

T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI NÖRON MODELLERİNİN MATLAB TABANLI KARŞILAŞTIRMALI  
SİMÜLASYONLARI VE YENİ BİR NÖRON MODELİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Hamza ÜNSAL

KASIM 2018

**Elektrik-Elektronik Anabilim Dalında** Hamza ÜNSAL tarafından hazırlanan FARKLI NÖRON MODELLERİNİN MATLABTABANLI KARŞILAŞTIRMALI SİMÜLASYONLARI VE YENİ BİR NÖRON MODELİNİN GELİŞTİRİLMESİ adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof.Dr. Nihat İNANÇ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Yüksek Lisans Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Dr.Öğr.Üyesi Fikret YALÇINKAYA  
Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Osman EROĞUL  
Üye (Danışman) : Dr.Öğr.Üyesi Fikret YALÇINKAYA  
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ata SEVİNÇ

...../...../.....

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Recep ÇALIN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

AILEME



## ÖZET

### FARKLI NÖRON MODELLERİNİN MATLAB TABANLI KARŞILAŞTIRMALI SİMÜLASYONLARI VE YENİ BİR NÖRON MODELİNİN GELİŞTİRİLMESİ

ÜNSAL, Hamza

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fikret YALÇINKAYA

Kasım 2018, 99 sayfa

Hücre zarındaki iyon değişim mekanizmasının matematiği ve nöron hücrelerinin dinamik davranış biçimlerini simüle etmek için farklı biyolojik nöron modelleri çeşitli birinci mertebeden diferansiyel denklemler kullanılarak ifade edilmiştir. Bu tez çalışmasında, Hodgkin-Huxley (HH), Morris-Lecar (ML), FitzHugh-Nagumo (FHN), Izhikevich (IZHI), Hindmarsh-Rose (HR) ve Adaptive Exponential Integrate Fire (AEIF) olmak üzere altı farklı nöron modelinin Matlab/Simulink ortamında benzetimi yapılmış, tartışılmış ve karşılaştırılmıştır. Mevcut nöron modellerine teorik bir katkı olması bakımından yeni bir nöron modeli sunulmuş ve Matlab/Simulink ortamında simülasyonu gerçekleştirilmiştir. Hodgkin-Huxley (HH) - Morris-Lecar (ML) nöron modelleri iyon konsantrasyonlarının Aksiyon Potansiyeli (AP) üzerindeki etkileri açısından; IZHI, AEIF ve HR spiking modelleri ise beyin neokorteksinde oluşan zengin biyolojik nöron davranışlarını sergileme kabiliyetleri bakımından hangi nöronal davranışı ürettiği-hangi nöronal davranışı üretmediği açısından mukayese edilmişlerdir. HH denklemlerini matematiksel olarak daha kolay analiz edebilmek için türetilen FHN nöron modelinin ise elektro-fizyolojisi incelenip Matlab/Simulink sonuçları verilmiştir. HH modelinde  $Na^+$  iyon konsantrasyonlarına

bağlı değişimin Aksiyon Potansiyelinin genliğini ve depolarizasyon fazını,  $K^+$  iyon konsantrasyonlarına bağlı değişimin de Aksiyon Potansiyelinin eşik ve hiperpolarizasyon fazını etkilediği gösterilmiştir. ML zar modelinde ise hücre içi ve hücre dışı  $Ca^{+2}$  ve  $K^+$  iyon konsantrasyonlarına bağlı değişimin AP'nin oluşum süresini, ateşleme zamanını, genliğini ve oluşum safhalarını etkilediği gösterilmiştir. IZHI, AEIF ve HR modellerinin Matlab/Simulink ortamında uygun parametreler seğilerek zengin biyolojik nöron davranışlarından hangilerini yapabildiği modellerin matematikleri kullanılarak çizilen blok diyagramlarının ürettiği grafiksel sonuçlar ile gösterilmiştir. Izhikevich modelinin sekiz farklı vuru türlerini geręekleřtirebildięi, AEIF modelinin sekiz farklı ateşleme örüntülerini üretebildiği, HR modelinin ise üç farklı dinamik nöron davranışı sergileyebildiği gösterilmiştir. Hangi durumda hangi modeli kullanmalı sorusunun cevabı; nöron modellerinin biyolojik özelliklerine, hesaplama verimliliğine ve uygulama maliyetine bağlıdır. Bu tez kapsamında yapılan simülasyonlar, nöron modellerinin kullanım alanları ile ilgili şu sonuçları üretmiştir: Farmakolojik deneylerde iyon konsantrasyonlarının AP üzerindeki bilinen etkisi ve inme-epilepsi-depresyon gibi önemli nörolojik rahatsızlıkların da iyon konsantrasyonlarındaki değişimler ile ilişkisi nedeniyle bu iki tür alan araştırmalarında kullanılmak üzere HH veya ML modelleri önerilebilir. Izhikevich modeli, sinir hücresinin geręek davranışını yansıtabilmesi, farklı tipte vuruların üretilebilmesi ve daha geniş ölçekli beyin modellemelerinde kullanım uygunluğu sebebiyle tercih edilebilir. AEIF modelinin tercih edilmesinin en önemli nedeni ise az parametre ile zengin ateşleme örüntüleri oluşturabilmesidir. Daha az parametre ile daha az sayıda nöron davranışı üretebilir niteliğinden dolayı da HR modeli önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Spiking Nöron Modelleri, Biyolojik Nöron Davranışları, Aksiyon Potansiyeli, İyon Konsantrasyonları, Hodgkin-Huxley, Morris-Lecar, FitzHugh-Nagumo, Izhikevich, Hindmarsh-Rose, Adaptive Exponential Integrate Fire, Matlab / Simulink.

## ABSTRACT

### MATLAB BASED COMPARATIVE SIMULATIONS OF DIFFERENT MODELS OF A NEURON AND THE DEVELOPMENT OF A NOVEL NEURON MODEL

ÜNSAL, Hamza

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Electrical and Electronical Engineering, P. G. Thesis

Supervisor: Assistant Prof. Fikret YALÇINKAYA

November 2018, 99 pages

Different biological neuron models have been developed using various first-order differential equations, to express the ion exchange mechanism in the cell membrane and to simulate the dynamic behavior patterns of neuron cells. In this thesis, six different neuron models, Hodgkin-Huxley (HH), Morris-Lecar (ML), FitzHugh-Nagumo (FHN), Izhikevich (IZHI), Hindmarsh-Rose (HR) and Adaptive Exponential Integrate Fire, via Matlab / Simulink environment, are simulated, discussed and compared. A new neuron model is presented and simulated in Matlab / Simulink environment as a theoretical contribution to existing neuron models. HH-ML neuron models are analyzed and compared in terms of the effects of ion concentrations on the Action Potential (AP); whereas IZHI, AEIF and HR spiking models are compared and analyzed in terms of their ability to exhibit rich biological neuron behavior in brain neocortex. In order to analyze the HH equations mathematically in a simpler form, the derived FHN neuron model was examined and its Matlab / Simulink results were given. In the HH model, it has been shown that the variation due to  $\text{Na}^+$  ion concentrations affects the amplitude of AP and the depolarization phase; and the change due to  $\text{K}^+$  ion concentrations affect the

threshold and hyperpolarization phase of AP. In the ML membrane model, changes based on intracellular and extracellular  $\text{Ca}^{+2}$  and  $\text{K}^{+}$  ion concentrations have been shown to affect the formation of AP, firing time, amplitude, and formation phases. IZHI, AEIF and HR are modelled by using appropriate parameters in Matlab / Simulink environment and graphical results are demonstrated by block diagrams using mathematics of models. It is shown that the Izhikevich model can perform eight different types of beats, the AEIF model can produce eight different firing patterns, and the HR model can exhibit three different dynamic neuron behaviors. The answer to the question regarding models to be used in case depends on the biological properties of neuron models, the efficiency of computation and the cost of implementation. By the simulations in this thesis, it is possible to conclude the following results on the use of neuron models: Since the effect of ion concentrations on AP is known in pharmacological experiments and its importance on neurological disorders; such as stroke-epilepsy-depression; HH or ML model may be recommended for use in these two research areas. The Izhikevich model can be preferred due to its ability to reflect the true behavior of the nerve cell, the ability to produce different types of beats, and its use in larger scale brain models. The most important reason for preferring the AEIF model is that it can create rich ignition patterns with fewer parameters. And finally the HR model is recommended because it can produce fewer neuron behaviors based on fewer parameters.

**Key words:** Spiking Neuron Models, Biological Neuron Behaviours, Action Potential, Ion Concentration, Hodgkin-Huxley, Morris-Lecar, FitzHugh-Nagumo, Izhikevich, Hindmarsh-Rose, Adaptive Exponential Integrate Fire, Matlab / Simulink.

## TEŞEKKÜR

Tez konusunu öneren ve tezimin tüm süreçlerine aktif katılım sağlayan, benden yardımını esirgemeyen, bizim gibi genç araştırmacılara ufuk kazandıran ve her zaman destek olan tez yöneticisi hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fikret YALÇINKAYA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tez çalışmalarım esnasında bana destek olan arkadaşım Buğra ÜVEZ'e teşekkürlerimi sunarım.





# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>SİMGELER DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xiv</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Genel Nöron Modelleri .....	1
1.2. Sinir Sistemi .....	4
1.2.1. Sinir Sistemine Genel Bir Bakış.....	4
1.2.2. Nöronlar.....	5
1.2.2.1. Nöronun Yapısı.....	6
1.2.2.1.1. Hücre Gövdesi.....	6
1.2.2.1.2. Dendrit .....	6
1.2.2.1.3. Akson.....	6
1.2.3. Sinaps.....	6
1.2.4. Nöronlarda Sinyal Oluşturma .....	7
1.2.4.1. Hücre Zarı.....	7
1.2.4.1.1. Hücre Zarının Elektriksel Özellikleri .....	8
1.2.4.2. İyon Kanalları .....	8
1.2.4.2.1. Voltaj Duyarlı Kanallar .....	8
1.2.4.2.2. Sızıntı Kanalları .....	9
1.3. Aksiyon Potansiyeli .....	9
1.3.1. Aksiyon Potansiyelinin Tanımı.....	10

1.3.2. Dinlenme Potansiyeli.....	10
1.3.3. Aksiyon Potansiyelinin Üretimi.....	11
1.3.4. Aksiyon Potansiyelinin Safhaları.....	12
1.3.4.1. Dinlenme potansiyeli.....	13
1.3.4.2. Uyarın .....	13
1.3.4.3. Yükselen faz .....	13
1.3.4.4. Zirve .....	13
1.3.4.5. Düşen evre .....	13
1.3.5. Aksiyon Potansiyeli Yayılımı.....	14
<b>2. NÖRON MODELLERİ VE MATLAB SİMÜLASYONLARI.....</b>	<b>15</b>
2.1. Hodgkin-Huxley Nöron Modeli .....	15
2.1.1. Modelin Tarihçesi .....	15
2.1.2. Modelin Tanımı .....	15
2.1.2.1. Potasyum Akımları.....	19
2.1.2.1.1. Potasyum Aktivasyonu .....	20
2.1.2.2. Sodyum Akımları.....	21
2.1.2.2.1. Sodyum aktivasyonu .....	21
2.1.2.2.2. Sodyum inaktivasyonu .....	22
2.1.2.3. Sızıntı Kanalları .....	23
2.1.2.4. Membran Kapasitansı.....	24
2.1.3. Modelin MATLAB’da oluşturulması .....	24
2.2. Morris Lecar Nöron Modeli .....	30
2.2.1. Modelin Tarihçesi .....	30
2.2.2. Modelin Tanımı .....	31
2.2.3. Modelin MATLAB’da oluşturulması .....	33
2.3. FitzHugh-Nagumo Nöron Modeli .....	36
2.3.1. Modelin Tarihçesi .....	36

2.3.2. Modelin Tanımı .....	36
2.3.3. Modelin MATLAB'da Oluşturulması.....	40
2.4. Izhikevich Nöron Modeli .....	43
2.4.1. Modelin tanımı.....	43
2.4.2. Izhikevich Modeli Matlab Simülasyonu .....	44
2.4.2.1. Izhikevich Modeli ve Farklı Tip Biyolojik Nöron Davranışları	46
2.5. Hindmarsh-Rose Nöron Modeli .....	50
2.5.1. Modelin Tarihçesi .....	50
2.5.2. Modelin Tanımı .....	50
2.5.3. Hindmarsh Rose Modeli Matlab Simülasyonu.....	51
2.6. Adaptive Exponential Integrate ve Fire (AEIF) Modeli.....	55
2.6.1. Modelin Tanımı .....	55
2.6.1.1. AEIF Modeli Matlab Simülasyonu .....	56
2.7. HH, ML ve FHN Modellerinin Karşılaştırılması .....	62
2.8. IZHI, AEIF ve HR Modellerinin Karşılaştırılması.....	66
<b>3. ALTERNATİF YENİ BİR NÖRON MODELİNİN GELİŞTİRİLMESİ .....</b>	<b>69</b>
3.1. Modelin tanımı .....	69
3.2. Modelin Matlab/Simulink Ortamında Oluşturulması .....	70
<b>4. SONUÇ VE TARTIŞMALAR.....</b>	<b>74</b>
<b>5. YENİ ARGE ÖNERİSİ .....</b>	<b>77</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>79</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>85</b>
<b>EK-1. Izhikevich Sinir Hücresi Modeli ile Elde Edilen Farklı Sinir Hücresi Davranışları.....</b>	<b>85</b>
<b>EK-2. Matlab 2013b'de yazılmış HH, ML ve IZHI nöron modeli için model sabitleri ve kodlar .....</b>	<b>95</b>
<b>EK-3. Nöron Modelleri ve Benzetim Çalışması arasındaki ilişkinin Genel Şeması.99</b>	

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Hücredeki tipik iyon yoğunlukları	3
2.1. HH modeli sodyum iyonları membran parametre değerleri	63
2.2. HH modeli potasyum iyonları membran parametre değerleri	64
2.3. ML modeli kalsiyum iyonları membran parametre değerleri	65
2.4. ML modeli potasyum iyonları membran parametre değerleri	66
2.5. Nöron modellerinin Floating Point Operations (FLOPs) sayısı, değişkenlerinin sayısı ve hesaplama verimliliği bakımından karşılaştırılması	67

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Aksiyon potansiyelinin safhaları	2
1.2. Nöron yapısı	5
1.3. Aksiyon potansiyelinin yapısı	10
1.4. Kademeli potansiyel değişime bağlı olarak hücre zarının tepkisi	12
2.1. Hücre zarının çift fosfolipid tabakası	16
2.2. Hodgkin-Huxley nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi	17
2.3. Hodgkin-Huxley nöron modeli simulink blok diyagramı	25
2.4. Hodgkin-Huxley nöron modeli sızıntı kanalları alt sistem bloğu	25
2.5. Hodgkin-Huxley nöron modeli sodyum kanalları alt sistem bloğu	26
2.6. Hodgkin-Huxley nöron modeli potasyum kanalları alt sistem bloğu	27
2.7. Hodgkin-Huxley nöron modeli membran şeması alt sistem bloğu	27
2.8. Aksiyon potansiyelinin zamana göre potansiyel değişimi	28
2.9. Aksiyon potansiyelinin aktivasyon anındaki geçiş değişkenleri	29
2.10. Morris-Lecar nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi	31
2.11. Morris-Lecar nöron modeli simulink bloğu	33
2.12. Morris-Lecar nöron modeli kalsiyum iyonları alt sistem bloğu	34
2.13. Morris-Lecar nöron modeli potasyum iyonları alt sistem bloğu	34
2.14. Morris-Lecar nöron modeli klor iyonları alt sistem bloğu	35
2.15. Morris-Lecar nöron modeli voltaj-zaman grafiği	35
2.16. Morris-Lecar Modeli n geçiş değişkeni	35
2.17. FitzHugh-Nagumo sinir modelinin devre şeması	39
2.18. FitzHugh-Nagumo nöron modeli Matlab blok diyagramı	41

2.19. FitzHugh-Nagumo nöron modeli Matlab simulink sonuçları	42
2.20. Izhikevich nöron modeli Matlab blok diyagramı	46
2.21. a) RS (Düzenli vuru), b) IB (Doğal patlama )	47
2.22. a) CH (Süregelen patlama), b) FS (Hızlı vuru)	48
2.23. a) TC (Talamo kortikal), b) TC (Talamo kortikal patlama)	49
2.24. a) RZ (Resonator), b) LTS (Düşük eşikli vuru)	49
2.25. Hindmarsh-Rose nöron modeli Matlab blok şeması	52
2.26. HR modeli v ve u değişkenlerinin spike davranışları	53
2.27. HR modeli v ve u değişkenleri burst davranışları	54
2.28. HR modeli v ve u değişkenleri kaotik hareketi	55
2.29. AEIF nöron modeli blok şeması	57
2.30. a) Düzenli ateşlemeli örüntü, b) Uyarmalı ateşlemeli örüntü	58
2.31. a) Başlangıç Patlamalı A.Ö, b) Düzenli Patlamalı A.Ö	59
2.32. a) Gecikmeli ateşlemeli örüntü, b) Gecikmeli düzenli ateşlemeli örüntü	60
2.33. a) Gecikmeli ateşlemeli Örüntü, b) Düzensiz ateşlemeli Örüntü	61
2.34. Hodgkin-Huxley nöron modeli $Na^+$ iyonlarına bağlı AP değişimi	62
2.35. Hodgkin-Huxley nöron modeli $K^+$ iyonlarına bağlı AP değişimi	63
2.36. Morris-Lecar nöron modeli $Ca^{+2}$ iyonlarına bağlı AP değişimi	64
2.37. Morris-Lecar nöron modeli $K^+$ iyonlarına bağlı AP değişimi	65
3.1. Alternatif yeni model önerisi blok şeması	70
3.2. Membranın üç farklı akım değerine karşı potansiyel değişimi ve toparlanma parametresi spike davranışı	72

## SİMGELER DİZİNİ

$I$	Harici uyartı akımı
$I_{Na}$	Sodyum kanal akımı
$I_K$	Potasyum kanal akımı
$I_{Leak}$	Sızıntı kanal akımı
$I_C$	Kapasitif akım
$V_m$	Membran gerilimi
$I_m$	Zar akımı
$C_m$	Zar kapasitansı
$R$	Zar direnci
$V_K$	Potasyum iyonları denge potansiyeli
$V_{Na}$	Sodyum iyonları denge potansiyeli
$G_K$	Potasyum iyonları iletkenliği
$G_{Na}$	Sodyum iyonları iletkenliği
$G_L$	Kaçak akımların iletkenliği
$G_{Ca}$	Kalsiyum akımları iletkenliği
$R$	Gaz sabiti
$T$	Sıcaklık
$F$	Fahrenheit
$z$	İyon değeri
$m, n, h$	HH modeli geçiş parametreleri
$w_\infty$	Yavaş potasyum kanalları aktivasyonu
$V_{eq}$	Dinlenme potansiyeli

$\tau_w$	Zaman sabiti
$a$	IZHI modeli toparlanma değişkeni
$b$	IZHI modeli iyileşme değişkeni
$c$	IZHI modeli sıfırlama potansiyeli
$d$	IZHI modeli toparlama parametresi
$y$	Spiking değişkeni
$z$	Bursting değişkeni
$x$	Membran kapasitansı
$\tau_m$	Membran zaman sabiti
$V_{reset}$	Ateşleme sonrası membran potansiyeli
$a$	Eşik altı uyum parametresi
$b$	Spike tetikleme adaptasyon parametresi
$g_L$	Kaçak iletkenlik
$E_L$	Etkin dinlenme potansiyeli
$\Delta_T$	Eşik eğim faktörü
$V_T$	Etkin eşik potansiyeli
$V_R$	Reset potansiyeli



## KISALTMALAR DİZİNİ

AP	Aksiyon Potansiyeli
HH	Hodgkin-Huxley
ML	Morris-Lecar
FHN	Fitzhugh-Nagumo
IZHI	Izhikevich
HR	Hindmarsh-Rose
AEIF	Adaptive Exponential Integrate Fire
BVP	Van Der Pol Osilatör
FPOs	Floating Point Operations Sayısı
Na <sup>+</sup>	Sodyum iyonu
K <sup>+</sup>	Potasyum iyonu
Ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum iyonu
Cl <sup>-</sup>	Klor iyonu
AÖ	Ateşleme Örüntüsü

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hamza ÜNSAL  
Doğum Tarihi : 14.08.1991  
Yabancı Dil : İngilizce  
Lisans : Kırıkkale Üniversitesi 2015  
Yüksek Lisans : Kırıkkale Üniversitesi 2018  
Araştırma Alanları : Fizyolojik Sistem Modelleme, Matematiksel Modelleme,  
Matlab/Simulink Temelli Biyomedikal Modelleme.

### **Yayınlar (Yüksek Lisans Tezi) :**

- [1] Yalcinkaya F. and **Unsal H.** “*Comparison of Spiking Neuron Models in Terms of Biological Neuron Behaviours*”, Conference Proceedings, Stockholm, Sweden, Jul 12-13, 2018, 20 (7) Part IV.
- [2] Yalcinkaya F. ve **Ünsal H.** “*İyon Konsantrasyonlarının Aksiyon Potansiyeline Etkisinin Hodgkin-Huxley ve Morris-Lecar Nöron Modelleri Üzerinden MATLAB / Simulink Tabanlı Mukayeseli İncelenmesi*”, Biyomedikal Mühendisliği Sempozyumu (BİYOMUT’2017), İstanbul, Kasım 2017.

### **Yayınlar (Lisans) :**

- [3] Yalcinkaya F., Yıldırım M.E., **Ünsal H.** “*Akciğerin Elektriksel Modeli Yardımıyla Akciğer Hava Akımı ve Volüm Dalga Şekillerinin Benzetimi*” 8. Ulusal Elektrik - Elektronik, Bilgisayar ve Biyomedikal Mühendisliği Sempozyumu (ELECO 2014), BURSA.
- [4] Yalcinkaya F., Yıldırım M.E., **Unsal H.** “*Pressure - Volume Controlled Mechanical Ventilator Modeling and Simulation*” 9<sup>th</sup> International Conference on Electrical and Electronics Engineering (ELECO), Bursa, Turkey, Vol 9, 2015.

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Genel Nöron Modelleri

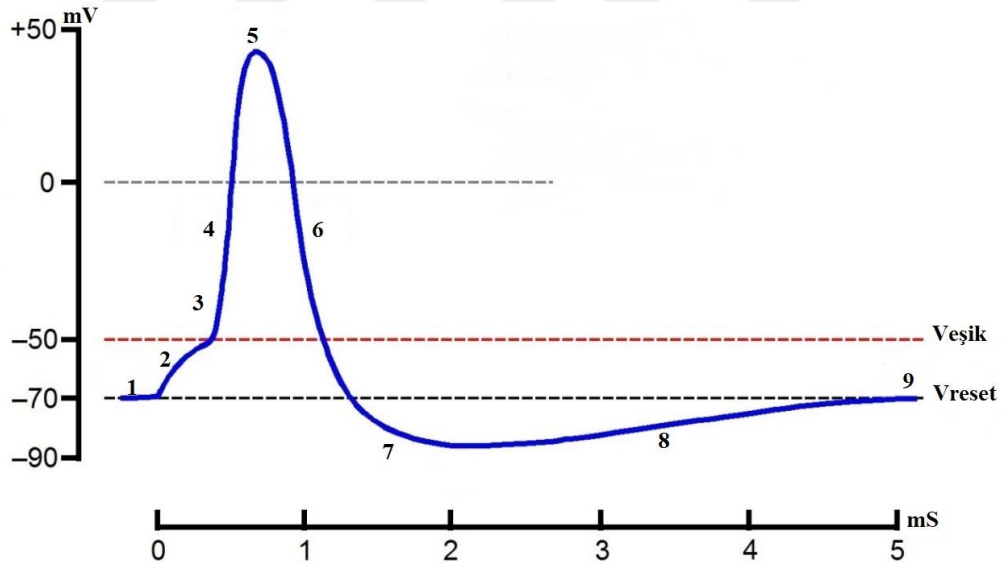
Sinir sisteminin en temel yapıtaşı ve en fonksiyonel birimi nöronlardır. Nöronlar birçok konuda insan vücudundaki diğer hücrelerle benzerlik gösterirler; fakat nöronları diğer hücrelerden ayıran önemli bir nokta, nöronların insan vücudundaki bilgi aktarımını gerçekleştirmeleridir [1]. Beynin yapısını ve çalışma prensibini çözmek, nöron hücrelerini modellemek ve nöron davranışlarını simüle etmek amacıyla çeşitli matematiksel denklemlerle ifade edilen spiking nöron modelleri geliştirilmiştir. Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş literatürde yaygın kullanılan bazı spiking nöron modellerinin listesi aşağıda verilmiştir.

### Spiking Nöron Modellerinin Listesi

- 1) Hodgkin-Huxley
- 2) Morris-Lecar
- 3) Integrate and Fire
- 4) FitzHugh-Nagumo
- 5) Izhikevich
- 6) Adaptive Exponential Integrate-Fire
- 7) Wilson
- 8) Hindmarsh-Rose

Bu modellerin her biri farklı diferansiyel denklemler, değişkenler ve sabitlerden oluşmaktadır. Ayrıca bu modellerin her biri nöronal davranışlar bakımından birbirinden farklı özelliklere sahiptir. Bu bakımdan literatürde en yaygın kullanılan altı farklı nöron modeli olan HH, ML, FHN, IZHI, AEIF ve HR incelenmiş ve bu modellerin temelini oluşturan matematiksel denklemler kullanılarak modellerin simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Bu simülasyon sonuçlarından ilk olarak HH ve ML nöron modelleri aksiyon potansiyeli üretiminde iyon konsantrasyonlarının etkisi bakımından Matlab/Simulink tabanlı karşılaştırılmıştır. Daha sonra IZHI, AEIF ve HR spiking modelleri ise beyin neokorteksinde oluşan

zengin biyolojik nöron davranışlarını sergileme kabiliyetleri bakımından hangi nöronal davranışı ürettiği-hangi nöronal davranışı üretmediği açısından mukayese edilmişlerdir. Şekil 1.1’de yaklaşık formatı verilmiş olan nöronal işaretler aksiyon potansiyeli olarak adlandırılan elektriksel darbelerden oluşur. Şekil 1.1’de aksiyon potansiyelinin safhaları gösterilmiştir. Fiziksel, kimyasal ve elektriksel uyarılarla eşik voltajını aşabilen uyarı durumlarında aksiyon potansiyeli görülür [2]. Nöron hücresi zarı; canlı, esnek, uyarılabilir ve seçici geçirgendir. Üzerinde madde alışverişini sağlayan gözenekler bulunur. Bir molekülün zardan ne kadar kolaylıkla geçebileceği ya da zardan geçip geçemeyeceği molekülün ve hücrelerin özelliklerine bağlıdır. Zarı geçebilen iyonlar potasyum ( $K^+$ ), sodyum ( $Na^+$ ), klor ( $Cl^-$ ) ve kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ); geçemeyenler ise hücresel proteinler, ATP’nin fosfat grupları ve büyük organik moleküllerdir [3]. Nöronlardaki elektriksel aktivite, nöron membranı üzerindeki iyonik akımlar vasıtasıyla oluşur. İyonik akımların oluşmasını sağlayan en önemli etken ise hücre içerisinde bulunan iyonların yoğunluk değişimleridir.



Şekil 1.1. Aksiyon potansiyelinin safhaları

Yukarıdaki Şekil 1.1’de rakamlarla işaretlenmiş noktalar şunlardır: 1 dinlenme potansiyeli, 2 depolarizasyon, 3 hızlı sodyum ve yavaş potasyum kanallarının açılması, 4 hızlı sodyum girişi ve depolarizasyon, 5 sodyum kanallarının açılıp K kanallarının kapanması, 6 repolarizasyon, 7 hiperpolarizasyon, 8 K kanallarının kapanması, 9 hücrenin dinlenme durumuna dönüşünü ifade eder. Hücrede sodyum, potasyum, kalsiyum ve klor iyonları bulunmaktadır. Bu iyonların hücre içindeki ve hücre dışındaki yoğunlukları farklıdır. Tablo-1 hücrelerdeki tipik iyon yoğunluklarını göstermektedir. Hücre dışında  $Ca^{+2}$  iyon yoğunluğu düşük iken  $Na^{+}$  ve  $Cl^{-}$  iyonları yoğunlukları yüksektir. Hücre içinde ise  $K^{+}$  ve negatif iyonların yoğunlukları yüksektir.

**Çizelge 1.1.** Hücrelerdeki tipik iyon yoğunlukları ve denendiği nöron modeli

İyon	Hücre İçi (mM)	Hücre Dışı (mM)	Denendiği Nöron Modeli
<b>Kas hücresi</b>			
$K^{+}$	155	4	Morris-Lecar
$Na^{+}$	12.0	145	
$Cl^{-}$	3.8	120	
$Ca^{+2}$	$10^{-4}$	2.1	
<b>Mürekkkep Balığı</b>			
$K^{+}$	400	20	Hodgkin-Huxley
$Na^{+}$	50	440	FitzHugh-Nagumo
$Cl^{-}$	40-150	560	
$Ca^{+2}$	$10^{-4}$	10	
<b>Memeli Hücresi</b>			
$K^{+}$	140	5	AEIF
$Na^{+}$	5-15	145	Izhikevich
$Cl^{-}$	4	110	
$Ca^{+2}$	$10^{-4}$	2.5-5	

Hodgkin-Huxley zar modeli teorik bilimde ortaya atılan çoğu modelin temelini oluşturmaktadır. Bu model nöronun elektriksel karakteristiğinin incelenmesinde, özellikle aksiyon potansiyelinin üretilmesinin ve yayılımının açıklanmasında doğru sonuçlar veren detaylı bir modeldir [4]. Morris-Lecar nöron modeli, kondüktans tabanlı iki adet boyutsuz diferansiyel denklem içeren ve iki bölmeden oluşan bir modeldir. Kas fiberlerinin matematiksel tanımı olarak ifade edilir. Kalsiyum, potasyum ve ohmik yük akımlarını kullanır. 1980'lerde C. Morris ve H. Lecar, HH modelini sadeleştirerek  $Ca^{+2}$  kanalı voltaj kapısını ve gecikmeli  $K^+$  kanallarını kullanır [5]. Nöronlar spike, burst, sükûnet ve kaotik davranışlar gibi farklı dinamik davranışlar sergiler. IZHI modeli, Hodgkin-Huxley tipi nöron modellerin zengin dinamik davranışlarını içeren, Integrate-Fire benzeri nöron modellerin hesaplama kolaylığı sağlayan bir sinir hücresi modeli olarak literatüre sunulmuştur [6]. Memeli neokorteksindeki yirmi farklı nöron davranışını uygun seçilen parametrelere bağlı olarak gösterebilir [7]. Izhikevich nöron modeli gibi Adaptive Exponential Integrate Fire nöron modeli de basit bir model olmasına karşın çok sayıda ateşlemeli örüntü üretebilmektedir. Modelin, çıkışındaki membran zar gerilimini, giriş DC akım parametresi değiştirmektedir. Bu koşul hücrenin vuru oluşturma davranışına sebep olmaktadır. Adaptive Exponential Integrate Fire modelinin parametreleri, fizyolojik niceliklerle ilişkilendirilebilmekte olup hücrelerin biyofiziksel modeline uymaktadır. FitzHugh-Nagumo nöron modeli, Hodgkin-Huxley nöron modelinin sadeleştirilmiş şeklidir ancak FitzHugh-Nagumo nöron modeli nöron dinamiklerinden bir kısmını (Burst ve Kaotik) sergileyemez. Hindmarsh-Rose nöron modeli iki durum değişkeniyle tanımlanan FitzHugh-Nagumo nöron modeline bir durum değişkeni (toparlanma parametresi değişkeni ( $w$ )) daha ilave edilerek elde edilmiştir. Diğer modellere göre basit olmasına rağmen dinamik nöron davranışlarının çoğunu sergileyebilmektedir [8].

## **1.2. Sinir Sistemi**

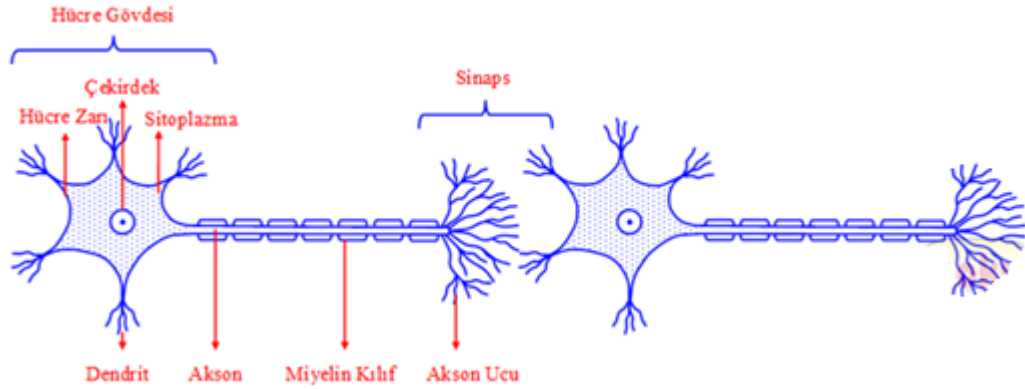
### **1.2.1. Sinir Sistemine Genel Bir Bakış**

Sinir sistemi insan vücudunun en karmaşık sistemlerinden biridir. Vücudun toplam kütlelerinin % 2'ni oluşturmaktadır. Sinir sistemini meydana getiren hücrelere nöron

adı verilir. Sinir sistemi canlıların iç ve dış çevresini algılayan, bilgi toplayan, bu bilgileri işleyen, sinyale çevirip iletebilen ve kasların kasılma aktivitesini düzenleyebilen sistemdir. Memeli beynin çalışabilmesi için nöron hücreleri arasındaki iletim zorunludur. Epilepsi, Menenjit, Şizofreni, Alzheimer ve MS (Multipl Skleroz) gibi hastalıklar insan sinir sistemini etkileyen hastalıklardır. [9].

### 1.2.2. Nöronlar

Sinir sisteminin en fonksiyonel birimi olan nöron, Waldeyer tarafından literatüre kazandırılan bir terimdir [9]. Nöronlar bir uyarı (impuls-impulse) karşısında uyarılabilen sinir hücreleridir. Sinirsel uyarıları, kimyasal veya elektriksel yolla iletirler. Nöronlar bilginin değerlendirip işlenmesi ve iletimi için tasarlanmışlardır. Örneğin, nöron hücreleri kas hareketlerini, öğrenme ve konuşma gibi bazı beyin faaliyetlerini düzenler. Yüksek uyum gerektiren bu görevler, elektriksel uyarıları yüksek hızda daha uzun mesafelere göndermek için nöronal yeteneğe sahip olmakla mümkündür. Bir insan beyninde  $1 \times 10^{11}$  civarında nöron hücresi vardır. Şekil 1.2’ de nöronun yapısı gösterilmiştir [9].



Şekil 1.2. Nöronun yapısı

### **1.2.2.1. Nöronun Yapısı**

Tek bir nöron, hücre gövdesi, dentritler ve akson olmak üzere üç ana kısımdan oluşur. Somadaki sitoplazmik organeller ve çekirdek merkezi işlem birimidir.

#### **1.2.2.1.1. Hücre Gövdesi**

Hücre gövdesi, hücrenin diğer kısımlarına göre daha büyüktür ve çekirdeğin merkezi burasıdır.

#### **1.2.2.1.2. Dendrit**

Dendritler, hücre gövdesinden hücre dışına uzanan ve diğer hücrelerden gelen uyarıların alınmasını sağlayan çok sayıdaki uzantılardır. Yapı olarak ağaç dallarını benzetebiliriz. Dendritlerin görevi sinir hücrelerinden gelen uyarıyı alıp diğer nöronun gövdesine iletmektir.

#### **1.2.2.1.3. Akson**

Nöron hücrelerinden çıkan uzun ve ince uzantılardır, nöronların en uzun kısmıdır. Hücrenin en temel bilgilerini en hızlı şekilde hücrenin merkezine iletirler. Bazı nöronlarda uzunlukları 80 cm kadar olabilir. Kendilerine gelen uyarıyı sonraki hücre veya hücre topluluklarına taşır. Her nöronda yalnızca 1 tane akson bulunur. Aksonların sonlandığı veya dallanarak genişlediği kısma, akson ucu denir. Bazı aksonlarda iletimin hızını on kata kadar arttıran miyelin kılıfı bulunur. Beyin ve omurilik sinirlerinde miyelin kılıfına sık rastlanır [10].

### **1.2.3. Sinaps**

Nöronlar arasındaki bağlantı noktalarıdır. Uyarının bir nöronun diğer bir nörona geçişi sinaps adı verilen geçiş noktaları sayesinde gerçekleşir. Yani presinaptik nöronun aksonunun, postsinaptik hücrenin dendriti ile temas ettiği bölgelerdir. Memeli beyininde daha çok kimyasal sinaps türü mevcuttur. AP sinapsa ulaştığında,



presinaptik terminalden sinaptik boşluğa nörotransmitter maddelerin salınmasına yol açacak biyokimyasal süreci tetikler. Verici moleküller postsinaptik tarafa ulaştıkları zaman, postsinaptik zardaki özel reseptörler tarafından algılanır ve hücre dış kısmından gelen iyonların hücre iç kısmına akması bazı özel kanallar aracılığıyla doğrudan gerçekleştirilir. Sinaps boşluğundan uyarımın iletimi nörotransmitterler sayesinde gerçekleşir. Nörotransmitter maddeler, iki ve daha fazla sinir hücresi arasındaki bağlantıyı gerçekleştiren kimyasal maddelerdir. Nöronlar, kimyasal sinapslara ek olarak elektriksel sinapslar ile de birleştirilebilir. Bazı özel membran proteinleri, iki veya daha fazla nöron arasında elektrik bağlantısı yapar [11] .

#### **1.2.4. Nöronlarda Sinyal Oluşturma**

Sinir sistemi, çok fazla miktarda bilgiyi almak, işlemek ve değiştirmek için nöron ağlarını kullanır. Nöronlar, AP olarak adlandırılan elektriksel uyarıları hem üretip hem de ileterek uyarılara yanıt verebilirler. Bu elektriksel sinyaller daha sonra diğer nöronlar ile sinir ağlarına iletilebilir. Aşağıdaki hücresel yapılar, AP oluşumunda sinir hücrelerine yardımcı olurlar.

##### **1.2.4.1. Hücre Zarı**

Hücre zarı, fosfolipid bir çift katmandan oluşur. Fosfolipitler, fosfat ve lipitlerden oluşan özel moleküllerdir. Lipit tabakası iyonların hareketine karşı oldukça dirençli olduğu için bir izolatör görevi görür. Hücre zarında gömülü olarak çok sayıda farklı protein tipi vardır. Bu proteinlerin bazıları, hücre zarını geçmek için iyon kanalları oluştururlar. İyon kanalları, hücre membranına gömülmüş büyük protein molekülleridir. Kanal proteinleri, hücre dışı ortamlardan hücre içi ortamlara geçmek üzere farklı moleküller için küçük açıklıklar oluştururlar. Bu protein kanallarından bir kısmı, çok özel iyon türlerini membranın bir tarafından diğer tarafına hareket ettirebilirler. Örneğin Na-K Pompası, hücre zarı boyunca sodyum ve potasyumu aktarmak için ATP enerjisi kullanır [12].

#### **1.2.4.1.1. Hücre Zarının Elektriksel Özellikleri**

Hücresinin temel elektriksel özellikleri aksiyon potansiyeli ve dinlenme potansiyelidir. Dinlenme potansiyeli kas sinir liflerinde -40 mV ile -60 mV arasındadır. Dinlenme potansiyeli değerini belirleyen hücre içi ve hücre dışı iyon miktarı dağılımıdır. Hücre içi ortamda hücre dışı ortama göre potasyum daha fazla sodyum daha az bulunur. Protein ve fosfatlar hücre içinde klor iyonları ise hücre dışında daha fazla bulunur. Hücre zarının lipid tabakadan oluşması sebebi ile yağda çözünen moleküller direk geçebilirken suda eriyebilen iyonların geçişi voltaj duyarlı kapılarla gerçekleşir. Aksiyon potansiyelin değişimini etkileyen faktörler ise zarın iyon geçirgenliğinin değişmesi ve zardan geçebilen iyon miktarının değişmesidir.

#### **1.2.4.2. İyon Kanalları**

##### **1.2.4.2.1. Voltaj Duyarlı Kanallar**

Hücre zarında gömülü iyon kanalı türüdür. Bu kanalın en önemli özelliği, zarda meydana gelen potansiyel fark değişimlerinde aktive olmasıdır. Voltaj duyarlı iyon kanalları pasif durumda iken kanal kapalıdır ve iyon akışı yoktur. Membran istirahat halinde iken bu durum yaygındır. Membran potansiyeli belirli bir eşik değerine ulaştığı anda kanal hızlı bir şekilde açılmaya başlar. Voltaj duyarlı iyon kanalları hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasındaki iyon taşınmasından sorumludur. Bu kanallar bazı iyon türlerine karşı geçirgenlik gösterir. Örneğin, voltaj kapılı sodyum kanalları sadece sodyum iyonlarına karşı geçirgendir, voltaj kapılı kalsiyum kanalları da sadece kalsiyum iyonlarına karşı geçirgendir. Voltaj kapılı iyon kanalları pozitif bir geri besleme döngüsü başlatarak AP oluşmasına ve yayılımına katkıda bulunur. Başka bir ifadeyle zar potansiyelinde meydana gelen bir değişiklik voltaj kapılı iyon kanallarını etkinleştirir ve böylece zar iletkenliğini ve dolayısıyla iyonik akım akışını artırır. Sonuç olarak, daha çok voltaj kapılı iyon kanalları etkinleştirilecek ve bu da iyon akımı artışına neden olacaktır. Bir aksiyon potansiyeli, eşik potansiyeli olarak adlandırılan belirli bir seviyeye eriştiğinde başlatılır. Eşik seviyesine ulaşılması membran potansiyelinin hızlı bir şekilde artmasına neden olacaktır. Voltaj kapılı iyon kanallarının biyofiziksel özellikleri aksiyon potansiyel eğrisinin şeklini etkiler. Voltaj

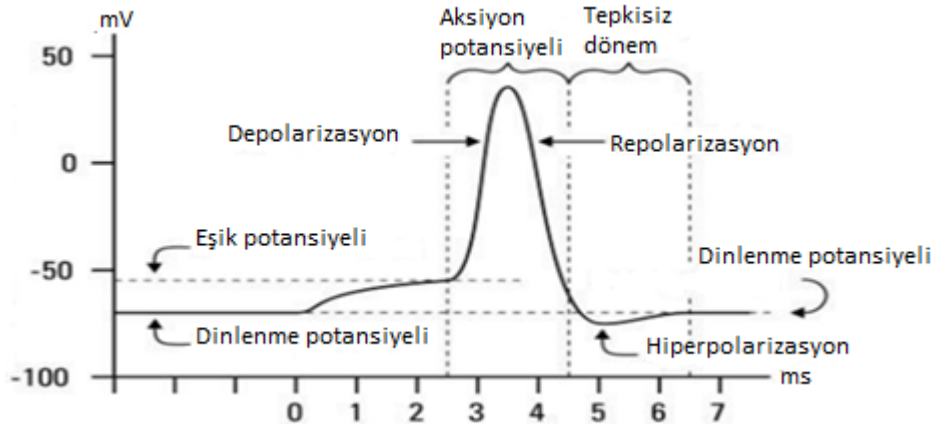
duyarlı kalsiyum kanalı kas liflerinde önemli bir bileşen olup kasın kasılma sürecini başlatır [13,14].

#### **1.2.4.2.2. Sızıntı Kanalları**

İyonların bir hücre zarını geçmesinin bir başka yolu, sızıntı kanallarıdır. Bu kanallar pasif veya rastgele kapılıdır. Başka bir ifadeyle, bu kapılar rastgele açılıp kapanırlar. Voltaj kapılı kanalların aksine, bir sızıntı kanalının açılıp kapanmasına neden olabilecek belirli bir olay yoktur. Bu tür iyon kanalları açık ve kapalı durumlar arasında kendine özgü değişim oranına sahiptir. Sızıntı kanalları, iyonların hücre dışı ortamdan hücre içi ortamına geçmesini ve tersini sağlar. İyonlar daha düşük konsantrasyon yönünde aktığı için kaçak kanalları dinlenme potansiyeli üzerinde büyük bir etkiye sahiptir [13].

### **1.3. Aksiyon Potansiyeli**

Aksiyon potansiyeli, bir hücrenin zarı boyunca seyahat eden elektrik boşalmasının dalgalı şeklidir. Aksiyon potansiyelleri, canlıların yaşamı için vazgeçilmez bir özelliktir, dokular arasında bilgi aktarımında kilit rol oynamaktadır. Aksiyon potansiyelleri birçok hücre türü tarafından oluşturulabilir, ancak nöronlar arasındaki iletişimi ve sinir hücrelerinden kaslar ve bezler gibi diğer vücut dokularına bilgi iletmek için sinir sistemi tarafından en yaygın şekilde kullanılır. Aksiyon potansiyelleri, tüm hücre tiplerinde aynı değildir ve aynı hücredeki farklı lokasyonlarda değişik özellikler gösterebilir. Örneğin, kardiyak hücrelerinin aksiyon potansiyelleri, çoğu nörondaki aksiyon potansiyellerinden önemli ölçüde farklıdır. Yeterli derecede bir uyarı ile uyarılabilen bir hücrenin hücre zarından belli bir akım geçtiğinde, eylem potansiyeli adı verilen zar potansiyelinde bir değişiklik oluşur. Bu değişikliğin en genel hali Şekil 1.3 gösterilmiştir [15].



**Şekil 1.3.** Aksiyon potansiyelinin yapısı

### 1.3.1. Aksiyon Potansiyelinin Tanımı

Membran potansiyelinin hızla yükselmesi ve düşmesi, hücre membranında tutarlı bir yörüngeye uyarak Aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır. Daha önce de belirtildiği gibi, nöronlarda, aksiyon potansiyeli bilgi aktarımında kilit rol oynamaktadır. Aksiyon potansiyelinin üretilmesi sinir bilgilerinin diğer nöronlara iletmesini kolaylaştırır. Bu süreç tüm sinir iletişimi için temel oluşturur. Aksiyon potansiyeli hücre gövdesinde "tetikleyici bölge" de gerçekleşir. Akson terminal uçlarına ulaşan bir hareket potansiyeli, sinaptik aralıkta kimyasal veya elektriksel sinyal şeklinde harekete geçecektir. Sinaptik boşluğun presinaptik bölgesinden nöron bu sinyalleri gönderiyor; bu sinyaller, sinaps boyunca nöronların postsinaptik bölgesine ilerleyerek süreci tamamlıyor ve daha sonra bu süreç yeniden başlatılıyor [15].

### 1.3.2. Dinlenme Potansiyeli

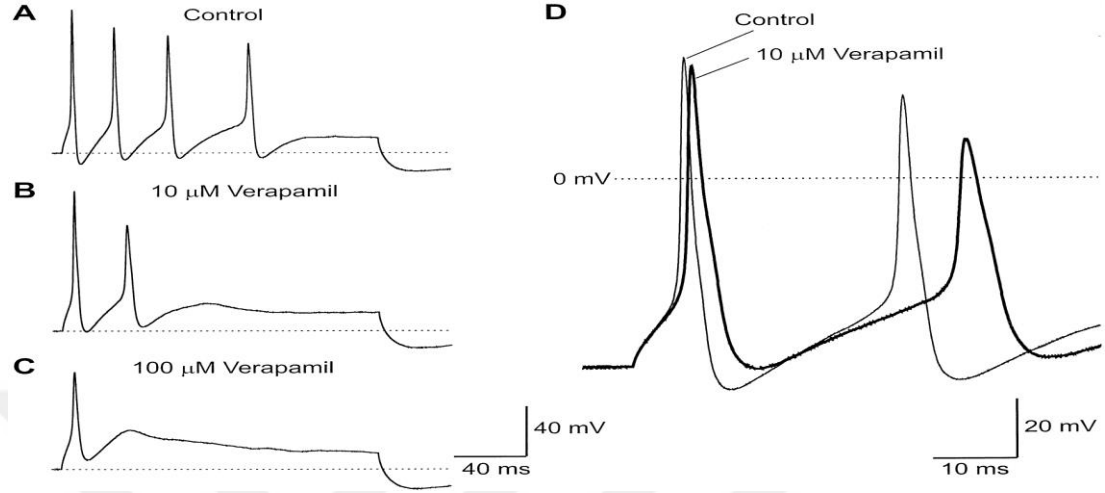
Tüm hücre zarlarında bulunan potansiyel fark genellikle hücre içi hücre dışına göre negatiftir. Dinlenme halindeki membran içi ile dışı arasındaki potansiyel farka istirahat potansiyeli denir ve yaklaşık olarak -70 mV'dir, buradaki negatif işaret hücrenin dışına göre negatif olduğunu gösterir. Bu potansiyel farkın oluşmasının birkaç önemli faktörü vardır, en önemlisi iyonların hücre zarı boyunca taşınmasını ve membranın bu iyonlara seçici geçirgenlik göstermesidir. Potasyum ve sodyum

iyonlarının hücrenin içine ve dışına aktif nakli, hücre zarı boyunca dağılmış bir dizi sodyum-potasyum pompası ile gerçekleştirilir. Her Na-K pompası her üç iyon için iki potasyum iyonu hücreye nakleder. Bu, hücre zarı boyunca pozitif yüklü iyonların belirli bir dağılımını oluşturur, hücre içerisinde daha fazla sodyum ve hücre dışarısında daha fazla potasyum bulunur. Bazı durumlarda elektrojenik sodyum-potasyum pompaları dinlenme membran potansiyeline önemli bir katkıda bulunur, ancak çoğu hücrede dinlenme potansiyelinin değerine hâkim potasyum kaçak kanalları vardır. Sodyum ve potasyum iyonları, elektrokimyasal etki altında açık iyon kanalları boyunca yayılır. Dinlenme potansiyelinde, sodyumun hücreye net akışı potasyumun hücre dışındaki net hareketine eşittir. Bununla birlikte, dinlenme hücresi zarı her zaman açık olan potasyum kaçak kanallarından dolayı potasyuma karşı sodyumdan yaklaşık 75 kat daha geçirgendir. Sonuç olarak, hücrenin istirahat zar potansiyeli, sodyumun denge potansiyelinden potasyum denge potansiyeline daha yakındır. Hücrenin dinlenme potansiyeli kabaca -70 mV'dir. Dinlenme potansiyeli gibi birçok nöronun aksiyon potansiyeli, hücre zarının sodyum ve potasyum iyonlarına geçirgenliğine bağlıdır [16].

### **1.3.3. Aksiyon Potansiyelinin Üretimi**

Yeterli derecede bir uyarı ile uyandırılabilen bir hücrenin hücre zarından belli bir akım geçtiğinde, eylem potansiyeli adı verilen zar potansiyelinde bir değişiklik oluşur. Bununla birlikte, uyarı akımı bir aksiyon potansiyeli ortaya çıkarmak için yeterli büyüklükte değilse, kademeli bir potansiyel olarak adlandırılan membran potansiyelinden daha küçük bir değişiklik oluşur. Dolayısıyla, sinir hücreleri, uyarı akımı büyüklüğüne bağlı olarak kademeli bir potansiyel veya eylem potansiyeli üretme kapasitesine sahip olurlar. Bu potansiyelleri üreten mekanizma uyarı akımının büyüklüğü ve zar potansiyeli arasındaki ilişkiye de farklıdır. Kademeli potansiyeller uyarı akımının büyüklüğü ve zar potansiyeli arasında sürekli bir ilişki gösterirken; aksiyon potansiyelleri uyarı akımının büyüklüğü ve zar potansiyeli arasında süreksiz bir ilişki olduğunu gösterir. Kademeli potansiyeller voltaj kapılı iyon kanallarını aktive edemez ve bu nedenle bağımlı bir ilişkiye tabi tutulur. Aksiyon potansiyelleri, voltaj kapılı iyon kanallarını aktive ederek membran geçirgenliğini büyük ölçüde değiştirerek, zar potansiyelini uyarı akımının büyüklüğüne göre bağımsız olarak

değiştirebilir. Kademeli bir potansiyel ve aksiyon potansiyeli boyunca zar tepkisi Şekil 1.4'de gösterilmektedir [15].



**Şekil 1.4.** Kademeli potansiyel değişime bağlı olarak hücre zarının tepkisi [15].

#### 1.3.4. Aksiyon Potansiyelinin Safhaları

Tüm hücrelerin zar potansiyeli vardır, nöronlar ve kas hücreleri de dâhil olmak üzere sadece belirli türdeki hücreler zar potansiyellerinde değişiklikler üretebilir. Topluca bu hücrelere uyarılabilir hücreler denir. Nöronlar, voltaj kapılı iyon kanalları olarak adlandırılan özel iyon kanallarına sahiptir. Hücrenin aldığı uyarılara tepki olarak zar potansiyelini değiştirmek için voltaj duyarlı potasyum kanalları açılırsa potasyum akışı artar ve zar potansiyeli daha negatif hale gelir. Memrandaki böyle bir elektriksel artış, hiperpolarizasyon olarak adlandırılır. Uyarıcı tarafından açılan kanal sodyum kanalı ise, artan bir sodyum akımı varsa zar potansiyeli artacaktır. Elektriksel böyle bir azalmaya depolarizasyon denir. Bu tip uyarılarla üretilen voltaj değişikliklerine kademeli potansiyeller denir çünkü değişimin büyüklüğü (hiperpolarizasyon veya depolarizasyon) uyarının gücüne bağlıdır. Daha büyük uyarılar daha fazla kanal açacak ve daha büyük bir değişiklik üretecektir [16]. Aksiyon potansiyelinin oluşumunda olayların sırası aşağıda özetlenmiştir.

#### **1.3.4.1. Dinlenme potansiyeli**

Dinlenme potansiyelinde bazı potasyum kaçak kanalları açıktır ancak voltaj kapılı sodyum kanalları kapalıdır. Potasyum konsantrasyonu aşağı doğru yayan potasyum iyonları negatif bir zar potansiyeli oluşturur.

#### **1.3.4.2. Uyarım**

Bir uyarıcının neden olduğu lokal bir membran depolarizasyonu, hücre yüzey membranında voltaj kapılı sodyum kanallarının bazılarının açılmasına neden olur ve bu nedenle sodyum iyonları elektrokimyasal bir şekilde zar boyunca kanallardan difüze olur. Pozitif yüklü olduklarından, membranın potansiyel farkı negatiften pozitive dönüşmeye başlar. Başlangıçta, sodyum iyonlarının içe doğru hareketi zar potansiyeli tarafından da tercih edilmektedir [17].

#### **1.3.4.3. Yükselen faz**

Sodyum iyonları içeri girdiğinde daha fazla sodyum kanalı açılır, bu da sodyum iyonlarının daha fazla içeri akımına neden olur. Bu olay olumlu bir geribildirim örneğidir. Daha fazla sodyum kanalı açıldığında, sodyum akımı potasyum akımını kontrol eder ve zar potansiyeli içeride pozitifleşir [17].

#### **1.3.4.4. Zirve**

Yaklaşık +30 mV'luk bir zar potansiyelinin oluşturulması pozitif zar potansiyeline duyarlı sodyum kanallarının voltaja duyarlı inaktivasyon kapılarını kapatarak daha fazla sodyum akışını engeller. Bu olay gerçekleşirken, voltaj kapılı potasyum kanallarındaki voltaja duyarlı aktivasyon kapakları açılmaya başlar [17].

#### **1.3.4.5. Düşen evre**

Voltaj kapılı potasyum kanalları açıldığında, potasyum konsantrasyonları tarafından yönlendirilen ve başlangıçta içerideki pozitif elektrik yükü tarafından tercih edilen

potasyum iyonlarının dışarıya doğru geniş bir hareketi vardır. Potasyum iyonları yayılırken, pozitif yük hareketleri membran potansiyelinin tersine çevrilmesini ve nöronun istirahat potansiyeline doğru repolarizasyonuna neden olur [17].

### **1.3.5. Aksiyon Potansiyeli Yayılımı**

Miyelinsiz aksonlarda aksiyon potansiyelleri, pasif yayılım gösteren membranda depolarizasyon ve voltaj kapılı sodyum kanalları arasındaki bir etkileşim olarak yayılır. Hücre zarı voltaj kapılı sodyum kanallarını açacak kadar depolarize olduğunda sodyum iyonları kolaylaştırılmış difüzyonla hücreye girer. İçeride pozitif yüklü sodyum iyonları elektrostatik itme ile komşu iyonları iter ve membrandan negatif iyonları çeker. Sonuç olarak pozitiflik dalgası aksonun üzerinde yayılarak herhangi bir iyon çok uzaklaşmadan devam eder. Süreç, zarın her bölümünde yeniden bir etki potansiyeli ile akson uzunluğu boyunca kendisini tekrarlar [17].



## 2. NÖRON MODELLERİ VE MATLAB SİMÜLASYONLARI

### 2.1. Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

#### 2.1.1. Modelin Tarihçesi

Alan Hodgkin ve Andrew Huxley 1952 yılında The Journal of Physiology dergisinde matematik ve fizyoloji alanında sırasıyla beş farklı makale yayınlamıştır [4, 18, 19]. Bu makalelerde aksiyon potansiyelinin nasıl başladığını ve aksiyon potansiyelinin akson boyunca yayılımının nasıl gerçekleştiğini dört farklı doğrusal olmayan adi diferansiyel denklem kullanarak modellemiştir [4, 18]. Bu denklemler aşağıda (2.1), (2.2), (2.3) ve (2.4) ile gösterilmiştir.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_K n(V_m - V_K) + G_{Na} m^3 h(V_m - V_{Na}) + G_L(V_m - V_L) - I_m \quad (2.1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_n(1 - m) - \beta_m m \quad (2.2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (2.4)$$

1963 yılında fizyoloji ve tıp alanında Nobel ödülünü alan bu çalışma hala günümüzde birçok nöron modelinin temelini oluşturmaktadır.

#### 2.1.2. Modelin Tanımı

Teorik sinir biliminde en önemli modellerden biri dev mürekkep balığı aksonunun fizyolojik incelenmesiyle ortaya çıkan Hodgkin-Huxley modelidir. Hodgkin-Huxley, sinir hücrelerinin dentritleri vasıtasıyla alınan uyartımın akson ucunda bir aktivasyon oluşturmasıyla akson üzerinden akan elektrik akımını paralel kondüktans modeli ile tanımlamıştır. Yarı geçirgen bir hücre zarı, hücre içi ortamdan hücre dışı ortamı

birbirinden ayırır ve kapasitör gibi davranır. Eğer uyarılabilen membrana dış bir akım uygulanırsa membran kapasitansı yüklenebilir ve iyon kanallarına doğru yayılabilir. Alan Hodgkin ve Andrew Huxley, hücre zarındaki gerilimin ve bu gerilim değişimlerinin membran boyunca meydana gelen iyonik akımlardan kaynaklandığını dört adet akım bileşeni ile ifade etmiştir [18].

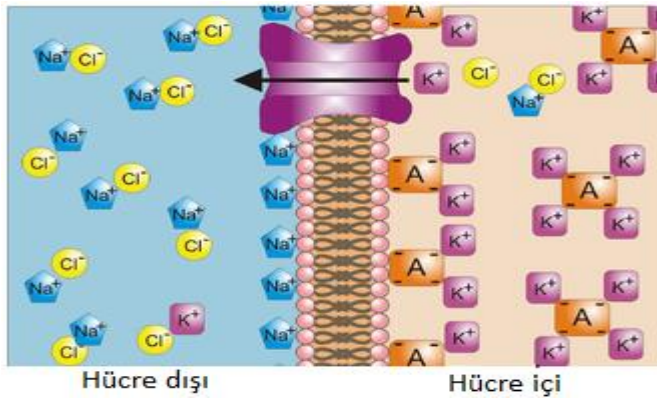
1-Sodyum kanal akımı ( $I_{Na}$ )

2-Potasyum kanal akımı ( $I_K$ )

3-Sızıntı kanal akımı ( $I_{Leak}$ )

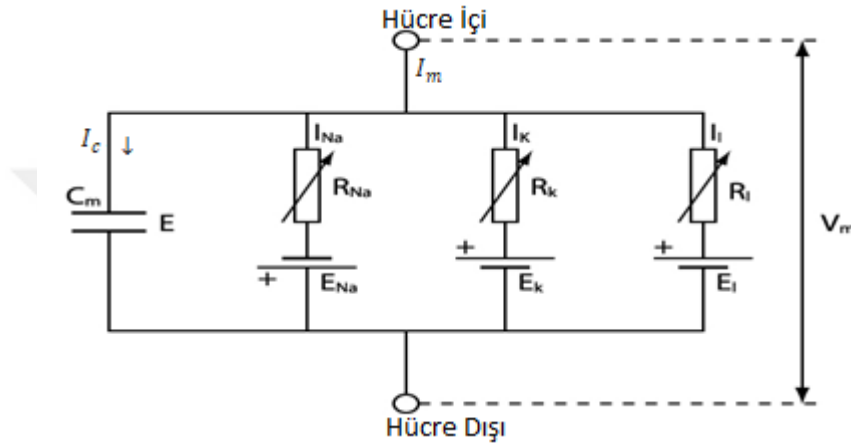
4-Kapasitif akımı ( $I_C$ )

Hodgkin-Huxley modeline göre bu kanalların her biri bağımsız olarak tek bir iyon taşır. Örneğin potasyum kanalları sadece potasyum iyonlarını taşırken sodyum kanalları da sadece sodyum iyonları taşır. Sızıntı kanallarının ise seçici geçirgenliği yoktur, farklı tip iyonları taşıyabilir. Membran çift lipid katmandan oluştuğu için hücre içi ile dışını ayırmaktadır ve aynı zamanda oldukça iyi bir iletkenidir. Membranın çift fosfolipid yapısı aşağıdaki şekilde görüldüğü gibidir.



Şekil 2.1. Hücre zarının çift fosfolipid tabakası

Hücre zarı bu özelliğinden dolayı pozitif yükleri membranın iç yüzünde ve negatif yükleri membranın dış yüzünde biriktiren bir kapasitör görevi görür. Membranda biriken bu yüklerin zamanla değişimi kapasitif akım olarak davranır. Bu model direnç ve kapasitör gibi basit pasif devre elamanlarıyla temsil edilir. Yukarıdaki akımların oluşturduğu Hodgkin-Huxley modeli elektriksel eşdeğer devresi Şekil 2.2’de görüldüğü gibidir [18].



**Şekil 2.2.** Hodgkin-Huxley modeli elektriksel eşdeğer devresi [18].

Sinir hücreleri zar içi ve dışı arasında bir gerilim farkına sahiptir ve bu gerilim farkı membran gerilimi ( $V_m$ ) olarak ifade edilir. Zar akımı da  $I_m$  olarak ifade edilir. Akımlar dört kola ayrılır ve her kol farklı akımı temsil eder. Kapasitif akım  $I_c$  ile temsil edilir ve geriye kalan üç kol üzerindeki akım hücre zarı üzerinde yer değiştiren akımı temsil eder. Bunlar sodyum, potasyum ve kaçak iyonların oluşturmuş olduğu akımlardır. Sodyum, potasyum ve her iyon akımı için Nernst denge potansiyeli tarafından iletkenliğin değişimi kontrol edilir. Sodyum ve potasyumun iletkenliği kondüktansı ve zar potansiyeli zamana bağlıdır. Kaçak akım kolunun kondüktans ve iletkenliği ise sabit kabul edilir. Kirşof akımlar yasasını kullanarak eşdeğer devrenin membran akımı aşağıdaki denklemde ifade edilmiştir [19].

$$I_m = I_c + I_{Na} + I_K + I_{Leak} \quad (2.5)$$

Yukardaki denklemde ohm yasasına göre kondüktans ve kapasitansları yerleştirirsek;

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + G_K(V_m, t)(V_m - V_K) + G_{Na}(V_m, t)(V_m - V_{Na}) + G_L(V_m - V_L) \quad (2.6)$$

Burada  $V_K, V_{Na}$  Nernst denge potansiyeli,  $C_m$  zar kapasitansı ve  $G_{iyon}(V_m, t)$  terimi ise membran potansiyeli ve zamanın bir fonksiyonu olarak iyon iletkenliğini belirtir. Hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonlarına bağlı olarak herhangi bir iyonun elektrokimyasal denge potansiyeli Nernst denklemi tarafından hesaplanabilir [20]. Nernst denklemi seçici geçirgen bir ortamda elektriksel potansiyeli ifade eder. Sadece tek bir iyon için tanımlanmıştır. Eğer ortamda birden çok iyon varsa hepsi için eşit geçirgenlik varsayılmaktadır. Sadece pasif hareketlere uygulanabilmektedir. Denklem en genel hali aşağıda gösterilmiştir.

$$E_i = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{in}}{C_{out}} \quad (2.7)$$

Burada  $R=8.314 \text{ J/K.mol}$ ;  $F=96500 \text{ C/mol}$ ;  $T=\text{Sıcaklık (Kelvin)}$ ;  $z=\text{İyon değeri}$  (Na ve K için 1 alınır, Cl için -1 alınır);  $C_{out}=\text{İyonun hücre dışı konsantrasyonu}$ ;  $C_{in}=\text{İyonun hücre içi konsantrasyonudur}$ .

$$E_{Na} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{i,Na}}{C_{o,Na}} \quad (2.8)$$

$$E_K = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{i,K}}{C_{o,K}} \quad (2.9)$$

$$E_{Cl} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{i,Cl}}{C_{o,Cl}} \quad (2.10)$$

Yukardaki eşitlikler sodyum, potasyum ve klor iyonlarına ait Nernst gerilimleridir. Hücre içi ve hücre dışı arasında iyonları dengede tutmak için gerekli olan gerilim değerini verir. Mürekkep balığı aksonu için  $E_{Na} = 50mV$ ,  $E_K = -77mV$  ve  $E_L = -49mV$  olarak hesaplanmıştır. Burada kaçak bileşen hariç diğer iyonik iletkenlerin değeri membran gerilimine bağlıdır. Kaçak iletkenlik sabit olup değeri  $0.3 \text{ mS/cm}^2$  dir. İyonik iletkenlik, voltaj kenetleme deneyi çalışmalarında doğrudan iyonik akım ölçümleriyle elde edilmiştir. İletkenlik  $V_m$ ' nin farklı değerleri için sodyum ve potasyum akımlarının ölçümünden zamanın bir fonksiyonu olarak  $G_{Na}=120 \text{ mS/cm}^2$ ,  $G_K=36 \text{ mS/cm}^2$  ve  $G_L=0.3 \text{ mS/cm}^2$  değerlerinde hesaplanmıştır [19]. Potasyum iletkenliğinin yükselme hızı oranı sodyum iletkenliğinin zayıflama hızına kabaca

benzemektedir. Bu iletkenlik değişikliklerinin zamansal davranışı ve genliği membran potansiyeline bağlıdır. Klor iyonlarının hücrenin iç kısmında konsantrasyonu oldukça düşük olduğundan aksiyon potansiyeli oluşumunda etkisi oldukça azdır. Sodyum ve potasyum dışındaki diğer iyonlar da aynı benzer özelliği gösterdiği için genelleştirilir. Bu iyonlarının toplamının geçtiği kanallara sızıntı kanalları denilir. Bu kanallarda tersine bir akım söz konusudur. Ve bu kanalların iletkenliği ( $G_L$ ) sabit kabul edilir. Sızıntı kanalların voltajı da sabit olduğ u kabul edilir çünkü tüm iyonik akımların toplamı zar dinlenme halindeyken sıfır olur. Hodgkin ve Huxley, iyonik iletkenlikleri  $m$ ,  $n$  ve  $h$  geçiş parametreleriyle birlikte membran potansiyel değişikliklerine karşı dinamik iletkenlik tepkisini birinci dereceden kinetik denklemler ile tanımlar. Sodyum iletkenlikleri arasındaki bağlantı  $m$  ve  $h$  parçacıkları ile temsil edilir [19,21].

$$G_{Na} = G_{Na(max)}m^3h \quad (2.11)$$

Burada  $G_{Na(max)}$  sodyum iyonlarının maksimum değerini verir.  $m$  sodyum kanal aktivatasyonunu,  $h$  sodyum kanalı inaktivatasyonunu temsil eder.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_n(1 - m) - \beta_m m \quad (2.12)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.13)$$

Aktarım hızı katsayıları ( $\alpha_n$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$ ,  $\beta_h$ ) voltaj bağımlıdır, zaman bağımlı değildir. Potasyum iletkenlikleri arasındaki bağıntı ise  $n$  parçacığı ile temsil edilir.

$$G_K = G_{K(max)}n \quad (2.14)$$

Burada  $G_{K(max)}$  potasyum iyonlarının maksimum değerini verir. Potasyum kanal aktivasyonunun davranışı aşağıdaki denklem tarafından temsil edilmektedir.

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - b_n n \quad (2.15)$$

### 2.1.2.1. Potasyum Akımları

Hodgkin-Huxley potasyum akımını aşağıda gösterildiği gibi tanımlamıştır.

### 2.1.2.1.1. Potasyum Aktivasyonu

$$I_K = G_K n^4 (V - E_K) \quad (2.16)$$

Burada aksonun dinlenme potansiyeline göre maksimum kondüktansı  $G_K = 36 \text{ mS/cm}^2$  ve potasyum voltajı ise  $E_K = -12 \text{ mV}$ 'dur.  $n$  kurgusal bir aktivasyon parçacığının durumunu tanımlar. Sıfır ile bir arasında boyutsuz bir sayıdır. Voltaja bağlı olarak  $t$  zamanda açık olan potasyum kanalları sayısının oranını veya kanalın açık olma olasılığını ifade eder. Potasyum iyonlarının zar içinden geçişi birinci derece kinetik bir model ile aşağıdaki gibi gösterilebilir [4,22].

$$n \xrightleftharpoons[b_n]{\alpha_n} (1 - n) \quad (2.17)$$

Hodgkin ve Huxley, voltaj duyarlı potasyum kanallarının  $n$  parçacıkları (Elektrik yüklü parçacıklar) tarafından kontrol edildiğini varsaymışlardır.  $N$  sayıdaki parçacığın açık konumunda kalma olasılığını  $n$  ile gösterip kapalı konumda kalma olasılığını  $1-n$  ile göstermişlerdir. Hız sabiti olan  $\alpha_n$ , parçacıkların membranın iç yüzeyden dış yüzeyine hareketinin oranını tanımlar. Hız sabiti olan  $b_n$  ise ters hareketin oranıdır.  $n$  "1" yaklaştığında potasyum aktivasyon kanalı tamamen açılır ve potasyum iyonları girişi gerçekleşir ve repolarizasyon başlatılır [4]. Zar potansiyelindeki değişimin ardından potasyum kanallarındaki parçacık geçişlerinin yeniden dağılması aşağıdaki denklemle gösterilmiştir.

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - b_n n \quad (2.18)$$

2.13'deki eşitliğin çözümünün üstel formu aşağıdaki gibidir.

$$n(t) = n_\infty - (n_\infty - n_0) e^{-(\alpha_n - b_n)t} \quad (2.19)$$

Membran gerilimdeki değişim ile birlikte  $n$  exponansiyel bir şekilde ilk değerinden ( $n_0$ ) son değerine ( $n_\infty$ ) belli bir oranda artar. Membran potansiyelin yeni değeri geçiş parçacıkları ve hız sabitleri ( $\alpha_n$  ve  $b_n$ ) tarafından yönlendirilir. Depolarizasyon sonrası potasyum iletkenliğindeki artış  $n^4$  oranındadır [4].

Mürekkep balığı membranının en çarpıcı özelliklerinden biri iletkenlik ile membran potansiyeli arasındaki eğilimidir. 20mV'un altındaki potasyum membran iletkenliğinin kararlı durumu, V'yi 4,8 mV değiştirerek voltaj duyarlılığını daha da

yükseltir. Daha yüksek depolarizasyon seviyeleri için membran iletkenliğinde doyma başlar. Bu ilişki, hız sabitlerinin gerilim bağımlılığına yansiyacaktır. Hodgkin ve Huxley, hız sabitlerinin voltaja bağımlılığını aşağıdaki gibi ifade etmişlerdir.

$$\alpha_n(v) = \frac{100-V}{100(e^{\frac{10-V}{10}} - 1)} \quad (2.20)$$

$$\beta_n = 0.125e^{-V/80} \quad (2.21)$$

Burada  $V$  aksonun dinlenme potansiyeline göre mV cinsinden zar potansiyelini ifade eder. Değişken  $\alpha_n$  iyonların hücre dışı boşluğundan hücre içi bölmeye aktarımını temsil eder. Buna göre  $\beta_n$  ise hücre iç kısmından dış kısmına aktarımını temsil eder. Yukarıdaki iki hız sabitinde Hodgkin-Huxley'in yapmış olduğu voltaj kenetleme deneyindeki verilere uygun fonksiyonlardır [18,22].

### 2.1.2.2. Sodyum Akımları

Sodyum iletkenlik dinamiği potasyuma göre biraz daha karmaşıktır. Sodyum akımının iletkenlik davranışına ulaşmak için sodyum aktivasyon parçacığı  $m$ 'nin yanı sıra inaktivasyon parçacığı olan  $h$ 'in da varlığı söz konusudur.

$$I_{Na} = G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) \quad (2.22)$$

Maksimum sodyum iletkenliği  $G_{Na}=120 \text{ mS/cm}^2$  ve sodyum denge potansiyeli  $E_{Na} = 115 \text{ mV}$ .

#### 2.1.2.2.1. Sodyum aktivasyonu

Geçiş parçacıklarının zar içerisinden hareketi aşağıda birinci derece kinetik model ile gösterilmiştir.

$$m \xrightleftharpoons[\beta_m]{\alpha_m} (1 - m) \quad (2.23)$$

Bu model sodyum kapılarının açılmasını ve depolarizasyon adımının başlamasını tanımlar. Burada elektrik yüklü  $m$  parçacıkları vardır. Sodyum kanallarının açık-kapalı olmak üzere iki durumu söz konusudur. Elektrik yüklü  $m$  parçacıkların oranı

voltaja duyarlı kanalların açık konumda olması oranını ifade ediyorsa;  $(1 - m)$  kapalı konumda olması oranını ifade eder. Sodyum aktivasyon davranışını ifade eden denklem aşağıda verilmiştir.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_n(1 - m) - \beta_m m \quad (2.24)$$

Burada  $dm/dt$  zarın iç kısmının dış yüzeyine tutunan geçiş parçacıklarının net değişimin oranıdır.  $\alpha_n(1 - m)$  ifadesi geçiş parçacıklarının zarın içinden çıkma oranıdır.  $\beta_m m$  parçacıkların dış yüzeyden çıkma hızıdır. Bu oranlar arasındaki fark  $m$ 'deki değişimin net oranıdır.

Hem  $\alpha_m$  hem de  $\beta_m$  sabitleri Hodgkin-Huxley'in yapmış olduğu voltaj kenetleme deneyindeki verilere uygun fonksiyonlardır ve aşağıdaki gibi ifade edilirler [23].

$$\alpha_m(V) = \frac{25 - V}{10(e^{(25 - V)/10} - 1)} \quad (2.25)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-V/18} \quad (2.26)$$

#### 2.1.2.2.2. Sodyum inaktivasyonu

Sodyum kanalı, sodyum aktivasyon kapısı  $m$  ve sodyum inaktivasyon kapısı  $h$  ile kontrol edilir. Sodyum kondüktansı artmasıyla depolarizasyon gerçekleşir ve sodyum aktivasyonu olarak bilinir. Depolarizasyon sonrası sodyum iletkenliğindeki gecikmeli düşüş, sodyum inaktivasyonu olarak bilinir. Zar içindeki sodyum inaktivasyon geçiş parçacıkları hareketi birinci dereceden kinetik model biçiminde aşağıdaki gibi gösterilir.

$$h \xrightleftharpoons[\beta_h]{\alpha_h} (1 - h) \quad (2.27)$$

Sodyum aktivasyon kapısı gibi, inaktivasyon geçiş parçacıkları da pozitif bir geçiş parçacığı tarafından kontrol edilir. Bağlanma yeri dolduğunda inaktivasyon geçidi açıktır. Sodyum aktivasyon kapısının aksine, inaktivasyon kapısı dinlenme



potansiyelinde açıktır ve başlangıçtaki depolarizasyon aşamasına yanıt olarak yavaşça kapanır. h-parçacığının inaktive etme durumunda (zar dışında) açık olma olasılığı  $h$  ile gösterir.  $(1-h)$  da inaktivasyon etme durumunda h-parçacıklarının sayısıdır. Hız sabiti  $\alpha_h$  hücrenin iç yüzeyinden dış yüzeyine geçiş partiküllerinin oranını tanımlar.  $\beta_h$  ise ters hareketin oranıdır. Zar potansiyelinde bir değişikliğin ardından sodyum inaktivasyon geçiş parçacıklarının yeniden dağıtılması aşağıdaki denklemde gösterilmiştir [23,24].

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.28)$$

Hem  $\alpha_h$  hemde  $\beta_h$  sabitleri Hodgkin-Huxley'in yapmış olduğu voltaj kenetleme deneyindeki verilere uygun fonksiyonlardır ve aşağıdaki gibi ifade edilirler.

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-V/20} \quad (2.29)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{(30-V)/10} + 1} \quad (2.30)$$

### 2.1.2.3. Sızıntı Kanalları

Farklı iyon türleri (potasyum, kalsiyum, sodyum) sızıntı kanalları vasıtasıyla hücre zarını geçerler. Sızıntı kanallarındaki denge  $V_m = V_L$  şartı sağlandığında sağlanır. Bu durumda hücre zarı boyunca akan kaçak akım yoktur ve bu nedenle  $I_L = 0$  olur. Bu durumdan herhangi bir sapma ( $V_m \neq V_L$ ) sızıntı kanalında sıfır olmayan bir akıma neden olur [25]. Ohm Yasasına göre, sızıntı kanalındaki akım aşağıdaki eşitlikteki gibidir;

$$I_L = (V_m - V_L)G_L \quad (2.31)$$

Burada  $V_m$  membran voltajı ( $mV$ ),  $I_L$  kaçak kanalından geçen akım ( $mA/cm^2$ ),  $V_L$  sızıntı kanallarındaki iyonlar için Nernst voltajı ( $mV$ ) ve  $G_L$  ( $S/cm^2$ ) birim alan başına kaçak kanal iletkenliğidir.

#### 2.1.2.4. Membran Kapasitansı

Toplam zar akımına katkıda bulunan diğer bir bileşen membran kapasitansıdır.

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (2.32)$$

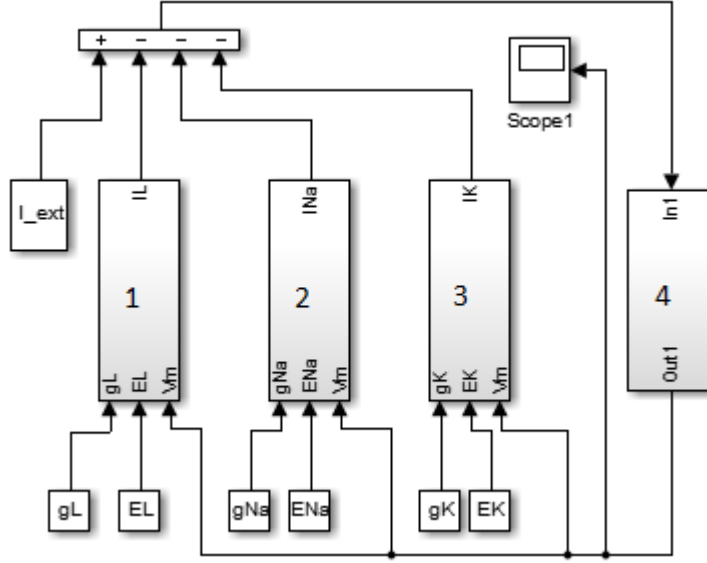
Burada  $I_m$  ( $mA/cm^2$ ) birim alan başına zar akımı,  $C_m$  ( $F/cm^2$ ) birim alan başına zar kapasitansı ve  $V_m$  ( $mV$ ) membran voltajıdır.

#### 2.1.3. Modelin MATLAB'da oluşturulması

Hodgkin-Huxley nöron modelini oluşturmak ve etkileşimlerini taklit etmek için Matlab R2013b Simulink sürümü kullanılmıştır. HH nöron modelinin en genel denklemi (2.33)'deki şeklindedir.

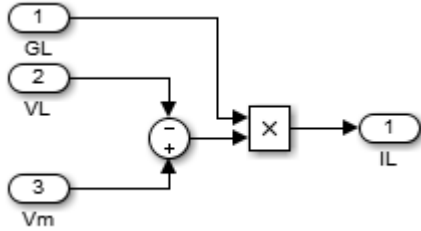
$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + G_K(V_m, t)(V_m - V_K) + G_{Na}(V_m, t)(V_m - V_{Na}) + G_L(V_m - V_L) \quad (2.33)$$

(2.33)'de ki HH denklemin Matlab/Simulink ortamında daha kolay simüle edilebilmesi için simulink kütüphanesinin bize sunmuş olduğu alt sistem bloklarından faydalanılmıştır. Bu alt sistem blokları; voltaj duyarlı sodyum kanalları alt sistem bloğu, voltaj duyarlı potasyum kanalları alt sistem bloğu, sızıntı kanalları alt sistem bloğu ve membran kapasitansı alt sistem bloklarıdır. Denklem (2.33)'ün bu dört farklı alt sistem bloklarını da kullanarak Matlab/Simulink ortamında en genel hali ile Şekil 2.3'deki gibi gösterilmiştir. Bu blokların her biri, membran kapasitans bloğu (4 nolu blok) hariç, bir girdi olarak voltajı ( $V$ ) alır ve çıktı olarak akımı ( $I$ ) döndürür. Membran bloğu (4 nolu blok), tüm iyon kanallarından gelen akımı bir girdi olarak alır ve bir çıkış olarak gerilim üretir. Osiloskop bloğu, nöronun zamana göre potansiyelini grafik olarak gösterir. Şekil 2.3'de ki blok şeması, simulink kullanılarak HH modeli benzetimi için olası yöntemlerden birini göstermektedir. Modelin blok diyagramının çalışma için gerekli olan model parametreleri EK 2'de (.m file dosyası şeklinde) verilmiştir. Şekil 2.3'deki Scope 1'de üretilen grafik Şekil 2.8'de verilmiştir.



**Şekil 2.3.** HH modeli simulink blok diyagramı

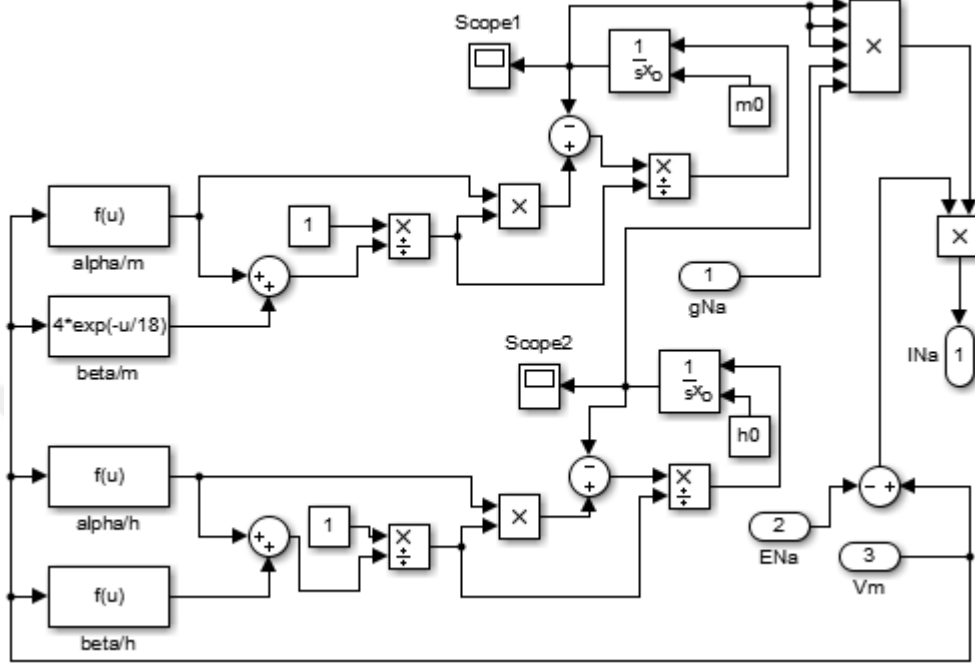
Şekil 2.4 sızıntı kanallarının simulink kullanılarak modellenmesinin olası yollarından birini göstermektedir. Denklem (2.33) ile ifade edilen sızıntı kanalları alt sistem bloğunun (1 nolu blok) iç kısmı Şekil 2.4'deki blok diyagramı şeklindedir.



**Şekil 2.4.** HH modeli bir nolu sızıntı kanalları alt sistem bloğu

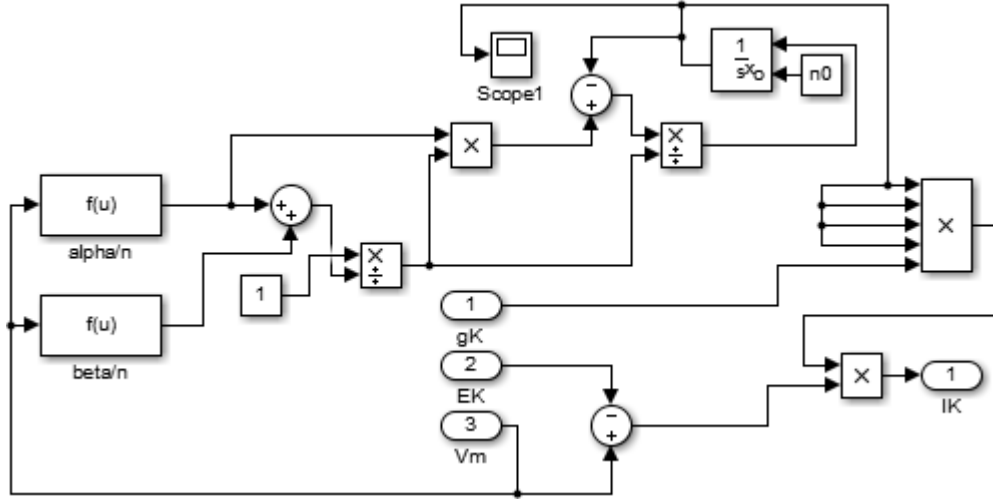
Şekil 2.5 voltaj duyarlı sodyum kanallarının iletkenliklerinin hesaplanabilmesi için simulink kullanılarak gerçekleştirilen benzetim çalışmasıdır. Modelin sodyum iyonlarına ait alt sistem bloğu, sodyum kanalı aktivasyon davranışını ve sodyum kanalı inaktivasyon davranışını tanımlamaktadır.

Şekil 2.5'deki sodyum iletkenliğini ifade eden blok (2.11), (2.12), (2.13), (2.20), (2.26), (2.29) ve (2.30) nolu denklemlere uygulanarak modellenmiştir.



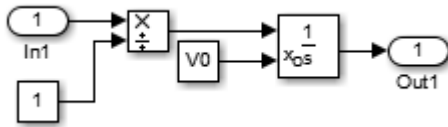
Şekil 2.5. HH modeli iki nolu sodyum kanalları alt sistem bloğu

Şekil 2.6 voltaj duyarlı potasyum kanallarının iletkenliklerinin hesaplanabilmesi için simulink kullanılarak gerçekleştirilen benzetim çalışmasıdır. Modelin potasyum iyonlarına ait alt sistem bloğu, denklem (2.14), (2.16), (2.18) ve (2.20) ile temsil edilen potasyum iletkenliğine göre oluşturulmuştur.

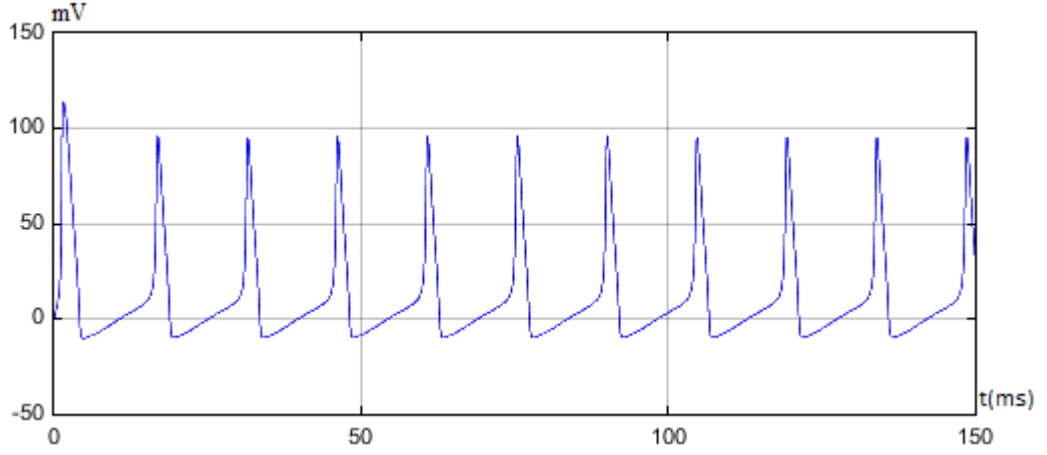


**Şekil 2.6.** HH modeli üç nolu potasyum kanalları alt sistem bloğu

Şekil 2.7 simulink kullanılarak membran kapasitansının modellenmesinde olası yöntemlerden birini göstermektedir. Membran kapasitans alt sistem bloğu, bir girdi olarak akımı ( $I$ ) alır ve nihai değer olarak voltajı ( $V$ ) verir. Bu alt sistem bloğu voltaj ( $V_m$ ) için (2.32)'deki denklemin uygulamasıdır. Bu modelde, akım ( $I_m$ ), kapasitans ( $C_m$ ) ile bölünür ve daha sonra bütünleştirilir. Akım ( $I_m$ ), kapasitif akımı içerir.



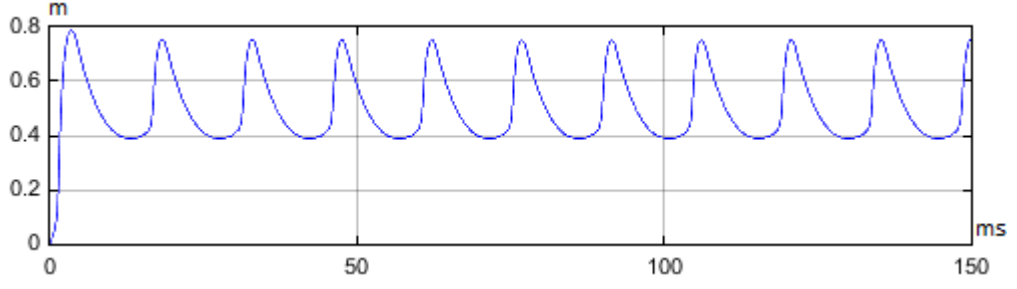
**Şekil 2.7.** HH modeli dört nolu membran şeması alt sistem bloğu



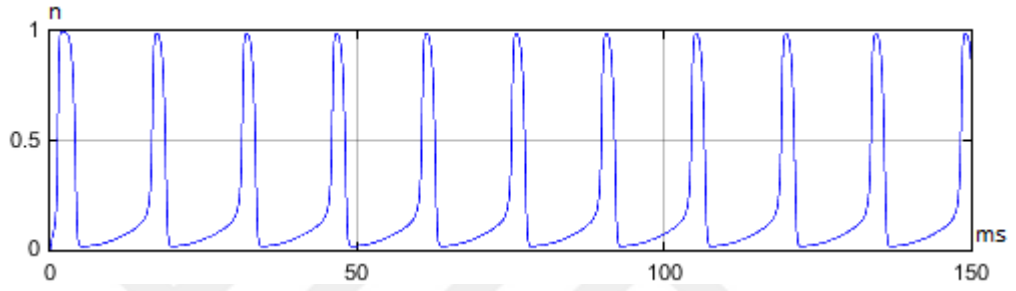
**Şekil 2.8.** Aksiyon potansiyelinin zamana göre potansiyel değişimi

Şekil 2.8 uyarılabilir hücrenin periyodik uyarımı ile aksiyon potansiyellerini taklit eden Şekil 2.3'deki HH modelinin blok diyagramının çıktısını göstermektedir. Şekil 2.3'deki blok diyagramında yer alan  $I_{ext}$  bloğu 0.01 sn zaman adımlarında sisteme 10 mA harici DC uyarı akımı uygulayarak, aksiyon potansiyelinin periyodik bir şekilde üretilmesini sağlar.

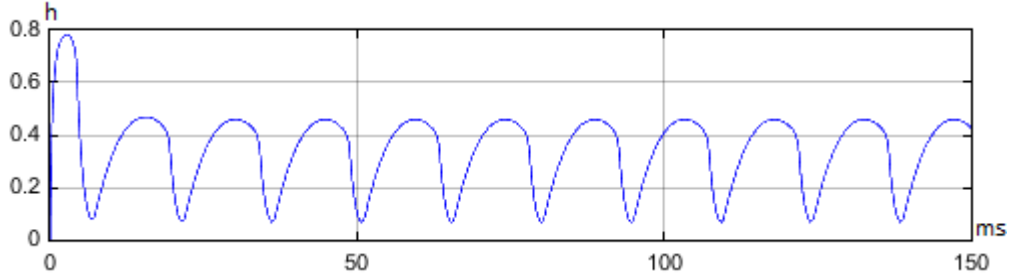
Geçiş değişkenleri ( $n, m$  ve  $h$ ) voltaj kapılı sodyum kanallarının ve voltaj kapılı potasyum kanallarının açılıp kapanmasında önemli rol oynayan aktivasyon ve inaktivasyon parçacıklarıdır. Potasyum kanalları parçacık  $n$ 'nin durumuna göre açar ve kapatır. N-partiküllerinin iki durumu vardır: birincisi serbest, potasyum kanalının açık olduğu durum; ikincisi izin verilmeyen durum, potasyum kanalının kapalı olduğu durumdur. Tek bir potasyum kanalını aktive etmek için, dört  $n$  partikülün izin verici durumda olması gerekir. Sodyum kanalları, partikül  $m$  ve partikül  $h$ 'in durumuna göre açılır ve kapanır. Partikül  $m$ , sodyum kanalı için bir aktivasyon parametresidir.  $m$ -partikülleri iki duruma sahiptir: serbest, sodyum kanalı açıkken ki durumu ve sodyum kanalı kapalı olduğundaki durumu ise izin verilmeyen durumdur. Tek bir sodyum kanalını etkinleştirmek için üç  $m$  parçacıkların izin verilen halde olması gerekir. Sodyum kanalı deaktivasyon partikülü  $h$  tarafından etkisiz hale getirilir. Bir  $s$  partikülün bir sodyum kanalını devre dışı bırakması gerekir. Şekil 2.9 bu partiküllerin değerlerinin aksiyon potansiyelinin aktivasyonu sırasında nasıl değiştiğini göstermektedir.



a)  $m$  geçiş değişkeni



b)  $n$  geçiş değişkeni



c)  $h$  geçiş değişkeni

**Şekil 2.9.** Aksiyon potansiyelinin aktivasyon anındaki geçiş değişkenleri

Bu modelde  $n$ ,  $m$  ve  $h$  parçacıklarının başlangıç değerleri  $n_0 = 0$ ,  $m_0 = 0$  ve  $h_0 = 1$  'e ayarlanır. Uyarılabilir hücre zarları, hücreler canlı kaldığı süre boyunca sürekli olarak görevlerini yaparlar. Bir hücrede uyarılabilir hücre zarının dışında uyarıtı

iletimini başlatacak veya durduracak belirli bir mekanizma yoktur.  $n, m$  ve  $h$  parçacıklarının değerleri 0 ile 1 arasındadır, 1 olduğunda kanal açık 0 olduğunda kanal kapalıdır demektir. Bu nedenle, üç parçacığın ( $n, m$  ve  $h$ ) tümünün 0 değerine sahip olduğu böyle bir koşul yoktur. Simülasyonun amacı  $n, m$  ve  $h$  parçacıklarının başlangıç değerlerini belirlemektir. Geçit değişkenleri ( $m, n, h$ ) için başlangıç değerleri, dinlenme membranı potansiyeli sırasında elde edilen değerlere eşit olmalıdır. Şekil 2.9'da gösterilen grafiği kullanarak, sırasıyla  $n, m$  ve  $h$  parçacıklarının değerlerinin 0.3176, 0.0529 ve 0.5919 olarak başlatılacağını belirleyebiliriz.

## 2.2. Morris Lecar Nöron Modeli

### 2.2.1. Modelin Tarihçesi

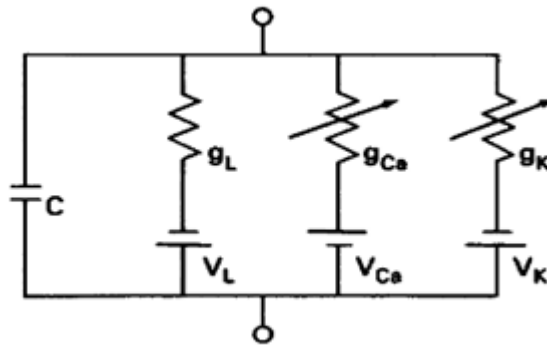
Morris-Lecar denklemleri, Charles Darwin'in 'balonus lobilis' diye adlandırdığı çabuk uyarılabilen dev kas hücrelerinin üzerinde yapmış olduğu deneysel çalışmalar sonucunda üretilmiştir. Omurgasız kaslar öylesine sinirle donatılmıştır ki aksiyon potansiyelinin hücrenin her tarafına yayılması için uyarı gerektirmezler. Sinaptik depolarizasyonlar, membran yüzeyinin derin yarıklarında bulunan kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Bu yarıklar kas kasılmasını aktifleştirmek için  $Ca^{+2}$  iyonlarının hücrenin iç kısmına derinlemesine girmesine izin verir. Yarıklar uyarılabilen zarın parçaları ile seri değişken bir direnç üretirler böylece voltaj kenetleme deneyi aksinel elektrot kullanarak denir fakat bu da istenmeyen voltaj salınımına neden olur. İlk deneyde voltajın kontrol edilememesi istenilen bir sonuç olmadığından dolayı voltaj kenetleme yerine akım kenetleme analizi yapmaya yöneldi. Akım-kenetleme deney sistemi kas lifleri içeren tüm hayvanlarda farklı tipte aksiyon potansiyeli ve dinlenme potansiyeli göstermektedir. Deney sisteminin bütün davranışlarında deneysel parametrelerdeki küçük değişimler son derece hassastır. Bu büyük tepki çeşitliğini açıklamak için (zardaki hem aktif hem de inaktif durumu) basitleştirilmiş bir zar model yapmışlardır. Bu model kuşkusuz gerçek iletkenlik modellerinin oldukça basitleştirilmiş halidir. Morris-Lecar basit iki iletkenli salınım



olgusunu iki boyutlu olarak simüle edebilmiştir ve adını verdiği iki boyutlu denklemleri uzun bir yayın ile literatüre sunmuştur [5].

### 2.2.2. Modelin Tanımı

Hücre içi ve hücre dışı arasındaki potansiyel farka membran potansiyeli denir. Nöronlar da dâhil olmak üzere tüm canlı hücreler bu potansiyel farka sahiptir. Membran potansiyeli  $V_m$  şeklinde tanımlanır.  $V_M = V_{in} - V_{out}$ 'tur. Burada  $V_{in}$  hücrenin iç kısmında meydana gelen potansiyel,  $V_{out}$  hücrenin dış kısmında meydana gelen potansiyeldir. Potansiyel fark hücrenin iç ve dış kısmı arasındaki iyon konsantrasyonları farkı sonucunda meydana gelir. Zar potansiyelinin belirlenmesinde rol oynayan iyonlar kalsiyum, klor, potasyum ve sodyum iyonlarıdır. Hücre zarları aslında iyonlar için seçici geçirgen olduğu için, spesifik iyonların hücre membranlarından geçmesine izin veren voltaj kapılı kanallar bulunur. Bir aksiyon potansiyeli, bir nöronun zar potansiyelinde meydana gelen ani bir artışa ve bunu takiben hızlı bir düşüşe neden olur. Membran potansiyelindeki bu değişim, voltaj kapılı kanallar vasıtasıyla farklı iyonların akışı nedeniyle oluşur. Bu kanallar görevlerini yerine getirebilmesi için ATP enerjisi kullanırlar [5] .



Şekil 2.10. Morris-Lecar nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi

Şekil 2.10'daki devre Morris-Lecar modelini temsil eder. Morris-Lecar nöron modeli kalsiyum, potasyum ve sızıntı iyonlarına bağlı voltaja duyarlı kanalları içeren devre olarak tanımlanır. Kalsiyum ve potasyum kanallarının kullanmalarının sebebi yaptıkları çalışmalarında Barnacle kas fiberlerinin ürettiği salınımların kalsiyum

konsantrasyonuna ve potasyum iletkenliğine bağlı olmasıdır. Vücudumuzda elektrik potansiyelleri üreten ve bu potansiyellere yanıt olarak hareket eden yüklü iyonlar, özellikle K ve Ca iyonlarıdır. İyonlar hücre membranlarından geçtiğinde sonuç olarak akımlar oluşur. Dolayısıyla, nöronları devreler gibi düşünebiliriz. Yukardaki şekil de tek bir nöronun Morris Lecar eşdeğer devresidir. Modelin en basit şekli için, kalsiyum akımı anlık gerilim değişimine bağlıdır. Morris-Lecar denklemleri şu şekildedir [5, 26, 27].

$$C_M \frac{dv}{dt} = I_{applied} - I_{ion} \quad (2.34)$$

$$C_M \frac{dv}{dt} = I_{applied} - g_L(V - E_L) - g_K w(V - E_K) - g_{ca} m_\infty(V)(V - E_{ca}) \quad (2.35)$$

$$\frac{dw}{dt} = \phi \frac{[w_\infty(V) - w]}{\tau_\infty(V)} \quad (2.36)$$

$$m_\infty(V) = 0.5[1 + \tanh\{(V - V_1)/V_2\}] \quad (2.37)$$

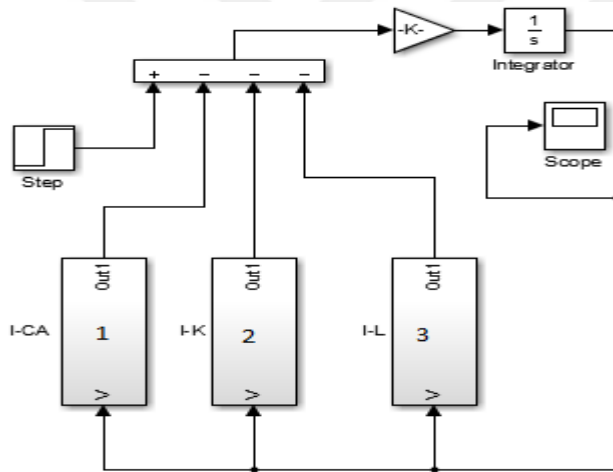
$$w_\infty(V) = 0.5[1 + \tanh\{(V - V_3)/V_4\}] \quad (2.38)$$

$$\tau_\infty(V) = 1 / \tanh\{(V - V_3)/2V_4\} \quad (2.39)$$

Denklemden  $V$  parametresi membran potansiyelini;  $w$  yavaş potasyum kanallarının aktivasyonunu;  $g_{ca}=4$ ,  $g_K=8$ ,  $g_L=2$  sırası ile kalsiyum, potasyum ve yük akımlarının kondüktanslarını;  $V_1 = -1.2$ ,  $V_2 = 18$ ,  $V_3 = 2$ ,  $V_4 = 17.4$  sabit parametreleri,  $I$  ise harici akımı temsil etmektedir.  $E_K = -84$ ,  $E_L = -60$ ,  $E_{Ca} = -75$  ve  $\phi = 1/15$  değerlerinde seçilmiştir [28].

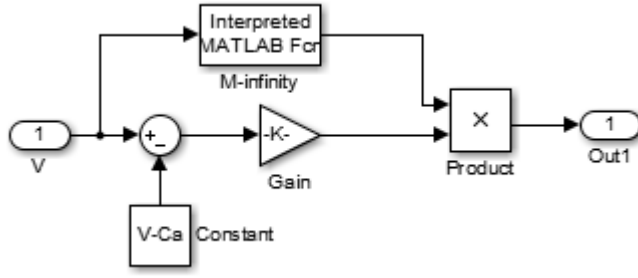
### 2.2.3. Modelin MATLAB'da oluşturulması

Morris Lecar nöron modelini oluşturmak ve etkileşimlerini taklit etmek için R2013b Matlab Simulink sürümü kullanılmıştır. Burada basamak bloğu sabit bir adım değeri olarak gösterilen  $I_{applied}$  karşılık gelir. Osiloskop bloğu, nöronun zamana göre potansiyelini grafik olarak gösterir. ML modelinin (2.35)'de ki en genel denklemi, simulink kullanılarak voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını, voltaj duyarlı potasyum kanallarını ve sızıntı kanallarını içeren alt sistem bloklarından faydalanarak Şekil 2.11'de ki blok diyagramı şeklinde modellenebilir. Modelin blok diyagramının çalışma için gerekli olan model parametreleri de EK 2'de (.m file dosyası şeklinde) verilmiştir.



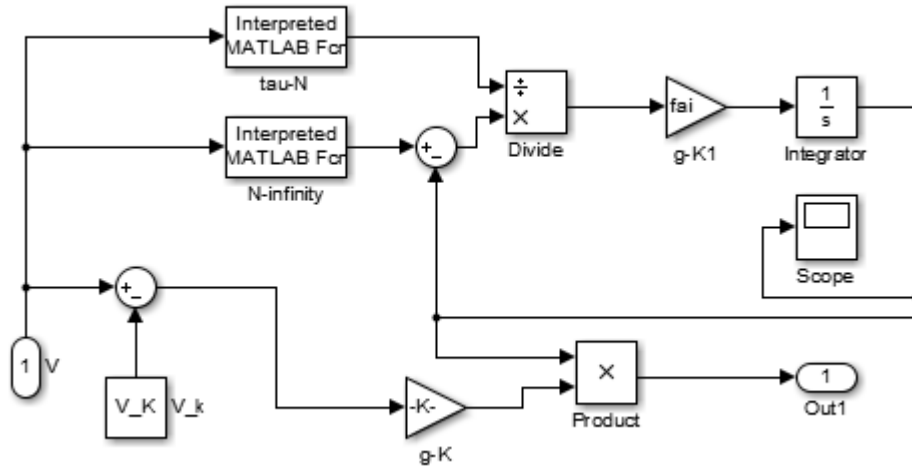
Şekil 2.11. Morris-Lecar nöron modeli simulink bloğu

Şekil 2.12, voltaj kapılı kalsiyum kanalını simulink kullanarak uygulamak için birçok yöntemden biridir. Modelin kalsiyum kanalları alt sistem kısmı kalsiyum kanalları aktivasyon davranışını tanımlamaktadır. Kalsiyum kanalları denklem (2.37) kullanılarak Matlab/Simulink blok diyagramı oluşturulmuştur.



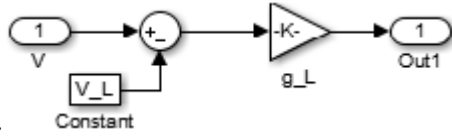
**Şekil 2.12.** Morris Lecar nöron modeli bir nolu kalsiyum iyonları alt sistem bloğu

Şekil 2.13 voltaj kapılı potasyum kanallarının Simulink kullanılarak modellenmesine yönelik birçok yöntemden birini göstermektedir. ML modelin potasyum kanalları alt sistem bloğu kısmı potasyum kanalı aktivasyonunun davranışını açıklar. Potasyum kanallarına ait blok diyagramı, denklem (2.36), (2.38) ve (2.39) kullanılarak Matlab/Simulink ortamında oluşturulmuştur.



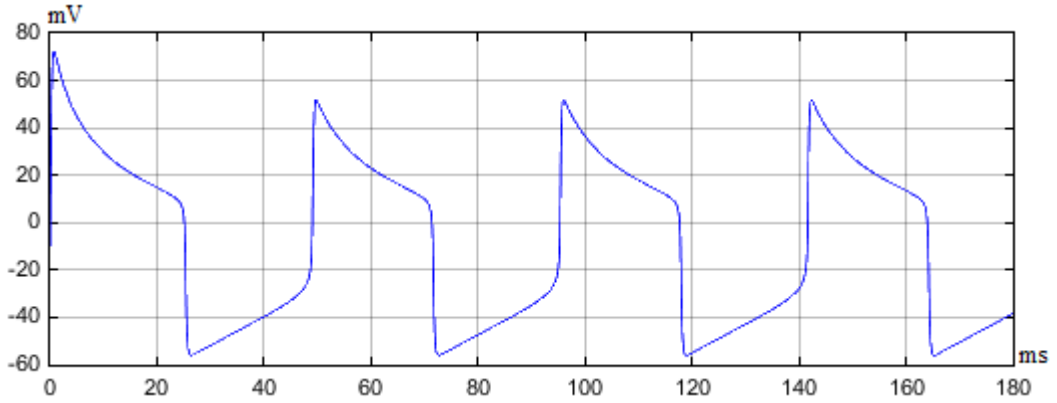
**Şekil 2.13.** Morris Lecar nöron modeli iki nolu potasyum iyonları alt sistem bloğu

Şekil 2.14 sızıntı kanalının simulink kullanılarak modellenmesinin olası yollarından birini göstermektedir. Bu şema,  $g_L(V - E_L)$  denklemi kullanılarak oluşturulmuş blok diyagram şemasıdır.

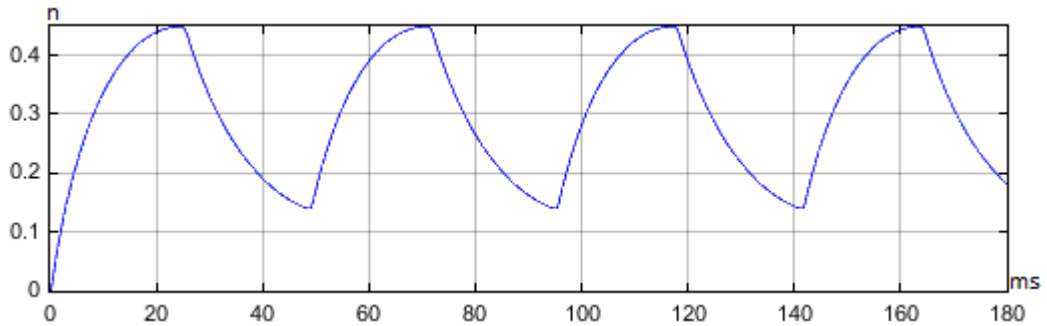


**Şekil 2.14.** Morris Lecar nöron modeli üç nolu klor iyonları alt sistem bloğu

Şekil 2.15’de uyarılabilir hücrenin periyodik uyarımı ile aksiyon potansiyellerini taklit eden Şekil 2.11’deki ML nöron modeli blok diyagramının çıktısını göstermektedir. Step bloğu 0.01 sn zaman adımlarında sisteme 10 mA harici DC uyarıtı akımı uygulayarak, aksiyon potansiyelinin periyodik bir şekilde yayılmasını sağlar.



**Şekil 2.15.** Morris-Lecar nöron modeli voltaj zaman grafiği



**Şekil 2.16.** Moris-Lecar nöron modeli n geçiş değişkeni

Potasyum kanalları,  $n$  parçacığının durumuna göre açar ve kapar.  $N$  partiküllerinin iki durumu vardır: serbest durum (potasyum kanalı açık) ve izin verilmeyen durum (potasyum kanalı kapalı). Bu modelde  $n$  parçacıklarının başlangıç değerleri 0'a ayarlanır. Uyarılabilir hücrelerin zarları, hücre sağlığı korunduğu süre boyunca sürekli olarak görevini yapar.

### 2.3. FitzHugh-Nagumo Nöron Modeli

#### 2.3.1. Modelin Tarihçesi

FitzHugh-Nagumo modeli bağımsız olarak FitzHugh ve Nagumo tarafından Hodgkin-Huxley denklemlerinden türetilmiştir. Hodgkin ve Huxley mürekkep balığı aksonu için denklemler yayınladığı sırada, Richard FitzHugh Maryland Bethesda'daki Ulusal Sağlık Enstitüsü Biyofizik Laboratuvarı'nda çalışıyordu. HH'in denklemlerinin yayınlanmasından hemen sonra Richard FitzHugh denklemlerinin matematiksel özelliklerini analiz etmiştir. Rus matematikçi A. Andronov'un geliştirdiği yeni bir teknik olan doğrusal olmayan mekanizmaların tekniğini kullanmıştır. Ama bu olay dijital bilgisayarların bulunmasından daha önceydi. John Moore ve FitzHugh, Hodgkin-Huxley denklemlerini çözmek için kullanılabilecek analog bilgisayarları tasarlamış ve üretmişlerdir. Bu analog bilgisayar operasyonel yükselteçler, fonksiyon üreticiler ve çarpanlar içermektedir. Analog bilgisayarın çalışması bir elektronik mühendisinin yanı sıra bir matematikçinin de becerisini gerektiriyordu. Bu bilgisayar ile HH denklemlerinin çözümlerini üretebilmişlerdir. Bu analog bilgisayarda, HH denklemindeki değişkenler  $v$ ,  $m$ ,  $h$ ,  $n$  olarak temsil edilmektedir. Her değişken, ayrı bir ölçek faktörü ile bir voltaja dönüştürülür. Bu voltaj sinyalleri bir üniteden diğerine geçirilir [29].

#### 2.3.2. Modelin Tanımı

Klasik olarak, hücre zarı iç ve dış yüzeyi boyunca bir potansiyel taşır, bu potansiyelden dolayı hücre zarının temel bir modeli için, kapasitör ve direncin paralel olması gerektiği düşünülür.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\frac{V-V_{eq}}{R} + I_{applied} \quad (2.40)$$

Burada  $C_m$  membran kapasitesi,  $R$  direnç,  $V_{eq}$  dinlenme potansiyelidir, iç ve dış yüzeylerin potansiyeline göre  $I_{applied}$  uygulanan akımı temsil eder. 20.yüzyılın başlarında voltaj kenetleme deneylerinde birçok hücre zarının çabuk uyarılabilir olduğu görülmüştür. Uygulanan akımın büyük olması durumunda bazı kas hücrelerinde, kardiyak hücrelerinde ve sinir hücrelerinde büyük potansiyel değişimler gözlenmiştir. 1948-1952 yılları arasında Hodgkin ve Huxley, o dönemin teknolojisi göz önüne alındığında deney için uygun olan sinir dokusunun oldukça büyük bir kısmı olan dev mürekkep balığı aksonuna voltaj kenetleme deneylerini yapmışlardır. Kendi yapmış oldukları deneylere dayanarak, aksonun uyarılabilir doğası için matematiksel bir açıklama yapmak amacıyla voltaj kenetleme deneyinde bir model oluşturdular. Model varsayımlarının önemli bir kısmı, zarın potasyum ve sodyum iyonu akışları için kanallar içermesiydi. Denklem (2.36)'de  $1/R$  faktörü her kanal için potansiyeli bağımlı hale getirmiştir. Aşağıda modelin denklemi verilmiştir [30,31].

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -G_K n^4 (V_m - V_K) - G_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) - G_L (V_m - V_L) + I_{applied} \quad (2.41)$$

Burada  $K, Na$  ve  $L$  alt indisleri potasyum, sodyum ve kaçak kanalları temsil eder.  $-G_K n^4$ ,  $G_{Na} m^3 h$ ,  $G_L$  terimleri  $K, Na$  ve  $L$ 'nin kondüktanslarıdır.  $n, m, h$  potansiyel bağımlı ve birinci mertebeden kinetiklere uyduğu varsayılan değişkenlerdir. Aşağıdaki denklem formunda gösterilir.

$$\tau_\omega(V) = \omega_\infty(V) - \omega, \quad \omega = m, n, h \quad (2.42)$$

Burada  $\tau_\omega(V)$  ve  $\omega_\infty(V)$ , deney verilerinden elde edilen zaman sabiti ve hız sabitidir. Denklem (2.41) ve (2.42) birlikte ele alındığında dört boyutlu bir dinamik sistemi aşağıda görüldüğü gibi temsil eder.

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} [-G_K n^4 (V_m - V_K) - G_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) - G_L (V_m - V_L) + I_{appl}] \quad (2.43)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - b_n n \quad (2.44)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (2.45)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.46)$$

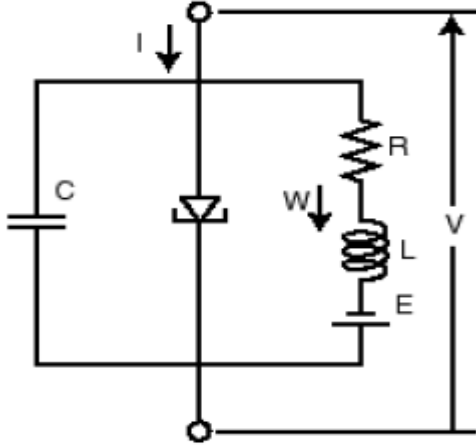
Dev mürekkep balığı aksonu aksiyon potansiyelinin oluşumunun nitel olarak açıklanması için bir temel oluşturmaktadır. Dahası model yapısı, uyarılabilir zar davranışının neredeyse tüm modelleri için bir temel oluşturmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi, sinirsel teoriye doğru bir şekilde yanıt veren ilk denklem seti, Hodgkin ve Huxley denklemleri idi; doğrusal olmayan terimlerle bağlanmış dört sıradan adi diferansiyel denklemlerinden oluşan bir sistemdir. Bununla birlikte, denklemlerin karmaşıklığı, FitzHugh ve Nagumo tarafından denklemlerin sadeleştirilmesine neden oldu. FitzHugh'un 1950'lerde bir dizi çalışmasında, Van der Pol modelinin (BVP) HH modeli de dâhil olmak üzere bir uyarılabilir salınım sistemi sınıfının basit bir temsilcisi olarak hizmet edebileceğini savundu. 1961'de BVP modeli ve Lineer transformasyonu ( $y = \dot{x}/c + x^3/3 - x$ ) kullanarak sinir zarının elektriksel aktivitelerinin iki boyutlu bir modelini önermişlerdir.

$$\dot{x} = c(y + x - x^3 + z) \quad (2.47)$$

$$\dot{y} = -(x - a + by) \quad (2.48)$$

Burada  $1 - 2b/3 < a < 1, 0 < b < 1, b < c^2$ 'dir.  $z$  normalleşmiş potansiyeldir. 1962'de Nagumo ve arkadaşlarının bu model için üretmiş oldukları elektrik devre modeli deneysel kanıtlarla modeli doğrulamıştır. Nagumo ve arkadaşlarının önermiş olduğu elektriksel eşdeğer devre şekil 2.17'da gösterilmiştir.





**Şekil 2.17.** FitzHugh-Nagumo sinir modelinin devre şeması

Yukardaki devrede  $V$  membran potansiyelini,  $W$  yenileme değişkenini,  $I$  ise uyarı akımını ifade eder. FitzHugh, Hodgkin-Huxley modelini faz düzlemi analizinin geçerli olduğu iki değişkenli bir modele indirmeye çalışmıştır. Genel gözlemi,  $n$  ve  $h$  geçiş değişkenlerinin  $m$  değişkenine göre yavaş kinetik oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca, Hodgkin ve Huxley tarafından belirtilen parametre değerleri için  $n + h$  yaklaşık 0,8 alınmıştır. Bu, hızlı ve yavaş faz düzlemi modeli olarak adlandırılan iki değişkenli bir modelin oluşmasına yol açmıştır [29,32].

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -G_K n^4 (V_m - V_K) - G_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) - G_L (V_m - V_L) + I_{applied} \quad (2.49)$$

$$n_\omega(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (2.50)$$

Gerçekte bu etki, nitel olarak açıklanan aksiyon potansiyelinin oluşumu ve bozunumuna bir faz alanı sağlar. Denklem (2.49) ve (2.50) bakıldığında  $m$ ,  $n$  ve  $h$  zaman ölçeklerinin hepsinin aynı düzlemde olmadığı için bazı varsayımlar yapılabilir. Örneğin,  $m$  ihmal edilebilir çünkü bu değişken zarda sodyum kapılarının açılmasını temsil eder ve bu olay anlıktır. Dahası  $\frac{dm}{dt} = 0$ 'dır. Çünkü  $h$  bir sabit olan  $h_0$  değerine eşit olduğu zaman  $h$  da ihmal edilir. Böylece Hodgkin - Huxley modeli daha izlenebilir bir matematiksel modele indirgenir. Sonuç olarak

aşağıdaki boyutsuz sistemle yakınlştırılabilen iki değişkenli ( $\omega$ ,  $v$ ) bir model elde edilir [31,32].

$$\frac{dv}{dt} = f(v) - \omega + I_a \quad (2.51)$$

$$\frac{dw}{dt} = bv - \gamma\omega \quad (2.52)$$

$$f(v) = v(a - v)(v - 1) \quad (2.53)$$

Burada  $a, b, \gamma$  pozitif parametrelerdir ve  $0 < a < 1$  dir. Bu sistemde  $v$  değişkeninin Hodgkin-Huxley modelindeki karşılığı eşitlik (2.49) ve (2.50)'ya tekabül eder.  $w$  değişkeni, (2.49) ve (2.50)'da yer alan  $m, n$  ve  $h$  değişkenlerinin nöronal aksiyon potansiyelinin hiper kutuplaşmasını temsil eder. Fitzhugh-Nagumo denklemleri sinirsel uyarının çok iyi bir matematiksel gösterimi olmasına rağmen, aksonal membran içindeki fizyolojik sinyalleri doğru bir şekilde iletmek amacı taşıyor. Bunun yerine Hodgkin-Huxley denklemlerine karşıt olarak matematiksel olarak daha kolay analiz edilir denklemlerle ifade edilen davranışsal bir paradigmadır [30].

### 2.3.3. Modelin MATLAB'da Oluşturulması

FHN nöron modelini oluşturmak ve etkileşimlerini taklit etmek için R2013b Matlab Simulink sürümünü kullanılmıştır. Burada constant bloğu sabit bir adım değeri olarak gösterilen  $I_{applied}$  karşılık gelir. Osiloskop bloğu, nöronun zamana göre potansiyelini grafik olarak gösterir. HH modelinde yapılan çeşitli indirgemelerle elde edilen FitzHugh-Nagumo modeli, benzetim için gerekli olan dört diferansiyel denklem yerine iki diferansiyel denklemle aşağıdaki gibi ifade edilmektedir. Bu denklemler membran potansiyeli  $V$ 'nin kübik bir fonksiyon,  $n$  değişkenin ise lineer değiştığı varsayılarak, denklem (2.51) ve (2.52)'deki modelin, denklem (2.54) ve (2.55)'deki gibi polinomlar ile ifade edilen bir modele indirgenmiştir.

$$\frac{dv}{dt} = v(a - v)(v - 1) - \omega + I_a \quad (2.54)$$

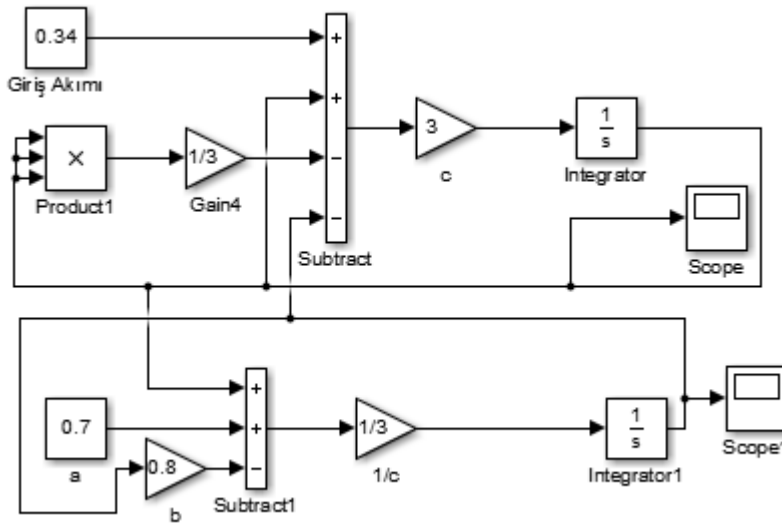
$$\frac{dw}{dt} = bv - \gamma\omega \quad (2.55)$$

Modelde; membran potansiyeli  $v$  ile kanal değişimleri  $w$  ile ifade edilmektedir.  $\gamma$  hız ölçeklemesi yapan iki değişken arasında küçük bir sabittir ( $\gamma < 1$ ).  $a$  ve  $b$  ise nonlinear sistemin dinamikleri ile ilgili diğer sabit parametrelerdir. Van Der Pol osilatör eşitliği üzerinden değişiklikler yapılarak, denklem (2.56) ve (2.57) ile FHN Nöron modelinin düzenlenmiş hali gösterilir.

$$\frac{dv}{dt} = c(v - w + I - \frac{v^3}{3}) \quad (2.56)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{v - bw + a}{c} \quad (2.57)$$

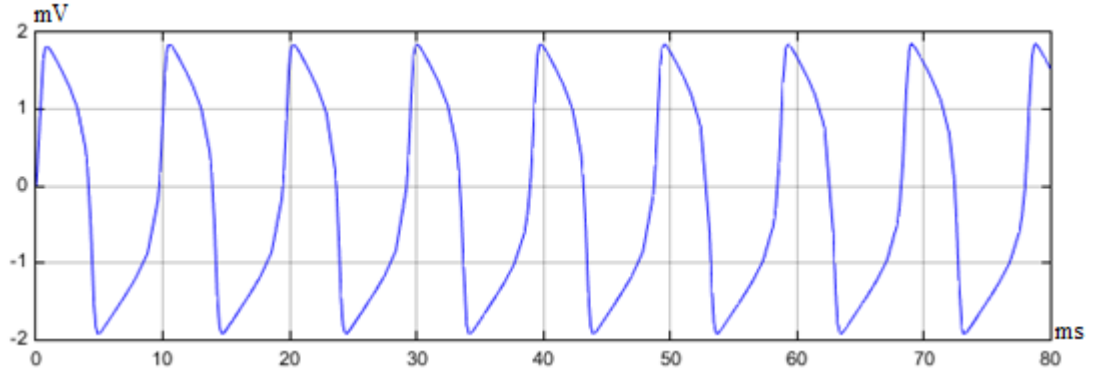
Burada  $v$  membran potansiyelini,  $I$  membrana uygulanan harici akımı,  $w$  nöronun dinlenme durumuna dönmesine neden olan toparlanma parametresini temsil etmektedir.  $a, b$  ve  $c$  parametreleri sabit değerlerdir, nümerik simülasyonda  $a= 0.7$ ,  $b=0.8$  ve  $c=3$  olacak şekilde seçilmiştir [32].



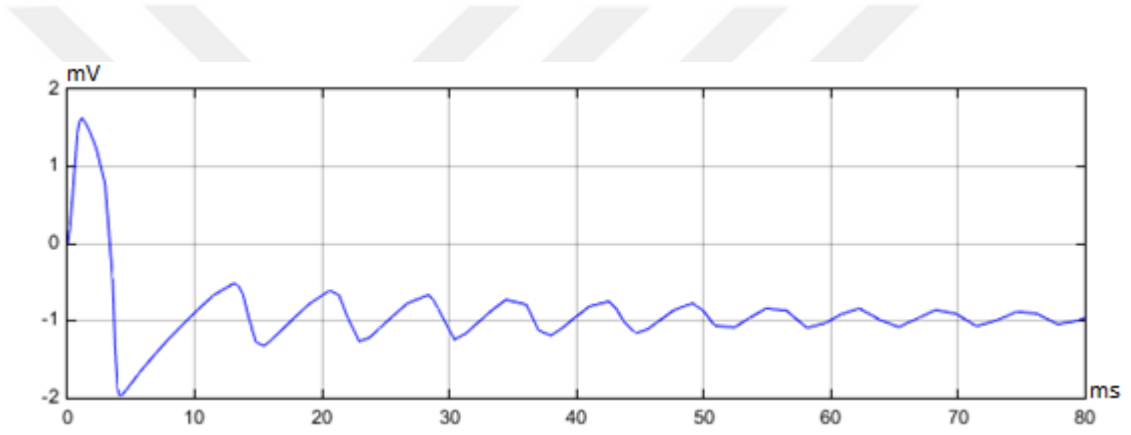
**Şekil 2.18.** FitzHugh-Nagumo nöron modeli Matlab blok diyagramı

FitzHugh-Nagumo nöron modeli iki adet birinci dereceden diferansiyel denklem barındırdığı için, modelin Matlab/Simulink ortamında benzetimi yapılırken iki adet integratör bloğu kullanılmıştır. Şekil 2.18'deki blok diyagramı denklem (2.56) ve

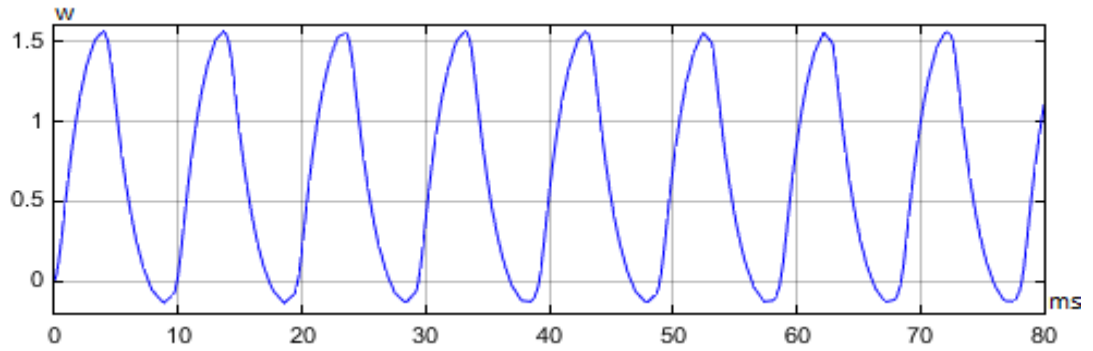
(2.57)'nin blok şemasıdır. FHN nöron modelinin nümerik simülasyon sonuçları Şekil 2.19'de verilmektedir.



a)



b)



c)

**Şekil 2.19.** FHN nöron modelinin Matlab simulink sonuçları a)  $I=0.34$  mA için zar potansiyeli, b)  $I=0.32$  mA için zar potansiyeli ve c) Toparlanma parametresi

FitzHugh-Nagumo nöron modeli, nöron davranışlarından sadece spike davranışını gösterebilmektedir. Harici uyartı akımı 0.32 mA değerine kadar nöron dinlenme durumundadır. Uyartı akımı 0.32 mA seviyesini aştıktan sonra nöron spike davranışı sergiler. Matlab Simulink ortamda FHN nöron modeli kullanılarak yapılan benzetim çalışmalarında HH modelindeki gibi uyartı akımına karşı belirgin bir değişim yoktur.

## 2.4. Izhikevich Nöron Modeli

### 2.4.1. Modelin tanımı

Izhikevich nöron modeli, Eugene Izhikevich tarafından geliştirilmiştir. Hodgkin-Huxley gibi çok farklı diferansiyel denklemlerden oluşan modellerin kompleksliğini azaltmak için yeni bir model ortaya koymuştur. Hodgkin-Huxley modelinin oluşumunda kullanılan dört farklı diferansiyel denklemi iki farklı diferansiyel denkleme indirmeye çalışmıştır. Izhikevich kendi ürettiği nöron modelinin gerçek biyolojik nöron davranışlarını üretebildiğini göstermiştir, bu nedenle Hodgkin-Huxley modeline benzer olduğunu ifade etmiştir. Izhikevich modeli (2.58) ve (2.59) deki diferansiyel denklemlerle tanımlanmaktadır. Burada nöron zarı potansiyelini  $v$  ile sodyum iyonik akımının aktivasyonunu ve potasyum iyonik akımının deaktivasyonunu ise  $u$  ile temsil edilmektedir [33]. Izhikevich Modelinde, bilinen kortikal nöron türlerinin spike ve patlama davranışlarını üretebilen dört boyutsuz parametre vardır. Bunlar  $a, b, c$  ve  $d$  değişken parametreleridir.

– $a$  parametresi toparlanma değişkeninin değişim hızını ifade eder.  $a'$  nın küçük değerlerinde iyileşme süresi (toparlanma süresi) daha yavaştır.

– $b$  parametresi, iyileşme değişkeni  $u$ 'nun hassasiyetini ve zar potansiyeli  $v$ 'nin eşik altı dalgalanmalarının hassasiyetini tanımlamaktadır.

– $c$  parametresi, bir vuru üretildikten sonra  $v$ 'nin sıfırlama potansiyelini belirlemek için kullanılır.

– $d$  parametresi ise toparlanma parametresinin vuru sonrası alacağı değeri gösterir.

Denklemin “ $0.04v^2 + 5v + 140$ ” bölümü model dinamiklerinin  $mv$  gerilim ölçeği ve  $ms$  zaman ölçeği üzerinde çalıştırılmak üzere belirlenmiştir. Modelin bu yönü diğer ölçeklere uyacak şekilde modifiye edilebilir. Model, giriş akımı olan  $I$ 'yı sisteme dâhil eder. Model parametrelerini ( $a$ ,  $b$ ,  $c$  ve  $d$ ) değiştirerek, farklı nöron spike davranışları üretmek mümkündür [33,34].

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 + I \quad (2.58)$$

$$u' = a(bv - u) \quad (2.59)$$

$$\text{Eğer } v > 30 \text{ mV} \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (2.60)$$

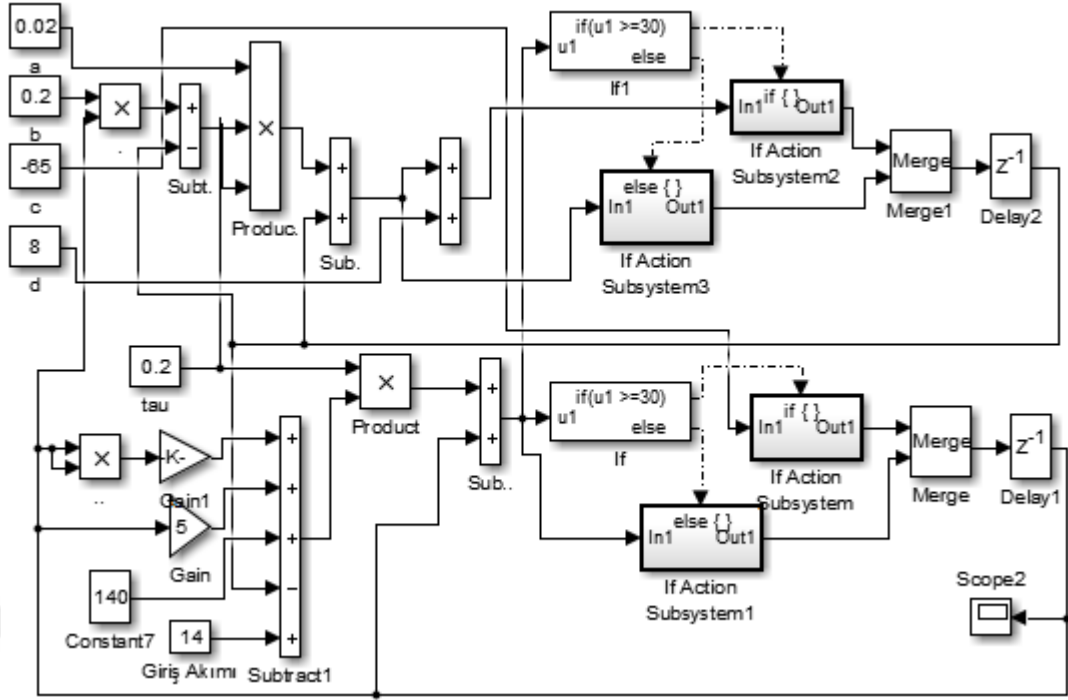
Vuru üreten nöron (2.60) ile gösterilmiştir.  $I$  değişkeni ise sinaptik (harici dc akımları) temsil eder.

#### 2.4.2. Izhikevich Modeli Matlab Simülasyonu

Çoğu nöron uyarılabilir ve voltaj değişimine karşı bir ateşleme yapıp spike davranışı yapabilir. Spiking nöronlarının ürettiği davranışları simüle etmek istiyorsak, model hesaplama açısından basit olmalı, nöronun gerçek fizyolojik özelliklerini yansıtmalı ve son olarak model zengin biyolojik nöron davranışlarını yansıtmalıdır. Hodgkin – Huxley modeli hesaplama açısından dört farklı diferansiyel denkleme ve modele ait on parametreye bağlı olduğu için zordur. Integrate Fire modeli ise hesaplama açısından kolay ama kortikal nöronlar tarafından sergilenen zengin Spiking ve Bursting davranışlarını sergileyemezler. Izhikevich bu eksikliği görüp dikkat çeken bir model sunmuştur. Bu model biyofizik anlamda yeterli olmasa da kortikal nöronların spike davranışlarının büyük bir kısmını gerçekleştirmektedir. Sunulan Izhikevich modeli, biyolojik bakımdan Hodgkin ve Huxley modeli ve hesaplama kolaylığı açısından da Integrate Fire modeli kadar etkilidir. Model iki adet diferansiyel denklemden ve  $a, b, c$  ve  $d$  olmak üzere dört adet parametreden oluşur; bu parametreler, bilinen kortikal nöronlarının Spiking ve Bursting davranışlarıyla belirlenir. Bir nörona elektrot kullanılarak dışardan DC bir akım verildiği zaman, zar

potansiyelinin tepkisi kayıt edilir. Bu tip çalışmalardan memeli beyindeki neokortikal nöronların birkaç ateşleme örneğinin sınıflandırılabilceği bulunmuştur. Bu önceden kayıt edilmiş davranışların çoğu Izhikevich modeli kullanılarak yeniden üretilebilir.

Aşağıda a,b,c,d ve I parametrelerine bağılı olarak Izhikevich modeli için nöron davranışları üretilmiştir. Modeli simüle edebilmemiz için gerekli olan diferansiyel denklemler (2.58), (2.59) ve (2.60) ile verilmiştir. Izhikevich nöron modelini oluşturmak ve etkileşimlerini taklit etmek için R2013b Matlab Simulink sürümü kullanılmıştır. Burada giriş akımı bloğu sabit bir adım değeri olarak gösterilen  $I_{applied}$  karşılık gelir. Skope bloğu, nöronun zamana göre potansiyelini grafik olarak gösterir. Diğer modellerden farklı olarak blok şemasında eşitlik (2.60) ile gösterilen koşullu eşitliği ifade edebilmek için if, if Action Subsystem ve Merge üçlü blokları kullanılmıştır. If bloğu, bir action portu içeren Action Subsystem bloğu ile birlikte, standart C programlama dili benzeri if-else mantığını uygular. If Action Subsystem bloğu, bir If bloğu tarafından çalıştırılması tetiklenen bir alt sistem oluşturmak için bir başlangıç noktası olarak hizmet edecek şekilde önceden yapılandırılmış bir alt sistem bloğudur. If bloğu girdileri, koşulların durumuna göre çıkış portunun değerini belirler. Her çıkış portu, If action Subsystem'a eklenir. Eğer bir koşul doğru ise if bloğu diğer koşulları değerlendirmez. Merge bloğu, girişlerin herhangi bir zamandaki değerini en son hesaplanan çıktısına eşit olacak şekilde tek bir çıkış hattında birleştirir. Bloğun giriş ve çıkış sayısı parametreleri ayarlayarak herhangi bir sayıda giriş ve çıkış belirlenebilir.



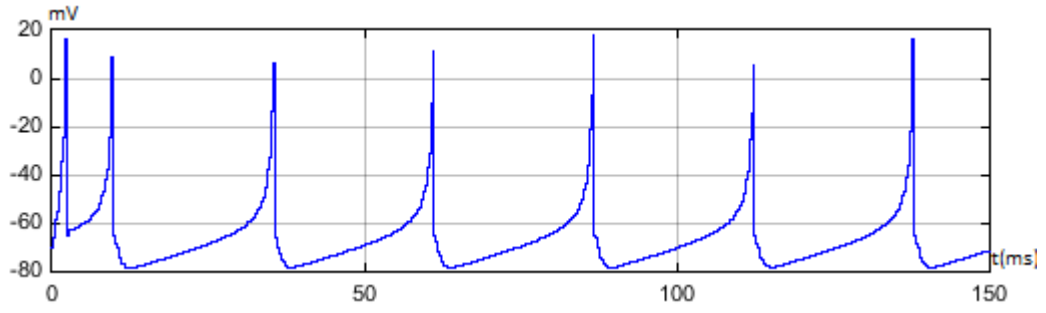
**Şekil 2.20.** Izhikevich nöron modeli Matlab blok diyagramı

Şekil 2.20'deki blok şemasında görülen a, b, c ve d sabit parametrelerinin farklı değerlerinde Izhikevich modelinin farklı nöron davranış tepkileri çıktıları (Skope 2'de görülen çıktı grafikleri) Şekil 2.21-22-23-24'de görülmektedir.

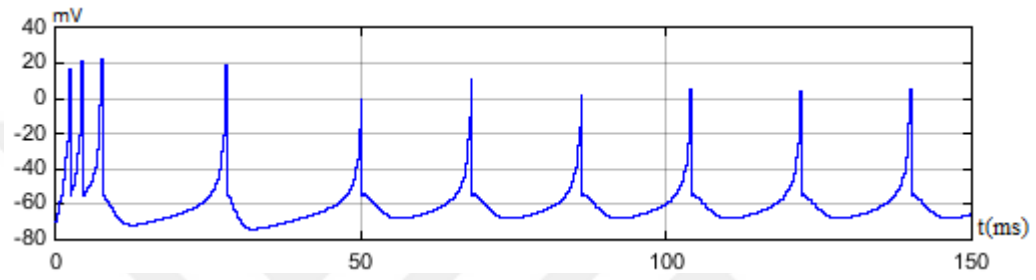
#### 2.4.2.1. Izhikevich Modeli ve Farklı Tip Biyolojik Nöron Davranışları

Gerçek nöronlar tonik vuru, fazik vuru, tonik patlama, fazik patlama, karma mod, frekans uyumlu vuru, sınıf 1, sınıf 2, gecikmeli vuru, eşik altı salınım rezonator, İntegrator, yansıyan vuru, yansıyan ateşleme, eşik değişkenliği, dinlenme ve vuru bisbilatesi, depolarizasyon sonrası potansiyel, uyma, uyarılmış engellemeli vuru ve uyarılmış engembeli patlama gibi zengin nöron davranışlarını sergilerler. Bu davranış türleri Ek-1'de mevcuttur. Izhikevich tarafından önerilen modelin simülasyonlarını sayısal olarak gerçekleştirilmiştir ve biyolojik nöron davranışları ile ilgili parametre değerleri, benzetim sonuçları ve modelin altı nöron türünde nasıl uygulanabileceği aşağıda gösterilmektedir [34,35].





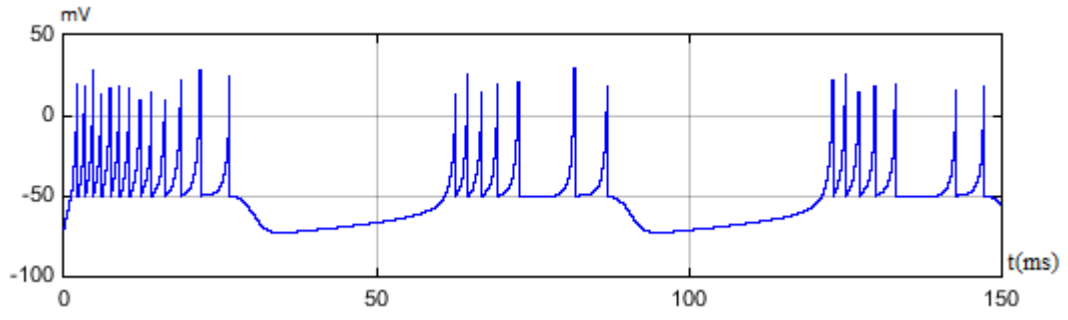
a)



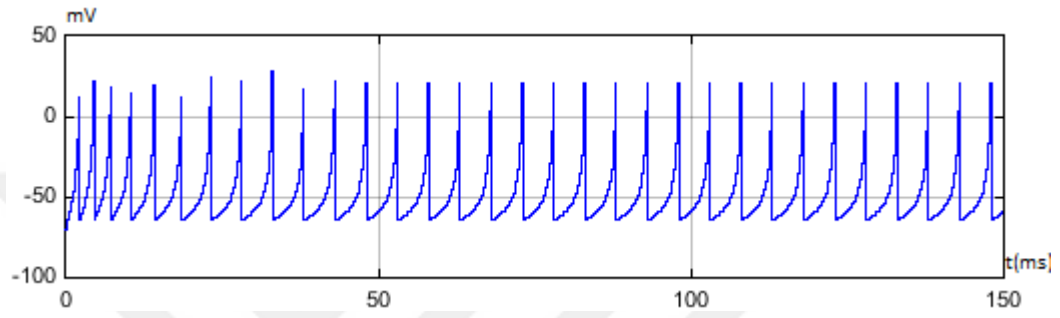
b)

**Şekil 2.21.** a) Regular spiking (Düzenli vuru), b) Intrinsically bursting (Doğal patlama)

Düzenli vuru, uyarıcı nöronların korteks hücrelerinde çoğunlukla meydana gelen bir vuru tipidir. Vuru frekansı ilk başta yüksek olmakla birlikte daha sonra zamanla düşmektedir. Vuru sonrası zar potansiyelinde  $d$  parametresinin yüksek olması nedeniyle hızlı bir yükseliş olur. Düzenli vuru nöronları, neokorteksdeki uyarıcı nöronların önemli bir sınıfıdır. Neokorteksdeki nöronlar için model parametreleri:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a = 0.02$ ;  $b = 0.2$ ;  $c = -65$  ve  $d = 8$  dir [33,36]. Doğal patlama (IB) nöronları kuvvetli bir akım darbesinin başında spikeler tarafından burst üretir ve daha sonra tonik vuru moduna geçer. Model parametreleri:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a = 0.02$   $b = 0.2$ ,  $c = -55$  ve  $d = 4$ 'dur [33,35].



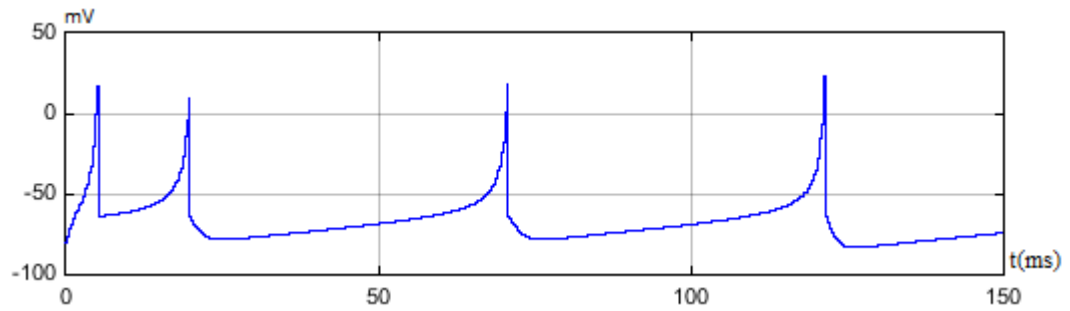
a)



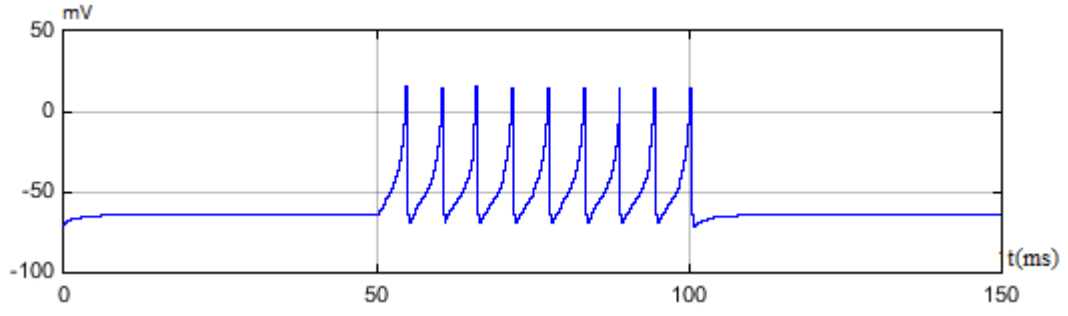
b)

**Şekil 2.22.** a) Chattering (Süregelen patlama), b) Fast spiking (Hızlı vuru)

Süregelen Patlama (CH) nöronları, enjekte edilen akıma karşı yüksek frekanslı tekrarlayan patlamalar üretir. Model parametreleri:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a = 0.02$ ;  $b = 0.2$ ;  $c = -50$  ve  $d = 2$  dir [35, 36]. FS (Hızlı vuru) nöronlar, aksiyon potansiyeli yüksek frekanslarda ateşlerler. Model parametreleri:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a=0,1$ ;  $b=0,2$ ;  $c=-65$  ve  $d=2$  dir [35,36].



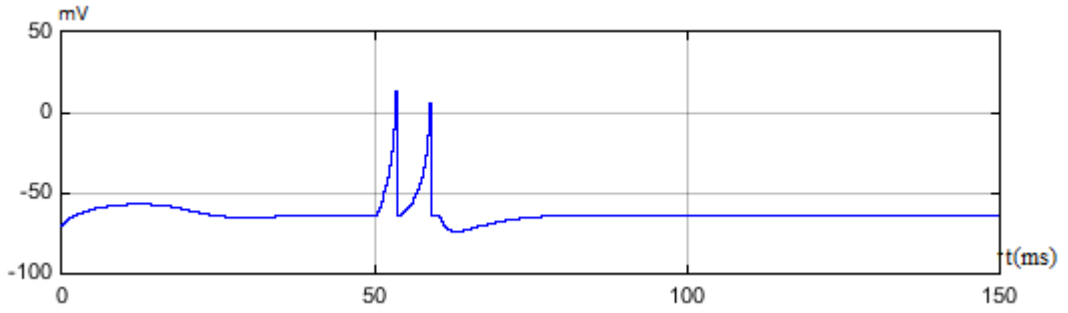
a)



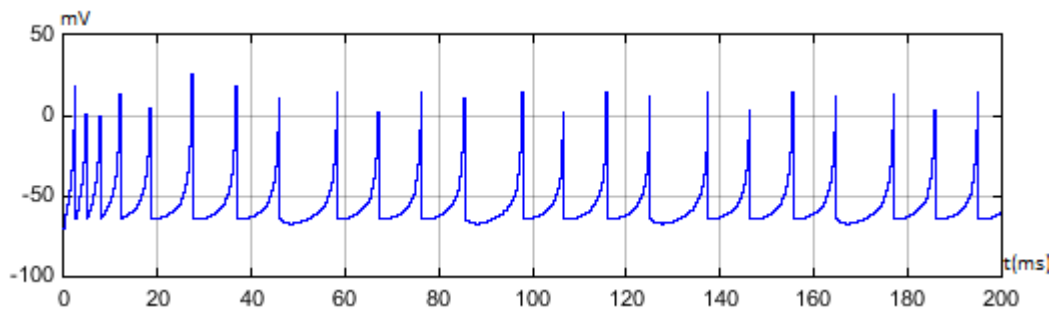
b)

**Şekil 2.23.** a) Thalamo-cortical (Talamo kortikal patlama), b) Thalamo-cortical (Talamo kortikal patlama)

TC (Talamo-kortikal) nöronlarında inhibisyon sonrası patlamalar Şekil 3.14'deki gibi ateşleyebilir. Talamo kortikal ve talamo kortikal patlama için varsayılan parametreler:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a=0.02$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-65$  ve  $d=0.05$  dir [37,38].



a)



b)

**Şekil 2.24.** a) Resonator (Resonator), b) Low-threshold spiking (Düşük eşikli vuru)

RZ (Resonator) nöronları, memeli neokorteksinde en yaygın olanıdır. Model için varsayılan parametreler:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a=0,1$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-65$  ve  $d=2$  [33,35]. LTS (Düşük eşikli vuru) nöronları uyartı girişinde çok yüksek frekanslı spikeler üretirken belli bir süre sonra spike frekansında düşüş oluşmakta ve sonrasında aynı frekansta üretim seyretmektedir. Varsayılan nöron modeli parametreleri:  $I=10 \text{ mA}$ ;  $a=0.02$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-65$  ve  $d=2$  dir [34,35].

## 2.5. Hindmarsh-Rose Nöron Modeli

### 2.5.1. Modelin Tarihçesi

Yıllar boyunca, birçok nöron modeli farklı amaçlar için geliştirilmiştir. Morris-Lecar ve Hodgkin-Huxley modelleri, birçok ana denklemi ve katsayılarıyla iletkenlik modellerine dayalı biyolojik nöronların elektro fizyolojik yapılarını yansıtmaya çalışmışlardır. Hindmarsh-Rose modeli, nöronların sergilemiş olduğu nöronal davranışlara dayanır ve modelin temelini gerçek biyolojik süreç oluşturur. Daha az sayıda denklem ve katsayıyla daha basit olmasına rağmen, HR modeli yumuşakçalardaki spike ve burst davranışını daha doğru bir şekilde yansıtmak için oluşturulmuştur. Bu model, Hodgkin-Huxley ve bazı nöron modelleri gibi gerçek biyofizik modellerin senkronizasyonunu incelemek için basitleştirilmiştir. Hangi modeli kullanmak sorusunun cevabı, nöron modelinin biyolojik özelliklerine ve uygulama maliyetlerine bağlıdır. 1952 yılında yayınlanan Hodgkin-Huxley nöron modeli çalışması ile FitzHugh ve Nagumo tarafından HH nöron modelinin basitleştirilmesi çalışmaları sonucunda FitzHugh-Nagumo nöron modeli tanımlanmıştır. İki durum değişkenine sahip FHN modeline, bir değişken daha eklenerek Hindmarsh-Rose modeli elde edilmiştir.

### 2.5.2. Modelin Tanımı

Hindmarsh-Rose denklemleri, Hodgkin-Huxley denklemlerini kullanmak zorunda kalmadan iki salyangoz nöronunun senkron ateşlemesini incelemek için geliştirilmiştir. Hindmarsh-Rose o tarihte Hodgkin-Huxley denklemlerinin

basitleştirilmiş bir formu olan FitzHugh-Nagumo denklemlerini kullanmayı seçmiştir ve spiking davranışları simüle edebilecek bir modeli aşağıdaki denklemlerle temsil edebilmiştir [39,40].

$$\dot{x} = a(y - f(x) + I(t)) \quad (2.61)$$

$$\dot{y} = b(g(x) - y) \quad (2.62)$$

Burada  $x$  membran potansiyelini,  $y$  geri kazanım değişkenini temsil eder.  $f(x)$  fonksiyonu kübik,  $g(x)$  fonksiyonu doğrusaldır.  $a, b$  zaman sabiti parametreleridir.  $I(t)$  dışardan uygulanan harici dış akımdır. Bu model diğer modellerle nöronun seri ateşlemesi bakımından karşılaştırıldığında, ateşleme süresi çok uzun sürdüğünden gerçekçi bir tanım sağlamamaktadır. Daha gerçekçi bir ateşleme tanımı gerçekleştirme girişimlerinde Hindmarsh ve Rose, FitzHugh-Nagumo denklemindeki doğrusal fonksiyonu  $g(x)$  yerine ikinci dereceden bir fonksiyon kullanır. Bu küçük modifikasyon, modelin uzun aralıklarla hızlı ateşlemesini sağlamıştır. Ayrıca, bu model ateşleme frekansı  $f$  ile uygulanan harici akım  $I(t)$  arasındaki doğrusal ilişki için bir açıklama getirmiştir [40,41]. Her ne kadar 1982 modeli hızlı ateşlemenin daha gerçekçi bir tanımını sunsa da, model patlama ve uyarma gibi nöronun birçok biyolojik özelliğini sergilemiyor. Modelin tetiklenmiş ateşlemeyi tanımlaması için 1982 modelinden daha fazla denge noktasına ihtiyacı var. Sabit dinlenme durumu için en az bir nokta ve ateşleme limit döngüsü için de bir noktaya ihtiyaç vardır [42,43].

### 2.5.3. Hindmarsh Rose Modeli Matlab Simülasyonu

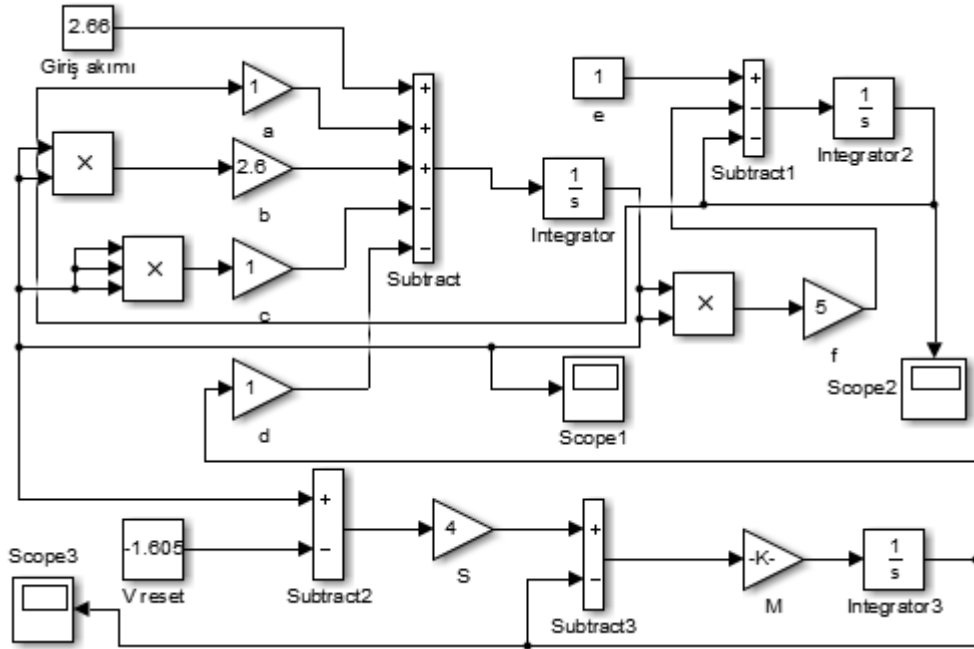
Hindmarsh-Rose nöron modeli aşağıdaki denklemlerle matematiksel olarak tanımlanmaktadır:

$$\frac{dx}{dt} = ay + bx^2 - cx^3 - z + I \quad (2.63)$$

$$\frac{dy}{dt} = e - fx^2 - y \quad (2.64)$$

$$\frac{dz}{dt} = \mu(S(x - V_{reset}) - z) \quad (2.65)$$

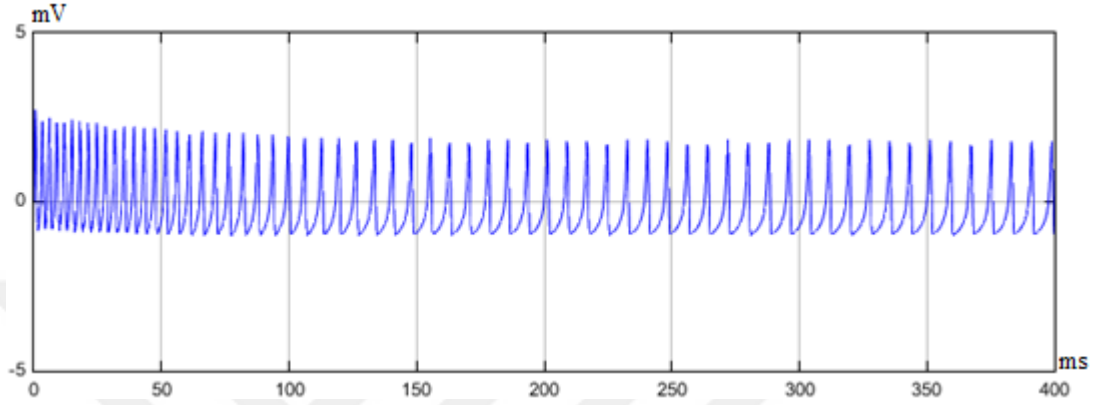
Burada  $x$  membran kapasitansı,  $y$  spiking değişkeni (akımın yenilenme parametresi) ve spike-burst-kaotik davranışlar arasındaki geçişlerin kontrolü sağlayan  $b$  parametresidir.  $\mu$  burst ve spike nöronal davranışlarının kontrolünü sağlayan parametredir.  $S$  adaptasyon parametresidir.  $V_{reset}$  dinlenme potansiyelidir.  $z$  bursting değişkenidir (adaptasyon akım parametresi). Hindmarsh-Rose nöron modeli üç adet birinci dereceden diferansiyel denklem barındırdığı için, modelin Matlab/Simulink ortamında benzetimi yapılırken üç adet integratör bloğu kullanılmıştır. Şekil 2.25'deki blok diyagramı denklem (2.63), (2.64) ve (2.65)'in blok şemasıdır. Şekil 2.25'de ki Hindmarsh-Rose nöron modeli blok diyagramının, farklı giriş akımı ve  $b$  değerlerine göre üretmiş olduğu sonuçlar Şekil 2.26-27-28'de verilmektedir. Bu simülasyonda kullanılan sabit değerler  $a = 1$ ,  $c = 1$ ,  $d = 1$ ,  $e = 1$ ,  $f = 5$ ,  $\mu = 0.0021$ ,  $S = 3.96$ ,  $V_{reset} = -1.605$ 'dir.



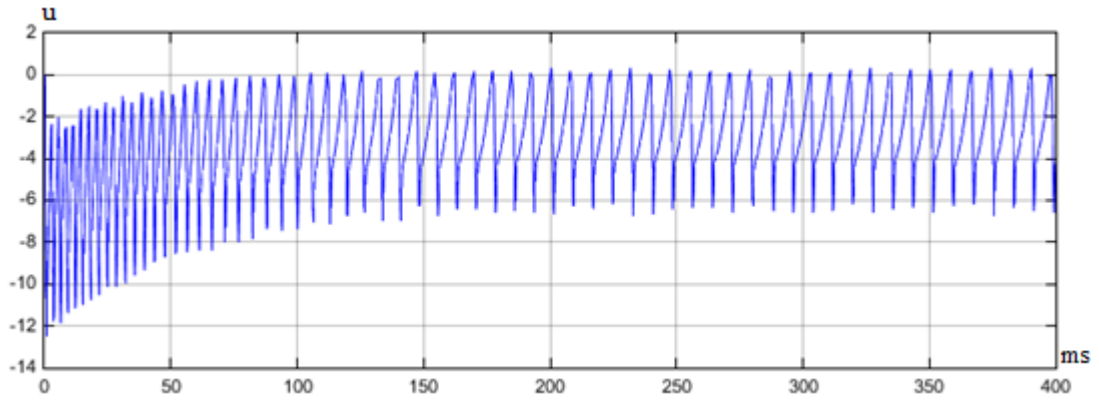
Şekil 2.25. Hindmarsh-Rose modeli Matlab blok şeması

HR nöron modelinin farklı dinamik davranışları arasındaki geçişlerin kontrolünü sağlayan  $b$  parametresi ile  $I$  membran akımı parametresi değerleri, her bir davranış

tipi için ayrı ayrı tespit edilmiş ve bu değerler için HR nöron modelinin spike, burst ve kaotik olmak üzere üç farklı dinamik davranışı Matlab programı yardımıyla analiz edilebilmiştir. Aşağıdaki Şekil 2.26, 2.27 ve 2.28'de simülasyon sonuçları (modelin spike, burst ve kaotik davranışları) gösterilmiştir.

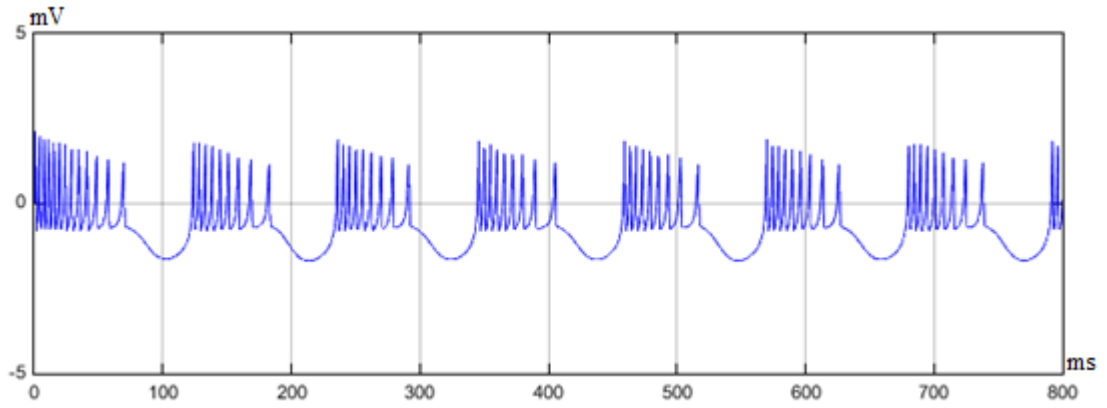


a)  $v$  değişkeni spike davranışı

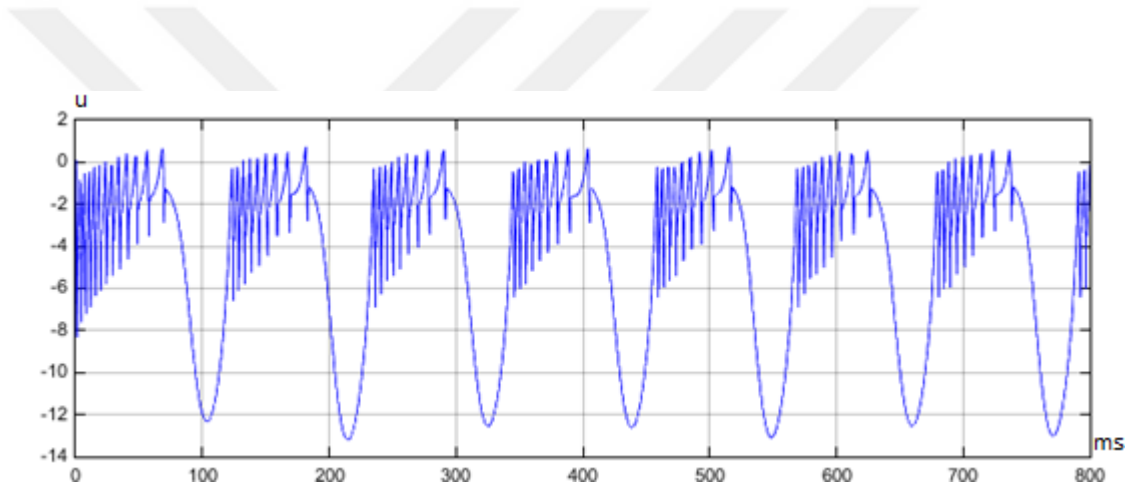


b)  $u$  değişkeni spike davranışı

**Şekil 2.26.** HR modeli  $v$  ve  $u$  değişkenleri spike davranışları

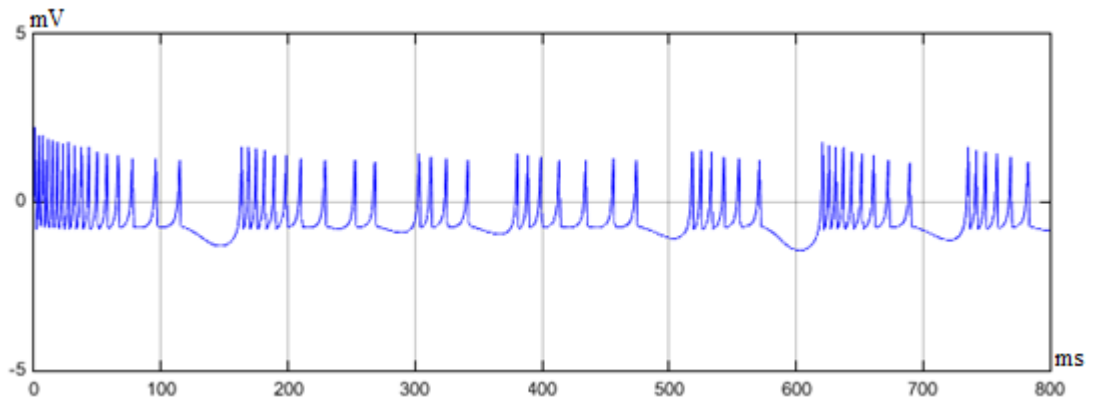


a) v değişkeni burst davranışı



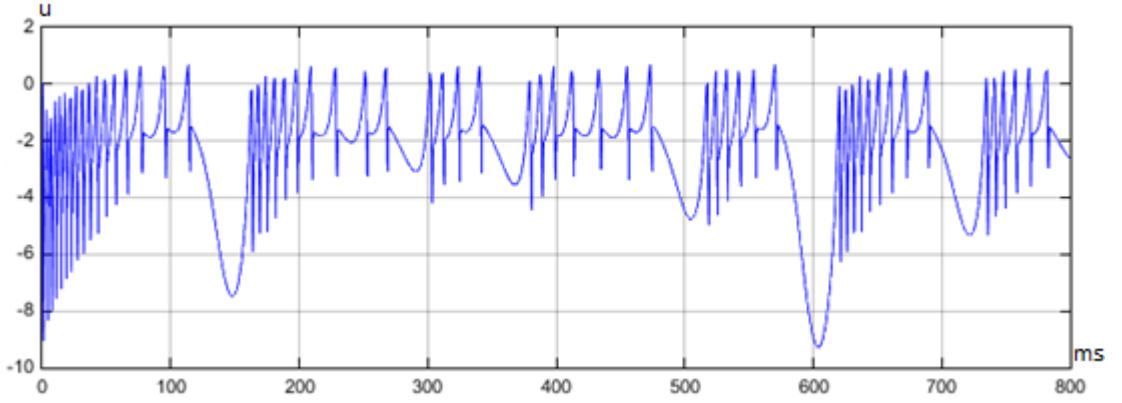
b) u değişkeni burst davranışı

Şekil 2.27. HR modeli v ve u değişkenleri burst davranışları



a) v değişkeni kaotik hareketi





b)  $u$  değişkeni kaotik hareketi

**Şekil 2.28.** HR modeli  $v$  ve  $u$  değişkenleri kaotik hareketi

HR Nöron modelinin Spike davranış analizi için membran akımı parametresi  $I=5$  mA ve  $b=3$  olarak tespit edilmiş, Burst davranış analizi için membran akımı parametresi  $I=2.6$  mA ve  $b=2.6$  olarak sabitlenmiş; kaotik davranış analizi için, membran akımı parametresi  $I=2.8$  mA ve  $b=2.7$  olarak tespit edilmiştir.

## 2.6. Adaptive Exponential Integrate ve Fire (AEIF) Modeli

### 2.6.1. Modelin Tanımı

Adaptive Exponential Integrate and fire (AEIF) modeli, spiking nöron modelidir ve Brette ve Gerstner tarafından 2005 yılında sunulmuştur. Bu modele, dışardan bir akım  $I(t)$  enjekte edildiği zaman zar potansiyeli  $V(t)$ 'nin değişimi üzerinden tanımlanır. Aşağıda ifade edildiği gibi iki adet diferansiyel denklemden oluşur [44].

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + g_L \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) + I - \omega \quad (2.66)$$

$$\tau_\omega \frac{d\omega}{dt} = a(V - E_L) - \omega \quad (2.67)$$

Akım ( $I$ ), gerilimin ( $V$ ) eşik potansiyelini ( $V_T$ ) aşmasını sağladığı esnada, üstel terim aksiyon potansiyelinin yükselmesine neden olan olumlu bir geribildirim başlatır. Bu

durum HH tipi nöron modelinde sodyum kanalı, aktivasyon değişkeninin yarı-anlık reaksiyonuyla ilgilidir. Zar potansiyelindeki bu artış bir eşik değerine ayarlanarak durdurulabilir, burada 0 mV'da durdurulmuştur. Aksiyon potansiyelinin düşürülmesi, reset koşulu ile değiştirilir.

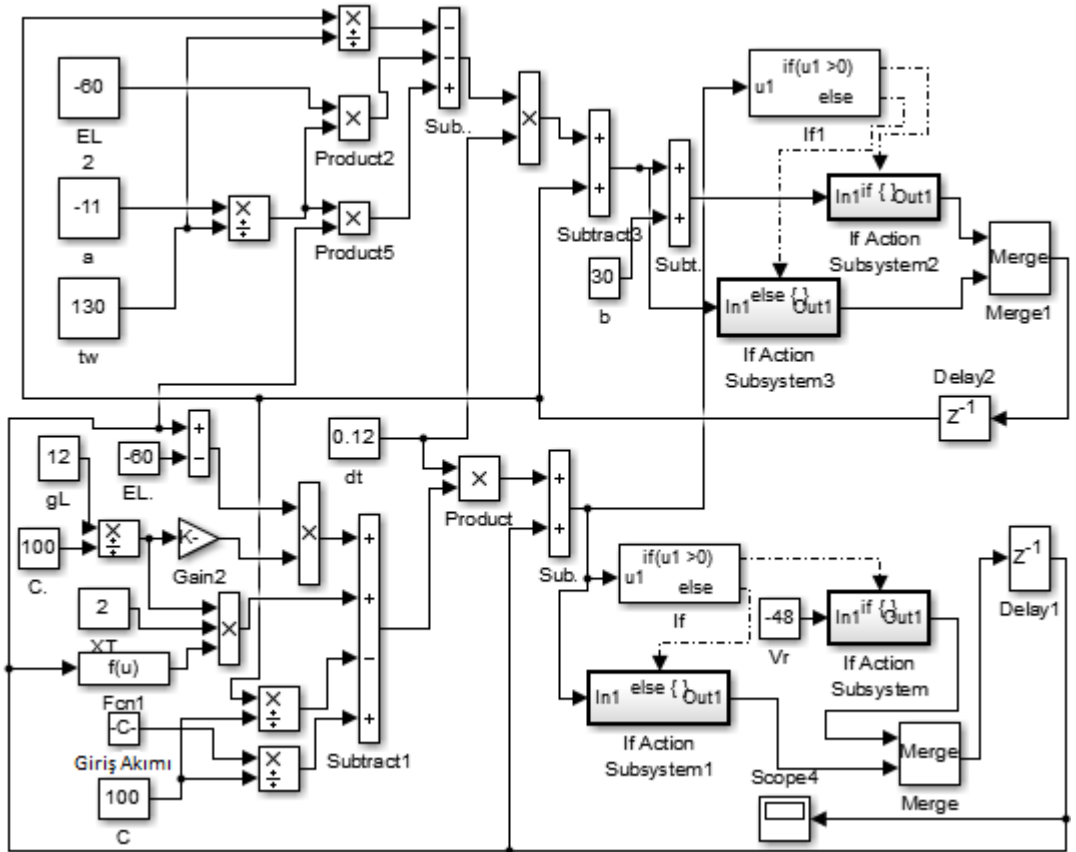
$$\text{Eğer } V > 0 \text{ ise } \begin{cases} V \rightarrow V_R \\ w \rightarrow w_r = w + b \end{cases} \quad (2.68)$$

$V$  resetleme değeri sabit bir  $V_R$  değerine eşitlenir. Adaptasyon değişkeni ( $w$ ) ise sabit bir  $b$  değeri ile belirlenir. Zar potansiyelinin ( $V$ ) ve adaptasyon değişkeninin ( $w$ ) değişimini tanımlamak için gereken dokuz parametre vardır. Bu dokuz parametre, ölçekleme parametrelerine ve bifurkasyon parametrelerine ayrılabilir. Ölçekleme parametreleri, zaman eksenini ölçeklendirmesi için, gerilme için ve durum değişkenlerinin ofseti için sorumlu olan parametrelerdir. Beş tane ölçekleme parametresi vardır; toplam kapasitans ( $C$ ), toplam kaçak iletkenlik ( $g_L$ ), etkin dinlenme potansiyeli ( $E_L$ ), eşik eğim faktörü ( $\Delta T$ ) ve etkin eşik potansiyeli ( $V_T$ )'dir.  $C$  ve  $g_L$  parametresinin zaman ölçeklenmesiyle  $\tau_m = C/g_L$  oluşur.  $\Delta t$  ve  $V_T$  kullanarak membran potansiyeli ayarlanır. Devamında  $I$  ve  $w$ 'nin uygun şekilde tekrar ölçeklendirilmesinden sonra (2.66) ve (2.67)'deki boyutsuz değişkenlere ve yalnızca dört parametreden oluşan bir denklem sistemine indirgenebilir. Elde edilen dört parametre bifurkasyon parametreleridir ve iletkenlik  $a$ , zaman sabiti  $\tau_w$ , spike tetiklemeli adaptasyon  $b$  ve reset potansiyeli  $V_R$  doğru orantılıdır. Bifurkasyon parametrelerinin değiştirilmesi, sistemin davranışında nitel değişiklikler getirir, böylece farklı ateşleme şekilleri mümkün hale gelir. Spike oluşmaması durumunda adaptasyon akımının voltaja duyarlılığını kontrol eder. Bu voltaj bağlantısı doğrusallaştırılmış iyon kanalı veya açıkça modellenemeyen bir pasif dendritik bölge ile olan etkileşimden kaynaklanabilir [45, 46, 47].

### 2.6.1.1. AEIF Modeli Matlab Simülasyonu

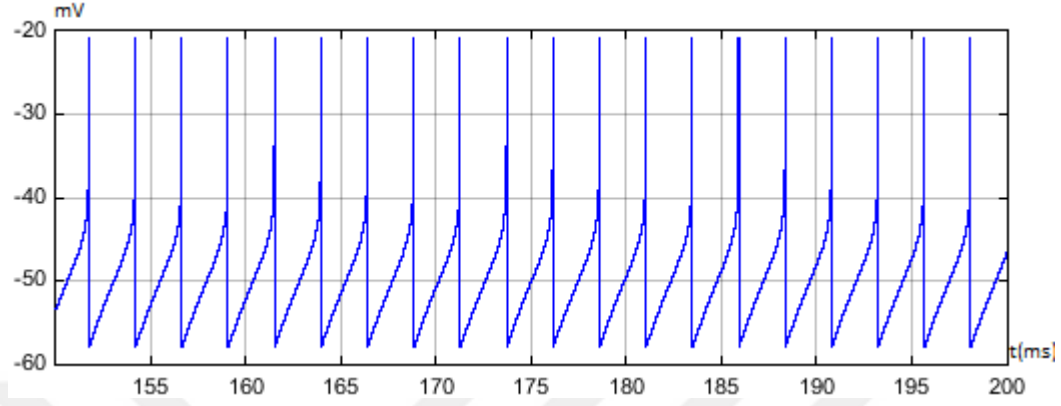
AEIF nöron modelini oluşturmak ve etkileşimlerini taklit etmek için R2013b Matlab Simulink sürümü kullanılmıştır. Burada giriş akımı bloğu sabit bir adım değeri olarak gösterilen  $I_{applied}$  karşılık gelir. Skope bloğu, nöron davranışının zamana göre

potansiyelini grafik olarak gösterir. Diğer modellerden farklı olarak blok şemasında eşitlik (2.68) ile gösterilen koşullu eşitliği ifade edebilmek için If, If Action Subsystem ve Merge blokları kullanılmıştır. If bloğu, bir action portu içeren Action Subsystem bloğu ile birlikte, standart C-benzeri if-else mantığını uygular. If Action Subsystem bloğu, bir If bloğu tarafından çalıştırılması tetiklenen bir alt sistem oluşturmak için bir başlangıç noktası olarak hizmet edecek şekilde önceden yapılandırılmış bir Alt Sistem bloğudur. If bloğu girdileri, koşulların durumuna göre çıkış portunun değerini belirler. Her çıkış portu, If action Subsystem'a eklenir. Eğer bir koşul doğru ise if bloğu diğer koşulları değerlendirmez. Merge bloğu, girişlerin herhangi bir anda değerini en son hesaplanan çıktısına eşit olacak şekilde tek bir çıkış hattında birleştirir. Merge bloğunun giriş sayısı parametresi ayarlanarak herhangi bir sayıda giriş ekleyebiliriz.

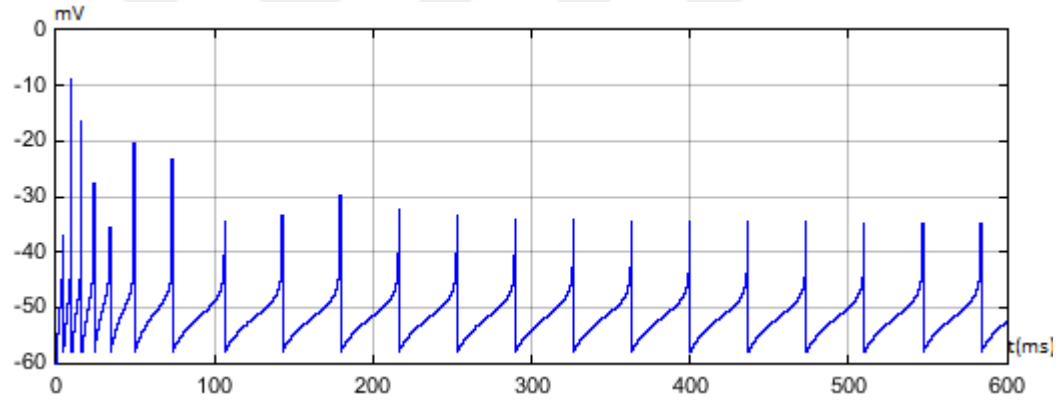


Şekil 2.29. AEIF nöron modeli blok şeması

Şekil 2.29'daki AEIF modelinin blok diyagramının farklı parametre değerlerine bağlı olarak üretmiş olduğu farklı nöron davranış tepkileri çıktıları (Skope 4'de görülen çıktıları) Şekil 2.30-31-32-33'de gösterilmiştir.



a)

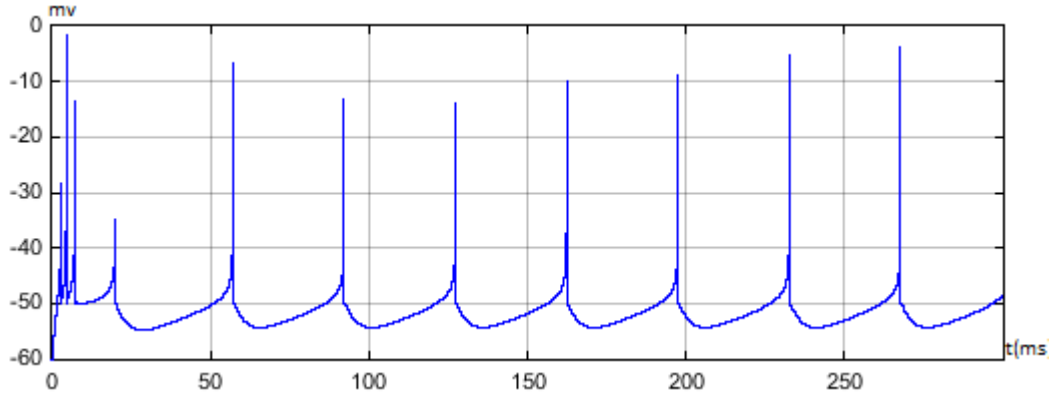


b)

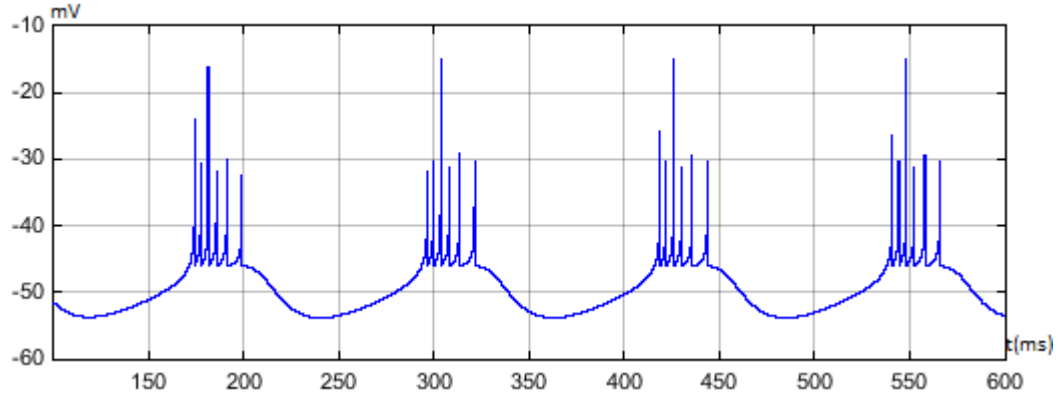
**Şekil 2.30.** a) Düzenli Ateşlemeli Örüntüsü, b) Uyarmalı Ateşlemeli Örüntü

Düzenli ateşleme, nöronların vuru cevabının seri bir şekilde çizilmesiyle elde edilen ateşleme örüntüsüdür. Model varsayılan parametreleri:  $c = 200 \text{ pF}$ ,  $g_L = 10 \text{ nS}$ ,  $V_T = -50 \text{ mV}$ ,  $E_L = -70 \text{ mV}$ ,  $\Delta_T = 2 \text{ mV}$ ,  $a = 2 \text{ nS}$ ,  $b = 0 \text{ pA}$ ,  $V_r = -58 \text{ mV}$ ,  $\tau_w = 30 \text{ ms}$ ,  $I = 500 \text{ pA}$  [45,46]. Uyarmalı ateşlemede, sinir hücresinin vuru cevabı, düzenli ateşleme gibi olmakla beraber frekans uyarının başında daha sıktır zamanla frekans azalacak şekilde olmaktadır daha sonra ise adapte olmaktadır. Model için varsayılan parametreler:  $c = 200 \text{ pF}$ ,  $g_L = 12 \text{ nS}$ ,  $V_T = -50 \text{ mV}$ ,  $E_L = -70 \text{ mV}$ ,  $\Delta_T = 2 \text{ mV}$ ,

$a = 2\text{nS}, b = 60\text{pA}, \tau_w = 300\text{ms}, V_r = -58\text{mV}, I = 500\text{pA}$  [45,46].



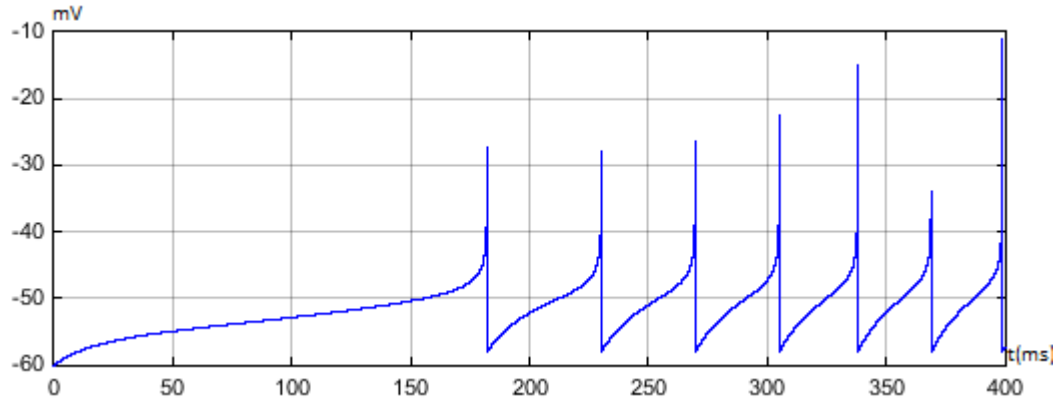
a)



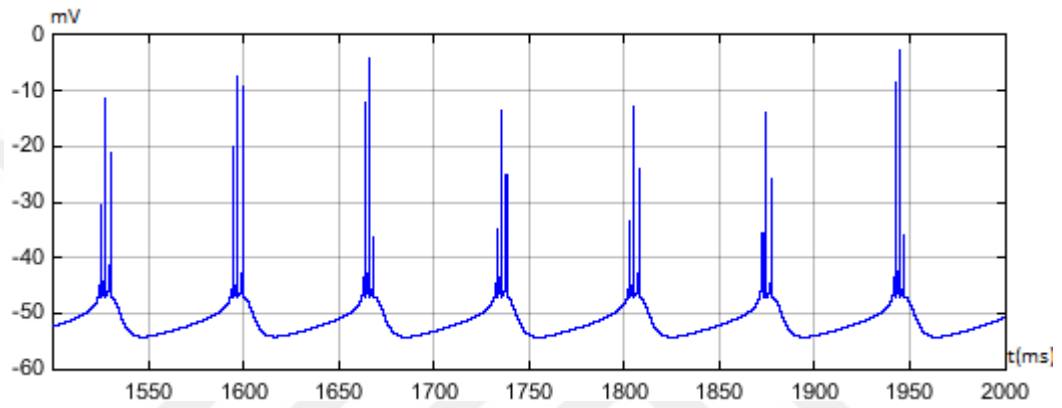
b)

**Şekil 2.31.** a) Başlangıç Patlamalı A.Ö, b) Düzenli Patlamalı A.Ö

Başlangıçta patlamalı A.Ö'sü, bir kısım vuru davranışın uyarının ilk zamanlarındaki frekansın, uyarının kararlı haldeki frekansına göre çok yüksek olduğunu gösteren ateşleme örüntüsüdür. Varsayılan model parametreleri;  $c = 130\text{ pF}, g_L = 18\text{ nS}, V_T = -50\text{ mV}, E_L = -58\text{ mV}, \Delta_T = 2\text{ mV}, a = 4\text{ nS}, b = 120\text{ pA}, V_r = -58\text{ mV}, \tau_w = 150\text{ ms}, I = 400\text{ pA}$ . Düzenli patlamalı ateşleme örüntüsü gösteren bir kısım nöronlar, harici bir uyarı akımı ile uyarıldıkları zaman periyodik patlamalı seri davranış gösterirler. Varsayılan model parametreleri;  $c = 200\text{ pF}, g_L = 10\text{ nS}, V_T = -50\text{ mV}, E_L = -58\text{ mV}, \Delta_T = 2\text{ mV}, a = 2\text{ nS}, b = 30\text{ pA}, V_r = -46\text{ mV}, \tau_w = 120\text{ ms}, I = 210\text{ pA}$  [45,46].



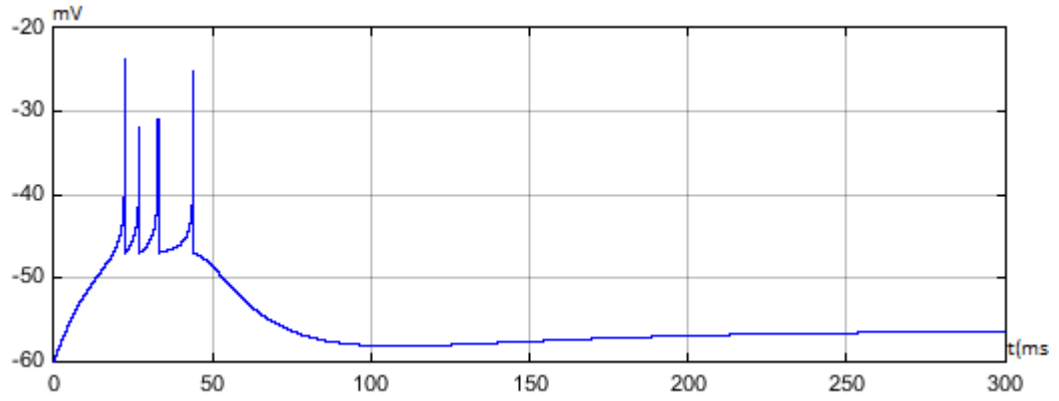
a)



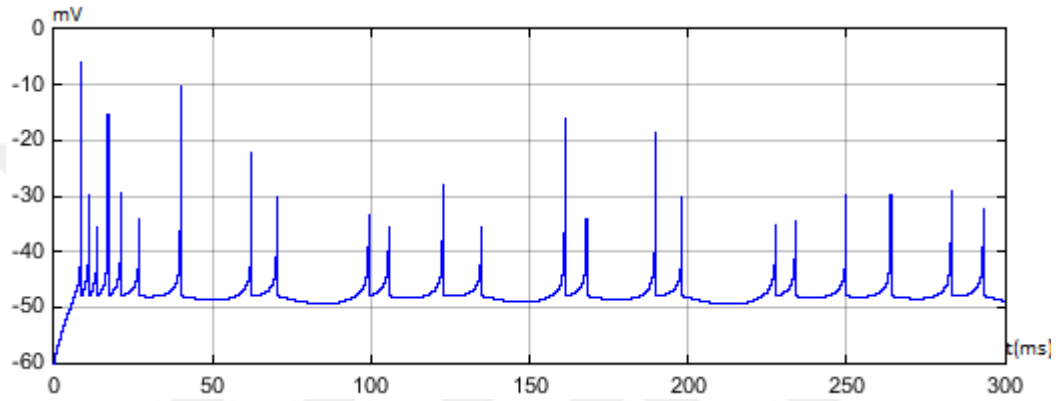
b)

**Şekil 2.32.** a) Gecikmeli ateşlemeli örüntü b) Gecikmeli düzenli ateşlemeli örüntü

Gecikmeli özelliğinde  $a$  değerinin negatif hali, pozitif geri beslemeli bir davranış ortaya çıkarır, bu sonuç da gecikmeli başlangıca sebep olmaktadır. Varsayılan model parametreleri:  $c = 200 \text{ pF}$ ,  $g_L = 12 \text{ nS}$ ,  $V_T = -50 \text{ mV}$ ,  $E_L = -70 \text{ mV}$ ,  $\Delta_T = 2 \text{ mV}$ ,  $a = -10 \text{ nS}$ ,  $b = 0 \text{ pA}$ ,  $V_r = -58 \text{ mV}$ ,  $\tau_w = 120 \text{ ms}$ ,  $I = 110 \text{ pA}$ . Spikenin başlamasına neden olan impuls yani uyarlamalı uyum parametresi olan  $b$  düzenli gecikmeli özelliğinde daha küçüktür. Ancak seri spikenin başlamasına neden olan impuls,  $b$ 'nin büyük değerleri için gecikmeli düzenli ateşleme örüntüsü davranışı göstermektedir. Varsayılan model parametreleri:  $c = 200 \text{ pF}$ ,  $g_L = 12 \text{ nS}$ ,  $V_T = -50 \text{ mV}$ ,  $E_L = -70 \text{ mV}$ ,  $\Delta_T = 2 \text{ mV}$ ,  $a = -10 \text{ nS}$ ,  $b = 30 \text{ pA}$ ,  $V_r = -47 \text{ mV}$ ,  $\tau_w = 300 \text{ ms}$ ,  $I = 110 \text{ pA}$  [44,45].



a)



b)

**Şekil 2.33.** a) Geçici ateşleme örüntüsü, b) Düzensiz ateşleme örüntüsü

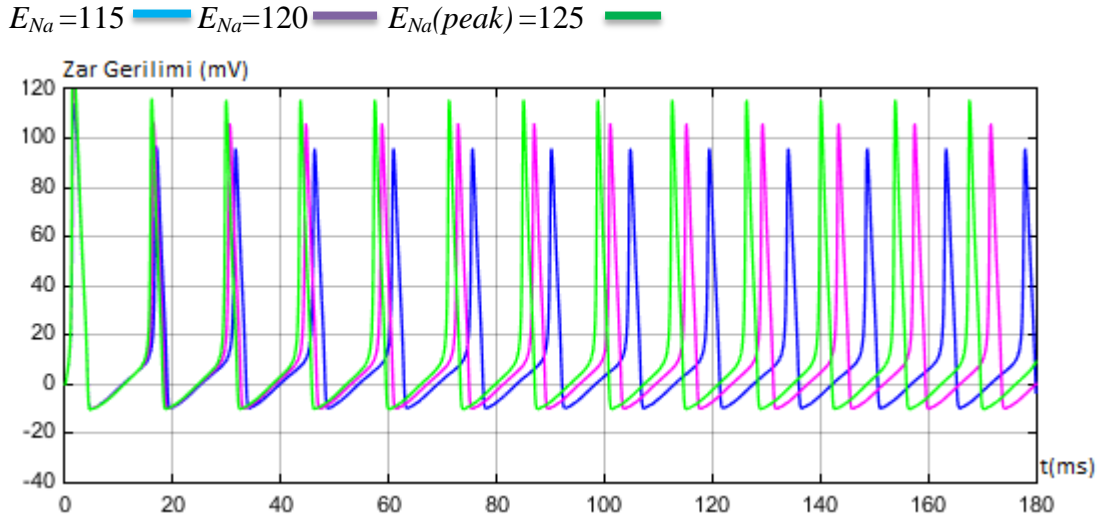
Geçici ateşleme modelinde darbe şeklinde uygulanan DC giriş akımına karşı bir kısım nöron, bir ya da birkaç defa seri şekilde spike davranışı yapmaktadır, daha sonra kararlı sabit nokta aynen devam etmektedir. Varsayılan model parametreleri:  $c = 200 \text{ pF}$ ,  $g_L = 12 \text{ nS}$ ,  $V_T = -50 \text{ mV}$ ,  $E_L = -70 \text{ mV}$ ,  $\Delta_T = 2 \text{ mV}$ ,  $a = 10 \text{ nS}$ ,  $b = 0 \text{ pA}$ ,  $V_r = -58 \text{ mV}$ ,  $\tau_w = 120 \text{ ms}$ ,  $I = 110 \text{ pA}$ . AEIF modelinde düzensiz ateşleme örüntüsü modelinde düzensiz bir şekilde spike davranışı gözlenebilmektedir.

Varsayılan model parametreleri:  $c = 100 \text{ pF}$ ,  $g_L = 12 \text{ nS}$ ,  $V_T = -50 \text{ mV}$ ,  $E_L = -60 \text{ mV}$ ,  $\Delta_T = 2 \text{ mV}$ ,  $a = -10 \text{ nS}$ ,  $b = 0 \text{ pA}$ ,  $V_r = -48 \text{ mV}$ ,  $\tau_w = 130 \text{ ms}$ ,  $I = 160 \text{ pA}$  [44,45,46].

## 2.7. HH, ML ve FHN Modellerinin Karşılaştırılması

Hodgkin-Huxley, Morris-Lecar ve FitzHugh-Nagumo nöron modellerinin fiziksel anlamlarını, türevlerini ve diferansiyel denklemlerini ve her model için ayrı ayrı

Matlab/Simulink benzetim sonuçları bir önceki bölümde ayrıntılı bir şekilde verildi. Fitzhugh-Nagumo denklemleri sinirsel uyarımın çok iyi bir matematiksel gösterimi olmasına rağmen, aksonal membran içinde oluşan fizyolojik nöron davranışlarının, akson üzerinde yayılmasını doğru bir şekilde açıklamıyor. Bunun yerine Hodgkin-Huxley denklemlerine karşıt, matematiksel olarak daha kolay analiz edebilir denklemler ile ifade edilen davranışsal bir modeldir. Burada bu davranışları kapsamlı olarak ele alan Hodgkin-Huxley ve Morris-Lecar nöron zar modelleri üzerinde durulmuş, gerçek bir nöronun elektriksel aktivite kaynağının anlaşılması için nöron elektro-fizyolojisi incelenmiş, zarda oluşan biyo-elektrik olayların eşdeğer devreye nasıl aktarıldığı Matlab/Simulink ortamında gösterilmiş ve bu ortamda kullanılan tüm değerler baz değerler olarak kabul edilmiştir. Yapılan simülasyonlarda doğru sonuca elde etmek için en uygun sabit uyarı girişi akımı HH modeli için  $10\mu\text{A}$ , ML nöron modeli için  $70\mu\text{A}$  seçilmiştir. Devamında, hücre içi ve dışı iyon konsantrasyonlarının birbirine oranı ( $H_d/H_i$ ) kademeli olarak artırılıp azaltılması durumunda AP üzerindeki etkisi incelenmiştir. Aksiyon potansiyelinin genliği, depolarizasyon, repolarizasyon, hiper-polarizasyon, aksiyon potansiyelinin süresi ve aksiyon potansiyelinin ateşleme zamanı gibi altı temel parametre değişimi üzerinden incelenmiştir.



**Şekil 2.34.** HH modeli  $\text{Na}^+$  iyonlarına bağlı AP değişimi

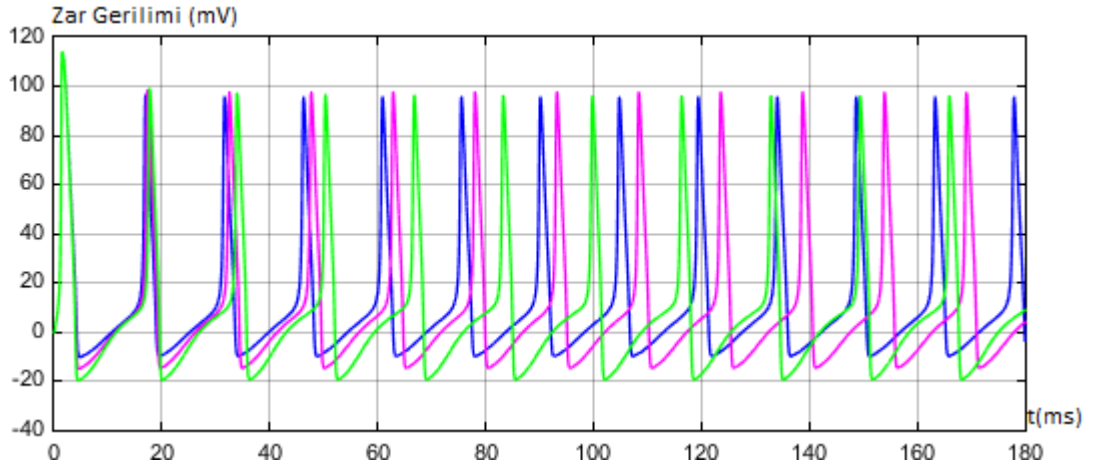


**Çizelge 2.1.** HH modeli sodyum iyonları membran parametre değerleri

İyon	Hücre İçi (mM)	Hücre Dışı (mM)	Oran $H_d/H_i$	$E_{Na}$ (mV)
Na <sup>+</sup>	5	145	29	115
Na <sup>+</sup>	5	160	32	120
Na <sup>+</sup>	5	180	36	125

Şekil 2.34'de Na<sup>+</sup> iyon konsantrasyonlarına bağlı  $H_d/H_i$  orandaki değişimin AP üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Hücre dışındaki Na<sup>+</sup> iyonlarının hücre içindeki Na<sup>+</sup> iyonlarına oranının  $H_d/H_i$  artışı, denge potansiyelindeki artışı sağlamıştır. Bu artış AP'nin tepe değerindeki bir artışa yol açmıştır. Tepe değerindeki bu artış depolarizasyon ve repolarizasyon fazında bir değişime sebep olurken eşik değeri, dinlenme potansiyeli ve hiperpolarizasyon fazında bir değişim görülmemiştir. Çalışmadaki simülasyon zamanı boyunca saniyede oluşan AP sayısında değişim olmamıştır.

$E_K=-12$  —  $E_K=-17$  —  $E_K=-22$  —



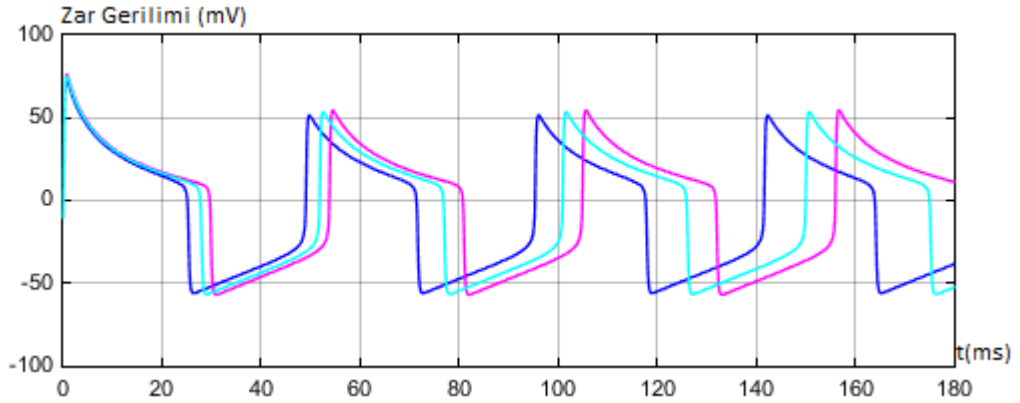
**Şekil 2.35.** HH modeli K<sup>+</sup> iyonlarına bağlı AP değişimi

**Çizelge 2.2.** HH modeli Potasyum iyonları membran parametresi değerleri

İyon	Hücre İçi (mM)	Hücre Dışı (mM)	Oran $H_d/H_i$	$E_K$ (mV)
K <sup>+</sup>	140	4.5	0.035	-12
K <sup>+</sup>	140	3.2	0.022	-17
K <sup>+</sup>	140	1.1	0.0078	-22

Şekil 2.35’de K<sup>+</sup> iyon konsantrasyonlarına bağlı  $H_d/H_i$  oranındaki değişimin AP üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Hücrede K<sup>+</sup> iyonlarına bağlı  $H_d/H_i$  oranındaki artış, denge potansiyelindeki artışı sağlamıştır. Böylece AP’nin daha erken ateşlemesine sebep olmuştur. AP’nin tepe değerinde hiçbir değişime neden olmamıştır. Hiperpolarizasyon fazında ve dinlenme potansiyelinde bir düşüşe sebep olmuştur. Depolarizasyon, repolarizasyon ve eşik değerinde bir değişim görülmemiştir.

$E_{Ca}=110$   $E_{Ca}=115$   $E_K=120$

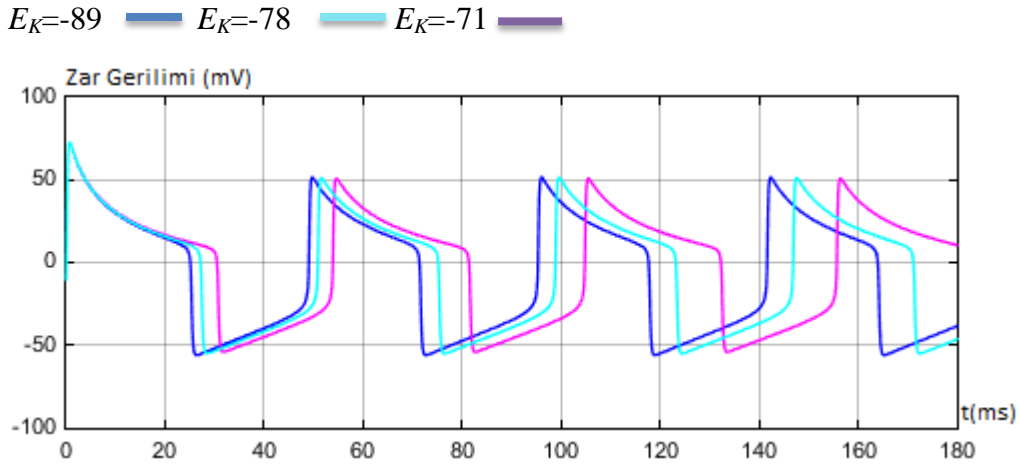


**Şekil 2.36.** ML modeli Ca<sup>2+</sup> iyonlarına bağlı AP değişimi

**Çizelge 2.3.** ML modeli kalsiyum iyonları membran parametre değerleri

İyon	Hücre İçi (mM)	Hücre Dışı (mM)	Oran $H_d/H_i$	$E_{Ca}$ (mV)
$Ca^{+2}$	$10^{-4}$	0.5	$5 \cdot 10^3$	110
$Ca^{+2}$	$10^{-4}$	1.5	$15 \cdot 10^3$	115
$Ca^{+2}$	$10^{-4}$	2.5	$25 \cdot 10^3$	120

Şekil 2.36'da  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonlarına bağlı ( $H_d/H_i$ ) orandaki değişimin, AP üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Hücre dışındaki  $Ca^{+2}$  iyonlarının hücre içindeki  $Ca^{+2}$  iyonlarına oranının ( $H_d/H_i$ ) artışı, denge potansiyelinde artışı sağlamıştır. Bu artış AP'nin genliğinde, depolarizasyon ve repolarizasyon fazında bir artışa yol açmıştır fakat daha geç bir ateşlemeye neden olmuştur. Hiperpolarizasyon, dinlenme potansiyeli ve eşik değerini değiştirmemiştir.



**Şekil 2.37.** ML modeli  $K^+$  iyonlarına bağlı AP değişimi

**Çizelge 2.4.** ML modeli potasyum iyonları membran parametre değerleri

İyon	Hücre İçi (mM)	Hücre Dışı (mM)	Oran ( $H_d/H_i$ )	$E_K$ (mV)
K <sup>+</sup>	140	5	0.035	-89
K <sup>+</sup>	140	8	0.057	-78
K <sup>+</sup>	140	10	0.071	-71

Şekil 2.37’de K<sup>+</sup> iyon konsantrasyonlarına bağlı ( $H_d/H_i$ ) orandaki değişimin, AP üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Hücre dışındaki K<sup>+</sup> iyonlarının hücre içindeki K<sup>+</sup> iyonlarına oranının ( $H_d/H_i$ ) artışı, denge potansiyelindeki artışı sağlamıştır. Bu artış AP tepe değerini, depolarizasyon, repolarizasyon fazını ve eşik değerlerini değiştirmezken hiperpolarizasyon fazında ve dinlenim değerlerinde düşüşe neden olmuştur.

## 2.8. IZHI, AEIF ve HR Modellerinin Karşılaştırılması

Bu tezde literatürde yaygın kullanılan üç farklı spiking nöron modeli değerlendirildi. Bu bölümün amacı daha önceki bölümlerde yapmış olduğumuz Matlab tabanlı simülasyon sonuçlarını göz önünde bulundurarak bu üç farklı nöron modelinin hangi zengin biyolojik nöron davranışlarını sergilediğinin sonuçlarını karşılaştırmaktır. Izhikevich modeli DC akımının darbelerine yanıt olarak bilinen tüm kortikal ve talamik nöron türlerinin vuru ve ateşleme aktivitesinin bütün türlerini üretebilir. Izhikevich modelinin dezavantajı, farklı uyartı tipleri için aksiyon potansiyelinin zamana göre değişiminin model parametrelerinin değerlerine bağlı olmasıdır. AEIF nöron modeli diğer modellere göre az parametreden oluşmasına rağmen sinir hücrelerinde görülen birçok elektro-fizyolojik davranışları üretebilmektedir. AEIF nöron modeli parametreleri fizyolojik niceliklerle ilişkilendirilmekte olup piramit tipi hücrelerin biyo-fiziksel modeline uymaktadır. Bu modelin tercih edilme sebebi daha az parametre ile daha zengin ateşleme örüntüleri oluşturabilmeleridir. HR modelinde farklı dinamik nöron davranışları arasındaki geçişlerin kontrolünü sağlayan sabit I

membran akımı ve b parametresi değerleri ayrı ayrı her bir üretilen davranış tipi için tespit edilmiş ve bu değerler için HR nöron modelinin Burst, Spike ve Kaotik olmak üzere farklı dinamik davranışları analiz edilebilmiştir. HR Nöron Modeli, iki durum değişkeni ile tanımlanan FHN Nöron Model'ine, bir durum değişkeni daha eklenerek elde edilmiştir. Basit bir model olmasına rağmen nöron dinamiklerinin pek çoğunu sergileyebilmektedir. Karşılaştırmaların sonucu olarak Izhikevich modeli memeli beyin neokorteksindeki yirmi farklı nöronal davranışı sergilemesi avantaj iken, her nöron için ayrı ayrı parametre seçimi modelin dezavantajıdır. AEIF modelinin en önemli tercih nedeni zengin ateşleme örüntülerini az parametre ile oluşturabilmesidir. HR modeli bu iki modelden daha az parametreye bağlıdır fakat daha az biyolojik nöron davranışları görülür. Eğer bu üç modelden birini seçmek gerekirse; zengin biyolojik nöron davranışlarını üretme kabiliyetinden ötürü Izhikevich'i veya daha az parametre ile daha az sayıda nöron davranışı üretebilmesinden ötürü de Hindmarsh-Rose modeli önerilir. Hesaplama verimliliği, modelin simülasyon süresi göz önüne alındığında 1 msn'de yaptığı işlem sayısıdır ve Floating point operations (FLOPs) sayısına göre hesaplanır. Bu işlemler simülasyonun bitirme zamanını, işleme hızını ve hafıza kullanımını etkiler. Aşağıda beş farklı model için Floating Point Operations sayısı, değişken sayısı ve hesaplama zorluğuna ait tablo mevcuttur.

**Çizelge 2.5.** Nöron modellerinin Floating Point Operations (FLOPs) sayısı, değişkenlerinin sayısı ve hesaplama verimliliğine katkısı bakımından karşılaştırılması

Modeller	Floating Point Operations Sayısı	Değişkenlerin Sayısı	Hesaplama Verimliliği
AEIF	426	2	Düşük
IZHI	486	2	Düşük
HR	620	3	Orta
ML	1408	3	Yüksek
HH	2440	1	Çok Yüksek

Çizelge 2.5' e göre 1msn'de yapılan işlem sayısı en fazla olan model Hodgkin-Huxley modelidir. Dolayısıyla hesaplama verimliliği en yüksek olan modeldir. Bu durum donanımsal ve yazılımsal çalışmalarda zaman gecikmesi ve fazladan işlem yükü getirecektir. 1 msn'de yaptığı işlem sayısı en az olan model Izhikevich ve AEIF modelidir. Dolayısıyla bu modeller de hesaplama verimliliği en düşük olan modellerdir. Donanımsal ve yazılımsal çalışmalarda daha az zamanda daha verimli çalışabilirler [52].



### 3. ALTERNATİF YENİ BİR NÖRON MODELİNİN GELİŞTİRİLMESİ

#### 3.1. Modelin tanımı

Nöronların biyolojik davranışlarını matematiksel denklemler ile tanımlayan sistemlere, teorik nöron modelleri adı verilmektedir. Son yıllarda nöronları simüle etmek için birbirinden farklı ve çok sayıda nöron modelleri önerilmiştir. Literatürdeki nöron modellerini detaylı bir şekilde incelediğimiz zaman hepsinin ortak noktasının modellerinin matematiğinin birinci dereceden diferansiyel denklemlere dayanıyor olması sonucuna vardık. Bu sonuçtan yola çıkarak üç farklı diferansiyel denklem takımı ile literatürdeki modellere alternatif olması açısından üç değişkenli yeni bir model sunduk. Modelimiz sinir hücrelerine dışardan uygulanan harici dc bir uyarı akım karşısında oluşan aksiyon potansiyelinin depolarizasyon, repolarizasyon ve hiperpolarizasyon fazı gibi tüm safhalarını net bir şekilde yansıtmaktadır. Beyin neokorteksinde gerçekleşen burst ve kaotik gibi nöron dinamik davranışlarından bazılarını sergileyememesi modelimizin dezavantajıdır. Modelimiz aşağıdaki üç farklı birinci mertebeden diferansiyel denklemlerle tanımlanmıştır.

$$\frac{dx}{dt} = x + x(1.2 - z^2)\alpha - 0.5y - z + I \quad (3.1)$$

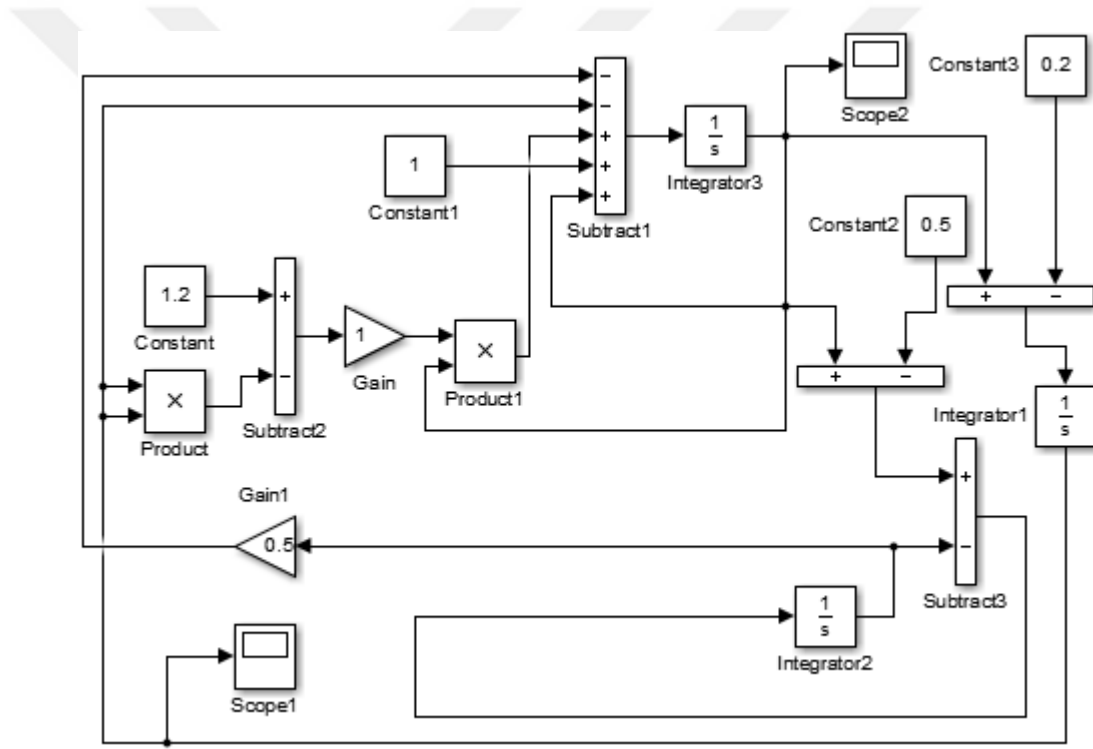
$$\frac{dy}{dt} = x - \beta - y \quad (3.2)$$

$$\frac{dz}{dt} = x - \gamma \quad (3.3)$$

Burada  $I$  parametresi zara dışardan uygulanan dc akımını gösterir.  $x$  değişkeni membran potansiyelini,  $y$  değişkeni sodyum ve potasyum iyon kanallarının aktivasyonunu,  $z$  değişkeni sodyum ve potasyum iyon kanallarının deaktivasyonunu temsil etmektedir.  $\alpha, \beta, \gamma$  parametreleri ise sabit değerlerdir ve nümerik simülasyonda  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 0.5$  ve  $\gamma = 0.2$  değerlerinde seçilmiştir. Bu sistemin nümerik simülasyon sonuçları Şekil 3.2'de verilmektedir.

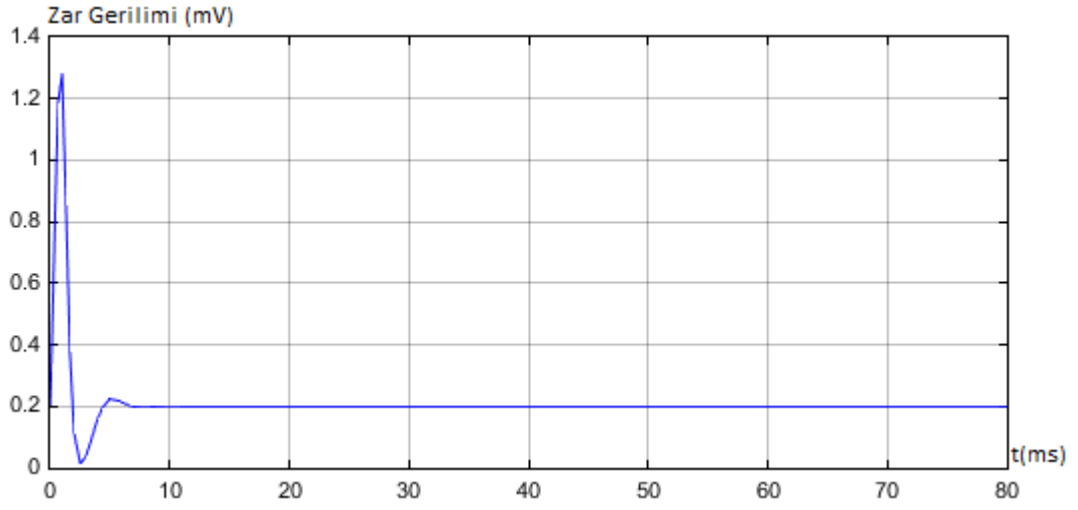
### 3.2. Modelin Matlab/Simulink Ortamında Oluşturulması

Birinci mertebeden üç farklı diferansiyel denklemlerle ifade ettiğimiz nöron modelini oluşturmak ve etkileşimlerini taklit etmek için Matlab R2013b Simulink sürümü kullanılmıştır. Denklem (3.1), (3.2) ve (3.3) simulink blokları kullanılarak membran potansiyelini, sodyum ve potasyum iyonlarının toparlanma parametrelerini temsil edecek şekilde modellenilebilir. Bu blok diyagramı bir girdi olarak akımı ( $I$ ) alır ve çıktı olarak voltajı ( $V$ ) döndürür. Skope bloğu, nöronun zamana göre potansiyelini grafik olarak gösterir.

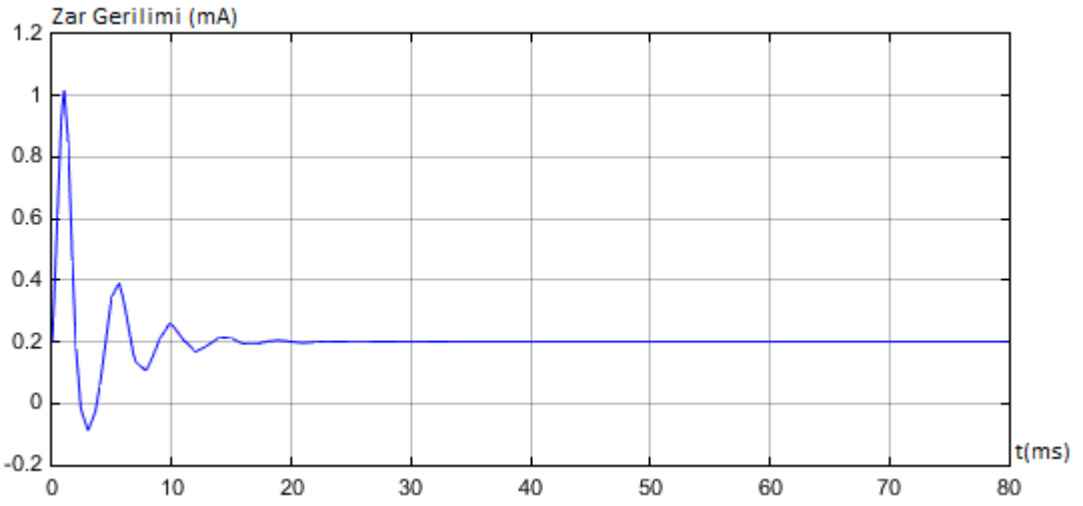


Şekil 3.1. Alternatif yeni model önerisi blok diyagram şeması

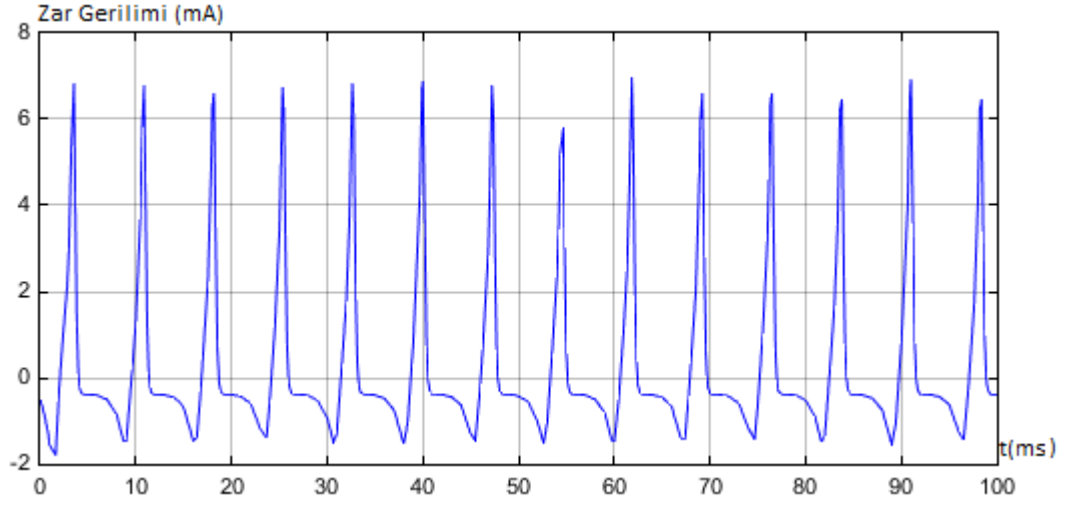




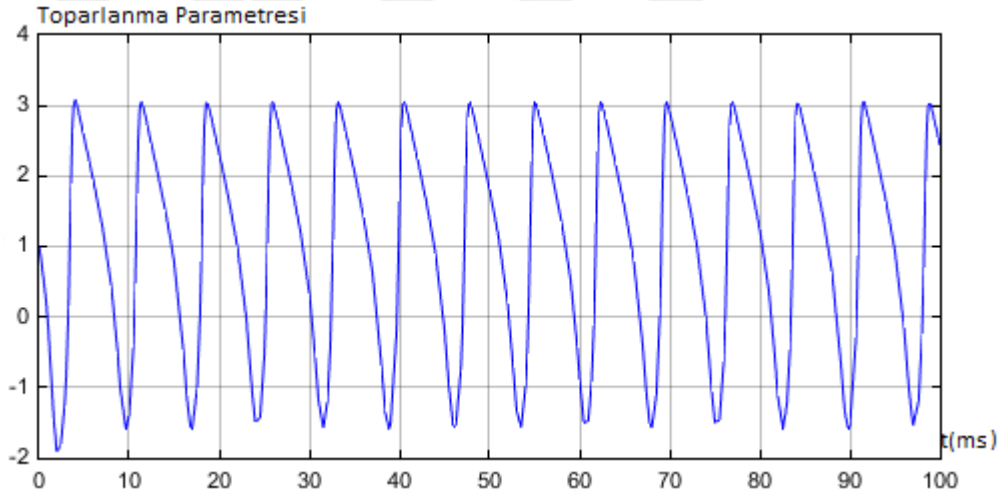
a) Harici akım=2 mA için



b) Harici akım=1.5 mA için



c) Harici akım =1 mA için



d) Toparlanma parametresi

**Şekil 3.2.** Membranın farklı akım değerlerine karşı potansiyel değişimi ve toparlanma parametresi

Harici uyarı akımı 2 mA değerinde nöron dinlenme durumdadır sadece bir adet aksiyon potansiyeli üretilir.  $I=2$  mA için tek bir aksiyon potansiyeli Şekil 3.2 a'da gösterilmiştir. Uyarı akımı 1 mA seviyesinde ise nöron spike davranışı sergiler.  $I=1$

mA için nöron davranışlarından spike davranışını Şekil 3.2 c’de gösterebilmektedir. Nöronların modellenmesinde iki gereksinim vardır birincisi tek bir nöron için model, hesaplama açısından verimli ve basit olmalı ikincisi gerçek biyolojik nöronlar tarafından sergilenen zengin ateşleme örüntülerini üretebilmelidir [51]. Alternatif modelimiz en genel nöron davranışını üretebilirken beyin neokorteksindeki farklı nöronlara ait davranışlarını üretememektedir.



#### 4. SONUÇ VE TARTIŞMALAR

Nöronların ürettiği elektriksel sinyalleri ölçmek zor bir işlem olduğu için, parametre değişimlerine bağlı olarak nöron davranışları üzerindeki fiziksel etkileri incelemek amacıyla sayısal nöron modelleri ve benzetim çalışmaları geliştirilmektedir. Nöron yapısında bulunan biyolojik ve fiziksel değişimleri temsil eden parametreler, sayısal analiz metotları ile incelenerek nöron davranışları anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bu tez çalışmasında uygun parametreleri seçerek altı farklı nöron modelinin Matlab/Simulink ortamında benzetimi gerçekleştirilmiş, değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Bu tez çalışmasının amacı nöron modellerinin kabiliyetlerini anlamak, aralarındaki benzerlik ya da farkları görmek, hangi durumda hangi modeli kullanmalıyız sorusuna cevap bulmak ve alternatif yeni bir nöron modeli önerisi ile literatüre katkı sağlamaktır. HH, ML ve FHN nöron modelleri arasında biyolojik olarak en detaylı ve karmaşık olanı HH modelidir. FHN nöron modeli bu karmaşıklığı çözmek için sadece modelin matematiğini değiştirmek sureti ile HH modelinin temelini oluşturan altı farklı değişkeni dört farklı değişkene indirmiştir. Bunun sonucu olarak model matematiksel olarak basit ama biyolojik nöronal davranış sergileme kabiliyeti bakımından zayıf hale gelmiştir. HH ve ML modeli kullanılarak yapılan simülasyonlardan elde edilen sonuçlara göre  $Na^+$  iyon konsantrasyonlarındaki değişim, AP'nin genliği ve tepe değerindeki artış ve azalışlarda direkt olarak etkili olduğu görülmüştür. Sodyum iyonlarının aynı zamanda AP'nin depolarizasyon fazında da önemli rol oynadığı görülmektedir.  $K^+$  konsantrasyonunun artışı ile birlikte AP'nin eşik ve dinlenme değerinde bir düşüş görülmüş ve AP'nin daha erken ateşlediği yani AP'nin başlangıç zamanını etkilediği görülmüştür. Potasyum iyonları aynı zamanda AP'nin hiperpolarizasyon safhasının oluşmasında önemli rol aldığı görülmektedir. Simülasyon çalışma zaman aralığını 200 ms ayarladığımızda iyon konsantrasyonlarının, saniyede oluşan AP üzerinde bir etkisinin olmadığı fark edilmiştir, fakat zaman aralığını 200 ms'nin üzerine çıkardığımızda saniyede oluşan aksiyon potansiyeli sayısında artış olduğu görülmüştür. Yapılan literatür çalışmalarında ve bazı deneylerde iyon konsantrasyonlarının AP üzerindeki etkisi incelenmiş olup iyon konsantrasyon değerlerinin normalden farklı olması durumu epilepsi ve inme gibi nörolojik

rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir [48,49]. Bu bakımdan aksiyon potansiyelinin üretiminde iyon konsantrasyonları önemli bir yere sahiptir. IZHI, AEIF ve HR modeli kullanılarak yapılan simülasyonlardan elde edilen sonuçlara göre; IZHI modeli DC akımının darbelerine yanıt olarak bilinen tüm kortikal ve talamik nöron türlerinin spike ve burst aktivitesinin bütün türlerini üretebilir. Izhikevich modelinin dezavantajı, farklı uyartı tipleri için aksiyon potansiyelinin zamana göre değişiminin model parametrelerinin değerlerine bağlı olmasıdır. Her nöron türü için farklı parametre seçilir. AEIF modeli az parametreden oluşmasına rağmen sinir hücrelerinde görülen çoğu elektro fizyolojik davranışları üretebilmektedir. AEIF sinir hücresi modelinin parametreleri fizyolojik niceliklerle ilişkilendirilebilmekte, piramit tipi hücrelerin biyofiziksel modeline uymaktadır. Farklı dinamik nöron davranışları arasındaki geçişlerin kontrolünü sağlayan I membran akımı parametresi ile b parametresi değerleri, davranış tipleri için ayrı ayrı belirlenmiş ve bu değerler için Hindmarsh-Rose modelinin Burst, Spike ve Kaotik olmak üzere farklı tipte dinamik davranışlarını analiz edilebilmiştir. HR Nöron Modeli, iki durum değişkeni ile tanımlanan FHN Nöron Model'ine, bir durum değişkeni daha eklenerek elde edilmiştir. Basit bir model olmasına rağmen nöron dinamiklerinin pek çoğunu sergileyebilmektedir. Hindmarsh-Rose modeli karmaşık yapısı ve bazı karakteristik özelliğiyle, diğer bazı kaotik sistemler gibi sinyal işleme, fizik gibi birçok bilimsel ve mühendislik uygulamaları için kullanılabileceği düşünülmektedir. HH ve ML nöron modellerinin tercih edilme sebebi gerçek bir nöronun biyolojik özelliklerini yansıtabilmesi ve aksiyon potansiyeli oluşum safhalarında iyonların rolünü en net şekilde gösterebilmesidir. Bu iki modelin dezavantajı ise değişken sayısının çok fazla olmasına bağlı olarak hesaplama zorluğudur. Izhikevich modeli Memeli beyin neokorteksindeki yirmi farklı nöronal davranışı sergilemesi avantaj iken, her nöron için ayrı ayrı parametre seçimi modelin dezavantajıdır. AEIF modelin tercih edilmesinin en önemli nedeni, zengin ateşleme örüntülerini az sayıda parametre ile oluşturabilmesidir. HR modeli bu iki modelden daha az parametreye bağlıdır fakat daha az biyolojik nöron davranışları görülür. Eğer bu beş model arasından seçim yapılacak olursa; nörolojik rahatsızlıkların birçoğu hücredeki iyon konsantrasyonları ile ilişkili olduğu için HH veya ML modeli önerilir, zengin biyolojik nöron davranışlarını üretme kabiliyetinden ötürü Izhikevich'i veya daha az parametre ile daha az sayıda nöron davranışı üretebilmesinden ötürü de Hindmarsh-Rose modeli

önerilir. Donanımsal bir çalışma yapmamız durumunda ise daha az Floating Point Operations ve daha az değişkene sahip nöron modeli daha verimli olduğundan dolayı Tablo 5'e göre bir tercih yapmalıyız.



## 5. YENİ ARGE ÖNERİSİ

**A)** Biyolojik nöronlar arası iletişim son yıllarda giderek üzerinde çalışmalar yapılan bir konu haline gelmiştir. Günümüze kadar gelen nöron modellerinin eksik taraflarından birisi de şudur: iki nöron hücresi arasındaki sinaps bölgesinde uyarı iletimin nasıl gerçekleştiğini ve uyarı geçişinin hangi parametrelere bağlı olduğunu modellerinde ifade etmemeleridir. Bu eksiklikten yola çıkarak sinirsel bir uyarının sinaps bölgesinden geçişini ifade eden yeni bir elektriksel sinaps modeli ele alınabilir. Bu modelde presinaptik ve postsinaptik uçtaki iyon kanallarının iletkenliklerini direnç ile membranın elektriksel yükleri üzerinde tutabilme özelliğini ise kondansatörlerin davranışlarına benzetilerek yeni bir elektrik devresi üretilebilir. Bu devrenin giriş gerilimi presinaptik potansiyeli ifade ederken çıkış gerilimi sinaps boşluğuna yayılan nörotransmitterlerin oluşturmuş olduğu sinaptik potansiyeli ifade edebilir. Bu çıkış ve giriş arasındaki bağıntıyı net biçimde ifade etmemizin basit bir yolu transfer fonksiyonu kullanmaktır. Bunu kullanmak için, girdi ve çıktının zamana nasıl bağlı olduğunu gösteren diferansiyel denklemi, Laplace dönüşümü olarak adlandırılan bir teknik kullanarak, basit bir cebirsel denkleme dönüştürebiliriz. Bu dönüşüm, zaman düzleminden, s-düzlemine yapılır. Önerdiğimiz devre modelinde sinyal, nörotransmitteri salıveren presinaptik nöronun, transmitterin etki yaptığı postsinaptik nörona iletilir.  $Ca^{+2}$ 'un girişi aksiyon potansiyelini transmitter salgısına bağlayan önemli bir olaydır. Sinir hücreleri, elektriksel impulsları iletebilme, sinaptik ileti yoluyla diğer hücreler ile haberleşme ve diğer hücrelerden serbestlenen kimyasal habercilere karşı cevap verebilme özelliğine sahiptir. Bu tip fonksiyonun yerine getirilmesinde, kimyasal habercilerin rolü büyüktür. Nörotransmitter; bir nöron tarafından sinapstan salgılanan ve diğer hücreyi özel bir şekilde etkileyen kimyasal madde olarak tanımlanır. Sinaps modelleme işlemlerinde, sinapslar üzerine yapılmış deneysel çalışmalar temel alınmakta, yapılan simülasyonların sonuçlarının literatürde elde edilmiş olan deneysel sonuçlarla örtüşmesi beklenir.

**B)** Son yıllarda nöronları simüle etmek için birbirinden farklı ve çok sayıda nöron modelleri önerilmiştir. Fakat önerilen modellerin bir kısmı sadece tek nöron üzerinde aksiyon potansiyelinin oluşumunu ve yayılımını açıklarken bir kısmı da

sadece sinapslardaki kimyasal iletme modellerinde yer vermişlerdir. Oysa sinirsel uyarı iletiminde ise hem birden fazla nöron hücresi arasında geçmektedir hem de sinapslardaki kimyasal iletim söz konusudur. Şöyle ki sinirsel uyarı iletiminde uyarının (AP) presinaptik nöron dan postsinaptik nöron a geçişini ifade eden ve bu geçiş esnasında nörotransmitter maddelerin sinaptik boşluğa dağılımını açıklayan bir modele yer vermemeleridir. Bu da günümüze kadar yansıyan nöron modellerin bir eksikliğidir. Bu eksikliği gidermek için akson terminallerine kadar gelen uyarının nörotransmitterler vasıtasıyla sinaptik boşluğu geçerek diğer nöron hücresine geçişini ifade eden elektriksel bir model önerilebilir.





## KAYNAKLAR

- [1] Hines M. L. and Carnevale N.T., “Neuron: a tool for neuroscientists”, The Neuroscientist, vol.7, pp.123-135, 2006.
- [2] Paugam Moisy H. and Bohte S., “Computing with spiking neuron networks” in Handbook of Natural Computing, Germany: Springer Verlag, vol.1, pp. 1-47, 2010.
- [3] Dym C. L. and Ivey E. S., Principles of Mathematical Modeling, 1<sup>st</sup> Edition. Academic Press, New York, 1980.
- [4] Hodgkin A., “Ionic Movements and Electrical Activity in Giant Nerve Fibres”, Proc R Soc Lond B Biol Sci, vol. 148, no. 930, pp. 1-37, January 1958.
- [5] Morris C. and Lecar H. Voltage Oscillations in the Barnacle Giant Muscle Fiber, Biophysics J., vol.35, pp.193-213, 1981.
- [6] Ahmed A. Abusnaina, Rosni Abdullah, “Spiking Neuron Models: A Review”, International Journal of Digital Content Technology and its Applications, vol.8, no.3, 2016.
- [7] Rinzel J. and G. B. Ermentrout, “Analysis of neural excitability and oscillations”, in Methods in Neuronal, 2006.
- [8] Gerstner W., Kistler W., “Spiking Neuron Models”, Cambridge University Press, 2002
- [9] Lasserre S., Hernando J., Hill S., Schurmann F., Anasagasti P.M., Abou Jaoude G., and Markram H., “A Neuron Membrane Mesh Representation for Visualization of Electrophysiological Simulations”, vol.18, no:2, pp.214-226, February 2012.

- [10] Debanne D., Campanac E., Bialowas A., Carlier E., Alcaraz G., Axon physiology, *Physiol. Rev*, vol. 91, no.2, pp.555–602, 2011.
- [11] Stufflebeam R., “Neurons, Synapses, Action Potentials and Neurotransmission”, Consortium on Cognitive Science Instruction, 2008.
- [12] Aidley D.J., “The Physiology of Excitable Cells”, 4<sup>th</sup> Edition, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1998.
- [13] Koch C., “Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons”, Oxford University Press, 2004.
- [14] Gary Matthews G., “Cellular Physiology of Nerve and Muscle”, Boston: Blackwell Scientific Publications, (4<sup>th</sup> Edition), 2001.
- [15] Cholette M., “The Action Potential”, California Polytechnic State University San Luis Obispo, BMED 450: Neuroengineering Lecture Slides, 2011.
- [16] Xu, Z.J., Adams, D.J., “Resting membrane potential and potassium currents in cultured parasympathetic neurons from rat intracardiac ganglia”, *J. Physiol.* vol.121, no. 456, pp. 405-424, 1992.
- [17] Malak D., Kocaoglu M., Akan O.B., “Communication theoretic analysis of the synaptic channel for cortical neurons”, *Nano Commun. Netw.* 4 (3), pp.131-141, (2013)
- [18] Hodgkin A. and Huxley A. “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, *J Physiol*, vol.117, no.4, pp.500-44, 1952.
- [19] Hodgkin A. and Huxley A., “Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*”, *J. Physiol.*, Vol.116, pp.449-472, 1952.

- [20] Barreto E., John R. Cressman, "Ion concentration dynamics as a mechanism for neuronal bursting", *Journal of Biological Physics*, vol.117, no.4, pp.361-373, 2011.
- [21] Reid M.S., Brown E.A. and DeWeerth S.P., "A parameter-space search algorithm tested on a Hodgkin-Huxley model", *Biological cybernetics*, vol.96, no.6, pp.625-634, 2007.
- [22] S.R. Williams and S.J. Mitchell, "Direct measurement of somatic voltage clamp errors in central neurons", *Nature neuroscience*, 11(7): 790-798, 2008.
- [23] Lee J., Smaill B., Smith N., "Hodgkin-Huxley type ion channel characterization : An improved method of voltage clamp experiment parameter estimation", *Journal of Theoretical Biology*, vol.242, pp.123-124, 2006
- [24] Roxin A., Brunel N., Hansel D., Mongillo G., C. van Vreeswijk, "On the distribution of firing rates in networks of cortical neurons", *J. Neurosci*, vol.31 no.45, pp.16217-16226, 2011.
- [25] Catterall, W.A., Raman, I.M., Robinson, H., Sejnowski, T., Paulsen, O., "The Hodgkin-Huxley Heritage: From Channels to Circuits," *J. Neurosci*, vol. 32, no. 41, pp. 14064-14073. Kasim, 2012.
- [26] Barreto E., John R. Cressman, "Ion concentration dynamics as a mechanism for neuronal bursting", *J Biol Phys*, vol.37, pp.361-373, Haziran 2011.
- [27] Koch C. and Segev I., "Methods in neuronal modeling: From synapses to networks", 2<sup>th</sup> Edition, MIT Press, Cambridge, MA, 1989.
- [28] Neto T., Schwemmer M.A. and Lewis T.J., "Experimentally estimating phase response curves of neurons: Theoretical and practical issues", *Phase Response Curves in Neuroscience* vol.65, pp. 95-129, 2012.

- [29] Toral R., Masoller C., Mirasso C.R., Ciszak M. ve Calvo O. “Characterization of the Anticipated Synchronization Regime in the Coupled FitzHugh-Nagumo Model for Neuron”, *Physica A*, Vol.325, pp. 192-198, 2003
- [30] Phillipson P. E. and Schuster P., “A comparative study of the Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo models of neuron pulse propagation”, *Int. J. of Bifurcation and Chaos*, vol.15, pp. 3851–3866. 2005
- [31] Zhao Y., Billings S.A., Guo Y., Coca D., DeMatos L., Ristic R.I., “Spatio-temporal modelling of wave formation in an excitable chemical medium based on a revised FitzHugh-Nagumo model”, *ACSE Research Report*, no. 1008, *Automatic control systems and Engineering*, Univeristy of Sheffield, 2010.
- [32] Xylouris K., Queisser G. and Wittum G., “A three-dimensional mathematical model of active signal processing in axons”, *Comput. Vis.Sci.* vol.13 no.10, pp. 409–418, 2010.
- [33] Izhikevich E.M., “Simple model of spiking neurons”, *IEEE Transactions on neural networks*, vol.14, no.6, pp.1569-1572, 2003.
- [34] Izhikevich E.M., “Which model to use for cortical spiking neurons?” *IEEE transactions on neural networks*”, vol.15, no.5, pp.1063-1070, 2004.
- [35] Izhikevich E.M., “Dynamical systems in neuroscience: The geometry of excitability and bursting”, *The MIT press*, 2007.
- [36] Gutnick M.J. and Mody I., “The cortical neuron”, *Oxford University Press*, USA,1995.
- [37] Gibson J. R., Belerlein M., and Connors B. W., “Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex”, *Nature*, vol. 402, pp. 75–79, 1999.
- [38] Izhikevich E. M. and Gerald M. Edelman, “ Large-scale model of mammalian thalamocortical systems”, *PNAS*, Vol.105, No.9, pp. 3593-3598, 2008.

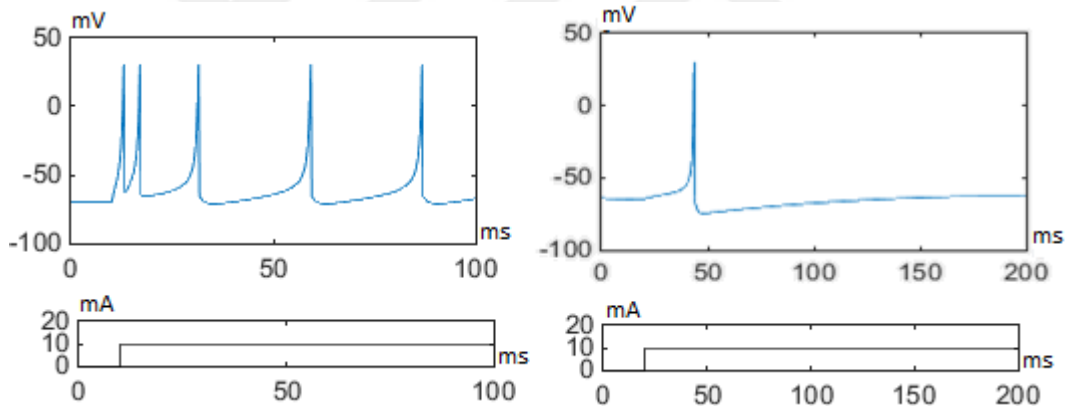
- [39] Innocenti G., Morelli A., Genesio R., and Torcini A., “Dynamical phases of the Hindmarsh-Rose neuronal model: Studies of the transition from bursting to spiking chaos”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol.17, no. 4, 2007.
- [40] Hindmarsh J. L. and Rose R. M., “A model of the nerve impulse using two first order differential equations”, *Nature*, vol. 296, no. 5853, pp. 162-164, 1982.
- [41] Merlat L., Silvestre N. and Merckle J., “An Hindmarsh and Rose based electronic burster” in *Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference on Microelectronics for Neural Networks and Fuzzy Systems*, Washington, DC, USA, pp. 39-48, IEEE Computer Society, 1996.
- [42] Dong J., Zhang G.J., Xie Y., Yao H. and Wang J., “Dynamic behavior analysis of fractional-order Hindmarsh-Rose neuronal model”, *Cognitive Neurodynamics*, vol. 8, no. 2, pp. 167–175, 2014.
- [43] Hindmarsh JL, Rose RM., “ A model of neuronal bursting using three couple first order differential equations”, *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci*, vol.22, pp.87-102. 1984
- [44] Brunel N., Hakim V., Richardson MJE., “Firing-rate resonance in a generalized integrate-and-fire neuron with subthreshold resonance”, *Phys Rev E*, vol.67, no.05, pp.16-19, 2003.
- [45] Brette R. and Gerstner W., “Adaptive exponential integrate-and-fire model as an efective description of neuronal activity”, *Journal of Neurophysiology*, vol.94, no.5, pp.36-37, 2005.
- [46] Naud R., Marcille N., Clopath C. and Gerstner W., “Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model”, *Biological Cybernetics*, Springer, vol. 118, no. 6, pp. 335–347, 2008.

- [47] Touboul J. and Brette R., “Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential integrate-and-fire model”, *Biological Cybernetics*, Springer, vol.112, pp. 319–334, 2008.
- [48] Barreto E., John R. Cressman, “Ion concentration dynamics as a mechanism for neuronal bursting”, *J Biol Phys.*, vol.117, no.4, pp.361-373, 2011.
- [49] Michael D. Hlubek and Cobbett P., “ Differential effects of K1 channel blockers on frequency-dependent action potential broadening in supraoptic neurons”, *Brain Research Bulletin*, vol. 53, no. 2, pp. 203–209, 2000.
- [50] Haghiri S., Ahmadi A., Nouri M. And Heidarpur M., “An Investigation On Neuroglial Interaction Effect On Izhikevich Neuron Behaviour”, *The 22nd Iranian Conference on Electrical Engineering*, (20-22 May 2014).
- [51] Dhanya E., Sunitha R., Pradhan N. And Sreedevi A., “Analysis of the Dynamic Behaviour of a Single Hodgkin-Huxley Neuron Model”, *International Conference on Emerging Research in Electronics, Computer Science and Technology*, 2015.
- [52] M.J. Skocik , L.N. Long , "On the Capabilities and Computational Costs of Neuron Models", *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, pp. 1474 - 1483, 18 December 2013.

## EKLER

### EK 1. Izhikevich Sinir Hücresi Modeli ile Elde Edilen Farklı Sinir Hücresi Davranışları

Beyin neokorteksindeki gerçek nöronlar tonik vuru, fazik vuru, tonik patlama, fazik patlama, karma mod, frekans uyumlu vuru, sınıf 1, sınıf 2, gecikmeli vuru, eşik altı salınım rezonator, integrator, yansıyan vuru, yansıyan ateşleme, eşik değişkenliği, dinlenme ve vuru bisbilatesi, depolarizasyon sonrası potansiyel, uyma, uyarılmış engellemeli vuru ve uyarılmış engelibeli patlama gibi zengin nöron davranışlarını sergilerler [35, 50]. Bu davranışların tamamı aşağıda verilmiştir. Ek-2’de ise bu davranışları elde eden kodlar verilmiştir.



Şekil Ek 1.1. a) Tonik Vuru (Tonic Spiking), b) Fazik Vuru (Phasic Spiking)

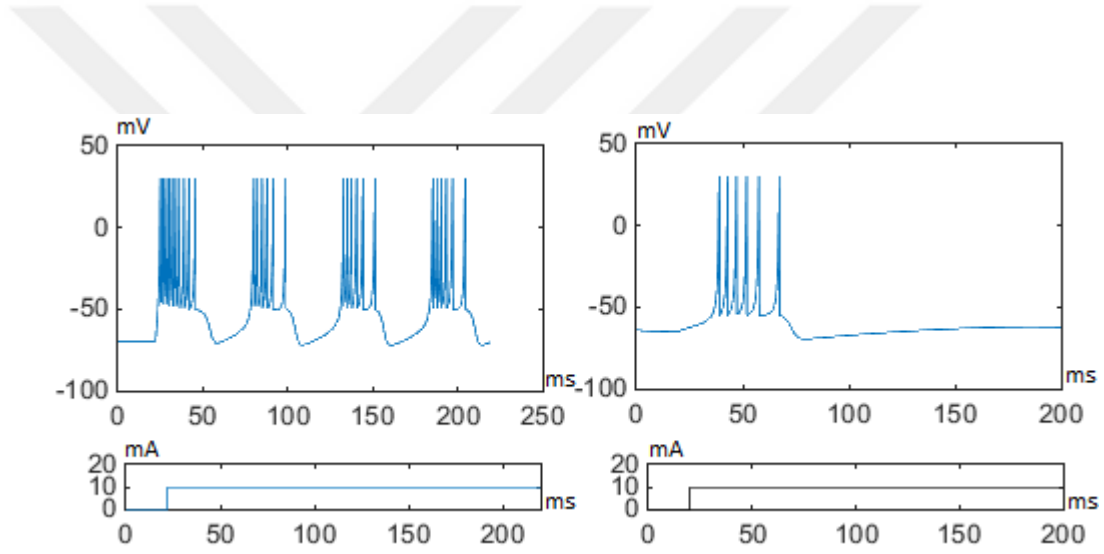
#### a) Tonik Vuru (Tonic Spiking)

Çoğu nöron uyarılabilir, dışardan bir uyarı olmadığı zaman durumdurlar fakat dış bir uyarı ile karşılaştığı zaman spike davranışı sergilerler. Bu özelliği test etmek için nöro-fizyologlar, nörona bağlanmış bir elektrot üzerinden dc akım darbeleri enjekte eder ve zar potansiyelini kaydederler. Giriş akımı ve nöronal yanıt Şekil Ek 1.1 a’da görüldüğü gibidir. Dışardan uyarı akımı uygulandığı sürece spikenin

ateşlemesi devam eder. Bu davranışın kortikal nöronlarında üç tipi görülebilir. Bunlar düzenli vuru (RS), düşük eşikli vuru (LTS) ve hızlı vuru (FS)'dir. Bu gibi nöronların sürekli ateşlenmesi kalıcı bir girdi olduğunu göstermektedir. Varsayılan model parametreleri :  $a = 0.02, b = 0.20, c = -65, d = 6$  dır [33, 35, 36].

### b) Fazik Vuru (Phasic Spiking)

Şekil Ek 1.1 b'de görüldüğü gibi sabit uyartı akımı verildiği zaman herhangi bir nörona, başlangıç anında sadece bir ateşleme ile spike davranışı gösterir. Böyle bir tepkiye, fazik vuru denir. Benzetim çalışmalarında başlangıç vurunun saptanması için faydalıdır. Model parametreleri:  $a=0.02; b=0.25; c=-65; d=6$  dir [33, 35, 36].



Şekil Ek 1.2. c) Tonik Patlama (Tonic Bursting), d) Fazik Patlama (Phasic Bursting)

### c) Tonik Patlama (Tonic Bursting)

Bazı nöronlar, örneğin kedilerin neokorteksindeki nöronlar ele alındığı zaman sabit uyartı akımı verildiğinde nöronun ateşlenmesi ile birlikte oluşan spike hareketi tamamlanmadan periyodik patlama davranışı sergilerler, bu harekete tonik vuru denir. Patlamalar arasındaki frekans 50 Hz kadar yüksek olabilir ve bu gibi nöronların beyindeki gama-frekans salınımlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Model parametreleri:  $a=0.02; b=0.20; c=-50; d=2$  [33, 35, 36].



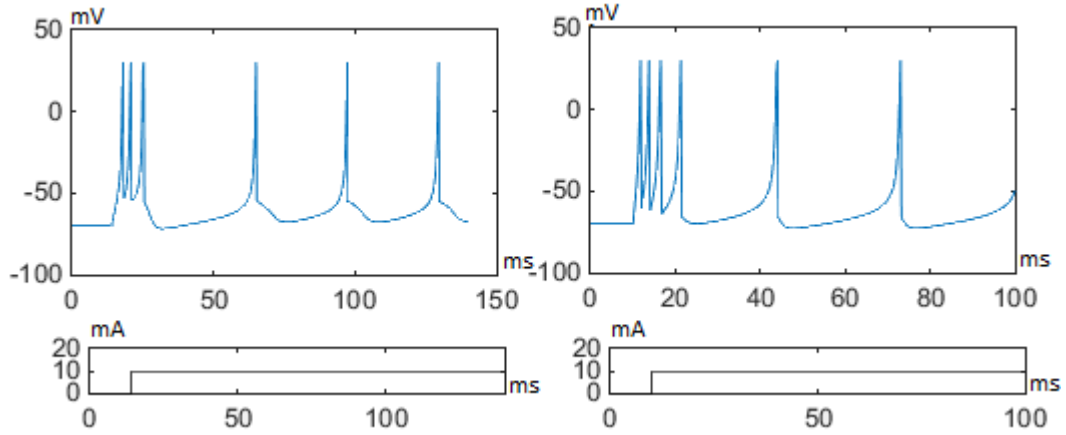
#### d) Fazik Patlama (Phasic Bursting)

Şekil Ek 1.2 b’de görüldüğü gibi fazik vuru davranışına benzer özellikler gösterir. Bu tür nöronlar, ateşleme yaparak uyarımın başlangıcını bildirirler. Beyindeki nöronların ateşlemelerinin önemi üzerine üç ana hipotez vardır;

1-Sinaptik iletim başarısızlığını ve nöronların meydana getirdiği gürültüyü azaltmak için patlamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2-Ateşleme hareketi girişin durumunu iletebilir çünkü postsinaptik nöron üzerindeki bir patlamanın etkisi tek bir vurudan daha kuvvetlidir.

3-Ateşleme, nöronlar arasındaki seçici iletişim içinde kullanılabilir. Bir kortikal nöronal sinir ağının iyi bir modeli, ateşleme nöronlarını ihmal edemez. Model parametreleri:  $a=0.02$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-55$ ;  $d=0.05$  [33, 35, 36].



Şekil Ek 1.3. e) Karma mod (Mixed Mode), f) Frekansa Uyumlu Vuru (Spike Frequency Adaptation)

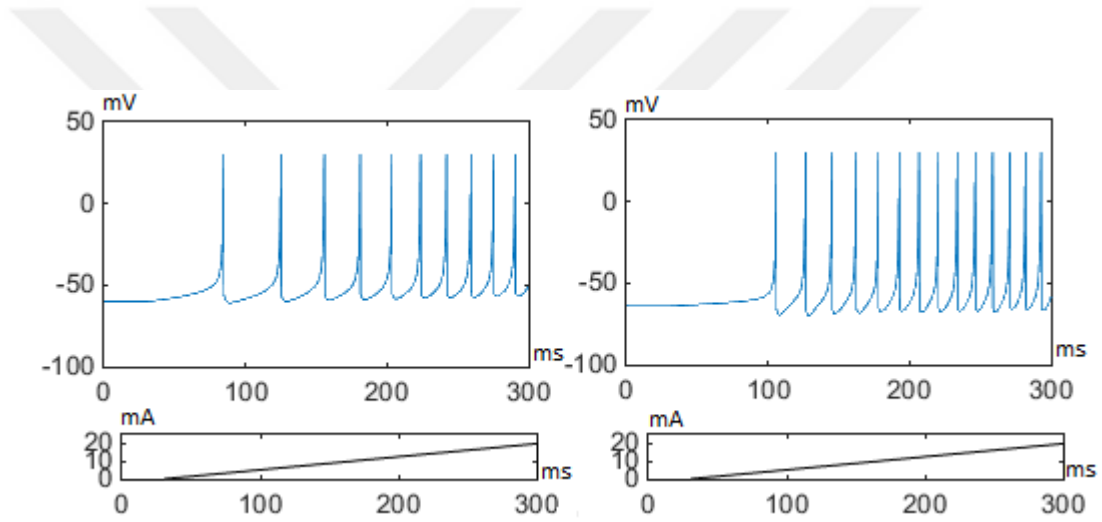
#### e) Karma mod (Mixed Mode)

Doğal ateşleyen (IB) nöronlara sahip memelilerin korteksindeki uyarıcı nöronlar önce ateşleme daha sonra vuru davranışı sergileyebilirler. Böyle bir nöronda ne tür

bir nöronal hesaplama yapılabileceği konusunda belirsizlikler mevcuttur. Model parametreleri:  $a=0.02$ ;  $b=0.20$ ;  $c=-55$ ;  $d=4$  [33, 35, 36].

#### f) Frekansa Uyumlu Vuru (Spike Frequency Adaptation)

Memelilerin neokorteksinde yaygın bir uyarıcı nörondur, düzenli vuru hücreleri (RS) olarak adlandırılır ve düşük frekanslarda tonik vurular patlar. Sabit uyarı akımının başlangıcında frekans yüksektir devamında ise uyum sağlar. Düşük Eşikli Vuru (LTS) inhibitör nöronlarının bir özelliğidir. Model parametreleri:  $a=0.01$ ;  $b=0.20$ ;  $c=-65$ ;  $d=8$ 'dir [33, 35, 36].



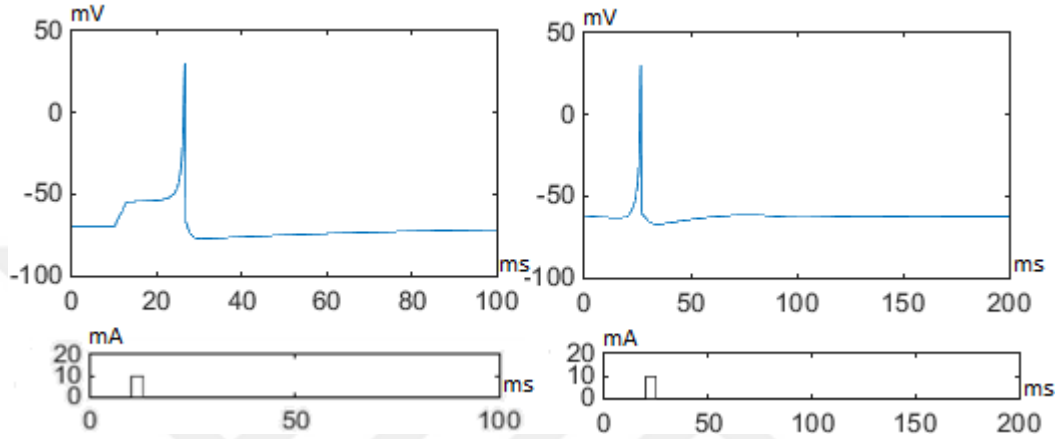
Şekil Ek 1.4. g) Sınıf 1 (Class 1), h) Sınıf 2 (Class 2)

#### g) Sınıf 1 (Class 1)

Neokortikal düzenli vuru hücrelerinin uyarıcı nöronlarının tonik vuru sıklığı uyarı girişinin miktarına bağlıdır. Bu sıklık 2Hz ile 20Hz arasında olabilir. Model parametreleri:  $a=0.02$ ;  $b=-0.1$ ;  $c=-55$ ;  $d=6$ 'dir [33, 35, 36].

## h) Sınıf 2 (Class 2)

Bazı nöronlar düşük frekanslı vuru davranışını ateşleyemezler. Ya sakın kalırlar ya da 40Hz gibi yüksek frekans bir vuru ateşlerler. Model parametreleri:  $a=0.2$ ,  $b=0.26$ ,  $c=-65$ ,  $d=0$ 'dır [33, 35, 36].



Şekil Ek 1.5. i) Gecikmeli Vuru (Spike Latency), j) Eşik Altı Salınım (Subthreshold oscillations)

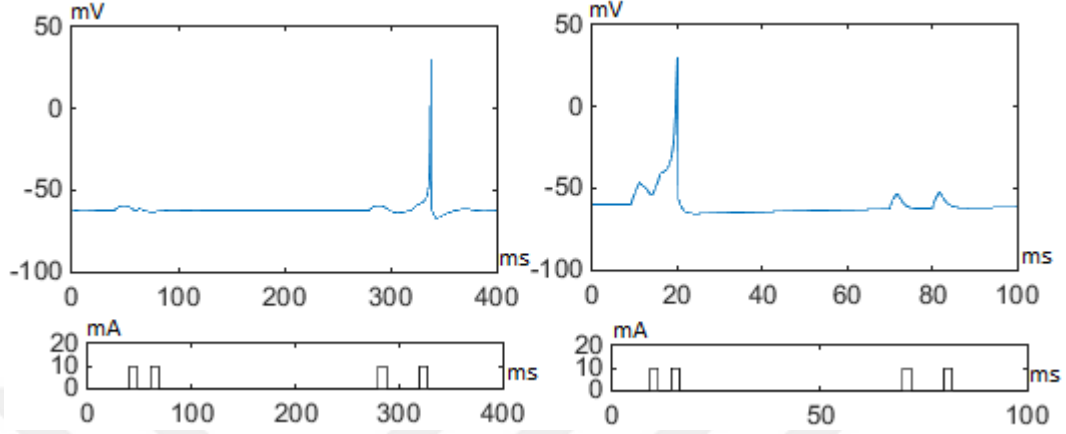
## i) Gecikmeli Vuru (Spike Latency)

Çoğu nöronlar, giriş sinyalinin gücüne bağlı olarak gecikmeli vuru davranışı ateşlerler. Bazen bu gecikmelerin süresi uzun olabilir. Memeli korteksindeki RS hücreleri, onlarca ms gecikme gösterebilir. Girdi akımının büyüklüğünü anlamak için önem taşımaktadır. Model parametreleri:  $a=0.02$ ;  $b=0.2$ ;  $c=-65$ ;  $d=6$ 'dir [33, 35, 36].

## j) Eşik Altı Salınım (Subthreshold oscillations)

Bütün beyin hücreleri salınım potansiyeli sergileyen nöronlara sahiptir. Bu salınımların frekansı önemli bir rol oynamaktadır ve bu tür nöronlar, bant geçiren

filtreler gibi davranmaktadır. Model parametreleri:  $a=0.05$ ;  $b=0.26$ ;  $c=-60$ ;  $d=0$ 'dir [33, 35, 36].



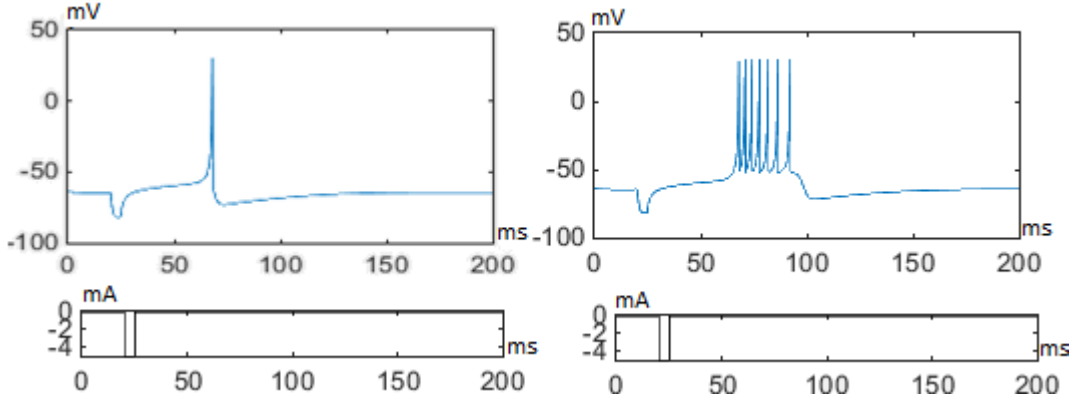
**Şekil Ek 1.6.** k) Rezonatör (Resonator), l) İntegratör (Integrator)

### k) Rezonatör (Resonator)

Rezonans olgusu nedeniyle salınım potansiyeline sahip nöronlar alt eşik titreşim frekansına benzer frekans içeriğine sahip girişlere seçici olarak cevap verebilir. Bu nöronlar, frekans ve sinyallerin çoğullaştırılmasında uygulanabilir. Böyle bir nöron iki farklı frekansa sahip uyarım ile uyarılabilir. Nöron sadece frekansının alt eşik titreşim frekansı ile çakışan durumlarında cevap verir. Bu tür nöronlara rezonatörler denir. Model parametreleri:  $a=0.1$ ;  $b=0.26$ ;  $c=-60$ ;  $d=-1$ 'dir [33, 35, 36].

### l) İntegratör (Integrator)

Titreşim potansiyeli olmayan nöronlar birleştirici olarak hareket ederler. Yüksek frekansı tercih ederler çünkü frekans ne kadar yüksek olursa ateşleme olasılığı da artar. Bu, eşzamanlı çakışmaları tespit etmek için faydalı olabilir. Model parametreleri:  $a=0.02$ ;  $b=-0.1$ ;  $c=-55$ ;  $d=6$ 'dir [33, 35, 36].



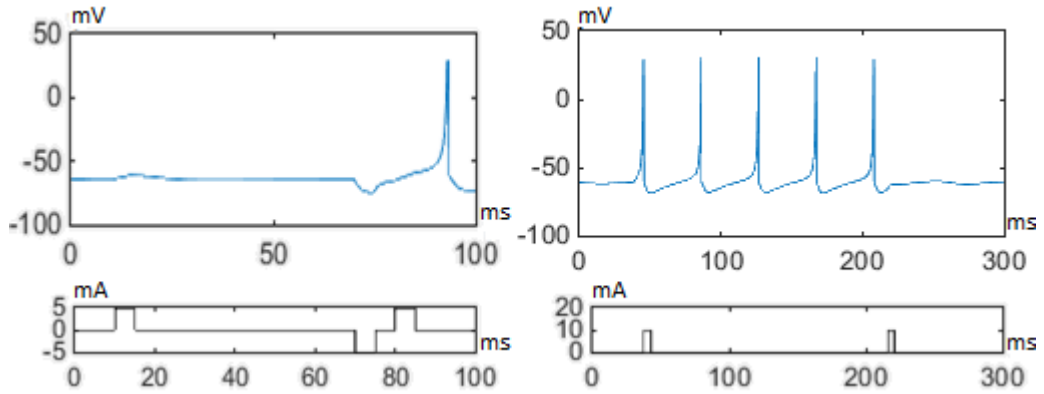
**Şekil Ek 1.7.** m) Yansıyan Vuru (Rebound Spike), n) Yansıyan Patlama (Rebound Burst)

### m) Yansıyan Vuru (Rebound Spike)

Bir nöron engelleyici bir giriş alırsa sonrasında bu davranışa karşılık haber verici bir vuru ateşlemiş olur. Çoğu vuru nöronları, kısa inhibitör girdilere yanıt olarak ateşleyebilir, böylece uyarma ve inhibisyon arasında fark oluşur. Model parametreleri:  $a=0.03$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-60$ ;  $d=4$ 'dir [33, 35, 36].

### n) Yansıyan Patlama (Rebound Burst)

Talamo-kortikal nöronları da dâhil olmak üzere bazı nöronlar inhibisyon sonrası patlamalar şeklinde ateşleyebilir. Bu patlamaların talamo-kortikal sistemdeki uyku hali salınımlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Model parametreleri:  $a=0.03$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-52$ ;  $d=0$ 'dir [33, 35, 36].



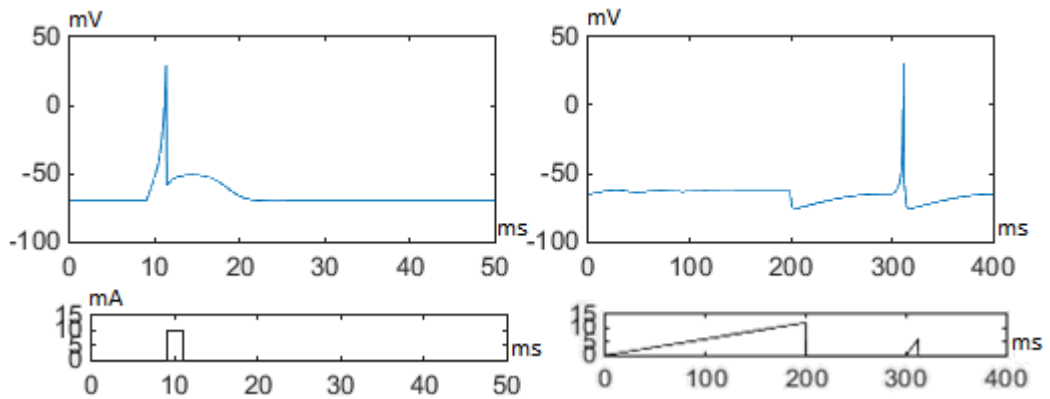
**Şekil Ek 1.8** o) Eşik Değişkenliği (Threshold Variability), p) Dinlenme ve Vuru Durumlarının kararlılığı (Bistability of Resting and Spiking States)

### o) Eşik Değişkenliği (Threshold Variability)

Biyolojik nöronların, önceki aktivitesine bağlı olarak değişken bir eşığe sahip olduğu bilinmektedir. Öncelikle bir nöron, 10 mV depolarizasyon üreten kısa süreli kızıltırıcı verici bir darbe ile uyarılır. Nöronda herhangi bir ateşleme meydana gelmez, bu alt eşik değeridir. Daha sonra kısa bir engelleyici girdi yapıp tekrar aynı 10 mV'luk bir uyarı ile uyarılırsa nöron ateşleme yapar çünkü eşik değeri inhibitörle birlikte düşürülmüş olur. Dolayısıyla, aynı 10 mV'luk depolarizasyon, önceki etkinliğe bağlı olarak alt eşik veya süper eşik olabilir. Model parametreleri:  $a=0.03$ ;  $b=0.25$ ;  $c=-60$ ;  $d=4$  [33, 35, 36].

### p) Dinlenme ve Vuru Durumlarının Kararlılığı (Bistability of Resting and Spiking States)

Bazı nöronlar, dinlenme ve tonik vuru olmak üzere iki farklı çalışma modu sergileyebilir. Eksitator veya inhibitör darbeleri modlar arasında geçiş yapabilir. Tonik yayılma modundan dinlenme moduna geçebilmek için girişin uygun bir titreşim evresine ulaşması gerekir. Böylece bilgi işleme sürecinde spike zamanlamasının önemini vurguladığına dikkat edilmelidir. Model parametreleri:  $a=0.1$ ;  $b=0.26$ ;  $c=-60$ ;  $d=0$  [33,35,36].



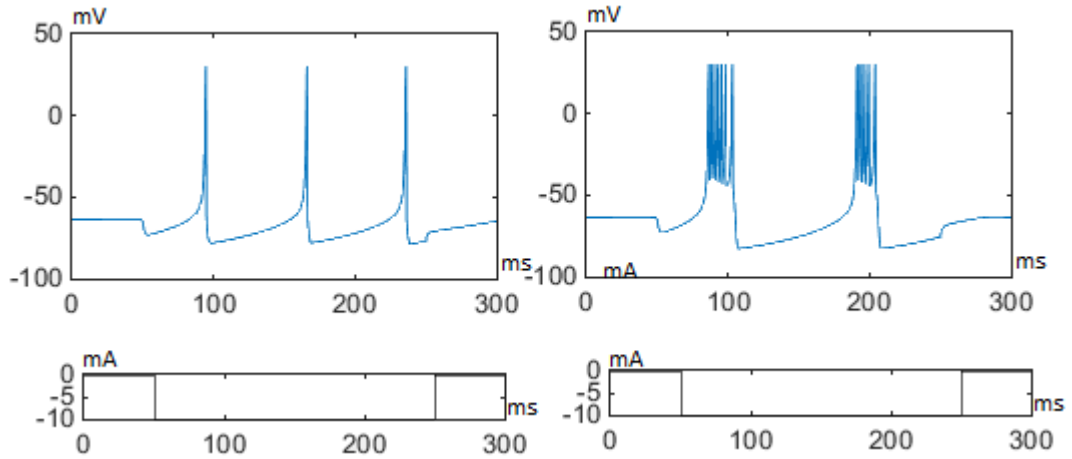
**Şekil Ek 1.9.** q) Ardıl Potansiyellerin Depolarizasyonu (Depolarizing After-Potentials), r) Uyuma (Accommodation)

### q) Ardıl Potansiyellerin Depolarizasyonu (Depolarizing After-Potentials)

Nöronda spike ateşlendikten sonra, nöronun zar potansiyeli uzatılmış bir hiperpolarizasyon sonrası şekline geçer. Bu tür uzatılmış depolarizasyon sonrası dendritik akımların etkisi, spike sırasında aktifleşmiş içe doğru yüksek akımlar veya voltaj kapılı akımlar arası bir etkileşim ile meydana gelebilir. Model parametreleri:  $a=1$ ;  $b=0.2$ ;  $c=-60$ ;  $d=-21$ 'dir [33, 35, 36].

### r) Uyma (Accommodation)

Nöronlar, kısa eş zamanlı girdilere aşırı derecede duyarlıdır, güçlü fakat yavaş yavaş artan girdiye tepki olarak ateşleme yapmayabilir. Yavaş yavaş artan rampalı girdilerde herhangi bir spike oluşmaz iken ani, keskin bir artış gösteren rampalarda spike davranışını gösterir. Model parametreleri:  $a=0.02$ ;  $b=1$ ;  $c=-55$ ;  $d=4$ 'dir [33, 35, 36].



**Şekil Ek 1.10.** s) Uyarılmış Engellemeli Vuru (Inhibition-induced Spiking), t) Uyarılmış Engellemeli Patlama (Inhibition-induced Bursting )

### s) Uyarılmış Engellemeli Vuru (İnhibition-induced Spiking)

Birçok talamo kortikal nöronun özelliklerinden biridir. Herhangi bir girdi yoksa sessizdirler fakat bir inhibitör giriş uygulandığı zaman ateşleme davranışı görülür. Model parametresi:  $a=-0.02$ ;  $b=-1$ ;  $c=-60$ ;  $d=8$  [33, 35, 36].

### t) Uyarılmış Engellemeli Patlama (İnhibition-induced Bursting )

Talamo-kortikal nöronlarının yine ilginç bir özelliğidir. Herhangi bir girdi akımı yokken sessizdirler fakat bir süre inhibitör giriş uygulandığı zaman burst davranışı görülür. Model parametresi:  $a=-0.026$ ;  $b=-1$ ;  $c=-45$ ;  $d=-2$ 'dir [33, 35, 36].

Hiçbir model yukarda tanımlanan yirmi özelliği aynı anda sergilemez. Bazı özellikler birbirinin tersidir. Örneğin, bir nöron aynı anda Integrator ve Resonator olamaz. Bununla birlikte, bu özelliklerin her birini sergilemek üzere ayarlanabilen modeller vardır. Yukarda açıkladığımız özelliklerin hepsi ayarlanabilir parametreler ile Ek 2'de ki Izhikevich modeline ait (.m file şeklindeki) kodlar çalıştırılarak elde edilmiştir. Model parametresi:  $a=-0.026$ ;  $b=-1$ ;  $c=-45$ ;  $d=-2$ 'dir [33, 35, 36].



## **EK-2 Matlab 2013b'de yazılmış HH, ML ve IZHI nöron modeli için model sabitleri ve kodlar**

### HH modeli için (.m file şeklinde çalıştırılmaya uygun) model sabitleri ve kod satırları

```
clear
gK=36; gNa=120; gL=0.3;
EK=-12; ENa=50; EL=5;
n0=0; m0=0; h0=1;
V0=-10;
TimeS=200;
time=0:0.01:TimeS;
Iext=zeros(size(time));
Iext=[time' Iext'];
I_ext(8000:20000,2)=10;
```

### ML nöron modeli için (.m file şeklinde çalıştırılmaya uygun ) model sabitleri:

```
V_Ca=120;
g_Ca=4.4;
g_K=8;
V1=-1.2;
V2=18;
V_K=-84;
V3=12;
V4=30;
fai=0.04;
V_L=-60;
g_L=2;
Cm=1;
```

### HH modeli iyon konsantrasyonları karşılaştırılması için (.m file şeklinde çalıştırılmaya uygun) model sabitleri ve kod satırları:

```
clear
gK1=36;gK2=36;gK3=36; gNa1=120; gNa2=120; gNa3=120; gL1=0.3;
gL2=0.3; gL3=0.3;
EK1=-12;EK2=-17;EK3=-22; EL1=10.613; EL2=10.613; EL3=10.613;
ENa1=115;ENa2=115;ENa3=115 ;
n0=0; m0=0; h0=1;
V0=0;
```

```
TimeS=200;  
time=0:0.01:Times;  
Iext=zeros(size(time));  
Iext=[time' Iext'];  
Iext(10:20000,2)=10;
```

ML nöron modeli iyon konsantrasyonları karşılaştırılması için (.m file şeklinde çalıştırılmaya uygun ) model sabitleri:

```
V_Ca1=120;  
V_Ca2=120;  
V_Ca3=120;  
g_Ca=4.4;  
g_K=8;  
V1=-1.2;  
V2=18;  
V_K1=-89;  
V_K2=-78;  
V_K3=-70;  
V3=12;  
V4=30;  
fai=0.04;  
V_L1=-60;  
V_L2=-60;  
V_L3=-60;  
g_L=2;  
Cm=1;
```

IZHI nöron modeli yirmi farklı nöron davranışı için (.m file şeklinde çalıştırılmaya uygun ) kod satırları:

```
clc  
clear all  
flagS = 6;  
N = 5000;  
tMax = 100;  
coeffM(1,:) = [0.02 0.20 -65 6 20 ] ; % tonik vuru  
coeffM(2,:) = [0.02 0.25 -65 6 1 ] ; % fazik vuru  
coeffM(3,:) = [0.02 0.20 -50 2 15 ] ; % tonik patlama  
coeffM(4,:) = [0.02 0.25 -55 5 6 ] ; % fazik patlama
```

```

coeffM(5,:) = [0.02  0.2  -55  4  10 ] ; % karma mod
coeffM(6,:) = [0.01  0.2  -65  8  30 ] ; % frekans uyumlu vuru
coeffM(7,:) = [0.02  -0.1  -55  6  20 ] ; % sınıf 1
coeffM(8,:) = [0.2  0.26  -65  0  20 ] ; % sınıf 2
coeffM(9,:) = [0.02  0.2  -65  6  7  ] ; % geçikmeli vuru
coeffM(10,:) = [0.05  0.26  -60  0  14 ] ; % eşik altı salınım
coeffM(11,:) = [0.1  0.26  -60 -1  14 ] ; % rezonator
coeffM(12,:) = [0.02  -0.1  -55  6  14 ] ; % integrator
coeffM(13,:) = [0.03  0.25  -60  4  14 ] ; % yansıyan vuru
coeffM(14,:) = [0.03  0.25  -52  0  14 ] ; % yansıyan ateşleme
coeffM(15,:) = [0.03  0.25  -60  4  20 ] ; % eşik değişkenliği
coeffM(16,:) = [1  1.5  -60  0 -65 ] ; % dinlenme ve vuru bisb.
coeffM(17,:) = [1  0.2  -60 -21  20 ] ; % Depolarizasyon sonrası p
coeffM(18,:) = [0.02  1  -55  4  20 ] ; % uyma
coeffM(19,:) = [-0.02 -1  -60  8  80 ] ; % uyarılmış engellemeli
coeffM(20,:) = [-0.02 -1  -45  0  80 ] ; % uyarılmış engebeli pat

```

```

a = coeffM(flagS,1);
b = coeffM(flagS,2);
c = coeffM(flagS,3);
d = coeffM(flagS,4);
I = coeffM(flagS,5);

```

```
cc(1) = 0.04; cc(2) = 5; cc(3) = 140;
```

```

t = linspace(0,tMax,N);
v = zeros(N,1); vM = zeros(N,1);
u = zeros(N,1); uM = zeros(N,1);
h = 0:0.0005:N;
Iext= zeros([length(h) 1]);
Iext([ 80000:94440 ])=5;
Iext(N/10:end) = I;
dt = t(2)-t(1);
v(1) = -65;
vM(1) = -65;
u(1) = b * v(1);
uM(1) = u(1);

```

```
for n = 1 : N-1
```

```

    v(n+1) = v(n) + dt*( cc(1)*v(n)^2 + cc(2)*v(n) + cc(3) + Iext(n) -
u(n) );
    u(n+1) = u(n) + dt*a*( b*v(n) - u(n) );
    if v(n+1) > 30;
        vM(n+1) = 30;
        v(n+1) = c;
        u(n+1) = u(n+1) + d;
    else
        vM(n+1) = v(n+1);
        uM(n+1) = u(n+1);
    end
end
end

```

```

figure(2)
set(gcf, 'units', 'normalized', 'Position', [0.3 0.32 0.32, 0.38]);
set(gca, 'fontSize', 12);
xP = t; yP = vM;
plot(xP, yP, 'b', 'lineWidth', 2);
ylabel('v_M [mV]');
grid on
set(gca, 'fontSize', 12);

```

```

figure (3)
xP = h; yP = Iext;
plot(xP, yP, 'r', 'lineWidth', 3);
xlabel('time h [ms]');
ylabel('c_5 I_{ext} [mV]');
axis([0 tMax 0 1.2*max(Iext)]);
grid on
set(gca, 'fontSize', 12);

```

### EK 3. Nöron Modelleri ve Benzetim Çalışması arasındaki ilişkinin Genel Şeması

