

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

# **İLERİ YÖNLÜ BİYOLOJİK SINIR AĞLARINDA BİLGİ İLETİMİ**

## **DOKTORA TEZİ**

**Yük. Müh. Muhammet UZUNTARLA**

**Enstitü Anabilim Dalı : ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜH.**  
**Enstitü Bilim Dalı : ELEKTRONİK MÜH.**  
**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Etem KÖKLÜKAYA**  
**Ortak Danışman : Prof. Dr. Mahmut ÖZER**

**Mart 2011**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLERİ YÖNLÜ BİYOLOJİK SINIR AĞLARINDA BİLGİ  
İLETİMİ

DOKTORA TEZİ

Yük. Müh. Muhammet UZUNTARLA

Enstitü Anabilim Dalı : ELEKTRİK-ELEKTRONİK  
MÜHENDİSLİĞİ

Bu tez 10 / 03 /2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



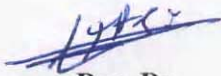
Prof. Dr.  
Sadık KARA  
Jüri Başkanı



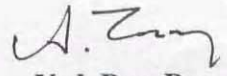
Prof. Dr.  
Etem KÖKLÜKAYA  
Üye



Doç. Dr.  
Yaşar BECERİKLİ  
Üye



Doç. Dr.  
Ali Fuat BOZ  
Üye



Yrd. Doç. Dr.  
Ahmet Y. TEŞNELİ  
Üye

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında, gerekli ortamı sağlayan ve çalışmanın her safhasında bana destek olan danışman hocam Prof. Dr. Etem KÖKLÜKAYA' ya teşekkürü bir borç bilirim. İlk doktora öğrencilerinden biri olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZER' e ilgisini esirgemedi büyük bir titizlikle beni yönlendirdiği ve sağladığı sonsuz destek için minnet ve şükranlarımı sunarım. Tez izleme komitesi üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ahmet Y. TEŞNELİ hocama ve tezin kritik noktalarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Matjaz PERC' e teşekkür ederim.

Ayrıca üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babam Selami UZUNTARLA' ya ve annem Altun UZUNTARLA' ya, yoğun çalışma saatlerime gösterdiği anlayış ve desteğinden dolayı sevgili eşim Ece' ye teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER: NÖRON BİYOFİZİĞİ VE MATEMATİKSEL MODELLEME.....	8
2.1. Temel Biyofiziksel Bileşenler .....	8
2.1.1. Morfoloji.....	8
2.1.2. Hücre membranı, iyonlar ve iyon kanalları.....	9
2.1.3. Membranın elektriksel özellikleri.....	11
2.1.4. Sinapslar.....	12
2.1.5. Nöronal gürültü.....	13
2.1.6. İyon kanal gürültüsü.....	15
2.2. Nöron Ateşleme Mekanizması ve Modellenmesi .....	18
2.2.1. Hodgkin-Huxley nöron modeli.....	20
2.2.2. Hodgkin-Huxley nöron modeli: stokastik versiyon.....	24
2.2.3. Kimyasal sinaptik iletim ve modellenmesi.....	26

### BÖLÜM 3.

İLERİ YÖNLÜ AĞ MODELİ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1. İleri Yönlü Ağ Yapısı.....	30
3.2. Yöntemler.....	35
3.2.1. Ateşleme zamanlamalarının bulunması.....	35
3.2.2. Ateşleme oranlarının hesaplanması.....	36
3.2.3. Senkronizasyon ölçütü.....	37
3.2.4. Katmanların kümülatif davranışı.....	38
3.2.5. Fourier katsayıları metodu.....	39
3.2.6. Sayısal çözümleme.....	40
3.2.7. Programlama.....	40

### BÖLÜM 4.

EŞİKALTI SİNYALLERİN GÜRÜLTÜLÜ İLERİ YÖNLÜ AĞDA İŞLENMESİ.....	42
4.1. İyon Kanal Gürültüsü ve Sinyal Frekansının Etkisi.....	45
4.2. Sinaptik İletim Mekanizmasının Etkisi.....	53
4.3. Ağdaki Bağlantı Yoğunluğunun Etkisi.....	55
4.4. Sinyalin Uygulandığı Nöron Sayısının Etkisi.....	57

### BÖLÜM 5.

İLERİ YÖNLÜ AĞDA ATEŞLEME ORANI PROPAGASYONU.....	59
5.1. Giriş Katmanının Gürültülü, Alt Katmanların Gürültüsüz Olduğu Durumda Ateşleme Oranı Propagasyonu.....	61
5.1.1. Sinaptik iletimin propagasyona etkisi.....	69
5.1.2. Giriş katmanı ateşleme oranı seviyesinin propagasyona etkisi.....	71
5.1.3. Ağdaki bağlantı yoğunluğunun propagasyona etkisi.....	73
5.1.4. İyon kanal bloklamanın propagasyona etkisi.....	75
5.2. Tüm Katmanların Gürültülü Olduğu Durumda Ateşleme Oranı Propagasyonu.....	80

5.3. Dış Gürültü Etkisinde Tüm Katmanların Gürültülü Olduğu Durumda Ateşleme Oranı Propagasyonu.....	90
BÖLÜM 6.	
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	97
6.1. Sonuçlar.....	97
6.2. Öneriler.....	101
KAYNAKLAR.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	114

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\tau_m$	Hücre membran zaman sabiti
$C_m$	Membran kapasitansı
$V_m$	Membrane Potansiyeli
$CV$	Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)
$S$	Membran alanı
$I_m$	Membran akımı
$I_{Na}$	Sodyum akımı
$I_K$	Potasyum akımı
$I_L$	Kaçak akımlar
$V_{Na}$	Sodyum iyonları denge potansiyeli
$V_K$	Potasyum iyonları denge potansiyeli
$V_L$	Kaçak iyonlara ait denge potansiyeli
$G_{Na}$	Maksimum sodyum kanal iletkenliği
$G_K$	Maksimum potasyum kanal iletkenliği
$G_L$	Kaçak iyonlara ait iletkenlik
$m$	Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
$h$	Sodyum iyon kanal kapıları inaktivasyon değişkeni
$n$	Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
$I_{inj}$	Nörona enjekte edilen akım
$N_{Na}$	Toplam sodyum kanallarının sayısı
$N_K$	Toplam potasyum kanallarının sayısı
$\rho_{Na}$	Sodyum iyon kanallarının yoğunluğu
$\rho_K$	Potasyum iyon kanallarının yoğunluğu

$I_{syn}$	Sinaptik akım
$E_{syn}$	Sinaptik dinlenme potansiyeli
$g_{syn}$	Maksimum sinaptik iletkenlik
$\tau_{syn}$	Sinaptik girdilerin yükselme zamanı
$D_{inj}$	Eklemeli Gauss gürültü varyansı
$r_i$	i. katmanın ateşleme oranı
$K_i$	i. katmanın senkronizasyon derecesi
$V_{i,Avg}$	i. katmanın kümülatif membran potansiyeli
$Q_i$	i. katmandan elde edilen Fourier katsayıları
ISI	Spayklar arası zaman aralığı (Interspike interval)
AP	Aksiyon potansiyeli
PSC	Postsinaptik akım (Postsynaptic Current)
H-H	Hodgkin-Huxley
IF	Topla ve ateşle nöron modeli (Integrate&Fire)
SNR	Sinyal gürültü oranı (Signal to noise ratio)
SR	Stokastik Rezonans



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Dört farklı sinir hücresine ait morfoloji örnekleri.....	9
Şekil 2.2.	Hücre membranı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı.....	10
Şekil 2.3.	Hücre membranı ve elektriksel eşdeğer devresi.....	12
Şekil 2.4.	Sinaptik arka plan gürültüsünün oluşumu.....	14
Şekil 2.5.	Tek bir iyon kanalından akan akımın zamanla değişimi.....	16
Şekil 2.6	Farklı membran alanına sahip nöronların dışarıdan uyartım almadıkları halde sadece kanal gürültüsünün etkisiyle oluşturdukları ateşlemeler.....	18
Şekil 2.7.	Aksiyon potansiyeli evreleri.....	19
Şekil 2.8.	H-H nöron modelinde membranın elektriksel eşdeğer devresi.....	21
Şekil 2.9.	Kimyasal sinapsda aksiyon potansiyelinin iletimi.....	27
Şekil 2.10.	$\alpha$ sinaps modelindeki iki kritik parametrenin sinaptik iletkenlik üzerindeki etkisi.....	29
Şekil 3.1.	İleri yönlü ağ yapısı.....	31
Şekil 3.2.	İleri yönlü ağdaki iteratif prosedür.....	32
Şekil 3.3.	Nöronların ateşleme gerçekleştiği zamanların bulunması.....	36
Şekil 3.4.	Nöron membran potansiyellerinin ikili bit dizilerine dönüştürülmesi.....	37
Şekil 3.5.	İleri yönlü ağda katmanların kümülatif davranışının belirlenmesi	39
Şekil 4.1.	Eşik altı periyodik sinyalin ileri yönlü ağın ilk katmanına uygulanması.....	44
Şekil 4.2.	Her bir katman için Fourier katsayılarının membran alanı $S$ 'e bağlı değişimi.....	46
Şekil 4.3.	Membran alanına bağlı olarak ortaya çıkan $Q_i$ kesişim noktasının iki farklı sinyal frekansındaki değişimi.....	48

Şekil 4.4.	Üç farklı membran alanı için her bir katmandaki katsayılarının eşik altı sinyal frekansı $\omega$ ile değişimi.....	50
Şekil 4.5.	Giriş ve çıkış katmanlarından hesaplanan $Q_{I0}/Q_I$ oranının $S$ ve $\omega$ ile değişimi.....	52
Şekil 4.6.	Giriş ve çıkış katmanlarından hesaplanan $Q_{I0}/Q_I$ oranının için $\tau_{syn}$ ve $g_{syn}$ ile değişimi.....	54
Şekil 4.7.	Çıkış katmanından elde edilen Fourier katsayılarının farklı sinaptik bağlantı yoğunluklarında eşik altı sinyal frekansı $\omega$ ile değişimi.....	56
Şekil 4.8.	Çıkış katmanından elde edilen Fourier katsayılarının giriş katmanında uyarılan nöron sayısının farklı oranları için uyartım frekansı $\omega$ ile değişimi.....	57
Şekil 5.1.	Dışarıdan gürültülü akım enjekte edilmediği, ilk katmandaki nöronların stokastik, diğer katmanlardakilerin deterministik olarak alındığı durum.....	60
Şekil 5.2.	Dışarıdan gürültülü akım enjekte edilmediği, tüm katmanlardaki nöronların stokastik olarak alındığı durum.....	60
Şekil 5.3.	İlk katmandaki nöronlara gürültülü akım enjekte edildiği ve tüm katmanlardaki nöronların stokastik olarak modellenip aynı membran alanına sahip olduğu durum.....	60
Şekil 5.4.	İleri yönlü ağın çeşitli katmanlarındaki nöronal aktivite.....	61
Şekil 5.5.	Ağ katmanlarındaki senkronizasyonun farklı membran alanları için değişimi.....	62
Şekil 5.6.	İleri yönlü ağın çeşitli katmanlarından elde edilen katman çıkış sinyali, katmanlara giren ortalama sinaptik akım ve ateşleme paternlerinin zamanla değişimi.....	64
Şekil 5.7.	İlk katmandaki nöronların membran alanlarının farklı değerleri için ağdaki ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.....	66
Şekil 5.8.	Giriş katmanındaki nöronların yedi farklı membran alanı için katmanlarda sinaptik akım istatistikleri.....	68

Şekil 5.9.	Katmanlardaki ateşleme oranlarının sinaptik girdilerin yükselme zamanı $\tau_{syn}$ ile değişimi.....	70
Şekil 5.10.	İki farklı sinaptik zaman sabiti için giriş ve çıkış katmanlarının ateşleme oranlarının değişimi.....	73
Şekil 5.11.	Katmanlardaki ateşleme oranlarının ağdaki bağlantı yoğunluğu ile değişimi.....	74
Şekil 5.12.	İleri yönlü ağın giriş katmanındaki nöron membran alanlarının dört farklı değerinde alt katmandaki nöron membran alanlarının farklı değerleri için ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.....	77
Şekil 5.13.	İlk katmandaki nöronların membran alanları $S_1 = 4\mu m^2$ için alt katmanlardaki iç gürültü seviyesinin iki farklı durumunda ağdaki nöronal aktivite.....	79
Şekil 5.14.	İlk katmandaki nöronların membran alanlarının dört farklı değeri için katmanlara giren sinaptik akım istatistikleri.....	81
Şekil 5.15.	Ağdaki nöronların üç farklı membran alanı için bazı katmanlarda meydana gelen nöronal aktivite.....	82
Şekil 5.16.	Katmanlardaki senkronizasyonun üç farklı membran alanı için değişimi.....	84
Şekil 5.17.	Sabit bir dış gürültü varyansı için farklı membran alanlarında hesaplanan ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.....	85
Şekil 5.18.	Sabit bir iç gürültü seviyesinde dış gürültü varyansının farklı değerleri için ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.....	87

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. H-H model parametre değerleri.....	24
---	----

## ÖZET

Anahtar kelimeler: İleri yönlü ağ, zayıf sinyal propagasyonu, iyon kanal gürültüsü, ateşleme oranı propagasyonu.

Sinir sisteminde bilginin işlenimi farklı nöronal bölgeler tarafından yapılmaktadır. Bu durum, nöronal aktivitenin bir nöron topluluğundan başka bir nöron topluluğuna iletilmesini göstermektedir. Hesaplamalı yaklaşımlar nöronal aktivitenin farklı bilgi işleme birimleri arasındaki propagasyonunun nasıl gerçekleştiğini anlamada etkili araçlar sunmaktadır. Bu bağlamda ileri yönlü sinir ağları modeli sinir sisteminde bilgi iletiminin incelenmesinde basit bir platformdur.

Bu çalışma, nöronların biyofiziksel açıdan daha gerçekçi modelleri kullanılarak ileri yönlü ağda nöronal aktivite propagasyonunun daha iyi bir biçimde anlaşılmasını hedeflemektedir. Ağdaki her bir nöron, membran üzerinde gömülü bulunan iyon kanallarının stokastik davranışlarını da içerecek şekilde hücre büyüklüklerine bağlı olarak modellenmiştir. Çalışmada ilk olarak, zayıf periyodik sinyallerin ileri yönlü ağda iletimindeki optimum koşulların belirlenmesi ele alınmıştır. Nöron iç dinamiklerinden kaynaklanan gürültü şiddeti belirli bir seviyenin üzerinde olduğunda, ilk katmana uygulanan zayıf sinyalin sonraki katmanlar tarafından yükseltilecek şekilde iletebildiği tespit edilmiştir. Bunun yanında, sistemdeki gürültü şiddeti ve sinyal frekansı uygun bir biçimde ayarlandığında, katmanlar arasındaki sinaptik bağlantıların olası tüm bağlantı sayısının %4' ü kadar olmasının etkili bir zayıf sinyal iletimi için yeterli olduğu gösterilmiştir.

Çalışmada ayrıca oransal kodlama bağlamında, katmanlarda farklı gürültü rejimleri oluşturularak ateşleme oranlarının ileri yönlü ağdaki propagasyonu araştırılmıştır. Tüm gürültü rejimlerinde, ateşleme oranının ağdaki iletiminin katmanlarda nöronların sergilediği senkronizasyon mekanizması ile gerçekleşebileceği ortaya konmuştur. Sözü edilen mekanizmanın ileri yönlü ağda ortaya çıkabilmesinin giriş katmanı ateşleme oranı seviyesine, ağdaki sinaptik bağlantı yoğunluğuna, sinaptik akım istatistiklerine ve nöron iç dinamiklerinden kaynaklanan gürültü şiddetine bağlı olduğu da gösterilmiştir.

Tespit edilen sonuçlar literatürdeki deneysel sonuçlarla tutarlılık göstermekte ve ileri yönlü ağda bilgi işlemenin nasıl gerçekleştiğinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

# **INFORMATION TRANSMISSION IN BIOLOGICAL FEEDFORWARD NEURONAL NETWORKS**

## **SUMMARY**

Key Words: Feedforward network, weak signal propagation, ion channel noise, firing rate propagation

Information processing in the nervous system involves multiple stages of neuronal networks, where neuronal activity progress from one sub-population to another. Computational approaches provide useful tools to understand the underlying mechanisms of the activity propagation through multiple processing stages. A feedforward sequence of layers of neurons provides a simple platform for analyzing the propagation of neuronal activity in the nervous system.

The present work aims at a better understanding of neuronal activity propagation in Feedforward Networks (FFN) by including a more biophysically realistic model of individual neurons on the network, where the stochastic behavior of voltage-gated ion channels embedded in neuronal membranes is modeled depending on the cell size. First, it is determined under which conditions the propagation of weak periodic signals through a FFN is optimal. It is found that successive neuronal layers are able to amplify weak signals introduced to the neurons forming the first layer only above a certain intensity of intrinsic noise. Furthermore, as low as 4% of all possible interlayer links are sufficient for an optimal propagation of weak signals to great depths of the FFN, provided the signal frequency and the intensity of intrinsic noise are appropriately adjusted.

Next, in the context of rate coding, firing rate propagation is studied in FFN by considering the different noise regimes in layers. For all regimes, the stable propagation of input firing rate through the network can be achieved via the synchronization mechanism within the neurons in layers. It is also shown that the development of this mechanism in the network depends on the input rate, interlayer-link density, synaptic current statistics and intrinsic noise intensity in layers.

Achieved results are consistent with experimental results, given in the literature, and advance our understanding of how information is processed in FFN.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Sinir sistemi, bilinen en kompleks biyolojik yapıya sahiptir. Sinir hücreleri (nöron) ve bunların oluşturduğu ağlar sinir sistemini meydana getirirler. Bu karmaşık yapıda bilginin nasıl depolandığı, nöronlar arası bilgi iletiminin ve kodlamanın hangi mekanizma ile yapıldığı, öğrenme ve algılama gibi beynin ileri derecedeki fonksiyonlarının nasıl gerçekleştiği sinirbilimin cevap bulmaya çalıştığı ve hala tam olarak aydınlatamadığı en önemli sorulardandır [1]. Sinir sisteminde meydana gelen olayları anlamak için tek bir hücre seviyesine kadar gerçekleştirilebilen elektrofizyolojik kayıt tekniklerinin yanı sıra, sisteminin fizyolojik yapısı ile fonksiyonları arasındaki ilişkinin belirlenmesi için PET (Positron Emission Tomography), fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging), MEG (Magnetoencephalogram) gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır [2]. Belirtilen deneysel metotlardan başka bilgisayar teknolojisinin de hızlı gelişmesiyle modelleme yaklaşımları ile de bu kompleks sistemin işleyişi araştırılmaktadır. Nöronal modelleme, beyin teorisi ve sinir ağları gibi farklı isimlerle anılan bu teorik yöntemlerin sistematik bir çerçeveye oturtulması için, ilk defa 1985 yılında Eric L Schwartz tarafından “Hesaplama Sinirbilim (Computational Neuroscience)” kavramı tanımlanmıştır [3]. Bu yeni disiplinlerarası bilim dalı Elektrik Mühendisliği, Fizik, Matematik ve Bilgisayar Bilimleri gibi fen bilimleri ile Nöroloji, Fizyoloji gibi tıp bilimlerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkmıştır. Hesaplama sinirbilimin amacı, deneysel olarak elde edilen verileri kullanarak mikro ve makro ölçekte sinir sistemini modelleyip gelecek deneysel çalışmalar için tahminler ve öneriler sunmaktır [4].

Sinir sisteminin en temel elamanı olan nöronlar hem iletişim halinde oldukları diğer nöronlardan hem de doğal çevreden sinyaller almaktadırlar. Örneğin, göz retinasına ulaşan fotonlar, kulağın işittiği sesler, koklama ve tatma ile ilgili sinyaller duyu organlarındaki sensör nöronlarla alınarak elektriksel sinyallere dönüştürüldükten

sonra nöronların oluşturduğu ağlar üzerinden beyne iletilmektedir [5]. Bu sinyaller nöronlar tarafından “aksiyon potansiyeli”, “ateşleme” ya da “spayk” olarak adlandırılan kısa süreli elektriksel darbelere dönüştürülürler. Bu kompleks sistemi meydana getiren  $10^{12}$ ’den fazla nöron arasındaki sinyalizasyon spayklar aracılığı ile yapılmaktadır [6].

Bilginin sinir sisteminde büyük oranda nöronların oluşturduğu spayk dizileri ile kodlandığı kabul edilmektedir [6]. Literatürde genel olarak bilginin kodlanmasında iki görüş hakimdir: Oransal Kodlama ve Zamansal Kodlama. Adrian (1926) tarafından ortaya atılan oransal kodlamanın temelinde sensör nöronlarda gözlemlenen ateşleme sayısı ile kodlanan sinyalin şiddeti arasında çok sıkı bir korelasyon olması yatmaktadır [7]. Bu kodlama türünde bilgi, belirli bir zaman dilimi içerisinde oluşan ortalama spayk sayısı ile kodlanmaktadır. Ayrıca nöronlarda ateşleme oranlarının oldukça değişken olması da sinir sisteminde bilginin oransal kodlama ile yapıldığını destekleyen diğer bir kanıttır [4]. Oransal kodlamadaki en önemli problem, ateşleme sayıları ile kodlanmış bilginin çözülebilmesinde onlarca milisaniye üzerinden ortalama alınması gerektiğidir. Öte yandan sinir sisteminde meydana gelen olayların çok hızlı bir biçimde gerçekleştiği de bilinmektedir [8]. Örneğin insan beyni en karmaşık görsel sahneleri 150 ms den daha kısa bir sürede kategorize edebilmektedir. Birçok sinaptik aşamadan geçerek beyne iletilen görsel sinyallerin bu kadar kısa sürede işlenebiliyor olması, bilgi kodlamanın ateşleme oranları ile yapılabilmesini güçleştirmektedir [8]. Knight (1972), oransal kodlamadaki bu hız probleminin birbirinden bağımsız olarak çalışan nöronların oluşturduğu popülasyondaki spayk sayılarının ortalamasının alınması ile giderilebileceğini göstermiştir [9, 10]. Ancak yine de her bir sinaptik bağlantı noktasında spayk sayılarının zamanda ortalamasının alınmasının gerekliliği oransal kodlamanın oldukça yavaş olduğunu göstermektedir.

Oransal kodlamaya alternatif olarak önerilen zamansal kodlamada ise bilginin spaykların oluşum zamanlamalarında kodlandığı düşünülmektedir. Nöronal bilgi kodlamada çok geniş bir bant genişliği sağlayan bu kodlama türünün özellikle kısa süreli sinyaller için etkili bir yaklaşım olduğu öne sürülmüştür [11]. Örneğin saniyede 100 ateşleme gerçekleştirebilen bir nöron, 10 ms lik bir sinyalin etkisinde



olduğunda sadece bir spaykla bu sinyali kodlayabilir. Ancak zamansal kodlamada da en büyük problem nöronların oldukça değişken ateşleme paternleri üretmesidir [12]. Öyle ki, aynı sinyalin tekrar tekrar uygulanmasına karşılık nöronlar her defasında farklı zamanlarda ateşlemeler gerçekleştirmektedirler [6]. Sinir sisteminde bilgi kodlanması konusunda yapılan çalışmalar daha çok bu iki kodlama mekanizmasının birbirlerine göre üstünlükleri üzerine yoğunlaşmıştır. Her geçen gün, farklı fonksiyonel bölgelerde bilgi kodlamasının zamansal veya oransal kodlama ile yapılabildiğine dair deneysel ve teorik yeni sonuçlar ortaya atılmaktadır [13-16].

Diğer taraftan nöronlar gürültülü bir ortamda çalışmaktadırlar. İçerisinde bulunduğu ağdaki diğer nöronlardan gelen bastırıcı veya uyarıcı etkideki girdiler, dentrit ve soma membranının doğrusal olmayan davranış seigrleyen yapısı, iyon kanallarının rasgele açılıp kapanması gibi faktörler nöral bilgi işlemenin gürültülü bir ortamda yapılmasına neden olmaktadır [17]. Dinamik sistemlerde gürültü, genelde bozucu etkisi olan bir bileşen olarak bilinmesine rağmen nöronlar eşik altı sinyalleri işlemede ve iletmede gürültüden etkili bir biçimde yararlanmaktadırlar [6, 18]. Bu konuda ortaya atılan ve Stokastik Rezonans (SR) olarak adlandırılan bir mekanizma sinirbilim çalışmalarında deneysel ve teorik olarak geniş bir biçimde ele alınmıştır [19-25]. SR, nöronlarda eşik altı zayıf sinyalleri kuvvetlendirerek algılanmasını sağlayan doğrusal olmayan (nonlineer) bir mekanizmadır. SR mekanizması ile sistemdeki gürültü şiddeti optimum bir seviyede olduğunda nöronlar eşik altı giriş sinyali ile maksimum korelasyon gösteren çıktılar üretmektedirler. Diğer bir ifade ile nöronlarda ortamdaki gürültü şiddeti uygun şekilde ayarlanarak bilgi transferi etkin bir biçimde yapılabilmektedir.

Günümüze değin yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar sinir sisteminde nöronal bilgiye ait özelliklerin farklı fonksiyonel bölgeler tarafından belirlendiğini göstermektedir [27]. Bu durum, bilginin bir nöron topluluğundan başka bir nöron topluluğuna iletilerek ilgili merkezlere ulaştırıldığını göstermektedir. Bilgi iletiminin nasıl gerçekleştiğinin araştırılmasında hesaplamalı sinirbilim çalışmalarında ortaya konan modelleme yaklaşımları oldukça etkili araçlar olmaktadır [28]. Bu bağlamda ardı ardına sıralanmış nöron katmanlarından meydana gelen “ileri yönlü biyolojik sinir ağları” modeli nöronal bilginin sinir sisteminde farklı birimler arasındaki

iletimine ışık tutmak üzere ortaya atılan en basit modellerden birisidir. İleri yönlü ağ modeli, kendi içerisinde birbirinden bağımsız olarak çalışan nöron gruplarının geri beslemesiz bir biçimde birbirine bağlanmasından meydana gelir. Modelde her bir katman sinir sistemindeki ayrı fonksiyonel birimleri temsil etmektedir. Katmanlardaki her bir nöron bir önceki katmanda bulunan nöronların bir kısmından sinaptik girdi almaktadır. Ağda geri yönlü bir bağlantının varlığı söz konusu olmadığı için böyle bir ağ topolojisinin matematiksel analizi de kolaydır.

İleri yönlü biyolojik nöron ağı modeli kullanılarak sinir sisteminde bilgi iletiminin, sistemdeki gürültüye bağlı olarak, iki farklı modda gerçekleşebileceği ortaya atılmıştır [8]. Bunlardan biri zamansal kodlamayı destekleyecek biçimde, bilginin senkronize olmuş nöron grupları tarafından aynı anda gerçekleştirdikleri ateşlemelerin zamanlamaları ile iletildiği “Synfire mod” dur. Bu iletim modunda katmanlardaki nöronların gürültüsüz veya çok düşük şiddette gürültü etkisi altında çalıştığı kabul edilmektedir. Synfire iletim ile ilgili olarak ilk defa Abeles (1982), bir grup nöronun senkronize bir biçimde oluşturdukları ateşlemelerin başka bir nöron popülasyonuna iletildiğinde buradaki nöronların da senkronize bir biçimde ateşleme gerçekleştireceklerini iddia etmiştir. Bu yolla nöronal aktivitenin oluşturularak *synfire zinciri* üzerinden stabilize bir biçimde diğer bir çok nöron grubuna aktarılabilceğini belirtmiştir [29]. Bu öneri daha sonra Diesmann ve arkadaşları (1999) tarafından doğrulanmıştır [30]. Ortaya koydukları sonuçlarla, nöronal aktivitenin senkronize bir biçimde iletilebilmesi için ileri yönlü olarak oluşturulan ağın katmanlarında belirli bir sayıdan daha fazla nöron olması gerektiğini ve nöronal bilginin oluşturulduğu katmandaki ateşlemelerin zamansal yayılımının düşük olmasını gerektiğini göstermişlerdir. Bu şartlar sağlanmadığında ise ilk katmandaki senkronize aktivitenin ağ katmanlarında kaybolduğunu vurgulamışlardır [30].

Öte yandan ileri yönlü ağ modelindeki diğer bir bilgi iletim biçimi olan “oransal mod” da ise nöronal aktivitenin iletimi katmanlarda birbirinden bağımsız olarak ateşlemeler gerçekleştiren nöronların ortalama ateşleme oranları ile yapılmaktadır [8]. Bu iletim modunda nöronların senkronize olmadan, birbirinden bağımsız bir biçimde ateşleme gerçekleştirmeleri için katmanlarda belirli bir şiddette gürültü olması gerekmektedir. Bu bağlamda, Shadlen ve Newsome (1998) 100 nöronluk tek

katmandan oluşan bir nöron popülasyonunda yaptıkları çalışmada bilgi iletiminin ateşleme oranları ile iyi bir şekilde yapılabildiğini ortaya koymuşlardır [31]. Bu sonucu destekler biçimde Rossum ve arkadaşları (2002) sistemdeki gürültü seviyesi yeterli ise bilginin ateşleme oranları ile çok katmanlı bir ağda hızlı bir şekilde iletilebileceğini ortaya koymuşlardır [8]. Ancak Litvak ve ekibi (2003) nöronların sadece uyarıcı karakteristikte girdiler aldıklarını kabul eden bu çalışmadaki sonuçların ağda uyarıcı ve bastırıcı girdilerin oranı eşit olduğunda geçerli olmadığını yani ateşleme oranının katmanlar boyunca iletiminin balans durumunda mümkün olmadığını göstermişlerdir [26]. Daha sonra Reyes (2003) sıçan korteksinde gerçekleştirdiği deneysel çalışma ile her biri birkaç yüz nörondan oluşan 10 katmanlı ağda, eğer ağdaki senkronizasyon iyi bir biçimde sağlanabilirse, senkronizasyonun etkisi ile giriş katmanındaki ateşleme oranının katmanlar boyunca iletilebileceğini ortaya koymuştur [32]. Wang ve arkadaşları (2005, 2006), iyonik iletkenliğe dayalı matematiksel yaklaşımlar kullanıp ilginç sonuçları olan bu deneysel çalışmanın teorik modelini geliştirerek senkronizasyonun etkisi ile ateşleme oranı iletiminin mümkün olduğunu doğrulamışlardır [33, 34]. Aynı ekip sonraki yıllarda, geliştirdikleri ileri yönlü ağ modelini kullanarak nöron çalışma rejimlerinin ateşleme oranı iletimi üzerindeki etkilerini ortaya koymuşlardır [35]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise nöronal bilginin ateşleme oranları ile iletilmesini sağlayan ağdaki senkronizasyonu meydana getiren mekanizmalar ortaya konmuştur [36].

Synfire ve Oransal modda, ileri yönlü ağdaki nöronal bilgi iletiminin konu edildiği yukarıda belirtilen teorik çalışmalarda nöronlar ya IF (Integrate & Fire) gibi basit [8, 26, 28, 30, 31] yada H-H gibi ayrıntılı nöron modellerinin deterministik versiyonları ile modellenmişlerdir [33-36]. Ayrıca sözü edilen çalışmalarda sistemdeki gürültü katmanlarda bulunan her bir nörona gürültülü akım enjekte edilmesi ile sağlanmıştır. Gürültünün modellenmesindeki bu tür bir yaklaşım, sistemdeki gürültünün dış kaynaklı olarak ele alındığını göstermektedir. Ancak nöronal gürültünün dış kaynaklı olduğunun kabul edilmesi biyofiziksel gerçekliği yansıtmamaktadır [28]. Çünkü sinir sisteminde gürültü temelde iç dinamiklerden kaynaklanmaktadır [17, 28]. Dolayısıyla her iki bilgi iletim modunda ortaya konan sonuçların biyofiziksel gerçeklik açısından sorgulanması gerekmektedir.

Bu çalışmada, ileri yönlü ağın katmanlarındaki her bir nöron, biyolojik gerçekliği yansıtması açısından detaylı biyofiziksel modelleme yaklaşımları ile ele alınmıştır. Ağdaki nöronlar, tek bir nöron ve kompleks sinir ağlarında bilgi işleme üzerinde oldukça önemli etkilerinin olduğu ortaya konulan iyon kanal gürültüsünü içerecek şekilde modellenmiştir. Böylece ileri yönlü ağda nöronal bilgi işlemenin hücre boyutları ile ilişkilendirilmesi sağlanmıştır. İyon kanal kapılarının rasgele açılıp kapanmasından kaynaklanan iyon kanal gürültüsü literatürde kompleks nöron ağları üzerine yapılan çalışmalarda ele alınmış olmasına rağmen [37-41], ileri yönlü ağlarda daha önce hesaba katılmamıştır. Yapılan bu tez çalışması ile literatürdeki bu eksiklik giderilmeye çalışılarak, ileri yönlü ağlarda bilginin iletimi ve işlenimine daha gerçekçi bir bakış açısı getirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmada ilk olarak (Bölüm 2), sinir sisteminin en temel elemanı olan nöronların biyofiziksel yapıları hakkında genel bilgiler verilmiştir. Sinir sistemindeki gürültü kaynakları açıklanarak, özelde iyon kanal gürültüsü ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu bölümde ayrıca nöronlar arası sinyalizasyonu sağlayan aksiyon potansiyelinin oluşumu ve nöron dinamiklerinin matematiksel modellenmesi konularına da değinilmiştir.

Üçüncü bölümde, çalışmada kullanılan ileri yönlü ağ modelinin nasıl oluşturulduğuna ilişkin bilgiler verilmiş ve ağın dinamiklerini ortaya koymak için kullanılan sinyal işleme tekniklerinden söz edilmiştir.

Dördüncü bölümde, ileri yönlü ağlarda eşik altı sinyallerin iletimi ve işlenmesi ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. Literatürde tek bir nöron üzerinde ve farklı ağ yapılarında yapılan çalışmalarda eşik altı sinyallerin iletilmesi ve işlenmesi geniş bir biçimde incelenmiş olmasına rağmen, ileri yönlü ağlarda kısmen ele alınmıştır [33, 34]. Çalışmanın bu bölümünde konu genişletilerek ileri yönlü ağ modelini meydana getiren pek çok parametre sistematik olarak değiştirilip giriş katmanına gelen eşik altı sinyalin ağda işlenimi üzerindeki etkileri ortaya konmuştur.

Beşinci bölümde ise ileri yönlü ağda oransal iletim modu ele alınarak, bu iletim modunun temelini oluşturan ateşleme oranı propogasyonunun iyon kanal gürültüsü

etkisinde nasıl gerekleŖebileceđi araŖtırılmıŖtır. Ağın gürültü karakteristiğinin farklı varyasyonları oluŖturularak yapılan alıŖmalarla her bir durumda ateŖleme oranının ilk katmandan ıkıŖ katmanına kadar iletimindeki optimum koŖullar belirlenmeye alıŖılmıŖtır.

Son bۆlümde, bu tez alıŖmasından elde edilen sonuçlar daha ۆnceki alıŖmalarla tartıŖmalı bir biçimde ortaya konmuŖtur. Ayrıca bu konuda gelecekte yapılabilecek alıŖmalar için de ۆneriler sunulmuŖtur.

## **BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER: NÖRON BİYOFİZİĞİ VE MATEMATİKSEL MODELLEME**

Birbirleri arasındaki bağlantılarla sinir sistemini meydana getiren nöronlar büyüklük, şekil ve moleküler yapı açısından farklılıklar göstermelerine rağmen, temel dizayn prensipleri açısından benzerdir. Benzer biyofiziksel ve elektriksel özelliklere sahip olmaları aksiyon potansiyellerinin sinir sistemindeki propagasyonunu ve bu sayede birbirleri ile sinaptik bağlantılar üzerinden haberleşebilmelerini sağlamaktadır [5]. Bu bölümde nöron morfolojisi, iyonlar, iyon kanalları ve sinapslar gibi nörona ait biyofiziksel yapılardan söz edilmiştir. Ayrıca aksiyon potansiyelinin oluşum mekanizması, sinaptik iletimin ve nöron dinamiklerinin matematiksel modellenmesi ile nöral gürültü kaynakları konularına değinilmiştir.

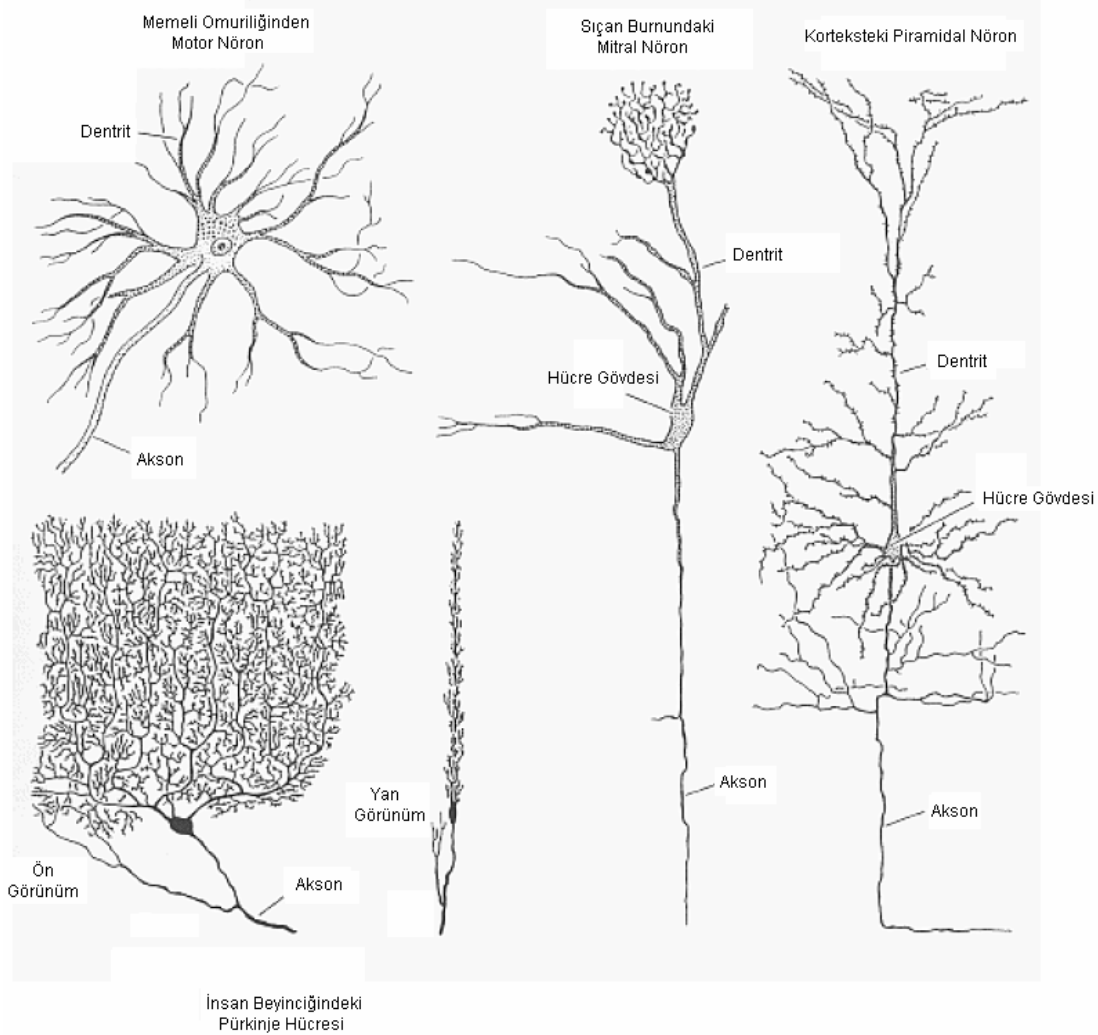
### **2.1. Temel Biyofiziksel Bileşenler**

Nöronlar dış ortamdan veya bağlantılı oldukları nöronlardan aldıkları bilgileri aksiyon potansiyellerine dönüştürerek diğer nöronlara iletmek üzere programlanmış özel hücrelerdir. Bu bakımdan makro ve mikro ölçekte nöronların biyofiziksel özelliklerinin anlaşılması önem arz etmektedir.

#### **2.1.1. Morfoloji**

Tipik bir nöron morfolojisi üç ana yapıdan meydana gelmektedir: (1) mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi moleküler yapıların içerisinde bulunduğu “Hücre Gövdesi” veya “Soma”, (2) hücre gövdesine bağlı çevredeki nöronlardan gelen bilgileri toplamayı sağlayan tıpkı bir kablo demeti görünümündeki “Dentridler”, (3) hücre gövdesinden ayrılıp diğer nöronların dentridlerine bağlanan tek bir kablo biçimindeki “Akson”. Bazı nöronlar birkaç mikrometre kadar kısa iken bazıları bir veya iki metre uzunluktadırlar [42]. Beyinden ve omurilikten çıkarak, deri, kaslar,

duyu organları, diş ve kemiklerin içi de dahil olmak üzere vücudun her yerine ulaşırlar. Şekil 2.1’ de bazı canlıların sinir sistemlerinin çeşitli bölgelerindeki nöron morfolojilerine ait örnekler verilmiştir.



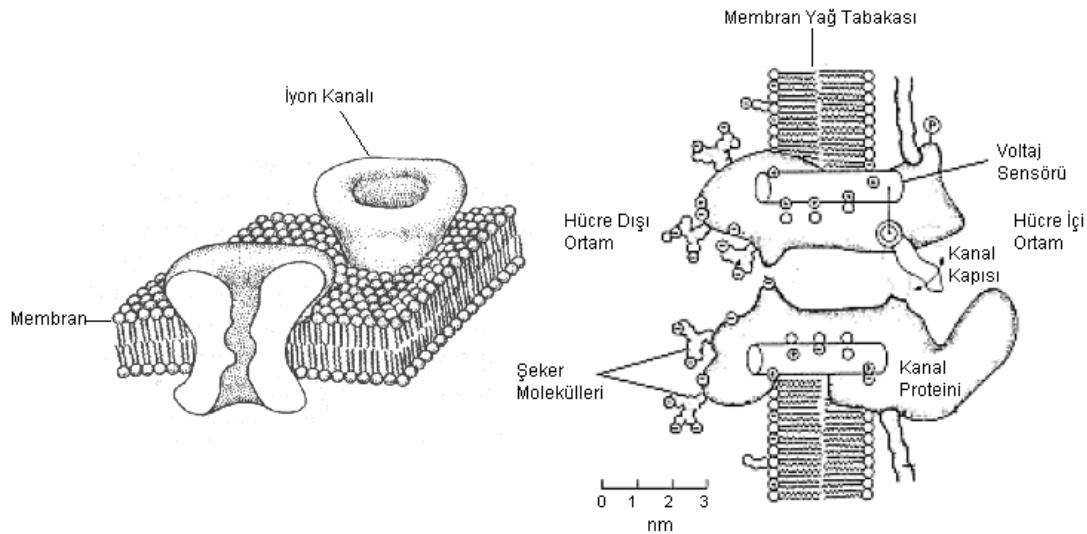
Şekil 2.1. Dört farklı sinir hücresine ait morfoloji örnekleri [43].

### 2.1.2. Hücre membranı, iyonlar ve iyon kanalları

Hücrede biyoelektrik olaylar hücreyi çevreleyen seçici geçirgen bir hücre zarı (membran) etrafında gerçekleşmektedir. Membran çift katlı bir fosfolipid (yağ) tabakasından ve bu tabakaların arasına yerleşmiş protein moleküllerinden meydana gelmektedir. Hücre içerisinde ve çevresinde bulunan moleküllerin geçişini bu çift katlı yağ tabakası büyük ölçüde engellemektedir. Ancak membran tabakası, üzerinde gömülü bulunan iyon kanalları sayesinde bazı iyonlara karşı seçici geçirgen bir yapıdadır. Tabaka üzerinde farklı iyonlara ait çeşitli iyon kanal türleri olabilmektedir

ve bunların tabaka üzerindeki dağılımı homojen olmayan bir yapıdadır. Birer protein olan iyon kanalları hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında iyonların geçiş yapabileceği iletim yolları oluşturmakta ve yapılarında bulunan kapı parçacıkları ile iyon geçişlerini kontrol etmektedirler. Kapıların açılıp kapanması, kimyasal, mekanik ve gerilime bağlı olarak kontrol edilir [44].

Kimyasal kontrollerde salgılanan neurotransmitterler aracılığı ile kapıların durumu belirlenir [45]. Mekanik kontroller ise mekanik etkenlerle kapıların açılıp-kapanmasını denetlerler [46]. Gerilim kontrollü iyon kanalları ise, membran potansiyelindeki değişimleri algılayan yüklü bölgeler içermektedir ve kapıların açılıp kapanması membran potansiyeline bağlı olarak değişir [47]. Yani membran geriliminin anlık değeri kapıların açık-kapalı konumunu etkilemektedir. Şekil 2.2' de hücre membranı lipid tabakası ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Hücre membranı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı [44].

Hücre içerisinde ve dışarısında pozitif ve negatif yüklü iyonlar homojen olmayan bir yük dağılımına sahiptir. Hücrede elektriksel sinyallerin oluşmasında rol oynayan iyonların başlıcaları sodyum ( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), kalsiyum ( $\text{Ca}^{++}$ ) ve klordur ( $\text{Cl}^-$ ). Dinlenim durumunda tipik bir sinir hücresinde, hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu hücre



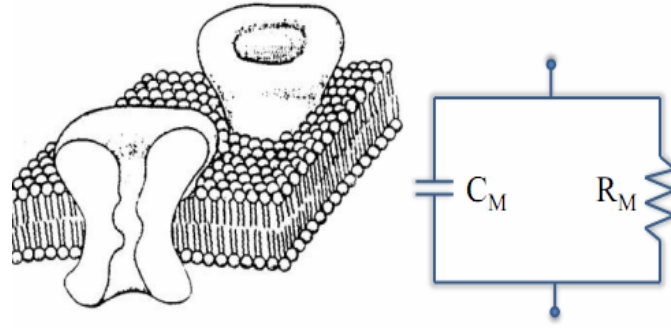
dışına göre 10 kat daha düşüktür ve hücre içi  $K^+$  konsantrasyonu hücre dışına göre 30 kat daha fazladır [44].

### 2.1.3. Membranın elektriksel özellikleri

Tamamıyla fosfolipid bir tabaka, bünyesinde serbest iyonları ve taşıyıcılarını barındırmadığı için çok iyi bir izolatördür. Birim alan başına iletkenliği çok küçük olup yaklaşık  $g = 10^{-13} \Omega^{-1} m^{-2}$  dir [48]. Ancak fosfolipid tabakalarından meydana gelen hücre membranının iletkenliği ( $g_m = 1/R_m$ ) ise bünyesinde bulundurduğu çeşitli iyon kanalları nedeniyle saf bir fosfolipitten çok büyüktür. Hücre içi ve dış ortamlar arasındaki iyon transportasyonunu sağlayan iyon kanalları membran iletkenliğini arttırmanın yanında iletkenlik değerinin dalgalanmasını da sağlamaktadır. Membran iletkenliğinde meydana gelen bu dalgalanmalar sinir hücrelerinin kompleks ve ilginç bir dinamik davranış sergilemesine neden olmaktadır [5].

Membran ile birbirinden ayrılmış hücre içi ve hücre dışı ortamlarda bulunan yüklü iyonlar elektriksel akımın yük taşıyıcılarıdır. Her iki bölgede farklı konsantrasyonlarda bulunan iyonların, zıt yüklü,  $Q$  yük miktarı kadarının bir  $V$  elektriksel potansiyelinin uygulanması ile karşılıklı membran üzerinden yer değiştirmesi sağlanabilir. Böylece hücrede pozitif ve negatif yüklerin çoğunluğu membranın karşıt taraflarında bulunacaktır ki bu durum membranın dielektrik izolator maddesi gibi davranarak kapasitif özelliğinin olduğunu göstermektedir,  $C_m = Q/V$ .

Yukarıda sözü edilen elektriksel iletkenlik ve kapasiteden dolayı membran bir RC devresi özelliğindedir. İyon kanalları birer direnç, seçici geçirgen lipid tabaka ise kondansatör gibi çalışır. Bu tür devrelerin en karakteristik parametresi olan zaman sabiti “hücre membran zaman sabiti” olarak tanımlanır,  $\tau_m = R_m C_m$ . Membran zaman sabitinin biyofiziksel anlamı hücreye uygulanan uyartıma karşılık hücrenin cevap verebilme süresi olarak tanımlanmaktadır. Şekil 2.3’ de hücre membranının sözü edilen elektriksel özelliklerine karşılık oluşan eşdeğer devre görülmektedir.



Şekil 2.3. Hücre membranı ve elektriksel eşdeğer devresi.  $C_m$  membran kapasitansını,  $R_m$  ise iyon kanallarından kaynaklı direnci göstermektedir [44].

Dinlenim durumundaki bir nöron membranının iç yüzeyinde negatif yükler, dış yüzeyinde ise pozitif yükler daha fazla bulunmaktadır [44]. Böylece hücre membranının iki tarafında bu konsantrasyon farkından dolayı bir membran potansiyeli oluşmaktadır. Membran potansiyeli ( $V_m$ ) hücre içi ile hücre dışı potansiyeller arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır,  $V_m = V_{iç} - V_{dış}$ . Nörona dışarıdan bir uyartım uygulanmadığında membran potansiyeli negatif, sabit bir değer almaktadır. Bu potansiyel fark ‘dinlenim potansiyeli’ olarak adlandırılır ve hücre tipine bağlı olarak  $-40$  mV ile  $-90$  mV arasında değişmektedir. Örnek olarak mürekkep balığında bu potansiyel  $-65$  mV iken purkinje liflerinde  $-90$  mV dur [49].

#### 2.1.4. Sinapslar

Sinir hücrelerinin birbirleri ile yada kas hücreleri ile haberleşmeleri hücreler arasındaki bağlantı noktalarında bulunan “sinaps“ denilen boşluklar üzerinden yapılmaktadır. Genellikle sinapslar, akson-dentrit arasındaki bağlantılarda bulunmalarına rağmen, akson-akson, dentrit-dentrit ve akson-soma arasındaki bağlantılarda da bulunabilmektedirler [44]. Sinapslarda bilginin gönderildiği taraf “presinaptik terminal”, diğer hücre tarafından alındığı taraf ise “postsinaptik terminal” olarak adlandırılır.

Sinir sisteminde temelde kimyasal ve elektriksel olmak üzere iki tip sinaps bulunmaktadır. Elektriksel sinapslarda hücreler arasında ortalama  $3.5$  nm mesafesinde bir boşluk bulunmaktadır ve bilgi transferi elektriksel sıçramalarla çok

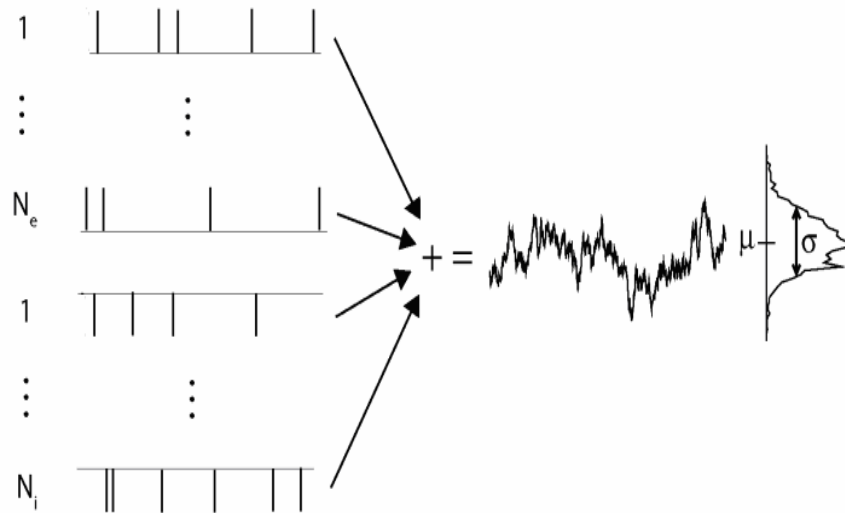
hızlı bir biçimde gerçekleşir. Bu nedenle sinir sisteminin refleks ile ilgili fonksiyonel bölgelerinde daha sık bulunurlar. Çift yönlü sinyal iletiminin gerçekleşebildiği elektriksel sinapslarda gelen sinyal postsinaptik terminale zayıflatılarak iletilmektedir. Daha kompleks bir yapıya sahip olan kimyasal sinapslarda ise hücreler arasındaki mesafe yaklaşık 20-40 nm kadardır [50]. Bu tür sinapsların presinaptik terminal tarafında kimyasal nörotransmitterları taşıyan kesecikler bulunmaktadır. Sinyal iletimi keseciklerdeki kimyasalların salınımvermesi ile tek yönlü bir biçimde yapılmaktadır. Elektriksel sinapsların aksine kimyasal sinapslarda gelen sinyal postsinaptik terminale kuvvetlendirilerek aktarılır [50].

### 2.1.5. Nöronal gürültü

Birçok fiziksel sistemde olduğu gibi sinir sisteminde de meydana gelen olaylar gürültülü bir ortamda gerçekleşmektedir. Bunun en büyük kanıtı nöronların oldukça tutarsız ve düzensiz yapıdaki ateşleme paternleridir. Örnek olarak nöronlar dışarıdan herhangi bir uyartım almadıklarında kendiliğinden ateşlemeler gerçekleştirebilmektedirler, aynı uyartıma karşı her defasında farklı zamanlamalarda aksiyon potansiyelleri üretmektedirler, bilginin taşıyıcıları olan aksiyon potansiyelleri aksonlar üzerinden iletilirken kimi zaman zayıflayarak yok olmakta veya yok olmasalar bile farklı hızlarda ilerlemektedirler [5, 6, 43, 51-54]. Sinir sisteminde bilgi işlemede önemli etkilerinin olduğu deneysel ve teorik pek çok çalışmayla ortaya konan nöral gürültüyü meydana getiren ana kaynaklar: hücre membranı, sinapslar, iyon kanalları ve etkileşim halinde olduğu ağıdır [6].

Nöronun içerisinde bulunduğu ortamdaki sıcaklık değişimlerine bağlı olarak ortaya çıkan membran iletkenliğinde meydana gelen dalgalanmalar hücre gerilimine bir gürültü etkisi katmaktadır. Johnson Gürültüsü olarak da bilinen bu termal gürültünün diğer gürültü kaynakları ile karşılaştırıldığında nöron dinamiklerine etkisi daha azdır [20]. Bir diğer gürültü kaynağı sinapslarda meydana gelen kimyasal reaksiyonlardır. Sinapslar aksiyon potansiyellerini kimyasal uyarılara dönüştürürken deterministik bir anahtar gibi çalışmazlar. Presinaptik terminale gelen aksiyon potansiyelleri sinapslardan geçerken sinaps boşluğuna salınımveren nörotransmitter moleküllerin salınımı rasgele gerçekleşmektedir. Ayrıca elde edilen deneysel bulgularda

presinaptik terminale aksiyon potansiyeli gelmediği durumlarda dahi postsinaptik nöron tarafında kendiliğinden nörotransmitter moleküllerinin salınımının gerçekleştiği ortaya konulmuştur [6]. Sinir sisteminde çok fazla sayıda bulunan sinaps noktaları göz önünde bulundurulduğunda sözü edilen bu kimyasal rasgeleliğin gürültü etkisi daha açık bir biçimde anlaşılabilir. Diğer taraftan nöronların karmaşık ağ topolojileri içerisinde çalışması bilgiyi sağlayan nöronlardan başka diğer nöronlardan da girdi aldıklarını göstermektedir. Sözü edilen bu girdiler birbirinden bağımsız aksiyon potansiyel dizileri olduğu için toplam kümülatif etkileri nöronlara gürültülü bir akım olarak yansımaktadır. “Sinaptik arka plan aktivitesi” olarak da adlandırılan ağ kaynaklı gürültünün şiddeti aksiyon potansiyellerinin zamanda birbirleri ile korelasyonlu olup olmaması ile belirlenmektedir. Uyarıcı ve bastırıcı etkide olabilen girdilerin neden olduğu sinaptik arka plan gürültüsünün oluşumu Şekil 2.4’ de verilmiştir.



Şekil 2.4. Sinaptik arka plan gürültüsünün oluşumu. Nöronun içerisinde bulunduğu ağda bağlı olduğu  $N_e$  adet uyarıcı ve  $N_i$  adet bastırıcı modda çalışan nöronlardan aldığı girdiler  $\mu$  ortalamalı ve  $\sigma$  standart sapmalı sinaptik arka plan gürültüsünü meydana getirmektedir.

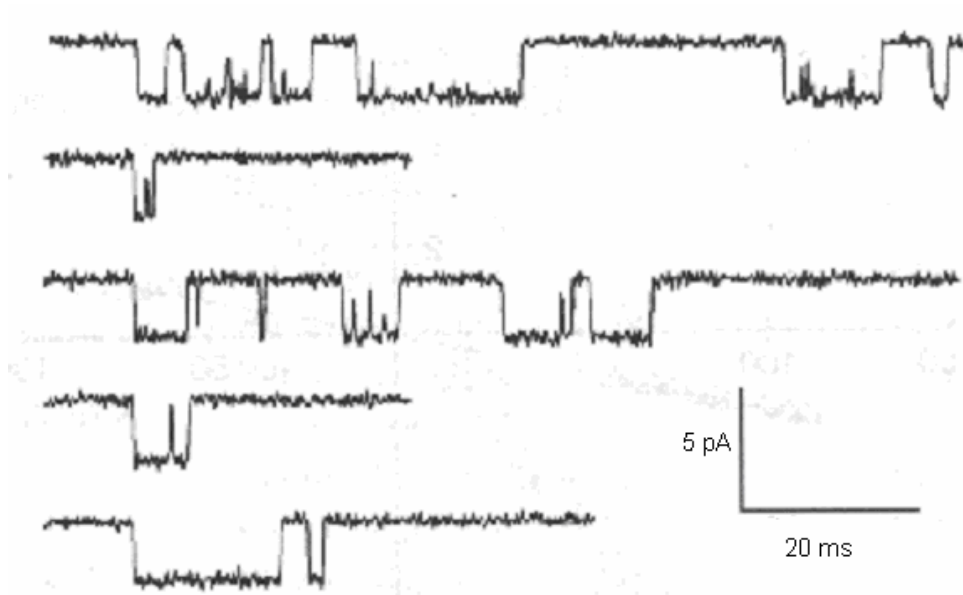
Yukarıda sözü edilen nöral gürültü kaynaklarının sinir sisteminde bilgi işlenimi üzerindeki etkileri deneysel ve teorik olarak hem tek nöron ve hem de nöron ağları üzerine yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak ele alınmıştır [55-59]. Bunlardan başka nöronlarda bilinen önemli bir gürültü kaynağı da membran üzerinde gömülü bulunan iyon kanallarından kaynaklanmaktadır. Kanal kapılarının rasgele açılıp kapanmasına

bağlı olarak oluşan iyon kanal gürültüsünün nöron dinamikleri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır ve bu çalışmanın sonraki bölümlerinde ileri yönlü ağlarda bilgi kodlamadaki rolleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

### 2.1.6. İyon kanal gürültüsü

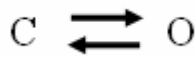
İyon kanalları hücre içi ve dışı arasında membran üzerinden gerçekleşen iyon geçişlerinin etkili bir biçimde gerçekleşmesini sağlayan ( $10^6$ - $10^8$  iyon/s) moleküler aygıtlardır [44]. Patch, gerilim ve akım kenetleme gibi elektrofizyolojik kayıt tekniklerinin geliştirilmesinden sonra tek bir iyon kanalında dahi meydana gelen aktivitelerin (kanal kinetikleri, iletkenlik, vb.) ortaya konulması mümkün olur hale gelmiştir. Bu deneysel tekniklerin ışığı altında kanal gürültüsünün tespiti ilk olarak, nöronların ateşleme eşiklerinin sabit olmadığı ve buna bağlı olarak olasılıksal bir biçimde ateşlemeler gerçekleştirdiklerinin ortaya konulması ile yapılmıştır [60]. Daha sonra Verveen (1960, 1962) farklı hücre boyutları ile yaptığı çalışmada ateşleme eşiğinin uyartım parametrelerinden bağımsız olduğunu ancak hücre çapına büyük bağımlılık gösterdiğini işaret etmiştir [61, 62]. Bu bulgular ateşlemedeki olasılıksal yapının kanal gürültüsünden kaynaklandığı ve kanal gürültüsünün yapısal bir gürültü kaynağı olduğu yönündeki ilk kanıtları oluşturmaktadır. Elde edilen bu bilgilere dayalı olarak Lecar ve Nossal (1971a, 1971b) kanal gürültüsü ile eşik arasındaki ilişkiyi yani ateşleme eşiğindeki değişimlerin kanal parametrelerine göre ifadesini istatistikî fizik yöntemlerine dayalı olarak ifade etmişlerdir [51, 52]. Bu teorik çalışma, Sigworth (1980) tarafından Ranvier düğümünde yapılan çalışma ile deneysel olarak doğrulanmış ve kanal gürültüsünün deterministik olmayan nöron ateşleme eşiklerini açıklamak için yeterli olduğunu gösterilmiştir [63]. Bir diğer değişle, Sigworth (1980) mikroskobik kanal gürültüsünün makroskobik eşik dalgalanmalarını açıklamak için yeterli olduğunu göstermiştir [64]. Daha sonraları nöronların sinyal işleme kapasiteleri üzerine yapılan çalışmalarda kanal gürültüsünün eşik altı zayıf sinyallerin algılanmasında olumlu etkilerinin olduğu ortaya konmuştur [65, 66]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise nöronların periyodik uyartımlara karşı cevap sürelerinin, uyartım frekansına bağlı olarak, kanal gürültüsü ile modüle edilebildiği gösterilmiştir [67].

Kanal gürültüsü, gerilim kapılı iyon kanallarının rasgele açılıp-kapanmaları ile üretilmekte olup, açık kanal sayısındaki değişimler gürültülü membran akımlarına yol açmaktadır. Kanalların bu stokastik doğasını göstermek adına deneysel olarak tek bir iyon kanalında kaydedilen akımın zamanla değişimi Şekil 2.5' de verilmiştir.



Şekil 2.5. Tek bir iyon kanalından akan akımın zamanla değişimi: patch kenetleme tekniği kullanılarak membran gerilimi 0 mV' a sabitlenmiştir. Kanal açık olduğunda yaklaşık 3 nA lik bir akım oluşmaktadır (aşağı yönlü). Eğriler üzerindeki küçük dalgalanmalar termal gürültüden kaynaklanmaktadır [6].

İyon kanalları popülasyonu tarafından üretilen akımın gürültülüğünü değerlendirmek için, gerilim kenetleme koşulları altında, iki durumlu, açık (O) ve kapalı (C), bir kanal aşağıdaki gibi bir kinetik modele sahip olsun.



Bu kinetik modele sahip kanallardan oluşan bir popülasyon için makroskobik akımın ortalaması  $\bar{I}$  ve varyansı  $\sigma_I^2$ ;

$$\bar{I} = pNi \quad (2.1a)$$

$$\sigma_I^2 = p(1-p)Ni^2 = (1-p)i\bar{I} \quad (2.1b)$$

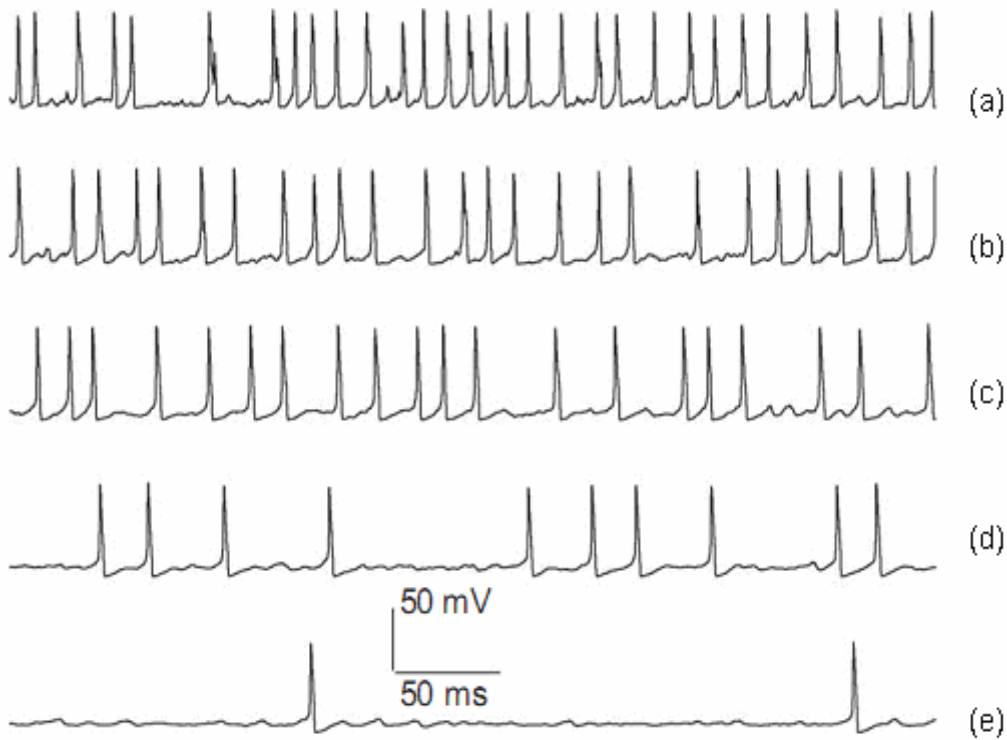
olarak tanımlanabilir. Burada  $p$  bir kanalın gerilime bağlı olarak açık olma olasılığını,  $N$  popülasyondaki kanal sayısını ve  $i$  tek kanal akımını göstermektedir. Ayrıca tek kanal akımı  $i$  aşağıdaki formadaki gibi kanal iletkenliği ve potansiyelinin çarpımı ile ifade edilir.

$$i = \gamma(V - E_{rev}) \quad (2.2)$$

$\gamma$  tek kanal iletkenliğini,  $V$  membran potansiyelini ve  $E_{rev}$  kanalın dinlenme potansiyelini göstermektedir. Akımın gürültülüğünü değerlendirmede kullanılan önemli bir parametre ‘varyasyon katsayısı’ (coefficient of variation, CV) olup aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [59].

$$CV = \frac{\sigma_I}{\bar{I}} = \sqrt{\frac{1-p}{Np}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{\frac{1-p}{p}} \quad (2.3)$$

Belirtilen CV değerinden yola çıkarak, popülasyondaki kanal sayısının artması ile CV değerinin küçüleceği, yani akımın gürültülüğünün  $1/\sqrt{N}$  oranında azalacağı görülmektedir [59]. Ayrıca  $N \rightarrow \infty$  için deterministik durum ortaya çıkmaktadır. Böylece, popülasyondaki kanal sayısı hücre membran alanının büyümesi ile artacağından iyon kanal gürültüsü ile hücre boyutu arasındaki ters ilişki de ortaya çıkmaktadır. Büyük membran alanlarında iyon kanal gürültü şiddetinin düşük, küçük membran alanlarında ise yüksek olacağı sonucuna varılmaktadır. Şekil 2.6’ da membran alanına bağlı değişim gösteren kanal gürültüsünün etkisiyle nöronların, dışarıdan bir uyartım olmadığı durumda, kendiliğinden ateşleme gerçekleştirdiklerini göstermek için 5 farklı membran alanındaki membran potansiyellerinin değişimi verilmiştir.

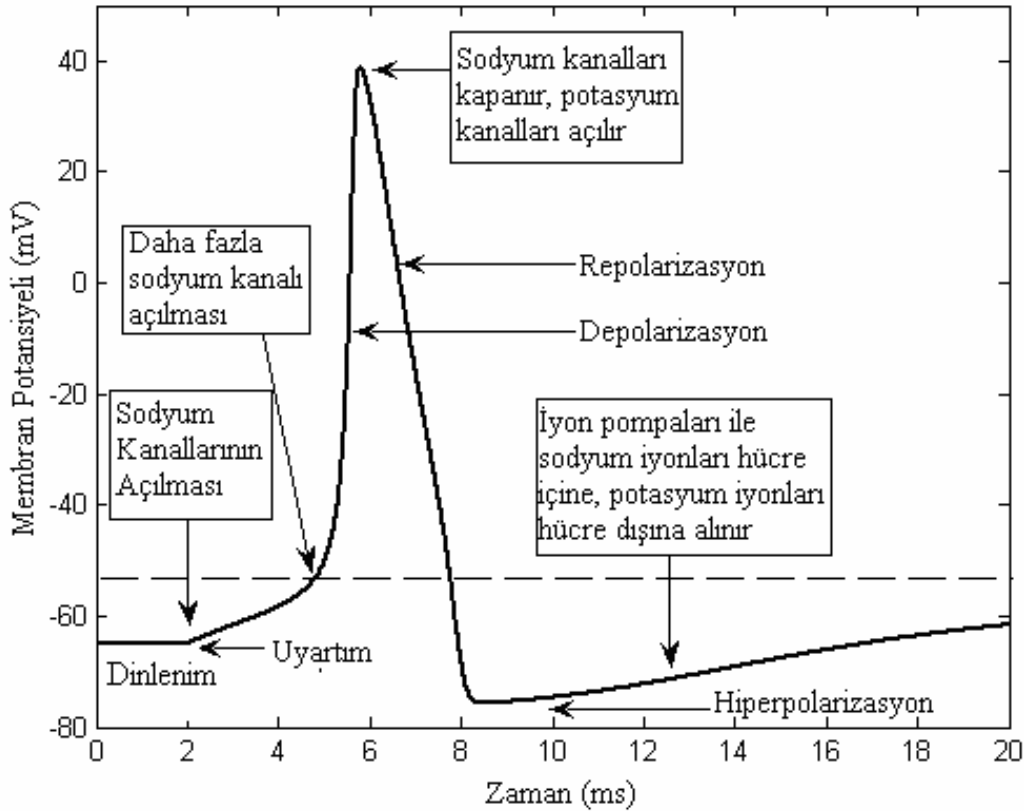


Şekil 2.6. Farklı membran alanına sahip nöronların dışarıdan uyartım almadıkları halde sadece kanal gürültüsünün etkisiyle oluşturdukları ateşlemeler, (a)  $S = 1 \mu m^2$ , (b)  $S = 2 \mu m^2$ , (c)  $S = 4 \mu m^2$ , (d)  $S = 16 \mu m^2$ , (e)  $S = 32 \mu m^2$

## 2.2. Nöron Ateşleme Mekanizması ve Modellenmesi

Uyarılabilir hücreler olan kas ve sinir hücreleri bazı koşullar altında membran potansiyellerinde ani ve hızlı değişimler meydana getirirler. Bu büyük ve hızlı potansiyel değişime “ateşleme”, “spayk” ya da “aksiyon potansiyeli” denir (Şekil 2.7). Hücrenin aksiyon potansiyeli oluşturabilmesi için uyartım şiddeti belirli bir değerin üzerinde olmalıdır. Bir siniri veya kası uyarabilen en düşük uyarı şiddetine “Ateşleme eşiği” denir. Bir aksiyon potansiyeli Şekil 2.7’ de görüldüğü gibi Dinlenim, Depolarizasyon, Repolarizasyon ve Hiperpolarizasyon evreleri olmak üzere dört evreden oluşmaktadır. Hücre bir ateşleme gerçekleştirdikten sonra kısa bir süre için yeni bir uyarıya karşı ikinci bir aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Çok büyük genlikli uyarılar bile olsa yeni bir aksiyon potansiyelinin oluşturulmadığı bu süreye “Mutlak Bekleme Süresi (Absolute Refractory Period)” denir [6].





Şekil 2.7. Aksiyon potansiyeli evreleri

Hücre membranının iletkenliğinin ve potansiyelinin kayıt edilmeye başlandığı ilk deneysel çalışmalar, aksiyon potansiyellerinin oluşumuna membran iletkenliğindeki ani değişimlerin neden olduğunu ortaya koymuştur [68, 69]. Daha sonra Hodgkin ve Huxley (1952) mürekkep balığı dev aksonunda yaptıkları deneysel çalışma ile meydana gelen bu ani iletkenlik değişimlerinden kaynaklanan aksiyon potansiyeli oluşumunu sodyum ve potasyum iyonlarının kinetiklerine bağlı olarak aşağıdaki gibi bir iyonik mekanizma ile açıklamışlardır [70].

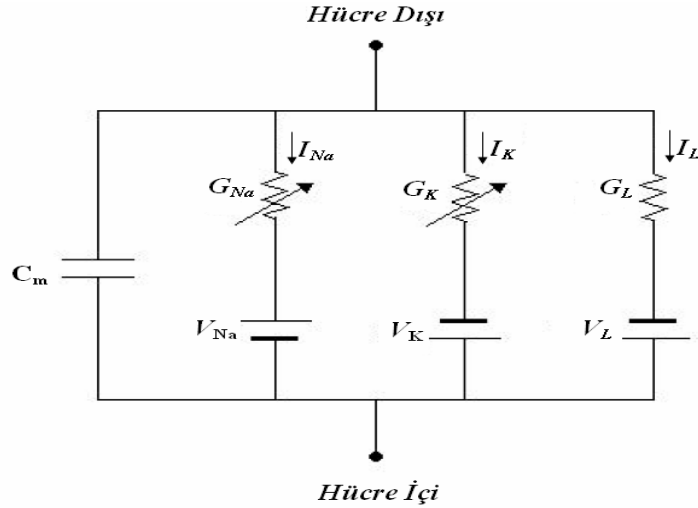
Dinlenme durumunda negatif potansiyele sahip olan hücreye dışarıdan bir uyartım uygulandığında membran yüzeyi sodyum iyonlarına karşı geçirgen hale gelir ve bu iyonlar sodyum kanalları üzerinden hücre içine akmaya başlar. Bunun sonucunda hücre içi potansiyel dışına göre daha pozitif hale gelir. Bu durum daha fazla sodyum kanalının açılmasına neden olur ve sodyum iyonlarının hücre içine akışı artar (depolarizasyon). Belirli bir süre sonra hücre yüzeyi potasyum iyonlarına geçirgen duruma gelir ve hücre içerisindeki potasyum iyonları ilgili kanallardan hücre dışına hücum eder. Bunun sonucunda membran potansiyeli pozitif değerlerden negatif

değerlere doğru düşmeye başlar (repolarizasyon). Membran potansiyeli dinlenme potansiyeline geldiğinde açık bulunan potasyum kanalları bulunduğu için dinlenme seviyesinin de altına düşer (hiperpolarizasyon). Hücrenin dinlenme durumundaki potansiyeline geri dönebilmesi için hücre yüzeyinde bulunan sodyum ve potasyum pompaları hücre içindeki aşırı  $\text{Na}^+$  iyonlarını hücre dışına ve hücre dışındaki aşırı  $\text{K}^+$  iyonlarını hücre içine pompalar. Böylece dinlenme potansiyeline sahip bir hücre sırasıyla bu dört evreyi (dinlenme, depolarizasyon, repolarizasyon, hiperpolarizasyon) tamamlayarak bir aksiyon potansiyeli oluşturmuş olur (Şekil 2.7) [70].

Hodgkin ve Huxley (1952) aksiyon potansiyelinin oluşumunda etkili olan iyonik akımları ve iyon kanal iletkenliklerini ortaya koydukları deneysel çalışmada elde ettikleri verilerden hücrenin uyarılabilirliğini deterministik diferensiyel denklemlerle tanımlayan matematiksel bir modelini geliştirmişlerdir [70]. İyonik iletkenliğe dayalı olarak nöron dinamiklerini modelleyen ilk matematiksel yaklaşım olan Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modelinde hücre tek bölmeli bir yapı olarak ele alınmıştır. İyon kanal iletkenlik değişimleri, membran gerilimine bağlı olarak açık veya kapalı konumda olabilen kapı parçacıkları ile yorumlanmıştır. Modelde membran yüzeyinde bulunan çok sayıdaki mikroskobik sodyum ve potasyum iyon kanal iletkenliklerinin ortalama etkisi ele alınarak bu iyon kanallarına ait makroskobik iletkenlikler tanımlanmıştır.

### **2.2.1. Hodgkin-Huxley nöron modeli**

Hodgkin ve Huxley (1952) modeli deneysel olarak elde edilen verilere dayanarak hücre membranının elektriksel karakteristiğinin Şekil 2.9' da verilen devre ile temsil edilebileceğini önermiştir [70].



Şekil 2.8. H-H nöron modelinde membranın elektriksel eşdeğer devresi. Mürekkep balığı dev aksonu membranı birbirine paralel dört kol ile modellenmiştir: Gerilime bağlı sodyum ve potasyum iletkenlikleri sırasıyla  $G_{Na}$  ve  $G_K$ , kaçak iyon iletkenliği  $G_L$  ve membran kapasitansı  $C_m$  ile ifade edilmektedir. Devredeki nonlinear davranış sodyum ve potasyum kanal iletkenliklerinin gerilime bağlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Şekildeki membran elektriksel eşdeğer devresinden, net membran akımının iyonik akımlar ile kapasitif akımın toplamı olacağı görülmektedir,

$$I_m(t) = I_{iyonik}(t) + C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (2.4a)$$

$$I_{iyonik}(t) = I_{Na}(t) + I_K(t) + I_L(t) \quad (2.4b)$$

$I_m$  membran akımını,  $I_{iyonik}$  toplam iyonik akımı, sabit bir değer olan  $C_m$  birim membran alanı başına membran kapasitansını ve  $V_m$  membran potansiyelini göstermektedir.  $I_{Na}$ ,  $I_K$  ve  $I_L$  ise sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iyonların oluşturduğu iyonik akımlardır. Eşdeğer devreden, sözü edilen iyonik akımlar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$I_{Na}(t) = G_{Na}(V_m, t)(V_m(t) - V_{Na}) \quad (2.5a)$$

$$I_K(t) = G_K(V_m, t)(V_m(t) - V_K) \quad (2.5b)$$

$$I_L(t) = G_L(V_m(t) - V_L) \quad (2.5c)$$

İyonik akım eşitliklerindeki  $V_{Na}$ ,  $V_K$  ve  $V_L$  ilgili iyonlara ait dinlenme potansiyelini göstermektedir. Sodyum ve potasyum makroskobik kanal iletkenlikleri  $G_{Na}$  ve  $G_K$  membran potansiyeline bağlı olarak değişim gösterirken, kaçak iyonlara ait iletkenlik  $G_{Na}$  sabit bir değerdedir. Gerilim kontrollü iyonik iletkenlikler  $G_{Na}(t)$  ve  $G_K(t)$  aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [70]:

$$G_{Na}(t) = G_{Na}^{maks} m^3 h \quad (2.6a)$$

$$G_K(t) = G_K^{maks} n^4 \quad (2.6b)$$

Eşitlikte  $G_{Na}^{maks}$  ve  $G_K^{maks}$  sırasıyla sodyum ve potasyum kanallarının birim membran alanı başına maksimum iletkenliğini yada diğer bir ifade ile iyon kanallarının tümünün açık olduğu durumdaki makroskobik iletkenlik değerini göstermektedir.

H-H modelinde sodyum kanalının kinetikleri gerilim kontrollü bir aktivasyon ve bir inaktivasyon kapılama parçacığı ile potasyum kanalı ise gerilim kontrollü bir aktivasyon kapı parçacığı ile tanımlanmıştır. (2.6) eşitliğinde görülen  $m$  ve  $h$  sodyum iyon kanal kapısının aktivasyon ve inaktivasyonunu,  $n$  ise potasyum iyon kanal kapılarının aktivasyonunu gösteren kapılama parametreleridir. Kapı parçacıklarının durumu ilgili iyon kanalının ortalama iletkenliğini belirlemektedir. Bu durumda sodyum ve potasyum iyonik akımları [70]:

$$I_{Na} = G_{Na}^{maks} m^3 h (V_m - V_{Na}) \quad (2.7a)$$

$$I_K = G_K^{maks} n^4 (V_m - V_K) \quad (2.7b)$$

biçiminde ifade edilebilir. Membrandaki akımları iyon kanal iletkenlikleri ile tanımladıktan sonra, membran potansiyeli Şekil 2.9' da ki eşdeğer devrede Kirschhof akım yasası uygulanarak aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [70]:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_{Na}^{maks} m^3 h (V_{Na} - V_m(t)) + G_K^{maks} n^4 (V_K - V_m(t)) + G_L (V_L - V_m(t)) + I_{inj}(t) \quad (2.8)$$

eşitlikte  $I_{inj}(t)$  ( $\mu A/cm^2$ ) hücre içerisine uygulanabilecek uyartım akımını göstermektedir.  $m$ ,  $n$  ve  $h$  kapılama parametreleri gerilime bağlı olarak değişen birer olasılık parametresi olduklarından modelde 0-1 aralığında bir değer alırlar ve zamana bağlı dinamikleri aşağıdaki gibi birinci dereceden diferensiyel denklemlerle tanımlanmaktadır,

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (2.9a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (2.9b)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (2.9c)$$

Eşitliklerde  $\alpha_x(V_m)$  ve  $\beta_x(V_m)$  ( $x = m, n, h$ ) sırası ile iyon kanal kapısının kapalı durumdan açık duruma ve açık durumdan kapalı duruma geçişini belirleyen gerilime bağlı hız fonksiyonlarıdır. Hodgkin ve Huxley deneysel verilerden bu fonksiyonları aşağıdaki gibi tanımlamışlardır,

$$\alpha_m(V_m) = 0.1 \frac{V_m + 40}{1 - e^{-(V_m + 40)/10}} ; \quad \beta_m(V_m) = 4e^{-(V_m + 65)/20} \quad (2.10a)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{(V_m + 65)/20} ; \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m + 35)/10}} \quad (2.10b)$$

$$\alpha_n(V_m) = 0.01 \frac{V_m + 55}{1 - e^{-(V_m + 55)/10}} ; \quad \beta_n(V_m) = 0.125e^{-(V_m + 65)/80} \quad (2.10c)$$

Sonuç olarak (2.8) ve (2.9) denklemleri ile verilen ve toplam 4 diferensiyel denklemden oluşan sistem izopotansiyel bir membran için Hodgkin-Huxley nöron modelidir. Deneysel verilerle elde edilmiş olan model parametreleri Tablo 2.1 de verilmiştir [70].

Tablo 2.1. H-H model parametre değerleri [70]

Membran kapasitansı	$C_m$	$1 \mu F / cm^2$
Na <sup>+</sup> İyonları Dinlenme Potansiyeli	$V_{Na}$	50 mV
K <sup>+</sup> İyonları Dinlenme Potansiyeli	$V_K$	-77 mV
Kaçak İyonları Dinlenme Potansiyeli	$V_L$	-54.4 mV
Kaçak İletkenlik	$G_L$	0.3 mS/cm <sup>2</sup>
Maksimum Na kanal iletkenliği	$G_{Na}^{maks}$	120 mS/cm <sup>2</sup>
Maksimum K kanal iletkenliği	$G_K^{maks}$	36 mS/cm <sup>2</sup>

### 2.2.2. Hodgkin-Huxley nöron modeli: stokastik versiyon

H-H modeli, membran potansiyel dinamiğini, sadece kanal iletkenlik dalgalanmalarının ihmal edilebilir olduğu çok fazla iyon kanalını içerisinde bulunduran büyük membran boyutları için doğru bir şekilde tanımlayabilmekte olup, nöron davranışına deterministik bir yaklaşım sağlamaktadır [71]. Ancak iyon kanal sayısının sınırlı olduğu küçük membran alanlarında iyon kanallarının stokastik doğasından dolayı kanal iletkenliklerinde meydana gelen dalgalanmalar nöron dinamiklerini önemli bir biçimde etkilemektedir. Dolayısıyla deterministik H-H denklemleri iletkenlik dalgalanmalarının ihmal edilemeyeceği membran boyutları için biyofiziksel gerçekliği tam olarak yansıtmamaktadır. Son yıllarda bilgisayar işlemci gücünün artması ile nöron dinamiklerini modellemede daha gerçekçi yaklaşımlar arayışı içine girilmiştir. Strassberg ve DeFelice (1993), Rubinstein(1995), Chow ve White (1996), Fox(1997) ve Jung ve Shuai (2001) kanal gürültüsünü bilgisayar ortamında modelleyen, deneysel ortamlarda elde edilen sonuçlarla örtüşen ve kendi adlarıyla anılan hesaplama algoritmaları geliştirmişlerdir [26, 47, 72-75]. Bu algoritmaların tümü benzer sonuçlar vermesine rağmen [76], henüz hangisinin iyon kanallarının stokastik doğasını daha iyi yansıttığına dair kesin bir sonuç ortaya konulmamıştır [77].

Bu çalışmada kullanılan ileri yönlü ağ yapısı çok fazla sayıda nörondan meydana geldiğinden, her bir nöron için yüzlerce iyon kanalının stokastik davranışını modellemek oldukça fazla işlem yükü getirmektedir. Bu nedenle ağdaki nöronların iyon kanal gürültüsünden kaynaklanan stokastik modelleri oluşturulurken, hesaplama yükü açısından diğer algoritmalara göre oldukça hızlı bir yöntem olan Fox iyon kanal gürültü algoritması kullanılmıştır [73, 74].

Fox algoritmasında iyon kanal kapılma parçacıklarının dinamikleri için master denklemleri oluşturulmaktadır. Master denklemleri Fokker-Planck denklemlerine dönüştürülerek olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilmektedir. Bir sonraki aşamada parçacıkların dinamik denklemleri, dalgalanmaları da içerek şekilde Langevin yaklaşıklığı kullanılarak basit bir şekilde elde edilmektedir. Langevin yaklaşıklığı kullanılırken parçacık dalgalanmaları beyaz Gauss gürültüsü ile modellenmektedir. Gauss gürültüsünün ortalaması sıfır alınmakta, varyansı ise parçacık hız fonksiyonları ve kanal sayısı (veya membran boyutu) ile ilişkilendirilmektedir. Sonuçta kapılma değişkenlerinin dinamiği aşağıdaki gibi bir denklem ile ifade edilmektedir [73, 74].

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m + \xi_m(t), \quad (2.11a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h + \xi_h(t), \quad (2.11b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n + \xi_n(t), \quad (2.11c)$$

Eşitliklerde  $\xi_x(t)$  ( $x = m, n, h$ ), sıfır ortalamalı birbirinden bağımsız beyaz Gauss gürültü kaynaklarını göstermektedir. Bu gürültü kaynaklarının otokorelasyon fonksiyonları ise aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2}{N_{Na}} \frac{\alpha_m \beta_m}{(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t'), \quad (2.12a)$$

$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2}{N_{Na}} \frac{\alpha_h \beta_h}{(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t'), \quad (2.12b)$$

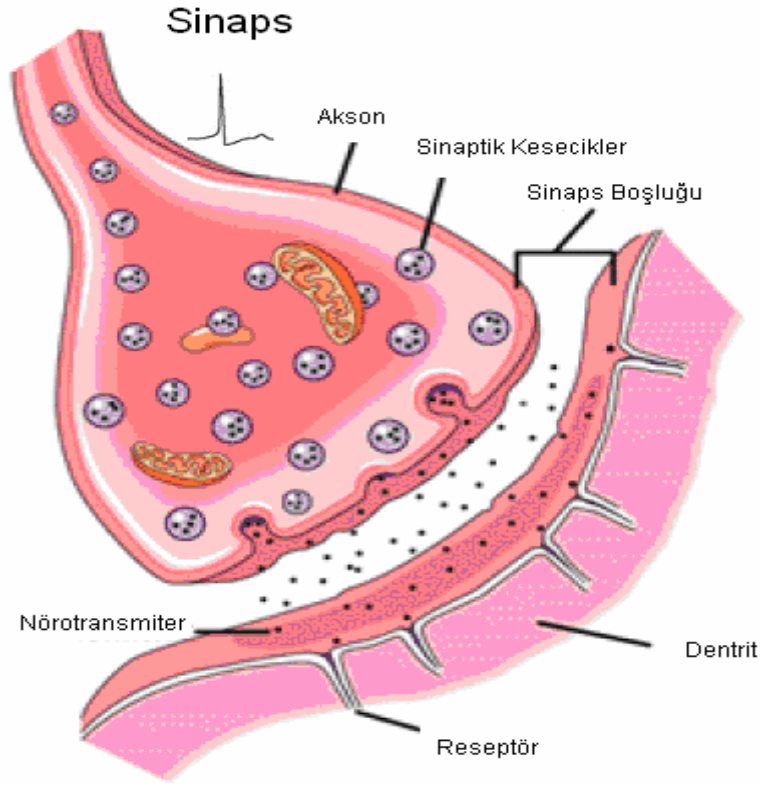
$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2}{N_K} \frac{\alpha_n \beta_n}{(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t'), \quad (2.12c)$$

Eşitliklerde  $N_{Na}$  ve  $N_K$  sırası ile membrandaki sodyum ve potasyum kanallarının toplam sayısını göstermektedir. Sodyum ve potasyum kanallarının homojen dağıldığı varsayımı kullanılarak toplam kanal sayıları, deneysel sonuçlardan elde edilen kanal yoğunlukları  $\rho_{Na} = 60 \mu m^{-2}$  ve  $\rho_K = 18 \mu m^{-2}$  değerleri kullanılarak,  $N_{Na} = \rho_{Na} S$  ve  $N_K = \rho_K S$  şeklinde hesaplanır. Burada  $S$  membran alanını göstermekte olup kanal gürültüsünün şiddetinin ölçeklenmesinde kullanılan parametredir. Membran alanı  $S$  büyüdükçe kanal gürültüsünün şiddeti azalmakta ve  $S \rightarrow \infty$  için stokastik model deterministik limite yakınsamaktadır [73, 74].

### 2.2.3. Kimyasal sinaptik iletim ve modellenmesi

Elektriksel sinapslarda basit bir şekilde gerçekleşen sinaptik iletim kimyasal sinapslarda kompleks reaksiyonlarla gerçekleşir. Kimyasal sinapsda presinaptik terminale gelen aksiyon potansiyeli hücre membranında kalsiyum iyon kanal kapılarının açılmasını sağlar. Kalsiyum iyonlarının presinaptik hücre içerisine dolması ile nörotransmitter keseciklere bağlı halde bulunan kalsiyum iyonuna duyarlı proteinler aktif duruma geçerler. Proteinler fiziksel biçimlerini değiştirerek hücre membranına yapışırlar ve bu sayede keseciklerin membran ile kaynaşmaları sağlanır. Membran ile kaynaşan kesecikler içlerindeki nörotransmitter molekülleri sinaps boşluğuna bırakırlar. Bu moleküller iki hücre arasındaki boşluğu geçerek, bir milisaniyeden daha az bir sürede hedef nörondaki resöptörlere tutunarak postsinaptik nöronun iyon kanal iletkenliklerinde değişimlere neden olurlar (Şekil 2.9) . Bu iletkenlik değişimleri ile aksiyon potansiyelinin hedef hücreye iletimi gerçekleşmiş olur [44].





Şekil 2.9. Kimyasal sinapsda aksiyon potansiyelinin iletimi [6].

Teorik sinirbilim çalışmalarında yukarıda sözü edilen sinaptik iletim mekanizmasının modellenmesinde sinaptik kanalların kinetiklerine dayalı kimyasal reaksiyonları da içeren ayrıntılı modeller geliştirilmiştir [78-85]. Ancak bu ayrıntılı modelleme yaklaşımları bilgisayar simülasyonlarında oldukça fazla hesaplama yükünü de beraberinde getirmektedir. Özellikle nöron ağları üzerine yapılan çalışmalarda ağda çok sayıda sinaptik bağlantının olduğu düşünülürse bu ayrıntılı sinaptik iletim modellerinin kullanılması imkansız hale gelmektedir. Bu nedenle sinaptik bağlantı sayısının çok fazla olduğu nöron ağ dinamiklerinin belirlenmesinde daha basit modelleme yaklaşımları ortaya atılmıştır [4, 12].

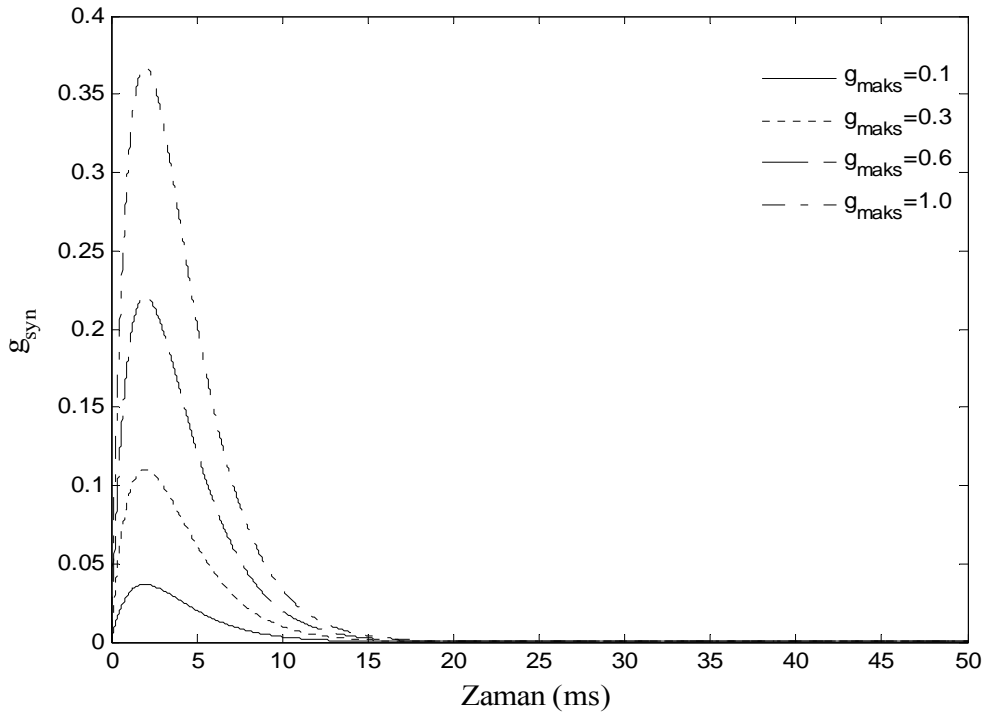
Literatürde popüler olarak ele alınan sinaptik iletim modellerinden biri presinaptik terminale gelen aksiyon potansiyelinin postsinaptik nöronda meydana getirdiği iletkenlik değişimlerine dayanan  $\alpha$  fonksiyonu yaklaşımıdır. Modelde sinaptik akımlar:

$$I_{syn} = g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) \quad (2.13)$$

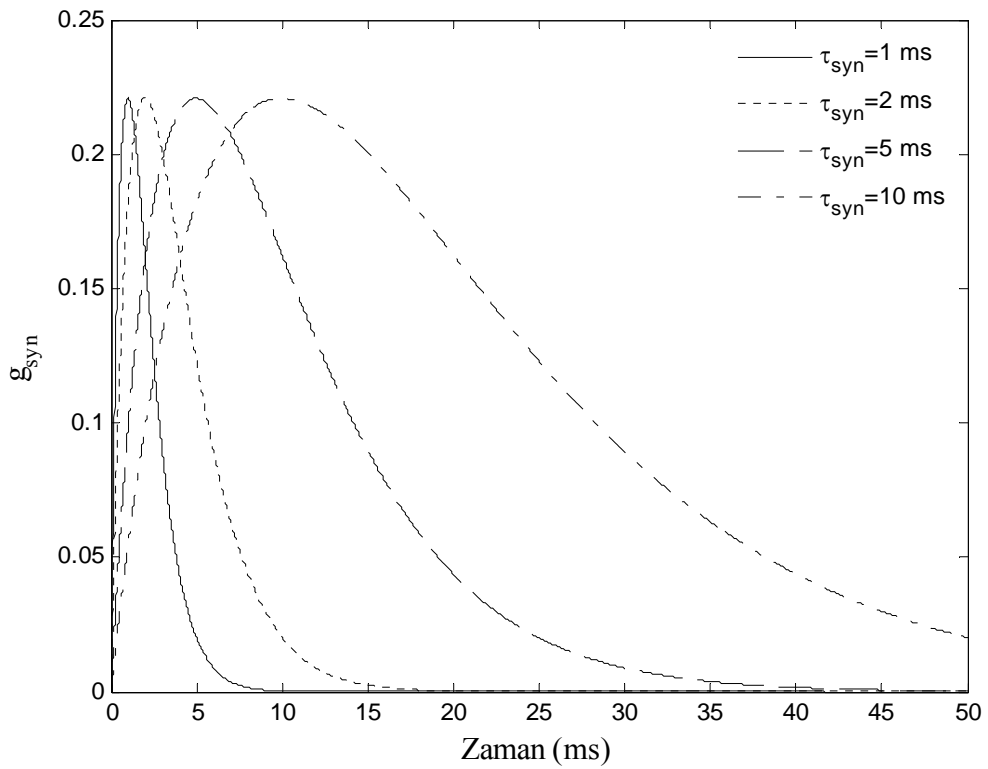
eşitliği ile tanımlanmaktadır. (2.13) denkleminde  $I_{syn}$  postsinaptik nörona giren sinaptik akımı,  $V_m$  membran potansiyelini ve  $E_{syn}$  sinaps boşluğundaki iyonların dinlenim potansiyelini göstermektedir.  $g_{syn}(t)$  ise kanal kinetiklerine bağlı olarak zamanla değişen sinaptik iletkenliği göstermektedir ve aşağıdaki gibi bir  $\alpha$  fonksiyonu ile modellenmektedir [4, 12]:

$$\alpha(t) = g_{syn}(t) = g_{maks} \frac{t'}{\tau_{syn}} (e^{-t'/\tau_{syn}}) \quad (2.14)$$

Eşitlikte  $t_0$  presinaptik nöronda aksiyon potansiyelinin oluşum zamanını göstermek üzere  $t' = t - t_0$  sinaptik iletimin aktif olduğu süreyi göstermektedir.  $g_{maks}$  tüm sinaptik kanallar açık olduğunda sinapsda oluşabilecek maksimum iletkenliği ve  $\tau_{syn}$  ise sinaptik girdilerin yükselme zamanını ifade etmektedir.  $\alpha$  sinaps modelinde  $g_{maks}$ ' ın büyük değerleri iki nöron arasındaki etkileşimin kuvvetli, düşük değerleri ise zayıf olduğunu gösterir.  $\tau_{syn}$  ise sinaptik iletkenliğin yavaş veya hızlı değişimini kontrol etmektedir. Bu iki parametrenin sinaptik iletkenlik üzerindeki etkileri Şekil 2.10' da verilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 2.10.  $\alpha$  sinaps modelindeki iki kritik parametrenin sinaptik iletkenlik üzerindeki etkisi: (a)  $g_{maks}$  değişimi ( $\tau_{syn} = 2$  ms), (b)  $\tau_{syn}$  değişimi ( $g_{maks} = 0.6$  nS)

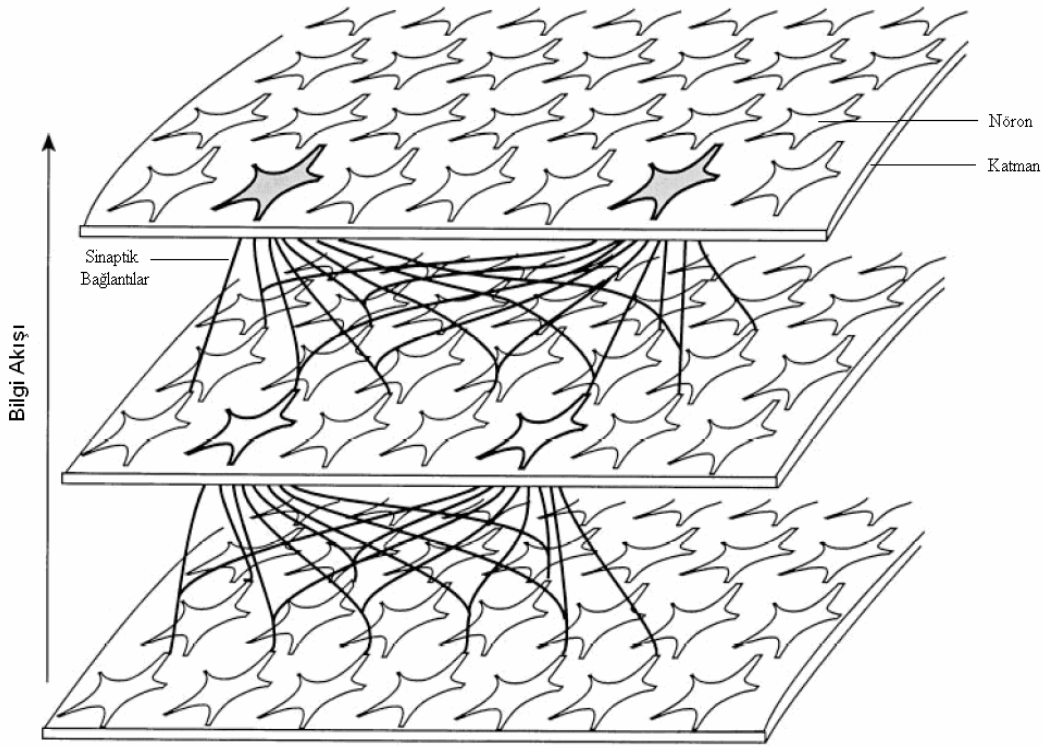
## **BÖLÜM 3. İLERİ YÖNLÜ AĞ MODELİ VE YÖNTEMLER**

Bu bölümde çalışmada kullanılan ileri yönlü ağ modeli tanıtılacaktır. Ayrıca ağın dinamiklerini ortaya koymak için hesaplamalı sinirbilimde sıklıkla kullanılan sinyal analiz yöntemlerine değinilecektir.

### **3.1. İleri Yönlü Ağ Yapısı**

Sinir sisteminde bilgi, bir nöron topluluğundan başka bir nöron topluluğuna iletilerek ilgili merkezlere ulaştırılmaktadır [33]. Örneğin duyu organlarında bulunan sensör hücreler ile alınan uyarılara ait özelliklerin çıkarımının, sinir sisteminde farklı fonksiyonel bölgeler tarafından yapıldığı bilinmektedir [26]. Ayrıca canlıların uyarılara karşı verdikleri tepki süreleri bilgi işlemenin birden çok birimde gerçekleştiğini göstermektedir [27]. Bu bağlamda ardi ardına sıralanmış olan nöron katmanlarından meydana gelen ileri yönlü biyolojik sinir ağları modeli nöronal bilginin sinir sisteminde farklı birimlerde nasıl işlendiğine ışık tutmak üzere ortaya atılan en basit modellerden birisidir [86]. İleri yönlü ağ yapısı, kendi içerisinde birbirinden bağımsız olarak çalışan nöron gruplarının geri beslemesiz bir biçimde birbirine bağlanmasından meydana gelir. Katmanlardaki her bir nöron bir önceki katmanda bulunan nöronların bir kısmından sinaptik girdi almaktadır. Ağda geri yönlü bir bağlantının varlığı söz konusu olmadığı için böyle bir ağ topolojisinin matematiksel analizi de kolaydır. Şekil 3.1' de ileri yönlü ağ topolojisinin şematik gösterimi verilmiştir.

Bu çalışmada, Reyes (2003)' in sıçan korteksindeki in-vitro deneyinde oluşturduğu [32] ve daha sonra Wang ve arkadaşlarının (2005, 2006) bu deneysel çalışmanın matematiksel modelini ortaya koydukları ileri yönlü ağ yapısı kullanılmıştır [33, 34].

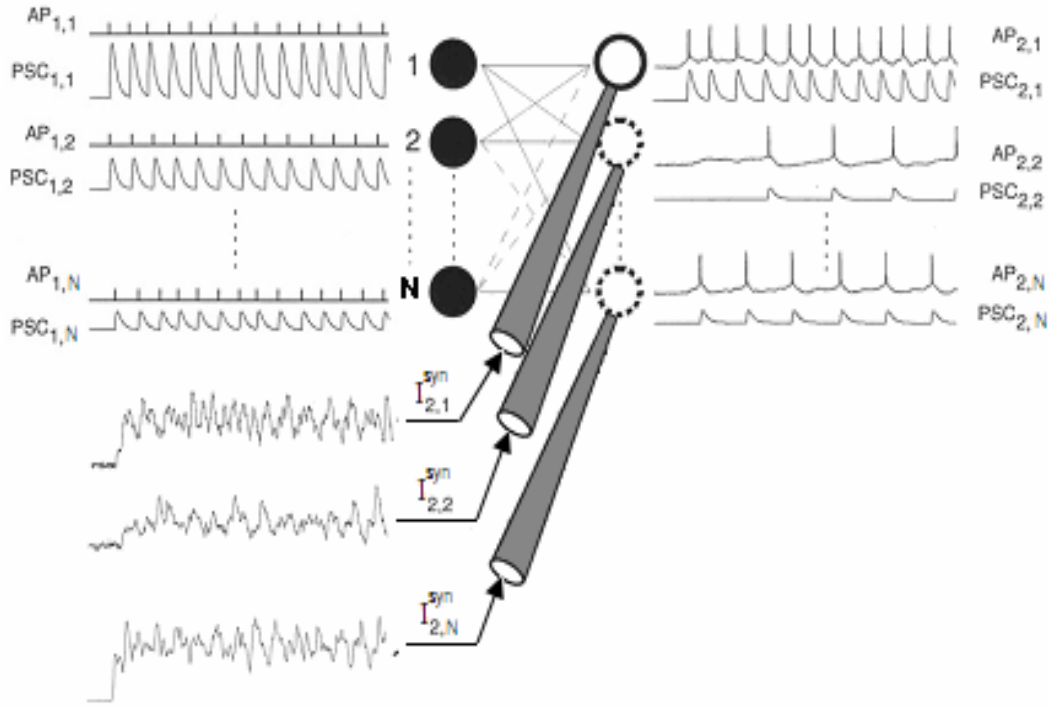


Şekil 3.1. İleri yönlü ağ yapısı [31].

$N = 10$  katmandan meydana gelen ağda her katmanda  $L = 200$  nöron bulunmaktadır. Aynı katmandaki nöronlar arasında herhangi bir bağlantı bulunmayıp, ağdaki her bir nöron bir önceki katmandaki nöronların rasgele %10' u ile bağlantılıdır (20 nöron).

Ağdaki sinyalizasyon ise Şekil 3.2' deki gibi iteratif bir prosedürle gerçekleşmektedir. Giriş katmanına nöronal bilgiye ait sinyalin gelmesinden sonra ilk katmandaki nöronlar aksiyon potansiyelleri (AP) oluştururlar. Bilginin AP'lere dönüştürülmesi ile bir sonraki katmandaki nöronlara uygulanacak olan postsinaptik akımlarda (PSC) elde edilmiş olur. Sinyal iletiminin ilk olarak gerçekleştiği 2. katmandaki herhangi bir nöron için 1. katmanda sinaptik bağlantılı olduğu 20 nöronun oluşturduğu PSC lerin ortalaması alınarak bu nörona enjekte edilir. Bu işlem 2. katmandaki diğer 199 nöron için gerçekleştirilerek ilk iterasyon tamamlanmış olur. Böylece giriş katmanından aldıkları sinaptik akımların etkisiyle 2. katmandaki nöronlar ateşlemeler gerçekleştirmiş olur. Bu katmanda oluşan AP'lerin meydana getirdiği PSC ler sonraki katmanda bulunan nöronlara girdi oluşturarak 3. katmanda

ateşlemelerin gerçekleşmesi sağlanır. Bu iteratif prosedür son katmana devam ettirilerek giriş



Şekil 3.2. İleri yönlü ağdaki iteratif prosedür. Her birinde 200 nöron bulunan 10 katmanlı ileri yönlü ağda katmanlar arasında %10 bağlantı yoğunluğu bulunmaktadır [32].

katmanına gelen sinyalin çıkış katmanına kadar propagasyonu sağlanmış olur [32-34].

Ağdaki nöronlar iyon kanal iletkenliklerine dayalı olan ve ayrıca iyon kanal gürültüsünü de nöron dinamiklerine dahil eden stokastik Hodgkin-Huxley denklemleri ile modellenmiştir. Böylece ileri yönlü ağda bilgi işlenimine biyofiziksel açıdan daha gerçekçi bir bakış açısı sağlanmaktadır. Daha önce Bölüm 2.2.1 ve Bölüm 2.2.2' de tek bir nöron için verilen denklemler ileri yönlü ağa uyarlanarak tüm ağın dinamikleri için yeni denklem takımları elde edilmiştir. Buna göre ağdaki her bir nöronun membran potansiyelinin zamanla değişimi:

$$C_m \frac{dV_{i,j}}{dt} = -g_{Na} m_{i,j}^3 h_{i,j} (V_{i,j} - V_{Na}) - g_K n_{i,j}^4 (V_{i,j} - V_K) - g_L (V_{i,j} - V_L) + I_{i,j}^{syn}(t) + I_{inj} + D_{inj} \xi(t) \quad (3.1)$$

eşitliği ile verilmektedir. Eşitlikteki  $V_{i,j}$ ,  $i$ . katmandaki  $j$ . nörona ait membran potansiyelini göstermektedir ( $i = 1, 2, \dots, 10$  ve  $j = 1, 2, \dots, 200$ ).  $C_m = 1 \mu F cm^{-2}$  membran kapasitansı,  $g_{Na} = 120 mScm^{-2}$  ve  $g_K = 36 mScm^{-2}$  ise sırasıyla maksimum sodyum ve potasyum kanal iletkenlikleridir. Kaçak iyonlara ait iletkenlik değeri  $g_L = 0.3 mScm^{-2}$  sabit alınmıştır. Eşitlikteki  $V_{Na} = 50 mV$ ,  $V_K = -77 mV$  ve  $V_L = -54.4 mV$  sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iyonların denge potansiyellerini göstermektedir.  $I_{inj}$  ilk katmandaki nöronlara dışarıdan uygulanan uyartım sinyalidir.  $I_{i,j}^{syn}(t)$  ise nöronlara etkiyen sinaptik akım girdisini göstermektedir ve aşağıdaki eşitlikteki gibi bir  $\alpha$  fonksiyonu ile tanımlanmaktadır [4, 12, 33-35, 86] :

$$I_{i,j}^{syn}(t) = \frac{1}{N_{i,j}} \sum_{p=1}^{N_{i,j}} g_{syn} \alpha[t - t_{(i-1)p}] (V_{i,j} - V_{syn}) \quad (3.2)$$

Eşitlikteki  $\alpha$  fonksiyonu sinaptik girdilerdeki iletkenlik değişiminin modellenmesinde kullanılan fonksiyondur ve  $\alpha[t] = (t / \tau_{syn}) e^{-t / \tau_{syn}}$  ile ifade edilmektedir.  $N_{i,j}$ ,  $i$ . katmandaki  $j$ . nöronun  $(i-1)$ . katmanda bağlantılı olduğu nöronların sayısını göstermektedir.  $t_{(i-1)p}$  ise bir katmandaki nöronun kendisinden önceki katmanda bağlantılı olduğu  $p$ . nöronun en son ateşleme zamanıdır.  $\alpha$  fonksiyonundaki  $\tau_{syn}$  değişkeni sinaptik girdilerin yükselme zamanını ifade etmekte olup,  $g_{syn}$  ve  $V_{syn}$  ise sırasıyla maksimum sinaptik iletkenlik ve sinaptik dinlenme potansiyelini göstermektedir. Modelde aksi belirtilmedikçe Wang ve arkadaşlarının (2006) çalışmalarında olduğu gibi  $\tau_{syn} = 2 ms$  ve  $g_{syn} = 0.6$  alınmıştır [34]. Ayrıca ağdaki tüm nöronların uyarıcı etkide girdiler aldıkları kabul edilerek sinaptik dinlenme potansiyeli  $0 mV$  alınmıştır [4, 12, 33-35, 86].

Bu çalışmadaki ileri yönlü ağ modelinde ana gürültü kaynağı iyon kanal gürültüsü olarak ele alınmış olmasına rağmen daha önceki çalışmalarla [8, 26, 28, 30, 33-35] karşılaştırma yapılabilmesi açısından nöronlara dışarıdan gürültü akım enjektisi de bu çalışmada bazı durumlarda göz önüne alınmıştır. Bu bağlamda (3.1)

denklemindeki  $D_{inj}$  gürültülü akımın varyansını ve  $\xi(t)$  ise ortalaması 0 standart sapması 1 olan beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. Modelde aksi belirtilmedikçe gürültülü akım enjektisi yok sayılmış ve dolayısıyla  $D_{inj} = 0$  alınmıştır.

Son olarak  $m_{i,j}$  ve  $h_{i,j}$   $i$ . katmandaki  $j$ . nöronun sodyum iyon kanalları için sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerini,  $n_{i,j}$  ise potasyum kanallarının aktivasyon değişkenini göstermektedir. Kapı parçacıklarının dinamikleri ve buna bağlı olarak ortaya çıkan iyon kanal gürültüsünü modellemede oldukça yaygın olarak kullanılan Fox kanal gürültü algoritması kullanılmıştır [18, 37-41]. Algoritmada iyon kanallarının stokastik davranışı aşağıdaki gibi bir Langevin genellemesi ile tanımlanmaktadır [73, 74]:

$$\frac{dm_{i,j}}{dt} = \alpha_m(V_{i,j})(1 - m_{i,j}) - \beta_m(V_{i,j})m_{i,j} + \xi_{m_{i,j}}(t) \quad (3.3a)$$

$$\frac{dn_{i,j}}{dt} = \alpha_n(V_{i,j})(1 - n_{i,j}) - \beta_n(V_{i,j})n_{i,j} + \xi_{n_{i,j}}(t) \quad (3.3b)$$

$$\frac{dh_{i,j}}{dt} = \alpha_h(V_{i,j})(1 - h_{i,j}) - \beta_h(V_{i,j})h_{i,j} + \xi_{h_{i,j}}(t) \quad (3.3c)$$

(3.3) denkleminde  $\alpha_x(V_{i,j})$  ve  $\beta_x(V_{i,j})$  ( $x = m, n, h$ ) sırasıyla iyon kanal kapılarının açık ve kapalı konuma geçmedeki hız fonksiyonlarıdır. Kapıların stokastik davranışı, ortalaması sıfır olan ve otokorelasyonu aşağıdaki gibi tanımlanan bir Gauss gürültüsü ile verilmektedir [73, 74]:

$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t'), \quad (3.4a)$$

$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t'), \quad (3.4b)$$



$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K (\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t'), \quad (3.4c)$$

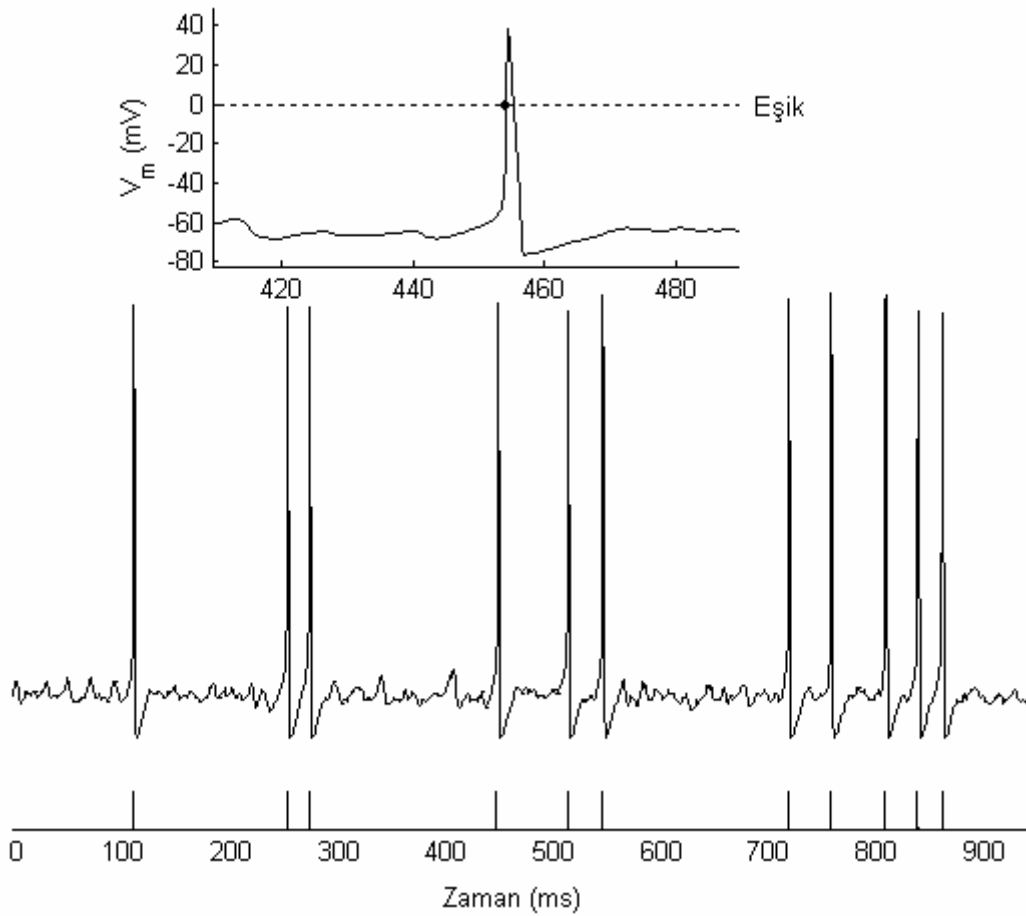
Eşitliklerde  $N_{Na}$  ve  $N_K$  toplam sodyum ve potasyum kanal sayılarıdır. Deneysel sonuçlardan elde edilen kanal yoğunlukları  $\rho_{Na}=60 \mu\text{m}^{-2}$  ve  $\rho_K=18 \mu\text{m}^{-2}$  değerleri kullanılarak, kanal sayıları  $N_{Na}=\rho_{Na}S$  ve  $N_K=\rho_KS$  şeklinde hesaplanır. Eşitliklerden anlaşılacağı gibi membran alanı  $S$ 'in büyük değerlerinde iyon kanal gürültüsü seviyesi düşük, küçük değerlerinde ise iyon kanal gürültüsü yüksektir. Dolayısıyla  $S$ , nöronun iç dinamiklerinden kaynaklanan kanal gürültüsünü ölçeklemek için kullanılacak olan değişkendir. İleri yönlü ağ modelinde kullanılan parametrelerin ayrıntıları daha önce Bölüm 2.2' de H-H nöron modelinde verilmiştir.

### 3.2. Yöntemler

İleri yönlü ağda bilgi iletimi ve işleniminin araştırıldığı bu teorik çalışmada, matematiksel modeller kullanılarak oluşturulan ağ bilgisayar ortamında simule edilerek ağdan çeşitli çıktılar alınmış ve bunların analizi aşağıda belirtilen sinyal işleme teknikleri ile yapılmıştır.

#### 3.2.1. Ateşleme zamanlamalarının bulunması

Nöronların ateşleme zamanlamalarını tespit etmek için membran potansiyellerinin ( $V_m$ ) belirli bir eşik seviyesini pozitif eğimle aştığı anlar kaydedilmiştir. Ateşlemelerin depolarizasyon evresi çok hızlı bir biçimde gerçekleştiğinden ve gürültüden en az etkilenen evre olduğu için eşik değeri  $0 \text{ mV}$  olarak alınmıştır [37-40, 67, 71, 88-90]. Şekil 3.2' de ağdaki bir nöronun membran izinden ateşleme zamanlamalarının tespiti gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Nöronların ateşleme gerçekleştiği zamanların bulunması.

### 3.2.2. Ateşleme oranlarının hesaplanması

İleri yönlü ağ katmanlarında oluşan ateşleme oranlarını belirlemek için öncelikle katmandaki tüm nöronların ateşleme oranlarının hesaplanması gerekmektedir. Bunun için 20 sn lik simülasyonlarda kaydedilen ateşleme zamanlamalarından spayklar arası zaman aralıkları (ISI- InterSpike Interval) elde edildikten sonra her bir nöronun 1 sn içerisinde gerçekleştirdiği ortalama ateşleme oranı:

$$r_{i,j} = 1000 / \langle ISI \rangle \quad (3.5)$$

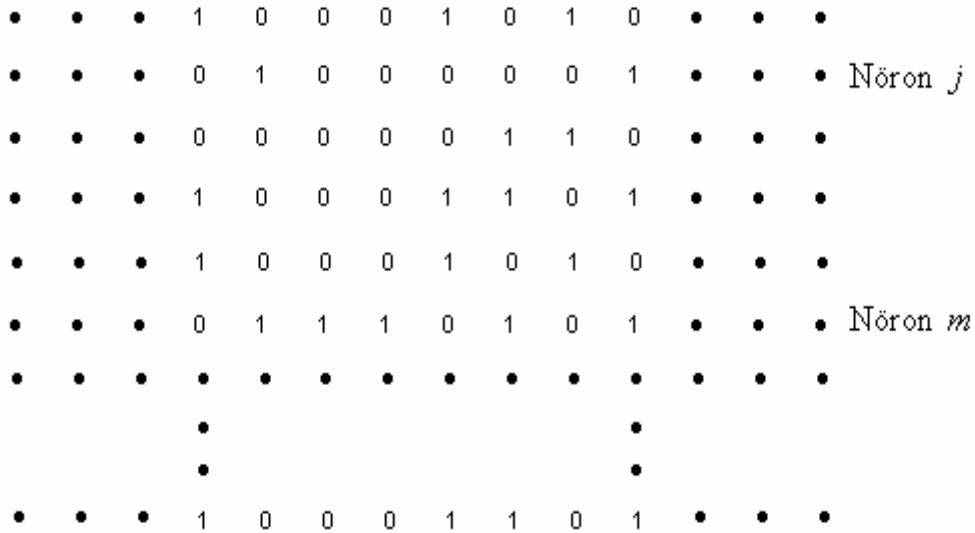
eşitliği ile hesaplanır [37-40, 88-90]. 3.5 denklemde  $\langle \rangle$  ifadesi  $i$ . katmandaki  $j$ . nöronun spayklar arası zaman aralıklarının ms cinsinden ortalamasının alındığını göstermektedir. Ağdaki her herhangi bir katmanın ateşleme oranı ise;

$$r_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N=200} r_{i,j} \quad (3.6)$$

şeklinde katmandaki tüm nöronların ateşleme oranlarının ortalaması alınıp Hertz (Hz) olarak elde edilir.

### 3.2.3. Senkronizasyon ölçütü

İleri yönlü ağın katmanlarında nöronların birbirleri ile olan senkronizasyon derecelerini ölçmek için  $K_i$  ölçüm parametresinden yararlanılmıştır [91, 92]. Ateşleme zamanlamalarının tutarlılık ölçüsü olan  $K_i$  parametresinin hesabı için  $T$  sn lik simülasyon süresi  $\gamma = 2 \text{ ms}$  lik aralıklara bölünerek, ağdaki tüm nöronlar için ateşleme olan ve olmayan zaman dilimlerine sırasıyla 1 ve 0 değerleri verilir. Böylece nöronların membran potansiyelleri ikili bit dizilerine dönüştürülmüş olur (Şekil 3.4)



Şekil 3.4. Nöron membran potansiyellerinin ikili bit dizilerine dönüştürülmesi.

Daha sonra  $i$ . katmandaki  $j$  ve  $m$  nöron çiftlerine ait sırasıyla  $X(l) = 0$  veya 1 ve  $Y(l) = 0$  veya 1 ( $l = 1 \dots T/\gamma$ ) bit dizilerinin kendi aralarındaki tutarlılıkları:

$$k_{j,m}(\gamma) = \frac{\sum_{l=1}^{T/\gamma} X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^{T/\gamma} X(l) \sum_{l=1}^{T/\gamma} Y(l)}} \quad (3.7)$$

eşitliği ile hesaplanır. Katmandaki oluşabilecek tüm nöron çiftleri için hesaplanan  $k_{j,m}(\gamma)$  değerleri kullanılarak  $i$ . katmandaki nöronların senkronizasyon derecesi  $K_i$ :

$$K_i = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j=1}^{N=200} \sum_{m=1, j \neq m}^{N=200} k_{i,j}(\gamma) \quad (3.8)$$

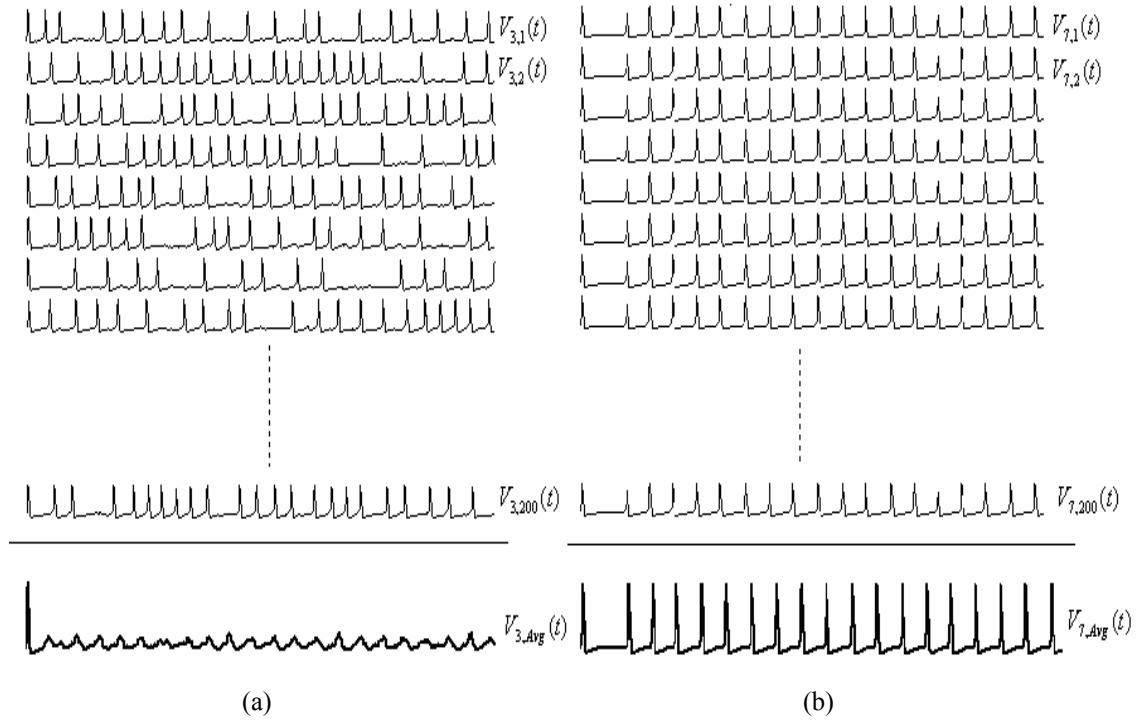
biçiminde ikili tutarlılıkların ortalaması alınarak hesaplanır. Eşitlikte  $N$ ,  $i$ . katmandaki nöron sayısını göstermektedir. Senkronizasyon ölçütü  $K_i$  0 ile 1 aralığında değer almaktadır ve 0' a yakın değerleri senkronizasyonun düşük, 1' e yakın değerleri ise yüksek olduğunu göstermektedir [91, 92].

### 3.2.4. Katmanların kümülatif davranışı

In-vivo deneysel koşullarda gerçekleştirilen elektrofizyolojik kayıt tekniklerinin uygulanmasında gürültünün oldukça bozucu bir etkisi bulunmaktadır. Ayrıca EEG gibi beyni bir bütün olarak ele alan belirli bir bölgedeki nöronların kolektif davranışını gösterdiği de bilinmektedir. Bu nedenle sinirbilimdeki modelleme çalışmalarında nöron gruplarının kolektif dinamiklerinin belirlenmesi giderek yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardan biri haline gelmiştir [34, 86, 93-97]. Bu çalışmada da ileri yönlü ağda eşik altı sinyallerin ağdaki işlenimi ağ katmanlarındaki nöronların kümülatif aktiviteleri üzerinden incelenmiştir. Katmanların kolektif davranışlarını belirlemek için her bir katmandaki nöronların membran potansiyellerinin aşağıdaki eşitlikteki gibi zamanda ortalaması alınarak kümülatif membran izleri elde edilmiştir:

$$V_{i,Avg}(t) = 1/N \sum_{j=1}^{N=200} V_{i,j}(t) \quad (3.9)$$

Kümülatif membran potansiyelinin elde edilmesine ilişkin Şekil 3.5' de ileri yönlü ağın 3. ve 5. katmanlarındaki nöronal aktivite ve kolektif membran izleri verilmiştir.



Şekil 3.5. İleri yönlü ağda katmanların kümülatif davranışının belirlenmesi (a) 3. Katman, (b) 7. Katman

Şekilde görüldüğü gibi 3. katmanda nöronlar arasındaki senkronizasyon düşük olduğu için elde edilen kümülatif membran potansiyeli  $V_{3,Avg}$  dinlenme potansiyeli seviyelerinde osilasyonlar gerçekleştirilmektedir. Ancak ağda senkronizasyonun iyi bir biçimde sağlandığı katman olan 7. katmandan elde edilen membran izinde,  $V_{7,Avg}$ , oldukça fazla sayıda ateşleme oluştuğu görülmektedir.

### 3.2.5. Fourier katsayıları metodu

İleri yönlü ağın giriş katmanına uygulanan periyodik sinyalin ağ katmanlarında algılanma derecesini ölçmek için Fourier Katsayıları Metodu kullanılmıştır. Metot, katmanlardan elde edilen çıkış sinyali olan kümülatif membran potansiyellerinin ileri

yönlü ağın giriş katmanına uygulanan periyodik sinyal frekansı için Fourier katsayılarının hesaplanmasına dayanır. Periyodik sinyallerin nöronal sistemlerdeki işlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda oldukça sıklıkla kullanılan bu metotta, klasik güç spektral yoğunluğu hesaplama yöntemlerinden farklı olarak frekans domenine dönüşüm tek bir  $\omega$  frekansı için yapılmaktadır [39, 86, 98-100]. İleri yönlü ağda giriş katmanına uygulanan periyodik sinyalin  $i$ . katmandaki varlığı aşağıdaki gibi  $Q_i$  katsayılarının elde edilmesi ile belirlenir:

$$R_i = \frac{2}{Tt_r} \int_0^{t_r T} V_{i,avg}(t) \sin(\omega t) dt, \quad (3.10a)$$

$$S_i = \frac{2}{Tt_r} \int_0^{t_r T} V_{i,avg}(t) \cos(\omega t) dt. \quad (3.10b)$$

$$Q_i = \sqrt{R_i^2 + S_i^2} \quad (3.10c)$$

Eşitliklerde  $V_{i,avg}$   $i$ . katmanının kümülatif membran potansiyelini,  $t_r$  giriş katmanına uygulanan sinyalin periyodunu ve  $T$  ise sinyalin kaç periyot boyunca uygulandığını göstermektedir. Eşik altı periyodik sinyalin ileri yönlü ağda işlenmesi ile ilgili sonraki bölümlerde yapılan çalışmalarda giriş katmanına uyartım  $T = 1000$  periyotluk süre için uygulanmıştır.

### 3.2.6. Sayısal çözümleme

Nöron dinamiklerini tanımlayan diferensiyel denklemlerin sayısal olarak çözümleri Euler metodu ile yapılmıştır. Hesaplamalarda adım aralığı  $\Delta t = 10 \mu s$  olarak seçilmiştir.

### 3.2.7. Programlama

Çalışmada ileri yönlü ağ modeli Windows işletim sisteminde C++ programla dili ile gerçekleştirilmiştir. Ağda toplam 2000 nöron ve 36000 sinaptik bağlantı

bulduğundan ağın 100 sn' lik simulasyonu bilgisayar ortamında yaklaşık 1 hafta sürmektedir. Simulasyon sonuçlarının analizi ise MATLAB programı ile yapılmıştır.

## **BÖLÜM 4. EŞİK ALTI SİNYALLERİN GÜRÜLTÜLÜ İLERİ YÖNLÜ AĞDA İŞLENMESİ**

Nöronların temel işlevleri dış ortamdan veya diğer nöronlardan aldıkları bilgileri elektrokimyasal sinyallere dönüştürüp işlemek ve iletmektir [6]. Nöronal bilgiye ait sinyaller nöronlar tarafından algılanabilecek şiddette olabileceği gibi (eşik üstü) oldukça düşük şiddetlerde de (eşik altı) olabilmektedir. Eşik üstü sinyaller rahatlıkla algılanıp spayk trenlerine dönüştürebilirken, eşik altı sinyallerin algılanıp spayk dizilerine dönüştürülmesi daha karmaşık bir biçimde gerçekleşmektedir [101]. Özellikle duyuusal nöronların sıklıkla maruz kaldığı eşik altı sinyallerin sinir sisteminde algılanması, işlenmesi ve iletilmesi bilgi taşımaları açısından önemlidir.

Dinamik sistemlerde bozucu etkisi olduğu bilinen gürültünün, sinir sisteminde eşik altı sinyallerin algılanmasında olumlu etkileri bulunmaktadır. Çevresel ve merkezi sinir sistemindeki birçok fonksiyonel birimde tek nöron ve ağ seviyesinde yapılan deneysel ve teorik çalışmalarda gürültünün bu olumlu etkisi ortaya konmuştur. Örneğin, Berzakov ve Vodyanov (1995) gerilim kapılı iyon kanallarından kaynaklanan gürültünün etkisiyle tek bir nöronda sinyal iletiminin birkaç yüz kat iyileştirilebildiğini göstermişlerdir [66]. Stacey ve Durand (2002) sinaptik etkileşim ile ortaya çıkan gürültünün hipokampal CA1 nöronlarının eşik altı sinyalleri işleme yeteneklerini arttırdığını ortaya koymuşlardır [102]. Ayrıca gerilim kenetleme deneyleriyle de hipokampal nöronlarda gürültünün zayıf sinyalleri algılama üzerindeki etkisi ortaya konmuştur [103, 104]. Gürültünün etkisini tek hücre ve ağ seviyesinde ortaya koyan bu çalışmalardan başka, beynin bir bütün olarak da bilgi işlemede sistemdeki gürültüden yararlandığı, insan ve hayvan davranışlarında tespit edilen bulgularla belirlenmiştir [105, 106]. Bu bağlamda Jaramillo ve arkadaşları (2000) insan işitme sisteminde var olan gürültünün optimum bir seviyede olduğunu yani sistemin gürültünün avantajlarını sağlayacak şekilde oluşturulduğunu göstermişlerdir [107]. Morse ve arkadaşları (1996, 2000) ise yaptıkları klinik



çalışmalarda, i kulağa yerleştirilen bir implantın sağır insanda işitme performansını ancak ortamda uygun bir gürültü şiddeti olduğu zaman iyileştirebildiğini ortaya koymuşlardır [108, 109]. Deneysel çalışmalarda stabil koşulların sağlanması zor olması nedeniyle nöronal sistemlerde eşik altı sinyallerin işlenmesinde gürültünün etkisi matematiksel modeller kullanılarak da araştırılmıştır. Bu konuda Longtin (1991, 1993) literatürdeki nöron modellerinin de gürültü destekli sinyal işleme yeteneklerini olduğunu analitik olarak ortaya koymuştur [110, 111]. Özer ve arkadaşları ise (2009) yine modelleme yaklaşımları ile Hodgkin-Huxley nöronlarından meydana gelen küçük dünya ağında herhangi bir nörona uygulanan eşik altı lokal ritmik aktivitenin ağdaki yayılımının gerçekleşmesinde nöron i dinamiklerinden kaynaklanan gürültünün optimum bir seviyede olması gerektiğini göstermişlerdir [39].

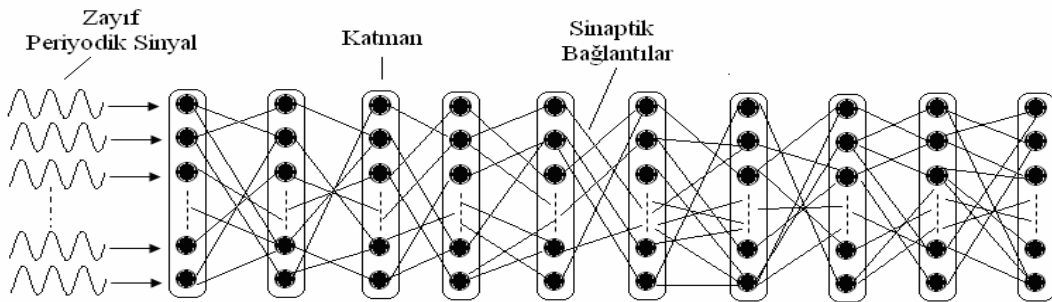
Eşik altı sinyallerin algılanması ve işlenmesinde sistemdeki gürültünün yanında nöronların yapısal karakteristiklerinden kaynaklanan ve dinlenim potansiyeli seviyelerinde gerçekleşen i osilasyonların da önemli etkileri bulunmaktadır. Eşik altı osilasyonların, gürültü ile birlikte nöronların bilgi kodlama kapasitelerini ve eşik altı sinyalleri algılama yeteneklerini arttırdığı deneysel ve teorik sonuçlarla ortaya konulmuştur [112-116]. Bu alışmalarda, 30-80 Hz arasındaki frekansa sahip eşik altı zayıf sinyallerin algılanmasının ve iletilmesinin daha etkili bir biçimde gerçekleştiği ortaya konulmuş ve bunun giriş sinyal frekansı ile nöronların i osilasyon frekansı arasında meydana gelen rezonans etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir [112-116].

Yukarıda sözü edilen çalışmalarla ortaya konan nöronal sistemdeki eşik altı sinyal işleme konusu tek nöron ve ağ seviyesinde farklı topolojilerle yapılan çalışmalarda geniş bir biçimde irdelenmiş olmasına rağmen, birçok katmandan meydana gelen ileri yönlü ağlarda kısmen ele alınmıştır [33, 34]. İleri yönlü ağ modelindeki daha önceki çalışmalarda, 10 katmandan meydana gelen ağın ilk katmandaki nöronlara eşik altı periyodik işaret uygulanarak, sinyalin alt katmanlara doğru propagasyonu Sinyal-Gürültü Oranı (SNR) ölçümü ile belirlenmiştir. Ağdaki nöronlar deterministik olarak modellenip, dışarıdan gürültülü akım enjekte edilerek yapılan bu çalışmalarda dip katmanlara doğru ilerledikçe SNR değerinin azaldığı ve belirli bir sinyal frekansı

aralığı için giriş katmanındaki zayıf sinyalin iletiminin iyileştirilebildiği gösterilmiştir [33, 34]. Belirtilen çalışmalarda biyolojik gerçekliği yansıtmayan basit modelleme yaklaşımlarının kullanılmış ve sistemdeki birçok parametrenin eşik altı sinyallerin işlenmesindeki etkisi ortaya konmamıştır.

Bu çalışmada ise ileri yönlü ağlarda eşik altı sinyallerin iletimi ve işlenmesi ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. İlk olarak iyon kanallarının stokastik doğasından kaynaklanan iç gürültünün giriş katmanına uygulanan eşik altı sinyalin tüm ağda işlenimi üzerindeki etkisi hücre membran alanları ile ilişkilendirilerek araştırılmıştır. Sisteme uygulanan eşik altı sinyal frekansı değişiminin etkileri incelenmiştir. Ayrıca katmanlardaki nöronların birbirleri arasındaki bağlantı yoğunluğunun ve ilk katmanda eşik altı uyarımdan etkilenen nöron sayısının ağın sinyal işleme yeteneğine katkıları ortaya konmuştur.

Çalışmada kullanılan ileri yönlü ağ topolojisi Şekil 4.1’ de verilmiştir.  $N = 10$  katmandan meydana gelen ağda her katmanda  $L = 200$  nöron bulunmaktadır. Aynı katmandaki nöronlar arasında herhangi bir bağlantı bulunmamaktadır. Ağdaki her nöron bir önceki katmandaki nöronların rasgele %10’ u ile bağlantılıdır (20 nöron). Ağ topolojisine ait ayrıntılar daha önce Bölüm 3.1’ de verilmiştir.



Şekil 4.1. İleri yönlü ağ modeli. Eşik altı periyodik sinyal aksi belirtilmedikçe ilk katmandaki nöronların tümüne uygulanmaktadır.

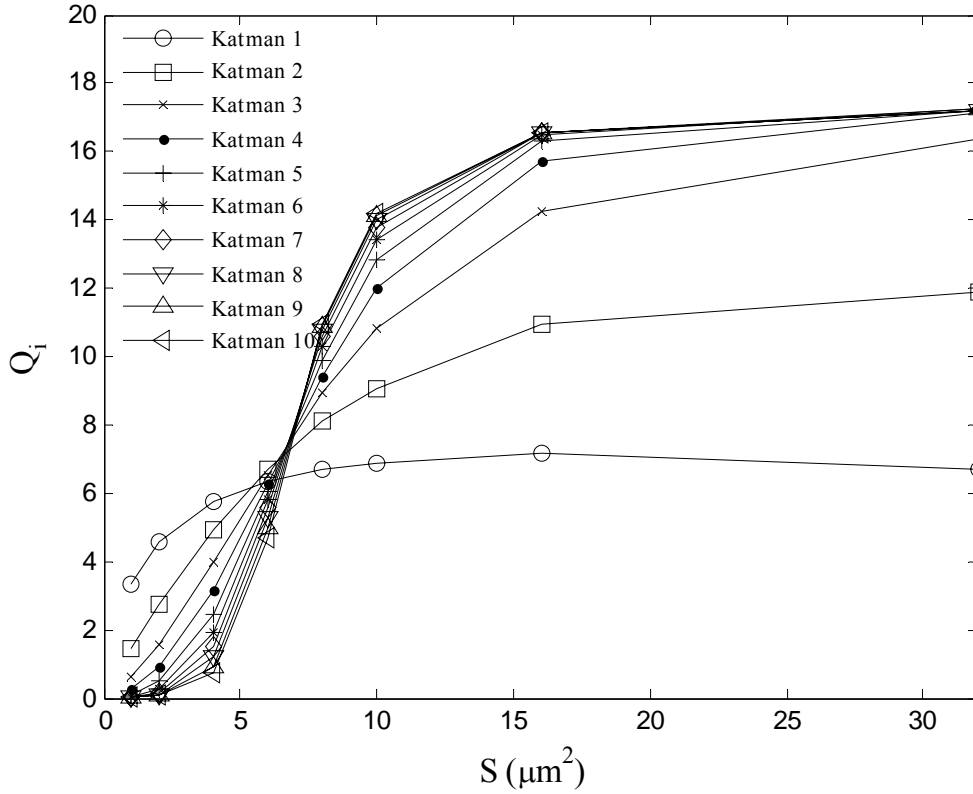
Ağdaki nöronların dinamikleri daha önce Bölüm 2.2’ de tek nöron için ve Bölüm 3.1’ de ileri yönlü ağ modelinde ayrıntılı biçimde verilmiş olan Stokastik Hodgkin-Huxley denklemleri ile modellenmiştir. Böylece ağda iyon kanallarından

kaynaklanan iç gürültünün seviyesi  $S$  nöron membran alanını kullanarak kontrol edilebilmiştir. İleri yönlü ağın ilk katmanındaki tüm nöronlara, genliği deterministik durumda nöronun ateşlemesi için yeterli olmayacak şekilde eşik altı sinusoidal bir akım enjekte edilmiştir,  $I_{inj}(t) = A \sin(\omega t)$ . Burada  $A = 1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  parametresi eşik altı uyarımın genliğini,  $t_r$  periyot olmak üzere  $\omega = 2\pi/t_r$  ise açısal frekansını göstermektedir.

Ağın giriş katmanına uygulanan eşik altı sinyal için sinusoidal işaret formu seçilmesinde iki neden etkili olmuştur. Bunlardan biri, sinusoidal formun matematiksel dönüşümlerinin rahatlıkla yapılabilmesinden dolayı dinamik sistemlerin analizinde kullanılan standart işaretler olmasıdır [117]. Diğeri ise canlıların genelde sinusoidal işarete benzer uyarılar almasıdır. Örneğin işitme organlarıyla alınan sinyaller sinüsoidal karakteristikte olup, bunlar işitme kanallarında frekanslarına bağlı olarak işlenir [118]. Hippocampal CA3 nöronları da mossy fiberler üzerinden sinüs benzeri girdiler almakta ve kaotik aktivite göstermektedirler [119]. Bu nedenle sinir sistemi üzerine gerçekleştirilen teorik ve deneysel birçok çalışmada nöral sistemin dinamiklerini belirlemede sinusoidal periyodik akım kullanılmaktadır [120-123].

#### 4.1. İyon Kanal Gürültüsü ve Sinyal Frekansının Etkisi

Çalışmada öncelikle ilk katmana uygulanan giriş sinyalinin frekansı sabit alınarak ileri yönlü ağda eşik altı sinyalin işlenmesinde iyon kanallarının stokastik davranışlarının nöron dinamiklerine kattığı iç gürültünün etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla eşik altı sinyal frekansı  $\omega = 0.3 \text{ms}^{-1}$  için katmanlardaki nöronların membran alanları  $S$  'in farklı değerleri için 20 sn lik simülasyonlar yapılmıştır. Kullanılan her bir  $S$  membran alanı değerinde katmanların kümülatif membran izleri  $V_{i,Avg}$  elde edilerek (bkz. Bölüm 3.2.4) katmanlara ait  $Q_i$  ( $i=1...10$ ) Fourier katsayıları hesaplanmıştır (bkz Bölüm 3.2.5). Buna göre  $S$  membran alanı ile katmanlarda elde edilen  $Q_i$  değerlerinin değişimi Şekil 4.2' de verilmiştir.

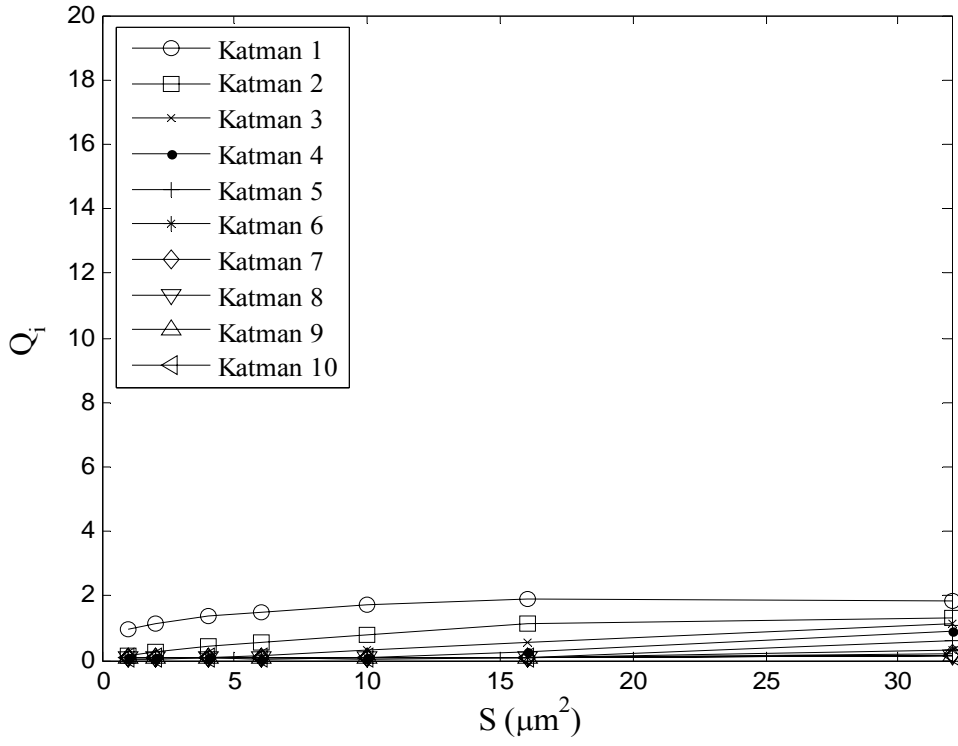


Şekil 4.2. Her bir katman,  $i$  için  $Q_i$  Fourier katsayılarının membran alanı  $S$ 'e bağlı değişimi ( $\omega = 0.3 \text{ ms}^{-1}$ ).

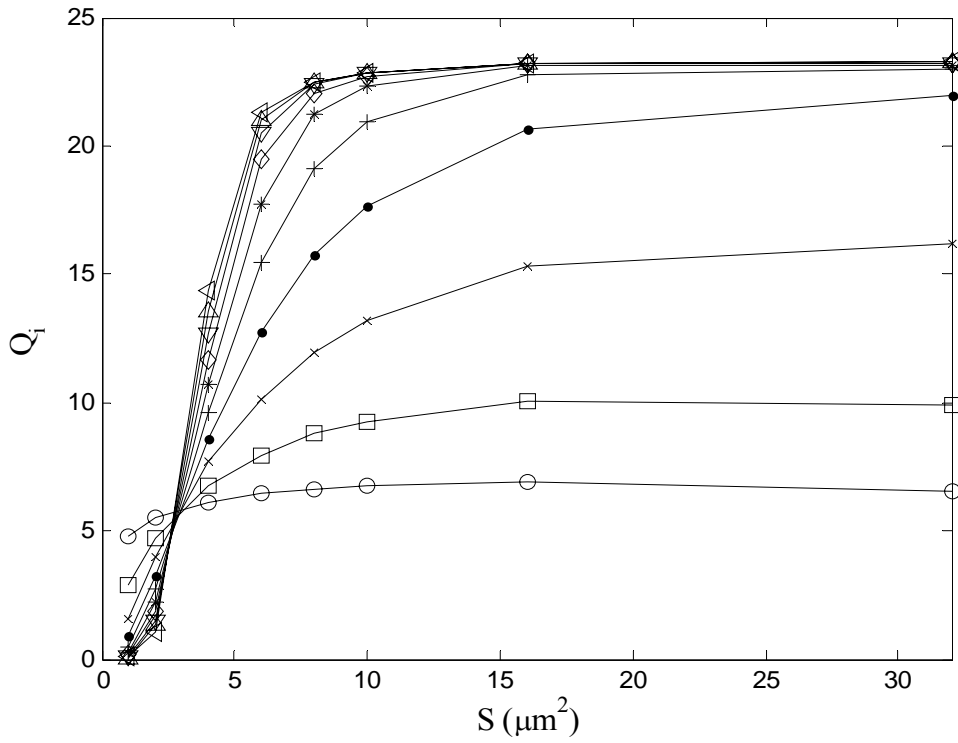
Şekilde görüldüğü gibi tüm katmanlardaki  $Q_i$  değerleri membran alanı arttıkça veya bir başka deyişle her bir nöronun kaynaklanan içsel gürültü azaldıkça sigmoidal bir artış göstermektedir. İlginçtir ki membran alanı  $S \cong 6 \mu\text{m}^2$  olduğunda  $Q_i$  eğrileri kesişmektedir. Bu durum eşik-altı zayıf ritmik aktivitenin katmanlar boyunca iletiminde membran alanına bağlı iki farklı rejimin varlığını ortaya koymaktadır.  $S < 6 \mu\text{m}^2$  olduğu birinci rejimde katmanlar ilerledikçe  $Q_i$  değeri azalmaktadır. Bu durum giriş katmanına uygulanan zayıf sinyalin dip katmanlara iletilmediğini göstermektedir. Ancak  $S > 6 \mu\text{m}^2$  olduğu ikinci rejimde, dip katmanlara doğru  $Q_i$  değeri artmaktadır ki bu da giriş katmanına gelen zayıf ritmik aktivitenin dip katmanlara etkili bir biçimde iletilmediğini göstermektedir. Diğer bir ifade ile gürültünün sinyal iletimi üzerindeki bozucu etkisi kritik kesişme noktasından sonra kaybolmakta ve ileri yönlü ağ girişteki zayıf sinyali yükselterek alt katmanlara iletilmesini sağlamaktadır. Ayrıca belirtilen ikinci rejimde ilk 4 katmandaki  $Q_i$  değerlerinin  $S$  ile değişimi diğer dip katmanlara göre oldukça farklılık

göstermektedir. Bu nedenle, katmanlarda gürültü şiddeti azaldıkça eşik-altı periyodik sinyalin dip katmanlarda daha iyi bir şekilde kodlandığı söylenebilir.  $S \geq 16 \mu\text{m}^2$  olduğunda ise her bir katmandaki  $Q_i$  değeri saturasyon değerine ulaşmaktadır.

Şekil 4.2' de  $S \cong 6 \mu\text{m}^2$  de görülen ve iki farklı iletim modunu ortaya çıkaran kesişme bölgesi uyartım frekansına bağlı olarak değişmektedir. Giriş katmanındaki uyartım frekansı  $\omega = 0.1 \text{ms}^{-1}$  gibi alt veya  $\omega = 0.9 \text{ms}^{-1}$  gibi üst sınır arasındaki bir değer aldığında bu kesişim noktası  $S \rightarrow 0 \mu\text{m}^2$  değerlerine kaymaktadır, yani diğer bir ifade ile sözü edilen iki farklı mod kaybolmaktadır. Bu durum daha sonra belirtilecek olan uyartım frekansının optimum bir değerde olmadığından kaynaklanmakta olup iki farklı giriş sinyal frekansı için Şekil 4.3' de gösterilmiştir.



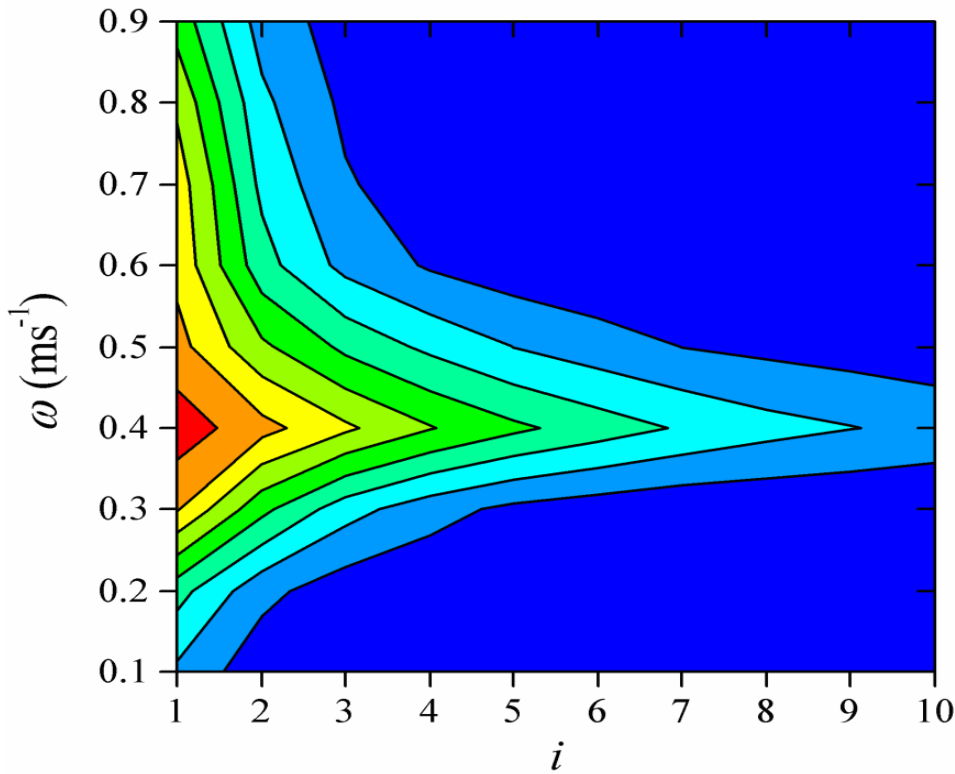
(a)



(b)

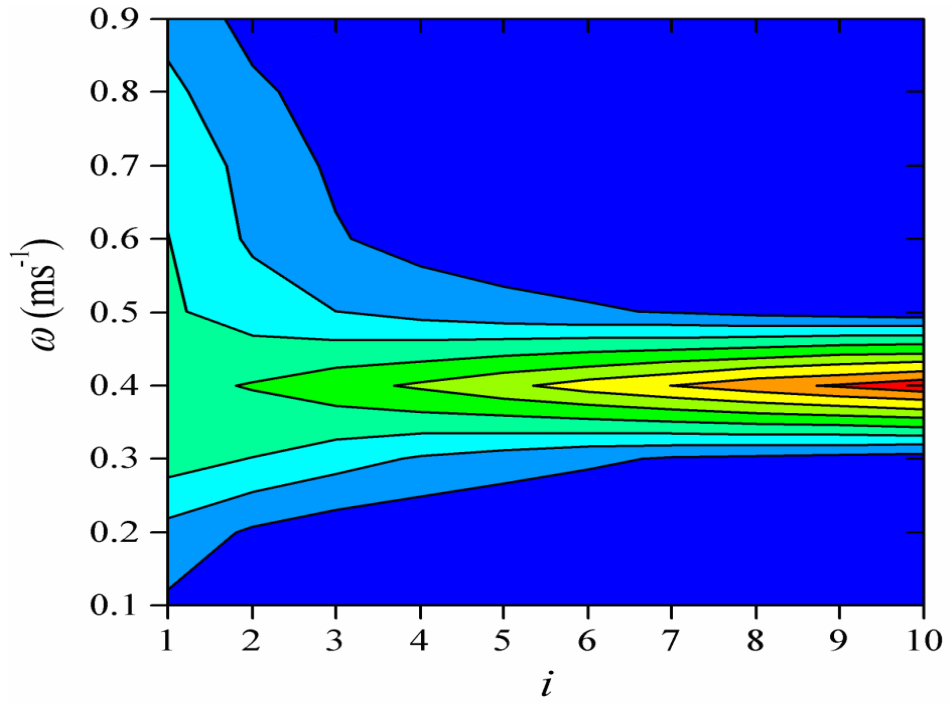
Şekil 4.3. Membran alanına bağlı olarak ortaya çıkan  $Q_i$  kesişim noktasının iki farklı sinyal frekansındaki değişimi. (a)  $\omega = 0.1 \text{ ms}^{-1}$ , (b)  $\omega = 0.4 \text{ ms}^{-1}$ .

Katmanlardaki iç gürültünün etkisi sabit bir eşik altı sinyal frekansı için ortaya koyulduktan sonra, bu bölümde ayrıca sinyal frekansının da eşik altı sinyallerin ileri yönlü ağda işlenmesindeki rolü araştırılmıştır. Bu amaçla sistemdeki gürültü seviyesi sabit tutularak, giriş katmanındaki eşik altı sinyalin frekansı değiştirilmiş ve katmanlarda sisteme uygulanan sinyalin varlığı  $Q_i$  üzerinden hesaplanmıştır. 3 farklı  $S$  membran alanı için yapılan simülasyonlarda elde edilen  $Q_i$  değerlerinin sinyal frekansı  $\omega$  ile değişimi Şekil 4.4' de (a)  $S = 2 \mu m^2$ , (b)  $S = 4 \mu m^2$  ve (c)  $S = 16 \mu m^2$  için verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi, daha önce Şekil 4.2' de verilen sonuçlarla tutarlı olarak, küçük membran alanlarında düşük  $Q_i$  değerleri (Şekil 4.4a) elde edilmesine karşılık,  $S$  membran alanının artışı ile  $Q_i$  de büyük değerlere sahip olmuştur (Şekil 4.4b-c).  $S$  membran alanından bağımsız olarak her üç panel

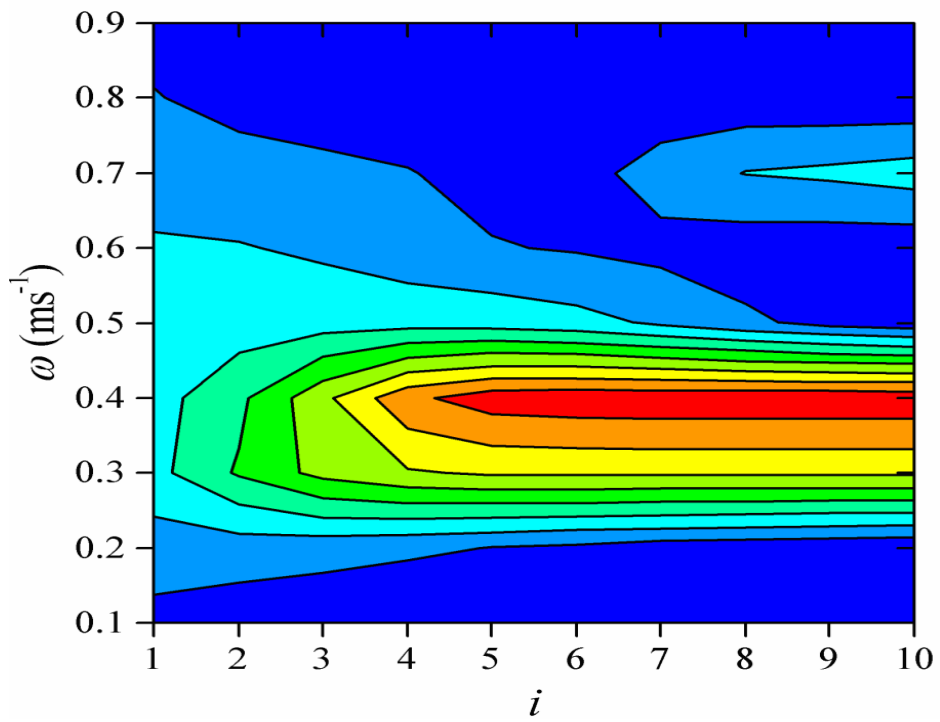


(a)

Şekil 4.4. Üç farklı membran alanı için her bir katmandaki Fourier katsayılarının  $Q_i$  eşik altı sinyal frekansı  $\omega$  ile değişimi. (a)  $S = 2 \mu m^2$ , (b)  $S = 4 \mu m^2$  and (c)  $S = 16 \mu m^2$ . Tüm panellerdeki renk kodları lineer olarak artmaktadır. Kırmızı ve mavi renk kodu sırasıyla en yüksek ve en düşük  $Q_i$  değerlerini göstermektedir. Grafiklerdeki renk skalaları ise (a) 0.014 - 5.53, (b) 0.019 - 14.4 ve (c) 0.075 - 23.2 aralığındadır.



(b)



(c)

Şekil 4.4 devam ediyor.

incelendiğinde,  $Q_i$ ' nin tüm katmanlarda  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1} (\cong 60 \text{ Hz})$  frekansında maksimum olduğu görülmektedir. Bu durum ileri yönlü ağda eşik altı periyodik

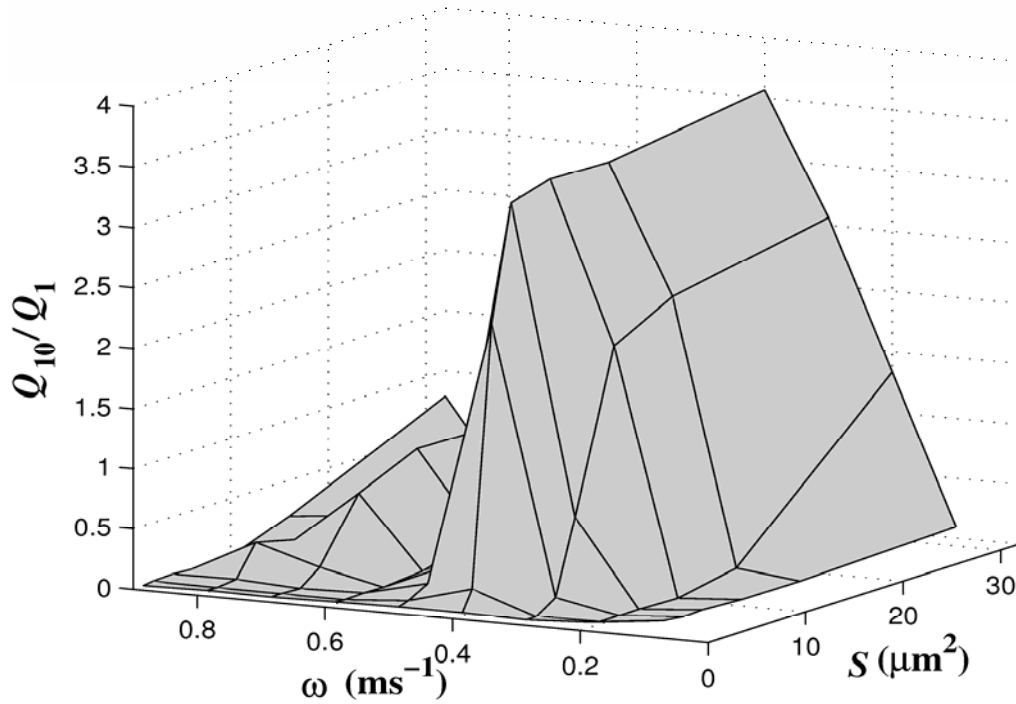


aktivitenin gürültü destekli iletiminde optimum bir frekans değerinin olduğunu göstermektedir. Sözü edilen optimum frekans değeri nöronların iç gürültü etkisinde eşik altı osilasyonlar gerçekleştirmesinden kaynaklanmaktadır. Nöronların doğasından kaynaklanan bu eşik altı osilasyonların frekansı ile nörona uygulanan zayıf sinyalin frekansı birbirlerine yakın değerlerde olduklarında oluşan rezonans mekanizması ile zayıf sinyaller algılanabilmektedir. Bu bağlamda, Yu ve arkadaşları (2001) H-H nöronlarında yaptıkları teorik çalışmada eşik altı osilasyon frekansının sabit bir bayas akımı ile değiştirilebileceğini belirtmişlerdir [114]. Ortaya koydukları sonuçlarda sıfır bayas akımı için tek bir nöronun yaklaşık 60 Hz civarında eşik altı osilasyon yaptığını göstermişlerdir. Bu tez çalışmasında da nöronlara eşik altı zayıf sinyalden başka herhangi bir bayas akımı uygulanmadığından ve ileri yönlü ağda elde edilen optimum frekans değerinden, ağ ritmi ile tek nöronunun eşik-altı osilasyon dinamikleri arasında direkt bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır. Belirtilen ilişkiyi destekler biçimde Cateau ve Reyes (2006) son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada tek nöronun ateşleme istatistikleri önemli bir biçimde tüm ağın davranışını etkilediğini ortaya koymuşlardır [124]. Ayrıca 30-80 Hz frekans aralığındaki eşik altı sinyallerin H-H nöronları tarafından iyi bir şekilde algılanıp kodlandığı da daha önce çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [33, 34]. Dolayısıyla yukarıda elde edilen  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1} (\cong 60 \text{ Hz})$  frekansı belirtilen aralıktadır ve tek bir nöronun dinamiklerinden kaynaklanan eşik altı osilasyonlara dayalı olup ileri yönlü ağda eşik altı uyartım sinyalinin iletimindeki optimum frekans değeridir. Özer ve arkadaşları (2009) küçük-dünya ağlarında yaptıkları çalışmada da bu değere yakın bir uyartım frekansına sahip eşik-altı sinyallerin daha etkili biçimde kodlandığını göstermişlerdir [37].

Şekil 4.4' de verilen sonuçlar daha ayrıntılı incelendiğinde küçük membran alanlarında dip katmanlara doğru tüm  $\omega$  değerleri için  $Q_i$ 'nin azaldığı görülmektedir (Şekil 4.4a). Buna karşılık membran alanı arttırıldığında eşik-altı zayıf ritmik sinyalin katmanlar boyunca iletiminde frekansın etkisi daha kompleks biçimde ortaya çıkmaktadır.  $S = 4 \mu\text{m}^2$  de (Şekil 4.4b),  $Q_i$  değeri belirlenen optimum frekansın  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1} (\cong 60 \text{ Hz})$  altında ve üstünde dip katmanlara inildikçe azalmakla beraber, ritmik aktivitenin frekansı  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1} (\cong 60 \text{ Hz})$  olduğunda artmaktadır.

Daha büyük membran alanlarında ise,  $S = 16 \mu\text{m}^2$ ,  $Q_i$  değerinin artış gösterdiği frekans aralığı genişlemekte ve tek nöronda elde edilmiş olan 30-80 Hz frekans aralığı tam olarak kapsamaktadır (Şekil 4.4c).

Yukarıda elde edilen bulguları desteklemek ve eşik altı sinyalin ağda işlenmesine farklı bir bakış açısı sağlamak adına geniş bir  $S$  ve  $\omega$  değer aralığı için giriş ve çıkış katmanlarından hesaplanan  $Q$  değerlerinin oranı elde edilmiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Giriş ve çıkış katmanlarından hesaplanan  $Q_{10}/Q_1$  oranının  $S$  ve  $\omega$  ile değişimi.

Şekilde görüldüğü gibi membran alanının küçük olduğu  $S$  değerlerinde optimum sinyal frekansı söz konusu olduğunda ( $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1}$ ) girişteki sinyalin çıkışa iletiminde küçük bir iyileşme meydana gelmiş olmasına rağmen  $Q_{10}/Q_1 < 1$  olduğundan bu iyileştirme sinyalin iletimi için yeterli olmamaktadır. Membran alanı büyüdükçe, nöronların duyarlı olduğu 30-80 Hz frekans aralığı giriş ve çıkış katmanları arasındaki oranın  $Q_{10}/Q_1 < 1$  den  $Q_{10}/Q_1 > 1$ ' e geçmesini sağlamıştır. Özellikle de  $S = 6 \mu\text{m}^2$ 'den sonra bu oran  $Q_{10}/Q_1 \approx 3$  seviyelerine ulaşmıştır. Bu durum sözü edilen frekans aralığındaki eşik altı zayıf sinyallerin ağın derinliği ile

kuvvetlendirilerek iletildikleri anlamına gelmektedir. Daha büyük  $S$  membran alanlarında ise  $Q_{10}/Q_1$  oranı çok önemli biçimde artış göstermemiş ancak ağı kuvvetlendirdiği giriş sinyalinin frekans aralığı genişlemiştir. Ayrıca şekilde  $\omega \approx 0.7 \text{ ms}^{-1}$  de  $Q_{10}/Q_1$  oranında az da olsa yükselmeler olduğu görülmektedir. Büyük membran alanlarında ortaya çıkan bu yükselme yukarıda belirtilen optimum frekans değerinin ikinci harmoniğinden kaynaklanmaktadır.

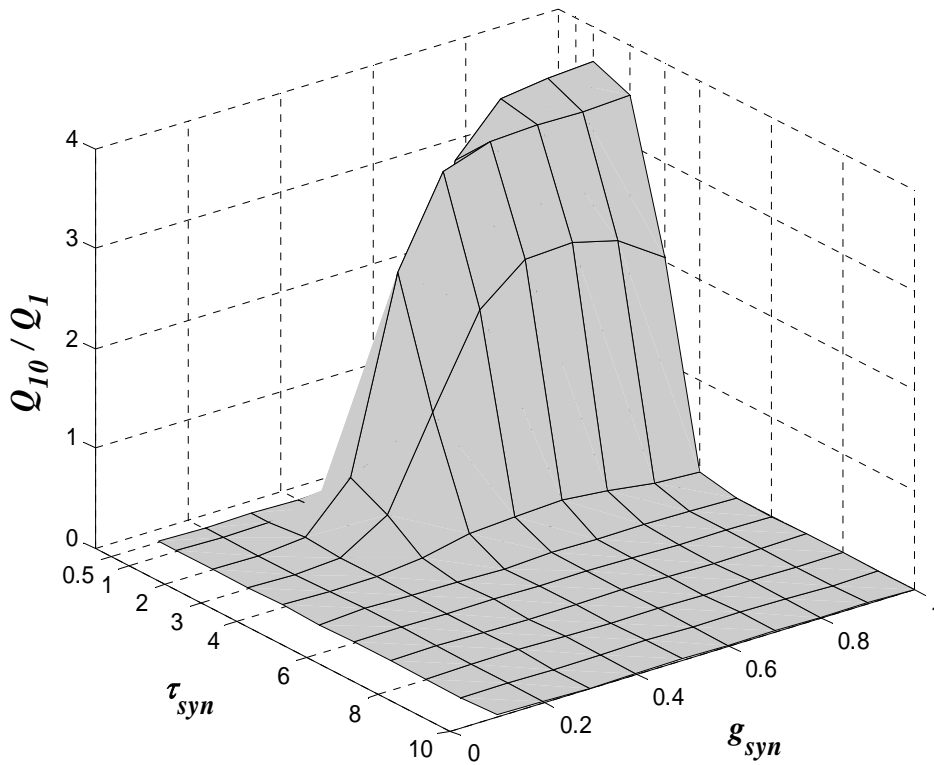
Çalışmanın bu kısmında; ileri yönlü ağda giriş katmanına uygulanan eşik altı periyodik sinyalin ağda işlenmesinde nöron iç dinamiklerinden kaynaklanan gürültünün ve sinyal frekansının etkileri ortaya konmuştur. Nöronların iç dinamiklerinden kaynaklanan gürültün düşük yada başka bir ifade ile hücrelerin büyük membran alanları söz konusu olduğunda eşik-altı uyarımın geniş bir frekans aralığı ileri yönlü ağı katmanlarında güçlendirilebilmektedir. İletimin en iyi olduğu optimum frekans aralığının ağdaki nöronların eşik altı osilasyonları ile belirlenebildiği gösterilmiştir. Bu durum ağı ritmik aktivitesi ile ağı oluşturan tek bir nöronun eşik altı osilasyon özellikleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

#### 4.2. Sinaptik İletim Mekanizmasının Etkisi

Çalışmada kullanılan ileri yönlü ağ modelinde  $N = 10$  katman ve her katmanda  $L = 200$  nöron bulunmakta olup katmanlardaki her bir nöron bir önceki katmandaki nöronların % 10 undan sinaptik girdiler almaktadır. Bu topolojik özelliklere sahip ağda, iki katman arasında 4000 bağlantı olmak üzere, toplam 36000 sinaptik bağlantı bulunmaktadır. Ağda sinaptik bağlantıların oldukça fazla sayıda bulunmasından dolayı eşik altı sinyallerin ağda işlenmesindeki etkilerinin ortaya konulması önem arz etmektedir.

Ağdaki her bir sinaptik girdi Bölüm 2.2.3' de ayrıntılı biçimde verilmiş olan bir  $\alpha$  fonksiyonu ile modellenmiştir. Sinaptik iletim modeline ait iki kritik parametre sinaptik girdilerin yükselme zamanı ( $\tau_{syn}$ ) ve maksimum iletkenliktir ( $g_{syn}$ ). Bu kısma kadar yapılan çalışmalarda Wang ve arkadaşlarını (2005, 2006) takip ederek belirtilen parametreler  $\tau_{syn} = 2 \text{ ms}$  ve  $g_{syn} = 0.6$  olarak alınmıştır [33, 34]. Bu

kısımda ise ileri yönlü ağ modelinde kullanılan bu sinaptik parametre değerlerinin etkili bir sinyal işleme için uygunluğu araştırılmış ve eşik altı sinyalin alt katmanlara iletimindeki rolleri daha ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. Bu amaçla daha önce ortaya konan optimum eşik altı sinyal frekansı  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1}$  ve ağdaki nöronların membran alanı  $S = 6 \mu\text{m}^2$  için  $\tau_{syn}$  ve  $g_{syn}$  geniş bir aralıkta değiştirilerek giriş ve çıkış katmanlarındaki  $Q$  değerlerinin oranı  $Q_{10}/Q_1$  hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.6' da verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi  $g_{syn}$ ' in düşük değerlerinde eşik altı sinyalin iletimi  $\tau_{syn}$ ' in tüm değerleri için  $Q_{10}/Q_1 < 1$  olduğundan gerçekleşmemektedir. Ancak  $g_{syn} \geq 0.4$  olduğu durumda sinaptik girdilerin



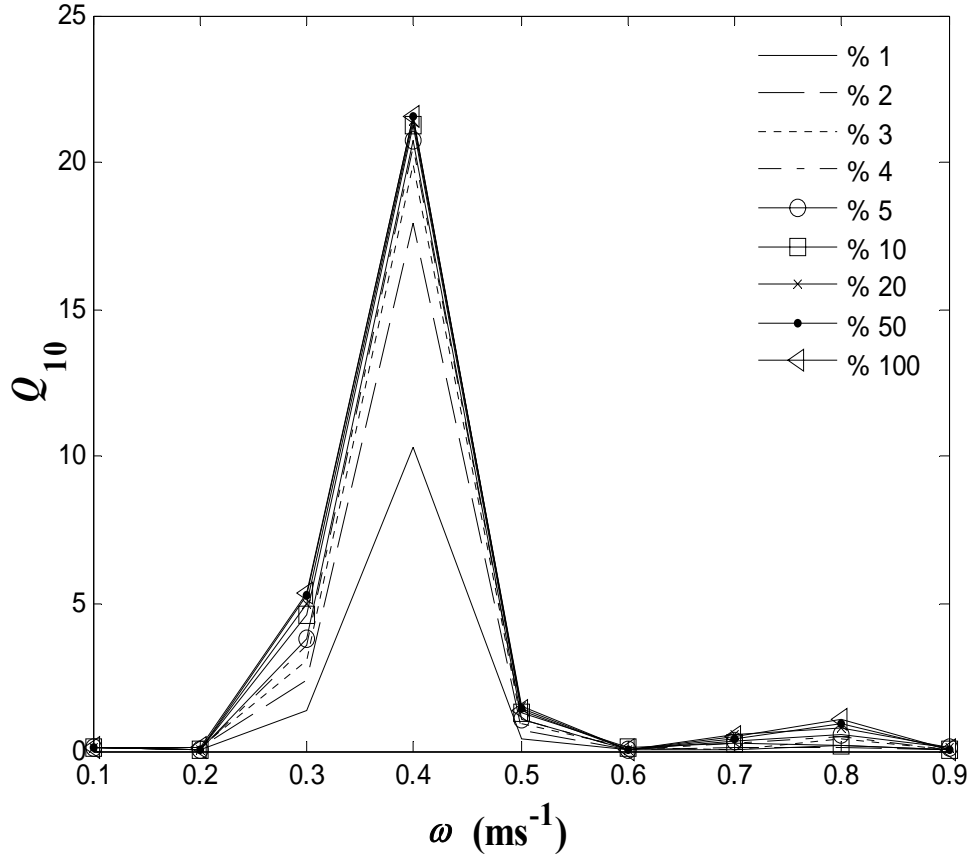
Şekil 4.6. Giriş ve çıkış katmanlarından hesaplanan  $Q_{10}/Q_1$  oranının  $S = 6 \mu\text{m}^2$  ve  $\omega = 0.4 \text{ ms}^{-1}$  için  $\tau_{syn}$  ve  $g_{syn}$  ile değişimi.

yükselme zamanı  $\tau_{syn}$ 'in optimum bir değer aralığı için eşik altı sinyalin dip katmanlara iletimi iyileştirilebilmektedir.  $1 < \tau_{syn} < 3$  ms olarak belirlenen bu

aralıkta maksimum iletkenlik değeri 0.6 ya ulaşınca kadar  $Q_{10} / Q_1$  oranı artmakta ve bu değerden sonra  $g_{syn}$  'in artışı giriş-çıkış katmanlarından elde edilen  $Q_{10} / Q_1$  oranını etkilememektedir. Sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $\tau_{syn}$  'in belirtilen aralığın altındaki değerlerde sinaptik girdiler çok hızlı ve üstündeki değerlerde ise çok yavaş değişim gösterdiğinden nöron membranı bu hızlı ve yavaş değişime cevap verememektedir. Dolayısıyla  $\tau_{syn}$  için bu optimum değer aralığının dışında eşik altı sinyal iletimi başarılı olamamaktadır. Sonuç olarak ileri yönlü ağ modelinde giriş katmanına uygulanan eşik altı sinyalin dip katmanlara kadar iletimi için maksimum iletkenlik değeri  $g_{syn} > 0.4$  ve sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $1 < \tau_{syn} < 3$  optimum değer aralığında olması gerektiği ortaya çıkmıştır.

### 4.3. Ağdaki Bağlantı Yoğunluğunun Etkisi

Bu bölüme kadar yapılan incelemelerde ağdaki her bir nöron bir önceki katmandaki nöronların %10' u ile sinaptik etkileşim içerisindeydi. Çalışmanın bu aşamasında katmanlardaki nöronların birbirleri ile olan bağlantı yoğunluğunun giriş katmanına uygulanan eşik-altı zayıf sinyalin ileri yönlü ağda iletimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, membran alanı  $S = 6\mu\text{m}^2$  sabit alarak ağdaki bağlantı yoğunluğu % 10 değerinin altında ve üstünde olduğu durumlarda çıkış katmanındaki  $Q_{10}$  değeri daha önce kullanılan frekans aralığı için hesaplanmıştır. Ayrıca Rossum ve arkadaşlarının(2002) ağdaki tüm nöronların birbirine bağlı olduğu durumda giriş katmanındaki sinyalin iletilmesinin mümkün olmadığını ortaya koydukları sonuçları [8] da tartışmak adına %100 (all-to-all coupling) bağlantı oranı da göz önünde bulundurulmuştur. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.7' de verilmiştir.



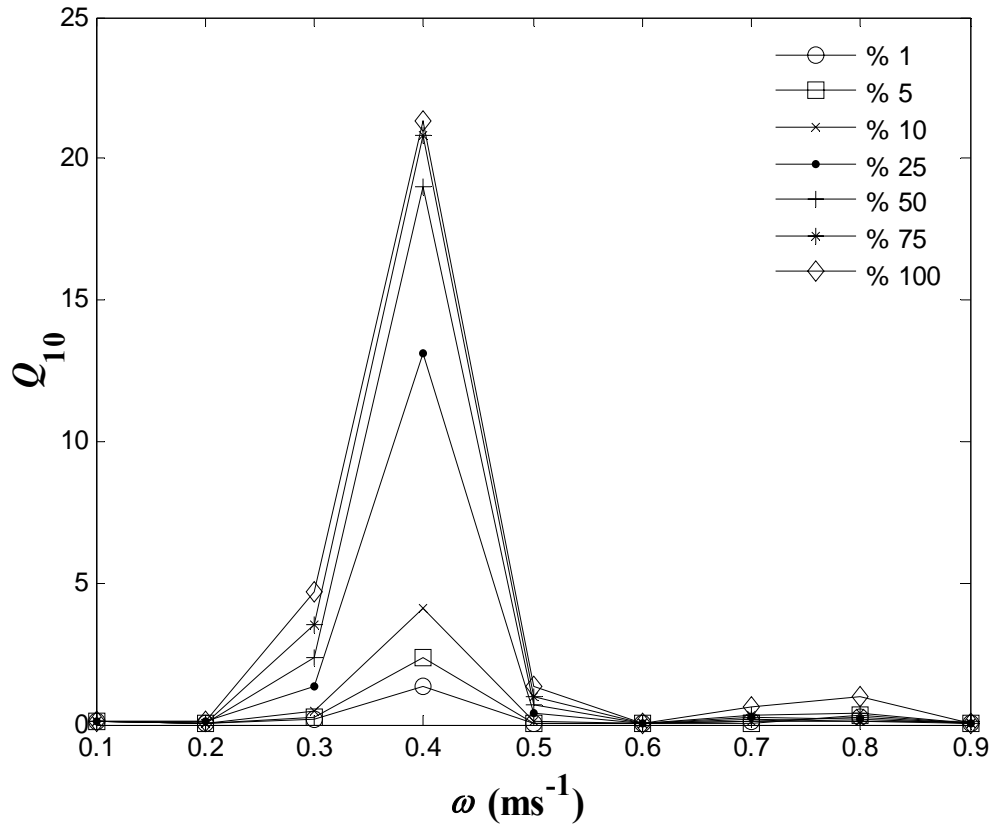
Şekil 4.7. Çıkış katmanından elde edilen Fourier katsayılarının farklı sinaptik bağlantı yoğunluklarında eşik altı sinyal frekansı  $\omega$  ile değişimi.

Şekilde görüldüğü gibi ağdaki nöronlar arası bağlantı sayısı ne kadar fazla olursa girişteki sinyalin çıkışa aktarılması o kadar iyi olmaktadır. Bu en açık biçimde optimum değer olan  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1}$  ( $\cong 60 \text{ Hz}$ ) frekansında görülmektedir. Çünkü ağdaki bağlantı yoğunluğu ne kadar fazla olursa alt katmanlardaki nöronlar o kadar fazla ortak girdi almaktadırlar. Ancak bağlantı yoğunluğu %4' ün üzerinde olduğundaki tüm durumlarda çıkıştaki  $Q_{10}$  değerlerinin değişimi hemen hemen aynı olmaktadır. Bu önemli bulgu, ileri yönlü ağda 30 - 80 Hz frekans bölgesindeki eşik altı sinyalin çıkış katmanına etkili bir biçimde aktarılmasında ağdaki nöronların bir önceki katmandaki nöronların %4' ünden sinaptik girdi almasının yeterli olduğunu göstermektedir. Diğer bir ifade ile bu çalışmada kullanılan ve Reyes (2003)' in deneysel olarak oluşturduğu ileri yönlü ağda bir önceki katmandaki nöronların %10' u ile bağlantılı olan nöronlar bu bağlantılardan %1' ini ortak girdi olarak

almaktadırlar [32, 35, 125] Ancak Şekil 4.7' de verilen sonuçlar, nöronların % 0.4 lük bir ortak bağlantıyı paylaşmasının eşik altı zayıf sinyalin etkili olarak iletimi için yeterli olduğunu göstermektedir.

#### 4.4. Sinyalin Uygulandığı Nöron Sayısının Etkisi

Bu bölümde son olarak eşik-altı zayıf ritmik aktivitenin ileri yönlü ağda iletiminde ilk katmandaki nöronlara sinyalin uygulanma oranı göz önüne alınmıştır. Daha önce yapılan incelemeler eşik altı zayıf sinyalin ilk katmandaki tüm nöronlara uygulandığı durumda yapılmıştı. Ancak bu aşamada giriş katmanındaki nöronların belirli bir kısmına uyartım verilerek, ritmik aktiviteyle uyarılan nöronların oranının eşik altı sinyalin dip katmanlara iletimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Nöronların membran alanları  $S = 6\mu\text{m}^2$  sabit alınarak, farklı oranlardaki uyartım durumlarında çıkış katmanının Fourier katsayı değerleri  $Q_{10}$  hesaplanmış ve sonuçlar geniş bir frekans aralığı için Şekil 4.8' de verilmiştir.



Şekil 4.8. Çıkış katmanından elde edilen Fourier katsayılarının giriş katmanında uyarılan nöron sayısının farklı oranları için uyartım frekansı  $\omega$  ile değişimi.

Şekilde görüldüğü gibi ilk katmandaki uyartım uygulanan nöron sayısı ne kadar fazla olursa, girişteki sinyalin çıkışa aktarılması o oranda iyi olmaktadır. Sözü edilen bu durum en iyi biçimde optimum frekans değeri olan  $\omega \approx 0.4 \text{ ms}^{-1} (\cong 60 \text{ Hz})$  de görülmektedir. Ancak ilk katmandaki nöronların %50 sinden fazlasına uyartım uygulandığında çıkış katmanının  $Q_{10}$  değerinde önemli bir artış gözlenmemiştir ki bu da ilk katmana uygulanan uyartımın tüm nöronları kapsamamasının gerekli olmadığını göstermektedir. Bir başka ifade ile ileri yönlü ağda giriş katmanındaki nöronların en az %50 si ritmik olarak uyarıldığında eşik-altı sinyalin ağdaki iletimi neredeyse tüm nöronlara uyartım uygulandığı durum ile aynı sonucu vermektedir.



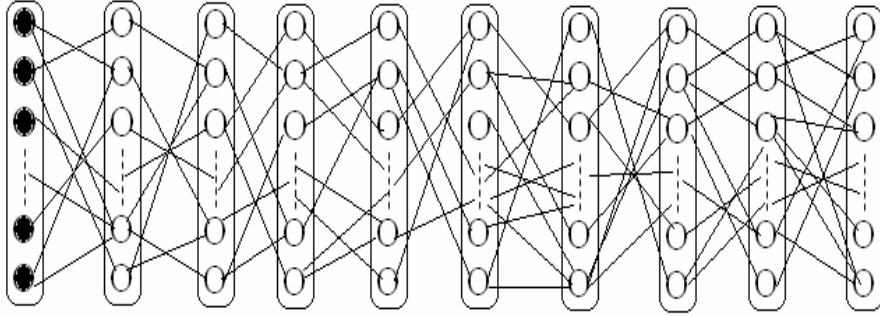
## BÖLÜM 5. İLERİ YÖNLÜ AĞDA ATEŞLEME ORANI PROPAGASYONU

Bu bölümde, ileri yönlü nöron ağında oransal kodlama ele alınarak, bu bilgi kodlama türünün temelini oluşturan ateşleme oranı propagasyonunun iyon kanal gürültüsü etkisinde nasıl gerçekleştiği araştırılmıştır. Ağ gürültü karakteristiğinin farklı varyasyonları oluşturularak giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisinin propagasyonu için gerekli şartlar belirlenmeye çalışılmıştır.

İleri yönlü ağdaki ateşleme oranı iletiminin ele alındığı daha önce yapılan teorik araştırmalarda nöronlar, ya IF (Integrate & Fire) gibi basit [8, 26, 28, 30, 31] yada H-H gibi kompleks nöron modellerinin deterministik versiyonları ile modellenmişlerdir [33-36]. Ayrıca sözü edilen çalışmalarda sistemdeki gürültü biyolojik gerçekliği tam olarak yansıtmayacak biçimde kabaca Gauss gürültüsü yaklaşımları ile ele alınmıştır. Dolayısıyla nöronların biyofiziksel açıdan daha gerçekçi modelleri ele alınarak konunun irdelenmesi gerekmektedir.

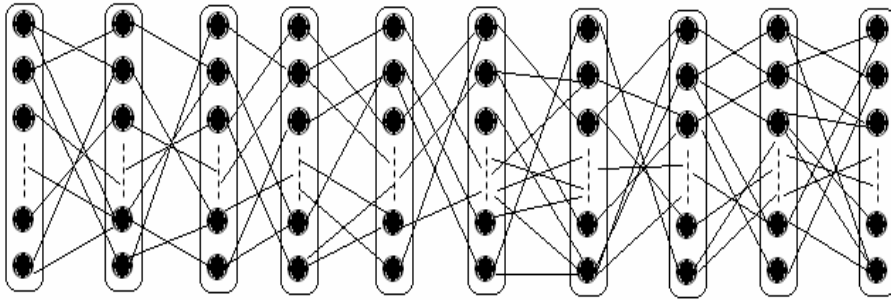
İleri yönlü ağda ateşleme oranı propagasyonunu incelemek için her biri 200 nörondan meydana gelen 10 katmanlı ağ topolojisi oluşturularak, nöronlar deterministik ve stokastik H-H denklemleri ile modellenmiştir. Giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisi ilk katmandaki nöronlara etkiyen gürültü ile belirlenmiştir. Sistemdeki gürültü ise iyon kanallarından kaynaklanan iç gürültü ve dış kaynaklı gürültülü akım enjektresi ile sağlanmıştır. Model ile ilgili ayrıntılar daha önce Bölüm 3.1' de verilmiştir.  $D_{inj}$  dışarıdan birinci katmandaki her bir nörona uygulanan gürültülü akımın varyansını,  $S_1$  ve  $S_k$  ( $k = 2, 3, \dots, 10$ ) ise sırasıyla birinci katmandaki ve diğer katmanlardaki nöronların membran alanlarını göstermek üzere ileri yönlü ağdaki ateşleme oranı propagasyonu ağın gürültü karakteristiğinin Şekil 5.1-3' de gösterilen üç durumu için ele alınmıştır.

- i.  $D_{1,inj} = 0$ ,  $S_1 = S \mu m^2$  ve  $S_k = \infty$



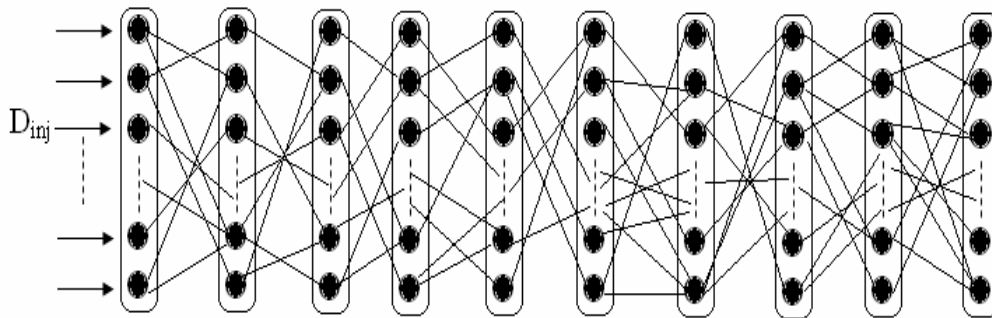
Şekil 5.1. Dışarıdan gürültülü akım enjekte edilmediği, ilk katmandaki nöronların stokastik, diğer katmanlardakilerin deterministik olarak ele alındığı durum.

- ii.  $D_{1,inj} = 0$ ,  $S_1 = S \mu m^2$  ve  $S_k = S \mu m^2$



Şekil 5.2. Dışarıdan gürültülü akım enjekte edilmediği, tüm katmanlardaki nöronların stokastik olarak ele alındığı durum.

- iii.  $D_{1,inj} \neq 0$ ,  $S_1 = S_k = S \mu m^2$



Şekil 5.3. İlk katmandaki nöronlara gürültülü akım enjekte edildiği ve tüm katmanlardaki nöronların stokastik olarak modellenip aynı membran alanına sahip olduğu durum.

## 5.1. Alt Katmanların Gürültüsüz Olduğu Durumda Ateşleme Oranı Propagasyonu

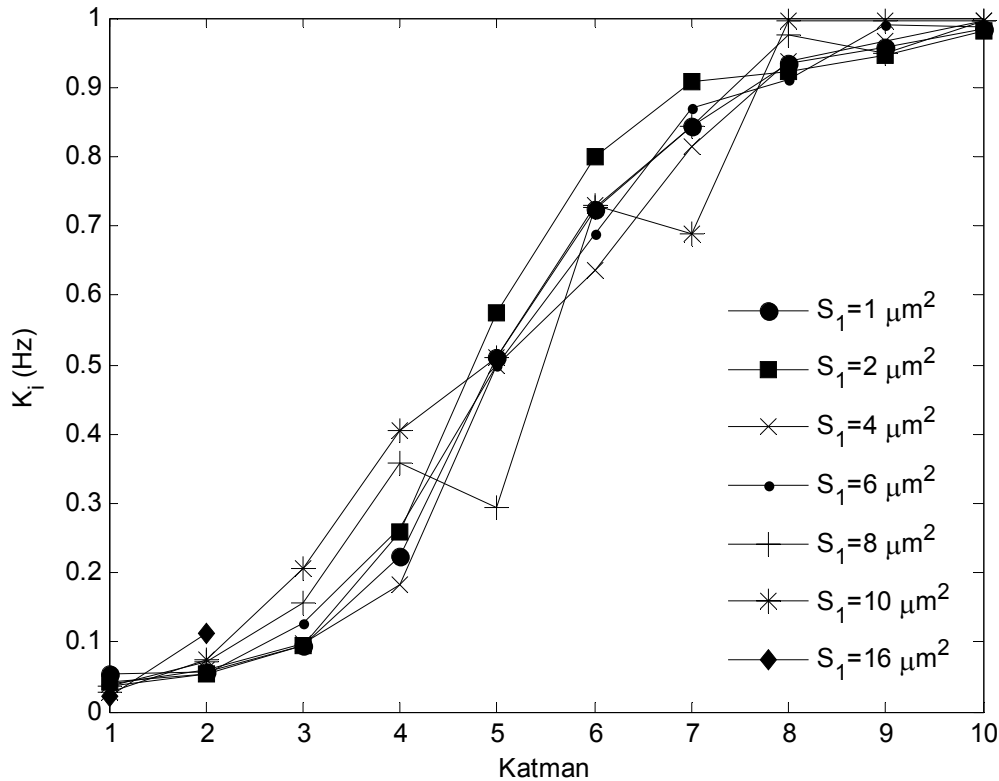
Çalışmada ilk olarak ileri yönlü ağın alt katmanlarında gürültü olmadığı durumda giriş katmanındaki ateşleme oranı propagasyonunun nasıl gerçekleştiği ele alınmıştır. İlk katmandaki nöronların iyon kanallarının stokastik doğasından kaynaklanan gürültünün etkisinde olduğu kabul edilerek bu katmanda ateşleme oranı bilgisi nöronların kendiliğinden ateşlemeleri ile sağlanmıştır. Alt katmanlarda ise nöronların herhangi bir gürültüye maruz kalmadıkları kabul edilmiştir. Ağda belirtilen gürültülülük karakteristiğini sağlamak için ilk katmandaki nöronlar stokastik, alt katmanlardakiler ise deterministik H-H denklemleri ile modellenmiştir. Giriş katmanında oluşan ateşleme oranı bilgisi bu katmandaki nöronların membran alanları  $S_1$  ile kontrol edilmiştir. Buna göre belirtilen özelliklere sahip olan ağdaki nöronal aktiviteyi göstermesi açısından Şekil 5.4’ de, ilk katmandaki nöronların membran alanları  $S_1 = 2 \mu m^2$  için, katmanlardaki ateşleme paternleri verilmiştir.



Şekil 5.4. İleri yönlü ağın çeşitli katmanlarındaki nöronal aktivite. İlk katmandaki nöronların membran alanları  $S_1 = 2 \mu m^2$  ve diğer katmanlardaki nöronlar deterministik olarak alınmıştır. Grafiklerde zamana karşılık gösterilen her bir nokta ilgili katmandaki nöronun ateşleme zamanını göstermektedir

Şekilde görüldüğü gibi ilk katmandaki nöronlar iyon kanal gürültüsünün etkisiyle birbirinden bağımsız ve düzensiz bir biçimde ateşlemeler gerçekleştirmektedirler. İkinci ve üçüncü katmanlarda gerçekleşen ateşlemelerde giriş katmanı ile karşılaştırıldığında önce bir azalma, sonraki katmanlarda ise tekrar bir artış olduğu görülmektedir. Katmanlardaki ateşleme zamanlamalarına dikkat edilirse ikinci katmanda nöronların senkronize aktivite gösterme eğiliminde olduğu, üçüncü katmanda bu senkronizasyonun daha da belirgin hale geldiği ve beşinci katmandan sonra ise nöronların neredeyse tümüyle senkronize oldukları aynı anda oluşan spayk zamanlamalarından anlaşılmaktadır.

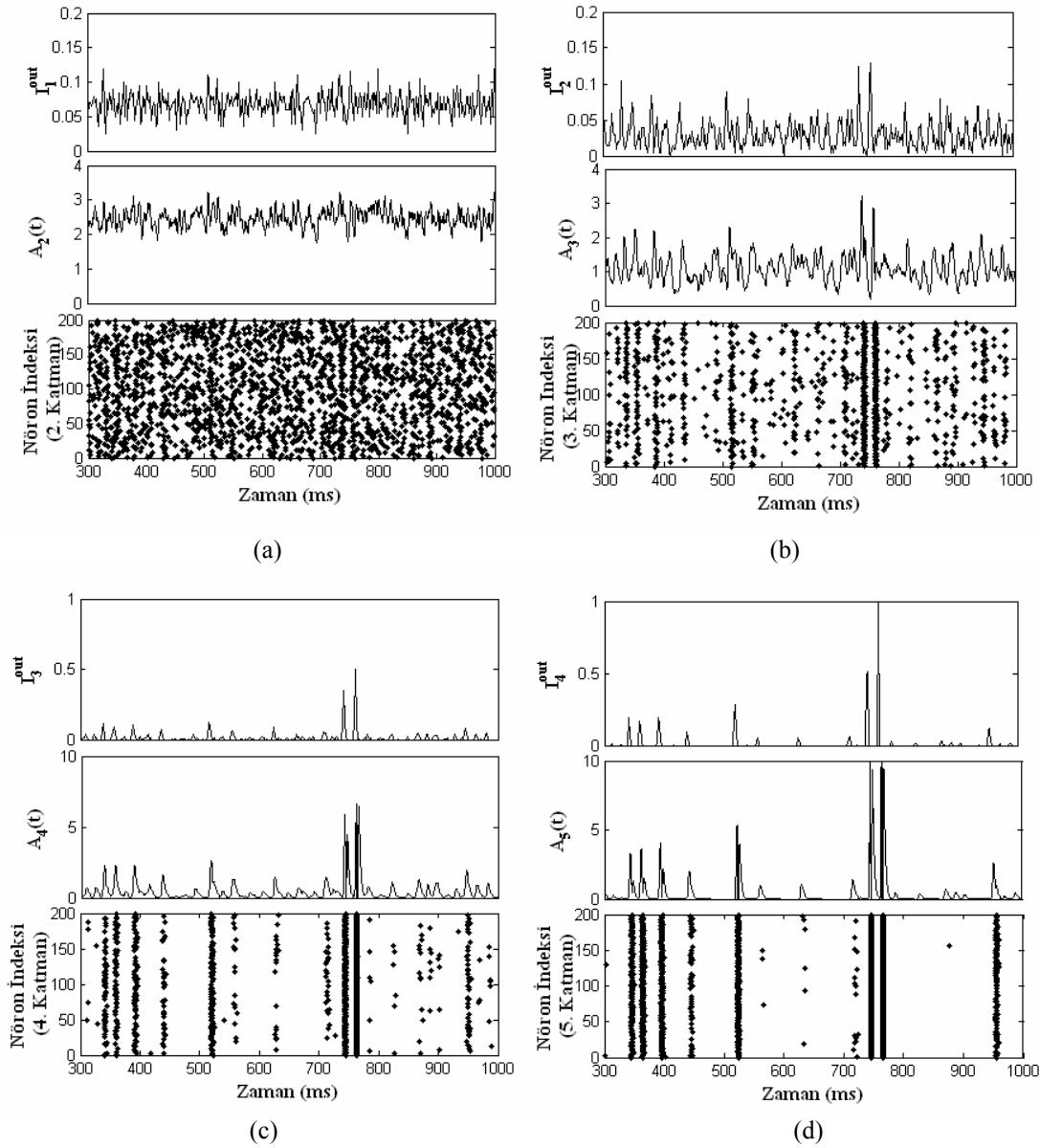
Ağda meydana gelen bu senkronizasyonu daha açık bir biçimde ortaya koymak için katmanlardaki nöronların ateşlemelerinin zamansal çakışmasının bir ölçüsü olan  $K_i$  senkronizasyon katsayısı hesaplanmış (bknz. Bölüm 3.2.3) ve farklı membran alanları için ağ katmanlarındaki değişimi Şekil 5.5’ de verilmiştir.



Şekil 5.5. Ağ katmanlarındaki senkronizasyonun farklı membran alanları için değişimi. Giriş katmanındaki nöronlar stokastik olarak modellenmiş olup, yedi farklı membran alanı kullanılmış ve diğer katmanlardaki nöronlar deterministik olarak kabul edilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi tüm membran alanları için  $K_i$ , katmanlar ilerledikçe sigmoidal bir biçimde artış göstermekte ve dip katmanlarda maksimum değerine ulaşmaktadır.  $K_i$  senkronizasyon ölçüsünün tüm membran alanlarında yaklaşık olarak benzer bir eğilimde değişim göstermesinden, ağdaki senkronizasyonun gürültüden bağımsız olduğu ve bu tür bir ağ yapısında senkronizasyonun ağın doğasından kaynaklandığı söylenebilir. İleri yönlü ağdaki nöronların sergilediği bu senkronize aktiviteyi meydana getiren mekanizma şu şekilde açıklanabilir. Ağ topolojisi göz önüne alındığında ilk katmandan sonraki katmanlarda her bir nöron bir önceki katmandaki nöronların % 10 u ile sinaptik etkileşim içerisindedir ki bu aynı katmandaki nöronların yaklaşık olarak %1 (2 nöron) ortak sinaptik girdi aldıklarını göstermektedir. Bu ortak girdiler ikinci katmanda nöronların bazılarının aynı anda ateşlemeler gerçekleştirmesine ve bu katmanda kısmi bir senkronizasyonun doğmasına neden olmaktadır. İkinci katmandaki senkronize ateşlemeler üçüncü katmandaki nöronlara sözü edilen ortak bağlantılardan dolayı yüksek genlikte sinaptik akımlar sağlamak ve bu katmanda daha sıkı senkronize ateşlemelerin gerçekleşmesine neden olmaktadır. Bu yolla alt katmanlara inildikçe de senkronizasyon giderek artmaktadır.

Alt katmanların gürültüsüz olduğu durumda ileri yönlü ağda meydana gelen senkronizasyonun oluşmasında, yukarıda belirtilen sinaptik etkiyi ortaya koymak için katmanların kümülatif çıkış sinyali  $I_i^{out}(t)$  ( $i = 1, \dots, 10$ ) ve bu sinyalden dolayı bir sonraki katmanda nöronlara etkileyen ortalama sinaptik akımlar  $A_{i+1}(t)$  hesaplanmıştır. Kümülatif çıkış sinyali  $I_i^{out}(t)$  hesaplanırken katmanlardaki nöronların membran potansiyelleri 2 ms lik aralıklarla taranarak, sırasıyla ateşleme olan ve olmayan zaman dilimlerine  $U_A = 1$  ve  $U_B = 0$  değerleri verilmiştir. Daha sonra bu standart darbelerden oluşan dizilerden katman çıkış sinyali  $I_i^{out}(t) = L^{-1} \sum_{j=1}^L U_j$ , ( $L = 1, \dots, 200$ ) şeklinde elde edilmiştir. Katmanlara giren ortalama sinaptik akımlar ise bir katmandaki tüm nöronlara etkileyen sinaptik akımların ortalaması alınarak hesaplanmıştır,  $A_{i+1}(t) = L^{-1} \sum_{j=1}^L I_{i+1}^{syn}(t)$ . Buna göre, Şekil 5.6' da çeşitli katmanlara ait  $I_i^{out}(t)$  ve  $A_{i+1}(t)$ , ilgili katmandaki ateşleme paternlerinin zamanla değişimi ile

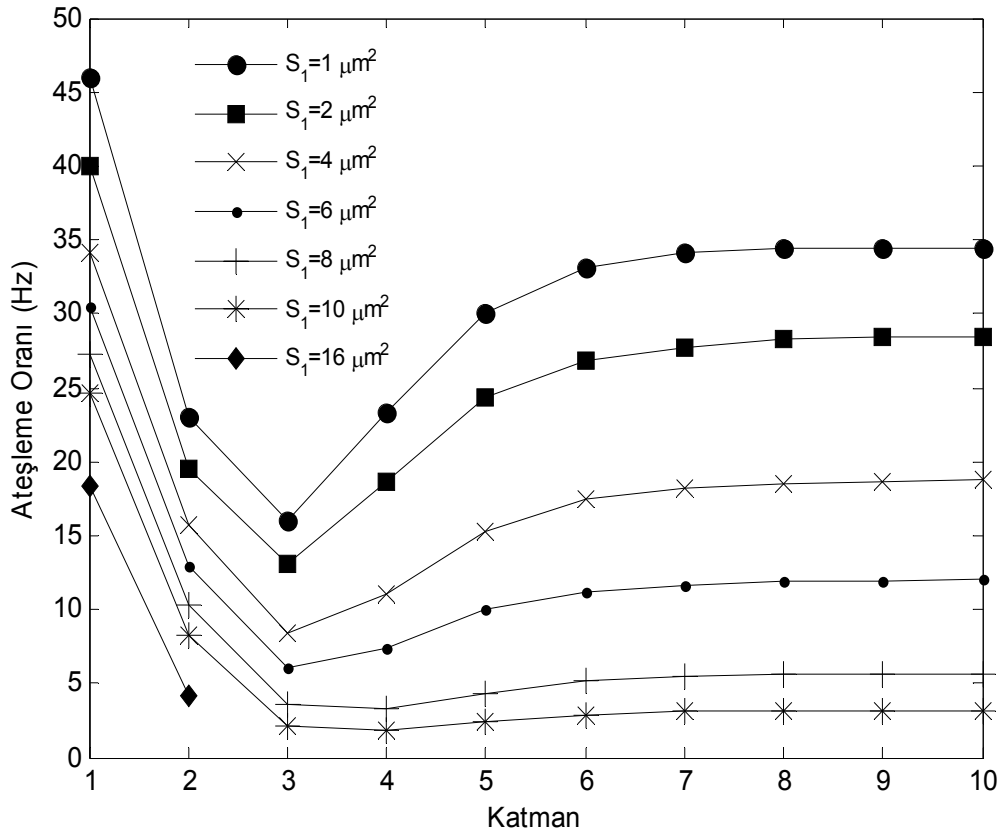


Şekil 5.6. İleri yönlü ağıın çeşitli katmanlarından elde edilen  $I_i^{out}(t)$  katman çıkış sinyali, katmanlara giren ortalama sinaptik akım ve ateşleme paternlerinin zamanla değişimi. (a) 2. katman, (b) 3. katman, (c) 4. katman, (d) 5. katman

birlikte verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi birinci katmandaki nöronların oluşturduğu çıkış sinyali  $I_1^{out}$ , nöronlar korelasyonsuz olarak ateşlediğinden dolayı ortalama bir değerde salınım göstermekte ve ikinci katmana etkiyen ortalama sinaptik akımda  $A_2(t)$  nöronun ateşleme eşiğinin üstüne çıkacak kadar bir değişim meydana getirememektedir (Şekil 5.6a). İkinci katmanın çıkış sinyalinde ise  $I_2^{out}$  aynı zaman dilimine düşen ateşlemelerden dolayı bazı anlarda ani yükselişler meydana gelmekte ve bu da üçüncü katmana giren sinaptik akımlarda  $A_3(t)$  ani yükselmelerin

oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 5.6b). Sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $\tau_{syn} = 2 ms$  değeri membran zaman sabiti  $\tau_m = C_m / g_L = 3.3 ms$ 'den daha küçük olduğundan dolayı nöronlar bu durumda rastlantı dedektörü (coincidence detector) modunda çalışmaktadırlar [126]. Yani sinaptik girdilerin zamanlamalarına karşı çok hassas olup, giriş akımlarında gerçekleşen ani yükselmeleri algılayabilmektedirler. Bu nedenle eşik üstü seviyede olan ani yükselmeler nöronlar tarafından algılanıp, bu anlarda nöronların bir kısmı veya tamamı senkronize ateşlemeler gerçekleştirmektedirler. Katman çıkış işaretinde ani yükselmeler meydana getiremeyen ayırık ateşlemeler ise katmanlarda aktarılırken filtrelenmektedir. Bu durum ikinci ve üçüncü katmanlardaki ateşleme sayılarının azalmasını da beraberinde getirmektedir. Daha alt katmanlarda ise katman çıkış işaretlerindeki ani yükselmeler daha büyük ve sık bir biçimde ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda da bir sonraki katmana giren sinaptik akımlardaki yükselmeler eşik seviyesinin oldukça üstüne çıktığından nöronlar tamamen senkronize bir biçimde ateşlemeler gerçekleştirir hale gelmektedir (Şekil 5.6c-d). Böylece ileri yönlü ağda senkronize olan ateşlemeler iletilebilmekte, ayırık zamanlarda gerçekleşen ateşlemeler ise katmanlarda filtrelenerek iletilememektedir.

Buraya kadar, alt katmanların gürültüsüz olarak ele alındığı ileri yönlü ağdaki nöronal aktivite ve senkronizasyon ortaya konulduktan sonra giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisinin propagasyonunu göstermek adına farklı membran alanları kullanılarak katmanlardaki ateşleme oranları incelenmiştir. Bu amaçla giriş katmanındaki nöronların 7 farklı membran alanı için yapılan simülasyonlarda her bir katmanda oluşan ateşleme oranları hesaplanmıştır. Elde edilen ateşleme oranlarının katmanlardaki değişimi Şekil 5.7' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi giriş katmanında, nöronlar küçük membran alanlarına sahip olduklarında daha yüksek, büyük membran alanlarında ise daha düşük ateşleme oranları elde edilmiştir. Küçük alanlar söz konusu olduğunda, ateşleme oranı önce ilk üç katmanda azalmakta, daha sonra altıncı katmana kadar artış göstermekte ve bu katmandan sonra belirli bir değerde saturasyona uğramaktadır. Belirtilen saturasyon seviyesi giriş katmanındaki membran alanlarının yada ateşleme oranlarının değerine göre değişim göstermekte ve ayrıca tüm membran alanları için giriş katmanındaki ateşleme oranından daha düşük bir seviyededir. Öte yandan büyük membran alanlarında girişteki ateşleme



Şekil 5.7. İlk katmandaki nöronların membran alanlarının farklı değerleri için ağdaki ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.

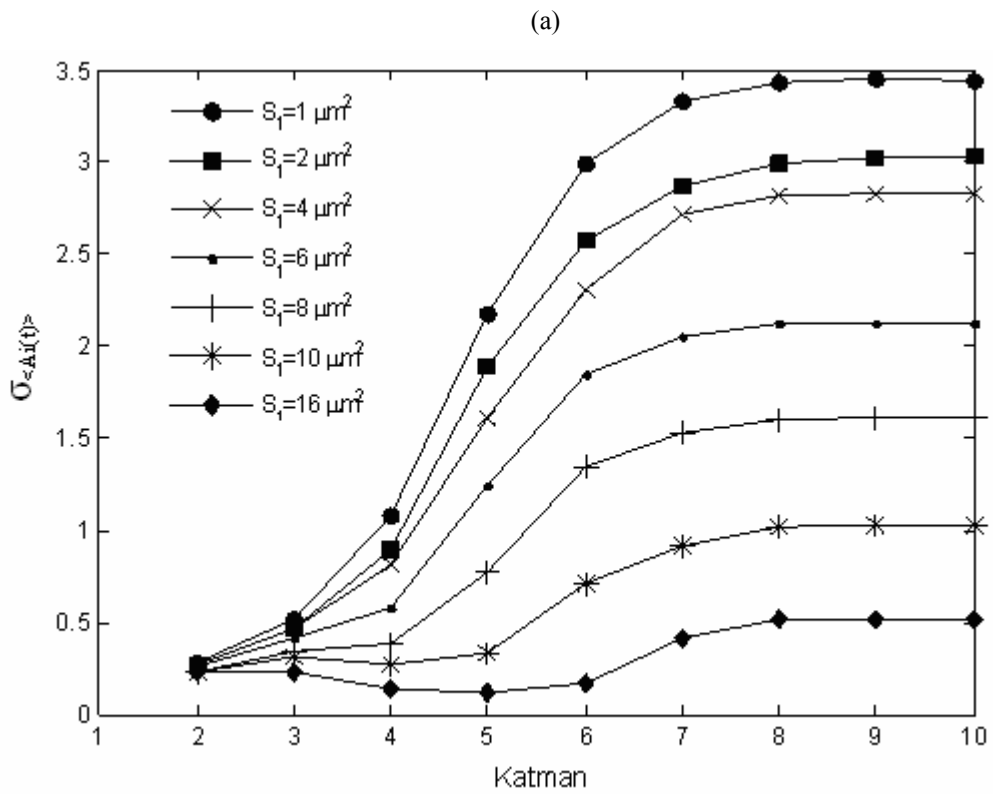
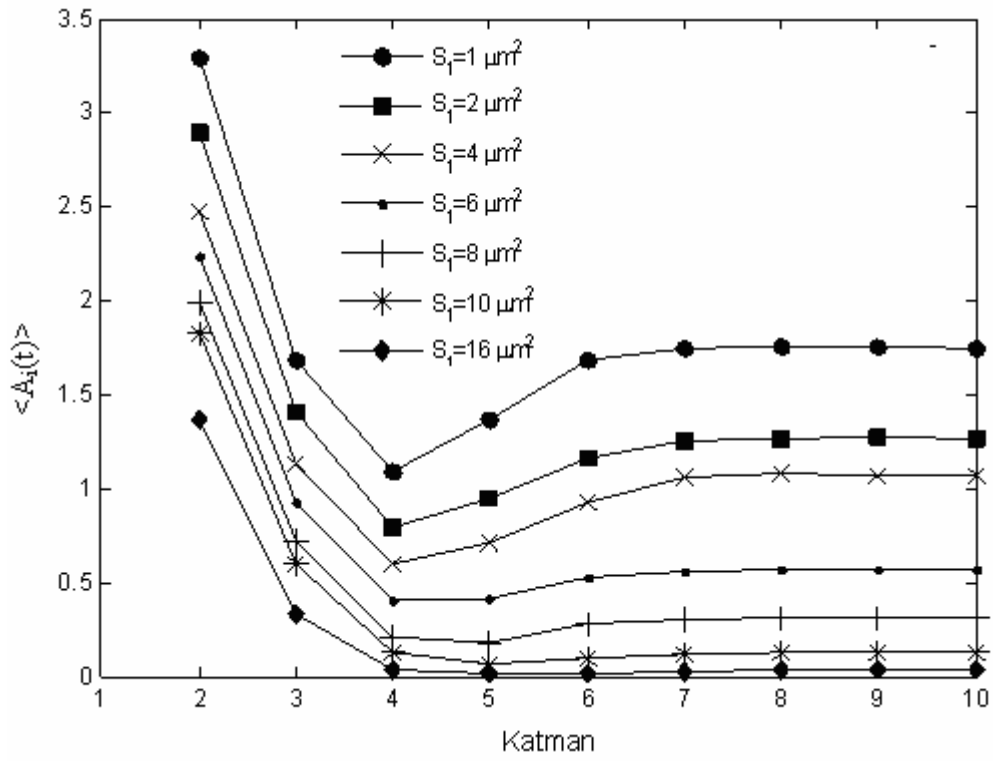
oranı dip katmanlara doğru inildikçe azalır, hiçbir artış göstermeden sabit bir değerde kalmaktadır. Daha büyük membran alanlarında ise ( $S_1=16 \mu\text{m}^2$ ) ikinci katmandan sonraki katmanlardaki nöronların hiç ateşlemediği görülmektedir ki bu durum ateşleme oranı iletiminin büyük membran alanlarında mümkün olmadığını göstermektedir.

Küçük membran alanlarında ilk katmandaki ateşlemeler oldukça yoğun ve birbirinden bağımsız olarak gerçekleştiğinden dolayı senkronizasyon oldukça düşüktür (Şekil 5.5). Üçüncü katmana kadar gerçekleşen ateşleme oranındaki düşüş bu katmana kadar ağda senkronizasyonun hala düşük seviyelerde olmasından ve bundan dolayı senkronize olamayan ateşlemelerin filtrelenmesinden kaynaklanmaktadır. Alt katmanlarda ise ateşleme oranlarının önce yükselip ve sonrasında saturasyon değerine ulaşması yine senkronizasyonun bu katmanlarda hızlı bir şekilde artması ve daha sonra saturasyona uğraması ile ilgilidir. Büyük membran



alanları söz konusu olduğunda ise giriş katmanında ateşlemeler birbirinden bağımsız ve zamanda oldukça ayırık bir biçimde gerçekleştiğinden alt katmanlara doğru spayk senkronizasyonu sağlanamamaktadır. Bu nedenle ayırık ateşlemeler daha ilk birkaç katmanda filtrelenerek giriş ateşleme oranı bilgisi propagasyonu gerçekleşmemiştir. Şekil 5.5’ de büyük membran alanları için elde edilen  $K_i$  senkronizasyon ölçütündeki artış ateşleme senkronizasyonundan dolayı olmayıp, alt katmanlara hiç ateşleme iletilmediği için bu katmanlardaki nöronların tümünün eşik altı osilasyon gerçekleştirmesinden dolayıdır.

Belirtilen bu sonuçlar ateşleme oranı propagasyonunun ağdaki senkronizasyonun etkisiyle gerçekleşebildiğini ortaya koymaktadır. Senkronizasyonu ortaya çıkaran mekanizmanın ise sinaptik akım dinamikleri ile ilgili olduğu daha önce gösterilmişti. Bu bağlamda, ele alınan ileri yönlü ağdaki ateşleme oranı propagasyonunu daha açık bir biçimde ortaya koymak için propagasyonun sinaptik akım dinamikleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla giriş katmanındaki nöronların farklı membran alan değerleri için sinaptik akım istatistiklerinin katmanlardaki değişimleri hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 5.8’ de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi küçük membran alanlarında katmanlara giren ortalama sinaptik akımlar ilk birkaç katmanda önce hızlı bir şekilde azaldıktan sonra dip katmanlara doğru tekrar artış göstermiştir. Ancak membran alanı büyüdüğünde dip katmanlara gelinceye kadar azalan ortalama sinaptik akımlar çok düşük seviyelerde sabit bir değer almıştır (Şekil 5.8a). Sinaptik akımların standart sapması ise küçük membran alanları için dördüncü katmandan sonra hızlı bir şekilde artıp dip katmanlarda saturasyon değerinde sabit kalırken, büyük membran alanlarında ise katmanlar ilerledikçe önemli bir artış gerçekleştirememiştir (Şekil 5.8b).



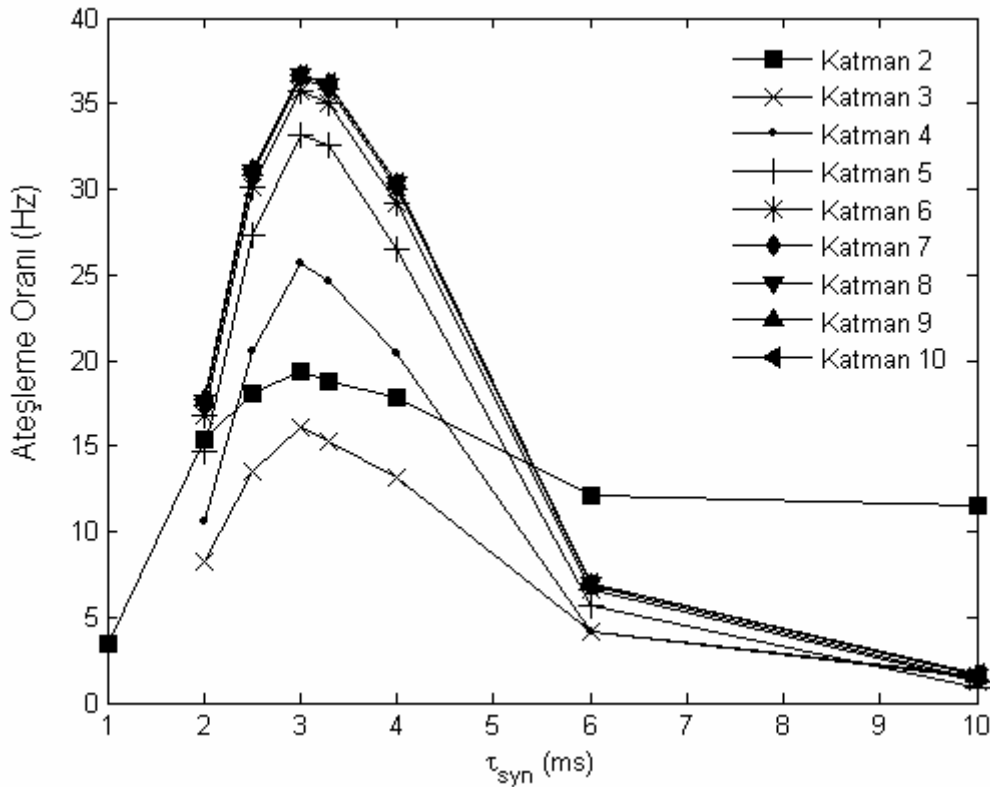
Şekil 5.8. Giriş katmanındaki nöronların yedi farklı membran alanı için katmanlarda sinaptik akım istatistikleri: (a) Ortalama, (b) Standart sapma.

Sinaptik akım istatistiklerinin ağdaki belirtilen bu değişimlerinden, küçük membran alanlarında ateşleme oranında ilk birkaç katmanda meydana gelen düşüşün bu katmanlara giren ortalama sinaptik akımlardaki azalma ile ilgili olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca alt katmanlarda ateşleme oranının tekrar artıp dip katmanlara doğru saturasyon değerine ulaşması ise sinaptik akımların standart sapmasının Şekil 5.8b' de görülen bu katmanlardaki hızlı biçimdeki artışı ve daha sonrasında saturasyona uğraması ile ilgilidir. Örneğin  $S_1 = 1 \mu m^2$  için sinaptik akımların standart sapması ikinci ve üçüncü katmanlarda çok fazla değişmemesine rağmen ortalama sinaptik akımlarda önemli bir düşüş olduğu görülmektedir ki bu da ateşleme oranının azalmasını sağlamaktadır (Şekil 5.8a). Bir sonraki katman olan dördüncü katmana etkileyen ortalama sinaptik akım daha da az olmasına rağmen sinaptik akımların standart sapması bu katmanda yükselme gösterdiğinden ateşleme oranının üçüncü katmana göre daha fazla olmasına neden olmuştur. Akımın standart sapması altıncı katmandan sonra önemli bir değişim göstermediği için ateşleme oranı saturasyon değerinde sabit kalmıştır. Şekil 5.7' de daha önce sözü edilen bu saturasyon değerlerinin giriş katmanındaki nöronlarının membran alanlarına göre değişim göstermesinin Şekil 5.8b' de verilen sinaptik akımların standart sapması ile ilişkili olduğu açıkça görülmektedir. Öte yandan büyük membran alanlarında ateşleme oranının azalması ve çok düşük değerlerde sabit kalması ise yine sırasıyla ortalama sinaptik akımın azalması ve sonrasında sinaptik akım standart sapmasının artış göstermemesi ile açıklanabilir.

### 5.1.1. Sinaptik iletimin propagasyona etkisi

Wang ve arkadaşları (2006) ileri yönlü ağda ateşleme oranı propagasyonunu inceledikleri çalışmalarında, ilk katmanındaki ateşleme oranı bilgisini nöronlara dışarıdan gürültülü akım uygulayarak sağlamışlar ve belirli bir gürültü varyansı değer aralığında sinaptik zaman sabiti  $\tau_{syn} = 2 ms$  için giriş katmanındaki ateşleme oranının çıkış katmanına iletilebildiğini göstermişlerdir [34]. Ancak nöronların biyofiziksel açıdan daha gerçekçi modellerinin ele alındığı bu çalışmada ise yukarıda ortaya konan sonuçlardan anlaşılacağı gibi, aynı sinaptik zaman sabiti için propagasyonun etkili bir biçimde gerçekleşebildiği söylenemez (Şekil 5.7). İleri

yönlü ağırlık giriş ve çıkış katmanlarındaki ateşleme oranları karşılaştırıldığında tüm membran alanları için çıkış katmanındaki ateşleme oranı girişten daima daha düşük seviyelerdedir. Bu durum sinaptik zaman sabitinin belirtilen değeri için girişteki ateşleme oranı bilgisinin çıkış katmanına ilk katmandaki gürültü seviyesi ne kadar yüksek olursa olsun iletilemediğini göstermektedir. Sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $\tau_{syn}$ , hücre zaman sabiti  $\tau_m$  ile birlikte nöronların çalışma modlarını belirlediği için ileri yönlü ağdaki ateşleme oranı propagasyonundaki etkisinin araştırılması önem arz etmektedir. Bu amaçla ileri yönlü ağırlık ilk katmanında sabit bir ateşleme oranı için sinaptik zaman sabiti  $\tau_{syn}$  değiştirilerek katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Şekil 5.9' da verilmiştir. İlk katmandaki nöronların membran alanları  $S_1 = 4 \mu m^2$  alınarak  $\tau_{syn} = 2 ms$  için daha önce verilen sonuçlarda (Şekil 5.7) , giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisi yaklaşık 35 Hz civarında olmasına rağmen çıkış katmanında 15 Hz lik bir ateşleme oranı elde edilmiştir. Ancak aynı membran alanı yada girişteki ateşleme oranı seviyesi için sinaptik zaman sabitinin değiştirilmesi ile ateşleme oranı propagasyonunun modüle

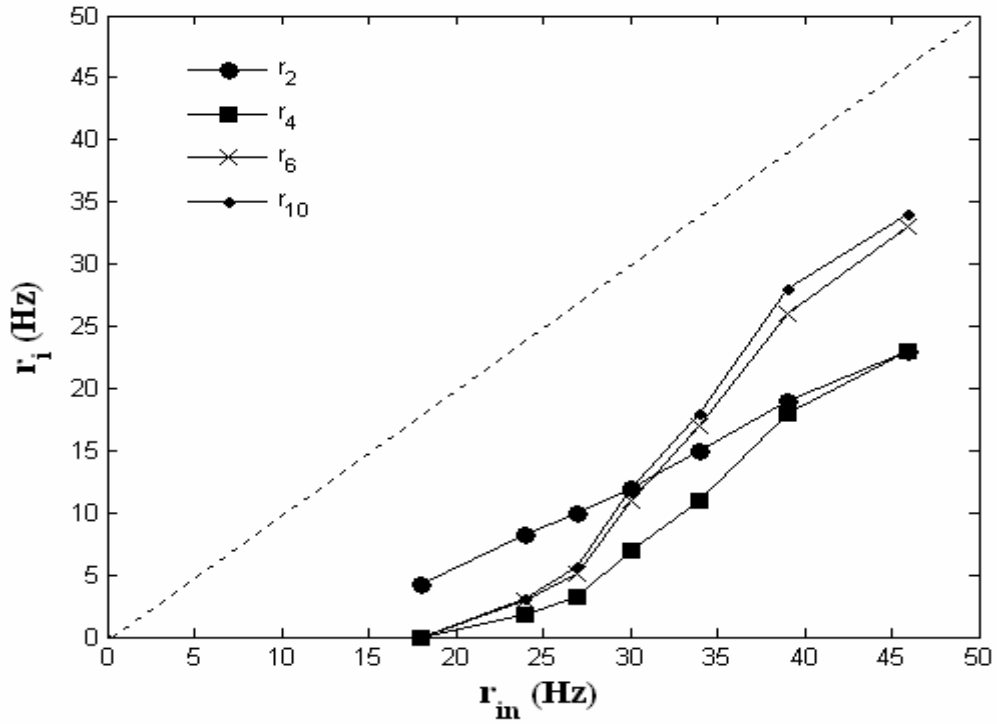


Şekil 5.9. Katmanlardaki ateşleme oranlarının sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $\tau_{syn}$  ile değişimi. ( $S_1 = 4 \mu m^2$ ).

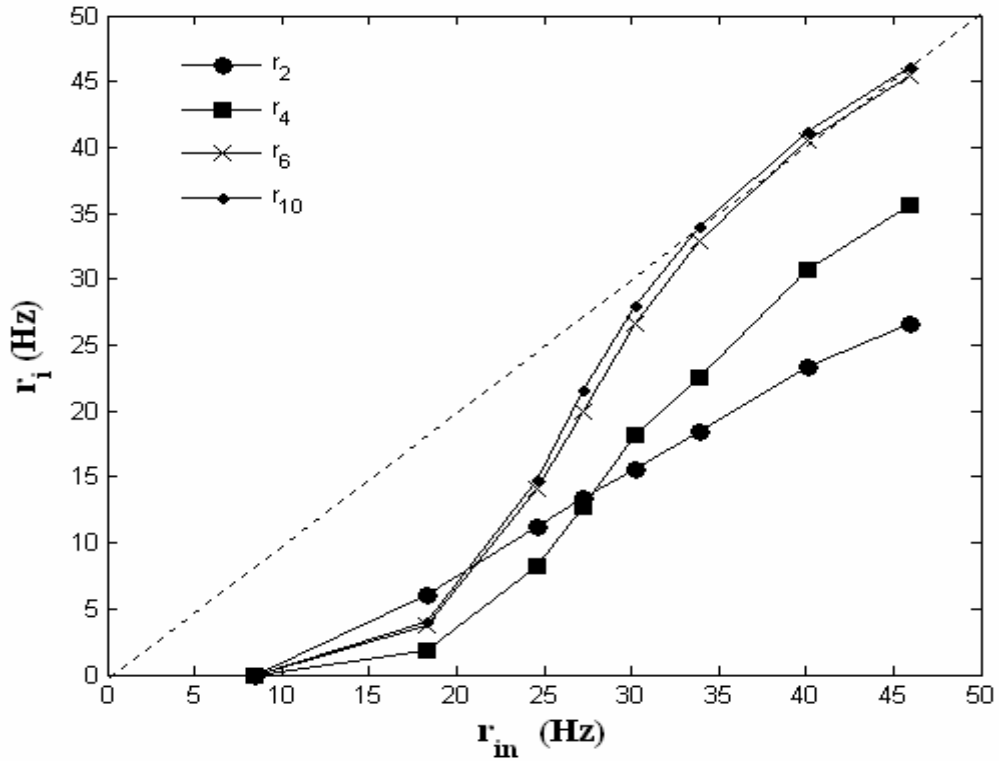
edilebildiği Şekil 5.9’ da görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi  $\tau_{syn}$  sinaptik zaman sabitinin değişimi alt katmanlardaki ateşleme oranlarında önce bir artışa ve daha sonra ise düşüğe neden olmuştur. Bu durum ateşleme oranının propagasyonunda  $\tau_{syn}$ ’ e bağlı bir rezonansın ortaya çıktığını göstermektedir.  $\tau_{syn}$ ’ in çok küçük değerlerinde ikinci katmandan sonraki katmanlarda ateşleme gerçekleşmediğinden giriş katmanındaki bilgi kaybolmaktadır. Büyük değerler söz konusu olduğunda ise alt katmanlarda belirli bir oranda ateşleme gerçekleşmesine rağmen girişteki ateşleme oranı seviyesinden oldukça düşük seviyelerdedir. Ancak  $\tau_{syn} = 2.5 - 4 \text{ ms}$  değer aralığında girişteki ateşleme oranı dip katmanlara kadar başarılı bir şekilde iletilebilmektedir. Bu aralıkta hücre zaman sabiti ile sinaptik zaman sabiti yaklaşık olarak aynı değerlere sahip olduklarından nöronlar rastlantı dedektörü modunda çalışmaktadırlar. Dolayısıyla girdilerine gelen senkronize ateşlemelere karşı hassas olup, rahatlıkla algılayabilmektedirler. Bu aralığın dışındaki küçük  $\tau_{syn}$  değerlerinde sinaptik girdiler çok hızlı bir biçimde değiştiğinden nöronlar girdilerini takip edememekte ve bunun sonucu olarak girdilere karşılık anında ateşleme gerçekleştirememektedirler.  $\tau_{syn}$  sinaptik zaman sabitinin büyük değerlerinde ise girdilerin zamanla değişimi oldukça yavaş gerçekleştiğinden nöronlar zamansal toplayıcı modunda çalışmaktadırlar [126]. Bu durumda ateşlemeleri için gerekli olan membran potansiyeli değerine yeterli sinaptik akımı sağlayamadıkları için ulaşamamaktalar ve dolayısıyla katmanlardaki ateşlemelerin sayısı azalarak alt katmanlara doğru ateşleme oranında düşüş gerçekleşmektedir.

### 5.1.2. Giriş katmanı ateşleme oranı seviyesinin propagasyona etkisi

İleri yönlü ağın ilk katmanında küçük membran alanına sahip nöronlar söz konusu olduğunda bu katmanda yüksek ateşleme oranları, büyük membran alanlarında ise düşük ateşleme oranları elde edilmektedir. Ateşlemelerin birbirinden bağımsız ve rasgele olması göz önünde bulundurulursa, düşük ateşleme oranlarında ilk katmandaki ateşlemeler zamanda oldukça ayrık bir biçimde gerçekleşmekte ve bu durumda ağda yeterli derecede senkronizasyon sağlanamadığı için ateşleme oranı propagasyonu güçleşmektedir. Dolayısıyla ateşleme oranı propagasyonunun



(a)



(b)

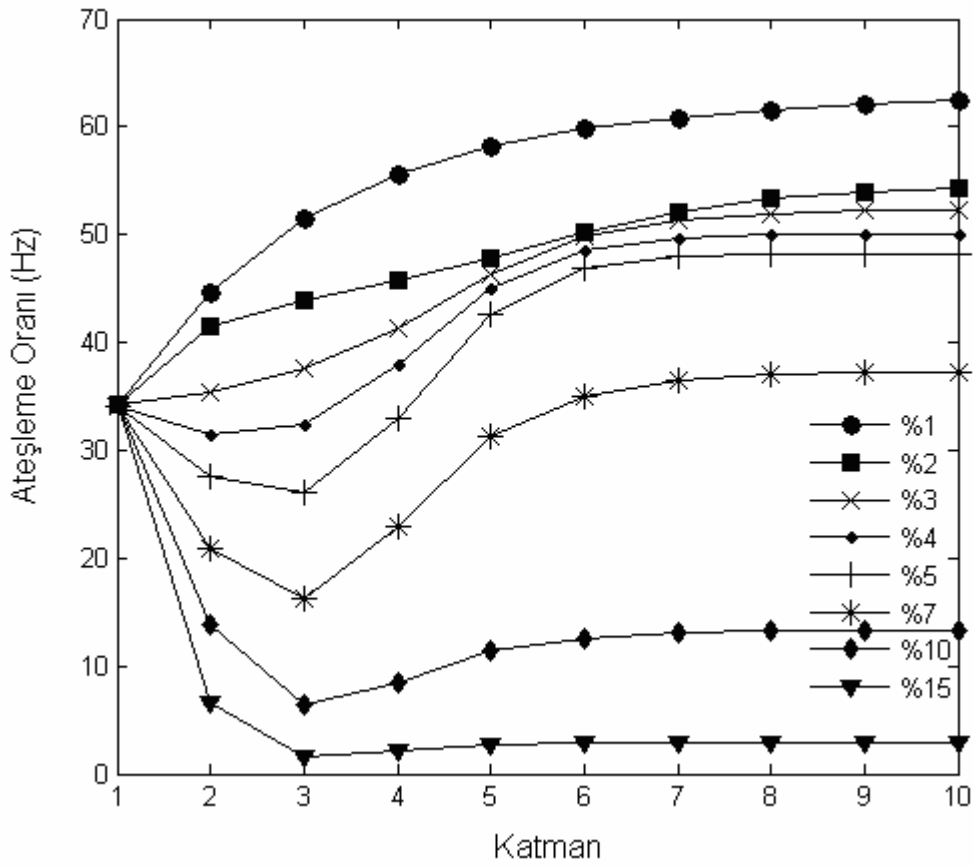
Şekil 5.10. İki farklı sinaptik zaman sabiti için giriş ve çıkış katmanlarının ateşleme oranlarının değişimi: (a)  $\tau_{syn} = 2$  ms , (b)  $\tau_{syn} = 3$  ms

gerçekleşmesinde giriş katmanındaki ateşleme oranı ağda yeterli derecede senkronizasyonu oluşturabilecek seviyede olmalıdır. Bu bağlamda, giriş katmanı ateşleme oranı seviyesinin propagasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla farklı membran alanları kullanılarak girişteki ateşleme oranı seviyesi kontrol edilerek iki farklı sinaptik zaman sabiti için katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmıştır. Giriş katmanı ateşleme oranı seviyesine karşılık bazı katmanlardaki ateşleme oranlarının değişimi Şekil 5.10' da verilmiştir. Şekilde görülen kesikli çizgiler giriş ve çıkış katmanındaki ateşleme oranı seviyelerinin eşit olduğu durumu göstermektedir ( $r_i = r_{in}$ ). İkinci katmanın ateşleme oranı  $r_2$  giriş ateşleme oranı ile lineer olarak artmasına rağmen, diğer katmanlardaki ateşleme oranları  $r_4$ ,  $r_6$  ve  $r_{10}$  sigmoidal bir artış göstermektedir. Ayrıca her iki sinaptik zaman sabiti için ağdaki senkronizasyon beşinci katmandan sonra iyi derecede sağlandığından  $r_6$  ve  $r_{10}$  yaklaşık olarak aynı değişimi göstermektedir. Sinaptik zaman sabiti  $\tau_{syn} = 2ms$  olduğunda ilk katmandaki ateşleme oranı hangi seviyede olursa olsun çıkış katmanı ateşleme oranı ilk katmandaki seviyeyi yakalayamamaktadır (Şekil 5.10a). Bu durum sinaptik girdilerin yükselme zamanının değeri daha önce belirlenen optimum aralıkta olmadığına giriş katmanındaki ateşleme oranı seviyesinin önemli olmadığını göstermektedir. Ancak sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $\tau_{syn} = 3ms$  gibi optimum bir değerde olduğunda giriş katmanı ateşleme oranı seviyesinin önemli olduğu Şekil 5.10b' de görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi giriş katmanındaki ateşleme oranının  $r_{in} > 35 Hz$  kritik seviyeden daha yüksek olması halinde çıkış katmanında elde edilen ateşleme oranı giriş katmanındaki ile aynı olmaktadır. Bu durum girişteki bilginin çıkışa tam olarak aktarıldığını göstermektedir. Belirtilen kritik değerden daha düşük giriş katmanı ateşleme oranlarında ise çıkış katmanı ateşleme oranı giriş katmanı ateşleme oranını izleyememektedir.

### 5.1.3. Ağdaki bağlantı yoğunluğunun propagasyona etkisi

Nöronlar arasındaki bağlantı yoğunlukları aynı katmandaki nöronların aldıkları ortak girdi sayısını belirlemektedir. Bu ortak girdiler ağda ateşleme oranı propagasyonunu sağlayan senkronizasyon mekanizmasının temelini oluşturduğu için katmanlar arası sinaptik bağlantı yoğunluğunun propagasyon üzerindeki etkisinin belirlenmesi

önemlidir. Buraya kadar yapılmış olan çalışmalarda ağdaki her bir nöron bir önceki katmanda bulunan nöronların rasgele %10' undan sinaptik girdiler almaktaydı. Çalışmanın bu kısmında ise bağlantı yoğunluğunun ateşleme oranı propagasyonu üzerindeki etkisini ortaya koymak için %10 değerinin altında ve üstündeki durumlarda katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmıştır. İlk katmandaki nöronların membran alanları  $S_1 = 4 \mu m^2$  için elde edilen sonuçlar Şekil 5.11' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi %10 bağlantı yoğunluğu durumunda çıkış katmanındaki ateşleme oranı ilk katmandaki ateşleme oranından oldukça düşük seviyelerde olduğu için propogasyon gerçekleşmemiştir. Ağdaki bağlantı



Şekil 5.11. Katmanlardaki ateşleme oranlarının ağdaki bağlantı yoğunluğu ile değişimi. ( $S_1 = 4 \mu m^2$ ,  $\tau_{syn} = 2 ms$ )

yoğunluğu arttırıldığında (%15) ateşleme oranı iletimi daha düşük olmuştur. %10 bağlantı yoğunluğunun altındaki durumlarda ise ateşleme oranı propagasyonu daha etkin bir biçimde gerçekleşmektedir. Nöronlar arasında %7' lik bir bağlantı yoğunluğu olduğunda giriş katmanındaki ateşleme oranı çıkış katmanına tam olarak



iletilebilmektedir. %7 den daha az bağlantı yoğunluklarında ise çıkış katmanında ilk katmandakinden daha yüksek seviyede bir ateşleme oranı elde edilmiştir ki bu bilgi iletiminin doğru bir biçimde yapılamadığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlardan, ileri yönlü ağda ateşleme oranı iletiminin etkili biçimde gerçekleşebilmesi için ağda optimum bir bağlantı yoğunluğunun (%7) yeterli olduğu anlaşılmaktadır.

#### **5.1.4. İyon kanal bloklamanın propagasyona etkisi**

İleri yönlü ağda giriş katmanı ateşleme oranı bilgisi propagasyonunun irdelendiği yukarıdaki çalışmalarda, ilk katmanındaki ateşleme oranı bilgisi nöronların iyon kanal gürültüsünün etkisi ile dışarıdan hiçbir uyartım almadan kendiliğinden oluşturdukları ateşlemelerle sağlanmıştır. Giriş katmanındaki nöronlara etkiyen iyon kanal gürültüsünün şiddeti membran üzerinde bulunan toplam iyon kanal sayısı ve buna bağlı olarak membran alanı ile ilgilidir. Ancak asıl olarak iyon kanal gürültüsünün şiddetini nöronun ateşleme eşiği civarında açık olan kanal sayısı belirlemektedir. Bu bağlamda Schneidman ve arkadaşları (1998) yaptıkları teorik çalışma ile nöronun kendiliğinden ateşleme gerçekleştirebilmesinin eşik civarındaki açık kanal sayılarında meydana gelen dalgalanmaya bağlı olduğunu göstermişlerdir [127]. Dolayısıyla nöron membranında çalışan iyon kanal sayılarının kontrolü önem arz etmektedir. Örneğin bazı spesifik iyon kanal tiplerinin nöron dinamikleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde iyon kanal sayılarının kontrolünden yararlanılmaktadır. Tetraethylammonium (TEA), tetrodotoxin (TTX) ve saxitoxin (STX) gibi bazı toksinler iyon kanallarını tamamen bloklamak veya aktif kanal sayısını azaltmak için deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [44]. Ayrıca matematiksel nöron modelleri ile de iyon kanal sayısı değişiminin etkileri incelenebilmektedir. Schmid ve ekibi (2004) stokastik H-H nöron modelini kullanarak tek bir nöronun gerçekleştirdiği kendiliğinden ateşlemelerin düzenliliğini inceledikleri çalışma ile sodyum veya potasyum iyon kanallarının belirli bir oranda bloklanması sonucunda ateşleme düzenliliğinin arttırılabileceği veya azaltılabileceğini göstermişlerdir [128, 129]. Gong ve arkadaşları (2008) ise ateşleme düzenliliğini ağ seviyesinde ele alarak, nöronların kolektif ateşleme düzenliliklerinin kanal bloklama ile modifiye edilebileceğini ortaya koymuşlardır [130]. Son zamanlarda Özer ve arkadaşları (2009) küçük dünya nöron ağında kanal bloklamanın

ateşleme düzenliliği üzerindeki etkisini ağ topolojisine bağlı olarak göstermişlerdir [38]. Yapılan tez çalışmasının bu bölümünde ise iyon kanal bloklamanın ileri yönlü ağda ateşleme oranı propagasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Alt katmanların deterministik olarak ele alındığı bu durumda, kanal bloklama prosedürü sadece ilk katmandaki nöronlara uygulanmıştır.

Nöron membranı üzerinde herhangi bir iyonun ait kanalların sayısı, ilgili iyonun iletkenliğini ve nöron dinamiklerine kattığı gürültü şiddetini belirlemektedir. Dolayısıyla kanal bloklama prosedürü için ileri yönlü ağ modelinde ilk katmandaki nöronların iyonik iletkenliklerini ve gürültü varyanslarını belirleyen parametrelerin faktörlenmesi gerekmektedir. Buna göre daha önce Bölüm 3.1’ de verilen model denklemlerinde giriş katmanındaki nöronlarda sodyum ve potasyum kanallarının bloklanması sonucu ilgili iyonlara ait iletkenlikler [38, 128-130]:

$$G_{Na}(m_{1,j}, h_{1,j}) = g_{Na} x_{Na} m_{1,j}^3 h_{1,j} \quad (5.1a)$$

$$G_K(n) = g_K x_K n^4 \quad (5.1b)$$

biçiminde modifiye edilir. Eşitliklerde  $G_{Na}$  ve  $G_K$  sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarının iletkenliklerini göstermektedir.  $g_{Na}$  ve  $g_K$  bu iyon kanallarının maksimum iletkenlikleridir.  $x_{Na}$  ve  $x_K$  ise sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarından bloklanmamış olanların oranını ifade eden katsayılar olup 0-1 aralığında değer almaktadırlar.

Kanal bloklamanın iyon kanal gürültüsünün şiddeti üzerindeki etkisi ise stokastik nöron modelinde kullanılan Fox algoritmasındaki otokorelasyon fonksiyonlarında ortaya çıkmaktadır. Buna göre ileri yönlü ağın ilk katmanındaki her bir nöron için kapılama değişkenlerine  $(m,n,h)$  eklenen Gauss gürültüsünün otokorelasyon fonksiyonları [38, 128-130]:

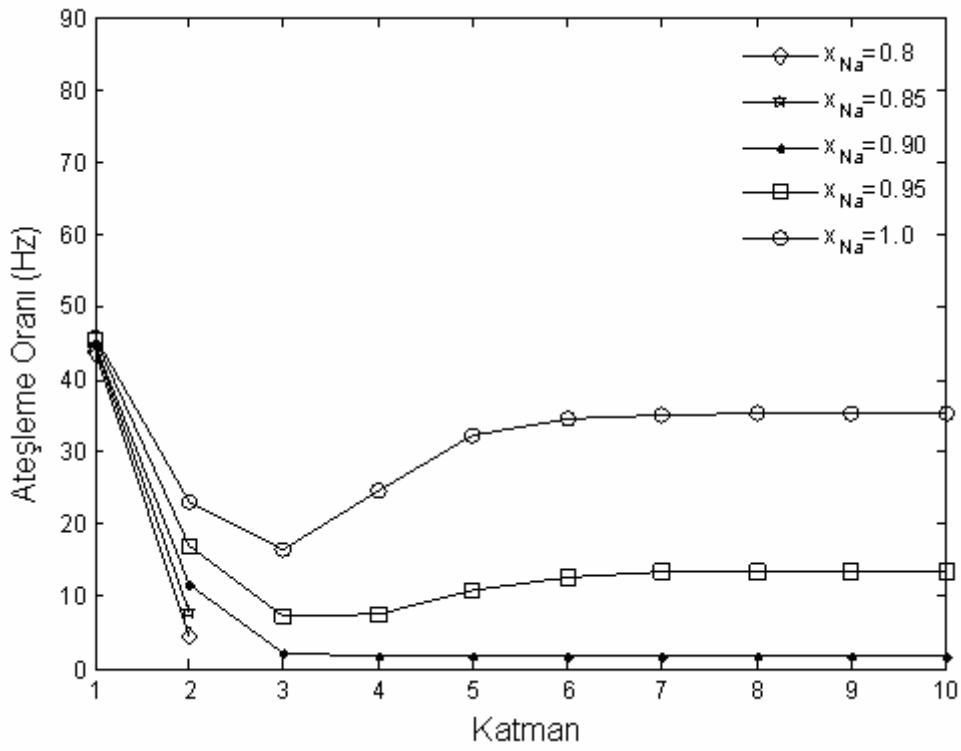
$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na} x_{Na} (\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t'), \quad (5.2a)$$

$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na} x_{Na} (\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t'), \quad (5.2b)$$

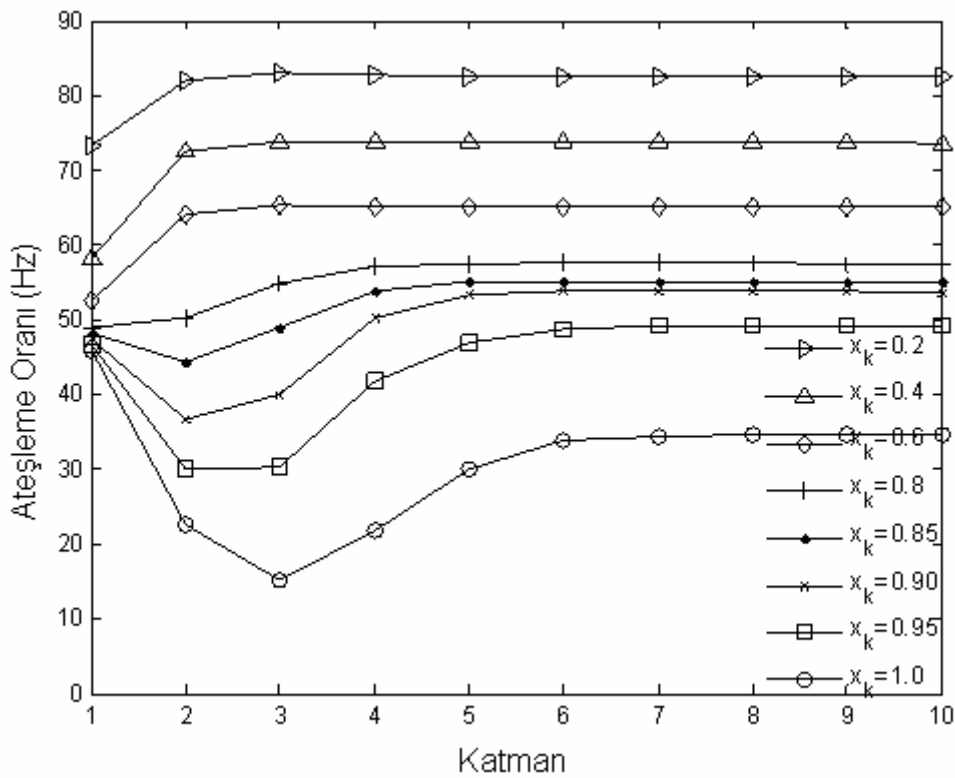
$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K x_K (\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t'), \quad (5.2c)$$

biçiminde düzenlenmiştir. Eşitliklerdeki parametreler hakkında detaylı bilgi Bölüm 3.1' de verilmiştir.

Kanal bloklamanın ateşleme oranı iletimi üzerindeki etkisini göstermek için ilk olarak giriş katmanındaki nöronların sabit bir membran alan değeri için, sodyum ve potasyum kanal bloklama işlemi farklı derecelerde uygulanarak katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmıştır. Membran üzerindeki kanal yoğunluklarını belirleyen  $x_{Na}$  ve  $x_K$ ' nin değişimi sistematik biçimde yapılarak birinin değeri değiştirilirken, diğeri 1' e eşitlenmiştir. Buna göre  $S_1 = 1 \mu m^2$  için elde edilen sonuçlar Şekil 5.12' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi sodyum kanallarının bloklanması sonucu ilk katmanda  $x_{Na} < 0.8$  için ikinci katmandan sonra ateşleme oranı iletimi mümkün olamamıştır (Şekil 5.12a). Çünkü bu değerden sonra giriş katmanı nöronlarının gerçekleştirdiği ateşlemeler oldukça düzensiz, asenkron ve düşük seviyelerdedir. Ayrıca ateşleme oranının düşük olması sodyum kanal bloklama sonucu iletkenlik değerinde meydana gelen düşüşün artan kanal gürültüsüne baskın gelmesi ile açıklanmaktadır [128, 129]. Dolayısıyla  $x_{Na}$ ' nin 0.8 den küçük değerleri dikkate alınmamıştır. Giriş katmanı ateşleme oranı,  $x_{Na}$ ' nin ele alınan değerlerinin değişimi ile yaklaşık olarak sabit bir değer almasına karşın, alt katmanlara doğru propagasyon farklı bir biçimde gerçekleşmektedir.  $x_{Na} = 1$  için ateşleme oranı senkronizasyonun etkisi ile ilk birkaç katmanda azaldıktan sonra alt katmanlarda artış göstermiş ve dip katmanlara doğru saturasyon değerinde sabit kalmıştır. Ancak çıkış katmanı ateşleme oranı giriş katmanından daha düşük olduğu için iletimin etkili şekilde gerçekleştiği söylenemez.  $x_{Na}$  değerinin azalması ile katmanlarda ateşleme oranı propagasyonu daha kötü bir durumda gerçekleşir hale gelmiş ve hatta



(a)



(b)

Şekil 5.12. İlk katmandaki nöronlara kanal bloklamanın uygulanması ile ateşleme oranının katmanlardaki değişimi: (a) Sodyum kanal bloklama, (b) Potasyum kanal bloklama.

$x_{Na} = 0.85$  ' den itibaren ateşlemeler ikinci katmandan sonra alt katmanlara aktarılamamıştır. Giriş katmanı ateşleme oranı yaklaşık olarak aynı olmasına rağmen  $x_{Na}$  ' nın azalması ile propagasyonun bu şekilde gerçekleşmesi, ilk katmandaki her bir nöronun sodyum kanal bloklaması ile ateşleme paternlerinde meydana gelen düzensizliğin artmasından kaynaklanmaktadır [128, 129]. Her bir nöron için ortaya çıkan bu ateşleme düzensizliğindeki artış, ilk katmanda aynı zaman dilimine düşen ateşlemelerin sayısını azaltmaktadır. Dolayısıyla ilk katmandan ikinci katmana iletimde filtrelenen ateşlemelerin sayısı oldukça fazla olmaktadır. Bunun sonucunda da alt katmanlarda ateşleme oranları düşük değerler almaktadırlar.

İleri yönlü ağın giriş katmanında potasyum kanallarının bloklanması ile bu katmanda ateşleme oranlarında önemli farklılıklar meydana gelmiştir. Şekil 5.12b' de görüldüğü gibi  $x_K$  ' nın küçülmesi ile giriş katmanı ateşleme oranı seviyesi  $x_K = 0.6$  değerinden sonra giderek artmaktadır. Bu durum deterministik H-H denklemlerinde potasyum kanallarının bloklanmasıyla ortaya çıkan ve Hopf-çatallanması olarak adlandırılan kaos durumundan kaynaklanmaktadır [38, 128, 129]. Schmid ve arkadaşları çalışmalarında,  $x_K = 0.636$  'den daha küçük olduğunda H-H modelinin kararlı bir osilatör gibi ateşlemeler gerçekleştirdiğini ve bu ateşlemelerin oranının  $x_K$  ' nın küçülmesi ile arttığını göstermişlerdir [128]. Dolayısıyla ilk katmandaki nöronların ateşleme oranlarındaki artışın stokastik modelin belirtilen  $x_K$  değerinden sonra deterministik modele yakınsaması ile ilgili olduğu ortaya çıkmaktadır. Öte yandan  $x_K = 1$  için ateşleme oranının katmanlardaki değişimine dikkat edildiğinde, propagasyonun senkronizasyon etkisi ile gerçekleştiği, ateşleme oranının ilk birkaç katmanda azalıp tekrar yükseldikten sonra saturasyona uğramasından anlaşılmaktadır. Ancak bu durumda, çıkış katmanı ateşleme oranı giriş katmanından düşük olduğundan iletimin etkili bir biçimde gerçekleştiği söylenemez. Potasyum kanal bloklama oranı  $0.80 \leq x_K \leq 0.95$  aralığında olduğunda ise çıkış katmanı ile giriş katmanı ateşleme oranı yaklaşık olarak birbirine eşit değerlerdedir ki bu durum propagasyonun iyi bir biçimde gerçekleştiğini göstermektedir. Ağın giriş katmanındaki H-H nöronlarının ateşleme oranlarının yükseldiği  $x_K \leq 0.6$  olduğu durumlarda ise alt katmanlara doğru ateşleme oranı ani bir yükselişten sonra sabit bir

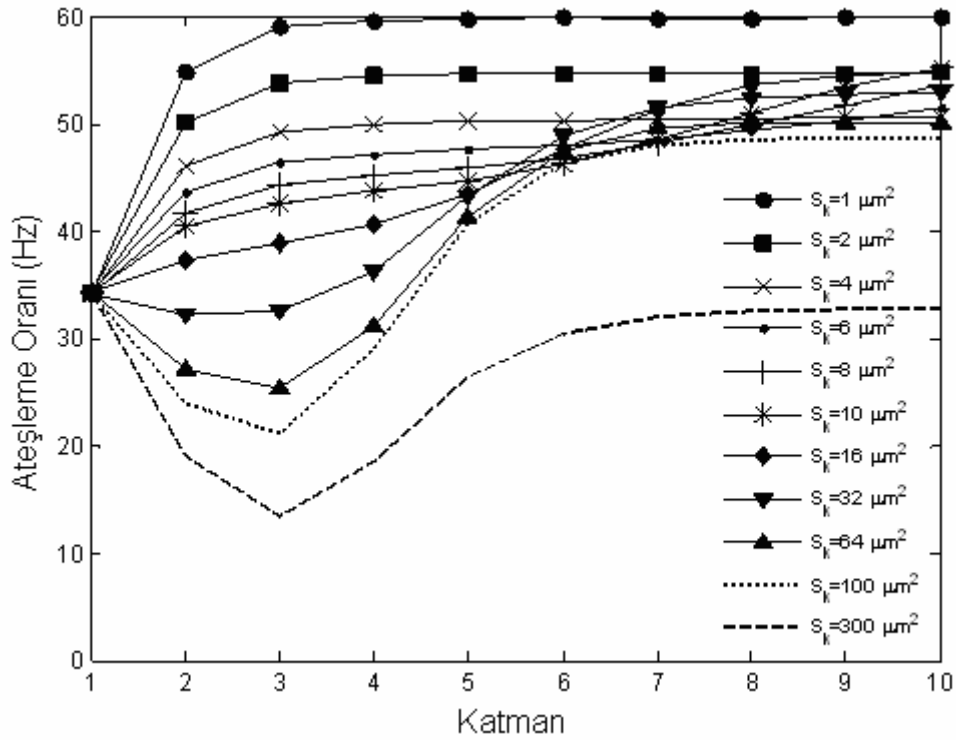
değer almıştır. Propagasyonun bu şekilde gerçekleşmesi ilk katmandaki nöronların ateşlemelerinde iyon kanallarının nöron dinamiklerine kattığı stokastik etkinin neredeyse kaybolmasından kaynaklanmaktadır [38]. Çünkü tek bir nöronda elde edilen bulgulardan,  $x_k \leq 0.636$  için stokastik dinamiklerin neredeyse ortadan kalkması ile giriş katmanındaki nöronlar kararlı birer osilatör gibi ateşlemeler gerçekleştirdiklerinden dolayı ikinci katmana giren her 20 sinaptik girdinin (%10 bağlantı yoğunluğu) senkronize olma olasılığı artmaktadır. Bunun sonucu olarak da ikinci katmandaki nöronlara eşik üstü yaklaşık DC karakteristikte sinaptik akımlar girmekte ve bu katmanlardaki nöronlara herhangi bir gürültüde etki etmediğinden nöronlar arası senkronizasyon tümüyle sağlanmaktadır. Üçüncü katmanda senkronizasyon doyuma ulaştığından sonraki katmanlara giren DC karakteristikteki sinaptik akım seviyesi de değişmemektedir. DC seviye değişmediği için alt katmanlardaki ateşleme oranları da sabit bir değer almaktadır (Şekil 5.12b). Çıkış katmanı ateşleme oranı  $x_k \leq 0.6$  için giriş katmanından daha büyük elde edildiği için propagasyonun etkili bir biçimde yapılabildiği söylenemez.

## 5.2. Tüm Katmanların Gürültülü Olduğu Durumda Ateşleme Oranı

### Propagasyonu

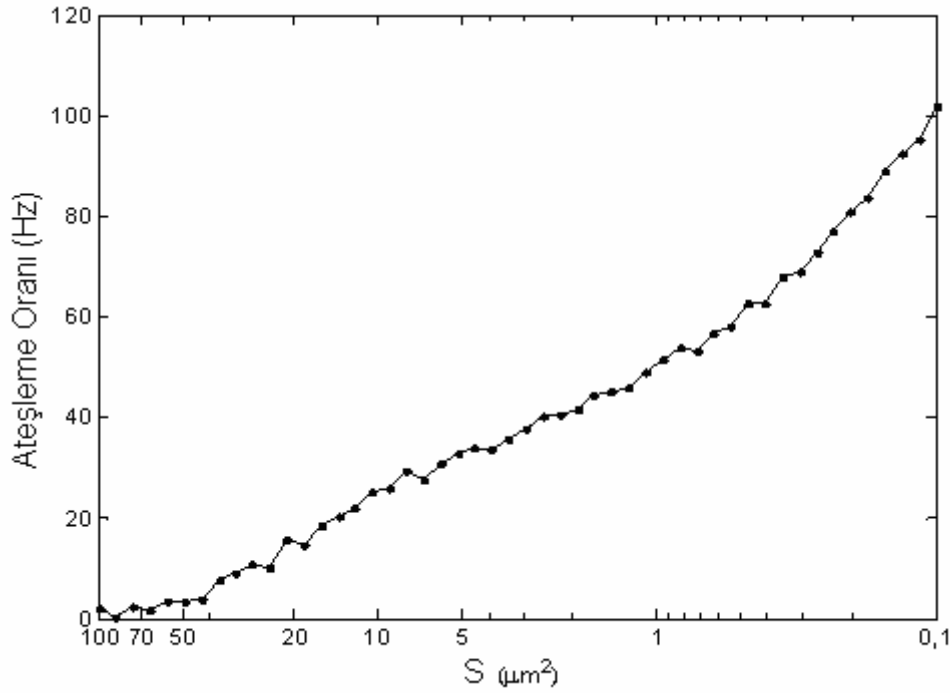
Çalışmanın bu kısmında ileri yönlü ağın gürültü karakteristiği, biyolojik gerçekliğe daha yakın olması açısından, tüm katmanlardaki nöronların iyon kanal gürültüsü etkisinde çalıştığı düşünülerek ele alınmıştır. Bu amaçla ağdaki nöronların hepsi stokastik H-H denklemleri ile modellenmiş olup, gürültü şiddetinin kontrolü nöron membran alanlarının değiştirilmesi ile yapılmıştır. Giriş katmanında ateşleme oranı bilgisini oluşturmak için nöronların membran alanları  $S_1$  ve alt katmanlardaki gürültü şiddetini belirleyen bu katmanlardaki nöronların membran alanları  $S_k$  kontrol parametreleri olarak kullanılmıştır.

Ağdaki ateşleme oranı propagasyonunun ağın bu gürültü karakteristiğinde nasıl gerçekleştiğini incelemek amacıyla ilk olarak giriş katmanındaki nöronların membran alanları  $S_1 = 4 \mu m^2$  sabit alınıp, alt katmanlardaki nöron membran alanları



Şekil 5.13. İleri yönlü ağırlı giriş katmanındaki nöron membran alanları  $S_1 = 4 \mu m^2$  için alt katmanlardaki nöron membran alanları  $S_k$ 'nin çeşitli değerlerinde ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.

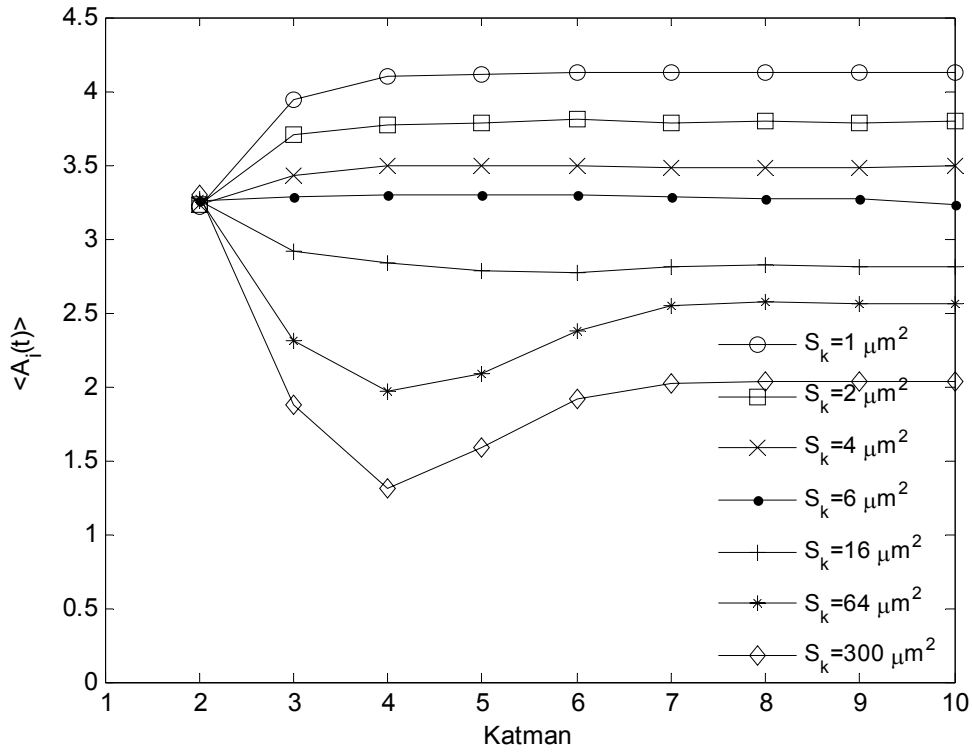
$S_k$  ( $k = 2,3,4,\dots,10$ ) geniş bir aralıkta değiştirilerek katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.13' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi ateşleme oranının ileri yönlü ağdaki propagasyonu alt katmanlardaki nöronların membran alanlarına veya bu katmanlardaki nöronlara etkiyen iç gürültü şiddetine bağlı olarak üç farklı modda gerçekleşmektedir. İlk olarak, alt katmanlardaki nöronların membran alanlarının çok küçük olduğu ( $S_k \leq 4 \mu m^2$ ) durumda ateşleme oranı üçüncü katmana kadar artış gösterdikten sonra dip katmanlara inildikçe belirli bir saturasyon değerinde sabit kalmaktadır. İkinci mod olan  $6 \mu m^2 \leq S_k \leq 16 \mu m^2$  aralığında ateşleme oranı katmanlar ilerledikçe sürekli olarak artmaktadır. Üçüncü modda ise  $S_k \geq 32 \mu m^2$  için ateşleme oranı ilk üç katmanda azalmakta, daha sonra altıncı katmana kadar artış göstermekte ve bu katmandan sonra saturasyona uğramaktadır. Belirtilen bu üç farklı ateşleme oranı propagasyon modu şu şekilde açıklanabilir.



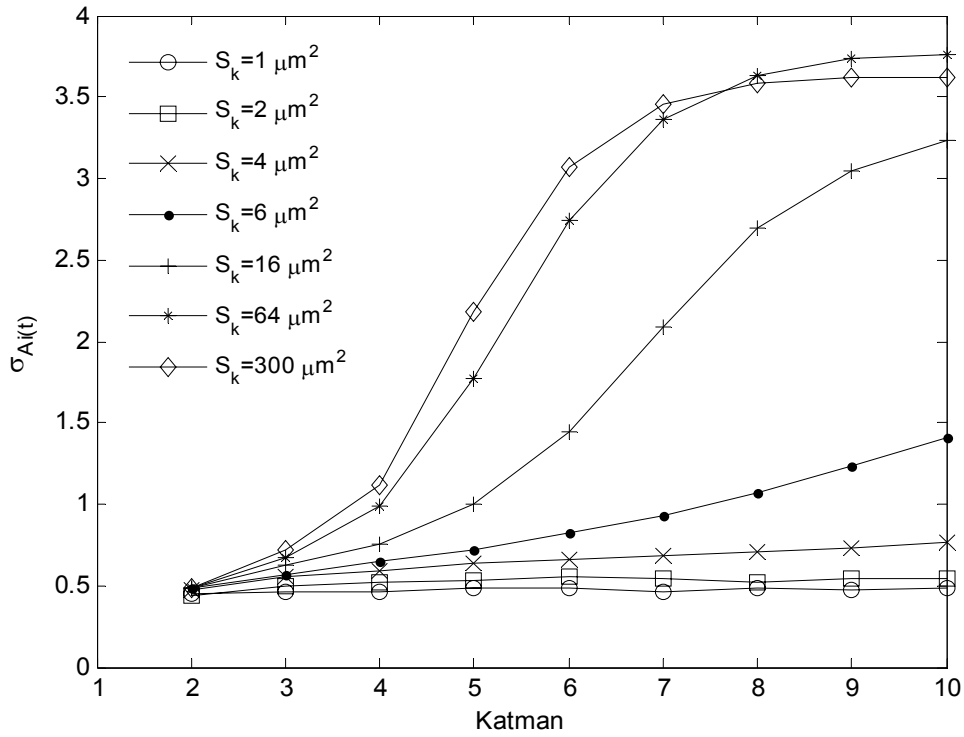
Şekil 5.14. Herhangi bir uyartım etkisinde olmayan tek bir nöron için ateşleme oranının membran alanı  $S$  ile değişimi.

$S_k \leq 4 \mu\text{m}^2$  olduğu birinci modda, katmanlardaki nöronlar iyon kanal gürültüsünün etkisi ile birbirlerinden bağımsız olarak oldukça yoğun ve giriş katmanı ateşleme oranından daha yüksek oranda kendiliğinden ateşlemeler gerçekleştirmektedirler. Sözü edilen bu durum dışarıdan hiçbir uyartım almayan tek bir nöron için elde edilen ateşleme oranının membran alanı ile değişiminin verildiği Şekil 5.14' de görülmektedir. Örneğin  $S = 1 \mu\text{m}^2$  de nöronun yaklaşık 50 Hz gibi bir oranda kendiliğinden ateşlemeler gerçekleştirmesi küçük membran alanları söz konusu olduğunda alt katmanlardaki iyon kanal gürültüsünün şiddeti hakkında ipucu vermektedir. Öte yandan ağdaki nöronların her biri bir önceki katmandaki nöronlardan sinaptik girdiler de almaktadırlar. Dolayısıyla katmanlara giren sinaptik akımlarında ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla ağdaki sinaptik akım istatistikleri farklı  $S_k$  değerleri için hesaplanmış ve katmanlardaki değişimleri Şekil 5.15' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi  $S_k$ ' nın küçük olduğu durumda ikinci katmana giren sinaptik akım belirli bir DC ortalamaya sahip olup küçük salınımlar göstermektedir. Standart sapması oldukça düşük olan bu akım ikinci katmandaki nöronların membran potansiyellerinin ateşleme eşiğine daha da yaklaşmasını





(a)



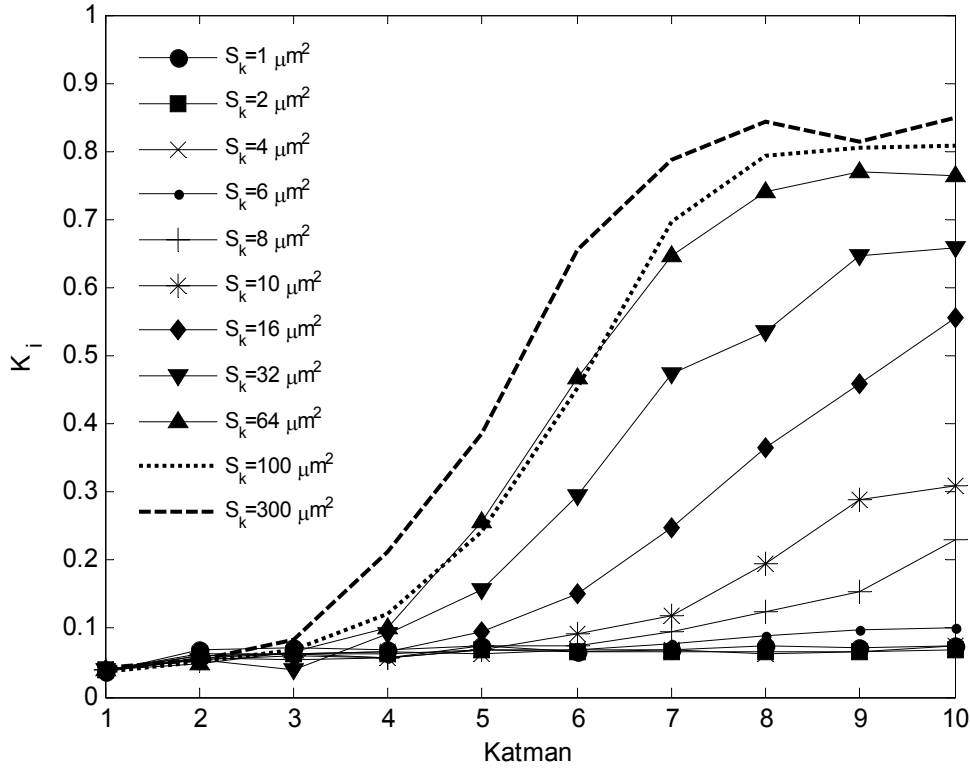
(b)

Şekil 5.15. Alt katmandaki nöronların membran alanlarının yedi farklı değeri için katmanlara giren sinaptik akım istatistikleri ( $S_1 = 4 \mu m^2$ ), (a) Ortalama, (b) Standart sapma

sağlamaktadır [8]. Oldukça yüksek şiddette olan iyon kanal gürültüsünün etkisi ile de ikinci katmandaki ateşlemelerin sayısı giriş katmanından daha fazla elde edilmiştir. Üçüncü katmana giren sinaptik akımların standart sapmasında ise bir değişiklik olmamasına rağmen, ikinci katmanda ateşleme oranının artması ile sinaptik akımın ortalamasında yükselme meydana gelmiştir. Ortalama sinaptik akımın artışı üçüncü katmanda nöron membran potansiyellerinin eşige daha da yaklaşmasını sağlayarak bu katmanda ateşleme oranlarının tekrar artmasına neden olmuştur.  $S_k \leq 4 \mu m^2$  için sonraki katmanlara giren sinaptik akımların ortalaması ve standart sapması değişmediğinden ileri yönlü ağı dip katmanlarda ateşleme oranları saturasyon değerinde sabit kalmıştır (Şekil 5.13).

Alt katmanlara inildikçe ateşleme oranının sürekli artış gösterdiği  $6 \mu m^2 \leq S_k \leq 16 \mu m^2$  olduğu ikinci modda ise, nöronların gerçekleştirdiği kendiliğinden ateşlemelerin sayısı giriş katmanından daha az olmasına rağmen yine de azımsanamayacak seviyededir (Şekil 5.14). Katmanlara giren sinaptik akım istatistikleri göz önüne alındığında ise, ortalama sinaptik akımlar yaklaşık olarak sabit bir değer alırken, akımların standart sapması alt katmanlara inildikçe önemli bir biçimde artış göstermektedir (Şekil 5.15). Sinaptik akımların standart sapmalarında meydana gelen artış alt katmanlara inildikçe akımda ani ve büyük genlikte yükselmelerin olduğu anlamına gelmektedir. Ağ topolojisinden dolayı ortak girdilere sahip olan nöronlar bu yüksek genlikli akımlara karşı aynı anda ateşlemeler gerçekleştirerek katmanlarda senkronizasyonun meydana gelmesi sağlanmış olur. Bu durum senkronizasyon ölçütü  $K_i$ ' nin katmanlardaki değişiminin verildiği Şekil 5.16' da açıkça görülmektedir. Nöronların kendiliğinden gerçekleştirdikleri ateşlemelere bu senkronize ateşlemelerin de eklenmesi ile ateşleme oranı dip katmanlara doğru giderek artış göstermiştir (Şekil 5.13).

Giriş akımlarında meydana gelen dalgalanmaların ateşlemelerin güvenilirliği, tutarlılığı ve dolayısıyla gruplar halindeki nöronların senkronizasyonu üzerindeki etkileri literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [12, 127, 131-134]. Mainen ve Sejnowski (1995) tek bir nöronun oluşturduğu ateşleme zamanlamalarının güvenilirliğini inceledikleri deneysel çalışmada, tekrar tekrar uygulanan DC uyartım



Şekil 5.16. Alt katmandaki nöronların farklı membran alan değerleri için katmanlardaki senkronizasyonun değişimi, ( $S_1 = 4 \mu m^2$ ).

akımına karşı güvenilirliğin düşük olduğunu, ancak dalgalanmalar sergileyen uyarım akımı ile ateşlemelerin güvenilirliğinin ve tutarlılığının artırılabilirliğini göstermişlerdir [12]. Schneidman ve arkadaşları ise (1998) iyon kanal gürültüsünü içerecek şekilde modelledikleri nöronun ateşleme güvenilirliği üzerinde ortalama akım girdisinin etkili olmadığını, ancak akımın standart sapmasındaki artışın güvenilirliği iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır [127]. Belirtilen bu çalışmalarındaki sonuçlar, ileri yönlü ağda  $6 \mu m^2 \leq S_k \leq 16 \mu m^2$  olduğu durumda alt katmanlara doğru senkronizasyonun sürekli artış göstermesinin, bu katmanlara giren sinaptik akımların standart sapmasının giderek büyümesi ile ilgili olduğunu göstermektedir.

Son olarak üçüncü propagasyon modunda ise alt katmanlardaki nöron membran alanlarının  $S_k \geq 32 \mu m^2$  olması ile nöronların gerçekleştirdiği kendiliğinden ateşlemelerin sayısı artık oldukça düşük orandadır (Şekil 5.14). Bir diğer ifade ile nöronlara etkileyen iyon kanal gürültüsü şiddeti azalmış ve bir önceki bölümde ele

alınan alt katmanların deterministik olarak modellendiği duruma yaklaşılmıştır. Alt katmanlarda kendiliğinden gerçekleşen ateşlemelerin sayısı yok sayılabilecek kadar az olduğundan, ateşleme oranlarının oluşumunda sinaptik akımlar etkili olmuştur. Bu durumda ateşleme oranının katmanlardaki değişimi Şekil 5.15’ de sinaptik akım dinamikleri ve Şekil 5.16’ da verilen senkronizasyon derecesi  $K_i$  ile birlikte değerlendirildiğinde, ilk birkaç katmanda meydana gelen düşüşün katmanlara giren ortalama sinaptik akımlardan ve dip katmanlara doğru önce yükselip sonrasında saturasyona uğramasının ise sinaptik akımların standart sapmasından kaynaklandığı söylenebilir [12, 127, 131-134]. İlk birkaç katmanda ortalama sinaptik akımların azalması nöronların membran potansiyellerini ateşleme eşiğinden uzaklaştırmış ve sonucunda da bu katmanlarda ateşleme oranlarının düşüşünü beraberinde getirmiştir. Öte yandan ateşleme oranının üçüncü katmandan sonra yükselişe geçmesi sinaptik akımların standart sapmasının artması ile ortaya çıkan katmanlardaki senkronizasyonun yeni ateşleme bloklarını oluşturması ile ilgilidir. Dip katmanlara doğru ise ağdaki senkronizasyonun sabit bir derecede olmasından dolayı yeni ateşleme blokları oluşmadığı için ateşleme oranları da bu katmanlarda saturasyon değerinde sabit kalmıştır. Örneğin  $S_k = 64 \mu m^2$  için ağdaki senkronizasyon sekizinci katmandan sonra değişim göstermediğinden (Şekil 5.16) bu katmandan sonraki ateşleme oranları da saturasyon değerinde sabit kalmıştır (Şekil 5.13).

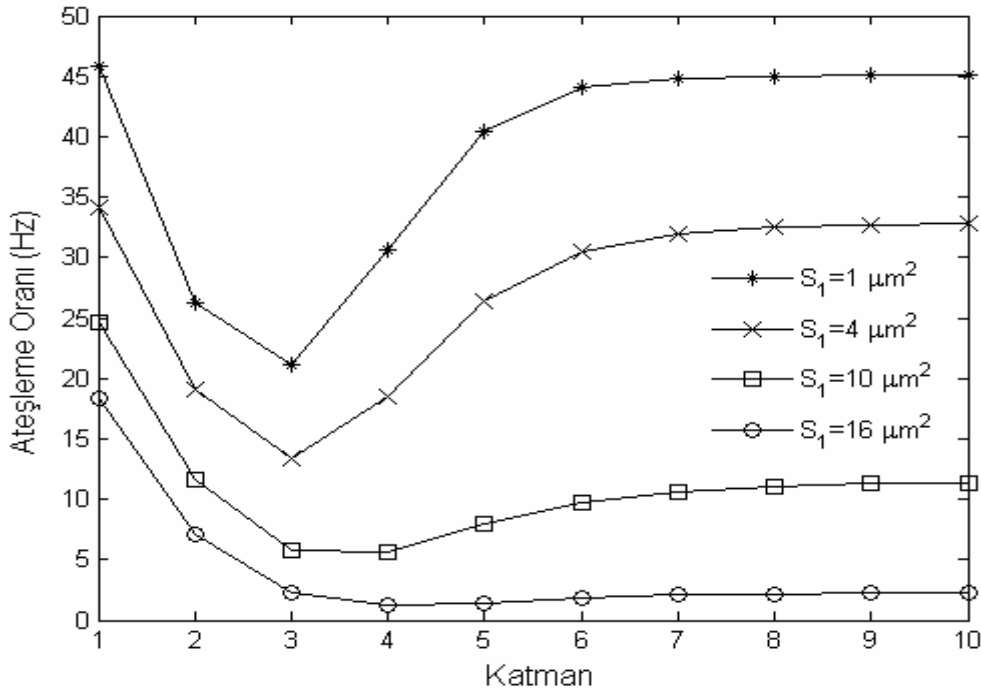
İleri yönlü ağda tüm nöronların iyon kanal gürültüsü etkisinde çalıştığı durumda ateşleme oranının katmanlardaki değişiminin nasıl gerçekleştiği ortaya konulduktan sonra, ateşleme oranı iletiminin etkili bir biçimde yapılıp yapılmadığının tartışılması gerekmektedir. Şekil 5.13’ de görüldüğü gibi alt katmanlardaki nöronların küçük membran alanları söz konusu olduğunda çıkış katmanı ateşleme oranı ağın girişindeki ateşleme oranından büyük elde edilmiştir. Bu durumda alt katmanlarda  $S_k$ ’ nin küçük değerleri söz konusu olduğunda ( $S_k < 32 \mu m^2$ ) ağın girişindeki ateşleme oranı bilgisinin çıkış katmanına doğru bir şekilde iletilemediği söylenebilir. Alt katmanlarda  $S_k$  membran alanının büyümesi ile ileri yönlü ağdaki senkronizasyon ateşleme oranı iletiminde rol oynar hale gelmiştir. Ancak alt katmanlarda meydana gelen kendiliğinden ateşlemeler ve senkronizasyon etkisi ile oluşan yeni ateşlemelerin birleşmesi sonucunda çıkış katmanı ateşleme oranı yine

girişten daha büyük elde edilmiştir.  $S_k = 300 \mu m^2$  gibi bir membran alanına ulaşıldığında ise çıkış ateşleme oranı ile giriş ateşleme oranı birbirine yaklaşık olarak eşit elde edilmiştir. Ateşleme oranı iletiminin etkin bir biçimde gerçekleştiği bu durum, ağda senkronizasyonun iyi bir şekilde sağlanabilmesi ve alt katmanlarda kendiliğinden ateşlemelerin oluşmasını sağlayan iyon kanal gürültü şiddetinin uygun bir seviyede olması ile sağlanmıştır. Dolayısıyla ileri yönlü ağda ateşleme oranı iletiminin etkin bir biçimde yapılabilmesi için alt katmanlarda optimum bir gürültü şiddetinin olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Alt katmanların deterministik olarak ele alındığı Bölüm 5.1' de ortaya konan sonuçlarda, sinaptik zaman sabiti  $\tau_{syn} = 2 ms$  ve giriş katmanındaki nöronların membran alanları  $S_1 = 4 \mu m^2$  için çıkış katmanı ateşleme oranının girişten daha düşük seviyelerde olduğu ve iletimin etkili şekilde yapılamadığı belirtilmişti (Şekil 5.7). Ancak bu bölümde biyofiziksel açıdan daha gerçekçi bir yaklaşımla ağdaki tüm nöronların iyon kanal gürültüsü etkisinde çalıştığı kabul edilerek ortaya konan sonuçlarla, aynı sinaptik zaman sabiti ve giriş katmanı membran alan değeri için ateşleme oranı iletiminin alt katmanlarda uygun bir gürültü şiddeti olduğunda etkili bir biçimde yapılabileceği ortaya konmuştur.

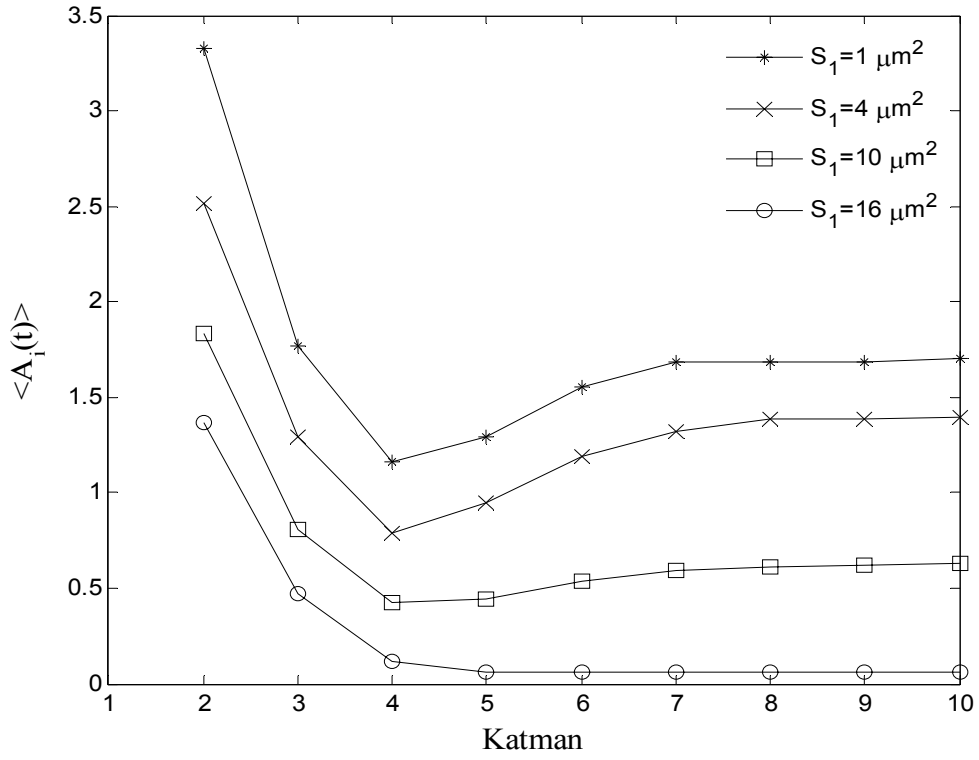
Etkili bir ateşleme oranı propagasyonu için alt katmanlardaki nöron membran alanlarının  $S_k = 300 \mu m^2$  olarak belirlendiği yukarıda ortaya konulan sonuçlarda giriş katmanı ateşleme oranı seviyesinin değişmediği kabul edilmiştir.  $S_1 = 4 \mu m^2$  için belirlenen bu  $S_k = 300 \mu m^2$  optimum değerinin geçerliliğini kontrol etmek için giriş katmanında farklı membran alanları kullanılarak bu katmandaki ateşleme oranı değişiminin propagasyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla giriş katmanı nöronlarının membran alanı  $S_1$ ' in dört farklı değerinde ilk katmanda farklı seviyelerde ateşleme oranları oluşturulmuş ve  $S_k = 300 \mu m^2$  için ateşleme oranının katmanlardaki değişimi Şekil 5.17' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi giriş katmanı membran alanı  $S_1$  büyüdükçe bu katmandaki ateşleme oranı seviyesi azalmaktadır. İlk katmandaki ateşleme oranının yüksek olduğu durumda ( $S_1 = 1$  ve  $4 \mu m^2$ ) katmanlardaki ateşleme oranlarının ilk birkaç katmanda azalıp sonrasında

yükselişe geçtikten sonra saturasyona uğramasından propagasyonun ağdaki senkronizasyonun etkisi ile gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Bu durumda çıkış katmanı ile giriş katmanı ateşleme oranlarının yaklaşık olarak eşit elde edilmesinden propagasyonun iyi bir biçimde yapılabildiği anlaşılmaktadır. Ancak giriş katmanı ateşleme oranlarının azalması ile ( $S_1 = 10$  ve  $16 \mu m^2$ ) ileri yönlü ağda

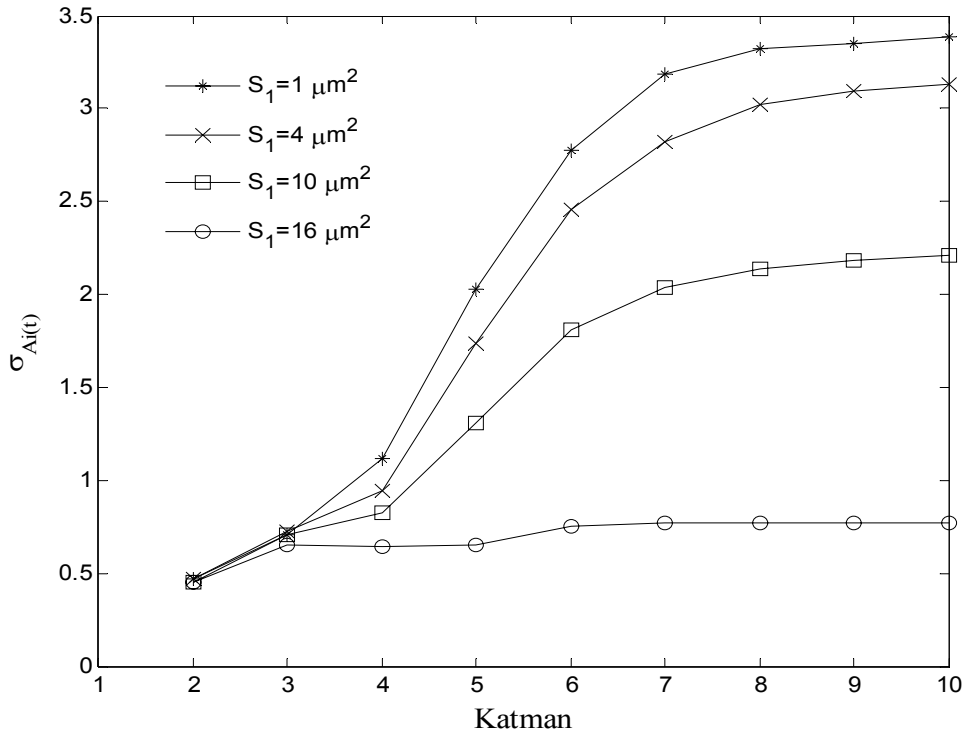


Şekil 5.17. Alt katmanlardaki nöronların membran alanı  $S_k = 300 \mu m^2$  olduğu durumda ilk katmandaki nöronların dört farklı membran alan değerleri için ateşleme oranının katmanlardaki değişimi.

senkronizasyon oluşmadığı için çıkış katmanı ateşleme oranı girişten daha düşük seviyelerde kalmıştır. Dolayısıyla propagasyonun etkili bir biçimde gerçekleştiği söylenemez. Çünkü giriş katmanı ateşleme oranı Bölüm 5.1' de belirtildiği gibi alt katmanlara giren sinaptik akım istatistiklerini etkilediği için ileri yönlü ağda senkronizasyon mekanizmasının ortaya çıkması ile doğrudan ilgilidir. Bu durumu daha açık bir biçimde göstermek için  $S_k = 300 \mu m^2$  de giriş katmanındaki farklı ateşleme oranları oluşmasını sağlayan membran alanlarının 4 farklı değeri için sinaptik akım istatistikleri elde edilmiş ve sonuçlar Şekil 5.18' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi küçük membran alanlarında ortalama sinaptik akımlar ilk birkaç katmanda düşüş gösterdiğinden ateşleme oranları da bu katmanlarda azalmış ancak



(a)



(b)

Şekil 5.18. İlk katmandaki nöronların membran alanlarının dört farklı değeri için katmanlara giren sinaptik akım istatistikleri ( $S_k = 300 \mu m^2$ ), (a) Ortalama, (b) Standart sapma

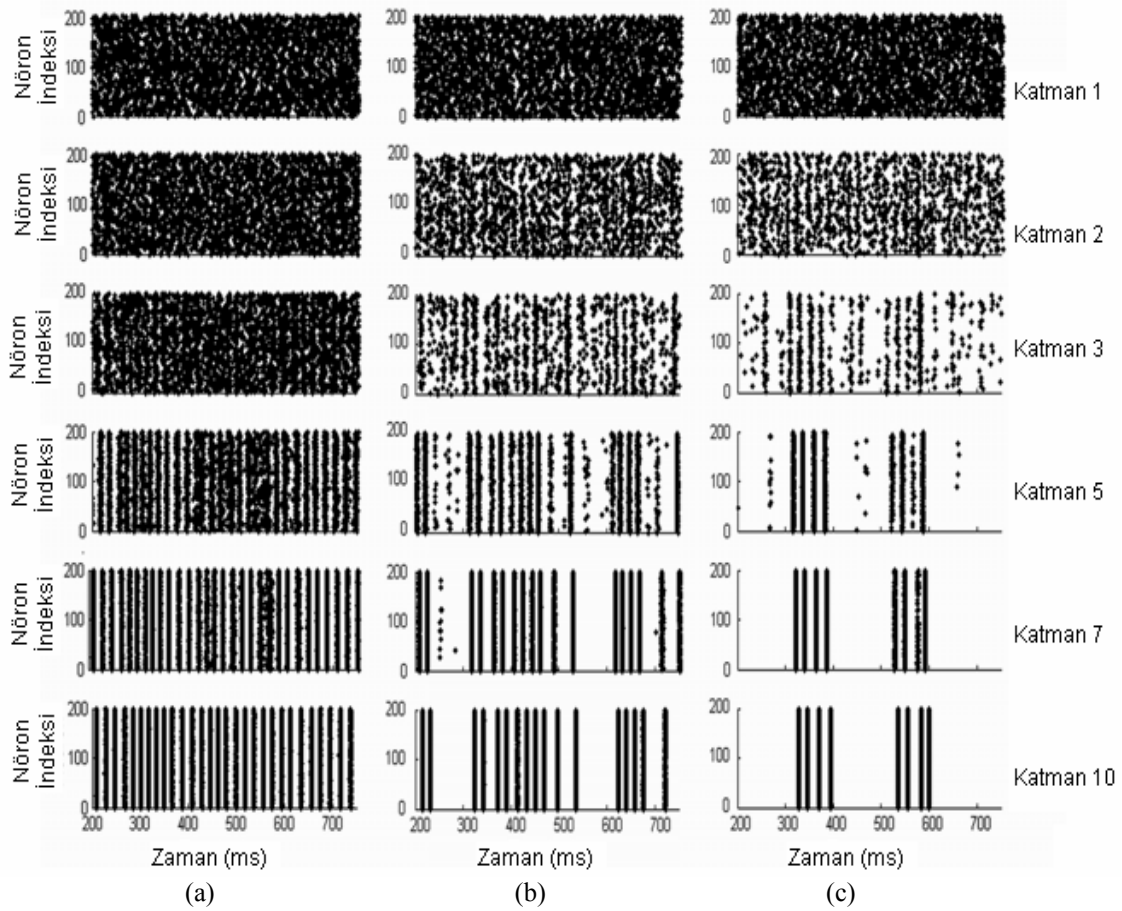
dip katmanlara doğru sinaptik akımların standart sapmasının artması ile ateşleme oranları giriş katmanı ile aynı seviyeye yükselmiştir. Ancak  $S_1$ 'in büyük değerlerinde ortalama sinaptik akımlardaki azalma yine ilk birkaç katmanda ateşleme oranında düşüşü sağlarken sinaptik akım standart sapmasında yeterli seviyede artış olmadığından ağda senkronizasyon sağlanamamış ve sonucunda dip katmanlarda ateşleme oranları ilk katmandakinden daha düşük değerler almıştır [135].

Giriş katmanı ateşleme oranının değiştirilmesi ile elde edilen sonuçlardan,  $S_k = 300 \mu m^2$  optimum membran alanı değerinin ilk katmanda yüksek ateşleme oranları olduğu durumda geçerli olduğu söylenebilir. Bu bağlamda van Rossum ve arkadaşları (2002), IF nöronları ile gerçekleştirdikleri çalışmada, giriş katmanında zayıf ateşleme oranlarının iletilebilmesi için alt katmanlarda nöronlara etkiyen arka plan gürültüsünün belirli bir ortalamaya ve standart sapmaya sahip olması gerektiğini belirtmişlerdir [8]. Ancak yukarıda ortaya konan sonuçlar alt katmanlardaki nöronların sıfır ortalamaya sahip membran alanına bağlı olarak standart sapması değişen iyon kanal gürültüsü etkisinde olduğu durumda elde edilmiştir. Dolayısıyla giriş katmanı ateşleme oranı seviyesinden bağımsız olacak şekilde etkili bir propagasyon için alt katmanlardaki nöron membran alanlarının uygun bir değerde olmasının yanında, nöronlara bir bias akımının da uygulanması gerekmektedir.

### **5.3. Dış Gürültü Etkisinde Tüm Katmanların Gürültülü Olduğu Durumda Ateşleme Oranı Propagasyonu**

Çalışmanın bu aşamasında ileri yönlü ağın gürültü karakteristiği iki farklı gürültü kaynağı ile kontrol edilmiştir. Bunlardan biri Wang ve arkadaşlarının da (2006) kullandığı giriş katmandaki ateşleme oranı seviyesini kontrol etmek için bu katmana uygulanan gürültülü akım enjektresi [34], diğeri ise iyon kanal gürültüsünden kaynaklanan iç gürültüdür. Ağdaki tüm nöronların aynı membran alanına sahip olduğu veya her bir nöronun aynı şiddette iç gürültüye maruz kaldığı düşünülerek ağ homojen bir yapıda oluşturulmuştur. Giriş katmanına uygulanan beyaz Gauss





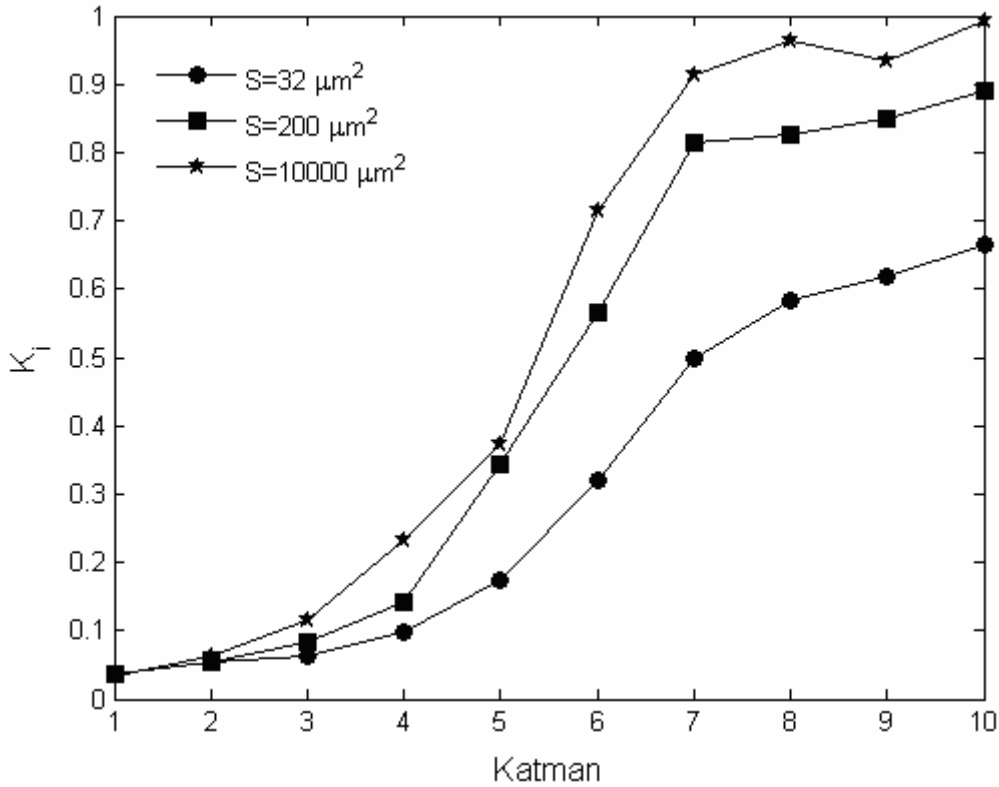
Şekil 5.19. Ağdaki nöronların üç farklı membran alanı için bazı katmanlarda meydana gelen nöronal aktivite: (a)  $S = 32 \mu m^2$ , (b)  $S = 200 \mu m^2$ , (c)  $S = 10000 \mu m^2$  ( $D_{inj} = 10 \mu A^2 / cm^4$ ).

gürültüsünün şiddeti  $D_{inj}$  varyansı ile kontrol edilerek ağın giriş katmanında farklı ateşleme oranları elde edilmesi sağlanmıştır.

İlk olarak iç gürültünün propagasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla sabit bir dış gürültü varyansında,  $D_{inj} = 10 \mu A / cm^4$ , nöronların 3 farklı membran alan değeri için katmanlardaki ateşleme paternleri elde edilmiştir. Membran alanlarının küçük, orta ve büyük değerleri için ağda meydana gelen nöronal aktivite Şekil 5.19’ da verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi ilk katmandaki nöronlara dışarıdan uygulanan akım beyaz Gauss gürültüsü olduğu için bu katmandaki nöronlar birbirinden bağımsız ve düzensiz ateşlemeler gerçekleştirmektedirler. Nöronların büyük membran alanları söz konusu olduğunda (Şekil 5.19c) iç gürültünün şiddeti zayıf olduğundan deterministik durumdaki gibi ağda ilk üç katmanda meydana gelen kısmi senkronizasyon dip katmanlara doğru çok iyi bir biçimde sağlanabilmektedir.

Senkronizasyonun etkisiyle alt katmanlara kadar giriş katmanındaki ateşlemeler iletilebilmiştir. Ancak çıkış katmanında elde edilen ateşlemelerin sayısına bakıldığında giriş katmanından oldukça düşük olduğu görülmektedir.

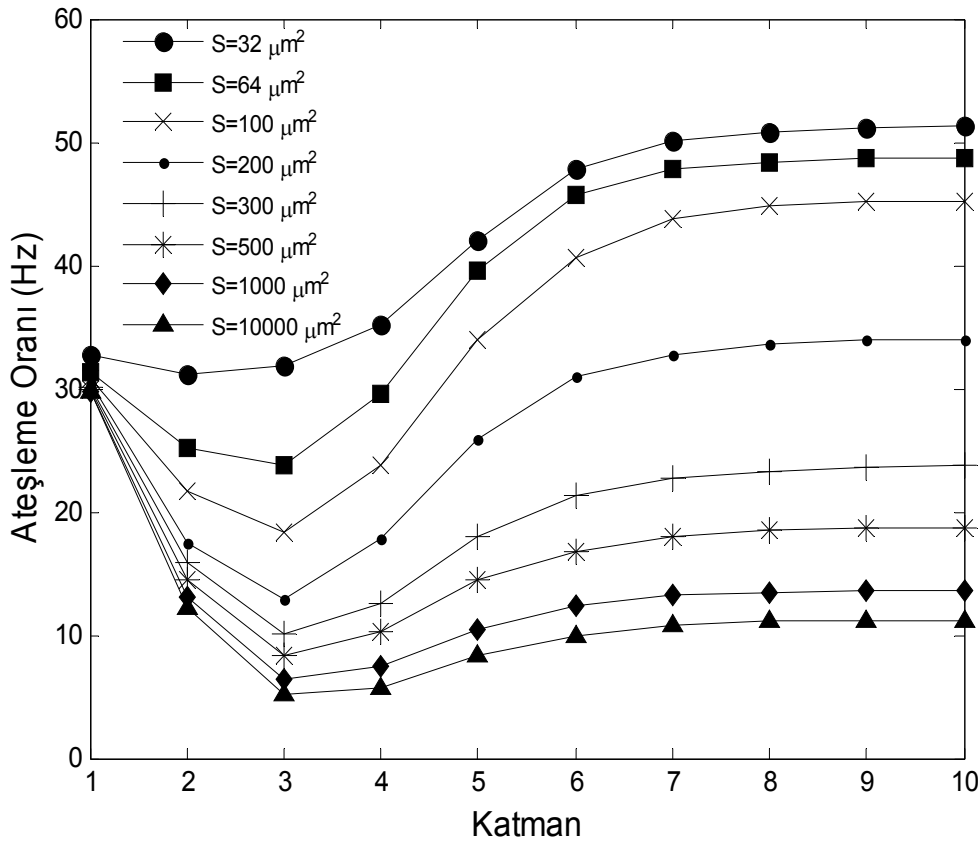
Küçük membran alanlarında ise (Şekil 5.19a) iç gürültünün şiddeti azımsanamayacak seviyede olduğundan katmanlarda kendiliğinden ateşlemeler meydana gelmektedir. Bu iç gürültü kaynaklı ateşlemeler ileri yönlü ağır katmanlarında senkronizasyon mekanizması üzerinde etkili olmaktadır. Örneğin büyük membran alanlarında 5. katmana gelindiğinde iyi bir biçimde sağlanmış olmasına rağmen, küçük membran alanları için alt katmanlarda nöronların kendiliğinden ateşlemeleri nedeniyle ancak 7. katmanda sıkı bir senkronizasyon sağlanabilmiştir. Bu durum  $K_i$  senkronizasyon ölçütü değişiminin verildiği Şekil 5.20’ de daha açık bir biçimde görülmektedir. Ayrıca büyük membran alanlarında görülen ilk üç katmandaki meydana gelen ateşleme sayılarındaki düşüş, küçük membran alanlarında alt katmanlarda meydana gelen kendiliğinden ateşlemelerin giriş katmanından gelen ateşlemelere eklenmesi ile telafi edilmiştir.



Şekil 5.20. Katmanlardaki senkronizasyonun üç farklı membran alanı için değişimi. ( $D_{inj} = 10 \mu\text{A}^2 / \text{cm}^4$ ,  $S_1 = S_k = S \mu\text{m}^2$ ).

Çıkış katmanında oluşan ateşleme paterni göz önüne alındığında nöronlar oldukça düzenli ve senkronize bir biçimde ateşlemeler gerçekleştirmişlerdir ve bu katmandaki ateşleme oranı seviyesinin giriş katmanından daha düşük olmadığı görülmektedir. Orta büyüklükteki membran alanları için ise ağdaki senkronizasyon deterministik durumda olduğu gibi 5. katmandan sonra iyi bir biçimde sağlanmıştır. İç gürültünün etkisi küçük membran alanlarında olduğu kadar fazla olmasa da çıkış katmanı ateşleme paternine dikkat edildiğinde propagasyonun iyi bir biçimde gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 5.19b).

Belirtilen gürültü karakteristiğine sahip ileri yönlü ağda ateşleme oranının propagasyonunu daha ayrıntılı biçimde irdelemek için gürültü akım enjektesinin sabit bir varyansı için,  $D_{inj} = 10 \mu A^2 / cm^4$ , ağdaki nöronların membran alanları değiştirilerek katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.21’ de verilmiştir.



Şekil 5.21. Sabit bir dış gürültü varyansı için farklı membran alanlarında hesaplanan ateşleme oranının katmanlardaki değişimi ( $D_{inj} = 10 \mu A^2 / cm^4$ ,  $S_1 = S_k = S \mu m^2$ ).

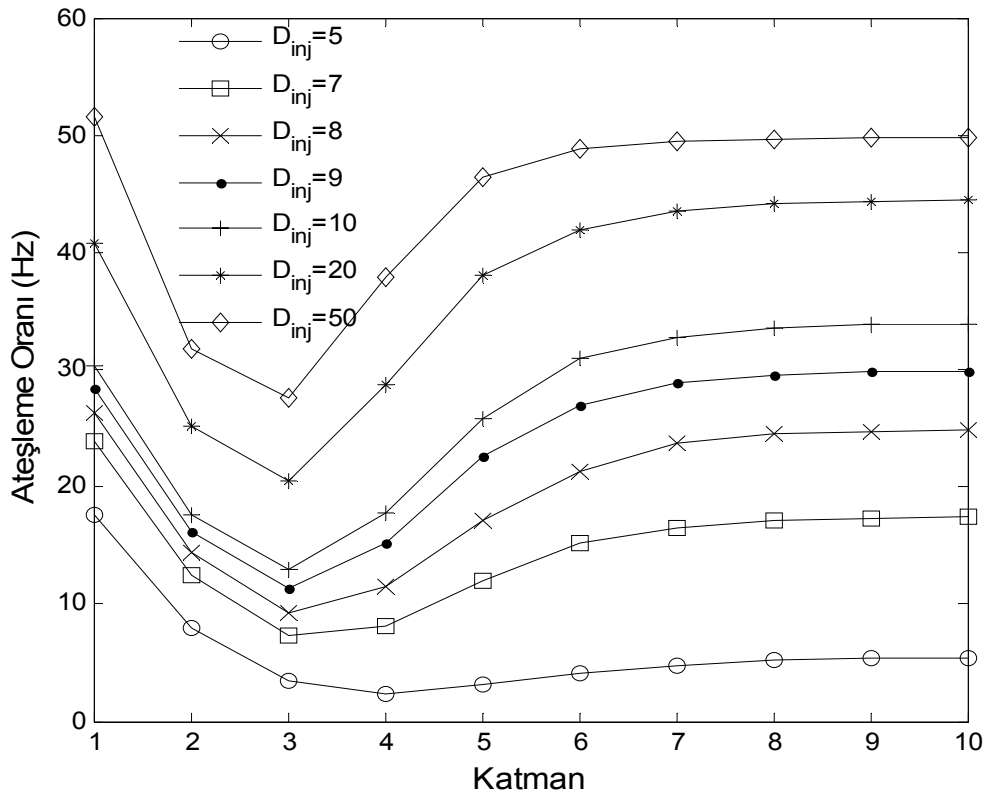
Şekilde görüldüğü gibi ele alınan tüm membran alanlarında ateşleme oranı önce ilk birkaç katmanda azalmakta ve ardından 4. katmandan itibaren artış gösterip son olarak da dip katmanlarda saturasyon değerine ulaşmaktadır. Ateşleme oranının katmanlarda böyle bir davranış göstermesi daha önce açıklanan senkronizasyon mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Küçük membran alanlarında ilk birkaç katmanda meydana gelen ateşleme oranındaki düşüş çok fazla olmamasına rağmen membran alanı büyüdükçe artmıştır. Bu durum membran alanının küçük olduğu durumlarda nöronların iç gürültünün etkisiyle oluşturduğu ateşlemelerin filtrelenen ateşlemelerin yerini almasından kaynaklanmaktadır. Membran alanı büyüdükçe iç gürültünün şiddeti azalacağından kendiliğinden gerçekleşen ateşlemeler daha az sıklıkta gerçekleşmekte ve sonucunda da büyük membran alanları için ilk birkaç katmandaki düşüş daha fazla olmaktadır [136].

Öte yandan çıkış katmanındaki ateşleme oranları göz önüne alındığında, küçük membran alanlarında giriş ateşleme oranından daha yüksek değerlerde elde edilmiş olmasına rağmen büyük membran alanlarında çıkış katmanı ateşleme oranı girişten daha düşük seviyelerde elde edilmiştir. Küçük membran alanlarında katmanlardaki iç gürültü şiddeti çok fazla olduğundan giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisine parazitik etki yapacak şekilde eklenen kendiliğinden ateşlemeler çıkış katmanı ateşleme oranının yüksek olmasını sağlamıştır. Büyük membran alanlarında ise çok fazla sayıda ateşleme filtrelendiği için bilgi katmanlarda kaybolmuştur ve neticede çıkış katmanı ateşleme oranı giriş katmanından daha düşük elde edilmiştir.

Haberleşme açısından bakıldığında her iki durumda da giriş katmanındaki bilginin iletilemediği söylenebilir. Çünkü oransal kodlamada bilgi belirli bir süre içerisinde oluşan spayk sayısında kodlandığından, bilgi iletiminin etkili bir biçimde gerçekleştiğinin söylenebilmesi için giriş ve çıkış katmanlarındaki ateşleme oranlarının aynı değerlerde olması gerekmektedir. Küçük ve büyük membran alanlarında yapılamayan bilgi iletimi, nöronların membran alanı  $S = 200 \mu m^2$  olduğunda gerçekleşebilmiştir (Şekil 5.21). Şekilde görüldüğü gibi membran alanlarının bu değerinde giriş ve çıkış katmanları ateşleme oranları aynı seviyede elde edilmiştir. Dolayısıyla giriş katmanındaki bilginin çıkış katmanına etkili bir biçimde iletilebildiği söylenebilir. Bu durumda ileri yönlü ağda giriş katmanı

ateşleme oranı propagasyonunun etkili bir biçimde gerçekleşebilmesi için katmanlardaki iç gürültü şiddetinin yada diğer bir ifade ile nöron membran alanlarının optimum bir değerde olması gerektiği ortaya çıkmaktadır [136].

Son olarak ileri yönlü ağda giriş katmanı ateşleme oranı propagasyonunda ilk katmandaki nöronlara uygulanan gürültülü akım varyansının etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla optimum membran alanı olarak elde edilen  $S = 200 \mu m^2$  için giriş katmanına uygulanan gürültü varyansının 7 farklı değeri için katmanlardaki ateşleme oranları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.22' de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi  $D_{inj}$  varyansının artması ile giriş katmanındaki ateşleme oranı seviyesi artmaktadır. Dolayısıyla  $S = 200 \mu m^2$  için nöronlara etkiyen iç gürültü



Şekil 5.22. Sabit bir iç gürültü seviyesinde dış gürültü varyansının farklı değerleri için ateşleme oranının katmanlardaki değişimi ( $S = 200 \mu m^2$ ).

şiddeti oldukça düşük olduğundan ilk katmandaki ateşleme oranları dış gürültü varyansı ile kontrol edilmektedir. Gürültü varyansının yüksek olduğu durumlarda çıkış katmanı ateşleme oranlarına dikkat edilirse giriş katmanı ile yaklaşık olarak

aynı seviyelerde elde edilmiştir. Ateşleme oranının ilk birkaç katmanda azaldıktan sonra yükselip saturasyon değerine ulaşmasından, propagasyonun ağda meydana gelen senkronizasyonun etkisiyle gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Ancak gürültü varyansının  $D_{inj} \geq 9$  kritik değerine kadar devam eden ağdaki bu etkin propagasyon performansı bu gürültü varyansından daha düşük değerlerde bozulmaktadır. Çünkü küçük  $D_{inj}$  varyanslarında giriş katmanında oluşan ateşlemeler azalmakta ve zamanda oldukça dağınık bir biçimde gerçekleşmektedir. İleri yönlü ağın ilk birkaç katmanında çok fazla sayıda ateşleme filtrelediğinden dip katmanlara doğru çok az sayıda nöron senkronize olabilmiş ve bunun sonucunda çıkış katmanı ateşleme oranı giriş katmanından daha düşük seviyelerde elde edilmiştir.

İleri yönlü ağın giriş katmanındaki nöronların hem iç hem de dış gürültü etkisinde ve alt katmandaki nöronların sadece iç gürültü etkisinde çalıştığı bu ağ gürültülülük karakteristiğinde elde edilen sonuçlardan, giriş katmanı ateşleme oranı propagasyonunun etkili bir biçimde yapılabilmesinin alt katmanlardaki iç gürültü şiddetinin optimum bir seviyede olmasına ve ilk katmana uygulanan dış gürültü varyansının belirli bir değer üzerinde olmasına bağlı olduğu anlaşılmaktadır [136].

## BÖLÜM 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Gruplar halinde çalışan nöron topluluklarının karmaşık aktivitelerini anlamak için, ağ modelleri teorik sinir bilim çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [26]. Bu bağlamda ardı ardına sıralanmış olan nöron katmanlardan meydana gelen “ileri yönlü biyolojik sinir ağları” modeli bilginin sinir sisteminde nasıl iletildiğini açıklamak üzere ortaya atılmış modellerden birisidir [86]. Literatürde pek çok çalışma ileri yönlü ağlarda bilgi işlemenin ve iletiminin nasıl gerçekleşebileceğini konu edinmiştir. Ancak bu çalışmalarda nöronlar ya IF (Integrate & Fire) gibi oldukça ilkel nöron modelleri ile ya da H-H gibi kompleks modellerin deterministik versiyonları ile modellenmişlerdir [5]. Ayrıca sistemdeki gürültünün modellenmesinde kabaca Gauss gürültüsü yaklaşımları kullanılmış olması ortaya konan sonuçların biyofiziksel gerçeklik açısından sorgulanması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada, ileri yönlü ağın katmanlarındaki her bir nöron biyolojik gerçekliği yansıtması açısından detaylı biyofiziksel modelleme yaklaşımları ile ele alınmıştır. Ağdaki nöronlar, tek bir nöron ve kompleks sinir ağlarında bilgi işleme üzerinde oldukça önemli etkilerinin olduğu ortaya konulan iyon kanal gürültüsünü içerecek şekilde modellenmiştir. Böylece ileri yönlü ağda nöronal bilgi işlemenin hücre boyutları ile ilişkilendirilmesi sağlanmıştır

Çalışmada ilk olarak ileri yönlü ağlarda eşik altı sinyallerin iletimi ve işlenmesi ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. Sinir sisteminde nöronal sinyaller nöronlar tarafından algılanabilecek şiddette (eşik üstü) olabileceği gibi oldukça düşük şiddetlerde de (eşik altı) olabilmektedir. Eşik üstü sinyaller rahatlıkla algılanıp spayk dizilerine dönüştürebilirken, eşik altı sinyallerin algılanıp diğer birimlere transferi

daha karmaşık bir biçimde gerçekleşmektedir. Literatürde tek bir nöron üzerinde ve farklı ağ yapılarında yapılan çalışmalarda eşik altı sinyallerin iletilmesi ve işlenmesi geniş bir biçimde incelenmiş olmasına rağmen, ileri yönlü ağlarda kısmen ele alınmıştır. Bu çalışmada ise konu genişletilerek ileri yönlü ağ modelini meydana getiren pek çok parametre sistematik olarak değiştirilip giriş katmanına gelen eşik altı sinyalin ağda işlenimi üzerindeki etkileri ortaya konmuştur.

Eşik altı sinyalin ileri yönlü ağda işlenmesi üzerine elde edilen sonuçlarla, nöron iç dinamiklerinden kaynaklanan gürültünün şiddeti düşük yada diğer bir ifade ile büyük nöron membran alanları söz konusu olduğunda giriş katmanına gelen eşik-altı zayıf sinyalin, geniş bir frekans aralığı için, ileri yönlü ağın katmanlarında güçlendirilebildiği ortaya konmuştur. Ayrıca iletiminin en iyi gerçekleştiği optimum bir eşik altı sinyal frekans değeri  $\omega \approx 0.4 \text{ms}^{-1} (\cong 60 \text{Hz})$  olarak tespit edilmiştir [86]. Bu optimum sinyal frekans değerinden, ileri yönlü ağda zayıf sinyallerin işlenmesinde ağ ritmi ile tek nöronunun eşik-altı osilasyon dinamikleri arasında direkt bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Belirtilen ilişkiyi destekler biçimde Cateau ve Reyes (2006) son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada tek nöronun ateşleme istatistikleri önemli bir biçimde tüm ağın davranışını etkilediğini ortaya koymuşlardır [124].

Sinyal frekansından başka sinaptik iletim mekanizmasının eşik altı sinyallerin ileri yönlü ağda işlenmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla sinaptik iletim modelinin iki kritik parametresi olan zaman sabiti ( $\tau_{syn}$ ) ve maksimum iletkenlik katsayısı ( $g_{syn}$ ) geniş bir aralıkta birlikte değiştirilerek giriş katmanına uygulanan sinyalin çıkış katmanındaki varlığı araştırılmıştır. Ortaya konan sonuçlarda, ileri yönlü ağın girişine uygulanan eşik altı sinyalin dip katmanlara iletimi için, nöronlar arası maksimum sinaptik iletkenliğin  $g_{syn} > 0.4$  olması gerektiği gösterilmiştir. Bu değerden daha düşük bir  $g_{syn}$  için eşik altı sinyalin iletimi, optimum frekans değerinde bile olsa, mümkün olamamaktadır. Sinaptik girdilerin yükselme zamanını ifade eden  $\tau_{syn}$  için ise girişteki sinyalin çıkışa aktarılmasında  $1 < \tau_{syn} < 3$  ms olacak şekilde bir değer aralığı belirlenmiştir. Sinaptik girdilerin yükselme zamanı  $\tau_{syn}$ ' in belirtilen aralığın altındaki değerlerinde sinaptik girdiler çok hızlı ve üstündeki



değerlerinde ise çok yavaş değişim gösterdiğinden nöron membranı bu hızlı ve yavaş değişime cevap verememektedir. Dolayısıyla  $\tau_{syn}$  için bu optimum değer aralığının dışında eşik altı sinyal iletimi başarılı olamamaktadır.

Eşik altı sinyallerin işlenmesi konusunda son olarak, ilk katmanda eşik altı sinyale maruz kalan nöron sayısı ve katmanlardaki nöronların birbirleri ile olan bağlantı yoğunluklarının etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlardan ilk katmandaki nöronların %50' sine eşik altı sinyalin uygulanmasının etkili bir iletim için yeterli olduğu anlaşılmıştır. Öte yandan ileri yönlü ağda 30 - 80 Hz frekans bölgesindeki eşik altı sinyalin çıkış katmanına etkili bir biçimde aktarılmasında katmanlardaki nöronlar arası sinaptik bağlantı yoğunluğunun en az %4 olmasının gerektiği ortaya konmuştur [86].

Çalışmada ayrıca ileri yönlü nöron ağlarında oransal kodlama ele alınarak, bu bilgi kodlama türünün temelini oluşturan ateşleme oranı propogasyonunun iyon kanal gürültüsü etkisi altında nasıl gerçekleştiği araştırılmıştır. Bu amaçla ağın gürültü karakteristiğinin 3 farklı varyasyonu oluşturularak giriş katmanında oluşan ateşleme oranının çıkış katmanına propogasyonu için gerekli şartlar belirlenmiştir.

Gürültü karakteristiğinin ilk durumunda Wang ve arkadaşlarının (2006) gerçekleştirdiği gibi giriş katmanındaki nöronlar gürültüye maruz kalırken, diğer tüm alt katmanlardaki nöronlar deterministik olarak ele alınmıştır [34]. Ancak farklı olarak ilk katmandaki gürültü dışarıdan eklenen akım enjektisi yerine nöron membran alanlarıyla şiddeti ölçeklenebilen iyon kanal gürültüsü biçiminde modellenmiştir. Böylece ilk katmandaki nöronların membran alanları ile ağın girişindeki ateşleme oranı bilgisinin değiştirilmesi sağlanmıştır. Sinaptik zaman sabiti  $\tau_{syn} = 2 \text{ ms}$  için elde edilen sonuçlardan giriş katmanındaki nöronların maruz kaldığı iç gürültü şiddeti ne kadar yüksek yada diğer bir ifade ile nöron membran alanları ne kadar küçük olursa olsun bu sinaptik zaman sabiti için ateşleme oranı iletiminin mümkün olmadığı gösterilmiştir. Ancak Wang and Wang (2006) aynı sinaptik zaman sabiti için eklemeli Gauss gürültüsü modelini kullanarak ortaya koyduğu sonuçlarda, gürültü varyansının belirli bir değer aralığında propogasyonun

iyi bir biçimde yapılabildiğini belirtmişlerdir [34]. Kullandıkları gürültü modeli biyolojik gerçeklikten uzak olduğu için, iyon kanal gürültüsünü içerecek şekilde modellenip ortaya konan buradaki sonuçlarla çelişmektedir. Öte yandan ağın aynı gürültü karakteristiğinde, giriş katmanı ateşleme oranı propagasyonunda sinaptik zaman sabitinin rolü araştırılmıştır. İlginç bir biçimde propagasyonun  $\tau_{syn}$  ile modüle edilebileceği sonucuna varılmıştır. Yani ateşleme oranının dip katmanlara iletiminde optimum bir  $\tau_{syn}$  değer aralığı elde edilmiştir,  $\tau_{syn} = 2.5 - 4 \text{ ms}$ . Sinaptik zaman sabiti bu aralıkta olduğunda giriş katmanı ile çıkış katmanı ateşleme oranlarının aynı olduğu görülmüştür. Propagasyonun bu kadar etkili bir şekilde gerçekleşmesinin ağda meydana gelen senkronizasyonun etkisi ile gerçekleştiği ortaya konmuştur. İncelemeler daha da derinleştirilerek, ileri yönlü ağdaki senkronizasyonun ise nöronların ortak girdileri ve sinaptik akım istatistikleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarla ayrıca giriş katmanındaki ateşleme oranı seviyesinin etkili bir propagasyonun gerçekleşmesi için 35 Hz den daha büyük olması gerektiği de tespit edilmiştir. Bu gürültülülük durumunda son olarak iyon kanal bloklamanın propagasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarla, sodyum kanal bloklamasının ateşleme oranı propagasyonunu olumsuz yönde etkilediğini, ancak bloklanan belirli orandaki potasyum kanalı için propagasyonun iyileştirilebileceği ortaya konmuştur.

Gürültü karakteristiğinin ikinci durumunda, konuya daha gerçekçi bir yaklaşım sağlaması açısından, tüm katmanlardaki nöronların iç gürültü etkisinde olduğu kabul edilmiştir. Giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisini oluşturmak için ilk katmandaki nöron membran alanları diğer katmanlardakilerden farklı alınmıştır. Bu durumda elde edilen sonuçlardan, giriş katmanındaki ateşleme oranı bilgisinin alt katmanlara etkili bir biçimde iletilebilmesinin katmanlardaki nöronların uygun hücre büyüklüğüne sahip olması yada bir başka ifade ile katmanlardaki iyon kanal gürültü seviyesinin uygun biçimde ayarlanması ile mümkün olduğu gösterilmiştir. Benzer biçimde van Rossum ve arkadaşları (2002) IF nöronları ile ortaya koydukları sonuçlarda giriş ateşleme oranı bilgisinin ağın çıkışına aktarılabilmesi için katmanlara uygulanan gürültü akım enjektresi varyansının ve ortalamasının uygun büyüklükte olması gerektiğini belirtmişlerdir [8]. Yine ağın bu gürültü

karakteristiğinde de giriş ateşleme oranının belirli bir seviyenin üstünde olması gerektiği ve katmanlarda uygun iç gürültü şiddeti olduğunda ateşleme oranı iletiminin gerçekleşmesini sağlayan senkronizasyonun sinaptik akım istatistiklerine bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir [135].

Gürültü karakteristiğinin üçüncü durumunda ise literatürde daha önce ortaya konan gürültü modelleri ile karşılaştırma yapılabilmesi açısından iki farklı gürültü kaynağı kullanılmıştır. Bunlardan biri giriş katmandaki ateşleme oranı seviyesini kontrol etmek için bu katmana uygulanan gürültülü akım enjektisi, diğeri ise iyon kanal gürültüsünden kaynaklanan iç gürültüdür. Ağdaki tüm nöronların aynı membran alanına sahip olduğu veya her bir nöronun aynı şiddette iç gürültüye maruz kaldığı düşünülerek ağ homojen bir yapıda oluşturulmuştur. Bu durumda, giriş katmanı ateşleme oranı propagasyonunun etkili bir biçimde yapılabilmesinin yine alt katmanlardaki iç gürültü şiddetinin optimum bir seviyede olmasına ve ilk katmana uygulanan dış gürültü varyansının belirli bir değerin üzerinde olmasına bağlı olduğu elde edilmiştir [128]. Ancak alt katmanlardaki nöronları deterministik bir biçimde ele aldıkları çalışmada Wang ve arkadaşları (2006), propagasyonun gerçekleşebilmesi için dış gürültü varyansının belirli bir değer aralığında olması gerektiğini belirtmişlerdir [34]. Dolayısıyla daha gerçekçi modelleme yaklaşımlarının kullanıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlarla yine çelişki gösterdiği ortaya konmuştur.

## 6.2. Öneriler

İleri yönlü biyolojik sinir ağlarında bilgi iletiminin ele alındığı bu çalışma, sinir sisteminde farklı fonksiyonları yerine getiren birimler arasındaki bilgi alışverişinin ne şekilde gerçekleştiğinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. Çalışmada, ağı meydana getiren nöronların detaylı biyofiziksel modellerinin kullanılmış olması, sistemdeki bilgi transferine daha gerçekçi bir yaklaşım sunmaktadır.

Burada ortaya konan sonuçlar nümerik simülasyonlarla elde edildiğinden, gelecek çalışmalarda ileri yönlü ağda eşik altı zayıf sinyal ve ateşleme oranı iletimi için

analitik çözümlerde geliştirilebilir. Ayrıca, Mexican-Hat ve Gaussian gibi ileri yönlü ağların değişik topoloji varyasyonları için de, bu çalışmada sunulan detaylı modelleme yaklaşımları ele alınıp sözü edilen topolojilerin dinamikleri daha gerçekçi koşullarda araştırılabilir.

Literatürdeki hesaplamalı sinirbilim çalışmalarında genel olarak nöronlar arası sinaptik iletişimin “tamamıyla güvenilir” olduğu kabul edilmektedir. Yani, presinaptik nöronun gönderdiği her bir aksiyon potansiyelinin postsinaptik nöron tarafından algılanması üzerine sinaptik iletim modellenmektedir. Ancak deneysel pek çok çalışmada, nöronlar arası sinaptik iletişimin ya “çok güvenilir” ya da “az güvenilir” olduğu gösterilmiş ve sinaptik güvenilirliğin, sinir sisteminde bilgi işleniminin bir parçası olduğu kabul edilmiştir [137-140]. Bu bağlamda, çalışmada kullanılan ileri yönlü ağda, nöronal aktivite propagasyonunun sinaptik güvenilirliğin hesaba katılarak araştırılması konuyu bir adım daha biyofiziksel gerçekliğe yaklaştırabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] PERKEL, D.H., BULLOCK, T.H., Neural coding, Neurosciences Research Program Bulletin 1968; 6: 221-348.
- [2] SEJNOWSKI, T.J., KOCH, C., CHURCHLAND, P.S., Computational neuroscience, Science 1988; 241(4871): 1299-1306.
- [3] SCHWARTZ, E., Computational neuroscience, Cambridge, Mass: MIT Press, 1990.
- [4] DAYAN, P., ABBOTT, L.F., Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems, The MIT Press, 2001.
- [5] SCHNEIDMAN, E., Noise and information in neural codes, PhD. Thesis, Department of Computer Engineering, Hebrew University, 2001.
- [6] KOCH, C., Biophysics of computation: information processing in single neurons, Oxford University Press, 1998.
- [7] ADRIAN, E.D., The impulses produced by sensory nerve endings: Part I, J. Physiol. (London) 1926; 61: 49-72.
- [8] ROSSUM, M.C.W., TURRIGIANO, G.G., NELSON, S.B., Fast propagation of firing rates through layered networks of neurons, J. Neurosci. 2002; 22: 1956-1966.
- [9] KNIGHT, B.W., Dynamics of encoding in a population of neurons, J Gen Physiol 1972a; 59: 734-766.
- [10] KNIGHT, B.W., The relationship between the firing rate of a single neuron and the level of activity in a population of neurons. J Gen Physiol 1972b;59:767-778.
- [11] THEUNISSEN, F., MILLER, J.P., Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition, Journal of Comput. Neurosci. 1995; 2 (2): 149-162.
- [12] MAINEN, Z.F., SEJNOWSKI, T.J., Reliability of spike timing in neocortical neurons, Science 1995; 268:1503–1506.

- [13] GABBIANI, F., KOCH, C., Coding of time-varying signals in spike trains of integrate-and-fire neurons with random threshold, *Neural Comput.* 1996; 8 (1): 44-66.
- [14] WESSEL, R., KOCH, C., GABBIANI, F., Coding of timevarying electric field amplitude modulations in a wave-type electric fish, *J. Neurophysiol.* 1996; 75 (6): 2280–2293.
- [15] VAN RULLEN, R., THORPE, S.J., Rate coding versus temporal order coding: what the retinal ganglion cells tell the visual cortex , *Neural Comput.* 2001; 13(6): 1255-1283.
- [16] SINGER, W., Distributed processing and temporal codes in neuronal networks, *Cognitive Neurodynamics* 2009; 3(3): 189-196.
- [17] CECCHI, G.A., SIGMAN, M., ALONSO, J.M., MARTÍNEZ, L., CHIALVO, D.R., MAGNASCO, M.O., Noise in neurons is message dependent, *PNAS* 2000; 97 (10): 5557-5561.
- [18] BRAUN, H.A., WISSING, H., SCHÄFER, K., HIRSCH, M.C., Oscillation and noise determine signal transduction in shark multimodal sensory cells, *Nature* 1994; 367(6460): 270–273.
- [19] GAMMAITONI, L., HÄNGGI, P., JUNG, P., MARCHESONI F., Stochastic resonance, *Rev. Mod. Phys.* 1998; 70(1): 223–287.
- [20] FAISAL, A.A., SELEN, L.P.J., WOLPERT, D.M., Noise in the nervous system, *Nature Rev. Neurosci.* 2008; 9(4): 292-303.
- [21] BENZI, R., SUTERA, A., VULPIANI, A., The mechanism of stochastic resonance, *J. Phys. A: Math. Gen.* 1981; 14(11): L453.
- [22] COLLINS, J.J., CHOW, C.C., IMHOFF, T.T., Stochastic resonance without tuning, *Nature* 2002; 376(6537): 236-238.
- [23] MOSS, F., PIERSON, D., OGORMAN, D., Stochastic resonance- tutorial and update”, *Int. J. Bifurc. Chaos* 1994; 4(6):1383–1397.
- [24] MOSS, F., DOUGLASS, J.K., WILKENS, L., PIERSON, D., PANTAZELOU E., Stochastic resonance in an electronic FitzHugh-Nagumo model, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 706: 26–41.
- [25] TOUGAARD, J., Stochastic resonance and signal detection in an energy detector- implications for biological receptor systems, *Biol Cybern* 2000; 83(5): 471–480.

- [26] LITVAK, V., SOMPOLINSKY, H., SEGEV, I., ABELES, M., On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory-inhibitory balance, *J. Neurosci.* 2003; 23(7): 3006-3015.
- [27] THORPE, S.J., FABRE-THORPE, M., Neuroscience: seeking categories in the brain, *Science* 2001; 291(5502): 312-316.
- [28] VOGELS, T.P., ABBOTT, L.F., Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons, *J Neurosci.* 2005, 25(46):10786-10895.
- [29] ABELES, M., Local Cortical Circuits: An electrophysiological study, Springer, Berlin, 1982.
- [30] DIESMANN, M., GEWALTIGM, O., AERTSEN, A., Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks, *Nature* 1999; 402(6761): 529-533.
- [31] SHADLEN, M.N., NEWSOME, W.T., The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding, *J. Neurosci.* 1998; 18(10): 3870-3896.
- [32] REYES, A.D., Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro, *Nature Neurosci.* 2003; 6(6): 593-599.
- [33] WANG, S., WANG, W., Transmission of neural activity in a feedforward network, *NeuroReport* 2005; 16(8): 807-811.
- [34] WANG, S., WANG, W., LIU, F., Propagation of firing rate in a feed-forward neuronal network, *Phys. Rev. Lett.* 2006; 96(1): 018103.
- [35] LI, J., LIU, F., XU, D., WANG, W., Signal propagation through feedforward neuronal networks with different operational modes, *Europhys. Lett.* 2009; 85(3): 38006-11.
- [36] LI, J., YU, W.Q., XU, D., LIU, F., WANG, W., Mechanism for propagation of rate signals through a 10-layer feedforward neuronal network, *Chinese Physics B* 2009; 18(12): 5560-5566.
- [37] ÖZER, M., UZUNTARLA, M., KAYIKCIOGLU, T., GRAHAM, L.J., Collective temporal coherence for subthreshold signal encoding on a stochastic small-world Hodgkin-Huxley neuronal network, *Physics Letters A* 2008; 372 (43): 6498-503.
- [38] ÖZER, M., PERC, M., UZUNTARLA, M., Controlling the spontaneous spiking regularity via channel blocking on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons, *Europhys. Lett.* 2009; 86 (4): 40008-14.

- [39] ÖZER, M., PERC, M., UZUNTARLA, M., Stochastic resonance on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons with local periodic driving, *Physics Letters A* 2009; 373(10): 964-968.
- [40] ÖZER, M., UZUNTARLA, M., Effects of the network structure and coupling strength on the noise-induced response delay of a neuronal network, *Physics Letters A* 2008; 372 (25): 4603-4609.
- [41] GONG, Y., WANG, M., ZHOU, Z., XIN, H., Optimal spike coherence and synchronization on complex Hodgkin-Huxley neuron networks, *Chem. Phys. Chem.* 2005; 6(6): 1042-1047.
- [42] JOHNSTON, D., WU, S.M., *Foundations of cellular neurophysiology*, MIT Press, 1995.
- [43] NICHOLLS, J.G., MARTIN, A.R., WALLACE, B.G., *From neuron to brain*, Sinauer Press, 1992.
- [44] HILLE, B., *Ionic channels of excitable membranes*, Sinauer Press, 1992.
- [45] ZHOU, M., CABRAL, J.H.M., MANN, S., MACKINNON, R., Potassium channel receptor site for the inactivation gate and quaternary amine inhibitors, *Nature* 2001; 411(6838): 657-661.
- [46] WEISS, T.F., *Cellular biophysics*, MIT Press, 1996.
- [47] STRASBERG, A., DE FELICE, L.J., Limitations of Hodgkin-Huxley formalism: effect of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics, *Neural Comput.* 1993; 5(6): 843-855.
- [48] GOLDUP, A., OHKI, S., DANIELLI, J. F., *Recent progress in surface science*, Academic Press, 1970.
- [49] GUYTON, A.C., HALL, J.E., *Textbook of Medical Physiology*, W.B. Saunders Company, 1986.
- [50] HORMUZDI, S.G., FILIPPOV, M.A., MITROPOULOU, G., MONYER, H., BRUZZONE, R., Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks, *Biochim Biophys Acta* 2004; 23(2):113-137.
- [51] LECAR, H., NOSSAL, R., Theory of threshold fluctuations in nerves relationships between electrical noise and fluctuations in axon firing, *Biophys. J.* 1971a; 11(12): 1048-1067.
- [52] LECAR, H., NOSSAL, R., Theory of threshold fluctuations in nerves. II. analysis of various sources of membrane noise, *Biophys. J.* 1971b; 11(12):1068-1084.



- [53] ABELES, M., LASS, Y., Transmission of information by the axon: II. the channels capacity, *Biol. Cybern.* 1975, 19:121-125.
- [54] MANOR, Y., GONCZAROWSKI, J., SEGEV, I., Propagation of action potentials along complex axonal trees: model and implementation, *Biophys. J.* 1991; 60:1411-1423.
- [55] TRAYNELIS, S.F., JARAMILLO, F., Getting the most out of noise in the central nervous system, *Trends Neurosci.* 1998; 21(4):137-145.
- [56] MANWANI, A., KOCH, C., Detecting and estimating signals in noisy cable structures, I: neuronal noise sources, *Neural Comput.* 1999; 11(8):1797-1829.
- [57] MANWANI, A., KOCH, C., Detecting and estimating signals in noisy cable structures, II: information theoretical analysis, *Neural Comput.* 1999; 11(8):1831-1873.
- [58] WHITE, J.A., KLINK, R., ALONSO, A., KAY, A.R., Noise from voltage-gated channels may influence neuronal dynamics in the entorhinal cortex, *J. Neurophysiol* 1998; 80(1):262-269.
- [59] WHITE, J.A., RUBINSTEIN, J.T., Kay, A.R., Channel noise in neurons, *Trends in Neurosci.* 2000; 23(3):131-137.
- [60] PECHER, C., La fluctuation d'excitabilite de la fibre nerveuse, *Arch. int. Physiol.* 1939; 49: 128-152.
- [61] VERVEEN, A.A., On the fluctuation of threshold of the nerve fibre. In: *Structure and Function of the Cerebral Cortex* (Ed. by D. P. Tower and J. P.Schadé), pp. 282 –288. Amsterdam: Elsevier, 1960.
- [62] VERVEEN, A.A., Probability phenomena in unmyelinated crayfish axon, *Acta Physiol. Pharmacol., Neerlandica* 1962; 11: 268-269.
- [63] SIGWORTH, F.J., The variance of sodium current fluctuations at the node of Ranvier, *Journal of Physio.* 1980; 307: 97-129.
- [64] RUBINSTEIN, J.T., Threshold fluctuations in an n sodium channel model of the node of ranvier, *Biophys. J.* 1995; 68(3): 779-785.
- [65] LEVIN, J.E., MILLER, J.P., Broadband neural encoding in the cricket cercal sensory system enhanced by stochastic resonance, *Nature* 1996; 380(6570): 165-168.
- [66] BEZRUKOV, S.M., VODYANOV, I., Stochastic resonance in non-dynamical systems without response thresholds, *Nature* 1997; 378(6614): 319-321.

- [67] ÖZER, M., UZUNTARLA, M., PERC, M., GRAHAM, L.J., Spike latency and jitter of neuronal membrane patches with stochastic hodgkin-huxley channels, *journal of theoretical biology* 2009; 261(1): 83-92.
- [68] CURTIS, H.J., COLE, K.S., Membrane action potentials from the squid axon, *J. Cell. Comp. Physiol.* 1940, 15:147-157.
- [69] HODGKIN, A.L., KATZ, B., The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid, *J. Physiol.* 1949, 108: 37-77.
- [70] HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.* 1952; 117:500-544.
- [71] ÖZER, M., UZUNTARLA, M., AGAOGLU, S.N., Effect of the subthreshold periodic current forcing on the regularity and the synchronization of neuronal spiking activity, *Physics Letters A* 2006; 360 (1): 135-140.
- [72] CHOW, C.C., WHITE, J.A., Spontaneous action potentials due to channel fluctuations, *Biophys J.* 1996; 71(6): 3013-3021.
- [73] FOX, R.F., LU, Y., Emergent collective behaviour in globally coupled independently stochastic ion channels, *Phys. Rev. E* 1994; 49(4): 3421-3431.
- [74] FOX, R.F., Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations, *Biophys. J.* 1997; 72(5): 2068-2074.
- [75] JUNG, P., SHUAI, J.W., Optimal sizes of ion channel clusters, *Europhys. Lett* 2001; 56(1): 29-35.
- [76] MINO, H., RUBINSTEIN, J.T., WHITE, J.A., Comparison of algorithms for the simulation of action potentials with stochastic sodium channels, *Ann. Biomed. Eng.* 2002; 30(4): 578-586.
- [77] ROWAT, P.F., ELSON, R.C., State-dependent effects of Na channel noise on neuronal burst generation, *J. Comput. Neurosci.* 2004;16(2): 87-112.
- [78] BARTOL, T.M., STILES, J.R., SALPETER, M.M., SALPETER, E.E., SEJNOWSKI, T.J., MCELL: Generalized Monte Carlo computer simulation of synaptic transmission and chemical signaling, *Soc. Neurosci. Abstracts* 1996; 22: 1742.
- [79] BLISS, T.V., COLLINGRIDGE, G.L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus, *Nature* 1993; 361(6407): 31-39.

- [80] BUSCH, C., SAKMANN, B., Synaptic transmission in hippocampal neurons: numerical reconstruction of quantal IPSCs, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1990; 55:69-80.
- [81] CLEMENTS, J.D., Transmitter time course in the synaptic cleft: its role into central synaptic function, *Trends Neurosci.* 1996; 19(5): 163-171.
- [82] DESTEXHE, A., MAINEN, Z., SEJNOWSKI, T.J., An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding, *Neural Comput.* 1994; 6(1): 14-18.
- [83] DESTEXHE, A., MAINEN, Z., SEJNOWSKI, T.J., Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism, *J. Comput. Neurosci.* 1994; 1(3): 195-230.
- [84] HESSLER, N.A., SHIRKE, A.M., MALINOW, R., The probability of transmitter release at a mammalian central synapse, *Nature* 1993; 366(6455): 569-572.
- [85] ABBOTT, L.F., VARELA, J.A., SEN, K., NELSON, S.B., Synaptic depression and cortical gain control, *Science* 1997; 275(5297): 220-224.
- [86] ÖZER, M., PERC, M., UZUNTARLA, M., KÖKLÜKAYA, E., Weak signal propagation through noisy feedforward neuronal networks, *Neuroreport* 2010; 21(5): 338-343.
- [87] TAKASHI, S., HIDEYUKI, K., HIDENORI, U., MASATO, O., Controlling synfire chain by inhibitory synaptic input, *J. of the Phys. Soc. of Jap.* 2006; 76(4): 044806.
- [88] SCHMID, G., GOYCHUK, I., HÄNGGI, P., Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies, *Europhys. Lett.* 2001; 56(1): 22-29.
- [89] SCHMID, G., HÄNGGI, P., Intrinsic coherence resonance in excitable membrane patches, *Math. Biosci.* 2007; 207(2): 235-245.
- [90] ÖZER, M., GRAHAM, L.J., ERKAYMAZ, O., UZUNTARLA, M., Impact of synaptic noise and conductance state on spontaneous cortical firing, *Neuroreport* 2007; 18(13):1371-1374.
- [91] KONIG, J., SCHMID, J., SCHOELLER, H., Resonant tunneling through ultrasmall quantum dots: zero-bias anomalies, magnetic-field dependence, and boson-assisted transport, *Phys. Rev. B* 1996; 54(23): 16820-16837.
- [92] YU, Y., LIU, F., WANG, W., LEE, T.S., Optimal synchrony state for maximal information transmission, *Neuroreport* 2004;19;15(10):1605-1610.

- [93] CESSAC, B., DOYON, B., QUOY, M., SAMUELIDES, M., Mean-field equations, bifurcation map and route to chaos in discrete time neural networks, *Physica D* 1994; 74(1-2): 24-44.
- [94] DAUCÉ, E., QUOY, M., CESSAC, B., DOYON, B., SAMUELIDES, M., Self-organization and pattern-induced reduction of dynamics in recurrent networks: stimulus presentation and learning, *Neural Networks* 1998; 11(3): 521-533.
- [95] SPORNS, O., CHIAVO, D.R., KAISER, M., HILGETAG, C.C., Organization, development and function of complex brain networks, *Trends in Cognitive Sciences* 2004; 8(9): 418-425.
- [96] BARABASI, A.L., OLTVAI, Z.N., Network biology: understanding the cell's functional organization, *Nature Reviews* 2004; *Genetics*, 5(2):101-113.
- [97] HASEGAWA, H., Dynamical mean-field theory of noisy spiking neuron ensembles: application to the Hodgkin-Huxley model, *Phys. Rev. E* 2003; 68(4): 041909.
- [98] PRESS, W.H., TEUKOLSKY, S.A., VETTERLING, W.T., FLANNERY, B.P., *Numerical recipes in C*, Cambridge University Press, 1995.
- [99] PERC, M., Stochastic resonance on weakly paced scale-free networks, *Phys. Rev. E* 2008; 78(3): 036105.
- [100] PERC, M., Stochastic resonance on paced genetic regulatory small-world networks: effects of asymmetric potentials, *Eur. Phys. J. B* 2009; 69(1): 147-153.
- [101] WANG, G., WANG, Z.D., WANG, W., Subthreshold dynamics and its effect on signal transduction in a neural system, *J. Phys. Soc. Jpn.* 1998; 67(10): 3637-3644.
- [102] STACEY, W.C., DURAND, D.M., Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons, *J. Neurophysiol.* 2000; 83(3): 1394-1402.
- [103] RUDOLPH, M., DESTEXHE, A., Do neocortical pyramidal neurons display stochastic resonance?, *J. Comput. Neurosci.* 2001; 11(1):19-42.
- [104] STACEY, W.C., DURAND, D.M., Synaptic noise improves detection of subthreshold signals in hippocampal CA1 neurons, *J. Neurophysiol.* 2000; 83(3):1104-1112.
- [105] KITAJO, K., NOZAKI, D., WARD, L.M., YAMAMOTO, Y., Behavioral stochastic resonance within the human brain, *Phys. Rev. Lett.* 2003; 90(21): 218103.

- [106] WARD, L.M., NEIMAN, A., MOSS, F., Stochastic resonance in psychophysics and in animal behavior, *Biol. Cybern.* 2002; 87(2): 91-101.
- [107] JARAMILLO, F., WIESENFELD, K., Physiological noise level enhances mechano-electrical transduction in hair cells, *Chaos, Solutions & Fractals* 2000; 11(12):1869–1874.
- [108] MORSE, R.P., EVANS, E.F., Enhancement of vowel coding for cochlear implants by addition of noise, *Nature Medicine* 1996; 2(8): 928 -932.
- [109] MORSE, R.P., MEYER, G.F., The practical use of noise to improve speech coding by analogue cochlear implants, *Chaos, Solutions & Fractals* 2000; 11(12): 1885-1894.
- [110] LONGTIN, A., BULSARA, A., MOSS, F., Time-interval sequences in bistable systems and the noise-induced transmission of information by sensory neurons, *Phys. Rev. Lett.* 1991; 67(5):656-659.
- [111] LONGTIN, A., Stochastic resonance in neuron models, *J. Stat. Phys.* 1993; 70(1-2): 309-327.
- [112] YU, Y.G., WANG, W., WANG, J.F., LIU, F., Resonance-enhanced signal detection and transduction in the Hodgkin-Huxley neuronal systems, *Phys Rev E* 2001; 63(2) :021907.
- [113] KUANG, S.B., WANG, J.F., ZENG, T., Frequency selectivity behaviour in the auditory midbrain: implications of model study, *Chinese Physics Letters* 2006; 23(12):3380-3383.
- [114] YU, Y., LIU F., WANG, W., Frequency sensitivity in Hodgkin–Huxley systems, *Biol Cybern* 2001; 84(3): 227-235..
- [115] HA, B., Oscillation and noise determine signal-transduction in shark multimodal sensory cells, *Nature* 1994; 367(6460): 270-273.
- [116] LAMPL, I., Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism, *Neuroscience* 1997; 78(2): 325-341.
- [117] MASUDA, N., DOIRON, B., LONGTIN, A., AIHARA, K., Coding of temporally varying signals in networks of spiking neurons with global delayed feedback, *Neural Comput.* 2005; 17(10): 2139-2175.
- [118] GERSTNER, B., KEMPTER, R., VANHEMMEN, J.L., WAGNER, H., Neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding, *Nature* 1996; 383(6595):76-78.

- [119] HAYASHI, H., ISHIZUKA, S., Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to a mossy fiber stimulation in-vitro, *Brain Research* 1995; 686(2): 194-206.
- [120] AIHARA, K., MATSUMOTO, G., IKEGAYA, Y., Periodic and non-periodic responses of a periodically forced Hodgkin-Huxley oscillator, *Journal of Theoretical Biology* 1984; 109(2): 249-269.
- [121] MATSUGU, M., DUFFIN, J., POON, C.S., Entrainment, instability, quasi-periodicity, and chaos in a compound neural oscillator, *Journal Of Comput. Neurosci.* 1998; 5(1): 35-51.
- [122] BRUNEL, N., HAKIM, V., RICHARDSON, M.J.E., Firing-rate resonance in a generalized integrate-and-fire neuron with subthreshold resonance, *Phys. Rev. E* 2003; 67(5): 051916.
- [123] LEUNG, L.S., YU, H.W., theta-frequency resonance in hippocampal CA1 neurons in vitro demonstrated by sinusoidal current injection, *Journal of Neurophysiology* 1998; 79(3): 1592-1596.
- [124] CATEAU, H., REYES, A.D., Relation between single neuron and population spiking statistics and effects on network activity, *Phys. Rev. Lett.* 2006; 96(5): 058101.
- [125] SEGEV, I., Synchrony is stubborn in feedforward cortical networks, *Nature Neurosci.* 2003; 6(6): 543-544.
- [126] KÖNIG, P., ENGEL, A.K., SINGER, W., Integrator or coincidence detector? the role of the cortical neuron revisited, *Trends in Neurosci.* 1996; 19(4): 130–137.
- [127] SCHNEIDMAN, E., FREEDMAN, B., SEGEV, I., Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing, *Neural Comput.* 1998; 10(7): 1679-1703.
- [128] SCHMID, G., GOYCHUK, I., HANGGI, P., Effect of channel block on the spiking activity of excitable membranes in a stochastic Hodgkin-Huxley model, *PHYSICAL BIOLOGY* 2004; 1(1-2): 61-66.
- [129] SCHMID, G., GOYCHUK, I., HANGGI, P., Controlling the spiking activity in excitable membranes via poisoning, *PHYSICA A-STATISTICAL MECHANICS AND ITS APPLICATIONS* 2004; 344(3-4): 665-670.
- [130] GONG, Y.B., XU, B., MA, X.G., HAN, J.Q., Effect of channel block on the collective spiking activity of coupled stochastic Hodgkin-Huxley neurons, *Science in China Series B-Chemistry* 2008; 51(4): 341-346.

- [131] NOWAK, L.G., SANCHEZ-VIVES, M.V., MCCORMICK, D.A., Influence of low and high frequency inputs on spike timing in visual cortical neurons, *Cerebral Cortex* 1997; 7(6): 487-501.
- [132] TANG, A.C., BARTELS, A.M., SEJNOWSKI, T.J., Effects of cholinergic modulation on responses of neocortical neurons to fluctuating input, *Cerebral Cortex* 1999; 7(6): 502-509.
- [133] VANSTEVENINCK, R.R.D., LEWEN, G.D., STRONG, S.P., KOBERLE, R., BIALEK, W., Reproducibility and variability in neural spike trains, *Science* 1997; 275(5307): 1805-1808.
- [134] REICH, D.S., VICTOR, J.D., KNIGHT, B.W., OZAKI, T., KAPLAN, E., Response variability and timing precision of neuronal spike trains in vivo, *J. Neurophysiol.* 1997; 77(5): 2836-2841.
- [135] UZUNTARLA, M., ÖZER, M., KOKLÜKAYA, E., Gürültülü ileri yönlü biyolojik sinir ağında ateşleme oranı iletimi, *IEEE 18. Sinyal İşleme ve Uygulamaları Kurultayı- SIU 2010*, Diyarbakır, Türkiye, *Bildiriler Kitapçığı* 2010; 81-84.
- [136] UZUNTARLA, M., ÖZER, M., KÖKLÜKAYA, E., Propagation of firing rate in a feedforward network of Hodgkin-Huxley neurons, *20<sup>th</sup> Biennial International Conference-BIOSIGNAL2010*, Brno, Czech Republic, *Analysis of Biomedical Signals and Images 2010*; 20: 122-128.
- [137] ABELES, M., *Corticonics: Neuronal Circuits of the cerebral cortex*, Cambridge University Press, 1991.
- [138] RAASTAD, M., STORM, J.F., ANDERSEN, P., Putative single quantum and single fibre excitatory postsynaptic currents show similar amplitude range and variability in rat hippocampal slices, *Eur. J. Neurosci.*, 1992; 4: 113-117.
- [139] SMETTERS, D.K., ZADOR, A., Synaptic transmission: noisy synapses and noisy neurons, *Current Biology*, 1996; 6: 1217-1218.
- [140] BRANCO, T., STARAS, K., The probability of neurotransmitter release: variability and feedback control at single synapses, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2009; 10: 373-383.

## ÖZGEÇMİŞ

Muhammet UZUNTARLA, 19.09.1981 de Zonguldak' da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Zonguldak'da tamamladıktan sonra 1999 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümünden 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı' nda yüksek lisans eğitimine başladı. Stokastik Fitzhugh-Nagumo Model Dinamiklerinin Belirlenmesi adlı yüksek lisans tezi ile 2006 yılında Yüksek Mühendis ünvanı aldı. 2006 yılından beri Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı' nda doktora çalışmalarını sürdürmektedir. Halen, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.