0.1	0.08	0.2	25.35	293	649
	0.1	0.04	0.21	25.16	345	489
	0.8	0.08	0.17	26.12	318	425
	0.8	0.04	0.25	26.83	510	1154

Şekil 4.33(a)'da daha önceki analizlerde kullanılan  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerine ait raster grafiklerde talamokortikal hücre gruplarının spike aktivitesi görülmektedir. Talamokortikal ağ modelinde tüm başlangıç şartları aynı olmasına karşın, ağı domine eden talamik hücrelerin ve bunların kortikal ağı süren talamo-kortikal projeksiyonlarının etkisiyle kortikal hücre gruplarının farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı aktiviteleri değişmektedir. Bu aktivite değişimleri ile birlikte talamokortikal hücre gruplarının iç dinamiklerindeki değişimlerin de etkileri sonucunda tüm ağın spike aktivitesi ile birlikte bu aktivitenin spatial senkronizasyonu ve temporal periyodikliği birbirinde farklı oluşmuştur. Şekil 4.33(b)'de daha önceki analizlerde de kullanılan  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin LFP işaretleri ve bu işaretlerin PSD grafikleri görülmektedir. Aynı başlangıç koşulları altında bu değer ikililerine bağlı talamik hücre gruplarının endojen spike deşarjlarının oluşturduğu aktivitelerin,  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.04$  optimum değer ikililerinde SR ve CR değerleri belirgin bir şekilde yüksek çıkmıştır (bakınız Çizelge 4.7).

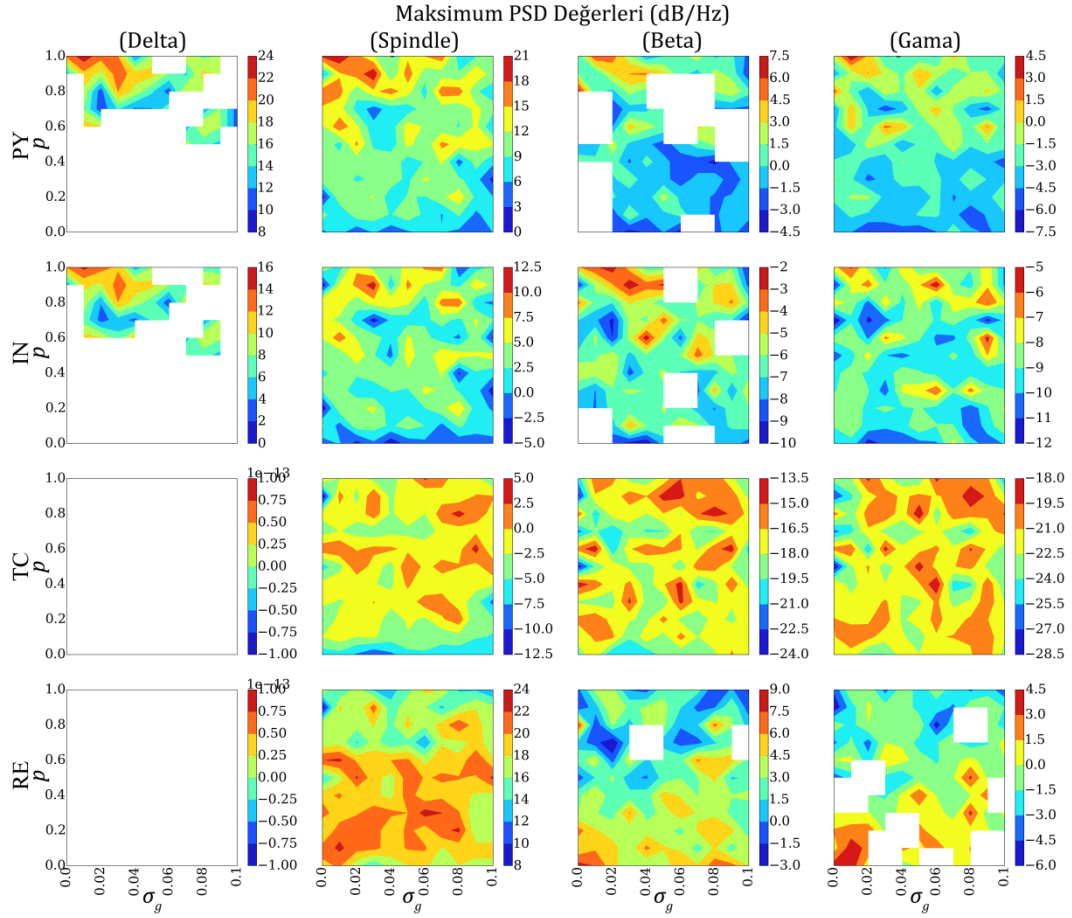
Çizelge 4.7'deki değerlere göre kortikal hücre gruplarının tümü hemen hemen aynı yavaş salınım frekansında uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı farklı seviyelerde rezonansa girdikleri görülmektedir. Benzer şekilde aynı başlangıç koşulları altında talamik girişlerin neden olduğu kortikal spike aktivitesi,  $p$ 'nin %20 – %40 sınırının altında olduğu  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.04$  değer ikililerinde Şekil 4.33(b)'de ok ile işaret edilen yavaş salınım frekans noktasına göre hesaplanan SR ve CR değerleri,  $p$ 'nin daha yüksek olduğu diğer değer ikililerine göre nispeten daha düşüktür. Fakat  $p = 0.1 - \sigma_g = 0.08$  değer ikilisine ait düşük kortikal ve talamik SR değerlerinin tepe frekansın keskinliğine göre ölçeklenerek hesaplanan CR değerleri nispeten daha yüksek değerlere sahiptirler (bakınız Çizelge 4.7). Buna göre bu düşük  $p$  ve yüksek  $\sigma_g$  değer ikililerinde belirli bir seviyede CR oluşmakla birlikte daha önceki analizler çok zayıf bir kortikal aktivitenin söz konusu olduğunu göstermiştir. Bununla beraber kortikal hücre gruplarının  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.08$  ve  $p = 0.8 - \sigma_g = 0.04$  gibi daha yüksek  $p$  ve uygun  $\sigma_g$  değerlerindeki yüksek aktiviteleri için, Şekil 4.33(b)'de ok ile işaretli yavaş salınım frekansına göre hesaplanan ve Çizelge 4.7'de verilen değerlere göre, SR ve CR nispeten daha yüksek değerlere sahip olmuştur. Bu değer ikililerine ait Şekil 4.33(a)'daki raster grafiklerde görüldüğü gibi, talamokortikal ağda zayıf kortikal ve asenkron talamik spike aktiviteleri bu uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  parametre değerleri ve talamokortikal projeksiyonların da katkısı sayesinde giderek kortikal seviyede hem güçlü spike deşarjlarının oluşmasını hem de karşılıklı etkileşimlerinin de etkisiyle talamokortikal ağın tüm hücre gruplarının spike aktivitelerinin daha senkronize ve ritmik bir hal aldığı görülmektedir.



Şekil 4.33. Talamokortikal ağ farklı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinin raster, LFP ve PSD grafikleri

Talamokortikal sistemle ilgili yukarıda yapılan spektral analizler yavaş salınım bandını (0.1 – 1 Hz) karakterize etmektedir. Oysa talamokortikal sistemlerdeki salınımlar, çeşitli

frekans bantlarında birçok spektral bileşenin süperpozisyon ilkesine göre bir arada bulunabildiği aktivitelerdir. Yavaş salınımların domine ettiği aktivitelerin dışında hangi frekans bileşenlerini içerdiğini bulmak için LFP işaretinin PSD içeriğinde kademeli olarak yüksek genlikli bileşenler ve bunların ait olduğu frekans bantları tespit edilmiştir. Şekil 4.34’de her bir  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikilisi için delta (1 – 4 Hz), spindle (7 – 15 Hz), beta (15 – 30 Hz) ve gama (30 – 80 Hz) frekans bantlarında tespit edilen yüksek PSD değerleri ile Şekil 4.35 ve Şekil 4.36’de ise bu noktalarda hesaplanan SR ve CR değerleri görülmektedir.

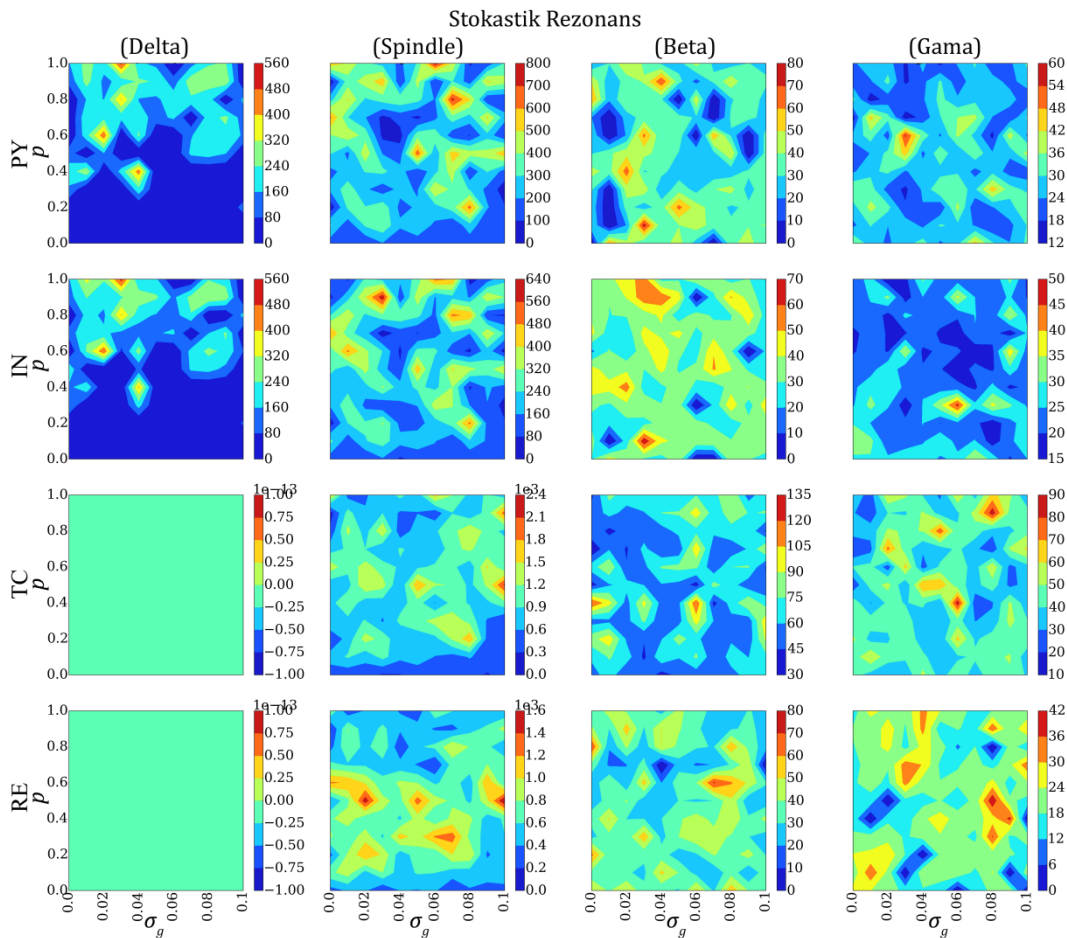


Şekil 4.34. Talamokortikal ağ farklı frekans bantlarında maksimum PSD değişimleri

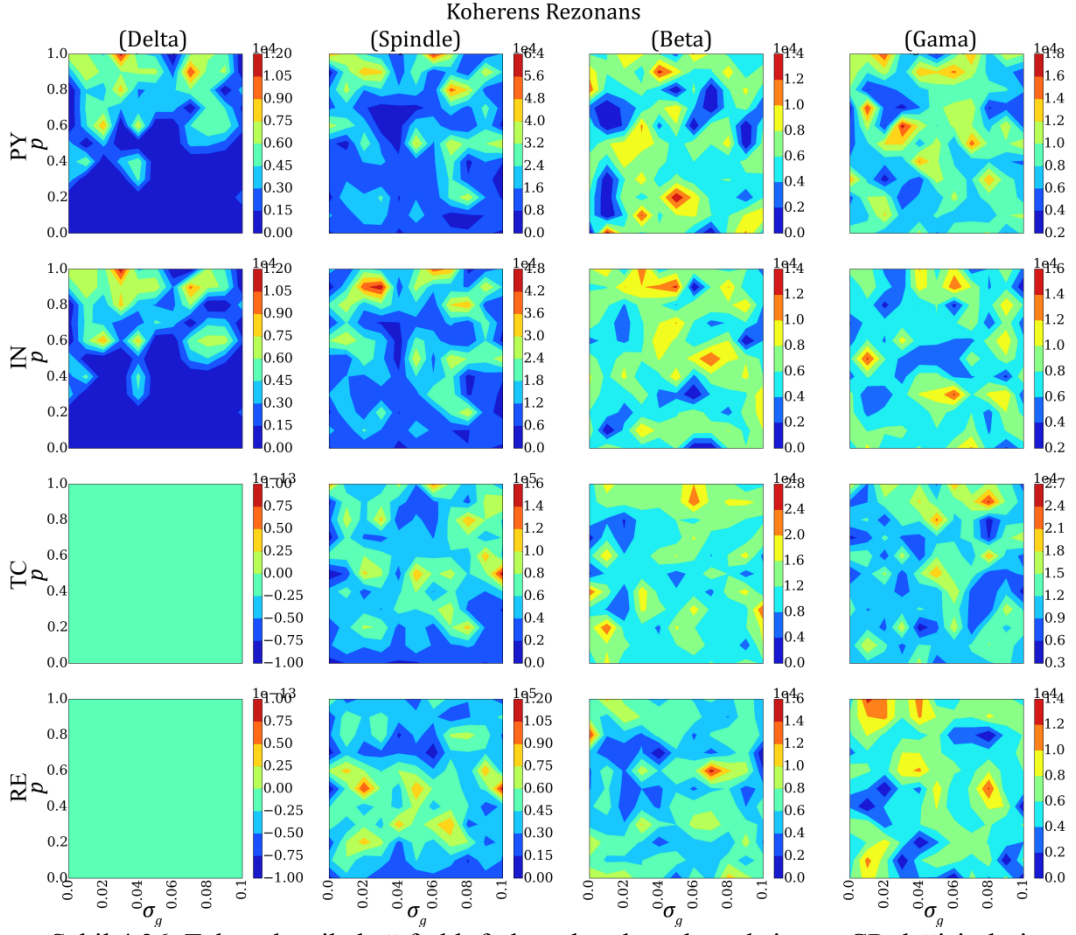
Şekil 4.34’de, talamokortikal hücre gruplarının tümünün spektral içeriğinde belirli bir güçte spindle ritimlerin bulunduğu görülmektedir. Talamik hücre gruplarının aksine sadece kortikal hücre gruplarında, yüksek  $p$  ve bazı  $\sigma_g$  değerlerinde spindle bileşenlerle birlikte daha baskın delta bileşenlerin olduğu görülmektedir. Talamokortikal hücre gruplarının tümünde delta ve spindle ritimlerle birlikte neredeyse tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde nispeten daha düşük genlikli beta ve gama ritimlerde bulunmaktadır. Talamokortikal yavaş salınımların, kortikal hücre gruplarında yüksek  $p$  ve birkaç  $\sigma_g$  değerinin bulunduğu bölgede ortaya çıkan delta aktivite dışında genel olarak tüm talamokortikal hücre gruplarının yavaş salınım aktivitesi spindle ritimler içermektedir. Şekil 4.34’e göre bu spindle ritimlere ait maksimum PSD değerlerinin

ortaya çıktığı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer bölgelerinin talamokortikal ağın tüm hücre gruplarında birbirine benzer olduğu görülmektedir.

Bu frekans bileşenlerinde hangi  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin güçlü rezonanslar oluştuğu Şekil 4.35 ve Şekil 4.36'de görülmektedir. Buna göre, SR ve CR grafiklerinin  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı değişimlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Güçlü delta ve spindle ritimlerin tüm talamokortikal hücre gruplarında özellikle yüksek PSD genlikli birbirine yakın değer bölgelerinde yoğunlaştığı rahatlıkla söylenebilir. Ayrıca bu yüksek rezonans bölgeleri,  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin büyüklüğüyle doğrusal bir ilişkiye sahip olmayıp aksine bu parametrelerin optimum değerlerinde ortaya çıktıkları görülmektedir. Beta ve gama frekans bantlarında ritimlerin yeterince güçlü olmadıkları ve bu nedenle yavaş salınımlı ritmik aktiviteyi delta ve spindle ritimlerin karakterize ettiği görülmektedir.



Şekil 4.35. Talamokortikal ağ farklı frekans bantlarında maksimum SR değişimleri



Şekil 4.36. Talamokortikal ağ farklı frekans bantlarında maksimum CR değişimleri

Talamokortikal hücre gruplarının spektral analiz sonuçları, talamik hücrelerin içsel karakteristiklerinin oluşturduğu ve kortikal hücreleri aktive eden ritmik spike aktivitelerinin rezonansa girdikleri uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin bulunduğunu ve bu bölgelerde senkronize ve periyodik güçlü salınımlar oluştuğunu göstermektedir. Talamik hücrelerin kendi içsel karakteristikleri sonucu ortaya çıkan birbirleriyle ilişkisiz spike deşarjlarının uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde daha uyumlu intra-talamik deşarjlara dönüştüğü görülmüştür. Böylece talamokortikal projeksiyonların kortikal aktivite üzerinde daha güçlü ve etkili olduğu ve bu sayede kortikal aktiviteyi domine ettikleri düşünülmektedir. Kortikal eksitator ve inhibitör hücrelerin yükselen aktiviteleri ve bunlar arasındaki etkileşim dengesini düzenleyen  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri kortikal aktiviteyi yönetmede rol oynadıkları görülmektedir. Uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde güçlenen kortikal salınım aktivitesi kortiko-talamik projeksiyonlarla talamik hücrelere iletilerek talamik hücrelerin daha geniş popülasyonlarında senkronize spike deşarjlarının oluşmasına katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri ve talamik-kortikal-talamik çevrimlerin sağladığı geribesleme sayesinde talamokortikal ağın tamamına yayılan spatial eşevresel ve temporal periyodik spike deşarjlar güçlü ritmik salınımlar oluşturmaktadır. Frekans düzleminde yapılan analizler bu yavaş salınımların, delta ve spindle frekans bileşenleri içerdiği ve bu frekanslarla karakterize edildikleri görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Canlılarda, yaşamsal fonksiyonların gerçekleşmesinde kritik bir önemi bulunan çeşitli fizyolojik ve biyo-elektrik ritmik aktiviteler birbirlerinden ve çevresel kaynaklardan etkilenirler. Bu fonksiyonların normal bir şekilde çalışması, içsel ritmisiteye sahip kaynakların karşılıklı etkileşimlerinin sağladığı geribesleme ve optimum seviyede gürültülü sinaptik iletkenlik sayesinde mümkün olabileceği düşünülmektedir. Birçok lineer olmayan sistemde olduğu gibi, çok yüksek sayıda hücrenin birbirleriyle karmaşık bağlantı yapısına sahip olduğu sinir sisteminde de normal beyin fonksiyonları ile topolojik yapı ve gürültü arasındaki sinerjinin kritik bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada, talamokortikal sistemlerde genellikle uyku ve anestezi sırasında ortaya çıkan yavaş ritmik elektriksel salınımların SW ağ modeli kullanılarak hücreler arası bağlantı yapısının yeniden yapılandırılmasından ve sinaptik iletkenlik gürültüsünden nasıl etkilendiği bir kaç açıdan araştırılmıştır.

Uykuya geçişle birlikte beynin spatial-temporal spike örüntüsü güçlü bir senkronizasyona sahip yavaş dalga biçimli bir hal almaktadır [21, 106]. Yavaş uyku salınımlar sırasında talamik ve neokortikal nöronlar tarafından ateşlenen ritmik burst'lerin ya da spike dizilerinin, neokortikal ağın yeniden düzenlenmesini ve uyanık durumda biçimlenen hafıza izlerinin kalıcı hale gelmesini sağladığı düşünülmektedir [2, 106, 291]. Uyanık durumda edinilen hafıza izlerinin (hafızanın oluşumu) ya da diğer bir ifadeyle uyanık durumda yaşanan tecrübelerin kortikal çevrimlerde oluşturduğu etkinin kuvvetlendirilmesinde (bellek konsolidasyonu) bu yavaş salınımlı beyin ritimlerinin oldukça kritik bir önemi olduğu yapılan çeşitli deneysel çalışmayla ortaya konulmuştur [177-180, 291]. Hipokampüste de derin uyku sırasındaki keskin potansiyeller, bilginin konsolidasyonu ve diğer neokortikal alanlara taşınmasıyla ilişkilendirilmektedir [34, 183]. Benzer şekilde düşük frekanslı salınımların sinaptik plastisite ile ilişkili olduğu gerçeği, insanlarda görsel ayırıştırma (visual discrimination) [184, 185] ve öğrenme [40] ile ilgili yapılan birtakım çalışmalarla da desteklenmektedir. Gece uykusunun erken evresi, bilinçli bildirimsel belleğin (declarative memories) ve geç evresi ise bilinçsiz bildirimsel olmayan (non-declarative) belleğin kalıcı olmasına yardımcı olduğu ifade edilmektedir [292].

Beyinde bilişsel her durum için belirli nöronlar arasında gruplaşmanın oluştuğu düşünülmektedir [25]. Görsel korteks'te uzaysal olarak dağılmış senkronize ritmik salınım gösteren elemanlar arasındaki bağın, örüntü tanıma ve özellik eşleştirme (feature binding) fonksiyonlarının temeli olduğu varsayılmaktadır [293]. Örneğin, kenar, renk, doku ve derinlik gibi görsel anlamda farklı özellikleri bir arada bulunan nesnelerin farklı görsel bölgelerde işlenmesinin her nesne için özelleşmiş ve senkronize aktivite gösteren nöronal gruplar sayesinde mümkün olduğu düşünülmektedir [294]. Farklı yapılar arasında çoğunlukla düşük ve yüksek



frekans bileşenleri arası etkileşimler yoluyla farklı bantlar arası paralel faz senkronizasyonu olduğu düşünülmektedir [295, 296]. Bu farklı bantlar arası paralel faz senkronizasyonu, farklı bölgeler arası bütünleşik süreçlere olanak sağlamaktadır. Ayrıca bu frekans bantlarının farklı bireylerde aynı davranış sırasında sürekli ortaya çıkması bunların karakteristik spektral bileşenler olduğunu göstermektedir [25]. Buna göre, uyanık durumda edinilen bilişsel edinimlerin uyku sırasında konsolide edilmesi, yavaş salınımların daha yüksek frekanslı çeşitli aktiviteleri, belki de bunlar içerisinde bulunan anlamlı verileri, beynin uzak ya da yakın ilişkili birçok beyin bölgesine taşınmasını sağlayan vagon benzeri taşıyıcıların olduğu olası görünmektedir.

Beynin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilen yavaş salınımların, talamus olmaksızın intra-kortikal da oluşabildiği ifade edilse de [186, 282], yapılan çok sayıda in vivo [119, 197, 130] ve in vitro [26, 125, 126] çalışma bu salınımların ilk olarak talamus'ta ortaya çıktığını göstermektedir. Fakat talamus'un belirli bir bölgesinde ortaya çıkan bu salınımların daha geniş talamik ve kortikal bölgelere yayılmasında ve eş zamanlı olmasında korteks'in kritik bir önemi bulunmaktadır [17, 106, 174, 196, 283]. Burada yapılan çalışmada da talamik ve kortikal nöronlarda görülen rezonans ve salımlı aktivite ritimlerinin oluşumunda bu iki beyin bölgesinin birbirleriyle olan etkileşimlerinin önemli bir rolü olduğu görülmüştür. Talamik ve kortikal hücrelerde düşük frekanslı rezonans durumları özellikle derin uyku sırasında görülen delta ve spindle dalgaların oluşmasına katkı sağlarken, neokorteks'te PY ve IN hücrelerde daha yüksek frekanslarda rezonans durumları, uyanık durumda görünür ve daha yüksek frekanslı ritmik dalgalar meydana getirdiği anlaşılmıştır, ki bu sonuç Gray vd. [171] bulgularını teyit etmektedir.

Yapılan bu çalışmada,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerinin talamik, kortikal ve talamokortikal ağ modellerinde aktivite, spatial senkronizasyon ve temporal periyodisite ile oldukça ilişkili olduğu ve optimum parametre değerlerinde talamokortikal ağdaki tüm hücre gruplarının kendi aralarında ve diğer hücre gruplarıyla uyumlu spike deşarjları oluşturdukları ve senkronize güçlü salınımlar ortaya çıkardıkları gösterilmiştir. Kortikal ritmisiteyi analiz etmek amacıyla, 0.5 Hz periyotlara sahip düzensiz AMPA sinaptik giriş aktivitesine sahip izole kortikal ağ modelinde  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerinin spatial senkronizasyon ve temporal periyodisite üzerindeki etkileri incelenmiştir. Analizler sırasında tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde aynı başlangıç koşulları ve aynı harici giriş aktivitesi dikkate alınmıştır.  $p < 0.2$  değerine kadar kortikal PY hücrelerin neredeyse tamamının girişe karşı duyarsız oldukları ve spike aktivitesi oluşturmadıkları görülmüştür. Buna göre ağdaki PY nöronlarda girişe karşı spike deşarjları tetikleyebilecek güçte eşevresel PSP'ler oluşabilmesi için düzenli zincir biçimli bağlantı yapısındaki kortikal ağ modelindeki mevcut sinaptik bağlantıların en az %20'sinin SW modeline göre yeniden yapılandırılması gerektiği söylenebilir. Kortikal IN hücrelerde ise düşükte olsa belirli bir

seviyede spike deşarjı oluşmuştur. Ancak  $p$  değeri büyüdükçe kortikal hücre gruplarının girişe karşı duyarlılıkları daha da artarak aktiviteleri yükselmiş ve bazı  $\sigma_g$  değerlerinde maksimum değerlere ulaşmıştır. Genel olarak kortikal PY hücrelerin  $\sigma_g$  parametresi arttıkça aktivitelerinde bir düşüş eğilimi ve aksine IN hücrelerde ise bir yükseliş eğilimi olduğu görülmüştür. Giriş aktivitesi aynı olmasına rağmen uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hücre dinamiği üzerinde yükselen sinaptik gürültü etkinliği hem PY hem de IN hücre aktivitelerini maksimize ettiği gözlenmiştir.

Aynı harici periyodik girişe rağmen, düşük  $p$  değerlerinde kortikal hücre gruplarının temporal ve spatial frekansları çok düşük iken, yüksek  $p$  ve uygun  $\sigma_g$  değerlerinde ağın spike aktivitesinin yükselmesiyle birlikte hem temporal hem de spatial frekans değerlerinde de belirgin bir artış olmuştur. Ayrıca hücre aktivitelerinin zayıf olduğu düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde spike deşarjlarının temporal düzleme yayılan ve dalga biçimli aktif-sükûn çevirimleri olmayan bir karakteristiğe sahip oldukları görülmüştür. Aksine uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde girişle uyumlu dalga biçimli periyodik çevrimler oluşmuştur. Tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde başlangıç şartları ve harici giriş aktivitesi aynı olduğu halde sadece uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde girişle uyumlu periyodik güçlü spike aktivitelerinin oluşması giriş hassasiyetinin ya da diğer bir ifadeyle cevap verebilirliğin güçlenmesi anlamına gelmektedir. Buna göre, kortikal glutamaterjik PY ve GABA-erjik IN hücrelerin eşik altı ve hatta eşik üstü PSP spike aktivitelerinin optimum parametre değerlerinde eşevresel oldukları ve karşılıklı eksitator-inhibitör etkileşim dengesi sonucunda ağın geneline yayılan uyumlu senkron spike aktivitesinin hâkim olduğu görülmüştür.

Çizelge 5.1. Kortikal ağ aktivite ve senkronizasyon analiz değerleri

Hücre	Değerler									
	$p$	$\sigma_g$	VS	Radyal aralık	R	B	$\kappa$	$F_{\max}$	$PSD_{\max}$	SR
PY	0.1	0.03	0.08	$[\frac{13\pi}{8}, \frac{\pi}{4}]_{PY} = \frac{5\pi}{8}$	0.079	1.3	0.067	0.49	28.67	1807
	0.7	0.03	0.22	$[\frac{11\pi}{8}, \frac{\pi}{8}]_{PY} = \frac{3\pi}{4}$	0.113	1.69	0.156	0.49	34.86	2405
	0.7	0.01	0.31	$[\frac{3\pi}{2}, \frac{\pi}{4}]_{PY} = \frac{3\pi}{4}$	0.114	1.8	0.216	0.48	36.73	2545
IN	0.1	0.03	0.37	$[\frac{19\pi}{12}, \frac{5\pi}{12}]_{IN} = \frac{5\pi}{6}$	0.127	0.82	0.369	0.49	22.48	1792
	0.7	0.03	0.69	$[\frac{11\pi}{8}, \frac{\pi}{2}]_{IN} = \frac{9\pi}{8}$	0.126	1.243	0.645	0.49	28.27	3301
	0.7	0.01	0.75	$[\frac{5\pi}{4}, \frac{\pi}{4}]_{IN} = \pi$	0.128	1.22	0.685	0.48	29.59	3032

Çizelge 5.1’de gösterildiği gibi kortikal hücre gruplarının düşük  $p$  değerlerindeki zayıf spike deşarjları her ne kadar dar bir radyal aralığa sıkışsa da hücre aktivitelerinin birbiriyle ilişkisiz olduğu ve spatial senkronizasyon ölçütlerinin oldukça düşük değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bunun aksine yüksek  $p$  ve uygun  $\sigma_g$  değer ikililerinde aktivite belirgin bir şekilde yükselmesine rağmen spike deşarjlarının dağılmadığı ve dar bir radyal aralığa toplanarak spatial senkronizasyonun arttığı görülmektedir. Bu durum çizelge 5.1’de,  $p = 0.7 - \sigma_g = 0.01$  değer ikilileri için tüm senkronizasyon ölçüt değerlerinde de açık bir şekilde görülmektedir. Bununla birlikte sinaptik gürültü şiddeti ile senkronizasyon arasında doğrusal bir ilişkinin söz konusu olmadığı ve optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde maksimum bir uyumun oluştuğu görülmüştür.

Periyodik fakat düzensiz spike aktivitesine sahip sabit girişe rağmen, sadece uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem aktivitenin hem de aynı zamanda spatial senkronizasyonun güçlenmesi, kortikal hücrelerin endojen karakteristikleri sonucu oluşan eşik altı PSP aktivitelerinin eşevresel oluştuğunu ve hücre dinamiği üzerindeki etkinliklerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca kortikal hücre gruplarında optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde uyumun artması, hücreler arası korelasyonun yükselerek spike uyumunun daha geniş alanlara yayıldığını göstermiştir. Fakat bazı optimum değerlerde yüksek spike aktivitesi kortikal PY hücrelerin elektrofizyolojik karakteristiklerini değiştirmiş ve ritmik burst (IB) spike deşarjlar yerine ritmik yüksek frekanslı spike (FS ya da FRB) deşarjları ortaya çıkarmıştır. Nöron sınıfları üzerinde yapılan çalışmalarda, belirli bir ateşleme biçimine sahip nöronların uygun fizyolojik koşullarda spike deşarjlarının bir başka ateşleme biçimine dönüşebildiği ifade edilmektedir [106]. Katman V’te bulunan nöronların, nörotransmitter modülasyonuna bağlı olarak burst ile tonik deşarj biçimleri arasında geçiş yaptığı ifade edilmektedir [297]. Kortikotalamik glutamat-erjik hücreler [106] ve lokal GABA-erjik hücreler (basket hücreler) [109], belirli bir depolarize edici uyarı seviyesiyle uyarıldıklarında FRB cevaplar, uyarının şiddeti bu seviyeden daha düşük olduğunda RS ve daha büyük olduğunda ise FS deşarjlar gösterebilmektedirler [106]. Beyinde, yüksek frekanslı spike deşarjları altında çok güçlü senkronizasyonların olması durumunda ritmik aktivite nöronal membran aktivitesini baskılayarak hem ağı güvensiz hale getirir hem de herhangi bir girişe karşı hassasiyeti zayıflatır [283]. Bu nedenle bazı optimum değerlerde ortaya çıkan senkronize yüksek aktivite her zaman istenen bir durum olmaya bilir.

Son olarak kortikal ağ modelinde hücre gruplarının periyodik düzensiz giriş aktivitesine karşı rezonans durumlarını analiz etmek amacıyla, PSP aktivitelerinin oluşturduğu toplam LFP işaretlerinin spektral içeriğine göre SNR’i değerlendiren SR analizi yapılmıştır. Şekil 4.9 tüm kortikal hücre gruplarının LFP işaretine ait PSD işaretlerde ve Çizelge 5.1’de görüldüğü gibi, kortikal PY ve IN hücre gruplarında 0.5 Hz periyodik giriş aktivitesine yakın frekanslarda güçlü salınımlar oluşmuştur. Aktivitenin zayıf olduğu düşük  $p$  değerlerinde de girişten kaynaklı AP

tetikleyemeyen eşik altı PSP'lerin neden olduğu titreşimlere bağlı zayıf salınımların oluştuğu görülmüştür.  $p$ 'nin artmasına bağlı olarak kortikal hücre gruplarının maksimum PSD değerleri de artmıştır. Aktivitenin ve PSD değerlerin güçlü olduğu  $p$ 'nin yaklaşık olarak %10 – 20 değerini geçtiği optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal hücre gruplarının güçlü rezonanslar gösterdikleri ve buna bağlı olarak SR değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Genel olarak kortikal hücre gruplarının uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerinde cevap verebilirliklerindeki artışla birlikte giriş frekansına yakın frekanslarda rezonansa girdikleri ve buna bağlı olarak ortaya çıkan spatial senkronize ve temporal ritmik spike aktivitesi sayesinde güçlü salınımlar oluştuğu söylenebilir.

Talamik hücrelerde endojen bir mekanizma sonucu oluşan dalga biçimli salınımlı aktivite ile SW ağ modeli ve gürültülü sinaptik iletkenlik arasındaki ilişkiyi görmek amacıyla, kortikal ağ modelinde olduğu gibi, öncelikle izole edilmiş talamik ağ modeli üzerinde analizler yapılmıştır. Talamik hücrelerin düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde aktiviteleri nispeten düşüğe olsa da tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kendiliğinden ortaya çıkan belirli bir spike aktivitesine sahip oldukları ve kortikal eksitator PY hücrelerin aksine talamik eksitator TC hücrelerin her durumda aktif olduğu görülmüştür. Fakat burada bazı  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde bir miktar pasif durumlu talamik RE hücrenin bulunduğu ve bu pasif hücre sayısının  $p$  parametresi arttıkça nispeten arttığı, aksine  $\sigma_g$  parametresi arttıkça nispeten düştüğü görülmüştür. Genel olarak talamik TC ve RE hücre gruplarının hem  $p$  hem de  $\sigma_g$  parametreleri büyüdükçe aktivitelerinin belirgin bir şekilde arttığı ve optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde maksimize olduğu görülmüştür. Talamik TC ve RE hücreler, bu hücre grupları arasında karşılıklı EPSP ve IPSP sinaptik etkileşim sonucu oluşan rebound LTS spike aktivitesine sahiptirler. Buna göre,  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı olarak özellikle optimum değerlerde talamik TC ve RE hücreler arasındaki eksitator-inhibitör sinaptik etkileşim sonucu ortaya çıkan LTS spike aktivitesinin regüle edilerek güçlendiği görülmüştür.

Başlangıç şartları aynı olmasına rağmen optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri dışında temporal ve spatial frekanslar çok düşük iken, optimum parametre değerlerinde hem temporal hem de spatial frekans değerleri belirgin bir şekilde yükselmiştir (bakınız Çizelge 4.4). Ayrıca bu optimum değerlerde, temporal periyodisitenin yüksek olduğu ve böylece daha güçlü dalga biçimli salınımların oluştuğu görülmüştür. Düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde, spatial senkronizasyonun düşük ve temporal periyodikliğin zayıf olmasına bağlı olarak talamik hücrelerde güçlü dalga biçimli salınımlı ritmik çevrimler oluşmamıştır. Burada  $p$  parametresine bağlı değişen sinaptik bağlantı yapısının ve dolayısıyla değişen gürültülü sinaptik etkinliğin, birbirinden bağımsız içsel eşik altı zayıf anlamlı ritmik aktivitelerin daha senkronize oluşmasını sağladığı ve eksitator-inhibitör dengesini düzenlediği görülmüştür. Böylece, herhangi bir giriş olmadığı halde ve aynı başlangıç şartları altında, talamik hücrelerin kendi endojen karakteristiklerinin tetiklediği ve ağın geneline yayılan ritmik LTS spike deşarjların, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem spatial olarak daha

senkronize, hem de temporal olarak daha periyodik dalga biçimli güçlü salınımlar ortaya çıkardığı görülmüştür.

Çizelge 5.2’de görüldüğü gibi talamik hücre gruplarının salınımlı spike aktivitelerinin senkronizasyonu ile  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri aralarında doğrusal bir ilişkinin aksine, yüksek ve optimum değerlerde maksimum senkronizasyon değerleri elde edilmiştir. Buna göre, aynı başlangıç şartları altında, optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem spike aktivitesi yükselmiş hem de spike deşarjları daha dar bir radyal aralığa toplanmıştır. Böylece talamik hücre gruplarında hem spatial eşevresel hem de temporal ritmik spike deşarjları ortaya çıkmıştır. Bunun aksine uygun olmayan  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde ise spike deşarjlarının daha geniş radyal alanlara yayıldıkları ve düşük bir temporal periyodisiteye sahip oldukları görülmüştür. Genel olarak zaman düzlemi esasına dayalı yapılan analizlerde, talamik hücrelerin endojen karakteristikleri sonucu oluşan birbirinden bağımsız ritmik spike deşarjlarının, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde ağın tamamında eşevresel oluşarak güçlü salınımlar oluşturduğu söylenebilir. Bunun aksine uygun olmayan değerlerde birbirinden bağımsız bu içsel deşarjlar asenkron davranarak zayıf ya da periyodik olmayan bir ağ aktivitesinin oluşmasına neden olduğu görülmüştür.

Çizelge 5.2. Talamik ağ aktivite ve senkronizasyon analiz değerleri

Hücre	Değerler									
	$p$	$\sigma_g$	VS	Radyal aralık	R	B	$\kappa$	$F_{\max}$	$PSD_{\max}$	CR
TC	0.2	0.05	0.28	$[0, \frac{7\pi}{4}]_{TC} = \frac{7\pi}{4}$	0.157	0.128	0.2	0.17	5.4	745
	0.9	0.05	0.42	$[\frac{3\pi}{4}, \frac{5\pi}{4}]_{TC} = \frac{\pi}{2}$	0.177	0.306	0.246	0.17	13.07	2710
	0.9	0.03	0.52	$[\frac{3\pi}{4}, \frac{5\pi}{4}]_{TC} = \frac{\pi}{2}$	0.164	0.206	0.268	0.18	15.79	3443
RE	0.2	0.05	0.25	$[\frac{3\pi}{8}, \frac{7\pi}{4}]_{RE} = \frac{11\pi}{8}$	0.052	1.5	0.121	0.18	27.28	632
	0.9	0.05	0.42	$[\frac{8\pi}{9}, \frac{29\pi}{18}]_{RE} = \frac{13\pi}{18}$	0.059	2.026	0.194	0.18	29.82	980
	0.9	0.03	0.54	$[\frac{2\pi}{3}, \frac{5\pi}{4}]_{RE} = \frac{7\pi}{12}$	0.057	3.02	0.187	0.18	31.45	2078

Talamik hücrelerin eksitator-inhibitör sinaptik etkileşimleri ve birtakım iyonik kanal akımları gibi endojen karakteristiklerin tetiklediği ritmik aktivitelerin ağın genelinde güçlü dalga biçimli salınımlar oluşturmasında, sinaptik bağlantı yapısının ve gürültülü sinaptik iletkenliğin oldukça önemli bir rolü olduğu görülmüştür. Spike zamanları ve bunlar arasındaki faz ilişkilerine göre yapılan zaman düzlemi esasına dayalı analizler, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde birbirinden bağımsız bu spike aktivitelerinin eşzamanlı oluştuğunu ve ağın genelinde senkronize

oluşan spike aktivitesinin dalga biçimli salınımları güçlendirdiğini göstermiştir. Talamik ağın genelinde birbirinden bağımsız bu endojen ritmik aktivitelerin eşevresel davranmasında, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde eşik altı ve eşik üstü PSP etkinliklerin ya da diğer bir ifadeyle eksitator-inhibitör sinaptik etkileşim dengesinin önemli bir rolü bulunmaktadır. Sonuçta bu stokastik parametrelere bağlı oluşan stokastik denge, ağ aktivitesinin hem spatial senkronizasyonunu hem de temporal periyodisitesini yöneterek senkronize salınımların oluşmasını sağladığı anlaşılmıştır.

Fizyolojik birçok aktivitede olduğu gibi bu salınım aktivitelerinin karakterize edilmesinde spektral içerikleri oldukça belirleyicidir. Bu noktada hücre gruplarının toplam PSP aktivitelerinin oluşturduğu LFP işaretlerinin spektral içeriği ve rezonans durumlarını değerlendirmek için CR kullanılmıştır. Şekil 4.21 ve Çizelge 5.2’de görüldüğü gibi tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde talamik hücre gruplarının yavaş salınım frekansı  $0.1 \text{ Hz}$ ’in altına düşmemiş ve her iki hücre grubu için yaklaşık  $0.23 \text{ Hz}$  ortalamaya sahip olmuştur. Talamik hücre gruplarının senkronize yüksek aktivitelere sahip olduğu  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde, maksimum PSD’nin de nispeten daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Genel olarak maksimum PSD genliklerinin optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde güçlü olduğu ve bu yüksek PSD bölgelerinde CR değerlerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre talamik hücre gruplarının endojen karakteristiklerinin ve birbirleriyle sinaptik etkileşimlerinin yönettiği ritmik spike aktivitesinin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değer ikililerinde daha güçlü rezonanslara girerek spatial senkronize ve temporal ritmik spike aktiviteler sayesinde güçlü senkronize salınımlar oluşturduğu anlaşılmaktadır.

Derin uyku sırasında ortaya çıkan yavaş salınım aktiviteleri ile birlikte süperpozisyon ilkesine göre delta ve spindle ritimleri [21] ya da bazı özel durumlarda daha yüksek frekanslı beta ve gama ritimleri [192] bir arada bulunabilmektedir. Aslında derin uyku ritimleri ve hızlı salınımlar arasında, aktivite durumuyla ifade edilen voltaj bağımlı bir ilişki mevcuttur. Çünkü membran potansiyelinin depolarizasyonu sırasında kortikal nöronlar beta ve gama ritimleri oluşturduklarından [108, 201-203] hızlı ritimler uyanık ve REM uyku durumlarında kesintisiz bir şekilde görülmekte ve derin uyku sırasında depolarizasyon safhasında ortaya çıkıp hiperpolarizasyon safhasında yok olduklarından kesintili bir şekilde görülürler [21]. Burada talamik hücre gruplarına ait LFP işaretlerinde baskın yavaş salınım aktivitesi dışında önce spindle ve daha sonra sırasıyla beta ve gama ritimlerin bulunduğu görülmüştür (Şekil 4.23). Tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerinde talamik TC ve RE hücre grupları delta frekans aralığında rezonansa girmedikleri için LFP işaretinin PSD içeriğinde bu frekans aralığında tepe noktalar oluşmamıştır. Bununla birlikte diğer bileşenlerin, yavaş baskın salınım aktivitesiyle (Şekil 4.21) benzer  $p$  ve  $\sigma_g$  değer bölgelerinde rezonansa girdikleri görülmüştür (Şekil 4.23(b)).

Talamik ağda salınım başlangıçta lokal bir bölgede başlar ve bu bölgedeki bir grup TC ve RE nöronun senkronize deşarjlar üretmesini sağlar. Daha sonra, bu küçük hücre grubu

kortikal projeskiyonların da etkisiyle giderek diğer TC ve RE nöronlarında burst deşarjlar üretmesini ve daha geniş kortikal alanlara bunun yayılmasını sağlayarak spindle veya diğer dalga biçimli salınımlar oluşmaktadır. Spindle salınımların depolarizasyonu sırasında, senkronize ateşlenen neokortikal nöronlar, talamik RE nöronları etkiler ve RE hücreler TC hücreleri, onlarda neokortikal hücreleri etkileyerek [187] salınımların geniş talamokortikal alanlarda senkronize bir şekilde oluşmasını sağladığı ifade edilmiştir. In vitro çalışmalar spindle dalgaların TC ve RE hücreler arasındaki uzak bağlantılar sayesinde ağ boyunca yayıldığını göstermektedir [195]. Burada yapılan model çalışmalarında da talamus'ta bir ya da birkaç hücrenin oluşturduğu spontane salınımların SW yeniden yapılandırma olasılık değerine bağlı oluşan kısayollar ve sinaptik iletkenlik gürültüsünün etkisiyle daha da yayılarak sükün durumdaki tüm ağın spindle salınımlar oluşturmasını sağladığı görülmüştür.

Yukarıda yapılan izole kortikal ve talamik ağ modelleri  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri ile ağ aktiviteleri ve yavaş senkronize salınım aktiviteleri arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermiştir. İzole ağ modellerinde, kortikal PY hücre grubunun belirli bir  $p$  değerine kadar giriş hassasiyetinin düşük olduğu ve uygun olmayan  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem kortikal hem de talamik hücrelerin periyodik salınım aktivitesinin oldukça zayıf olduğu görülmüştür. Hem kortikal ve hem de talamik hücrelerin içsel karakteristiklerinin neden olduğu ritmik bir aktiviteye sahip oldukları söylenebilir. Bununla birlikte kortikal içsel ritmisitenin ağ aktivitesini domine edemediği, ancak eşik altı ritmik PSP aktivitenin optimum parametre değerlerinde girişe karşı hem spatial senkronize hem de temporal periyodik cevaplar ürettiği görülmüştür. Talamik ritmisitenin ise herhangi bir dış giriş olmaksızın ağ aktivitesini domine ettiği ve optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde ağın güçlü senkronize salınımlar oluşturduğu görülmüştür. Sonuç olarak, hem SW olasılığına bağlı değişen topolojik yapının hem de gürültülü sinaptik iletkenliğin, kortikal ve talamik hücrelerde kendi endojen karakteristiklerinden dolayı ortaya çıkan ritmik aktivitelerin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde rezonansa girerek hem hücre aktivitesini arttırdığı hem de dalga biçimli senkronize güçlü salınımlar oluşturduğu görülmüştür.

İzole kortikal ve talamik ağ modellerinden sonra bu iki beyin bölgesinin birbiriyle bağlantılı olduğu talamokortikal ağ modeli üzerinde de  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı analizler yapılmıştır. Talamokortikal ağ modelinde, kortikal hücre gruplarının izole modelde olduğu gibi belirli bir  $p$  değerine kadar ( $p < 0.2$ ) PY hücrelerinin büyük çoğunluğunun pasif olduğu ve IN hücrelerin de oldukça zayıf bir aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Bununla birlikte bu  $p$  değerinden sonra pasif durumlu PY hücre sayısı hızla düşerek hem PY hem de IN hücre aktiviteleri belirgin bir şekilde yükselmiştir. Buna göre, kortikal hücrelerin talamik girişlere karşı duyarlılıklarının artması ve böylece spike aktivitesinin güçlenmesi için mevcut sinaptik bağlantıların en az %20'sinin SW modeline göre yeniden yapılandırılması gerektiği söylenebilir. Gürültülü sinaptik iletkenlik ise SW yeniden yapılandırma parametresinin aksine

kortikal aktiviteyi bir miktar düşürmüştür. Talamik hücre gruplarında ise, düşük  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde aktiviteleri nispeten düşük olmakla birlikte tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde endojen karakteristiklerinin ortaya çıkardığı belirli bir spike aktivitesine sahip oldukları görülmüştür. Genel olarak talamik ağ aktivitesinin  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerinin artışıyla doğru orantılı olarak artış gösterdiği ve optimum değerlerde tepe değerlere ulaştığı görülmüştür. Ancak  $p$  parametresine bağlı artışın  $p < 0.2$  değerine kadar yüksek bir oranda daha sonra ise daha düşük seviyede seyretmesi kortikal aktivitenin talamik aktivite üzerinde etkinliğinin arttığını göstermektedir. Genel olarak, talamokortikal ağ modelinde tüm hücre gruplarının ağ aktivitesinin optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde belirgin bir şekilde yükseldiği, ancak kortikal ve talamik hücre gruplarının ait optimum parametre ( $p$  ve  $\sigma_g$ ) değer bölgelerinin benzer olmadığı görülmüştür. Bu durumun kortikal ve talamik hücrelerin farklı elektrofizyolojik özellikleri ve sahip oldukları farklı sinaptik reseptör tiplerinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Talamokortikal ağda tüm hücre gruplarında eşik altı ya da eşik üstü anlamlı ritmik aktivitelerin senkronize oluşmasıyla hücre dinamiği üzerindeki etkinliklerinin arttığı uygun (optimum)  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri bulunduğu gibi, tam tersi eşevreselliği azaltan ve buna bağlı olarak aktiviteyi düşüren değerler de bulunmaktadır.  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı yeniden yapılandırılan sinaptik aktivite eşik altı PSP etkinliği düzenlemiş ve böylece talamokortikal hücre gruplarında eksitator-inhibitör sinaptik etkileşim dengelenmiştir. Böylece birbirinden bağımsız ortaya çıkan içsel ritmik aktiviteler senkronize olarak daha eşevresel bir talamik aktivite ve talamik girişlere daha duyarlı kortikal bir aktivite ortaya çıkmıştır. Sonuçta uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde senkronize talamik aktivite kortikal aktivite üzerinde daha etkili olmuş ve kortiko-talamik geribesleme sayesinde tüm talamokortikal ağda uyumlu aktivitelerin oluştuğu anlaşılmaktadır.

Talamokortikal ağda, izole kortikal ağda olduğu gibi kortikal hücre grupları düşük  $p$  değerlerinde eşik altı zayıf dalgalanmalar gösterse de güçlü spike deşarjlar üretememiştir. Ayrıca, zayıf spike aktivitesinin periyodik olmayıp zaman düzlemine yayıldığı ve bu nedenle dalga biçimli aktif-sükûn çevrimlerin oluşmadığı görülmüştür.  $p$  parametresi arttığında ve uygun  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal aktivite belirgin bir şekilde yükselmiştir.  $p$  ile talamik hücre gruplarının aktiviteleri arasında ise, kortikal hücreler kadar belirgin olmasa da, bezer bir ilişkinin olduğu görülmüştür.  $\sigma_g$  parametresi ile talamik hücre aktivitesi arasında kortikal hücrelerin aksine pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür. Talamokortikal ağ modelinde de hücre gruplarının optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem spike aktivitesi artmış hem de özellikle kortikal hücrelerin temporal ve spatial frekansları yükselmiştir. Ayrıca talamokortikal hücre gruplarında iç dinamiklerinin oluşturduğu eşik altı ve eşik üstü ritmik burst spike deşarjların uygun parametre değerlerinde regüle edilerek daha eşevresel oldukları görülmüştür. Bu oluşumda uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri ile birlikte talamik relay hücrelerin talamo-kortikal



projeksiyonlarının ve kortikal PY hücrelerin kortiko-talamik geribesleme projeksiyonlarının önemli bir rolü bulunmaktadır. Böylece kortikal hücelere iletilen endojen talamik ritmik aktivite uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri ile birlikte talamik-kortikal-talamik çevrimin sayesinde daha güçlü salınımlar ortaya çıkarmıştır.

Çizelge 5.3'de, talamik hücreler tarafından sürülen talamokortikal hücre gruplarının salınımlı spike aktivitelerinin senkronizasyonu ile  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri arasında, önceki modellere benzer şekilde, doğrusal bir ilişkinin aksine yüksek fakat optimum parametre değerlerinde maksimum değer elde edildiği görülmektedir. Talamokortikal ağ modelinde, hem kortikal hem de talamik hücre gruplarının yüksek SW yeniden yapılandırma olasılık değerlerinin cevap verebilirlik ve eşvresellik açısından daha uygun oldukları görülmüştür. Bununla birlikte talamik hücrelerin aksine kortikal hücrelerin gürültülü sinaptik iletkenliğin düşük değerlerinde optimum değerlere sahip olduğu görülmüştür. Talamokortikal ağın tetikleyici hücreleri olan talamik hücrelerde ve bunlarla bağlantılı kortikal hücrelerde aynı başlangıç koşulları söz konusu olmasına rağmen farklı aktiviteler oluşmuştur. Optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem spike aktiviteleri yükselmiş hem de buna rağmen spike deşarjları aktivitenin zayıf olmadığı durumlara oranla nispeten daha dar bir radyal aralığa toplanmıştır. Bu talamokortikal hücre gruplarının  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine bağlı artan aktiviteleriyle birlikte optimum değerlerde hem uzamsal olarak daha senkronize hem de zamansal olarak daha ritmik spike deşarjları oluşturduklarını göstermiştir. Ayrıca bu uygun parametre değerlerinde ağ aktivitesinin güçlü periyotlara sahip olduğu ve dalga biçimli salınımlar yaptığı ile ilgili de ipuçları vermiştir. Bunun aksine uygun olmayan  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal ve özellikle talamik hücre gruplarının spike deşarjlarının daha geniş radyal alanlara yayılarak daha düşük spatial uyuma ve periyodisiteye sahip oldukları görülmüştür.

Spike zamanlarını ve bunlar arasındaki faz ilişkilerini değerlendiren zaman düzlemi esasına dayanan analizler, izole talamik ağ modelinde olduğu gibi talamik hücrelerin endojen karakteristiklerine bağlı tetiklenen birbirinden bağımsız ritmik aktivitelerin uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı olarak ağın genelinde daha senkronize oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca kortiko-talamik projeksiyonların da buna pozitif katkı sağladığı görülmüştür. Uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı kortikal ve talamik hücre gruplarının artan aktiviteleri ile birlikte eksitator-inhibitör hücre aktivitelerini düzenleyen eşik altı PSP aktiviteler daha senkronize oluşmuştur. Böylece, bu aktivitelerin hem intra-kortikal ve intra-talamik hem de talamik-kortikal-talamik çevrimdeki etkinlikleri artmıştır. Sonuç olarak, talamik TC hücreler tarafından sürülen talamokortikal ağdaki kortikal hücre gruplarının uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde hem giriş hassasiyetleri (cevap verebilirlikleri) artmış hem de kendi iç dinamiklerinin ürettiği ritmik aktiviteler eşvresel oluşarak ağın genel senkronizasyonuna katkı sağlamışlardır.

Çizelge 5.3. Talamokortikal ağ aktivite ve senkronizasyon analiz değerleri

Hücre	Değerler										
	$p$	$\sigma_g$	VS	Rad.	R	B	$\kappa$	$F_{\max}$	$PSD_{\max}$	SR	CR
PY	0.1	0.08	0.03	$\frac{7\pi}{24}$	0.01	0.484	0.021	0.2	18.31	424	1114
	0.1	0.04	0.04	$\frac{4\pi}{9}$	0.032	1.327	0.058	0.22	17.83	354	441
	0.8	0.08	0.19	$\frac{\pi}{2}$	0.101	2.397	0.243	0.18	29.78	839	1138
	0.8	0.04	0.2	$\frac{3\pi}{8}$	0.151	2.182	0.368	0.25	31.3	1007	2182
IN	0.1	0.08	0.1	$\pi$	0.262	0.736	0.26	0.2	11.8	438	1151
	0.1	0.04	0.1	$\frac{5\pi}{8}$	0.255	0.953	0.195	0.22	11.45	401	485
	0.8	0.08	0.44	$\frac{\pi}{2}$	0.184	2.928	0.663	0.18	23.09	1128	1531
	0.8	0.04	0.47	$\frac{3\pi}{8}$	0.185	2.97	0.821	0.25	24.54	1568	3398
TC	0.1	0.08	0.36	$\pi$	0.182	0.127	0.182	0.2	3.27	371	867
	0.1	0.04	0.34	$\frac{5\pi}{4}$	0.184	0.118	0.193	0.21	3.34	515	810
	0.8	0.08	0.48	$\frac{3\pi}{4}$	0.181	0.191	0.248	0.17	9.38	623	831
	0.8	0.04	0.34	$\frac{3\pi}{4}$	0.2	0.171	0.231	0.25	9.17	928	2098
RE	0.1	0.08	0.3	$\frac{5\pi}{4}$	0.066	0.96	0.132	0.2	25.35	293	649
	0.1	0.04	0.29	$\frac{5\pi}{4}$	0.064	1.995	0.125	0.21	25.16	345	489
	0.8	0.08	0.51	$\frac{7\pi}{8}$	0.064	2.658	0.214	0.17	26.12	318	425
	0.8	0.04	0.4	$\frac{5\pi}{8}$	0.07	2.211	0.23	0.25	26.83	510	1154

Talamokortikal ağ modeli ile ilgili yukarıda yapılan analizler genel olarak talamik hücre gruplarının endojen ritmik spike aktivitesinin oldukça güçlü olduğunu ve talamokortikal ağın tümünde uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde yüksek aktiviteler ve senkronize salınımlar oluşturabildiğini göstermiştir. Kortikal hücre gruplarında da benzer bir içsel ritmisitenin varlığı söz konusu olmuştur. Fakat bu aktivite eşik altı titreşimler oluşturmakla birlikte ancak talamik ya da dış kaynaklı girişler olduğunda ve uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde kortikal aktiviteye katkı sağlayabilmiştir. Uygun parametre değerlerinde kortikal hücre gruplarının giriş hassasiyeti ya da cevap verebilirlikleri artarak yüksek oranda spike deşarjları gerçekleşmiştir. Talamokortikal

hücre gruplarında  $p$  parametresine bağlı şekillenen topoloji ile birlikte gürültülü sinaptik iletkenlik eşik altı anlamlı endojen ya da harici spike aktivitelerini güçlendirmiştir. Ayrıca kortiko-talamik geribeslemenin de katkısıyla talamokortikal ağın geneline yayılmış eşevresel spike aktiviteleri oluşmuştur. Diğer bir ifadeyle hem talamik hem de kortikal hücrelerde birbirinden bağımsız ortaya çıkan endojen ritmik aktiviteler uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde rezonansa girerek eksitastör-inhibitör hücreler arasındaki PSP aktivitesini modüle etmiş ve kortiko-talamik projeksiyonlarında yardımıyla ağın genelinde bu hücre aktivitelerinin hem spatial senkronize hem de temporal periyodik oluşmasını sağlayarak güçlü salınımlar ortaya çıkarmıştır. Sonuç olarak, bu stokastik ve yapısal dengenin hem spatial senkronizasyonu hem de temporal ritmisiteyi domine ederek talamokortikal sistemde senkronize salınımlı bir aktivitenin oluşmasını sağladığı düşünülmektedir.

Beynin ritmik salınımları oldukça geniş bir çeşitliliğe sahip olup birçok frekans bandını içerebilmektedir. Bu farklı frekanslara sahip ritmik salınımlar durum-bağımlı olarak farklı mekanizmalar ve fizyolojik fonksiyonların etkisiyle oluşmaktadırlar. Hızlı salınımlar küçük nöron topluluklarının aktivitesi ile sınırlı iken, yavaş salınımlar çeşitli beyin bölgelerindeki nöron topluluklarının aktivitelerini içermektedirler. Geniş bir frekans spektrumunu içeren ve bu frekanslara göre karakterize edilen yavaş ritmik salınımlar ve diğer çeşitli eşevresel (koherent) beyin salınımları değişik durumlara bağlı olarak birden çok beyin bölgesinin eşzamanlı aktivitesi sonucunda ortaya çıkabilmektedirler. Bu nedenle geniş bir frekans spektrumu içeren bu salınımların karakteristikleri spektral içeriklerindeki bu frekanslara göre ifade edilmektedir.

Talamokortikal hücre gruplarının LFP işaretlerine ait PSD'lerden elde edilen domine edici frekansların tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde yaklaşık olarak 0.125 Hz frekansın altına düşmediği ve 0.22 Hz ortalama frekans değerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca talamokortikal ağda birbirine yakın frekanslarda salınım yapan tüm hücre gruplarının, bazı optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde 0.5 – 0.6 Hz'e varan nispeten daha yüksek frekanslarda yavaş salınımlar yapmışlardır. Bu farklı yavaş salınım frekanslarının altında endojen ritmisiteyi domine eden talamik düşük eşikli  $Ca^{2+}$  ( $I_T$ ) ve hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik ( $I_h$ ) akımların olduğu düşünülmektedir. Bu akımların tetiklediği birbirinden bağımsız spike aktivitelerinin daha senkronize oluşmasını sağlayan  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri ile talamo-kortikal ve kortiko-talamik projeksiyonların sağladığı geribesleme kritik bir öneme sahiptir.

Talamokortikal hücre gruplarının güçlü salınımlı aktivite gösterdikleri optimum  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde maksimum PSD nispeten daha yüksek değerlere sahip olmuştur. Şekil 4.24 ve Şekil 4.32 ile Çizelge 5.3'de görüldüğü gibi genel olarak aktivitenin ve maksimum PSD değerlerinin yüksek olduğu parametre değerlerinde talamokortikal hücre gruplarının güçlü rezonanslar gösterdikleri ve bu parametre değerlerinde yüksek SR ve CR değerleri elde edilmiştir. SR ve CR ile  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri arasında doğrusal bir ilişkinin olmadığı  $p$ 'nin

%20 – 40 değerini geçtikten sonra optimum parametre değerlerinde güçlü rezonanslar meydana geldiği ve buna bağlı olarak dalga biçimli salınımlar oluştuğu görülmüştür. Talamokortikal ağ modelinde tüm başlangıç şartları aynı olmasına rağmen, talamik hücre gruplarının ve bunların kortikal projeksiyonları sayesinde aktive olan kortikal hücre gruplarının  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı aktiviteleri farklı oluşmuştur. Bu farklı aktivitelere bağlı olarak talamokortikal hücre gruplarının endojen aktiviteleri de farklılaşmış ve sonuçta hem spatial senkronizasyonu hem de temporal periyodikliği farklı aktiviteler ortaya çıkmıştır. Optimum parametre değerleri ile birlikte talamo-kortikal ve kortiko-talamik projeksiyonlarında etkisiyle, zayıf kortikal ve asenkron talamik spike aktiviteleri giderek hem güçlü spike deşarjlara dönüşmüş hem de bu deşarjlar daha senkronize ve ritmik hale gelmiştir.

Yukarıda yapılan analizler yavaş salınım bandının spektral karakteristiği ile ilgili olup, daha öncede ifade edildiği gibi aslında talamokortikal salınımlar çeşitli frekans bantlarında birçok spektral bileşeni süperpozisyon ilkesine göre bir arada bulundurabilmektedirler. Burada da LFP işaretinin spektral içeriğinde diğer güçlü frekans bileşenlerini tespit etmek amacıyla kademeli olarak yüksek PSD genlikleri bulunmuş ve bunların ait olduğu frekans bantları tespit edilmiştir. Buna göre talamokortikal hücre gruplarının tümünün spektral içeriğinde yavaş salınımlarla birlikte belirli bir güçte spindle ritimlerin bulunduğu görülmüştür. Bununla birlikte kortikal hücre gruplarında, yüksek  $p$  ve belirli  $\sigma_g$  değerlerinde spindle bileşenlerden daha güçlü delta bileşenlerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bunun altında  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine ve talamo-kortikal TC projeksiyonlara bağlı değişen kortikal hücre grupları arasındaki eksitasyon-inhibisyon dengesinin neden olduğu düşünülmektedir. Talamik hücrelerde GABA<sub>A</sub> reseptör antijenler uygulandığında hem RE hem de TC hücreler daha uzun burst deşarjlar oluşmaktadır [26, 125, 126, 298]. Örneğin dağ gelinciği talamik kesitler üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, bikukulin uygulanarak GABA<sub>A</sub> reseptörlerin bloke edilmesiyle spindle davranışın daha yavaş (3-4 Hz) ama oldukça senkronize salınımlara dönüştüğü göstermiştir [195, 286]. Destexhe vd. [142] tarafından yapılan model çalışmasında da bikukulin etkiyi oluşturmak için GABA<sub>A</sub> iletkenlik zayıflatıldığında lateral inhibisyon düştüğünden RE hücrelerde burst süresi uzamakta ve buna bağlı olarak TC hücrelerde daha etkili GABA<sub>B</sub> IPSP'ler oluştuğu ifade edilmiştir. Bu daha uzun IPSP'ler TC hücrelerde daha kararlı burst deşarjlar oluşturur ve ters yönde oluşan EPSP'ler de RE hücrede burst'ler meydana getirdiğinden bikukulin kaynaklı etkiye benzer yavaş salınımlar (3-4 Hz) meydana geldiği görülmüştür. Benzer şekilde burada yapılan talamokortikal ağ kortikal hücre gruplarında da, hem doğrudan gürültülü sinaptik iletkenliğe hem de dolaylı olarak SW yeniden yapılandırma olasılığına bağlı olarak GABA-erjik sinaptik etkinliğin değişimiyle birlikte kortikal spindle salınımların delta salınımlara dönüştüğü düşünülmektedir.

Uyku sırasında ortaya çıkan kortikal yavaş salınımların aktif-sükûn durumlarının periyodik bir şekilde oluşum mekanizmaları ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan biri, herhangi bir pre-sinaptik AP olmaksızın spike bağımsız kortikal sinapslarda sükûn zamanında ani salınan nörotransmitterler sonucunda toplanan küçük post sinaptik akımlara bağlı ortaya çıkan ateşlemelerin bu salınımları oluşturduğunu ileri sürülmektedirler [37, 232]. Timofeev ve Bazhenov [39] ise, kalıcı  $Ca^{2+}$  ve  $Na^+$  ile  $Ca^{2+}$  bağımlı  $K^+$  akımlarının, membran potansiyelinin hiperpolarize ve sükûn durumları arasında değişmesini sağladığı ve salınımların buna bağlı olarak oluştuğunu ifade etmektedirler. Bir diğer fikir, kendiliğinden deşarj olan katman V piramidal nöronların ani aktiviteleri [299] ya da asenkron düzensiz aktivitelerinin [51] bu salınımları oluşturduğu fikridir. Ayrıca kortikal in vitro kesit preparatlarla yapılan deneysel [282] çalışmalarda hücre dışı potasyum ( $[K^+]_{dış}$ ) konsantrasyonunun ve yakın zamanda Tagluk ve Tekin [118] tarafından yapılan kortikal bilgisayar modelinde  $[K^+]_{dış}/[K^+]_{iç}$  konsantrasyon oranının artmasıyla, sükûn potansiyelin ateşleme eşiğine yaklaşarak depolarize olduğu ve salınımlı burst deşarjların ortaya çıktığı görülmüştür. Son olarak bizim de kabul ettiğimiz ve ağ modellerimizde kullandığımız kortikal salınımların talamik nöronların kendine özgü salınım mekanizmaları sayesinde oluştuğu fikridir [188]. Buna göre, talamik relay hücrelerde düşük eşikli  $Ca^{2+}$  akım ve hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik h-akım gibi akımların salınımın nedeni olduğu [198-200] ve bunlara ait talamo-kortikal projeksiyonların kortikal salınımlı aktiviteyi oluşturduğu görülmüştür.

Yavaş salınımların neokorteks'te, talamus lezyonlar sonrası görülmeye devam etmesi [186] ve izole edilen kedi talamusunda salınımların yok olması [197], bu salınımların intra-kortikal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir [39, 106]. Benzer şekilde in vivo ortama yakın banyo içinde in vitro kesitlerde de intra-kortikal ağda yavaş salınımlar tespit edilmiştir [282]. Kortikal hücreler birçok alt kortikal bölgeye doğru projeksiyona sahip olduklarından yavaş salınımlar talamusla birlikte birçok alt kortikal bölgede de görülürken [189, 300-302], korteks fonksiyonel olarak inaktive edildiğinde ya da dekortikasyon yapıldığında bu alt kortikal bölgelerin birçoğunda yavaş salınımlar yok olduğu tespit edilmiştir [106]. Bunun aksine yapılan çok sayıda in vivo [119, 197, 130] ve in vitro [26, 125, 126] çalışmada ve bu tez çalışmasında yapılan izole talamik ağ modelinde bu salınımların talamus kaynaklı olduğu ve izole talamik ağda bu salınımların kendiliğinden oluştuğu görülmüştür.

Burada yapılan model çalışmalarında, talamokortikal ağda karşılıklı projeksiyonların spindle ve diğer talamokortikal salınımların geniş beyin bölgelerinde senkronize oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde mesela barbitürat anestezisi sırasında [106] ve yüksek ölçüde konsantre potasyum asetat çözeltisi ile kortikal depresyon oluşturulduğunda [303], kortikotalamik PY hücreler senkronize olmayan aktivite gösterirken, spindle salınımların uzay-zamansal koherens açısından zayıfladıkları ifade edilmektedir. Ağ

modelleri de, salınım aktivitesinin belirli bölgelerde başladığını ve hızlı bir şekilde geniş alanlara yayıldığını ve senkronizasyonun artarak faz farkının düştüğünü göstermektedir [304]. Kortikotalamik nöronların artan aktivitesi, RE nöronlar aracılığıyla TC nöronların inhibisyonunu kontrol ederek talamik hücreler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu geniş alanlarda koherent aktiviteyi sağlamaktadır [226]. Benzer şekilde burada da uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerine bağlı olarak artan kortikal PY aktivite, talamik RE inhibisyonu kontrol ederek talamik ve dolayısıyla talamokortikal senkronize salınımlı aktivitenin oluşmasını sağladığı görülmüştür.

Talamokortikal ağ modeli kortikal hücre gruplarında, yüksek yeniden yapılandırma olasılığı ve bazı gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapma değerlerinin bulunduğu bölgede ortaya çıkan delta aktivite dışında genel olarak talamokortikal hücre gruplarında yavaş salınım aktivitesinin spindle ritimlerle karakterize olduğu ifade edilebilir. Spindle ritimlere ait maksimum PSD değerlerinin ortaya çıktığı  $p$  ve  $\sigma_g$  değer bölgelerinin talamokortikal ağın tüm hücre gruplarında birbirine benzer olduğu ve güçlü delta ve spindle ritimlerin tüm talamokortikal hücre gruplarında özellikle yüksek PSD genlikli birbirine yakın değer bölgelerinde yoğunlaştığı görülmüştür. Bununla birlikte bu bölgelerle ilişkili yüksek SR ve CR rezonans değerleri,  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinin büyüklüğüyle doğrusal bir ilişkiye sahip olmayıp aksine optimum parametre değerlerinde ortaya çıkmışlardır. Talamokortikal hücre gruplarının tümünde delta ve spindle ritimlerle birlikte neredeyse tüm  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde nispeten daha düşük genlikli beta ve gama ritimlerde tespit edilmiştir. Fakat beta ve gama frekans bantlarında ritimlerin yeterince güçlü olmadıkları ve bu nedenle yavaş salınımlı ritmik aktiviteyi delta ve spindle ritimlerin karakterize ettiği görülmüştür.

Talamokortikal hücre gruplarının spike aktivitesini karakterize etmek amacıyla yapılan gerek spike zamanları arasındaki çeşitli ilişkileri değerlendiren gerekse LFP işaretlerinin spektral karakteristiğini analiz eden yöntemler  $p$  ve  $\sigma_g$  parametreleri ile yavaş salınımlı spike aktivitelerinin temporal periyodiklikleri ve spatial senkronizasyonları arasında sıkı bir ilişkili olduğunu göstermiştir. Tüm başlangıç koşulları aynı olmasına rağmen talamik hücrelerin içsel karakteristiklerinin tetiklediği ve kortiko-talamik projeksiyonlarla daha fazla hücreye aktarılan ritmik spike deşarjlarının, uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerlerinde rezonansa girerek spike aktivitelerinin uyumunun arttığı ve güçlü senkronize ritmik salınımlar oluştuğu görülmüştür. Uyumlu spike aktivitesinin oluşumunda uygun  $p$  ve  $\sigma_g$  değerleri ile birlikte hücreler arasındaki eksitator-inhibitör denge ve buna bağlı eşik altı eşik üstü sinaptik aktivitenin de etkin olduğu düşünülmektedir.

Burada yapılan model çalışmalarında elde edilen sonuçlar, spindle dalgalarının sonlanmasıyla ilgili var olan birkaç farklı görüşe alternatif bir yaklaşım getirmektedir. Bu görüşlerden ilkinde göre, GABA-erjik talamik RE ve benzer şekilde TC hücreler de burst

deşarjlar özellikle kortikal sinaptik aktiviteye oldukça hassastır [17, 106]. Buna bağlı olarak talamik hücrelerin LTS spike deşarjlarının oldukça değişken olduğu ve bu nöronların senkronizasyonu bozulduğunda spindle salınımların yok olduğu düşünölmektedir [175]. Bir diğer görüşe göre ise spindle salınımlar TC nöronların içsel özelliklerinden kaynaklanan etkenlerden dolayı sonlanmaktadır. Buna göre TC nöronlar, GABA-erjik RE nöronlarda oluşan burst'ler nedeniyle artan bir şekilde hiperpolarize olarak, hiperpolarizasyon aktivasyonlu katyonik  $I_h$  akımı aktive eder ve daha sonra bu akım nöronun depolarizasyon eğilimini arttırarak düşük eşikli spike patlamalarının önüne geçmektedir [198-200, 286]. Burada yapılan çalışma sonuçları, spindle salınımların sonlanmasında hem kortikal projeksiyonların hem de talamik hücrelerin endojen karakteristiklerinin önemli olduğu ve bundan ileri gelen dinamiklerin  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerine, yani sinaptik etkiye, bağlı olarak modöle edilebildiğini ve böylece spike aktivitelerin deđiőtiđini göstermiştir. Dolayısıyla kortikal hücrelerde belirli bir seviyenin altında ya da üstünde asenkron aktivite diğer kortikal hücreleri ve sonuçta kortikotalamik projeksiyonlara bağlı olarak talamik hücreleri etkileyerek ağın genelinde faz uyumunun ortadan kalkmasına neden olabilmektedir. Benzer şekilde kortikal ve talamik TC hücrelerin in vivo kayıtları, spindle salınımların sonunda kortikal hücrelerde tonik depolarizasyon olduğunu ve daha sonrada bunun devam ettiği ve TC hücrelerde de spindle aktivitenin kaybolduğunu göstermektedir [175]. Matematik model çalışmaları, kortikotalamik nöronların tonik aktivitesinin RE ve TC hücreleri güçlü bir şekilde depolarize ettiğini ve buna bağlı olarak TC ve RE hücreler arasında rebound aktivitesinin yok olduğunu ve böylece spindle salınımların sonlandığını göstermiştir [106].

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MSS’de, birçok nörolojik ve nöropsikolojik rahatsızlığın oluşumunda ve ilerlemesinde sinaptik etkileşim anormalliklerinin kritik önemi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada yapılan ağ modellerinin analiz sonuçları, talamokortikal hücre gruplarında spatial senkronizasyonun ve temporal ritmisitenin, sinaptik etkinliğini modüle eden SW yeniden yapılandırma ve gürültülü sinaptik iletkenlik ile sıkı bir ilişkiye sahip olduğu göstermektedir.  $p$  ve  $\sigma_g$  parametre değerlerinin optimum olduğu bölgelerde güçlü senkronize salınımlar ve bazı değerlerde belirgin olmayan bir aktivite söz konusudur. Normal beyin fonksiyonlarında ne epilepsi, nörolojik tikler ve titreme gibi nörolojik rahatsızlıklarda görülen çok güçlü salınımlar nede tam tersi alzheimer, parkinson ve post-anoksikmyoklonus gibi nörolojik rahatsızlıklarda görülen çok zayıf ya da düzensiz salınımlar [42, 44, 45, 105, 208] istenen bir durum değildir. Buna göre burada elde edilen sonuçlar, normal ve anormal beyin fonksiyonlarının ve dolayısıyla çeşitli nörolojik rahatsızlıkların oluşumunun bu iki parametreyle oldukça ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca burada yapılan analiz sonuçları  $p$  ve  $\sigma_g$  parametrelerinin kortikal ve talamik hücrelerde eksitasyon ve inhibisyon dengesini düzenlediği ve bu dengenin nöronal aktivite örüntüsünü şekillendirdiği göstermektedir. Şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların bu dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı [305] ve inhibisyon dengesindeki bozulmaların otizm, tourette sendromu, distoni ve anksiyete gibi birçok nörolojik hastalığın en önemli sebebi olarak görüldüğü [105] göz önüne alındığında, bu iki parametrenin bu tip nörolojik ve nöropsikolojik rahatsızlıklarla da ilişkili olabileceği görülmektedir.

Fizyolojik ritimler tüm canlılarda yaşam fonksiyonlarının gerçekleşmesinde kritik bir öneme sahiptir. Sinir hücresi gibi vücuttaki birçok hücrenin içsel karakteristiklerinin ürettiği bu ritimlerin gerek birbirleriyle gerekse gürültü olarak ifade edilen çevresel etkileşimlere bağlı olarak yaşamsal birçok fonksiyon normal bir şekilde işlemektedir. Talamokortikal ağlarda senkronize salınımlar normal beyin fonksiyonlarıyla ilişkili olabileceği gibi bu salınımlardaki anormallikler hem nörolojik hem de nöropsikolojik birtakım patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Burada yapılan çalışma, morfolojik açıdan mümkün olduğunca gerçekçi ve detaylı kortikal, talamik ve talamokortikal ağ modellerine deneysel olarak uygulanması oldukça zor manipülasyonlar yapılarak topolojik yapının ve sinaptik iletkenlikte gürültü şiddetinin hücrelerin spatial senkronizasyonu ve temporal ritmisitesi ile ağın salınımlı aktivitesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bilinen ilk çalışmadır. Burada elde edilen sonuçlar, optimal SW olasılık ve gürültülü sinaptik iletkenlik standart sapma değerlerinde talamokortikal ağ modellerinin kendi iç dinamiklerine karşı hassasiyetlerinin artarak salınımlı aktivitelerinin güçlendiği ve ritmik salınımlı aktivitelerinin daha senkronize ve eşevresel oluşarak güçlü salınımlar oluşturduğu görülmüştür. Ayrıca bu iki parametrenin eksitasyon-inhibisyon dengesi



üzerinde oldukça etkili olduğu ve bazı parametre değerlerinde hücre aktivitelerinin ve salınım davranışının normalin üzerinde istenmeyen seviyelerde senkronize edilebildiği görülmüştür. Buna bağlı olarak small-world topolojik yapının ve gürültülü sinaptik iletkenliğin bazı nörolojik ve nöropsikolojik rahatsızlıkların oluşumuyla ve ilerlemesiyle ilişkili olabilecekleri görülmüştür.

#### Öneriler:

- Ağ modeller daha fazla sayıda kompartıman içeren hücre modelleri ve/veya daha fazla alt-kortikal bölge eklenerek genişletilebilir. Tabii bu durumda her adımdaki işlem yükü ve tüm benzetim için gerekli bellek ihtiyacı artacaktır. Bu nedenle oldukça hızlı işlem yapabilen ve yüksek bellek kapasitesine sahip donanıma ihtiyaç duyulacaktır. Ayrıca bu amaçla önerilecek optimum işlem yapabilen model ve bunu gerçekleştirecek algoritmalar da bu alanda yapılacak çalışmalara oldukça faydalı katkılar sağlayabilir.
- Small-world yapı beyin karmaşık yapısına uygun olmakla birlikte dinamik bir topolojik model değildir. Yani düğüm sayısı ve düğümler arasındaki bağlantılar önceden belirlenir ve benzetimin herhangi bir anında değiştirilmemektedirler. Oysa beyin dinamik bir yapıdır ve düğüm sayıları da düğümler arasındaki sinaptik bağların şiddeti değişebilmektedir. Bunu dikkate alacak bir çalışma bu alanda oldukça önemli sonuçlar sunabilir.

#### Yapılabilecekler:

- Her bir sinaptik reseptör tipi için ayrı çalışmalar ve analizler yapılarak, talamokortikal ağlarda yavaş ritmik salınım aktiviteleri üzerindeki etkileri ayrı ayrı araştırılabilir. Böylece hangi reseptörün daha etkili ya da domine edici role sahip olduğu anlaşılabilir.
- Talamokortikal ağlarda model esaslı sodyum ve potasyum kanal blokajının spindle ya da ritmik salınımlarla ilişkisi araştırılarak, sodyum ve potasyum akımlarının salınım aktivitesi ile ilişkileri ortaya çıkarılabilir.
- Kısa (short-term) ve uzun (long-term) sinaptik plastisite ile hafıza konsolidasyonunda kritik önemi olduğu bilinen talamik ya da talamokortikal ritmisite arasındaki ilişki, eğitilebilen (plastisite) ve spike aktivite örüntüsü şekillendirilebilen gerçekçi modellerle araştırılabilir.
- Kortikal PY ile IN hücrelerde RS, FRB ve IB gibi farklı elektrofizyolojik karakteristiklere sahip hücre gruplarının birarada bulunduğu heterojen talamokortikal ağ modelleri oluşturularak yavaş dalga aktivite dinamiklerindeki değişimler incelenebilir.
- Talamokortikal ağ modelinde özellikle kortiko-talamik ve talamo-kortikal projeksiyonların maksimum sinaptik iletkenliklerinin ve bu projeksiyonlarla ilişkili çeşitli dinamiklerin yavaş ritmik salınım davranışı üzerindeki etkileri araştırılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] M. Steriade, A. Nuñez and F. Amzica, *A novel slow ( $< 1$  Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components*, **J. Neurosci.**, 13(8) (1993) 3252-3265.
- [2] M. Steriade, D. A. McCormick and T. J. Sejnowski, *Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain*, **Science**, 262 (1993) 679-685.
- [3] M. Steriade, I. Timofeev and F. Grenier, *Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons*, **J. Neurophysiol.**, 85 (2001) 1969-1985.
- [4] I. Timofeev, F. Grenier and M. Steriade, *Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: an intracellular study*, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 98(4) (2001) 1924-1929.
- [5] S. A. Cairney, S. J. Durrant, J. Hulleman and P. A. Lewis, *Targeted memory reactivation during slow wave sleep facilitates emotional memory consolidation*, **Sleep**, 37(4) (2014) 701.
- [6] X. J. Wang, *Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition*, **Physiol. Rev.**, 90(3) (2010) 1195-268.
- [7] D. S. Bassett and E. D. Bullmore, *Small-world brain networks*, **Neuroscientist**, 12(6) (2006) 51.
- [8] M. Rudolph and A. Destexhe, *Do neocortical pyramidal neurons display stochastic resonance?*, **J. Comput. Neurosci.**, 11(1) (2001) 19-42.
- [9] W. C. Stacey and D. M. Durand, *Noise and coupling affect signal detection and bursting in a simulated physiological neural network*, **J. Neurophysiol.**, 88(5) (2002) 2598-2611.
- [10] W. C. Stacey, M. T. Lazarewicz and B. Litt, *Synaptic noise and physiological coupling generate high-frequency oscillations in a hippocampal computational model*, **J. Neurophysiol.**, 102(4) (2009) 2342-2357.
- [11] W. C. Stacey, A. Krieger and B. Litt, *Network recruitment to coherent oscillations in a hippocampal computer model*, **J. Neurophysiol.**, 105(4) (2011) 1464.
- [12] E. Niedermeyer and F. L. da Silva, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, Williams Wilkins, Baltimore, 2005.
- [13] T. H. Bullock, *Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich*, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 94(1) (1997) 1-6.
- [14] A., Destexhe and D. Contreras, *Neuronal computations with stochastic network states*, **Science**, 314(5796) (2006) 85-90.
- [15] A. Destexhe and T. J. Sejnowski, *Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations*, **Physiol. Rev.**, 83 (2003) 1401-1453,
- [16] M. Bonjean, T. Baker, M. Bazhenov, S. Cash, E. Halgren and T. Sejnowski, *Interactions between core and matrix thalamocortical projections in human sleep spindle synchronization*, **J. Neurosci.**, 32(15) (2012) 5250-5263.
- [17] D. Contreras and M. Steriade, *Spindle oscillation in cats: the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm*, **J. Physiol.**, 490 (1996) 159-179.
- [18] T. J. Sejnowski and A. Destexhe, *Why do we sleep?*, **Brain Res.**, 886(1) (2000) 208-223.
- [19] F. Amzica and M. Steriade, *Electrophysiological correlates of sleep delta waves*, **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 107(2) (1998) 69-83.
- [20] M. Steriade and R. R. Llinás, *The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay*, **Physiol. Rev.**, 68 (1988) 649-742.
- [21] M. Steriade, *Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems*, **Neurosci.**, 137(4) (2006) 1087-1106.

- [22] D. Contreras and R. Llinás, *Voltage-sensitive dye imaging of neocortical spatiotemporal dynamics to afferent activation frequency*, **J. Neurosci.**, 21(23) (2001) 9403-9413.
- [23] M. Penttonen and G. Buzsáki, *Natural logarithmic relationship between brain oscillators*, **Thalamus Relat. Syst.**, 2(02) (2003) 145-152.
- [24] M. P. Beenhakker and J. R. Huguenard, *Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy?*, **Neuron**, 62(5) (2009) 612-632.
- [25] F. Varela, J. Lachaux, E. Rodriguez and J. Martinerie, *The brainweb: phase synchronization and large-scale integration*, **Nat. Rev. Neurosci.**, 2 (2001) 229-239.
- [26] M. von Krosigk, T. Bal and D. A. McCormick, *Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus*, **Science**, 261 (1993) 361-364.
- [27] J. R. Huguenard and D. A. Prince, *A novel T-type current underlies prolonged Ca (2+)-dependent burst firing in GABAergic neurons of rat thalamic reticular nucleus*, **J. Neurosci.**, 12(10) (1992) 3804-3817.
- [28] A. Destexhe and T. J. Sejnowski, *Synchronized oscillations in thalamic networks: insights from modeling studies*, **Thalamus**, 2 (1997) 331-371.
- [29] A. Destexhe, M. Neubig, D. Ulrich and J. Huguenard, *Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells*, **J. Neurosci.**, 18 (1998) 3574-3588.
- [30] M. Bonjean, T. Baker, M. Lemieux, I. Timofeev, T. Sejnowski and M. Bazhenov, *Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo*, **J. Neurosci.**, 31(25) (2011) 9124-9134.
- [31] R. S. Morison and D. L. Bassett, *Electrical activity of the thalamus and basal ganglia in decorticate cats*, **J. Neurophysiol.**, 8 (1945) 309-314.
- [32] W. Singer, *Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning*, **Ann. Rev. Physiol.**, 55(1) (1993) 349-374.
- [33] W. Singer, "The role of synchrony in neocortical processing and synaptic plasticity", in E. Domany, J. L. van Hemmen and K. Schulten (Eds.), *Models of Neural Networks II*, Springer, New York, 1994, p. 141-173.
- [34] G. Buzsáki, *Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states*, **Neurosci.**, 31(3) (1989) 551-570.
- [35] M. Steriade, *Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks*, **Trends Neurosci.**, 22(8) (1999) 337-345.
- [36] P. J. Sjöström, E. A. Rancz, A. Roth and M. Häusser, *Dendritic excitability and synaptic plasticity*, **Physiol. Rev.**, 88(2) (2008) 769-840.
- [37] I. Timofeev, F. Grenier, M. Bazhenov, T. J. Sejnowski and M. Steriade, *Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs*, **Cereb. Cortex**, 10(12) (2000) 1185-1199.
- [38] M. Massimini, R. Huber, F. Ferrarelli, S. Hill and G. Tononi, *The sleep slow oscillation as a traveling wave*, **J. Neurosci.**, 24 (2004) 6862-6870.
- [39] I. Timofeev and M. Bazhenov, "Mechanisms and biological role of thalamocortical oscillations", in F. H. Columbus (Ed.), *Trends in chronobiology research*, Nova Science Publishers, New York, 2005, p. 1-47.
- [40] S. Gais, M. Mölle, K. Helms and J. Born, *Learning-dependent increases in sleep spindle density*, **J. Neurosci.**, 22(15) (2002) 6830-6834.
- [41] M. Steriade and I. Timofeev, *Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations*, **Neuron**, 37(4) (2003) 563-576.
- [42] C. S. Herrmann and T. Demiralp, *Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders*, **Clin. Neurophysiol.**, 116(12) (2005) 2719-2733.
- [43] M. Le Van Quyen., J. Martinerie, V. Navarro, P. Boon, M. D'Havé, C. Adam, B. Renault, F. Varela and M. Baulac, *Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings*, **Lancet**, 357(9251) (2001) 183-188.
- [44] J. M. Hurtado, J. P. Lachaux, D. J. Beckley, C. M. Gray and K. A. Sigvardt, *Inter- and intralimb oscillator coupling in parkinsonian tremor*, **Mov. disord.**, 15(4) (2000) 683-691.

- [45] G. Tononi and G. M. Edelman, *Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration*, **Brain Res. Rev.**, 31(2) (2000) 391-400.
- [46] W. R. Softky and C. Koch, *The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs*, **J. Neurosci.**, 13 (1993) 334-350.
- [47] M. N. Shadlen and W. T. Newsome, *Noise, neural codes and cortical organization*, **Curr. Opin. Neurobiol.**, 4 (1994) 569-579.
- [48] W. Bair, C. Koch, W. Newsome and K. Britten, *Power spectrum analysis of bursting cells in area MT in the behaving monkey*, **J. Neurosci.**, 14(5) (1994) 2870-2892.
- [49] E. Salinas and T. J. Sejnowski, *Impact of correlated synaptic input on output firing rate and variability in simple neuronal models*, **J. Neurosci.**, 20(16) (2000) 6193-6209.
- [50] A. Destexhe, M. Rudolph and D. Paré, *The high-conductance state of neocortical neurons in vivo*, **Nat. Rev. Neurosci.**, 4 (2003) 739-751.
- [51] A. Destexhe, *Self-sustained asynchronous irregular states and Up-Down states in thalamic, cortical and thalamocortical networks of nonlinear integrate-and-fire neurons*, **J. Comput. Neurosci.**, 27 (2009) 493-506.
- [52] B. B. Averbeck, P. E. Latham and A. Pouget, *Neural correlations, population coding and computation*, **Nat. Rev. Neurosci.**, 7(5) (2006) 358-366.
- [53] G. Deco, E. T. Rolls and R. Romo, *Stochastic dynamics as a principle of brain function*, **Prog. Neurobiol.**, 88(1) (2009) 1-16.
- [54] A. Destexhe, *High-conductance state*, **Scholarpedia**, 2(11) (2007) 1341
- [55] A. Destexhe and M. Rudolph-Lilith, "Noisy Dendrites: Models of Dendritic Integration In Vivo", in H. Cuntz, M. W. H. Remme and B. Torben-Nielsen (Eds.), *The Computing Dendrite*, Springer, New York, 2014, p. 173-190.
- [56] N. Hô and A. Destexhe, *Synaptic background activity enhances the responsiveness of neocortical pyramidal neurons*, **J. Neurophysiol.**, 84(3) (2000) 1488-1496.
- [57] A. Destexhe, M. Rudolph, J. M. Fellous and T. J. Sejnowski, *Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons*, **Neurosci.**, 107 (2001) 13-24.
- [58] F. S. Chance, L. F. Abbott and A. D. Reyes, *Gain modulation from background synaptic input*, **Neuron**, 35(4) (2002) 773-782.
- [59] J. M. Fellous, M. Rudolph, A. Destexhe and T. J. Sejnowski, *Synaptic background noise controls the input/output characteristics of single cells in an in vitro model of in vivo activity*, **Neurosci.**, 122(3) (2003) 811-829.
- [60] Y. Shu, A. Hasenstaub, M. Badoual, T. Bal and D. A. McCormick, *Barrages of synaptic activity control the gain and sensitivity of cortical neurons*, **J. Neurosci.**, 23(32) (2003) 10388-10401.
- [61] A. Longtin, *Mechanisms of stochastic phase locking*, **Chaos**, 5(1) (1995) 209-215.
- [62] K. Wiesenfeld and F. Moss, *Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS*, **Nature**, 373(6509) (1995) 33-36.
- [63] G. Schmid, I. Goychuk and P. Hänggi, *Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies*, **Europhys. Lett.**, 56(1) (2001) 22.
- [64] Y. Wang, D. T. Chik and Z. D. Wang, *Coherence resonance and noise-induced synchronization in globally coupled Hodgkin-Huxley neurons*, **Phys. Rev. E**, 61(1) (2000) 740.
- [65] D. Paré, E. Shink, H. Gaudreau, A. Destexhe and E. J. Lang, *Impact of spontaneous synaptic activity on the resting properties of cat neocortical pyramidal neurons in vivo*, **J. Neurophysiol.**, 79(3) (1998) 1450-1460.
- [66] A. Destexhe and D. Paré, *Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo*, **J. Neurophysiol.**, 81(4) (1999) 1531-1547.
- [67] W. C. Stacey and D. M. Durand, *Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons*, **J. Neurophysiol.**, 83(3) (2000) 1394-1402.
- [68] D. J. Felleman and D. C. Van Essen, *Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex*, **Cereb. Cortex**, 1(1) (1991) 1-47.
- [69] M. P. Young, *Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system*, **Nature**, 358(6382) (1992) 152-155.

- [70] M. P. Young, *The organization of neural systems in the primate cerebral cortex*, **Proc. R. Soc. Lond. B**, 252(1333) (1993) 13-18.
- [71] D. J. Watts and S. H. Strogatz, *Collective dynamics of 'small-world' networks*, **Nature**, 393(6684) (1998) 440-442.
- [72] C. C. Hilgetag and S. Grant, *Uniformity, specificity and variability of corticocortical connectivity*, **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.**, 355(1393) (2000) 7-20.
- [73] C. J. Stam, *Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network?*, **Neurosci. Lett.**, 355(1) (2004) 25-28.
- [74] C. J. Stam, B. F. Jones, G. Nolte, M. Breakspear and P. Scheltens, *Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease*, **Cereb. Cortex**, 17(1) (2007) 92-99.
- [75] S. Achard, R. Salvador, B. Whitcher, J. Suckling and E. D. Bullmore, *A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs*, **J. Neurosci.**, 26(1) (2006) 63-72.
- [76] Y. He, Z. J. Chen and A. C. Evans, *Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI*, **Cereb. Cortex**, 17(10) (2007) 2407-2419.
- [77] D. S. Bassett, E. Bullmore, B. A. Verchinski, V. S. Mattay, D. R. Weinberger and A. Meyer-Lindenberg, *Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia*, **J. Neurosci.**, 28(37) (2008) 9239-9248.
- [78] G. Buzsáki, C. Geisler, D. A. Henze and X. J. Wang, *Interneuron diversity series: circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons*, **Trends Neurosci.**, 27(4) (2004) 186-193.
- [79] J. Karbowski, *Optimal wiring principle and plateaus in the degree of separation for cortical neurons*, **Phys. Rev. Lett.**, 86(16) (2001) 3674.
- [80] L. F. Lago-Fernández, R. Huerta, F. Corbacho and J. A. Sigüenza, *Fast response and temporal coherent oscillations in small-world networks*, **Phys. Rev. Lett.**, 84(12) (2000) 2758.
- [81] O. Sporns, G. Tononi and G. M. Edelman, *Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices*, **Cereb. Cortex**, 10(2) (2000) 127-141.
- [82] S. H. Strogatz, *Exploring complex networks*, **Nature**, 410(6825) (2001) 268-276.
- [83] X. J. Sun, J. Z. Lei, M. Perc, Q. S. Lu and S. J. Lv, *Effects of channel noise on firing coherence of small-world Hodgkin-Huxley neuronal networks*, **Euro. Phys. J. B**, 79(1) (2011) 61-66.
- [84] I. Timofeev, M. Bazhenov, J. Seigneur and T. Sejnowski, "Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy", in J. L. Noebels, M. Avoli, M. A., Rogawski et al. (Eds.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies (Internet)*, 4th edition, National Center for Biotechnology Information, Bethesda, US, 2012.
- [85] E. R. Kandel, J. H. Schwartz and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, 2000.
- [86] D. L. Schacter, D. T. Gilbert and D. M. Wegner, *Psychology*, Worth Publishers, New York, USA, 2010.
- [87] S. M. Sherman and R. W. Guillery, *The role of the thalamus in the flow of information to the cortex*, **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.**, 357(1428) (2002) 1695-1708.
- [88] S. M. Sherman and R. W. Guillery, *Exploring the Thalamus and its Role in Cortical Function*, MIT Press, Cambridge, 2006.
- [89] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2006.
- [90] S. Hofer and J. Frahm, *Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging*, **Neuroimage**, 32(3) (2006) 989-994.
- [91] J. M. Fuster, *Cortex and mind: Unifying Cognition*, Oxford University Press, New York, 2003.

- [92] V. B. Mountcastle, *The columnar organization of the neocortex*, **Brain**, 120(4) (1997) 701-722.
- [93] S. L. Ranson, *The Anatomy of the Nervous System*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1920.
- [94] K. Y. Kwan, N. Šestan and E. S. Anton, *Transcriptional co-regulation of neuronal migration and laminar identity in the neocortex*, **Development**, 139(9) (2012) 1535-1546.
- [95] M. Abeles, *Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1991.
- [96] H. Markram, M. Toledo-Rodriguez, Y. Wang, A. Gupta, G. Silberberg and C. Wu, *Interneurons of the neocortical inhibitory system*, **Nat. Rev. Neurosci.**, 5(10) (2004) 793-807.
- [97] A. W. Campbell, *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1905.
- [98] S. R. Cajal, *Texture of the Nervous System of man and the Vertebrates*, Springer, Vienna/New York, 1999.
- [99] K. Brodmann and L. J. Garey, *Brodmann's: Localisation in the Cerebral Cortex*, Springer Science & Business Media, USA, 2007.
- [100] R. J. Douglas and K. A. Martin, *Neuronal circuits of the neocortex*, **Annu. Rev. Neurosci.**, 27 (2004) 419–451.
- [101] F. Briggs, *Organizing principles of cortical layer 6*, **Front. Neural Circuits**, 4(3) (2010) 1-8.
- [102] D. A. McCormick, B. W. Connors, J. W. Lighthall and D. A. Prince, *Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex*, **J. Neurophysiol.**, 54 (1985) 782-806.
- [103] B. W. Connors and M. J. Gutnick, *Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons*, **Trends Neurosci.**, 13(3) (1990) 99-104.
- [104] M. Toledo-Rodriguez, A. Gupta, Y. Wang, C.Z. Wu and H. Markram, “Neocortex: Basic neuron types”, in M.A. Arbib (Ed.), *The handbook of brain theory and neural networks*, MIT Press, Cambridge, 2003, p.719-725.
- [105] C. Arber and M. Li, *Cortical interneurons from human pluripotent stem cells: prospects for neurological and psychiatric disease*, **Front. Cell Neurosci.**, 7 (2013) 10.
- [106] M. Steriade, *Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems*, **J. Neurophysiol.**, 86(1) (2001) 1-39.
- [107] M. Steriade, *Neocortical cell classes are flexible entities*, **Nat. Rev. Neurosci.**, 5(2) (2004) 121-134.
- [108] C. M. Gray and D. A. McCormick, *Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex*, **Science**, 274(5284) (1996) 109-113.
- [109] M. Steriade, I. Timofeev, N. Dürmüller and F. Grenier, *Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz) spike bursts*, **J. Neurophysiol.**, 79(1) (1998) 483-490.
- [110] A. Gupta, Y. Wang and H. Markram, *Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex*, **Science**, 287(5451) (2000) 273-278.
- [111] Y. Kawaguchi, *Physiological subgroups of nonpyramidal cells with specific morphological characteristics in layer II/III of rat frontal cortex*, **J. Neurosci.**, 15(4) (1995) 2638-2655.
- [112] J. R. Gibson, M. Beierlein and B. W. Connors, *Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex*, **Nature**, 402(6757) (1999) 75-79.
- [113] E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*, MIT press, Cambridge (Massachusetts), 2007.
- [114] Y. Kawaguchi, *Groupings of nonpyramidal and pyramidal cells with specific physiological and morphological characteristics in rat frontal cortex*, **J. Neurophysiol.**, 69(2) (1993) 416-416.

- [115] Z. Wang and D. A. McCormick, *Control of firing mode of corticotectal and corticopontine layer V burst-generating neurons by norepinephrine, acetylcholine, and 1S, 3R-ACPD*, **J. Neurosci.**, 13(5) (1993) 2199-2216.
- [116] M. Steriade, F. Amzica and A. Nuñez, *Cholinergic and noradrenergic modulation of the slow (approximately 0.3 Hz) oscillation in neocortical cells*, **J. Neurophysiol.**, 70 (1993) 1385-1400.
- [117] M. S. Jensen and Y. Yaari, *Role of intrinsic burst firing, potassium accumulation, and electrical coupling in the elevated potassium model of hippocampal epilepsy*, **J. neurophysiol.**, 77(3) (1997) 1224-1233.
- [118] M. E. Tagluk and R. Tekin, *The influence of ion concentrations on the dynamic behavior of the Hodgkin–Huxley model-based cortical network*, **Cogn. Neurodyn.**, 8(4) (2014) 287-298.
- [119] M. Deschênes, M. Paradis, J. P. Roy and M. Steriade, *Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting properties and burst discharges*, **J. Neurophysiol.**, 51(6) (1984) 1196-1219.
- [120] E. G. Jones, *The thalamus*, Plenum, New York, 1985.
- [121] M. Steriade, E. G. Jones and D. A. McCormick, *Thalamus Vol 1: Organisation and function*, Elsevier, Oxford, 1997.
- [122] H. Jahnsen and R. Llinás, *Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study*, **J. Physiol.**, 349(1) (1984) 205-226.
- [123] D. Golomb, X. J. Wang and J. Rinzel, *Synchronization properties of spindle oscillations in a thalamic reticular nucleus model*, **J. Neurophysiol.**, 72(3) (1994) 1109-1126.
- [124] D. Golomb, X. J. Wang and J. Rinzel, *Propagation of spindle waves in a thalamic slice model*, **J. Neurophysiol.**, 75 (1996) 750-769.
- [125] T. Bal, M. von Krosigk and D. A. McCormick, *Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro*, **J. Physiol.**, 483(3) (1995) 641-663.
- [126] T. Bal, M. von Krosigk and D. A. McCormick, *Role of the ferret perigeniculate nucleus in the generation of synchronized oscillations in vitro*, **J. Physiol.**, 483(3) (1995) 665-685.
- [127] H. Jahnsen and R. Llinás, *Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro*, **J. Physiol.**, 349 (1984) 227-247.
- [128] R. R. Llinás, *The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function*, **Science**, 242 (1988) 1654-1664.
- [129] J. R. Huguenard, *Low-threshold calcium currents in central nervous system neurons*, **Ann. Rev. Physiol.**, 58(1) (1996) 329-348.
- [130] M. Steriade and M. Deschênes, *The thalamus as a neuronal oscillator*, **Brain Res. Rev.**, 8(1) (1984) 1-63.
- [131] D. A. McCormick and T. Bal, *Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms*, **Ann. Rev. Neurosci.**, 20(1) (1997) 185-215.
- [132] W. Gerstner and W. M. Kistler, *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- [133] H. C. Tuckwell, *Introduction to Theoretical Neurobiology*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1988.
- [134] D. Enderle and S. Blanchard, *Introduction to Biomedical Engineering*, Academic Press, California, 2000.
- [135] B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer, Sunderland, MA, USA, 2001.
- [136] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*, **J. Physiol.**, 116(4) (1952) 449-472.
- [137] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, **J. Physiol.**, 117(4) (1952) 500-544.
- [138] P. Dayan and L. F. Abbott, *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, MIT Press, Boston, 2002.

- [139] F. Gabbiani and S. J. Cox, *Mathematics for Neuroscientists*, Academic Press, New York, 2010.
- [140] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo*, **J. Physiol.**, 116(4) (1952) 473-496.
- [141] A. Destexhe, Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski, *Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism*, **J. Comp. Neurosci.**, 1(3) (1994) 195-230.
- [142] A. Destexhe, T. Bal, D. A. McCormick and T. J. Sejnowski, *Ionic mechanisms underlying synchronized oscillations and propagating waves in a model of ferret thalamic slices*, **J. Neurophysiol.**, 76 (1996) 2049-2070.
- [143] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo*, **J. Physiol.**, 116(4) (1952) 497-506.
- [144] C. Koch, *Biophysics of Computation*, Oxford University Press, New York, 1999.
- [145] J. R. Huguenard, D. A. Coulter and D. A. Prince, *A fast transient potassium current in thalamic relay neurons: kinetics of activation and inactivation*, **J. Neurophysiol.**, 66(4) (1991) 1304-1315.
- [146] J. R. Huguenard and D. A. Prince, *Slow inactivation of a TEA-sensitive K current in acutely isolated rat thalamic relay neurons*, **J. Neurophysiol.**, 66(4) (1991) 1316-1328.
- [147] D. A. McCormick, Z. Wang and J. Huguenard, *Neurotransmitter control of neocortical neuronal activity and excitability*, **Cereb. Cortex**, 3 (1993) 387-398.
- [148] D. A. McCormick and J. R. Huguenard, *A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons*, **J. Neurophysiol.**, 68 (1992) 1384-1384.
- [149] M. Tanabe, B. H. Gähwiler and U. Gerber, *L-type Ca<sup>2+</sup> channels mediate the slow Ca<sup>2+</sup>-dependent afterhyperpolarization current in rat CA3 pyramidal cells in vitro*, **J. Neurophysiol.**, 80(5) (1998) 2268-2273.
- [150] T. Bal and D. A. McCormick, *Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker*, **J. Physiol.**, 468(1) (1993) 669-691.
- [151] A. R. Kay, M. Sugimori and R. Llinás, *Kinetic and stochastic properties of a persistent sodium current in mature guinea pig cerebellar Purkinje cells*, **J. Neurophysiol.**, 80(3) (1998) 1167-1179.
- [152] M. Manuel, D. Zytynski and C. Meunier, *The dendritic location of the L-type current and its deactivation by the somatic AHP current both contribute to firing bistability in motoneurons*, **Front. Comput. Neurosci.**, 8 (2014) 4.
- [153] J.R. Gibson and B.W. Connors, "Neocortex: Chemical and electrical synapses", in M. A. Arbib (Ed.), *The handbook of brain theory and neural networks*, MIT Press, Cambridge, 2003, p. 725-729.
- [154] A. Destexhe, M. Mainen and T. J. Sejnowski, "Kinetic models of synaptic transmission", in C. Koch and I. Segev (Eds.), *Methods in neuronal modeling*, MIT press, Cambridge, 1998, p. 1-26.
- [155] D. Ng, G. M. Pitcher, R. K. Szilard, A. Sertié, M. Kanisek, S. J. Clapcote et al., *Neto1 is a novel CUB-domain NMDA receptor-interacting protein required for synaptic plasticity and learning*, **PLoS biol.**, 7(2) (2009) e41.
- [156] A. Destexhe and T. J. Sejnowski, *G-protein activation kinetics and spillover of GABA may account for differences between inhibitory responses in the hippocampus and thalamus*, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 92(21) (1995) 9515-9519.
- [157] T. S. Otis and I. Mody, *Modulation of decay kinetics and frequency of GABA<sub>A</sub> receptor-mediated spontaneous inhibitory postsynaptic currents in hippocampal neurons*, **Neurosci.**, 49(1) (1992) 13-32.
- [158] T. S. Otis, Y. De Koninck and I. Mody, *Characterization of synaptically elicited GABAB responses using patch-clamp recordings in rat hippocampal slices*, **J. Physiol.**, 463 (1993) 391-407.
- [159] A. Destexhe, Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski, *An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding*, **Neural Comput.**, 6 (1994) 14-18.



- [160] A. Destexhe, D. Contreras, T. J. Sejnowski and M. Steriade, *Modeling the control of reticular thalamic oscillations by neuromodulators*, **Neuroreport.**, 5 (1994) 2217-2220.
- [161] M. Bazhenov, I. Timofeev, M. Steriade and T. J. Sejnowski, *Cellular and network models for intrathalamic augmenting responses during 10 Hz stimulation*, **J. Neurophysiol.**, 79 (1998) 2730-2748.
- [162] A. Destexhe, *Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABA receptors*, **J. Neurosci.**, 18(21) (1998) 9099-9111.
- [163] P. L. Nunez and R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain*, Oxford university press, Oxford, UK, 2006.
- [164] F. L. da Silva, "The generation of electric and magnetic signals of the brain by local networks", in R. Greger and U. Windhorst (eds.), *In Comprehensive human physiology*, vol 1, Springer, Berlin, 1996, p. 509-531.
- [165] C. Bédard, H. Kröger and A. Destexhe, *Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space*, **Biophys. J.**, 86(3) (2004) 1829-1842.
- [166] A. Destexhe, A. Babloyantz and T. J. Sejnowski, *Ionic mechanisms for intrinsic slow oscillations in thalamic relay neurons*, **Biophys. J.**, 65(4) (1993) 1538-1552.
- [167] A. Destexhe, D. A. McCormick and T. J. Sejnowski, *A model for 8-10 Hz spindling in interconnected thalamic relay and reticularis neurons*, **Biophys. J.**, 65(6) (1993) 2473-2477.
- [168] B. Hutcheon and Y. Yarom, *Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons*, **Trends Neurosci.**, 23(5) (2000) 216-222.
- [169] A. Destexhe, S. W. Hughes, M. Rudolph and V. Crunelli, *Are corticothalamic 'up' states fragments of wakefulness?*, **Trends Neurosci.**, 30(7) (2007) 334-342.
- [170] G. Tononi and G. M. Edelman, *Consciousness and complexity*, **Science**, 282(5395) (1998) 1846-1851.
- [171] C. M. Gray, P. König, A. K. Engel and W. Singer, *Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties*, **Nature**, 338(6213) (1989) 334-337.
- [172] M. A. Wilson and B. L. McNaughton, *Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep*, **Science**, 265(5172) (1994) 676-679.
- [173] G. Buzsáki and A. Draguhn, *Neuronal oscillations in cortical networks*, **Science**, 304(5679) (2004) 1926-1929.
- [174] D. Contreras, I. Timofeev and M. Steriade, *Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks*, **J. Physiol.**, 494 (1996) 251-264.
- [175] I. Timofeev, M. Bazhenov, T. J. Sejnowski and M. Steriade, *Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity*, **Thal. Rel. Syst.**, 1 (2001) 53-69.
- [176] M. Massimini and F. Amzica, *Extracellular calcium fluctuations and intracellular potentials in the cortex during the slow sleep oscillation*, **J. Neurophysiol.**, 85(3) (2001) 1346-1350.
- [177] R. Huber, M. F. Ghilardi, M. Massimini and G. Tononi, *Local sleep and learning*, **Nature**, 430(6995) (2004) 78-81.
- [178] R. Stickgold, *Sleep-dependent memory consolidation*, **Nature**, 437(7063) (2005) 1272-1278.
- [179] J. Born, B. Rasch and S. Gais, *Sleep to remember*, **Neuroscientist**, 12(5) (2006) 410-424.
- [180] L. Marshall, H. Helgadóttir, M. Mölle and J. Born, *Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory*, **Nature**, 444(7119) (2006) 610-613.
- [181] E. V. van Dongen, A. Takashima, M. Barth, J. Zapp, L. R. Schad, K. A. Paller and G. Fernández, *Memory stabilization with targeted reactivation during human slow-wave sleep*, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 109(26) (2012) 10575-10580.

- [182] S. Diekelmann, S. Biggel, B. Rasch and J. Born, *Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations*, **Neurobiol. Learn. Mem.**, 98(2) (2012) 103-111.
- [183] G. Buzsáki, *Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective*, **J. Sleep Res.**, 7(S1) (1998) 17-23.
- [184] S. Gais, W. Plihal, U. Wagner and J. Born, *Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills*, **Nat. Neurosci.**, 3(12) (2000) 1335-1339.
- [185] R. Stickgold, L. James and J. A. Hobson, *Visual discrimination learning requires sleep after training*, **Nat. neurosci.**, 3(12) (2000) 1237-1238.
- [186] M. Steriade, A. Nuñez and F. Amzica, *Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram*, **J. Neurosci.**, 13(8) (1993) 3266-3283.
- [187] F. Amzica and M. Steriade, *The K-complex: its slow (< 1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves*, **Neurology**, 49(4) (1997) 952-959.
- [188] V. Crunelli and S. W. Hughes, *The slow (< 1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators*, **Nat. neurosci.**, 13(1) (2010) 9-17.
- [189] C. J. Wilson and Y. Kawaguchi, *The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons*, **J. Neurosci.**, 16(7) (1996) 2397-2410.
- [190] S. Mahon, N. Vautrelle, L. Pezard, S. J. Slaght, J. M. Deniau, G. Chouvet and S. Charpier, *Distinct patterns of striatal medium spiny neuron activity during the natural sleep-wake cycle*, **J. Neurosci.**, 26(48) (2006) 12587-12595.
- [191] G. Buzsáki, *Theta oscillations in the hippocampus*, **Neuron**, 33(3) (2002) 325-340.
- [192] F. Grenier, I. Timofeev and M. Steriade, *Focal synchronization of ripples (80–200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates*, **J. Neurophysiol.**, 86(4) (2001) 1884-1898.
- [193] D. Contreras and M. Steriade, *Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships*, **J. Neurosci.**, 15(1) (1995) 604-622.
- [194] F. Amzica and M. Steriade, *Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex*, **Neurosci.**, 82(3) (1998) 671-686.
- [195] U. Kim, T. Bal and D. A. McCormick, *Spindle waves are propagating synchronized oscillations in the ferret LGNd in vitro*, **J. Neurophysiol.**, 74 (1995) 1301-1323.
- [196] D. Contreras, A. Destexhe, T. J. Sejnowski and M. Steriade, *Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback*, **Science**, 274(5288) (1996) 771-774.
- [197] I. Timofeev and M. Steriade, *Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats*, **J. Neurophysiol.**, 76(6) (1996) 4152–4168.
- [198] D. A. McCormick and H. C. Pape, *Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones*, **J. Physiol.**, 431(1) (1990) 291-318.
- [199] I. Soltesz, S. Lightowler, N. Leresche, D. Jassik-Gerschenfeld, C. E. Pollard and V. Crunelli, *Two inward currents and the transformation of low-frequency oscillations of rat and cat thalamocortical cells*, **J. Physiol.**, 441(1) (1991) 175-197.
- [200] R. C. Dossi, A. Nuñez and M. Steriade, *Electrophysiology of a slow (0.5-4 Hz) intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurones in vivo*, **J. Physiol.**, 447 (1992) 215-234.
- [201] M. Steriade, F. Amzica and D. Contreras, *Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation*, **J. Neurosci.**, 16(1) (1996) 392-417.
- [202] M. Steriade, D. Contreras, F. Amzica and I. Timofeev, *Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks*, **J. Neurosci.**, 16(8) (1996) 2788-2808.
- [203] A. Nuñez, F. Amzica and M. Steriade, *Voltage-dependent fast (20–40 Hz) oscillations in long-axonated neocortical neurons*, **Neuroscience.**, 51(1) (1992) 7-10.
- [204] M. Steriade and F. Amzica, *Intracortical and corticothalamic coherence of fast spontaneous oscillations*, **Proc. Nat. Acad. of Sci.**, 93(6) (1996) 2533-2538.

- [205] R. D. Traub, E. H. Buhl, T. Gloveli and M. A. Whittington, *Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing persistent Na<sup>+</sup> conductance or by blocking BK channels*, **J. Neurophysiol.**, 89(2) (2003) 909-921.
- [206] R. D. Traub, M. O. Cunningham, T. Gloveli, F. E. LeBeau, A. Bibbig, E. H. Buhl and M. A. Whittington, *GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations*, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 100(19) (2003) 11047-11052.
- [207] L. J. DeFelice and A. Isaac, *Chaotic states in a random world: Relationship between the nonlinear differential equations of excitability and the stochastic properties of ion channels*, **J. Stat. Phys.**, 70(1-2) (1993) 339-354.
- [208] L. Glass, *Synchronization and rhythmic processes in physiology*, **Nature**, 410(6825) (2001) 277-284.
- [209] M. R. Guevara and T. J. Lewis, *A minimal single-channel model for the regularity of beating in the sinoatrial node*, **Chaos**, 5(1) (1995) 174-183.
- [210] G. E. Uhlenbeck and L. S. Ornstein, *On the theory of the Brownian motion*, **Phys. Rev.**, 36(5) (1930) 823-841.
- [211] L. Gammaitoni, P. Hänggi, P. Jung and F. Marchioni, *Stochastic resonance*, **Rev. Mod. Phys.**, 70(1) (1998) 223-288.
- [212] J. K. Douglass, L. Wilkens, E. Pantazelou and F. Moss, *Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance*, **Nature**, 365(6444) (1993) 337-340.
- [213] J. J. Collins, T. T. Imhoff and P. Grigg, *Noise-enhanced information transmission in rat SAI cutaneous mechanoreceptors via aperiodic stochastic resonance*, **J. Neurophysiol.**, 76(1) (1996) 642-645.
- [214] P. E. Greenwood, L. M. Ward, D. F. Russell, A. Neiman and F. Moss, *Stochastic resonance enhances the electrosensory information available to paddlefish for prey capture*, **Phys. Rev. Lett.**, 84(20) (2000) 4773.
- [215] J. J. Collins, T. T. Imhoff and P. Grigg, *Noise-mediated enhancements and decrements in human tactile sensation*, **Phys. Rev. E**, 56(1) (1997) 923.
- [216] E. Simonotto, M. Riani, C. Seife, M. Roberts, J. Twitty and F. Moss, *Visual perception of stochastic resonance*, **Phys. Rev. Lett.**, 78(6) (1997) 1186.
- [217] K. A. Richardson, T. T. Imhoff, P. Grigg and J. J. Collins, *Using electrical noise to enhance the ability of humans to detect subthreshold mechanical cutaneous stimuli*, **Chaos**, 8(3) (1998) 599-603.
- [218] V. Braitenberg and A. Schüz, *Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity*, Springer, Berlin, 1998.
- [219] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez and D. U. Hwang, *Complex networks: Structure and Dynamics*, **Phys. Rep.**, 424(4) (2006) 175-308.
- [220] L. Muller, A. Destexhe and M. Rudolph-Lilith, *Brain networks: small-worlds, after all?*, **New J. Phys.**, 16(10) (2014) 105004.
- [221] R. Albert and A. L. Barabási, *Statistical mechanics of complex networks*, **Rev. Mod. Phys.**, 74(1) (2002) 47.
- [222] M. D. Humphries and K. Gurney, *Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence*, **PLoS one**, 3(4) (2008) e0002051.
- [223] P. Erdős and A. Rényi, *On the evolution of random graphs*, **Publ. Math. Inst. Hungar. Acad. Sci.**, 5 (1960) 17-61.
- [224] M. D. Humphries, K. Gurney and T. J. Prescott, *The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network*, **Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.**, 273(1585) (2006) 503-511.
- [225] Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski, *Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons*, **Nature**, 382 (1996) 363-366.
- [226] A. Destexhe, D. Contreras and M. Steriade, *Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells*, **J. Neurophysiol.**, 79 (1998) 999-1016.

- [227] D. A. Coulter, J. R. Huguenard and D. A. Prince, *Calcium currents in rat thalamocortical relay neurones: kinetic properties of the transient, low-threshold current*, **J. Physiol.**, 414 (1989) 587-604, 1989.
- [228] R. D. Traub, R. K. Wong, R. Miles and H. Michelson, *A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances*, **J. Neurophysiol.**, 66(2) (1991) 635-650.
- [229] P. F. Pinsky and J. Rinzel, *Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons*, **J. Comput. Neurosci.**, 1(1-2) (1994) 39-60.
- [230] C. Alzheimer, P. C. Schwindt and W. E. Crill, *Modal gating of Na<sup>+</sup> channels as a mechanism of persistent Na<sup>+</sup> current in pyramidal neurons from rat and cat sensorimotor cortex*, **J. Neurosci.**, 13(2) (1993) 660-673.
- [231] M. Bazhenov, I. Timofeev, M. Steriade and T. J. Sejnowski, *Computational models of thalamocortical augmenting responses*, **J. Neurosci.**, 18 (1998) 6444-6465.
- [232] M. Bazhenov, I. Timofeev, M. Steriade and T. J. Sejnowski, *Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States*, **J. Neurosci.**, 22 (2002) 8691-8704.
- [233] A. T. Schaefer, M. E. Larkum, B. Sakmann and A. Roth, *Coincidence detection in pyramidal neurons is tuned by their dendritic branching pattern*, **J. Neurophysiol.**, 89(6) (2003) 3143-3154.
- [234] Z. F. Mainen, J. Joerges, J. R. Huguenard and T. J. Sejnowski, *A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons*, **Neuron**, 15(6) (1995) 1427-1439.
- [235] J. R. Huguenard, O. P. Hamill and D. A. Prince, *Developmental changes in Na<sup>+</sup> conductances in rat neocortical neurons: appearance of a slowly inactivating component*, **J. Neurophysiol.**, 59(3) (1988) 778-795.
- [236] O. P. Hamill, J. R. Huguenard and D. A. Prince, *Patch-clamp studies of voltage-gated currents in identified neurons of the rat cerebral cortex*, **Cereb. Cortex**, 1(1) (1991) 48-61.
- [237] T. R. Cummins, Y. I. N. G. Xia and G. G. Haddad, *Functional properties of rat and human neocortical voltage-sensitive sodium currents*, **J. Neurophysiol.**, 71(3) (1994) 1052-1064.
- [238] W. M. Yamada, C. Koch and P. R. Adams, "Multiple channels and calcium Dynamics", in C. Koch and I. Segev (Eds.), *Methods in neuronal modeling*, MIT press, Cambridge, 1998, p. 137-170.
- [239] Y. Gutfreund and I. Segev, *Subthreshold oscillations and resonant frequency in guinea-pig cortical neurons: physiology and modelling*, **J. Physiol.**, 483(3) (1995) 621-640.
- [240] P. Pennefather, B. Lancaster, P. R. Adams and R. A. Nicoll, *Two distinct Ca-dependent K currents in bullfrog sympathetic ganglion cells*, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 82(9) (1985) 3040-3044.
- [241] I. Reuveni, A. Friedman, Y. Amitai and M. J. Gutnick, *Stepwise repolarization from Ca<sup>2+</sup> plateaus in neocortical pyramidal cells: evidence for nonhomogeneous distribution of HVA Ca<sup>2+</sup> channels in dendrites*, **J. Neurosci.**, 13(11) (1993) 4609-4621.
- [242] M. E. Larkum, K. M. M. Kaiser and B. Sakmann, *Calcium electrogenesis in distal apical dendrites of layer 5 pyramidal cells at a critical frequency of back-propagating action potentials*, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 96(25) (1999) 14600-14604.
- [243] R. D. Traub and R. Miles, *Neuronal networks of the hippocampus*, Cambridge University Press, New York, 2008.
- [244] J. R. Huguenard and D. A. McCormick, *Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons*, **J. Neurophysiol.**, 68(4) (1992) 1373-1383.
- [245] M. Pospischil, M. Toledo-Rodriguez, C. Monier, Z. Piwkowska, T. Bal, Y. Frégnac et al., *Minimal Hodgkin–Huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons*, **Biol. Cybernetics**, 99(4-5) (2008) 427-441.
- [246] A. Destexhe, D. Contreras, T. J. Sejnowski and M. Steriade, *A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus*, **J. Neurophysiol.**, 72 (1994) 803-818.

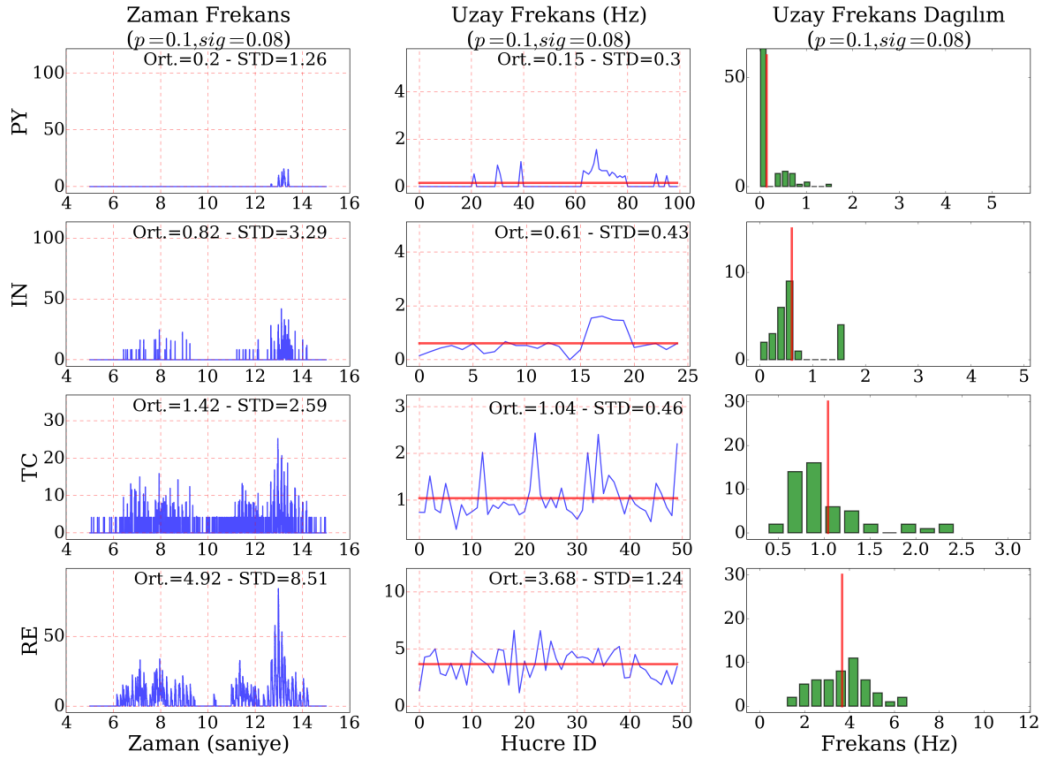
- [247] A. Destexhe, D. Contreras, M. Steriade, T. J. Sejnowski and J. R. Huguenard, *In vivo, in vitro, and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons*, **J. Neurosci.**, 16 (1996) 169-185.
- [248] N. Hagiwara and H. Irisawa, *Modulation by intracellular Ca<sup>2+</sup> of the hyperpolarization-activated inward current in rabbit single sino-atrial node cells*, **J. Physiol.**, 409 (1989) 121-141.
- [249] G. Halmes, S. Augustinaite, P. Heggelund, G. T. Einevoll and M. Migliore, *A multi-compartment model for interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus*, **PLoS Comput. Bio.**, 7(9) (2011) e1002160.
- [250] J. DeFelipe and I. Fariñas, *The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs*, **Prog. Neurobiol.**, 39(6) (1992) 563-607.
- [251] W. Gerstner, *Time structure of the activity in neural network models*, **Phys. Rev. E**, 51(1) (1995) 738-758.
- [252] A. Einstein and R. Fürth, *Investigations on the theory of the Brownian movement*, Dover Publications, New York, 1956.
- [253] C. R. Houser, J. E. Vaughn, R. P. Barber and E. Roberts, *GABA neurons are the major cell type of the nucleus reticularis thalami*, **Brain Res.**, 200(2) (1980) 341-354.
- [254] E. L. White, *Cortical Circuits: Synaptic Organization of the Cerebral Cortex, Structure, Function, and Theory*, Birkhäuser, Boston, 1989.
- [255] P. Somogyi, G. Tamas, R. Lujan and E. H. Buhl, *Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex*, **Brain Res. Rev.**, 26(2) (1998) 113-135.
- [256] J. Y. Chen, S. Chauvette, S. Skorheim, I. Timofeev and M. Bazhenov, *Interneuron-mediated inhibition synchronizes neuronal activity during slow oscillation*, **J. Physiol.**, 590(16) (2012) 3987-4010.
- [257] M. R. Klee, K. Offenloch and J. Tigges, *Cross-correlation analysis of electroencephalographic potentials and slow membrane transients*, **Science**, 147 (1965) 519-521.
- [258] O. Creutzfeldt, S. Watanabe and H. D. Lux, *Relation between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation*, **EEG Clin. Neurophysiol.**, 20 (1966) 1-18.
- [259] O. Creutzfeldt, S. Watanabe and H. D. Lux, *Relation between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity*, **EEG Clin. Neurophysiol.**, 20 (1966) 19-37.
- [260] D. Johnston, J. C. Magee, C. M. Colbert and B. R. Christie, *Active properties of neuronal dendrites*, **Ann. Rev. Neurosci.**, 19(1) (1996) 165-186.
- [261] R. Hari, "Magnetoencephalography as a tool of clinical neurophysiology", in E. Niedermeyer and F. da Silva (Eds.), *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1993, p. 1035-1061.
- [262] O. Jensen, P. Goel, N. Kopell, M. Pohja, R. Hari and B. Ermentrout, *On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling*, **Neuroimage**, 26(2) (2005) 347-355.
- [263] M. M. McCarthy, E. N. Brown and N. Kopell, *Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation*, **J. Neurosci.**, 28(50) (2008) 13488-13504.
- [264] A. Destexhe, D. Contreras and M. Steriade, *Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states*, **J. Neurosci.**, 19 (1999) 4595-4608.
- [265] M. Steriade, *The corticothalamic system in sleep*, **Front. Biosci.**, 8 (2003) d878-d899.
- [266] J. B. Ranck, *Specific impedance of rabbit cerebral cortex*, **Exp. Neurol.**, 7(2) (1963) 144-152.
- [267] J. B. Ranck, *Analysis of specific impedance of rabbit cerebral cortex*, **Exp. Neurol.**, 7(2) (1963) 153-174.

- [268] J. B. Ranck and S. L. BeMent, *The specific impedance of the dorsal columns of cat: an anisotropic medium*, **Exp. Neurol.**, 11(4) (1965) 451-463.
- [269] L. A. Geddes and L. E. Baker, *The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist*, **Med. Biol. Eng.**, 5(3) (1967) 271-293.
- [270] F. Moss, L. M. Ward and W. G. Sannita, *Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application*, **Clin. Neurophysiol.**, 115(2) (2004) 267-281.
- [271] P. D. Welch, *The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms*, **IEEE Trans. Audio & Electroacoust.**, 15(2) (1967) 70-73.
- [272] A. Bogaard, J. Parent, M. Zochowski and V. Booth, *Interaction of cellular and network mechanisms in spatiotemporal pattern formation in neuronal networks*, **J. Neurosci.**, 29(6) (2009) 1677-1687.
- [273] G. Ashida and C. E. Carr, *Effect of sampling frequency on the measurement of phase-locked action potentials*, **Front. Neurosci.**, 4(100) (2009) 1-9.
- [274] S. Grün and S. Rotter, *Analysis of parallel spike trains*, Springer, New York, 2010.
- [275] X. J. Wang and G. Buzsáki, *Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model*, **J. Neurosci.**, 16(20) (1996) 6402-6413.
- [276] D. Hansel and H. Sompolinsky, *Synchronization and computation in a chaotic neural network*, **Phys. Rev. Lett.**, 68(5) (1992) 718.
- [277] I. Ginzburg and H. Sompolinsky, *Theory of correlations in stochastic neural networks*, **Phys. Rev. E**, 50(4) (1994) 3171.
- [278] N. Brunel and D. Hansel, *How noise affects the synchronization properties of recurrent networks of inhibitory neurons*, **Neural Comput.**, 18(5) (2006) 1066-1110.
- [279] D. Goodman and R. Brette, *Brian: a simulator for spiking neural networks in Python*, **Front. Neuroinform.**, 2(5) (2008) 1-10.
- [280] D. Goodman and R. Brette, *The Brian simulator*, **Front. Neurosci.**, 3(2) (2009) 192-197.
- [281] C. Kleiber and S. Kotz, *Statistical size distributions in economics and actuarial sciences*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2003.
- [282] M. V. Sanchez-Vives and D. A. McCormick, *Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex*, **Nat. neurosci.**, 3(10) (2000) 1027-1034.
- [283] D. Contreras and M. Steriade, *Synchronization of low-frequency rhythms in corticothalamic networks*, **Neurosci.**, 76(1) (1997) 11-24.
- [284] M. Steriade, I. Timofeev, F. Grenier and N. Dürmüller, *Role of thalamic and cortical neurons in augmenting responses and self-sustained activity: dual intracellular recordings in vivo*, **J. Neurosci.**, 18(16) (1998) 6425-6443.
- [285] J. A. Cardin, L. A. Palmer and D. Contreras, *Stimulus-Dependent  $\gamma$  (30-50 Hz) Oscillations in Simple and Complex Fast Rhythmic Bursting Cells in Primary Visual Cortex*, **J. Neurosci.**, 25(22) (2005) 5339-5350.
- [286] T. Bal and D. A. McCormick, *What stops synchronized thalamocortical oscillations?*, **Neuron**, 17(2) (1996) 297-308.
- [287] M. Steriade, M. Deschênes, L. Domich and C. Mulle, *Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami*, **J. Neurophysiol.**, 54(6) (1985) 1473-1497.
- [288] M. Steriade, L. Domich, G. Oakson and M. Deschênes, *The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity*, **J. Neurophysiol.**, 57 (1987) 260-273.
- [289] M. Bazhenov, I. Timofeev, M. Steriade and T. Sejnowski, *Spiking-bursting activity in the thalamic reticular nucleus initiates sequences of spindle oscillations in thalamic networks*, **J. Neurophysiol.**, 84(2) (2000) 1076-1087.
- [290] D. Contreras, A. Destexhe, T. J. Sejnowski and M. Steriade, *Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus*, **J. Neurosci.**, 17(3) (1997) 1179-1196.

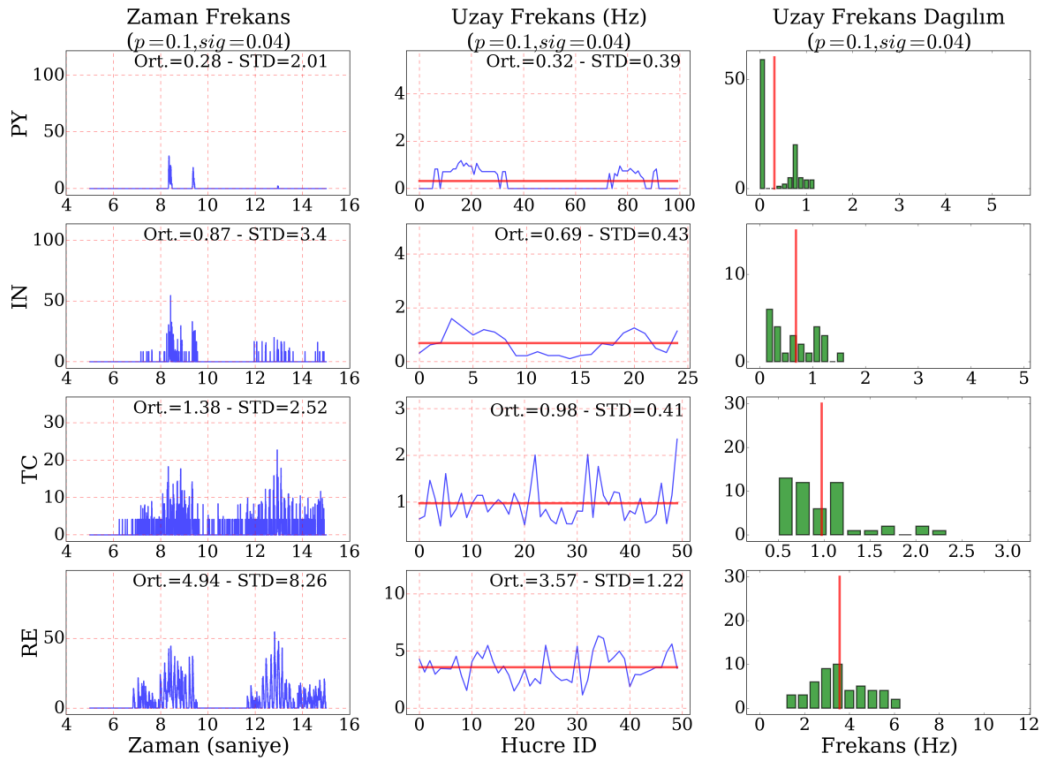
- [291] M. Steriade, D. Contreras, R. C. Dossi and A. Nuñez, *The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks*, **J. Neurosci.**, 13(8) (1993) 3284-3299.
- [292] W. Plihal and J. Born, *Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory*, **J. Cogn. Neurosci.**, 9(4) (1997) 534-547.
- [293] M. N. Shadlen and J. A. Movshon, *Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis*, **Neuron**, 24(1) (1999) 67-77.
- [294] A. Roskies, *The binding problem: special issue*, **Neuron**, 24 (1999) 7-125.
- [295] S. L. Bressler, R. Coppola and R. Nakamura, *Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance*, **Nature**, 366(6451) (1993) 153-156.
- [296] P. Fries, J. H. Reynolds, A. E. Rorie and R. Desimone, *Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention*, **Science**, 291(5508) (2001) 1560-1563.
- [297] A. Mason and A. Larkman, *Correlations between morphology and electrophysiology of pyramidal neurons in slices of rat visual cortex. II. Electrophysiology*, **J. Neurosci.**, 10(5) (1990) 1415-1428.
- [298] J. R. Huguenard and D. A. Prince, *Clonazepam suppresses GABAB-mediated inhibition in thalamic relay neurons through effects in nucleus reticularis*, **J. Neurophysiol.**, 71(6) (1994) 2576-2581.
- [299] M. V. Sanchez-Vives, M. Mattia, A. Compte, M. Perez-Zabalza, M. Winograd, V. F. Descalzo and R. Reig, *Inhibitory modulation of cortical up states*, **J. Neurophysiol.**, 104(3) (2010) 1314-1324.
- [300] P. J. Magill, J. P. Bolam and M. D. Bevan, *Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram*, **J. Neurosci.**, 20(2) (2000) 820-833.
- [301] A. Nuñez, *Unit activity of rat basal forebrain neurons: relationship to cortical activity*, **Neurosci.**, 72(3) (1996) 757-766.
- [302] M. Steriade, F. Amzica and D. Contreras, *Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression*, **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, 90(1) (1994) 1-16.
- [303] D. Contreras, A. Destexhe and M. Steriade, *Spindle oscillations during cortical spreading depression in naturally sleeping cats*, **Neurosci.**, 77(4) (1997) 933-936.
- [304] A. Destexhe, D. Contreras and M. Steriade, *Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation*, **Neurosci.**, 92(2) (1999) 427-443.
- [305] J. D. Murray, A. Anticevic, M. Gancsos, M. Ichinose, P. R. Corlett, J. H. Krystal and X. J. Wang, *Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model*, **Cereb. Cortex**, 24(4) (2012) 859-872.

## EKLER

### EK1:

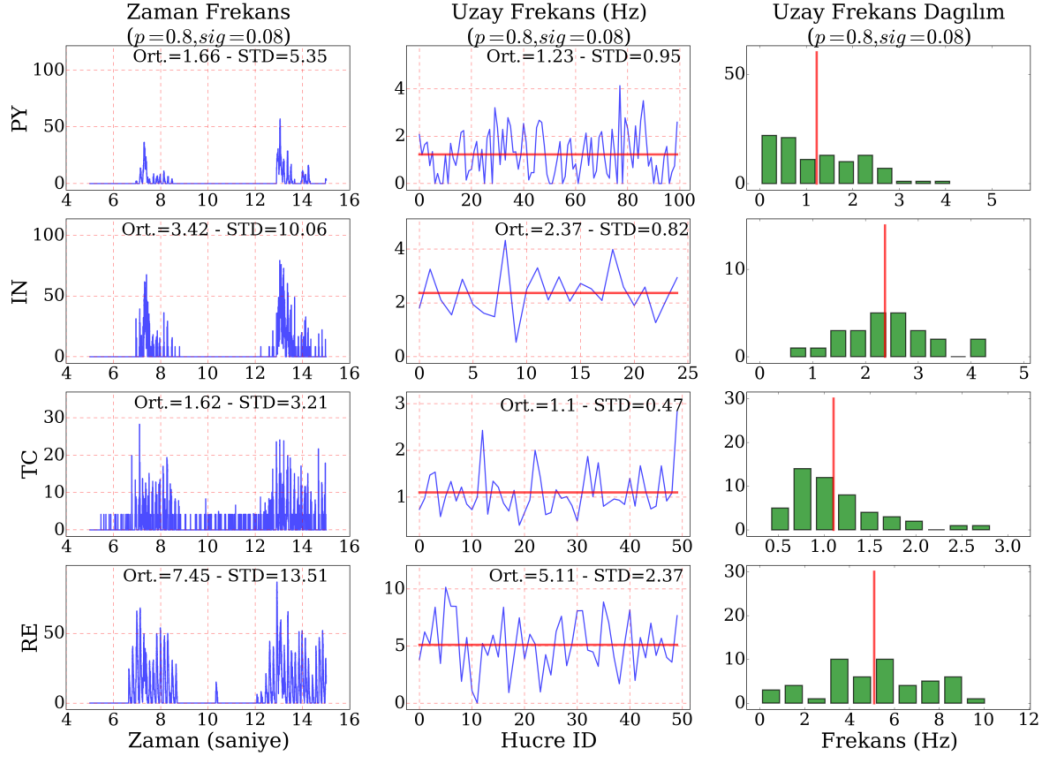


Şekil EK1.1. Talamokortikal ağ  $p = 0.1 - \sigma = 0.08$  için aktivite grafikleri

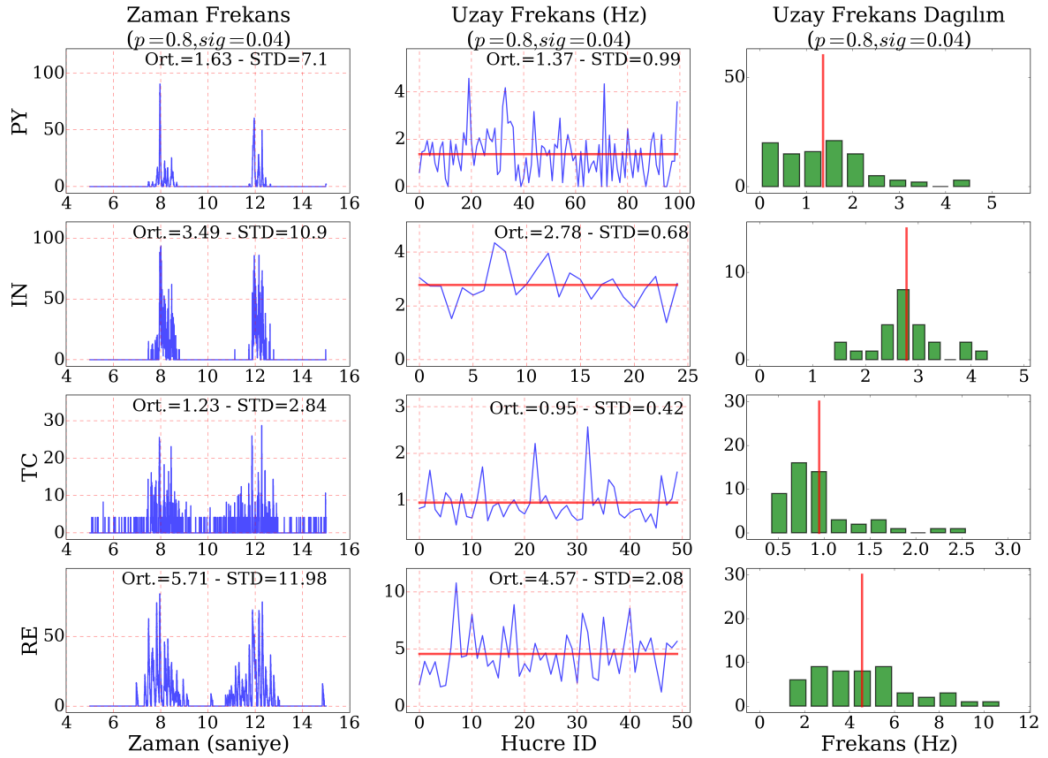


Şekil EK1.2. Talamokortikal ağ  $p = 0.1 - \sigma = 0.04$  için aktivite grafikleri

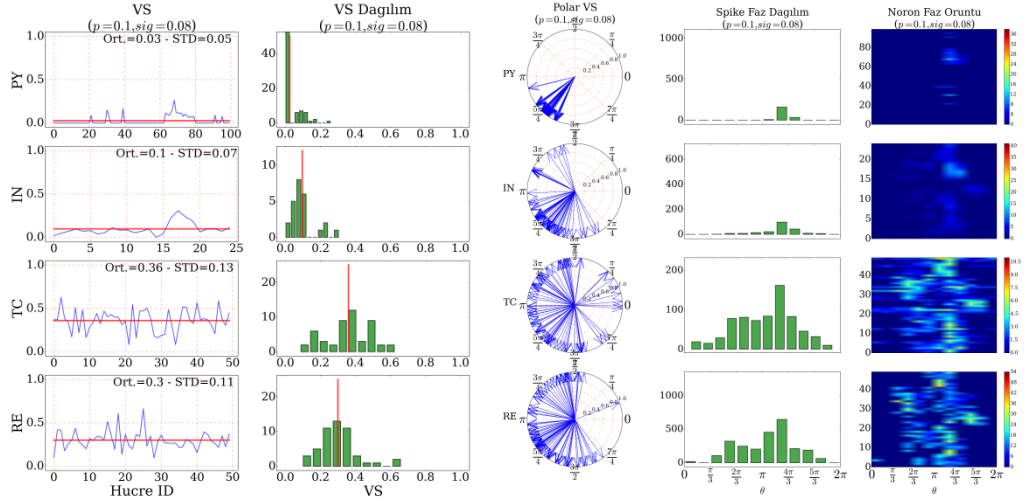




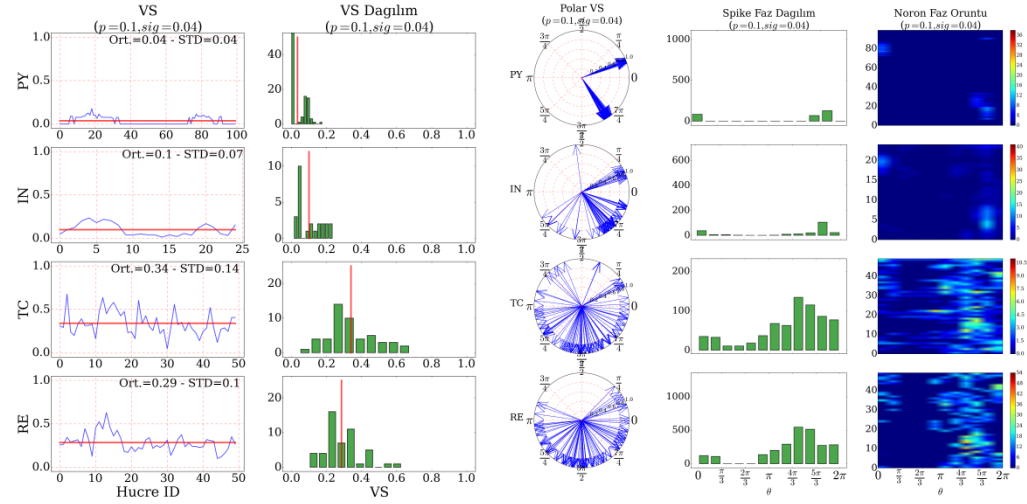
Şekil EK1.3. Talamokortikal ağ  $p = 0.8 - \sigma = 0.08$  için aktivite grafikleri



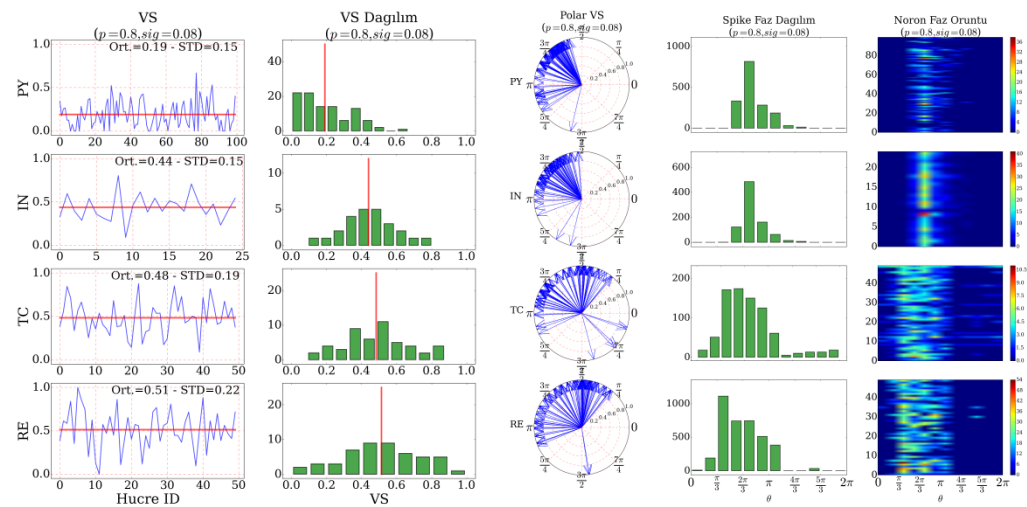
Şekil EK1.4. Talamokortikal ağ  $p = 0.8 - \sigma = 0.04$  için aktivite grafikleri



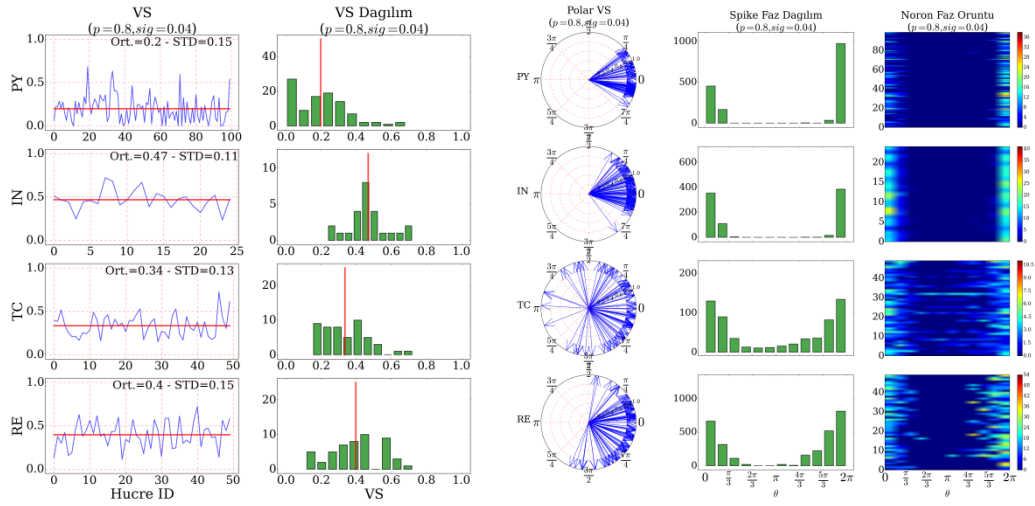
Şekil EK1.5. Talamokortikal ağ  $p = 0.1 - \sigma = 0.08$  için VS analizleri



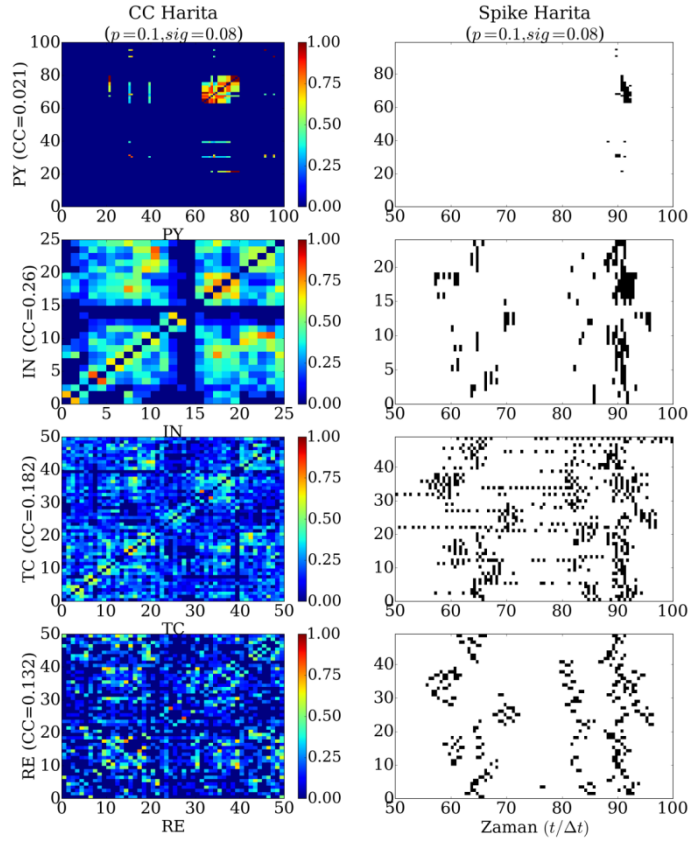
Şekil EK1.6. Talamokortikal ağ  $p = 0.1 - \sigma = 0.04$  için VS analizleri



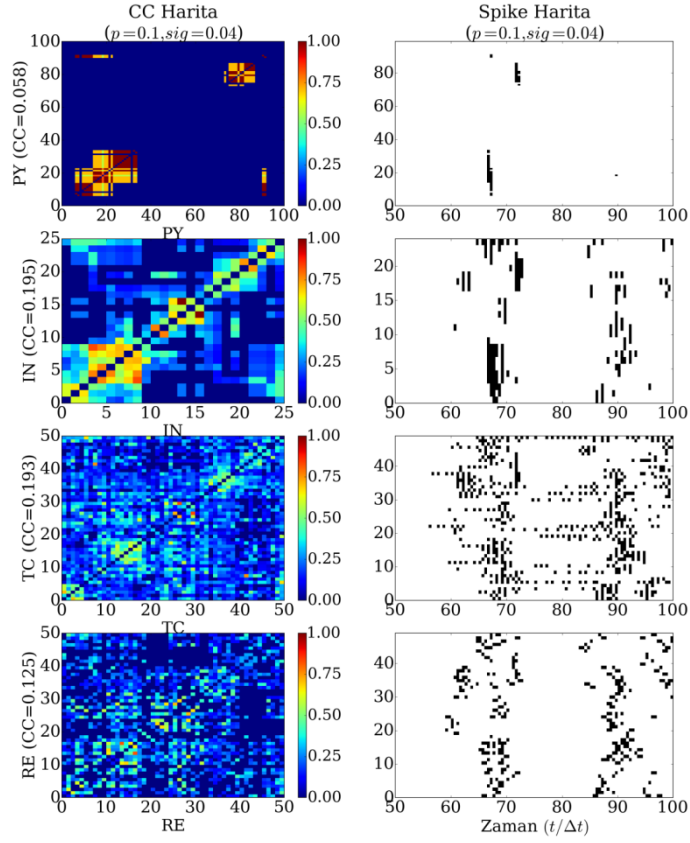
Şekil EK1.7. Talamokortikal ağ  $p = 0.8 - \sigma = 0.08$  için VS analizleri



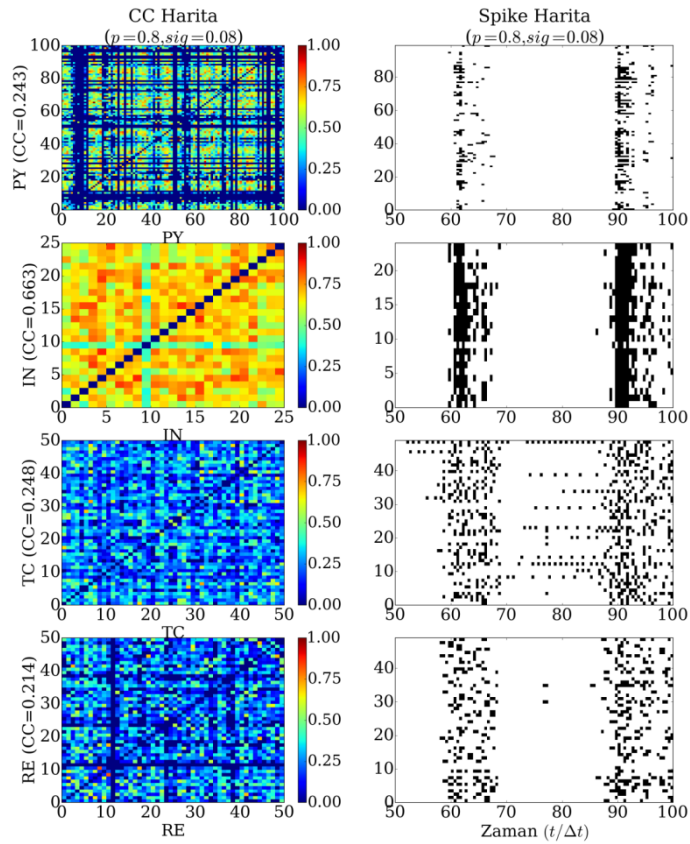
Şekil EK1.8. Talamokortikal ağ  $p = 0.8 - \sigma = 0.04$  için VS analizleri



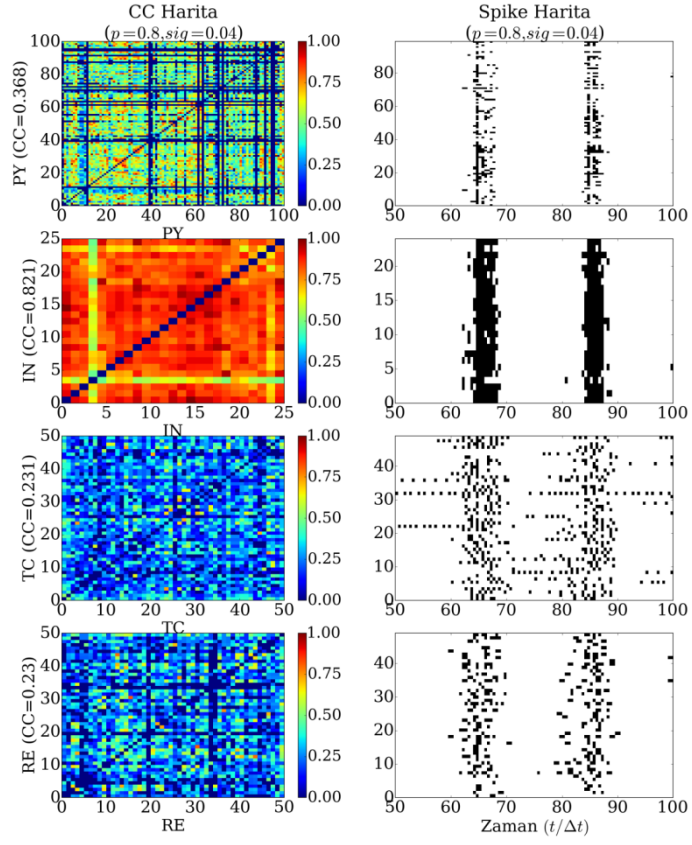
Şekil EK1.9. Talamokortikal ağ  $p = 0.1 - \sigma = 0.08$  için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları



Şekil EK1.10. Talamokortikal ağ  $p = 0.1 - \sigma = 0.04$  için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları



Şekil EK1.11. Talamokortikal ağ  $p = 0.8 - \sigma = 0.08$  için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları



Şekil EK1.12. Talamokortikal ağ  $p = 0.8 - \sigma = 0.04$  için spike uyumunun çapraz-korelasyon ve spike haritaları

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad Soyad** : Ramazan TEKİN

**Doğum Yeri ve Tarihi** : Gercüş / 10.10.1979

**Adres** : Batman Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi  
Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Batman

**E-Posta** : ramazan.tekin@batman.edu.tr

**Lisans** : Selçuk Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği (1997-2001)

**Yüksek Lisans** : Yüzüncü Yıl Üniversitesi (2003-2006)

**Mesleki Deneyim ve Ödüller** :

Okutman (Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2002-2010)

Araştırma Görevlisi (Batman Üniversitesi 2010-...)

### TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

Tagluk, M. E., Tekin, R. (2014). The influence of ion concentrations on the dynamic behavior of the Hodgkin–Huxley model-based cortical network. *Cognitive neurodynamics*, 8(4), 287-298.

Tekin, R., Tagluk, M. E., Ertugrul, O. F., Sezgin, N. (2013, April). Complexity and irregularity analysis of the output data of a cortical network. *In Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 2013 21st (pp. 1-4). IEEE.

Tekin, R., Tagluk, M. E., Ertugrul, O. F. (2012, April). Effect of external stimulus and ionic concentrations on Hodgkin-Huxley neural model. *In Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 2012 20th (pp. 1-4). IEEE.